



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113301899 A

(43) 申请公布日 2021.08.24

(21) 申请号 201980089306.X

(22) 申请日 2019.11.18

(30) 优先权数据

62/768377 2018.11.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/061986 2019.11.18

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/102804 EN 2020.05.22

(71) 申请人 艾科尔公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 B·施瓦茨 余毅

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 王媛媛 黄希贵

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

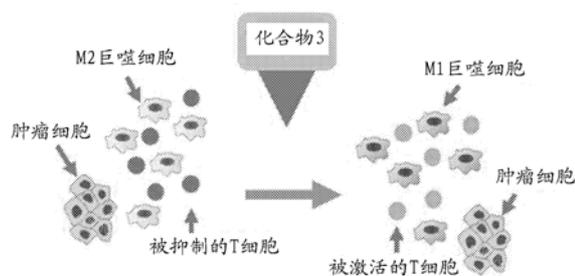
权利要求书5页 说明书116页 附图17页

(54) 发明名称

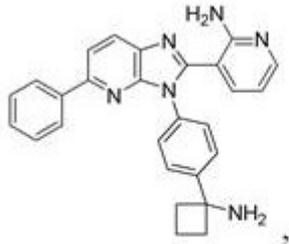
用于治疗癌症的药物组合

(57) 摘要

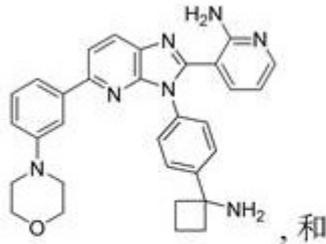
本申请涉及治疗细胞增殖性病症如癌症的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其中所述细胞增殖性病症被治疗。



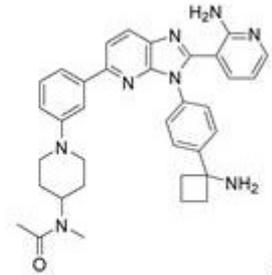
1. 一种治疗细胞增殖性病症的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的至少一种以下化合物:



化合物 1



化合物 2



化合物 3

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其中所述细胞增殖性病症被治疗。

2. 权利要求1的方法,其中所述至少一种第二治疗剂包括免疫疗法。

3. 权利要求2的方法,其中所述免疫疗法是检查点抑制剂。

4. 权利要求3的方法,其中所述检查点抑制剂是抗体。

5. 权利要求4的方法,其中所述抗体是抗-CTLA4抗体、抗-PD-1抗体、抗-PD-L1抗体、抗-A2AR抗体、抗-B7-H3抗体、抗-B7-H4抗体、抗-BTLA抗体、抗-IDO抗体、抗-KIR抗体、抗-LAG3抗体、抗-TIM3抗体或抗-VISTA (T 细胞活化的 V-结构域 Ig 抑制因子) 抗体。

6. 权利要求5的方法,其中所述抗-CTLA4抗体是伊匹单抗、替西木单抗或AGEN-1884。

7. 权利要求5的方法,其中所述抗-PD-1抗体是派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、西米普利单抗、REGN2810、AMP-224、MEDI0680、PDR001、JS001 (特瑞普利单抗)、BGB-A317 (替雷利珠单抗) 或CT-011。

8. 权利要求5的方法,其中所述抗-PD-L1抗体是阿特朱单抗、阿维单抗或德瓦鲁单抗。

9. 权利要求3的方法,其中所述检查点抑制剂是小分子化合物。

10. 权利要求9的方法,其中所述检查点抑制剂是选自表3的药剂。

11. 权利要求1的方法,其中所述至少一种第二治疗剂包括雄激素受体拮抗剂。

12. 权利要求11的方法,其中所述雄激素受体拮抗剂选自表1。

13. 权利要求11的方法,其中所述雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺。

14. 权利要求11的方法,其中所述雄激素受体拮抗剂是阿比特龙。

15. 权利要求1的方法,其中所述至少一种第二治疗剂包括雌激素受体拮抗剂。

16. 权利要求15的方法,其中所述雌激素受体拮抗剂选自表2。

17. 权利要求15的方法,其中所述雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑。

18. 权利要求15的方法,其中所述雌激素受体拮抗剂是来曲唑。

19. 权利要求15的方法,其中所述雌激素受体拮抗剂是氟维司群。

20. 权利要求1的方法,其中所述至少一种第二治疗剂包括细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂。

21. 权利要求20的方法,其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂选自表4。

22. 权利要求20的方法,其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂是帕博西尼、瑞博西

尼、吡罗西尼或玻玛西林。

23. 权利要求20的方法,其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂是帕博西尼。

24. 权利要求1的方法,其中所述至少一种第二治疗剂是聚-ADP核糖聚合酶抑制剂。

25. 权利要求24的方法,其中所述聚-ADP核糖聚合酶抑制剂选自表5。

26. 权利要求24的方法,其中所述聚-ADP核糖聚合酶抑制剂是奥拉帕尼。

27. 权利要求24的方法,其中所述聚-ADP核糖聚合酶抑制剂是他拉唑帕尼。

28. 权利要求24的方法,其中所述聚-ADP核糖聚合酶抑制剂是卢卡帕尼。

29. 权利要求24的方法,其中所述聚-ADP核糖聚合酶抑制剂是帕米帕利 (BGB-290)。

30. 权利要求1的方法,其中所述至少一种第二治疗剂包括有丝分裂抑制剂。

31. 权利要求30的方法,其中所述有丝分裂抑制剂选自表6。

32. 权利要求30的方法,其中所述有丝分裂抑制剂是紫杉醇或nab-紫杉烷。

33. 权利要求1-32中任一项的方法,包括施用其他治疗剂。

34. 权利要求33的方法,其中所述其他治疗剂是至少一种第二治疗剂。

35. 权利要求33的方法,其中所述其他治疗剂是化学治疗剂。

36. 权利要求33的方法,其中所述至少一种第二治疗剂是雌激素受体拮抗剂。

37. 权利要求36的方法,其中所述雌激素受体拮抗剂是来曲唑、阿那曲唑或氟维司群。

38. 权利要求36或37的方法,其中所述其他治疗剂是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂。

39. 权利要求38的方法,其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂是帕博西尼、吡罗西尼、瑞博西尼或玻玛西林。

40. 权利要求36-39中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病症是乳腺癌。

41. 权利要求40的方法,其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

42. 权利要求33的方法,其中所述至少一种第二治疗剂是雄激素受体拮抗剂。

43. 权利要求42的方法,其中所述雄激素受体拮抗剂是阿比特龙。

44. 权利要求42或43的方法,其中所述其他治疗剂是类固醇激素。

45. 权利要求44的方法,其中所述类固醇激素是强的松。

46. 权利要求42-45中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病症是前列腺癌。

47. 权利要求46的方法,其中所述前列腺癌是mCRPC。

48. 权利要求33的方法,其中所述至少一种第二治疗剂是有丝分裂抑制剂。

49. 权利要求48的方法,其中所述有丝分裂抑制剂是紫杉醇或nab-紫杉烷。

50. 权利要求48或49的方法,其中所述其他治疗剂是免疫治疗剂。

51. 权利要求50的方法,其中所述免疫治疗剂是抗-PD-1或抗-PD-L1抗体。

52. 权利要求51的方法,其中所述抗-PD-1抗体是替雷利珠单抗或阿特朱单抗。

53. 权利要求48-52中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病症是乳腺癌。

54. 权利要求53的方法,其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

55. 权利要求1-33中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病症是癌症。

56. 权利要求55的方法,其中所述癌症是肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肛门癌、肾癌、宫颈癌、脑癌、胃部/胃癌、头颈癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌、子宫癌、肠癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、T细胞淋巴瘤母细胞性白血病、原发性渗出性淋巴瘤、慢性髓性白血病、急性髓系白血病、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、默克尔细胞

癌、卵巢癌、腺泡状软组织肉瘤 (ASPS)、透明细胞肉瘤 (CCS)、佩吉特氏病、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胆管癌或肝细胞癌。

57. 权利要求55的方法,其中所述癌症是转移性癌症。

58. 权利要求1-33中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病征是非癌病症。

59. 权利要求58的方法,其中所述非癌病症为垂体腺瘤、利什曼病、皮肤相关过度增殖性病征、银屑病、湿疹、色素沉着过度病症、眼相关的过度增殖性病征、年龄相关性黄斑变性、单纯疱疹病毒、PIK3CA 相关的过度生长谱 (PROS)、Proteus综合征、巨指综合征、丑角样鱼鳞病、CLOVES综合征、特应性皮炎、LEOPARD综合征、系统性硬化病、脊髓小脑性共济失调1型、纤维脂肪性增生、偏侧增生-多发性脂肪过多综合征、巨脑、罕见低血糖症、Klippel-Trenaunay综合征、错构瘤、Cowden综合征或过度生长-高血糖症。

60. 权利要求1-33中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病征是与雄激素受体相关的病症。

61. 权利要求60的方法,其中所述与雄激素受体相关的病症是雄激素不敏感综合征、脊髓延髓肌肉萎缩症、雄激素性脱发、皮脂溢、良性前列腺增生或前列腺癌。

62. 权利要求61的方法,其中所述病症是前列腺癌。

63. 权利要求62的方法,其中所述前列腺癌是雄激素依赖性前列腺癌。

64. 权利要求1-33中任一项的方法,其中所述细胞增殖性病征是与雌激素受体相关的病症。

65. 权利要求64的方法,其中所述与雌激素受体相关的病症是癌症。

66. 权利要求64的方法,其中所述与雌激素受体相关的病症是雌激素依赖性癌症。

67. 权利要求64的方法,其中所述与雌激素受体相关的病症是乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌或子宫内膜癌。

68. 权利要求64的方法,其中所述与雌激素受体相关的病症是骨质疏松症、神经变性疾病、心血管疾病、胰岛素抵抗、红斑狼疮、子宫内膜异位症或肥胖症。

69. 权利要求1-33中任一项的方法,其中所述增殖性病征是与细胞周期蛋白依赖性激酶相关的病症。

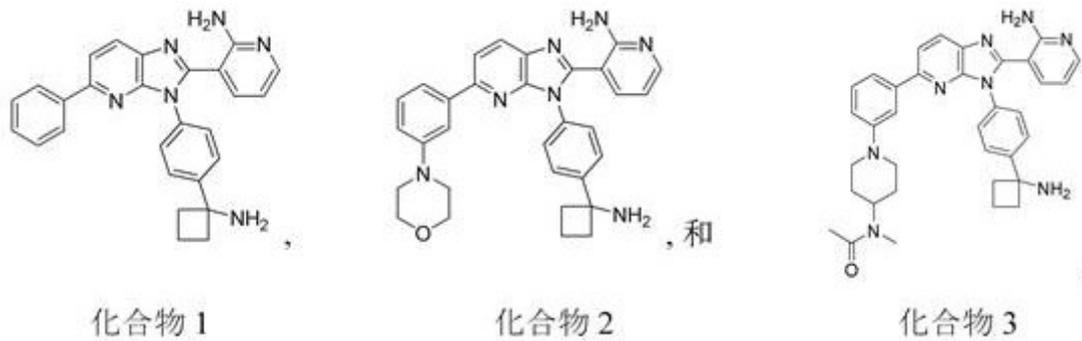


中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合在治疗或预防细胞增殖性病征中的用途。



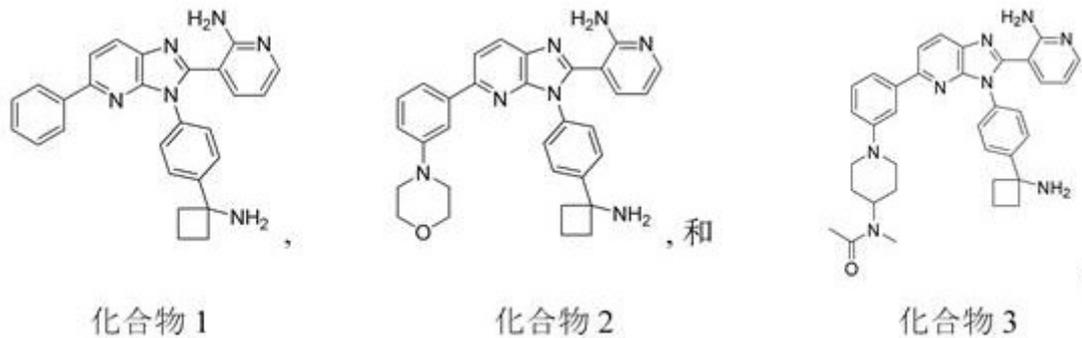
中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及其与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合在制备用于治疗或预防细胞增殖性病症的药物中的用途。

72. 以下化合物:



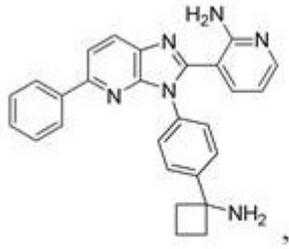
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其用于与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合治疗或预防细胞增殖性病症。

73. 以下化合物:

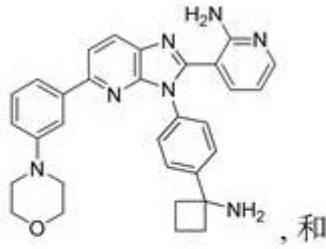


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其用于与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合而制备用于治疗或预防细胞增殖性病症的药物。

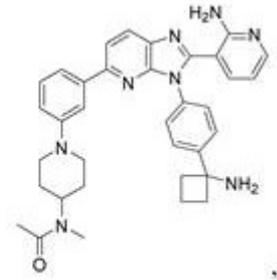
74. 药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种以下化合物:



化合物 1



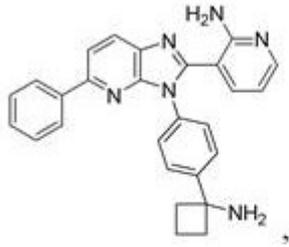
化合物 2



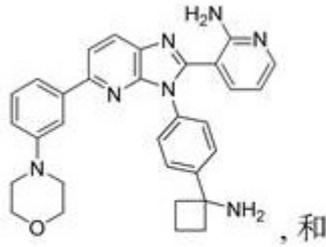
化合物 3

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

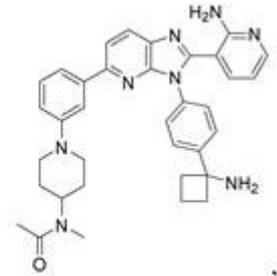
75. 试剂盒,其包含治疗有效量的至少一种以下化合物:



化合物 1



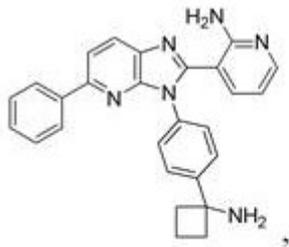
化合物 2



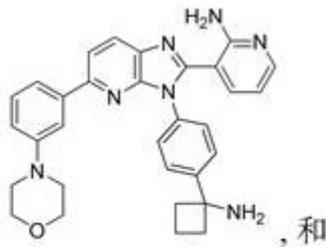
化合物 3

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

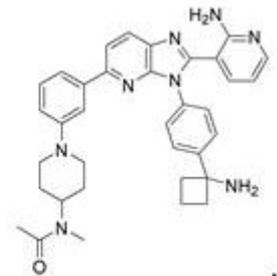
76. 药物包装,其包含治疗有效量的化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种:



化合物 1



化合物 2



化合物 3

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

用于治疗癌症的药物组合

[0001] 相关申请

本申请要求于 2018 年 11 月 16 日提交的美国申请第 62/768,377 号的优先权和权益,其内容通过引用整体并入。

[0002] 背景

在美国,癌症是死亡的第二主要原因,仅次于心脏病。尽管近年来在癌症诊断和治疗中的发展,如果癌症在早期发现,手术和放疗可以是有疗效的,但当前用于转移性疾病的药物疗法大多为保守疗法,且很少提供长期治愈。即使有进入市场的新型疗法,仍继续需要在单一疗法中或与现有药剂结合作为一线疗法和作为二线和三线疗法在治疗抗性肿瘤中有效的新型药物。

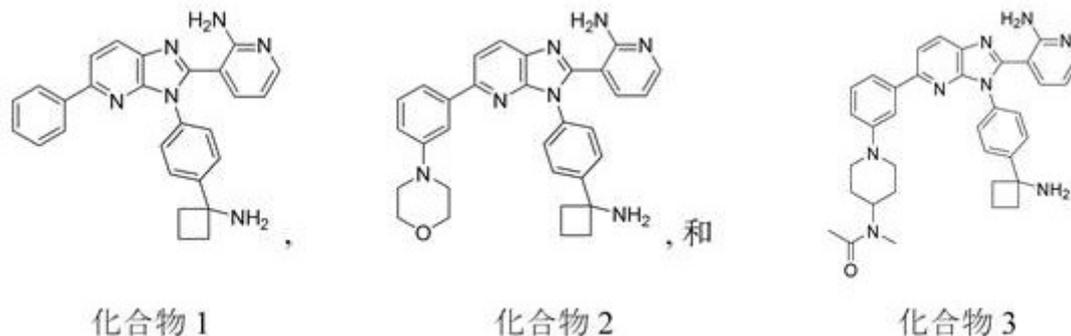
[0003] AKT蛋白家族(其成员也称为蛋白激酶B (PKB))在哺乳动物细胞信号传导中发挥重要作用。在人中,AKT家族中有三种基因: Akt1、Akt2和Akt3。这些基因编码为丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶家族成员的酶。Akt1通过抑制凋亡过程涉及到细胞存活通路。Akt1还能够诱导蛋白合成通路,并因此是导致骨骼肌肥大和一般组织生长的细胞通路中的关键信号传导蛋白。Akt2为胰岛素信号传导通路中的重要信号传导分子,并且为诱导葡萄糖转运所需。Akt3的作用不太清楚,尽管其似乎主要在脑中表达。

[0004] AKT家族通过结合和调节许多下游效应器,例如,核因子- κ B、Bcl-2家族蛋白和鼠双微体2 (MDM2) 调节细胞存活和代谢。已知Akt1在细胞周期中发挥作用。此外,激活的Akt1可使已经承受潜在诱变的影响的细胞能够增殖和存活,并因此可促成在其它基因中获得突变。Akt1还牵涉血管发生和肿瘤发展。研究已经显示Akt1缺陷增强皮肤和血管中与基质异常有关的病理血管发生和肿瘤生长。由于其可阻断凋亡,并从而促进细胞存活,Akt1为许多类型癌症中的主要因素。

[0005] 因此,存在对用于调节不同基因和信号传导通路(例如,AKT蛋白)的药物组合和方法,以及用于治疗增殖性病症(包括癌症)的方法的需求。本申请解决了这些需求。

[0006] 概述

本申请提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种以下化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0007] 本申请提供了一种试剂盒,其包含治疗有效量的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0008] 本申请提供了一种药物包装,其包含治疗有效量的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0009] 本申请提供了一种治疗或预防细胞增殖性病征的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其中所述细胞增殖性病征被治疗或预防。

[0010] 本申请提供了一种治疗或预防细胞增殖性病征的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其中所述细胞增殖性病征被治疗或预防。

[0011] 细胞增殖性病征可为AKT、PIK3CA、PTEN、雄激素受体和雌激素受体中的至少一个突变的结果。细胞增殖性病征可为癌症。癌症可为肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肛门癌、肾癌、宫颈癌、脑癌、胃部/胃癌、头颈癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌、子宫癌、肠癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、T细胞淋巴瘤母细胞性白血病、原发性渗出性淋巴瘤、慢性髓性白血病、黑色素瘤、默克尔细胞癌、卵巢癌、腺泡状软组织肉瘤(ASPS)、透明细胞肉瘤(CCS)、佩吉特氏病、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胆管癌或肝细胞癌。癌症可为子宫内膜癌、卵巢癌、原发性渗出性淋巴瘤、T细胞淋巴瘤母细胞性白血病、横纹肌肉瘤、佩吉特氏病、血管肉瘤、胰腺内分泌肿瘤、肛门鳞状细胞癌、默克尔细胞癌、激素受体阳性乳腺癌或管腔乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌、胃部/胃癌或甲状腺癌。在一些实施方案中,癌症为实体瘤。在一些实施方案中,癌症为结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、头颈癌或骨肉瘤。

[0012] 细胞增殖性病征可为非癌病况、疾病或病症。非癌病况、疾病或病症可为垂体腺瘤、利什曼病、皮肤相关过度增殖性病征、银屑病、湿疹、色素沉着过度病症、眼相关的过度增殖性病征、年龄相关性黄斑变性、单纯疱疹病毒、PIK3CA 相关的过度生长谱(PROS)、Proteus综合征、巨指综合征、丑角样鱼鳞病、CLOVES综合征、特应性皮炎、LEOPARD综合征、系统性硬化病、脊髓小脑性共济失调1型、纤维脂肪性增生(fibro adipose hyperplasia)、偏侧增生-多发性脂肪过多综合征(hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome)、巨脑、罕见低血糖症、Klippel-Trenaunay综合征、错构瘤、Cowden综合征或过度生长-高血糖症。细胞增殖性病征可为垂体腺瘤、Proteus综合征、纤维脂肪性增生、CLOVES综合征、巨指综合征、丑角样鱼鳞病、LEOPARD综合征、单纯疱疹病毒、利什曼病、银屑病、特应性皮炎、脊髓小脑性共济失调1型或系统性硬化病。

[0013] 除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有如本申请所属领域普通技术人员所通常理解的相同含义。在说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文另有清楚规定。尽管在本申请的实践或检验中可使用与本文描述那些相似或相当的方法和材料,但下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过引用结合入本文。本文引用的参考文献不被承认是所要求保护的申请的现有技术。在有矛盾的情况下,以本说明书、包括定义为准。另外,材料、方法和实施例仅为说明性的,并不意

图为限制性的。

[0014] 本申请其它特征和优点将会从下列详细描述和权利要求中显而易见。

[0015] 附图简述

图1是显示化合物3对AKT的抑制将促肿瘤M2巨噬细胞转化为抗肿瘤M1巨噬细胞，导致针对肿瘤的T细胞响应的激活的示意图。

[0016] 图2是显示在作为单一药剂或组合施用化合物3 (30 mg/kg, 给药5天和停药2天) 或抗-PD-1抗体 (10 mg/kg, 每周两次) 10天后, 携带CT-26小鼠结肠肿瘤的同基因小鼠 (BALB/cByJ) 中肿瘤体积变化的图。

[0017] 图3A是显示用阿那曲唑 (200 μ M)、化合物3 (20 nM) 或阿那曲唑和化合物3 的组合治疗后, 具有PIK3CA/R1突变的ER阳性子宫内膜癌细胞 (MFE-280; ER+, PIK3CAH1047Y) 的增强的抗增殖活性的图, 如通过相对剩余细胞所测量的。

[0018] 图3B是显示用阿那曲唑 (200 μ M)、化合物3 (50 nM) 或阿那曲唑和化合物3 的组合治疗后, 具有PIK3CA/R1突变的ER阳性子宫内膜癌细胞 (Ishikawa; ER+, PIK3R1T319fs*1&V290fs*1) 的增强的抗增殖活性的图, 如通过相对剩余细胞所测量的。

[0019] 图3C是显示用氟维司群 (10 μ M)、化合物3 (25 nM) 或氟维司群和化合物3 的组合治疗后, 具有PIK3CA/R1突变的ER阳性子宫内膜癌细胞 (MFE-280; ER+, PIK3CAH1047Y) 的增强的抗增殖活性的图, 如通过相对剩余细胞所测量的。

[0020] 图3D是显示用氟维司群 (10 μ M)、化合物3 (50 nM) 或氟维司群和化合物3 的组合治疗后, 具有PIK3CA/R1突变的ER阳性子宫内膜癌细胞 (Ishikawa; ER+, PIK3R1T319fs*1&V290fs*1) 的增强的抗增殖活性的图, 如通过相对剩余细胞所测量的。

[0021] 图4是显示用恩杂鲁胺 (20 μ M)、化合物3 (25 nM) 或恩杂鲁胺和化合物3 的组合治疗后, LNCaP 前列腺癌细胞中的雄激素受体 (AR) 和 AKT 通路抑制的增强的抗增殖活性的图, 如通过相对剩余细胞所测量的。

[0022] 图5是描绘在用恩杂鲁胺 (20 mM)、化合物3 (0.1 mM) 或恩杂鲁胺和化合物3的组合治疗后LNCaP 前列腺癌细胞中雄激素受体、pAKT (S473) 和裂解的 PARP 表达水平的变化的一系列蛋白质印迹。

[0023] 图6是显示在作为单一药剂或组合施用化合物3 (25 mg/kg, 给药5天和停药2天) 或氟维司群 (2.5 mg, 每天) 31天后, 携带具有AKTE17K突变的ER+乳腺肿瘤细胞的雌性无胸腺裸鼠 (J:NU (Foxn1tm)) 中肿瘤体积变化的图。

[0024] 图7是显示在作为单一药剂或组合施用化合物3 (25 mg/kg, 给药5天和停药2天) 或氟维司群 (2.5 mg, 平剂量 (flat dose)) 31天后, 携带具有AKTE17K突变的ER+乳腺肿瘤细胞的雌性无胸腺裸鼠 (J:NU (Foxn1tm)) 中体重变化的图。

[0025] 图8是显示在作为单一药剂、组合或三重组合施用化合物3 (25 mg/kg, 给药5天和停药2天)、氟维司群 (2.5 mg, 每天)、帕博西尼 (50 mg/kg, 每天) 31天后, 携带具有AKTE17K突变的ER+乳腺肿瘤细胞的雌性无胸腺裸鼠 (J:NU (Foxn1tm)) 中肿瘤体积变化的图。

[0026] 图9是显示在作为单一药剂、组合或三重组合施用化合物3 (25 mg/kg, 给药5天和停药2天)、氟维司群 (2.5 mg, 每天)、帕博西尼 (50 mg/kg, 每天) 31天后, 携带具有AKTE17K突变的ER+乳腺肿瘤细胞的雌性无胸腺裸鼠 (J:NU (Foxn1tm)) 中体重变化的图。

[0027] 图10A是显示用奥拉帕尼 (1 μ M)、化合物3 (1 μ M) 或奥拉帕尼和化合物3 的组

合治疗后,MDA-MB-468细胞的增强的抗增殖活性的图,如通过相对细胞生长所测量的。

[0028] 图10B是显示用他拉唑帕尼 (1 μ M)、化合物3 (1 μ M) 或他拉唑帕尼和化合物 3 的组合治疗后,MDA-MB-468细胞的增强的抗增殖活性的图,如通过相对细胞生长所测量的。

[0029] 图10C是显示用卢卡帕尼 (1 μ M)、化合物3 (1 μ M) 或卢卡帕尼和化合物 3 的组合治疗后,MDA-MB-468细胞的增强的抗增殖活性的图,如通过相对细胞生长所测量的。

[0030] 图11A是用对照媒介物温育后在治疗7天后HCC1143乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0031] 图11B是用化合物3温育后在治疗7天后HCC1143乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0032] 图11C是用奥拉帕尼温育后在治疗7天后HCC1143乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0033] 图11D是用化合物3和奥拉帕尼的组合温育后在治疗7天后HCC1143乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0034] 图11E是用对照媒介物温育后在治疗7天后 MDA-MB-231乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0035] 图11F是用化合物3温育后在治疗7天后MDA-MB-231乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0036] 图11G是用奥拉帕尼温育后在治疗7天后 MDA-MB-231乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0037] 图11H是用化合物3和奥拉帕尼的组合温育后在治疗7天后MDA-MB-231乳腺癌细胞的相差显微镜图像。

[0038] 图12是显示在作为单一药剂或组合施用化合物3 (25 mg/kg, 给药5天和停药2天) 或紫杉醇 (15 mg/kg, 每周一次) 21天后, 携带HCC1954乳腺癌细胞的雌性BALB/c裸鼠的肿瘤体积变化的图。

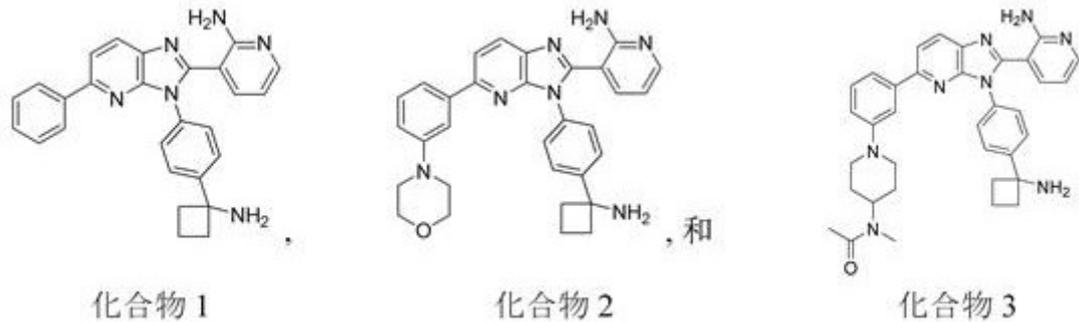
[0039] 图13是显示在作为单一药剂或组合施用化合物3 (25 mg/kg, 给药5天和停药2天) 或紫杉醇 (15 mg/kg, 每周一次) 21天后, 携带HCC1954乳腺癌细胞的雌性BALB/c裸鼠的体重变化的图。

[0040] 图14是显示在用化合物3作为乳腺癌或子宫内膜癌的单药剂治疗后显示部分响应或稳定疾病的1a期试验患者的自基线的肿瘤尺寸变化的图。

[0041] 图15A是具有PTEN C296fs*2突变的IV期ER+、PR+和HER2-乳腺癌的患者0015的乳房的基线CT扫描图像。图15B是在用化合物3治疗53天后具有PTEN C296fs*2突变的IV期ER+、PR+和HER2-乳腺癌的患者0015的乳房的CT扫描图像。

[0042] 详述

本申请涉及一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种以下化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0043] 本申请还涉及一种试剂盒,其包含治疗有效量的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0044] 本申请还涉及一种药物包装,其包含治疗有效量的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以及至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0045] 本申请的药物组合物、试剂盒或包装可用于治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征。

[0046] 在一个实施方案中,所述至少一种第二治疗剂是如本文所述的雄激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雄激素受体选自比卡鲁胺(bicalutamide)、(S)-雌马酚((S)-Equol)、氟他米特(flutamide)、galeterone、尼鲁米特(nilutamide)、PF 998425、1,1-二氯-2,2-双(4-氯苯基)乙烯、恩杂鲁胺(enzalutamide)、ARN-509 (NCT01171898)、AZD-3514 (NCT01162395)、EZN-4176 (NCT01337518)、ODM-201 (NCT01317641和NCT01429064)、TOK-001 (galeterone) (NCT00959959)、ONC1-0013B、TRC253、TAS3861、2-羟基氟他米特(2-hydroxyflutamide)、坎利酮(canrenone)、EPI-001、奥生多龙(oxendolone)、普克鲁胺(proxalutamide)、RU-58841、VAL-201、VPC-3033、阿比特龙(abiraterone)、醋酸阿比特龙和醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是选择性雄激素受体降解剂(例如,二甲基姜黄素(dimethyl curcumin) (ASC-J9)、SARD033、SARD279、UT-155、UT-34和(R)-UT-155)。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂选自表1。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是阿比特龙。

[0047] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雄激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺,以约80 mg-约240 mg(例如,约80 mg、约90 mg、约100 mg、约110 mg、约120 mg、约130 mg、约140 mg、约150 mg、约160 mg、约170 mg、约180 mg、约190 mg、约200 mg、约210 mg、约220 mg、约230 mg或约240 mg)施用。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是以约160 mg施用的恩杂鲁胺。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺,以约80 mg-约240 mg(例如,约80 mg、约90 mg、约100 mg、约110 mg、约120 mg、约130 mg、约140 mg、约150 mg、约160 mg、约170 mg、约180 mg、约190 mg、约200 mg、约210 mg、约220 mg、约230 mg或约240 mg)施用,每天一次。在一个实施方案

中,雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺,以约160 mg施用,每天一次。

[0048] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雄激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg (例如,约250 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg)施用。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是以约1000 mg施用的阿比特龙。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg (例如,约250 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是阿比特龙,以约1000 mg施用,每天一次。

[0049] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是如本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂选自它莫西芬(tamoxifen)、柠檬酸它莫西芬、ICI 182,780、MPP二盐酸盐、PHTPP、盐酸雷洛昔芬、巴多昔芬(bazedoxifene)、N-去甲基-4-羟基它莫西芬(N-desmethyl-4-hydroxy tamoxifen)、雷洛昔芬 4'-葡糖苷酸、ZK 164015、雷洛昔芬6-葡糖苷酸、消旋克罗米芬-d5-柠檬酸(rac clomiphene-d5 citrate)、氟维司群(fulvestrant)、RU 58668、它莫西芬-乙基-d5、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、恩氯米芬柠檬酸盐(enclomiphene citrate)、阿利考昔(apricoxib)、2-羟基雌二醇、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)和克罗米芬(clomiphene)。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是选择性雌激素受体降解剂(例如,氟维司群、brilanestrant、elacestrant、它莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿莫地喹、SAR439859、GDC-9545、GDC-0927、LSZ102、SRN-927、THIQ-40、ZB716、AZD9833和AZD9496)。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂选自表2。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是来曲唑。

[0050] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg-约500 mg施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约500 mg施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约250 mg-约500 mg施用,每二至四周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约250 mg-约500 mg施用,每两周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约250 mg-约500 mg施用,每四周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约250 mg施用,每二至四周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约250 mg施用,每两周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约250 mg施用,每四周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约500 mg施用,每二至四周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约500 mg施用,每两周一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是氟维司群,以约500 mg施用,每四周一次。

[0051] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是来曲唑,以约1 mg-约10 mg (例如,约1 mg、约2 mg、约2.5 mg、约5 mg、约7.5 mg或约10 mg)施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是

以约2.5 mg施用的来曲唑。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是来曲唑,以约1 mg-约10 mg(例如,约1 mg、约2 mg、约2.5 mg、约5 mg、约7.5 mg或约10 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是来曲唑,以约2.5 mg施用,每天一次。

[0052] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑,以约1 mg-约10 mg(例如,约1 mg、约1.5 mg、约2 mg、约2.5 mg、约3 mg、约3.5 mg、约4 mg、约4.5 mg, about 5 mg、约7.5 mg或约10 mg)施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑,以约1 mg施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑,以约1 mg-约10 mg(例如,约1 mg、约1.5 mg、约2 mg、约2.5 mg、约3 mg、约3.5 mg、约4 mg、约4.5 mg, about 5 mg、约7.5 mg或约10 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑,以约1 mg施用,每天一次。

[0053] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是免疫治疗剂,如免疫调节剂。在一个实施方案中,免疫疗法是如本文所述的检查点抑制剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是如本文所述的抗-PD-1抗体。在一个实施方案中,检查点抑制剂是如本文所述的抗-PD-L1抗体。在一个实施方案中,检查点抑制剂是如本文所述的抗-CTLA4抗体。在一个实施方案中,检查点抑制剂选自PD-1/PD-L1抑制剂3、BMS202、AUNP-12和PD-1/PD-L1抑制剂1。在一个实施方案中,免疫疗法是IDO/TDO抑制剂。在一个实施方案中,免疫疗法包括但不限于抗-CTLA-4抗体如伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY)和抗-PD-1抗体(Opdivo/纳武单抗(nivolumab)和Keytruda/派姆单抗(pembrolizumab))。其他免疫调节剂包括但不限于ICOS 抗体、OX-40 抗体、PD-L1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体、41BB 抗体和 GITR 抗体。在一个实施方案中,检查点抑制剂是选自表3的小分子检查点抑制剂。

[0054] CTLA-4 和 PD-1 通路是免疫响应的重要负调节因子。可用作本申请的至少一种第二治疗剂的CTLA-4和PD-1通路拮抗剂包括伊匹单抗、替西木单抗(tremelimumab)、纳武单抗、派姆单抗、CT-011、AMP -224和MDX-1106。

[0055] 如本文所用,PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂是指可用于治疗癌症的一组检查点抑制剂或免疫检查点抑制剂。示例性 PD-1 和/或 PD-L1 抑制剂包括但不限于纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(MK-3475 或 Lambrolizumab, Keytruda)、阿特朱单抗(Atezolizumab, Tecentriq)、阿维单抗(Bavencio)、德瓦鲁单抗(Durvalumab, Imfinzi)、匹地利珠单抗、REGN2810、AMP-224、AMP-514、PDR001、MEDI0680、JS001(特瑞普利单抗(Toripalimab))、BGB-A317(替雷利珠单抗(tislelizumab))、西米普利单抗、BMS-936559和CK-301。在一个实施方案中,PD-1抑制剂是替雷利珠单抗。

[0056] 抗-PD-L1抗体及其制备方法是本领域已知的。这样的对PD-L1的抗体可以是多克隆或单克隆的,和/或重组的,和/或人源化的。示例性PD-L1抗体公开于美国专利号8,217,149、8,383,796、8,552,154、9,212,224和8,779,108以及美国专利申请公开号20110280877、20140341902 和 20130045201中。其他示例性的对 PD-L1(也称为 CD274 或 B7-H1)的抗体和使用方法公开于美国专利号7,943,743、8,168,179和7,595,048; W02014055897、W02016007235; 和美国专利申请公开号20130034559 和 20150274835中。在一个实施方案中,抗-PD-L1 抗体是BMS-936559 (MDX-1105)、MPDL3280A (RG7446)、MEDI4736、TECENTRIQ™ (阿特朱单抗)、YW243.55.S70、MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736

或MSB0010718C,或包含W02013019906中描述的V_H和V_L(例如,其中的SEQ ID NO:21和24)的抗体。抗-PD-L1 抗体的实例及其制备方法也描述于W0 2010077634、W0 2007005874、W0 2011066389、W0 2013019906、W0 2010077634、美国专利号8,217,149和8,383,796,以及美国专利申请公开号2013034559中。

[0057] PD-1拮抗剂或PD-1抑制剂是指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1结合,并且优选还阻断癌细胞上表达的 PD-L2 与免疫细胞表达的 PD-1 结合的任何化学化合物或生物分子。PD-1 及其配体的替代名称或同义词包括:PD-1 的 PDCD1、PD1、CD279 和 SLEB2;PD-L1 的 PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274 和 B7-H;以及PD-L2 的 PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc 和 CD273。人 PD-1 氨基酸序列可见于 NCBI 基因座编号:NP_005009。人 PD-L1 和 PD-L2 氨基酸序列分别可见于 NCBI 基因座编号:NP_054862 和 NP_079515。

[0058] PD-1拮抗剂包括与PD-1或PD-L1特异性结合、并且优选与人PD-1或人PD-L1特异性结合的单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。mAb可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv和Fv片段。

[0059] 与人 PD-1 结合的 mAb 的实例描述于美国专利号 7,488,802、7,521,051、8,008,449、8,354,509 和 8,168,757、W0 2004004771、W0 2004072286、W0 2004056875和美国专利申请公开号20110271358中。在一个实施方案中,可用作 PD-1 拮抗剂的抗-人 PD-1 mAb 包括:MK-3475、纳武单抗、描述于W0 2008156712中的人源化抗体 h409A11、h409A16 和 h409A17、以及 AMP-514。

[0060] 在本申请的任何方面和实施方案中有用的其他PD-1拮抗剂包括与PD-1特异性结合并且优选与人PD-1特异性结合的免疫粘附素,例如含有融合到恒定区如免疫球蛋白分子的 Fc 区的PD-L1 或 PD-L2 的细胞外或 PD-1 结合部分的融合蛋白。W0 2010027827 和 W0 2011066342 中描述了特异性结合 PD-1 的免疫粘附素分子的实例。在一个实施方案中,PD-1 拮抗剂包括 AMP-224(也称为 B7-DCIg),它是 PD-L2-FC 融合蛋白并与人 PD-1 结合。

[0061] 在一个实施方案中,抗-PD-1 抗体是美国专利号 8,168,757中公开的KEYTRUDA/派姆单抗或美国专利号US 8,008,449中公开的Opdivo/纳武单抗(也称为 BMS-936558、MDX-1106 和 ONO-4538)。

[0062] 在一个实施方案中,CTLA-4拮抗剂是美国专利号6,984,720和7,605,238中描述的Yervoy (伊匹单抗)。

[0063] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用如本文所述的免疫调节剂,例如如本文所述的检查点抑制剂(例如,如本文所述的抗-PD-1 抗体、抗-PD-L1 抗体或抗-CTLA4 抗体)。在一个实施方案中,免疫调节剂是替雷利珠治疗剂,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,免疫调节剂是以约200 mg施用的替雷利珠单抗。在一个实施方案中,免疫调节剂是替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用,

每三周一次。在一个实施方案中,免疫调节剂是替雷利珠单抗,以约200 mg施用,每三周一次。

[0064] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用如本文所述的免疫调节剂,例如如本文所述的检查点抑制剂(例如,如本文所述的抗-PD-1 抗体、抗-PD-L1 抗体或抗-CTLA4 抗体)。在一个实施方案中,免疫调节剂是阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg(例如,约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg、约900 mg、约950 mg或约1000 mg)施用。在一个实施方案中,免疫调节剂是以约840 mg施用的阿特朱单抗。在一个实施方案中,免疫调节剂是阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg(例如,约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg、约900 mg、约950 mg或约1000 mg)施用,每两周一次。在一个实施方案中,免疫调节剂是阿特朱单抗,以约840 mg施用,每两周一次。

[0065] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是如本文所述的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂。在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂选自瑞博西尼(ribociclib)、帕博西尼(palbociclib)、帕博西尼 HCl、帕博西尼羟乙基磺酸盐、帕博西尼-SMCC、玻玛西林(abemaciclib)、trilaciclib、瑞博西尼、瑞博西尼 HCl、瑞博西尼琥珀酸盐、玻玛西林、trilaciclib、吡罗西尼(birocicib)、AG-012986、AG-012986、AG-024104、AG-024322、阿特波龙(alsterpaullone)、alvocidib、alvocidib HCl、AT-7519、AT-7519 HCl、AT-7519M、AZD5438、AZD-5597、BMI-1026、BMS-265246、bohemine、鸦胆苦醇、BS-181 HCl、BS-194、丁内酯I、CDK12-IN-E9、CDKI-73、CDKI-83、CR8、CVT-313、地那西利(dinaciclib)、法卓西利(fadraciclib)/CYC065、GGTI-2418、ibulocydine、IIIM-290、靛红、kenpaullone、LY83583、NG-52、NU2058、NU6102、NU6140、NVP-LCQ195、奥罗莫星(olomoucine)、ON-123300、PHA-767491 HCl、PHA-793887、purvalanol A、purvalanol B、R547、R547甲磺酸盐、RGB-286638、riviciclib HCl、RKS-262、RO-3306、roniciclib、(S)-CR8、seliciclib (Roscovitine)、SNS-032、SU-9516、TG02 (SB1317)、VMY-1-103、voruciclib和xylocydine。在一个实施方案中,CDK抑制剂选自表4。在一个实施方案中,CDK抑制剂是CDK4抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是CDK6抑制剂。在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是瑞博西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是帕博西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是吡罗西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是玻玛西林。

[0066] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的CDK抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是帕博西尼,以约75 mg-约200 mg(例如,约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg或约200 mg)施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约125 mg施用的帕博西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是帕博西尼,以约75 mg-约200 mg(例如,约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg或约200 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,CDK抑制剂是帕博西尼,以约125 mg施用,每天一次。

[0067] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的CDK抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是瑞博西尼,以约200 mg-约600 mg(例如,约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg)施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约600 mg施用的瑞博西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是瑞博西尼,以约200 mg-约600 mg(例如,约200

mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,CDK抑制剂是瑞博西尼,以约600 mg施用,每天一次。

[0068] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的CDK抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是玻玛西林,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约150 mg至约200 mg施用的玻玛西林。在一个实施方案中,CDK抑制剂是玻玛西林,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用,每天两次。在一个实施方案中,CDK抑制剂是玻玛西林,以约150 mg至约200 mg施用,每天两次。

[0069] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是如本文所述的聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂选自维利帕尼(veliparib)(ABT-888)、维利帕尼HCl、BMN-673、4-碘-3-硝基苯甲酰胺、奥拉帕尼(olaparib)(AZD2281)、卢卡帕尼(rucaparib)(PF-01367338)、卢卡帕尼樟脑磺酸盐、卢卡帕尼磷酸盐、CEP 9722、尼拉帕尼(niraparib)(MK-4827)、尼拉帕尼HCl、尼拉帕尼甲苯磺酸盐、他拉唑帕尼(talazoparib)(BMN-673)、他拉唑帕尼甲苯磺酸盐、帕米帕利(BGB-290)、帕米帕利马来酸盐、iniparib(BSI-201、SAR240550)、3-氨基苯甲酰胺(INO-1001)、ABT-767、E7016/GPI-21016、AZD2461、AIM-100、奥拉帕尼-TOPARP-A、2X-121、ICR 283、A-966492、ABT-737、西地尼布、BYK204165、BMS-536924、BGP-15 HCl、AZ9482、AZ0108、CEP-6800、CEP-8983、COH34、环己酰亚胺、E7449、EF5、GPI-15427、INCB057643、KU-0058684、L-2286、MDK34597、ME0328、NMS-P118、NU1025、NU1064、NU1085、NU6087、PARPi-FL、PD-128763、PJ-34 HCl、SV119和SW43。在一个实施方案中,PARP抑制剂选自表5。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼。在一个实施方案中,PARP抑制剂是他拉唑帕尼。在一个实施方案中,PARP抑制剂是卢卡帕尼。

[0070] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼,以约100 mg至约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用,每天两次。

[0071] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼,以约100 mg-约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼,以约100 mg至约300 mg(例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用,每天一次。

[0072] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是卢卡帕尼,以约300 mg-约600 mg(例如,约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg或约600 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是卢卡帕尼,以约300 mg-约600 mg(例如,约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约

500 mg、约550 mg或约600 mg)施用,每天两次。

[0073] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是他拉唑帕尼,以约0.25 mg -约1 mg (例如,约0.25 mg、约0.5 mg、约1 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是他拉唑帕尼,以约0.25 mg -约1 mg (例如,约0.25 mg、约0.5 mg、约1 mg)施用,每天一次。

[0074] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是如本文所述的有丝分裂抑制剂。在一个实施例中,有丝分裂抑制剂选自nab-紫杉烷 (例如,abraxane)、紫杉醇、多西他赛、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、秋水仙素、鬼臼毒素、灰黄霉素、依托泊苷、替尼泊苷、伊沙匹隆、诺考达唑、埃博霉素、喜树碱、伊立替康、拓扑替康、安吡啶或片螺素D。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂选自表6.。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉烷。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是长春花生物碱。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是秋水仙素。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是鬼臼毒素。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是灰黄霉素。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是nab-紫杉烷,例如abraxane。

[0075] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的有丝分裂抑制剂。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m² (例如,约60 mg/m²、约80 mg/m²、约100 mg/m²或约120 mg/m²)施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约80 mg/m²施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m² (例如,约60 mg/m²、约80 mg/m²、约100 mg/m²或约120 mg/m²)施用,每周一次,持续三周,然后休息一周(即不施用紫杉醇的一周)。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约80 mg/m²施用,每周一次,持续三周,然后休息一周(即不施用紫杉醇的一周)。

[0076] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的有丝分裂抑制剂。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m² (例如,约100 mg/m²、约120 mg/m²、约140 mg/m²、约160 mg/m²、约180 mg/m²、约200 mg/m²、约220 mg/m²、约240 mg/m²、约260 mg/m²、约280 mg/m²或约300 mg/m²)施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是以约260 mg/m²施用的abraxane。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m² (例如,约100 mg/m²、约120 mg/m²、约140 mg/m²、约160 mg/m²、约180 mg/m²、约200 mg/m²、约220 mg/m²、约240 mg/m²、约260 mg/m²、约280 mg/m²或约300 mg/m²)施用,每三周一次。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m² (例如,约100 mg/m²、约120 mg/m²、约140 mg/m²、约160 mg/m²、约180 mg/m²、约200 mg/m²、约220 mg/m²、约240 mg/m²、约260 mg/m²、约280 mg/m²或约300 mg/m²)施用,每周一次,持续三周,然后休息一周(即不施用abraxane的一周)。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约260 mg/m²施用,每三周一次。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²施用,每周一次,持续三周,然后休息一周。

[0077] 除了如本文所述的化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之外,本申请的药物组合物、试剂盒或包装还可以包含其他治疗剂。在一个实施方案中,其他治疗剂是如本文所述的第二治疗剂。在一个实施方案中,其他治疗剂是另外

的治疗剂,如本文所述的化学治疗剂。

[0078] 本申请提供了通过向对象施用治疗有效量的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药而在有需要的对象中治疗或预防细胞增殖性病征的方法,其中所述细胞增殖性病征被治疗或预防。

[0079] 本申请提供了通过向对象施用治疗有效量的包含化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的组合物而在有需要的对象中治疗或预防细胞增殖性病征的方法,其中所述细胞增殖性病征被治疗或预防。

[0080] 在一个实施方案中,本申请的治疗或预防方法可以包括施用其他治疗剂。在一个实施方案中,其他治疗剂是如本文所述的第二治疗剂。在一个实施方案中,其他治疗剂是另外的治疗剂,如本文所述的化学治疗剂。

[0081] 细胞增殖性病征可以是如本文所述的癌症、癌前病况或非癌症病况、疾病或病症。在一些实施方案中,细胞增殖性病征是癌症。在一些实施方案中,癌症是实体瘤。在一些实施方案中,癌症是结肠癌、前列腺癌(例如,转移性去势抵抗性前列腺癌)、子宫内膜癌、乳腺癌(例如,转移性乳腺癌、三阴性乳腺癌)、头颈癌、肛门癌或骨肉瘤。

[0082] 本申请通过组合治疗有效量的包含化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的组合物而提供在有需要的对象中治疗或预防细胞增殖性病征的组合法。

[0083] 本申请进一步提供了本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合在制备可用于治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征的药物中的用途。

[0084] 本申请进一步提供了本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合在治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征中的用途。

[0085] 本申请进一步提供了本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药在与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的组合法中治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征中的用途。

[0086] 本申请进一步提供了本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其用于治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征。

[0087] 本申请进一步提供了本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其用于制备可用于治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征的药物。

[0088] 本申请进一步提供了本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,其用于与至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的组合法,所述组合法用于治疗或预防如本文所述的细胞增殖性病征。

[0089] 在一个实施方案中,本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和

化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合靶向失调的或与增殖性病征相关的第二通路(例如,非AKT通路)的治疗剂。

[0090] 在一个实施方案中,细胞增殖性病征与如本文所述的雄激素受体相关。在一个实施方案中,与雄激素受体相关的细胞增殖性病征是前列腺癌。在一个实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。在一个实施方案中,细胞增殖性病征与如本文所述的雌激素受体相关。在一个实施方案中,与雌激素受体相关的细胞增殖性病征是乳腺癌或子宫内膜癌。在一个实施方案中,乳腺癌是转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

[0091] 在一个实施方案中,将化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与雄激素受体拮抗剂(如本文所述的那些,包括阿比特龙和恩杂鲁胺)结合,用于治疗或预防前列腺癌(如mCRPC)。

[0092] 在一个实施方案中,将化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与雌激素受体拮抗剂(如本文所述的那些,包括来曲唑、阿那曲唑和氟维司群)结合,用于治疗或预防子宫内膜癌或乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0093] 在一个实施方案中,将化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与免疫调节剂(如本文所述的那些,包括抗-PD-1 抗体)结合,用于治疗或预防结肠癌或其他癌症。

[0094] 在一个实施方案中,将化合物 1、化合物 2 和化合物 3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂(例如,CDK4/6抑制剂)(如本文所述的那些,包括帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林)结合,用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0095] 在一个实施方案中,将化合物 1、化合物 2 和化合物 3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与PARP抑制剂(如本文所述的那些,包括奥拉帕尼、他拉唑帕尼和卢卡帕尼)结合,用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0096] 在一个实施方案中,将化合物 1、化合物 2 和化合物 3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与有丝分裂抑制剂(如本文所述的那些,包括紫杉醇和nab-紫杉烷)结合,用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0097] 在一个实施方案中,将化合物 3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与雄激素受体拮抗剂(如本文所述的那些,包括阿比特龙和恩杂鲁胺)结合,用于治疗或预防前列腺癌(如mCRPC)。

[0098] 在一个实施方案中,将化合物 3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与雌激素受体拮抗剂(如本文所述的那些,包括来曲唑、阿那曲唑和氟维司群)结合,用于治疗或预防子宫内膜癌或乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0099] 在一个实施方案中,将化合物 3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与免疫调节剂(如本文所述的那些,包括抗-PD-1抗体)结合,用于治疗或预防结肠癌或其他癌症。

[0100] 在一个实施方案中,将化合物 3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂(例如,CDK4/6抑制剂)(如本文所述的那些,包括帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林)结合,用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌

或三阴性乳腺癌)。

[0101] 在一个实施方案中,将化合物 3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与PARP抑制剂(如本文所述的那些,包括奥拉帕尼、他拉唑帕尼和卢卡帕尼)结合,用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌和三阴性乳腺癌)或其他癌症。

[0102] 在一个实施方案中,将化合物 3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与有丝分裂抑制剂(如本文所述的那些,包括紫杉醇和nab-紫杉烷(例如,如abraxane))结合,用于治疗或预防乳腺癌(例如转移性乳腺癌和三阴性乳腺癌)或其他癌症。

[0103] 在一个实施方案中,本文所述的组合疗法、用途和组合可包含其他治疗剂的组合。在一个实施方案中,其他治疗剂是如本文所述的第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,其他治疗剂是另外的治疗剂,如本文所述的化学治疗剂。

[0104] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是雌激素受体拮抗剂,如本文所述的那些,包括来曲唑、阿那曲唑和氟维司群,并且其他治疗剂是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂(例如,CDK4/6抑制剂),如本文所述的那些,包括帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林。在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是氟维司群,并且其他治疗剂是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂(例如CDK4/6抑制剂),如本文所述的那些,包括帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林。在一个实施方案中,本申请提供了方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合,其包含化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;作为第二治疗剂的雌激素受体拮抗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,如本文所述的那些;和作为其他治疗剂的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂(例如,CDK4/6抑制剂)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,如本文所述的那些。在一个实施方案中,本申请提供了方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合,其包含化合物3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;作为第二治疗剂的来曲唑、阿那曲唑或氟维司群;以及作为其他治疗剂的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂(例如CDK4/6抑制剂)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,如本文所述的那些,包括帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林。在一个实施方案中,所述方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0105] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是有丝分裂抑制剂,如本文所述的那些,包括紫杉醇和nab-紫杉烷,并且其他治疗剂是免疫治疗剂,如本文所述的那些,包括检查点抑制剂,如抗-PD-1 或抗-PD-L1 抗体。在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是紫杉醇或nab-紫杉烷,并且其他治疗剂是免疫治疗剂,如本文所述的那些,包括检查点抑制剂,如抗-PD-1 或抗-PD-L1 抗体。在一个实施方案中,本申请提供了方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合,其包含化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;作为第二治疗剂的有丝分裂抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,如本文所述的那些;和作为其他治疗剂的免疫治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,如本文所述的那些。在一个实施方案中,本申请提供了方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合,其包含化合物3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;作为第二治疗剂的紫杉醇或nab-紫

杉烷;以及作为其他治疗剂的免疫治疗剂,如本文所述的那些,包括检查点抑制剂,如抗-PD-1 或抗-PD-L1 抗体。在一个实施方案中,所述方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合用于治疗或预防乳腺癌(如转移性乳腺癌或三阴性乳腺癌)。

[0106] 在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是雄激素受体拮抗剂,如本文所述的那些,包括恩杂鲁胺和阿比特龙,并且其他治疗剂是类固醇激素,如皮质类固醇,包括强的松。在一个实施方案中,至少一种第二治疗剂是阿比特龙,并且其他治疗剂是类固醇激素,如皮质类固醇,包括强的松。在一个实施方案中,本申请提供了方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合,其包含化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;作为第二治疗剂的雄激素受体拮抗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,如本文所述的那些;和作为其他治疗剂的类固醇激素,如皮质类固醇,包括强的松。在一个实施方案中,本申请提供了方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合,其包含化合物3或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;作为第二治疗剂的阿比特龙;以及作为其他治疗剂的类固醇激素,如皮质类固醇,包括强的松。在一个实施方案中,所述方法、药物组合物、试剂盒、药物包装、组合疗法、用途或组合用于治疗或预防前列腺癌(如mCRPC)。

[0107] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用强的松。在一个实施方案中,强的松以约1 mg至约10 mg(例如,约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg或约10 mg)施用。在一个实施方案中,强的松以约5 mg施用。在一个实施方案中,强的松以约1 mg至约10 mg(例如,约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg或约10 mg)施用,每天两次。在一个实施方案中,强的松以约5 mg施用,每天两次。

[0108] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用化合物1、化合物2或化合物3。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约10 mg至约150 mg(例如,约10 mg、约15 mg、约20 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg或约150 mg)施用。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约75 mg施用。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约10 mg至约150 mg(例如,约10 mg、约15 mg、约20 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg或约150 mg)施用,每天一次。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约75 mg施用,每天一次。

[0109] 如本文所使用的,“有需要的对象”为具有细胞增殖性病征的对象,或相对于一般群体具有发展细胞增殖性病征的增加了的风险的对象。有需要的对象可具有癌前病况。优选地,有需要的对象具有癌症。“对象”包括动物。动物可为任何动物,例如,鸟,如家禽;和哺乳动物,如人、灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、兔、骆驼、绵羊或猪。优选地,哺乳动物是人。

[0110] 如本文所使用的,术语“细胞增殖性病征”是指其中细胞的不受调节的或异常的生长,或二者,可导致发展不需要的病况或疾病的病况,其可为或可不为癌性的。本申请的示例性细胞增殖性病征包括其中细胞分裂被解除调控的各种病况。示例性的细胞增殖性病征包括但不限于赘生物、良性肿瘤、恶性肿瘤、癌前病况、原位肿瘤、包膜肿瘤、转移性肿瘤、液态肿瘤、实体瘤、免疫肿瘤、血液肿瘤、癌症、癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤和快速分裂的细胞。

[0111] 如本文所使用的术语“快速分裂的细胞”定义为以超过或大于在同一组织内的相

邻或并列细胞中预期或观察到的速率分裂的任何细胞。细胞增殖性病况包括癌前期或癌前病况。细胞增殖性病况包括癌症。细胞增殖性病况包括非癌病况或病症。优选地，本文提供的方法用于治疗或减轻癌症的症状。术语“癌症”包括实体瘤，以及血液肿瘤和/或恶性肿瘤。“癌前期细胞”或“癌前细胞”为显现癌前期或癌前病况的细胞增殖性病况的细胞。“癌症细胞”或“癌细胞”为显现为癌症的细胞增殖性病况的细胞。可使用任何可重现的测量方法鉴定癌细胞或癌前细胞。癌细胞或癌前细胞可通过组织样品（例如，活组织检查样品）的组织学分型或分级鉴定。癌细胞或癌前细胞可通过使用适当的分子标志物鉴定。

[0112] 示例性的非癌病况或病症包括但不限于类风湿性关节炎；炎症；自身免疫疾病；淋巴组织增殖性病况；肢端肥大症；类风湿性脊柱炎；骨关节炎；痛风；其它关节炎病况；脓毒症；脓毒性休克；内毒素性休克；革兰氏阴性脓毒症；中毒性休克综合征；哮喘症；成人呼吸窘迫综合征；慢性阻塞性肺病；慢性肺部炎症；炎症性肠病；克罗恩病；皮肤相关过度增殖性病况；银屑病；湿疹；特应性皮炎；色素沉着过度病症、眼相关的过度增殖性病况、年龄相关性黄斑变性、溃疡性结肠炎；胰腺纤维化；肝纤维化；急性和慢性肾脏疾病；肠易激综合征；热病 (pyresis)；再狭窄；脑型疟疾；中风和缺血性损伤；神经创伤；阿尔兹海默氏病；亨廷顿氏病；帕金森氏病；急性和慢性疼痛；过敏性鼻炎；过敏性结膜炎；慢性心力衰竭；急性冠脉综合征；恶病质；疟疾；麻风病；利什曼病；莱姆病；赖特综合征；急性滑膜炎；肌肉变性、滑囊炎；腱炎；腱鞘炎；椎间盘突出、破裂或脱垂综合征；骨硬化病；血栓形成；再狭窄；矽肺；肺肉瘤病；骨吸收病（如骨质疏松）；移植物抗宿主反应；纤维脂肪性增生；脊髓小脑性共济失调1型；PIK3CA 相关的过度生长谱 (PROS)；CLOVES综合征；丑角样鱼鳞病；巨指综合征；Proteus综合征 (Wiedemann综合征)；LEOPARD综合征；系统性硬化病；多发性硬化；狼疮；纤维肌痛；AIDS和其它病毒疾病如带状疱疹、单纯疱疹I或II、流感病毒和巨细胞病毒；糖尿病；偏侧增生-多发性脂肪过多综合征 (hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome)；巨脑；罕见低血糖症、Klippel-Trenaunay综合征；错构瘤；Cowden综合征；或过度生长-高血糖症。

[0113] 示例性的癌症包括但不限于肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症、AIDS相关淋巴瘤、肛门癌、肛管直肠癌、肛管癌、肛门鳞状细胞癌、血管肉瘤、阑尾癌、儿童小脑星形细胞瘤、儿童大脑星形细胞瘤、基底细胞癌、皮肤癌（非黑色素瘤）、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、泌尿膀胱癌 (urinary bladder cancer)、骨和关节癌、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑癌、脑瘤、脑干神经胶质瘤、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原发神经外胚层肿瘤 (supratentorial primitive neuroectodermal tumor)、视路和视神经胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类癌瘤；胃肠道、神经系统癌；神经系统淋巴瘤、中枢神经系统癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、慢性骨髓增生性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴瘤、蕈样真菌病、Sezary综合征、子宫内膜癌、食道癌、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃部（胃）癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞肿瘤神经胶质瘤、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞（肝脏）癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、眼癌 (ocular cancer)、胰岛细胞瘤（内分泌胰腺）、卡波西肉瘤、肾癌 (kidney cancer)、肾脏癌 (renal cancer)、肾癌 (kidney cancer)、喉癌、急性淋巴母细胞白血病、T细胞淋巴瘤母细胞性白血病、急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、毛细胞白血病、唇和口

腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、Waldenström巨球蛋白血症、髓母细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、间皮瘤、转移性鳞状颈部癌、口癌、舌癌、多发性内分泌瘤综合征、蕈样真菌病、脊髓发育不良综合征、脊髓发育不良/骨髓增生疾病、慢性髓性白血病、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增生病症、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口部癌症、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、胰腺内分泌肿瘤、鼻旁窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、胆管癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、垂体腺瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、Ewing肉瘤肿瘤家族、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫癌、子宫肉瘤、皮肤癌(非黑色素瘤)、皮肤癌(黑色素瘤)、梅克尔细胞皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃(胃部)癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管以及其它泌尿器官的移行细胞癌、妊娠滋养细胞肿瘤、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、子宫体癌、阴道癌、外阴癌和Wilms瘤。

[0114] “血液系统的细胞增殖性病症”为涉及血液系统的细胞的细胞增殖性病症。血液系统的细胞增殖性病症可包括淋巴瘤、白血病、髓系赘生物、肥大细胞赘生物、脊髓发育不良、良性单克隆丙种球蛋白病、淋巴瘤样肉芽肿病、淋巴瘤样丘疹病、真性红细胞增多症、慢性粒细胞白血病、特发性髓系化生和原发性血小板增多症。血液系统的细胞增殖性病症可包括血液系统细胞的增生、发育不良和化生。优选地，本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗选自本申请血液癌症或本申请血液细胞增殖性病症的癌症。本申请血液癌症可包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、儿童淋巴瘤以及淋巴细胞和皮肤源的淋巴瘤)、白血病(包括儿童白血病、毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、慢性髓系白血病和肥大细胞白血病)、髓系赘生物和肥大细胞赘生物。

[0115] “肺的细胞增殖性病症”为涉及肺细胞的细胞增殖性病症。肺的细胞增殖性病症可包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性病症。肺的细胞增殖性病症可包括肺癌、肺的癌前期或癌前病况、肺的良性生长或病变、和肺的恶性生长或病变以及体内除肺之外的组织及器官中的转移性病变。优选地，本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗肺癌或肺的细胞增殖性病症。肺癌可包括肺的所有形式的癌症。肺癌可包括恶性肺赘生物、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤。肺癌可包括小细胞肺癌(“SCLC”)、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、腺鳞癌和间皮瘤。肺癌可包括“瘢痕癌”、支气管肺泡癌、巨细胞癌、梭形细胞癌和大细胞神经内分泌癌。肺癌可包括具有组织学和超微结构异质性(例如，混合的细胞类型)的肺赘生物。

[0116] 肺的细胞增殖性病症可包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性病症。肺的细胞增殖性病症可包括肺癌、肺的癌前期病况。肺的细胞增殖性病症可包括肺增生、化生和发育不良。肺的细胞增殖性病症可包括石棉诱导的增生、鳞状化生和良性反应性间皮化生。肺的细胞增殖性病症可包括复层鳞状上皮替换柱状上皮和粘膜发育不良。暴露于吸入有害环境剂(如吸烟和石棉)的个体可处于发展肺细胞增殖性病症的增加了的风险中。可使个体倾向于发展肺的细胞增殖性病症的先前的肺病可包括慢性间质性肺病、坏死性肺病、硬皮病、类风湿

病、结节病、间质性肺炎、肺结核、反复肺炎、特发性肺纤维化、肉芽肿、石棉肺、纤维化肺泡炎和霍奇金病。

[0117] “结肠的细胞增殖性病症”为涉及结肠细胞的细胞增殖性病症。优选地，结肠的细胞增殖性病症为结肠癌。优选地，本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗结肠癌或结肠的细胞增殖性病症。结肠癌可包括结肠的所有形式的癌症。结肠癌可包括散发性和遗传性结肠癌。结肠癌可包括恶性结肠赘生物、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤。结肠癌可包括腺癌、鳞状细胞癌和腺鳞癌。结肠癌可与选自遗传性非息肉病性结肠直肠癌、家族腺瘤性息肉病、Gardner's综合征、Peutz-Jeghers综合征、Turcot's综合征和幼年性息肉病的遗传性综合征有关。结肠癌可由选自遗传性非息肉病性结肠直肠癌、家族腺瘤性息肉病、Gardner's综合征、Peutz-Jeghers综合征、Turcot's综合征和幼年性息肉病的遗传性综合征引起。

[0118] 结肠的细胞增殖性病症可包括影响结肠细胞的所有形式的细胞增殖性病症。结肠的细胞增殖性病症可包括结肠癌、结肠的癌前病况、结肠的腺瘤性息肉和结肠的异时病变。结肠的细胞增殖性病症可包括腺瘤。结肠的细胞增殖性病症可以以结肠的增生、化生和发育不良为特征。可使个体倾向于发展结肠的细胞增殖性病症的之前的结肠病包括之前的结肠癌。可使个体倾向于发展结肠的细胞增殖性病症的当前疾病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。结肠的细胞增殖性病症可与选自p53、*ras*、*FAP*和*DCC*的基因中的突变有关。由于选自p53、*ras*、*FAP*和*DCC*的基因中存在突变，个体可具有发展结肠的细胞增殖性病症的提高了的风险。

[0119] “胰腺的细胞增殖性病症”为涉及胰腺细胞的细胞增殖性病症。胰腺的细胞增殖性病症可包括影响胰腺细胞的所有形式的细胞增殖性病症。优选地，本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗胰腺癌或胰腺的细胞增殖性病症。胰腺的细胞增殖性病症可包括胰腺癌、胰腺的癌前期或癌前病况、胰腺增生和胰腺发育不良、胰腺的良性生长或病变和胰腺的恶性生长或病变，以及体内除胰腺以外的组织和器官的转移性病变。胰腺癌包括胰腺的所有形式的癌症。胰腺癌可包括导管腺癌、腺鳞癌、多形性巨细胞癌、粘液腺癌、破骨细胞样巨细胞癌、粘液囊腺癌、腺泡癌、未分类大细胞癌、小细胞癌、胰母细胞瘤、乳头状肿瘤、粘液囊腺瘤、乳头状囊性肿瘤和浆液囊腺瘤。胰腺癌还可包括具有组织学和超微结构异质性（例如，混合细胞类型）的胰腺赘生物。

[0120] “前列腺的细胞增殖性病症”为涉及前列腺细胞的细胞增殖性病症。前列腺的细胞增殖性病症可包括影响前列腺细胞的所有形式的细胞增殖性病症。优选地，本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗前列腺癌或前列腺的细胞增殖性病症。前列腺的细胞增殖性病症可包括前列腺癌、前列腺的癌前期或癌前病况、前列腺的良性生长或病变和前列腺的恶性生长或病变，以及体内除前列腺之外的组织和器官中的转移性病变。前列腺的细胞增殖性病症可包括前列腺增生、化生和发育不良。在一个实施方案中，前列腺癌是mCRPC。

[0121] “皮肤的细胞增殖性病症”为涉及皮肤细胞的细胞增殖性病症。皮肤的细胞增殖性病症可包括影响皮肤细胞的所有形式的细胞增殖性病症。优选地，本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗皮肤癌或皮肤的细胞增殖性病症。皮肤的细胞增殖性病症可包括皮肤的癌前期或癌前病况、皮肤的良性生长或病变、黑色素瘤、恶性黑色素瘤和其它皮肤恶性生长或病变，以及体内除皮肤之外的组织和器官的转移性病变。皮肤的细胞增殖性病症

可包括增生、化生和发育不良。

[0122] “卵巢的细胞增殖性病症”为涉及卵巢细胞的细胞增殖性病症。卵巢的细胞增殖性病症包括影响卵巢细胞的所有形式的细胞增殖性病症。优选地,本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗卵巢癌或卵巢的细胞增殖性病症。卵巢的细胞增殖性病症可包括卵巢的癌前期或癌前病况、卵巢的良性生长或病变、卵巢癌、卵巢的恶性生长或病变以及体内除卵巢之外的组织和器官中的转移性病变。卵巢的细胞增殖性病症可包括卵巢细胞增生、化生和发育不良。

[0123] “乳腺的细胞增殖性病症”为涉及乳腺细胞的细胞增殖性病症。乳腺的细胞增殖性病症可包括影响乳腺细胞的所有形式的细胞增殖性病症。优选地,本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗乳腺癌或乳腺的细胞增殖性病症。乳腺的细胞增殖性病症可包括乳腺癌、乳腺的癌前期或癌前病况、乳腺的良性生长或病变和乳腺的恶性生长或病变,以及体内除乳腺之外的组织和器官中的转移性病变。乳腺的细胞增殖性病症可包括乳腺增生、化生和发育不良。

[0124] 乳腺的细胞增殖性病症可为乳腺的癌前病况。本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗乳腺的癌前病况。乳腺的癌前病况可包括乳腺的非典型增生、原位导管癌(DCIS)、导管内癌、原位小叶癌(LCIS)、小叶瘤形成,和0阶段或0级乳腺生长或病变(例如,0阶段或0级乳腺癌或原位癌)。乳腺的癌前病况可根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer)(AJCC)承认的TNM分类方案分阶段,其中原发性肿瘤(T)被指定为阶段T0或Tis;并且其中局部淋巴结(N)被指定为阶段N0;并且其中远端转移(M)被指定为阶段M0。

[0125] 乳腺的细胞增殖性病症可为乳腺癌。优选地,本申请的组合、组合物、试剂盒和包装可用于治疗乳腺癌。乳腺癌包括乳腺的所有形式的癌症。乳腺癌可包括原发性上皮乳腺癌。乳腺癌可包括其中乳腺通过其它肿瘤例如淋巴瘤、肉瘤或黑色素瘤牵涉在内的癌症。乳腺癌可包括乳腺的癌、乳腺的导管癌、乳腺的小叶癌、乳腺的未分化癌、乳腺的叶状囊性肉瘤、乳腺的血管肉瘤和乳腺的原发性淋巴瘤。乳腺癌可包括阶段I、II、IIIA、IIIB、IIIC和IV乳腺癌。乳腺的导管癌可包括侵袭性癌、管内组分占优势的侵袭性原位癌、炎症性乳腺癌和具有选自粉刺、粘液(胶体)、髓质、具有淋巴浸润的髓质、乳突、硬癌和管状的组织学类型的乳腺导管癌。乳腺的小叶癌可包括原位组分占优势的侵袭性小叶癌、侵袭性小叶癌和浸润性小叶癌。乳腺癌可包括佩吉特氏病、乳房外佩吉特氏病、具有导管内癌的佩吉特氏病和具有侵袭性导管癌的佩吉特氏病。乳腺癌可包括具有组织学和超微结构异质性(例如,混合的细胞类型)的乳腺赘生物。乳腺癌可分类为基底样、腔A、腔B、ERBB2/Her2+或正常乳腺样分子亚型或三阴性乳腺癌(Her2 阴性/ER 阴性)。在一些实施方案中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0126] 优选地,本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可用于治疗乳腺癌。待治疗的乳腺癌可包括家族性乳腺癌。待治疗的乳腺癌可包括散发性乳腺癌。待治疗的乳腺癌可在男性对象中出现。待治疗的乳腺癌可在女性对象中出现。待治疗的乳腺癌可在绝经前的女性对象或绝经后的女性对象中出现。待治疗的乳腺癌可在等于或大于30岁的对象、或小于30岁的对象中出现。待治疗的乳腺癌在等于或大于50岁的对象、或小于50岁的对象中出现。待治疗的乳腺癌可在等于或大于70岁的对象、或小于70岁的对象中出

现。

[0127] 可将待治疗的乳腺癌分型以鉴定BRCA1、BRCA2或p53中的家族或自发突变。待治疗的乳腺癌可分型为具有HER2/neu基因扩增、过表达HER2/neu或具有低、中间或高水平HER2/neu表达。待治疗的乳腺癌可对于选自雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)、人表皮生长因子受体-2、Ki-67、CA15-3、CA 27-29和c-Met的标志物分型。待治疗的乳腺癌可分型为ER未知、富含ER或缺乏ER。待治疗的乳腺癌可分型为ER阴性或ER阳性。乳腺癌的ER分型可通过任何可重现的方法进行。乳腺癌的ER分型可如Onkologie 27: 175-179 (2004)中所阐述的进行。待治疗的乳腺癌可分型为PR未知、富含PR或缺乏PR。待治疗的乳腺癌可分型为PR阴性或PR阳性。待治疗的乳腺癌可分型为受体阳性或受体阴性。待治疗的乳腺癌可分型为与CA 15-3或CA 27-29或二者的提高的血液水平有关。

[0128] 待治疗的乳腺癌可包括局部乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可包括与阴性前哨淋巴结(SLN)活组织检查有关的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可包括与阳性前哨淋巴结(SLN)活组织检查有关的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可包括与一个或多个阳性腋淋巴结有关的乳腺肿瘤,其中腋淋巴结已经通过任何适用的方法分阶段。待治疗的乳腺癌可包括已经分型为具有结节阴性状态(例如,结节-阴性)或结节阳性状态(例如,结节-阳性)的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可包括已经转移至体内其它部位的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可分类为已经转移至选自骨、肺、肝或脑的部位。待治疗的乳腺癌可根据选自转移性、局限性、区域、局部区域、局部晚期、远端、多中心、双向、同侧、对侧、最新诊断的、复发和不宜手术的特征分类。

[0129] 待治疗的癌症可根据美国癌症联合会(AJCC) TNM分类系统分阶段,其中将肿瘤(T)指定为阶段TX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c或T4d;并且其中将区域淋巴结(N)指定为阶段NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b或N3c;并且其中将远端转移(M)可指定为阶段MX、M0或M1。待治疗的癌症可根据美国癌症联合会(AJCC)分类分阶段为阶段I、阶段IIA、阶段IIB、阶段IIIA、阶段IIIB、阶段IIIC或阶段IV。待治疗的癌症可根据AJCC分类指定等级为等级GX(例如,不能评估的等级)、等级1、等级2、等级3或等级4。待治疗的癌症可根据AJCC病理学分类(pN)分阶段为pNX、pN0、PN0(I-)、PN0(I+)、PN0(mol-)、PN0(mol+)、PN1、PN1(mi)、PN1a、PN1b、PN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b或pN3c。

[0130] 待治疗的癌症可包括经测定直径小于或等于约2厘米的肿瘤。待治疗的癌症可包括经测定直径约2至约5厘米的肿瘤。待治疗的癌症可包括经测定直径大于或等于约3厘米的肿瘤。待治疗的癌症可包括经测定直径大于5厘米的肿瘤。待治疗的癌症可通过显微形貌分类为分化良好的、中度分化的、低分化的或未分化的。待治疗的癌症可通过关于有丝分裂计数(例如,细胞分裂的量)或核多态性(例如,细胞的变化)的显微形貌分类。待治疗的癌症可通过显微形貌分类为与坏死区(例如,濒死或变性细胞区)有关。待治疗的癌症可分类为具有异常核型、具有异常染色体数目或具有一个或多个外观异常的染色体。待治疗的癌症可分类为非整倍体、三倍体、四倍体,或具有改变的倍数性。待治疗的癌症可分类为具有染色体易位,或整个染色体缺失或重复,或染色体部分的缺失、重复或扩增的区域。

[0131] 待治疗的癌症可通过DNA细胞计量术、流式细胞计量术或图像细胞计量术评估。待治疗的癌症可分型为具有10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的细胞在细胞分裂的合成阶段(例如,在细胞分裂的S期)。待治疗的癌症可分型为具有低S期分数或高S期分数。

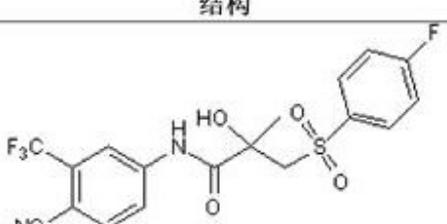
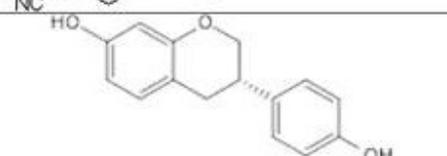
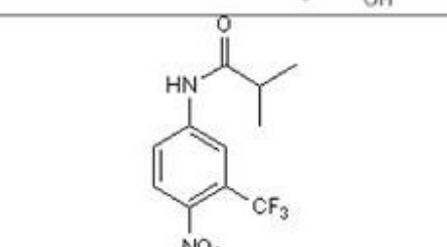
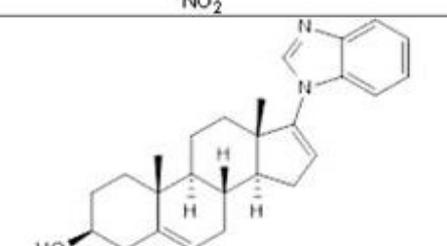
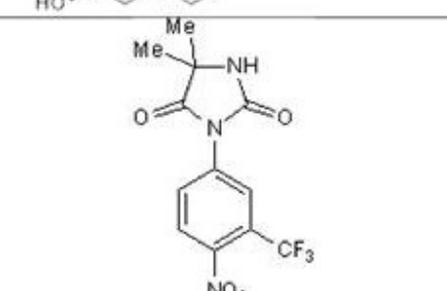
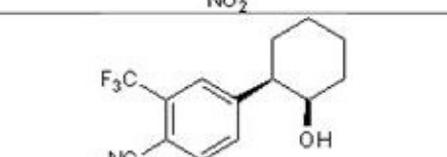
[0132] “与雄激素受体相关的病症”包括其中雄激素受体在疾病或病症的发生/起始和/

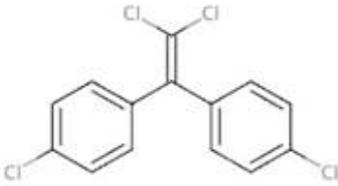
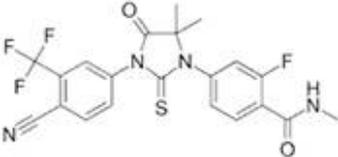
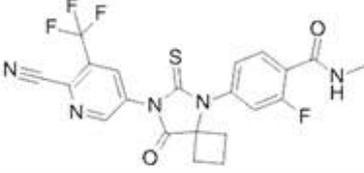
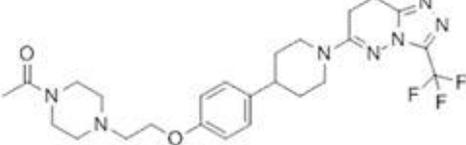
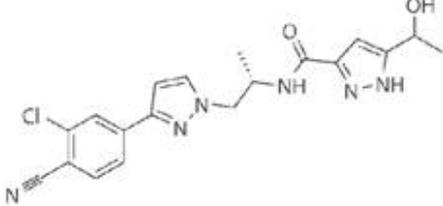
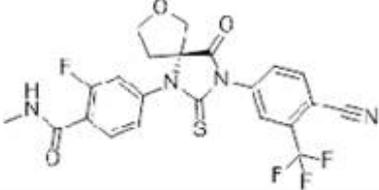
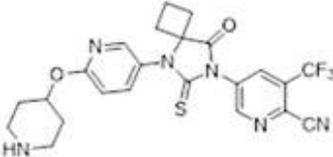
或发展中起作用的疾病和病症。在一些实施方案中,疾病或病症起因于雄激素受体的过度表达,导致与健康细胞中的水平相比患病细胞中雄激素受体的水平升高,或起因于雄激素受体的高活性或低活性。升高的雄激素受体水平可以起因于但不限于雄激素受体的过度表达、雄激素受体的高活性或低活性、雄激素受体的突变和雄激素信号传导通路的失调。在一个实施方案中,“与雄激素受体相关的病症”是与雄激素受体相关的癌症。在一个实施方案中,与雄激素受体相关的癌症是前列腺癌,例如mCRPC。

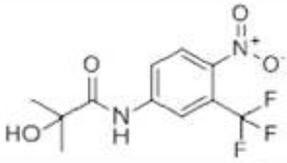
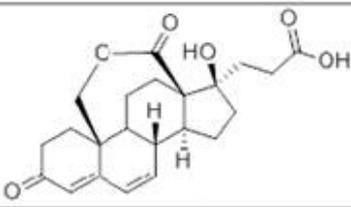
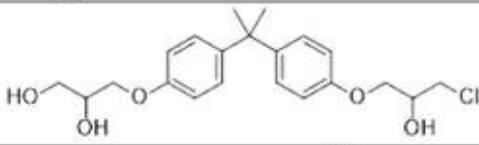
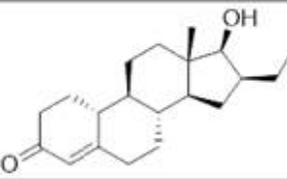
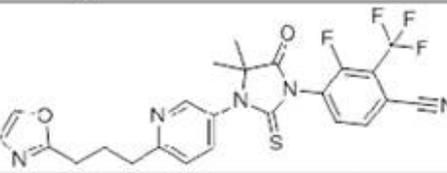
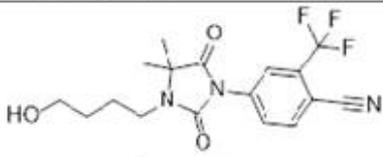
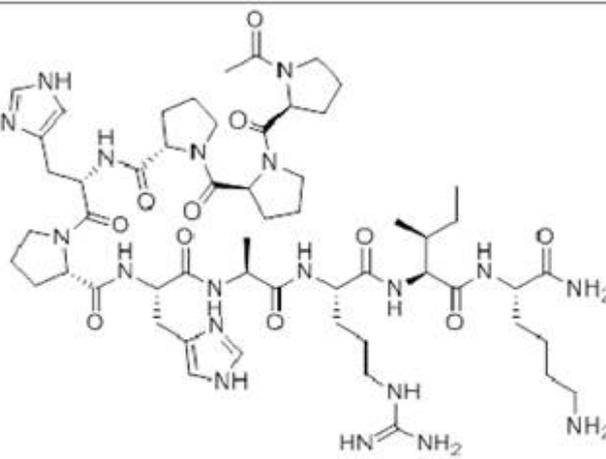
[0133] 如本文所用,“雄激素受体拮抗剂”是抑制或降低雄激素受体的表达、抑制雄激素受体的活性、阻断雄激素受体的雄激素结合位点或防止配体与雄激素受体结合的治疗剂。

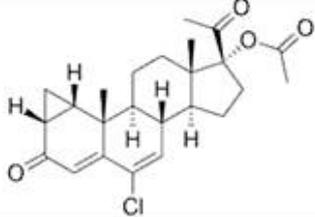
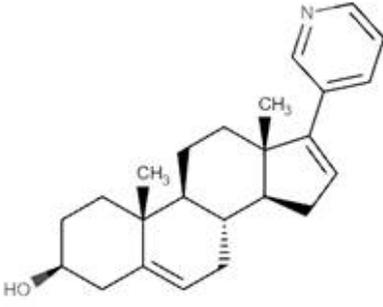
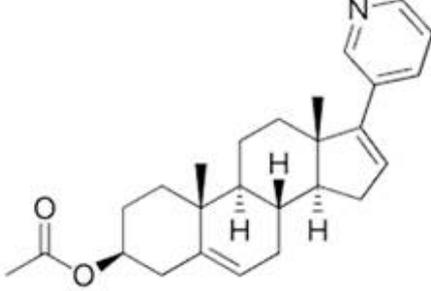
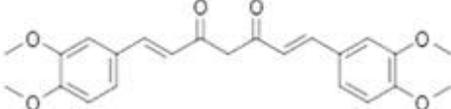
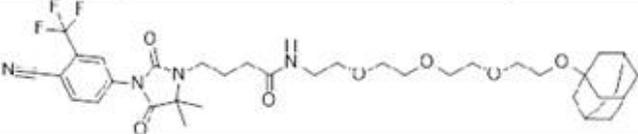
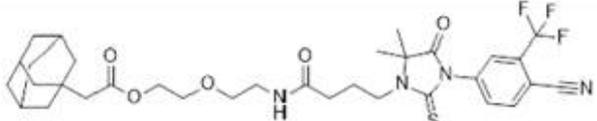
[0134] 在一个实施方案中,本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合雄激素受体拮抗剂,以治疗或预防与雄激素受体相关的细胞增殖性病症。雄激素受体拮抗剂可包括但不限于比卡鲁胺、(S)-雌马酚、氟他米特、galeterone、尼鲁米特、PF 998425、1,1-二氯-2,2-双(4-氯苯基)乙烯、恩杂鲁胺、ARN-509 (NCT01171898)、AZD-3514 (NCT01162395)、EZN-4176 (NCT01337518)、ODM-201 (NCT01317641 和 NCT01429064)、TOK-001 (galeterone) (NCT00959959)、ONC1-0013B、TRC253、TAS3861、2-羟基氟他米特、坎利酮、EPI-001、奥生多龙、普克鲁胺、RU-58841、VAL-201、VPC-3033、阿比特龙、醋酸阿比特龙和醋酸环丙孕酮。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是选择性雄激素受体降解剂(例如,二甲基姜黄素(ASC-J9)、SARD033、SARD279、UT-155、UT-34和(R)-UT-155)。

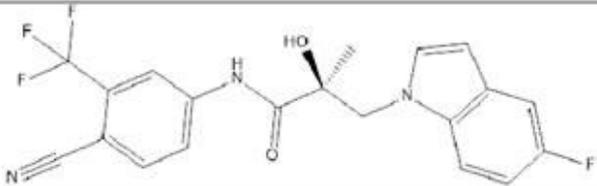
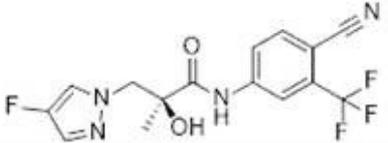
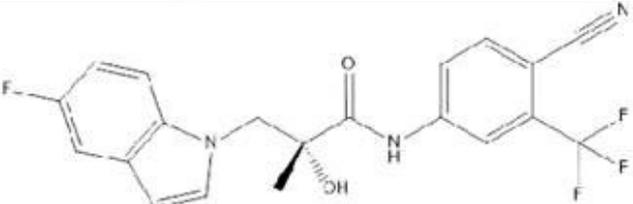
表 1: 示例性雄激素受体拮抗剂

名称	结构	CAS
比卡鲁胺		90357-06-5
(S)-雌马酚		531-95-3
氟他米特		13311-84-7
Galeterone		851983-85-2
尼鲁米特		63612-50-0
PF 998425		1076225-27-8

<p>1,1-二氯-2,2-双 (4-氯苯基)乙烯</p>		<p>72-55-9</p>
<p>恩杂鲁胺</p>		<p>915087-33-1</p>
<p>ARN-509 (NCT01171898)</p>		
<p>AZD-3514 (NCT01162395)</p>		<p>1240299-33-5</p>
<p>ODM-201 (NCT01317641 和 NCT01429064)</p>		
<p>ONC1-0013B</p>		
<p>TRC253</p>		

2-羟基氟他米特		52806-53-8
坎利酮		976-71-6
EPI-001		227947-06-0
奥生多龙		33765-68-3
普克鲁胺		1398046-21-3
RU-58841		154992-24-2
VAL-201		957791-38-7

VPC-3033		110763-24-1
醋酸环丙孕酮		427-51-0
阿比特龙		154229-19-3
醋酸阿比特龙		154229-18-2
二甲基姜黄素 (ASC-J9)		52328-98-0
SARD033		
SARD279		

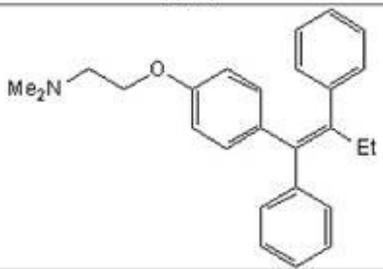
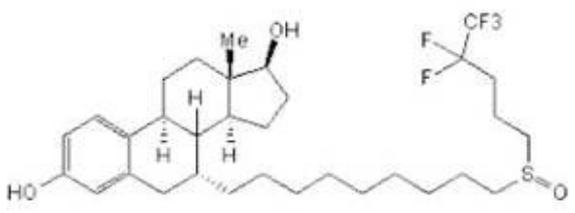
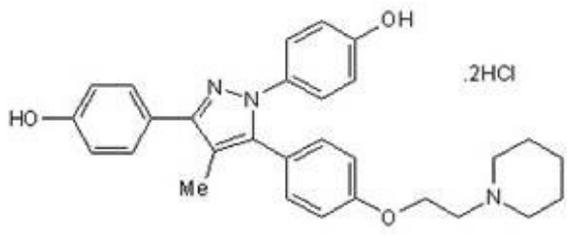
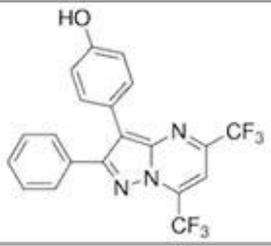
UT-155		2031161-35-8
UT-34		2168525-92-4
(R)-UT-155		2031161-54-1

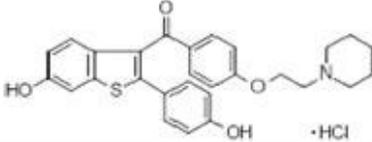
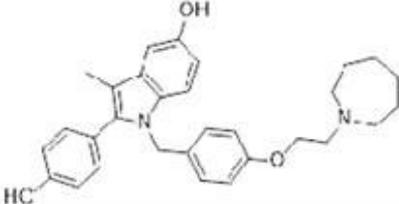
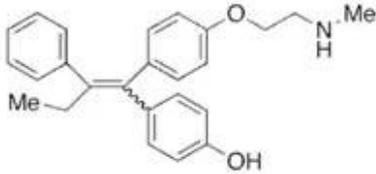
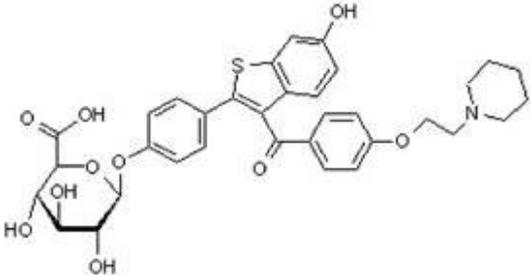
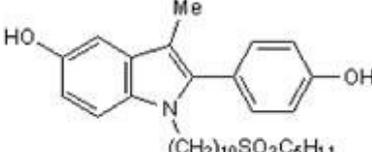
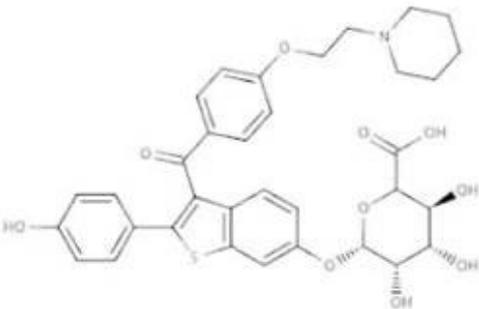
[0135] “与雌激素受体相关的病症”包括其中雌激素受体在疾病或病症的发生/起始和/或发展中起作用的疾病和病症。在一些实施方案中,疾病或病症起因于雌激素受体的过度表达,导致与健康细胞中的水平相比患病细胞中雌激素受体的水平升高,或起因于雌激素受体的高活性或低活性。雌激素受体水平升高可能起因于但不限于雌激素受体的过度表达、雌激素受体的高活性或低活性、雌激素受体的突变以及雌激素信号传导通路的失调。在一个实施方案中,“与雌激素受体相关的病症”是与雌激素受体相关的癌症。在一个实施方案中,与雌激素受体相关的癌症是乳腺癌(例如,转移性乳腺癌和三阴性乳腺癌)或子宫内膜癌。

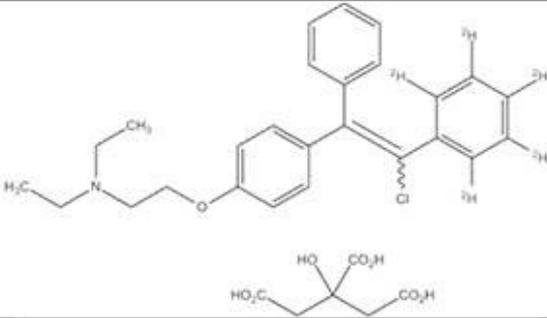
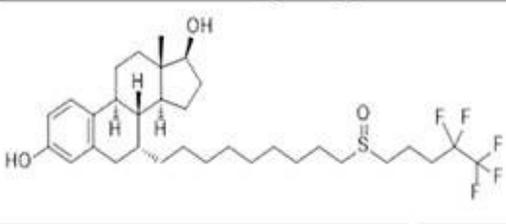
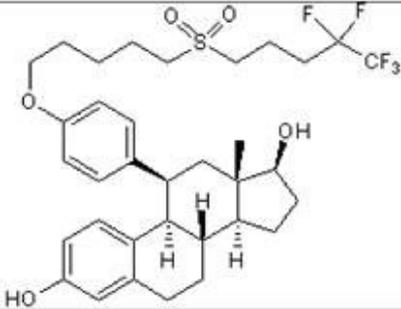
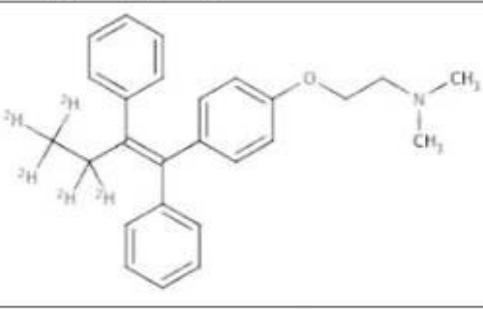
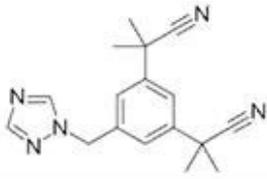
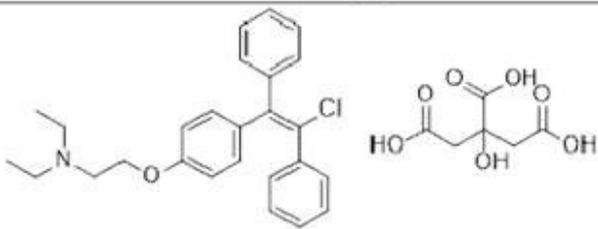
[0136] 如本文所用,“雌激素受体拮抗剂”是抑制或降低雌激素受体的表达、抑制雌激素受体的活性、阻断雌激素受体的雌激素结合位点并防止配体与雌激素受体结合的治疗剂。

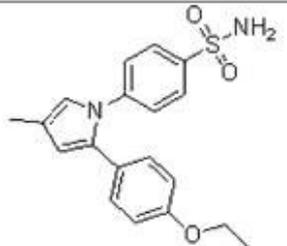
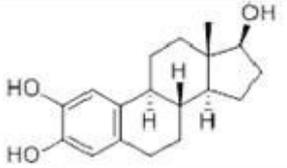
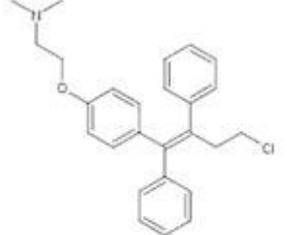
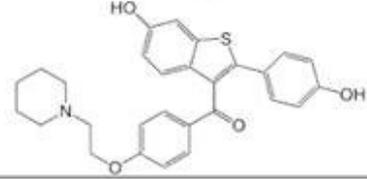
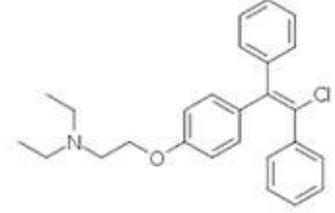
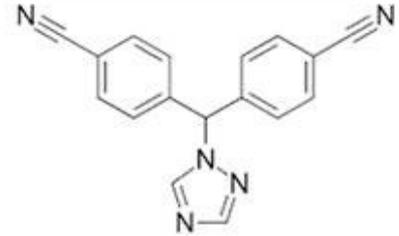
[0137] 在一个实施方案中,本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合雌激素受体拮抗剂,以治疗或预防与雌激素受体相关的增殖性病症。雌激素受体拮抗剂可包括但不限于它莫西芬、柠檬酸它莫西芬、ICI 182,780、MPP二盐酸盐、PHTPP、盐酸雷洛昔芬、巴多昔芬、N-去甲基-4-羟基它莫西芬、雷洛昔芬4'-葡糖苷酸、ZK 164015、雷洛昔芬6-葡糖苷酸、消旋克罗米芬-d5-柠檬酸、氟维司群、RU 58668、它莫西芬-乙基-d5、阿那曲唑、恩氯米芬柠檬酸盐、阿利考昔、2-羟基雌二醇、托瑞米芬、雷洛昔芬、来曲唑和克罗米芬。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是选择性雌激素受体降解剂(例如,氟维司群、brilanestrant、elacestrant、它莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿莫地喹、SAR439859、GDC-9545、GDC-0927、LSZ102、SRN-927、THIQ-40、ZB716、AZD9833和AZD9496)。

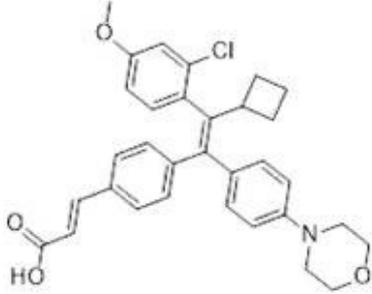
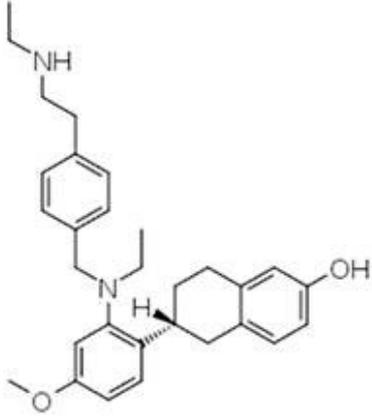
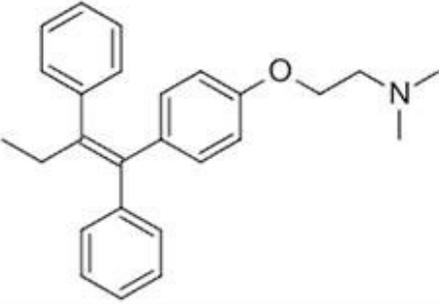
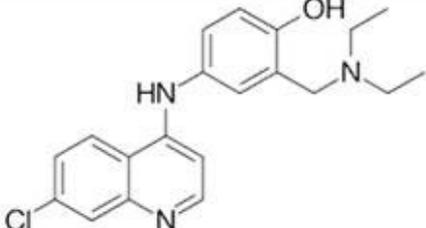
表 2: 示例性雌激素受体拮抗剂

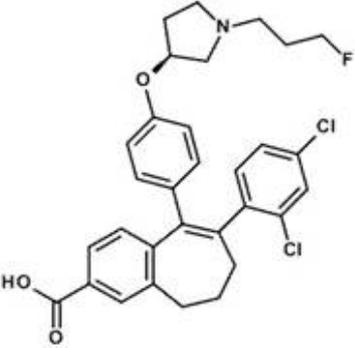
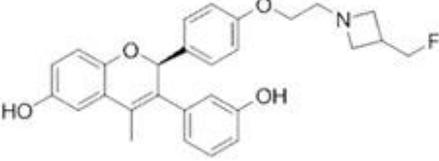
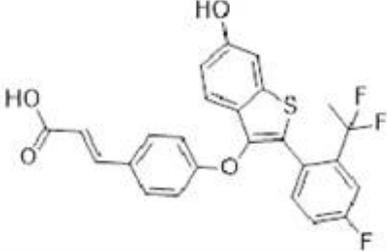
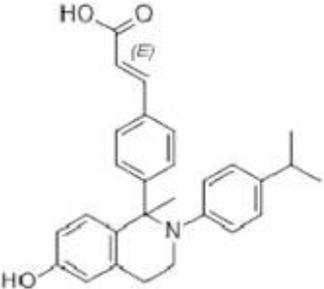
名称	结构	CAS
柠檬酸它莫西芬		54965-24-1
ICI 182,780		129453-61-8
MPP 二盐酸盐		289726-02-9
PHTPP		805239-56-9

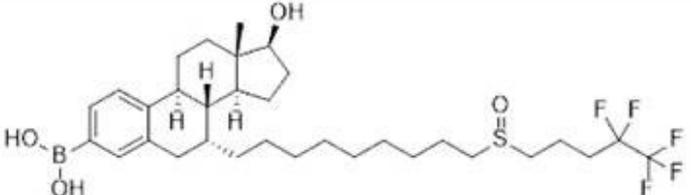
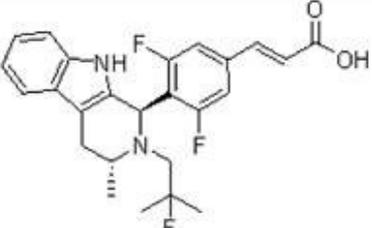
盐酸雷洛昔芬		82640-04-8
巴多昔芬		198481-32-2
N-去甲基-4-羟基它莫西芬		110025-28-0
雷洛昔芬 4'-葡糖苷酸		182507-22-8
ZK 164015		177583-70-9
雷洛昔芬 6-葡糖苷酸		174264-50-7

消旋克罗米芬-d5-柠檬酸		1217200-17-3
氟维司群		129453-61-8
RU 58668		151555-47-4
它莫西芬-乙基-d5		157698-32-3
阿那曲唑		120511-73-1
恩氯米芬柠檬酸盐		7599-79-3

阿利考昔		197904-84-0
2-羟基雌二醇		362-05-0
托瑞米芬		89778-26-7
雷洛昔芬		84449-90-1
克罗米芬		911-45-5
来曲唑		112809-51-5

Brilanestrant	 <p>The chemical structure of Brilanestrant features a central carbon atom double-bonded to a cyclobutane ring and single-bonded to a 4-(4-chloro-3-methoxyphenyl)but-3-en-2-ylidene group and a 4-(4-morpholinophenyl)but-3-en-2-ylidene group. The 4-(4-morpholinophenyl)but-3-en-2-ylidene group is further substituted with a propenoic acid side chain.</p>	
Elacestrant	 <p>The chemical structure of Elacestrant consists of a 6-methoxyphenyl ring attached to a nitrogen atom, which is also bonded to an ethyl group and a propylamino group. This nitrogen atom is further connected to a decalin system, specifically at the 1-position, which has a hydroxyl group at the 4-position.</p>	722533-56-4
它莫西芬	 <p>The chemical structure of Itamoxifen is a chiral molecule with a central carbon atom double-bonded to a phenyl ring and single-bonded to an ethyl group, a phenyl ring, and a 4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl group.</p>	10540-29-1
阿莫地喹	 <p>The chemical structure of Amodequin features a quinoline ring system with a chlorine atom at the 6-position and an amino group at the 8-position. The amino group is substituted with a 4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenyl group.</p>	86-42-0

SAR439859		
GDC-0927 (SRN-927)		1642297-01-5
LSZ102		2135600-76-7
THIQ-40		1799430-91-3

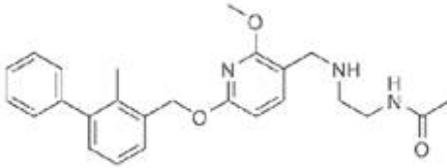
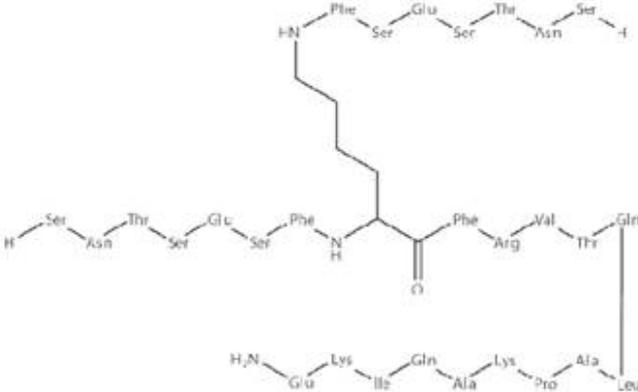
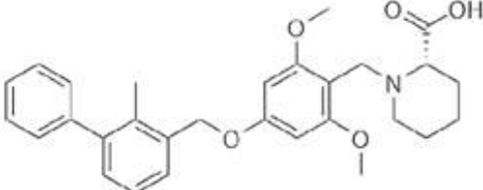
ZB716		1853279-29-4
AZD9496		1639042-08-2

[0138] 在一个实施方案中,本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合免疫疗法。在一个实施方案中,免疫疗法包括检查点抑制剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂包括抗体。在一个实施方案中,检查点抑制剂包括但不限于抗-CTLA4抗体、抗-PD-1抗体、抗-PD-L1抗体、抗-A2AR抗体、抗-B7-H3抗体、抗-B7-H4抗体、抗-BTLA抗体、抗-ICOS抗体、抗-OX-40抗体、抗-41BB抗体、抗-BITR抗体、抗-IDO抗体、抗-KIR抗体、抗-LAG3抗体、抗-TIM3抗体和抗-VISTA (T 细胞活化的 V结构域 Ig 抑制因子) 抗体。

[0139] 抗-CTLA4抗体可以包括但不限于伊匹单抗、替西木单抗和AGEN-1884。抗-PD-1抗体包括但不限于派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、西米普利单抗、REGN2810、AMP-224、MEDI0680、PDR001、MK-3475、YW243.55.S70、AMP-514、h409A11、h409A16、h409A17和CT-001。抗-PD-L1抗体可以包括但不限于阿特朱单抗、阿维单抗、替雷利珠单抗、BMS-936559 (MDX-1105)、MPDL3280A (RG7446)、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、MSB0010718C、CK-301、JS001 (特瑞普利单抗)、BGB-A317 (替雷利珠单抗) 和德瓦鲁单抗。抗-CD137抗体可以包括但不限于乌瑞芦单抗 (urelumab)。抗-B7-H3抗体可以包括但不限于MGA271。抗-KIR抗体可以包括但不限于利瑞鲁单抗 (Lirilumab)。抗-LAG3抗体可以包括但不限于BMS-986016。

[0140] 在一个实施方案中,检查点抑制剂可以包括小分子化合物或肽分子。PD-1和PD1-1的小分子抑制剂可以包括但不限于PD-1/PD-L1抑制剂3、BMS202、AUNP-12和PD-1/PD-L1抑制剂1。在一个实施方案中,免疫疗法是IDO/TDO 抑制剂。在一个实施方案中,免疫疗法包括但不限于抗-CTLA-4抗体,如伊匹单抗 (YERVOY) 和抗-PD-1抗体 (Opdivo/纳武单抗和Keytruda/派姆单抗)。其他免疫调节剂包括但不限于 ICOS 抗体、OX-40 抗体、PD-L1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体、41BB 抗体和 GITR 抗体。

表 3: 示例性 PD-1/PDL1 小分子检查点抑制剂

名称	结构	CAS
BMS202		1675203-84-5
AUNP-12		1353563-85-5
PD-1/PD-L1 抑制剂 1		1675201-83-8

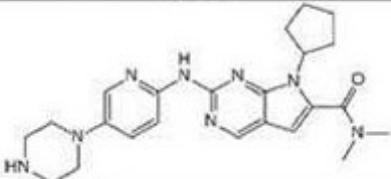
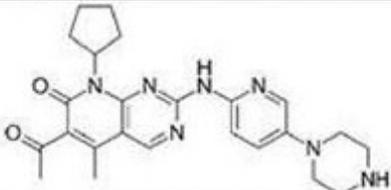
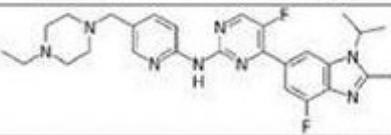
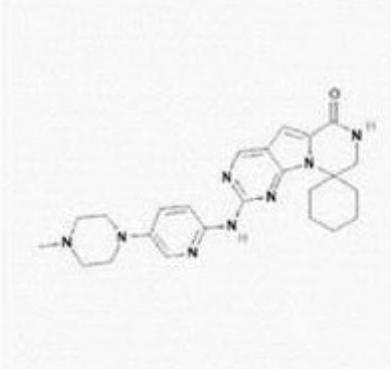
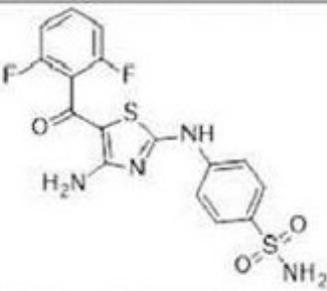
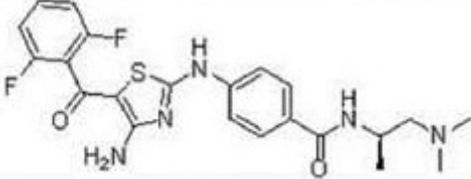
[0141] “与细胞周期蛋白依赖性激酶相关的病症”包括其中细胞周期蛋白依赖性激酶在疾病或病症的发生/起始和/或发展中起作用的疾病和病症。在一些实施方案中,疾病或病症起因于细胞周期蛋白依赖性激酶的高活性或低活性,或起因于无功能的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白。在一个实施方案中,“与细胞周期蛋白依赖性激酶相关的病症”是与细胞周期蛋白依赖性激酶相关的癌症。

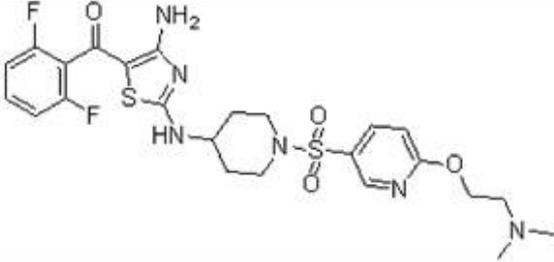
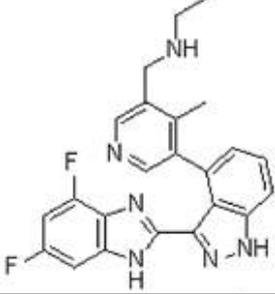
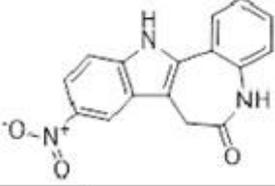
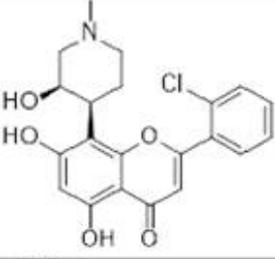
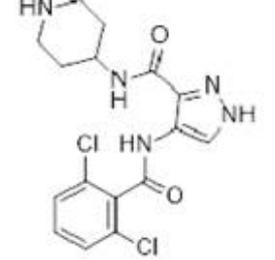
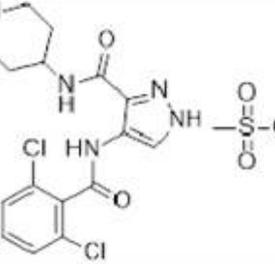
[0142] 如本文所用,“细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂”是抑制或降低细胞周期蛋白依赖性激酶的表达、抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性、阻断细胞周期蛋白依赖性激酶的活性结合位点、阻断细胞周期蛋白依赖性激酶的 ATP 结合位点,并防止配体与细胞周期蛋白依赖性激酶结合的治疗剂。

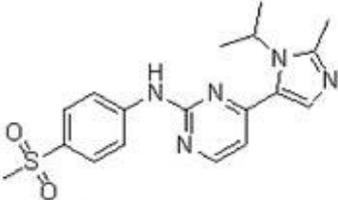
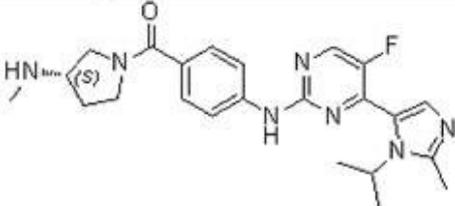
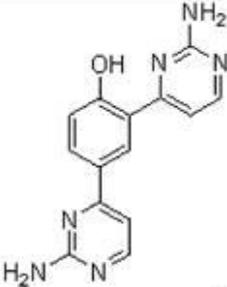
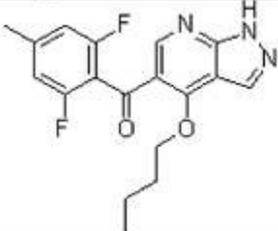
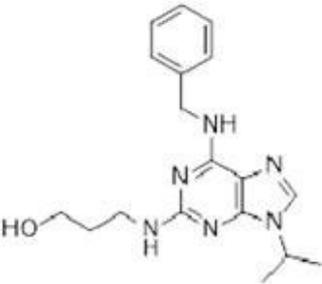
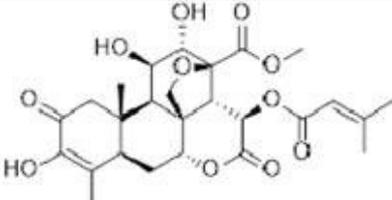
[0143] 在一个实施方案中,本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,以治疗或预防与雌激素受体相关的增殖性病症。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂可包括但不限于瑞博西尼、帕博西尼、帕博西尼 HCl、帕博西尼羟乙基磺酸盐、帕博西尼-SMCC、玻玛西林、trilaciclib、瑞博西尼、瑞博西尼 HCl、瑞博西尼琥珀酸盐、吡

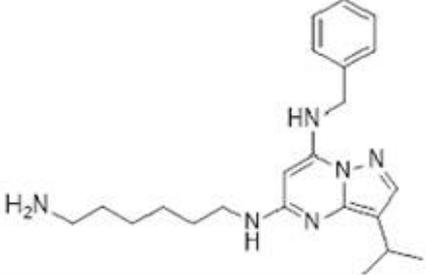
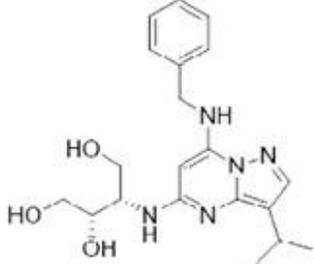
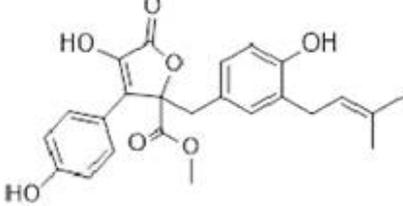
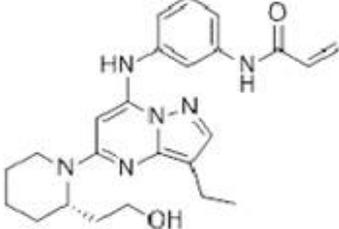
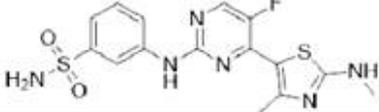
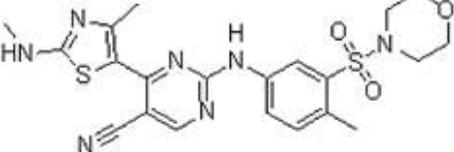
罗西尼、玻玛西林、trilaciclib、AG-012986、AG-012986、AG-024104、AG-024322、阿特波龙、alvocidib、alvocidib HCl、AT-7519、AT-7519 HCl、AT-7519M、AZD5438、AZD-5597、BMI-1026、BMS-265246、bohemine、鸦胆苦醇、BS-181 HCl、BS-194、丁内酯I、CDK12-IN-E9、CDKI-73、CDKI-83、CR8、CVT-313、地那西利、法卓西利/CYC065、GGTI-2418、ibulocydine、IIIM-290、靛红、kenpauillone、LY83583、NG-52、NU2058、NU6102、NU6140、NVP-LCQ195、奥罗莫星、ON-123300、PHA-767491 HCl、PHA-793887、purvalanol A、purvalanol B、R547、R547甲磺酸盐、RGB-286638、riviciclib HCl、RKS-262、R0-3306、roniciclib、(S)-CR8、seliciclib (Roscovitine)、SNS-032、SU-9516、TG02 (SB1317)、VMY-1-103、voruciclib和xylocydine。

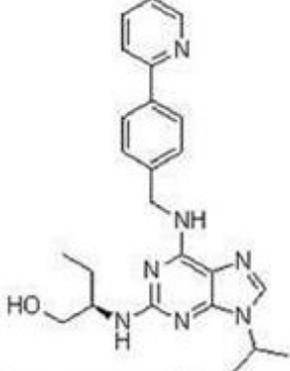
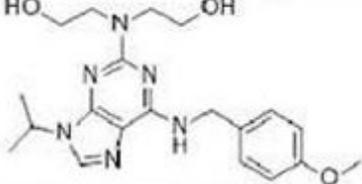
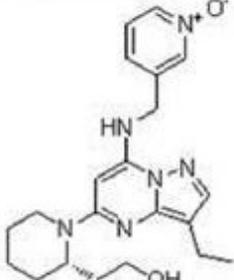
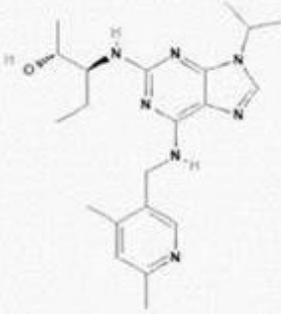
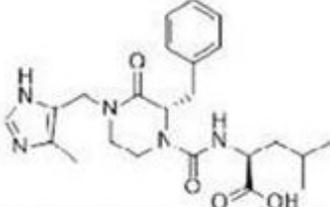
表 4: 示例性细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

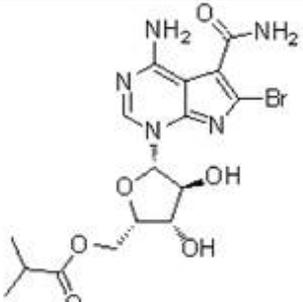
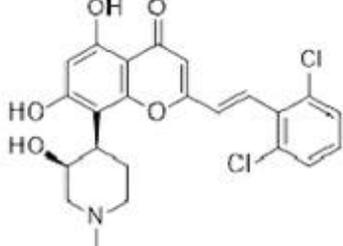
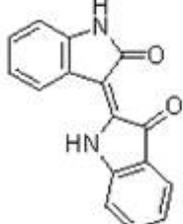
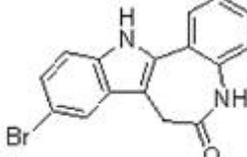
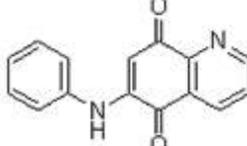
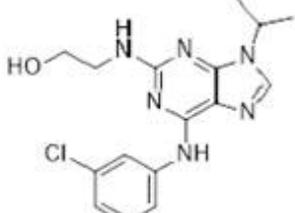
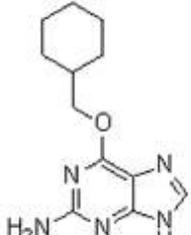
名称	结构	CAS
瑞博西尼		1211441-98-3
帕博西尼		571190-30-2
玻玛西林		1231929-97-7
Trilaciclib		1374743-00-6
AG-012986		223784-75-6
AG-012986		486414-35-1

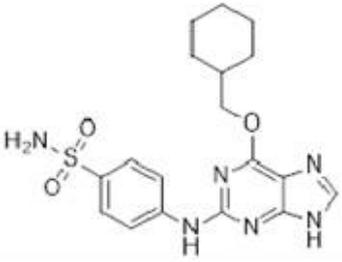
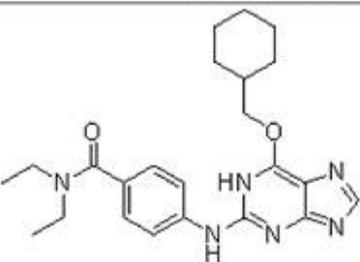
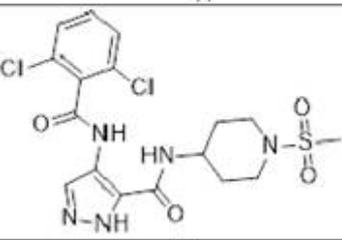
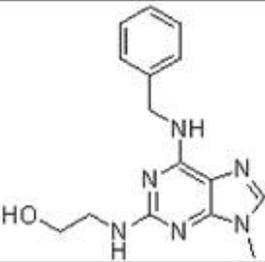
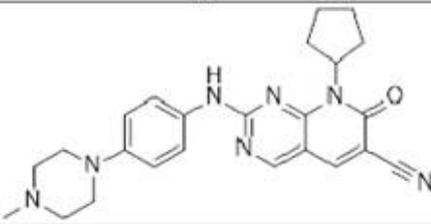
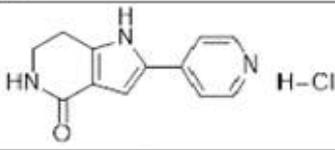
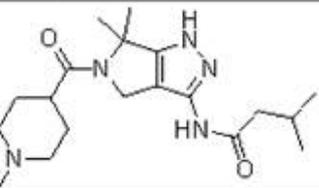
AG-024104		750575-23-6
AG-024322		837364-57-5
阿特波龙		237430-03-4
Alvocidib		146426-40-6
AT-7519		844442-38-2
AT-7519M		902135-89-1

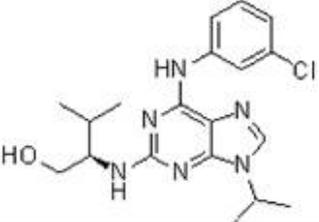
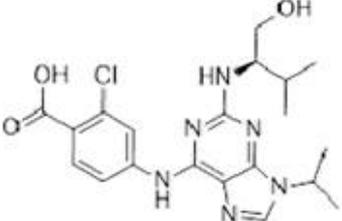
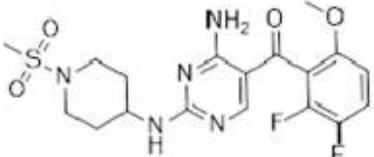
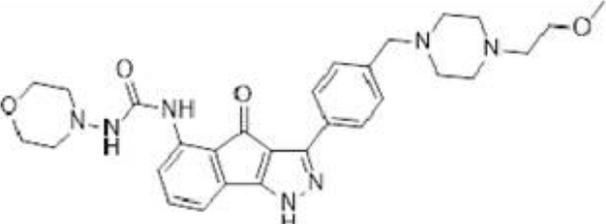
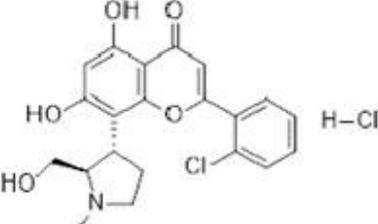
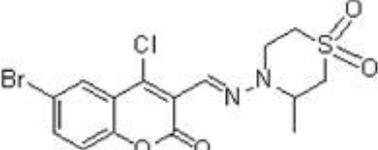
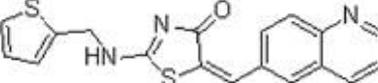
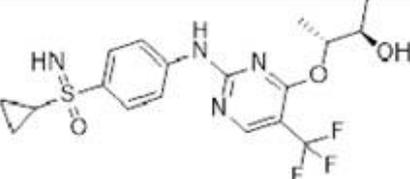
AZD5438		602306-29-6
AZD-5597		924641-59-8
BMI-1026		477726-77-5
BMS-265246		582315-72-8
Bohemine		189232-42-6
鸦胆苦醇		14907-98-3

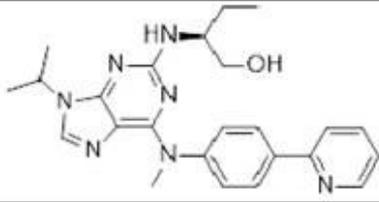
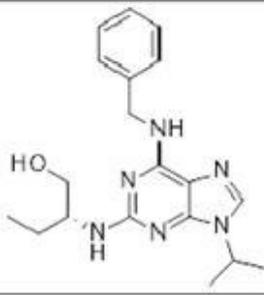
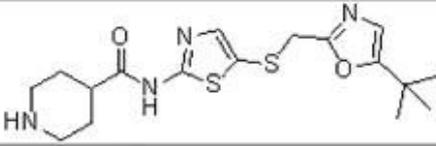
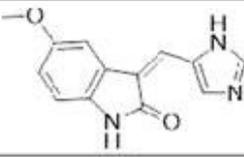
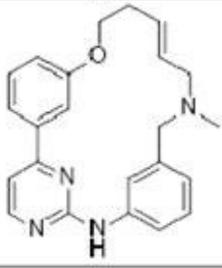
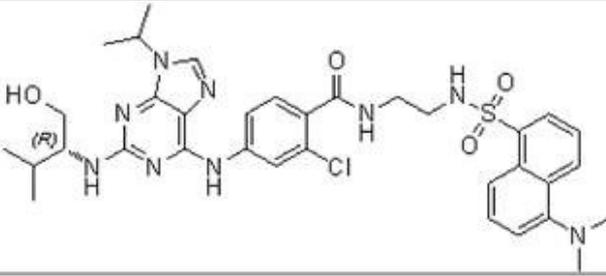
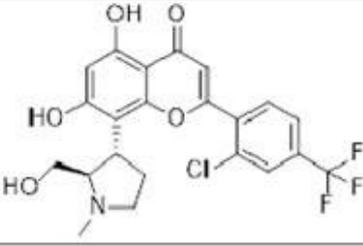
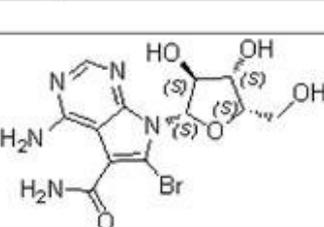
BS-181 HCl		1397219-81-6
BS-194		1092443-55-4
丁内酯 I		87414-49-1
CDK12-IN-E9		2020052-55-3
CDKI-73		1421693-22-2
CDKI-83		1189558-88-0

CR8		294646-77-8
CVT-313		199986-75-9
地那西利		779353-01-4
法卓西利 /CYC 065		1070790-89-4
GGTI-2418		501010-06-6

Ibulocydine		1314096-68-8
IIIIM-290		
靛红		479-41-4
Kenpauillone		142273-20-9
LY83583		91300-60-6
NG-52		212779-48-1
NU2058		161058-83-9

NU6102		444722-95-6
NU6140		444723-13-1
NVP-LCQ195		902156-99-4
奥罗莫星		101622-51-9
ON-123300		1357470-29-1
PHA-767491 HCl		942425-68-5
PHA-793887		718630-59-2

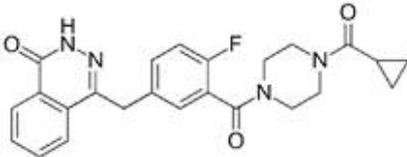
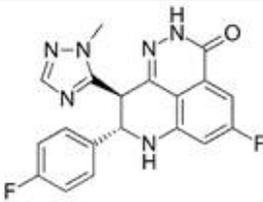
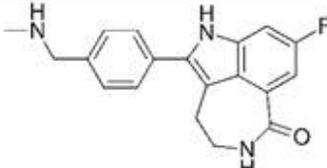
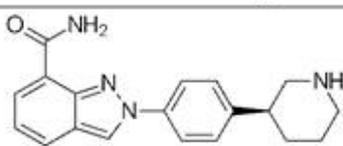
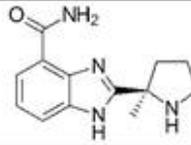
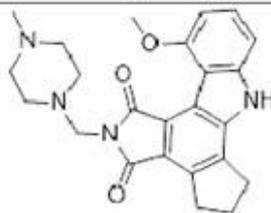
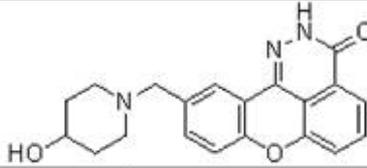
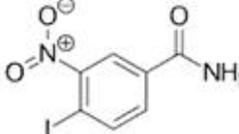
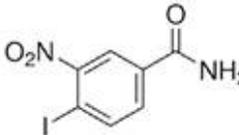
Purvalanol A		212844-53-6
Purvalanol B		212844-54-7
R547		741713-40-6
RGB-286638		784210-88-4
Rivaciclib HCl		920113-03-7
RKS-262		1041469-97-9
RO-3306		872573-93-8
Roniciclib		1223498-69-8

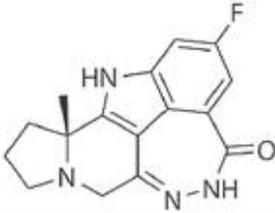
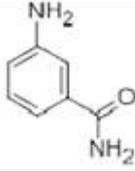
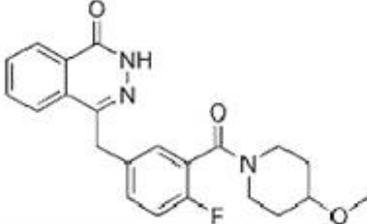
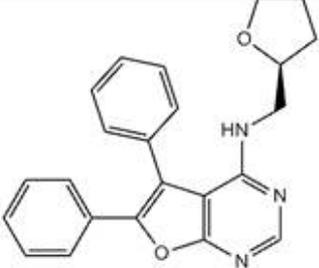
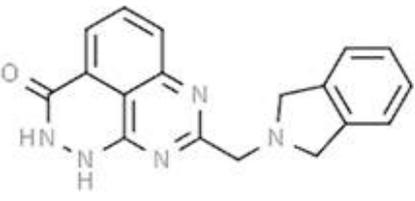
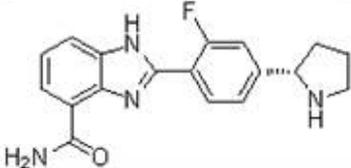
(S)-CR8		1084893-56-0
Seliciclib (Roscovitine)		186692-46-6
SNS-032		345627-80-7
SU-9516		377090-84-1
TG02 (SB1317)		937270-47-8
VMY-1-103		1209002-43-6
Voruciclib		1000023-04-0
Xylocidine		685901-63-7

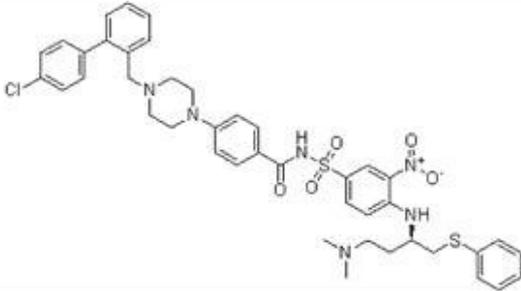
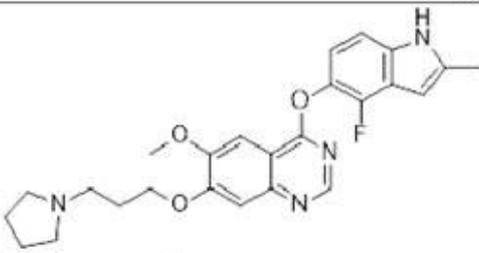
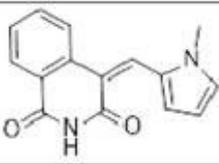
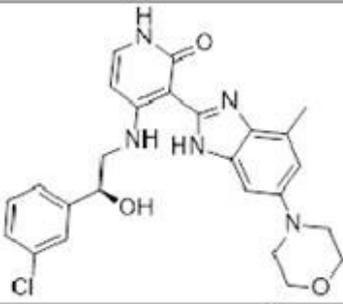
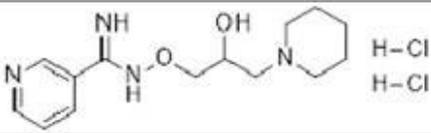
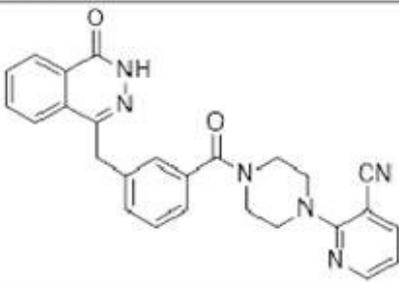
[0144] 如本文所用,“聚-ADP核糖聚合酶抑制剂”是抑制或降低聚-ADP核糖聚合酶的表达、抑制聚-ADP核糖聚合酶的活性、阻断聚-ADP核糖聚合酶的活性位点,并防止配体与聚-ADP核糖聚合酶结合的治疗剂。

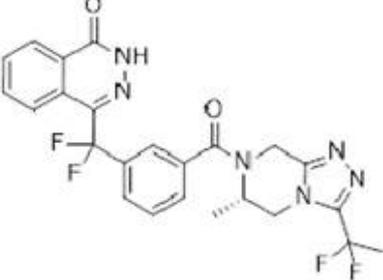
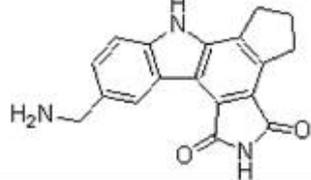
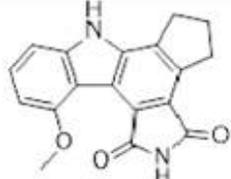
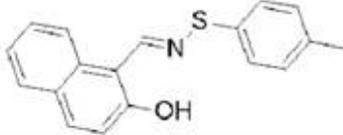
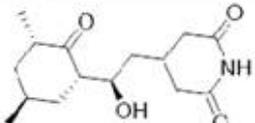
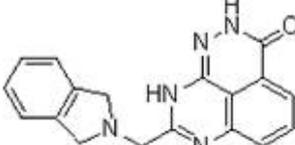
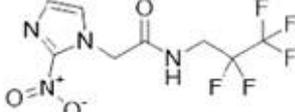
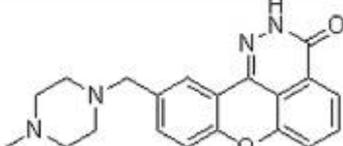
[0145] 在一个实施方案中,本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合聚-ADP核糖聚合酶抑制剂,以治疗或预防与聚-ADP核糖聚合酶相关的增殖性病症。聚-ADP核糖聚合酶抑制剂可以包括但不限于维利帕尼 (ABT-888)、维利帕尼HCl、BMN-673、4-碘-3-硝基苯甲酰胺、奥拉帕尼 (AZD2281)、卢卡帕尼 (PF-01367338)、卢卡帕尼樟脑磺酸盐、卢卡帕尼磷酸盐、CEP 9722、尼拉帕尼 (MK-4827)、尼拉帕尼HCl、尼拉帕尼甲苯磺酸盐、他拉唑帕尼 (BMN-673)、他拉唑帕尼甲苯磺酸盐、帕米帕利 (BGB-290)、帕米帕利马来酸盐、iniparib (BSI-201、SAR240550)、3-氨基苯甲酰胺 (INO-1001)、ABT-767、E7016/GPI-21016、AZD2461、AIM-100、奥拉帕尼-TOPARP-A、2X-121、ICR 283、A-966492、ABT-737、西地尼布、BYK204165、BMS-536924、BGP-15 HCl、AZ9482、AZ0108、CEP-6800、CEP-8983、COH34、环己酰亚胺、E7449、EF5、GPI-15427、INCB057643、KU-0058684、L-2286、MDK34597、ME0328、NMS-P118、NU1025、NU1064、NU1085、NU6087、PARPi-FL、PD-128763、PJ-34 HCl、SV119和SW43。

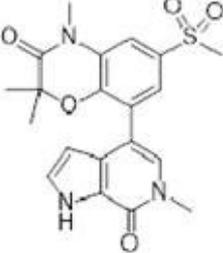
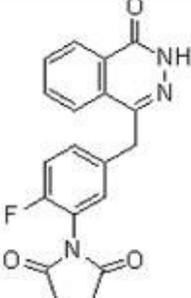
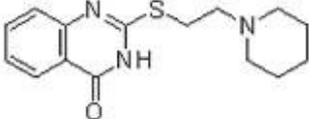
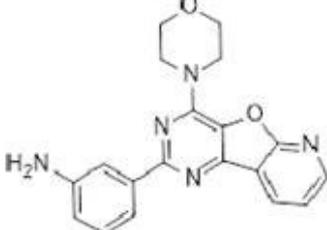
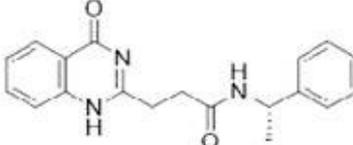
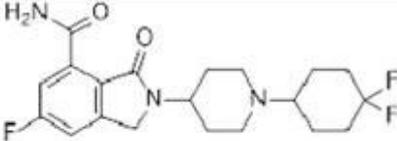
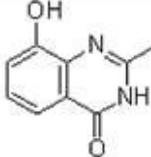
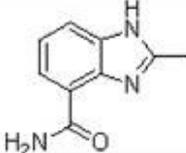
表 5: 示例性聚-ADP 核糖聚合酶抑制剂

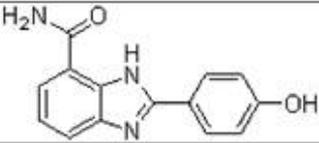
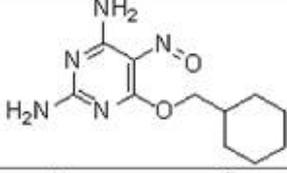
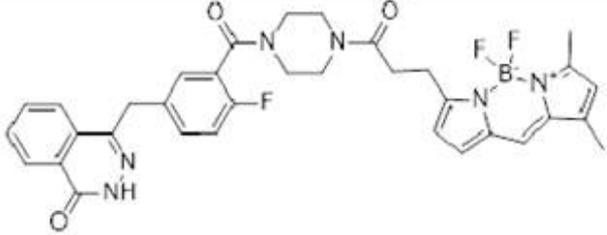
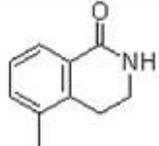
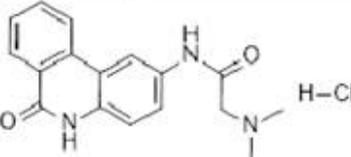
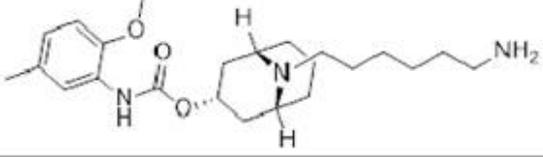
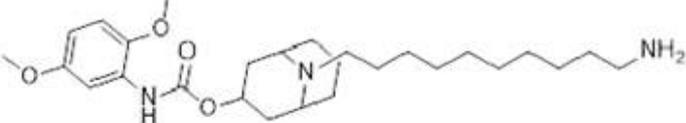
名称	结构	CAS
奥拉帕尼 (AZD2281)		763113-22-0
他拉唑帕尼 (BMN-673)		1207456-01-6
卢卡帕尼 (PF-01367338)		283173-50-2
尼拉帕尼 (MK-4827)		1038915-60-4
维利帕尼 (ABT-888)		912444-00-9
CEP-9722		916574-83-9
E7016/GPI-21016		902128-92-1
Iniparib (BSI-201, SAR240550)		160003-66-7
4-碘-3-硝基苯甲酰胺		31599-61-8

帕米帕利 (BGB-290)		1446261-44-4
3-氨基苯甲酰胺 (INO-1001)		3544-24-9
AZD2461		1174043-16-3
AIM-100		873305-35-2
2X-121		1140964-99-3
A-966492		934162-61-5

ABT-737		852808-04-9
西地尼布		288383-20-0
BYK204165		1104546-89-5
BMS-536924		468740-43-4
BGP-15 HCl		66611-37-8
AZ9482		1825345-33-2

AZ0108		1825345-52-5
CEP-6800		609848-02-4
CEP-8983		374071-46-2
COH34		
环己酰亚胺		66-81-9
E7449		1140964-99-3
EF5		152721-37-4
GPI-15427		805242-85-7

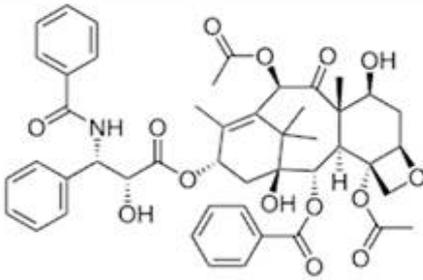
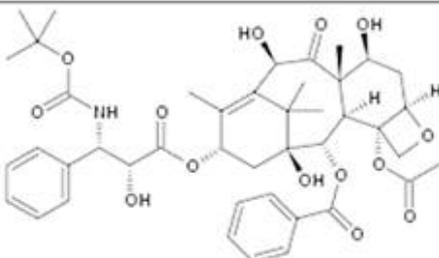
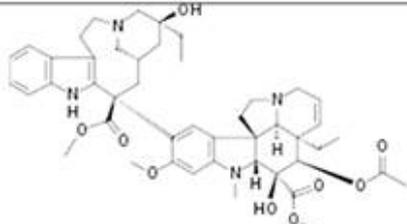
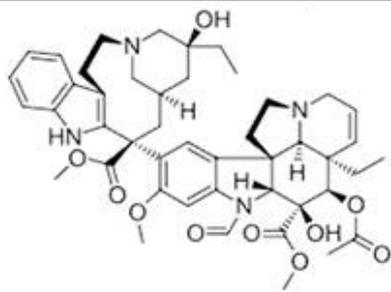
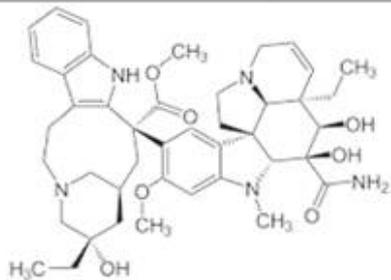
INCB057643		1820889-23-3
KU-0058684		623578-11-0
L-2286		684276-17-3
MDK34597		371934-59-7
ME0328		1445251-22-8
NMS-P118		1262417-51-5
NU1025		90417-38-2
NU1064		63916-38-1

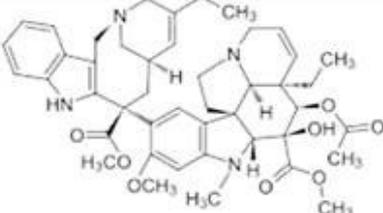
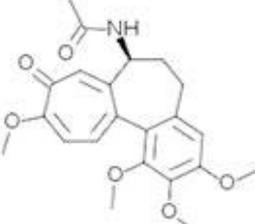
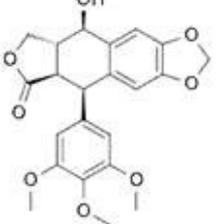
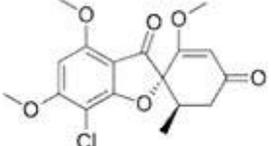
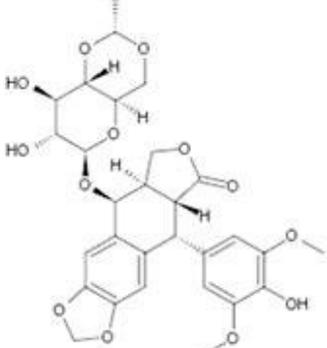
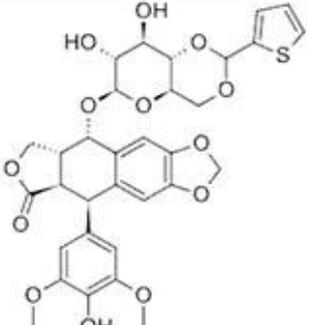
NU1085		188106-83-4
NU6087		220036-08-8
PARPi-FL		1380359-84-1
PD-128763		129075-56-5
PJ-34 HCl		344458-15-7
SV119		
SW43		1421931-15-8

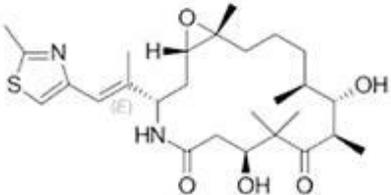
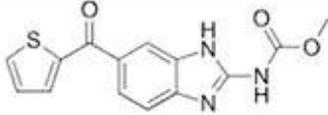
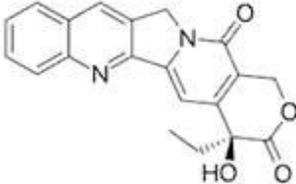
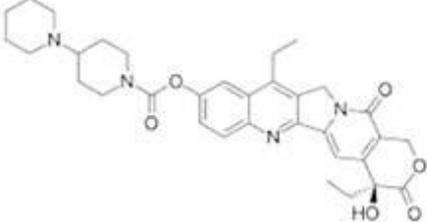
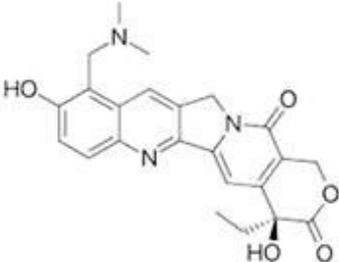
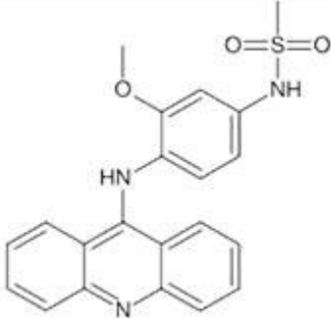
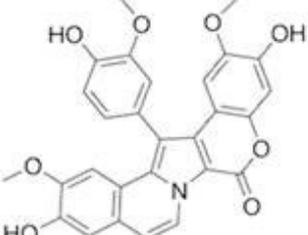
[0146] 如本文所用，“有丝分裂抑制剂”是抑制有丝分裂并破坏微管的治疗剂。

[0147] 在一个实施方案中，本申请的方法包括向有需要的对象施用化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药结合有丝分裂抑制剂，以治疗或预防与有丝分裂抑制有关的增殖性病征。有丝分裂抑制剂可以包括但不限于 nab-紫杉烷（例如，abraxane）、紫杉醇、多西他赛、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、秋水仙素、鬼臼毒素、灰黄霉素、依托泊苷、替尼泊苷、伊沙匹隆、诺考达唑、埃博霉素、喜树碱、伊立替康、拓扑替康、安吡啶或片螺素D。

表 6: 示例性有丝分裂抑制剂

名称	结构	CAS
紫杉醇		33069-62-4
多西他赛		114977-28-5
长春花碱		865-21-4
长春新碱		57-22-7
长春地辛		59917-39-4

长春瑞滨		71486-22-1
秋水仙素		64-86-8
鬼臼毒素		518-28-5
灰黄霉素		126-07-8
依托泊苷		33419-42-0
替尼泊苷		29767-20-2

伊沙匹隆		219989-84-1
诺考达唑		31430-18-9
喜树碱		7689-03-4
伊立替康		97682-44-5
拓扑替康		123948-87-8
安吡啶		51264-14-3
片螺素 D		97614-65-8

[0148] 除了如上文所述的化合物1、化合物2和化合物3中的至少一种或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和至少一种第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药之外,本申请的方法可以包括施用其他治疗剂。在一个实施方案中,其他治疗

剂是如本文所述的第二治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一个实施方案中,其他治疗剂是另外的治疗剂,如本文所述的化学治疗剂。

[0149] 术语“免疫疗法”可以指激活免疫疗法或抑制免疫疗法。如本领域技术人员将理解的,激活免疫疗法是指使用诱导、增强或促进免疫响应(包括T细胞响应)的治疗剂,而抑制免疫疗法是指使用干扰、压制或抑制免疫响应(包括 T 细胞响应)的治疗剂。激活免疫疗法可包括使用检查点抑制剂。激活免疫疗法可以包括向对象施用激活刺激性检查点分子的治疗剂。刺激性检查点分子包括但不限于 CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR 和 ICOS。激活刺激性检查点分子的治疗剂包括但不限于 MEDI0562、TGN1412、CDX-1127、脂质运载蛋白。

[0150] 本文中的术语“抗体”以最广泛的含义使用并涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原-结合活性。结合靶的抗体是指能够以足够的亲和力结合靶的抗体,使得所述抗体可用作靶向于所述靶的诊断和/或治疗剂。在一个实施方案中,抗靶抗体与无关的、非靶蛋白的结合程度小于抗体与靶结合的约10%,如例如通过放射免疫测定(RIA)或biacore测定所测量的。在某些实施方案中,结合靶的抗体具有 $< 1 \mu\text{M}$ 、 $< 100 \text{ nM}$ 、 $< 10 \text{ nM}$ 、 $< 1 \text{ nM}$ 、 $< 0.1 \text{ nM}$ 、 $< 0.01 \text{ nM}$ 或 $< 0.001 \text{ nM}$ (例如, 10^{-8} M 或更小, 10^{-8} M 至 10^{-13} M 或 10^{-9} M 至 10^{-13} M)的解离常数(Kd)。在某些实施方案中,抗靶抗体与在不同物种间保守的靶的表位结合。

[0151] “阻断抗体”或“拮抗剂抗体”是部分或完全阻断、抑制、干扰或中和其结合的抗原的正常生物活性的抗体。例如,拮抗剂抗体可以阻断通过免疫细胞受体(例如,T细胞受体)的信号传导,以便从功能失调状态恢复T细胞对抗原刺激的功能响应(例如,增殖、细胞因子产生、靶细胞杀伤)。

[0152] “激动剂抗体”或“激活抗体”是模拟、促进、刺激或增强其结合的抗原的正常生物活性的抗体。激动剂抗体还可以增强或启动其结合的抗原的信号传导。在一些实施方案中,激动剂抗体在不存在天然配体的情况下引起或激活信号传导。例如,激动剂抗体可以增加记忆T细胞增殖,增加记忆T细胞的细胞因子产生,抑制调节性T细胞功能,和/或抑制效应T细胞功能的调节性T细胞抑制,如效应T细胞增殖和/或细胞因子产生。

[0153] “抗体片段”是指不同于完整抗体的分子,其包含完整抗体的部分,该部分结合完整抗体所结合的抗原。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0154] 如本文所使用的,“正常细胞”为不能被分类为“细胞增殖性病症”部分的细胞。正常细胞没有可导致发展不需要的病况或疾病的未经调节的或异常的生长,或二者。优选地,正常细胞具有正常行使功能的细胞周期检查点控制机制。

[0155] 如本文所使用的,“接触细胞”是指其中化合物或其它物质组成(composition of matter)与细胞直接接触或足够接近以在细胞中诱导所希望的生物学作用的情况。

[0156] 如本文所使用的,“候选化合物”是指已经或将会在一个或多个体外或体内生物学测定中检验,以确定该化合物是否可能在研究者或临床医生探索的细胞、组织、系统、动物或人中引发希望的生物学或医学响应的本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。候选化合物为本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。所述生物学或医学响应可为癌症的治疗。生物学或医学响应可为细胞增殖性病症的治

疗或预防。体外或体内生物学测定可包括但不限于酶活性测定、电泳迁移率变动分析、报告基因测定、体外细胞活力测定和本文所述的测定。

[0157] 如本文所使用的,“单一疗法”是指向有需要的对象施用单一活性或治疗性的化合物。优选地,单一疗法将会涉及施用治疗有效量的活性化合物。例如,用一种本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药对需要治疗癌症的对象的癌症单一疗法。单一疗法可与组合疗法相比,其中在组合疗法中施用多个活性化合物的组合,优选组合的每一组分以治疗有效量存在。在一个方面,在诱导希望的生物学作用中,用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的单一疗法比组合疗法更有效。

[0158] 如本文所使用的,治疗(“treating”或“treat”)描述为了对抗疾病、病况或病症的目的对患者的管理和照顾,并且包括施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,以减轻疾病、病况或病症的症状或并发症,或消除疾病、病况或病症。

[0159] 本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药也可用于预防疾病、病况或病症。如本文所使用的,预防(“preventing”或“prevent”)描述减少或消除疾病、病况或病症的症状或并发症的开始。

[0160] 如本文所使用的,术语“减轻”意在描述病症的病征或症状的严重性降低的过程。重要地,病征或症状可减轻而不消除。在优选的实施方案中,施用本申请药物组合物导致消除病征或症状,然而,消除是不需要的。有效的剂量被预期降低病征或症状的严重性。例如,如果癌症的严重性在多个部位的至少一个中降低,病症如癌症(可发生在多个部位)的病征或症状减轻。

[0161] 如本文所使用的,术语“严重性”意在描述癌症从癌前或良性状态转变为恶性状态的潜在性。或者,或另外,严重性意在描述癌症阶段,例如,根据TNM系统(国际防癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)接受的)或其它本领域认可的方法所描述的。癌症阶段是指癌症的程度或严重性,基于因素如原发肿瘤的部位、肿瘤尺寸、肿瘤数目和淋巴结损害(癌症扩散入淋巴结)。或者,或另外,严重性意在通过本领域认可的方法(参见,National Cancer Institute(国家癌症研究所),www.cancer.gov)描述肿瘤等级。肿瘤等级为用于依据其在显微镜下看起来如何异常和肿瘤可能生长和散布的如何迅速而分类癌细胞的系统。当确定肿瘤等级时考虑许多因素,包括细胞的结构和生长模式。用于确定肿瘤等级的具体因素随每一类型的癌症而不同。严重性还描述组织学等级,也称为分化,其是指肿瘤细胞与同一组织类型的正常细胞有多少相似(参见,国家癌症研究所网站)。此外,严重性描述核等级,其是指肿瘤细胞中核的尺寸和性状以及正在分裂中的肿瘤细胞的百分数(参见,国家癌症研究所网站)。

[0162] 在本申请另一个方面,严重性描述肿瘤分泌生长因子、降解胞外基质、变得血管化、丧失对并列组织的粘附或转移的程度。此外,严重性描述原发性肿瘤已经转移的部位数。最后,严重性包括治疗各种类型和部位的肿瘤的难度。例如,不宜手术的肿瘤,更多进入多个身体系统的那些癌症(血液和免疫肿瘤),和最耐受传统治疗的那些被认为是最严重的。在这些情况下,延长对象的预期寿命和/或减少疼痛、降低癌细胞的比例或将细胞限制在一个系统和改善癌症阶段/肿瘤等级/组织学等级/核等级被认为减轻了癌症的病征或症状。

[0163] 如本文所使用的术语“症状”定义为疾病、病、损伤或在体内有不对的某物的指示。

症状由经历症状的个体感觉或注意到,但可能不容易被其他人注意到。其他人定义为非健康护理专业人员。

[0164] 如本文所使用的术语“病征”也定义为在体内有不对的某物的指示。但病征定义为医生、护士或其他健康护理专业人员可观察到东西。

[0165] 癌症为可引起几乎任何病征或症状的一组疾病。病征和症状将会取决于癌症在何处、癌症的尺寸和其对附近器官或结构有多少影响。如果癌症扩散(转移),那么症状可出现在身体的不同部分。

[0166] 随着癌症生长,其开始推动附近的器官、血管和神经。该压力产生一些癌症病征和症状。如果癌症在关键区域,如脑的某些部分,即使最小的肿瘤也可引起早期症状。

[0167] 然而,有时癌症开始于其不引起任何症状的位置,直至癌症已经生长得相当大。例如,胰腺癌通常不生长得足够大因而从体外感觉不到。一些胰腺癌不引起症状,直至其开始在附近神经周围生长(这引起背痛)。其它在胆管周围生长,这阻断胆汁流动并导致皮肤变黄(称为黄疸)。到胰腺癌引起这些病征或症状时,其通常已经达到晚期。

[0168] 癌症也可引起如发热、疲劳或体重减轻等症状。这可能是由于癌细胞耗尽大量的身体能量供应或释放改变身体代谢的物质。或癌症可引起免疫系统以产生这些症状的方式响应。

[0169] 有时,癌细胞向血流中释放物质,其引起通常不认为是由癌症导致的症状。例如,一些胰腺癌可释放引起在腿静脉中发展血凝块的物质。一些肺癌制造影响血液钙水平的激素样物质,影响神经和肌肉并引起虚弱和眩晕。

[0170] 癌症呈现当存在多种癌细胞亚型时发生的数个一般病征或症状。多数患有癌症的人群将会在其患病的一些时间体重减轻。原因不明的(非故意的) 10磅或更多的体重减轻可能是癌症的第一个病征,特别是胰腺癌、胃癌、食道癌或肺癌。

[0171] 发热对于癌症非常常见,但更常在晚期疾病中见到。几乎所有癌症患者都将会在某些时间发热,特别是如果癌症或其治疗影响免疫系统并使身体更难以对抗感染。较不经常地,发热可为癌症的早期病征,如白血病或淋巴瘤。

[0172] 随着癌症进展,疲劳可为重要的症状。不过,在癌症如白血病中,或如果癌症引起血液不断流失,如在一些结肠或胃癌中,其可在早期发生。

[0173] 疼痛可为一些癌症的早期症状,如骨癌或睾丸癌。但疼痛最经常为晚期疾病的症状。

[0174] 连同皮肤癌(参见下一段),一些内部癌症可引起可看到的皮肤病征。这些变化包括皮肤看起来更暗(色素沉着过多)、黄(黄疸)或红(红斑);瘙痒;或过度的毛发生长。

[0175] 或者,或另外,癌症亚型呈现特定的病征或症状。排便习惯或膀胱功能的变化可指示癌症。长期便秘、腹泻或粪便尺寸变化可为结肠癌的病征。排尿疼痛、尿血或膀胱功能变化(如更频繁或不太频繁的排尿)可与膀胱癌或前列腺癌有关。

[0176] 皮肤病况变化或新皮肤病况的出现可指示癌症。皮肤癌可出血和看起来像不愈合的溃疡。口中长期持续的溃疡可为口部癌症,特别是在抽烟、咀嚼烟草或频繁饮酒的患者中。阴茎或阴道上的溃疡可为感染或早期癌症的病征。

[0177] 不常见的出血或排出物可指示癌症。不常见的出血可在早期或晚期癌症中发生。痰(sputum, phlegm)中的血液可为肺癌的病征。粪便中的血液(或深色或黑色大便)可为结

肠或直肠癌的病征。宫颈癌或子宫内膜(子宫的衬里)癌可引起阴道出血。尿血可为膀胱癌或肾癌的病征。来自乳头的血性排出物可为乳腺癌的病征。

[0178] 乳腺或身体其它部分中的变厚或肿块可指示存在癌症。许多癌症可通过皮肤感知,主要在乳腺、睾丸、淋巴结(腺)和身体的软组织中。肿块或变厚可为癌症的早期或晚期病征。任何肿块或变厚可指示癌症,特别是如果该形成物为新的或尺寸上已经增加。

[0179] 消化不良或吞咽困难可指示癌症。尽管这些症状通常具有其它原因,但消化不良或吞咽问题可为食道癌、胃癌或咽(喉咙)癌的病征。

[0180] 疣或痣的新近变化可指示癌症。颜色、尺寸或形状改变,或丧失其明确边界的任何疣、痣或斑点指示潜在的癌症发展。例如,皮肤病变可为黑色素瘤。

[0181] 持续的咳嗽或嘶哑可指示癌症。不消失的咳嗽可为肺癌的病征。嘶哑可为喉(喉头)癌或甲状腺癌的病征。

[0182] 尽管以上列出的病征和症状为随癌症见到的较常见的病征和症状,但仍存在许多不太常见并且本文未列出的其它病征和症状。然而,本申请考虑和包括所有本领域认可的癌症病征和症状。

[0183] 治疗癌症可导致肿瘤尺寸的减小。肿瘤尺寸的减小也可称为“肿瘤消退”。优选地,治疗后,相对于其治疗前的尺寸,肿瘤尺寸减小5%或更多;更优选地,肿瘤尺寸减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;和最优选地,减小大于75%或更多。肿瘤尺寸可通过任何可重复的测量方法测量。肿瘤尺寸可测量为肿瘤的直径。

[0184] 治疗癌症可导致肿瘤体积的减小。优选地,治疗后,相对于其治疗前的尺寸,肿瘤体积减小5%或更多;更优选地,肿瘤体积减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;和最优选地,减小大于75%或更多。肿瘤体积可通过任何可重复的测量方法测量。

[0185] 治疗癌症导致肿瘤数目的减少。优选地,治疗后,相对于治疗前的数目,肿瘤数目减少5%或更多;更优选地,肿瘤数目减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;和最优选地,减少大于75%。肿瘤数目可通过任何可重复的测量方法测量。肿瘤数目可通过计数肉眼可见的或以指定的放大率可见的肿瘤测量。优选地,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0186] 治疗癌症可导致远离原发肿瘤位点的其它组织或器官中转移性病变数目的减少。优选地,治疗后,相对于治疗前的数目,转移性病变的数目减少5%或更多;更优选地,转移性病变的数目减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;和最优选地,减少大于75%。转移性病变的数目可通过任何可重复的测量方法测量。转移性病变的数目可通过计数肉眼可见的或以指定的放大率可见的转移性病变测量。优选地,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0187] 治疗癌症可导致与仅接受载体的群体相比,被治疗对象的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;和最优选地,超过120天。群体平均存活时间的增加可通过任何可重复的方法测量。群体平均存活时间的增加可,例如,通过计算开始用活性化合物治疗之后群体的平均存活长度测量。群体平均存活时间的增加也可,例如,通过计算完成第一轮用活性化合物治疗之后群体的平均

存活长度测量。

[0188] 治疗癌症可导致与未被治疗对象的群体相比,被治疗对象的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;和最优选地,超过120天。群体平均存活时间的增加可通过任何可重复的方法测量。群体平均存活时间的增加可,例如,通过计算开始用活性化合物治疗之后群体的平均存活长度测量。群体平均存活时间的增加也可,例如,通过计算完成第一轮用活性化合物治疗之后群体的平均存活长度测量。

[0189] 治疗癌症可导致与接受用非本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的药物的单一疗法的群体相比,被治疗对象的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;和最优选地,超过120天。群体平均存活时间的增加可通过任何可重复的方法测量。群体平均存活时间的增加可,例如,通过计算开始用活性化合物治疗之后群体的平均存活长度测量。群体平均存活时间的增加也可,例如,通过计算完成第一轮用活性化合物治疗之后群体的平均存活长度测量。

[0190] 治疗癌症可导致与仅接受载体的群体相比,被治疗对象的群体的死亡率降低。治疗癌症可导致与未治疗的群体相比,被治疗对象的群体的死亡率降低。治疗癌症可导致与接受用非本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的药物的单一疗法的群体相比,被治疗对象的群体的死亡率降低。优选地,死亡率降低超过2%;更优选地,超过5%;更优选地,超过10%;和最优选地,超过25%。被治疗对象的群体死亡率的降低可通过任何可重复的方式测量。群体死亡率的降低可,例如,通过计算开始用活性化合物治疗之后群体每单位时间疾病相关死亡的平均数目测量。群体死亡率的降低也可,例如,通过计算完成第一轮用活性化合物治疗之后群体每单位时间疾病相关死亡的平均数目测量。

[0191] 治疗癌症可导致肿瘤生长速率的降低。优选地,治疗后,相对于治疗前的数字,肿瘤生长速率减少至少5%;更优选地,肿瘤生长速率减少至少10%;更优选地,减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;和最优选地,减少至少75%。肿瘤生长速率可通过任何可重复的测量方法测量。肿瘤生长速率可根据每单位时间肿瘤直径的变化测量。

[0192] 治疗癌症可导致肿瘤再生长的减少。优选地,治疗后,肿瘤再生长小于5%;更优选地,肿瘤再生长小于10%;更优选地,小于20%;更优选地,小于30%;更优选地,小于40%;更优选地,小于50%;甚至更优选地,小于50%;和最优选地,小于75%。肿瘤再生长可通过任何可重复的测量方法测量。肿瘤再生长,例如,通过测量治疗之后先前的肿瘤缩小后肿瘤直径的增加测量。肿瘤再生长的减少通过治疗停止后肿瘤未重新出现而指示。

[0193] 治疗或预防细胞增殖性病症可导致细胞增殖的速率的降低。优选地,治疗后,细胞增殖的速率减少至少5%;更优选地,至少10%;更优选地,至少20%;更优选地,至少30%;更优选地,至少40%;更优选地,至少50%;甚至更优选地,至少50%;和最优选地,至少75%。细胞增殖的速率可通过任何可重复的测量方法测量。细胞增殖的速率,例如,通过测量每单位时间组织样品中分裂细胞的数目测量。

[0194] 治疗或预防细胞增殖性病症可导致增殖细胞的比例减少。优选地,治疗后,增殖细胞的比例减少至少5%;更优选地,至少10%;更优选地,至少20%;更优选地,至少30%;更优选

地,至少40%;更优选地,至少50%;甚至更优选地,至少50%;和最优选地,至少75%。增殖细胞的比例可通过任何可重复的测量方法测量。优选地,增殖细胞的比例,例如,通过相对于组织样品中非分裂细胞的数目定量分裂细胞的数目测量。增殖细胞的比例可等同于有丝分裂指数。

[0195] 治疗或预防细胞增殖性病症可导致细胞增殖区或带的尺寸减少。优选地,治疗后,相对于其治疗前的尺寸,细胞增殖区或带的尺寸减少至少5%;更优选地,减少至少10%;更优选地,减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;和最优选地,减少至少75%。细胞增殖区或带的尺寸可通过任何可重复的测量方法测量。细胞增殖区或带的尺寸可测量为细胞增殖区或带的直径或宽度。

[0196] 治疗或预防细胞增殖性病症可导致具有异常外观或形态学的细胞的数目或比例减少。优选地,治疗后,相对于其治疗前的尺寸,具有异常形态学的细胞的数目减少至少5%;更优选地,减少至少10%;更优选地,减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;和最优选地,减少至少75%。异常细胞外观或形态学可通过任何可重复的测量方法测量。异常细胞形态学可通过显微术,例如,使用倒置组织培养显微镜测量。异常细胞形态学可采取核多态性的形式。

[0197] 如本文所使用的,术语“有选择地”意指倾向于以在一个群体中比在另一个群体中更高的频率发生。比较的群体可为细胞群体。优选地,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药有选择地作用于癌症或癌前细胞,但不作用于正常细胞。优选地,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药有选择地作用以调节一个分子靶(例如,靶激酶),但不显著调节另一个分子靶(例如,非靶激酶)。本申请还提供用于有选择地抑制酶(如激酶)的活性的方法。优选地,如果与群体B相比事件在群体A中两倍以上更频繁地发生,那么相对于群体B该事件有选择地在群体A中发生。如果事件在群体A中五倍以上更频繁地发生,那么其有选择地发生。如果与群体B相比事件在群体A中十倍以上更频繁地发生;更优选地,50倍以上;甚至更优选地,100倍以上;和最优选地,在群体A中1000倍以上更频繁地发生,那么其有选择地发生。例如,如果与正常细胞相比细胞死亡在癌细胞中两倍以上频繁地发生,那么可以说其有选择地在癌细胞中发生。

[0198] 本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可调节分子靶(例如,靶激酶)的活性。调节是指刺激或抑制分子靶的活性。优选地,如果相对于相同条件但仅缺乏所述化合物存在下分子靶的活性,其刺激或抑制分子靶的活性至少2倍,那么本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药调节分子靶的活性。更优选地,如果相对于相同条件但仅缺乏所述化合物存在下分子靶的活性,其刺激或抑制分子靶的活性至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍,那么本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药调节分子靶的活性。分子靶的活性可通过任何可重复的方法测量。分子靶的活性可体外或体内测量。例如,分子靶的活性可通过酶活性测定或DNA结合测定体外测量,或分子靶的活性可通过测定报告基因的表达体内测量。

[0199] 如果相对于相同条件但仅缺乏所述化合物存在下分子靶的活性,添加化合物不刺激或抑制分子靶的活性大于10%,那么本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药不显著调节分子靶的活性。

[0200] 如本文所使用的,术语“同工酶选择性”意指与酶的第二个同种型相比优选抑制或刺激酶的第一个同种型(例如,与激酶同种型 β 相比优选抑制或刺激激酶同种型 α)。优选地,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药显示在达到生物学作用所需的剂量中最小四倍的差异,优选地十倍差异,更优选地五十倍差异。优选地,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药跨越抑制的范围显示该差异,并且该差异在对感兴趣的分子靶的 IC_{50} ,即50%处例示。

[0201] 向有需要的细胞或对象施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可导致调节(即,刺激或抑制)感兴趣的激酶的活性。

[0202] 本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药引起的酶活性变化可在公开的测定中测量。酶活性变化可通过某些底物磷酸化程度的变化表征。如本文所使用的,“磷酸化”是指向底物,包括蛋白质和有机分子添加磷酸基团,并且,在调节蛋白质的生物学活性中发挥重要作用。优选地,测定和测量的磷酸化涉及向酪氨酸残基添加磷酸基团。底物可为肽或蛋白质。

[0203] 在一些测定中,使用免疫试剂,例如,抗体和抗原。在一些测定中酶活性的测量可利用荧光。如本文所使用的,“荧光”是指由于分子吸收入射的更高能量的光子而由同一分子发射光子的过程。用于评估公开化合物的生物学活性的具体方法在实施例描述。

[0204] 向有需要的细胞或对象施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药导致调节(即,刺激或抑制)细胞内靶(例如,底物)的活性。数种细胞内靶可用本申请化合物调节,包括但不限于接头蛋白如Gab-1、Grb-2、Shc、FRS2 α 、SHP2和c-Cbl,和信号转导物如Ras、Src、PI3K、PLC- γ 、STATs、ERK1和2以及FAK。

[0205] 活化是指将物质组成(例如,蛋白质或核酸)置于适合进行希望的生物学功能的状态。能够被活化的物质组成也具有未活化的状态。活化的物质组成可具有抑制性或刺激性生物学功能,或二者。

[0206] 提高是指物质组成(例如,蛋白质或核酸)的希望的生物学活性的增加。提高可通过物质组成的浓度增加发生。

[0207] 如本文所使用的,“细胞周期检查点通路”是指涉及调整细胞周期检查点的生化通路。细胞周期检查点通路可对包含细胞周期检查点的一个或多个功能具有刺激性或抑制性作用,或二者。细胞周期检查点通路由至少两个物质组成(优选地蛋白质)组成,其二者均有助于调节细胞周期检查点。细胞周期检查点通路可通过活化细胞周期检查点通路的一个或多个成员活化。优选地,细胞周期检查点通路为生化信号传导通路。

[0208] 如本文所使用的,“细胞周期检查点调节剂”是指可(至少部分地)在调节细胞周期检查点中发挥功能的物质组成。细胞周期检查点调节剂可对包含细胞周期检查点的一个或多个功能具有刺激性或抑制性作用,或二者。细胞周期检查点调节剂可以是蛋白质或不是蛋白质。

[0209] 治疗癌症或细胞增殖性病症可导致细胞死亡,并且优选地,细胞死亡导致群体中细胞数目减少至少10%。更优选地,细胞死亡意指减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;最优选地,减少至少75%。群体中细胞的数目可通过任何可重复的方法测量。群体中细胞的数目可通过荧光激活的细胞分选(FACS)、免疫荧光显微术和光显微术测量。测量细胞死亡的方法如Li等人, *Proc Natl Acad Sci U S*

A. 100 (5) : 2674-8, 2003中所示。在一个方面,细胞死亡通过凋亡发生。

[0210] 优选地,有效量的本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药对正常细胞无显著细胞毒性。如果施用治疗有效量的化合物不在大于10%的正常细胞中诱导细胞死亡,那么该治疗有效量的化合物对正常细胞无显著细胞毒性。如果施用治疗有效量的化合物不在大于10%的正常细胞中诱导细胞死亡,那么治疗有效量的化合物不显著影响正常细胞的活力。在一个方面,细胞死亡通过凋亡发生。

[0211] 使细胞与本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药接触可有选择地在癌细胞中诱导或激活细胞死亡。向有需要的对象施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可有选择地在癌细胞中诱导或激活细胞死亡。使细胞与本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药接触可有选择地在受细胞增殖性病症影响的一个或多个细胞中诱导细胞死亡。优选地,向有需要的对象施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药有选择地在受细胞增殖性病症影响的一个或多个细胞中诱导细胞死亡。

[0212] 本申请涉及通过向有需要的对象施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药治疗或预防癌症的方法,其中施用本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药导致下列一个或多个:细胞在细胞周期的G1和/或S期累积,在癌细胞中经由细胞死亡的细胞毒性而在正常细胞中无显著量的细胞死亡,动物中治疗指数至少为2的抗肿瘤活性,和细胞周期检查点的激活。如本文所使用的,“治疗指数”为最大耐受剂量除以有效剂量。

[0213] 对于本文所讨论的已知技术或相等技术的详细描述,本领域技术人员可参考一般参考文本。这些文本包括Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley和Sons, Inc. (2005); Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan等人, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna等人, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990)。当然,这些文本也可在制造或使用本申请的方面时参考。

[0214] 如本文所使用的,“组合疗法”或“共疗法”包括施用至少两种本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,作为具体治疗方案的部分,意在从这些至少两种本申请化合物的共-作用提供有益效果。组合的有益效果包括但不限于这些至少两种本申请化合物的组合导致的药代动力学或药效学共-作用。组合施用这些至少两种本申请化合物通常经界定的时间段(通常数分钟、数小时、数天或数周,取决于所选择的组合)进行。“组合疗法”可,但一般不,意在包括作为偶然或任意地导致本申请的组合的单独的单一治疗方案的部分施用两种或更多种这些本申请化合物。

[0215] “组合疗法”意在包含以顺序方式施用这些治疗剂,其中每一治疗剂在不同的时间施用,以及以基本上同时的方式施用这些治疗剂,或至少两种治疗剂。如本文所使用的基本上同时的方式为在彼此的1小时内施用至少两种治疗剂。基本上同时施用可,例如,通过向对象施用具有固定比率的每一治疗剂的单一组合物或每一治疗剂在单独的胶囊中的单一

组合物而完成。如本文所使用的顺序的方式为至少两种治疗剂的一种在至少两种治疗剂的另一种之后一个小时以上施用。优选地,对于顺序施用,至少两种治疗剂的一种在施用另一种治疗剂后至少12小时、至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时或至少1周施用。顺序或基本上同时施用每一治疗剂可通过任何适当的途径实现,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌肉内途径和通过粘膜组织直接吸收。治疗剂可通过相同途径或通过不同途径施用。例如,所选择的组合的第一种治疗剂可通过静脉内注射施用,而组合的其它治疗剂可口服施用。或者,例如,所有治疗剂可口服施用,或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。治疗剂施用的顺序不是严格关键性的。

[0216] “组合疗法”还包含施用至少两种如上文所述的本发明化合物与其它生物学活性成分和非药物治疗(例如,手术或放射治疗)的进一步组合。其中组合疗法进一步包括非药物治疗时,所述非药物治疗可以在任何合适的时间进行,只要达到治疗剂与非药物治疗的组合的共-作用的有益效果。例如,在适当的情况下,当从施用治疗剂临时移除非药物治疗,可能数天或甚至数周时,仍然达到了有益效果。

[0217] 本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,或至少两种本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的组合可进一步与额外的化学治疗剂结合施用。额外的化学治疗剂(也称为抗肿瘤剂或抗增殖剂)可为烷化剂;抗生素;抗代谢物;解毒剂;干扰素;多克隆或单克隆抗体;EGFR抑制剂;FGFR抑制剂;HER2抑制剂;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;激素;有丝分裂抑制剂;MTOR抑制剂;多重激酶抑制剂;丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;VEGF/VEGFR抑制剂;紫杉烷或紫杉烷衍生物;芳香化酶抑制剂;葱环类;微管靶向药物;拓扑异构酶毒性药物;分子靶或酶抑制剂(例如,激酶抑制剂);胞苷类似物药物或任何化学疗法;抗肿瘤剂;类固醇激素;或www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp中列出的抗增殖剂。

[0218] 示例性的烷化剂包括但不限于环磷酰胺(Cytosan;Neosar);苯丁酸氮芥(Leukeran);美法仑(Alkeran);卡莫司汀(BiCNU);白消安(Busulfex);洛莫司汀(CeeNU);达卡巴嗪(DTIC-Dome);奥沙利铂(Eloxatin);卡莫司汀(Gliadel);异环磷酰胺>Ifex);氮芥(Mustargen);白消安(Myleran);卡铂(Paraplatin);顺铂(CDDP;Platinol);替莫唑胺(Temodar);塞替派(Thioplex);苯达莫司汀(Treanda)或链脲佐菌素(Zanosar)。

[0219] 示例性的抗生素包括但不限于多柔比星(Adriamycin);多柔比星脂质体(Doxil);米托蒽醌(Novantrone);博来霉素(Blenoxane);柔红霉素(Cerubidine);柔红霉素脂质体(DaunoXome);更生霉素(Cosmegen);表柔比星(Ellence);伊达比星(Idamycin);普利霉素(Mithracin);丝裂霉素(Mutamycin);喷司他丁(Nipent)或戊柔比星(Valstar)。

[0220] 示例性的抗代谢物包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil);卡培他滨(Xeloda);羟基脲(Hydrea);巯嘌呤(Purinethol);培美曲塞(Alimta);氟达拉滨(Fludara);奈拉滨(Arranon);克拉屈滨(Cladribine Novaplus);氯法拉滨(Clolar);阿糖胞苷(Cytosar-U);地西他滨(Dacogen);阿糖胞苷脂质体(DepoCyt);羟基脲(Droxia);普拉曲沙(Folotyn);氟脲苷(FUDR);吉西他滨(Gemzar);克拉屈滨(Leustatin);氟达拉滨(Oforta);甲氨蝶呤(MTX;Rheumatrex);甲氨蝶呤(Trexall);硫鸟嘌呤(Tabloid);TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

[0221] 示例性的解毒剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol)或美司钠(Mesnex)。

[0222] 示例性的干扰素包括但不限于干扰素 α -2b (Intron A)或干扰素 α -2a (Roferon-A)。

[0223] 示例性的多克隆或单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗 (Herceptin); 奥法木单抗 (Arzerra); 贝伐单抗 (Avastin); 利妥昔单抗 (Rituxan); 西妥昔单抗 (Erbix); 帕木单抗 (Vectibix); 托西莫单抗/碘¹³¹托西莫单抗 (Bexxar); 阿仑单抗 (Campath); 替伊莫单抗 (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); 吉妥珠单抗 (Mylotarg); 依库珠单抗 (Soliris) ordenosumab; 纳武单抗 (Opdivo); 派姆单抗 (Keytruda); 伊匹单抗 (Yervoy); 匹地利珠单抗; 阿特朱单抗; 替西木单抗; AGEN-1884; 西米普利单抗; REGN2810; AMP-224; MEDI0680; PDR001; MK-3475; YW243.55.S70; AMP-514; h409A11; h409A16; h409A17; CT-001; 阿维单抗; 替雷利珠单抗; BMS-936559 (MDX-1105); MPDL3280A (RG7446); MEDI4736; MPDL3280A; BMS-936559; MSB0010718C; CK-301; JS001 (特瑞普利单抗); BGB-A317 (替雷利珠单抗); 和德瓦鲁单抗。

[0224] 示例性的EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼 (Iressa); 拉帕替尼 (Tykerb); 西妥昔单抗 (Erbix); 埃罗替尼 (Tarceva); 帕木单抗 (Vectibix); PKI-166; 卡纽替尼 (CI-1033); 马妥珠单抗 (matuzumab) (Emd7200) 或EKB-569。

[0225] 示例性的HER2抑制剂包括但不限于曲妥珠单抗 (Herceptin); 拉帕替尼 (Tykerb) 或AC-480。

[0226] 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括但不限于伏立诺他 (Zolinza)。

[0227] 示例性的激素包括但不限于它莫西芬 (Soltamox; Nolvadex); 雷洛昔芬 (Evista); 甲地孕酮 (Megace); 亮丙瑞林 (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); 氟维司群 (Faslodex); 来曲唑 (Femara); 曲普瑞林 (Trelstar LA; Trelstar Depot); 依西美坦 (Aromasin); 戈舍瑞林 (Zoladex); 比卡鲁胺 (Casodex); 阿那曲唑 (Arimidex); 氟甲睾酮 (Androxy; Halotestin); 甲羟孕酮 (Provera; Depo-Provera); 雌莫司汀 (Emcyt); 氟他米特 (Eulexin); 托瑞米芬 (Fareston); 地加瑞克 (Firmagon); 尼鲁米特 (Nilandron); 阿巴瑞克 (Plenaxis) 或睾内酯 (Teslac)。

[0228] 示例性的有丝分裂抑制剂包括但不限于nab-紫杉烷 (例如, abraxane); 紫杉醇 (Taxol; Onxol; Abraxane); 多西他赛 (Taxotere); 长春新碱 (Oncovin; Vincasar PFS); 长春花碱 (Velban); 依托泊苷 (Toposar; Etopophos; VePesid); 替尼泊苷 (Vumon); 伊沙匹隆 (Ixempra); 诺考达唑; 埃博霉素; 长春瑞滨 (Navelbine); 喜树碱 (CPT); 伊立替康 (Camptosar); 拓扑替康 (Hycamtin); 安吡啶或片螺素D (LAM-D)。

[0229] 示例性的MTOR抑制剂包括但不限于依维莫司 (Afinitor) 或西罗莫司 (Torisel)、雷帕霉素、地磷莫司 (ridaforolimus) 或AP23573。

[0230] 示例性的多重激酶抑制剂包括但不限于索拉非尼 (Nexavar); 舒尼替尼 (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; 莫替沙尼 (motesanib) 或AP24534。

[0231] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于芦布妥林 (ruboxistaurin); eril/easudil 盐酸盐; 黄酮吡多 (flavopiridol); 塞利西利 (seliciclib) (CYC202; Roscovitrine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; 苔藓抑素; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347或PD 332991。

[0232] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于埃罗替尼 (Tarceva); 吉非替尼

(Iressa);伊马替尼(Gleevec);索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);曲妥珠单抗(Herceptin);贝伐单抗(Avastin);利妥昔单抗(Rituxan);拉帕替尼(Tykerb);西妥昔单抗(Erbix);帕木单抗(Vectibix);依维莫司(Afinitor);阿仑单抗(Campath);吉妥珠单抗(Mylotarg);西罗莫司(Torisel);帕唑帕尼(Votrient);达沙替尼(Sprycel);尼洛替尼(Tasigna);伐他替尼(Ptk787;ZK222584);CEP-701;SU5614;MLN518;XL999;VX-322;Azd0530;BMS-354825;SKI-606 CP-690;AG-490;WHI-P154;WHI-P131;AC-220或AMG888。

[0233] 示例性的VEGF/VEGFR抑制剂包括但不限于贝伐单抗(Avastin);索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);雷珠单抗(ranibizumab);培加他尼或凡德他尼(vandetinib)。

[0234] 示例性的微管靶向药物包括但不限于nab-紫杉烷(例如,abraxane)、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春花碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本(navelbine)。

[0235] 示例性的拓扑异构酶毒性药物包括但不限于替尼泊苷、依托泊苷、阿霉素、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、米托蒽醌、安吡啶、表柔比星和伊达比星。

[0236] 示例性的紫杉烷或紫杉烷衍生物包括但不限于nab-紫杉烷(例如,abraxane)、紫杉醇和多西紫杉醇。

[0237] 示例性的一般化学治疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂包括但不限于六甲蜜胺(Hexalen);异维甲酸(Accutane;Amnesteem;Claravis;Sotret);维甲酸(Vesanoid);阿扎胞苷(Vidaza);硼替佐米(Velcade);门冬酰胺酶(Elspar);左旋咪唑(Ergamisol);米托坦(Lysodren);丙卡巴肼(Matulane);培门冬酶(Oncaspar);地尼白介素(denileukin diftitox)(Ontak);卟菲尔钠(Photofrin);阿地白介素(Proleukin);来那度胺(Revlimid);贝沙罗汀(Targretin);沙利度胺(Thalomid);西罗莫司(Torisel);三氧化二砷(Trisenox);维替泊芬(Visudyne);含羞草氨酸(Leucenol);(1M 喃氟啶 - 0.4 M 5-氯-2,4-二羟基嘧啶 - 1 M 氧嗪酸钾)或洛伐他汀。

[0238] 示例性的聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂可以包括但不限于维利帕尼(ABT-888)、维利帕尼HCl、BMN-673、4-碘-3-硝基苯甲酰胺、奥拉帕尼(AZD2281)、卢卡帕尼(PF-01367338)、卢卡帕尼樟脑磺酸盐、卢卡帕尼磷酸盐、CEP 9722、尼拉帕尼(MK-4827)、尼拉帕尼HCl、尼拉帕尼甲苯磺酸盐、他拉唑帕尼(BMN-673)、他拉唑帕尼甲苯磺酸盐、帕米帕利(BGB-290)、帕米帕利马来酸盐、iniparib(BSI-201、SAR240550)、3-氨基苯甲酰胺(INO-1001)、ABT-767、E7016/GPI-21016、AZD2461、AIM-100、奥拉帕尼-TOPARP-A、2X-121、ICR 283、A-966492、ABT-737、西地尼布、BYK204165、BMS-536924、BGP-15 HCl、AZ9482、AZ0108、CEP-6800、CEP-8983、COH34、环己酰亚胺、E7449、EF5、GPI-15427、INCB057643、KU-0058684、L-2286、MDK34597、ME0328、NMS-P118、NU1025、NU1064、NU1085、NU6087、PARPi-FL、PD-128763、PJ-34 HCl、SV119和SW43。

[0239] 示例性类固醇激素包括但不限于倍氯米松、倍他米松、布地奈德、可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、强的松、地夫可特和曲安西龙。

[0240] 在另一个方面,额外的化学治疗剂可为细胞因子如G-CSF(粒细胞集落刺激因子)。在另一个方面,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可与放射疗法结合施用。放射疗法也可与本申请化合物和本文中作为多重剂治疗的部分所描述的另一化学治疗剂结合施用。在又一个方面,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化

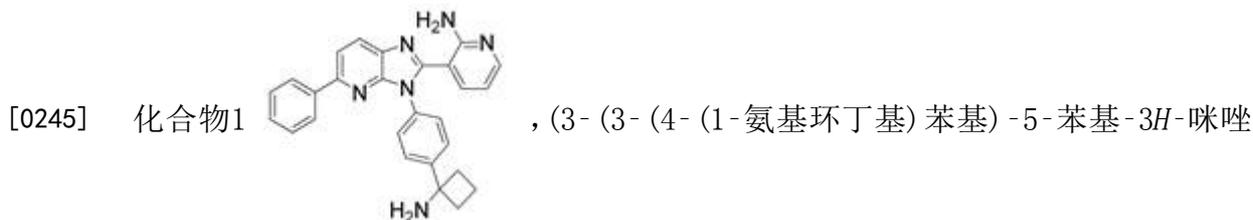
物、水合物或前药可与标准化疗组合结合施用,所述标准化疗组合如,但不限于,CMF (环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶)、CAF (环磷酰胺、阿霉素和5-氟尿嘧啶)、AC (阿霉素和环磷酰胺)、FEC (5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)、ACT或ATC (阿霉素、环磷酰胺和紫杉醇)、利妥昔单抗、Xeloda (卡培他滨)、顺铂(CDDP)、卡铂、TS-1 (喃氟啶、吉美嘧啶和otastat钾以摩尔比1:0.4:1)、喜树碱-11 (CPT-11、伊立替康或Camptosar™)或CMFP (环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和强的松)。

[0241] 在优选的实施方案中,本申请化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药可与酶(如受体或非受体激酶)的抑制剂一起施用。本申请的受体和非受体激酶为,例如,酪氨酸激酶或丝氨酸/苏氨酸激酶。本申请的激酶抑制剂为小分子、多核酸、多肽或抗体。

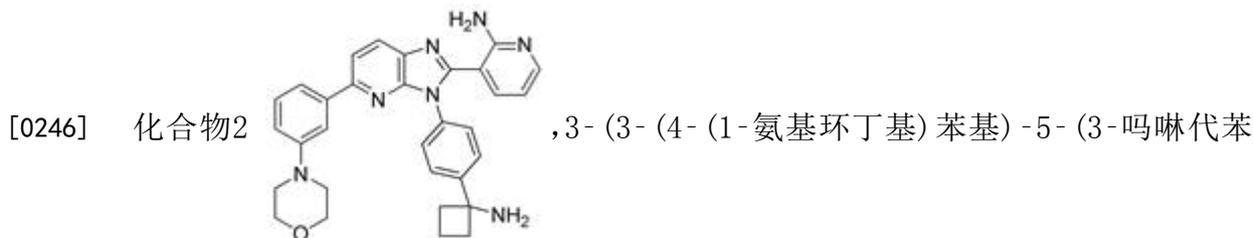
[0242] 示例性的激酶抑制剂包括但不限于BIBW 2992 (靶向EGFR和Erb2)、西妥昔单抗/Erbbitux (靶向Erb1)、伊马替尼/Gleevic (靶向Bcr-Abl)、曲妥珠单抗(靶向Erb2)、吉非替尼/Iressa (靶向EGFR)、雷珠单抗 (靶向VEGF)、培加他尼(靶向VEGF)、埃罗替尼/Tarceva (靶向Erb1)、尼洛替尼(靶向Bcr-Abl)、拉帕替尼(靶向Erb1和Erb2/Her2)、GW-572016/拉帕替尼二对甲苯磺酸酯(靶向HER2/Erb2)、帕木单抗/Vectibix (靶向EGFR)、凡德他尼(靶向RET/VEGFR)、E7080 (多重靶向,包括RET和VEGFR)、Herceptin (靶向HER2/Erb2)、PKI-166 (靶向EGFR)、卡纽替尼/CI-1033 (靶向EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/Sutent (靶向EGFR和FLT3)、马妥珠单抗/Emd7200 (靶向EGFR)、EKB-569 (靶向EGFR)、Zd6474 (靶向EGFR和VEGFR)、PKC-412 (靶向VEGR和FLT3)、伐他拉尼/Ptk787/ZK222584 (靶向VEGR)、CEP-701 (靶向FLT3)、SU5614 (靶向FLT3)、MLN518 (靶向FLT3)、XL999 (靶向FLT3)、VX-322 (靶向FLT3)、Azd0530 (靶向SRC)、BMS-354825 (靶向SRC)、SKI-606 (靶向SRC)、CP-690 (靶向JAK)、AG-490 (靶向JAK)、WHI-P154 (靶向JAK)、WHI-P131 (靶向JAK)、索拉非尼/Nexavar (靶向RAF激酶、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-β、KIT、FLT-3和RET)、达沙替尼/Sprycel (BCR/ABL和Src)、AC-220 (靶向Flt3)、AC-480 (靶向所有HER蛋白、“panHER”)、莫替沙尼二磷酸盐(靶向VEGF1-3、PDGFR和c-kit)、地舒单抗(靶向RANKL、抑制SRC)、AMG888 (靶向HER3)和AP24534 (多重靶向,包括Flt3)。

[0243] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于雷帕霉素(靶向mTOR/FRAP1)、地磷莫司(靶向mTOR)、Certican/依维莫司(靶向mTOR/FRAP1)、AP23573 (靶向mTOR/FRAP1)、Erlil/Fasudil盐酸盐(靶向RHO)、黄酮吡多(靶向CDK)、塞利西利/CYC202/Roscovitrine (靶向CDK)、SNS-032/BMS-387032 (靶向CDK)、芦布妥林(靶向PKC)、Pkc412 (靶向PKC)、苔藓抑素(靶向PKC)、KAI-9803 (靶向PKC)、SF1126 (靶向PI3K)、VX-680 (靶向极光激酶)、Azd1152 (靶向极光激酶)、Arry-142886/AZD-6244 (靶向MAP/MEK)、SCIO-469 (靶向MAP/MEK)、GW681323 (靶向MAP/MEK)、CC-401 (靶向JNK)、CEP-1347 (靶向JNK)和PD 332991 (靶向CDK)。

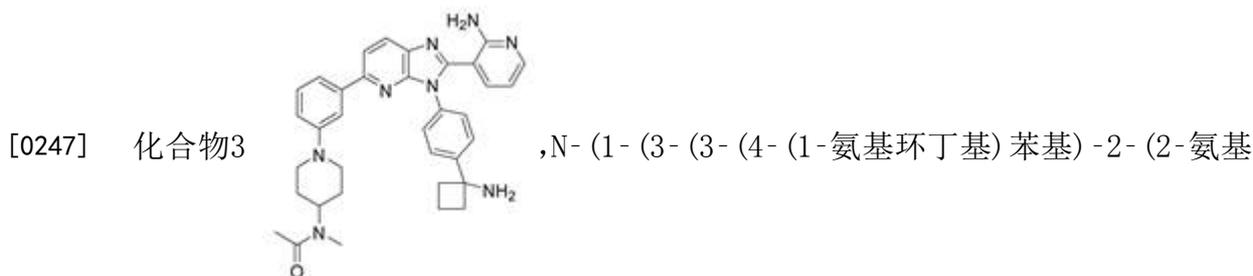
[0244] 本申请提供化合物1、化合物2和化合物3,用于制造这些化合物的合成方法,包含至少一种这些化合物的药物组合物和所述化合物的各种用途。



并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺),或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。



基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺),或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。



吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙酰胺,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0248] 在本说明书中,在一些情况下为方便起见化合物的结构式代表某一异构体,但本申请包括所有异构体,如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等。

[0249] “同分异构”意指具有相同的分子式但其原子结合的顺序或其原子的空间排列不同的化合物。其原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。互相不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,互相为非重叠镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。包含等量相反手性的个体对映异构体形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0250] 与四个不相同的取代基结合的碳原子称为“手性中心”。

[0251] “手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有一个以上手性中心的化合物可作为个体非对映异构体或作为非对映异构体的混合物(称为“非对映异构混合物”)存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可通过该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指连接至手性中心的取代基的空间排列。连接至研究中的手性中心的取代基按照Cahn, Ingold和Prelog的顺序规则排列(Cahn等人, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn和Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn等人, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

[0252] “几何异构体”意指将其存在归于围绕双键的受阻旋转的非对映异构体。这些构型

通过前缀顺和反、或Z和E在其名字中区分,前缀指示按照Cahn-Ingold-Prelog法则基团在分子中双键的相同或相对侧。

[0253] 此外,本申请中讨论的结构和其它化合物包括其所有阿托异构体(atropic isomers)。“阿托异构体”为其中两个异构体的原子在空间上不同排列的立体异构体类型。阿托异构体将其存在归于妨碍大基团绕中心键旋转引起的受限旋转。这样的阿托异构体通常作为混合物存在,然而由于色谱技术的新近进展,在特定情况下分离两种阿托异构体的混合物是可能的。

[0254] “互变异构体”为平衡存在并且容易地从一种异构形式转化至另一种的两种或多种结构异构体之一。该转化导致氢原子正式迁移伴随邻近连接的双键的转换。互变异构体在溶液中作为互变异构组的混合物存在。在固体形式中,通常一种互变异构体占优势。在其中互变异构化可能的溶液中,将会达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的精确比率取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构化可相互转化的互变异构体的概念称为互变异构。

[0255] 另外,本申请化合物,例如,化合物的盐,可以以水合或未水合(无水)形式或作为与其它溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0256] “溶剂化物”意指包含化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂添加形式。一些化合物具有在结晶固体状态捕获固定摩尔比的溶剂分子的趋势,因此形成溶剂化物。如果溶剂为水,形成的溶剂化物为水合物;且如果溶剂为醇,形成的溶剂化物为醇合物。水合物通过一个或多个水分子与一个物质分子组合形成,其中水保持其分子状态为H₂O。

[0257] 术语“生物电子等排体”是指原子或原子团与另一个广泛相似的原子或原子团交换得到的化合物。生物电子等排置换的目的为产生具有与母体化合物相似的生物学性质的新化合物。生物电子等排置换可基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的实例包括,但不限于,酰基磺酰胺类、四唑类、磺酸酯类和磷酸酯类。参见,例如,Patani和LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996。

[0258] 本申请意在包括本申请化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过一般举例并且无限制的方式,氢的同位素包括氘和氚,且碳的同位素包括C-13和C-14。

[0259] 本申请化合物可使用商购可得的原材料、文献中已知的化合物或从容易制备的中间体,通过利用本领域技术人员已知的或根据本文教导将会对技术人员显而易见的标准合成方法和程序以多种方式制备。用于有机分子制备和官能团转换和处理的标准合成方法和程序可从相关科学文献或从本领域的标准教科书获得。尽管不受任何一种或几种来源限制,经典文本如Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (March的高等有机化学:反应、机制和结构), 第五版, John Wiley & Sons: New York, 2001;和Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基), 第三版, John Wiley & Sons: New York, 1999 (通过引用结合到本文中)为本领域技术人员已知的有用的和公认的有机合成参考教科书。下列合成方法的描述意在说明而非限制用于制备本申请化合物的一般程序。

[0260] 在说明书全文中,在组合物描述为具有、包括或包含特定组分处,考虑组合物也基本上由叙述的组分组成、或由叙述的组分组成。相似地,在方法或过程描述为具有、包括或包含具体的处理步骤处,所述过程也基本上由叙述的处理步骤组成、或由叙述的处理步骤组成。此外,应理解的是步骤的次序或进行某些动作的次序不重要,只要本申请仍然可操作。此外,两个或多个步骤或动作可同时进行。

[0261] 本申请还提供包含至少一种本文所述的化合物结合至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

[0262] “药物组合物”为包含适合向对象施用的形式的本申请化合物的制剂。在一个实施方案中,药物组合物为散装或单位剂量形式。单位剂量形式为各种形式的任何一种,包括,例如,胶囊、IV袋、片剂、气雾吸入器上的单泵或小瓶。组合物单位剂量中活性成分(例如,所公开化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的制剂)的量为有效量,并且根据涉及的具体治疗而变化。本领域技术人员将会理解,有时需要根据病人的年龄和病况对剂量做出常规改变。剂量将会还依赖施用途径。考虑多种不同的途径,包括口服、经肺、经直肠、胃肠外、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于局部或透皮施用本申请化合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体,以及以任何需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0263] 如本文所使用的,短语“药学上可接受的”是指在合理的医疗判断范围内,适合于接触人和动物的组织而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,具有合理利益/风险比的化合物、物质、组合物、载体和/或剂型。

[0264] “药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备一般安全、无毒性并且既在生物学上也在其它方面希望的药物组合物的赋形剂,且包括对于兽医用途以及人药物用途可接受的赋形剂。如说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”既包括一种也包括一种以上这样的赋形剂。

[0265] 本申请的药物组合物配制为与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括胃肠外,例如,静脉内、真皮内、皮下、口服(例如,吸入)、透皮(局部)和透粘膜施用。用于胃肠外、真皮内或皮下施用的溶液或混悬剂可包括下列组分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,和用于调节张力的药剂如氯化钠或葡萄糖。pH可用酸或碱调节,如盐酸或氢氧化钠。胃肠外制剂可包封在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0266] 本申请的化合物或药物组合物可以以许多当前用于化疗治疗的众所周知的方法向对象施用。例如,对于癌症治疗,本申请化合物可直接注射入肿瘤、注射入血流或体腔,或采用口服或用贴剂通过皮肤施用。剂量选择应足以构成有效治疗但不高至引起不可接受的副作用。疾病病况的状态(例如,癌症、癌前期等)和患者的健康应优选在治疗期间并在治疗后持续合理的时期密切监测。

[0267] 如本文所使用的,术语“治疗上有效量”是指治疗、改善或预防鉴定的疾病或病况,或显示可检测的治疗性或抑制性作用的药剂的量。所述作用可通过本领域已知的任何测定方法检测。用于对象的精确的有效量将会取决于对象的体重、尺寸和健康,病况的性质和程

度,以及所选择的用于施用的治疗剂或治疗剂组合。对于给定的情况,治疗有效量可通过在临床医生的技术和判断内的常规实验确定。在优选的方面,待治疗的疾病或病况为癌症。在另一个方面,待治疗的疾病或病况为细胞增殖性病征。

[0268] 对于任何化合物,治疗有效量可最初在细胞培养测定(例如,赘生性细胞)或在动物模型(通常为大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估计。动物模型也可用于确定适当的浓度范围和施用途径。这样的信息可然后用于确定用于在人中施用的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中确定,例如,ED₅₀(在50%的群体中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比为治疗指数,其可表述为比率,LD₅₀/ED₅₀。显示大治疗指数的药物组合物为优选的。剂量可在该范围内根据采用的剂型、患者敏感性和施用途径而变化。

[0269] 调整剂量和施用以提供足够的活性剂水平来维持希望的作用。可考虑的因素包括疾病状态的严重性、对象的一般健康、年龄、体重和对象的性别、饮食、施用时间和频率、药物组合、反应灵敏度和对疗法的耐受/响应。长效药物组合物可每3-4天、每周或每两周一次施用,取决于具体制剂的半衰期和清除率。

[0270] 包含本申请活性化合物的药物组合物可以以一般已知的方式制造,例如,借助于常规混合、溶解、粒化、制糖衣、水飞、乳化、包封、包埋或冻干过程。药物组合物可以以常规方式使用一种或多种药学上可接受的载体(包括赋形剂)和/或促进将活性化合物加工为可药学上使用的制剂的辅剂配制。当然,适当的制剂取决于所选的施用途径。

[0271] 适于可注射的用途的药物组合物包括无菌水溶液(其是水溶性的)或分散剂和用于临时制备无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物均必须为无菌的并且应能流动至易于注射的程度。其必须在制造和储存条件下稳定并且必须保存其免于微生物如细菌和真菌的污染活动。载体可为溶剂或分散介质,其包括,例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其适当的混合物。适当的流动性可,例如,通过使用包衣如卵磷脂、在分散剂的情况下通过保持所需的颗粒尺寸和通过使用表面活性剂维持。预防微生物活动可通过不同的抗细菌和抗真菌剂达到,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,将会优选在组合物中包含等渗剂,例如,糖、多元醇(如甘露醇)、山梨醇、氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中包含延迟吸收的剂(例如单硬脂酸铝和明胶)而引起。

[0272] 无菌可注射溶液可通过将所需量的活性化合物掺入按照需要具有一种如上文列举的成分或如上文列举的成分的组合适当溶剂中,接着过滤灭菌制备。一般地,分散剂通过将活性化合物掺入包含基本分散介质和来自如上文列举的那些的所需其它成分的无菌载体中制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,从其先前的无菌过滤的溶液产生活性成分加任何额外的希望的成分的粉末。

[0273] 口服组合物一般包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可包封在明胶胶囊内或压缩成片剂。为了口服治疗施用的目的,可将活性化合物与赋形剂掺合并以片剂、锭剂或胶囊形式使用。口服组合物也可使用流体载体制备,用作漱口剂,其中流体载体中的化合物口服施用、发出嗖嗖声(swished)并吐出或吞咽。药学上相容的粘合剂和/或辅助材料可作为组合物的部分包含在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可包含任何下列成分或

相似性质化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖,崩解剂如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或矫味剂如薄荷油、水杨酸甲酯或橙香精。

[0274] 对于通过吸入施用,化合物以气雾喷雾的形式从压力容器或分配器(其包含合适的推进剂,例如,气体如二氧化碳)或雾化器递送。

[0275] 全身施用也可通过透粘膜或透皮方法。对于透粘膜或透皮施用,在制剂中使用适合待透过的障碍的渗透剂。这样的渗透剂广泛为本领域所知,并且包括,例如,对于透粘膜施用,洗涤剂、胆盐和梭链孢酸衍生物。透粘膜施用可通过使用鼻喷雾或栓剂完成。对于透皮施用,将活性化合物配制为软膏、药膏、凝胶或乳膏剂,如广泛为本领域所知的。

[0276] 活性化合物可用将会保护化合物免于从身体快速消除的药学上可接受的载体制备,如控释制剂,包括植入物和微囊化递送系统(microencapsulated delivery system)。可使用生物可降解的、生物相容的聚合物,如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这样的制剂的方法将会对本领域技术人员显而易见。材料也可从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.商购获得。脂质体混悬剂(包括用病毒抗原的单克隆抗体靶向感染细胞的脂质体)也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如美国专利号4,522,811中所描述的。

[0277] 配制剂量单位形式的口服或胃肠外组合物对于施用的容易性和剂量的均一性特别有利。如本文所使用的剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的对象的单元剂量的物理上分散的单位;每一单位包含经计算产生希望治疗效果的预定量的活性化合物联合需要的药物载体。本申请剂量单位形式的规格由活性化合物的独特性质和待达到的具体治疗效果指示并直接依赖于活性化合物的独特性质和待达到的具体治疗效果。

[0278] 在治疗应用中,除了其它影响所选剂量的因素之外,根据本申请使用的药物组合物的剂量根据药剂、接受的患者的年龄、体重和临床病况以及施用该疗法的临床医生或行医者的经验和判断而不同。一般地,剂量应足以导致减缓肿瘤生长,并优选地使肿瘤生长消退,以及还优选地引起癌症完全消退。剂量可为从约0.01 mg/kg每天至约5000 mg/kg每天的范围。在优选的方面,剂量可为从约1 mg/kg每天至约1000 mg/kg每天的范围。在一个方面,剂量将会在约0.1 mg/天至约50 g/天、约0.1 mg/天至约25 g/天、约0.1 mg/天至约10 g/天、约0.1 mg至约3 g/天或约0.1 mg至约1 g/天的范围内,以单一的、分开的或连续的剂量(该剂量可对于患者的体重(kg)、体表面积(m²)和年龄(岁)调整)。药物制剂的有效量为提供如临床医生或其他合格的观察者所注意到的客观可识别的改善的量。例如,患者中肿瘤的消退可参考肿瘤的直径测量。肿瘤直径的减小指示消退。消退还通过治疗停止后肿瘤重新出现失败指示。如本文所使用的,术语“剂量有效方式”是指在对象或细胞中产生希望的生物学作用的活性化合物的量。

[0279] 药物组合物可连同施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0280] 本申请化合物能够进一步形成盐。所有这些形式也考虑在所要求的本申请的范围内。

[0281] 如本文所使用的,“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其酸式盐或碱式盐而修饰。药学上可接受的盐的实例包括,但不限于,碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐等。药学上可接受的

盐包括,例如,从无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括,但不限于,从选自下列的无机或有机酸衍生的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、反式丁烯二酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰对氨基苯基胍酸(glycollyarsanilic acid)、己基间苯二酸、hydrabamic、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基顺式丁烯二酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、十二烷基磺酸、顺式丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic acid)、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸,和普遍存在的氨基酸,例如,甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0282] 药学上可接受的盐的其它实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本申请还包括当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子置换,或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等配位形成的盐。

[0283] 应理解的是,所有对药学上可接受的盐的提及均包括同一盐的如本文所定义的溶剂添加形式(溶剂化物)。

[0284] 本申请化合物也可制备为酯,例如药学上可接受的酯。例如,可将化合物中的羧酸官能团转化为其相应的酯,例如,甲酯、乙酯或其它酯。同样,可将化合物中的醇基团转换为其相应的酯,例如乙酸酯、丙酸酯或其它酯。

[0285] 本申请化合物也可制备为前药,例如,药学上可接受的前药。术语“前药(pro-drug或prodrug)”在本文中可互换使用,且是指在体内释放活性母体药物的任何化合物。由于已知前药增强药物的许多希望性质(例如,溶解度、生物可利用率、制造等),本申请化合物可以以前药形式递送。因此,本申请意在涵盖所要求保护的化合物的前药、递送前药的方法和包含所述前药的组合物。“前药”意在包括任何共价结合的载体,当这样的前药向对象施用,其在体内释放本申请的活性母体药物。在本申请中的前药通过修饰化合物中存在的官能团制备,所述修饰以这样的方式进行以致所述修饰以常规操作或在体内裂解为母体化合物。前药包括其中羟基、氨基、巯基、羧基或羰基结合至可体内裂解以分别形成游离羟基、游离氨基、游离巯基、游离羧基或游离羰基的任何基团的本申请化合物。

[0286] 前药的实例包括,但不限于,本申请化合物中羟基官能团的酯(例如,乙酸酯、二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)和氨基甲酸酯(例如,N,N-二甲基氨基羰基),羧基官能团的酯(例如,乙酯、吗啉代乙醇酯)、氨基官能团的N-酰基衍生物(例如,N-乙酰基)N-Mannich碱、Schiff碱和烯胺酮,酮和醛官能团的肟、缩醛、缩酮和烯醇酯等,参见Bundegaard, H., *Design of Prodrugs* (前药的设计), p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)。

[0287] 所述化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药口服、经鼻、透皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉内、经直肠、胸膜内、鞘内和胃肠外施用。在一个实施方案中,所述化合物口服施用。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。

[0288] 利用化合物的给药方案根据多个因素选择,包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学病况;待治疗病况的严重性;施用途径;患者的肾和肝功能;以及使用的具体化合

物或其盐。普通技术医师或兽医可容易地确定和对预防、对抗或制止病况进展所需的药物有效量开出处方。

[0289] 给药方案可为每天施用(例如每24小时)本申请化合物。给药方案可为每天施用,持续连续的数天,例如,至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或至少七个连续日。给药可为每天超过一次,例如,每天两次、三次或四次(每24小时的时期)。给药方案可为每天施用,接着至少一天、至少两天、至少三天、至少四天、至少五天或至少六天不施用。例如,本申请化合物在24小时期间施用至少1次,接着持续至少一天、至少两天、至少三天、至少四天、至少五天或至少六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。例如,本申请的化合物每天施用,持续一天,然后持续一天、两天、三天、四天、五天或六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。例如,本申请的化合物每天施用,持续两天,然后持续一天、两天、三天、四天、五天或六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。例如,本申请的化合物每天施用,持续三天,然后持续一天、两天、三天、四天、五天或六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。例如,本申请的化合物每天施用,持续四天,然后持续一天、两天、三天、四天、五天或六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。例如,本申请的化合物每天施用,持续五天,然后持续一天、两天、三天、四天、五天或六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。例如,本申请的化合物每天施用,持续六天,然后持续一天、两天、三天、四天、五天或六天不施用所述化合物,然后再次施用所述化合物。

[0290] 给药方案可包括每周一次施用,具体地,在一周期间施用一次。更具体地,化合物在24小时内施用一次,持续六天不施用,并且在六天后的24小时内施用一次。给药方案可包括每周两次施用。具体地,在一周期间施用两次。更具体地,化合物在24小时内施用一次,持续两天或三天不施用,并在两天或三天后的24小时内施用一次,持续三天或两天不施用,并且在三天或两天后的24小时内施用一次。或者,化合物在48小时内施用两次(例如,每天一次,持续两个连续日),持续六天不施用,并在六天后的48小时内施用两次(例如,每天一次,持续两个连续日)。

[0291] 给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约1200 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约1100 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约1000 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约900 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约800 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约700 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约600 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约500 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约400 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约300 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约200 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约100 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约80 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约60 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约50 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约40 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约30 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约25 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约20 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约15 mg。给药方案可以包括每天施用药0.25 mg至约10 mg。给药方案可以包括每天施用药0.5 mg至约1200 mg。给药方案可以包括每天施用药0.5 mg至约1100 mg。给药方案可以包括每天施用药0.5 mg至约1000 mg。给药方案可以包括每天施用药0.5 mg至约900 mg。给药方案可以包括每天施用药0.5 mg至约800 mg。给

方案可以包括每天施用约60 mg。给药方案可以包括每天施用约70 mg。给药方案可以包括每天施用约80 mg。给药方案可以包括每天施用约90 mg。给药方案可以包括每天施用约100 mg。给药方案可以包括每天施用约125 mg。给药方案可以包括每天施用约150 mg。给药方案可以包括每天施用约175 mg。给药方案可以包括每天施用约200 mg。给药方案可以包括每天施用约225 mg。给药方案可以包括每天施用约250 mg。给药方案可以包括每天施用约275 mg。给药方案可以包括每天施用约300 mg。给药方案可以包括每天施用约400 mg。给药方案可以包括每天施用约500 mg。给药方案可以包括每天施用约600 mg。给药方案可以包括每天施用约700 mg。给药方案可以包括每天施用约800 mg。给药方案可以包括每天施用约900 mg。给药方案可以包括每天施用约1000 mg。给药方案可以包括每天施用约1100 mg。给药方案可以包括每天施用约1200 mg。在一些实施方案中,本文所述的日剂量通过一次施用、两次施用或三次施用来施用。在一些实施方案中,本文所述的日剂量通过一次施用来施用。在一些实施方案中,本文所述的日剂量通过两次施用来施用。在一些实施方案中,本文所述的日剂量通过三次施用来施用。

[0293] 给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约500 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约400 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约300 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约200 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约100 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约80 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约60 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约50 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约40 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约30 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约25 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约20 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约15 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约10 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约9 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约8 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约7 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约6 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约5 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约4 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约3 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约2 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.9 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.8 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.7 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.6 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.5 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.4 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.3 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.2 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1.1 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约1 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.9 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.8 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.7 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.6 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.5 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.4 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.3 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.1 mg/kg至约0.2 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约0.2 mg/kg至约500

kg。给药方案可以包括每天施用约3.7 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约3.8 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约3.9 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.1 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.2 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.3 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.4 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.5 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.6 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.7 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.8 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约4.9 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约5 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约6 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约7 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约8 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约9 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约10 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约15 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约20 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约25 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约30 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约40 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约50 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约60 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约70 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约80 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约100 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约150 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约200 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约300 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约400 mg/kg。给药方案可以包括每天施用约500 mg/kg。在一些实施方案中，本文所述的日剂量通过一次施用、两次施用或三次施用来施用。在一些实施方案中，本文所述的日剂量通过一次施用来施用。在一些实施方案中，本文所述的日剂量通过两次施用来施用。在一些实施方案中，本文所述的日剂量通过三次施用来施用。

[0295] 在一些实施方案中，上文描述为每天施用的任何剂量可以每天两次施用。例如，上文描述为每天施用的 50 mg/kg 剂量（即，每天 50 mg/kg）可以作为每天两次剂量施用（即，每天两次施用50 mg/kg）。

[0296] 在一些实施方案中，上文描述为每天施用的任何剂量可以作为每周剂量施用。例如，上文描述为每天施用的50 mg/kg剂量（即，每天50 mg/kg）可以作为每周剂量施用（即，每周一次施用50 mg/kg）。

[0297] 在一些实施方案中，上文描述为每天施用的任何剂量可以每周两次施用。例如，上文描述为每天施用的50 mg/kg剂量（即，每天50 mg/kg）可以每周两次施用（即，每周两次施用50 mg/kg）。

[0298] 在一些实施方案中，上文描述为每天施用的任何剂量可以每周三次施用。例如，上文描述为每天施用的50 mg/kg剂量（即，每天50 mg/kg）可以每周三次施用（即，每周三次施用50 mg/kg）。

[0299] 在人中的剂量可以使用在非人动物如小鼠中的剂量来确定。例如，可以根据下表中列出的转换来确定在人中的剂量。

物种	参考体重(kg)	工作重量范围(kg)	体表面积 (m ²)	将以mg/kg计的剂量转换为以mg/m ² 计的剂量,乘以K _{all}	将以mg/kg计的动物剂量转换为以mg/kg计的HED	
					动物剂量除以	动物剂量乘以
人	60	-	1.62	37	-	-
小鼠	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
大鼠	0.08	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
豚鼠	0.15	0.06-0.27	0.025	6	6.2	0.162
白鼠	0.30	0.16-0.54	0.043	7	5.3	0.189
猴鼠	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
兔	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
狗	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
猴(恒河猴)	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
猴豚	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162
松鼠猴	0.60	0.29-0.97	0.09	7	5.3	0.189
猪猪	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
迷你猪	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
小型猪	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

*取自FDA指南中的数据。¹⁷⁾ FDA, 食品药品监督管理局, HED, 人等效剂量

[0300] 在一些实施方案中,为了确定剂量,人的平均重量是50 kg至80 kg、50 kg至75 kg、50 kg至70 kg、50 kg至65 kg、50 kg至60 kg、55 kg至80 kg、55 kg至75 kg、55 kg至70 kg、55 kg至65 kg、55 kg至60 kg、60 kg至80 kg、60 kg至75 kg、60 kg至70 kg、60 kg至65 kg、65 kg至80 kg、65 kg至75 kg、65 kg至70 kg、70 kg至80 kg,或70 kg至75 kg。在一些实施方案中,为了确定剂量,人的平均重量是约50 kg、约55 kg、约60 kg、约65 kg、约70 kg、约75 kg或约80 kg。在一些实施方案中,为了确定剂量,人的平均重量是约70 kg或约75 kg。

[0301] 在一些实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3根据本文所述的给药方案之一(例如,剂量之一)施用或用于施用。在一些实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以每天约10 mg/kg至约200 mg/kg,或本文所述的每天约10 mg/kg至约200 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以每天约20 mg/kg至约40 mg/kg施用或用于施用。在一些实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以每天约0.8 mg/kg至约25 mg/kg,或本文所述的每天约0.8 mg/kg至约25 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以每天约1.5 mg/kg至约4 mg/kg施用或用于施用。

[0302] 在一些实施方案中,如本文所述的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,如帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林根据本文所述的给药方案之一(例如,剂量之一)施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,如帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林,以每天约20 mg/kg至约300 mg/kg,或本文所述的每天约20 mg/kg至约300 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林,以每天约40 mg/kg至约60 mg/kg施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林,以每天约1.5 mg/kg至约25 mg/kg,或本文所述的每天约1.5 mg/kg至约25 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,例如帕博西尼、瑞博西尼、吡罗西尼和玻玛西林,以每天约3 mg/kg至约5 mg/kg施用或用于施用。

[0303] 在一些实施方案中,如本文所述的有丝分裂抑制剂,如紫杉醇或nab-紫杉烷根据本文所述的给药方案之一(例如,剂量之一)施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所

述的有丝分裂抑制剂,如紫杉醇或nab-紫杉烷,以每周约5 mg/kg至约100 mg/kg,或本文所述的每周约5 mg/kg至约100 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的有丝分裂抑制剂,如紫杉醇或nab-紫杉烷,以每周约5 mg/kg至约25 mg/kg施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的有丝分裂抑制剂,如紫杉醇或nab-紫杉烷,以每周约0.4 mg/kg至约8 mg/kg,或本文所述的每周约0.4 mg/kg至约8 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的有丝分裂抑制剂,如紫杉醇或nab-紫杉烷,以每周约0.4 mg/kg至约2 mg/kg施用或用于施用。

[0304] 在一些实施方案中,如本文所述的免疫治疗剂,如抗-PD-1抗体根据本文所述的给药方案之一(例如,剂量之一)施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的免疫治疗剂,如抗-PD-1抗体,以每周两次约5 mg/kg至约100 mg/kg,或本文所述的每周两次约5 mg/kg至约100 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的免疫治疗剂,如抗-PD-1抗体,以每周两次约2 mg/kg至约20 mg/kg施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的免疫治疗剂,如抗-PD-1抗体,以每周两次约0.4 mg/kg至约8 mg/kg,或本文所述的每周两次约0.4 mg/kg至约8 mg/kg内的任何剂量范围或剂量施用或用于施用。在一些实施方案中,如本文所述的免疫治疗剂,如抗-PD-1抗体,以每周两次约0.2 mg/kg至约0.6 mg/kg施用或用于施用。

[0305] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雄激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺,以约80 mg-约240 mg(例如,约80 mg、约90 mg、约100 mg、约110 mg、约120 mg、约130 mg、约140 mg、约150 mg、约160 mg、约170 mg、约180 mg、约190 mg、约200 mg、约210 mg、约220 mg、约230 mg或约240 mg)施用。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是以约160 mg施用的恩杂鲁胺。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是恩杂鲁胺,以约80 mg-约240 mg(例如,约80 mg、约90 mg、约100 mg、约110 mg、约120 mg、约130 mg、约140 mg、约150 mg、约160 mg、约170 mg、约180 mg、约190 mg、约200 mg、约210 mg、约220 mg、约230 mg或约240 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是以约160 mg每天一次施用的恩杂鲁胺。

[0306] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雄激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg(例如,约250 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg)施用。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是以约1000 mg施用的阿比特龙。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg(例如约250 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,雄激素受体拮抗剂是以约1000 mg每天一次施用的阿比特龙。

[0307] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg-约500 mg施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约500 mg施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg-约500 mg每二至四周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg-约500 mg每两周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮

抗剂是以约250 mg-约500 mg每四周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg每二至四周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg每两周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约250 mg每四周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约500 mg每二至四周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约500 mg每两周一次施用的氟维司群。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约500 mg每四周一次施用的氟维司群。

[0308] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是来曲唑,以约1 mg-约10 mg (例如,约1 mg、约2 mg、约2.5 mg、约5 mg、约7.5 mg或约10 mg)施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约2.5 mg施用的来曲唑。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是来曲唑,以约1 mg-约10 mg (例如,约1 mg、约2 mg、约2.5 mg、约5 mg、约7.5 mg或约10 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约2.5 mg每天一次施用的来曲唑。

[0309] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的雌激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑,以约1 mg-约10 mg (例如,约1 mg、约1.5 mg、约2 mg、约2.5 mg、约3 mg、约3.5 mg、约4 mg、约4.5 mg, about 5 mg、约7.5 mg或约10 mg)施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约1 mg施用的阿那曲唑。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是阿那曲唑,以约1 mg-约10 mg (例如,约1 mg、约1.5 mg、约2 mg、约2.5 mg、约3 mg、约3.5 mg、约4 mg、约4.5 mg, about 5 mg、约7.5 mg或约10 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,雌激素受体拮抗剂是以约1 mg每天一次施用的阿那曲唑。

[0310] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的CDK抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是帕博西尼,以约75 mg-约200 mg (例如,约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg或约200 mg)施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约125 mg施用的帕博西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是帕博西尼,以约75 mg-约200 mg (例如,约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg或约200 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约125 mg每天一次施用的帕博西尼。

[0311] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的CDK抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是瑞博西尼,以约200 mg-约600 mg (例如,约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg)施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约600 mg施用的瑞博西尼。在一个实施方案中,CDK抑制剂是瑞博西尼,以约200 mg-约600 mg (例如,约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约600 mg每天一次施用的瑞博西尼。

[0312] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的CDK抑制剂。在一个实施方案中,CDK抑制剂是玻玛西林,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,CDK抑制剂是以约150 mg-约200 mg施用的玻玛西林。在一个实施方案中,CDK抑制剂是玻玛西林,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)每天两次施用。在一个实施方案中,CDK

抑制剂是以约150 mg-约200 mg每天两次施用的玻璃西林。

[0313] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)每天两次施用。

[0314] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)每天一次施用。

[0315] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是卢卡帕尼,以约300 mg-约600 mg (例如,约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg或约600 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是卢卡帕尼,以约300 mg-约600 mg (例如,约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg或约600 mg)每天两次施用。

[0316] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的PARP抑制剂。在一个实施方案中,PARP抑制剂是他拉唑帕尼,以约0.25 mg-约1 mg (例如,约0.25 mg、约0.5 mg、约1 mg)施用。在一个实施方案中,PARP抑制剂是他拉唑帕尼,以约0.25 mg-约1 mg (例如,约0.25 mg、约0.5 mg、约1 mg)每天一次施用。

[0317] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的免疫调节剂,如本文所述的检查点抑制剂(例如,本文所述的抗-PD-1 抗体、抗-PD-L1 抗体或抗-CTLA4 抗体)。在一个实施方案中,免疫调节剂是替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)施用。在一个实施方案中,免疫调节剂是以约200 mg施用的替雷利珠单抗。在一个实施方案中,免疫调节剂是替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg (例如,约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg或约300 mg)每三周一次施用。在一个实施方案中,免疫调节剂是以约200 mg每三周一次施用的替雷利珠单抗。

[0318] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的免疫调节剂,如本文所述的检查点抑制剂(例如,本文所述的抗-PD-1 抗体、抗-PD-L1 抗体或抗-CTLA4 抗体)。在一个实施方案中,免疫调节剂是阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg (例如,约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg、约900 mg、约950 mg或约1000 mg)施用。在一个实施方案中,免疫调节剂是以约840 mg施用的阿特朱单抗。在一个实施方案中,免疫调节剂是阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg (例如,约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg、约900 mg、约

950 mg或约1000 mg)每两周一次施用。在一个实施方案中,免疫调节剂是以约840 mg每两周一次施用的阿特朱单抗。

[0319] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用强的松。在一个实施方案中,强的松以约1 mg至约10 mg (例如,约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg或约10 mg)施用。在一个实施方案中,强的松以约5 mg施用。在一个实施方案中,强的松以约1 mg至约10 mg (例如,约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg或约10 mg)每天两次施用。在一个实施方案中,强的松以约5 mg每天两次施用。

[0320] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的有丝分裂抑制剂。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m² (例如,约60 mg/m²、约80 mg/m²、约100 mg/m²或约120 mg/m²)施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是以约80 mg/m²施用的紫杉醇。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m² (例如,约60 mg/m²、约80 mg/m²、约100 mg/m²或约120 mg/m²)施用,每周一次,持续三周,接着休息一周(即,不施用紫杉醇的一周)。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是紫杉醇,以约80 mg/m²施用,每周一次,持续三周,接着休息一周(即,不施用紫杉醇的一周)。

[0321] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用本文所述的有丝分裂抑制剂。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m² (例如,约100 mg/m²、约120 mg/m²、约140 mg/m²、约160 mg/m²、约180 mg/m²、约200 mg/m²、约220 mg/m²、约240 mg/m²、约260 mg/m²、约280 mg/m²或约300 mg/m²)施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是以约260 mg/m²施用的abraxane。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m² (例如,约100 mg/m²、约120 mg/m²、约140 mg/m²、约160 mg/m²、约180 mg/m²、约200 mg/m²、约220 mg/m²、约240 mg/m²、约260 mg/m²、约280 mg/m²或约300 mg/m²)每三周一次施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m² (例如,约100 mg/m²、约120 mg/m²、约140 mg/m²、约160 mg/m²、约180 mg/m²、约200 mg/m²、约220 mg/m²、约240 mg/m²、约260 mg/m²、约280 mg/m²或约300 mg/m²)施用,每周一次,持续三周,接着休息一周(即,不施用abraxane的一周)。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约260 mg/m²每三周一次施用。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂是abraxane,以约100 mg/m²施用,每周一次,持续三周,接着休息一周。

[0322] 在一个实施方案中,根据本文所述的给药方案施用化合物1、化合物2或化合物3。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约10 mg至约150 mg (例如,约10 mg、约15 mg、约20 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg或约150 mg)施用。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约75 mg施用。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约10 mg至约150 mg (例如,约10 mg、约15 mg、约20 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg或约150 mg)每天一次施用。在一个实施方案中,化合物1、化合物2或化合物3以约75 mg每天一次施用。

[0323] 在一个实施方案中,化合物3以约10 mg至约150 mg每天一次施用,其与第二治疗剂结合,并且任选进一步与其他治疗剂结合,如下所示:

恩杂鲁胺,以约80 mg-约240 mg,每天一次施用,或

阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg,每天一次施用,或
氟维司群,以约250 mg-约500 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约500 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约500 mg,每两周一次,接着每四周一次施用,或
氟维司群,以约250 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约250 mg,每两周一次,接着每四周一次施用,或
来曲唑,以约1 mg-约10 mg,每天一次施用,或
阿那曲唑,以约1 mg-约10 mg,每天一次施用,或
帕博西尼,以约75 mg-约200 mg,每天一次施用,或
瑞博西尼,以约200 mg-约600 mg,每天一次施用,或
玻璃西林,以约100 mg-约300 mg,每天两次施用,或
奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg,每天一次施用,或
奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg,每天两次施用,或
尼拉帕尼,以约100 mg-约300 mg,每天一次施用,或
卢卡帕尼,以约300 mg-约600 mg,每天两次施用,或
他拉唑帕尼,以约0.25 mg-约1 mg,每天一次施用,或
替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,
阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用,或
紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,或
abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每三周一次施用,或
abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,
或

阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg,每天一次施用,和强的松,以约1 mg至约10 mg,每天两次施用,或

紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和
替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每三周一次施用,和替雷利珠单抗,以约
100 mg-约300 mg,每三周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,
和替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,或

紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和
阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每三周一次施用,和阿特朱单抗,以约500
mg-约1000 mg,每两周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,
和阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用。

[0324] 在一个实施方案中,化合物3以约75 mg每天一次施用,其与第二治疗剂结合,并且
任选进一步与其他治疗剂结合,如下所示:

恩杂鲁胺,以约80 mg-约240 mg,每天一次施用,或

阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg,每天一次施用,或
氟维司群,以约250 mg-约500 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约500 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约500 mg, 每两周一次,接着每四周一次施用,或
氟维司群,以约250 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约250 mg, 每两周一次,接着每四周一次施用,或
来曲唑,以约1 mg-约10 mg,每天一次施用,或
阿那曲唑,以约1 mg-约10 mg,每天一次施用,或
帕博西尼,以约75 mg-约200 mg,每天一次施用,或
瑞博西尼,以约200 mg-约600 mg,每天一次施用,或
玻璃西林,以约100 mg-约300 mg,每天两次施用,或
奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg,每天一次施用,或
奥拉帕尼,以约100 mg-约300 mg,每天两次施用,或
尼拉帕尼,以约100 mg-约300 mg,每天一次施用,或
卢卡帕尼,以约300 mg-约600 mg,每天两次施用,或
他拉唑帕尼,以约0.25 mg-约1 mg,每天一次施用,或
替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,
阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用,或
紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,或
abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每三周一次施用,或
abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,

或

阿比特龙,以约250 mg-约1200 mg,每天一次施用,和强的松,以约1 mg至约10 mg,每天两次施用,或

紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每三周一次施用,和替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和替雷利珠单抗,以约100 mg-约300 mg,每三周一次施用,或

紫杉醇,以约60 mg/m²-约120 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每三周一次施用,和阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用,或

abraxane,以约100 mg/m²-约300 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和阿特朱单抗,以约500 mg-约1000 mg,每两周一次施用。

[0325] 在一个实施方案中,化合物3以约75 mg每天一次施用,其与第二治疗剂结合,并且任选进一步与其他治疗剂结合,如下所示:

恩杂鲁胺,以约160 mg,每天一次施用,或

阿比特龙,以约1000 mg,每天一次施用,或
氟维司群,以约250 mg-约500 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约500 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约500 mg, 每两周一次,接着每四周一次施用,或
氟维司群,以约250 mg,每两周或每四周一次施用,或
氟维司群,以约250 mg, 每两周一次,接着每四周一次施用,或
来曲唑,以约2.5 mg,每天一次施用,或
阿那曲唑,以约1 mg,每天一次施用,或
帕博西尼,以约125 mg,每天一次施用,或
瑞博西尼,以约600 mg,每天一次施用,
玻玛西林,以约150 mg-约200 mg,每天两次施用,
替雷利珠单抗,以约200 mg,每三周一次施用,
阿特朱单抗,以约840 mg,每两周一次施用,或
紫杉醇,以约80 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,或
abraxane,以约260 mg/m²,每三周一次施用,或
abraxane,以约100 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,或
阿比特龙,以约1000 mg,每天一次施用,和强的松,以约5 mg,每天两次施用,或
紫杉醇,以约80 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和替雷利珠单
抗,以约200 mg,每三周一次施用,或
abraxane,以约260 mg/m²,每三周一次施用,和替雷利珠单抗,以约200 mg,每三
周一次施用,或
abraxane,以约100 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和替雷利珠
单抗,以约200 mg,每三周一次施用,或
紫杉醇,以约80 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和阿特朱单抗,
以约840 mg,每两周一次施用,或
abraxane,以约260 mg/m²,每三周一次施用,和阿特朱单抗,以约840 mg,每两周
一次施用,或
abraxane,以约100 mg/m²,每周一次,持续三周,接着休息一周施用,和阿特朱单
抗,以约840 mg,每两周一次施用。

[0326] 给药方案可以包括每天施用持续至少一周,停止施用至少一周,然后每天施用至少另外一周。例如,每天施用本申请化合物持续至少一周,第二周不施用本申请化合物,然后每天施用本申请化合物持续至少第三周。

[0327] 给药方案可以包括例如以本文公开的给药方案施用持续至少一周、至少两周、至少三周、至少四周、至少五周、至少六周、至少七周、至少八周、至少十周、至少十二周、至少十六周、至少六个月、至少八个月、至少十二个月、至少十八个月、至少两年、至少五年、或者至少十年。

[0328] 本申请的实施方案包括每周1-7次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0329] 本申请的实施方案包括每周2-7次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3

或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0330] 本申请的实施方案包括每周2-6次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,每周2-5次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)。在一些实施方案中,每周2-4次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)。在一些实施方案中,每周2-3次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0331] 本申请的实施方案包括每周3-6次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,每周3-5次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)。在一些实施方案中,每周3-4次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0332] 本申请的实施方案包括每周4-6次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,每周4-5次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0333] 本申请的实施方案包括每周5-6次施用治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0334] 本申请的实施方案包括每周至少2次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0335] 本申请的实施方案包括每周至少3次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0336] 本申请的实施方案包括每周至少4次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0337] 本申请的实施方案包括每周至少5次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0338] 本申请的实施方案包括每周至少6次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0339] 本申请的实施方案包括每周1-7次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0340] 本申请的实施方案包括每周2-7次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0341] 本申请的实施方案包括每周2-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。在一些实施方案中,每周2-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。在一些实施方案中,每周2-4次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。在一些实施方案中,每周2-3次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0342] 本申请的实施方案包括每周3-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。在一些实施方案中,每周3-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。在一些实施方案中,每周3-4次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0343] 本申请的实施方案包括每周4-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。在一些实施方案中,每周4-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0344] 本申请的实施方案包括每周5-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且至少一种第二治疗剂以连续日施用。

[0345] 本申请的实施方案包括每周1-7次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0346] 本申请的实施方案包括每周2-7次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0347] 本申请的实施方案包括每周2-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周2-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周2-4次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周2-3次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0348] 本申请的实施方案包括每周3-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周3-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周3-4次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0349] 本申请的实施方案包括每周4-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周4-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0350] 本申请的实施方案包括每周5-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0351] 本申请的实施方案包括每周1-7次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0352] 本申请的实施方案包括每周2-7次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0353] 本申请的实施方案包括每周2-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周2-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周

2-4次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周2-3次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0354] 本申请的实施方案包括每周3-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周3-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周3-4次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0355] 本申请的实施方案包括每周4-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。在一些实施方案中,每周4-5次施用化合物1、化合物2或化合物3,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0356] 本申请的实施方案包括每周5-6次施用化合物1、化合物2或化合物3的实例,并且每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0357] 本申请的实施方案包括每周至少2次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0358] 本申请的实施方案包括每周至少3次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0359] 本申请的实施方案包括每周至少4次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0360] 本申请的实施方案包括每周至少5次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0361] 本申请的实施方案包括每周至少6次施用治疗剂(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)的实例。在一些实施方案中,治疗剂(例如,化合物1、化合物2、化合物3或至少一种第二治疗剂)以连续日施用。

[0362] 本申请的实施方案包括每周至少2次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0363] 本申请的实施方案包括每周至少3次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0364] 本申请的实施方案包括每周至少4次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0365] 本申请的实施方案包括每周至少5次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0366] 本申请的实施方案包括每周至少6次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每天一次施用至少一种第二治疗剂。

[0367] 本申请的实施方案包括每周至少2次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0368] 本申请的实施方案包括每周至少3次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0369] 本申请的实施方案包括每周至少4次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0370] 本申请的实施方案包括每周至少5次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0371] 本申请的实施方案包括每周至少6次以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3的实例。在进一步的实施方案中,以连续日施用化合物1、化合物2或化合物3。在进一步的实施方案中,每周一次或两次施用至少一种第二治疗剂。

[0372] 本申请的实施方案包括包含根据本文所述的任何给药方案施用的其他治疗剂的实例。在一些实施方案中,所述其他治疗剂是第二治疗剂,如本文所述的那些。在一些实施方案中,所述其他治疗剂是另外的治疗剂,如本文所述的化学治疗剂。

[0373] 本申请公开的化合物的配制和施用技术可见于*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。在一个实施方案中,本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂结合用于药物制剂中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。化合物在这样的药物组合物中的存在量足以提供本文所述范围内的所需剂量。除非另有说明,否则本文所用的所有百分比和比率均以重量计。本申请的其它特征和优点从不同的实施例是显而易见的。所提供的实施例说明可用于实施本申请的不同组分和方法。实施例不限制所要求保护的申请。基于本公开,本领域技术人员可以鉴定和使用可用于实施本申请的其它组分和方法。

实施例

[0374] 实施例1:材料和方法

试剂

阿那曲唑、氟维司群和恩杂鲁胺购自SelleckChem。对于体内研究,根据本文所述的合成方案,在0.01M磷酸(pH 2.25 ± 0.15)或0.5%甲基纤维素400 cP中制备化合物3。抗-PD-1抗体购自BioXcell并在磷酸盐缓冲盐水中制备。对于体外研究,将化合物3溶解在DMSO中。

[0375] 功效研究

对于化合物3与抗-PD-1抗体的组合,给雌性BALB/c (BALB/cByJ)小鼠皮下接种CT-26小鼠结肠肿瘤细胞,并施用化合物3 (30 mg/kg,给药5天,停药2天)结合抗-PD-1抗体(每隔5天一次)或单一药剂10天。

[0376] 细胞培养

根据制造商的建议,将癌细胞系维持在37°C,5% CO₂的潮湿气氛中。

[0377] 蛋白质印迹分析

提取蛋白质并使用SDS-PAGE从提取物中解析,随后进行免疫印迹。评估p-AKT (S473)、AR和裂解的PARP。使用FujiFilm LAS 3000捕获图像。

[0378] MTS增殖测定

将细胞以最佳的每孔数目接种在96孔组织培养板中的130 μL完全生长培养基中,温育过夜,且随后用确定浓度的化合物3和其它化合物治疗以用于组合研究。

[0379] 向每个孔中添加三十微升比率为20:1的MTS试剂(18.4 mg/mL)和PMS (0.92 mg/mL)的混合物,并将板于37°C在5% CO₂中温育4小时。使用Victor酶标仪在490 nM测量吸光度。

[0380] 联合指数的确定

使用Chou-Talalay方法确定联合指数(CI),其中应用以下截止值:强协同:CI≤0.3;协同的:CI≤0.85;加和的:CI>0.85至≤1.2;和拮抗的:CI>1.2。

[0381] 实施例2:化合物3与抗-PD-1抗体的组合治疗对同基因小鼠肿瘤模型的作用

对于化合物3与抗-PD-1抗体的组合,给雌性BALB/c (BALB/cByJ)小鼠皮下接种CT-26小鼠结肠肿瘤细胞,并施用化合物3 (30 mg/kg,给药5天,停药2天)结合抗-PD-1抗体(每隔5天一次)或单一药剂10天。

[0382] 化合物3对AKT的抑制将促肿瘤M2巨噬细胞转化为抗肿瘤M1巨噬细胞,导致针对肿瘤的T细胞响应的激活(图1)。给携带CT-26小鼠结肠肿瘤的同基因小鼠(BALB/cByJ)施用作为单一药剂的化合物3 (30 mg/kg,给药5天,停药2天)或抗-PD-1抗体(10 mg/kg,每周两次)、或化合物3与抗-PD-1抗体的组合10天。与CT-26模型中的单一药剂相比,化合物3与抗-PD-1抗体的组合显示出增强的抗肿瘤活性(图2)。

[0383] 实施例3:化合物3治疗与ER拮抗剂结合对子宫内膜癌细胞的作用

根据制造商的建议,将带有PIK3CA/R1突变细胞系的ER阳性子宫内膜癌维持在37°C下,5% CO₂的潮湿环境中。将细胞以每孔最佳数量接种在96孔组织培养板中的130 μL完全生长培养基中,温育过夜,随后用确定浓度的化合物3和其他治疗剂治疗。

[0384] 治疗后,收集细胞用于MTS测定以确定治疗对细胞增殖的作用。向每个孔中添加三十微升比率为20:1的MTS试剂(18.4 mg/mL)和PMS (0.92 mg/mL)的混合物,并将板在37°C下在5% CO₂中温育4小时。使用Victor酶标仪在490 nM测量吸光度。化合物3与阿那曲唑或氟维司群的组合在ER阳性子宫内膜癌细胞中表现出增强的抗增殖活性(图3A-3D)。

[0385] 实施例4:化合物3治疗与恩杂鲁胺结合对前列腺癌细胞的作用

根据制造商的建议,将LNCaP前列腺癌细胞维持在37°C,5% CO₂的潮湿环境中。将细胞以每孔最佳数量接种在96孔组织培养板中的130 μL完全生长培养基中,温育过夜,随后用确定浓度的化合物3和其他治疗剂治疗。在PTEN缺陷的LNCaP前列腺癌细胞中

进行化合物3与恩杂鲁胺的组合研究。用化合物3结合恩杂鲁胺或单一药剂治疗细胞。

[0386] 治疗后,收集细胞用于MTS测定以确定治疗对细胞增殖的作用。向每个孔中添加三十微升比率为20:1的MTS试剂(18.4 mg/mL)和PMS(0.92 mg/mL)的混合物,并将板在37°C下在5% CO₂中温育4小时。使用Victor酶标仪在490 nm测量吸光度。此外,进行蛋白质印迹以测量雄激素受体(AR)和AKT通路抑制。化合物3与恩杂鲁胺的组合在LNCaP前列腺癌细胞中显示出增强的抗增殖活性以及雄激素受体(AR)和AKT通路抑制(图4和图5)。

[0387] 实施例5:化合物3与PARP抑制剂、CDK4/6抑制剂、氟维司群和紫杉醇的组合物在体外和体内作用

使用MTS或Celltiter-Glo作为单一药剂或与其他治疗剂结合进行体外抗增殖研究。基于Cho-Talalay方法计算联合指数。在包含具有AKT1-E17K突变的ER⁺乳腺癌细胞或具有PIK3CA突变的乳腺癌细胞的患者来源的乳腺癌肿瘤中测试体内功效。对异种移植肿瘤组织进行反相蛋白质阵列(RPPA)。

[0388] 化合物3结合PARP抑制剂在MDA-MB-468乳腺癌细胞中表现出增强的抗增殖活性。化合物3与奥拉帕尼的组合还抑制了MDA-MB-231和HCC1143细胞中的锚定非依赖性生长。与CDK4/6抑制剂瑞博西尼结合的化合物3表现出与单一药剂相比优越的细胞生长抑制。在大多数组合浓度点观察到协同作用。在具有HCC-1954乳腺癌细胞的异种移植模型的体内功效研究中,3周的治疗后,与单独的化合物3(46%)或单独的紫杉醇(44%)相比,25 mg/kg的化合物3与15 mg/kg的紫杉醇的组合治疗显示出增强的抗肿瘤活性,TGI为(89%)。此外,使用带有AKT1-E17K突变的雌激素受体阳性患者来源的肿瘤异种移植模型来评估化合物3结合氟维司群或帕博西尼或两种药剂的作用。与化合物3的69%、氟维司群的68%和帕博西尼的38%相比,25 mg/kg的化合物3与2.5 mg/kg的氟维司群或50 mg/kg的帕博西尼的组合分别产生91%或93%的肿瘤生长抑制。当结合三种药剂时,观察到肿瘤消退(TGI > 100%)。为了了解组合作用优越性所涉及的分子机制,正在进行异种移植肿瘤组织的RPPA研究,以评估几个关键通路的任何改变。

[0389] 化合物3是一种高效且选择性的下一代AKT抑制剂,可在体外和体内与多种治疗剂结合,所述治疗剂包括PARP抑制剂、ER拮抗剂、CDK4/6抑制剂和化学治疗剂。

[0390] 实施例6:化合物3与氟维司群的组合物在体内的作用

给雌性无胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1tm))接种具有AKTE17K突变的START ER⁺患者来源的肿瘤细胞,并施用作为单一药剂的化合物3(25 mg/kg,给药5天,停药2天)、氟维司群(2.5 mg,固定体积剂量,QD),或化合物3与氟维司群的组合。每三天测量肿瘤体积,持续31天,并表示为平均值±S.E.M.(图6)。每三天测量体重,持续31天,并表示为平均值(图7)。化合物3和氟维司群的组合与单独的化合物3或氟维司群相比表现出增强的抗肿瘤活性。

[0391] 实施例7:化合物3与氟维司群或/和帕博西尼的组合物在体内的作用

给雌性无胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1tm))接种具有ER⁺、AKTE17K突变的START患者来源的肿瘤细胞,并施用作为单一药剂的化合物3(25 mg/kg,给药5天,停药2天)、氟维司群(2.5 mg,固定体积剂量,QD),或帕博西尼(50 mg/kg, QD),或化合物3与氟维司群或/和帕博西尼的组合。每三天测量肿瘤体积,持续31天,并表示为平均值±S.E.M.(图8)。每三

天测量体重,持续 31 天,并表示为平均值(图 9)。化合物 3 与氟维司群或/和帕博西尼的组合与单独的化合物 3、氟维司群或帕博西尼相比表现出增强的抗肿瘤活性,化合物3、氟维司群和帕博西尼的三重组合显示出最高的肿瘤生长抑制。

[0392] 实施例8:化合物3与PARP抑制剂的组合在MDA-MB-468细胞中的作用

将MDA-MB-468 细胞 (6000) 维持在 37°C,5% CO₂ 的湿润气氛中,然后以每孔最佳数量接种在 96 孔组织培养板中,温育过夜,随后用确定浓度的化合物 3 (1μM) 与奥拉帕尼 (1 μM,图 10A)、他拉唑帕尼 (1 μM,图 10B) 或卢卡帕尼 (1 μM,图 10C) 治疗。化合物 3 与奥拉帕尼或卢卡帕尼结合温育5天、或与他拉唑帕尼结合温育3天后,向每个孔中添加三十微升比率为20:1 的MTS 试剂 (18.4 mg/mL) 和 PMS (0.92 mg/mL) 的混合物,并将板在 37°C,5% CO₂ 中温育 4 小时。使用 Victor 酶标仪在 490 nM 测量吸光度。结果表示为单一药剂或两种药剂的相对细胞生长 (%) = OD(治疗的) - OD(空白) / OD(未治疗的) - OD(空白) x 100,一式六份。进行统计分析 (*t* 检验) 以比较来自组合对单一药剂的数据。*p* 值小于 0.05 被认为是统计上显著的,并且小于 0.01 被认为是统计上高度显著的。化合物3与各 PARP抑制剂(奥拉帕尼、他拉唑帕尼和卢卡帕尼) 的组合在乳腺癌细胞系中显示出协同作用。

[0393] 实施例9: 化合物3与奥拉帕尼在HCC1143和MDA-MB-231乳腺癌细胞锚定非依赖性生长中的组合作用

将 5,000 个细胞重新悬浮在 25 μL 的适当培养基加2% 基质胶中,并接种到 96 孔板中的三十六(36) 个基质胶涂覆孔中。将细胞在 37°C下温育三天以允许形成三维结构。接种人肿瘤细胞系后三(3) 天,用媒介物、单一药剂或组合治疗来自四种肿瘤细胞系中每一种的孔,一式三份。治疗后将细胞在 37°C下温育七(7) 天。使用10x放大率的相差显微镜以双盲方式捕获图像(图 11A-11H)。与单一药剂相比,化合物 3 与奥拉帕尼的组合显示出增强的锚定非依赖性生长抑制。

[0394] 实施例10:化合物3与氟维司群或/和帕博西尼的体内组合的肿瘤组织的反相蛋白质阵列分析

将组织裂解物样品连续稀释两倍至5种稀释液(未稀释、1:2、1:4、1:8、1:16),并以 11×11格式排列在硝酸纤维素包被的载玻片上以产生样品斑点。然后通过基于酪胺的信号扩增方法用抗体探测样品斑点,并通过DAB比色反应显现以产生染色的载玻片。染色的载玻片在Huron TissueScope扫描仪上扫描,以产生16位tiff图像。鉴定tiff图像中的样品斑点并通过Array-Pro分析仪定量它们的密度。使用每种抗体的“标准曲线”通过内插由5种稀释样品斑点的密度产生的每条稀释曲线,确定每种样品的相对蛋白水平。超曲线由R中的脚本构建,由生物信息学书写。所有相对磷蛋白和蛋白水平数据点都针对蛋白载量进行标准化,并转化成线性值。化合物3与氟维司群、帕博西尼或二者的组合显示与雌激素受体和细胞周期相关的增强的通路抑制(表7)。

表 7: 化合物 3 与氟维司群或帕博西尼结合时蛋白质的变化

蛋白质	治疗						
	媒介物	氟维司群	帕博西尼	化合物 3	化合物 3 + 氟维司群	化合物 3 + 帕博西尼	三重组合
pAkt (S473)	3.42	4.94	4.00	0.69	0.69	0.94	0.62
pAkt(T308)	1.78	2.20	1.79	0.94	0.78	0.94	0.83
细胞周期蛋白-B1	1.68	1.70	1.11	1.36	0.63	0.45	0.41
pNDRG1(T346)	1.24	1.68	1.05	1.08	0.84	0.90	0.88
pS6(S235/S236)	1.07	1.61	2.10	0.70	0.84	0.55	0.51
p90RSK(T573)	1.48	1.70	1.01	1.39	0.91	0.75	0.74
pCDK1(T14)	1.40	1.30	1.12	1.32	0.71	0.62	0.40
pS6(S240/S244)	1.03	1.61	1.95	0.71	0.88	0.61	0.55
TFRC	2.27	1.12	1.70	0.97	0.42	0.90	0.29
PLK1	1.55	1.78	1.09	1.58	0.71	0.49	0.61
MCT4	1.86	1.00	1.34	0.76	0.46	1.04	0.27
ER	1.03	0.72	1.17	1.45	0.84	1.28	0.70

[0395] 实施例11: 化合物3与CDK4/6抑制剂的组合治疗在体外对PIK3CA细胞的作用评估了化合物3与CDK4/6抑制剂瑞博西尼的组合治疗在体外的作用。在不透明的

96孔板中,将2,000个细胞/孔的MCF-7和5000个细胞/孔的T47D培养在100 μ L合适的培养基中。第二天,一式两份添加适当浓度的测试制品,每个细胞系两个板。将细胞在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂温育五天。在五天培养期结束时,根据制造商的方案添加Cell titer-Glo,并在荧光酶标仪(luminescent plate reader)上读取以评估相对细胞数和生存力(表8-A、8-B、8-C和8-D)。使用Compusyn软件(www.combosyn.com)计算联合指数(表8-E)。化合物3与瑞博西尼的组合在具有PIK3CA突变的ER阳性乳腺癌细胞中显示增强的抗增殖活性并表现出协同作用。

[0396] 表8-A: 化合物3与瑞博西尼对MCF-7乳腺癌细胞的组合治疗

瑞博西尼 (μ M)	细胞生长抑制(%)						
10	60.1	62.5	66.8	70.2	70.7	69.7	70.2
3.333	35.7	30.9	35.1	34.0	49.1	65.2	73.0
1.111	20.8	27.0	27.2	38.0	35.5	46.8	66.7
0.3704	21.7	26.8	30.4	39.1	40.5	46.5	59.6
0.1235	22.9	27.3	25.5	25.9	33.2	38.4	54.8
0	0.0	9.0	16.1	15.7	17.5	36.5	47.8
	0	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 3 (nM)						

[0397] 表8-B: 化合物3与瑞博西尼对MCF-7乳腺癌细胞的联合指数

瑞博西尼 (μ M)	联合指数(CI)					
10	0.23	0.14	0.09	0.09	0.11	0.14
3.333	3.04	1.81	2.14	0.41	0.09	0.06
1.111	1.74	1.75	0.49	0.84	0.38	0.10
0.3704	0.62	0.41	0.18	0.26	0.29	0.20
0.1235	0.21	0.35	0.53	0.44	0.63	0.33
	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 3 (nM)					

[0398] 表8-C: 化合物3与瑞博西尼对T47D乳腺癌细胞的组合治疗

瑞博西尼 (μ M)	细胞生长抑制(%)						
10	25.8	28.8	25.4	26.0	31.2	40.9	35.9
3.333	24.1	21.6	25.6	27.0	37.0	41.1	43.5
1.111	11.2	16.4	18.0	22.0	30.8	40.6	41.2
0.3704	12.0	19.8	17.1	25.4	31.5	31.8	33.6
0.1235	5.0	10.0	11.1	23.4	24.8	32.9	31.6
0	0.0	5.8	10.6	10.2	23.2	30.9	33.9
	0	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 3 (nM)						

[0399] 表8-D: 化合物3与瑞博西尼对T47D乳腺癌细胞的联合指数

瑞博西尼 (μM)	联合指数(CI)					
10	0.98	1.51	1.49	0.95	0.49	1.67
3.333	0.83	0.52	0.52	0.24	0.30	0.62
1.111	0.67	0.60	0.48	0.30	0.25	0.73
0.3704	0.15	0.35	0.20	0.23	0.61	1.60
0.1235	0.52	0.79	0.21	0.48	0.52	2.00
	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 3 (nM)					

[0400] 表8-E: 联合指数解释

	CI	≤ 0.3	强协同作用
0.3 <	CI	≤ 0.85	协同作用
0.85 <	CI	≤ 1.2	加和作用
1.2 <	CI	≤ 3.3	拮抗作用
3.3 <	CI		强拮抗作用

[0401] 实施例12: 在体外化合物3与紫杉醇的组合

给雌性 BALB/c 裸鼠在 1-5% 异氟醚麻醉下皮下接种 5×10^6 个 HCC1954 细胞, 所述细胞悬浮在 0.2 mL PBS + Matrigel (以 1:1 体积比混合) 中。给荷瘤小鼠给药作为单一药剂或两种药剂组合的化合物 3 (25 mg/kg, 给药 5 天, 停药 2 天) 或紫杉醇 (15 mg/kg, QW)。每三天测量肿瘤体积, 并表示为平均值 \pm S.E.M. (图12)。每三天测量体重并表示为平均值 (图13)。本研究的数据分析终点是第 21 天。与单一药剂相比, 化合物 3 与紫杉醇的组合表现出增强的抗肿瘤活性。

[0402] 实施例13: 化合物 3 在转移性乳腺癌 (ER+、HER2-、PIK3CA 突变和无 PTEN) 患者中的作用

评价了化合物 3 在转移性乳腺癌 (ER+、HER2-、PIK3CA 突变和无 PTEN) 患者中的作用 (表 9-A)。疾病控制率 (表现出部分响应 (PR) 和疾病进展 (PD) 的患者数量) 对于所有患者为 38.2%、和对于施用 ≥ 25 mg QD 的患者为 50%。

[0403] 表9-A.

	所有患者, N = 34, n (%)	施用 ≥ 25 mg QD 的患者, N = 22, n (%)
完全响应(CR)	0	0
部分响应(PR)	2 (5.9)	2 (9.1)
疾病稳定(SD)	11 (32.4)	9 (40.9)
疾病进展(PD)	12 (35.3)	4 (18.2)
不可评价*	9 (26.5)*	7 (31.8)*
疾病控制率**	13 (38.2)	11 (50.0)

*3 名患者尚未达到第一次治疗后肿瘤测量的时间; **PR + PD。

[0404] 表9-B中总结了表现出部分响应或疾病稳定的1a期试验患者的肿瘤类型、突变、剂量水平、先前疗法编号、最佳响应、治疗时间和雌激素受体 (ER)、孕酮受体 (PR) 和 HER2 状态。在 ER+、PR+ 和 HER2- IV 期乳腺癌患者中观察到两个部分响应。在先前的 CDK4/6 抑制剂治疗失败的患者中两种部分响应都被观察到。图14显示了自基线的最佳肿瘤尺寸变化 (%)。对分别具有 PTEN C296fs*2 和 PIK3CA H104 1047R 突变的乳腺癌的患者 0015 和 0020 观察到肿瘤尺寸变化的最大减少。

表 9-B

患者编号	肿瘤类型	突变	剂量水平	先前疗法编号	最佳响应	治疗时间(周)	ER, PR, Her2
乳腺癌							
0015	乳腺	PTEN C296fs*2	25 mg QD	8	PR	24	+, +, -
0020	乳腺	PIK3CA H1047R	100 mg QD	8	PR	18	+, +, -
0010	乳腺	PIK3CA H1047R	25 mg QOD	9	SD	46	+, +, -
0027	乳腺	PIK3CA E542K	75 mg QD	7	SD	16+	+, +, -
0013	乳腺	PTEN L247fs*5	25 mg QD	8	SD	16	TNBC
0030	乳腺	PIK3CA E545K	75 mg QD	3	SD	12+	TNBC
0024	乳腺	AKT1E17K	100mg QD	5	SD	6	+, +, -
子宫内肿瘤							
0014 [^]	子宫内膜	AKT1 E17K	75 mg QD	3	SD	52+	
0018	子宫内膜	PIK3CA E545D	50 mg QD	4	SD	16	-, -, unk
022	子宫内膜	无 PTEN	100 mg QD	4	SD	8	
0031	子宫内膜	PIK3CA E542K	75 mg QD	7	SD	9+	-, -, unk
其他癌症							
0011	头颈	无 PTEN	20 mg QD	3	SD	16	N/A
0023	骨肉瘤	AKT3 G324A	100 mg QD	9	SD	24	N/A

N/A = 不适用; unk = 未知; + 活性患者; PR = 部分响应; SD = 疾病稳定; TNBC = 三阴性乳腺癌; ^ Pt 14 最初以 25 mg QD 给药, 然后剂量升至 75 mg QD

[0405] 患者15是一名患有具有PTEN C296fs*2突变的IV期ER+、PR+和HER2乳腺癌的66岁白人女性,其已经经历了8个先前的全身性方案,包括激素疗法和化学疗法,用25 mg QD化合物3治疗该患者。在该疗法8周后,基于CT扫描,患者15表现出肿瘤尺寸自基线32.5%的降低(图15A和15B)。在研究治疗19周后证实了部分响应,肿瘤尺寸自基线进一步降低至42.5%。在研究治疗24周后,由于临床疾病进展,用化合物3的治疗被中断。

[0406] 化物3已经证明了在转移性乳腺癌(ER+、HER2-、PIK3CA突变和无PTEN)患者中的单

一药剂活性。

[0407] 等同物

本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验确定本文具体描述的具体实施方案的许多等同物。这样的等同物旨在被包括在以下权利要求的范围内。

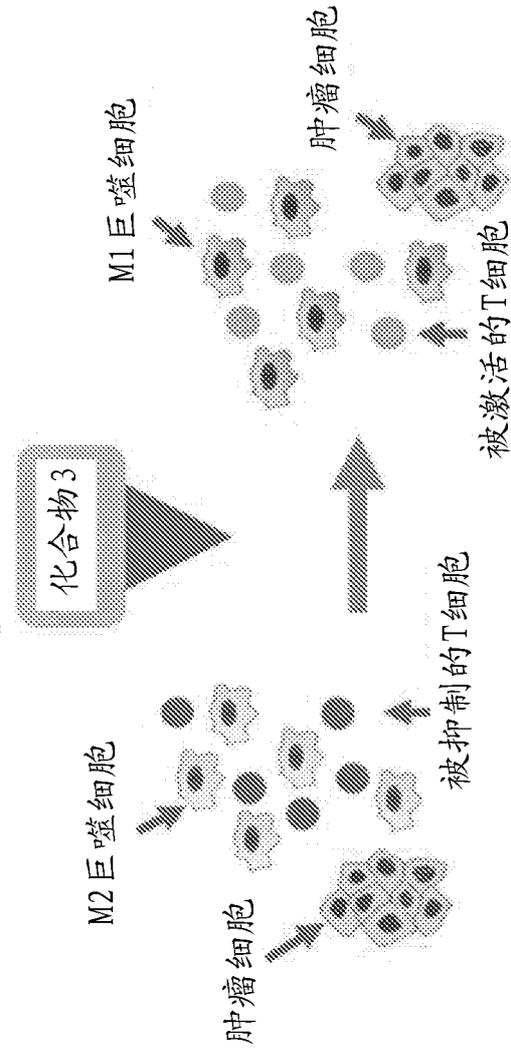


图 1

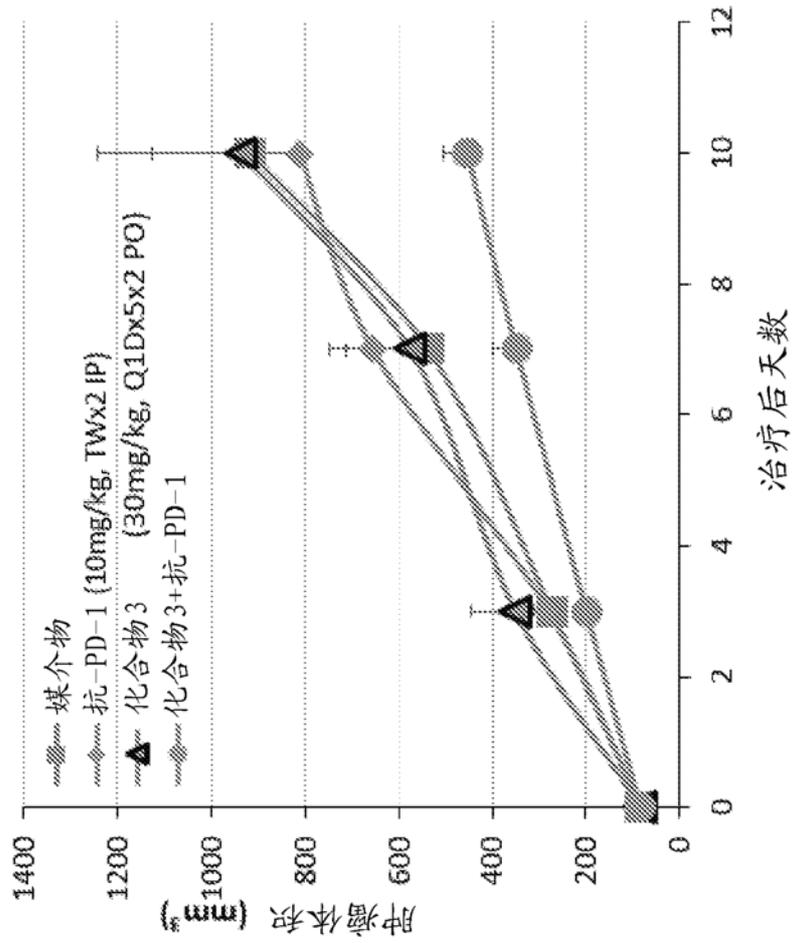


图 2

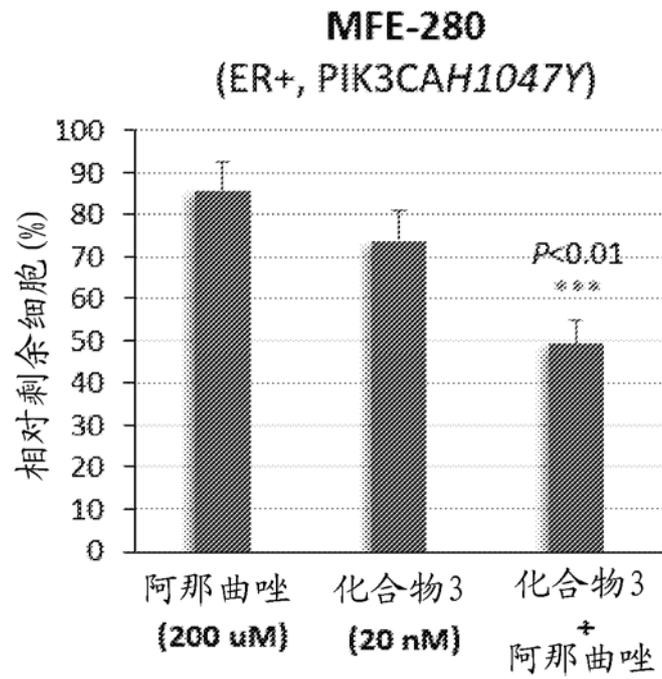


图 3A

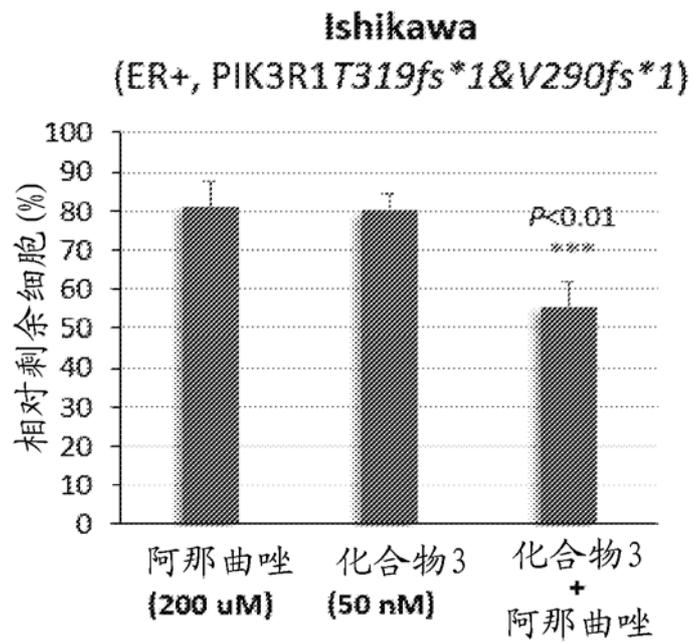


图 3B

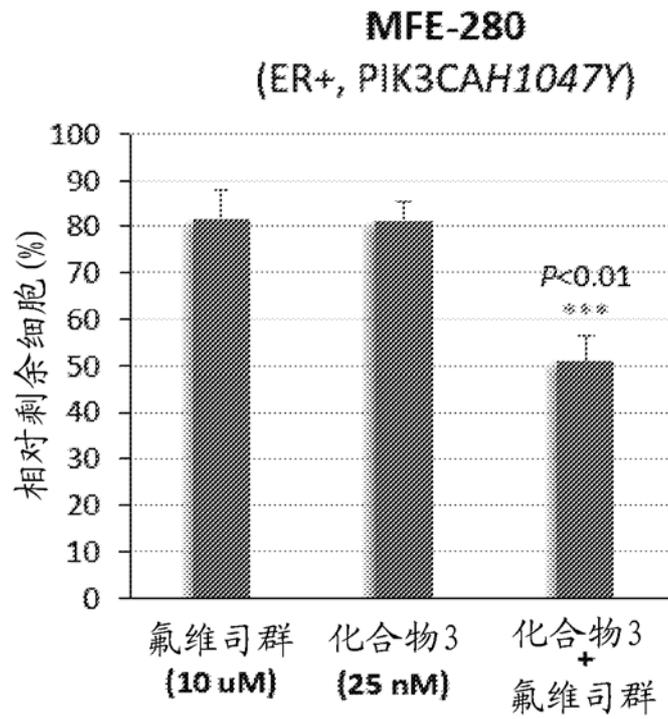


图 3C

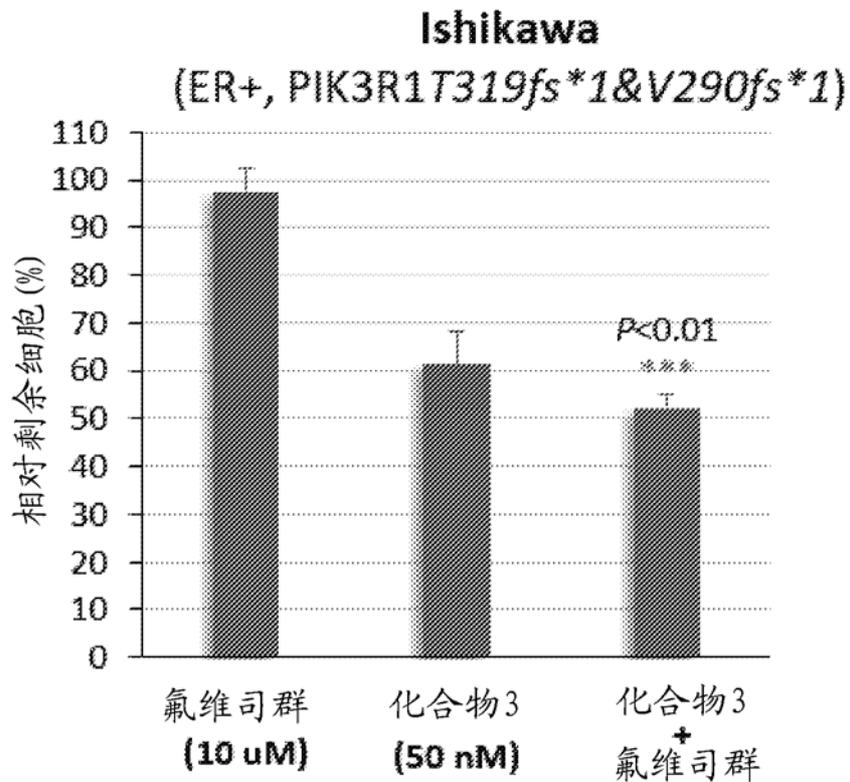


图 3D

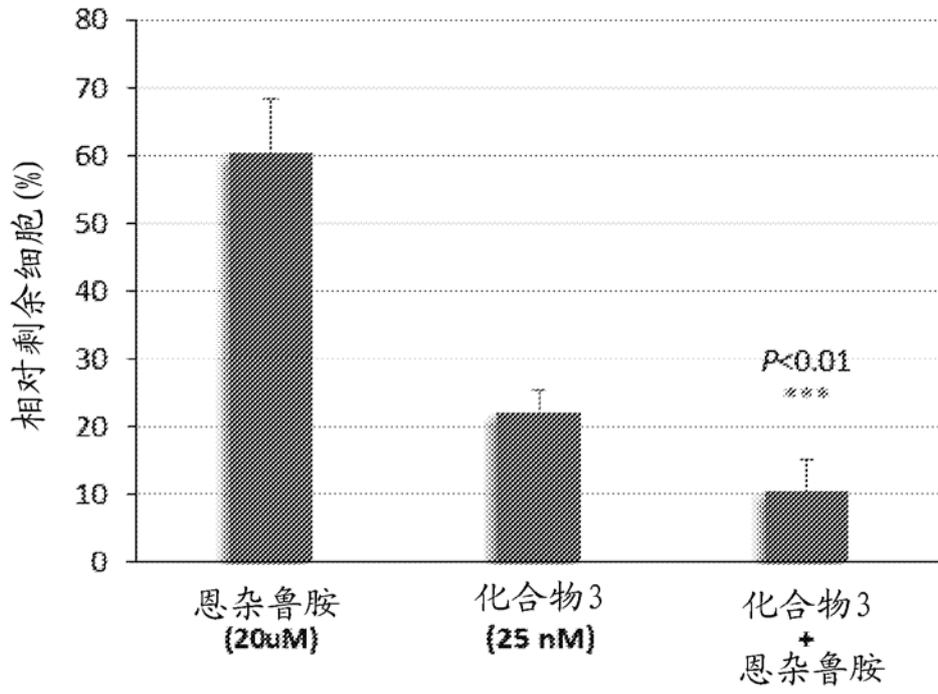


图 4

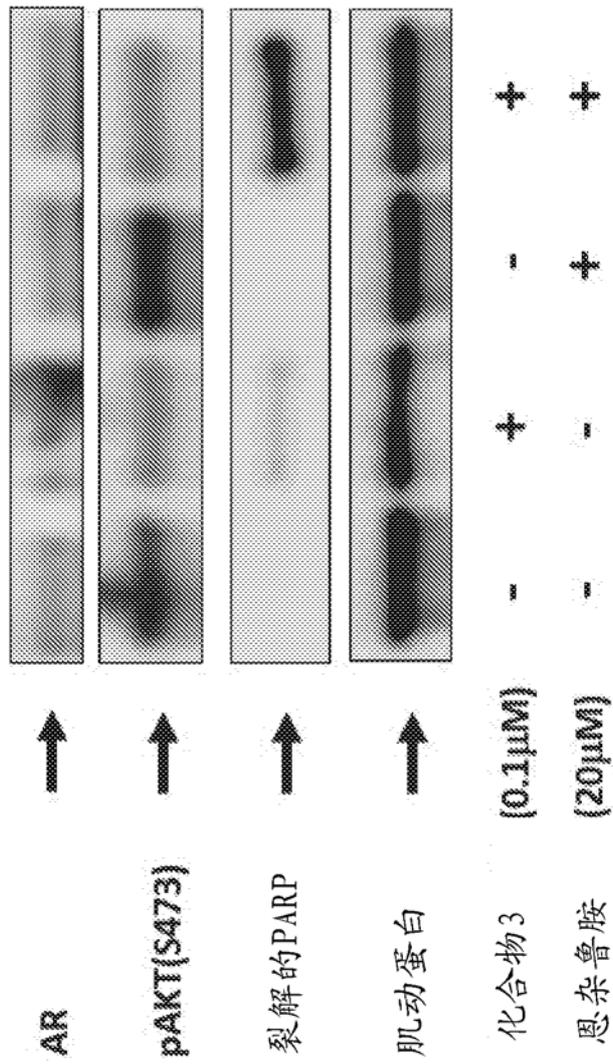


图 5

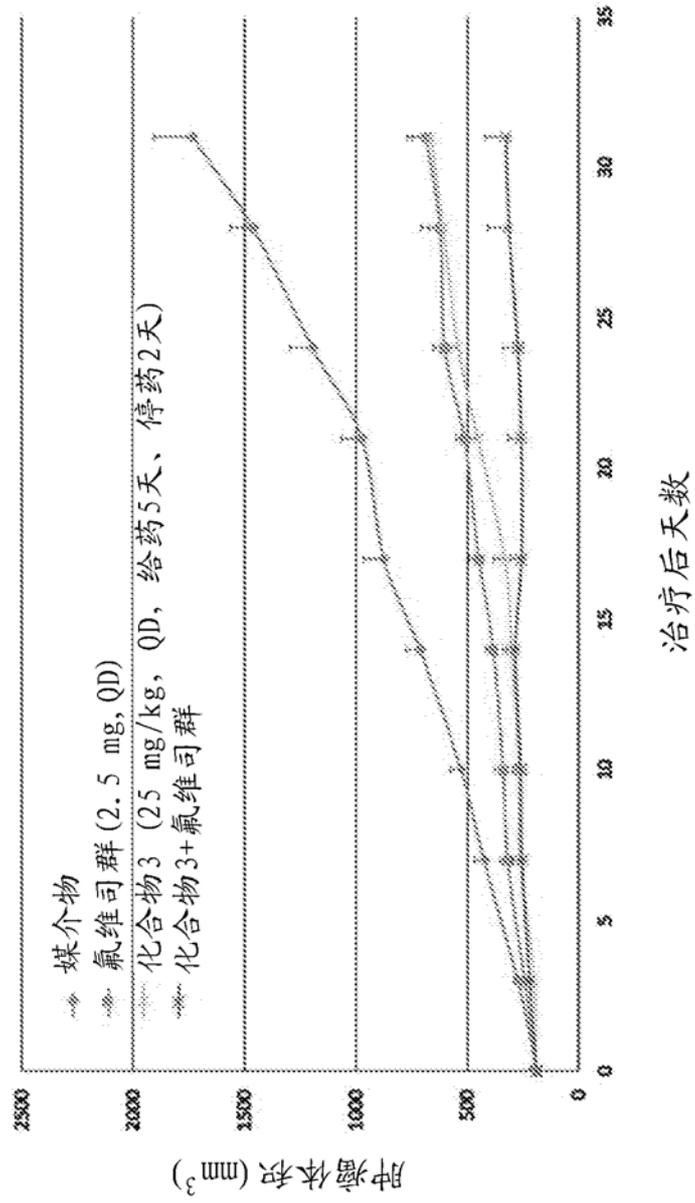
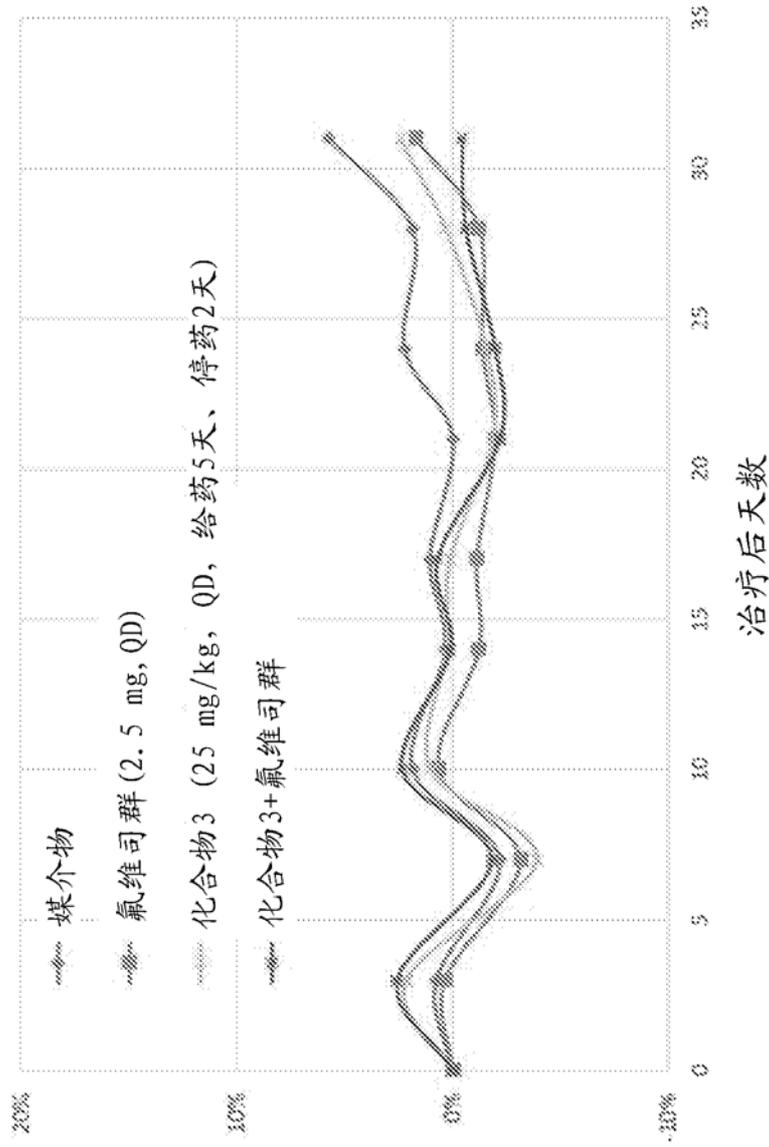


图 6



体重 (G)

图 7

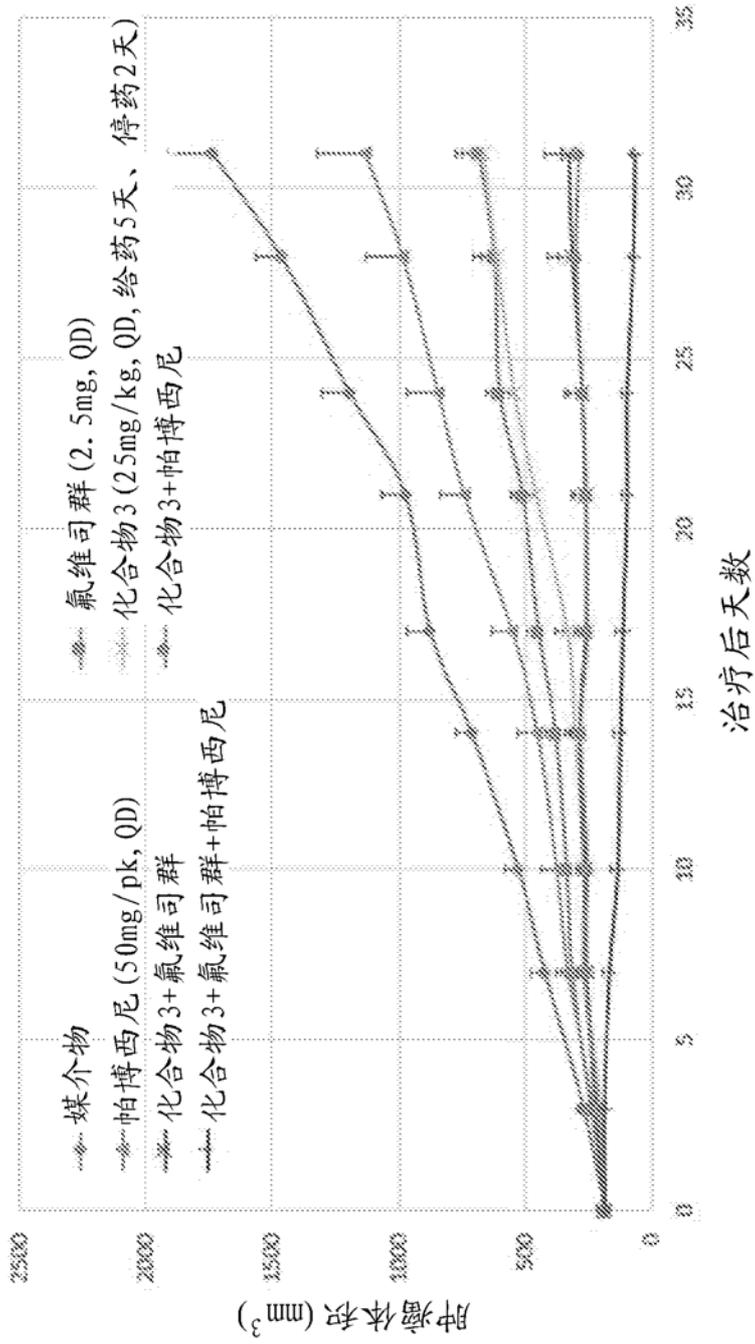


图 8

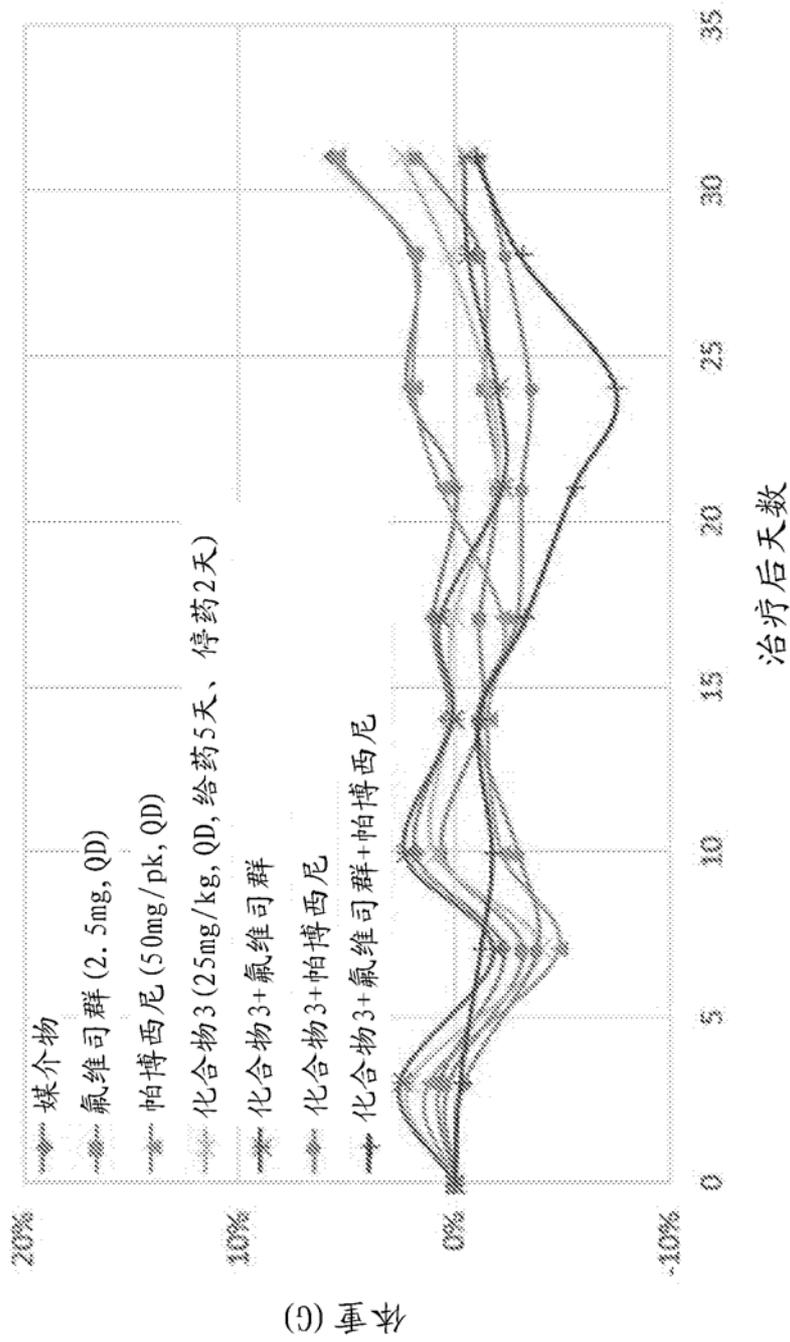


图9

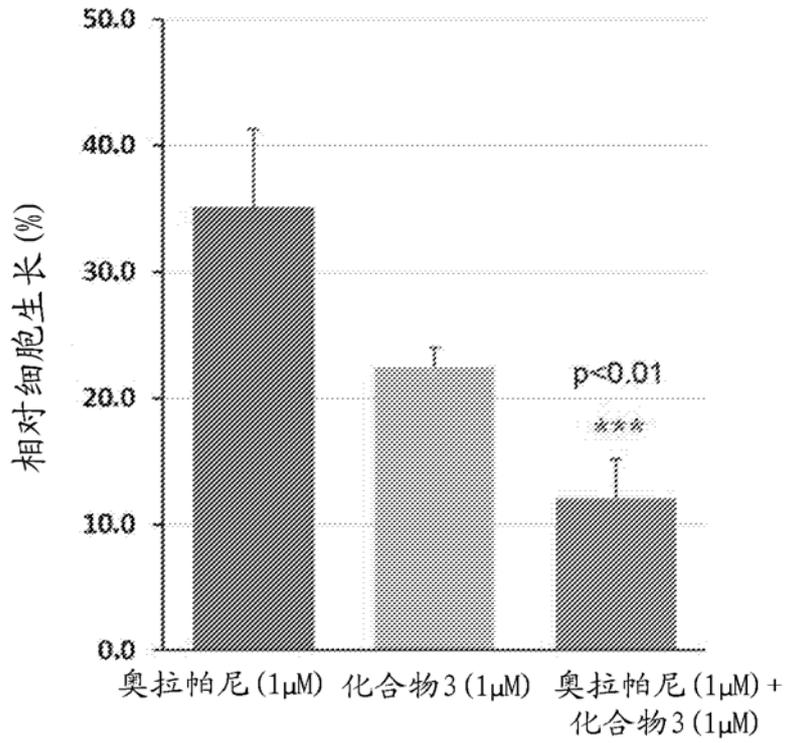


图 10A

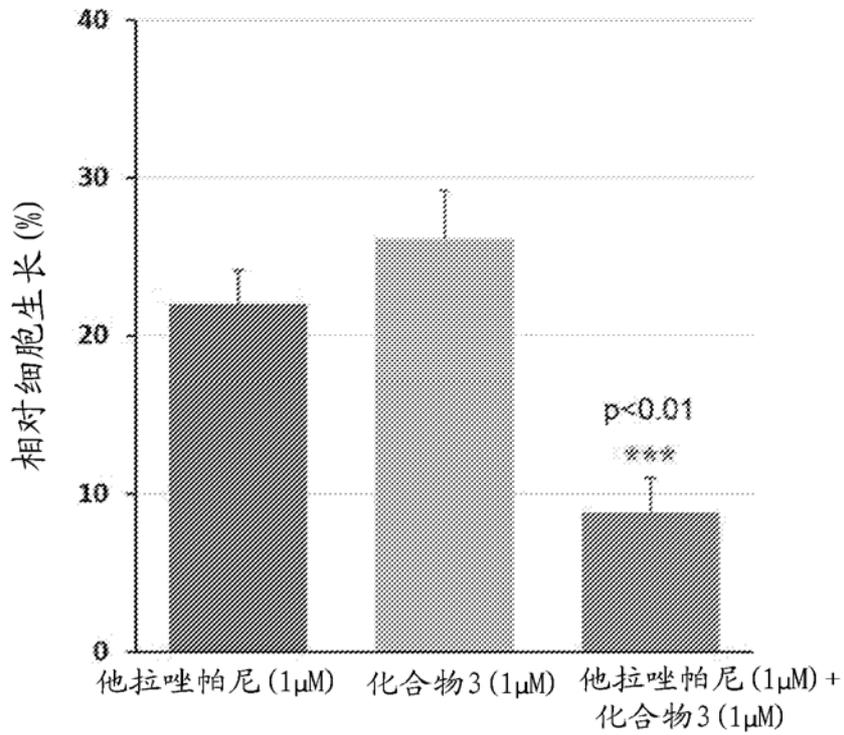


图 10B

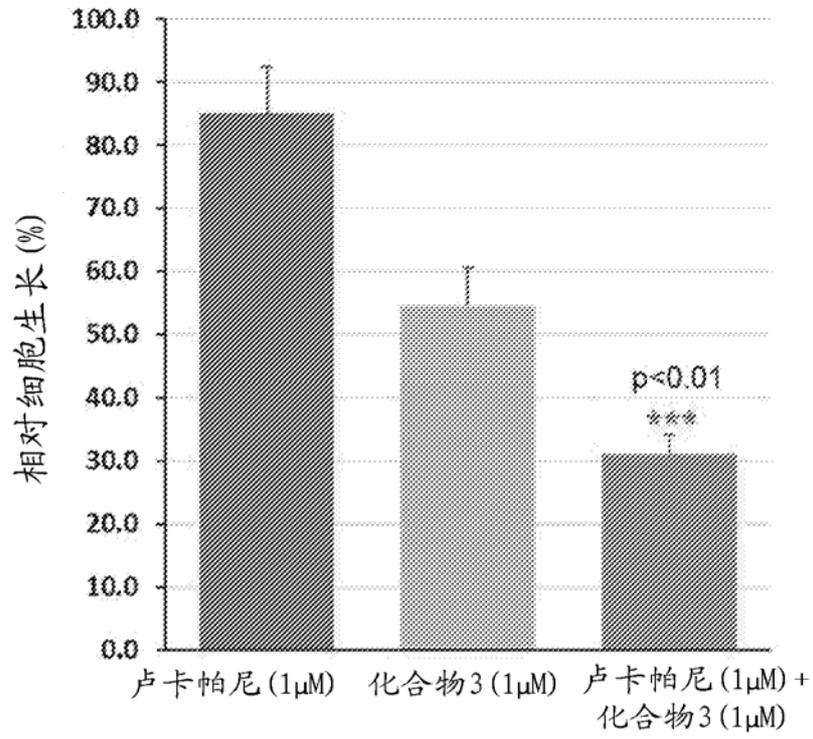


图 10C

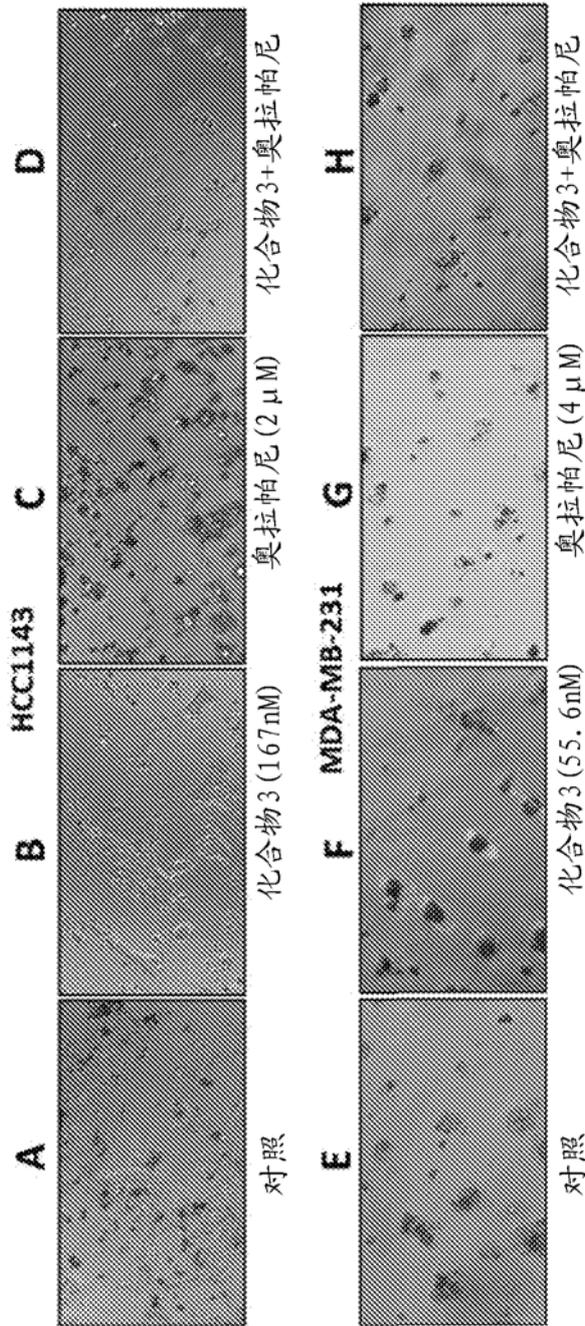


图 11

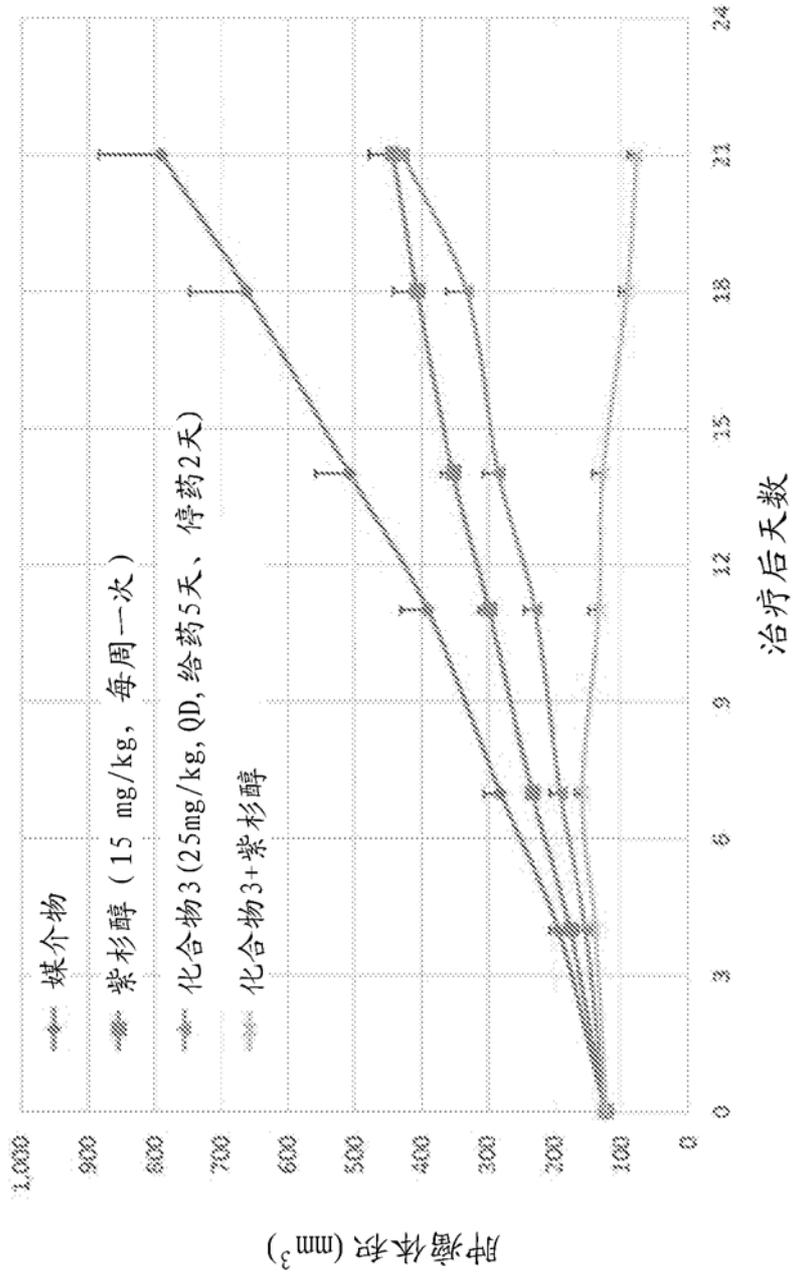


图 12

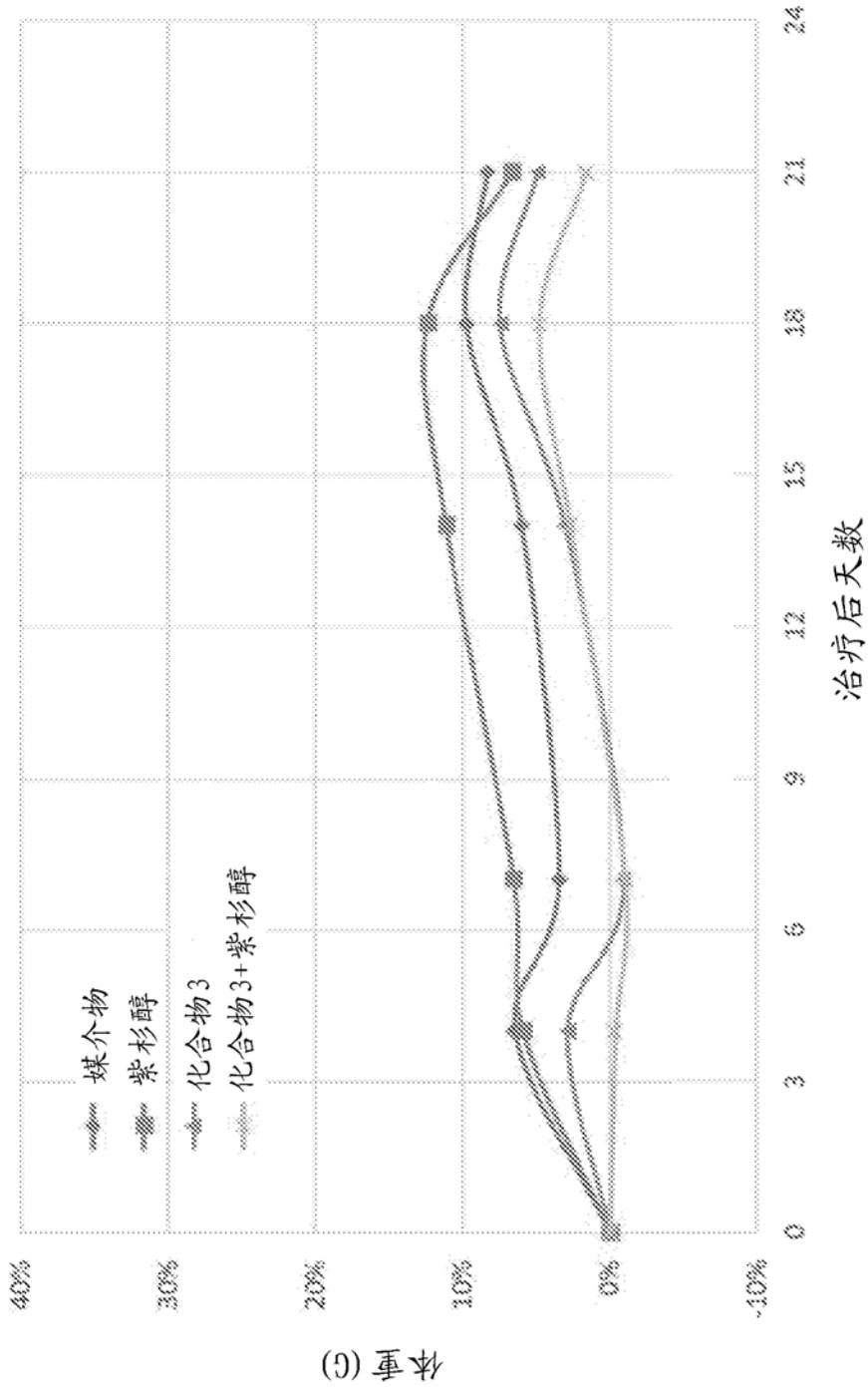


图 13

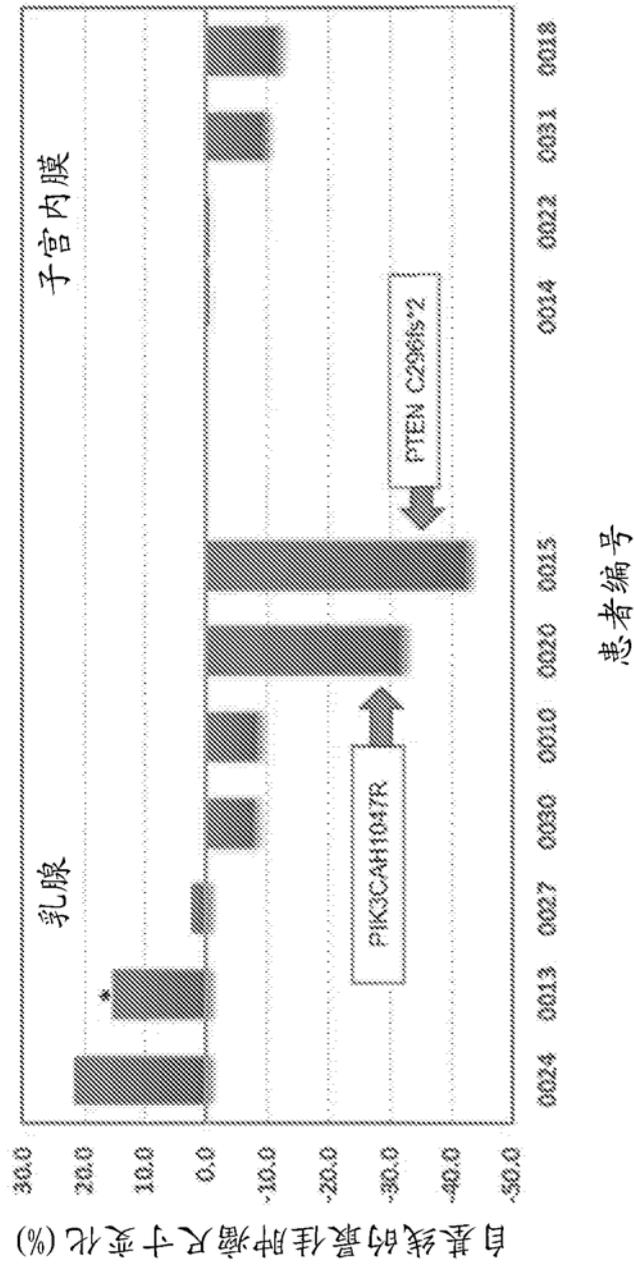


图 14

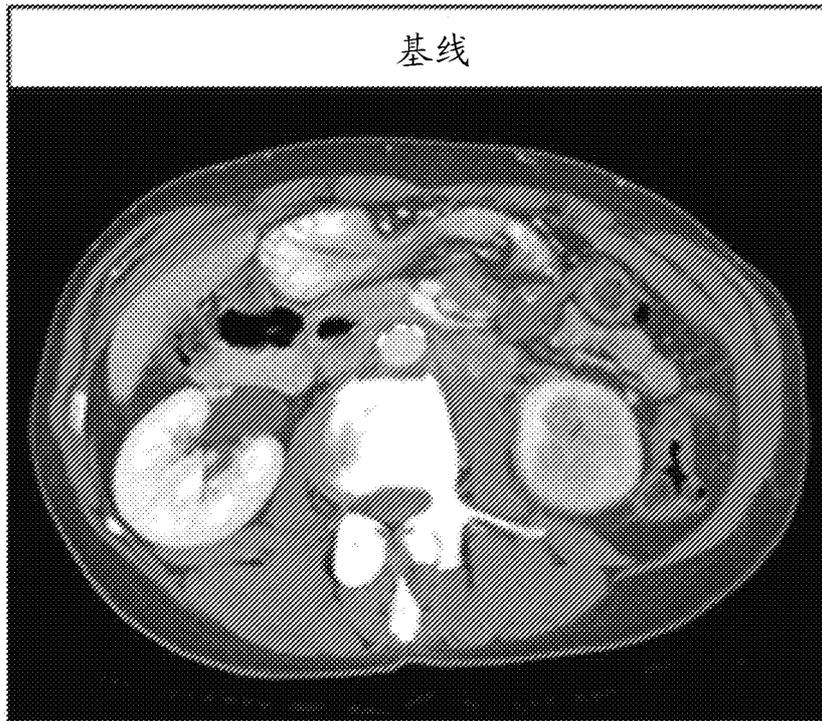


图 15A

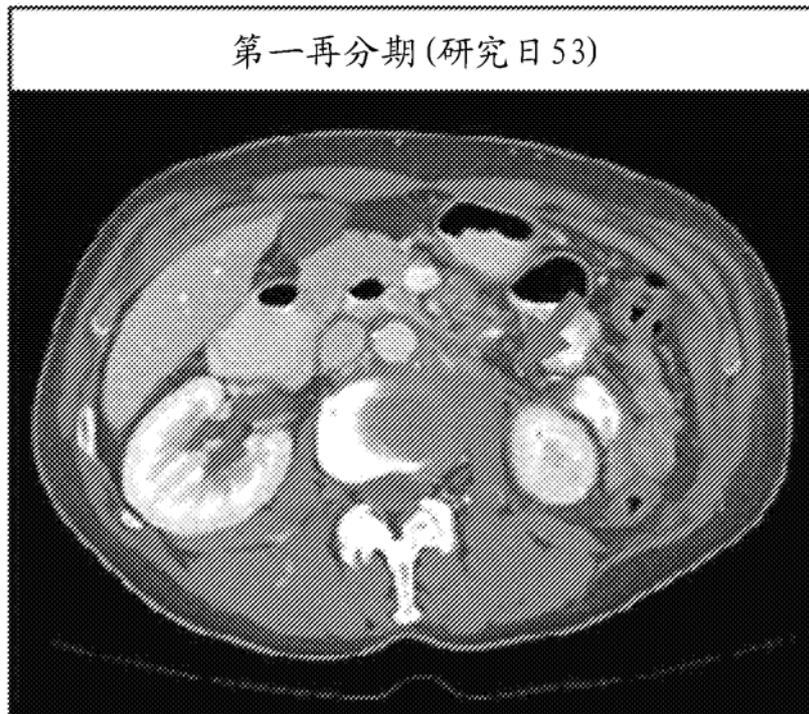


图 15B