



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113365610 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(21) 申请号 201980079365.9

(22) 申请日 2019.10.04

(30) 优先权数据

62/741,347 2018.10.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/054778 2019.10.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/072948 EN 2020.04.09

(71) 申请人 现代化制药公司

地址 澳大利亚华盛顿州西珀斯市国王公园
路46-50号2楼

(72) 发明人 丹尼尔·利维·埃米尔

约翰·罗斯曼

(74) 专利代理机构 北京中知君达知识产权代理
有限公司 11769

代理人 李辰

(51) Int.Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

权利要求书12页 说明书41页

(54) 发明名称

制备和递送比生群制剂的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备用于静脉内施用的比生群,特别是比生群二盐酸盐的改进方法,以及一种用于静脉内施用的比生群二盐酸盐的制剂。本发明还涉及用于治疗可通过给予比生群治疗的恶性肿瘤的方法,其可包括给予额外的抗肿瘤剂,其中,所述比生群是通过根据本发明的方法制备的。

1. 一种制备比生群二盐酸盐单位的方法,所述比生群二盐酸盐单位用于递送给需要用比生群二盐酸盐进行治疗的患者,所述方法包括以下步骤:

- (a) 制备比生群二盐酸盐的初始储备溶液;
- (b) 过滤所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液;
- (c) 将所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液等分到小瓶中;并且
- (d) 冻干所述小瓶中的所等分的储备溶液。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,在无菌注射用水中制备所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述初始储备溶液是在约20°C至约25°C的温度下制备的。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述初始储备溶液是在约4°C的温度下制备的。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述初始储备溶液以约25mg/mL至约40mg/mL的浓度制备。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述初始储备溶液以约40mg/mL的浓度制备。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述初始储备溶液通过1-3个过滤器过滤。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述初始储备溶液通过1个过滤器过滤。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中,所述过滤器的过滤截留值约0.2 μ m。

10. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述初始储备溶液通过2个过滤器过滤。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中,第一过滤器的过滤截留值为约1-2 μ m。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中,第二过滤器的过滤截留值约0.2 μ m。

13. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述初始储备溶液通过3个过滤器过滤。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,第一过滤器的过滤截留值约4-6 μ m。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中,第二过滤器的过滤截留值为约1-2 μ m。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中,第三过滤器的过滤截留值约0.2 μ m。

17. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述小瓶是塑料小瓶。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述小瓶是玻璃小瓶。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中,所述玻璃小瓶被硅烷化。

20. 权利要求19的方法,其中,通过在小瓶内部涂上有机官能烷氧基硅烷来进行硅烷化,所述有机官能烷氧基硅烷选自自由:(3-氨基丙基)-三乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-二乙氧基甲基硅烷、(3-氨基丙基)-二甲基乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-环氧丙氧基丙基)-二甲基乙氧基硅烷、(3-巯基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-巯基丙基)-甲基二甲氧基硅烷及其衍生物所组成的组。

21. 根据权利要求17所述的方法,其中,所述塑料选自自由环烯烃聚合物(COP)塑料、环烯烃共聚物(COC)塑料、高密度聚乙烯塑料和高密度无核聚丙烯塑料组成的组。

22. 根据权利要求1所述的方法,其中,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积与向每个小瓶中递送约295mg的比生群二盐酸盐一致。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中,基于所述初始储备溶液的浓度,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积为约5.0mL至约7.5mL。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中,基于所述初始储备溶液的浓度,等分到每个小

瓶中的储备溶液的体积为约5.625mL至约6.875mL。

25. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述小瓶的体积为约8mL至约12mL。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中,所述小瓶的体积为约9mL至约11mL。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中,所述小瓶的体积为约10mL。

28. 一种向需要比生群二盐酸盐治疗的患者递送比生群二盐酸盐单位的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 用无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶中的内容物;

(b) 将重新配制的比生群二盐酸盐过滤到合适的静脉输液赋形剂中;以及

(c) 向患者输注治疗量的比生群二盐酸盐-输液赋形剂制剂。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述比生群二盐酸盐单位包含约295mg冻干的比生群二盐酸盐。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中,用约9mL至约11mL的无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶的内容物。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中,用约10mL的无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶的内容物。

32. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述过滤器是无菌注射器过滤器。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述无菌注射器过滤器的过滤截留值范围为约0.15 μ m至约0.25 μ m。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中,所述无菌注射器过滤器的过滤截留值范围为约0.175 μ m至约0.225 μ m。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中,所述无菌注射器过滤器具有约0.2 μ m的过滤截留值。

36. 根据权利要求28所述的方法,其中,以额外体积的无菌水对所述过滤器进行冲洗并进入静脉输液赋形剂中。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中,所述额外体积的无菌水为约1mL至约3mL。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中,所述额外体积的无菌水为约2mL。

39. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述合适的静脉输液赋形剂是5%葡萄糖水溶液。

40. 根据权利要求28所述的方法,其中,在将重新配制的比生群二盐酸盐过滤到所述静脉输液赋形剂中之前,除去与所述重新配制的比生群二盐酸盐的体积相等的体积的静脉输液赋形剂。

41. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述静脉输液赋形剂的体积选自由500mL和1L所组成的组。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中,所述静脉输液赋形剂的体积为500mL。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中,将单个小瓶的冻干的比生群二盐酸盐重新配制并过滤到所述静脉输液赋形剂中。

44. 根据权利要求41所述的方法,其中,所述静脉输液赋形剂的体积为1L。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中,将2小瓶冻干的比生群二盐酸盐重新配制并过滤到静脉输液赋形剂中。

46. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述比生群二盐酸盐-输液赋形剂制剂通过静脉输液器输注到患者体内,其中,所述静脉输液器包含管路过滤器。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中,所述管路过滤器的过滤截留值范围为约0.15 μm 至约0.25 μm 。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中,所述管路过滤器的过滤截留值范围为约0.175 μm 至约0.225 μm 。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中,所述管路过滤器具有约0.2 μm 的过滤截留值。

50. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述输注的持续时间为约1.5小时至约2.5小时。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中,所述输注的持续时间为约1.75小时至约2.25小时。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中,所述输注的持续时间为约2.0小时。

53. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述患者接受的剂量为约200 mg/m^2 至约300 mg/m^2 体表面积。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中,所述患者接受的剂量为约225 mg/m^2 至约275 mg/m^2 体表面积。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中,所述患者接受的剂量为约250 mg/m^2 体表面积。

56. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述方法进一步包括以下步骤:向所述患者施用治疗有效量的额外的治疗剂。

57. 根据权利要求28所述的方法,其中,将所述比生群二盐酸盐施用于所述患者以治疗恶性肿瘤,其中,所述恶性肿瘤选自乳腺癌、急性粒细胞白血病、儿童急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合症、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、蕈样肉芽肿、前列腺癌、肺小细胞癌、肺非小细胞癌、胶质母细胞瘤、以拓扑异构酶II过表达为特征的恶性肿瘤、以EGFR过表达和/或突变为特征的恶性肿瘤、卵巢癌、肾癌、黑色素瘤、胃癌、肾上腺癌、头颈癌、肝细胞癌、肾上腺样瘤、膀胱癌、骨髓瘤以及局部息肉期结肠癌所组成的组。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是乳腺癌。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中,所述乳腺癌是选自:难治性乳腺癌、三阴性乳腺癌或者以Her-2-neu过表达为特征的乳腺癌所组成的组。

60. 根据权利要求58所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自他莫昔芬、阿那曲唑、来曲唑、环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和曲妥珠单抗所组成的组。

61. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是急性粒细胞白血病。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中,所述急性粒细胞白血病是儿童期急性粒细胞白血病。

63. 根据权利要求61所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自阿糖胞苷、氟达拉滨、全反式维甲酸、白介素-2和三氧化二砷所组成的组。

64. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是骨髓增生异常综合症。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由5-氮胞苷、地西他滨和来那度胺组成的组。

66. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是慢性粒细胞白血病。

67. 根据权利要求66所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由阿糖胞苷、羟基脲、烷基化剂、干扰素 α 2b、类固醇和Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂所组成的组;其中,所述烷基化剂选自自由美法仑、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、尿嘧啶氮芥、异环磷酰胺、苯达莫司汀、卡莫司汀、洛莫斯汀、链脲佐菌素、白消安、甲基苄胺、六甲密胺、达卡巴嗪、替莫唑胺和米托唑胺所组成的组;所述类固醇选自自由泼尼松和泼尼松龙所组成的组;并且,所述Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂选自自由伊马替尼、达沙替尼、波舒替尼和拉多替尼所组成的组。

68. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是慢性淋巴细胞性白血病。

69. 根据权利要求68所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗、长春新碱、泼尼松龙、苯达莫司汀、阿仑单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、依鲁替尼、艾代拉里斯以及维奈托克所组成的组。

70. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是霍奇金淋巴瘤。

71. 根据权利要求70所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由二氯甲基二乙胺、长春新碱、泼尼松、甲基苄胺、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪、依托泊苷、和环磷酰胺所组成的组。

72. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是非霍奇金淋巴瘤。

73. 根据权利要求72所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由环磷酰胺、长春新碱和泼尼松所组成的组。

74. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是蕈样肉芽肿。

75. 根据权利要求74所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由皮质类固醇、阿维A酯、芳香维甲酸、阿维A酸、异维A酸、贝沙罗汀、卡莫司汀、甲氨蝶呤、伏立诺他、干扰素 α 、地尼白介素、二氯甲基二乙胺、缩酚酸肽、帕比司他、贝利司他、阿仑单抗、扎诺米单抗、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、依托泊苷、地塞米松、阿霉素、博来霉素以及长春碱所组成的组。

76. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是前列腺癌。

77. 根据权利要求76所述的方法,其中,所述前列腺癌是雄激素抵抗性前列腺癌。

78. 根据权利要求76所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由替莫唑胺、多西他赛、卡巴他赛、贝伐单抗、沙利度胺、泼尼松、西普鲁塞-T、阿比特龙和恩杂鲁胺所组成的组。

79. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是肺小细胞癌。

80. 根据权利要求79所述的方法,其中,所述肺小细胞癌的特征在于野生型EGFR。

81. 根据权利要求79所述的方法,其中,所述肺小细胞癌的特征在于突变型EGFR。

82. 根据权利要求79所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自自由环磷酰胺、顺铂、依托泊苷、长春新碱、紫杉醇、和卡铂所组成的组。

83. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是肺非小细胞癌。
84. 根据权利要求83所述的方法,其中,所述肺非小细胞癌的特征在于野生型EGFR。
85. 根据权利要求83所述的方法,其中,所述肺小细胞癌的特征在于突变型EGFR。
86. 根据权利要求84所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由顺铂、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、克唑替尼、贝伐单抗、卡铂、紫杉醇、纳武单抗以及派姆单抗所组成的组。
87. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是胶质母细胞瘤。
88. 根据权利要求87所述的方法,其中,所述胶质母细胞瘤对替莫唑胺或贝伐单抗中的一种或两种具有抗性。
89. 根据权利要求87所述的方法,其中,所述胶质母细胞瘤的特征在于EGFR变体III。
90. 根据权利要求87所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由替莫唑胺和贝伐单抗所组成的组。
91. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是以拓扑异构酶II过表达为特征的恶性肿瘤。
92. 根据权利要求91所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由依托泊苷、替尼泊苷、阿霉素、柔红霉素、米托蒽醌、安吡啶、玫瑰树碱、金精三羧酸以及HU-331 (3-羟基-2-[[(1R) -6-异丙烯基-3-甲基-环己-2-烯-1-基]-5-戊基-1,4-苯醌) 所组成的组。
93. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是以EGFR过表达和/或突变为特征的恶性肿瘤。
94. 根据权利要求93所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、布里加替尼、埃克替尼、西妥昔单抗、奥希替尼、帕尼单抗、扎鲁木单抗、尼莫妥单抗、马妥珠单抗以及拉帕替尼所组成的组。
95. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是卵巢癌。
96. 根据权利要求95所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由含铂抗肿瘤药、紫杉醇、拓扑替康、吉西他滨、依托泊苷和博来霉素所组成的组;其中,所述含铂抗肿瘤药选自由顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、triplatin、菲铂、吡铂以及沙铂所组成的组。
97. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是肾癌。
98. 根据权利要求97所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由依维莫司、馱瑞塞尔、多吉美、舒尼替尼、阿西替尼、搅扰素、白介素-2、帕唑帕尼、索拉非尼、纳武单抗、卡博替尼以及levanitib所组成的组。
99. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是黑素瘤。
100. 根据权利要求99所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由替莫唑胺、达卡巴嗪、干扰素、白介素-2、伊匹单抗、派姆单抗、纳武单抗、维莫非尼、达拉非尼以及曲美替尼所组成的组。
101. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是胃癌。

102. 根据权利要求101所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由5-氟尿嘧啶、卡培他滨、卡莫斯汀、司莫斯汀、阿霉素、丝裂霉素C、顺铂、泰索帝和曲妥珠单抗所组成的组。

103. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是肾上腺癌。

104. 根据权利要求103所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由米托坦、顺铂、依托泊苷以及链脲佐菌素组成的组。

105. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是头颈癌。

106. 根据权利要求105所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由紫杉醇、卡铂、西妥昔单抗、多西他赛、顺铂和5-氟尿嘧啶所组成的组。

107. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是肝细胞癌。

108. 根据权利要求107所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自他莫昔芬、奥曲肽、合成类维生素A、顺铂、5-氟尿嘧啶、干扰素、紫杉醇和多吉美。

109. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是肾上腺瘤。

110. 根据权利要求109所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由纳武单抗、依维莫司、索拉非尼、阿西替尼、乐伐替尼、替西罗莫司、舒尼替尼、帕唑帕尼、白介素-2、卡博替尼、贝伐单抗、干扰素 α 、伊匹单抗、阿特殊单抗、varilumab、德瓦鲁单抗、曲美木单抗以及阿维单抗组成的组。

111. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是膀胱癌。

112. 根据权利要求111所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、吉西他滨、甲氨蝶呤、长春碱、卡铂、紫杉醇、多西他赛、异环磷酰胺以及培美曲塞所组成的组。

113. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是骨髓瘤。

114. 根据权利要求113所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选自由硼替佐米、来那度胺、地塞米松、美法仑、泼尼松、沙利度胺和环磷酰胺所组成的组。

115. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述恶性肿瘤是局部息肉期结肠癌。

116. 根据权利要求115所述的方法,其中,所述方法进一步包括向所述患者施用额外的治疗剂的步骤,其中,所述额外的治疗剂选由替加氟/尿嘧啶、卡培他滨、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗和亚叶酸所组成的组。

117. 根据权利要求56所述的方法,其中,所述额外的药剂选自由免疫活性诱导剂、巨噬细胞活化诱导剂、细胞因子、端粒酶抑制剂、survivin抑制剂、抑制甲基化或调节脱甲基的作用剂、佐剂、抗体、先天性或适应性免疫刺激剂、检查点抑制剂、mTOR拮抗剂、Akt抑制剂、notch抑制剂、Hsp90抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂、激酶抑制剂、紫杉烷和紫杉醇所组成的组。

118. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是细胞因子,并且其中,所述细胞因子选自由白介素-1、白介素-2、白介素-4、白介素-5、白介素-6、干扰素- β 、TGF- β 、白

介素-3、白介素-7、GMCSF、MIP-1a、MIP-1b、MCP-1、RANTES、白介素-8、淋巴肌动蛋白、fractalkine、白介素-10、白介素-13、干扰素- α 和干扰素- β 所组成的组。

119. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是端粒酶抑制剂,并且其中,所述端粒酶抑制剂选自7-脱氨基2'-脱氧鸟苷、反义寡核苷酸、伊美司他、BPPA(2,6-双(3-哌啶子基丙酰胺基)蒽醌)、(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯、H-7(2,6-双(3-哌啶子基丙酰胺基)蒽醌)、 β -红霉素以及BIBR1532(2-[[[(2E)-3-(2-萘基)-1-氧-2-丁烯基-1-基]氨基]苯甲酸)。

120. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是survivin抑制剂,并且其中,所述survivin抑制剂选自由以下所组成的组:反义寡核苷酸;YM155(septantrionium bromide);5-氨基咪唑-4-甲酰胺-1- β -D-呋喃糖苷(AICAR);牛蒡子苷元;头孢色菌素;FL118(7-乙基-7-羟基-10H-[1,3]二恶唑[4,5-g]吡喃[3',4':6,7]吡啶[1,2-b]喹啉-8,11(7H,13H)-二酮);黄酮吡醇;KPT-185(异丙基(Z)-3-(3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯);拉帕替尼;MK-2206(8-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-9-苯基-[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮);潘诺酮;胡椒碱;嘌呤醇A;Shepherdin;特拉罗考;UC112(5-[(苯基甲氧基)甲基]-7-(1-吡咯烷基甲基)-8-羟基喹啉);NSC80467(2-甲基-1-(2-甲基丙基)-3-[2-(4-硝基苯基)-2-氧乙基]苯并[f]苯并咪唑-3-鎓-4,9-二酮溴化物);SPC3042(设计作为反义核苷酸16-mer LNA gapmer的锁定反义核苷酸;NU6140(4-(6-环己基甲氧基-9H-嘌呤-2-基氨基)-N,N-二乙基苯甲酰胺);毒素黄素;藤黄酸,LLP-3(4-(3,5-双(苄氧基)苯基)-6-(5-氯-2-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈);加他帕生;(6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺;4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基二磷酸氢盐;四-O-甲基-去甲二氢愈创木酸;1,4-双[3,4-双[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯基]丁烷;通过醚键或氨基甲酸酯键的四取代的正二氢愈创木酸衍生物;四甘氨酸基去甲二氢愈创木酸;LY2181308;二氯乙酸;以及ICG-001((6S,9aS)-6-(4-羟基苄基)-N-苄基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-1(6H)-甲酰胺)。

121. 根据权利要求117的方法,其中,所述额外的药剂是抑制甲基化的药剂,并且其中,所述抑制甲基化的药剂选自由5'-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、泽布拉林、L-甲硫氨酸、阿匹替丁、胍苯吡嗪、普鲁卡因酰胺以及针对mRNA的用于DNA甲基转移酶的反义寡核苷酸所组成的组。

122. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是调节脱甲基的药剂,并且其中,所述调节脱甲基的药剂是组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂,所述组蛋白脱乙酰基酶选自由N-羟基-3-[4-[[2-(2-羟乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、辛二酰苯胺基异羟肟酸、4-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-苄基]-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物、丁酸、吡咯沙敏、曲古抑菌素A、奥沙普沙汀、制蚜菌素、缩酚酸肽、地普丁、曲霉毒素、HC毒素和苯基丁酸钠所组成的组。

123. 根据权利要求117的方法,其中,所述额外的药剂是佐剂,并且其中,所述佐剂选自GM-CSF、聚ICLC(羧甲基纤维素、聚肌苷-聚胞苷酸和聚L-赖氨酸)、纳米颗粒、微粒、铝盐、角鲨烯、QS-21(一种来自Quillaja saponaria的、含有水溶性三萜糖苷的植物提取物)、病毒

体、IL-2、IL-7、IL-21和1型干扰素。

124. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是检查点抑制剂,并且其中,所述检查点抑制剂选自由伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗以及斯巴达珠单抗所组成的组。

125. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是mTOR抑制剂,并且其中,所述mTOR抑制剂选自由以下所组成的组:西罗莫司;替西罗莫司;依维莫司;雷帕鸣;瑞达福林;AP23573(地福莫司);CCI-779(3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基丙酸的雷帕霉素42酯);AZD8055((5-(2,4-双((S)-3-甲基吗啉基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯基)甲醇);PKI-587(1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-双吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);NVP-BEZ235(2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈);LY294002((2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮);40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素;ABT578(佐他莫司);优美莫司-7;优美莫司-9;AP23675;AP23841;TAFA-93;42-0-(甲基-D-葡糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(甲基-D-葡糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(甲基-D-葡糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(甲基-D-葡糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(2-0-甲基-D-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(2-0-甲基-L-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-烯丙基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-烯丙基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-烯丙基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-岩藻糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-岩藻糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-葡萄糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-葡萄糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-葡萄糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-山梨糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-[2-(D-山梨糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙

基)-31-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-乳酰基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-乳酰基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-乳酰基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-乳酰基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-蔗糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-龙胆二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-纤维素二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-纤维素二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-纤维素二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-纤维素二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-松二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽酮糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-异麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-麦芽酮糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-麦芽糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-乳糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(甲基-D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(甲基-D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-明串珠菌二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-棉子糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-纤维四糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(valiolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valiolyyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valiolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valiolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(valiolonyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valiolonyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valiolonyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valiolonyl羰基)雷帕霉素;42-0-(valienolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valienolyyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valienolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valienolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(valienoneyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valienoneyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valienoneyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valienoneyl羰基)雷帕霉素;PI-103(3-[4-(4-吗啉基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃[3,2-d]啉啶-2-基]-苯酚);42-0-(缬氨酰羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-芳基羰氧基)乙

基]雷帕霉素;31-0-(缬氨酰羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(缬氨酰羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valononyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(戊酰氯羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(戊酰氯)雷帕霉素;42-0-(戊烯基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-戊烯基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(戊烯基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(戊烯基羰基)雷帕霉素;42-0-(戊烯酰基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-戊烯基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(戊烯酰基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(戊烯酰基羰基)雷帕霉素;PI-103(3-[4-(4-吗啉基)吡啶基[3',2':4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚);KU-0063794((5-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-4-吗啉基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯基)甲醇);PF-04691502(2-氨基-8-((1r,4r)-4-(2-羟基乙氧基)环己基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮);CH132799;RG7422((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉基噻吩[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮);Palomid529(3-(4-甲氧基苄氧基)-8-(1-羟乙基)-2-甲氧基-6H-苯并[c]铬-6-酮);PP242(2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-5-醇);XL765(N-[4-[[[3-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]-2-喹喔啉基]氨基]磺酰基]苯基]-3-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺);GSK1059615((Z)-5-((4-(吡啶-4-基)喹啉-6-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮);PKI-587(1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-双吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);WAY-600(6-(1H-吡啶-5-基)-4-吗啉基-1-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶);WYE-687(甲基4-(4-吗啉基-1-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基氨基甲酸酯);WYE-125132(N-[4-[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-6-基]苯基]-N'-甲基-脲);以及WYE-354(4-[6-[4-[(甲氧基羰基)氨基]苯基]-4-(4-吗啉基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶羧酸甲酯)。

126. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是Akt抑制剂,并且其中,所述Akt抑制剂选自由曲西立滨、RX-0201(20聚体寡核苷酸)、哌立福辛、PX-316((R)-2-甲氧基-3-(十八烷基氧基)丙基((1R,2R,3S,4R,6R)-2,3,4,6-四羟基环己基)磷酸氢盐)、API-1(4-氨基-5,8-二氢-5-氧代-8-β-D-呋喃核昔-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺)、SR13668(6-甲氧基-5,7-二氢吡啶并[2,3-b]咪唑-2,10-二羧酸二乙酯)、AZD5363(4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-哌啶甲酰胺)、米替福辛、米替福辛、GSK690693(4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-((S)-哌啶-3-基甲氧基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇)、A-443654(((2S)-1-(1H-吡啶-3-基)-3-[5-(3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]氧丙烷-2-胺)以及SR13668(6-甲氧基-5,7-二氢吡啶并[2,3-b]咪唑-2,10-二羧酸二乙酯)所组成的组。

127. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是Notch抑制剂,并且其中,所述Notch抑制剂选自由司马西特,7-(S)-[N'(3,5-二氟苯基乙酰基)-L-丙氨酸基]氨基-5-甲基-5,7-二氢-6H-二苯并[b,d]氮杂卓-6-酮(YO-01027)以及(2R,3S)-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并氮杂卓-3-基]-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(BMS-906024)所组成的组。

128. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是Notch抑制剂,并且其中,所述Notch抑制剂是选自由γ分泌酶抑制剂I、γ分泌酶抑制剂II、γ分泌酶抑制剂III、γ

分泌酶抑制剂IV、 γ 分泌酶抑制剂V、 γ 分泌酶抑制剂VI、 γ 分泌酶抑制剂VII、 γ 分泌酶抑制剂IX、 γ 分泌酶抑制剂X、 γ 分泌酶抑制剂XI、 γ 分泌酶抑制剂XII、 γ 分泌酶抑制剂XIII、 γ 分泌酶抑制剂XIV、 γ 分泌酶抑制剂XVI、 γ 分泌酶抑制剂XVII、 γ 分泌酶抑制剂XIX、 γ 分泌酶抑制剂XX、 γ 分泌酶抑制剂XXI、 γ 40分泌酶抑制剂I、 γ 40分泌酶抑制剂II和异戊酰基-VV-Sta-A-Sta-OCH₃所组成的组。

129. 根据权利要求117的方法,其中,所述额外的药剂是Hsp90抑制剂,并且其中,所述Hsp90抑制剂选自由以下所组成的组: IPI-493 (17-氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素); IPI-504 (盐酸雷帕霉素); 17-脱甲氧基-17-(2-丙基氨基)-格尔德霉素; AUY-922 (5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异恶唑-3-甲酰胺); 伊利司莫; 阿螺旋霉素 (17-脱甲氧基-17-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-格尔德霉素盐酸盐); 5'-0-[(4-氰基苯基)甲基]-8-[[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基]-腺苷; N1-[(3-内)-8-[5-(环丙基羰基)-2-吡啶基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-2-甲基-5-[[(1R)-1-甲基丙基]氨基]-1,4-苯二甲酰胺; (2,4-二羟基-5-异丙基苯基)(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异吲哚-2-基)甲酮; 4-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吲唑-1-基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)苯甲酰胺; (1r,4r)-4-(2-氨基甲酰基-5-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吲唑-1-基)苯基氨基)环己基2-氨基乙酸; 2-氨基-4-(2,4-二氯-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N-乙基噻吩[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺; 6-氯-9-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9H-嘌呤-2-胺; MPC-3100 ((S)-1-(4-(2-(6-氨基-8-((6-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)硫代)-9H-嘌呤-9-基)乙基)哌啶-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮); CCT-018159 (4-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]-6-乙基-1,3-苯二醇); CCT-129397 (3-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲酰胺); PU-H71 (6-氨基-8-[(6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烷-5-基)硫代]-N-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-9-丙胺); SNX-2112 (4-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吲唑-1-基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)苯甲酰胺); ganetespib; onalespib; XL-888 (2-[[(2R)-丁烷-2-基]氨基]-4-N-[8-[5-(环丙烷羰基)吡啶-2-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-5-甲基苯-1,4-二甲酰胺); CU-0305; 坦螺旋霉素; 麦克菌素I; 麦克菌素II; 格尔德霉素的11-0-甲基衍生物; 17-丙烯基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素, 17-(二甲基氨基乙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素; 17-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素; 17-(二甲基氨基丙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素; KF58333 (E异构体); 环丙对地青霉素; 软骨素D; B-玉米赤霉烯醇; 天青素; 葛根素; 达诺司他; 以及罗米地辛。

130. 根据权利要求117所述的方法,其中,所述额外的药剂是激酶抑制剂。

131. 根据权利要求130所述的方法,其中,所述激酶抑制剂是小分子激酶抑制剂,并且其中,所述小分子激酶抑制剂选自由阿法替尼、阿西替尼、波舒替尼、克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、福坦替尼、吉非替尼、依鲁替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、木利替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、芦可替尼、索拉非尼、舒尼替尼、SU6656 ((3Z)-N,N-二甲基-2-氧代-3-(4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-2-基亚甲基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-磺酰胺)、托法替尼、凡德他尼以及维莫非尼所组成的组。

132. 根据权利要求130所述的方法,其中,所述激酶抑制剂是单克隆抗体激酶抑制剂,并且其中,所述单克隆抗体激酶抑制剂选自贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、雷珠单抗和

曲妥珠单抗。

133. 根据权利要求130所述的方法, 其中, 所述激酶抑制剂是RNA适体激酶抑制剂, 并且其中, 所述RNA适体激酶抑制剂是培加他尼。

134. 根据权利要求56所述的方法, 其中, 所述额外的药剂是嘧啶类似物抗代谢物。

135. 根据权利要求134的方法, 其中嘧啶类似物抗代谢物选自由阿糖胞苷、5-氮胞苷、吉西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、6-氮杂尿嘧啶、曲沙他滨、噻拉滨、沙帕他滨、CNDAC、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-脱氧-2'-氟亚甲基胞苷、2'-脱氧-2'-亚甲基-5-氟胞苷、2'-脱氧-2', 2'-二氟胞苷以及2'-C-氰基-2'-脱氧-β-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶所组成的组。

136. 根据权利要求135的方法, 其中嘧啶类似物抗代谢物选自由阿糖胞苷、5-氮胞苷、吉西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、卡培他滨以及6-氮杂尿嘧啶所组成的组。

137. 根据权利要求136的方法, 其中嘧啶类似物抗代谢物是阿糖胞苷。

制备和递送比生群制剂的方法

丹尼尔·利维 (Daniel E. Levy) 和约翰·罗斯曼 (John Rothman) 博士相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求D.E.利维等人于2018年10月4日提交的题为“制备和递送比生群制剂的方法”、序号为67/741,347的美国临时专利申请的权益,其全部内容通过引用合并于此。

发明领域

[0002] 本发明涉及制备用于静脉内施用的比生群 (bisantrene) 的改进的方法以及用于静脉内施用的比生群的制剂,以及涉及通过施用比生群的用于对可治疗的恶性肿瘤进行治疗的方法,其可包括施用额外的抗肿瘤药。

背景技术

[0003] 对于许多困扰着人类的生命威胁性疾病而言,其治疗方法的寻找和鉴定依然是一个依赖经验的且有时候是偶然的过程。尽管从基础科学研究到改善实际患者管理方面已经取得了许多进步,但是在合理且成功地发现有用的疗法(尤其是对于生命威胁性疾病,例如癌症、炎症、感染和其他疾病)方面仍然存在巨大的挫败感。

[0004] 自1970年代初期,美国国立卫生研究院 (NIH) 的美国国立癌症研究所 (NCI) 开始“抗癌战争”以来,已经制定并实施了多种策略和方案来预防、诊断、治疗和治愈癌症。最古老且可以说是最成功的方案之一是合成并筛选具有抗癌生物活性的小型化学实体 (< 1500MW)。该方案旨在改善和简化从化学合成和生物筛选到临床前研究的事件的进展,以从逻辑上发展到人类临床试验,以希望找到治愈多种生命威胁性恶性肿瘤的方法。除了对来自世界各地的原核生物、无脊椎动物、植物集合和其他来源的天然产物和提取物进行筛选之外,从学术和工业来源的成千上万种化合物的合成和筛选已经并且继续成为一种鉴定新颖的主导结构作为潜在的新的有用药物的主要方法。这是其他方案的补充,其中,其他方案包括旨在通过疫苗、治疗性抗体、细胞因子、淋巴因子、肿瘤血管发育(血管生成)抑制剂或基因和反义疗法来刺激人类免疫系统以改变癌细胞遗传组成的生物疗法,以及其他生物反应调节剂。

[0005] 由NCI、国内外其他政府机构赞助的在学术或工业研究与开发实验室中的工作产生了非凡的生物、化学和临床信息。另外,已经创建了大型化学文库,以及已成功使用的高度表征的体外和体内生物筛选系统。然而,在过去三十年中在临床前和临床上支持这些方案所花掉的数百亿美元中,仅少数化合物被鉴定或发现,并因此成功开发了有用的治疗产品。然而,体外和体内的生物系统以及用于进一步进行动物研究以进行临床研究的“决策树”已经得到验证。这项工作开发的这些方案、生物学模型、临床试验方案和其他信息对于发现和开发任何新的治疗剂仍然至关重要。

[0006] 不幸的是,许多已经成功满足临床前测试和联邦法规要求的临床评价的化合物在人类临床试验中要么没有成功要么令人失望。已发现许多化合物具有不良的或特异的副作用,这些副作用是在用于确定最大耐受剂量 (MTD) 和副作用状况的人类临床I期剂量递增研

究期间发现的。在某些情况下,临床前毒理学研究并未确定或预测这些毒性或毒性程度。在其他情况下,在体外和体内研究表明针对特定肿瘤类型、分子靶标或生物学途径可能具有独特活性的化学药剂在人类II期临床试验中并不成功,其中,在人类II期临床试验中,特定癌症适应症/类型的特异性检查在政府批准(例如,美国FDA),IRB批准的临床试验中进行评估。此外,在某些情况下,在随机的III期临床试验中评估了潜在的新药,但尚无明显的临床获益。这种情况也使人们感到极大的沮丧和失望。最后,许多化合物已实现商品化,但其最终的临床实用性受到单一疗法疗效不佳(<25%缓解率)和不良的剂量限制性副作用(III和IV级)的限制(例如,骨髓抑制、神经毒性、心脏毒性、胃肠道毒性或其他明显的副作用)。

[0007] 在许多情况下,在将研究性化合物开发和转移到人类临床试验中并花费大量时间和金钱,并且发生了临床失败之后,趋向于回到实验室以创建更好的类似物,寻找不同的结构,但可能具有相关的作用机理,或尝试对药物进行其他修饰的制剂。在某些情况下,已努力尝试其他I或II期临床试验,以期在某些患者或癌症适应症中改善副作用或治疗效果。在许多情况下,结果并未实现足够显著的改善,不足以保证进一步进行产品注册的临床开发。即使对于商品化产品,其最终用途仍然受到次优性能的限制。

[0008] 很少有疗法被批准用于癌症患者,并且认识到癌症是具有多种病因的疾病的集合,并且患者的治疗干预反应和生存是复杂的,其中许多因素在癌症的成功或失败中起着重要作用。这些因素包括疾病迹象、侵袭和转移扩散阶段、患者性别、年龄、健康状况,既往疗法或其他疾病,可以促进或延缓治疗功效的遗传标记以及其他因素,近期内的治愈机会仍有难以捉摸。此外,由于许多风险因素,例如但不限于吸烟和饮食,癌症的发生率继续上升。另外,随着诸如乳腺X线摄影术和针对前列腺癌的PSA测试等诊断技术的进步,越来越多的患者在年轻的时候被诊断。对于难以治疗的癌症,患者的治疗选择通常会很快用尽,从而迫切需要其他治疗方案。即使对于最有限的患者人群,任何其他治疗机会也将具有可观的价值。本发明集中在本发明的组合物和方法上,该组合物和方法用于改善次最佳给药的化合物的治疗效果,所述化合物包括比生群及其衍生物和类似物,特别是通过使用比生群的改良制剂来改善稳定性和生物药效率。

[0009] 相关文献包括Foye,W.O.,“Cancer Chemotherapeutic Agents,”American Chemical Society,1995,and Dorr,R.T.,and Von Hoff,D.D.,“Cancer Chemotherapy Handbook,”Appleton and Lange,1994。

[0010] 通常用作二盐酸盐的比生群是具有直接细胞毒性作用以及基因组和免疫学作用方式的不寻常药剂。比生群二盐酸盐的化学名称为9,10-蒽二甲醛-双[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)胍]二盐酸。尽管在结构上是蒽,但由于其作用机理和治疗活性,它被归类为蒽环类化学治疗剂。这些药物具有基于共振芳香环结构的平面结构,该芳香环结构插入DNA的螺旋内并破坏各种功能(包括复制),这大概是由于对拓扑异构酶II的强烈抑制作用。其被发现为,与其他蒽环类抗生素一样,可以在克隆形成试验中杀死肿瘤细胞并嵌入DNA中,从而抑制DNA和RNA的合成。比生群的主要化学治疗机制是其优先与富含A-T的区域结合,从而影响超螺旋的变化并引发与DNA相关蛋白结合的链断裂。这是由于对拓扑异构酶II的抑制所致,该酶在复制过程中可放松DNA的螺旋。尽管其被发现为在口服时无效,但在结肠癌26、刘易斯肺、里奇韦骨肉瘤、B16、Lieberman浆细胞、P388或L1210癌细胞的癌症模型中,静脉内(i.v.)、腹膜内(i.p.)或皮下(s.c.)有效。在684例患者的克隆形成测定中在乳腺、小细胞

肺、大细胞肺、鳞状细胞肺、卵巢、胰腺、肾、肾上腺、头颈、肉瘤、胃、淋巴瘤和黑素瘤肿瘤细胞中发现了活性,但未在结直肠癌中没有发现。重要的是,发现缺乏与阿霉素和米托蒽醌的交叉抗性。

[0011] 然而,比生群二盐酸盐具有许多毒性。对狗和猴子的毒性研究表明,大剂量时,能够观察到白细胞减少症、厌食症、腹泻、注射部位坏死、小肠结肠炎、肌肉变性和肺水肿。尽管蒽环类药物由于其引起心脏毒性的倾向而具有有限的治疗效用,但是据观察,相比蒽环类药物中的其他任何药剂而言,蒽环类药物的这种主要的剂量限制性毒性特征在比生群中更小。

[0012] 由于在生理pH下缺乏水溶性,因此在兔子和小牛的研究中观察到了体内的比生群沉淀。药物沉积到组织中与静脉炎有关。它缺乏水溶性,限制了其生物利用度。

[0013] 比生群通常静脉内施用。但是,静脉注射比生群具有严重的局部静脉毒性。已经尝试了各种替代方法以使这种毒性最小化。在一替代方案中,已通过中央静脉通路装置注入比生群剂量超过1小时。在另一替代方案中,已将比生群通过周边静脉注入2小时,并已“背负式”注入连续的葡萄糖输注中,以减少用于输注的手臂的延迟肿胀。在另一替代方案中,为了减少静脉刺激、过多色素沉着、药物外渗和类过敏反应,在比生群前立即给患者服用氢化可的松(50mg,静脉内注射)和抗组胺苯海拉明(50mg,腹腔注射)。经常使用止吐药来控制由此产生的恶心。

[0014] 然而,需要一种改进的比生群制剂,其可降低毒性、改善生物利用度并防止静脉损伤、药物外渗和静脉炎。还需要改进此类制剂的制备方法,并且需要改进此类制剂的施用方法。

发明内容

[0015] 本发明涉及比生群,特别是比生群二盐酸盐的改进的制剂,其通过从制剂中除去微粒污染物来降低毒性,改善生物利用度并防止静脉损伤、药物外渗、静脉炎和其他显著副作用,本发明还涉及制剂的制备方法。本发明还涉及施用改进的制剂以治疗可通过施用比生群治疗的疾病和病症,特别是恶性肿瘤,的方法。

[0016] 本发明的一个方面是一种制备比生群二盐酸盐单位的方法,所述比生群二盐酸盐单位用于递送给需要用比生群二盐酸盐进行治疗的患者,所述方法包括以下步骤:

- (1) 制备比生群二盐酸盐的初始储备溶液;
- (2) 过滤所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液;
- (3) 将所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液等分到小瓶中;并且
- (4) 冻干所述小瓶中的所等分的储备溶液。

[0017] 通常,在无菌注射用水中制备所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液。通常,所述初始储备溶液是在约20°C至约25°C的温度下制备的。或者,所述初始储备溶液是在约4°C的温度下制备的。所述初始储备溶液可以以约40mg/mL,约25mg/mL,或者介于约25mg/mL和约40mg/mL之间的任何中间浓度的浓度制备。

[0018] 通常,所述初始储备溶液通过1-3个过滤器过滤。

[0019] 当所述初始储备溶液通过一个过滤器过滤时,通常,所述过滤器的过滤截留值为约0.2 μ m。当所述初始储备溶液通过两个过滤器过滤时,通常,第一过滤器的过滤截留值为

约1-2 μm ,第二过滤器的过滤截留值为约0.2 μm 。当所述初始储备溶液通过三个过滤器过滤时,通常,第一过滤器的过滤截留值为约4-6 μm ,第二过滤器的过滤截留值约为1-2 μm ,且第三过滤器的过滤截留值为约0.2 μm 。

[0020] 小瓶可以是塑料小瓶或玻璃小瓶。使用玻璃小瓶时,通常将其硅烷化;通常,通过在小瓶内部涂上有机官能烷氧基硅烷来进行硅烷化,所述有机官能烷氧基硅烷选自自由:(3-氨基丙基)-三乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-二乙氧基甲基硅烷、(3-氨基丙基)-二甲基乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-环氧丙氧基丙基)-二甲基乙氧基硅烷、(3-巯基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-巯基丙基)-甲基二甲氧基硅烷及其衍生物所组成的组。当使用塑料小瓶时,所述塑料通常选自自由环烯烃聚合物(COP)塑料、环烯烃共聚物(COC)塑料、高密度聚乙烯塑料和高密度无核聚丙烯塑料组成的组。

[0021] 通常,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积与向每个小瓶中递送约295mg的比生群二盐酸盐一致。通常,基于所述初始储备溶液的浓度,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积为约5.0mL至约7.5mL。优选地,基于所述初始储备溶液的浓度,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积为约5.625mL至约6.875mL。通常,所述小瓶的体积为约8mL至约12mL。优选地,所述小瓶的体积为约9mL至约11mL。更优选地,所述小瓶的体积为约10mL。

[0022] 本发明的另一方面是一种用于向需要用比生群二盐酸盐治疗的患者递送比生群二盐酸盐单位的方法,该方法包括以下步骤:

- (1) 用无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶中的内容物;
- (2) 将重新配制的比生群二盐酸盐过滤到合适的静脉输液赋形剂中;以及
- (3) 向患者输注治疗量的比生群二盐酸盐-输液赋形剂制剂。

[0023] 通常,比生群二盐酸盐单位包含约295mg冻干的比生群二盐酸盐。通常,用约9mL至约11mL的无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶的内容物;优选地,用约10mL的无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶的内容物。

[0024] 在一替代方案中,所述过滤器是无菌注射器过滤器。通常,所述无菌注射器过滤器的过滤截留值范围为约0.15 μm 至约0.25 μm 。优选地,所述无菌注射器过滤器的过滤截留值范围为约0.175 μm 至约0.225 μm 。更优选地,所述无菌注射器过滤器具有约0.2 μm 的过滤截留值。

[0025] 通常,合适的静脉输液赋形剂是5%葡萄糖水溶液。

[0026] 通常,在将重新配制的比生群二盐酸盐过滤到所述静脉输液赋形剂中之前,除去与所述重新配制的比生群二盐酸盐的体积相等的体积的静脉输液赋形剂。

[0027] 通常,所述静脉输液赋形剂选自自由500mL和1L所组成的组。当所述静脉输液赋形剂的体积为500mL,将单个小瓶的冻干的比生群二盐酸盐重新配制并过滤到所述静脉输液赋形剂中。当所述静脉输液赋形剂的体积是1L,通常将2小瓶冻干的比生群二盐酸盐重新配制并过滤到静脉输液赋形剂中。

[0028] 在另一替代方案中,所述比生群二盐酸盐-输液赋形剂制剂通过静脉输液器输注到患者体内,其中,所述静脉输液器包含管路过滤器。通常,所述管路过滤器的过滤截留值范围为约0.15 μm 至约0.25 μm 。优选地,所述管路过滤器的过滤截留值范围为约0.175 μm 至约0.225 μm 。更优选地,所述管路过滤器具有约0.2 μm 的过滤截留值。

[0029] 通常,所述输注的持续时间为约1.5小时至约2.5小时。优选地,所述输注的持续时

间为约1.75小时至约2.25小时。更优选地,所述输注的持续时间为约2.0小时。

[0030] 通常,所述患者接受的剂量为约200mg/m²至约300mg/m²的体表面积。优选地,所述患者接受的剂量为约225mg/m²至约275mg/m²的体表面积。更优选地,所述患者接受的剂量为约250mg/m²的体表面积。

[0031] 在一替代方案中,所述方法进一步包括以下步骤:向所述患者施用治疗有效量的额外的治疗剂。

[0032] 在替代方案中,将所述比生群二盐酸盐施用于所述患者以治疗恶性肿瘤,其中,所述恶性肿瘤选自自由乳腺癌、急性粒细胞白血病、儿童急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合症、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、蕈样肉芽肿、前列腺癌、肺小细胞癌、肺非小细胞癌、胶质母细胞瘤、以拓扑异构酶II过表达为特征的恶性肿瘤、以EGFR过表达和/或突变为特征的恶性肿瘤、卵巢癌、肾癌、黑素瘤、胃癌、肾上腺癌、头颈癌、肝细胞癌、肾上腺样瘤、膀胱癌、骨髓瘤以及局部息肉期结肠癌所组成的组。当所述方法进一步包括向患者施用额外的治疗剂的步骤时,描述了用于治疗这些恶性肿瘤的合适的额外的治疗剂。可以使用其他额外的治疗剂。但是,通常,在缺乏相容性研究的情况下,建议将比生群二盐酸盐作为单一药物给药,并且不得与其他产品(包括额外的治疗剂)混合使用。因此,当施用一种或多种额外的药剂时,该一种或多种额外的药剂与比生群二盐酸盐分开施用,例如以一种或多种药物组合物的方式。

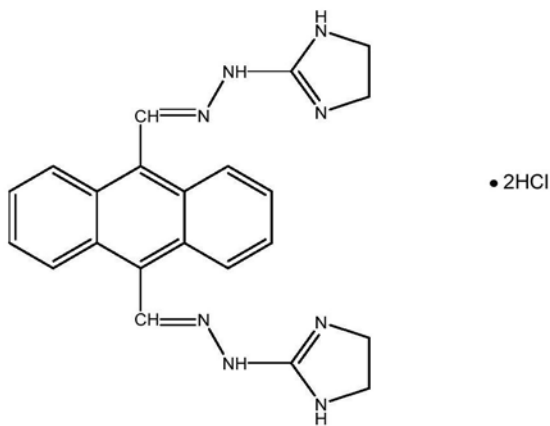
[0033] 在另一替代方案中,将比生群二盐酸盐与治疗有效量的额外的药剂一起施用,所述额外的药剂选自免疫活性诱导剂、巨噬细胞活化诱导剂、细胞因子、端粒酶抑制剂、survivin抑制剂、抑制甲基化或调节脱甲基的作用剂、佐剂、抗体、先天性或适应性免疫刺激剂、检查点抑制剂、mTOR拮抗剂、Akt抑制剂、notch抑制剂、Hsp90抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂、激酶抑制剂、紫杉烷和紫杉醇所组成的组。

[0034] 在又一替代方案中,将比生群二盐酸盐与治疗有效量的额外的药剂一起施用,其中,所述额外的药剂是嘧啶类似物抗代谢物。

本发明的具体描述

[0035] 比生群为公众所知已经很多年了,在美国还没有被全面开发用于肿瘤学。在静脉输注期间观察到了静脉炎。静脉炎的发生导致需要通过中心静脉管递送比生群二盐酸盐。

[0036] 比生群二盐酸盐的结构示于下式(I)中。



[0037] 比生群,更具体地讲,比生群二盐酸盐,是一种三环芳族化合物,其化学名称为9,10-蒽二甲醛双[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)胂]二盐酸盐。分子式为C₂₂H₂₂N₈•2HCl,分子量

为471.4。烷基咪唑侧链非常碱性,在生理pH下带正电。这被认为是有利于静电吸引DNA中带负电荷的核糖磷酸基团。

[0038] 比生群在包括P-388白血病和B-16黑素瘤在内的鼠类肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性(R.V.Citarella et al.,“Anti-Tumor Activity of 9,10-Anthracenedicarboxaldehyde bis[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazine] dihydrochloride (Abstract#23) in Abstracts of the 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Bethesda, Md., American Society for Microbiology 1980)”。通过体外菌落形成试验评估的对比生群敏感的人肿瘤细胞包括乳腺癌、卵巢癌、肾癌、小细胞和非小细胞肺癌、淋巴瘤、急性骨髓性白血病、黑素瘤、胃癌、肾上腺癌和头颈癌(D.D.Von Hoff et al.,“Activity of 9,10-Anthracenedicarboxaldehyde bis[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazine] dihydrochloride (CL216,942) in a Human Tumor Cloning System,”Cancer Chemother.Pharmacol.6:141-144(1981) (“Von Hoff et al.(1981a)”)。在第一阶段的临床试验中,比生群显示在肝细胞癌和肾上腺样瘤中(每个病症有一名患者)(D.D.Von Hoff et al.,“Phase I Clinical Investigation of 9,10-Anthracenedicarboxaldehyde bis[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazine] dihydrochloride (CL216,942),”Cancer Res.3118-3121(1981) (“Von Hoff et al.(1981b)”)以及在淋巴瘤、骨髓瘤、黑素瘤、肾癌以及膀胱和肺部肿瘤中(D.S.Alberts et al.,“Phase I Clinical Investigation of 9,10-Anthracenedicarboxaldehyde bis[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazine] Dihydrochloride with Correlative in Vitro Human Tumor Clonogenic Assay,”Cancer Res.42:1170-1175(1982))都有活性。在另外两名肾上腺样瘤患者中也观察到了I期活动(R.J.Spiegel et al.,“Phase I Clinical Trial of 9,10-Anthracene Dicarboxaldehyde (Bisantrene) Administered in a Five-Day Schedule,”Cancer Res.42:354-358(1982))。比生群在体外或体内测试的人结肠癌中均无活性((M.C.Perry et al.“Phase II Trial of Bisantrene in Advanced Colorectal Cancer:A Cancer and Leukemia Group B Study,”Cancer Treat.Rep.66:1997-1998(1982);Von Hoff et al.(1981a);Von Hoff et al.(1981b))。它在难治性恶性黑素瘤中也没有活性(D.S.Alberts et al.,“Phase II Evaluation of Bisantrene Hydrochloride in Refractory Malignant Melanoma,”Invest.New Drugs 5:289-292(1987))。

[0039] 在II期临床试验中,比生群在转移性乳腺癌患者中有活性(H.-Y.Yap et al.,“Bisantrene,an Active New Drug in the Treatment of Metastatic Breast Cancer,”Cancer Res.43:1402-1404(1983))。在经过大量预处理的转移性乳腺癌患者中观察到部分缓解率。然而,由于观察到明显的局部毒性,该研究被终止。

[0040] 已经研究了比生群的作用机理。比生群已显示出诱导改变的DNA超螺旋,意味着DNA嵌入(G.T.Bowden et al.,“Comparative Molecular Pharmacology in Leukemic L1210 cells of the Anthracene Anticancer Drugs Mitoxantrone and Bisantrene,”Cancer Res.45:4915-4920(1985))。在L-1210白血病细胞中,比生群还显示出可诱导蛋白质相关的DNA链断裂,这是药物诱导的DNA拓扑异构酶II酶抑制的典型特征(Bowden et al.,1985)。在低氧条件下,细胞毒性和DNA链断裂似乎都减少了(C.U.Ludwig et al.,

“Reduced Bisantrone-Induced Cytotoxicity and Protein-Associated DNA Strand Breaks Under Hypoxic Condition,” Cancer Treat.Rep.68:367-372(1984)。比生群与DNA的非共价结合似乎包括两种相互作用：(1) 在DNA碱基对之间插入平面葱部分，以及(2) DNA带负电荷的核糖磷酸与药物的侧链的烷基上带正电荷的碱性氮之间的静电结合。这在体外小牛胸腺DNA中的比生群的双相DNA解离曲线中得到了反映(W.O.Foye et al., “DNA-Binding Abilities of Bisguanylhydrazones of Anthracene-9,10-dicarboxaldehyde,” Anti-Cancer Drug Design 1:65-71(1986))。

[0041] 在一替代方案中，已用2至5mL的无菌注射用水USP重新配制了比生群小瓶，然后在D5W(5%葡萄糖水溶液)中以约0.1至0.5mg/mL的浓度稀释。比生群与盐水不相容并且在光照下不稳定(G.Powis et al., “Pharmacokinetic Study of ADAH in Humans and Sensitivity of ADAH to Light” (Abstract#C-74), “ASCO Proc.1:19(1982))。

[0042] 在几个比生群第I期时间表中，最大耐受剂量包括：(1) 每周 $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ (对于骨髓储备不足的患者(例如，已接受放射疗法或广泛化疗方案的那些患者)为 $150\text{mg}/\text{m}^2$) (Alberts et al. (1982), 同上)；(2) 每周 $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ (每4-5周重复一次) (B.-S.Yap et al., “Phase I Clinical Evaluation of 9,10-Anthracenedicarboxaldehyde[bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazone]dihydrochloride (Bisantrone),” Cancer Treat.Rep.66:1517-1520(1982))；(3) 每月 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (每3-4周一次) (对于骨髓储备不足的患者为 $240\text{mg}/\text{m}^2$ (例如，已接受放射疗法或广泛化疗方案的那些患者)) (Von Hoff et al., 1981b)；和(4) $80\text{mg}/\text{m}^2$ 每天 $\times 5$ (每4周重复一次) ((R.J.Spiegel et al. (1982), 同上)。

[0043] 超过95%的比生群与血浆蛋白结合，该药物的血浆终末半衰期较长。消除存在三个阶段：最初的分配阶段为6分钟， β 阶段约为1.5小时，最终的 γ 消除阶段为23至54小时 (Alberts et al. (1983), 同上)。静脉内剂量为260至 $340\text{mg}/\text{m}^2$ 后，血浆浓度 \times 时间曲线下的典型面积分别为4.4至 $5.7\text{mg} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (Alberts et al. 1983, 同上)。尿中排泄不到比生群剂量的7%，大部分药物通过肝胆途径去除。该药物可以在体内代谢到一定程度。体外比生群是肝微粒体酶的底物，但尚未鉴定出特定的代谢产物。临床前药物分布研究表明，浓度最高(降序排列)的组织是肾脏、肝脏、胆囊、脾脏、肺和心脏。大脑水平极低。该药确实分布在淋巴结和骨髓中(W.H.Wu&G.Nicolau, “Disposition and Metabolic Profile of a New Antitumor Agent, CL 216,942 (Bisantrone) in Laboratory Animals,” Cancer Treat Rep.66:1173-1185(1982))。

[0044] 比生群的主要的剂量限制性毒性作用是白细胞减少症 (Von Hoff et al. 1981b; Alberts et al. 1982, 同上; Spiegel et al. 1982, 同上; Yap et al 1982, 同上)。按照每3至4周的时间表，骨髓抑制的最低谷为9天，到19天可恢复 (Von Hoff et al. 1981b)。血小板减少症是轻度的，尽管比生群也可以抑制血小板凝集 (M.E.Rybak et al., “The Effects of Bisantrone on Human Platelets,” Invest.New Drugs 4:119-125(1986))。使用该药物并未出现贫血和累积的骨髓抑制毒性作用。

[0045] 除骨髓抑制外，比生群还在用于药物输注的外周静脉上产生严重的静脉炎 (Von Hoff et al. 1981b; Alberts et al. 1982)。这是由于药物在静脉中的沉淀所致，该现象已在实验模型中得到了证明 (G.Powis&J.S.Kovach 1983)。该药物是强效的起泡剂，如果不经意地外渗会产生严重的局部组织坏死 (Von Hoff et al 1981b)。在通过外周静脉输注比生

群后,偶尔会出现严重的手臂肿胀、静脉色素沉着和点状的静脉橙色变色。手臂肿胀似乎是由于用于输注的手臂中的局部毛细血管渗漏综合症造成的。在实验性的小鼠皮肤模型中,外渗坏死情况通过局部注射的物理性地分解比生群的碳酸氢钠所阻滞(R.T.Dorr et al., “Bisantrene Solubility and Skin Toxicity Studies:Effect of Sodium Bicarbonate as a Local Ulceration Antidote,” *Invest.New Drugs* 2:351-357 (1984))。

[0046] 高达10%的患者在输注比生群后发生了类过敏反应(J.W.Myers et al., “Anaphylactoid Reactions Associated with Bisantrene Infusions,” *Invest.New Drugs* 1:85-88 (1983))。症状包括畏寒、胸痛、呼吸急促、潮红和瘙痒。这些作用可能是由药物诱导的组胺释放引起的。使用比生群也有低血压的报道,建议延长输注时间以减少这种并发症(Von Hoff et al., 1981b)。此外,一些患者通常在比生群输注即将结束时出现发汗和心悸(Von Hoff et al., 1981b)。该药物对动物无心脏毒性,并且在临床中使用的药物已证实比同类药物具有更低的心脏毒性。患者在接受药物治疗时没有经历心电图变化,并且放射心电图监测显示射血分数没有降低或心脏功能没有任何其他显著变化(J.W.Myers et al., “Radioangiocardigraphic Monitoring in Patients Receiving Bisantrene,” *Am.J.Clin.Oncol.* 7:129-130 (1984))。

[0047] 据报道,比生群几乎不产生恶心或呕吐。与阿霉素相比,比生群的脱发的强度也较低(J.D.Cowan et al., “Randomized Trial of Doxorubicin, Bisantrene, and Mitoxantrone in Advanced Breast Cancer:A Southwest Oncology Group Study,” *J.Nat’l Cancer Inst.* 83:1077-1084 (1991))。但是,比生群在某些患者中可能会产生轻度发烧,不适感可能尤其常见。有多达一半的患者被报道为出现该症状(Yap et al. (1982), 同上)。

[0048] 本领域已知适合用于比生群或其衍生物或类似物的给药的各种制剂。Desai等人的美国专利号4,784,845公开了一种用于递送疏水性药物(即,比生群或其衍生物或类似物)的物质组合物,其包含:(i)疏水性药物;(ii)基本上不含丁基化羟基茴香醚(BHA)或丁基化羟基甲苯(BHT)的油质媒介物或油相;(iii)助表面活性剂或乳化剂;(iv)助表面活性剂或辅助乳化剂;(v)作为助溶剂的苯甲醇。Desai等人的美国专利号4,816,247公开了通过静脉内、肌内或关节内途径递送疏水性药物(例如,比生群或其衍生物或类似物)的物质组合物,其包含:(i)疏水性药物;(ii)选自以下的药学上可接受的油质媒介物或油:(a)天然存在的植物油和(b)半合成的甘油一酸酯、甘油二酸酯和甘油三酸酯,其中该油质媒介物或油不含BHT或BHA;(iii)表面活性剂或乳化剂;(iv)助表面活性剂或乳化剂;(v)当疏水药物为碱性时,选自C₆-C₂₀饱和或不饱和有机酸的离子对形成剂;当疏水药物为酸性时,选自药学上可接受的芳族胺;(vi)水。Lawter等人的美国专利号5,000,886以及Lawter等人的美国专利号5,143,661公开了用于递送药剂例如比生群或其衍生物或类似物的组合物,其包含微囊,其中该微囊包括硬化剂,该硬化剂是挥发性硅酮流体。Murdock等人的美国专利号5,070,082,Murdock等人的美国专利号5,077,282和Murdock等人的美国专利号5,077,283公开了难溶性疏水性药物的前药形式,所述疏水性药物包括比生群及其衍生物和类似物,它们是磷酸胺酸的盐。Murdock等人的美国专利号5116827和Murdock等人的美国专利号5,212,291公开了难溶性疏水性药物的前药形式,包括比生群及其衍生物和类似物,它们是喹啉羧酸衍生物。Tsou的美国专利号5,378,456公开了包含蒽抗肿瘤剂,例如比生群或其衍生

物或类似物的组合物,其中该比生群或其衍生物或类似物与二乙烯基醚-马来酸(MVE)共聚物缀合或混合。Tsou的美国专利号5,609,867公开了比生群的聚合的1,4-双衍生物以及比生群和另一种单体例如二酐的共聚物。

[0049] 通常,除注射用水外,不应当在林格氏溶液或其他肠胃外使用的溶液中重新配制比生群。对于输液,应当仅使用5%的葡萄糖溶液。在缺乏相容性研究的情况下,建议将比生群作为单一药物给药,并且不得将比生群与其他产品混合使用。因此,如下文详细描述,当除比生群二盐酸盐之外施用一种或多种额外的药剂时,所述一种或多种额外的药剂与比生群二盐酸盐分开施用,例如以一种或多种药物组合物的方式。

[0050] 因此,本申请提供了用于制备和施用无微粒的比生群二盐酸盐的改进方法,尤其是静脉内施用,以治疗恶性肿瘤和如下所述的其他病症。如下面进一步详细描述,根据本发明的方法也可以应用于比生群二盐酸盐的衍生物、类似物和前药。

[0051] 通过将固体比生群二盐酸盐与无菌注射用水以40mg/mL的浓度混合来制备比生群二盐酸盐粉末。生成的异质混合物首先通过5 μ m的第一过滤器过滤,然后通过1.2 μ m的第二过滤器过滤,最后通过0.2 μ m的第三过滤器过滤,以产生40mg/mL的比生群溶液。在此阶段除去微粒并不会减少溶液中的比生群二盐酸盐的含量,这可能是因为不溶性物质是一种难溶性的比生群或比生群二盐酸盐,当通过HPLC分析其含量时,已将其从HPLC预过滤器中除去,因此不管在过滤之前或之后都未进行分析。将所得的不含颗粒的比生群二盐酸盐溶液(6.25mL)装入10mL小瓶中并冻干。将成品小瓶在氮气和部分真空下密封保存。小瓶的存储温度通常为18 $^{\circ}$ C至25 $^{\circ}$ C。

[0052] 比生群二盐酸盐冻干粉末在重新配制后含有微粒。尽管申请人不希望受到该假设的束缚,但微粒很可能是溶解速率受限的微晶形式。这些颗粒的来源可以是冻干过程的冷冻步骤。在冷冻步骤期间,可能发生低温诱导的结晶,并且可能与制造设备和/或小瓶表面上的成核位置一致。

[0053] 当比生群二盐酸盐被重新配制并注射至静脉注射袋内,分析结果证明了以下几点:(1)当将样品收集在玻璃小瓶中时,在静脉注射袋内完全稀释的比生群二盐酸盐的测定相比在成品小瓶内的重新配制的比生群二盐酸盐低约5%。但是,将样品收集在塑料小瓶中时,比生群二盐酸盐的浓度没有降低。(2)当样品被收集在玻璃小瓶中进行分析时,静脉注射袋内完全稀释的比生群二盐酸盐的测定,当经过0.2 μ m过滤器时,比静脉注射袋测定低约5%。(3)当样品收集在塑料小瓶(而不是玻璃小瓶)中进行袋分析,在静脉注射袋内完全稀释比生群二盐酸盐的测定,当经过0.2 μ m的过滤器时,几乎与静脉注射带测定相匹配。(4)这些结果表明,比生群或比生群二盐酸盐粘附在玻璃上。

[0054] 通过在将制剂注射到静脉输液赋形剂中以施用给患者的同时,采用0.2 μ m的注射器过滤器对重新配制的比生群二盐酸盐进行初始过滤,从而清除重新配制的比生群二盐酸盐制剂中的微粒。额外的安全相关的微粒通过配置有0.2 μ m管路过滤器的静脉输液器得以实现。如果不进行预过滤,则经重新配制和稀释的比生群二盐酸盐制剂将在0.2 μ m静脉输液过滤器内具有阻塞的趋势。

[0055] 在一替代方案中,使用过滤过程来制备药物产品。取出冻干的双比生群二盐酸盐的重新配制小瓶的内容物,并将其注射到静脉注射袋内。然后将管路过滤器设置在输液管线中。通常,设置在输液管线中的过滤器是0.2 μ m过滤器,尽管如下所述,也可以使用过

滤截留值不同的过滤器。在另一替代方案中,也可以使用注射器过滤器对重新配制的比生群二盐酸盐进行初始过滤,同时将制剂注射入静脉注射袋;使用时,注射器过滤器通常也是0.2 μ m的过滤器,尽管也可以使用滤截留值不同的注射器过滤器。使用时,在管路过滤器之前先使用注射器过滤器。

[0056] 在冷冻干燥过程之前,将比生群二盐酸盐储备溶液的预过滤消除了微粒。在室温下制备比生群二盐酸盐储备溶液可消除温度引起的比生群二盐酸盐(活性药物成分(API))降解。制备比生群二盐酸盐冻干粉的替代方法包括:(i)在塑料小瓶中制备;(ii)在玻璃小瓶中制备;(iii)以约25mg/mL的量制备;或(iv)以约40mg/mL的量制备。替代地,如下所述,制备可以以约25mg/mL至约40mg/mL之间的任何浓度进行,包括但不限于25mg/mL、26mg/mL、27mg/mL、28mg/mL、29mg/mL、30mg/mL、31mg/mL、32mg/mL、33mg/mL、34mg/mL、35mg/mL、36mg/mL、37mg/mL、38mg/mL、39mg/mL、40mg/mL,或这些值之间的任意值。可以在塑料小瓶或玻璃小瓶中完成;在大多数情况下,最好在塑料小瓶中进行制备,以避免在制备的某些阶段在玻璃小瓶中可能发生的成核现象。在塑料小瓶中进行制备时,该塑料可以选自环烯烃聚合物(COP)塑料、环烯烃共聚物(COC)塑料、高密度聚乙烯塑料和高密度无核聚丙烯塑料。当在玻璃小瓶中进行制备时,可以在玻璃小瓶上涂硅树脂涂层,例如有机官能烷氧基硅烷,该有机官能烷氧基硅烷选自(3-氨基丙基)-三乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-二乙氧基甲基硅烷、(3-氨基丙基)的有机官能烷氧基硅烷)-二甲氧基乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-环氧丙氧基丙基)-二甲氧基乙氧基硅烷、(3-巯基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-巯基丙基)-甲基-二甲氧基硅烷及其衍生物所组成的组。通常,在塑料小瓶中进行制备是优选的,以避免在玻璃小瓶表面上发生可能的成核现象。

[0057] 使接受比生群二盐酸盐输注的患者消除了暴露于微粒,减少或消除了注射部位的静脉炎,还降低了其他副作用的风险,例如静脉刺激、过度色素沉着、药物渗出或类过敏反应。使接受比生群二盐酸盐输注的患者消除了暴露于微粒的暴露程度,允许使用标准的静脉输液并且小鼠了中心管路输液的必要性。另外,使接受比生群二盐酸盐输注的患者消除了暴露于微粒的暴露程度,还增加了比生群二盐酸盐作为化学治疗剂的给药安全性,同时又不降低其有效性。最小化或者消除静脉输注部位的静脉炎,使得比生群更加安全,更容易被患者接受,并降低了治疗成本。同样,消除对中心管路输注的需求使比生群更安全,患者更易接受,并降低了治疗成本。

[0058] 制备和施用比生群二盐酸盐的一替代方案如下。比生群二盐酸盐制备为冻干粉,在10mL小瓶中以250mg比生群碱(相当于295mg比生群二盐酸盐)为单位,在氮气和部分真空下密封。尽管可以使用诸如琥珀色的小瓶之类的光保护小瓶,但它们的使用不是必不可少的,因为冻干剂可以避光,并且可以将成品小瓶包装在防光的纸板箱或其他防光包装中。剂量单位的制备方法包括以下步骤。在室温下制备40mg/mL的比生群二盐酸盐的无菌注射用水溶液形成的初始混合物。初始混合物通过5 μ m过滤器过滤,然后再次通过1.2 μ m过滤器过滤。然后将滤液再次通过0.2 μ m的过滤器过滤,以产生储备溶液。然后例如通过HPLC测定储备溶液。HPLC的一般技术描述于L.R.Snyder et al., "Introduction to Modern Liquid Chromatography" (3rd ed., John Wiley&Sons, New York, 2009)。将6.25mL浓度为40mg/mL的比生群二盐酸盐的储备溶液的等分试样装入10mL的小瓶中。将10mL小瓶中的比生群二盐酸盐冻干成干饼。然后将小瓶在氮气和部分真空下密封。

[0059] 随后,为了施用比生群二盐酸盐,使用10mL注射用无菌水将小瓶内容物重新配制。重新配制后的溶液被吸入注射器中。在一种替代方案中,可以为注射器配备0.2 μ m的注射器过滤器,尽管并不需要使用注射器过滤器,也可以选择使用注射器过滤器。当使用注射器过滤器时,只有在将重新配制溶液吸入注射器后,才为注射器安装注射器过滤器。然后将一单位的比生群二盐酸盐直接过滤到500mL的静脉输液袋(从500mL的初始体积中除去了12mL),然后使用2mL无菌注射用水将注射器过滤器清洗并进入到输液袋中。替代性地,将两个单位的比生群二盐酸盐过滤到1L输液袋中(从1L初始体积中取出24mL)。然后通过静脉内输注将输液袋的内容物通过含有0.2 μ m的管路过滤器的输液器施用于需要用比生群治疗的患者。以成人患者接受250mg/m²表面积总剂量的速率,持续输注2小时。

[0060] 因此,本发明的一个方面是一种制备比生群二盐酸盐单位的方法,所述比生群二盐酸盐单位用于递送给需要用比生群二盐酸盐进行治疗的患者,所述方法包括以下步骤:

- (1) 制备比生群二盐酸盐的初始储备溶液;
- (2) 过滤所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液;
- (3) 将所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液等分到小瓶中;并且
- (4) 冻干所述小瓶中的所述等分储备溶液。

[0061] 通常,在无菌注射用水中制备所述比生群二盐酸盐的初始储备溶液。

[0062] 通常,所述初始储备溶液是在约20°C至约25°C的温度下制备的。或者,所述初始储备溶液是在约4°C的温度下制备的。

[0063] 通常,所述初始储备溶液以约25mg/mL至约40mg/mL的浓度制备,例如以约25mg/mL至约40mg/mL之间的任意浓度制备,包括但不限于仅限于25mg/mL、26mg/mL、27mg/mL、28mg/mL、29mg/mL、30mg/mL、31mg/mL、32mg/mL、33mg/mL、34mg/mL、35mg/mL、36mg/mL、37mg/mL、38mg/mL、39mg/mL、40mg/mL,或这些值之间的任何值。优选地,初始储备溶液以约40mg/mL的浓度制备。

[0064] 通过1至3个过滤器过滤初始储备溶液。当所述初始储备溶液通过一个过滤器过滤时,所述过滤器的过滤截留值为约0.2 μ m。当所述初始储备溶液通过两个过滤器过滤时,第一过滤器的过滤截留值为约1-2 μ m,第二过滤器的过滤截留值为约0.2 μ m。当所述初始储备溶液通过三个过滤器过滤时,第一过滤器的过滤截留值为约4-6 μ m,第二过滤器的过滤截留值约为1-2 μ m,第三过滤器的过滤截留值为约0.2 μ m。

[0065] 如上所述,小瓶可以是玻璃小瓶或塑料小瓶。通常,当使用玻璃小瓶时,将其硅烷化。通常,通过用选自(3-氨基丙基)-三乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-二乙氧基甲基硅烷、(3-氨基丙基)-二甲基乙氧基硅烷、(3-氨基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-环氧丙氧基丙基)-二甲基乙氧基硅烷、(3-巯基丙基)-三甲氧基硅烷、(3-巯基丙基)-甲基二甲氧基硅烷及其衍生物所组成的组。当使用塑料小瓶时,通常,该塑料选自自由环烯烃聚合物(COP)塑料、环烯烃共聚物(COC)塑料、高密度聚乙烯塑料和高密度无核聚丙烯塑料所组成的组。

[0066] 通常,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积与向每个小瓶中递送约295mg的比生群二盐酸盐一致。通常,基于所述初始储备溶液的浓度,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积为约5.0mL至约7.5mL。优选地,基于所述初始储备溶液的浓度,等分到每个小瓶中的储备溶液的体积为约5.625mL至约6.875mL。通常,所述小瓶的体积为约8mL至约12mL。更通常地,所述小瓶的体积为约9mL至约11mL;优选地,所述小瓶的体积为约10mL。

[0067] 密封的小瓶可以是具有光保护颜色的小瓶,例如琥珀色。但是,尽管可以使用诸如琥珀色的小瓶之类的光保护的小瓶,但是它们的使用不是必不可少的,因为冻干剂可以避免光,并且可以将成品小瓶包装在防光的纸板箱或其他防光包装中。

[0068] 本发明的另一个方面是一种向需要比生群二盐酸盐治疗的患者递送比生群二盐酸盐单位的方法,该方法包括以下步骤:

- (1) 用无菌水重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶中的内容物;
- (2) 将重新配制的比生群二盐酸盐过滤到合适的静脉输液赋形剂中;以及
- (3) 向患者输注治疗量的比生群二盐酸盐-输液赋形剂制剂。

[0069] 通常,所述比生群二盐酸盐单位包含约295mg冻干的比生群二盐酸盐。通常,用约9mL至约11mL的无菌水,优选地约10mL的无菌水,重新配制比生群二盐酸盐单位小瓶的内容物。

[0070] 在一替代方案中,所述过滤器是无菌注射器过滤器。通常,所述无菌注射器过滤器的过滤截留值范围为约0.15 μm 至约0.25 μm 。优选地,所述无菌注射器过滤器的过滤截留值范围为约0.175 μm 至约0.225 μm 。更优选地,所述无菌注射器过滤器具有约0.2 μm 的过滤截留值。

[0071] 通常,所述合适的静脉输液赋形剂是5%葡萄糖水溶液。通常,在将重新配制的比生群二盐酸盐过滤到所述静脉输液赋形剂中之前,除去与所述重新配制的比生群二盐酸盐的体积相等的体积的静脉输液赋形剂。在一种替代方案中,以额外体积的无菌水对所述过滤器进行冲洗并进入静脉输液赋形剂中。通常,所述额外体积的无菌水为约1mL至约3mL。优选地,所述额外体积的无菌水为约2mL。

[0072] 通常,所述静脉输液赋形剂选自由500mL和1L所组成的组。当所述静脉输液赋形剂的体积为500mL,通常,将单个小瓶的冻干的比生群二盐酸盐重新配制并过滤到所述静脉输液赋形剂中。当所述静脉输液赋形剂的体积为1L,通常,将2小瓶冻干的比生群二盐酸盐重新配制并过滤到静脉输液赋形剂中。

[0073] 在另一替代方案中,所述比生群二盐酸盐-输液赋形剂制剂通过静脉输液器输注到患者体内,其中,所述静脉输液器包含管路过滤器。通常,所述管路过滤器的过滤截留值范围为约0.15 μm 至约0.25 μm 。优选地,所述管路过滤器的过滤截留值范围为约0.175 μm 至约0.225 μm 。更优选地,所述管路过滤器具有约0.2 μm 的过滤截留值。

[0074] 通常,输注的持续时间为约1.5小时至2.5小时。优选地,输注的持续时间为约1.75小时至2.25小时。更优选地,输注的持续时间为约2.0小时。

[0075] 通常,所述患者接受的剂量为约200mg/m²至约300mg/m²的体表面积。优选地,所述患者接受的剂量为约225mg/m²至约275mg/m²的体表面积。更优选地,所述患者接受的剂量为约250mg/m²的体表面积。比生群的选定剂量水平取决于多种药代动力学因素,包括给药时间、比生群的排泄率和代谢率、病情的严重程度(例如所治疗的恶性肿瘤的状况)、影响受试者的其他健康因素以及受试者的肝肾功能状态。它也取决于与比生群组合使用的其他药物、化合物和/或材料,以及年龄、体重、状态,所治疗对象的一般健康状况和既往病史,以及类似因素。确定最佳剂量的方法在本领域中有描述,例如,Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000。本领域技术人员可以确定给定条件下的最佳剂量。考虑到比生群的实验数据,使用常规的剂量测定试验。

[0076] 通常,将所述比生群二盐酸盐施用于所述患者以治疗恶性肿瘤,其中,所述恶性肿瘤选自自由乳腺癌、急性粒细胞白血病、儿童急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合症、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、蕈样肉芽肿、前列腺癌、肺小细胞癌、肺非小细胞癌、胶质母细胞瘤、以拓扑异构酶II过表达为特征的恶性肿瘤、以EGFR过表达和/或突变为特征的恶性肿瘤、卵巢癌、肾癌、黑素瘤、胃癌、肾上腺癌、头颈癌、肝细胞癌、肾上腺样瘤、膀胱癌、骨髓瘤以及局部息肉期结肠癌所组成的组。所述乳腺癌可以是但不限于:难治性乳腺癌、三阴性乳腺癌或者以Her-2-neu过表达为特征的乳腺癌。所述急性粒细胞白血病可以是但不限于儿童期急性粒细胞白血病。所述前列腺癌可以是但不限于雄激素抵抗性前列腺癌。所述肺小细胞癌的特征可以是野生型或突变型EGFR。肺的非小细胞癌可以通过野生型或突变型EGFR来表征。所述胶质母细胞瘤可以是但不限于对以下一种或两种药物具有抗性的胶质母细胞瘤:替莫唑胺或贝伐单抗。另外,所述胶质母细胞瘤可以通过EGFR变体III来表征。然而,也可以施用比生群二盐酸盐以治疗其他疾病和病症,包括恶性肿瘤、除恶性肿瘤以外的过度增殖性病症,以及除过度增殖性病症以外的病症。

[0077] 根据本申请的方法可以包括给予治疗有效量的至少一种额外的治疗剂,以治疗恶性肿瘤或通过给予比生群二盐酸盐可治疗的其他病症。本领域技术人员可以通过考虑多种药代动力学因素来确定任何额外的治疗剂的“治疗有效量”,所述因素包括给药的持续时间、额外的药剂的排泄率和代谢速率、病症的严重程度,例如所治疗的恶性肿瘤的状况,影响该受试者的其他健康考虑因素以及该受试者的肝和肾功能的状况;它也取决于与比生群和一种或多种其他药物联合使用的其他药物、化合物和/或材料,以及所治疗对象的年龄、体重、状况、一般健康状况和既往病史等因素。关于给予比生群二盐酸盐或另一治疗剂所用的术语“治疗有效量”不应解释为暗示对所治疗的任何疾病或病症的治愈。如前所述,在缺乏相容性研究的情况下,建议将比生群作为单一药物给药,并且比生群不得与其他产品混合使用。因此,当除了比生群二盐酸盐之外还施用一种或多种额外的药剂时,该一种或多种额外的药剂与比生群二盐酸盐分开地施用,例如以一种或多种药物组合物的方式。下面提供了用于施用额外的药剂的合适药物组合物的更多细节。

[0078] 当恶性肿瘤是乳腺癌时,所述额外的治疗剂选自自由他莫昔芬、阿那曲唑、来曲唑、环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和曲妥珠单抗所组成的组,但不限于那些药剂。

[0079] 当恶性肿瘤是慢性粒细胞性白血病时,所述额外的治疗剂选自自由阿糖胞苷、羟基脲、烷基化剂、干扰素 α 2b、类固醇和Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂所组成的组;其中,所述烷基化剂选自自由美法仑、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、尿嘧啶氮芥、异环磷酰胺、苯达莫司汀、卡莫司汀、洛莫斯汀、链脲佐菌素、白消安、甲基苄胺、六甲密胺、达卡巴嗪、替莫唑胺和米托唑胺所组成的组;所述类固醇选自自由泼尼松和泼尼松龙所组成的组;并且,所述Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂选自自由伊马替尼、达沙替尼、波舒替尼和拉多替尼所组成的组;但不限于那些药剂。

[0080] 当恶性肿瘤是骨髓增生异常综合症时,所述额外的治疗剂可以选自自由5-氮胞苷、地西他滨以及来那度胺所组成的组,但不限于那些药剂。

[0081] 当恶性肿瘤是蕈样肉芽肿时,额外的治疗剂可以选自自由皮质类固醇、阿维A酯、芳

香维甲酸、阿维A酸、异维A酸、贝沙罗汀、卡莫司汀、甲氨蝶呤、伏立诺他、干扰素 α 、地尼白介素、二氯甲基二乙胺、缩酚酸肽、帕比司他、贝利司他、阿仑单抗、扎诺米单抗、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、依托泊苷、地塞米松、阿霉素、博来霉素以及长春碱所组成的组,但不限于那些药剂。

[0082] 当恶性肿瘤是卵巢癌时,所述额外的治疗剂选自由含铂抗肿瘤药、紫杉醇、拓扑替康、吉西他滨、依托泊苷和博来霉素所组成的组;其中,所述含铂抗肿瘤药选自由顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、triplatin、菲铂、吡铂以及沙铂所组成的组,但不限于那些药剂。

[0083] 当恶性肿瘤是肾癌时,所述额外的治疗剂可以选自由依维莫司、驮瑞塞尔、多吉美、舒尼替尼、阿西替尼、搅扰素、白介素-2、帕唑帕尼、索拉非尼、纳武单抗、卡博替尼以及levanitib所组成的组,但不限于那些药剂。

[0084] 当恶性肿瘤是肺小细胞癌时,所述额外的治疗剂可以选自由环磷酰胺、顺铂、依托泊苷、长春新碱、紫杉醇和卡铂组成的组,但不限于那些药剂。

[0085] 当恶性肿瘤是肺癌非小细胞癌时,所述额外的治疗剂可以选自由顺铂、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、克唑替尼、贝伐单抗、卡铂、紫杉醇、纳武单抗以及派姆单抗所组成的组,但不限于那些药剂。

[0086] 当恶性肿瘤是霍奇金淋巴瘤时,所述额外的治疗剂可以选自由二氯甲基二乙胺、长春新碱、泼尼松、甲基苄肼、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪、依托泊苷和环磷酰胺组成的组,但不限于那些药剂。

[0087] 当恶性肿瘤是非霍奇金淋巴瘤时,所述额外的治疗剂可以选自由环磷酰胺、长春新碱和泼尼松所组成的组,但不限于那些药剂。

[0088] 当恶性肿瘤是急性粒细胞白血病时,所述额外的治疗剂可以选自由阿糖胞苷、氟达拉滨、全反式维甲酸、白介素-2和三氧化二砷所组成的组,但不限于那些药剂。

[0089] 当恶性肿瘤是黑素瘤时,所述额外的治疗剂选自由替莫唑胺、达卡巴嗪、干扰素、白介素-2、伊匹单抗、派姆单抗、纳武单抗、维莫非尼、达拉非尼以及曲美替尼所组成的组,但不限于那些药剂。

[0090] 当恶性肿瘤是肾上腺癌时,所述额外的治疗剂可以选自由米托坦、顺铂、依托泊苷以及链脲佐菌素组成的组,但不限于那些药剂。

[0091] 当恶性肿瘤是头颈癌时,所述额外的治疗剂可以选自由紫杉醇、卡铂、西妥昔单抗、多西他赛、顺铂和5-氟尿嘧啶所组成的组,但不限于那些药剂。

[0092] 当恶性肿瘤是肝细胞癌时,所述额外的治疗剂可以选自由他莫昔芬、奥曲肽、合成类维A酸、顺铂、5-氟尿嘧啶、干扰素、紫杉醇以及索拉非尼,但不限于那些药剂。

[0093] 当恶性肿瘤是肾上腺样瘤时,额外的治疗剂可以选自由纳武单抗、依维莫司、索拉非尼、阿西替尼、乐伐替尼、替西罗莫司、舒尼替尼、帕唑帕尼、白介素-2、卡博替尼、贝伐单抗、干扰素 α 、伊匹单抗、阿特珠单抗、varilumab、德瓦鲁单抗、曲美木单抗以及阿维单抗组成的组,但不限于那些药剂。

[0094] 当恶性肿瘤是膀胱癌时,额外的治疗剂可以选自由顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、吉西他滨、甲氨蝶呤、长春碱、卡铂、紫杉醇、多西他赛、异环磷酰胺以及培美曲塞所组成的组,但不限于那些药剂。

[0095] 当恶性肿瘤是儿童期急性粒细胞白血病时,额外的治疗剂可以选自由甲氨蝶呤、

奈拉滨、天门冬酰胺酶、博纳吐单抗,环磷酰胺、氟达拉滨、阿糖胞苷、达沙替尼、甲氨蝶呤、伊马替尼、普纳替尼、长春新碱、6-巯基嘌呤、培门冬酶以及泼尼松所组成的组,但不限于那些药剂。

[0096] 当恶性肿瘤是急性淋巴细胞性白血病时,额外的治疗剂可以选自由天门冬酰胺酶、长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷、氢化可的松、6-巯鸟嘌呤、泼尼松、依托泊苷、环磷酰胺、米托蒽醌以及替尼泊苷所组成的组,但不限于那些药剂。

[0097] 当恶性肿瘤是慢性淋巴细胞性白血病时,所述额外的治疗剂可以选自由氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗、长春新碱、泼尼松龙、苯达莫司汀、阿仑单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、依鲁替尼、艾代拉里斯以及维奈托所组成的组,但不限于那些药剂。

[0098] 当恶性肿瘤是前列腺癌时,所述额外的治疗剂可以选自所述额外的治疗剂选自由替莫唑胺、多西他赛、卡巴他赛、贝伐单抗、沙利度胺、泼尼松、西普鲁塞-T(sipuleucel-T)、阿比特龙和恩杂鲁胺所组成的组,但不限于那些药剂。

[0099] 当恶性是胶质母细胞瘤时,所述额外的治疗剂可以选自由替莫唑胺和贝伐单抗所组成的组,但不限于那些药剂。

[0100] 当恶性肿瘤是骨髓瘤时,所述额外的治疗剂可以选自由硼替佐米、来那度胺、地塞米松、美法仑、泼尼松、沙利度胺和环磷酰胺所组成的组,但不限于那些药剂。

[0101] 当所述恶性肿瘤是以拓扑异构酶II过表达为特征的恶性肿瘤时,所述额外的治疗剂可以选自由依托泊苷、替尼泊苷、阿霉素、柔红霉素、米托蒽醌、安吡啶、玫瑰树碱、金精三羧酸以及HU-331(3-羟基-2-[[(1R)-6-异丙烯基-3-甲基-环己-2-烯-1-基]-5-戊基-1,4-苯醌)所组成的组,但不限于那些药剂。

[0102] 当所述恶性肿瘤是以EGFR过度表达和/或突变为特征的恶性肿瘤时,所述额外的治疗剂选自由吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、布里加替尼、埃克替尼、西妥昔单抗、奥希替尼、帕尼单抗、扎鲁木单抗、尼莫妥单抗、马妥珠单抗以及拉帕替尼所组成的组,但不限于那些药剂。

[0103] 当恶性肿瘤是胃癌时,所述额外的治疗剂可以选由5-氟尿嘧啶、卡培他滨、卡莫斯汀、司莫斯汀、阿霉素、丝裂霉素C、顺铂、泰索帝和曲妥珠单抗所组成的组,但不限于那些药剂。

[0104] 当恶性肿瘤是局部息肉期结肠癌时,所述额外的治疗剂可以选自由替加氟/尿嘧啶、卡培他滨、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗和亚叶酸所组成的组,但不限于那些药剂。

[0105] 那些额外的药剂的给药方法在本领域中是已知的,包括合适的剂量、剂量频率、给药途径、给药持续时间以及以药物组合物(包括载体或赋形剂)形式的给药。选择的剂量水平取决于多种药代动力学因素,包括特定治疗剂的活性、给药途径、给药时间、所用特定化合物的排泄率、病症的严重程度,其他影响受试者的健康方面的考虑,以及受试者的肝和肾功能的状况。它还取决于治疗的持续时间,与所使用的特定治疗剂结合使用的其他药物、化合物和/或材料,以及年龄、体重、状况、一般健康状况以及所治疗患者的既往病史等因素。确定最佳剂量的方法在本领域中有描述,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000。本领域技术人员可以确定给定条件下的最佳剂量。考虑到药剂的实验数据,使用常规的剂量测定试验。通常,如上所述,当施用一种

或多种额外的治疗剂时,它们与比生群二盐酸盐分开施用。可以以一种或多种药物组合物的方式施用一种或多种额外的治疗剂,所述药物组合物包含至少一种本领域已知的药学上可接受的载体、赋形剂或填充剂。当额外的治疗剂以两种或更多种药物组合物的方式被施用,可以在其自己的药物组合物中施用每种额外的治疗剂,或者,如果额外的治疗剂是相容的,则可以在单一药物组合物中施用两种或更多种额外的治疗剂。

[0106] 在一些替代方案中,额外的治疗剂可以是以治疗有效量施用的嘧啶类似物抗代谢物。合适的嘧啶类似物抗代谢物包括但不限于嘧啶类似物代谢物,其选自阿糖胞苷、5-氮胞苷、吉西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、6-氮杂尿嘧啶、曲沙他滨、噻拉滨、沙帕他滨、CNDAC、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-脱氧-2'-氟亚甲基胞苷、2'-脱氧-2'-亚甲基-5-氟胞苷、2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷以及2'-C-氰基-2'-脱氧-β-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶所组成的组。优选地,嘧啶类似物抗代谢物选自阿糖胞苷、5-氮胞苷、吉西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、卡培他滨和6-氮杂尿嘧啶所组成的组。特别优选的嘧啶类似物抗代谢物是阿糖胞苷。

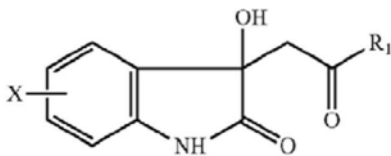
[0107] 在另一替代方案中,将比生群二盐酸盐与治疗有效量的额外的药剂一起施用,所述额外的药剂选自免疫活性诱导剂、巨噬细胞活化诱导剂、细胞因子、端粒酶抑制剂、survivin抑制剂、抑制甲基化或调节脱甲基的作用剂、佐剂、抗体、先天性或适应性免疫刺激剂、检查点抑制剂、mTOR拮抗剂、Akt抑制剂、notch抑制剂、Hsp90抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂、激酶抑制剂、紫杉烷和紫杉醇所组成的组。

[0108] 细胞因子包括但不限于白介素-1、白介素-2、白介素-4、白介素-5、白介素-6、干扰素-β、TGF-β、白介素-3、白介素-7、GMCSF、MIP-1a、MIP-1b、MCP-1、RANTES、白介素-8、淋巴肌动蛋白、fractalkine、白介素-10、白介素-13、干扰素-α和干扰素-β。

[0109] 端粒酶抑制剂包括,但不限于,7-脱氨基2'-脱氧鸟苷、反义寡核苷酸、伊美司他、BPPA(2,6-双(3-哌啶子基丙酰胺基)蒽醌)、(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯、H-7(2,6-双(3-哌啶子基丙酰胺基)蒽醌)、β-红霉素以及BIBR1532(2-[[[(2E)-3-(2-萘基)-1-氧-2-丁烯基-1-基]氨基]苯甲酸])。

[0110] survivin抑制剂包括但并不限于:反义寡核苷酸;YM155(septantrium bromide);5-氨基咪唑-4-甲酰胺-1-β-D-呋喃糖苷(AICAR);牛蒡子苷元;头孢色菌素;FL118(7-乙基-7-羟基-10H-[1,3]二恶唑[4,5-g]吡喃[3',4':6,7]吡啶[1,2-b]喹啉-8,11(7H,13H)-二酮);黄酮吡醇;KPT-185(异丙基(Z)-3-(3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯);拉帕替尼;MK-2206(8-(4-(1-氨基环丁基)苯基)-9-苯基-[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮);潘诺酮;胡椒碱;嘌呤醇A;shepherdin;特拉罗考;UC112(5-[(苯基甲氧基)甲基]-7-(1-吡咯烷基甲基)-8-羟基喹啉);NSC80467(2-甲基-1-(2-甲基丙基)-3-[2-(4-硝基苯基)-2-氧乙基]苯并[f]苯并咪唑-3-鎓-4,9-二酮溴化物);SPC3042(设计作为反义核苷酸16-merLNAgapmer的锁定反义核苷酸)(J.B.Hansen et al., "SPC3042: A Proapoptotic Survivin Inhibitor," Mol.Cancer Ther. 7:2736-2745 (2008) targeting the region comprising the stop codon of the open reading frame in exon 4 of the survivin transcript);NU6140(4-(6-环己基甲氧基-9H-嘌呤-2-基氨基)-N,N-二乙基苯甲酰胺);毒素黄素;藤黄酸;LLP-3(4-(3,5-双(苄氧基)苯基)-6-(5-氯-2-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈);加他帕生;(6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡啶并

[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺;4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧代-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基二磷酸氢盐;四-O-甲基-去甲二氢愈创木酸;丁烷桥改性的四-O-甲基-去甲二氢愈创木酸包括1,4-双[3,4-双[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯基]丁烷;通过醚键或氨基甲酸酯键的四取代的正二氢愈创木酸衍生物;四甘氨酸基去甲二氢愈创木酸;LY2181308(反义核苷酸);二氯乙酸;以及ICG-001((6S,9aS)-6-(4-羟基苄基)-N-苄基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧代-六氢-2H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-1(6H)-甲酰胺)。其他survivin抑制剂及其抑制该survivin表达的方法在以下进行了描述:Odagami等人的美国专利号8,455,488,Huang等人的美国专利号8,318,815,Chen等人的美国专利号8,232,277,Chen等人的美国专利号8,178,527,You等人的美国专利号7,959,923,Odagami等人的美国专利申请公开号20120088770,Kouji等人的美国专利申请公开号20110263607,Odagami等人的美国专利申请公开号20110092459,He等人的美国专利申请公开号20090304695,You等人的美国专利申请公开号20090202539,You等人的美国专利申请公开号20080267951,You等人的美国专利申请公开号20060040883,以及Kandimalla等人的美国专利申请公开号20030125287。其他survivin抑制剂在以下进行了描述:Berezov等人的美国专利号7,710,068,其通过引用并入本文,并且包括式(A-1)的化合物:



(A-I),

其中,X是氢、卤素、羟基、烷氧基或者C₁-C₄直链或支链烷基;并且R₁是可选地被卤素、硝基、胺或者二氧杂环戊烷取代的C₁-C₆直链或支链烷基或者环烷基)。survivin抑制剂或调节剂也在以下进行了描述:Hansen等人的美国专利号8,026,355(靶向编码survivin的核酸的寡核苷酸,特别是反义寡核苷酸)以及Wendt等人的美国专利号7,910,742(选自以下所组成的组的化合物:叔丁基4-(((5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)(甲基)氨基)羰基)-1-哌啶羧酸盐;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N,4-二甲基-4-哌啶甲酰胺;叔丁基4-(((5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)(甲基)氨基)羰基)-4-苄基-1-哌啶羧酸盐;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-苄基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(4-吡啶基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(4-氰基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-(4-乙酰基苄基)-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,

6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(甲氧基乙酰)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-丁酰基-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(2-甲基丁酰基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(4,4,4-三氟丁酰基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(4,4,4-三氟丁酰基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(四氢-2-咪喃基羰基)-4-哌啶甲酰胺;1-(3-丁酰基)-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(3-硝基丙酰基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(环丙基羰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(环丙基乙酰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(环己基羰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-丙基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(2-苯基乙基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(2-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)乙基)-4-哌啶甲酰胺;1-(2-(苄氧基)乙基)-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(3-(5-甲基-2-咪喃基)丁基)-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰-N-((4'-氯-5-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-4-羟基(1,1'-联苯)-3-基)甲基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;以及1-乙酰-N-(3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-5-环戊基-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺。

[0111] 抑制甲基化的药剂包括但不限于5'-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、泽布拉林、L-甲硫氨酸、阿匹替丁、胍苯哒嗪、普鲁卡因酰胺以及针对mRNA的用于DNA甲基转移酶的反义寡核苷酸。Geroni等人的PCT专利申请公开号W02009/106549中描述了抑制DNA甲基化的药剂。调节DNA脱甲基的其他药剂包括组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂。这些化合物包括但不限于Bair等人在PCT专利申请公开号W002/22577中公开的化合物,包括但不限于N-羟基-3-[4-[[2-羟基乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、辛二酰苯胺基异羟肟酸、4-(2-氨基-苄基氨基甲酰基)-苄基]-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物、丁酸、吡咯沙敏、曲古抑菌素A、奥沙普沙汀、制蚜菌素、缩酚酸肽、地普丁、曲霉毒素、

HC毒素和苯基丁酸钠。

[0112] 佐剂包括但不限于所述佐剂选自GM-CSF、聚ICLC(羧甲基纤维素、聚肌苷-聚胞苷酸和聚L-赖氨酸)、纳米颗粒、微粒、铝盐、角鲨烯、QS-21(一种来自Quillaja saponaria的、含有水溶性三萜糖苷的植物提取物)、病毒体、IL-2、IL-7、IL-21和I型干扰素。

[0113] 检查点抑制剂包括但不限于伊匹木单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、阿维单抗,德瓦鲁单抗和斯巴达珠单抗。

[0114] mTOR抑制剂包括但不限于:西罗莫司;替西罗莫司;依维莫司;雷帕鸣;瑞达福林(ridaforolimus);AP23573(地福莫司,deforolimus);CCI-779(3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基丙酸的雷帕霉素42酯);AZD8055((5-(2,4-双((S)-3-甲基吗啉基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯基)甲醇);PKI-587(1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-双吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);NVP-BEZ235(2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈);LY294002((2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮);40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素;ABT578(佐他莫司);优美莫司-7;优美莫司-9;AP23675;AP23841;Tafa-93;42-0-(甲基-D-葡糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(甲基-D-葡糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(甲基-D-葡糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(甲基-D-葡糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(2-0-甲基-D-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(2-0-甲基-L-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-烯丙基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-烯丙基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-烯丙基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-烯丙基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-岩藻糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-岩藻糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-岩藻糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-葡萄糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-葡萄糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-山梨糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-

0-[2-(D-山梨糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-乳糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-蔗糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-龙胆二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-纤维素二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-纤维素二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-纤维素二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-纤维素二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-松二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽酮糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-异麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-麦芽酮糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-麦芽糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-乳糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(甲基-D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(甲基-D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-明串珠菌二糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-棉子糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-纤维四糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(valiolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valiolyyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valiolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valiolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(valiolonyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valiolonyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valiolonyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valiolonyl羰基)雷帕霉素;42-0-(valienolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valienolyyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valienolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valienolyyl羰基)雷帕霉素;42-0-(valienoneyl羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-valienoneyl羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(valienoneyl羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟乙基)-31-0-(valienoneyl羰基)雷帕霉素;PI-

103 (3-[4-(4-吗啉基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚); KU-0063794 ((5-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-4-吗啉基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯基)甲醇); PF-04691502 (2-氨基-8-((1r,4r)-4-(2-羟基乙氧基)环己基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮); CH132799; RG7422 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉基噻吩[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮); Palomid529 (3-(4-甲氧基苄氧基)-8-(1-羟乙基)-2-甲氧基-6H-苯并[c]铬-6-酮); PP242 (2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-5-醇); XL765 (N-[4-[[[3-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]-2-喹啉基]氨基]磺酰基]苯基]-3-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺); GSK1059615 ((Z)-5-((4-(吡啶-4-基)喹啉-6-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮); PKI-587 (1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-双吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲); WAY-600 (6-(1H-吡啶-5-基)-4-吗啉基-1-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶); WYE-687 (甲基4-(4-吗啉基-1-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基氨基甲酸酯); WYE-125132 (N-[4-[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-6-基]苯基]-N'-甲基-脲); 以及WYE-354 (4-[6-[4-[(甲氧基羰基)氨基]苯基]-4-(4-吗啉基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶羧酸甲酯)。在下面的美国专利和专利申请中描述了mTOR的另外的抑制剂: Cai等人的美国专利号8,461,157; Smith等人的美国专利号8,440,662; Ohtsuka等人的美国专利号8,436,012; Gray等人的美国专利8,394,818; D'Angelo等人的美国专利第8,362,241; Chen等人的美国专利第8,314,111; Nakayama等人的美国专利第8,309,546 (包括6-吗啉代嘌呤衍生物); Jin等人的美国专利号8,268,819; Reed等人的美国专利号8,211,669; Jin等人的美国专利号8,163,755; Zask等人的美国专利号8,129,371; Nakayama等人的美国专利第8,097,622号; Cho等人的美国专利号8,093,050; Beckmann等人的美国专利第8,008,318号; Chen等人的美国专利号7,943,767; Chen等人的美国专利号7,923,555; Wilkinson等人的美国专利第7,897,608号; Chen等人的美国专利第7,700,594号; Crew等人的美国专利号7,659,274; 授予Zhang等人的美国专利号7,655,673 (39-去甲氧基雷帕霉素); Beckman等人的美国专利号7,648,996; Hummersone等人的美国专利第7,504,397号; Pan等人的美国专利号7,169,817; Abel等人的美国专利号7,160,867 (雷帕霉素的碳水化合物衍生物); Metcalf III等人的美国专利号7,091,213 (“雷帕霉素类似物”); Andrews等人的美国专利申请公开号2013/0079303; 以及Vannuchi等人的美国专利申请公开第2013/0040973号。

[0115] Akt抑制剂包括但不限于: 曲西立滨、RX-0201 (20聚体寡核苷酸)、哌立福辛、PX-316 ((R)-2-甲氧基-3-(十八烷基氧基)丙基((1R,2R,3S,4R,6R)-2,3,4,6-四羟基环己基)磷酸氢盐)、API-1 (4-氨基-5,8-二氢-5-氧代-8-β-D-呋喃核苷-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺)、SR13668 (6-甲氧基-5,7-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2,10-二羧酸二乙酯)、AZD5363 (4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-哌啶甲酰胺)、米替福辛、GSK690693 (4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-((S)-哌啶-3-基甲氧基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇)、A-443654 ((2S)-1-(1H-吡啶-3-基)-3-[5-(3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]氧丙烷-2-胺)以及SR13668 (6-甲氧基-5,7-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2,10-二羧酸二乙酯)。在以下美国专利和专利申请

中描述了Akt的其他抑制剂:Winssinger等人的美国专利号8,450,305;以及Miyamoto等人的美国专利号8,445,509(N-[4-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)-3-氟苯基]-N'-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺;N-[4-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)-3-氟苯基]-6-甲基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-[4-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)-3-氟苯基]-1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;以及N-[5-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)吡啶-2-基]-6-(4-氟苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺1-氧化物);Beight等人的美国专利号8,436,002((R)-5-甲基-4-(4-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-咪唑并1-2-基)哌啶-1-基)-5,6-二氢吡啶基[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;(R)-4-(4-(4-乙基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑并1-2-基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6-二氢吡啶基[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮以及(R)-4-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑并1-2-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶基[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮);Seefeld等人的美国专利号8,420,690(N-(2-氨基-1-苯基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-{{(1S)-2-氨基-1-[(2-氟苯基)甲基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-{{(1S)-2-氨基-1-[(2-氯苯基)甲基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N[1-(氨基甲基)-2-甲基-2-苯基丙基]-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N[2-氨基-1-(1-萘基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-2-(3-呋喃基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-2-氯-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺以及N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-2-氯-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺);Mahadevan等人的美国专利号8,420,678;Seefeld等人的美国专利号8,410,158(N-{{(1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-呋喃甲酰胺);Seefeld等人的美国专利号8,338,434(N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-2-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-3-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-3-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-羧基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-4-氯-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(4-氯-1-甲

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

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

丁基N-{4-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-4-甲基-苯基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯;N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-二甲基氨基-苯甲酰胺;N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-二甲基氨基甲基-苯甲酰胺;N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-3-二甲基氨基-苯甲酰胺;4-氨基甲基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苯甲酰胺;4-(2-氨基-乙基)-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苯甲酰胺;2-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苯甲酰胺;3-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苯甲酰胺;3-氨基甲基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苯甲酰胺;4-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苯甲酰胺;4-氨基甲基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-4-甲基-苄基]-苯甲酰胺;3-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-2-(3,4-二氯苯基)-丙酰胺);Chen等人的美国专利号7,807,705;Dickson, Jr.等人的美国专利号7,795,290;Maier等人的美国专利号7,745,446;Bebbington等人的美国专利号7,691,853;Binch等人的美国专利号7,652,135;Lee等人的美国专利号7,652,027;Bebbington等人的美国专利号7,625,913;Heerding等人的美国专利号7,625,890(4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3S)-3-哌啶基甲基]氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[(2S)-2-噻基吗啉基甲基]氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[(2S)-2-吗啉基甲基]氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇以及4-[2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-([2R]-6-甲基-2-吗啉基)甲基]氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇);Green的美国专利号7,531,556;Barda等人的美国专利号7,449,477;Al-Awar等人的美国专利号7,414,063;Dickson, Jr.等人美国专利号7,410,988(2-酰胺基噻唑基化合物);Davies等人的美国专利号7,390,815(吡啶化合物);Hale等人的美国专利号7,354,919(异恶唑化合物);Hale等人的美国专利号7,345,054;Hale等人的美国专利号7,304,061;Cao等人的美国专利号7,253,187;Bebbington等人的美国专利号7,115,739;Bebbington等人的美国专利号7,098,330(吡啶烷基胺取代的噻唑啉化合物);Bebbington等人的美国专利号7,087,603(吡啶化合物);Binch等人的美国专利号7,041,687(吡啶化合物);Bebbington等人的美国专利号7,008,948(稠合的嘧啶基吡啶化合物);Bebbington等人的美国专利号6,989,385(吡啶化合物);Cao等人的美国专利号6,743,791;Bebbington等人的美国专利号6,696,452(吡啶化合物);Bebbington等人的美国专利号6,664,247((5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(萘-2-基硫烷基)-6-苯基嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(3-甲氧基羰基-苯基)1硫烷基]-6-苯基嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[5,6-二甲基-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[5-甲基-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-甲基-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-(吗啉-4-基)-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-(1-甲基哌嗪-4-基)-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺;[6-(2,6-二甲基苯基)-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺;[6-(2-甲基苯基)-2-(萘-2-基硫烷基)-嘧啶-4-基]-5-甲基-2H-吡啶-3-基)-

胺; [2-(4-乙酰氨基-苄基硫烷基)-6-苄基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-[2-(萘-2-基硫烷基)-6-苄基-嘧啶-4-基]-胺; [2-(4-异丁酰氨基-苄基硫烷基)-6-苄基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-[6-苄基-2-(4-丙酰氨基-苄基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺; [2-(4-环丙烷羰基氨基-苄基硫烷基)-6-苄基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-{6-苄基-2-[4-(丙烷-1-磺酰氨基)-苄基硫烷基]-嘧啶-4-基}-胺; [2-(4-乙磺酰氨基-苄基硫烷基)-6-苄基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基苄基-硫烷基)-6-(2-甲基苄基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-异丁烷羰基氨基-苄基-硫烷基)-6-苄基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苄基-硫烷基)-5-甲基-6-苄基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苄基-硫烷基)-6-(4-甲氧基苄基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-(3-乙酰氨基苄基)-2-(4-乙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-异丙烷磺酰氨基-苄基-硫烷基)-6-苄基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; {2-[4-(2-二甲基氨基-乙酰氨基)-苄基硫烷基]-6-苄基-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3-氯-苄基硫烷基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3-氯-苄基硫烷基)-6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-苄基硫烷基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-苄基硫烷基-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3-氯-苄基硫烷基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苄基-硫烷基)-6-叔丁基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-苄基-2-(4-丙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺; [2-(3-氯-苄基硫烷基)-6-(哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-{2-[4-(吗啉磺酰基)-苄基硫烷基]-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基}-胺; {6-(2-甲氧基-乙基氨基)-2-[4-(吗啉磺酰基)-苄基硫烷基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; {6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(吗啉磺酰基)-苄基硫烷基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-甲氧基甲基-2-(4-丙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-甲氧基羰基-苄基-硫烷基)-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3,5-二甲氧基-苄基硫烷基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3,5-二甲氧基-苄基硫烷基)-6-吡咯烷-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-[6-吗啉-4-基-2-(萘-2-基-甲基硫烷基)-嘧啶-4-基]-胺; {2-(4-乙酰氨基-苄基-硫烷基)-6-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)苄基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基苄基硫烷基)-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-羟甲基-2-(4-丙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-(1-丁氧基羰基)-2-(4-丙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺以及[6-甲氧基羰基-2-(4-丙酰氨基-苄基-硫烷基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺); Bebbington等人的美国专利号6,660,731; Bebbington

等人的美国专利号6,653,301(吡唑化合物);Hale等人的美国专利号6,649,640(异恶唑化合物);Davies等人的美国专利号6,638,926(吡唑化合物);Knegtel等人的美国专利号6,613,716(吡唑化合物);Davies等人的美国专利号to6,610,677(吡唑化合物);Hale等人的美国专利号6,495,582(异恶唑化合物,包括4-(4-{3-氯-4-[(2-二甲基氨基-乙酰氨基)-甲基]-苯基}-异恶唑-5-基)-1H-吡咯-2-羧酸[1-(3,5-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺);Cheng等人的美国专利申请公开号2013/0034598;Ashwell等人的美国专利申请公开号2012/0329793(取代的咪唑并吡啶基化合物);Ashwell等人的美国专利申请公开号2012/0329791(取代的咪唑并吡啶基-氨基吡啶化合物);Ronai等人的美国专利申请公开号2012/0190707;Beight等人的美国专利申请公开号2012/0149684((R)-5-甲基-4-(4-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-咪唑并1-2-基)哌啶-1-基)-5,6-二氢吡啶基[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;(R)-4-(4-(4-乙基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑并1-2-基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6-二氢吡啶基[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;以及(R)-4-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑并1-2-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶基[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮);Ashwell等人的美国专利申请公开号2012/0108574;Bebington等人的美国专利申请公开号2012/0071657;Ladouceur等人的美国专利申请公开号2011/0318393;Chen等人的美国专利申请公开号2011/0228142(N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺);Rouse等人的美国专利申请公开号2011/0196009(3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-苯基丙酰胺;3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;3-氨基-N-[3,5-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-苯基丙酰胺;3-氨基-N-[3,5-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3,4-二氟苯基)甲基]丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3,4-二氟苯基)甲基]丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(2-氟苯基)甲基]丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(2-氟苯基)甲基]丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(4-氟苯基)甲基]丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(4-氟苯基)甲基]丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3-氟苯基)甲基]丙酰胺;以及(2R)-3-氨基-N-[5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3-氟苯基)甲基]丙酰胺);Rouse等人的美国专利申请公开号2011/0160256(杂吡咯化合物);Rouse等人的美国专利申请公开号2011/0160255(杂吡咯化合物);Lin等人的美国专利申请公开号(吡咯化合物);Lin等人的美国专利申请公开号2011/0098221(杂吡咯化合物,包括N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-2-甲酰胺以及N-{(1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-4-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺);Rouse等人的美国专利申请公开号2011/092423(杂吡咯化合物,包括N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-

1,3-噻唑-5-甲酰胺;N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺;N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺;以及N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺);Seefeld等人的美国专利申请公开号(杂环甲酰胺化合物,包括N-{(1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-咪喃甲酰胺);Seefeld等人的美国专利申请公开号2011/0053972(杂环甲酰胺化合物,包括N-(2-氨基-1-苯基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-{(1S)-2-氨基-1-[(2-氟苯基)甲基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-{(1S)-2-氨基-1-[(2-氯苯基)甲基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[1-(氨基甲基)-2-甲基-2-苯基丙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(1-萘yl)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-2-(3-咪喃基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-咪喃甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-2-氯-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;以及N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-2-氯-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺);Seefeld等人的美国专利申请公开号2010/026775(杂环甲酰胺化合物);Seefeld等人的美国专利申请公开号2010/0137338(吡唑化合物,包括N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶-甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-吡啶-甲酰胺;N-(2-氨基-1-苄基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]

乙基)-3-氟-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-溴-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-溴-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;3-氨基-N-[3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-2-苯基丙酰胺;3-氨基-N-[3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氯-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-(4-氯-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(4-氯-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基]-4-(4-氯-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;以及N-[(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基]-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺);Heerding等人的美国专利申请号2010/0056523(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基化合物,包括4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[[3(3S)-3-哌啶基甲基]氧基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[[2(2S)-2-噻基吗啉基甲基]氧基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[[2(2S)-2-吗啉基甲基]氧基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;以及4-[2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-([2(2R)-6-甲基-2-吗啉基]甲基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇);Kelly等人的PCT专利申请公开号2008/70016(取代的萘啶化合物,包括(8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基[1,2,4]三唑并[3,4-f]-1,6-萘啶-3(2H)-酮);以及Heerding等人的PCT专利申请公开号W02007/58850(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基化合物)。

[0116] Notch抑制剂包括但不限于司马西特,7-(S)-[N'(3,5-二氟苯基乙酰基)-L-丙氨酸基]氨基-5-甲基-5,7-二氢-6H-二苯并[b,d]氮杂卓-6-酮(Y0-01027)以及(2R,3S)-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并氮杂卓-3-基]-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(BMS-906024)。其他Notch抑制剂在以下美国专利和专利申请中进行了描述:Susztak等人的美国专利号8,377,886;Lewis等人的美国专利号8,362,075;Long等人的美国专利号8,343,923(DAPT(N-[N-(3,5-二氟苯乙酰基)-L-丙氨酸基])-S-苯基甘氨酸叔丁酯),1-(S)-内-N-(1,3,3)-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯基磺酰胺,WPE-III31C,S-3-[N'(3,5-二氟苯基- α -羟乙酰)-L-丙氨酸基]氨基-2,3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并氮杂卓-2-酮,(N)-[(S)-2-羟基-3-甲基-丁酰基]-1-(L-丙氨酸基)-(S)-1-氨基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-3-苯氮杂卓-2-酮);Lewis等人的美国专利号8,242,103;Aikawa的美国专利号8,133,857;Stylianou的美国专利号8,119,366;DiFiore等人的美国专利号7,

901,876;Conboy等人的美国专利号7,837,993;Dang等人的美国专利号7,807,630;Aikawa等人的美国专利申请公开号2013/0064832;Alitalo等人的美国专利申请公开号2013/0039930;Hipskind等人的美国专利申请公开号2013/0029972 (4,4,4-三氟-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-羟乙基)-6-氧代-7H-吡啶并[2,3-d][3]苯氮杂卓-7-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]丁酰胺);Siebel的美国专利申请公开号2012/0328608 (拮抗剂抗体和抗Notch3 NRR (负调控区) 抗体);Kitajewski等人的美国专利申请公开号2011/0223183 (融合蛋白作为诱饵抑制剂);Ross等人的美国专利申请公开号2011/0178046 (γ 分泌酶抑制剂,包括司马西特((2S)-2-羟基-3-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-氧代-2-[[(1S)-2,3,4,5-四氢-3-甲基-2-氧代-1H-3-苯氮杂卓-1-基]氨基]乙基]丁酰胺,也称为LY450139;礼来公司(Eli Lilly and Co.)),化合物E([(2S)-2-[(3,5-二氟苯基)乙酰]氨基]-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并氮杂卓-3-基]丙酰胺),可得自Alexis Biochemicals), LY411575(EliLilly and Co.),L-685,458(Sigma-Aldrich),BMS-289948(4-氯-N-(2,5-二氟苯基)-N-((1R)-{4-氟-2-[3-(1H-咪唑并[1-1-基]丙基]苯基)乙基]苯磺酰胺盐酸盐)以及BMS-299897(4-[2-((1R)-1-[(4-氯苯基)磺酰基]-2,5-二氟苯胺基)乙基)-5-氟苯基]丁酸(Bristol Myers Squibb),MK0752(3-((1r,4s)-4-(4-氯苯基磺酰基)-4-(2,5-二氟苯基)环己基)丙酸),以及MRK-003((3'R,6R,9R)-5'-(2,2,2-三氟乙基)-2-((E)-3-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)丙基-1-烯-1-基)-5,6,7,8,9,10-六氢螺[6,9-甲基苯并[8]轮烯-11,3'-[1,2,5]噻二唑烷]1',1'-二氧化物);Dang等人的美国专利申请公开号2011/0059096 (与表位结合的抗体,所述表位选自自由CFNTLGGHS (SEQIDNO:14),CVCVNGWTGES (SEQIDNO:15),CATAV (SEQIDNO:16),CFHGAT (SEQIDNO:17),CVSNP (SEQIDNO:18) andCLNGGS (SEQIDNO:19) 所组成的组);Clevvers等人的美国专利申请公开号2010/0292165 (γ 分泌酶抑制剂包括DAPT (N-[N-(3,5-二氟苯基乙酰基)-L-丙氨酰基]-S-苯基甘氨酸叔丁基酯),二苯氮杂卓以及苯并氮杂卓);Lewis等人的美国专利申请公开号2010/0267801;Susztak等人的美国专利申请公开号2010/0222283 (γ 分泌酶抑制剂including γ 分泌酶抑制剂I、 γ 分泌酶抑制剂II、 γ 分泌酶抑制剂III、 γ 分泌酶抑制剂IV、 γ 分泌酶抑制剂V、 γ 分泌酶抑制剂VI、 γ 分泌酶抑制剂VII、 γ 分泌酶抑制剂IX、 γ 分泌酶抑制剂X、 γ 分泌酶抑制剂XI、 γ 分泌酶抑制剂XII、 γ 分泌酶抑制剂XIII、 γ 分泌酶抑制剂XIV、 γ 分泌酶抑制剂XVI、 γ 分泌酶抑制剂XVII、 γ 分泌酶抑制剂XIX、 γ 分泌酶抑制剂XX、 γ 分泌酶抑制剂XXI、 γ 40分泌酶抑制剂I, γ 40分泌酶抑制剂II,以及异戊酰基-V-V-Sta-A-Sta-OCH₃);以及Quesnelle等人的PCT专利申请公开号W02012/129353。

[0117] Hsp90抑制剂包括但不限于:IPI-493 (17-氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素);IPI-504 (盐酸雷帕霉素);17-脱甲氧基-17-(2-丙基氨基)-格尔德霉素;AUY-922 (5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异恶唑-3-甲酰胺);伊利司莫;阿螺旋霉素 (17-脱甲氧基-17-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-格尔德霉素盐酸盐);5'-O-[(4-氰基苯基)甲基]-8-[[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基]-腺苷;N1-[(3-内)-8-[5-(环丙基羰基)-2-吡啶基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-2-甲基-5-[[(1R)-1-甲基丙基]氨基]-1,4-苯二甲酰胺;(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)(5-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)异吡啶-2-基)甲酮;4-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)苯甲酰胺;(1r,4r)-4-(2-氨基甲酰基-5-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲

基)-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)苯基氨基)环己基2-氨基乙酸;2-氨基-4-(2,4-二氯-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N-乙基噻吩[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;6-氯-9-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9H-嘌呤-2-胺;MPC-3100((S)-1-(4-(2-(6-氨基-8-((6-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)硫代)-9H-嘌呤-9-基)乙基)哌啶-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮);CCT-018159(4-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]-6-乙基-1,3-苯二醇);CCT-129397(3-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲酰胺);PU-H71(6-氨基-8-[(6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烷-5-基)硫代]-N-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-9-丙胺);SNX-2112(4-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)苯甲酰胺;ganetespi;onalespi;XL-888(2-[[(2R)-丁烷-2-基]氨基]-4-N-[8-[5-(环丙烷羰基)吡啶-2-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-5-甲基苯-1,4-二甲酰胺);CU-0305;坦螺旋霉素;麦克菌素I;麦克菌素II;格尔德霉素的11-0-甲基衍生物;17-丙烯基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素,17-(二甲基氨基乙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素;17-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素;17-(二甲基氨基丙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素;KF58333(E异构体);环丙对地青霉素;软骨素D;B-玉米赤霉烯醇;天青素;葛根素;达诺司他;以及罗米地辛。其他Hsp90抑制剂是已知的,包括(i)影响Hsp90的翻译后修饰,例如乙酰化或磷酸化的试剂;or(ii)重组抗体,例如依芬古单抗。其他Hsp90抑制剂在以下美国专利和专利申请中进行了描述:Kim等人的美国专利号8,399,426;Cowen等人的美国专利号8,343,913(格尔德霉素,17-丙烯基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17-AAG),17-(脱甲氧基)-17-二甲基氨基乙基氨基-格尔德霉素(17-DMAG),根赤壳菌素);Ni等人的美国专利号8,329,179(17-氨基格尔德霉素);Ohsuki等人的美国专利号8,158,638(吡啶嘧啶衍生物);Kasibhatla等人的美国专利号7,129,244;Yokota等人的美国专利号6,903,116(苯并-1,3-二氧杂环戊烷);Tian等人的美国专利号6,887,993(11-0-甲基格尔德霉素化合物);Tian等人的美国专利号6,875,863;Santi等人的美国专利号6,872,715(苯并醌安吡酚类似物);Schnur等人的美国专利号5,392,566(格尔德霉素衍生物);Schnur等人的美国专利号5,387,584;Sasaki等人的美国专利号4,261,989(格尔德霉素衍生物);Blackman等人的美国专利申请公开号2012/0245186(3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-乙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-异丙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-甲氧基乙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-二甲基氨基甲酰基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-丙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,2,3-三甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(2,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-乙酰-2,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-丙基-2,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-甲基-四氢吡啶-7-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-甲基-环壬烷[a]吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-

5-乙基-苯基)-4-(1-正丁基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-正戊基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-正己基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-(1-甲基环丙基)-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1,2,3-三甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑二钠盐;3-(2,4-二羟基-5-叔丁基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-3-乙基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-3-异丙基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑e,3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-乙基-吡啶-7-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-羟基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-乙氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,2-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1H-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,2-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-乙基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;以及3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-丙基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;Krawczyk等人的美国专利申请公开号2012/0022026(17-丙烯基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素对苯二酚盐酸盐,软骨素,radester,8-芳基硫烷基腺嘌呤衍生物,3,4-二芳基吡啶间苯二酚衍生物,sheperdin及其衍生物,盐酸雷帕霉素,(-)表没食子儿茶素-3-没食子酸酯以及4,5-二芳基异恶唑衍生物);Fritz等人的美国专利申请公开号2011/0118298;Frydman等人的美国专利申请公开号2010/0093824;Rajewski的美国专利申请公开号2010/0022635(N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2-氧代-2H-铬-3-基)乙酰胺;N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-8-甲基-2-氧代-2H-铬-3-基)乙酰胺;N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-8-甲基-2-氧代-2H-铬-3-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺;N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-2-基氧基)喹啉-3-基)-4-甲氧基-3-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺;3-(3',6-二甲氧基联苯-3-基甲酰胺基)-8-甲基-2-氧代-2H-铬-7-基丙酸;3-(3',6-二甲氧基联苯-3-基甲酰胺基)-8-甲基-2-氧代-2H-铬-7-基环丙烷羧酸盐;以及3-(3',6-二甲氧基联苯-3-基甲酰胺基)-6-甲氧基-8-甲基-2-氧代-2H-铬-7-基醋酸盐)。

[0118] 磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂包括但不限于:渥曼青霉素,脱甲氧基绿毛霉素,

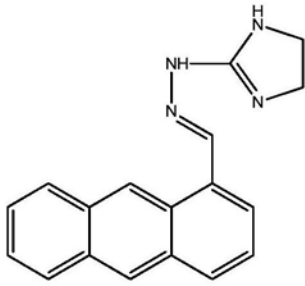
LY294002 (2-吗啉-4-基-8-苯基铬-4-酮), 艾代拉里斯, 库潘尼西, 塔塞利布, buparlisib, 杜韦利西布, 阿培利司, 厄布利塞, PX-866 ((1E, 4S, 4aR, 5R, 6aS, 9aR) -5- (乙酰氧基) -1- [(二-2-丙烯-1-基氨基) 亚甲基] -4, 4a, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a-八氢-11-羟基-4- (甲氧基甲基) -4a, 6a-二甲基-环戊二烯并[5, 6]萘并[1, 2-c]吡喃-2, 7, 10 (1H) -三酮), 达克利司, CUDC-907 (N-羟基-2- ((2- (6-甲氧基吡啶-3-基) -4-吗啉基噻吩[3, 2-d]嘧啶-6-基) 甲基) (甲基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺), ME-401, IPI-549 ((S) -2-氨基-N- (1- (8- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙炔基) -1-氧代-2-苯基-1, 2-二羟基异喹啉-3-基) 乙基) 吡唑[1, 5-a]嘧啶-3-甲酰胺), SF1126 ((2S) -2- [[(2S) -3-羧基-2- [[2- [[(2S) -5- (二氨基亚甲基氨基) -2- [[4-氧代-4- [[4- (4-氧代-8-苯基铬-2-基) 吗啉-4-鎦-4-基] 甲氧基] 丁酰基] 氨基] 戊酰基] 氨基] 乙酰] 氨基] 丙酰基] 氨基] -3-羟基丙酸酯), tenalisib, serabilisib, pictilisib, pilaralisib, Palomid529, GSK1059615 ((5Z) -5- [(4-吡啶-4-基喹啉-6-基) 亚甲基] -1, 3-噻唑烷-2, 4-二酮), ZSTK474 (4- [4- [2- (二氟甲基) 苯并咪唑-1-基] -6-吗啉-4-基-1, 3, 5-三嗪-2-基] 吗啉), PWT33597 (), IC87714 (2- ((6-氨基-9H-嘌呤-9-基) 甲基) -5-甲基-3-*o*-甲基苯基喹啉-4 (3H) -酮), TG100-115 (6, 7-双 (3-羟基苯基) 蝶啶-2, 4-二胺), CAL263 (), RP6503 ((S) -N- (5- (4-氨基-1- (1- (5-氟-3- (3-氟苯基) -4-氧代-4H-铬-2-基) 乙基) -1H-吡唑[3, 4-d]嘧啶-3-基) -2-甲氧基苯基) 甲磺酰胺), PI-103 (3- [4- (4-吗啉基) 吡啶并[3', 2':4, 5]呋喃[3, 2-d]嘧啶-2-基] -苯酚), GNE-477 (5- (7-甲基-6- ((4- (甲基磺酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) -4-吗啉基噻吩[3, 2-d]嘧啶-2-基) 嘧啶-2-胺) 以及AEZS-136。

[0119] 激酶抑制剂是本领域众所周知的。激酶抑制剂可阻断一种或多种丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸的磷酸化, 或在某些情况下阻止作为激酶底物的蛋白质中的组氨酸残基的磷酸化。许多激酶调节细胞增殖并代表化学疗法的靶标。激酶抑制剂可以是小分子、单克隆抗体或RNA适体。小分子激酶抑制剂包括但不限于阿法替尼、阿西替尼、波舒替尼、克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、福坦替尼、吉非替尼、依鲁替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、木利替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、芦可替尼、索拉非尼、舒尼替尼、SU6656 ((3Z) -N,N-二甲基-2-氧代-3- (4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-2-基亚甲基) -2, 3-二氢-1H-吡啶-5-磺酰胺)、托法替尼、凡德他尼以及维莫非尼。单克隆抗体激酶抑制剂包括但不限于贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、雷珠单抗和曲妥珠单抗。RNA适体激酶抑制剂包括但不限于培加他尼。

[0120] 尽管以上关于比生群二盐酸盐描述了这些制备和给药方法, 但是它们也适用于比生群的其他盐和比生群的衍生物或类似物, 以及比生群的前药。

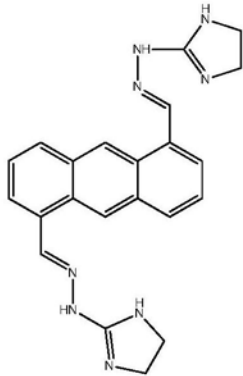
[0121] 比生群的合适的衍生物和类似物包括但不限于以下化合物。

[0122] 在M.Folini等人的“Remarkable Interference with Telomeric Function by a G-Quadruplex Selective Bisantrene Regioisomer”*Biochem.Pharmacol.*79:1781-1790 (2010), 包括式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物:



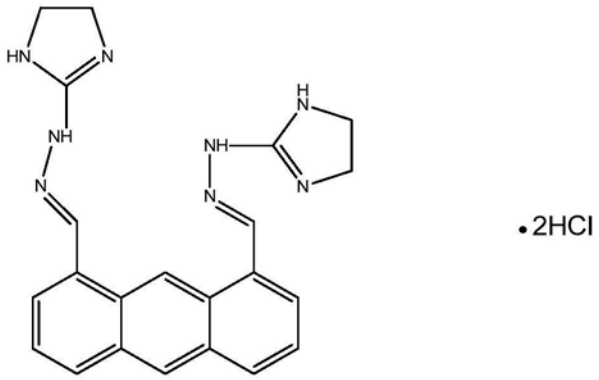
•2HCl

(II) ;

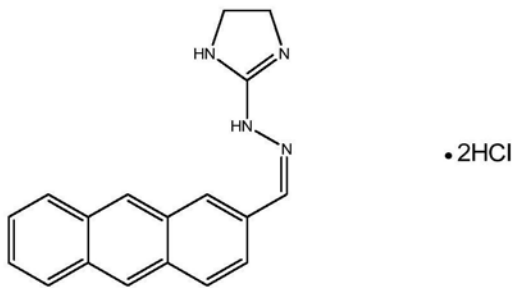


•2HCl

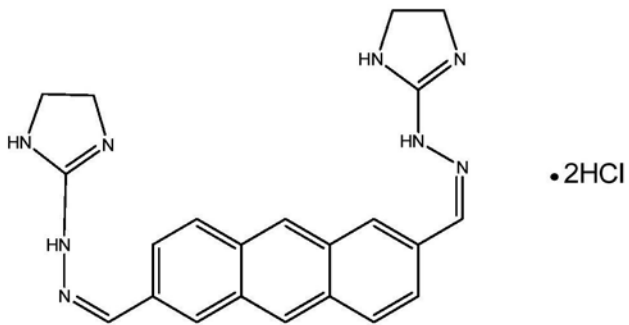
(III) ;



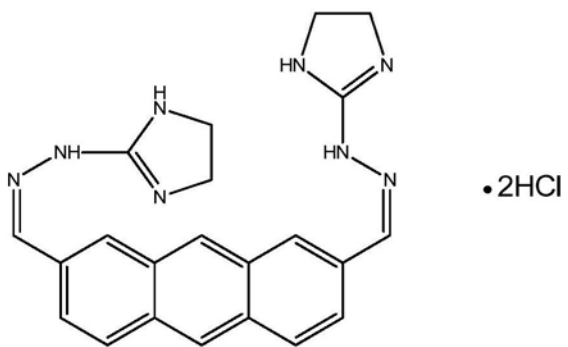
(IV) ;



(V) ;

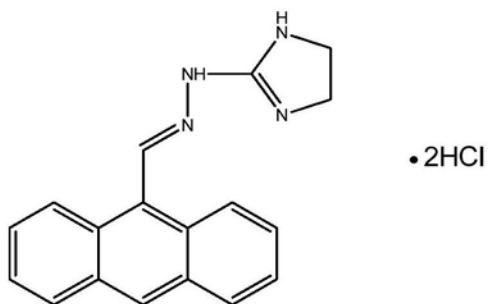


(VI) ;



以及

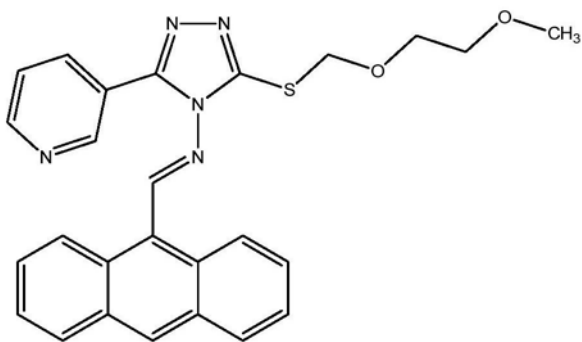
(VII) ;



(VIII)。

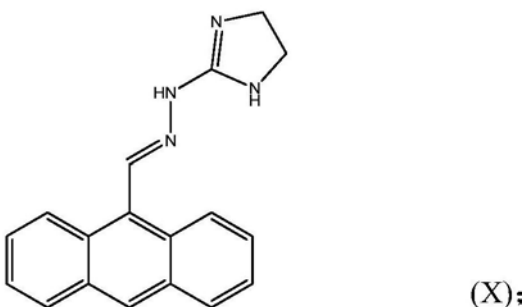
[0123] 其他比生群类似物已经在T.P.Wunz et al., “New Antitumor Agents Containing the Anthracene Nucleus,” *J. Med. Chem.* 30:1313-1321 (1987) 中进行了描述, 包括N,N'-二[2-(二甲基氨基)乙基]-9,10-蒽-双(甲基胺)以及N,N'-双(1-乙基-3-哌啶基)-9,10-蒽-双(甲基胺)。

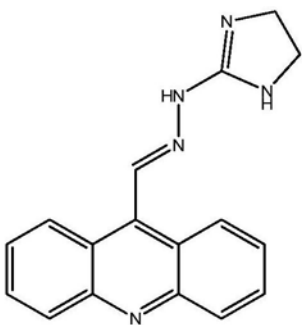
[0124] 另一种比生群类似物是已知为HL-37的化合物,并在S.Q.Xie et al., “Anti-Tumour Effects of HL-37, a Novel Anthracene Derivative, In-Vivo and In-Vitro,” *J. Pharm. Pharmacol.* 60:213-219 (2008) 中进行了描述。HL-37为蒽-9-基亚甲基-[2-甲氧基乙氧基甲基硫烷基]-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺,并具有下式(IX)所示的结构:



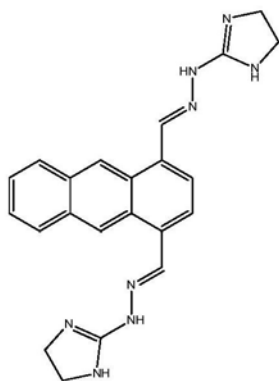
(IX)。

[0125] 还有其他的比生群类似物是以下以式(X)、(XI)、(XII)和(XIII)所示的化合物:



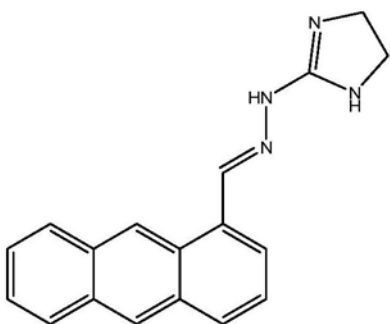


(XI);



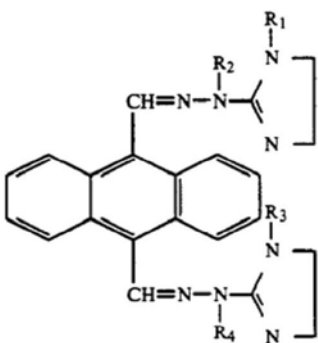
以及

(XII);



(XIII)。

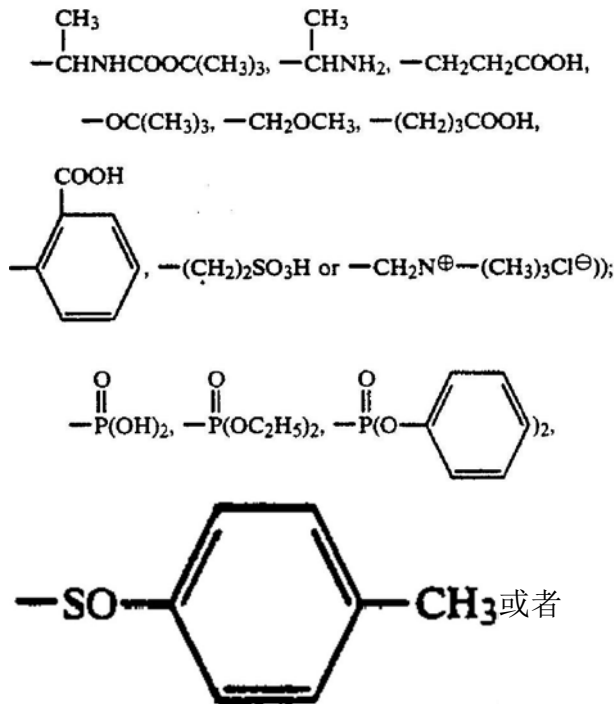
[0126] 其他的比生群衍生物和类似物包括比生群的二磷酰胺和单磷酰胺衍生物,其在Murdock的美国专利号4,900,838和Murdock等人的美国专利号5,212,191中公开。这些化合物是式(XIV)的化合物:



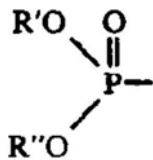
(XIV),

其中, R_1 和 R_3 相同或不同并且是氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-R_5$, 其中, R_5 是氢、 C_1-C_6 烷基、

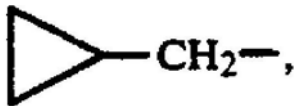
苯基、单取代苯基(其中,取代基可以是邻位、间位或对位并且可以是氟、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基或氰基)、五氟苯基、萘基、呋喃基,



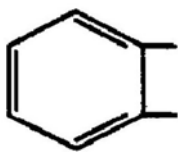
$-\text{SO}_3\text{H}$; 其中, R_1 和 R_3 中只有一个可以是氢或 C_1-C_6 烷基; R_2 和 R_4 相同或不同, 并且为: 氢、 C_1-C_4 烷基或 $-\text{C}(\text{O})-R_6$, 其中 R_6 为氢、 C_1-C_6 烷基、苯基、单取代的苯基(其中, 取代基可位于邻、间或对位, 并且可以是氟、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基或氰基)、五氟苯基、萘基、呋喃基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。所述化合物可以具有示意性结构 $\text{B}(\text{Q})_n$, 其中, B 是通过从含胺、脒、胍、异脲、异硫脲或者双缩胍的药学活性物质的一个或多个碱性氮原子上除去氢原子而形成的残基, 并且 Q 为氢或 A , 其中 A 为 $-\text{SO}_3\text{H}$;



使得 R' 和 R'' 相同或不同, 并且为 R (其中, R 为 C_1-C_6 烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、 $\text{NC}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、



$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $\text{R}_7\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, 其中, R_7 为氢或 C_1-C_6 烷基、氢或药学上可接受的阳离子, 或 R' 和 R'' 连接形成 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团或



基团, 并且, n 为整数, 代表该化合物中的伯或仲碱性氮原子数, 使得至少一个 Q 为

A 。

[0127] 其他比生群类似物在M.Kozurková et al., “DNA Binding Properties and Evaluation of Cytotoxic Activity of 9,10-Bis-N-Substituted (Aminomethyl) anthracenes,” *Int. J. Biol. Macromol.* 41:415-422 (2007) 中公开, 通过引用并入本文。这些化合物包括9,10-双[(2-羟乙基)亚氨基甲基]蒽、9,10-双{[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基}蒽、9,10-双{[[2-(吗啉-4-基)乙基]亚氨基甲基}蒽、9,10-双[(2-羟乙基)氨基甲基]蒽、9,10-双{[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]氨基甲基}蒽四盐酸盐、9,10-双{[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基甲基}蒽六盐酸盐以及9,10-双{[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基甲基}蒽四盐酸盐。

[0128] 其他类似物和衍生物是本领域已知的, 包括上述化合物的衍生物和盐形式。特别地, 带正电荷的比生群衍生物和类似物可以形成盐, 例如但不限于, 包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、乙酸苯酯、丙酸苯盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 α -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐的盐, 以及其他带负电荷的平衡离子。

[0129] 在另一替代方案中, 也可以将比生群二盐酸盐或其衍生物或类似物配制并作为前药施用。如本文所用, 术语“前药”是指在体内转化以产生所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式化合物。在一些实施方案中, 前药是可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为如本文所述的生物活性化合物的化合物。因此, 术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。当给予受试者时, 前药可以是无活性的, 但是随后例如通过水解(例如, 在血液或组织中的水解)在体内转化为活性化合物。在某些情况下, 前药比衍生前药的母体化合物具有改善的物理和/或递送性质。前药通常在哺乳动物生物体中具有溶解性, 组织相容性或延迟释放的优点(H. Bundgard, *Design of Prodrugs* (Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24), 该文献在此引入作为参考。在T. Higuchi et al. “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems,” *ACS Symposium Series*, Vol. 14以及E. B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987) 中提供了前药的讨论, 二者在此通过引用并入本文。前药的示例性优点可以包括但不限于其物理性质, 例如与母体化合物相比, 在生理pH下用于肠胃外给药的水溶性增强、从消化道吸收的增强或者长期药物稳定性的增强贮存。

[0130] 术语“前药”还旨在包括当将前药施用给受试者时在体内释放活性化合物的任何共价键合的载体。如本文所述, 治疗活性化合物的前药可以通过修饰治疗活性化合物中存在的一个或多个官能团来制备, 以使得该修饰可以在常规操作中或在体内被裂解, 从而产生治疗上的母体活性化合物。前药包括这样的化合物, 其中, 羟基、氨基或巯基共价键合至任一基团, 该任一基团在活性化合物的前药被施用于受试者时裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的示例包括但不限于醇或乙酰胺的甲酸酯或苯甲酸酯衍生物, 具有可用于反应的胺官能团的治疗活性化合物的甲酰胺或苯甲酰胺衍生物等。

[0131] 例如, 如果治疗活性剂或治疗活性剂的药学上可接受的形式包含羧酸官能团, 则

前药可包含通过将羧酸基团的氢原子替换为基团而形成的酯,该基团为,例如, C_{1-8} 烷基, C_{2-12} 烷酰基氧基甲基,具有4至9个碳原子的1-(烷酰基氧基)乙基,具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰基氧基)乙基,具有3到6个碳原子的烷氧基羰氧基甲基,具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰氧基)乙基,具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基,具有3至9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基,具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基,3-邻苯二甲酰,4-巴豆酸内酯, γ -丁内酯-4-基,二-N,N(C_1-C_2)烷基氨基(C_2-C_3)烷基(例如(3-二甲基氨基乙基),氨基甲酰基-(C_1-C_2)烷基,N,N-二(C_1-C_2)烷基氨基甲酰基-(C_1-C_2)烷基和哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉基(C_2-C_3)烷基。

[0132] 类似地,如果所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式包含醇官能团、则可以通过将该醇官能团的氢原子替换为一基团来得到,该基团为,例如, (C_1-C_6) 烷酰基氧基甲基、1-((C_1-C_6) 烷酰基氧基) 乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6) 烷酰基氧基) 乙基 (C_1-C_6) 烷氧基羰氧基甲基、N(C_1-C_6) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_1-C_6) 烷酰基、 α -氨基 (C_1-C_4) 烷酰基、芳基酰基以及 α -氨基酰基、或者 α -氨基酰基- α -氨基酰基、其中、每个 α -氨基酰基基团独立地选择由天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、P(O)(O(C_1-C_6)烷基)₂或者糖基(从碳水化合物的半缩醛形式的羟基中除去的基团)。

[0133] 如果所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式并入了胺官能团,则可以通过将胺基团的氢原子替换为基团得到,该基团为,例如,R-羰基,RO-羰基,NRR'-羰基,其中,R和R'各自独立地为(C_1-C_{10})烷基, (C_3-C_7) 环烷基,苄基,或者,R-羰基为天然的 α -氨基酰基或天然的 α -氨基酰基-天然的 α -氨基酰基,C(OH)C(O)OY¹(其中,Y¹为H、(C_1-C_6)烷基或者苄基),C(OY²)Y³(Y²为(C_1-C_4)烷基且Y³为(C_1-C_6)烷基),羧基(C_1-C_6)烷基,氨基(C_1-C_4)烷基或者单-N或二-N,N(C_1-C_6)烷基氨基烷基,C(Y⁴)Y⁵(Y⁴isHor甲基andY⁵为单-N或二-N,N(C_1-C_6)烷基氨基),吗啉基,哌啶-1-基或者吡咯烷-1-基。

[0134] 前药系统的使用在T. Järvinen et al., "Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs" in Drug Discovery Handbook (S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch. 17, pp. 733-796中进行了描述,该文献通过引用并入本文。

本发明的优点

[0135] 本发明提供了用于制备和递送比生群的制剂的组合物和改进的方法,其导致改善的生物利用度并且由于施用比生群而导致的副作用更少;特别地,施用本发明的制剂降低了静脉炎的频率和严重性。可以施用根据本发明的组合物以治疗一系列恶性肿瘤,并且可以与其他抗肿瘤药物一起使用;优选地,本发明的组合物可以与其他抗肿瘤药物一起使用。它们还可以用于治疗其他疾病和状况。特别是,比生群具有蒽环类药物的治疗活性,而没有常见的剂量限制充血性心脏病的毒性以及限制了该类别中所有其他药物的使用的多种药物耐药性。通过以本文所述的方式生产和施用比生群,与比生群有关的主要剂量限制性毒性被显著降低,从而允许更广泛的使用、更好的药物递送和吸收以及更好的治疗效果,尤其是对于已达到蒽环类药物的暴露的安全极限的疾病患者。

[0136] 根据本发明的组合物具有用于治疗疾病和病症的工业适用性,所述疾病和病症包括但不限于恶性肿瘤。作为制备药学上有用的组合物的方法,制备根据本发明的组合物的方法具有工业实用性。施用根据本发明的组合物的方法具有工业上的适用性,以制备用于

治疗多种疾病和病症的药物。

[0137] 在提到方法的情况下,本发明的方法提供了比自然法则的一般应用更多的特定方法步骤,并且,除了权利要求书中所引用或暗示的自然法则的特定应用之外,还要求实施这些方法步骤的人员采用非本领域常规已知步骤的步骤,并且因此将权利要求的范围限制于其中所引用的特定应用。在某些情况下,这些权利要求涉及使用现有药物的新方式或现有药物的新制剂。

[0138] 在不存在本文未具体公开的任何一个或多个元素、一个或多个限制的情况下,可以适当地实践本文示例性描述的发明。因此,例如,术语“包括”、“包含”、“含有”和类似的语言应被广泛且不受限制地阅读。另外,本文所采用的术语和表达已被用作描述性而非限制性的术语,并且不打算使用这样的术语和表达来排除所示出和描述的未来的任何等同形式或其任何部分,并且应当认识到,在所要求保护的本发明的范围内可以进行各种修改。因此,应该理解,尽管已经通过优选实施方式和可选特征具体公开了本发明,但是本领域技术人员可以对本文公开的发明进行修改和变型,并且认为这样的修改和变型是不言而喻的。在本文公开的发明范围内。在此已经广泛地和一般性地描述了本发明。落入一般公开范围内的每个较窄的种类和亚类分组也构成这些发明的一部分。这包括对每个发明的一般描述,但附带条件或否定限制,可以从属中删除任何主题,无论所切除的材料是否专门存在于其中。此外,当术语“包括”在本文中用作权利要求中的过渡短语时,除非明确地排除了较窄的术语,否则术语“包括”还包括“基本上由...组成”和“由...组成”。

[0139] 另外,在以马库什组来描述发明的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,由此也以马库什组的任何单个成员或成员的子组来描述本发明。还应理解,以上描述旨在是说明性的而非限制性的。在回顾以上描述之后,许多实施例对于本领域技术人员将是显而易见的。因此,本发明的范围不应参考上面的描述来确定,而应参考所附的权利要求书以及与这些权利要求书等同的全部范围来确定。所有文章和参考文献(包括专利和专利出版物)的公开内容均通过引用并入本文。