

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107325048 A

(43)申请公布日 2017.11.07

(21)申请号 201710692954.7

(22)申请日 2010.08.06

(30)优先权数据

61/232,382 2009.08.07 US

(62) 分案原申请数据

201080045677 7 2010 08 06

(71)申请人 埃克塞里艾克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 D·T·埃夫塔布 T·米勒

A·维茨曼 T·霍兰

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int GI

C07D 215/22(2006.01)

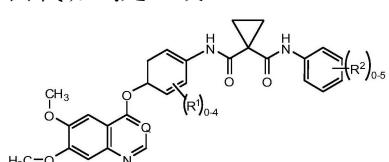
权利要求书4页 说明书36页

(54)发明名称

使用c-Met调节剂的方法

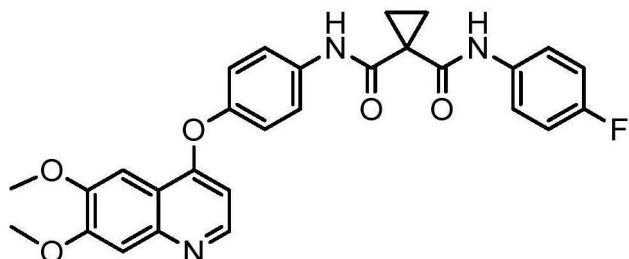
(57) 摘要

描述了通过施用式(I)(式I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与其他癌症治疗的组合来治疗癌症的方法,其中R¹是卤代;R²是卤代·且Q是CH或N.

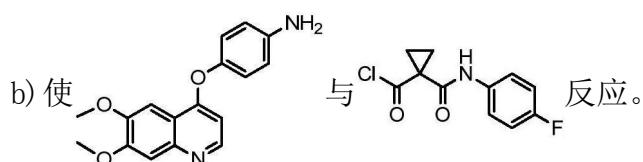
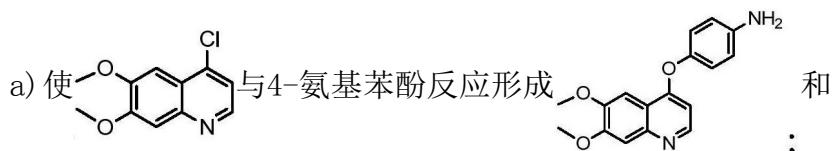


1

1. 一种制备N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺的方法



包括以下步骤：



2. 根据权利要求1的方法，进一步包括从 制备 的步骤。

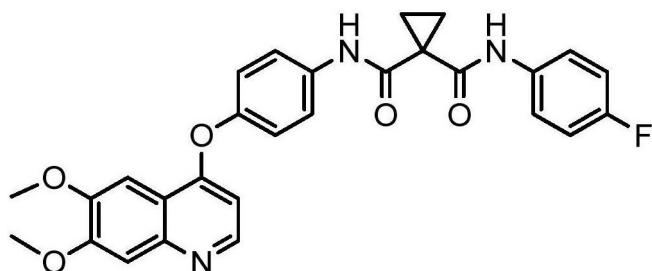
3. 根据权利要求1的方法，进一步包括从 制备 的步骤。

4. 根据权利要求3的方法，其中：

通过使 与草酰氯反应制备 .

5. 根据权利要求1的方法，进一步包括使 与4-氨基苯酚反应以制备 的步骤。

6. 一种制备N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺的方法：



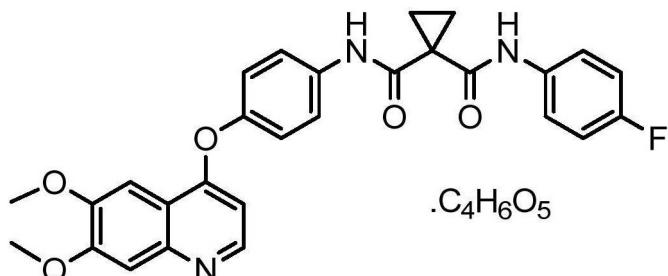
包括以下步骤：

- a) 使 与 4-氟苯胺反应制备 ;
- b) 从 制备 ;
- c) 从 制备 ;
- d) 使 与 4-氨基苯酚反应形成 和 ;
- e) 使 与 反应。

7. 根据权利要求6的方法，其中：

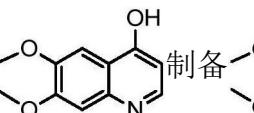
通过使 与 草酰氯反应制备 .

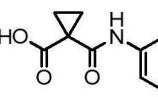
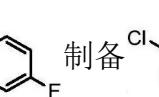
8. 一种制备N- (4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基) -N' - (4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺的(L)-苹果酸盐的方法：



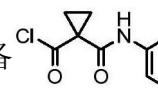
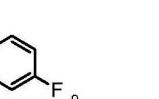
包括以下步骤：

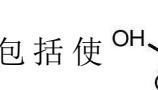
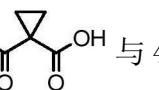
- a) 使 与 4-氨基苯酚反应形成 ;
- b) 使 与 反应；和
- c) 使 与 (L)-苹果酸反应。

9. 根据权利要求8的方法,进一步包括从  制备  的步骤。

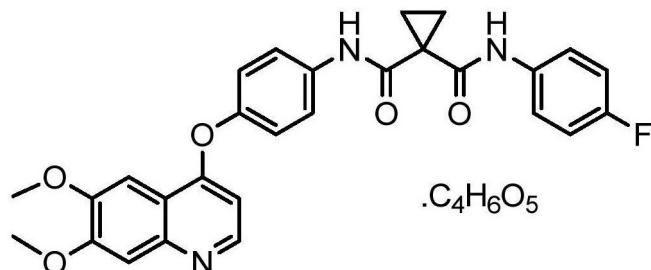
10. 根据权利要求8的方法,进一步包括从  制备  的步骤。

11. 根据权利要求10的方法,其中:

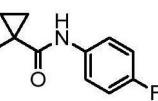
通过使  与草酰氯反应制备 。

12. 根据权利要求8的方法,进一步包括使  与4-氟苯胺反应制备  的步骤。

13. 一种制备N- (4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基) -N' - (4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺的方法

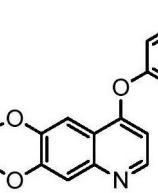
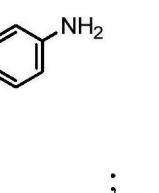


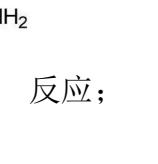
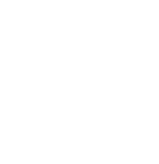
包括以下步骤:

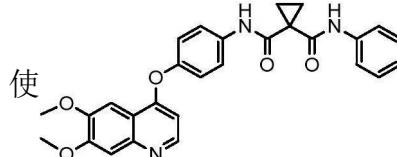
a) 使  与4-氟苯胺反应制备 ;

b) 从  制备 ;

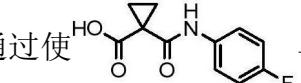
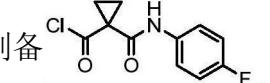
c) 从  制备 ;

d) 使  与4-氨基苯酚反应形成 ;

e) 使  与  反应;

f) 使  与 (L)-苹果酸反应。

14. 根据权利要求13的方法,其中:

通过使  与草酰氯反应制备 。

使用c-Met调节剂的方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请(发明名称: 使用c-Met调节剂的方法; 申请号: 201080045677.7 (PCT/US2010/044749); 申请日: 2010年08月06日, 优先权日: 2009年08月07日)的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及使用c-Met调节剂,且特别是c-Met调节剂与其他抗 瘤剂和/或放射的组合的方法,其可用于调节多种细胞活性,并用于 治疗说明书中所描述的多种疾病。

[0003] 发明背景

[0004] 通常,癌症治疗的显著提高与通过新机制作用的治疗剂的鉴定有关。在癌症治疗中可开发的一种机制是蛋白激酶活性的调节,因为通过蛋白激酶活化的信号转导与肿瘤细胞的特征中的许多种有关。蛋白 激酶信号转导与例如甲状腺癌、胃癌、头颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和结肠直肠癌以及脑肿瘤细胞的生长和增殖特别相关。

[0005] 蛋白激酶可分类为受体型或非受体型。受体型酪氨酸激酶包括具有多种生物学活性的许多跨膜受体。对于受体型酪氨酸激酶的详细讨 论,参见Plowman等人, DN&P 7 (6): 334-339, 1994。因为蛋白激酶 和它们的配体在多种细胞活性中起重要作用,所以蛋白激酶 酶活性的 失调可引起变化的细胞性质,诸如与癌症相关的不受控制的细胞生 长。除了肿瘤学适应症之外,改变的激酶信号传导也牵涉许多其他的 病理性疾病,包括例如免疫学病 症、心血管疾病、炎性疾病和退行性 疾病。因此,蛋白激酶是小分子药物开发的有吸引力的 靶标。用于与 抗血管形成活性和抗增殖活性相关的小分子调节的特别有吸引力的 靶标包括受体型酪氨酸激酶Ret、c-Met和VEGFR2。

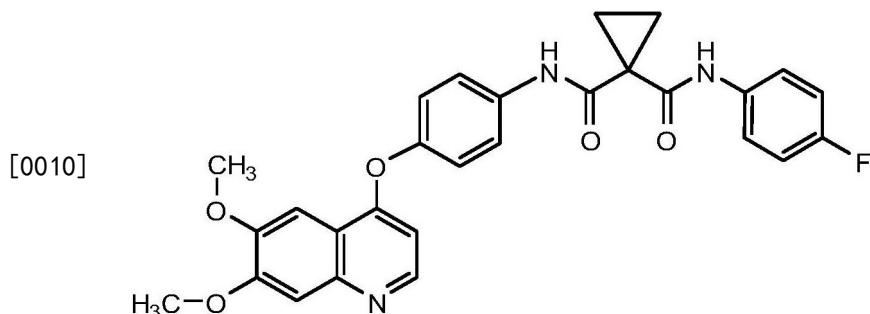
[0006] 激酶c-Met是异二聚体受体酪氨酸激酶(RTK)的亚家族的原型成 员,其包括Met、Ron和Sea。c-Met的内源配体是肝细胞生长因子 (HGF),一种血管形成的强力诱导剂。HGF与 c-Met的结合诱导受体 经自磷酸化活化,产生受体依赖性信号传导,这促进了细胞生长和侵 入。抗HGF抗体或HGF拮抗剂已显示出体内抑制肿瘤转移(参见: Maulik等人Cytokine & Growth Factor Reviews 2002 13, 41-59)。c-Met、VEGFR2和/或Ret的过度表达已经在许多肿瘤类型中被证实, 所述肿瘤类型包括乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、鳞状上皮细胞髓样白血病、血管瘤、黑素瘤、星形细胞瘤和成胶质细胞瘤。Ret蛋白 是具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体。Ret在甲状腺髓样癌的大多数家 族形式中突变。这些突变活化Ret的激酶功 能,并隐藏(covert)其成为 致癌基因产物。

[0007] EGF、VEGF和ephrin信号转导的抑制将防止细胞增殖和血管形 成,这两个关键的 细胞过程是肿瘤生长和生存所需的(Matter A. Drug Disc. Technol. 2001 6, 1005-1024)。激酶KDR (指激酶插入结构域受 体酪氨酸激酶) 和f1t-4 (fms样酪氨酸激酶-4) 都是血管内 皮生长因子 (VEGF) 受体。EGF、VEGF和ephrin信号转导的抑制将防止细胞增殖 和血管形 成,这两个关键的细胞过程是肿瘤生长和生存所需的(Matter A. Drug Disc. Technol. 2001 6, 1005-1024)。EGF和VEGF受体是小 分子抑制所需的靶。

[0008] 成胶质细胞瘤是原发性脑肿瘤的最具侵入性的形式,在美国每年 的发病率 为2.3

人/100,000人。诊断后的中值存活时间是12-15月，且目前的护理标准包括手术，随后放射。已经报道了靶向MET途径 强化对GBM对 γ -放射的响应(Lal等人,2005)。还已经报道了，MET 表达与高等级的GBM肿瘤相关(Hirose等人,1998)，且HGF和MET 的表达与恶性肿瘤相关(Koochekpour等人,1995;Abounader等人,2001,Uchinokura等人,2006)。还报道了，神经胶质瘤源干细胞因子(glioma derived stem cell factor)诱导脑内的血管形成。SCF和VEGF 可在GBM的强血管形成响应中起补充作用(Sun等人,2006)。

[0009] 因此,特别抑制、调节和/或调整激酶(特别包括以上描述的Ret、c-Met和VEGFR2)的信号转导的小分子化合物作为治疗或预防与异常细胞增殖和血管形成的疾病状态的方法是特别需要的。一种这样的 小分子是N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺,其具有以下化学结构:



[0011] WO 2005/030140描述了N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺(实施例25、37、38和48)的 合成,并且还公开了这一分子抑制、调节和/或调整激酶的信号转导 的治疗活性(测定,表4,条目289)。已测量化合物(I) 具有1.3纳摩 尔(nM) 的c-Met IC₅₀值和5.2纳摩尔(nM) 的Ret IC₅₀值。

[0012] 因此,发现的化合物用于通过使用新的组合治疗来治疗疾病的新 用途是需要的。

[0013] 发明概述

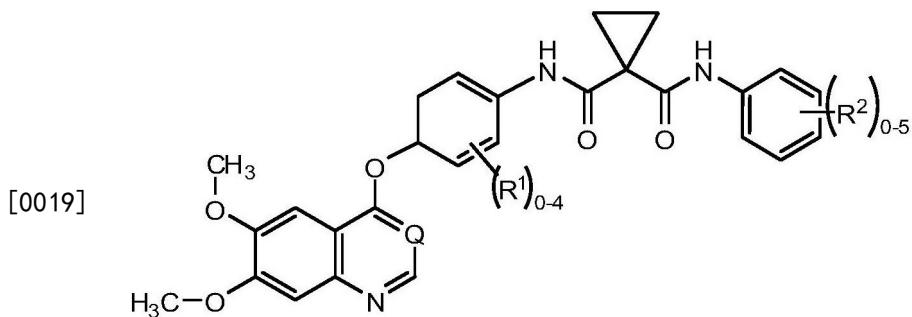
[0014] 发明概述仅归纳了本发明的某些方面,且实质上无意限制。这些 方面和其他方面和实施方案在下文更加完整地描述。本说明书中引用 的所有参考文献在此通过引用将它们整体并入。在本说明书中明确的 公开内容与通过引用并入的参考文献之间不一致的事件中,以本说明 书中明确的公开内容为准。

[0015] 本公开内容的一个方面涉及本文在下面的详细描述中定义的治 疗疾病的方法。治疗方法包括向需要该治疗的患者施用式I的化合物 (其中该式I的化合物如本发明的详细描述中所定义)与替莫唑胺 (TMZ) 和/或放射治疗 (RT) 和任选的一种或多种额外的治疗的组合,其 中所述一种或多种额外的治疗如本发明的详细描述中所定义。

[0016] 发明详述

[0017] 本发明涉及以下方面:

[0018] 1.一种治疗癌症的方法,其中所述方法包括向需要所述治疗的患 者施用式I的化 合物或其药学上可接受的盐与替莫唑胺(TMZ)的组 合:

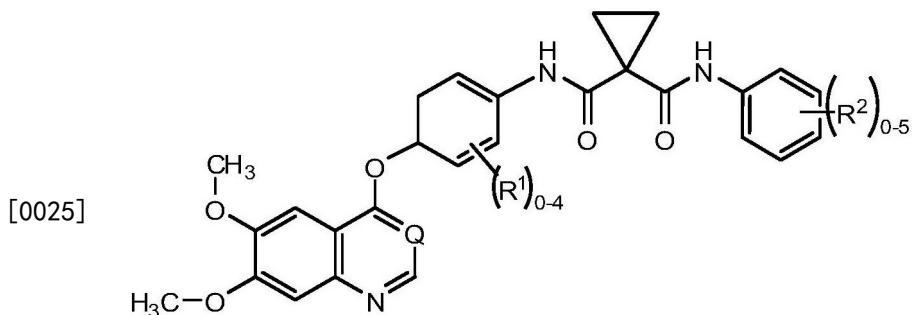
**I**

[0020] 其中：

[0021] R¹是卤代；[0022] R²是卤代；且

[0023] Q是CH或N。

[0024] 2. 一种治疗癌症的方法，其中所述方法包括向需要所述治疗的患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐与放射治疗(RT)的组合

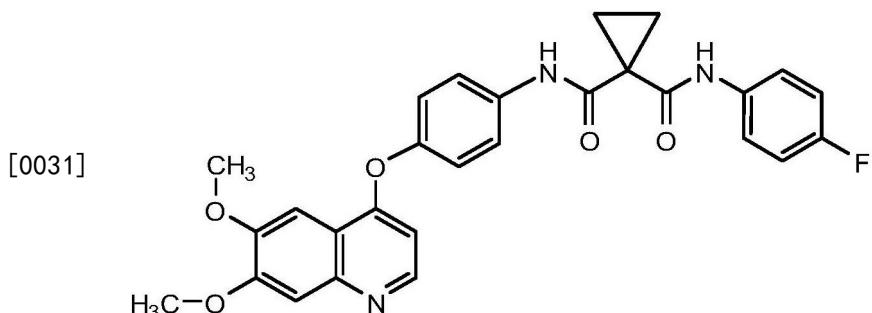
**I**

[0026] 其中：

[0027] R¹是卤代；[0028] R²是卤代；且

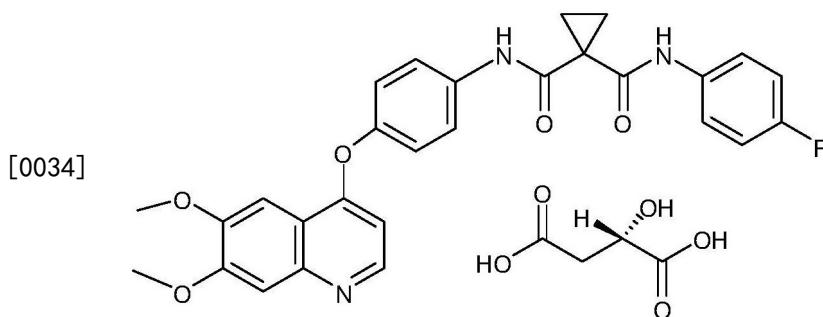
[0029] Q是CH或N。

[0030] 3根据1-2中任一项所述的方法，其中所述式I的化合物由以下结构表示：



[0032] 或其药学上可接受的盐。

[0033] 4. 根据1-2中任一项所述的方法，其中所述式I的化合物由以下结构表示：



[0035] 5. 根据1-3中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐还包括药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0036] 6. 根据1和3-5中任一项所述的方法,其中所述一种或多种额外的治疗选自:选自(1)手术、(2)一种或多种额外的化疗剂、(3)一种或多种激素治疗、(4)一种或多种抗体、(5)一种或多种免疫疗法、(6)放射性碘疗法和(7)放射。

[0037] 7. 根据1和3-6中任一项所述的方法,其中所述一种或多种额外的治疗是放射。

[0038] 8. 根据1-7中任一项所述的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0039] 9. 根据1和3-8中任一项所述的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的TMZ。

[0040] 10. 根据2-9中任一项所述的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的放射。

[0041] 11. 根据1-10中任一项所述的方法,其中所述癌症是脑癌。

[0042] 12. 根据1-11中任一项所述的方法,其中所述癌症选自星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、巨细胞成神经胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤、和具有少突胶质细胞成分的成胶质细胞瘤。

[0043] 13. 根据1-12中任一项所述的方法,其中所述方法包括(1)同步阶段、(2)休息阶段和(3)维持阶段,其中:

[0044] 所述同步阶段包括向所述患者施用放射和所述式I的化合物;

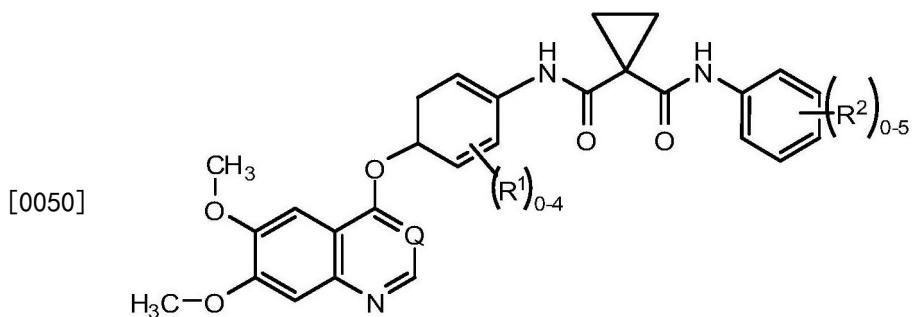
[0045] 所述休息阶段包括不向所述患者施用所述式I的化合物或放射;且

[0046] 所述维持阶段包括向所述患者施用所述式I的化合物。

[0047] 14. 根据1-13中任一项所述的方法,其中所述同步阶段的持续时间是7-8周,且所述休息阶段的持续时间是约4周;且所述维持阶段具有足以降低所述癌症生长的持续时间。

[0048] 15. 根据1-14中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物在所述同步阶段期间以每日25-125mg的剂量施用于所述患者;TMZ在所述同步阶段期间以每日5-180mg的剂量施用于所述患者;RT在所述同步阶段期间施用于所述患者,使用每天1.8-2Gy/次,持续5天/周,总剂量高至60Gy;所述式I的化合物在所述维持阶段期间以每日25-125mg的剂量施用于所述患者;且TMZ以5-180mg剂量施用于所述患者,持续5个连续日并且每28天重复一次,直到降低癌症生长。

[0049] 本公开内容的方面(I)涉及治疗疾病的方法,包括向需要该治疗的患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐与替莫唑胺(TMZ)的组合:

**I**

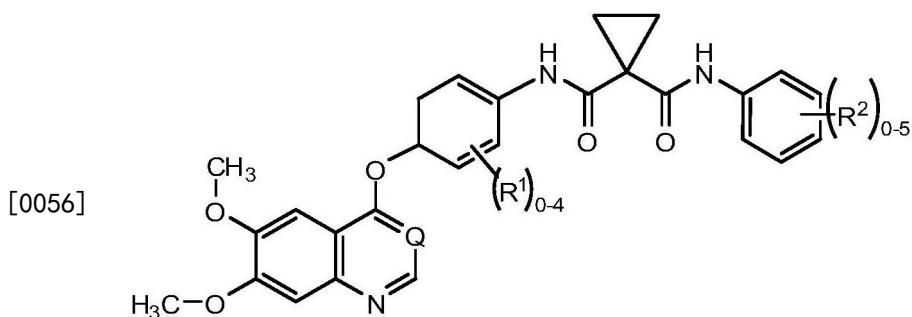
[0051] 其中：

[0052] R¹是卤代；

[0053] R²是卤代；且

[0054] Q是CH或N。

[0055] 本公开内容的方面 (II) 涉及治疗疾病的方法，包括向需要该治疗 的患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐与放射治疗 (RT) 的组 合：

**I**

[0057] 其中：

[0058] R¹是卤代；

[0059] R²是卤代；且

[0060] Q是CH或N。

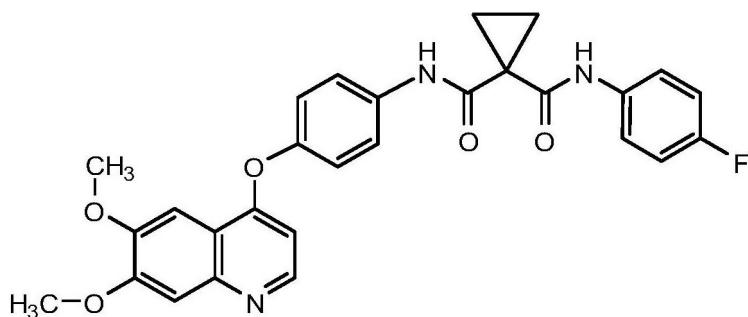
[0061] 在本公开内容的方面 (I) 和方面 (II) 的其他实施方案中，式I的化合 物或其药学上可接受的盐是还包括药学上可接受的载体、赋形剂或稀 释剂的药物组合物。

[0062] 在方面 (I) 的其他实施方案中，该方法还包括向患者施用一种或多 种额外的治疗，其中该一种或多种治疗选自 (1) 手术、(2) 一种或多 种额外的化疗剂、(3) 一种或多 种激素治疗、(4) 一种或多 种抗体和 (5) 一 种或多 种免疫疗法、(6) 放射性碘疗法和 (7) 放射。

[0063] 在方面 (II) 的其他实施方案中，该方法还包括向患者施用一种或 多种额外的治疗，其中该一种或多种治疗选自 (1) 手术、(2) 一种或多 种额外的化疗剂、(3) 一种或多 种激素治疗、(4) 一种或多 种抗体和 (5) 一 种或多 种免疫疗法。

[0064] 在方面 (I) 和方面 (II) 的其他实施方案中，以上实施方案的任何一个中的式I的化合物是以下化合物：

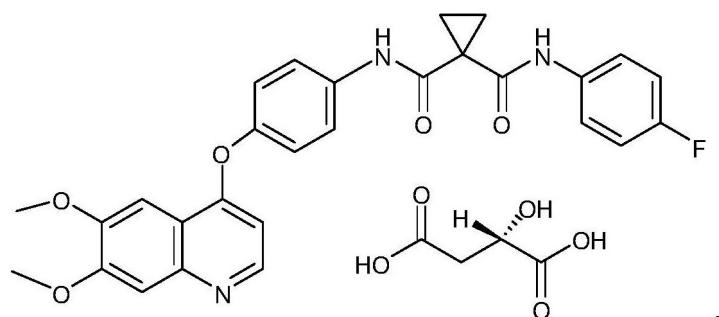
[0065]



[0066] 或其药学上的盐。

[0067] 在方面(I)和方面(II)的其他实施方案中,以上实施方案的任何一个中的式I的化合物是以下化合物:

[0068]



[0069] 本文描述的式(I)的化合物和式(I)的化合物的所有实施方案包括列举的化合物以及个体异构体和异构体的混合物。在每种情况下,式(I)的化合物包括列举的化合物的药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂合物,及其任何个体异构体或异构体的混合物。

[0070] 缩写和定义

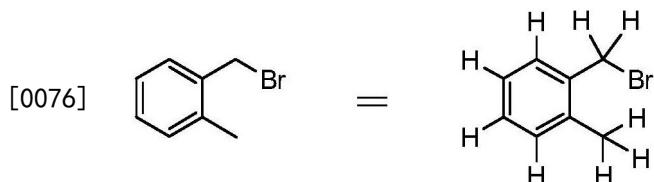
[0071] 以下缩写和术语通篇具有所指明的含义:

缩写	含义
Ac	乙酰基
Br	宽峰
°C	摄氏度
c-	环
CBZ	CarboBenZoxy=苄氧羰基
d	二重峰
dd	双二重峰
dt	双三重峰
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
[0072] dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EI	电子轰击离子化
g	克
Gy	Gray 单位
h 或 hr	小时
HPLC	高效液相色谱法
L	升
M	摩尔或摩尔浓度
m	多重峰
mg	毫克
MGMT	O ⁶ -甲基鸟嘌呤甲基转移酶
MHz	兆赫(频率)
Min	分钟
mL	毫升
μL	微升

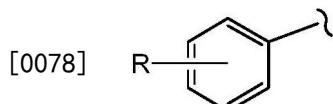
缩写	含义
μM	微摩尔或微摩尔浓度
mM	毫摩尔
mmol	毫摩尔
mol	摩尔
MS	质谱分析
N	正常或正常状态
nM	纳摩尔
NMR	核磁共振谱
q	四重峰
RT	放射治疗
s	单峰
t 或 tr	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法

[0073] [0074] 符号“-”是指单键，“=”是指双键。

[0075] 当化学结构被描绘或描述时,除非另外清楚地说明,否则假定所有的碳具有符合4价的氢取代。例如,在以下示意图的左侧的结构具有隐含的9个氢。在右侧结构中描绘出该9个氢。有时,在结构中的特定原子具有一个或多个取代氢(清楚地定义的氢)的文本式,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。本领域普通技术人员应当理解,前述描述性技术常见于在化学领域,以提供对其他复杂结构的描述的简洁和简单。

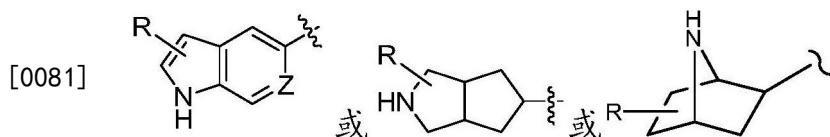


[0077] 如果基团“R”被描绘为“浮”在环系统中,例如在下式中:



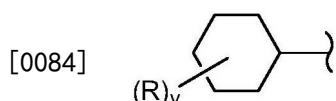
[0079] 则除非另外定义,否则取代基“R”可位于该环系统的任意原子上,假设取代环原子之一的描绘的、隐含的或清楚地定义的氢,只要形成稳定的结构。

[0080] 如果基团“R”被描绘为浮在稠环系统上,例如在下式中:

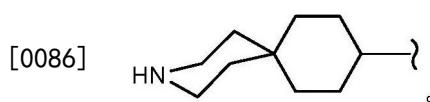


[0082] 则除非另外定义,否则取代基“R”可位于该稠环系统的任意原子上,假设取代环原子之一的描绘的氢(例如在上式中的-NH-)、隐含的氢(例如,如在上式中的,其中氢未显示但被认为存在)或清楚地定义的氢(例如在上式中,“Z”等于=CH-),只要形成稳定的结构。在描绘的实例中,“R”基团可位于该稠环系统的5元环或6元环上。在以上描绘的式中,可存在多于一个R基团(R_y),其中y是1或更大的整数。例如当y是2时,则两个“R”可位于环系统的任意两个原子上,再次假设各自取代环上的描绘的、隐含的或清楚地定义的氢。

[0083] 当基团“R”被描绘为存在于含有饱和碳的环系统上,例如在下式中:



[0085] 其中,在本实例中,“y”可大于1,假设各自取代目前在环上描绘的、隐含的或清楚地定义的氢;则除非另外定义,否则如果所得结构稳定,则两个“R”可位于相同的碳上。简单的实例为当R是甲基时;可在描绘的环的碳(“环”碳)上存在偕二甲基。在另一实例中,两个在相同碳上的R,包括那个碳,可形成环,因此产生螺环(“螺环基”基团)结构,具有描绘的环例如下式:



[0087] “卤素”或“卤代”指氟、氯、溴或碘。

[0088] 本文描述的每一个反应的“收率”表示为理论收率的百分比。

[0089] “癌症”是指细胞增殖疾病状态,包括但不限于:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状细胞癌、未分化的小细胞癌、未分化的大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤(insulinoma)、高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);生殖泌尿道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)、睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;骨:骨源性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨黏液样纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质过多)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、层视网膜细胞

瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质细胞瘤、肉瘤);妇科: 子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、前肿瘤宫颈发育异常(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌]、卵泡-膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内瘤、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤[环胎横纹肌肉瘤]、输卵管(癌);血液: 血液(粒细胞性白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤: 恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、结构不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病;肾上腺: 成神经细胞瘤;和乳腺癌。因此,如本文提供的术语“癌细胞”包括由以上确定的病症中的任一种所困扰的细胞。

[0090] “激素治疗(Hormone therapy)”或“激素治疗(hormonal therapy)”包括例如用以下中的一种或多种治疗:甾醇类(例如地塞米松)、非那雄胺、他莫昔芬和芳香酶抑制剂。

[0091] 用于本发明的目的的“患者”包括人和其他动物,特别是哺乳动物,和其他生物体。因此,该方法适合于人类治疗和兽医应用。在另一个实施方案中,患者是哺乳动物,且在另一个实施方案中,患者是人。

[0092] 化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的且具有所期望的母体化合物的药理学活性的盐。应当理解,药学上可接受的盐是无毒的。合适的药学上可接受的盐的另外的信息可在Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),第17版,Mack Publishing Company,Easton,PA,1985(该文献在此通过引用并入)或S.M.Berge,等人,“Pharmaceutical Salts(药用盐),”J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19中找到,这两篇文献均通过引用并入本文。

[0093] 药学上可接受的酸加成盐的实例包括与无机酸以及有机酸形成的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及类似的酸;所述有机酸例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡萄糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸及类似的酸。

[0094] 药学上可接受的碱加成盐的实例包括当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子置换时形成的碱加成盐,所述金属离子例如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐及类似物。具体的盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。源自药学上可接受的有机无毒的碱的盐包括,但不限于,伯胺、仲胺和叔胺的盐、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨基丁三醇、N-甲基葡糖胺、聚胺树脂及类似物。示例性的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0095] “铂”和“含铂药剂”包括例如顺铂、碳铂和奥沙利铂。

[0096] “前药”是指通过例如在血液中水解而在体内转化(通常快速地)以得到上式的母体化合物的化合物。常见的实例包括,但不限于,具有带有羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明的化合物的药学上可接受的酯的实例包括,但不限于,烷基酯(例如具有在约1个和约6个碳之间),所述烷基是直链或支链的。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯,例如,但不限于苄基。本发明的化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括,但不限于,伯酰胺、仲酰胺与叔酰胺(例如具有约1个和约6个碳之间)。本发明的化合物的酰胺和酯可根据常规方法制备。对前药的全面的讨论在T.Higuchi 和 V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新的递送系统的前药)”,美国化学会出版会议系列丛书的第14卷和在Bioreversible Carriers in Drug Design(在药物设计中的生物可逆性载体),Edward B. Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供,这两篇文献为了所有目的通过引用并入本文。

[0097] “紫杉烷”包括例如以下中的一种或多种:紫杉醇(Taxol[®])和多西紫杉醇(Taxotere[®])。

[0098] “治疗有效量”是当施用于患者时缓解疾病的症状的本发明的化合物的量。治疗有效量旨在包括有效调节Ret、c-Met和/或VEGFR2,或有效治疗或预防癌症的单独或与其他活性成分组合的化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物的量将依据化合物、疾病状态及其严重性、待治疗的患者的年龄等等而变化。本领域技术人员可依据他们的知识和本公开内容可常规地确定治疗有效量。

[0099] “拓扑异构酶抑制剂”包括例如以下中的一种或多种:安吖啶、喜树碱、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依沙替康、伊立替康、勒托替康,和替尼泊苷,和托泊替康。

[0100] 如本文所使用的,对疾病、疾患或综合征的“治疗”包括(i)防止疾病、疾患或综合征在人类中发生,即使得所述疾病、疾患或综合征的临床症状不在动物中发展,所述动物可能暴露于或易患所述疾病、疾患或综合征但仍未经历或显示所述疾病、疾患或综合征的症状;(ii)抑制所述疾病、疾患或综合征,即,阻止其发展;和(iii)减轻所述疾病、疾患或综合征,即,引起所述疾病、疾患或综合征的消退。如本领域所知,因全身递送与局部递送、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和病症的严重性而调整可能是必要的,并由本领域普通技术人员采用常规实验可确定。

[0101] 本发明的另外的实施方案

[0102] 在本公开内容的方面(I)或方面(II)的另一个实施方案中,待治疗的疾病选自星形细胞瘤(星形细胞瘤)、成胶质细胞瘤、巨细胞成神经胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤和具有成少突胶质细胞成分(oligodendroglial component)的胶质细胞瘤。

[0103] 在本公开内容的方面(I)的另一个实施方案中,该方法还包括向患者施用放射治疗。

[0104] 在本公开内容的方面(I)的另一个实施方案中,疾病选自星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、巨细胞成神经胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤和具有少突胶质细胞成分的成胶质细胞瘤;且该方法还包括向患者施用放射治疗。

[0105] 在本公开内容的方面(I)或方面(II)的另一个实施方案中,疾病选自星形细胞

瘤、成胶质细胞瘤、巨细胞成神经胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤和具有少突胶质细胞成分的成胶质细胞瘤；且该方法还包括向患者施用手术。

[0106] 在本公开内容的方面(I)的另一个实施方案中，疾病选自星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、巨细胞成神经胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤和具有少突胶质细胞成分的成胶质细胞瘤；且该方法还包括向患者施用放射治疗和手术。

[0107] 可用于以上实施方案中的任何一种的额外的化疗剂的非限制性实例包括雷帕霉素、雷帕霉素类似物、烷化剂、紫杉烷和铂。化疗剂选自雷帕霉素、替莫唑胺、紫杉醇、多西紫杉醇、碳铂、顺铂、奥沙利铂、吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)、凡德他尼(ZD6474)、HKI-272、培利替尼、卡奈替尼和拉帕替尼。

[0108] 可用作本公开内容的方面(I)或方面(II)中的一种或多种额外的治疗的抗体的非限制性实例是帕尼单抗。

[0109] 在本公开内容的方面(I)或方面(II)的另一个实施方案中，一种或多种额外的治疗是一种或多种激素治疗。可用于这一实施方案的激素治疗的非限制性实例包括他莫昔芬、托瑞米芬(Fareston)、氟维司群(Faslodex)、醋酸甲地孕酮(Megace)、卵巢切除、雷洛昔芬、促黄体生成激素-释放激素(LHRH)类似物(包括戈舍瑞林和亮丙瑞林)、醋酸甲地孕酮(Megace)和一种或多种芳香酶抑制剂；在另一个实施方案中，芳香酶抑制剂中的一种或多种选自来曲唑(Femara)、阿那曲唑(Arimidex)和依西美坦(Aromasin)。在另一个实施方案中，激素治疗中的一种或多种选自他莫昔芬和芳香酶抑制剂。

[0110] 在本公开内容的方面(I)或方面(II)的另一个实施方案中，疾病是选自星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、巨细胞成神经胶质细胞瘤、神经胶质肉瘤和具有少突胶质细胞成分的成胶质细胞瘤的星形细胞肿瘤，且一种或多种治疗选自(1)手术、(2)放射、(3)一种或多种额外的化疗剂、(4)一种或多种抗癫痫发作剂(anti-seizure agent)和(5)一种或多种减少肿胀的剂。可用于这一实施方案的放射治疗的非限制性实例包括外线束放射、组织内放射疗法和立体定向放射外科。可用于这一实施方案的额外的化疗剂的非限制性实例包括卡莫司汀(BCNU)、厄洛替尼(Tarceva)、贝伐单抗、吉非替尼(Iressa)、雷帕霉素、顺铂、BCNU、洛莫司汀、丙卡巴肼和长春新碱。可用于这一实施方案的抗癫痫发作剂的非限制性实例二苯海因(Dilantin)。在这一实施方案中可减少肿胀的剂的非限制性实例包括地塞米松(Decadron)。

[0111] 在本公开内容的方面(I)的另一个实施方案中，一种或多种额外的治疗是放射和手术。

[0112] 在本公开内容的方面(I)的另一个实施方案中，一种或多种额外的治疗是放射和一种或多种额外的化疗剂。

[0113] 在本公开内容的方面(I)或方面(II)的另一个实施方案中，一种或多种额外的治疗是手术和一种或多种额外的化疗剂。

[0114] 在另一个实施方案中，患有GB的患者的治疗包括(1)“同步阶段”，其后是(2)“休息阶段”，其后是(3)“维持阶段”。

[0115] 同步阶段之后是(2)“休息阶段”，其持续时间的范围可以从约2周至约8周。休息阶段如果存在，旨在提供从毒性中恢复。在另一个实施方案中，休息阶段持续时间的范围可以从约3周至约6周。在另一个实施方案中，休息阶段持续时间是约4周。

[0116] 休息阶段之后是(3)“维持阶段”，期间患者接受活性药物成分，持续约12个28-天循环，但是可在约6个至约24个28-天循环之间变化。在不同的实施方案中，患者根据TMZ和放射治疗的阶段，在不同的时间接受不同量的式I的化合物。

[0117] 同步阶段

[0118] 在同步阶段期间，在一个实施方案中，式I的化合物可与RT和TMZ同步施用于患者，持续3-12周，或4-10周，或6-7周。在另一个实施方案中，对于具有MGMT启动子突变的患者（其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子），在同步阶段，式I的化合物将与RT同步施用于患者，持续6-7周。同步阶段持续时间的范围可以从约3周至约12周。在另一个实施方案中，同步阶段持续时间的范围可以从约4周至约10周。在另一个实施方案中，同步阶段持续时间的范围可以从约6周至约8周。在另一个实施方案中，同步阶段持续时间的范围可以从约6周至约7周。同步阶段期间，活性药物成分与(RT)一起供给。在另一个实施方案中，同步阶段中的活性药物成分是TMZ和式I的化合物。在另一个实施方案中，同步阶段中的活性药物成分是TMZ，条件是式I的化合物是维持阶段中的活性药物成分的至少一种。在另一个实施方案中，同步阶段中的活性药物成分是式I的化合物。

[0119] 休息阶段

[0120] 在休息阶段期间，不向患者施用RT、式I的化合物或TMZ。休息阶段的范围可以从约2周至约12周。在另一个实施方案中，休息阶段持续时间的范围可以从约3周至约6周。在另一个实施方案中，休息阶段持续时间的范围是约4周。

[0121] 维持阶段

[0122] 在维持阶段的一个实施方案中，式I的化合物被施用于患者。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物都被施用于患者。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续范围在约4个月至约10个月的时间段。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续约4个月。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者持续约5个月。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续约6个月。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续约7个月。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续约8个月。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续约9个月。在维持阶段的另一个实施方案中，替莫唑胺和式I的化合物各自被施用于患者，持续约10个月。在维持阶段的另一个实施方案中，式I的化合物被施用于患者，持续范围在约4个月至约10个月的时间段。在维持阶段的另一个实施方案中，施用式I的化合物持续约4个月。在维持阶段的另一个实施方案中，施用式I的化合物持续约6个月。在维持阶段的另一个实施方案中，施用式I的化合物持续约7个月。在维持阶段的另一个实施方案中，施用式I的化合物持续约8个月。在维持阶段的另一个实施方案中，施用式I的化合物持续约9个月。在维持阶段的另一个实施方案中，施用式I的化合物持续10个月。

[0123] 在维持阶段期间，式I的化合物可作为单一口服剂以10-200mg剂量（其可以是胶囊或片剂）每日施用。在维持阶段的另一个实施方案中，式I的化合物可作为单一口服剂以25-125mg剂量或25-100mg剂量（其可以是胶囊或片剂）每日施用。也在维持阶段期间，TMZ

可以 施用持续连续5天，并且每28天重复一次。在维持阶段期间，TMZ 可以向患者以5-300mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用于患者。

[0124] 为了本公开内容的目的,对于本文公开的涉及以毫克(mg)剂量量 计的式I的化合物或替莫唑胺的所有实施例,所关注的化合物以mg 表示,且这一剂量量可以任何形式(包括片剂和胶囊形式)施用。剂量 量后的括号内的胶囊或片剂形式的实例是可如何施用该剂量的非限制性实例,并且这些实例旨在是非限制性的。例如,在以上的实施方案中,TMZ可以除胶囊或片剂之外的其他方式施用,胶囊或片剂旨 在仅为可如何施用该剂量量的非限制性实例。

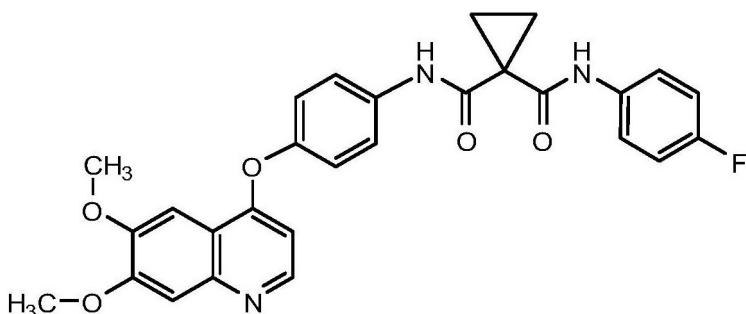
[0125] 在所有以上实施方案(包括同步阶段和维持阶段)中的非限制性 实例中,式I的化合物可以5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150 mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg和200mg的剂量(其可以是胶囊或片剂)施用。

[0126] 在所有以上实施方案(包括同步阶段和维持阶段)中的非限制性 实例中,TMZ可以 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155 mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230 mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、260mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg和300mg的剂 量(其可以是胶囊或片剂)施用。

[0127] 在本公开内容的方面(I)或方面(II)的另一个实施方案中,同步阶 段包括向患者施用放射和式I的化合物;休息阶段包括不向患者施用 式I的化合物或放射;且维持阶段包括向患者施用式I的化合物。在 该实施方案的一个子实施方案中,同步阶段的持续时间可以是7-8周, 休息阶段的持续时间可以是约4周,且维持阶段的持续时间足以缓解 癌症生长。在该实施方案的另一个子实施方案中,在同步阶段期间, 式I的化合物以每日25-100mg 剂量或25-125mg剂量(其可以是胶囊 或片剂)施用于患者;在同步阶段期间,TMZ以每日5-180mg剂量(其 可以是胶囊或片剂)施用于患者;在同步阶段期间,RT被施用于患者, 使用每天1.8-2Gy/次,持续5天/周,总剂量至高60Gy;在维持阶段 期间,式I的化合物以每日25-100mg剂量或25-125mg剂量(其可以 是胶囊或片剂)施用于患者;且TMZ以每日5-180mg剂量(其可以是 胶囊或片剂)施用于患者,持续连续5天,并且每28天重复一次,直 到癌症生长被延缓。

[0128] 在方面(I) 和方面(II)的以上实施方案的任何一种的其他实施方案 中,式I的化合物是以下化合物:

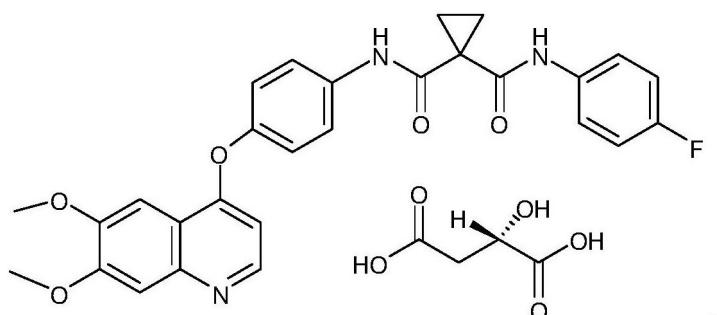
[0129]



[0130] 或其药学上的盐。

[0131] 在另一个实施方案中,式I的化合物是具有以下结构的N- (4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基) -N' - (4-氟苯基) 环丙烷-1,1- 二羧酰胺的(L)-苹果酸盐形式:

[0132]



[0133] 一般施用

[0134] 在一方面,本发明提供了包括以上描述的式I的化合物和药学上 可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在某些其他的实施方案中,可以通过口服途径施用。可通过任何可接受的施用模式或任何 用于提供类似效用的药剂,将式I的化合物或其药学上可接受的盐以 纯的形式或以适当的药物组合物的方式进行施用。因此,例如,施用 可以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型(诸如例如片剂、栓剂、丸 剂、弹性软明胶制剂和硬明胶制剂(其可以是胶囊或片剂)、粉末、溶 液、悬浮液或气溶胶或类似剂型)的形式,特别以适合于简单施用精 确剂量的单位剂量形式,口服、鼻、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)、局部、透皮、阴道内、膀胱内或直肠内施用。

[0135] 所述组合物将包含常规的药物载体或赋形剂以及作为活性剂的 式I的化合物,并且此外,可包含载体和佐剂等。

[0136] 佐剂包括防腐剂、湿润剂、悬浮剂、增甜剂、调味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。防止微生物的作用可通过多种抗菌剂和抗真菌剂来 保证,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、酚、山梨酸及类似物。还 可期望包含诸如糖类、氯化钠及类似物的等渗剂。对可注射的药物形 式延长的吸收可通过使用延迟吸收的药剂,例如,单硬脂酸铝和明胶 来实现。

[0137] 必要时,式I的化合物的药物组合物还可包含少量的助剂,例如 湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂及类似物,如柠檬酸、去水 山梨糖醇月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

[0138] 对制剂的选择取决于多种因素,例如药物施用模式(例如,对于 口服施用,片剂、丸剂或胶囊形式的制剂) 和药品的生物利用度。基 于生物利用度可通过增加表面积,即降 低粒径而被增加的原理,近来 已开发了特别用于表现出较差生物利用度的药物的药物制剂。例如, 第4,107,288号美国专利描述了具有尺寸范围为10至1,000nm的颗 粒的药物制

剂,其中活性物质被支持在交联的大分子基质上。第 5,145,684号美国专利描述了一种药物制剂的生产,在该制剂中药品 在表面改性剂存在下被粉碎为纳米颗粒(平均粒径为 400nm)然后分 散于液体媒介物中而得到药物制剂,该制剂表现出非常高的生物利用 度。

[0139] 适于肠胃外注射的组合物可包含生理学上可接受的无菌的水或 非水溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于重新构建无菌的可注射 的溶液或分散体的无菌粉末。合适的水和非水载体、稀释剂、溶剂或 媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油及类 似物)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯如油 酸乙酯。例如,通过使用诸如卵磷脂的包衣剂、在分散体的实例中通 过维持所需粒径和通过使用表面活性剂可以维持适当的流动性。

[0140] 一种具体的施用途径是口服,使用常规的日剂量方案,该方案可 根据待治疗的疾病状态的严重程度而调整。

[0141] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和粒剂。在这种固体剂型中,活性化合物与至少一种诸如柠檬酸钠或磷酸二钙 的惰性常规赋形剂(或载体)或以下物质掺混:(a) 填充剂或增充剂,例 如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b) 粘合剂,例如纤 维素衍生物、淀粉、藻酸盐(aligate)、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖 和阿拉伯树胶,(c) 润湿剂,例如甘油,(d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸 钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅 酸盐和碳酸钠,(e) 溶液阻滞剂,例如石蜡,(f) 吸收促进剂,例如季铵 盐化合物,(g) 湿润剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁及 类似物,(h) 吸附剂,例如,高岭土和膨润土,和(i) 润滑剂,例如,滑 石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙 二醇、十二烷基硫酸钠,或其混 合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0142] 如上所述的固体剂型可采用包衣和包壳制备,包衣和包壳例如肠 溶衣和其他本领域众所周知的其他包衣和包壳。它们可包含遮光剂, 并且还可具有以延迟方式在肠道的特定部分中释放一种或多种活性 化合物的组分。可使用的包埋的组合物的实例为聚合物 和蜡。所述活 性化合物还可以是以微胶囊的形式存在,如果合适,含有上述赋形剂 中的一种或多种。

[0143] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液、悬 浮 液、糖浆和酏剂。这种剂型例如通过以下方法制备:将式I的化合物 或其药学上可接受的盐以及任选的药物 佐剂溶解、分散等到以下物质 以形成溶液或悬浮液:载体,诸如例如水、盐水、含水右旋糖、甘油、乙醇及类似物;增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸 乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺;油, 特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘 油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯;或这些物质的混 合 物,及类似物。

[0144] 悬浮液除了活性化合物之外还可含有悬浮剂,例如,乙氧基异硬 脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨 润土、琼脂和黄蓍胶,或这些物质的混 合物,及类似物。

[0145] 用于直肠施用的组合物是,例如,栓剂,所述栓剂可通过将式I 的化合物与例如合 适的无刺激性的赋形剂或载体混合而制备,所述无 刺激性的赋形剂或载体在常温下是 固体但在体温下是液体,并因此在 合适的体腔中时融化而释放其中的活性组分,所述无刺激性的赋形剂 或载体例如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡。

[0146] 用于局部施用式I的化合物的剂型包括软膏剂、粉末剂、喷雾剂 和吸入剂。活性组分在无菌条件下与可能需要的生理学上可接受的载体和任何防腐剂、缓冲液或推进剂掺混。眼科制剂、眼膏、粉末和溶液也包括本公开内容的范围内。

[0147] 压缩气体可用来将式I的化合物以气溶胶形式分散。适于该目的 的惰性气体为氮气、二氧化碳等。

[0148] 通常,取决于期望的施用模式,药学上可接受的组合物将包含按重量计约1%至约99%的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及按重量计99%至1%的合适的药物赋形剂。在一个实例中,所述组合物 将具有按重量计在约5%和约75%之间的式I的化合物或其药学上可 接受的盐,余下的是合适的药物赋形剂。

[0149] 制备这种剂型的实际方法是本领域技术人员公知的或对本领域 技术人员将是明显的;例如,见Remington's Pharmaceutical Sciences(雷 明顿药物科学),第18版(Mack Publishing Company,Easton,Pa., 1990)。在任何情况下,待施用的组合物都含有治疗有效量的式I的 化合物或其药学上可接受的盐用于根据本公开内容的教导治疗疾病 状态。

[0150] 以治疗有效量施用本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐 或溶剂合物,所述治疗有效量将取决于多种因素而变化,所述因素包 括使用的特定化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用长度、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用模式和时间、排泄率、药物组合、特定疾病状态的严重性以及宿主正在经历的治疗。式I的化合物可以 约0.1至约1,000mg每天的剂量水平范围施用于患者。对于具有约 70千克体重的正常成年人,实例是剂量范围为约0.01至约100mg每 千克体重每天。但是可改变使用的特定剂量。例如,剂量可取决于多 种因素,包括患者的需要、被治疗的病症的严重性和使用的化合物的 药理学活性。确定用于特定患者的最佳剂量对本领域普通技术人员是 公知的。

[0151] 如果配制为固定剂量,这种组合产品使用在以上所述剂量范围内 的式I的化合物 以及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。当组 合配制不合适时,式I的化合物能够可选择地与已知的药学上可接受 的药剂顺次使用。

[0152] 一般合成

[0153] 本发明的化合物可通过以下描述的合成程序制备。这些程序仅示 例可合成式I的 化合物的一些方法,可以对这些程序进行多种修改。必要时,可使用常规技术对反应的起始物质和中间体进行分离和纯 化,所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。这样 的物质可使用常规方法表征,所述常规方法包括物理常数和光谱数 据。

[0154] 本公开内容还通过以下实施例示例,这些实施例不能理解为将本 公开内容的范围或精神限制为在这些实施例中描述的具体程序。

实施例

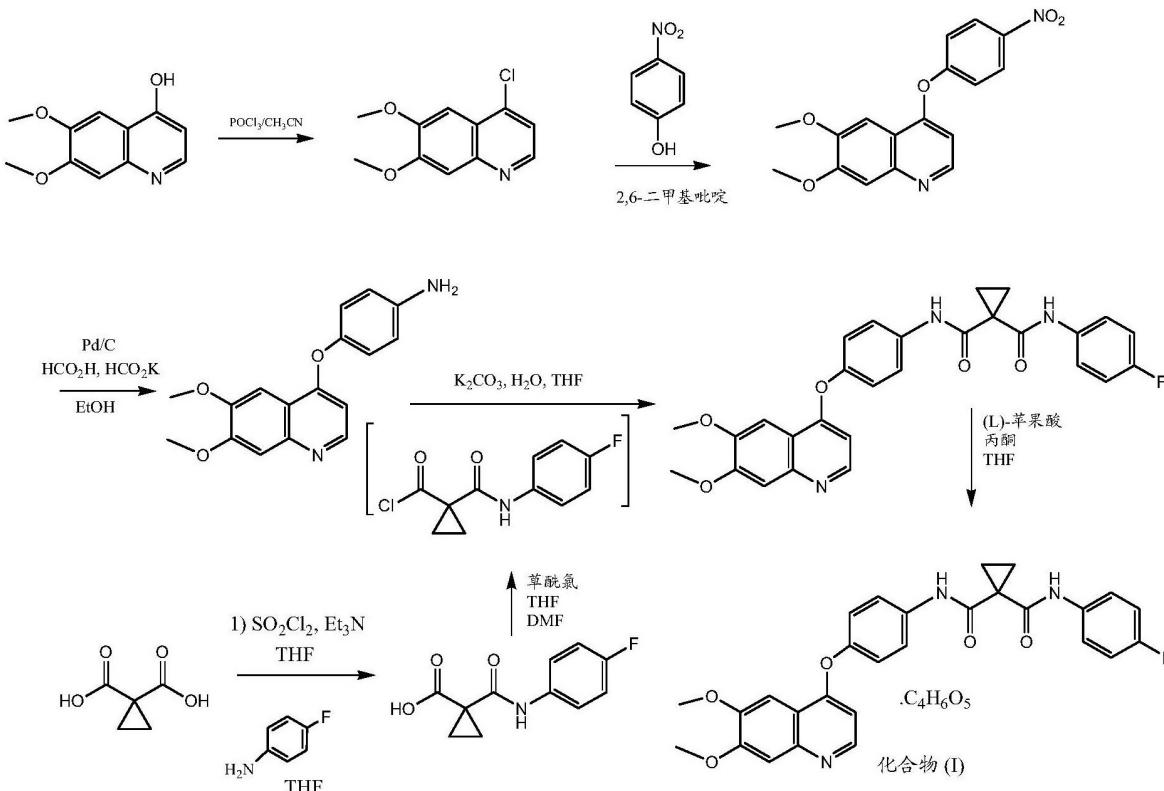
[0155] 实施例1A

[0156] N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺及其(L)-苹果酸盐的制备

[0157] 用于制备N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯 基)环丙烷-1,1-二羧酰胺及其(L)-苹果酸盐的合成路线描述于方案1:

[0158] 方案1

[0159]



[0160] 下面更加详细地描述了上面的过程。

[0161] 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉的制备

[0162] 将6,7-二甲氧基-喹啉-4-醇(10.0kg)和乙腈(64.0L)按顺序装入反应器。将所得混合物加热至约65℃,并加入三氯氧磷(POCl_3 ,50.0 kg)。加入 POCl_3 后,将反应混合物的温度升至约80℃。当剩余<2% 的起始材料(在过程高效液相色谱[HPLC]分析中)时,反应被确认完成(约9.0小时)。将反应混合物冷却至约10℃,然后在二氯甲烷(DCM, 238.0kg)、30% NH_4OH (135.0kg)和冰(440.0kg)的冰冷溶液中猝灭。将所得混合物升温至约14℃,并分离各相。有机相用水(40.0kg)洗涤,并通过真空蒸馏浓缩,除去溶剂(约190.0kg)。分批加入甲基叔丁基 醚(MTBE,50.0kg),并将混合物冷却至约10℃,期间结晶出产物。通过离心回收固体,用正庚烷(20.0kg)洗涤,在约40℃下干燥,以得到标题化合物(8.0kg)。

[0163] 6,7-二甲基-4-(4-硝基-苯氧基)-喹啉的制备

[0164] 将4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉(8.0kg)、4硝基苯酚(7.0kg)、4二甲 基氨基吡啶(0.9kg)和2,6二甲基吡啶(40.0kg)按顺序装入反应器。将 反应器内含物加热至约147℃。此时反应完成(如过程中HPLC分析确 定,剩余<5%的起始材料,约20小时),使反应器内含物冷却至25℃。加入甲醇(26.0kg),随后加入溶解于水(50.0kg)的碳酸钾(3.0kg)。将 反应器内含物搅拌约2小时。滤出所得固体沉淀,用水(67.0kg)洗涤, 并在25℃干燥约12小时,以得到标题化合物(4.0kg)。

[0165] 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的制备

[0166] 将含有甲酸钾(5.0kg)、甲酸(3.0kg)和水(16.0kg)的溶液加入到已 加热至约60℃的6,7-二甲氧基-4-(4-硝基-苯氧基)-喹啉(4.0kg)、10%钯碳(50%水湿重,0.4kg)在 四氢呋喃(40.0kg)中的混合物。进行 加入,使得反应混合物的温度仍然为约60℃。当使用

过程中HPLC 分析测定,确定反应完成(剩余<2%的起始材料,通常15小时),滤出 反应器内含物。通过在约35℃真空蒸馏浓缩滤液至其原始体积的一 半,这引起产物沉淀。产物通过过滤回收,用水(12.0kg)洗涤,并在 真空在约50℃下干燥,以得到标题化合物(3.0kg)。

[0167] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷羧酸的制备

[0168] 将三乙胺(8.0kg)以以下速率加入到冷却(约4℃)的商购的环丙烷 -1,1-二羧酸(21,10.0kg)的THF(63.0kg)溶液中,该速率使得批量温 度不超过10℃。将溶液搅拌约30分钟,然后加入亚硫酰氯(9.0kg), 保持批量温度低于10℃。当添加完成时,以以下速率加入4-氟苯胺 (9.0kg)的THF(25.0kg)溶液,该速率使得批量温度不超过10℃。将 混合物搅拌约4小时,然后用乙酸异丙酯(87.0kg)稀释。该溶液用氢 氧化钠水溶液(2.0kg溶解于50.0L水)、水(40.0L)和氯化钠水溶液 (10.0kg溶解于40.0L水)按顺序洗涤。通过真空蒸馏浓缩有机溶液, 随后加入庚烷,这引起固体沉淀。通过离心回收固体,然后在约35℃ 和真空下干燥,以得到标题化合物(10.0kg)。

[0169] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷碳酸酰氯的制备

[0170] 将草酰氯(1.0kg)以以下速率加入到1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环 丙烷羧酸(2.0kg)在THF(11kg)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF;0.02kg) 的混合物中的溶液中,该速率使得批量温度不超过30℃。将该溶液 不经进一步处理而用于下一步骤。

[0171] N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺的制备

[0172] 将来自以上步骤的含有1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷碳酸酰氯 的溶液以以下速率加入到4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(3.0 kg) 和碳酸钾(4.0kg) 在THF (27.0kg) 和水(13.0kg)的混合物中,该速率 使得批量温度不超过30℃。当反应完成时(通常在10分钟内),加入 水(74.0kg)。将混合物在15-30℃搅拌约10小时,这引起产物沉淀。产物通过过滤回收,用预制的THF(11.0kg) 和水(24.0kg)的溶液洗涤, 并在约65℃在真空下干燥约12小时,以得到标题化合物(游离碱,5.0 kg)。¹H NMR (400MHz,d₆-DMSO) :δ10.2 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.0 (d, 6H), 1.5 (s, 4H) .LC/MS: M+H=502.

[0173] N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺(L) 苹果酸盐的制备

[0174] 将L-苹果酸(2.0kg)的水(2.0kg)溶液加入到环丙烷-1,1-二羧酸 [4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺游 离碱(15,5.0kg)的乙醇溶液,保持约25℃的批量温度。然后加入碳 (0.5kg) 和巯基二氧化硅(thiol silica,0.1kg),将所得混合物加热至约 78℃,此时加入水(6.0kg)。然后,过滤反应混合物,随后加入异丙 醇(38.0kg),并使之冷却至约25℃。产物通过过滤收集,并用异丙醇 (20.0kg)洗涤,并在约65 ℃干燥以得到标题化合物(5.0kg)。

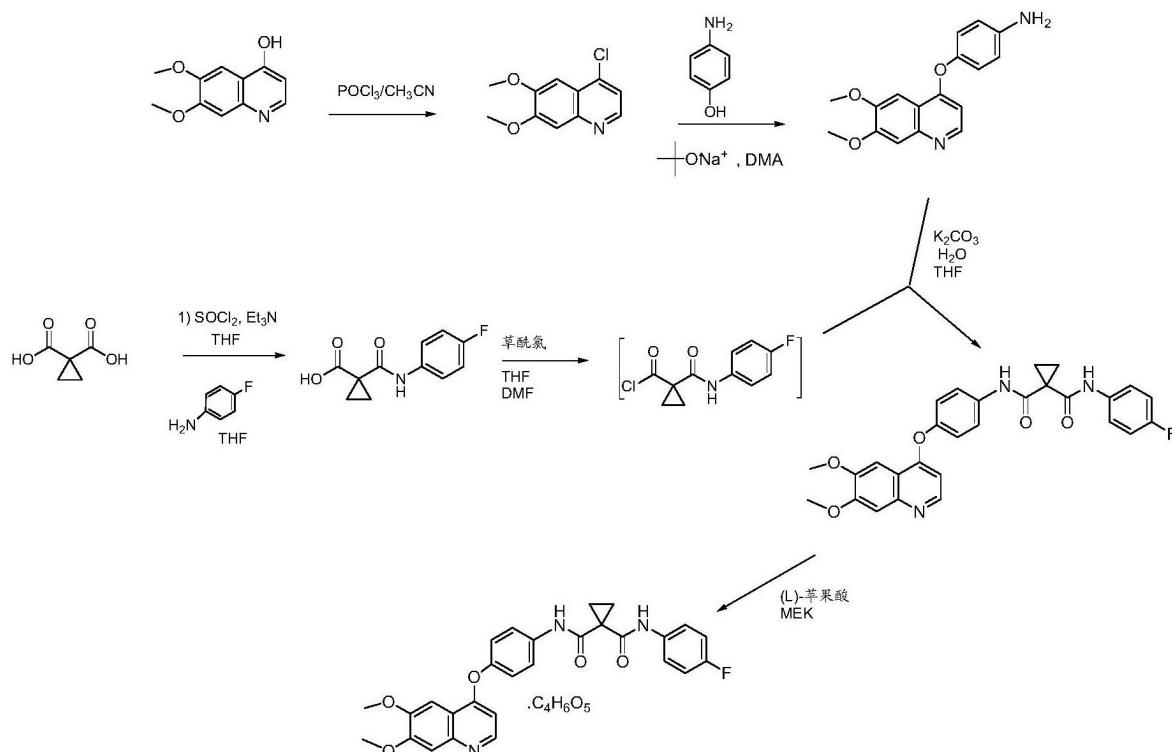
[0175] 实施例1B

[0176] N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺及其(L)-苹果酸盐的制备

[0177] 用于制备N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯 基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺及其(L)-苹果酸盐的另一合成路线描述于方 案2:

[0178] 方案2

[0179]



[0180] 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉的制备

[0181] 将6,7-二甲氧基-喹啉-4-醇(47.0kg)和乙腈(318.8kg)按顺序装入反应器。将所得混合物加热至约60℃,并加入三氯氧磷(POCl_3 , 130.6kg)。此后加入 POCl_3 ,并将反应混合物的温度升至约77℃。当剩余<3%的起始材料(过程中高效液相色谱[HPLC]分析)时,反应被认为完成(约13小时)。将反应混合物冷却至约2-7℃,然后在二氯甲烷(DCM, 482.8kg)、26% NH_4OH (251.3kg)和水(900L)的冷却溶液中猝灭。将所得混合物升温至约20-25℃,并分离各相。有机相通过AW hyflo super-cel NF(Celite; 5.4kg)的床过滤,并且滤床用DCM(118.9kg)洗涤。合并的有机相用盐水(282.9kg)洗涤,并与水(120L)混合。分离各相,并且有机相通过真空蒸馏浓缩,除去溶剂(约95L剩余体积)。将DCM(686.5kg)装入含有有机相的反应器,并通过真空蒸馏浓缩,除去溶剂(约95L剩余体积)。然后,装入甲基叔丁基醚(MTBE, 226.0 kg),并将混合物的温度调节至-20至-25℃,并保持2.5小时,产生固体沉淀,然后将其过滤,并用正庚烷(92.0kg)洗涤,并在滤器上在约25℃在氮气下干燥,以得到标题化合物(35.6kg)。

[0182] 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的制备

[0183] 将溶解于N,N-二甲基乙酰胺(DMA, 184.3kg)的4-氨基苯酚(24.4 kg)装入20-25℃的含有4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(35.3kg)、叔丁醇钠(21.4kg)和DMA(167.2kg)的反应器中。然后,将该混合物加热至100-105℃,持续约13小时。如使用过程中HPLC分析所测定(剩余<2%的起始材料),反应被认为完成之后,将反应器内含物在15至20℃下冷却,并以维持15至30℃温度的速率装入水(预冷,2至7℃,587 L)。过滤所得固体沉淀,用水(47L)和DMA(89.1kg)的混合物洗涤,最后用水(214L)洗涤。然后,滤饼在约25℃在滤器上干燥,以产生粗制4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(59.4kg湿重,41.6kg干燥,基于LOD计算)。

将粗制4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺在四氢呋喃(THF, 211.4kg)和DMA(108.8kg)的混合物中回流约1h, 然后冷却至0-5℃, 并放置约1h, 之后过滤固体, 用THF(147.6kg)洗涤, 并在滤器上, 在真空下在约25℃下干燥, 以产生4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(34.0kg)。

[0184] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷羧酸的制备

[0185] 将三乙胺(19.5kg)加入到以下速率冷却的(约5℃)环丙烷-1,1-二羧酸(24.7kg)的THF(89.6kg)溶液中, 该速率使得批量温度不超过5℃。将溶液搅拌约1.3h, 然后加入亚硫酰氯(23.1kg), 保持批量温度低于10℃。当加入完成后, 将溶液搅拌约4h, 保持温度低于10℃。然后, 以以下速率加入4-氟苯胺(18.0kg)的THF(33.1kg)溶液, 该速率使得批量温度不超过10℃。将混合物搅拌约10小时, 之后反应被认为完成。然后, 反应混合物用乙酸异丙酯(218.1kg)稀释。该溶液用水(415L)进一步稀释的氢氧化钠水溶液(10.4kg, 50%溶解于119L水), 然后是水(100L), 最后是氯化钠水溶液(20.0kg溶解于100L水)按顺序洗涤。有机溶液在低于40℃下通过真空蒸馏浓缩(100L剩余体积), 之后加入正庚烷(171.4kg), 这引起固体沉淀。固体通过过滤回收, 并用正庚烷(102.4kg)洗涤, 产生湿粗品1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷羧酸(29.0kg)。将粗制1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷羧酸在约25℃下溶解于甲醇(139.7kg), 之后加入水(320L), 产生浆状物, 其通过过滤回收, 用水(20L)和正庚烷(103.1kg)按顺序洗涤, 然后在滤器上在约25℃和氮气下干燥, 以得到标题化合物(25.4kg)。

[0186] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷碳酸酰氯的制备

[0187] 将草酰氯(12.6kg)以以下速率加入到1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷羧酸(22.8kg)在THF(96.1kg)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF; 0.23kg)的混合物中的溶液, 该速率使得批量温度不超过25℃。将该溶液不经进一步处理而用于下一步骤。

[0188] 环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺的制备

[0189] 将来自以上步骤的含有1-(4-氟-苯基氨基甲酰)-环丙烷碳酸酰氯的溶液以以下速率加入到化合物4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(23.5kg)和碳酸钾(31.9kg)在THF(245.7kg)和水(116L)的混合物中, 该速率使得批量温度不超过30℃。当反应完成时(通常在约20分钟内), 加入水(653L)。将混合物在20-25℃搅拌约10小时, 这引起产物沉淀。产物通过过滤回收, 用预制的THF(68.6kg)和水(256L)的溶液洗涤, 并首先在约25℃在氮气下在滤器上干燥, 然后在约45℃在真空下干燥, 以得到标题化合物(41.0kg, 38.1kg, 基于LOD计算)。

[0190] 环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺(L)苹果酸盐

[0191] 将环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺(1-5; 13.3kg)、L-苹果酸(4.96kg)、甲乙酮(MEK; 188.6kg)和水(37.3kg)装入反应器, 并将混合物加热至回流(约74℃), 持续约2h。将反应器温度降低至50至55℃, 并过滤反应器内含物。上文描述的这些连续步骤以相似量的1-5(13.3kg) L-苹果酸(4.96kg)、MEK(198.6kg)和水(37.2kg)开始, 再重复两次。合并的滤液在大气压力下使用MEK(1133.2kg)在约74℃下共沸干燥(剩余体积约711L; KF<0.5% w/w)。将反应器内含物的温

度降至20至25℃，并保持约4小时，产生固体沉淀，将该固体沉淀过滤，用MEK(448kg)洗涤，并在真空和50℃下干燥，以得到标题化合物(45.5kg)。

[0192] 实施例2

[0193] 同步阶段期间向患者施用化合物N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺

[0194] 实施例2A:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ，而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时，TMZ是以5、20、100、250、140和180 mg的剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。在另一个实施方案中，TMZ的起始剂量是75mg/m²/天，且同步RT持续6周。为了本专利申请的目的，术语“m”指以平方米测量的患者的体表面积。患者接受由分次的病灶放射组成的RT，其使用每日1.8-2Gy/次，5天/周持续6-7周，总剂量高至60Gy来施用。

[0195] 实施例2B:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ，而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时，TMZ是以5mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT，其使用每日1.8-2Gy/次，5天/周持续6-7周，总剂量高至60Gy来施用。

[0196] 实施例2C:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ，而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时，TMZ是以5mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT，其使用每日1.8-2Gy/次，5天/周持续6-7周，总剂量高至60Gy来施用。

[0197] 实施例2D:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ，而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,

1-二羧酰胺作为以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以5mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0198] 实施例2E:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以5mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0199] 实施例2F:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以20mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0200] 实施例2G:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以20mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0201] 实施例2H:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以20mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总

剂量高至60Gy来施用。

[0202] 实施例2I:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的 休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以20mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0203] 实施例2J:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以100mg剂量(其可以是胶囊或片 剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶 段。当给予TMZ时, TMZ是以20mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供 应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次, 5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0204] 实施例2K:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供 应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5 天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0205] 实施例2L:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供 应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5 天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0206] 实施例2M:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始 时启动。具有MGMT启动子突变的一些

患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0207] 实施例2N:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0208] 实施例20:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0209] 实施例2P:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以140mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0210] 实施例2Q:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,

1-二羧酰胺作为以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以140mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT, 其使用每日1.8-2Gy/次, 5 天/周持续6-7周, 总剂量高至60Gy来施用。

[0211] 实施例2R:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动 子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以140mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT, 其使用每日1.8-2Gy/次, 5 天/周持续6-7周, 总剂量高至60Gy来施用。

[0212] 实施例2S:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动 子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶 囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的 休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以140mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT, 其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周, 总剂量高至60Gy来施用。

[0213] 实施例2T:(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯 基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启 动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子 是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以100mg剂量(其可以是胶囊或片 剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶 段。当给予TMZ时, TMZ是以140mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT, 其使用每日1.8-2Gy/ 次,5天/周持续6-7周, 总剂量高至60Gy来施用。

[0214] 实施例2U:N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟 苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动 子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{[6,7-双(甲 氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4- 氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时, TMZ是以180mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT, 其使用每日1.8-2Gy/次, 5 天/周持续6-7周, 总

剂量高至60Gy来施用。

[0215] 实施例2V:N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲 氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4- 氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以180mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5 天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0216] 实施例2W:N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲 氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4- 氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以180mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5 天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0217] 实施例2X:N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲 氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4- 氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的 休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以180mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。。

[0218] 实施例2Y:N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲 氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与 RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4- 氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以100mg剂量(其可以是胶囊或片 剂) 供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶 段。当给予TMZ时,TMZ是以180mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/ 次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0219] 实施例2Z:N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时 启动。具有MGMT启动子突变的一些

患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0220] 实施例2AA:N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0221] 实施例2AB:N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2 Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0222] 实施例2AC:N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0223] 实施例2AD:N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺在RT和TMZ的6-7周的同步阶段开始时启动。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙

烷-1,1-二羧酰胺作为以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。同步阶段之后是将持续约4周的休息阶段。当给予TMZ时,TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应。患者接受由分次的病灶放射组成的RT,其使用每日1.8-2Gy/次,5天/周持续6-7周,总剂量高至60Gy来施用。

[0224] 实施例3

[0225] 同步阶段期间向患者施用化合物N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺。

[0226] 实施例3A:以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺(其可以是胶囊或片剂)。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时,TMZ是以5、20、100、250、140、180和200mg剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。在另一个实施方案中,TMZ以200mg/m²/天,供给连续5天,并且每28天重复一次的量施用。为了本公开内容的目的,术语m²指以平方米测量的患者的体表面积。实施例3A的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0227] 实施例3B:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时,TMZ是以5mg剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3B的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0228] 实施例3C:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时,TMZ是以5mg剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3C的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0229] 实施例3D:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时TMZ是以5mg剂量 (其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3D的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、 2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、 2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0230] 实施例3E:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以5mg剂 量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3E的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、 2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、 2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0231] 实施例3F:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以20mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3F的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、 2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、 2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0232] 实施例3G:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以20mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3G的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、 2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、 2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和82AD中的 任何一个的同步

阶段组合。

[0233] 实施例3H:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以20mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3H的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、 2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、 2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0234] 实施例3I:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以20mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3I的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、 2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、 2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0235] 实施例3J:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以100mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3J的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、 2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、 2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0236] 实施例3K:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以100mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3K的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、 2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、

2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0237] 实施例3L:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{[6,7- 双(甲氧基) 嘧咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以100mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3L的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0238] 实施例3M:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用 N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷 -1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的 MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受 N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1- 二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100 mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ 时, TMZ是以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3M的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0239] 实施例3N:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{[6,7- 双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以140mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3N的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0240] 实施例3O:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{[6,7- 双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基) 嘙咻-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以140mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次

来供应。实施例30的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0241] 实施例3P:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以140mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3P的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0242] 实施例3Q:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以140mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3Q的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0243] 实施例3R:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以180mg 剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3R的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0244] 实施例3S:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给

予TMZ时, TMZ是以180mg 剂量(其可以是胶囊或片剂), 供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3S的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0245] 实施例3T:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{{[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{{[6, 7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1, 1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以180mg 剂量(其可以是胶囊或片剂), 供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3T的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0246] 实施例3U:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{{[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{{[6, 7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1, 1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以180mg 剂量(其可以是胶囊或片剂), 供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3U的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0247] 实施例3V:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{{[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{{[6, 7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1, 1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以200 mg/m²/天的剂量供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施 例3V的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步 阶段组合。

[0248] 实施例3W:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4-{{[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4-{{[6, 7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4-{{[6,7-双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基}-N'-(4-氟 苯基) 环丙烷-1, 1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给

予TMZ时, TMZ是以 200 mg/m^2 /天的剂量供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3W的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0249] 实施例3X:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以 200 mg/m^2 /天的剂量供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3X的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步 阶段组合。

[0250] 实施例3Y:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以 200 mg/m^2 /天的剂量供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3Y的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步 阶段组合。

[0251] 实施例3Z:以25mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的MGMT启动子是未 甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT 组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100mg剂量(其可以是胶囊 或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时, TMZ是以250mg 剂量(其可以是胶囊或片剂), 供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3Z的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、2O、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任 何一个的同步阶段组合。

[0252] 实施例3AA:以50mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用 N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷 -1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的 MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ, 而是接受 N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1- 二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4- {[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100 mg剂量(其可以是胶囊或片剂) 供应的单一口服剂施用。当给予TMZ 时, TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂), 供给连续5天, 并且每28天重复一次来供应。实施例3AA的维持阶段可与实施例 2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、

2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

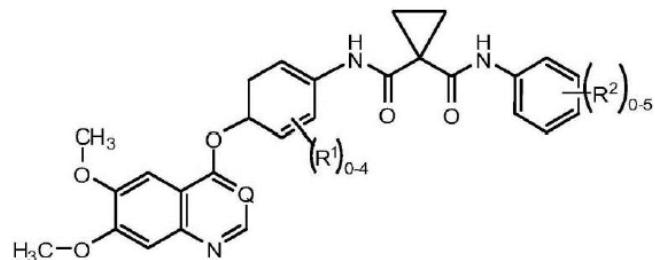
[0253] 实施例3AB:以75mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用 N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的 MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受 N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100 mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时,TMZ是以200mg/m²/天的剂量供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3AB的维持阶段可与实施例2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0254] 实施例3AC:以100mg剂量(其可以是胶囊或片剂)施用 N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺。具有MGMT启动子突变的一些患者(其中突变的 MGMT启动子是未甲基化的启动子)可以不接受TMZ,而是接受 N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为与RT组合的单一剂。N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺作为以25mg和100 mg剂量(其可以是胶囊或片剂)供应的单一口服剂施用。当给予TMZ时,TMZ是以250mg剂量(其可以是胶囊或片剂),供给连续5天,并且每28天重复一次来供应。实施例3AC的维持阶段可与实施例 2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2H、2I、2J、2K、2L、2M、2N、20、2P、2Q、2R、2S、2T、2U、2V、2W、2X、2Y、2Z、2AA、2AB、2AC和2AD中的任何一个的同步阶段组合。

[0255] 为了清楚和理解的目的,以上公开内容已经通过说明和示例在一些细节上进行描述。已经参考多种具体和优选的实施方案和技术来描述本发明。然而,应理解,可进行许多变化和改良,同时仍然在本发明的精神和范围内。对本领域技术人员明显的是,在所附权利要求的 范围内实施改变和改良。因此,应理解,以上描述旨在示例性的,而 不是限制性的。因此,本发明的范围不应参照以上描述来确定,而应 该参照以下所附权利要求以及这些权利要求赋予的等同方案的全部 范围来确定。

Abstract

Methods of treating cancer by administering a compound of Formula (I), (Formula I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in combination with other cancer treatments are described, wherein R¹ is halo; R² is halo; and Q is CH or N.



I