



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069509 B

(45) 授权公告日 2020.10.16

(21) 申请号 201780014430.0

(72) 发明人 马克·阿尔贝特拉

(22) 申请日 2017.02.28

安德斯·埃内罗特

(65) 同一申请的已公布的文献号

比约恩·克拉松

申请公布号 CN 109069509 A

弗雷德里克·厄贝里 约翰·奥德

(43) 申请公布日 2018.12.21

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(30) 优先权数据

代理人 郑斌 尹玉峰

1650274-2 2016.03.02 SE

(51) Int.CI.

1651204-8 2016.09.08 SE

A61K 31/513 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4412 (2006.01)

2018.08.30

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/SE2017/050186 2017.02.28

WO 2015081133 A2, 2015.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2015081297 A1, 2015.06.04

W02017/151044 EN 2017.09.08

WO 0230922 A2, 2002.04.18

(73) 专利权人 麦迪维尔股份公司

WO 2005009961 A2, 2005.02.03

地址 瑞典胡丁厄

审查员 卢立明

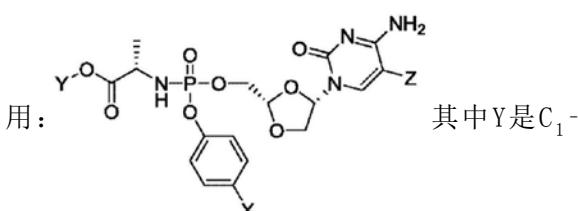
权利要求书2页 说明书22页 附图10页

(54) 发明名称

索拉非尼或瑞戈非尼与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的组合治疗

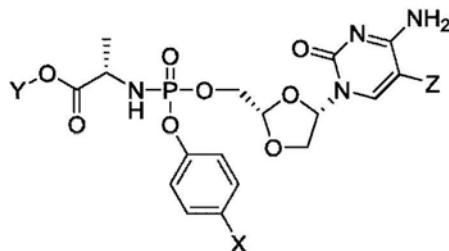
(57) 摘要

索拉非尼或瑞戈非尼与具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或其可药用盐的组合治疗在肝癌或肝转移的治疗中显示出出乎意料的效果



C₈直链或支链烷基，X是H、卤素、C₃-C₄环烷基或C₁-C₄烷基，并且Z是H或氟。

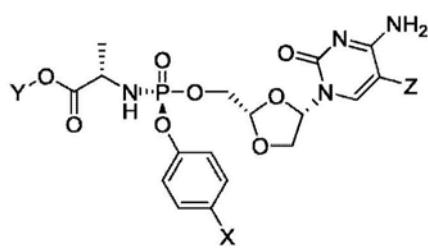
1. 靶向治疗剂与具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或其可药用盐的组合在制造用于治疗肝癌或肝转移之药物中的用途,所述靶向治疗剂选自索拉非尼和瑞戈非尼:



其中Y是C₁-C₈直链或支链烷基,X是H、卤素、C₃-C₄环烷基或C₁-C₄烷基,并且Z是H或氟。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述靶向治疗剂是索拉非尼。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药具有以下立体化学:



。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中Z是H。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中:

- a) X是H,Y是2-丙基戊基并且Z是H;
- b) X是H,Y是(S)-戊-2-基并且Z是H;
- c) X是Br,Y是(S)-戊-2-基并且Z是H;
- d) X是H,Y是(R)-仲丁基并且Z是H;
- e) X是H,Y是2-乙基丁基并且Z是H;
- f) X是环丙基,Y是(S)-戊-2-基并且Z是H;或
- g) X是叔丁基,Y是(S)-戊-2-基并且Z是H。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述索拉非尼和所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药配制成各自在相同天以每日一次、每日两次或每日三次每日施用。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述索拉非尼和所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药配制成以共同的经口施用剂量单位共递送。

8. 根据权利要求6所述的用途,其中索拉非尼和所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药配制以分开的经口施用剂量单位施用。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述索拉非尼的剂量单位和所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的剂量单位在任何给定天间隔至少6小时施用。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述索拉非尼和所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药配制成交替地以1至28天的单一疗法治疗周期施用,任选地穿插1至28天的无治疗周期。

11. 权利要求10所述的用途,其中治疗以索拉非尼周期开始。

12. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述肝癌是HCC或肝内胆管癌。
13. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述肝转移来源于结直肠癌。
14. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述肝转移来源于乳腺癌、食管癌、肺癌、黑素瘤、胰腺癌或胃癌。

索拉非尼或瑞戈非尼与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的组合治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及用于癌症的组合治疗,更具体地,涉及用于肝癌和肝转移的索拉非尼(sorafenib)-曲沙他滨氨基磷酸酯前药(troxacitabine phosphoramidate prodrug)组合治疗和瑞戈非尼(regorafenib)-曲沙他滨氨基磷酸酯前药组合治疗。

背景技术

[0002] 肝癌是起源于肝的癌症。原发性肝癌是全球第五大最常被诊断出的癌症,也是癌症死亡的第二大原因。肝癌是在肝表面或肝内生长的恶性肿瘤。其由肝本身或由肝内的结构(包括血管或胆管)形成。

[0003] 肝癌的主要原因是乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的病毒感染。癌症通常继发于由这些病毒引起的肝硬化而形成。出于这个原因,在这些病毒流行的地方,包括东亚和撒哈拉以南非洲地区,肝癌发病率最高。肝癌不应与肝转移(也称为继发性肝癌)相混淆,后者是起源于身体其他部位的器官并迁移到肝的癌症。

[0004] 占所有原发性肝癌的约75%的最常见的肝癌是肝细胞癌(HCC)。HCC是由变为恶性的肝细胞(称为hepatocyte)形成的癌症。由肝细胞形成的另一种癌症是肝母细胞瘤,其由未成熟的肝细胞特异性形成。这是一种罕见的恶性肿瘤,主要在儿童中发生,占儿童中所有癌症的约1%,占15岁以下所有原发性肝癌的79%。

[0005] 肝癌也可以由肝内的其他结构如胆管、血管和免疫细胞形成。胆管的癌症(胆管癌和胆管细胞囊腺癌)占原发性肝癌的约6%。还存在由HCC和胆管癌两者组成的HCC的变体类型。肝血管的肿瘤包括血管肉瘤和血管内皮瘤。胚胎肉瘤和纤维肉瘤由被称为间充质的结缔组织类型产生。由肝内肌肉产生的癌症是平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤。其他不太常见的肝癌包括癌肉瘤、畸胎瘤、卵黄囊肿瘤、类癌瘤和淋巴瘤。淋巴瘤通常具有对肝的弥漫性浸润,但在极少数情况下也可能形成肝肿块。

[0006] 手术切除通常是非肝硬化肝的治疗选择。硬化肝切除可能提高肝功能衰竭等并发症的风险。切除后的5年存活率在过去几十年已经极大改善,并且现在可以超过50%。由于初始肿瘤的扩散或新肿瘤的形成,切除后的复发率超过70%。在可以耐受肝移植治疗形式并且肿瘤符合特定标准(例如米兰标准)的HCC的病例中也可以使用肝移植。由于癌症通常在晚期检测到,因此不到30-40%的患有HCC的个体适合手术和移植。此外,HCC可能在肝移植的等待时间内进展,其可能最终阻止移植。

[0007] 经皮消融是唯一可以提供治愈的非手术治疗。存在许多形式的经皮消融,包括将化学物质注入肝内(乙醇或乙酸),或者使用射频消融术、微波、激光或冷冻治疗产生极端温度。其中,射频消融术在HCC中具有最好的声誉之一,但局限性包括分别由于发热和热同步效应而无法治疗靠近其他器官和血管的肿瘤。

[0008] 全身化学治疗通常不用在HCC中,但是局部化学治疗可用在被称为经动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization,TACE)的程序中。在该程序中,施用细胞毒性药物

如多柔比星或顺铂与碘油 (lipiodol) , 并且通过明胶海绵或其他颗粒阻断供应肝的动脉。由于大多数全身药物在治疗HCC中无效,因此对参与肝癌产生的分子途径的研究产生了索拉非尼,其是一种在某些情况下阻止细胞增殖和血细胞生长的靶向治疗药物。在进一步的研究中,产生了索拉非尼的氟类似物瑞戈非尼。瑞戈非尼是一种靶向治疗药物,其是阻断促进细胞分裂之重要途径的经口受体酪氨酸激酶抑制剂。

[0009] 由于肝不耐受辐射,因此辐射治疗通常不用在HCC中。即使现代技术提供了对肝的特定区域的良好的靶向辐射,但对周围肝组织的附带损害也是一个问题,强调了需要更好的“肝保留 (liver sparing)”方案。放射治疗加上化学栓塞、局部化学治疗、全身化学治疗或靶向治疗药物的双重治疗可能表现出超过单独放射治疗的益处。

[0010] 索拉非尼 (作为NEXAVAR®销售) 是FDA批准的用于晚期原发性肝癌患者的药物。其是与多种细胞内和细胞表面激酶 (包括Raf/Mek/Erk途径) 相互作用的小分子。通过抑制这些激酶,抑制了涉及细胞增殖和血管生成的遗传转录,其中有趣的观察结果是,由于治疗降低了对肿瘤的血液供应,因此实体瘤组织中的缺氧可能提高。

[0011] 然而,即使开发了诸如索拉非尼的药物,但由于其有限的效力和严重的毒性,目前用于肝癌的治疗选择依然不足。

[0012] 瑞戈非尼 (作为STIVARGA®销售) 是FDA批准药物,其用于标准治疗失败的转移性结直肠癌患者,以及患有不能手术切除的晚期胃肠道间质瘤 (GIST) 并且对针对该疾病的其他FDA批准的治疗不再响应的患者。作为具有在索拉非尼治疗后进展的肝癌患者的二线药物,瑞戈非尼在II期临床试验中也显示出在进展时间 (TTP) 和总存活 (OS) 方面的阳性结果。

[0013] 曲沙他滨 (β -L-二氧戊环胞昔) 是具有非天然L-构型的细胞毒性脱氧胞昔类似物,其在体外和体内已显示出对实体和造血系统恶性肿瘤两者的广泛活性。特别地,已经观察到针对人癌细胞系以及肝细胞、前列腺和肾来源的异种移植植物的显著活性 (Cancer Res., 55, 3008-3011, 1995)。曲沙他滨治疗已经显示出引起通常负责核昔的第一个磷酸化步骤的激酶脱氧胞昔激酶 (deoxycytidine kinase, dCK) 的抗性突变,从而导致没有或非常低水平的曲沙他滨单磷酸酯/盐。

[0014] 曲沙他滨于2008年进入急性髓性白血病适应症的III期临床试验,但没有进行到登记。停止的曲沙他滨II期临床试验包括乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、黑素瘤、NSCLC、肾肿瘤、前列腺肿瘤和卵巢肿瘤。曲沙他滨通常作为静脉内输注施用,因此不论癌症部位如何,使许多组织暴露于药物。认为已经放弃了曲沙他滨的临床开发。

发明内容

[0015] 本发明至少部分地基于以下发现:索拉非尼与曲沙他滨的特定氨基磷酸酯前药的某些组合在抑制肝癌细胞和阻止肝癌细胞的增殖方面特别有效。本发现可以描述为在肝癌 (例如HCC) 区域内索拉非尼与曲沙他滨的这些氨基磷酸酯前药的特异性的协同作用或大于加合作用。我们假设这种有益的相互作用甚至可以扩展到肝转移的治疗。

[0016] 不希望受到理论的束缚,我们进一步假设,由于索拉非尼产生的肝组织中的局部缺氧可以增强曲沙他滨前药向其细胞毒性三磷酸酯的代谢活化,因此索拉非尼与曲沙他滨的特定氨基磷酸酯前药的组合之出乎意料显著的抗致癌活性可能会进一步增强。

[0017] 本发明的另一个方面至少部分地基于以下发现：瑞戈非尼与曲沙他滨的特定氨基磷酸酯前药的某些组合在抑制肝癌细胞和阻止肝癌细胞的增殖方面特别有效。本发现可以描述为在肝癌(例如HCC)区域内瑞戈非尼与曲沙他滨的这些氨基磷酸酯前药的特异性的协同作用或大于加合作用。我们假设这种有益的相互作用甚至可以扩展到肝转移的治疗。

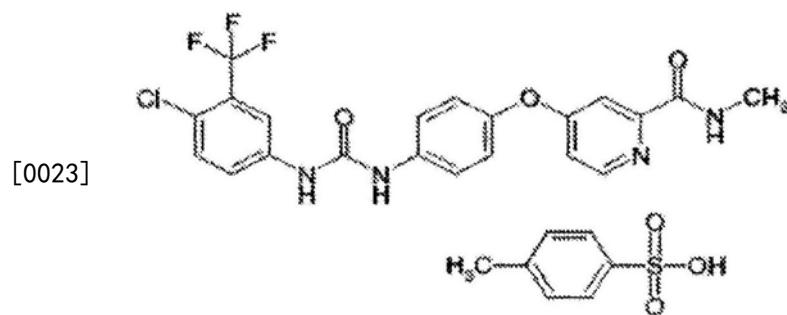
[0018] 不希望受到理论的束缚，我们进一步假设，由于瑞戈非尼产生的肝组织中的局部缺氧可以增强曲沙他滨前药向其细胞毒性三磷酸酯的代谢活化，因此瑞戈非尼与曲沙他滨的特定氨基磷酸酯前药的组合之出乎意料显著的抗致癌活性可能会进一步增强。

[0019] 因此，本发明提供了用于治疗肝癌和肝转移的方法和组合物，其中将如本文所限定的索拉非尼与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药组合施用至人或哺乳动物个体。

[0020] 此外，本发明提供了用于治疗肝癌和肝转移的方法和组合物，其中将如本文所限定的瑞戈非尼与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药组合施用至人或哺乳动物个体。

[0021] 索拉非尼

[0022] 本发明在多个方面和实施方案中包括索拉非尼(即甲苯磺酸索拉非尼以及索拉非尼的其他可药用形式、盐和酯)的用途。索拉非尼可以作为NEXAVAR®(其为索拉非尼的甲苯磺酸盐)商购。甲苯磺酸索拉非尼的化学名称为4-(4-{3-[4-氯-3(三氟甲基)苯基]脲基}苯氧基)N-甲基吡啶-2-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐，其结构式为：



[0024] 甲苯磺酸索拉非尼是白色至淡黄色或褐色固体，分子式为C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃ × C₇H₈O₃S，分子量为637.0g/mol。甲苯磺酸索拉非尼几乎不溶于水介质，微溶于乙醇，可溶于PEG 400。索拉非尼还在美国专利No. 7,235,576、7,235,576、7,897,623和8,124,630中描述。

[0025] 索拉非尼的剂量和施用被批准为在没有食物的情况下每日两次经口400mg(2片)。然而，可能需要治疗中断和/或剂量降低来管理怀疑的药物不良反应。在这种情况下，剂量可以降低到每日一次400mg或降低到每隔一日400mg(参见例如the FDA label for NEXAVAR® tablets, oral, Initial U.S. Approval:2005)。普通技术人员将理解，索拉非尼剂量和施用可以遵循医学上批准的指南，以及对于这样的指南的医学上接受的偏差或改变。关于索拉非尼给药和施用的进一步描述和细节在以下组合化学治疗部分中提供。

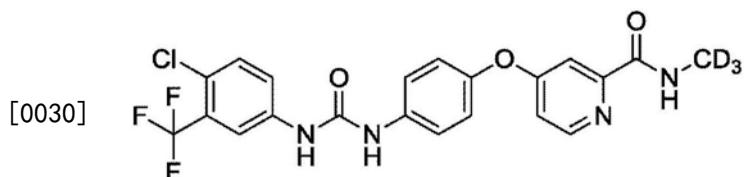
[0026] 本发明还包括其中一个或更多个原子被该/这些原子的同位素(即具有相同原子序数但原子质量与通常天然存在的原子不同的原子)替代的化合物。可以引入本发明化合物的同位素的实例包括但不限于以下原子的同位素：氢，例如²H和³H(还分别表示为D(氘)和T(氚))；碳，例如¹¹C、¹³C和¹⁴C；氮，例如¹³N和¹⁵N；氧，例如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O；磷，例和³¹P和³²P；氟，例如¹⁸F；氯，例如³⁶Cl；和溴，例如⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br和⁸²Br。同位素标记的化合物包括例如其中存在放射性同位素如³H和¹⁴C的那些化合物，或其中存在非放射性同位素如²H和¹³C的那些化合

物。

[0027] 包含在含同位素化合物中的同位素的选择将取决于该化合物的具体应用。例如，对于药物或底物组织分布测定或在代谢研究中，其中引入如³H或¹⁴C的放射性同位素的化合物通常是最有用的。对于放射成像应用，例如正电子发射断层摄影术(positron emission tomography, PET)，正电子发射同位素如¹¹C、¹⁸F、¹³N或¹⁵O将是有用的。引入较重的同位素如氘(即²H)可以向本发明的化合物提供来源于更高的代谢稳定性的某些治疗优势，其可能引起例如化合物的体内半衰期延长，所需剂量降低或治疗指数改善。

[0028] 通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或与在本文方案和/或实施例中描述的那些方法类似的方法，通过使用合适的同位素标记的试剂或起始材料代替相应的非同位素标记的试剂或起始材料来制备式I或式I的任何亚组的同位素标记的化合物。

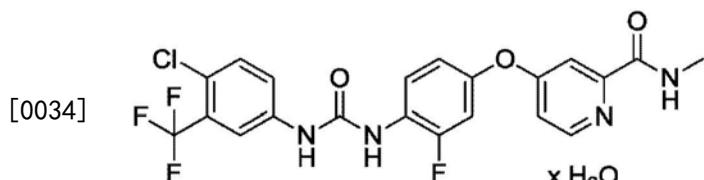
[0029] 在一个实施方案中，本发明包括氘代ω二苯基脲或其盐，更具体地涉及多纳非尼(donafenib)——4-(4-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)-N-1',1',1'-三氘甲基吡啶酰胺或其盐，即具有以下结构式的化合物：



[0031] 多纳非尼及其合成在例如W02011/113367和W02014/012480中详细公开。

[0032] 瑞戈非尼

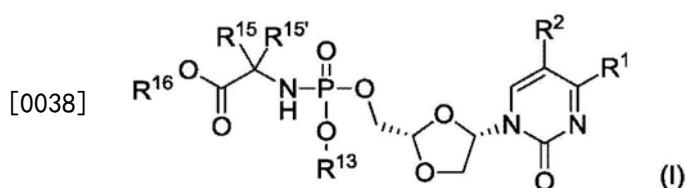
[0033] 本发明在多个方面和实施方案中包括瑞戈非尼(即瑞戈非尼一水合物以及瑞戈非尼的其他可药用形式、盐和酯)的用途。瑞戈非尼可以作为STIVARGA®(瑞戈非尼的一水合物)商购。瑞戈非尼一水合物的化学名称为4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺一水合物，其结构式为：



[0035] 瑞戈非尼一水合物是固体，其分子式为C₂₁H₁₅C1F₄N₄O₃ x H₂O，分子量为500.83g/mol。瑞戈非尼一水合物几乎不溶于水介质，微溶于乙腈、甲醇、乙醇和乙酸乙酯，难溶于丙酮。瑞戈非尼还在特别是W02004/113274、W02005/000284和W02005009961中描述。

[0036] 曲沙他滨的氨基磷酸酯前药

[0037] 在本发明范围内使用的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药通常由式(I)或其可药用盐和/或溶剂合物表示：



[0039] 其中：

[0040] R¹是OR¹¹或NR⁵R⁵'；

[0041] R²是H或F；

[0042] R⁵是H、C₁-C₆烷基、OH、C(=O)R⁶、O(C=O)R⁶或O(C=O)OR⁶；

[0043] R⁵'是H或C₁-C₆烷基；

[0044] R⁶是C₁-C₂₂烷基或C₃-C₇环烷基；

[0045] R¹¹为H或C₁-C₆烷基；

[0046] R¹³是H、苯基、吡啶基、苄基，吲哚基或萘基，其中所述苯基、吡啶基、苄基、吲哚基和萘基任选地被1、2或3个R²²取代；

[0047] R¹⁵是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、C₃-C₇环烷基C₁-C₃烷基、苯基、苄基或吲哚基；

[0048] R¹⁵'是H或C₁-C₆烷基；或

[0049] R¹⁵和R¹⁵'与其所连接的碳原子一起形成C₃-C₇亚环烷基，其中每个C₁-C₆烷基任选地被选自卤素、OR¹⁸和SR¹⁸的基团取代，并且每个C₃-C₇环烷基、C₃-C₇亚环烷基、苯基和苄基任选地被一个或两个独立地选自C₁-C₃烷基、卤素和OR¹⁸的基团取代；

[0050] R¹⁶是H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₃-C₇环烷基、C₃-C₇环烷基C₁-C₃烷基、苄基或苯基，其中的任一个任选地被1、2或3个各自独立地选自卤素、OR¹⁸和N(R¹⁸)₂的基团取代；

[0051] 每个R¹⁸独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₃-C₇环烷基；

[0052] 每个R²²独立地选自卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、苯基、羟基C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷基羰基、C₃-C₆环烷基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基C₁-C₆烷基、羧基C₁-C₆烷基、羟基、氨基CN和NO₂、或与相邻环碳原子连接的任意两个R²²基团可以结合形成-O-(CR²³R²³')₁₋₆-O-；

[0053] R²³和R²³'独立地为H或C₁-C₃烷基。

[0054] 式(I)化合物可以任选地以可药用盐和/或溶剂合物的形式或以游离形式提供。

[0055] 在本发明的一些典型实施方案中，R¹是NR⁵R⁵'，例如NH₂或NHC(=O)C₁-C₆烷基。

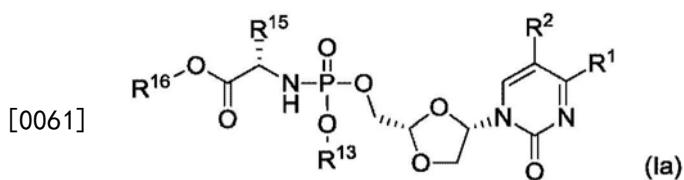
[0056] R²通常是H。

[0057] 在一些优选的实施方案中，R¹是NH₂并且R²是H。

[0058] 在一些作为替选的实施方案中，R¹是NH₂并且R²是F。

[0059] 通常在式(I)化合物中，部分-NHC(R¹⁵)(R¹⁵')-C(=O)OR¹⁶形成了氨基酸酯残基，包括天然和非天然氨基酸残基。特别感兴趣的是其中R¹⁵'是氢并且R¹⁵是甲基、异丙基、异丁基或苄基的氨基酸残基。在一个典型的构型中，R¹⁵'是H并且R¹⁵是C₁-C₃烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基。

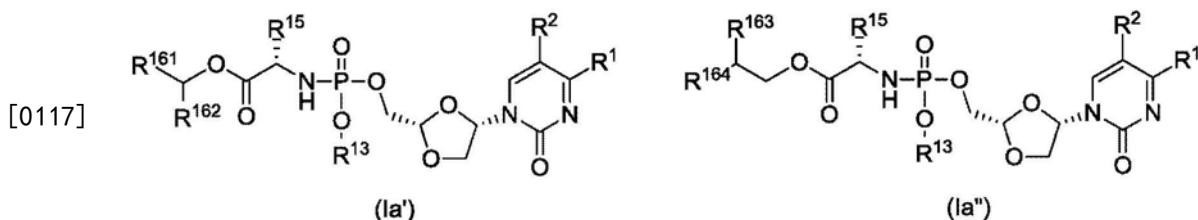
[0060] 在其中R¹⁵'是氢且R¹⁵不是氢的化合物中，不对称碳原子的构型通常是L-氨基酸构型，因此提供具有式(Ia)中所示立体化学的化合物：



[0062] 在式Ia化合物的一个优选构型中，R¹⁵是甲基。

- [0063] 在式Ia化合物的另一个构型中, R¹⁵是苄基。
- [0064] 在式Ia化合物的一个代表性构型中,
- [0065] R¹是NH₂;
- [0066] R²是H;
- [0067] R¹³是苯基萘基或吲哚基, 其中的任一个任选地被卤素(例如溴)或C₃-C₄环烷基(例如环丙基)取代;
- [0068] R¹⁵是C₁-C₃烷基
- [0069] R¹⁶是C₁-C₈烷基。
- [0070] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中,
- [0071] R¹是NH₂;
- [0072] R²是H;
- [0073] R¹³是萘基;
- [0074] R¹⁵是C₁-C₃烷基;
- [0075] R¹⁶是C₁-C₈烷基或苄基;
- [0076] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中,
- [0077] R¹是NH₂;
- [0078] R²是H;
- [0079] R¹³是苯基, 其任选地在第4位被卤素(例如溴)或C₃-C₄环烷基(例如环丙基)取代;
- [0080] R¹⁵是甲基;
- [0081] R¹⁶是C₃-C₈烷基。
- [0082] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中,
- [0083] R¹是NH₂;
- [0084] R²是H;
- [0085] R¹³是苯基;
- [0086] R¹⁵是甲基;
- [0087] R¹⁶是C₃-C₈烷基。
- [0088] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中,
- [0089] R¹是NH₂;
- [0090] R²是F;
- [0091] R¹³是苯基萘基或吲哚基, 其中的任一个任选地被卤素(例如溴)或C₃-C₄环烷基(例如环丙基)取代;
- [0092] R¹⁵是C₁-C₃烷基
- [0093] R¹⁶是C₁-C₈烷基。
- [0094] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中,
- [0095] R¹是NH₂;
- [0096] R²是F;
- [0097] R¹³是萘基;
- [0098] R¹⁵是C₁-C₃烷基;
- [0099] R¹⁶是C₁-C₈烷基或苄基;

- [0100] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中，
 [0101] R¹是NH₂；
 [0102] R²是F；
 [0103] R¹³是苯基，其任选地在4位被卤素(例如溴)或C₃–C₄环烷基(例如环丙基)取代；
 [0104] R¹⁵是甲基；
 [0105] R¹⁶是C₃–C₈烷基。
 [0106] 在式Ia化合物的另一个代表性构型中，
 [0107] R¹是NH₂；
 [0108] R²是F；
 [0109] R¹³是苯基；
 [0110] R¹⁵是甲基；
 [0111] R¹⁶是C₃–C₈烷基。
 [0112] 在另一个构型中，R¹⁵和R^{15'}与其所连接的碳原子一起形成C₃–C₇环烷基，例如环丙基或环丁基。
 [0113] R¹⁶通常是C₁–C₁₀烷基或C₃–C₇环烷基。
 [0114] R¹⁶的代表值包括C₁–C₃烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基。R¹⁶的一个优选值是甲基，R¹⁶的进一步优选值是异丙基。
 [0115] 在一个实施方案中，R¹⁶是C₃–C₁₀烷基。
 [0116] 根据该实施方案的R¹⁶的代表值包括支链C₅–C₈烷基。在一个实施方案中，R¹⁶的文化点位于C₁。在作为替选的实施方案中，R¹⁶的文化点位于C₂。通常根据这些实施方案，R^{15'}是H，并且R¹⁵所连接的碳原子处的立体化学是L-氨基酸的立体化学，因此提供以下通式的化合物：

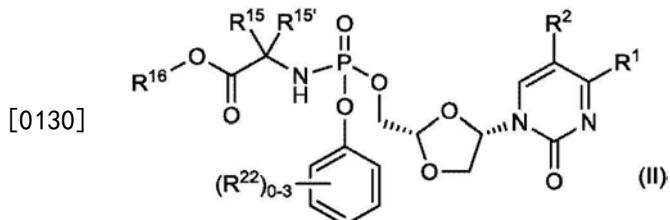


- [0117] 其中R¹⁶¹和R¹⁶²是相同或不同的C₁–C₃烷基，并且R¹⁶³和R¹⁶⁴是相同或不同的C₁–C₃烷基。
 [0118] 通常在式(Ia')化合物中，R¹⁶是戊-2-基，即R¹⁶¹是丙基并且R¹⁶²是甲基。
 [0119] 在式(Ia')化合物的另外的典型构型中，R¹⁶是丁-2-基，即R¹⁶¹是乙基并且R¹⁶²是甲基。
 [0120] 通常在式(Ia'')化合物中，R¹⁶是2-丙基戊基或2-乙基丁基，即R¹⁶³和R¹⁶⁴分别都是丙基或乙基。
 [0121] R¹⁶的另外的代表值包括C₃–C₇环烷基，例如环己基。
 [0122] R¹⁶的另一个代表值是环戊基。
 [0123] R¹⁶的另一个代表值是苄基。
 [0124] R¹³通常是苯基、萘基或吲哚基，其中的任一个任选地被1个或2个R²²取代。
 [0125] 在本发明的一个实施方案中，R¹³是苯基或萘基，其中的任一个任选地被取代。

[0127] 在本发明的一个实施方案中, R¹³是萘基。

[0128] 在本发明的一个优选实施方案中, R¹³是苯基。

[0129] R¹³的代表性实例包括任选地被一个、两个或三个R²²取代的苯基, 因此提供式 (II) 的化合物:



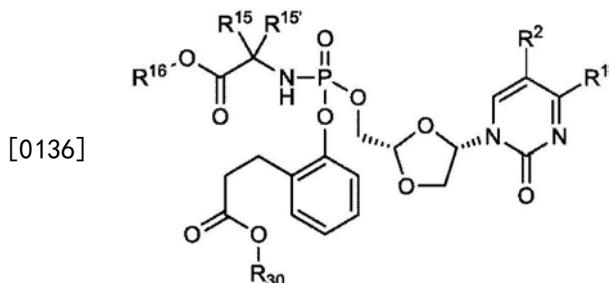
[0131] 其中每个R²²(当存在时)独立地选自卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基和C₁-C₆烷氧基。通常, 苯环未经取代或被一个R²²取代。

[0132] 在式 (II) 化合物的一个构型中, 苯环未经取代。

[0133] 在式 (II) 化合物的另一个构型中, 苯环被一个R²²取代。通常在该构型中, 取代基R²²位于苯环的第4位。

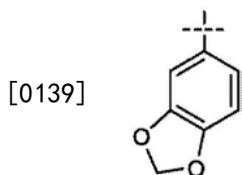
[0134] 在本发明化合物的一个实施方案中, R¹³是苯基, 其在第4位被卤素(例如溴)或被C₃-C₄环烷基(例如环丙基)取代。

[0135] 在式 (II) 化合物的一个构型中, 苯环被C₁-C₃烷氧基羰基C₁-C₃烷基取代。该构型的代表性示例在以下部分式中示出:



[0137] 其中R₃₀是C₁-C₃烷基, 例如甲基或异丙基。

[0138] 在式 (II) 化合物的另一个构型中, 苯环被位于相邻碳原子上的两个R²²取代, 并且两个R²²结合形成-0-CH₂-0-, 因此形成以下部分结构:



[0140] R¹³的另外的代表值包括任选地取代的吡啶基。通常, 吡啶基部分未经取代或被一个或两个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自卤素、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、羟基、氨基。

[0141] 在式 (I) 化合物的一个典型实施方案中,

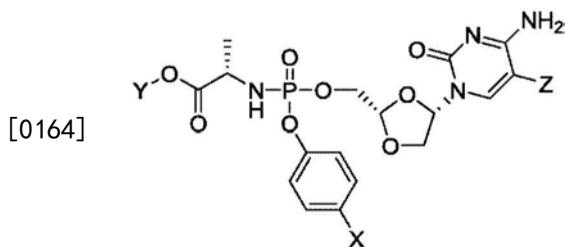
[0142] R¹是NH₂或NHC(=O)C₁-C₆烷基;

[0143] R¹³是苯基、萘基或吲哚基, 其中的任一个任选地被卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆环烷基或C₁-C₃卤代烷基取代;

[0144] R^{15'}是H并且R¹⁵是C₁-C₃烷基或苄基;

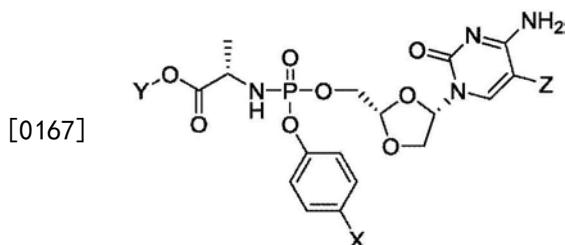
- [0145] R¹⁶是C₁-C₁₀烷基或C₃-C₇环烷基。
- [0146] 在式(I)或(Ia)化合物的一个典型实施方案中，
- [0147] R¹是NH₂或NHC(=O)C₁-C₆烷基；
- [0148] R¹³是苯基或萘基，其中的任一个任选地被卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆环烷基或C₁-C₃卤代烷基取代；
- [0149] R^{15'}是H并且R¹⁵是C₁-C₃烷基或苄基；
- [0150] R¹⁶是C₂-C₁₀烷基或C₃-C₇环烷基。
- [0151] 在式(I)化合物的另一个典型实施方案中，
- [0152] R¹是NH₂；
- [0153] R²是H；
- [0154] R¹³是苯基；
- [0155] R^{15'}是H并且R¹⁵是C₁-C₃烷基；
- [0156] R¹⁶是C₁-C₃烷基或环己基。
- [0157] 在式(I)或(Ia)化合物的另一个典型实施方案中，
- [0158] R¹为NH₂；
- [0159] R²是H；
- [0160] R¹³是苯基；
- [0161] R^{15'}是H并且R¹⁵是C₁-C₃烷基或苄基；
- [0162] R¹⁶是C₃-C₈烷基、环戊基或环己基。

[0163] 在一个优选的实施方案中，本发明提供了在人或哺乳动物中治疗肝癌或肝转移的方法，其包括在肝癌或肝转移的治疗中组合施用(如本文进一步限定的)索拉非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或其可药用盐：



[0165] 其中Y是C₁-C₈直链或支链烷基，X是H、卤素、C₃-C₄环烷基或C₁-C₄烷基，并且Z是H或氟。

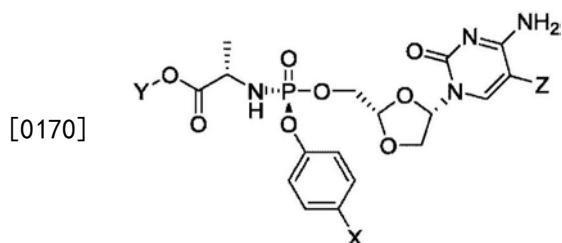
[0166] 在另一个实施方案中，本发明提供了在人或哺乳动物中治疗肝癌或肝转移的方法，其包括在肝癌或肝转移的治疗中组合施用(如本文进一步限定的)瑞戈非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或其可药用盐：



[0168] 其中Y是C₁-C₈直链或支链烷基，X是H、卤素、C₃-C₄环烷基或C₁-C₄烷基，并且Z是H或

氟。

[0169] 在某些实施方案中,曲沙他滨的氨基磷酸酯前药具有以下立体化学:



[0171] 其中X、Y和Z如上所限定。

[0172] 在一些优选的实施方案中,Z是H。

[0173] 在某些实施方案中,在每种情况下,特别是当Z是H时:

[0174] a) X是H并且Y是2-丙基戊基;

[0175] b) X是H并且Y是(S)-戊-2-基;

[0176] c) X是Br并且Y是(S)-戊-2-基;

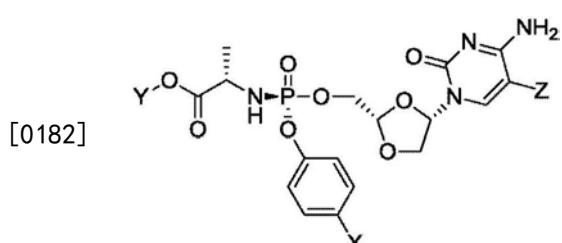
[0177] d) X是H并且Y是(R)-仲丁基;

[0178] e) X是H并且Y是2-乙基丁基;

[0179] f) X是环丙基并且Y是(S)-戊-2-基;或

[0180] g) X是叔丁基并且Y是(S)-戊-2-基。

[0181] 在作为替换的实施方案中,曲沙他滨的氨基磷酸酯前药具有以下立体化学:



[0183] 其中X、Y和Z如上所限定。

[0184] 在一些优选的实施方案中,Z是H。

[0185] 在某些实施方案中,在每种情况下,特别是当Z是H时:

[0186] a) X是H并且Y是2-丙基戊基;

[0187] b) X是H并且Y是(S)-戊-2-基;

[0188] c) X是Br并且Y是(S)-戊-2-基;

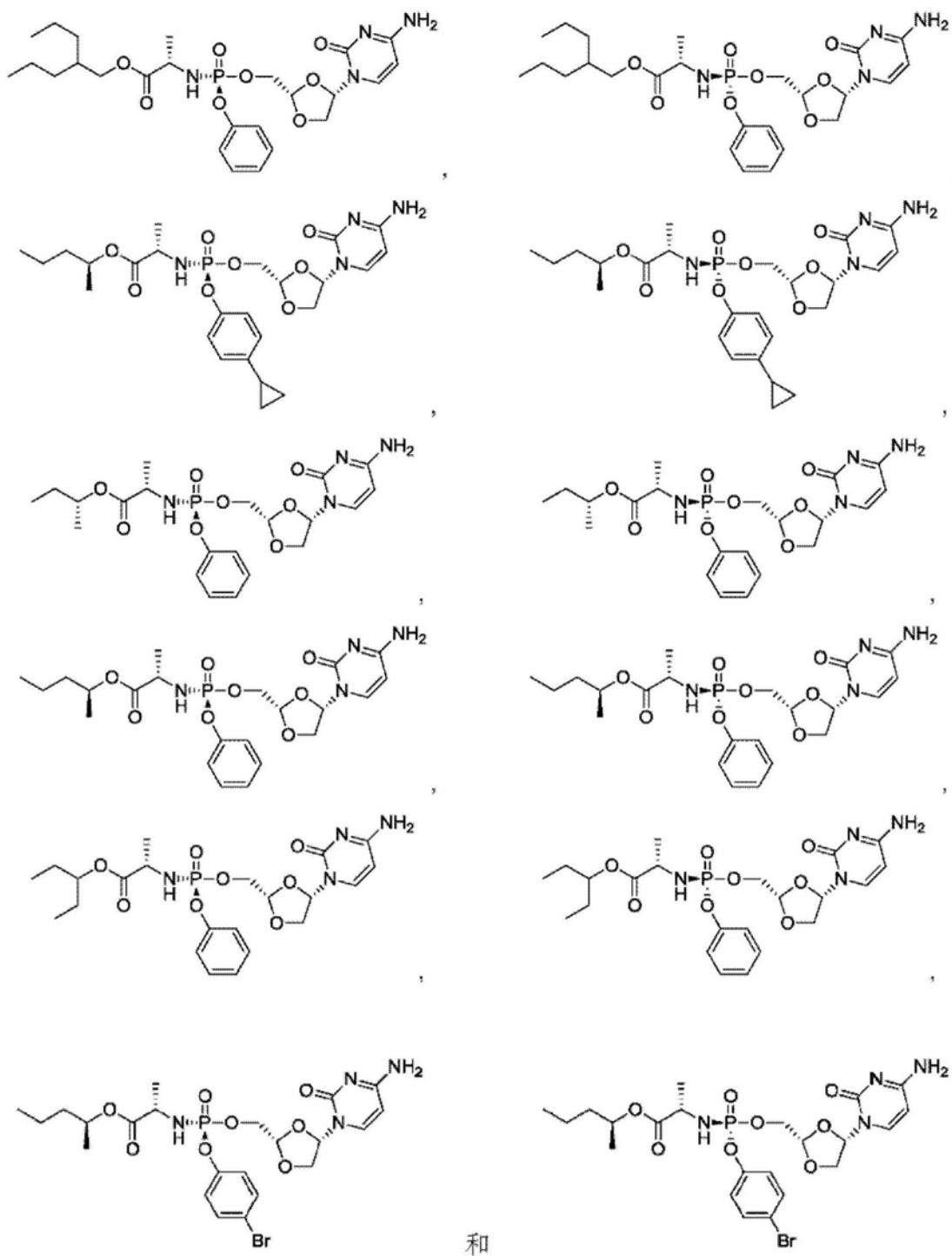
[0189] d) X是H并且Y是(R)-仲丁基;

[0190] e) X是H并且Y是2-乙基丁基;

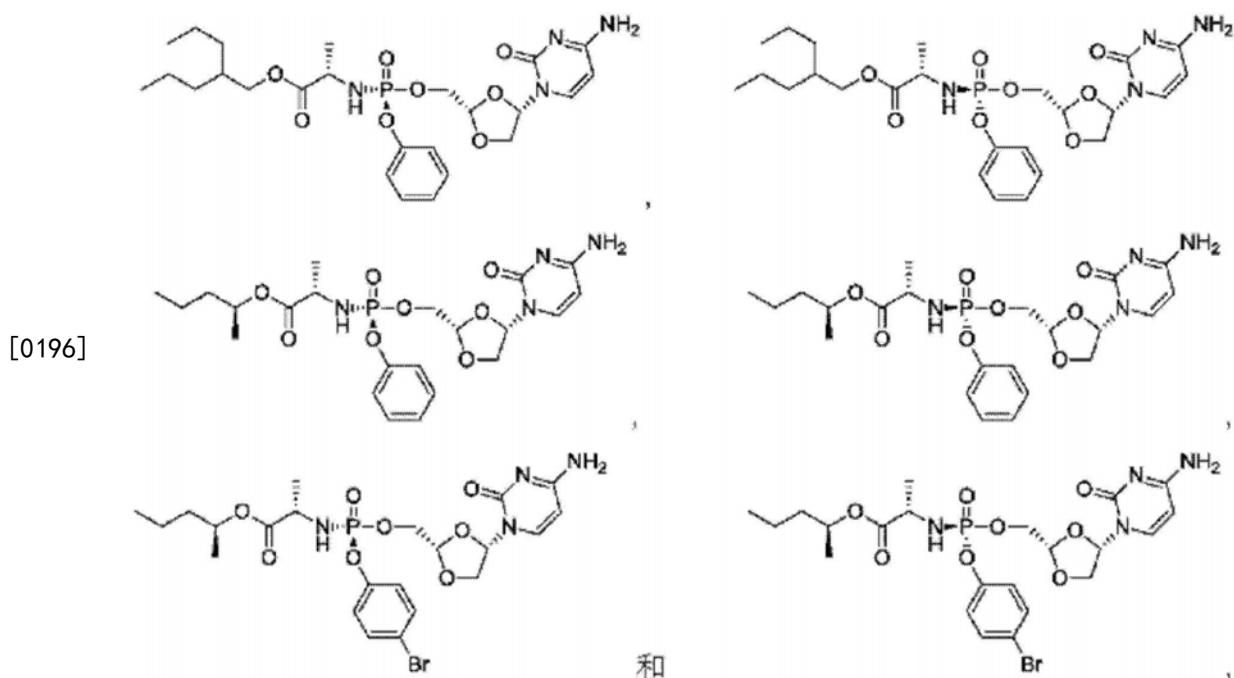
[0191] f) X是环丙基并且Y是(S)-戊-2-基;或

[0192] g) X是叔丁基并且Y是(S)-戊-2-基。

[0193] 在某些实施方案中,曲沙他滨的氨基磷酸酯前药选自下述化合物:



[0194] 在一个典型的实施方案中,曲沙他滨的氨基磷酸酯前药选自下述化合物:



[0197] 曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的合成方法在PCT/EP2015/069370中进行了广泛描述和举例说明,其内容通过引用整体并入本文。

[0198] 肝癌

[0199] 在多个方面和实施方案中,本发明适用于在对象中治疗肝癌。对象可以是灵长类动物,例如人。对象可以是哺乳动物,例如除小鼠之外的哺乳动物。对象可以是成年人(即18岁或更大),或青少年人(即小于18岁)。

[0200] 在多个实施方案中,肝癌(例如HCC)对索拉非尼不具有抗性。或者,肝癌(例如HCC)可以对索拉非尼具有原发性或继发性抗性。在不存在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的情况下,对象可以是索拉非尼的响应者。在不存在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的情况下,对象可以是索拉非尼的非响应者。在一些实施方案中,对象经历了持续至少2、4、6、8、10个月或更久的索拉非尼的预先治疗。在另一些实施方案中,对象是经历了对于索拉非尼的一种或更多种显著不利副作用并因此需要降低剂量的患者。

[0201] 在多个实施方案中,肝癌(例如HCC)对瑞戈非尼不具有抗性。或者,肝癌(例如HCC)可以对瑞戈非尼具有原发性或继发性抗性。在不存在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的情况下,对象可以是瑞戈非尼的响应者。在不存在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的情况下,对象可以是瑞戈非尼的非响应者。在一些实施方案中,对象经历了持续至少2、4、6、8、10个月或更久的瑞戈非尼的预先治疗。在另一些实施方案中,对象是经历了对于瑞戈非尼的一种或更多种显著不利副作用并因此需要降低剂量的患者。

[0202] 在多个实施方案中,肝癌(例如HCC)是中期、晚期或末期。肝癌(例如HCC)可以是转移性的或非转移性的。肝癌(例如HCC)可以是可切除的或不可切除的。肝癌(例如HCC)可以包括单一肿瘤、多肿瘤、或具有浸润性生长模式(进入门静脉或肝静脉)的难以确定的肿瘤。肝癌(例如HCC)可以包含纤维层、假腺管型(腺样)、多形性(巨细胞)、或透明细胞模式。肝癌(例如HCC)可以包括充分分化形式,并且肿瘤细胞类似于肝细胞,形成小梁、索和巢,和/或在细胞质中含有胆色素。肝癌(例如HCC)可以包括低分化形式,并且恶性上皮细胞是解离的、多形性的、间变性的和/或巨大的。在一些实施方案中,肝癌(例如HCC)与乙型肝炎、丙型

肝炎、肝硬化或2型糖尿病相关。

[0203] 在一些实施方案中,对象是东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG) 表现状态<2的人。

[0204] 在一些实施方案中,对象是具有如下定义的可接受的肝功能的人: (i) 总胆红素<正常上限 (ULN) 的1.5倍;对仅具有肝细胞癌的患者,总胆红素<3mg/dL (即胆红素的Child-Pugh评分不大于2); (ii) 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和碱性磷酸酶 (ALP) <5×ULN;或者 (iii) 可接受的肾功能:血清肌酐<ULN的1.5倍,或对于肌酐水平高于通用正常值 (institutional normal) 的1.5倍的患者,计算的肌酐清除率>60mL/min/1.73m²。

[0205] 在一些实施方案中,对象是具有如下定义的可接受的血液学状态的人: (i) 绝对嗜中性粒细胞计数 (ANC) >1500个细胞/mm³; (ii) 血小板计数>100,000pits/mm³(未输血);对于仅具有肝细胞癌的患者,>75,000pits/mm³;或 (iii) 血红蛋白>9g/dL。

[0206] 在一些实施方案中,对象是具有以下的人:凝血酶原时间 (prothrombin time,PT) 或国际标准化比率 (International Normalized Ratio, INR) <1.25×ULN;INR<1.7或凝血酶原时间 (PT) 比ULN延长不超过4秒(即,凝血参数的Child-Pugh评分不大于1);或血清白蛋白>2.8g/dL (即白蛋白的Child-Pugh评分不大于2)。

[0207] 在一些实施方案中,对象是患有凝血酶原Child-Pugh A类 (评分5-6) 疾病的人。对于该Child-Pugh类的确定,肝性脑病的评分必须为1;腹水的评分必须不大于2且临幊上不相关。

[0208] 在一些实施方案中,对象是不具有纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) III类或IV类心脏病、过去6个月内心肌梗死、不稳定的和/或症状性心律失常、或ECG上的缺血证据的人。

[0209] 在一些实施方案中,对象未患有需要全身治疗的活动性、不受控制的细菌、病毒或真菌感染。

[0210] 在一些实施方案中,对象是非孕妇或哺乳期妇女的人。

[0211] 在一些实施方案中,对象是未患有已知的人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的人。

[0212] 在一些实施方案中,对象是未患有可能损害治疗的严重非恶性疾病 (例如肾积水、肝衰竭或其他病症) 的人。

[0213] 在一些实施方案中,对象是不具有近期出血史的人和由于凝血病或结构异常而易患出血的患者。

[0214] 在一些实施方案中,对象是不需要用治疗剂量的香豆素类抗凝血剂治疗的人。

[0215] 在一些实施方案中,对象是未患有归类为Child-Pugh B或C的肝硬化的人。

[0216] 在一些实施方案中,对象是人,其中所述对象的甲胎蛋白 (AFP) >10ng/mL、50ng/mL、100ng/mL、200ng/mL、300ng/mL、400ng/mL或500ng/mL。

[0217] 在一些实施方案中,对象是人,其中所述对象具有升高的 (>10%) AFP-L3水平。

[0218] 在一些实施方案中,对象是脱-γ-羧基 (异常) 凝血酶原 (Des-Gamma-Carboxy (Abnormal) Prothrombin, DCP) >5ng/mL、7.5ng/mL、10ng/mL、25ng/mL、50ng/mL、75ng/mL或100ng/mL的人。

[0219] 在一些实施方案中,对象是具有异常水平的表皮生长因子受体 (EGFR) (erbB-1) 、

c-erb-2 (Her-2/neu)、c-erb-3 (HER-3)、c-erb-4 (HER-4)、或其组合的人。在一些实施方案中,对象是具有以下异常水平的人:甲胎蛋白 (AFP);磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3);脱-γ-羧基(异常)凝血酶原 (DCP);血清 γ-谷氨酰转移酶 (GGT);α-1-岩藻糖苷酶 (AFU);人羧基还原酶2;高尔基体磷蛋白2 (GOLPH2);转化生长因子-β (TGF-β);肿瘤特异性生长因子 (TSGF);肝细胞生长因子/分散因子 (HGF/SF);碱性成纤维细胞生长因子;甲胎蛋白 mRNA (AFP mRNA);γ-谷氨酰转移酶 mRNA (GGT mRNA);胰岛素样生长因子 II (IGF-II) mRNA;白蛋白 mRNA;DK 1;高尔基体蛋白 73 (GP73);维生素K缺乏或拮抗剂II诱导的蛋白质 (Protein induced by vitamin K absence or antagonist II, PIVKA-II);miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a 和 miR-801, 或其组合。

[0220] 在多个实施方案中,任何方面和实施方案可以与以下任意一种或更多种特征组合。例如:

- [0221] 在一些实施方案中,肝癌是原发性肝癌。
- [0222] 在一些实施方案中,肝癌是肝细胞癌 (HCC)。
- [0223] 在一些实施方案中,肝癌是肝内胆管癌。
- [0224] 在一些实施方案中,肝转移来源于结直肠癌,但也来源于乳腺癌、食管癌、肺癌、黑色素瘤、胰腺癌和胃癌。

[0225] 组合化学治疗

[0226] 如本文所用,术语“组合施用”不限于其中索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药两者或瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药两者以共同的剂量单位如片剂或经口混悬剂向人或哺乳动物共施用的情况,尽管这样的共同剂量单位在给药方便性、患者依从性和剂量准确性方面具有优势。

[0227] 更典型地,相应剂量单位的索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药,使得处方医师具有更大的剂量定标自由度。在索拉非尼的情况下,目前市售产品包括200mg的Nexavar®膜包衣片剂。在瑞戈非尼的情况下,目前市售产品包括40mg的Stivarga®膜包衣片剂。

[0228] 索拉非尼给药量和/或时间表可以遵循临床批准的或实验性的指南。在多个实施方案中,索拉非尼的剂量为约800、600、400或200mg/天。200mg/天剂量可以作为每隔一天400mg剂量来施用。体重轻的个体如青少年和老年人通常服用部分片剂。

[0229] 瑞戈非尼给药量和/或时间表可以遵循临床批准的或实验性的指南。在多个实施方案中,瑞戈非尼的剂量为约640、480、320或160mg/天。160mg/天剂量可以作为每隔一天320mg剂量来施用。体重较轻的个体如青少年和老年人通常服用部分片剂。

[0230] 曲沙他滨的氨基磷酸酯前药通常经口施用,最通常作为一个或多个片剂或胶囊剂施用,每个片剂或胶囊剂包含10mg至600mg活性药物成分。代表性片剂或胶囊剂可以包含25mg至500mg、或50mg至450mg、或100mg至400mg,例如150mg至400mg、200mg至500mg或250mg至500mg。

[0231] 在多个实施方案中,曲沙他滨的氨基磷酸酯前药以一周(7天)内1、2、3、4、5、6或7个日剂量向对象施用。曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以以14天内1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个日剂量向对象施用。曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以以21天内1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个日剂量向对象施用。曲沙他滨的氨基

磷酸酯前药可以以28天内1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28个日剂量向对象施用。

[0232] 在多个实施方案中,施用曲沙他滨的氨基磷酸酯前药以下的时间:2周(共14天);1周,停用1周(共14天);连续3周(共21天);2周,停用1周(共21天);1周,停用2周(共21天);连续4周(共28天);连续3周,停用1周(共28天);2周,停用2周(共28天);1周,连续停用3周(共28天)。

[0233] 在多个实施方案中,如下施用曲沙他滨的氨基磷酸酯前药:在7、14、21或28天周期的第一天施用;在21或28天周期的第一天和第15天施用;在21或28天周期的第一、8和15天施用;或者在21或28天周期的第一、2、8和15天施用。曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以每1、2、3、4、5、6、7或8周施用一次。

[0234] 索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以作为共同剂量单位或各自的剂量单位基本上同时施用,或者组合施用可以交错或交替,即具有分开的索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的周期。例如,每日索拉非尼的连续周的长周期可以穿插每日曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的一天、两天、三天、五天或七天周期。

[0235] 或者,可以开始一种药剂(例如索拉非尼组分)的加载剂量,例如以在肝中建立局部缺氧,随后开始与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的共同给药。

[0236] 通过参考索拉非尼与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药之间的目标摩尔比或mg比来监测交错的组合施用可能是方便的。在多个实施方案中,比率(例如,索拉非尼:曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的摩尔比)为约20:1至1:20,例如5:1、2:1、1:1、1:2、1:5或1:10。

[0237] 可以在不同的时间段测量索拉非尼:曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的摩尔比。例如,摩尔比可以是在一天、一周、14天,21天或28天内向对象施用的索拉非尼:曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的量。

[0238] 根据某些实施方案,本发明的方法设想了索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药各自在相同天每日施用(以QD、BID或TID)。

[0239] 在这样的实施方案中,索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以以共同的经口施用剂量单位如胶囊剂、软凝胶胶囊剂或片剂共递送。

[0240] 在另一些实施方案中,本发明的方法设想了索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药作为分开的经口施用剂量单位施用。

[0241] 在上一段的代表性实施方案中,为了使患者舒适,索拉非尼的剂量单位和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的剂量单位在任何给定天至少间隔6小时,优选地至少间隔8小时并且通常间隔约12小时施用。

[0242] 本发明方法的某些实施方案设想了索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药交替地以1至28天的单一疗法治疗周期施用,任选地穿插1至28天的无治疗期。

[0243] 如本文所用,索拉非尼或曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的“单一疗法”意指在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的周期中不施用索拉非尼,反之亦然。单一疗法并不排除其他治疗剂(包括其他抗癌剂或姑息剂)的共施用,所有这些都是由负责医师指定的。

[0244] 瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以作为共同剂量单位或各自的剂量单位基本上同时施用,或者组合施用可以交错或交替,即具有分开的索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的周期。例如,每日瑞戈非尼的连续周的长周期可以穿插每日曲沙他滨的

氨基磷酸酯前药的一天、两天、三天、五天或七天周期。

[0245] 或者,可以开始一种药剂(例如瑞戈非尼组分)的加载剂量,例如以在肝中建立局部缺氧,随后开始与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药共同给药。

[0246] 通过参考瑞戈非尼与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药之间的目标摩尔比或mg比来监测交错的组合施用可能是方便的。在多个实施方案中,比率(例如,瑞戈非尼:曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的摩尔比)为约20:1至1:20,例如5:1、2:1、1:1、1:2、1:5或1:10。

[0247] 可以在不同的时间段测量瑞戈非尼:曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的摩尔比。例如,摩尔比可以是在一天、一周、14天,21天或28天内向对象施用的瑞戈非尼:曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的量。

[0248] 根据某些实施方案,本发明的方法设想了瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药各自在相同天每日施用(以QD、BID或TID)。

[0249] 在这样的实施方案中,瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药可以以共同经口施用剂量单位如胶囊剂、软凝胶胶囊剂或片剂共递送。

[0250] 在另一些实施方案中,本发明的方法设想了瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药作为分开的经口施用剂量单位施用。

[0251] 在上一段的代表性实施方案中,为了使患者舒适,瑞戈非尼的剂量单位和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的剂量单位在任何给定天至少间隔6小时,优选地至少间隔8小时并且通常间隔约12小时施用。

[0252] 本发明方法的某些实施方案设想了瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药交替地以1至28天的单一疗法治疗周期施用,任选地穿插1至28天的无治疗期。

[0253] 如本文所用,瑞戈非尼或曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的“单一疗法”意指在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的周期中不施用瑞戈非尼,反之亦然。单一疗法并不阻止其他治疗剂(包括其他抗癌剂或姑息剂)的共施用,所有这些都是由负责医师指定的。

[0254] 如本文用于描述例如比率、剂量、时间等的范围,术语“约”包括在相关误差幅度内的变化,基本上相同(例如,对于遵循正态或高斯分布的现象,在本领域公认的置信区间如95%内),或另外地不会实质上改变被量化事项的效果。

[0255] 可以由临床医师开具索拉非尼-曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或瑞戈非尼-曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的疗程。曲沙他滨的氨基磷酸酯前药(并因此的组合治疗)可以施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个周期。

[0256] 可以继续索拉非尼-曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或瑞戈非尼-曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的疗程,直至到达临床终点。在一些实施方案中,继续治疗直至发生疾病进展或不可接受的毒性。在一些实施方案中,继续治疗直至实现被限定为不存在肝癌(例如HCC)的病理学完全响应(pathological complete response,pCR)率。在一些实施方案中,继续治疗直至肝癌部分或完全缓解。向多个患有HCC的对象施用曲沙他滨的氨基磷酸酯前药和瑞戈非尼提高了总存活率(Overall Survival,OS)、无进展存活率(Progression free Survival,PFS)、无病存活率(Disease Free Survival,DFS)、响应率(Response Rate,RR)、生命质量(Quality of Life,QoL)、或其组合。

[0257] 在多个实施方案中,治疗降低了肝癌肿瘤的尺寸和/或数量。治疗可以防止肝癌肿瘤的尺寸和/或数量的提高。治疗可以防止肝癌肿瘤转移。

[0258] 在本发明的方法中,施用不限于任何特定的递送系统,并且可以包括但不限于肠胃外(包括皮下、静脉内、髓内、关节内、肌内或腹膜内注射)、直肠、表面、透皮或优选地经口(例如,以胶囊剂、混悬剂或片剂)施用。

[0259] 向个体施用可以以单一剂量或以重复施用,和以多种生理学上可接受的盐形式中的任一种,和/或与作为药物组合物一部分的可接受药物载体和/或添加剂一起进行。

[0260] 生理学上可接受的盐形式和标准药物制剂技术、剂量和赋形剂是本领域技术人员公知的(参见,例如,Physicians' Desk Reference(PDR®)2005,第59版,Medical Economics Company,2004;和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,编辑Gennado等,第21版,Lippincott,Williams&Wilkins,2005)。

[0261] 此外,可以使用本领域已知的转换因子将在一种动物中实现的有效剂量外推以用于另一种动物,包括人。参见例如Freireich等,Cancer Chemother Reports 50 (4) :219-244 (1966) 和下表中的等效表面积剂量因子。

[0262] 等效表面积剂量因子

从: 至:	小鼠 (20 g)	大鼠 (150 g)	猴 (3.5 kg)	狗 (8 kg)	人 (60 kg)
小鼠	1	0.5	0.25	0.17	0.08
大鼠	2	1	0.5	0.25	0.14
猴	4	2	1	0.6	0.33
狗	6	4	1.7	1	0.5
人	12	7	3	2	1

[0263] [0264] [0265] [0266] [0267] [0268] 本发明的组合治疗不特别地限于任何具体的进程或方案,并且可以分开使用或与其他治疗方式(例如化学治疗或放射治疗)结合使用。

[0265] 根据本发明的组合治疗可以包括除索拉非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药或瑞戈非尼和曲沙他滨的氨基磷酸酯前药之外的其他治疗(例如药物治疗、放射治疗等)。同样地,本发明可以用作辅助治疗(例如,当与手术组合时)。在多个实施方案中,还通过手术切除术、经皮乙醇或乙酸注射、经动脉化学栓塞、射频消融、激光消融、冷冻消融、聚焦外照射立体定向放射治疗、选择性内放射治疗、动脉内碘-131-碘油施用和/或高强度聚焦超声来治疗对象。

[0266] 曲沙他滨的氨基磷酸酯前药和索拉非尼的组合可以用作辅助治疗、新辅助治疗、伴随治疗、并行治疗或姑息治疗。曲沙他滨的氨基磷酸酯前药和索拉非尼的组合可以用作一线治疗、二线治疗或交叉治疗。

[0267] 曲沙他滨的氨基磷酸酯前药和瑞戈非尼的组合可以用作辅助治疗、新辅助治疗、

伴随治疗、并行治疗或姑息治疗。曲沙他滨的氨基磷酸酯前药和瑞戈非尼的组合可以用作一线治疗、二线治疗或交叉治疗。

[0268] 在一些实施方案中,通过与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药组合降低了索拉非尼的治疗有效剂量。例如,相对于最大推荐剂量或最大耐受剂量,索拉非尼的每周或每月剂量可以降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在另一些实施方案中,以比在不施用曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的情况下所需的有效剂量低至少50%、60%、70%、80%、90%或更多的有效剂量施用索拉非尼。在一些实施方案中,相对于不存在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药时的IC₅₀,索拉非尼的IC₅₀降低至少4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或100倍。

[0269] 在一些实施方案中,通过与曲沙他滨的氨基磷酸酯前药组合降低了瑞戈非尼的治疗有效剂量。例如,相对于最大推荐剂量或最大耐受剂量,瑞戈非尼的每周或每月剂量可以降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在另一些实施方案中,以比在不施用曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的情况下所需的有效剂量低至少50%、60%、70%、80%、90%或更多的有效剂量施用瑞戈非尼。在一些实施方案中,相对于不存在曲沙他滨的氨基磷酸酯前药时的IC₅₀,瑞戈非尼的IC₅₀降低至少4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或100倍。

[0270] 在以下实施例部分中提供了组合治疗的进一步描述和实施方案。

[0271] 代表性实施方案的详细描述

[0272] 在参考附图的以下实施例中描述了本发明的说明性实施方案,其中

[0273] 图1A表示索拉非尼与表示为(2S)-2-丙基戊基2-(((2S,4S)-4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)-(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸酯之曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的单磷立体异构体的组合的药物浓度/活性阵列。

[0274] 图1B表示来源于图1A数据的3D协同作用图。

[0275] 图2A表示索拉非尼与表示为(2S)-(R)-仲丁基2-(((2S,4S)-4-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)-(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸酯之曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的单磷立体异构体的组合的药物浓度/活性阵列。

[0276] 图2B表示来源于图2A数据的i3D-协同作用图。

[0277] 图3A表示索拉非尼与表示为(2S)-2-丙基戊基2-(((2S,4S)-4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸酯之曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的单磷立体异构体的组合的药物浓度/活性阵列。

[0278] 图3B表示来源于图3A数据的i3D-协同作用图。

[0279] 图4A表示索拉非尼与表示为(2S)-(S)-戊-2-基2-(((2S,4S)-4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)(4-溴苯氧基)磷酰基氨基)丙酸酯之曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的单磷立体异构体的组合的药物浓度/活性阵列。

[0280] 图4B表示来源于图4A数据的i3D-协同作用图。

[0281] 图5A表示索拉非尼与表示为(2S)-(R)-仲丁基2-(((2S,4S)-4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)-3-甲基丁酸酯之曲沙他滨的氨基磷酸酯前药的单磷立体异构体的组合的药物浓度/活性阵列。

[0282] 图5B表示来源于图5A数据的i3D-协同作用图。

[0283] 本领域普通技术人员将认识到可以在不改变本发明的精神或范围的情况下进行的多种修改和变化。这样的修改和变化包含在本发明的范围内。实施例不以任何方式限制本发明。

[0284] 用于细胞培养物中的组合评价的一般程序

[0285] 传代培养：

[0286] 为了分析人肝细胞癌,使用来自DSMZ的细胞系Hep3B (ACC93)。将Hep3B细胞在作为培养基的90%MEM(含有Earle盐)+10%h.i.FBS+2mM L-谷氨酰胺+50u/ml青霉素/0.05mg/ml链霉素中培养为单层上皮样细胞。每3-5天使用胰蛋白酶/EDTA将汇合培养物以1:4至1:10分裂,并以 $0.5-1 \times 10^6$ 个细胞/80cm²重新接种。

[0287] 材料：

[0288] 使用不含酚红的完全细胞培养基：

[0289] 不含酚红的DMEM

[0290] 10%FCS

[0291] 50u/ml青霉素/0.05mg/ml链霉素

[0292] 胰蛋白酶-EDTA PAA Cat.no.L11-004,来自Fisher Scientific

[0293] 用于贴壁细胞的细胞测定板,96孔,Cat.no.128009296,来自Fisher Scientific

[0294] 密封带,Nunc Cat.no.732610,来自VWR

[0295] 测试化合物：

[0296] 化合物在DMSO(Carlo Erba Reactifs-SDS,Cat No 03502T16)中制成10mM储备液

[0297] 细胞增殖分析：

[0298] 来自Dojindo的Cell Counting Kit-8CK04

[0299] 仪器：

[0300] Echo 550 Acoustic Liquid handler,Labcyte

[0301] Tecan sunrise,分光光度计

[0302] 软件(共享软件)

[0303] MacSynergy II,从<https://www.uab.edu/medicine/peds/macsynergy>下载(Prichard,M.N.和C.Shipman,Jr.1990.(综述)A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions.Antiviral Res.14:181-206.)。

[0304] 测试程序：

[0305] 第1天,细胞接种：

[0306] 用5ml PBS洗涤细胞培养烧瓶2次并弃去PBS。添加1.5ml胰蛋白酶并将烧瓶放入培养箱中3-4分钟。摇动烧瓶并添加不含酚红的10mlDMEM、10%FCS、50μ/ml青霉素/0.05mg/ml链霉素。使用Scepter细胞计数器对细胞计数,将Hep3B细胞在不含酚红的完全细胞培养基中稀释至 20×10^3 个细胞/ml。以100μl细胞悬液/孔接种在96孔细胞测定板中。每种组合使用两个重复板。

[0307] 第2天,测试化合物添加：

[0308] 将测试化合物以1:3稀释系列的9个浓度(5μM至0.00076μM或10μM至0.0015μM)进行测试。索拉非尼以1:2稀释系列的7个浓度(20μM至0.31μM)进行测试。用Echo仪器制备四个稀释板。

[0309] 化合物稀释液是所需最终浓度的2倍。稀释板中每个孔中的体积是125 μ l含有化合物的培养基。

[0310] 将来自含有不同浓度化合物的稀释板的100 μ l转移到含有100 μ l(总体积为200 μ l/孔)的细胞测定板的相应孔中。在37°C, 5%CO₂下将板孵育6天。

[0311] 第7天,读板:

[0312] 使用多通道移液管(将尖端浸没在每个孔中的表面下方)将10 μ l CCK Kit-8添加到每个孔。在37°C, 5%CO₂下将板孵育4小时。

[0313] 将密封带放在板的顶部并轻轻地混合板内容物。

[0314] 在分光光度计中以450nm波长读取板,其中参照滤波器为650nm。对于载剂处理的细胞对照,平均吸光度为>1至<3。

[0315] 将来自每种组合的两个板的原始数据输入Mac Synergy II共享软件中,其中计算组合效果并绘制在3D剂量-响应表面图中。从每种药物的剂量响应曲线单独计算理论加合相互作用。从实验确定的剂量-响应表面中减去计算的加合表面,以显示非加合活性的区域。根据Mac Synergy II手册中给出的指导方针,最终结果以协同或拮抗作用体积(μ M²%)给出:

[0316] 协同作用体积:

[0317] 1. 在95%置信度下低于25 μ M²% (对数体积<2) 的协同或拮抗作用的值应视为不显著并且可能不重要。

[0318] 2. 25 μ M²%至50 μ M²% (对数体积>2且<5) 的值应被视为小的但显著量的协同作用。

[0319] 3. 50 μ M²%至100 μ M²% (对数体积>5且<9) 的值指示中等的协同或拮抗作用。该相互作用在体内可能是重要的。

[0320] 4. 超过100 μ M²% (对数体积>9) 的值指示强协同作用并且在体内可能是重要的。

[0321] 体内评价索拉非尼与曲沙他滨氨基磷酸酯前药之组合的一般性程序

[0322] 可以在肝细胞癌(HCC)的皮下异种移植模型中体内评价与索拉非尼组合的曲沙他滨氨基磷酸酯前药治疗的效果。该模型基于将HCC细胞(例如Hep3B、Huh-7或HepG2)接种到免疫受损小鼠的左侧肋腹中。每周评价肿瘤体积约三次,并且通常在肿瘤大小为100-200mm³时开始用化合物处理。一个典型的研究由4个组(n=10只小鼠/组)组成;

[0323] 1) 载剂(对照),

[0324] 2) 曲沙他滨氨基磷酸酯前药,

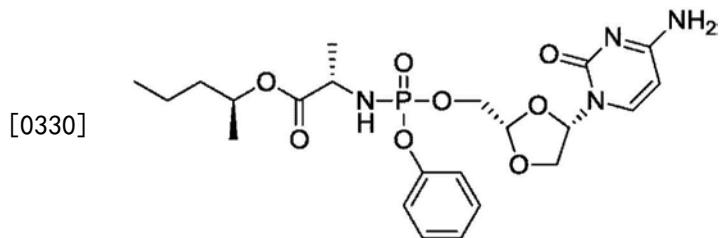
[0325] 3) 单独索拉非尼,和

[0326] 4) 与索拉非尼组合的曲沙他滨氨基磷酸酯前药。

[0327] 通过经口管饲法每日一次或两次以25-100mg/kg剂量给予曲沙他滨氨基磷酸酯前药5-21天的时间。或者,对于在啮齿动物血液中快速代谢的前药,可以通过每日一次或两次以2.5-25mg/kg的剂量腹膜内(i.p.)施用曲沙他滨母体来对协同作用建模。通过经口管饲法每日一次以10-50mg/kg的剂量给予索拉非尼21天的总时间。在治疗期间和治疗停止后(如果适用的话)评价肿瘤生长。计算肿瘤生长抑制和肿瘤生长延迟,并进行统计分析以评价与对照组相比治疗的显著效果。

[0328] 实施例1

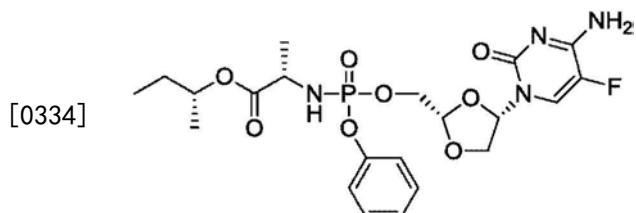
[0329] 在以上组合细胞培养测定中测定了索拉非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药：



[0331] 所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药是磷原子上的单立体异构体。图1A描绘了对于两种化合物的每种浓度排列测量的细胞毒性活性。图1B表示由MacSynergy II计算的3D协同作用图，并且推断出在95%置信度下对数体积为76，其对应于强抗增殖协同作用。

[0332] 实施例2

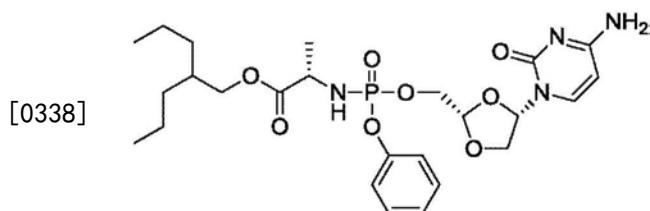
[0333] 在以上组合细胞培养测定中测定了索拉非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药：



[0335] 所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药是磷原子上的单立体异构体。图2A描绘了对于两种化合物的每种浓度排列测量的细胞毒性活性。图2B表示由MacSynergy II计算的等效线图，并且推断出在95%置信度下对数体积为11，其对应于强抗增殖协同作用。

[0336] 实施例3

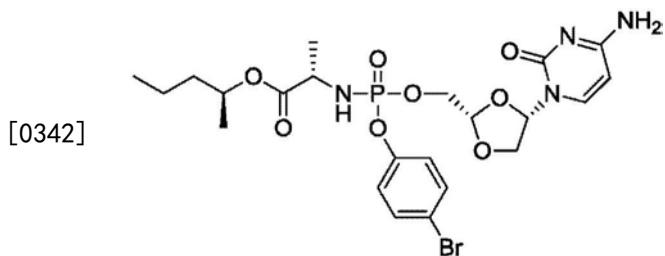
[0337] 在以上组合细胞培养测定中测定了索拉非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药：



[0339] 所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药是磷原子上的单立体异构体。图3A描绘了对于两种化合物的每种浓度排列测量的细胞毒性活性。图3B表示由MacSynergy II计算的3D-协同作用图，并且推断出在95%置信度下对数体积为32，其对应于强抗增殖协同作用。

[0340] 实施例4

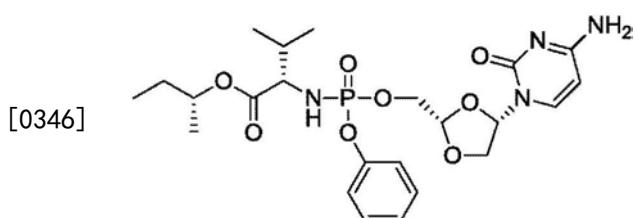
[0341] 在以上组合细胞培养测定中测定了索拉非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药：



[0343] 所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药是磷原子上的单立体异构体。图4A描绘了对于两种化合物的每种浓度排列测量的细胞毒性活性。图4B表示由MacSynergy II计算的等效线图，并且推断出在95%置信度下对数体积为40，其对应于强抗增殖协同作用。

[0344] 实施例5

[0345] 在以上组合细胞培养测定中测定了索拉非尼和具有下式的曲沙他滨的氨基磷酸酯前药：



[0347] 所述曲沙他滨的氨基磷酸酯前药是磷原子上的单立体异构体。图5A描绘了对于两种化合物的每种浓度排列测量的细胞毒性活性。图5B表示由MacSynergy II计算的等效线图，并且推断出在95%置信度下对数体积为46，其对应于强抗增殖协同作用。

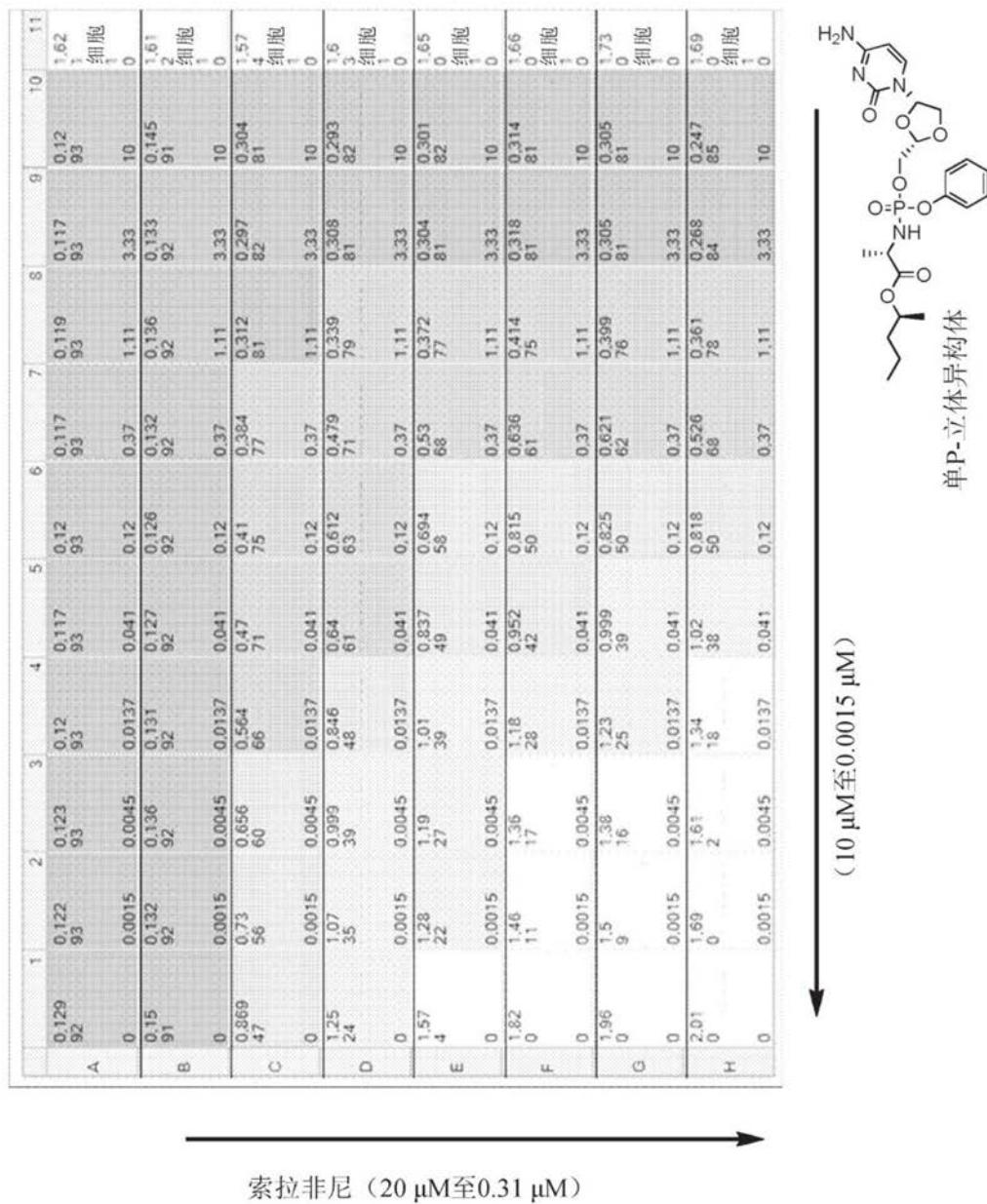


图1A

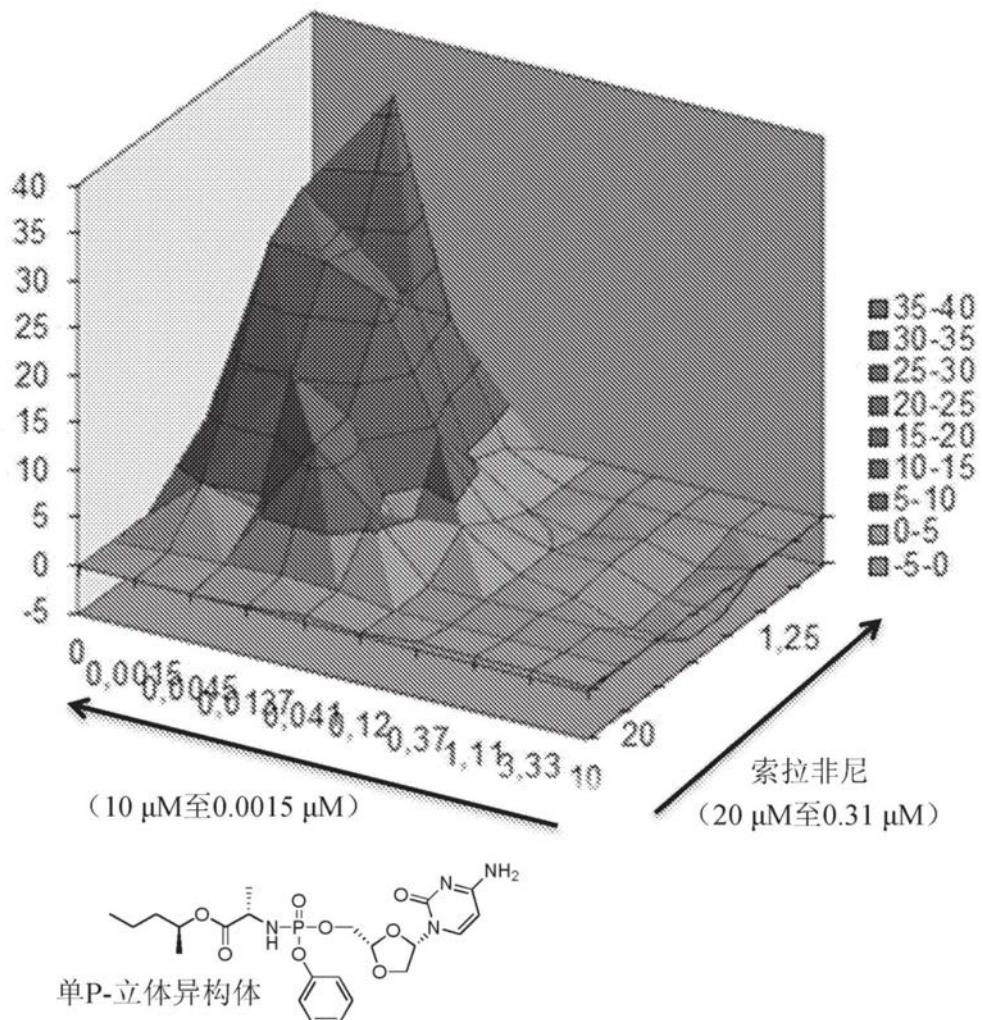


图1B

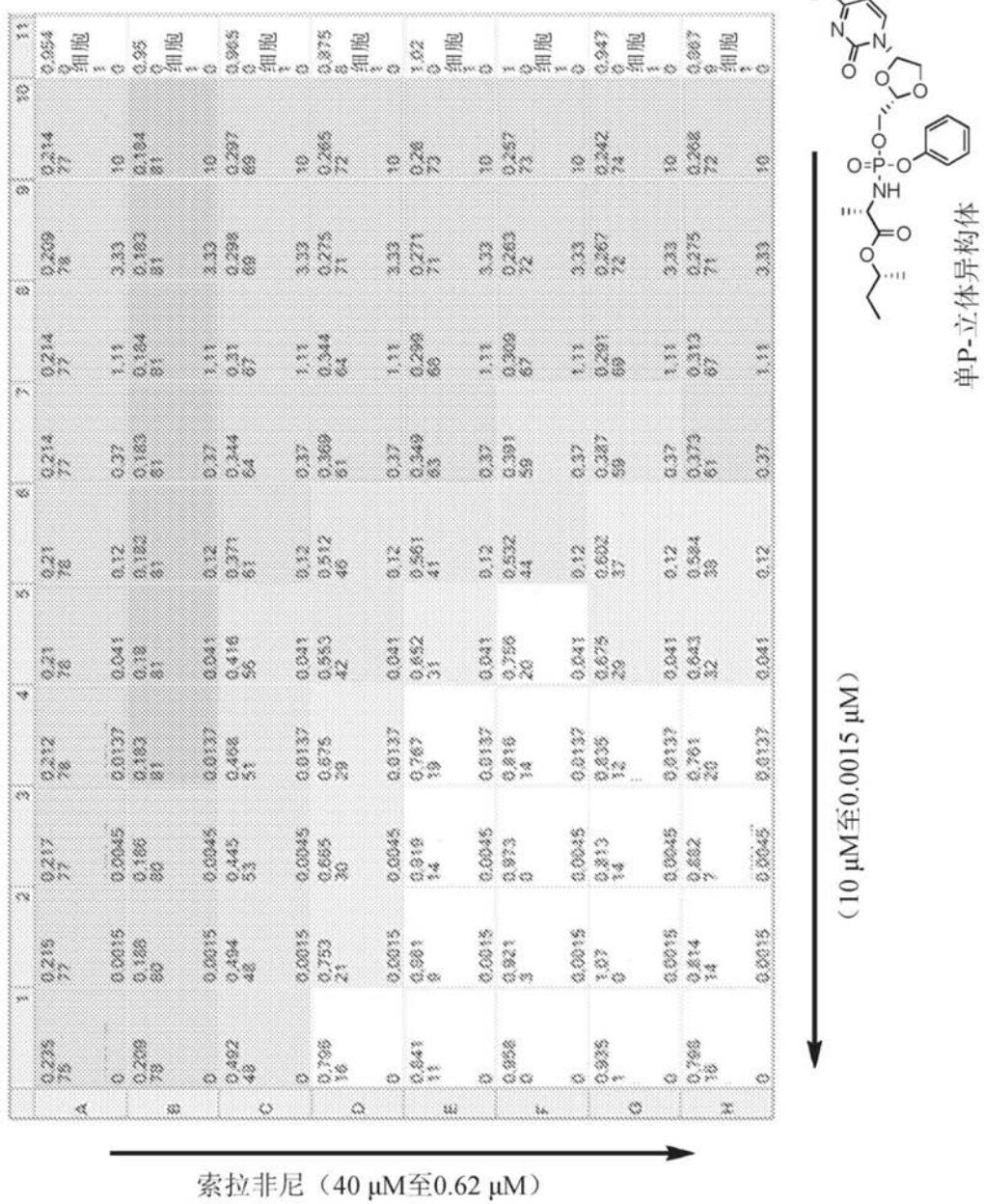


图2A

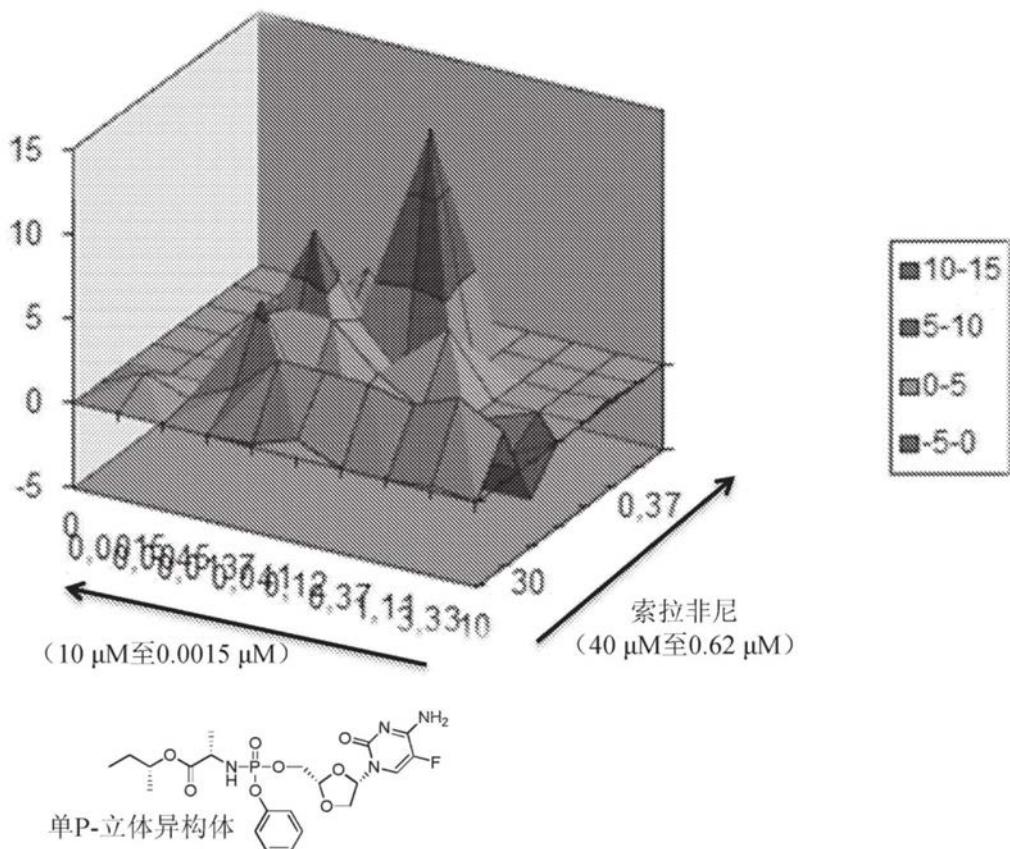


图 2B

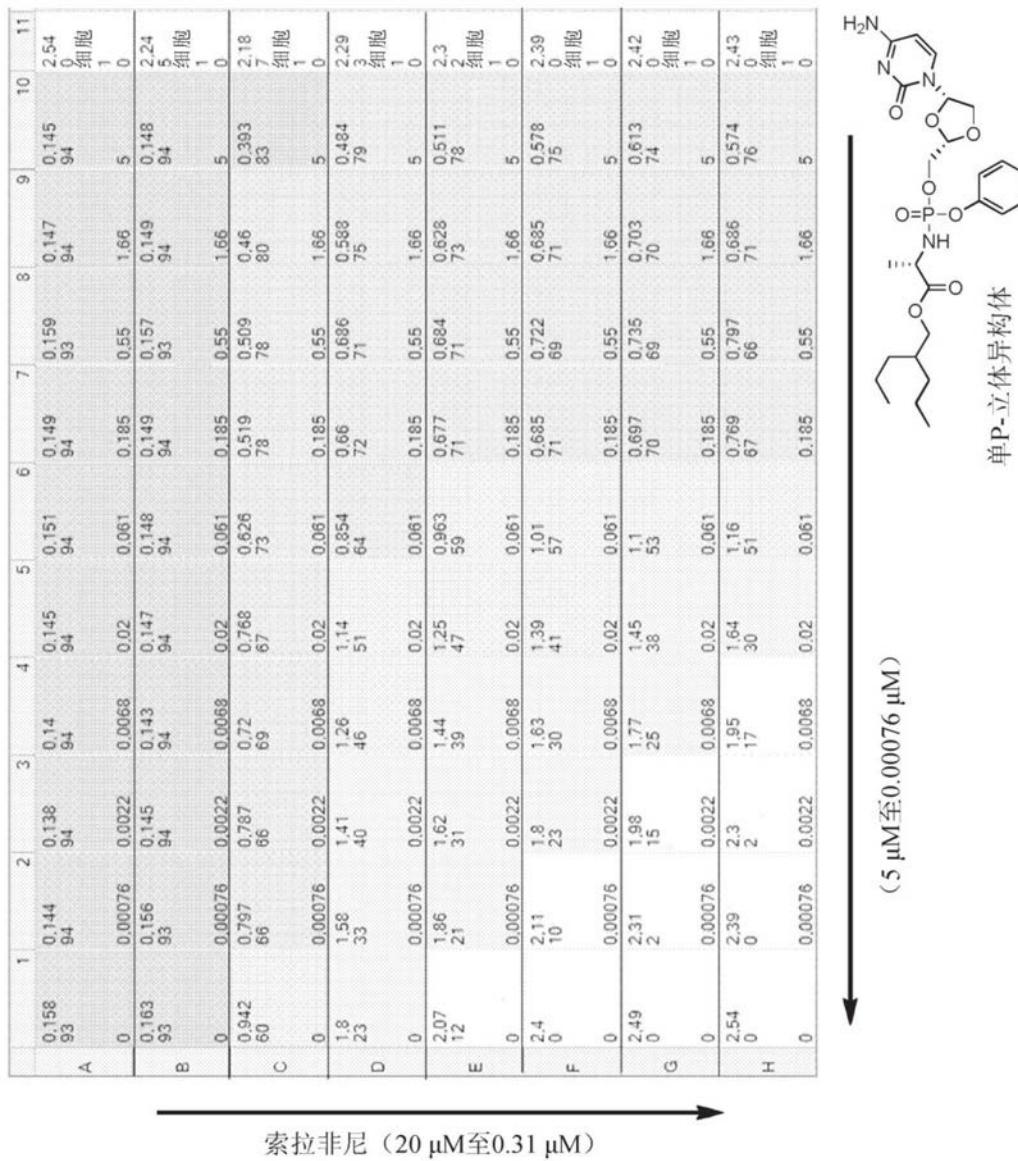


图3A

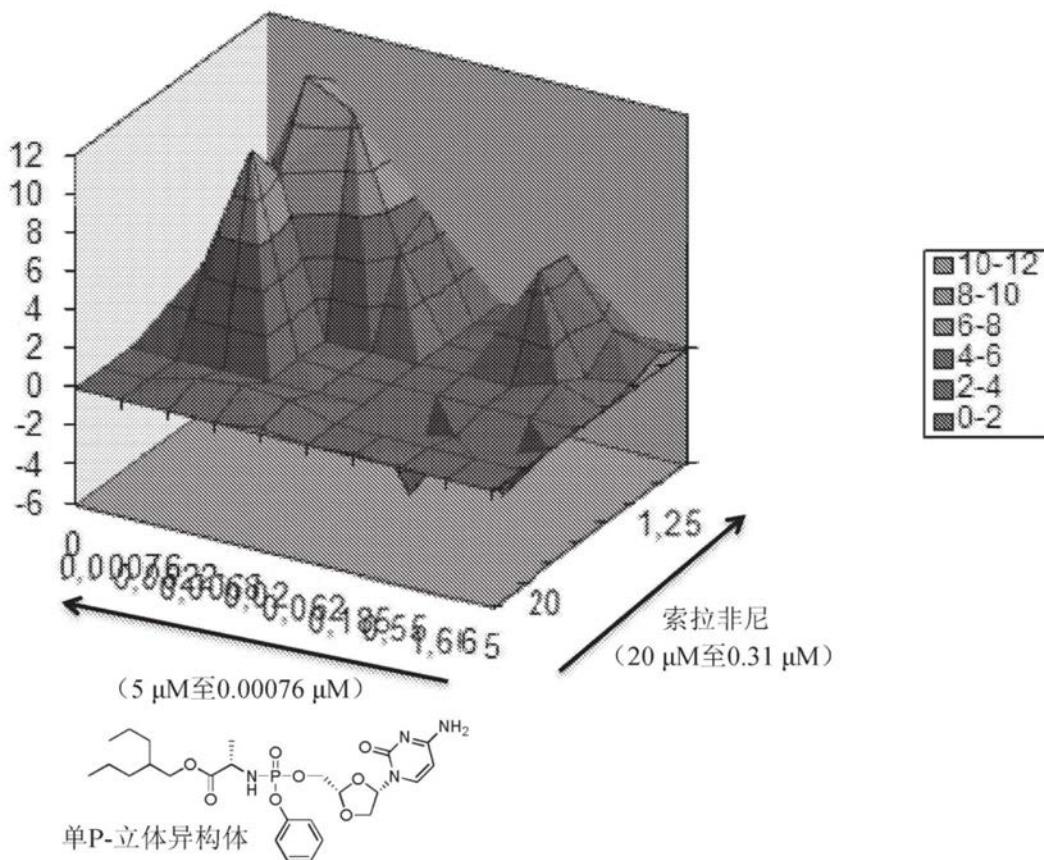


图3B

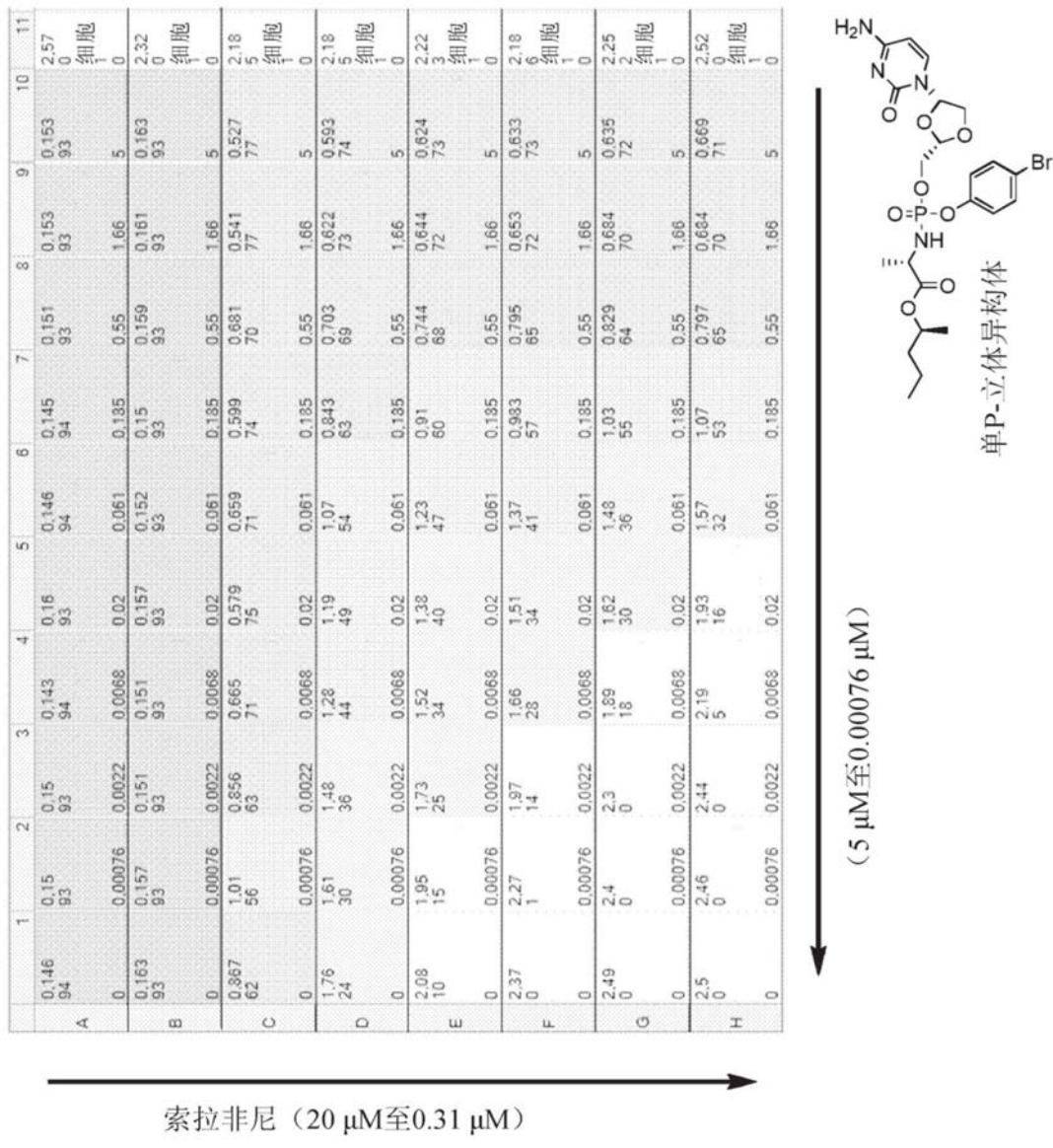


图4A

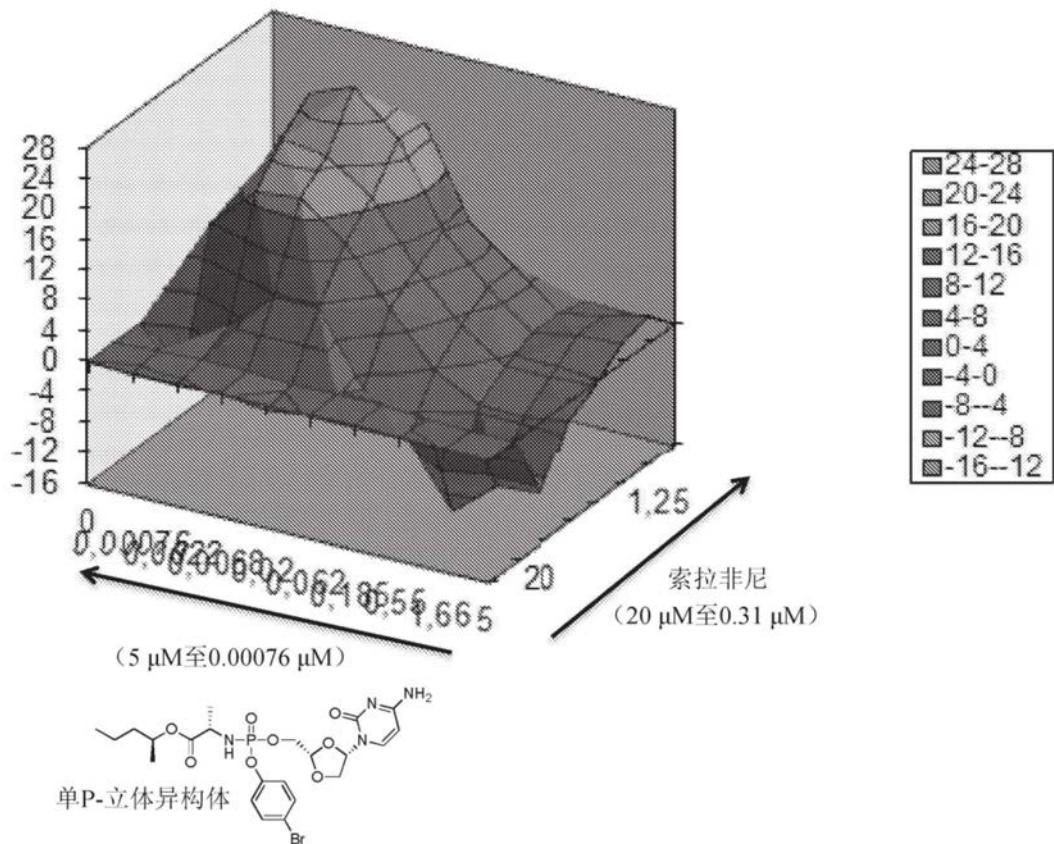


图4B

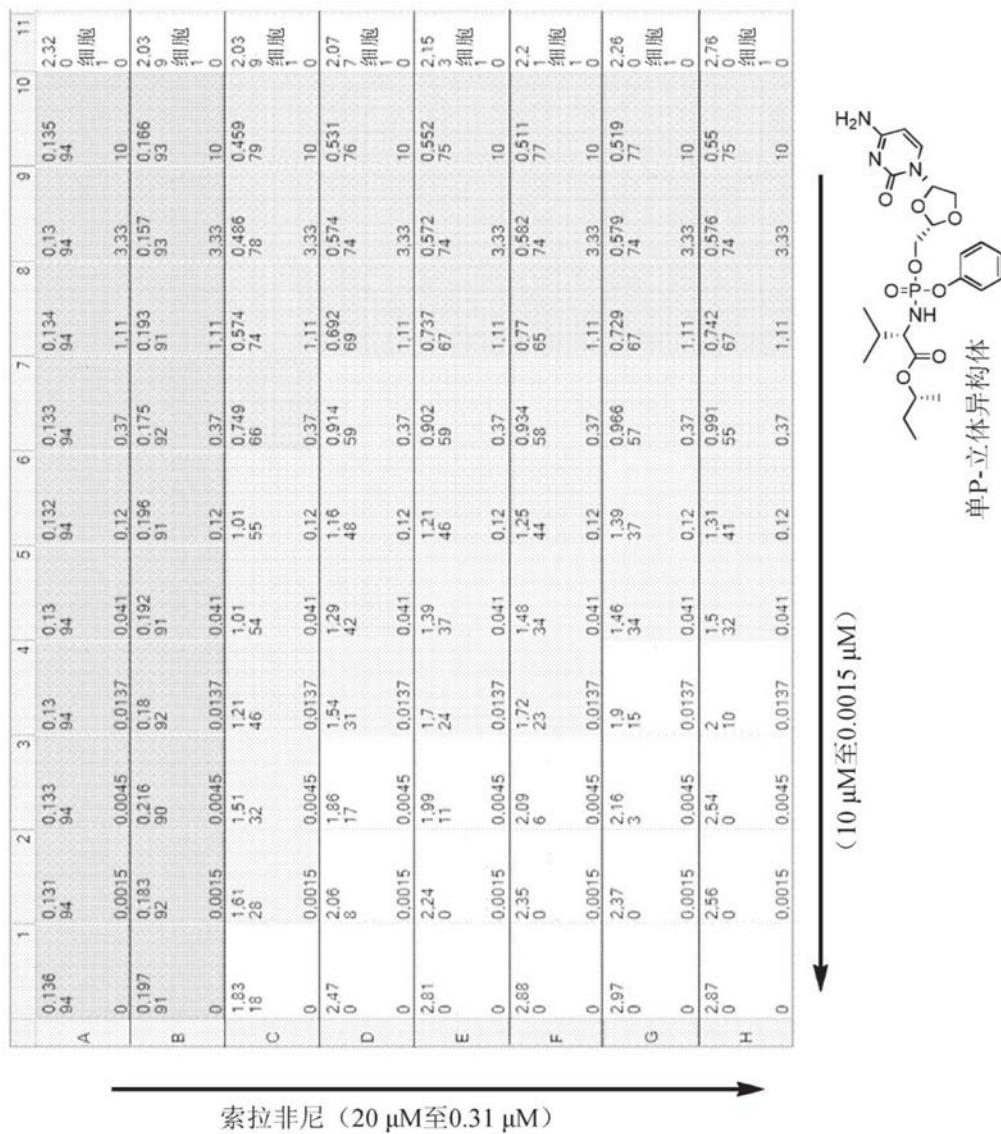


图5A

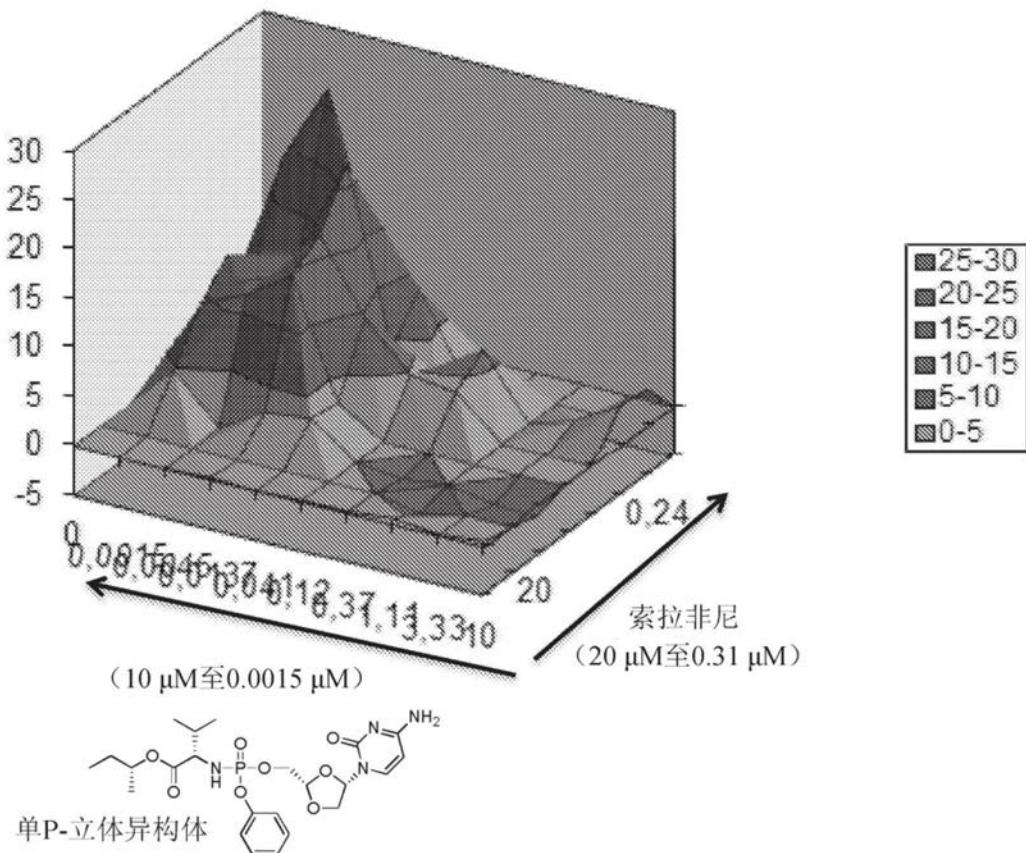


图5B