



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109689056 A

(43)申请公布日 2019.04.26

(21)申请号 201780056390.6

(22)申请日 2017.07.28

(30)优先权数据

62/369,639 2016.08.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/044513 2017.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/026663 EN 2018.02.08

(71)申请人 亚尼塔公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 埃里克·桑托斯·马丁 横山由美

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书8页 说明书39页

(54)发明名称

用于治疗癌症的组合

(57)摘要

本公开涉及用于治疗受试者的癌症的某些组合,所述组合包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的一种或多种抑制剂,以及作为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)的抑制剂的一种或多种化合物。

1. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

2. 一种治疗受试者的癌症、改善受试者的癌症的症状、延缓受试者的癌症的发作或延缓受试者的癌症的进展的方法,所述方法包含以下步骤:

(a) 确定所述受试者的细胞群体中Tyro3、Axl、Mer或c-Met活性的调节是否有缺陷,并且如果Tyro3、Axl、Mer或c-Met活性的所述调节是有缺陷的,则

(b) 向所述受试者施用包含以下的组合:(i) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,和(ii) 抗CTLA-4剂,从而治疗癌症、改善癌症的症状、延缓癌症的发作或延缓癌症的进展。

3. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂,其中在施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Axl、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

4. 一种治疗受试者的癌症的方法,其中确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Axl、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一个分子改变,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述组合包含Tyro3的抑制剂和抗CTLA-4剂。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述组合包含Axl的抑制剂和抗CTLA-4剂。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述组合包含Mer的抑制剂和抗CTLA-4剂。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述组合包含c-Met的抑制剂和抗CTLA-4剂。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述组合包含N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺或其药理学上可接受的盐,和抗CTLA-4剂。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4剂是单克隆抗体。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述单克隆抗体是完全人类单克隆抗体。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗CTLA-4剂选自伊派利单抗和曲美木单抗。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述抗CTLA-4剂是伊派利单抗。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述抗CTLA-4剂是曲美木单抗。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中向所述受试者同时施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂和所述抗CTLA-4剂。

16. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中向所述受试者依次施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂和所述抗CTLA-4剂。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中向所述受试者静脉内施用所述抗

CTLA-4剂。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,并且向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中以每3周四剂向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

25. 根据权利要求1至24中任一项的方法,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂,总共4剂。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中每天至少一次向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

27. 根据权利要求1至26中任一项所述的方法,其中以每千克患者重量约0.1mg至每千克患者重量约1000mg的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的方法,其中所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂是N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺或其药物学上可接受的盐。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中在施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

30. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中在施用所述Tyro3的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3中具有至少一种分子改变。

31. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中在施用所述Ax1的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Ax1中具有至少一种分子改变。

32. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中在施用所述Mer的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Mer中具有至少一种分子改变。

33. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中在施用所述c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在c-Met中具有至少一种分子改变。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述癌症选自心脏肉瘤、肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠系统,例如食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃部(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胃、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺

癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)；泌尿生殖道，例如肾(腺癌、维尔姆斯氏肿瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和/或尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形恶瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤)；肝脏，例如肝细胞癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤(如嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤和胰高血糖素瘤)；骨，例如骨源性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统，例如中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；生殖系统，例如妇科、子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌]、粒层-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、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌瘤)和与女性生殖器相关联的其它部位；胎盘、阴茎、前列腺、睾丸和与男性生殖器相关联的其它部位；血液系统，例如血液(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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]；口腔，例如唇、舌、牙龈、口底、上腭和口部的其它区部、腮腺、和唾液腺的其它区部、扁桃体、口咽部、鼻咽部、梨状窝、下咽部、以及唇、口腔和咽中的其它部位；皮肤，例如恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩；肾上腺：神经母细胞瘤；和其它组织，包括结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼、眼内黑色素瘤和附器、乳房、头部或/和颈部、肛门区、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和其它内分泌腺以及相关结构、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

35. 根据权利要求1至33中的任一项所述的方法，其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌、支气管腺瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤、大肠癌、泌尿生殖道癌、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤、胰高血糖素瘤、骨癌、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、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤、巨细胞瘤、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎、脑膜、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细

胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌、粒层-泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管癌(癌瘤)、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、口腔癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窝癌、下咽癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、肾上腺癌、神经母细胞瘤;眼癌、眼内黑色素瘤和附器、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

36. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、卡波济氏肉瘤、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、网状细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌和甲状旁腺癌。

37. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述癌症选自肺癌(NSCLC和SCLC)、头部或颈部癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、肛门区癌、胃部癌、乳腺癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和脊柱轴肿瘤。

38. 一种试剂盒,其包含:

- (a) 第一组合物,其包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂;
- (b) 第二组合物,其包含抗CTLA-4剂;和
- (c) 使用所述第一组合物和所述第二组合物治疗受试者的癌症的说明书。

39. 一种用于治疗受试者的癌症的药物,其包含第一组合物和第二组合物,所述第一组合物包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,所述第二组合物包含抗CTLA-4剂。

40. 一种用于治疗受试者的癌症的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

41. 一种用于治疗受试者的癌症的组合,所述组合包含:(a) 包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂的第一药物组合物,和(b) 包含抗CTLA-4剂的第二药物组合物。

42. 根据权利要求40或41所述使用的组合,其中在施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

43. 根据权利要求40或41所述使用的组合,其中确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变,其包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

44. 根据权利要求40至43中任一项所述使用的组合,其中所述组合包含Tyro3的抑制剂和抗CTLA-4剂。

45. 根据权利要求40至43中任一项所述使用的组合,其中所述组合包含Ax1的抑制剂和抗CTLA-4剂。

46. 根据权利要求40至43中任一项所述使用的组合,其中所述组合包含Mer的抑制剂和抗CTLA-4剂。

47. 根据权利要求40至43中任一项所述使用的组合,其中所述组合包含c-Met的抑制剂和抗CTLA-4剂。

48. 根据权利要求40至47中任一项所述使用的组合,其中所述组合包含N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺或其药物学上可接受的盐,和抗CTLA-4剂。

49. 根据权利要求40至48中任一项所述使用的组合,其中所述抗CTLA-4剂是单克隆抗体。

50. 根据权利要求40至49中任一项所述使用的组合,其中所述单克隆抗体是完全人类单克隆抗体。

51. 根据权利要求40至50中任一项所述使用的组合,其中所述抗CTLA-4剂选自伊派利单抗和曲美木单抗。

52. 根据权利要求51所述使用的组合,其中所述抗CTLA-4剂是伊派利单抗。

53. 根据权利要求51所述使用的组合,其中所述抗CTLA-4剂是曲美木单抗。

54. 根据权利要求40至53中任一项所述使用的组合,其中向所述受试者同时施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂和所述抗CTLA-4剂。

55. 根据权利要求40至53中任一项所述使用的组合,其中向所述受试者依次施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂和所述抗CTLA-4剂。

56. 根据权利要求40至55中任一项所述使用的组合,其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

57. 根据权利要求40至56中任一项所述使用的组合,其中向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

58. 根据权利要求40至57中任一项所述使用的组合,其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,并且向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

59. 根据权利要求40至58中任一项所述使用的组合,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

60. 根据权利要求40至59中任一项所述使用的组合,其中以每3周四剂向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

61. 根据权利要求40至60中任一项所述使用的组合,其中以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

62. 根据权利要求40至61中任一项所述使用的组合,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

63. 根据权利要求40至62中任一项所述使用的组合,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

64. 根据权利要求40至63中任一项所述使用的组合,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂,总共4剂。

65. 根据权利要求40至64中任一项所述使用的组合,其中每天至少一次向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

66. 根据权利要求40至65中任一项所述使用的组合,其中以每千克患者重量约0.1mg至每千克患者重量约1000mg的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

67. 根据权利要求40至66中任一项所述使用的组合,其中所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂是N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺或其药物学上可接受的盐。

68. 根据权利要求40至67中任一项所述使用的组合,其中在施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

69. 根据权利要求40至67中任一项所述使用的组合,其中在施用所述Tyro3的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3中具有至少一种分子改变。

70. 根据权利要求40至67中任一项所述使用的组合,其中在施用所述Ax1的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Ax1中具有至少一种分子改变。

71. 根据权利要求40至67中任一项所述使用的组合,其中在施用所述Mer的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Mer中具有至少一种分子改变。

72. 根据权利要求40至71中任一项所述使用的组合,其中在施用所述c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在c-Met中具有至少一种分子改变。

73. 根据权利要求40至72中任一项所述使用的组合,其中所述癌症选自心脏肉瘤、肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠系统,例如食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃部(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胃、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道,例如肾(腺癌、维尔姆斯氏肿瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和/或尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形恶瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝脏,例如肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤(如嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤和胰高血糖素瘤);骨,例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统,例如中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、

颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);生殖系统,例如妇科、子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌]、粒层-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、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌瘤)和与女性生殖器相关联的其它部位;胎盘、阴茎、前列腺、睾丸和与男性生殖器相关联的其它部位;血液系统,例如血液(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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];口腔,例如唇、舌、牙龈、口底、上腭和口部的其它区部、腮腺、和唾液腺的其它区部、扁桃体、口咽部、鼻咽部、梨状窝、下咽部、以及唇、口腔和咽中的其它部位;皮肤,例如恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩;肾上腺:神经母细胞瘤;和其它组织,包括结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼、眼内黑色素瘤和附器、乳房、头部或/和颈部、肛门区、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和其它内分泌腺以及相关结构、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

74. 根据权利要求40至72中任一项所述使用的组合,其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌、支气管腺瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤、大肠癌、泌尿生殖道癌、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤、胰高血糖素瘤、骨癌、骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤、巨细胞瘤、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎、脑膜、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌、粒层-泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管癌(癌瘤)、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、口腔癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窝癌、下咽癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、肾上腺癌、神经母细胞瘤;眼癌、眼内黑色素瘤和附器、乳腺癌、

头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

75. 根据权利要求40至72中任一项所述使用的组合,其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、卡波济氏肉瘤、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、网状细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌和甲状旁腺癌。

76. 根据权利要求40至72中任一项所述使用的组合,其中所述癌症选自肺癌(NSCLC和SCLC)、头部或颈部癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、肛门区癌、胃部癌、乳腺癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和脊柱轴肿瘤。

用于治疗癌症的组合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年8月1日提交的美国临时申请第62/369,639号的优先权日的权益,所述美国临时申请通过全文引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于治疗受试者的癌症的某些组合,所述组合包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的一种或多种抑制剂,以及为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 的抑制剂的一种或多种化合物。本公开还提供用于治疗对其需要的受试者的方法,所述方法包含向受试者施用组合,所述组合包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的一种或多种抑制剂,以及为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 的抑制剂的一种或多种化合物。本公开还涉及利用包含组合的药物组合物治疗受试者的癌症,所述组合包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的一种或多种抑制剂,以及为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 的抑制剂的一种或多种化合物。

背景技术

[0004] 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4; 也被称为CD152) 在T细胞的表面上表达,其中其通过诱导抑制性下游T细胞受体 (TCR) 信号传递和抵消T细胞共刺激受体CD28的活性来抑制其活化。认为CTLA-4通过以更高的亲和力结合它们而在抗原呈递细胞表面上对B7配体 (CD80和CD86) 胜出CD28。在临床前研究中,阻断CTLA-4导致T细胞增殖增加1.5倍至2倍,以及白细胞介素-2产量增加6倍。用如单克隆抗体的试剂阻断或抑制CTLA-4已被示出可促进T细胞活化,并且在临床前模型中,在依赖于肿瘤微环境内存在表达Fc γ 受体的巨噬细胞的过程中消耗肿瘤内Treg。已经证明抗CTLA-4抗体在治疗患有癌症的受试者方面具有用途。

[0005] 受体Tyro3、Ax1和Mer (统称为“TAM”) 构成独特的受体酪氨酸激酶家族,因为作为群体,它们在胚胎发育中不起重要作用。反而,它们在贯穿整个生命期间经受持续的挑战和更新的成年组织和器官系统中起到内稳定调控因子的作用。它们的调控作用在成熟的免疫系统、生殖系统、造血系统、血管系统和神经系统中都很突出。TAM及其配体--Gas6和蛋白S--对这些组织中凋亡细胞和细胞膜的有效吞噬作用至关重要;并且在免疫系统中,它们充当对病原体的先天炎症性应答的多效抑制剂。TAM信号传递的缺陷被认为导致人类慢性炎症性和自体免疫疾病,并且异常升高的TAM信号传递与癌症进展、转移和对靶向疗法的抗性强烈相关。TAM的抑制剂在治疗患有癌症的受试者方面显示出前景。

[0006] 本文描述治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含 (a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和 (b) 抗CTLA-4剂。本文还描述用于治疗受试者的癌症的药剂,所述药剂包含第一组合物和第二组合物,所述第一组合物包含Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,所述第二组合物包含抗CTLA-4剂。本文还描述用于治疗受试者的癌症的组合,所述组合包含 (a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和 (b) 抗CTLA-4剂。本文还描述用于治疗受试者的癌症的组合,所述组合包含 (a) 包含Tyro3、Ax1、

Mer或c-Met的抑制剂的第一药物组合物,和(b)包含抗CTLA-4剂的第二药物组合物。

发明内容

[0007] 在实施例中提供治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a)Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b)抗CTLA-4剂。

[0008] 在实施例中提供治疗受试者的癌症、改善受试者的癌症的症状、延缓受试者的癌症的发作或延缓受试者的癌症的进展的方法,所述方法包含以下步骤:

[0009] (a) 确定所述受试者的细胞群体中Tyro3、Ax1、Mer或c-Met活性的调节是否有缺陷,并且如果Tyro3、Ax1、Mer或c-Met活性的所述调节是有缺陷的,则

[0010] (b) 向所述受试者施用包含以下的组合:(i)Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(ii)抗CTLA-4剂,从而治疗癌症、改善癌症的症状、延缓癌症的发作或延缓癌症的进展。

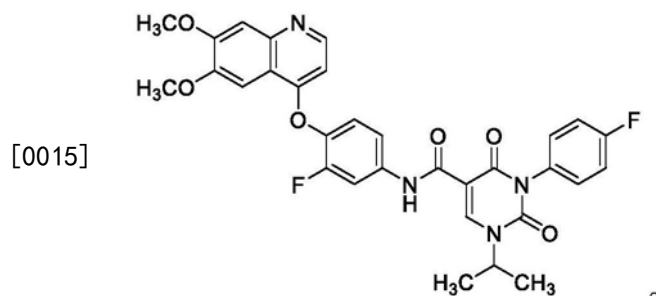
[0011] 在实施例中提供治疗受试者的癌症方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a)Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b)抗CTLA-4剂,其中在施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

[0012] 在实施例中提供治疗受试者的癌症方法,其中确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a)Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b)抗CTLA-4剂。

具体实施方式

[0013] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”,和“所述”包括复数引用。举例来说,术语“细胞”包括一种或多种细胞,包括其混合物。“A和/或B”在本文中用于包括所有以下替代形式:“A”、“B”、“A或B”和“A和B”。

[0014] 如本文所使用的,术语“N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺”意指具有化学文摘登记号1437321-24-8并且具有以下化学结构的化合物:



[0016] 在美国专利第9,029,538号中描述了N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺及其药物学上可接受的盐的制备,所述专利的公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0017] 如本文所使用的,术语“约”意指在所提供的值的加或减10%内,或被舍入至最接近的有效数字,在所有情况下包括所提供的值。在提供范围的情况下,它们包括边界值。

[0018] 如本文所使用的,术语“施用”意指通过包括但不限于以下的施用途径的生物活性

组合物或制剂的递送：静脉内、动脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、肌肉内、局部或其组合。

[0019] 如本文所使用的，术语“抗CTLA-4剂”意指能够结合到CTLA-4并且阻断CTLA-4与其配体(如CD80/CD86)的相互作用的试剂。在实施例中，抗CTLA-4剂是小分子。在实施例中，抗CTLA-4剂是抗体。在实施例中，抗CTLA-4剂是单克隆抗体。在实施例中，抗CTLA-4剂是人源化抗体。在实施例中，抗CTLA-4剂是人源化单克隆抗体。在实施例中，抗CTLA-4剂是完全人类抗体。在实施例中，抗CTLA-4剂是完全人类单克隆抗体。在实施方案中，抗CTLA-4剂是伊派利单抗。在实施方案中，抗CTLA-4剂是曲美木单抗。在实施方案中，抗CTLA-4剂是MDX-010。

[0020] 如本文所使用的，“抗体”意指与另一个分子的特定空间和极性结构特异性地结合并且因此被定义为与所述另一个分子的特定空间和极性结构互补的免疫球蛋白。抗体可以是单克隆或多克隆的，并且可通过本领域熟知的技术如宿主的免疫和血清的收集来制备(多克隆)，或通过制备连续的杂交细胞系和收集分泌蛋白来制备(单克隆)，或通过克隆和表达至少编码天然抗体特异性结合所需的氨基酸序列的核苷酸序列或其诱变型来制备。抗体可包括完整的免疫球蛋白或其片段，所述免疫球蛋白包括各种类别和同种型，如IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b和IgG3、IgM等。其片段可包括Fab、Fv和F(ab')₂、Fab'等。另外，只要能维持对特定靶点的结合亲合力，则如果合适，就可使用免疫球蛋白或其片段的聚合体、聚合物和偶联物。

[0021] 如本文所使用的，术语“生物样品”意指从可在诊断或监测测定中使用的生物体获得的样品。样品可以是健康组织、病变组织或疑是病变组织的组织。样品可以是例如在外科手术期间进行的活组织检查。可通过细针抽吸、刮擦或洗涤腔以从所述腔收集细胞或组织来收集样品。样品可以是肿瘤，例如实体和造血肿瘤以及邻近的健康组织。样品可以是单个细胞或组织切片的涂片。所述术语涵盖生物来源的血液和其它液体样品、实体组织样品，如活组织检查标本或组织培养物或其衍生的细胞及其后代。所述术语涵盖在购置后以任何方式操控，如通过用试剂处理、增溶或富集某些组分的样品。所述术语涵盖临床样品，并且还包括细胞培养物中的细胞、细胞上清液、细胞裂解物、细胞提取物、细胞匀浆、亚细胞组分(包括合成蛋白、血清、血浆、体液和其它生物流体)，以及组织样品。生物样品可含有本质上不与细胞或组织天然地混合的化合物，如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养素、抗生素等。在一个实施例中，将样品保存为冷冻样品或甲醛或多聚甲醛固定的石蜡包埋(FFPE)的组织制备物。举例来说，样品可被包埋在基质中，例如可以是FFPE嵌段或冷冻样品。

[0022] 如本文所使用的，术语“生物标志物”意指其核酸或蛋白产物的水平相对于受试者的生物状态的方面具有定量浓度差或水平差的一种或多种化合物。术语“生物标志物”在本文中可与术语“标志物”互换使用。可在核酸水平以及多肽水平测量生物标志物的水平。在核酸水平，可测量从受试者的染色体和染色体外基因组(包括例如线粒体基因组)的任何部分转录的核酸基因或转录物。优选地，RNA转录物、更优选地RNA转录物包括初级转录物、剪接的转录物、可变剪接的转录物，或测量生物标志物的mRNA。在多肽水平，可测量生物标志物的前肽原、前肽、成熟肽或分泌肽。生物标志物可单独使用或与一种或多种其它鉴定的生物标志物结合使用，以便允许与本文定义的兴趣的生物状态相关。本公开涵盖的生物标志物的具体实例包括ALK、ROS1、TrkA、TrkB和TrkC。

[0023] 如本文所使用的，术语“癌症”或“肿瘤”可互换使用。这些术语意指存在这样的细

胞,所述细胞具有致癌细胞的典型特点,如不受控制的增殖、永生化、转移潜能、快速生长和增殖速率,以及某些特有形态学特征。癌细胞通常呈肿瘤形式,但是这类细胞可单独存在于动物体内,或可以是非致瘤性癌细胞,如白血病细胞。这些术语包括实体肿瘤、软组织肿瘤或转移病灶。如本文所使用的,术语“癌症”包括恶化前癌症以及恶性癌症。在某些实施例中,癌症是实体肿瘤、软组织肿瘤或转移病灶。所述术语还指代针对形成实体肿瘤、血液、骨髓或淋巴系统癌症的细胞类型命名的实体肿瘤。实体肿瘤的实例包括但不限于肉瘤和癌瘤。血液癌症的实例包括但不限于白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。这些术语包括但不限于起源于身体中具体部位的原发性癌症、从其开始的位置扩散至身体其它区部的转移性癌症、缓解后原始的原发性癌症的复发,和第二种原发性癌症,所述第二种原发性癌症是具有与后者不同类型的既往癌症病史的人员的新原发性癌症。

[0024] 如本文所使用的,术语“化学治疗剂”意指用于治疗病况,特别是癌症的化学物质,如细胞毒性剂或细胞抑制剂。在一些实施例中,化学治疗剂包括本文公开的一种或多种化合物或其药理学上可接受的盐。

[0025] 如本文所使用的,术语“组合”和“与...组合”意指本文公开的一种或多种化合物或其药理学上可接受的盐,或本文所公开的组合以及至少一种附加的药物或医药试剂(例如,抗癌试剂)的依次或同时施用。它包括例如同时,或在彼此的数分钟或数小时内,或在同一天,或隔天投予,或以每天计或每周多天或以每周计投予本文公开的化合物,同时在其同时或并行的时间或至少一部分时间(在所述时间期间投予本文公开的化合物)期间在同一天或隔天或隔周或以定期计施用另一种化合物,如化学治疗剂。举例来说,可每天或每周数天投予本文公开的一种或多种化合物或其药理学上可接受的盐,而隔天或隔周或其它时间段,如每1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或更多天投予化学治疗剂。

[0026] 如本文所使用的,在提及特异性或特异性结合时使用的术语“接触”意指两个分子足够接近,使得短程非共价化学相互作用,如范德华力、氢键合、疏水相互作用等主导分子的相互作用。

[0027] 如本文所使用的,术语“细胞系”意指由克隆细胞衍生的细胞的一代或多代。术语“克隆”或“克隆细胞”意指被扩增以产生表现型类似细胞的分离群体(即“克隆细胞群体”)的单个细胞。

[0028] 如本文所使用的,术语“CTLA-4”意指细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4。CTLA-4也被本领域技术人员称为CD152。

[0029] 如本文所使用的,术语“免疫组织化学”意指利用抗体与抗原特异性结合原理在生物样品、细胞和/或组织切片的细胞中定位抗原(例如,蛋白质)的过程。免疫组织化学染色广泛用于诊断异常细胞,例如在癌性肿瘤中发现的细胞。具体分子标志物具有特定细胞事件如细胞增殖或细胞死亡的特点。可以以多种方式实现抗体-抗原相互作用的可视化。在最常见的情况下,抗体与可催化产生颜色的反应的酶(如过氧化物酶)偶联。替代地,也可将抗体标记为荧光团,从而采用免疫荧光原理。免疫组织化学也可用于评估样品(针对所述样品实行qPCR)中的肿瘤含量,以便解释qPCR结果将受存在的肿瘤组织的量影响的事实。

[0030] 如本文所使用的,术语“伊派利单抗”意指被称为BMS 734016、具有化学文摘登记号477202-00-9的单克隆抗体,其由美国食品与药品管理局以生物许可证申请号125377/0

批准,并且可以以 Yervoy® 商购。

[0031] 如本文所使用的,术语“单克隆抗体”、“mAb”和“MAB”意指这样的抗体,所述抗体是通过仅识别抗原上单一表位的淋巴细胞的单个克隆产生的免疫球蛋白。举例来说,可用于本文公开的方法的单克隆抗体显示对一种或多种酪氨酸激酶的特定表位的单一结合特异性和亲和力。

[0032] 如本文所使用的,术语“一种或多种分子改变”意指与对应的野生型基因或蛋白质相比,在受试者的一种或多种细胞中基因或蛋白质序列的任何变化。一种或多种分子改变包括但不限于遗传突变、基因扩增、剪接变体、缺失、插入/缺失、基因重排、单核苷酸变异(SNV)、插入和异常RNA/蛋白质表达。

[0033] 如本文所使用的,术语“药物学上可接受的盐”意指保留生物有效性和母体化合物的特性的那些盐。

[0034] 如本文所使用的术语“多克隆抗体”意指能够与在相同或不同抗原上的若干不同具体的抗原决定簇结合或反应的不同抗体分子的组合物。多克隆抗体的抗原特异性的可变性位于构成多克隆抗体的各个抗体的可变区中,特别是在互补性决定区(CDR)中。优选地,通过具有靶酪氨酸激酶或其部分的动物的免疫来制备多克隆抗体。替代地,可通过混合具有对靶酪氨酸激酶的期望特异性的多种单克隆抗体来制备多克隆抗体。

[0035] 如本文所使用的术语“选择性结合”意指这样的情形,在所述情形中具体的种内或种间结合对的一个成员将不显示与除其具体的种内或种间结合配偶体之外的分子的任何显著结合(例如,小约100倍的亲和力),这意味着仅发生最小的交叉反应性。

[0036] 如本文在提及两个分子或一种或多种化合物与分子的复合物的结合中所使用的,术语“特异性”意指与其它分子的明显较小的识别和缺乏与这类其它分子形成稳定复合物相比,彼此间的特异性识别和稳定复合物的形成。优选地,提及结合的“特异性”意指在一种或多种化合物与其它分子或复合物形成复合物的程度上,它与分子或复合物(它对所述分子或复合物具有特异性)形成复合物的至少百分之五十。通常,分子或复合物在其表面上或腔中具有区域,从而在两个结合部分之间产生特异性识别。特异性结合的实例是抗体-抗原相互作用、酶-底物相互作用、多核苷酸杂交和/或双链体形成、细胞受体-配体相互作用等。

[0037] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”意指施用的将在某种程度上缓解治疗的病症的症状中的一种或多种的一种化合物、多种化合物或化合物的组合的量。在提及癌症的治疗中,治疗有效量意指具有以下效果的量:(1)减小癌症肿瘤的大小、(2)抑制(即,在一定程度上减缓,优选地停止)癌症肿瘤转移、(3)在一定程度上抑制(即,在一定程度上减缓,优选地停止)癌症肿瘤生长,和/或(4)在一定程度上缓解(或优选地,消除)与癌症相关联的一种或多种症状。

[0038] 如本文所使用的,术语“曲美木单抗”意指具有化学文摘登记号745013-59-6的单克隆抗体。

[0039] 在实施例中提供治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,和(b)抗CTLA-4剂。

[0040] 在实施例中提供治疗受试者的癌症、改善受试者的癌症的症状、延缓受试者的癌症的发作或延缓受试者的癌症的进展的方法,所述方法包含以下步骤:

[0041] (a) 确定所述受试者的细胞群体中Tyro3、Axl、Mer或c-Met活性的调节是否有缺

陷,并且如果Tyro3、Ax1、Mer或c-Met活性的所述调节是有缺陷的,则

[0042] (b) 向所述受试者施用包含以下的组合:(i) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(ii) 抗CTLA-4剂,从而治疗癌症、改善癌症的症状、延缓癌症的发作或延缓癌症的进展。

[0043] 在实施例中提供治疗受试者的癌症方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂,其中在施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

[0044] 在实施例中提供治疗受试者的癌症方法,其中确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

[0045] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述组合包含Tyro3的抑制剂和抗CTLA-4试剂。

[0046] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述组合包含Ax1的抑制剂和抗CTLA-4试剂。

[0047] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述组合包含Mer的抑制剂和抗CTLA-4试剂。

[0048] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述组合包含c-Met的抑制剂和抗CTLA-4试剂。

[0049] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂是N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺或其药物学上可接受的盐。

[0050] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述Tyro3、Ax1和/或Mer的抑制剂选自N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺、卡博替尼、伯舒替尼、克卓替尼、vandetinib、sunitenib、lesaurtinib、来那替尼、AT9283、R406、弗雷替尼、MK-2461、BMS-777607、LY2801653、SU-14813、S49076、BMS-796302、BGB324、阿姆瓦替尼(MP-470)、JNJ-28312141、GSK2606414、Ki-20227、螺二氢吡啶、UNC569、UNC1062、UNC2025和LDC1267。

[0051] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述c-Met的抑制剂选自N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺、克卓替尼、PF-002341066(辉瑞(Pfizer))、卡博替尼、提瓦替尼、onatumumab、特泼替尼、萨沃替尼、SAR-125844(赛诺菲(Sanofi))、S-49076(Servier)、MGCD-265(Mirati)、默莱替尼、格瓦替尼、弗雷替尼、艾米贝珠单抗、卡普替尼、BMS-777607(布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司(Bristol-Myers Squibb))、AMG-337(安进公司(Amgen))、TAS-115(Taiho)、ningetinib、metatinib、LY-3164530(礼来公司(Eli Lilly))、JNJ-38877618(强生公司(Johnson&Johnson))、ABT-700(阿博特(Abbott))、BPI9016M(Betta Pharmaceuticals)、ARGX-111(arGEN-X)、AMG-208(安进公司)、艾替替尼、X-379(Xcovery)、STI-A150x(Sorrento Therapeutics)、PRS-110(Pieris)、MM-131(Merrimack)、KTN-0216(Koltan)、EN1-mAb(Genmab)、boxitinib、ASP-08001(Ascepcion

Pharmaceuticals)、ASP-08126 (Ascepcion Pharmaceuticals)、ACMI-0831 (Abion), 和ABN-401 (Abion) 或其药物学上可接受的盐。

[0052] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述组合包含N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺或其药物学上可接受的盐, 和抗CTLA-4剂。

[0053] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述组合包含克卓替尼或其药物学上可接受的盐, 和抗CTLA-4剂。

[0054] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述抗CTLA-4剂是单克隆抗体。

[0055] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述单克隆抗体是完全人类单克隆抗体。

[0056] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述抗CTLA-4试剂选自伊派利单抗和曲美木单抗。

[0057] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述抗CTLA-4剂是伊派利单抗。

[0058] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中所述抗CTLA-4剂是曲美木单抗。

[0059] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中向所述受试者同时施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂, 和所述抗CTLA-4剂。

[0060] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中向所述受试者依次施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂, 和所述抗CTLA-4剂。

[0061] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂。

[0062] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

[0063] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂, 和并且向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

[0064] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0065] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中以每3周四剂向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0066] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中以每千克受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。在实施例中提供本文所述的方法中的任一种, 其中以以下的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂: 每千克受试者重量约1mg、或每千克受试者重量约2mg、或每千克受试者重量约3mg、或每千克受试者重量约4mg、或每千克受试者重量约5mg、或每千克受试者重量约6mg、或每千克受试者重量约7mg、或每千克受试者重量约8mg、或每千克受试者重量约9mg、或每千克受试者重量约10mg、或每千克受试者重量约11mg、或每千克受试者重量约12mg、或每千克受试者重量约13mg、或每千克受试者重量约14mg、或每千克受试者重量约15mg、或每千克受试者重量约16mg、或每千克受试者重量约

17mg、或每千克受试者重量约18mg、或每千克受试者重量约19mg、或每千克受试者重量约20mg、或每千克受试者重量约25mg、或每千克受试者重量约30mg、或每千克受试者重量约35mg、或每千克受试者重量约40mg、或每千克受试者重量约45mg、或每千克受试者重量约50mg、或每千克受试者重量约55mg、或每千克受试者重量约60mg、或每千克受试者重量约65mg、或每千克受试者重量约70mg、或每千克受试者重量约75mg、或每千克受试者重量约80mg、或每千克受试者重量约85mg、或每千克受试者重量约90mg、或每千克受试者重量约95mg、或每千克受试者重量约100mg、或每千克受试者重量约125mg、或每千克受试者重量约150mg、或每千克受试者重量约200mg、或每千克受试者重量约225mg、或每千克受试者重量约250mg、或每千克受试者重量约275mg、或每千克受试者重量约300mg、或每千克受试者重量约325mg、或每千克受试者重量约350mg、或每千克受试者重量约375mg、或每千克受试者重量约400mg、或每千克受试者重量约425mg、或每千克受试者重量约450mg、或每千克受试者重量约475mg、或每千克受试者重量约500mg。

[0067] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中每1周、或每2周、或每3周、或每4周、或每5周、或每6周、或每7周、或每8周、或每3个月、或每4个月、或每5个月、或每6个月、或每7个月、或每8个月、或每9个月、或每10个月、或每11个月、或每12个月向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0068] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0069] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量(共4剂)向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0070] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中每天至少一次向所述受试者施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂。在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中每天至少一次、或每天两次、或每天三次、或每天四次、或每天五次、或每天六次、或每天七次、或每天八次、或每天九次、或每天十次向所述受试者施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂。

[0071] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中以每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约1000mg的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂。在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中以以下的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂:每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约750mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约650mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约575mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约550mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约525mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约500mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约475mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约450mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约425mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约400mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约375mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约350mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约325mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约300mg、或每千克受试者重量约

0.1mg至每千克受试者重量约275mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约250mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约225mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约200mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约175mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约150mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约125mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约100mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约75mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约50mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约25mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约20mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约15mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约10mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约5mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约2.5mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约2mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约1mg。

[0072] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中以以下的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂:1mg、或约5mg、或约10mg、或约15mg、或约20mg、或约25mg、或约30mg、或约35mg、或约40mg、或约45mg、或约50mg、或约55mg、或约60mg、或约65mg、或约70mg、或约75mg、或约80mg、或约85mg、或约90mg、或约95mg、或约100mg、或约125mg、或约150mg、或约175mg、或约200mg、或约225mg、或约250mg、或约275mg、或约300mg、或约325mg、或约350mg、或约375mg、或约400mg、或约425mg、或约450mg、或约475mg、或约500mg、或约525mg、或约550mg、或约575mg、或约600mg、或约625mg、或约650mg、或约675mg、或约700mg、或约725mg、或约750mg、或约775mg、或约800mg、或约825mg、或约850mg、或约875mg、或约900mg、或约925mg、或约950mg、或约975mg、或约1000mg、或约1100mg、或约1200mg、或约1300mg、或约1400mg、或约1500mg、或约1600mg、或约1700mg、或约1800mg、或约1900mg、或约2000mg。

[0073] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中在施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

[0074] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中在施用所述Tyro3的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3中具有至少一种分子改变。

[0075] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中在施用所述Ax1的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Ax1中具有至少一种分子改变。

[0076] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中在施用所述Mer的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Mer中具有至少一种分子改变。

[0077] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中在施用所述c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在c-Met中具有至少一种分子改变。

[0078] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症选自心脏肉瘤、肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠系统,例如食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃部(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胃、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠

(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道,例如肾(腺癌、维尔姆斯氏肿瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和/或尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形恶瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝脏,例如肝细胞癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤(如嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤和胰高血糖素瘤);骨,例如骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统,例如中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);生殖系统,例如妇科、子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌]、粒层-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、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌瘤)和与女性生殖器相关联的其它部位;胎盘、阴茎、前列腺、睾丸和与男性生殖器相关联的其它部位;血液系统,例如血液(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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];口腔,例如唇、舌、牙龈、口底、上腭和口部的其它区部、腮腺、和唾液腺的其它区部、扁桃体、口咽部、鼻咽部、梨状窝、下咽部、以及唇、口腔和咽中的其它部位;皮肤,例如恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩;肾上腺:神经母细胞瘤;和其它组织,包括结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼、眼内黑色素瘤和附器、乳房、头部或/和颈部、肛门区、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和其它内分泌腺以及相关结构、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

[0079] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌、支气管腺瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤、大肠癌、泌尿生殖道癌、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤、胰高血糖素瘤、骨癌、骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤、巨细胞瘤、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎、脑膜、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、

室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌、粒层-泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管癌(癌瘤)、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、口腔癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窝癌、下咽癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、肾上腺癌、神经母细胞瘤;眼癌、眼内黑色素瘤和附器、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

[0080] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、卡波济氏肉瘤、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、网状细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌和甲状旁腺癌。

[0081] 在实施例中提供本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症选自肺癌(NSCLC和SCLC)、头部或颈部癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、肛门区癌、胃部癌、乳腺癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和脊柱轴肿瘤。

[0082] 在实施例中提供试剂盒,所述试剂盒包含:

[0083] (a) 第一组合物,其包含Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂;

[0084] (b) 第二组合物,其包含抗CTLA-4剂;和

[0085] (c) 使用所述第一组合物和所述第二组合物治疗受试者的癌症的说明书。

[0086] 在实施例中提供用于治疗受试者的癌症的药剂,所述药剂包含第一组合物和第二组合物,所述第一组合物包含Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,所述第二组合物包含抗CTLA-4剂。

[0087] 在实施例中提供用于治疗受试者的癌症的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

[0088] 在实施例中提供用于治疗受试者的癌症的组合,所述组合包含(a) 包含Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂的第一药物组合物,和(b) 包含抗CTLA-4剂的第二药物组合物。

[0089] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中在施用所述Tyro3、

Ax1、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

[0090] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Ax1、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变,其包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,和(b) 抗CTLA-4剂。

[0091] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述组合包含Tyro3的抑制剂和抗CTLA-4剂。

[0092] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述组合包含的Ax1的抑制剂和抗CTLA-4剂。

[0093] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述组合包含Mer的抑制剂和抗CTLA-4剂。

[0094] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述组合包含c-Met的抑制剂和抗CTLA-4剂。

[0095] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述组合包含N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺或其药物学上可接受的盐,和抗CTLA-4剂。

[0096] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述抗CTLA-4剂是单克隆抗体。

[0097] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述单克隆抗体是完全人类单克隆抗体。

[0098] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述抗CTLA-4试剂选自伊派利单抗和曲美木单抗。

[0099] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述抗CTLA-4剂是伊派利单抗。

[0100] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述抗CTLA-4剂是曲美木单抗。

[0101] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中向所述受试者同时施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂和所述抗CTLA-4剂。

[0102] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中向所述受试者依次施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂和所述抗CTLA-4剂。

[0103] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

[0104] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

[0105] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中向所述受试者经口施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂,并且向所述受试者静脉内施用所述抗CTLA-4剂。

[0106] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0107] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中以每3周四剂向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0108] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0109] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中每3周向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0110] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0111] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中每3周以每千克所述受试者重量3mg的剂量(共4剂)向所述受试者施用所述抗CTLA-4剂。

[0112] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中每天至少一次向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中每天一次、或每天两次、或每天三次、或每天四次、或每天五次、或每天六次、或每天七次、或每天八次、或每天九次、或每天十次向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。

[0113] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中以每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约1000mg的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中以每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约1000mg的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂。在实施例中提供本文所述方法中的任一种,其中以以下的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂:每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约750mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约650mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约575mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约550mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约525mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约500mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约475mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约450mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约425mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约400mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约375mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约350mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约325mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约300mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约275mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约250mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约225mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约200mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约175mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约150mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约125mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约100mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约75mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约50mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约25mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约20mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约15mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量

约10mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约5mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约2.5mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约2mg、或每千克受试者重量约0.1mg至每千克受试者重量约1mg。

[0114] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中以以下的剂量向所述受试者施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂:1mg、或约5mg、或约10mg、或约15mg、或约20mg、或约25mg、或约30mg、或约35mg、或约40mg、或约45mg、或约50mg、或约55mg、或约60mg、或约65mg、或约70mg、或约75mg、或约80mg、或约85mg、或约90mg、或约95mg、或约100mg、或约125mg、或约150mg、或约175mg、或约200mg、或约225mg、或约250mg、或约275mg、或约300mg、或约325mg、或约350mg、或约375mg、或约400mg、或约425mg、或约450mg、或约475mg、或约500mg、或约525mg、或约550mg、或约575mg、或约600mg、或约625mg、或约650mg、或约675mg、或约700mg、或约725mg、或约750mg、或约775mg、或约800mg mg、或约825mg、或约850mg、或约875mg、或约900mg、或约925mg、或约950mg、或约975mg、或约1000mg、或约1100mg、或约1200mg mg、或约1300mg、或约1400mg、或约1500mg、或约1600mg、或约1700mg、或约1800mg、或约1900mg、或约2000mg。

[0115] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂是N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺及其药物学上可接受的盐。

[0116] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中在施用所述Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3、Axl、Mer或c-Met中的一个或多个中具有至少一种分子改变。

[0117] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中在施用所述Tyro3的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Tyro3中具有至少一种分子改变。

[0118] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中在施用所述Axl的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Axl中具有至少一种分子改变。

[0119] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中在施用所述Mer的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在Mer中具有至少一种分子改变。

[0120] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中在施用所述c-Met的抑制剂之前,确定所述受试者的一种或多种癌细胞在c-Met中具有至少一种分子改变。

[0121] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种,其中所述癌症选自心脏肉瘤、肺癌、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、支气管癌 (鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡 (细支气管) 癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠系统,例如食道 (鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃部 (癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胃、胰腺 (导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠 (腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠 (腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道,例如肾 (腺癌、维尔姆斯氏肿瘤 [肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和/或尿道 (鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺 (腺癌、肉瘤)、睾丸 (精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形恶瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝脏,例如肝细胞瘤 (肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤 (如嗜铬细胞瘤、

胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤和胰高血糖素瘤)；骨，例如骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统，例如中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；生殖系统，例如妇科、子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌]、粒层-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、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌瘤)和与女性生殖器相关联的其它部位；胎盘、阴茎、前列腺、睾丸和与男性生殖器相关联的其它部位；血液系统，例如血液(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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]；口腔，例如唇、舌、牙龈、口底、上腭和口部的其它区部、腮腺、和唾液腺的其它区部、扁桃体、口咽部、鼻咽部、梨状窝、下咽部、以及唇、口腔和咽中的其它部位；皮肤，例如恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩；肾上腺：神经母细胞瘤；和其它组织，包括结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼、眼内黑色素瘤和附器、乳房、头部或/和颈部、肛门区、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和其它内分泌腺以及相关结构、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

[0122] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种，其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌、支气管腺瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤、大肠癌、泌尿生殖道癌、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤、胰高血糖素瘤、骨癌、骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤、巨细胞瘤、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌、骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎、脑膜、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌、粒层-泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管癌(癌瘤)、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细

胞白血病、骨髓增生性疾病、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、口腔癌、腮腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、口咽癌、鼻咽癌、梨状窝癌、下咽癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、肾上腺癌、神经母细胞瘤；眼癌、眼内黑色素瘤和附器、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

[0123] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种，其中所述癌症选自肺癌、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、胃部癌、胃癌、胰腺癌、卡波济氏肉瘤、肾癌、维尔姆斯氏肿瘤、肾胚细胞瘤、白血病、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、网状细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、子宫癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生、卵巢癌、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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、恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、头部和颈部癌、肛门癌、甲状腺癌和甲状旁腺癌。

[0124] 在实施例中提供用于本文所述用途的组合中的任一种，其中所述癌症选自肺癌 (NSCLC和SCLC)、头部或颈部癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、肛门区癌、胃部癌、乳腺癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和脊柱轴肿瘤。

[0125] 在另一个实施例中提供治疗方法和用途，其包含向需要这类治疗的哺乳动物单独施用或与另一种治疗剂或缓解剂组合施用本文公开的一种或多种化合物，或其药物学上可接受的盐，或其药物学上可接受的盐。在实施例中，哺乳动物是人类。在其它实施例中，哺乳动物是狗或猫。

[0126] 在另一个实施例中提供用于治疗哺乳动物的异常细胞生长的方法，所述方法包含向哺乳动物施用治疗有效量的本文公开的一种或多种化合物，或其药物学上可接受的盐，或其药物学上可接受的盐。

[0127] 在实施例中提供用于治疗受试者的癌症的方法，所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合，所述组合包含 (a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂、(b) 抗CTLA-4剂，和 (c) 抗肿瘤剂，所述 (a) (b) (c) 在一起的量在治疗所述异常细胞生长方面有效。在一些实施例中，抗肿瘤剂选自由以下组成的组：有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、辐射物、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。

[0128] 在实施例中提供用于治疗受试者的癌症的方法，所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合，所述组合包含 (a) Tyro3、Ax1、Mer或c-Met的抑制剂、(b) 抗CTLA-4剂，和 (c) 抗癌治疗剂或缓解剂，所述 (a) (b) (c) 在一起的量在治疗所述癌症方面有效。在一些这类实施例中，一种或多种抗癌治疗剂选自抗肿瘤剂、抗血管生成剂、信号转导抑制剂和抗增殖剂，所述一种或多种抗癌治疗剂在一起的量在治疗所述癌症方面有效。

[0129] 在实施例中提供用于治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的组合,所述组合包含(a) Tyro3、Axl、Mer或c-Met的抑制剂、(b) 抗CTLA-4剂,和(c) 选自抗肿瘤剂、抗血管生成剂、信号转导抑制剂和抗增殖剂的一种或多种物质,所述(a) (b) (c) 在一起的量在治疗所述癌症方面有效。

[0130] 本文公开的化合物的实施例中的每个可与本文所述的化合物的一个或多个其它实施例组合,所述一个或多个其它实施例与其组合的一个或多个实施例不一致。另外,本文公开的实施例中的每个在其范围内设想了本文公开的化合物的药物学上可接受的盐。因此,短语“或其药物学上可接受的盐”隐含在本文所述的所有化合物的描述中。

[0131] 在另一个实施例中提供用于治疗癌症和细胞增殖性病症的方法。

[0132] 在另一个实施例中提供用于治疗包括以下的具体类型的癌症的方法:癌瘤、鳞状细胞癌、髓系或淋巴系造血肿瘤、间充质来源的肿瘤、中枢和外周神经系统的肿瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸形恶瘤、骨肉瘤、色素性干皮病、血管肉瘤、胶质母细胞瘤、胆管癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、上皮样血管内皮瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、血管肉瘤、上皮样(epitheloid hemangiothelioma)、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、卡波济氏肉瘤和胰腺癌。

[0133] 在另一个实施例中提供用于治疗如但不限于以下的具体类型的癌症的方法:乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌、透明细胞肾细胞癌、浸润性导管癌(乳房)、葡萄膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、横纹肌肉瘤、尤文氏肉瘤、卡波济氏肉瘤、胰腺癌和成神经管细胞瘤。

[0134] 在另一个实施例中提供用于治疗如但不限于以下的细胞增殖性病症的方法:良性前列腺增生、家族性腺瘤病息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、动脉粥样硬化和涉及血管平滑肌增殖或新生内膜形成的病况(如血管成形术或手术后再狭窄)、肺纤维化、关节炎、肾小球肾炎、视网膜病(包括糖尿病和新生儿视网膜病和年龄相关性黄斑变性)、移植血管疾病(如血管或器官移植后可发生)、肢端肥大症和继发于肢端肥大症的病症,以及其中涉及IGF/IGF-1R信号传递的其它肥大病况,如纤维化肺病、与慢性或急性氧化应激或高氧诱导的组织损伤相关的病理,以及其中涉及升高的IGF水平或IGF-1R活性的代谢病症,如肥胖。

[0135] 在另一个实施例中提供影响肿瘤血管生成和转移抑制的方法。

[0136] 在一些实施例中,在生物样品中检测的一种或多种分子改变涉及至少两种、至少三种或至少四种生物标志物。在一些实施例中,从包括使生物样品与对生物标志物特异性的一种或多种抗体或其片段接触的测定获取生物样品中一种或多种分子改变的存在知识。在一些实施例中,特异性抗体是单克隆抗体。在一些实施例中,生物样品同时与特异性抗体中的一种或多种接触。在一些实施例中,生物样品依次与特异性抗体接触。在一些实施例中,一种或多种分子改变引起Tyro3、Axl、Mer或c-Met生物标志物中的一个或多个的表达升高。在一些实施例中,从测定获取一种或多种分子改变的知识,在所述测定中,确定一种或多种生物标志物的表达是否升高包括:(a) 确定生物样品中的一种或多种生物标志物的表达水平;和(b) 将确定的表达水平与参考表达水平进行比较。在一些实施例中,从基于抗体的测定获取一种或多种分子改变的知识。在一些实施例中,基于抗体的测定选自自由以下组成的组:ELISA、免疫组织化学、蛋白质印迹法、质谱、流式细胞术、蛋白质微阵列、免疫荧光和多重检测测定。在一些实施例中,基于抗体的测定包括免疫组织化学分析。

[0137] 在一些实施例中,本文公开的方法的实施方案包括在施用步骤之前,从第二分析

测定获取在受试者的癌症中的基因改变的知识,其中第二分析测定选自由以下组成的组:毛细管电泳、核酸测序、多肽测序、限制性消化、基于核酸扩增的测定、核酸杂交测定、比较基因组杂交、实时PCR、定量逆转录PCR(qRT-PCR)、PCR-RFLP测定、HPLC、质谱基因分型、荧光原位杂交(FISH)、下一代测序(NGS)和激酶活性测定。在一些实施例中,癌症是选自由以下组成的组的癌症:间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、结肠直肠癌(CRC)、胆管癌、胃癌、成胶质细胞瘤(GBM)、平滑肌肉瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、鳞状细胞肺癌、神经母细胞瘤(NB)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺髓样癌、乳腺癌和乳头状甲状腺癌。在一些实施例中,从同时对多个生物样品执行的测定获得一种或多种分子改变的知识。在一些实施例中,多个生物样品包括至少6个、12个、24个、48个、96个、200个、384个、400个、500个、1000个、1500个或3000个样品。在一些实施例中,所述一种或多种分子改变选自基因突变、基因扩增、基因重排、单核苷酸变异(SNV)、缺失、插入、InDel突变、单核苷酸点突变(SNP)、表观遗传改变、剪接变体、RNA/蛋白质过表达、异常RNA/蛋白质表达,及其任何组合。在一些实施例中,一种或多种分子改变包括在生物标志物基因的编码序列内插入异源核酸序列。在一些实施例中,插入形成编码融合肽的嵌合核酸序列。在一些实施例中,获取一种或多种分子改变的知识进一步包括确定包含一种或多种分子改变的核酸序列和/或氨基酸序列。

[0138] 一些实施例提供与一种或多种化学治疗剂或放射疗法(如通常施用以治疗癌症、改善癌症的症状或预防或延缓癌症的发作的放射疗法)组合的药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的一种或多种化合物,或其药物学上可接受的盐。

[0139] 这类试剂可包括但不限于抗激素剂(如抗雌激素、抗雄激素)和芳香酶抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、靶向微管的试剂、铂基试剂、烷化剂、DNA损伤或嵌入剂、抗肿瘤药、抗代谢物、其它激酶抑制剂、其它抗血管生成剂、驱动蛋白抑制剂、治疗性单克隆抗体、mTOR抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂和缺氧应答抑制剂。

[0140] 一些实施例提供产品或试剂盒作为用于在抗癌疗法中同时、单独或依次使用的组合的制备物,所述产品或试剂盒包含本文公开的一种或多种化合物,或其药物学上可接受的盐,以及一种或多种化学治疗剂。

[0141] 一些实施例提供用作药剂的如本文公开的一种或多种化合物,或其药物学上可接受的盐。

[0142] 一些实施例提供如本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐在具有抗肿瘤活性的药剂的制造中的用途。

[0143] 一些实施例包括本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症选自非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、神经母细胞瘤、胰腺癌和结肠直肠癌。一些实施例是本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症是非小细胞肺癌。一些实施例包括本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症是乳头状甲状腺癌。一些实施例包括本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症是神经母细胞瘤。一些实施例包括本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症是胰腺癌。一些实施例包括本文所述的方法中的任一种,其中所述癌症是结肠直肠癌。

[0144] 除非另有说明,否则本文中对本公开公开的化合物或其药物学上可接受的盐的所有提及包括对其盐、溶剂化物、水合物和复合物的提及,以及对其盐的溶剂化物、水合物和复合物(包括其多晶型物、立体异构体和同位素标记的型式)的提及。

[0145] 本文公开的化合物可以以药物学上可接受的盐,如例如本文提供的化学式中的一个的化合物的酸加成盐和碱加成盐的形式存在。如本文所使用的,术语“药物学上可接受的盐”指代保留母体化合物的生物有效性和特性的那些盐。除非另有指示,否则如本文所用的短语“一种或多种药物学上可接受的盐”包括可存在于本文公开的化学式的化合物中的酸性或碱性基团的盐。

[0146] 举例来说,在性质上是碱性的本文所公开的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。尽管这类盐对于向哺乳动物施用必须是药物学上可接受的,但在实践中通常期望最初将本文公开的化合物作为药物学上不可接受的盐从反应混合物中隔离,并将后者转化为游离碱并随后转化为药物学上可接受的酸加成盐。可通过在含水溶剂介质中或在合适的有机溶剂(如甲醇或乙醇)中用基本上等效的量的所选矿物酸或有机酸处理碱化合物来制备本文公开的碱化合物的酸加成盐。在蒸发溶剂后,获得期望的固体盐。通过向溶液中添加适当的矿物酸或有机酸,还可从在有机溶剂中的游离碱溶液中沉淀出期望的酸式盐。

[0147] 可用于制备这类碱性化合物的药物学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒的酸加成盐的那些酸,所述无毒的酸加成盐即含有药理学上可接受的阴离子的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐\ [即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸)]盐。

[0148] 盐的实例包括但不限于乙酸盐、丙烯酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐(如氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐和甲氧基苯甲酸盐)、碳酸氢盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁炔-1,4-二酸盐、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、己酸盐、辛酸盐、克拉维酸盐、柠檬酸盐、癸酸盐、二盐酸盐、磷酸二氢盐、乙二胺四乙酸盐、edislyate、丙酸酯月桂硫酸酯、乙磺酸盐、乙基琥珀酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乙内酰胺苯肿酸盐、庚酸盐、己炔-1,6-二酸盐、己基间苯二酚酸盐、海卓胺、氢溴酸盐、盐酸盐、 γ -羟基丁酸盐、碘化物、异丁酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲基硫酸盐、单氢磷酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、苯丙酸盐、邻苯二甲酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙磺酸盐、丙酸盐、丙炔酸盐、焦磷酸盐、焦硫酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、亚乙酸盐、辛二酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐、亚硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。

[0149] 合适的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸(如甘氨酸和精氨酸)、氨、伯胺、仲胺和叔胺以及环胺(如哌啶、吗啉和哌嗪)的有机盐,和衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0150] 包括碱性部分如氨基的本文公开的化合物可与除上述酸之外的各种氨基酸形成药物学上可接受的盐。

[0151] 性质上是酸性的本文公开的那些化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱式盐。这类盐的实例包括碱金属盐或碱土金属盐,特别是钠盐和钾盐。这些盐都是通过常规技术制备的。作为试剂用于制备本文公开的化合物的药理学上可接受的碱式盐的化学碱是与本文的酸性化合物形成无毒碱式盐的化学碱。这些盐可通过任何合适的方法制备,例如用无机或有机碱如胺(伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。这些盐也可通过用含有期望药理学上可接受的阳离子的含水溶液处理对应的酸性化合物,并且然后将所得溶液蒸发至干燥(优选地在减压下蒸发)来制备。替代地,它们也可通过将酸性化合物的低级烷醇溶液和期望的碱金属醇盐混合在一起,并且然后以与以前相同的方式蒸发所得溶液至干燥来制备。在任一种情况下,优选地化学采用化学计量量的试剂以确保反应的完全性和期望最终产物的最大产率。

[0152] 可作为试剂用于制备本文公开的化合物(在性质上是酸性的)的药理学上可接受的碱式盐的化学碱是与这类化合物形成无毒的碱式盐的那些。这类无毒碱式盐包括但不限于衍生自这类药理学上可接受的阳离子(如碱金属阳离子(例如钾和钠)和碱土金属阳离子(例如钙和镁))的那些盐、铵或水-可溶性胺加成盐如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺),和低级链烷醇胺和药理学上可接受的有机胺的其它碱式盐。

[0153] 也可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0154] 对于合适的盐的综述,参见Stahl和Wermuth的“《药物盐手册:性质、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)》”(德国魏因海姆威利出版社,2002(Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2002))。

[0155] 本文公开的化合物的盐可根据本领域技术人员已知的方法来制备。本发明化合物的药理学上可接受的盐可通过将化合物的溶液和期望的酸或碱(视情况而定)混合在一起而容易地制备。盐可从溶液中沉淀出来并且通过过滤收集,或可通过蒸发溶剂来回收。盐中的电离程度可从完全电离改变到几乎不电离。

[0156] 本领域的技术人员将理解,本文公开的具有碱性官能团的游离碱形式的化合物可通过用化学计量过量的适当的酸处理而转化成酸加成盐。通常在含水溶剂的存在下,并且约0°C至100°C之间的温度下,可通过用化学计量过量的合适的碱(如碳酸钾或氢氧化钠)处理将本文公开的化合物的酸加成盐再转化成对应的游离碱。可通过常规手段(如用有机溶剂萃取)来隔离游离碱形式。另外,本文公开的化合物的酸加成盐可通过利用盐的不同溶解度、酸的挥发性或酸性,或通过用适当负载的离子交换树脂处理来互换。举例来说,互换可受到本文公开的化合物的盐与稍化学计量过量的酸(其比起始盐的酸组分的pK低)的反应的影响。这种转化是通常在约0°C至溶剂(其作用于程序的介质)的沸点之间的温度下实行。通常通过游离碱形式的中介,与碱加成盐的类似交换是可能的。

[0157] 本文公开的化合物的药理学上可接受的盐可通过以下方法中的一种或多种来制备:(i)通过使本文公开的化合物与期望的酸或碱反应;(ii)通过从本文公开的化合物的合适前体中去除酸或碱不稳定保护基团,或通过使用期望的酸或碱使合适的环状前体(例如内酯或内酰胺)开环;或(iii)通过与适当的酸或碱反应将本文公开的化合物的一种盐转化为另一种盐或通过合适的离子交换柱。

[0158] 所有三种反应通常在溶液中实行。所得盐可沉淀出来并通过过滤收集,或可通过蒸发溶剂回收。所得盐中的电离程度可从完全电离改变到几乎不电离。

[0159] 本文公开的化合物可以以非溶剂化和溶剂化形式存在。当溶剂或水紧密结合时，复合物将具有与湿度无关的明确的化学计量。然而，当溶剂或水弱结合时，如在通道溶剂化物和吸湿性化合物中，水/溶剂含量将取决于湿度和干燥条件。在这类情况下，非化学计量将是常态。术语“溶剂化物”在本文中用于描述包含本文公开的化合物和一种或多种药物学上可接受的溶剂分子（例如乙醇）的分子复合物。当溶剂是水时，采用术语“水合物”。根据本文公开的实施例的药物学上可接受的溶剂化物包括水合物和溶剂化物，其中结晶溶剂可以是同位素取代的，例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

[0160] 本文公开的范围还包括复合物，如包合物、药品-宿主包合复合物，其中与前述溶剂化物相比，药物和宿主以化学计量或非化学计量的量存在。还包括含有两种或更多种有机和/或无机组分的药品的复合物，其可以是化学计量或非化学计量的量。所得复合物可以是电离的、部分电离的或非电离的。对于这类复合物的综述，参见Haleblian,《药理学科学杂志(J.Pharm.Sci.)》,1975,64(8):1269-1288,其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0161] 在下文中对本文公开的化合物的提及包括对其盐、溶剂化物和复合物的提及，以及对其盐的溶剂化物和复合物的提及。

[0162] 本文公开的化合物包括如在下文中定义的其所有多晶型物和晶习、前药和异构体（包括光学、几何和互变异构体）和本文公开的同位素标记的化合物。

[0163] 本文公开的化合物可具有不对称碳原子。本文公开的化合物的碳-碳键可使用实线、实心楔或点划楔来描绘。使用实线描绘与不对称碳原子的键意在指示包括在所述碳原子处的所有可能的立体异构体（例如，具体的对映异构体、外消旋混合物等）。使用实心或点划楔来描绘与不对称碳原子的键意在指示仅包括所示的立体异构体。本文公开的化合物可能含有多于一个不对称碳原子。在那些化合物中，使用实线描绘与不对称碳原子的键意在指示包括所有可能的立体异构体。举例来说，除非另有陈述，否则本文公开的化合物可以以对映异构体和非对映异构体或其外消旋体和混合物的形式存在。使用实线描绘与本文公开的一种或多种化合物中的一个或多个不对称碳原子的键，和使用实心或点划楔描绘与同一化合物中的其它不对称碳原子的键意在指示存在非对映异构体的混合物。

[0164] 本文公开的含有一个或多个不对称碳原子的化合物可以以两种或更多种立体异构体（如外消旋体、对映异构体和非对映异构体）的形式存在。本文化学式的化合物的立体异构体可包括本文公开的化合物的顺式和反式异构体、光学异构体（如(R)和(S)对映异构体）、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、阻转异构体、构象异构体和互变异构体，所述化合物包括表现出多于一种类型的异构现象的化合物；及其混合物（如外消旋体和非对映异构体对）。还包括酸加成盐或碱加成盐，其中平衡离子是光学活性的（例如d-乳酸盐或l-赖氨酸），或外消旋的（例如d1-酒石酸盐或d1-精氨酸）。

[0165] 当任何外消旋体结晶时，两种不同类型的晶体是可能的。第一种类型是上面提及的外消旋化合物（真正的外消旋体），其中产生含有等摩尔量的两种对映异构体的一种均质形式的晶体。第二种类型是外消旋混合物或团聚体，其中产生等摩尔量的两种形式的晶体，每种晶体包含单一对映异构体。

[0166] 本文公开的化合物可表现出互变异构和结构同分异构现象。举例来说，化合物可以以若干种互变异构形式存在，包括烯醇和亚胺形式，以及酮和烯胺形式以及其几何异构体和混合物。所有这类互变异构形式都包括在本文公开的化合物的范围内。互变异构体以

溶液中的互变异构集合的混合物的形式存在。在固体形式中,通常一种互变异构体占优势。尽管可描述一种互变异构体,但本文公开的化合物意在涵盖所提供的化学式的化合物的所有互变异构体。

[0167] 另外,本文公开的化合物中的一些可形成阻转异构体(例如取代的联芳基)。

[0168] 阻转异构体是构象立体异构体,其在围绕分子中单个键的旋转被阻止或极大减慢时形成,这是由于与分子的其它部分的空间相互作用和单个键两端处的取代基是不对称引起的。阻转异构体的相互转化足够慢以允许在预定条件下进行分离和隔离。可通过形成手性轴的一个或多个键的自由旋转的空间位阻来确定热外消旋化的能垒。

[0169] 在本文公开的一种或多种化合物含有烯基或亚烯基的情况下,几何顺式/反式(或Z/E)异构体是可能的。可通过本领域技术人员熟知的常规技术(例如色谱法和分步结晶法)来分离顺式/反式异构体。

[0170] 用于制备/隔离各个对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。

[0171] 替代地,可使外消旋体(或外消旋前体)与合适的光学活性化合物(例如醇)反应,或在其中化合物含有酸性或碱性部分的情况下,与酸或碱(如酒石酸或1-苯乙胺)反应。所得非对映异构混合物可通过色谱法和/或分步结晶法分离,并且通过本领域技术人员熟知的手段将非对映异构体中的一种或两种转化为对应的纯对映异构体(一种或多种)。

[0172] 使用色谱法(通常是HPLC),在不对称树脂上,利用由烃(通常是庚烷或己烷)组成的流动相(含有0%至50%(通常2%至20%)异丙醇和0%至5%烷基胺(通常是0.1%二乙胺)),可获得富含呈对映异构形式的本文公开的手性化合物(和其手性前体)。浓缩洗脱液得到富集的混合物。

[0173] 可通过本领域技术人员已知的常规技术分离立体异构团聚体;参见例如E. L. Eliel的“《有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)》”(威利,纽约,1994(Wiley, New York, 1994)),其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0174] 如本文所使用的,术语“对映异构体纯”描述以单一对映异构体形式存在并且在对其对映异构体过量(e.e.)方面进行描述的一种或多种化合物。优选地,其中化合物以对映异构体形式存在,对映异构体以大于或等于约80%的对映异构体过量、更优选地大于或等于约90%的对映异构体过量、更优选地大于或等于约95%的对映异构体过量、更优选地大于或等于约98%的对映异构体过量、最优选地大于或等于约99%的对映异构体过量存在。类似地,如本文所用的“非对映异构体纯”描述以非对映异构体形式存在并且在非对映异构体过量(d.e.)方面进行描述的一种或多种化合物。优选地,其中化合物以非对映异构体形式存在,非对映异构体以大于或等于约80%的非对映异构体过量、更优选地大于或等于约90%的非对映异构体过量、更优选地大于或等于约95%的非对映异构体过量、更优选地大于或等于约98%的非对映异构体过量、最优选地大于或等于约99%的非对映异构体过量存在。

[0175] 在另一个实施例中包括同位素标记的化合物,其等同于所提供的化学式中的一种中所列出的那些,但是一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然界通常发现的原子量或质量数的原子所代替。

[0176] 使用适当的同位素标记的试剂代替另外采用的非标记试剂,通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的那些的工艺来制备本文公开的同位素标

记的化合物。

[0177] 可并入本文公开的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯,如但不限于²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。本文公开的某些同位素标记的化合物,例如放射性同位素(如³H和¹⁴C)被并入的那些化合物可用于药品和/或底物组织分布测定。氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素因其易于制备和可检测而特别优选。进一步地,用较重的同位素如氘(即²H)取代可提供某些治疗性优势,这是由于更大的代谢稳定性,例如体内半衰期增加或剂量需求减少,并且因此在某些情况下可以是优选的。本文公开的同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员实行程序来制备。根据本公开的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些,例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

[0178] 本文公开的旨在用于药物用途的化合物可以以结晶或无定形产品或其混合物的形式施用。它们可通过如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥的方法获得为例如固体塞、粉末或薄膜的形式。微波或射频干燥可用于此目的。

[0179] 一些实施例涉及如本文中所描述的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐在用于治疗哺乳动物的异常细胞生长的药剂的制造中的用途。在另一个实施例中提供如本文中所描述的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐在用于治疗哺乳动物的异常细胞生长的药剂的制造中的用途,其中异常细胞生长是癌性或非癌性的。在一些实施例中,异常细胞生长是癌性的。在另一个实施例中,异常细胞生长是非癌性的。

[0180] 一些实施例涉及用作药剂的本文中所描述的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐。一些实施例涉及上述化合物中的任一种或其药学上可接受的盐对于用于治疗异常细胞生长的药剂的制造的用途。

[0181] 一些实施例涉及包含本文公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐的组合物(例如,药物组合物)。在另一个实施例中提供药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的一种或多种化合物或药学上可接受的盐、一种或多种药学上可接受的载体,和任选的至少一种附加的医药或药物试剂。在一些实施例中,至少一种附加的医药或药物试剂是如下所述的抗癌剂。

[0182] 药学上可接受的载体可包含常规的药物载体或赋形剂。合适的药物载体包括惰性稀释剂或填充剂、水和各种有机溶剂(如水合物和溶剂化物)。如果需要,药物组合物可含有附加成分,如调味剂、粘结剂、赋形剂等。因此,对于经口施用,含有各种赋形剂(如柠檬酸)的片剂可与各种崩解剂(如淀粉、海藻酸和某些复合硅酸盐)和粘结剂(如蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。另外,润滑剂(如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石)通常可用于制片目的。类似类型的固体组合物也可用于软和硬填充的明胶胶囊中。因此,材料的非限制性实例包括乳糖或奶糖和高分子量聚乙二醇。当对于经口施用期望含水悬浮液或酞剂时,其中的活性化合物可与各种甜味剂或调味剂、色素或染料组合,并且如果需要,还可与乳化剂或悬浮剂以及稀释剂(如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)组合。

[0183] 药物组合物例如可以是适合于经口施用的片剂、胶囊、药丸、粉末、持续释放制剂、溶液悬浮液的形式,可以是适合于肠胃外注射的无菌溶液、悬浮液或乳液的形式,可以是适合于局部施用的软膏或乳膏的形式,或可以是适合于直肠施用的栓剂的形式。

[0184] 示例性肠胃外施用形式包括无菌含水溶液(例如,丙二醇含水溶液或葡萄糖含水溶液)中的活性化合物的溶液或悬浮液。如果需要,这类剂型可以适当地缓冲。

[0185] 药物组合物可以是适合于精确剂量的单次施用的单位剂型。

[0186] 在一些实施例中,组合物包含治疗有效量的本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐,以及一种或多种药物学上可接受的载体。

[0187] 可将本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐调配成如下所述的呈技术人员认可合适的任何药物形式的药物组合物。本文公开的药物组合物包含治疗有效量的本文公开的至少一种化合物和惰性的药物学上可接受的载体或稀释剂。

[0188] 为治疗或预防由Tyro3、Ax1、Mer或c-Met或其组合介导的疾病或病况,本文公开的药物组合物以合适的制剂施用,所述制剂通过组合治疗有效量的本文公开的至少一种化合物或其药物学上可接受的盐与一种或多种药物学上合适的载体来制备,所述载体可选自例如促进活性化合物加工成最终药物制备物的稀释剂、赋形剂和助剂。

[0189] 采用的药物载体可以是固体或液体。示例性固体载体是乳糖、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。示例性液体载体是糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地,本发明的组合物可包括本领域已知的时间延迟或时间释放材料,如单独的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或与蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯等结合。可添加另外的添加剂或赋形剂以实现期望的制剂特性。举例来说,可添加生物利用度增强剂(如Labrasol、Gelucire等),或调配剂(如CMC(羧甲基纤维素)、PG(丙二醇)或PEG(聚乙二醇))。例如在制备胶囊制剂时可添加Gelucire®,一种保护活性成分免受光、水分和氧化作用的半固体媒剂。

[0190] 如果使用固体载体,则制备物可以是片剂,可将其以粉末或小团形式放入硬明胶胶囊中,或可形成为糖锭或锭剂。固体载体的量可变化,但通常将为约25mg至约1g。如果使用液体载体,则制备物可呈糖浆、乳液、软明胶胶囊、安瓿或小瓶中的无菌可注射溶液或悬浮液或非含水液体悬浮液的形式。如果使用半固体载体,则制备物可呈硬和软明胶胶囊制剂的形式。本发明的组合物以适合于施用模式(例如肠胃外或经口施用)的单位剂型制备。

[0191] 为了获得稳定的水可溶性剂型,可将本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐溶解在有机或无机酸的含水溶液,如0.3M琥珀酸或柠檬酸溶液中。如果不能获得可溶性盐形式,则可将化合物或盐溶解在合适的共溶剂或共溶剂的组合中。合适的共溶剂的实例包括醇、丙二醇、聚乙二醇300,聚山梨醇酯80、甘油等,其浓度范围为总体积的0%至60%。在示例性实施例中,将本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐溶解在DMSO中并用水稀释。组合物还可呈在适当含水媒剂(如水或等渗盐水或葡萄糖溶液)中的活性成分的盐形式的溶液形式。

[0192] 适当的制剂取决于所选择的施用途径。对于注射,可将本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐的试剂优选地在生理上相容的缓冲液(如Hanks溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液)中调配成含水溶液。对于经粘膜施用,在制剂中使用适用于待穿透的屏障的渗透剂。这类渗透剂通常是本领域已知的。

[0193] 对于经口施用,本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐可通过将化合物与本领域已知的药物学上可接受的载体组合来调配。这类载体使得本文公开的化合物能够被调配成片剂、药丸、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等以用于由待治疗的受试者经口摄取。可使用与活性成分(药剂)掺和的固体赋形剂,任选地研磨所得混合物并且在添加合适的助剂后(如果需要)加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸核,来获得用于经口使用

的药物制备物。合适的赋形剂包括：填充剂，如糖（包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇）；和纤维素制备物，例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果需要，可添加崩解剂，如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐（如海藻酸钠）。

[0194] 糖衣丸核被提供有合适的包衣。出于此目的，可使用浓缩的糖溶液，其可任选地含有阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮、卡伯波凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以用于鉴定或表征活性剂的不同组合。

[0195] 可经口使用的药物制备物包括由明胶制成的推入配合胶囊，以及由明胶和增塑剂（如甘油或山梨糖醇）制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可含有与填充剂（如乳糖）、粘结剂（如淀粉）和/或润滑剂（如滑石或硬脂酸镁）和任选的稳定剂掺和的活性成分。在软胶囊中，活性剂可溶解或悬浮在合适的液体，如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外，可添加稳定剂。用于经口施用的所有制剂应该是适用于这类施用的剂量。对于经颊施用，组合物可采用以常规方式调配的片剂或锭剂的形式。

[0196] 对于经鼻内或通过吸入施用，利用合适的推进剂（例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体），可以以气雾剂喷雾呈递的形式从加压包装或喷雾器方便地递送根据本发明使用的化合物。在加压气雾剂的情况下，可通过提供用于递送定量量的阀来确定剂量单位。可调配用于吸入器或吹入器等的明胶胶囊和药筒，其含有化合物和合适的粉末基质（如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

[0197] 可调配本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐以用于通过注射（例如通过快速注射或连续输注）进行的肠胃外施用。用于注射的制剂可以以单位剂型的形式存在，例如在安瓿或多剂量容器中，其中添加有防腐剂。组合物可采取如油性或含水媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式，并且可含有调配试剂，如悬浮试剂、稳定试剂和/或分散试剂。

[0198] 用于肠胃外施用的药物制剂包括呈水可溶性形式的活性化合物的含水溶液。另外，本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐的悬浮液可制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油，如芝麻油或合成脂肪酸酯（如油酸乙酯或甘油三酯）或脂质体。含水注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂，以制备高浓度溶液。

[0199] 替代地，本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐可呈粉末形式，用于在使用之前与合适的媒剂（例如无菌无热原的水）重构。

[0200] 除了以上所述的制剂之外，本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐还可调配成药性持久的制备物。这类长效制备物可通过植入（例如，皮下或肌内）或通过肌内注射施用。因此，例如，本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐可用合适的聚合或疏水材料（例如，作为可接受的油中的乳液）或离子交换树脂调配，或调配为微溶衍生物例如调配为微溶盐。用于疏水性化合物的药物载体是共溶剂系统，所述共溶剂系统包含苯甲醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物和含水相。共溶剂系统可以是VPD共溶剂系统。VPD是3% w/v苯甲醇、8% w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80和65% w/v聚乙二醇300、用无水乙醇定容的溶液。VPD共溶剂系统（VPD:5W）含有用5%葡萄糖水溶液以1:1稀释的VPD。此共溶剂系

统很好地溶解疏水性化合物,并且本身在全身施用产生低毒性。共溶剂系统的比例可适当地改变而不破坏其溶解度和毒性特点。此外,共溶剂组分的特性可变化:例如,可使用其它低毒性非极性表面活性剂代替聚山梨醇酯80;聚乙二醇的分数大小可变化;其它生物相容性聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮)可代替聚乙二醇;和其它糖或多糖可替代葡萄糖。

[0201] 替代地,可采用用于疏水性药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳液是用于疏水性药品的递送媒剂或载体的已知实例。还可采用某些有机溶剂,如二甲基亚砷,但由于DMSO的毒性,通常以更大的毒性为代价。另外,可使用持续释放系统,如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质递送化合物。已经建立了各种持续释放材料并且所述材料是本领域技术人员已知的。根据持续释放胶囊的化学性质,所述持续释放胶囊可释放化合物数周至超过100天。根据治疗试剂的化学性质和生物稳定性,可采用用于蛋白质稳定化的另外的策略。

[0202] 本文公开的药物组合物还可包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。这些载体和赋形剂可显著改善难溶性药品的生物利用度。这类载体或赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(如聚乙二醇)。此外,可使用添加剂或赋形剂,如Gelucire®、Capryol®、Labrafil®、Labrasol®、Lauroglycol®、Plurol®、Peceol®、Transcutol®等。

[0203] 进一步地,可将本文所公开的药物组合物并入到用于将药品直接递送到皮肤上的皮肤贴片中。

[0204] 应当理解的是,本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐的实际剂量将根据以下改变:所使用的特定试剂、调配的特定组合物、施用模式和特定部位、宿主和被治疗的疾病。鉴于给定化合物的实验数据,本领域技术人员使用常规剂量测定试验可确定给定条件的最佳剂量。对于经口施用,通常采用的示例性日剂量将为约0.001mg/kg体重至约1000mg/kg体重,其中以适当的间隔重复治疗过程。

[0205] 此量将根据包括但不限于以下的各种因素而改变:本文公开的生物活性组合物和制剂的特点(包括其活性、药代动力学、药效学和生物利用度)、经治疗的受试者或细胞的生理条件(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、一般身体状况、对给定剂量的应答和药物类型)、制剂中的药物学上可接受的载体的性质(mg/kg)或载体和施用途径。进一步地,有效量或治疗有效量可根据本文公开的一种或多种生物活性组合物和制剂是单独施用还是与其它药品(一种或多种)、其它一种疗法/多种疗法或其它治疗性方法(一种或多种)或一种仪器治疗/多种仪器治疗组合施用而改变。临床和药理学领域的技术人员将能够通过常规实验确定有效量或治疗有效量,所述常规实验即通过监测细胞或受试者对施用本文公开的一种或多种生物活性组合物和制剂的应答并相应地调整剂量。

[0206] 在一些实施例中,本文公开的化合物中的一种或多种或其药物学上可接受的盐的剂量的范围可根据上述因素为约0.1mg/kg至约100mg/kg或更多。在其它替代方案中,剂量的范围可为约0.1mg/kg至约100mg/kg;或约1mg/kg至约100mg/kg;或约5mg/kg至约100mg/kg。对于局部施加(如例如治疗各种毛发病况),根据本文公开的一些替代方案,合适的剂量的范围可为约1mg/kg至约10g/kg;或约10mg/kg至约1g/kg;或约50mg/kg至约10g/kg。关于这方面的附加指导可见于例如《Remington: 药学科学和实践》,第21版,费城科学大学(USIP),宾夕法尼亚州费城利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社,2005年(Remington: The

Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005)。

[0207] 在另一个实施例中提供包含以下量的本文公开的一种或多种化合物或其盐或溶剂化物的药物学上可接受的制剂: 约10mg至约2000mg、或约10mg至约1500mg、或约10mg至约1000mg、或约10mg至约750mg、或约10mg至约500mg、或约25mg至约500mg、或约50至约500mg、或约100mg至约500mg。此外, 本文公开的药物学上可接受的制剂可含有以下量的本文公开的一种或多种化合物或其盐或溶剂化物: 约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、或约500mg。

[0208] 在另一个实施例中提供包含以下量的本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐的药物学上可接受的制剂: 约0.5w/w%至约95w/w%、或约1w/w%至约95w/w%、或约1w/w%至约75w/w%、或约5w/w%至约75w/w%、或约10w/w%至约75w/w%、或约10w/w%至约50w/w%。

[0209] 可将本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐单独或作为药物学上可接受的制剂的一部分每天一次、每天两次、每天三次或每天四次或甚至更频繁地施用到患有异常细胞生长的哺乳动物(如人类)。

[0210] 本领域技术人员将理解, 关于本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐, 特定的药物制剂、剂量和每天向需要这类治疗的哺乳动物授予的次数全部选自本领域技术人员的知识范围内, 并且无需经过过度实验即可确定。

[0211] 可通过能够将化合物递送至作用部位的任何方法进行本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐的施用。这些方法包括经口途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注)、局部和直肠施用。

[0212] 可调整剂量方案以提供最佳期望应答。举例来说, 可施用单次推注, 可随时间施用若干分开的剂量, 或可根据由治疗情况的紧急程度指示按比例减少或增加剂量。以剂量单位形式调配肠胃外组合物以便于施用和剂量均匀是特别有利的。如本文所用, 剂量单位形式指代适合作为待治疗的哺乳动物受试者的单位剂量的物理上离散的单位; 每个单位含有预定量的本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐, 其经计算可与所需的药物载体一起产生期望的治疗效果。本文公开的剂量单位形式的规格由以下决定并且直接取决于以下: (a) 化学治疗剂的独特特点和待实现的特定治疗或预防效果, 和 (b) 混配用于治疗个体敏感性的这类活性化合物的领域中固有的限制。

[0213] 因此技术人员将理解, 基于本文提供的公开内容, 根据在治疗领域中熟知的方法调整剂量和授予方案。也就是说, 可容易地建立最大可耐受剂量, 并且还可确定向受试者提供可检测的治疗益处的有效量, 以及施用每种试剂以向受试者提供可检测治疗益处的时间要求。因此, 虽然本文举例说明了某些剂量和施用方案, 但这些实例决不限制在实践本发明公开的方法时可向受试者提供的剂量和施用方案。

[0214] 应当注意的是, 剂量值可随待减轻的病况的类型和严重程度而变化, 并且可包括单剂量或多剂量。应进一步理解, 对于任何特定受试者, 应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人员的专业判断随时间调整具体剂量方案, 并且本文阐述的剂量范围仅是示例性的, 并且不旨在限制所要求保护的组合物的范围或实践。举例来说, 可基于药代动力学或药效学参数来调整剂量, 所述参数可包括临床效应(如毒性效应)和/或实验室值。本文公开的

实施例旨在涵盖技术人员确定的受试者内剂量递增。确定用于施用化学治疗剂的合适剂量和方案在相关领域中是熟知的,并且一旦提供本文公开的教导,将被理解为涵盖在技术人员的范围内。

[0215] 本文提供的化合物、组合物、组合和方法可用于治疗包括但不限于以下癌症的癌症:循环系统,例如心脏(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)、纵隔和胸膜以及其它胸内器官、血管瘤和肿瘤相关血管组织;呼吸道,例如鼻腔和中耳、鼻窦、喉、气管、支气管和肺,如小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠系统,例如食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃部(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胃、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道,例如肾(腺癌、维尔姆斯氏肿瘤\〔肾胚细胞瘤〕、淋巴瘤、白血病)、膀胱和/或尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形恶瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝脏,例如肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胰腺内分泌肿瘤(如嗜铬细胞瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛细胞瘤和胰高血糖素瘤);骨,例如骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统,例如中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤\〔松果体瘤〕、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);生殖系统,例如妇科、子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌\〔浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、非分类癌〕、粒层-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、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌瘤)和与女性生殖器相关联的其它部位;胎盘、阴茎、前列腺、睾丸和与男性生殖器相关联的其它部位;血液系统,例如血液(骨髓性白血病\〔急性和慢性〕、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、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〕;口腔,例如唇、舌、牙龈、口底、上腭和口部的其它区部、腮腺、唾液腺的其它区部、扁桃体、口咽部、鼻咽部、梨状窝、下咽部、唇的其它部位、口腔和咽;皮肤,例如恶性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩;肾上腺:神经母细胞瘤;和其它组织,包括结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼、眼内黑色素瘤和附器、乳房、头部或/和颈部、肛门区、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和其它内分泌腺以及相关结构、继发和未指定的恶性淋巴结赘瘤、呼吸系统和消化系统的继发恶性赘瘤以及其它部位的继发恶性赘瘤。

[0216] 更具体地,当在本文中结合本文公开的化合物和组合使用的癌症的实例包括选自

以下的癌症：肺癌 (NSCLC和SCLC)、头部或颈部癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、肛门区癌、胃部癌、乳腺癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和脊柱轴肿瘤，或前述癌症中的一种或多种的组合。

[0217] 在一些实施例中，本文公开的化合物和组合可用于治疗包括以下的癌症：施皮茨黑色素瘤、嗜神经侵袭、肺大细胞神经内分泌癌、子宫癌、少年乳腺癌、鼻咽癌、腺样囊性癌、甲状腺髓样癌、唾液癌、先天性婴儿纤维肉瘤、中胚层肾瘤、食道癌 (鳞状)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、乳头状甲状腺癌和乳腺类似物分泌癌。

[0218] 在一些实施例中，本文公开的化合物和组合可与在下面描述的一种或多种附加的抗癌剂组合使用。当使用组合疗法时，一种或多种附加的抗癌剂可与本文公开的化合物依次或同时施用。在一些实施例中，在施用本文公开的化合物之前，将附加的抗癌剂施用于哺乳动物 (例如人类)。在一些实施例中，在施用本文公开的化合物之后，将附加的抗癌剂施用于哺乳动物。在一些实施例中，在施用本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐的同时将附加的抗癌剂施用于哺乳动物 (例如人类)。

[0219] 一些实施例还涉及用于治疗哺乳动物 (包括人类) 的异常细胞生长的药物组合物，所述药物组合物包含一定量的与至少一种抗CTLA4剂组合的本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐 (包括所述化合物的水合物、溶剂化物和多晶型物或其药物学上可接受的盐)，和选自抗血管生成剂和信号转导抑制剂组成的组的一种或多种 (优选地一种至三种) 抗癌剂，以及药物学上可接受的载体，其中当作为整体时活性剂和组合抗癌剂的量对于治疗所述异常细胞生长是治疗有效的。

[0220] 在一些实施例中，结合本文中公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐和本文所述的药物组合物使用的抗癌剂是抗血管生成剂 (例如，使肿瘤停止形成新血管的试剂)。抗血管生成剂的实例包括例如VEGF抑制剂、VEGFR抑制剂、TIE-2抑制剂、PDGFR抑制剂、血管生成素抑制剂、PKCB抑制剂、COX-2 (环加氧酶II) 抑制剂、整联蛋白 (α -v/ β -3)、MMP-2 (基质金属蛋白酶2) 抑制剂和MMP-9 (基质金属蛋白酶9) 抑制剂。优选的抗血管生成剂包括舒尼替尼 (Sutent®)、贝伐单抗 (Avastin®)、阿西替尼 (AG 13736)、SU 14813 (辉瑞) 和AG 13958 (辉瑞)。

[0221] 附加的抗血管生成剂包括瓦他拉尼 (CGP 79787)、索拉非尼 (Nexavar®)、哌加他尼八钠 (pegaptanib octasodium) (Macugen®)、凡德他尼 (Zactima®)、PF-0337210 (辉瑞)、SU 14843 (辉瑞)、AZD 2171 (阿斯特拉捷利康 (AstraZeneca))、雷珠单抗 (Lucentis®)、Neovastat® (AE 941)、四硫莫里德塔 (Coprexa®)、AMG 706 (安进公司)、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (赛诺菲安万特 (Sanofi-Aventis))、XL 880 (伊克塞利克斯 (Exelixis))、特拉替尼 (BAY 57-9352) 和CP-868,596 (辉瑞)。

[0222] 其它抗血管生成剂包括恩扎妥林 (LY 317615)、米哌妥林 (CGP 41251)、哌立福辛 (KRX 0401)、替普瑞酮 (Selbex®) 和UCN 01 (协和发酵 (Kyowa Hakko))。

[0223] 本文中可结合本文公开的化合物和组合使用的抗血管生成剂的其它实例包括塞来昔布 (Celebrex®)、帕瑞考昔 (Dynastat®)、地拉考昔 (SC 59046)、罗美昔布 (Preige®)、伐地昔布 (Bextra®)、罗非昔布 (Vioxx®)、艾拉莫德 (Careram®)、IP

751 (Invedus)、SC-58125 (法玛西亚 (Pharmacia)) 和依托昔布 (Arcoxia®)。

[0224] 其它抗血管生成剂包括依昔舒林 (Aptosyn®)、双水杨酯 (Amigesic®)、二氟尼柳 (Dolobid®)、布洛芬 (Motrin®)、酮洛芬 (Orudis®)、萘丁美酮 (Relafen®)、吡罗昔康 (Feldene®)、萘普生 (Aleve®、Naprosyn®)、双氯芬酸 (Voltaren®)、吲哚美辛 (Indocin®)、舒林酸 (Clinoril®)、托美汀 (Tolectin®)、依托度酸 (Lodine®)、酮咯酸 (Toradol®)、和奥沙普嗪 (Daypro®)。

[0225] 其它抗血管生成剂包括 ABT 510 (雅培)、阿雷司他 (TMI 005)、AZD 8955 (阿斯特拉捷利康)、incyclinide (Metastat®) 和 PCK 3145 (Procyon)。

[0226] 其它抗血管生成剂包括阿曲汀 (Neotigason®)、普替德新 (Aplidine®)、西仑吉肽 (EMD 121974)、考布他汀 A4 (CA4P)、芬维 A 胺 (4HPR)、卤夫酮 (Tempostat®)、Panzem® (2-甲氧基雌二醇)、PF-03446962 (辉瑞)、瑞马司他 (BMS 275291)、卡托莫西单抗 (Removab®)、来那度胺 (Revlimid®)、角鲨胺 (EVIZON®)、沙利度胺 (Thalomid®)、Ukrain® (NSC 631570)、Vitaxin® (MEDI 522) 和唑来膦酸 (Zometa®)。

[0227] 在一些实施例中, 抗癌剂是所谓的信号转导抑制剂 (例如, 抑制调节分子管控在细胞内通信的细胞生长、分化和存活的基本过程所借用的手段)。信号转导抑制剂包括小分子、抗体和反义分子。信号转导抑制剂包括例如激酶抑制剂 (例如, 酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂) 和细胞周期抑制剂。更具体地, 信号转导抑制剂包括例如 ALK 抑制剂、ROS1 抑制剂、TrkA 抑制剂、TrkB 抑制剂、TrkC 抑制剂、法尼基蛋白转移酶抑制剂、EGF 抑制剂、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R 抑制剂、MEK、c-Kit 抑制剂、FLT-3 抑制剂、K-Ras 抑制剂、PI3 激酶抑制剂、JAK 抑制剂、STAT 抑制剂、Raf 激酶抑制剂、Akt 抑制剂、mTOR 抑制剂、P70S6 激酶抑制剂、WNT 通路抑制剂和所谓的多靶点激酶抑制剂。

[0228] 优选的信号转导抑制剂包括吉非替尼 (Iressa®)、西妥昔单抗 (Erbix®)、埃罗替尼 (Tarceva®)、曲妥单抗 (Herceptin®)、舒尼替尼 (Sutent®)、伊马替尼 (Gleevec®) 和 PD 325901 (辉瑞)。

[0229] 可结合本文公开的一种或多种化合物和本文所述的药物组合物使用的信号转导抑制剂的附加实例包括 BMS 214662 (布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司)、洛那法尼 (Sarasar®)、培利曲索 (AG 2037)、马妥珠单抗 (EMD 7200)、尼妥珠单抗 (TheraCIMh-R3®)、帕尼单抗 (Vectibix®)、凡德他尼 (Zactima®)、帕唑帕尼 (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (勃林格殷格翰公司 (Boehringer Ingelheim)) 和 Cervene® (TP 38)。

[0230] 信号转导抑制剂的其它实例包括 PF-2341066 (辉瑞公司)、PF-299804 (辉瑞公司)、卡奈替尼 (CI1033)、帕妥珠单抗 (OMNITARG®)、拉帕替尼 (Tycerb®)、培利 (EKB569)、米替福新 (Miltefosin®)、BMS599626 (布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司)、Lapuleucel-T (Neuvenge®)、NeuVax® (E75 癌症疫苗)、Osidem® (IDM 1)、木利替尼 (TAK-165)、CP-

724,714 (辉瑞)、帕尼单抗(Vectibix®)、拉帕替尼(Tykerb®)、PF-299804 (辉瑞)、培利替尼(EKB 569)和帕妥珠单抗(Omnitarg®)。

[0231] 信号转导抑制剂的其它实例包括ARRY 142886 (Array Biopharm)、依维莫司(Certican®)、佐他莫司(Endeavor®)、坦罗莫司(Torisel®)、AP 23573 (ARIAD)和VX 680 (威泰克斯(Vertex))。

[0232] 另外,其它信号转导抑制剂包括XL 647 (伊克塞利克斯)、索拉非尼(Nexavar®)、LE-AON (乔治敦大学)和GI-4000 (GlobeImmune)。

[0233] 其它信号转导抑制剂包括ABT 751 (雅培)中、阿伏西地(夫拉平度)、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、依地苏兰(E 7070)、塞利希布(CYC 200)、BIO 112 (One Bio)、BMS 387032 (布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司)、PD 0332991 (辉瑞)、AG 024322 (辉瑞)、恩曲替尼、RXDX-105 (Ignyta)、LOXO-101 (Loxo Oncology)、克卓替尼和色瑞替尼。

[0234] 在一些实施例中,本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐与经典的抗赘瘤剂一起使用。经典抗赘瘤剂包括但不限于激素调节剂(如激素、抗激素、雄激素激动剂、雄激素拮抗剂和抗雌激素治疗剂)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、基因沉默剂或基因活化剂、核糖核酸酶、proteosomics、拓扑异构酶I抑制剂、喜树碱衍生物、拓扑异构酶II抑制剂、烷化剂、抗代谢物、聚(ADP-核糖)聚合酶-1(PARP-1)抑制剂、微管蛋白抑制剂、抗生素、植物来源的纺锤体抑制剂、铂配位化合物、基因治疗剂、反义寡核苷酸、血管靶向剂(VTA)和他汀类药物。

[0235] 在组合疗法中与本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐、任选地与一种或多种其它试剂一起使用的经典抗赘瘤剂的实例包括但不限于糖皮质激素(如地塞米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松)和孕激素(如甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮(Megace)、米非司酮(RU-486))、选择性雌激素受体调节剂(SERM;如他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、阿非昔芬、阿佐昔芬、苯卓昔芬、非培米芬、奥美昔芬、奥培米芬、替米利芬、托瑞米芬、曲洛司坦和CHF 4227 (Cheisi)、选择性雌激素受体下调剂(SERD;如氟维司群)、依西美坦(阿诺新(Aromasin))、阿那曲唑(阿纳托唑(Arimidex))、阿他美坦、法屈唑、来曲唑(富马乐(Femara))、促性腺激素释放激素(GnRH;通常也被称为促黄体激素释放激素\ [LHRH])激动剂如布舍瑞林(Suprefact)、戈舍瑞林(诺雷德(Zoladex))、亮丙瑞林(Lupron)和曲普瑞林(Trelstar)、阿巴瑞克(Plenaxis)、比卡鲁胺(Casodex)、环丙孕酮、氟他胺(Eulexin)、甲地孕酮、尼鲁米特(Nilandron)和奥沙特隆、度他雄胺、爱普列特、非那雄胺、Serenoa repens、PHL 00801、阿巴瑞克、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、比卡鲁胺、他莫昔芬、依西美坦、阿那曲唑、法屈唑、福美司坦、来曲唑及其组合。

[0236] 与本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐组合使用的经典的抗赘瘤剂的其它实例包括但不限于环庚醇苯胺异羟肟酸(suberolanilide hydroxamic acid) (SAHA,默克公司(Merck Inc.)/Aton制药(Aton Pharmaceuticals))、缩酚酸肽(FR901228或FK228)、G2M-777、MS-275、新戊酰氧基甲基丁酸酯和PXD-101;豹蛙酶(兰派拉斯)、PS-341 (MLN-341)、万珂(硼替佐米)、9-氨基喜树碱、贝洛替康、BN-80915 (Roche)、喜树碱、二氟替康、艾多卡林、依沙替康(第一实业公司(Daiichi))、吉马替康、10-羟基喜树碱、伊立替康HCl(坎

普士沙 (Camptosar))、勒托替康、奥拉热星 (鲁比替康, Supergen)、SN-38、拓扑替康、喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、伊立替康、SN-38、艾多卡林、拓扑替康、阿克拉霉素、阿霉素、氨茶非特、氨柔比星、安纳霉素、柔红霉素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、加柔比星、羟基脲、奈莫柔比星、诺安托 (米托蒽醌)、吡柔比星、派蒽醌、丙卡巴肼、蝴蝶霉素、索布佐生、塔呋泊苷、伐柔比星、新内卡 (右雷佐生)、氮芥N-氧化物、环磷酰胺、AMD-473、六甲蜜胺、AP-5280、阿帕兹醌、布洛利辛、苯达莫司汀、RXDX-107 (Ignyta)、白消安、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、异环磷酰胺、KW-2170、洛莫司汀、马磷酰胺、二氯甲二乙胺、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、丝裂霉素C、米托蒽醌、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替派和铂配位烷化化合物如顺铂、铂尔定 (卡铂)、依他铂、洛铂、奈达铂、艾洛汀 (奥沙利铂, 赛诺菲)、链脲佐菌素、萨特铂及其组合。

[0237] 在一些实施例中, 本文公开的化合物或其药物学上可接受的盐与以下一起使用: 二氢叶酸还原酶抑制剂 (如氨甲喋呤和NeuTrexin (葡萄糖醛酸三甲曲 (trimetresate glucuronate))、嘌呤拮抗剂 (如6-巯基嘌呤核苷、巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、克拉屈滨、氯法拉滨 (氯拉 (Clolar))、氟达拉滨、奈拉滨和雷替曲塞)、嘧啶拮抗剂 (如5-氟尿嘧啶 (5-FU)、力比泰 (培美曲塞二钠 (premetrexed disodium)、LY231514、MTA)、卡培他滨 (Xeloda®)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、Gemzar® (吉西他滨, 礼来公司)、替加氟 (UFT Orzel或Uforal, 并且包括替加氟、吉莫斯特和otostat的TS-1组合)、脱氧氟尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷 (包括奥卡磷化物、磷酸硬脂酸酯, 持续释放和脂质体形式)、依诺他滨、5-阿扎胞苷 (维达扎 (Vidaza))、地西他滨和乙炔基胞苷) 和其它抗代谢物如依氟鸟氨酸、羟基脲、甲酰四氢叶酸、诺拉曲克 (赛米他)、特瑞平、三甲曲沙、N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸、AG-014699 (辉瑞公司)、ABT-472 (雅培公司 (Abbott Laboratories))、IN0-1001 (Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) 和GPI 18180 (Guilford Pharm Inc.) 及其组合。

[0238] 在组合疗法中与本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐、任选地与一种或多种其它试剂一起使用的经典抗赘瘤细胞毒性剂的其它实例包括但不限于阿布拉生 (阿博利斯生物科学公司 (Abraxis BioScience, Inc.))、巴他布林 (安进公司)、EPO 906 (诺华 (Novartis))、长春氟宁 (布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司)、放线菌素D、博来霉素、丝裂霉素C、新抑癌蛋白 (净司他丁)、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨 (诺维本)、多西他赛 (紫杉德)、奥他赛、紫杉醇 (包括他克普辛和DHA/paciltaxel偶联物)、顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂 (艾洛汀)、沙铂、坎普士沙、卡培他滨 (希罗达)、奥沙利铂 (艾洛汀)、多西他赛亚利崔托宁、康弗酰胺 (Telcyta®)、DMXAA (安提索玛公司 (Antisoma))、伊班膦酸、L-天冬酰胺酶、培门冬酶 (Oncaspar®)、乙丙昔罗 (Efaproxyn®--放射疗法)、贝瑟罗汀 (Targretin®)、替米利芬 (DPPE--增强细胞毒素的功效)、Theratope® (Biomira)、维甲酸 (Vesanoid®)、替拉扎明 (Trizaone®)、莫特沙芬钆 (Xcytrin®) Cotara® (mAb) 和 NBI-3001 (Protox Therapeutics)、聚谷氨酸酯-紫杉醇 (Xyotax®) 及其组合。

[0239] 在组合疗法中与本文公开的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐、任选地与一种或多种其它试剂一起使用的经典抗赘瘤剂的另外的实例包括但不限于Advexin (ING

201)、TNFerade (GeneVec, 响应于放射疗法表达TNF α 的一种或多种化合物)、RB94 (贝勒医学院 (Baylor College of Medicine))、根纳三思 (奥利默森, Genta)、考布他汀A4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、阿托伐他汀 (立普妥, 辉瑞公司)、普伐他汀 (Pravachol, 布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司)、洛伐他汀 (Mevacor, 默克公司)、辛伐他汀 (Zocor, 默克公司)、氟伐他汀 (Lescol, 诺华)、西立伐他汀 (Baycol, 拜耳 (Bayer))、罗素他汀 (Crestor, 阿斯特拉捷利康)、Lovostatin、烟酸 (Advicor, Kos Pharmaceuticals)、Caduet、立普妥、托塞曲匹及其组合。

[0240] 一些实施例涉及用于治疗需要这类治疗的人类的乳腺癌的方法, 所述方法包含向所述人类施用一定量的与一种或多种 (优选地一种至三种) 抗癌剂组合的本文公开的一种或多种化合物或组合, 所述抗癌剂选自由以下组成的组: 曲妥珠单抗、他莫昔芬、多西他赛、紫杉醇、卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨、依西美坦、来曲唑和阿那曲唑。

[0241] 一些实施例提供通过施用一定量的与一种或多种 (优选地一种至三种) 抗癌剂组合的本文公开的一种或多种化合物或组合, 来治疗需要这类治疗的哺乳动物 (如人类) 的结肠直肠癌的方法。特定抗癌剂的实例包括通常用于辅助化学疗法的那些, 如FOLFOX, 一种5-氟尿嘧啶 (5-FU) 或卡培他滨 (希罗达)、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂 (艾洛汀) 的组合。特定抗癌剂的另外的实例包括通常用于转移性疾病的化学疗法的那些, 如FOLFOX或FOLFOX与贝伐单抗 (阿瓦斯汀) 组合; 和FOLFIRI, 一种5-FU或卡培他滨、甲酰四氢叶酸和伊立替康 (坎普士沙) 的组合。另外的实例包括17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (辅因子 (CoFactor))、阿匹立定 (普替德新、阿普利定)、阿罗铂、阿西替尼 (AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、卡介苗 (BCG)、贝伐单抗 (阿瓦斯汀)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、硼替佐米 (万珂)、C-1311 (Symdax)、坎妥珠单抗美坦辛、卡培他滨 (希罗达)、西妥昔单抗 (爱必妥 (Erbix))、氯法拉滨 (克罗法莱 (Clofarex))、CMD-193、考布他汀、Cotara、CT-2106、CV-247、地西他滨 (达克金 (Dacogen))、E-7070、E-7820、艾多卡林、EMD-273066、恩扎妥林 (LY-317615) 埃坡霉素B (EPO-906)、埃罗替尼 (特罗凯 (Tarceva))、弗拉派多、GCAN-101、吉非替尼 (易瑞沙 (Iressa))、huA33、huC242-DM4、伊马替尼 (格列卫 (Gleevec))、依地苏兰、ING-1、伊立替康 (CPT-11, 坎普士沙) ISIS 2503、伊沙匹隆、拉帕替尼 (泰克泊 (Tykerb))、玛帕单抗 (HGS-ETR1)、MBT-0206、MEDI-522 (Abregirin)、丝裂霉素、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、奥利默森 (根纳三思、G3139)、OncoVex、ONYX 015 (CI-1042)、奥沙利铂 (艾洛汀)、帕尼单抗 (ABX-EGF、维克替比)、培利替尼 (EKB-569)、培美曲塞 (力比泰)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (依维莫司)、RAV-12、白藜芦醇、Rexin-G、S-1 (TS-1)、塞利希布、SN-38脂质体、葡萄糖酸锶钠 (SSG)、索拉非尼 (多吉美 (Nexavar))、SU-14813、舒尼替尼 (舒癌特 (Sutent))、替西罗莫司 (CCI779)、四硫代钼酸盐、thalomide、TLK-286 (Telcyta)、托泊替康 (和美新 (Hycamtin))、曲贝替定 (Yondelis)、瓦他拉尼 (PTK-787)、伏立诺他 (SAHA, 佐林扎 (Zolinza))、WX-UK1和ZYC300, 其中活性剂的量与组合抗癌剂的量一起在治疗结肠直肠癌方面有效。

[0242] 一些实施例提供用于治疗需要治疗的人类的肾细胞癌的方法, 所述方法包含向所述人类施用一定量的与一种或多种 (优选地一种至三种) 抗癌剂组合的本文公开的一种或多种化合物或组合, 所述抗癌剂选自由以下组成的组: 卡培他滨 (希罗达)、干扰素 α 、白细胞介素-2、贝伐单抗 (阿瓦斯汀)、吉西他滨 (健择 (Gemzar))、沙利度胺、西妥昔单抗 (爱必妥)、

瓦他拉尼 (PTK-787)、舒癌特、AG-13736、SU-11248、特罗凯、易瑞沙、拉帕替尼和格列卫,其中活性剂的量与组合抗癌剂的量一起在治疗肾细胞癌方面有效。

[0243] 一些实施例提供用于治疗需要治疗的人类的黑色素瘤的方法,所述方法包含向所述人类施用一定量的与一种或多种(优选地一种至三种)抗癌剂组合的本文公开的一种或多种化合物或组合,所述抗癌剂选自由以下组成的组:干扰素 α 、白细胞介素-2、替莫唑胺(特莫多(Temodar))、多西他赛(紫杉德)、紫杉醇、达卡巴嗪(DTIC)、卡莫司汀(也被称为BCNU)、顺铂、长春碱、他莫昔芬、PD-325,901、阿西替尼、贝伐单抗(阿瓦斯汀)、沙利度胺、索拉非尼、瓦他拉尼(PTK-787)、舒癌特、CpG-7909、AG-13736、易瑞沙、拉帕替尼和格列卫,其中本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的量与组合抗癌剂的量一起在治疗黑色素瘤方面有效。

[0244] 一些实施例提供用于治疗需要治疗的人类的肺癌的方法,所述方法包含向所述人类施用一定量的与一种或多种(优选地一种至三种)抗癌剂组合的本文公开的一种或多种化合物或组合,所述抗癌剂选自由以下组成的组:卡培他滨(希罗达)、贝伐单抗(阿瓦斯汀)、吉西他滨(健择)、多西他赛(紫杉德)、紫杉醇、培美曲塞二钠(力比泰)、特罗凯、易瑞沙、长春瑞滨、伊立替康、依托泊苷、长春碱和铂尔定(卡铂),其中活性剂的量与组合抗癌剂的量一起在治疗肺癌方面有效。

[0245] 如本领域技术人员将理解的,对于任何和所有目的,如就提供书面描述而言,本文公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围都可容易地被识别为充分描述并且使得相同的范围被分解为至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实例,本文讨论的每个范围可容易地分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还将理解的,所有用语,如“最多”、“至少”、“大于”、“小于”等包括所记载的数字,并且指代可随后分解成如上所讨论的子范围的范围。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独的成员。因此,例如,具有1-3个项目的组指代具有1、2或3个项目的组。类似地,具有1-5个项目的组指代具有1、2、3、4或5个项目的组,等等。

[0246] 标题,例如(a)、(b)(i)等仅为了便于阅读本说明书和权利要求书而呈现。在本说明书或权利要求书中使用标题不要求步骤或元素按字母或数字顺序或它们的呈现顺序执行。

[0247] 以下旨在包含多个实施例的实例,并且旨在是说明性的而不是限制性的。

[0248] 实例

[0249] 以下缩写和定义可在以下实例中使用,其旨在具有以下含义:“BLI”意指生物发光成像,“HEPES”意指4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸,“IP”意指将物质注射到腹膜中,“PBS”意指磷酸盐缓冲盐水,“PEG”意指聚乙二醇,“HEPES”意指4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸,并且“PO”意指口服或通过口投予。

[0250] 实例1:

[0251] 将N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺调配在50%PEG400、50%油酸的媒剂中。通过将化合物添加到完全媒剂、在~50-60°C下搅拌2小时来制备用于高剂量水平的投予制备物,以形成pH值为4.8的浅黄色溶液。通过用50%PEG400、5%油酸直接稀释3mg/mL储备溶

液来制备较低的剂量水平。每周新鲜制备授予溶液, 将其在环境温度下储存, 并在处理之间避光。

[0252] 抗CTLA-4、克隆9D9抗体 (6.25mg/mL) 由以澄清的无色储备溶液的形式从BioXcell (批号#5632-4/1015, 目录#BE0164) 获得, 并且将其在4°C下储存并且避光。通过以下来制备授予溶液: 用7.9mL的PBS稀释1.5mL的储备溶液以得到pH值为6.9的1mg/mL授予溶液。每周制备授予制剂, 并且将其在4°C下储存, 并在处理之间避光。

[0253] D-荧光素以白色粉末的形式从普洛麦格 (Promega) (批号#0000174195) 获得, 并将其存储在-80°C下、在有盖的盒中以最小化曝光。将盐水添加到D-荧光素粉末以产生澄清的黄色溶液。制备15mg/mL溶液用于体内成像, 并制备300µg/mL溶液用于离体成像。在每次生物发光成像进程之前立即制备D-荧光素, 并在使用期间储存在湿冰上避光。

[0254] 动物和饲养

[0255] 在此研究中使用雌性Envigo Balb/c小鼠 (BALB/cAnNHsd)。它们在实验的第1天是6-7周龄。给动物喂食受辐射的Harlan 2918.15 Rodent Diet和任意量的水。将动物关养在Biobubble®洁净室内的铺有Bed-0' Cobs™的静态笼中, 所述Biobubble®洁净室以每小时100次完全换气将H.E.P.A过滤的空气提供到气泡环境中。所有治疗、成像、体重测定和肿瘤测量均在气泡环境中实行。将环境温度控制在70°F ± 2°F的范围内, 并且将环境湿度控制在30%-70%的范围内。

[0256] 细胞制备

[0257] 从珀金埃尔默 (PerkinElmer) 获得4T1-Luc2-1A4细胞。它们在RPMI1640培养基中生长, 所述培养基用1% 100mM丙酮酸钠、1% 1M HEPES缓冲液、2.5g/L葡萄糖溶液修饰并且补充有10%非热失活胎牛血清 (FBS) 和1% 100X青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺 (PSG)。将生长环境维持在37°C下具有5% CO₂气氛的培育箱中。当扩增完成时, 使用0.25%胰蛋白酶-EDTA溶液对细胞 (第5代) 进行胰蛋白酶化。细胞脱离后, 通过用完全生长培养基稀释使胰蛋白酶失活, 并通过移液分离任何细胞团块。将细胞在8°C下以200rcf离心8分钟, 吸出上清液, 并且通过移液将团粒重新悬浮在冷的杜氏磷酸盐缓冲盐水 (DPBS) 中。将均质细胞悬浮液的等分试样稀释在台盼蓝溶液中, 并使用Luna自动细胞计数器计数。植入前细胞活力为95%。将细胞悬浮液在8°C下以200rcf离心8分钟。吸出上清液, 并且将细胞团粒重新悬浮于冷的50%无血清培养基50% Matrigel®中, 以产生1.0E+07排除台盼蓝的细胞/mL的最终浓度。在植入期间将细胞悬浮液维持在湿冰上。在植入后, 用台盼蓝溶液稀释剩余细胞的等分试样并对其计数以确定植入后细胞活力 (95%)。

[0258] 在第0天使用27号针和1mL注射器将在50% Matrigel®中的50µL无血清培养基中的5.0E+05细胞皮下植入到测试动物的乳房脂肪垫 (MFP#4) 中。

[0259] 治疗

[0260] 基于体重将所有小鼠分类成研究组。分配小鼠以确保所有组的平均体重在研究群体的总体平均值的10%内 (组范围16.8-17.2g)。在肿瘤可触知之前, 在第3天开始治疗。所有小鼠的剂量为0.2mL/20g。

[0261] • 第1组: 媒剂对照 (50% PEG400; 50% 油酸) P0, 每日一次, 持续15天 (第3天-第17天);

[0262] • 第2组:N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺,30mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天);

[0263] • 第3组:N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺,10mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天);

[0264] • 第4组:N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺,1mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天);

[0265] • 第5组:抗CTLA-4克隆9D9抗体,10mg/kg IP,每三天进行2次治疗,然后休息3天,持续2.5周(第3天、第6天、第10天、第13天、第17天)

[0266] • 第6组:抗CTLA-4克隆9D9抗体,10mg/kg IP,每三天进行2次治疗,然后休息3天,持续2.5周(第3天、第6天、第10天、第13天、第17天),加上N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺,30mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天)。

[0267] 测量和终点

[0268] 通常根据由Schabel、Skipper、Griswold、Corbett、Leopold、Ross和NCI的组建立的一般原理实行端点的测定。在第3天、第5天、第7天、第10天、第12天、第14天和第17天记录肿瘤测量值。通过如下的用于长椭球的体积的公式(假定单位密度)从卡尺测量值估算肿瘤负荷(mm^3):肿瘤负荷(mm^3) = $(L \times W^2) / 2$,其中L和W是相应的正交肿瘤长度和宽度测量值(mm)。使具有超过2000 mm^3 的肿瘤的动物安乐死,如发现处于明显的痛苦或垂死的情况的动物。

[0269] 用于评估功效的主要终点为:第14天T/C(卡尺测量)和第14天T/C(全身BLI)。%T/C被定义为经治疗组的中位肿瘤负荷除以对照组的中位肿瘤质量 $\times 100$ 。由于计划在第17天终止研究(其排除超过1.4天的生长延缓),所以肿瘤生长延缓不适合作为终点。

[0270] 体内生物发光成像(体内BLI)

[0271] 使用IVIS 50光学成像系统(加州阿拉米达的赛诺金公司(Xenogen, Alameda, CA))执行体内生物发光成像。在1-2%异氟烷气体麻醉下,一次三只动物成像。每只小鼠IP注射150mg/kg荧光素,并在注射后9分钟以仰卧位成像。收集两个总生物发光图像。首先,使用CCD芯片的大/中间装箱对原发性肿瘤进行成像,并且然后通过屏蔽原发性肿瘤并使用CCD芯片的大装箱来对转移瘤进行成像。调整曝光时间(2秒至4分钟)以从图像中的每只小鼠中可观察到的肿瘤获得至少数百个计数并避免CCD芯片饱和。

[0272] 使用Living Image 4.3.1(加州阿拉米达的赛诺金公司)软件分析原发性肿瘤、腋淋巴结和肺转移。使用固定体积ROI计算信号以估算肿瘤负荷。

[0273] 计算每个独特转移性信号的信号强度并将其输出,其中定制编写visual basic脚本将针对每个小鼠获得的各种信号制成表格,以有助于组间分析。

[0274] 离体生物发光成像(离体BLI)

[0275] 对动物执行离体生物发光成像,因为将它们从研究中去除(表3)。在使小鼠安乐死之前10分钟对其注射D-荧光素(IP)。收获肺并将其置于24孔黑色板的各个孔中的D-荧光素

(300 μ g/mL盐水)中。然后使用大(高灵敏度)装箱在2-3分钟内对肺进行成像。必要时,去除发出非常明亮信号的样品,以便对板重新成像以潜在地检测具有较弱信号的样品。

[0276] 副作用的评定

[0277] 每天至少一次观察所有动物的临床症状。在治疗的每一天对动物称重。每周记录三次各个体重。

[0278] 超过20%的治疗相关的重量损失通常被认为是不可接受的毒性的。在此报告中,如果治疗相关的体重损失(在治疗期间和治疗后两周) $<20\%$,并且在此时间段期间在不存在潜在致命的肿瘤负荷情况下的死亡率 $\leq 10\%$,则剂量水平被描述为耐受的。

[0279] 一旦死亡或安乐死,就对所有动物进行尸检,以提供死亡的潜在原因的总体评定,并可能提供针对毒性的靶器官。还注意到存在或不存在转移。由于已经总结了单个和组毒性研究结果,将临床症状的显著观察结果和尸检研究结果制成表格。

[0280] 统计

[0281] 通过应用单向方差分析(ANOVA)和由Holm-Sidak方法进行的事后分析来分析数据。在其中数据未通过正态性或相等方差检验的情况下,用通过Tukey/Dunn方法进行的事后分析执行等级的Kruskal-Wallis ANOVA。执行以下统计比较:

[0282] (i) 在第14天组之间的肿瘤负荷(卡尺)

[0283] (ii) 在第14天组之间的原发性肿瘤负荷(BLI);并且

[0284] 使用SigmaPlot 12.5软件确定统计显著性。

[0285] 结果

[0286] 第2组:用N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺治疗,30mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天)。

[0287] 基于卡尺测量值,用在30mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺进行的治疗产生55%的第14天中位T/C ($p>0.05$)。第14天全身BLI数据的类似分析给出54%的第14天T/C ($p>0.05$)。生长延缓人为地受到研究终止的限制。治疗不产生无肿瘤的存活者。基于体内成像的腋淋巴结转移的发生率为21% (3/14),并且离体肺转移的发生率为100%。

[0288] 与对照组的主观比较揭示造血细胞亚群平均百分比的以下显著变化。肿瘤分析:表达CD45的肿瘤衍生的细胞增加14%。作为总T细胞的百分比,CD4+T亚群和Treg亚群分别减少54%和69%。G-MDSC亚群减少18%,并且M2MAC亚群增加72%。脾脏分析:表达CTLA-4的CD45+细胞增加16%。从肿瘤中隔离的NK细胞和从在离体再刺激后产生IFN- γ 的脾脏中隔离的NK细胞分别增加75%和22%。

[0289] 用在30mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺进行的治疗是良好耐受的,使得无治疗相关的死亡率。治疗与体重增加相关联。从第11天开始,小鼠1和小鼠3具有溃疡性肿瘤。在第13天,小鼠5具有柔软的粪便和温和的尿液染色,并且对于组中的所有小鼠,将Hydrogel®补充剂添加到笼中。在第17天研究终止时的尸检研究结果揭示所有小鼠的脾脏增大,并且小鼠2的肝脏苍白。

[0290] 第3组:用N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-

2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺进行治疗,10mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天)。

[0291] 基于卡尺测量值,用N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺以10mg/kg进行的治疗产生100%的第14天中位T/C ($p>0.05$)。第14天全身BLI数据的类似分析给出133%的第14天T/C ($p>0.05$)。生长延缓人为地受到研究终止的限制。治疗产生0%无肿瘤存活者。基于体内成像的腋淋巴结转移的发生率为14% (2/14),并且离体肺转移的发生率为100%。

[0292] 与对照组的主观比较揭示造血细胞亚群平均百分比的以下显著变化。肿瘤分析:表达CD45的肿瘤衍生的细胞增加18%。表达CTLA-4的CD45+细胞减少5%。作为总T细胞的百分比,CD4+T亚群和Treg亚群分别减少51%和61%。脾脏分析:表达CTLA-4的CD45+细胞增加8%。

[0293] 用在10mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺进行的治疗是良好耐受的,使得无治疗相关的死亡率。治疗与4.2%的平均体重损失相关联。研究终止时体重损失最高。从第11天开始,小鼠1、小鼠2和小鼠3具有溃疡性肿瘤。小鼠3在第13天略微脱水,并将Hydrogel®补充剂添加到笼中。在第17天研究终止时的尸检揭示所有小鼠的脾脏增大,并且小鼠4的肝脏苍白。

[0294] 第4组:N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺,1mg/kg PO,每天一次,持续15天(第3天-第17天)。

[0295] 基于卡尺测量值,用在1mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺进行的治疗产生131%的第14天中位T/C ($p>0.05$)。第14天全身BLI数据的类似分析给出139%的第14天T/C ($p>0.05$)。生长延缓人为地受到研究终止的限制。治疗产生0%无肿瘤存活者。基于体内成像的腋淋巴结转移的发生率为57% (8/14),并且离体肺转移的发生率为100%。

[0296] 与对照组的主观比较揭示造血细胞亚群平均百分比的以下显著变化。肿瘤分析:表达CTLA-4的CD45+细胞减少14%。所有其它细胞类型的亚群分布与对照组类似。

[0297] 用在1mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧代-5-嘧啶甲酰胺进行的治疗是良好耐受的,使得无治疗相关的死亡率。治疗与2.1%的平均体重损失相关联。研究终止时体重损失最高。从第11天开始,小鼠2、小鼠4和小鼠7具有溃疡性肿瘤。在第17天研究终止时的尸检揭示所有小鼠的脾脏增大,并且小鼠5的肾苍白。

[0298] 第5组:抗CTLA-4克隆9D9抗体,10mg/kg IP,每三天进行2次治疗,然后休息3天,持续2.5周(第3天、第6天、第10天、第12天、第17天)

[0299] 基于卡尺测量值,用在10mg/kg下的抗CTLA-4克隆9D9抗体进行的治疗产生64%的第14天中位T/C ($P>0.05$)。第14天全身BLI数据的类似分析给出14%的第14天T/C ($p>0.05$)。生长延缓人为地受到研究终止的限制。治疗产生0%无肿瘤存活者。基于体内成像的腋淋巴结转移的发生率为29% (4/14),并且离体肺转移的发生率为100%。

[0300] 与对照组的主观比较揭示造血细胞亚群平均百分比的以下显著变化。肿瘤分析:

表达CD45的肿瘤衍生的细胞增加20%。作为总T细胞的百分比,CD4+T亚群和Treg亚群分别减少35%和61%。G-MDSC亚群减少26%,并且M-MDSC亚群增加103%。脾脏分析:M-MDSC亚群减少27%。从离体再刺激后产生IFN- γ 的肿瘤中隔离的NK细胞增加100%。

[0301] 用在10mg/kg下的抗CTLA-4克隆9D9抗体进行的治疗是良好耐受的,使得无治疗相关的死亡率。治疗与体重增加相关联。从第11天开始,小鼠3、小鼠6和小鼠7具有溃疡性肿瘤。在第17天研究终止时的尸检揭示所有小鼠的脾脏增大。

[0302] 第6组:在10mg/kg IP下的抗CTLA-4克隆9D9抗体,每三天进行2治疗,然后休息3天,持续2.5周(第3天、第6天、第10天、第13天、第17天),加上在30mg/kg PO下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺,每天一次,持续15天(第3天-第17天)。

[0303] 基于卡尺测量值,用在10mg/kg下的抗CTLA-4克隆9D9抗体与在30mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺组合进行的治疗产生38%的第14天中位T/C ($p < 0.05$)。第14天全身BLI数据的类似分析给出22%的第14天T/C ($p > 0.05$)。

[0304] 生长延缓人为地受到研究终止的限制。治疗产生0%无肿瘤存活着。基于体内成像的腋淋巴结转移的发生率为30% (3/10),并且离体肺转移的发生率为100%。

[0305] 与对照组的主观比较揭示造血细胞亚群平均百分比的以下显著变化。肿瘤分析:表达CD45的肿瘤衍生的细胞增加16%。作为总T细胞的百分比,Treg亚群减少38%。G-MDSC亚群减少19%。脾脏分析:表达CTLA-4的CD45+细胞增加24%。M-MDSC亚群减少31%,从离体再刺激后产生IFN- γ 的肿瘤中隔离的NK细胞增加105%。

[0306] 用抗CTLA-4克隆9D9抗体加上在30mg/kg下的N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]-3-氟苯基]-3-(4-氟苯基)-1-2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧化-5-嘧啶甲酰胺进行的治疗是良好耐受的,使得无治疗相关的死亡率。治疗与体重增加相关联。从第11天开始,小鼠3、小鼠4、小鼠5、小鼠6和小鼠7具有溃疡性肿瘤。小鼠4和小鼠5在第11天BLI成像之后死亡,尸检揭示两只小鼠的脾脏增大并且肝脏苍白,肺颜色显得正常(其中未见可见mets),死亡原因未确定。在第16天,发现小鼠1和小鼠2由于尾巴出血而脱水。小鼠1还是活力减退的。将Hydrogel®补充剂添加到笼中。在第16天,小鼠1和小鼠2是活力减退的、脱水的并且具有粗糙的皮毛。小鼠1的尾巴的颜色为黑色并干燥,小鼠2的尾巴具有红色干燥的斑块。尾部创伤的原因未知,但是在此笼中的小鼠3也不具有尾部损伤,并且这可能是由于小鼠的免疫应答增强的修整。在第17天研究终止时的尸检研究结果揭示所有小鼠的脾脏增大,小鼠1和小鼠2也具有苍白的肾,并且小鼠2具有苍白的肝脏。