



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114096537 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 10

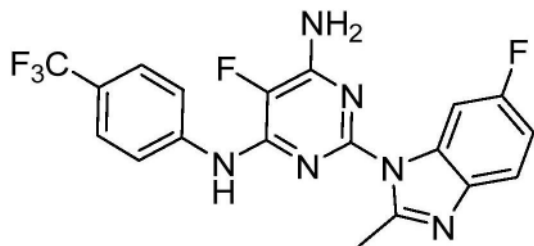
(21) 申请号 202080039624.8	(73) 专利权人 PTC医疗公司
(22) 申请日 2020.03.27	地址 美国新泽西州
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 114096537 A	(72) 发明人 M·L·威特尔 曹良弦 J·希迪 R·斯皮格尔
(43) 申请公布日 2022.02.25	(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有 限公司 44205
(30) 优先权数据 62/825,017 2019.03.27 US	专利代理师 黄琳娟
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.11.26	(51) Int.Cl. C07D 471/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2020/025532 2020.03.27	(56) 对比文件 CN 104918919 A,2015.09.16
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/198705 EN 2020.10.01	审查员 韩涛

权利要求书1页 说明书34页 附图7页

(54) 发明名称
肉瘤治疗方法的有用组合

(57) 摘要
本文描述的一方面包括在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者施用有效剂量的小分子化合物。更具体地说,本文描述的另一方面包括在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者组合施用有效剂量的本文描述的小分子化合物与化疗剂。

1. 有效剂量的具有化合物1结构的5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N⁴-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其药学上可接受的盐或包含化合物1的药物组合物以及化疗剂在制备用于治疗有需要的受试者的肉瘤的药物中的用途:



化合物 1;

- 其中,所述化疗剂为达卡巴嗪;
所述达卡巴嗪每三周以1000mg/m²的量施用于受试者。
2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物1的有效剂量选自100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg和300mg,每周口服施用2次。
3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述化合物1的有效剂量选自125mg、150mg、175mg、225mg、250mg、275mg和300mg,每周口服施用2次。
4. 根据权利要求1所述的用途,还包含额外的化疗剂,其中所述额外的化疗剂选自由多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和长春新碱组成的组。
5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述额外的化疗剂选自由多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素和长春新碱组成的组。
6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述额外的化疗剂是多西他赛。
7. 根据权利要求5所述的用途,其中所述额外的化疗剂是阿霉素。
8. 根据权利要求5所述的用途,其中所述额外的化疗剂是脂质体阿霉素。
9. 根据权利要求5所述的用途,其中所述额外的化疗剂是长春新碱。
10. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物1的有效剂量为100mg至400mg,每周口服施用2次。
11. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物1的有效剂量为200mg至400mg,每周口服施用2次。
12. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物1的有效剂量为200mg,每周口服施用2次。
13. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物1的有效剂量为300mg,每周口服施用2次。

肉瘤治疗方法的有用组合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年3月27日提交的美国临时申请号62/825,017的优先权,其内容通过引用纳入本文中。

技术领域

[0003] 本文描述了在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者施用有效剂量的小分子化合物。更具体地说,本文描述了用于在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者单独施用有效剂量的小分子化合物或向受试者组合施用有效剂量的小分子化合物与化疗剂。

背景技术

[0004] 软组织肉瘤(STS)是一种源自间充质组织,如平滑肌(子宫、胃、小肠、腹膜后腔、血管和皮肤)、肌腱、脂肪、淋巴管、血管组织和神经,以及软骨和关节周围其他组织的癌症。虽然每年仅占新发现的癌症总数的1%左右,但美国每年诊断出大约15000例肉瘤新病例。平滑肌肉瘤更为常见,大约占有软组织肉瘤的5-10%。在肉瘤的所述实例中,侵袭性、局部复发、不可切除和转移性复发/难治性平滑肌肉瘤(LMS)大约占这些肉瘤的24%。

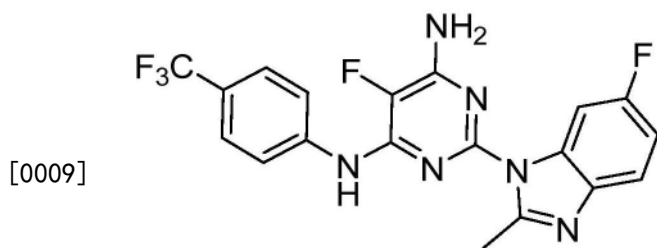
[0005] 用于治疗肉瘤的标准护理(SOC)包括手术、放疗和化疗。然而,侵袭性LMS的治疗进展甚微。一线治疗包括Adriamycin®或Rubex®(阿霉素),与或不与Ifex®(异环磷酰胺)的组合,以及Gemzar®(吉西他滨)与Taxotere®(多西他赛)的组合。细胞毒性药物曲贝替定(trabectedin)和血管生成受体酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼(pazopanib)最近已被批准用于LMS的二线或二线上治疗,虽然总生存期(OS)没有明显改善,但可提供几个月的无进展生存(PFS)益处(van der Graaf 2012, Demetri 2016)。

[0006] DTIC-Dome®(达卡巴嗪)被广泛用于软组织肉瘤的治疗,常用于后线治疗,获得的LMS的缓解率(response rates)大约为10%。

[0007] 根据曲贝替定和帕唑帕尼组合对短期缓解率的适度改善,达卡巴嗪尽管缓解率低,但仍然是LMS疗法的相关选择。因此,LMS代表了相对常见的肉瘤亚型,需要新的临床有效的化疗剂或其组合。

发明内容

[0008] 本文描述的一个方面是在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者施用有效剂量的具有化合物1结构的5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N⁴-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺:



化合物 1

[0010] 或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0011] 本文描述的另一方面是在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者组合施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物以及有效剂量的至少一种化疗剂。

[0012] 本文描述的一方面是化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物在有需要的受试者中治疗肉瘤的用途,包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0013] 本文描述的另一方面是化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物在有需要的受试者中治疗肉瘤的用途,包括向受试者组合施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物以及有效剂量的至少一种化疗剂。

[0014] 本文描述的一方面是化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物在制备用于治疗有需要的受试者的肉瘤的药物中的用途,包括向受试者施用有效剂量的所述药物。

[0015] 本文描述的另一方面是化合物1在制备用于治疗有需要的受试者的肉瘤的药物中的用途,包括向受试者组合施用有效剂量的所述药物以及有效剂量的至少一种化疗剂。

[0016] 一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自DTIC-Dome® (达卡巴嗪)、Taxotere® (多西他赛)、Adriamycin®或Rubex® (阿霉素)、Doxil® (脂质体阿霉素)、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和Oncovin® (长春新碱)组成的组。

[0017] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和长春新碱组成的组。

[0018] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨和长春新碱组成的组。

[0019] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素和长春新碱组成的组。

[0020] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂是达卡巴嗪。

[0021] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂是多西他赛。

[0022] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少

一种化疗剂是阿霉素。

[0023] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂是脂质体阿霉素。

[0024] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂是长春新碱。

附图说明

[0025] 图1A和图1B分别示出了化合物1和达卡巴嗪(DTIC)的组合,与单独的化合物1、单独的DTIC和溶媒(vehicle)相比,采用该组合治疗后,SK-LMS-1小鼠模型中的平均肿瘤体积协同减小;其中biw表示每周施用两次剂量,tiw表示每周施用三次剂量,其中qd5表示每天施用一次剂量,持续五天。图1A和图1B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和DTIC(4mg/kg IP tiw)的组合治疗(参见图1A)与采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和DTIC(21mg/kg IP qd5)的组合治疗(参见图1B)相比,表现出平均肿瘤体积减小的协同剂量反应。

[0026] 图2A和图2B分别示出了化合物1和多西他赛的组合,与单独的化合物1、单独的多西他赛和溶媒相比,采用该组合治疗后,SK-UT-1平滑肌肉瘤(LMS)小鼠模型中的平均肿瘤体积协同减小;其中biw表示每周施用两次剂量,其中qw6表示每周施用一次剂量,持续6周。图2A和图2B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和多西他赛(5mg/kg IP tiw,共6次剂量)的组合治疗(参见图2A)与采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和多西他赛(15mg/kg IP qw6)的组合治疗(参见图2B)相比,平均肿瘤生长出现剂量依赖性抑制。

[0027] 图3A和图3B分别示出了化合物1和脂质体阿霉素(doxil)的组合,与单独的化合物1、单独的脂质体阿霉素和溶媒相比,采用该组合治疗后,SK-LMS-1小鼠模型中的平均肿瘤体积协同减小;其中biw表示每周施用两次剂量,其中qw5表示每周施用一次剂量,持续5周。图3A和图3B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和脂质体阿霉素(3mg/kg IP qw5)的组合治疗(参见图3A)与采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和脂质体阿霉素(9mg/kg IP qw5)的组合治疗(参见图3B)相比,平均肿瘤生长出现剂量依赖性抑制。

[0028] 图4示出了化合物1和阿霉素的组合,与单独的化合物1(15mg/kg PO biw)、单独的阿霉素(0.3mg/kg IP q2d)和溶媒相比,采用该组合治疗后,HT1080纤维肉瘤小鼠模型中的平均肿瘤体积协同减小;其中biw表示每周施用两次剂量,其中q2d表示每隔两天每天施用一次剂量。

[0029] 图5总结了在31名可评估患者中开展的全实体瘤(AST)1a期临床试验(NCT02404480)的结果,该试验采用化合物1单独开展治疗,以确定安全性和药代动力学。0.65mg/kg的初始人体剂量是基于大鼠模型MTD的40mg/kg剂量,随后提高人体剂量至1.3mg/kg、2.6mg/kg、5.2mg/kg、7mg/kg和10mg/kg。标准3+3试验设计,每个队列3名患者,允许在没有出现剂量限制性毒性(DLT)的情况下针对每个队列进行剂量递增,从而使下一队列以下一更高剂量进行治疗。如果队列中的任何一名患者在特定剂量下出现DLT,则下一个队列将以相同的剂量进行治疗。在第1天和第29天对每位患者开展全面的药代动力学考察,在第15天开展部分考察。

[0030] 图6A-D总结了AST试验中化合物1作为单一疗法每周在人类中施用2次的药代动力

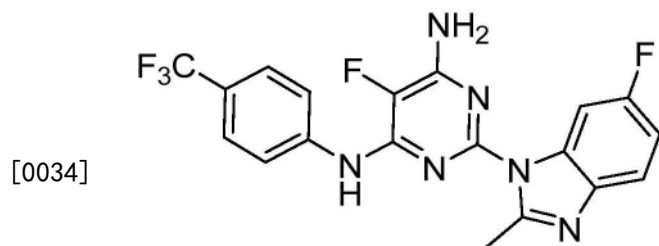
学(以 $AUC_{持续}$ 和 C_{max} 衡量),其中每个图中的虚线表示游离药物浓度。图6A和6B表明,估计目标 $AUC_{持续}$ 为大约13125hr·ng/mL(图6A),估计目标 C_{max} 为大约688ng/mL(图6B),分别与将人类 AUC 和 C_{max} 维持在预测有效目标浓度之上所要求的人类患者中化合物1的剂量大约2.0mg/kg或更高或大约1.4mg/kg或更高分别相关联。

[0031] 图6C和6D表明,估计目标 $AUC_{持续}$ (AUC_{Last})为大约15,625hr·ng/mL(图6C),估计目标 C_{max} 为大约859ng/mL(图6D),分别与将人类 AUC 和 C_{max} 维持在预测有效目标浓度之上所要求的人类患者中化合物1的剂量大约2.3mg/kg或更高或大约1.8mg/kg或更高分别相关联。

[0032] 图7A和图7B分别示出了化合物1和长春新碱的组合,与单独的化合物1、单独的长春新碱和溶媒相比,采用该组合治疗后,HT1080纤维肉瘤异种移植小鼠模型中的平均肿瘤体积减小;其中biw表示每周施用两次剂量,其中tiw表示每周施用3次剂量。图7A和图7B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和长春新碱(0.1mg/kg IP tiw)的组合治疗(参见图7A)与采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和长春新碱(0.3mg/kg IP tiw)的组合治疗(参见图7B)相比,对于每种药物,平均肿瘤生长出现剂量依赖性减少。

具体实施方式

[0033] 本文描述的一个方面是在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者施用有效剂量的具有化合物1结构的5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)- N^4 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺:



化合物 1

[0035] 或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0036] 本文描述的另一方面是在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法,包括向受试者组合施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物以及有效剂量的至少一种化疗剂。

[0037] 本文描述的一方面是化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物用于在有需要的受试者中治疗肉瘤的用途,包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0038] 本文描述的另一方面是化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物用于在有需要的受试者中治疗肉瘤的用途,包括向受试者组合施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物以及有效剂量的至少一种化疗剂。

[0039] 本文描述的一方面是化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物在制备用于治疗有需要的受试者的肉瘤的药物中的用途,包括向受试者施用有效剂量的所述药物。

[0040] 本文描述的另一方面是化合物1在制备用于治疗有需要的受试者的肉瘤的药物中的用途,包括向受试者组合施用有效剂量的所述药物以及有效剂量的至少一种化疗剂。

[0041] 一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自DTIC-Dome® (达卡巴嗪)、Taxotere® (多西他赛)、Adriamycin® 或 Rubex® (阿霉素)、Doxil® (脂质体阿霉素)、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和Oncovin® (长春新碱)组成的组。

[0042] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和长春新碱组成的组。

[0043] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述至少一种化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨和长春新碱组成的组。

[0044] 另一方面,化疗组合治疗包括组合施用化合物a1与至少一种化疗剂,其中至少一种化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素和长春新碱组成的组。

[0045] 国际公开号W02014/081906公开化合物1及其制备方法(称为化合物109)。

[0046] 定义

[0047] 如本文所使用的,术语“大约”是指在给定数值附近的范围,其中所得值与明确列举的数值基本相同。一方面,“大约”是指在给定数值或范围的 $\pm 25\%$ 以内。例如,短语“大约70重量%”至少包括从52重量%至88重量%的所有值。另一方面,术语“大约”是指在给定数值或范围的 $\pm 10\%$ 以内。例如,短语“大约70重量%”至少包括从63重量%至77重量%的所有值。另一方面,术语“大约”是指在给定数值或范围的 $\pm 7\%$ 以内。例如,短语“大约70重量%”至少包括从65重量%至75重量%的所有值。浓度、数量、细胞计数、百分数和其他数值在此处可以以范围格式表示。应该理解的是,这样的范围格式仅仅是为了方便和简洁而使用,应该灵活地解释为不仅包括明确列举为限定范围的数值,而且还包括该范围内所有单独的数值或子范围,就好像每个数值和子范围都明确地列出一样。

[0048] 如本文所使用的,术语“疗法(therapies)”和“疗法(therapy)”可指可用于预防、治疗、管理或改善病症或失调或其一种或多种症状(例如,肉瘤或与其相关的一种或多种症状或一种或多种病症)的任何方案、方法、组合物、制剂和/或药剂。

[0049] 一方面,术语“疗法(therapies)”和“疗法(therapy)”和“标准疗法”是指一种或多种疗法,包括可用于治疗、管理、预防或改善病症或失调或其一种或多种症状(例如,肉瘤或与其相关的一种或多种症状或一种或多种病症)的药物疗法(例如化疗法)或辅助疗法、放射疗法、手术疗法、生物疗法、免疫疗法、支持疗法、抗病毒疗法和/或其他疗法。

[0050] 另一方面,术语化疗剂是指用于化疗法以直接或间接抑制快速生长细胞的增殖(通常是在恶性肿瘤的情况下)的药剂。根据其作用机制分类,此类药剂包括烷基化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、直接或间接影响RNA或DNA相关机制的药剂等。

[0051] 另一方面,术语“辅助疗法”是指除使用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物作为单一疗法或化疗组合疗法(包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂)之外的疗法。

[0052] 如本文所使用的,术语“受试者”可与术语“患者”互换使用,其中这两个术语中的一个或两个术语是指需要施用本文描述的疗法提供有益或治疗效果的疗法的个体。在具体

方面,所述个体是人。

[0053] 在向患有肉瘤的受试者施用化合物1的情况下,如本文所使用的,术语“有效剂量”是指导致有益或治疗效果的化合物1的剂量。一方面,化合物1的“有效剂量”是指足以实现以下的至少一种、两种、三种、四种或更多种的有益或治疗效果的化合物1的剂量:(i)抑制肉瘤;(ii)消退肉瘤;(iii)根除、消除或完全缓解肉瘤;(iv)预防与肉瘤相关的一种或多种症状的发展或发作;(v)减轻或改善与肉瘤相关的一种或多种症状的严重程度;(vi)减少与肉瘤相关的一种或多种症状的数量;(vii)改善与肉瘤相关的一种或多种症状的严重程度;(viii)减少与肉瘤相关的一种或多种症状的持续时间;(ix)预防增殖或与肉瘤相关的一种或多种症状的复发;(x)降低死亡率;(xi)提高受试者的生存率;(xii)提高无复发的生存率;(xiii)增加缓解期肉瘤受试者的数量;(xiv)减少住院治疗的受试者的人数;(xv)缩短住院时间;(xvi)降低住院率;(xvii)提高受试者生存率;(xviii)提高肉瘤受试者的无症状生存率;(xix)延长受试者肉瘤缓解期的长度;(xx)改善采用本领域熟知的方法,例如QOL问卷等评估的生活质量(QOL);(xxi)在用另一种化疗剂治疗之前,施用化合物1减少增殖;(xxii)在用另一种化疗剂治疗之后,施用化合物1减少增殖;(xxiii)施用化合物1与另一种化疗剂的组合疗法减少增殖;(xxiv)施用化合物1与另一种化疗剂的组合疗法引发加性抗增殖作用;(xxv)施用化合物1与另一种化疗剂的组合疗法引发协同抗增殖作用;(xxvi)放疗前施用化合物1减少增殖;(xxvii)放疗后施用化合物1减少增殖;(xxviii)施用化合物1与放疗的组合疗法减少增殖;(xxix)手术治疗前施用化合物1减少增殖;(xxx)组合施用化合物1与手术治疗减少增殖;(xxxi)施用化合物1和姑息疗法增强或改善疗法效果;(xxxii)降低肉瘤受试者中的BMI-1的血浆浓度;(xxxiii)减少肉瘤受试者的血浆中循环增殖细胞;(xxxiv)改变(例如,降低或增加)肉瘤受试者中的肉瘤生物标志物(例如,BMI-1、微管蛋白聚合、凋亡标志物或组织等)的血浆浓度;(xxxv)降低肉瘤受试者的生物样本(例如,血浆、血清、尿液或任何其他生物流体)中的BMI-1的浓度;(xxxvi)施用本文描述的疗法后,增殖细胞计数减少,所述增殖细胞计数采用本领域技术人员可用的常规方法测定,例如磁共振成像(MRI)、动态对比增强MRI(DCE-MRI)、X-射线、计算机断层(CT)扫描、正电子发射断层(PET)扫描、7-AAD荧光或DAPI荧光;(xxxvii)施用本文描述的治疗后,增殖细胞计数得到维持,增殖细胞计数采用本领域技术人员可用的常规方法测定,例如磁共振成像(MRI)、动态对比增强MRI(DCE-MRI)、X-射线、计算机断层(CT)扫描、正电子发射断层(PET)扫描、7-AAD荧光或DAPI荧光;(xxxviii)施用本文描述的疗法后,增殖细胞计数没有增加或增加少于预期,增殖细胞计数采用本领域技术人员可用的常规方法,例如磁共振成像(MRI)、动态对比增强MRI(DCE-MRI)、X-射线、计算机断层(CT)扫描、正电子发射断层(PET)扫描、7-AAD荧光或DAPI荧光测定。

[0054] 如本文所使用的,术语“24小时内”是指病症维持的时间段;例如,当达到化合物1的平均血浆浓度并维持多个24小时时间段时,则确定化合物1的有效剂量。换句话说,化合物1的平均血浆浓度可以在合适的时间达到,该时间可以多于或少于24小时。

[0055] 如本文所使用的,术语“本文描述的疗法”是指采用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物用于治疗或改善有需要的受试者的肉瘤的方法,包括向受试者施用有效剂量的化合物1。

[0056] 在本文描述的疗法的一方面,化合物1的用途或使用方法包括其药学上可接受的

盐或药物组合物。在在本文描述的疗法的另一方面,化合物1的用途或使用方法包括化合物1、化合物1的药学上可接受的盐或药物组合物、或化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物与另一种化疗剂的组合的用途或使用方法,其中所述组合具有协同抗增殖活性。另一方面,其他化疗剂抑制微管蛋白聚合。另一方面,其他化疗剂抑制BMI-1功能活性。

[0057] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱制备的盐,包括无机酸和碱以及有机酸和碱;例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 或 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)。

[0058] 如本文所使用的,术语“化合物1”是指5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N⁴-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其药学上可接受的盐或药物组合物。在各个方面,术语“化合物1”是指在国际公开号W02014/081906中公开的化合物109,其通过引用并入本文。

[0059] 使用方法

[0060] 不希望受到理论的限制,机理研究表明,化合物1抑制微管聚合,与微管蛋白结合导致G2/M期阻滞,导致多种细胞效应,包括对有丝分裂、细胞周期和细胞凋亡的影响。

[0061] 一方面,化合物1可以作为单一疗法施用,其剂量是导致治疗有效目标血浆浓度的剂量。

[0062] 另一方面,化合物1可以与至少一种其他化疗剂作为组合疗法施用,其剂量是导致治疗有效的加性或协同血浆浓度的剂量。当组合使用时,化合物1的使用显著增强了标准化疗剂的活性,包括达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨、长春新碱和其他微管蛋白结合剂。

[0063] 根据这些数据和之前的临床前研究,正在某些临床研究中评估化合物1,如 Clinical Trials.gov 上发布的那样,包括:

[0064] NCT02404480: 1期研究、开放标记、首次在人体中评估了化合物1在晚期实体瘤(AST)癌症患者中使用的安全性和药代动力学(PK)特征,根据递增的剂量水平,确定了RP2D(推荐II期临床试验剂量)。

[0065] NCT03206645: 1b期研究,评估组合使用化合物1与标准紫杉醇和卡铂用于治疗接受新辅助化疗的III期或IV期上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的女性治疗卵巢癌的安全性和有效性。

[0066] NCT03605550: 1b期研究,评估组合使用化合物1与放疗和化疗治疗新诊断为弥漫性内生性脑桥胶质瘤(DIPG)和/或高级别胶质瘤(HGG)的儿童的安全性和有效性。被诊断患有DIPG/HGG的患者可以采用放疗或手术进行治疗。该研究将确定在不引起严重副作用的情况下可以联合放疗施用的化合物1的剂量、在复发性肿瘤切除手术之前和/或期间化合物1的血浆和肿瘤组织浓度,以及由于采用化合物1治疗而导致的肿瘤生物学的可能变化。

[0067] NCT03761095: 1b期研究,评估组合使用化合物1(200mg PO biw)和达卡巴嗪(DTIC)(1000mg/m² IV tiw)治疗晚期平滑肌肉瘤患者的安全性和有效性,并确定了MTD(最大耐受剂量)。

[0068] 正如本文所证明的那样,化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物是小分子微管蛋白聚合抑制剂,用于在有需要的受试者中治疗或改善肉瘤,包括向受试者施用有效

剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0069] 在本文描述的用途或使用方法的另一方面,化合物1的用途或使用方法是包括其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0070] 在本文描述的用途或使用方法的另一方面,化合物1的用途或使用方法是包括化合物1的用途或使用方法是、化合物1的药学上可接受的盐或药物组合物的用途或使用方法是、或化合物1或其药学上可接受盐或药物组合物与另一种化疗剂的组合的用途或使用方法是,其中所述组合具有加性或协同抗增殖活性。

[0071] 另一方面,其他化疗剂抑制微管蛋白聚合。另一方面,其他化疗剂通过各种机制影响DNA或DNA修复。

[0072] 一方面,本文描述的组抑制或减少微管蛋白聚合,其也可在本文描述的增殖细胞或细胞系中诱导细胞周期停滞。

[0073] 另一方面,抑制或减少微管蛋白聚合以在增殖细胞或细胞系中诱导细胞周期停滞的方法包括使增殖细胞或细胞系暴露于化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物。另一方面,增殖细胞或细胞系可能未采用微管蛋白抑制剂治疗,或者可能已知受到微管蛋白聚合抑制或减少的影响。

[0074] 另一方面,此类细胞或细胞系的非限制性实例选自HL-60、HeLa、HT1080、HCT116、HEK293、NCI H460、U-87MG、ASPC-1、PL-45、HPAF-2、PC-3、MDA-MB-231、MDA-MB-468、A431、SNU-1、AGS、Kato III、A549、Calu-6、A375、SY5Y、SKOV3、Capan-1、sNF96.2、TIVE-L1、TIVE-L2、LNCaP细胞等。在更具体的方面,细胞或细胞系可以是肉瘤细胞。

[0075] 一方面,抑制或减少有需要的肉瘤受试者的微管蛋白聚合的方法包括向受试者施用有效剂量的如本文描述的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0076] 在本文描述的一方面,可以采用本文描述的预期用途治疗的肉瘤包括但不限于骨和结缔组织肉瘤,选自由骨源性肉瘤、骨肉瘤、成骨肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、滑膜瘤、肉瘤性间皮瘤、尤文氏瘤、骨纤维肉瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤、血管内皮瘤、纤维肉瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤、粘液肉瘤、内皮肉瘤和淋巴管内皮肉瘤组成的组。

[0077] 另一方面,受试者被诊断患有肉瘤,其中肉瘤选自由尤文氏瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤和骨肉瘤组成的组。

[0078] 在具体的方面,被诊断患有肉瘤的受试者能够被用于抑制或减少微管蛋白聚合的化疗剂治疗。

[0079] 在具体的方面,被诊断患有肉瘤的受试者能够被用于抑制或减少BMI-1功能的化疗剂治疗。

[0080] 在个具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的微管蛋白聚合,如本文描述的抑制或减少微管蛋白聚合的方法抑制或减少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%微管蛋白聚合。

[0081] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的BMI-1功能,如本文描述的抑制或减少BMI-1功能的方法抑制大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100% BMI-1

功能。

[0082] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的微管蛋白聚合,如本文描述的抑制或减少微管蛋白聚合的方法抑制或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的微管蛋白聚合。

[0083] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的BMI-1功能,如本文描述的抑制或减少BMI-1功能的方法抑制或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的BMI-1功能。

[0084] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的体外或体内增殖细胞或细胞系数量,如本文描述的抑制或减少微管蛋白聚合的方法抑制增殖或减少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%的体外或体内增殖细胞或细胞系数量。

[0085] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的体外或体内增殖细胞或细胞系数量,如本文描述的抑制或减少BMI-1功能的方法抑制增殖或减少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%的体外或体内增殖细胞或细胞系数量。

[0086] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的体外或体内增殖细胞或细胞系数量,如本文描述的抑制或减少微管蛋白聚合的方法抑制增殖或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的体外或体内增殖细胞或细胞系数量。

[0087] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的体外或体内增殖细胞或细胞系数量,如本文描述的抑制或减少BMI-1功能的方法抑制增殖或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的体外或体内增殖细胞或细胞系数量。

[0088] 在各个方面,如本文描述的抑制或减少微管蛋白聚合的方法减少了采用本领域熟知的方法(例如ELISA)评估的受试者中的可用于微管组装的GTP-结合 $\alpha\beta$ -微管蛋白亚基的表达。

[0089] 在各个方面,如本文描述的抑制或减少BMI-1功能的方法减少了采用本领域熟知的方法(例如ELISA)评估的受试者中的BMI-1的血浆浓度。

[0090] 一方面,本文描述了在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括施用剂量有效抑制或减少受试者的微管蛋白聚合的化合物1。

[0091] 一方面,本文描述了在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括施用剂量有效抑制或减少受试者的BMI-1功能的化合物1。

[0092] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的

微管蛋白聚合,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制或减少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%微管蛋白聚合。

[0093] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的BMI-1功能,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制或减少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%BMI-1功能。

[0094] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的微管蛋白聚合,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的微管蛋白聚合。

[0095] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的BMI-1功能,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的BMI-1功能。

[0096] 在各个方面,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法减少了采用本领域熟知的方法(例如ELISA)评估的受试者中的BMI-1浓度。

[0097] 一方面,本文描述了在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括施用剂量有效抑制增殖或减少受试者的体外或体内增殖细胞或细胞系数量的化合物1。

[0098] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的试者中的增殖或体外或体内增殖细胞或细胞系数量,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制试者中的增殖或减少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%的体外或体内增殖细胞或细胞系数量。

[0099] 在具体的方面,相对于向受试者施用化合物1之前采用本领域熟知的方法评估的受试者中的增殖或体外或体内增殖细胞或细胞系数量,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制试者中的增殖或减少大约5%至大约20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%、或大约40%至大约100%,或其间任何范围的体外或体内增殖细胞或细胞系数量。

[0100] 在各个方面,如本文描述的在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制增殖或减少采用本领域熟知的方法(例如ELISA)评估的受试者中的体外或体内增殖的细胞或细胞系数量。

[0101] 一方面,本文描述了在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括:向有需要的受试者组合施用剂量有效抑制受试者中的增殖或减少体外或体内增殖细胞或细胞系数量的化合物1与另一种疗法(例如,一种或多种不包含化合物1,或包含不同抗增殖剂的其它疗法)。

[0102] 所述方法可包括在施用其它疗法之前、同时或之后施用化合物1。在某些方面,所述方法具有加性或协同效应。

[0103] 在具体的方面,本文提供在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括向有需要的受试者施用有效剂量的化合物1和有效剂量的另一种疗法。

[0104] 本文描述的一方面包括根据本文提供的方法可预防、治疗或改善的血液癌症,包括但不限于肉瘤。

[0105] 一方面,本文提供预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括:(a) 向有需要的受试者施一剂或多剂化合物1或其药学上可接受的盐或其药物组合物;(b) 在步骤(a)之前和/或之后,监测某些生物标志物的浓度。

[0106] 在具体的方面,监测步骤(b)在施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物一定数量剂次(例如,1、2、4、6、8、10、12、14、15或29剂次,或更多剂次;2至4、2至8、2至20或2至30剂次)之前和/或之后进行,或在特定时间段(例如,1、2、3、4、5、6或7天;或1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、45、48或50周)进行。

[0107] 在具体的方面,在向受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物之前,检测这些监测参数中的一个或多个参数。

[0108] 在具体的方面,在施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物后,体外或体内增殖细胞或细胞系数量的增殖减少,表明该治疗过程对预防、治疗或改善肉瘤有效。

[0109] 在具体的方面,在施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物后,体外或体内增殖细胞或细胞系数量的增殖变化,表明可以调整化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物施用的剂量、频率和/或时长(例如,增加、减少或维持)。

[0110] 在具体的方面,在包括向受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的肉瘤治疗过程之前、期间和/或之后,监测受试者的生物样本中的某些生物标志物的浓度。

[0111] 向受试者施用的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的剂量、频率和/或时长可根据体外或体内增殖细胞或细胞系数量的增殖而改变。或者,这些监测参数(例如,某些生物标志物的浓度)的变化可能表明包括施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的治疗过程在预防、治疗或改善肉瘤方面是有效的。

[0112] 可以采用本领域技术人员熟悉的任何技术来检测受试者中的某些生物标志物的浓度。在某些方面,检测受试者中的某些生物标志物浓度的方法包括从受试者获得生物样品(例如,组织或流体样品),及使用免疫学技术(例如ELISA)检测经过某些类型处理(例如离心)的生物样品(例如,来自血浆、血清、尿液或任何其他生物体液)中的生物标志物的浓度。

[0113] 在具体的方面,如本文所述,ELISA测定可用于检测经过某些类型处理(例如,离心)的生物样品(例如,来自血浆、血清、尿液或任何其他生物流体)中的生物标志物的浓度。本领域已知可用于检测生物样品中的生物标志物的浓度的其他技术包括多重或蛋白质组学分析。

[0114] 在具体的方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法减轻或控制与肉瘤相关的一种、两种或多种症状。减轻或控制肉瘤的一种、两种或多种症状可用作化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物预防、治疗或改善肉瘤的功效的临床终点。在一些方面,

本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法减少与肉瘤相关的一种或多种症状的持续时间和/或严重程度。在一些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制与肉瘤相关的一种或多种症状的发作、进展和/或复发。在一些方面,本文提供的治疗肉瘤的方法减少与肉瘤相关的症状的数量。

[0115] 在某些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法延长或延迟细胞周期的G1/S期或晚期G1/S期(即晚期检查点(静止期或DNA合成前期)之间的时期),以及早期的DNA合成期)。在其它方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法延长或延迟细胞周期的S期或G2/M期(即DNA合成期和早期分裂期之间的时期)。

[0116] 在一些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法减少、改善或减轻肉瘤的严重性和/或其一种或多种症状。在其他方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法减少了诊断患有肉瘤的受试者的住院时间(例如,住院治疗的频率或持续时间)。

[0117] 在某些方面,本文提供的方法增加了诊断患有肉瘤的受试者的生存率。在具体方面,本文提供的方法将诊断患有肉瘤的受试者的生存期增加大约6个月或更长时间、大约7个月或更长时间、大约8个月或更长时间、大约9个月或更长时间、或大约12个月或更长时间。

[0118] 在特定方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法抑制或减少肉瘤,或与其相关的一种或多种症状的进展。在具体方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法增强或改善另一种疗法(例如,抗癌剂、放射、药物治疗,例如化疗、抗雄激素疗法或手术)的治疗效果。在某些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法涉及使用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物作为辅助疗法。

[0119] 在特定方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法降低诊断患有肉瘤的受试者的死亡率。在某些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法增加缓解期受试者的数量或降低住院率。在其他方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法预防与肉瘤相关的一种或多种症状的发生、发作或进展。

[0120] 在特定方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法增加肉瘤受试者的无症状生存率。在一些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法不能治愈受试者的肉瘤,但能阻止疾病的进展或恶化。在一些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法改善受试者的生活质量。

[0121] 在某些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法提高诊断患有癌症的受试者的无癌生存率。在一些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法提高无复发生存率。在某些方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法增加缓解期的受试者的数量。在其它方面,本文提供的用于预防、治疗或改善肉瘤的方法增加受试者的缓解时间。

[0122] 治疗人群

[0123] 一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是患有或诊断患有肉瘤的人类。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是偏向于或容易患肉瘤的人类。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是存在患肉瘤风险的人类。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是具有使受试者处于或偏向于发展肉瘤的风险的遗传或体细胞突变的人类。

[0124] 一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是人类婴儿。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是人类幼童。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是人类孩童。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是成年人类。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是中年人。另一方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是老年人。

[0125] 在某些方面,根据本文提供的方法治疗癌症的受试者的肉瘤转移到身体的其他区域,例如骨骼、肺和肝脏。在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者的肉瘤处于缓解期。在一些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者的肉瘤复发。在某些方面,根据本文提供的方法治疗的受试者正在经历与肉瘤相关的一种或多种症状的复发。

[0126] 在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是i). 年龄范围从大约1岁到大约5岁的人类幼童; ii). 年龄范围从大约5岁至10岁; 或者从大约10岁到大约18岁的人类孩童; ii). 年龄范围从大约18岁至大约30岁; 或者,从大约25岁到大约35岁; 或者,从大约35岁到大约45岁的成年人; ii). 年龄范围从大约40岁至大约55岁; 或者,从大约50岁到大约65岁的中年人; ii). 年龄范围从大约60岁至大约75岁的成年人, ii). 年龄范围从大约70岁至大约85岁、大约80岁至大约90岁、大约90岁至大约95岁或大约95岁至大约100岁,或介于其间任何年龄的人类老年人。

[0127] 在具体的方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是18岁或18岁以上的人类。在特定的方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是1岁至18岁的人类孩童。在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是12岁至18岁的人类。在某些方面,受试者是男性。在另一方面,受试者是女性。一方面,受试者是未怀孕或未哺乳的女性。一方面,受试者是怀孕或将/可能怀孕,或正在哺乳的女性。

[0128] 如本文所使用的,术语“人类婴儿”是指新生儿至1岁的人类。

[0129] 如本文所使用的,术语“人类幼童”是指1岁至5岁的人类。

[0130] 如本文所使用的,术语“人类孩童”是指5岁至18岁的人类。

[0131] 如本文所使用的,术语“成年人”是指18岁以上的人类。

[0132] 如本文所使用的,术语“中年人”是指40岁至65岁之间的人类。

[0133] 如本文所使用的,术语“老年人”是指65岁或以上的人类。

[0134] 在特定的方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是处于免疫功能低下状态或免疫抑制状态的人。在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是接受免疫抑制治疗或从免疫抑制治疗中恢复的人。在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是患有肉瘤或有患肉瘤风险的人。在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是正在、将要或已经经历手术、药物治疗(例如化疗)、激素疗法和/或放疗的人。

[0135] 在一些方面,在根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者对除化合物1之外的疗法产生任何不良反应或不耐受之前,向其施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物或组合治疗。在一些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是难治性受试者。在某些方面,难治性受试者是标准疗法(例如手术、放疗和/或药物疗法(例如化疗))难治的受试者。在某些方面,当肉瘤没有明显根除和/或一种或多种症状没有明显减轻时,则患有肉瘤的受试者是难治的。在这种情况下,使用本领域公认的“难治”含义,通过本领域已知的用于测定肉瘤治疗有效性的任何方法在体内或体外进行测定,确定受试者是否难治。

[0136] 在一些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是已经证明对除用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗以外的疗法难治,但不再接受这些疗法的人。在某些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是已经接受一种或多种常规抗癌疗法例如手术、药物治疗(例如化疗)、抗雄激素疗法或放疗的人。对于常规疗法来说太年轻的受试者以及尽管采用现有疗法治疗但肉瘤复发的受试者是难治性受试者。

[0137] 在一些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是对常规疗法的不良反应敏感的人。在一些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是在施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物之前,未接受疗法,例如药物治疗(例如化疗)、手术、抗雄激素疗法或放疗的人。在其他方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是在施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物之前,已接受疗法的人。在一些方面,根据本文提供的方法治疗肉瘤的受试者是经历过先前疗法的不良副作用或因对人的不可接受的毒性水平而中断先前疗法的人。

[0138] 剂量和给药

[0139] 根据本文提供的预防、治疗或改善肉瘤的方法,化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物可以通过多种途径以产生有益或治疗效果的剂量向有需要的受试者施用。化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物可以根据本文提供的预防、治疗或改善肉瘤的方法向有需要的受试者口服施用。化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的口服施用可能有利于需要此类治疗的受试者遵守施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的方案。因此,在具体的方面,化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物经口施用至有需要的受试者。另一方面,本文提供的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物可以与食物或水一起口服施用或不与食物或水一起口服施用。

[0140] 其他施用途径包括但不限于静脉内、皮内、鞘内、肌肉内、皮下、鼻内、吸入、经皮、局部、经粘膜、颅内、硬膜外和滑膜内。一方面,将化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物全身(例如,肠胃外)施用至有需要的受试者。一方面,化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物通过允许化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物穿过血脑屏障的途径(例如,口服)施用。

[0141] 根据本文提供的预防、治疗或改善肉瘤的方法,其包括将化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物与一种或多种其它的疗法组合施用,化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物与一种或多种其它疗法可以通过相同或不同的施用途径施用。

[0142] 根据本文提供的预防、治疗或改善肉瘤的方法向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的剂量和给药频率将是有效的且同时最大限度地降低任何副作用。化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的准确剂量和给药频率可由执业医师根据与需要治疗的受试者相关的因素来确定。

[0143] 可以考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的总体健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/反应。化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物的施用剂量和频率可随时间调整,以提供有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物或维持所需的效果。

[0144] 如本文所述,本文提供的用于在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0145] 另一方面,术语“有效剂量”是指作为单一疗法向患者施用的化合物1的剂量,所述有效剂量在大约0.001mg/Kg/天至大约500mg/Kg/天,或大约0.01mg/Kg/天至大约500mg/Kg/天,或大约0.1mg至大约500mg/Kg/天,或大约1.0mg/天至大约500mg/Kg/天的范围内,这是体重在大约40至大约200Kg的范围内的患者或受试者的单次、分次或连续剂量(对于体重高于或低于该范围的患者或受试者,特别是40Kg以下的儿童,可以调整该剂量)。剂量可以按每公斤的剂量、每平方米的剂量或以重量单位(例如,毫克、克)表示的固定剂量施用。

[0146] 另一方面,有效剂量是可以根据受试者的反应而增加或减少的向受试者施用的剂量。受试者的有效剂量也将取决于各种因素,包括受试者的体重、体型和健康。典型成年受试者的中值体重预期是大约60至大约100Kg。因此,可根据临床医生的技能和判断来确定给定患者的有效剂量。

[0147] 一方面,可根据受试者或患者的体重调整每日单一疗法的剂量,其中可配制化合物1作为单一疗法以大约0.02、0.025、0.03、0.05、0.06、0.075、0.08、0.09、0.10、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.65、0.75、0.80、0.90、1.0、1.10、1.20、1.25、1.50、1.75、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、10、20、50、75或100mg/Kg/天或其任何范围的剂量递送。

[0148] 另一方面,可根据受试者或患者的体重调整日剂量,并作为单次、分次或连续剂量施用。

[0149] 另一方面,化合物1的日剂量可以每天施用1次以上,如每天1次、2次、3次或更多次。

[0150] 另一方面,化合物1的剂量可以每周施用1次以上,如每周1次、2次、3次或更多次。

[0151] 另一方面,有效剂量可以是每周两次在不同时间向受试者施用的剂量,其中一周中的第二剂在第一剂之后三天施用,并且其中接下来一周中的第一剂在前一周第二剂之后四天施用。在另一实施例中,可以向受试者施用一剂或多剂的有效剂量的化合物1,其中每剂的有效剂量可能不同。

[0152] 一方面,化合物1的有效剂量可以在大约0.001mg/Kg/天至大约500mg/Kg/天的范围内。在本文所述的范围内,在制造药物或在有需要的受试者中治疗肉瘤的方法中使用的化合物1的“有效剂量”旨在包括每日施用大约0.1ng至大约3500mg剂量;每日施用大约0.1 μ g至大约3500mg剂量;每日施用大约0.1mg至大约3500mg剂量;每日施用大约1mg至大约3500mg剂量;每日施用大约1mg至大约3000mg剂量;每日施用大约0.05mg至大约1500mg剂量;每日施用大约0.5mg至大约1500mg剂量;每日施用大约1mg至大约1500mg剂量;每日施用大约5mg至大约1500mg剂量;每日施用大约10mg至大约600mg剂量;每日施用大约0.5mg至大约2000mg剂量;或每日施用大约5.0mg至大约1500mg剂量。

[0153] 另一方面,化合物1的有效剂量是大约0.1ng至大约3500mg。

[0154] 一方面,化合物1的有效剂量可以通过细胞培养试验或人或相关动物模型(如小鼠、黑猩猩、狨猴或狨猴动物模型)的结果初步估计。相关动物模型也可用于确定合适的浓度范围和施用途径。治疗效果和毒性可以通过细胞培养物或实验动物的标准药物程序确定,例如ED₅₀(50%群体的治疗有效剂量)和LD₅₀(50%群体的致死剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比称为治疗指数,可表示为比值LD₅₀/ED₅₀。另一方面,有效剂量是实现较大治疗指数的剂量。另一方面,施用的剂量导致包括ED₅₀在内的毒性很小或没有毒性的血浆浓度范

围。剂量可在此范围内变化,这取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0155] 更具体地说,关于化合物1观察到的浓度-生物学效应(药效学)关系表明目标血浆浓度范围是大约0.001 μ g/mL至大约50 μ g/mL、大约0.01 μ g/mL至大约20 μ g/mL,大约0.05 μ g/mL至大约10 μ g/mL,或大约0.1 μ g/mL至大约5 μ g/mL。为了达到所述血浆浓度,化合物1的施用量可以是0.001 μ g至100,000mg不等,这取决于体重大约40kg至大约100kg之间的患者单次、分次或连续剂量的给药途径(对于高于或低于此体重范围的患者,特别是对于40kg以下的儿童,该剂量可以调整)。

[0156] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是从大约50mg至大约400mg,从大约100mg至大约200mg,从大约125mg至大约175mg,从大约100mg至大约300mg,从大约100mg至大约400mg,从大约150mg至大约200mg,从大约150mg至大约300mg,从大约150mg至大约400mg,从大约200mg至大约300mg,从大约225mg至大约275mg,从大约225mg至大约300mg,从大约275mg至大约300mg,从大约200mg至大约225mg,从大约200mg至大约275mg,从大约200mg至大约400mg,从大约250mg至大约300mg,从大约250mg至大约400mg,从大约250mg至大约350mg等范围内选择的剂量,每周施用给药两次。

[0157] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约50mg至大约400mg,每周口服施用两次。

[0158] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约100mg至大约200mg,每周口服施用两次。

[0159] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约125mg至大约175mg,每周口服施用两次。

[0160] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约125mg至大约200mg,每周口服施用两次。

[0161] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约175mg至大约200mg,每周口服施用两次。

[0162] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约100mg至大约125mg,每周口服施用两次。

[0163] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约100mg至大约175mg,每周口服施用两次。

[0164] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约100mg至大约300mg,每周口服施用两次。

[0165] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约100mg至大约400mg,每周口服施用两次。

[0166] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约150mg至大约200mg,每周口服施用两次。

[0167] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约150mg至大约300mg,每周口服施用两次。

[0168] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约150mg至大约400mg,每周口服施用两次。

[0169] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约200mg至大约300mg,每周口服施用两次。

[0170] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约225mg至大约275mg,每周口服施用两次。

[0171] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约225mg至大约300mg,每周口服施用两次。

[0172] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约275mg至大约300mg,每周口服施用两次。

[0173] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约200mg至大约225mg,每周口服施用两次。

[0174] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约200mg至大约275mg,每周口服施用两次。

[0175] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约200mg至大约400mg,每周口服施用两次。

[0176] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约250mg至大约300mg,每周口服施用两次。

[0177] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约250mg至大约400mg,每周口服施用两次。

[0178] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约250mg至大约350mg,每周口服施用两次。

[0179] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量选自大约50mg、大约100mg、大约125mg、大约150mg、大约175mg、大约200mg、大约250mg、大约300mg、大约350mg、大约400mg和大约450mg,每周口服施用两次。

[0180] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量选自大约100mg、大约125mg、大约150mg、大约175mg、大约200mg、大约225mg、大约250mg、大约275mg和大约300mg,每周口服施用两次。

[0181] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量选自大约125mg、大约150mg、大约175mg、大约225mg、大约250mg、大约275mg和大约300mg,每周口服施用两次。

[0182] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约100mg,每周口服施用两次。

[0183] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约125mg,每周口服施用两次。

[0184] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约150mg,每周口服施用两次。

[0185] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约175mg,每周口服施用两次。

[0186] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约200mg,每周口服施用两次。

[0187] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约225mg,每周口服施用两次。

[0188] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约250mg,每周口服施用两次。

[0189] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约275mg,每周口服施用两次。

[0190] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述有效剂量是大约300mg,每周口服施用两次。

[0191] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中所述有效剂量是以毫克每平方米(mg/m^2)表示的剂量。化合物1的 mg/m^2 剂量可通过例如将动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、狗、猴子和人)的转换因子乘以动物剂量(mg/kg)来确定,从而获得以 mg/m^2 表示的相当的人体剂量,其中采用以下异速生长转换因子(假设所有药物的异速转换相等),例如:小鼠=3,仓鼠=4.1,大鼠=6,豚鼠=7.7。(依据Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50 (4): 219-244 (1966))。人的身高和体重可用于计算应用博伊德体表面积公式(Boyd's Formula of Body Surface Area)的人体表面积。

[0192] 另一方面,人的平均体重通常被认为是70kg。然而,基于理想体重的剂量可能优于目前在成人受试者中推荐使用的基于总体重的方案。男性的估计理想体重(IBW) (kg) 计算如下:50kg+5英尺以上每英寸增加2.3kg。女性的估计理想体重(IBW) (kg) 计算如下:45.5kg+5英尺以上每英寸增加2.3kg。

[0193] 与异速生长转换因子的使用相反,图6A-D总结了化合物1在人体内施用的药代动力学,表明可以根据人体内游离药物与小鼠体内游离药物相比推导出化合物1的转化因子,用于估计有效目标AUC和 C_{max} ,从而解释这些物种之间游离药物的差异。

[0194] 如下表A1所示,图6A显示了测定的不同剂量下的人体AUC暴露量。虚线表示考虑游离药物,根据小鼠10mg/kg的暴露量,最小的估计AUC目标至少是13,125hr-ng/mL。如虚线所示,这预测人类患者中化合物1大约2.0mg/kg(biw)或更高的估计剂量将是有效的。

[0195] 如下表A1所示,图6B显示了测定的不同剂量下的人体 C_{max} 暴露量。虚线表示考虑游离药物,根据小鼠10mg/kg的暴露量,最小的估计 C_{max} 目标至少是688ng/mL。如虚线所示,这预测人类患者中化合物1大约1.4mg/kg(biw)或更高的估计剂量将是有效的。

[0196] 如下表A1所示,图6C显示了测定的不同剂量下的人体AUC暴露量。虚线表示考虑游离药物,根据小鼠12.5mg/kg的暴露量,最小的估计AUC目标至少是15,625hr-ng/mL。如虚线所示,这预测人类患者中化合物1大约2.3mg/kg(biw)或更高的估计剂量将是有效的。

[0197] 如下表A1所示,图6D显示了测定的不同剂量下的人体 C_{max} 暴露量。虚线表示考虑游离药物,根据小鼠12.5mg/kg的暴露量,最小的估计 C_{max} 目标至少是859ng/mL。如虚线所示,这预测人类患者中化合物1大约1.8mg/kg(biw)或更高的估计剂量将是有效的。

[0198] 人体与小鼠相比的游离药物浓度差为8:5的比例。

[0199] 表A1

[0200]

小鼠剂量	小鼠中的游离药物		人体中的预测剂量	
(mg/kg)	AUC (hr-ng/mL)	Cmax (ng/mL)	根据 AUC, mg/kg	根据 Cmax, mg/kg
10	13125	688	2.0	1.4
12.5	15625	859	2.3	1.8

[0201] 如下表A2所示,如果不考虑游离药物浓度,则人和小鼠中,总药物的估计目标AUC和C_{max}将相同。

[0202] 如下表A2所示,如本文所述,每周两次向小鼠口服施用10mg/kg的临床前剂量,将得出预测的估计最小有效人体剂量范围在大约3.2mg/kg至大约2.3mg/kg (biw) 之间,以分别将AUC和C_{max}维持在高于实现预期治疗效果的目标浓度以上。

[0203] 如下表A2所示,如本文所述,每周两次向小鼠口服施用12.5mg/kg的临床前剂量,将得出预测的估计最小有效人体剂量范围在大约4.2mg/kg至大约3.2mg/kg (biw) 之间,以分别将AUC和C_{max}维持在高于实现预期治疗效果的目标浓度以上。

[0204] 表A2

[0205]	小鼠剂量	小鼠中的总药物		人体中的预测剂量	
		AUC	C _{max}		
	(mg/kg)	(hr-ng/mL)	(ng/mL)	根据 AUC, mg/kg	根据 C _{max} , mg/kg
	10	21000	1100	3.2	2.3
	12.5	26250	1375	4.2	3.2

[0206] 根据小鼠中12.5mg/kg目标游离药物,则用作为人类单一疗法的化合物1的相应的最小有效剂量是大约2.3mg/kg至大约1.8 (分别对于AUC和C_{max}),对于70kg人类受试者,则剂量是大约162mg至大约124mg,每周口服施用两次。

[0207] 根据小鼠中12.5mg/kg目标总药物,则勇作为人类单一疗法的化合物1的相应的最小有效剂量是大约4.2mg/kg至大约3.2mg/kg (分别对于AUC和C_{max}),对于70kg人类受试者,则剂量是大约290mg至大约226mg,每周口服施用两次。

[0208] 在具体方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中有效剂量是大约0.1mg/m²至大约1000mg/m²,或其间任何范围的剂量。

[0209] 一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中所述有效剂量是在患有肉瘤的受试者或患有预先确定的肉瘤的动物模型中,达到化合物1的目标平均血浆浓度的剂量。

[0210] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中所述有效剂量是在患有肉瘤或患有预先确定的肉瘤的动物模型中,在24小时内,化合物1达到以下平均最大血浆浓度(C_{max})的剂量:大约0.1hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.2hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.3hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.4hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.5hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.6hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.7hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.8hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约0.9hr-μg/mL至大约1.0hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约70hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约60hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约50hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约40hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约30hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约20hr-μg/mL,大约3hr-μg/mL至大约10hr-μg/mL等,或其间任何范围。

[0211] 另一方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用

有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中所述有效剂量是在患有肉瘤或患有预先确定的肉瘤的动物模型中,在24小时内,化合物1达到以下平均血浆浓度的剂量:0.1hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.2hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.3hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.4hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.5hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.6hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.7hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.8hr- $\mu\text{g/mL}$,大约0.9hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.0hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.1hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.2hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.3hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.4hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.5hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.6hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.7hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.8hr- $\mu\text{g/mL}$,大约1.9hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.0hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.1hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.2hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.3hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.4hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.5hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.6hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.7hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.8hr- $\mu\text{g/mL}$,大约2.9hr- $\mu\text{g/mL}$,大约3.0hr- $\mu\text{g/mL}$,大约10hr- $\mu\text{g/mL}$,大约20hr- $\mu\text{g/mL}$,大约30hr- $\mu\text{g/mL}$,大约40hr- $\mu\text{g/mL}$,大约50hr- $\mu\text{g/mL}$,大约60hr- $\mu\text{g/mL}$,大约70hr- $\mu\text{g/mL}$ 等,或其间任何范围。

[0212] 为了达到所述血浆浓度,可以施用本文所述剂量的化合物1或其药物组合物。在某些方面,化合物1或其药物组合物随后的剂量可根据向受试者施用的化合物1或其药物组合物的剂量所达到的化合物1的平均血浆浓度相应地调整。

[0213] 在具体方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中所述有效剂量是在患有肉瘤的受试者或患有预先确定的肉瘤的动物模型中,实现一种或多种生物标志物的降低的目标平均血浆浓度降低的剂量。

[0214] 在特定方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中所述有效剂量是在患有肉瘤的受试者或患有预先确定的肉瘤的动物模型中,化合物1或其药物组合物实现期望的组织与平均血浆的浓度比(采用本领域熟悉的任何成像技术测定)的剂量。

[0215] 在一些方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括向受试者施用有效剂量的化合物1或其药物组合物,其中每剂的有效剂量可能相同或不同。在特定方面,第一时间段内向有需要的受试者施用第一(即,初始)剂量的化合物1或其药物组合物,然后,在第二时间段内向受试者施用第二(即,负载)剂量的化合物1或其药物组合物,随后在第二时间段内向受试者施用第三(即维持)剂量的化合物1或其药物组合物。第一剂量可以大于第二剂量,或者第一剂量可以小于第二剂量。类似地,化合物1或其药物组合物的第三剂量可以大于或小于第二剂量,及大于或小于第一剂量。

[0216] 在一些方面,本文描述的剂量是指施用的总剂量;即,如果施用一种以上化合物,则在一些方面,剂量对应施用的总剂量。在具体的方面,口服组合物包含大约5重量%至大约95重量%的化合物1。

[0217] 根据在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,向有需要的受试者施用化合物1或其药物组合物的时间长短将是由无癌或无症状的生存决定的时间。在某些方面,本文提出的治疗肉瘤的方法包括施用化合物1或其药物组合物一段时间,直到与肉瘤相关的一种或多种症状的严重性降低和/或数量减少。

[0218] 在一些方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括施用化合物1或其药物组合物至多48周。在其他方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括施用化合物1或其药物组合物至多4周、8周、12周、16周、20周、24周、26周(0.5年)、52周(1年)、78周(1.5年)、104周(2年)或130周(2.5年)或更长时间。

[0219] 在某些方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,包括无限期施用化合物1或其药物组合物。在一些方面,本文提出的治疗肉瘤的方法包括施用化合物1或其药物组合物一段时间,然后休息一段时间(即,不施用化合物1或其药物组合物的时期),然后恢复施用化合物1或其药物组合物。

[0220] 在具体的方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括周期性施用化合物1或其药物组合物,例如1周周期、2周周期、3周周期、4周周期、5周周期、6周周期、8周周期、9周周期、10周周期、11周周期或12周周期。在这样的周期中,可以每周施用一次或两次化合物1或其药物组合物。在每周周期的具体方面,可以每周施用两次化合物1或其药物组合物。在所述每周周期的具体方面,可以每天施用1次化合物1或其药物组合物。

[0221] 在具体的方面,化合物1或其药物组合物的施用时间段可由一种或多种监测参数,例如某些生物标志物的浓度决定。

[0222] 在特定的方面,化合物1或其药物组合物的给药时间段可根据一种或多种监测参数,例如某些生物标志物的浓度进行调整。

[0223] 在某些方面,根据在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,在进餐(例如早餐、午餐或晚餐)之前、同时或之后,向有需要的受试者施用化合物1或其药物组合物。在具体的方面,根据本文提供的治疗肉瘤的方法,在早晨(例如,在早晨5点至中午12点之间),向有需要的受试者施用化合物1或其药物组合物。

[0224] 在某些方面,根据在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法,在中午(即中午12点),向有需要的受试者施用化合物1或其药物组合物。在特定的方面,根据本文提供的治疗肉瘤的方法,在下午(例如,中午12点至下午5点之间)、晚上(例如,下午5点至睡觉时间)和/或睡觉前,向有需要的受试者施用化合物1或其药物组合物。

[0225] 在具体的方面,每天一次和每周两次,向受试者施用一剂量的化合物1或其药物组合物。

[0226] 组合疗法

[0227] 本文提供了用于治疗肉瘤的组合疗法,其涉及向有需要的受试者组合施用化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法。在具体的方面,本文提供用于治疗肉瘤的组合疗法,其涉及向有需要的受试者组合施用有效剂量的化合物1或其药物组合物和有效剂量的另一种疗法。

[0228] 如本文所使用的,在施用化合物1或其药物组合物的背景中,术语“组合”是指在施用用于治疗肉瘤的一种或多种其它的疗法(例如,药剂、手术或放疗)之前、同时或之后,施用化合物1或其药物组合物。术语“组合”的使用不限制向受试者施用的一种或多种治疗剂和一种或多种其它疗法的顺序。在具体的方面,化合物1或其药物组合物的施用与一种或多种其它疗法的施用之间的时间间隔可以是大约1-5分钟、1-30分钟、30分钟至60分钟、1小时、1-2小时、2-6小时、2-12小时、12-24小时、1-2天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、15周、20周、26周、52周、11-15周、15-20周、20-30周、30-40周、40-50周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、1年、2年,或其间的任何时间间隔。在某些方面,化合物1或其药物组合物和一种或多种其它疗法的施用间隔少于1天、1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年或5年。

[0229] 在一些方面,本文提供的组合治疗涉及每天施用化合物1或其药物组合物,并且每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每月一次、每2个月一次(例如,大约8周)、每3个月一次(例如,大约12周)或每4个月一次(例如,大约16周)施用一种或多种其它疗法。在某些方面,向受试者周期性地施用化合物1或其药物组合物和一种或多种其它疗法。周期性疗法包括施用化合物1或其药物组合物一段时间,然后施用一种或多种其它疗法一段时间,并重复此顺序施用。在某些方面,周期性疗法还可以包括一段休息期,其中在一段时间内(例如,2天、3天、4天、5天、6天、7天、1周、2周、3周、4周、5周、10周、20周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、2年或3年)不施用化合物1或其药物组合物或其它疗法。一方面,施用的周期数是1至12个周期、2至10个周期或2至8个周期。

[0230] 在一些方面,在有需要的受试者中预防、治疗或改善肉瘤的方法包括将化合物1或其药物组合物作为单一药剂施用一段时间,然后组合施用化合物1或其药物组合物与其它疗法。在某些方面,本文提供的治疗肉瘤的方法包括先单独施用其它疗法一段时间,然后组合施用化合物1或其药物组合物与其它疗法。

[0231] 在一些方面,相对于单独施用化合物1或其药物组合物或单独施用所述一种或多种其它疗法,根据本文提供的方法施用化合物1或其药物组合物和一种或多种其它疗法具有加性效应。在一些方面,相对于单独施用化合物1或其药物组合物或单独施用所述一种或多种其它疗法,根据本文提供的方法施用化合物1或其药物组合物和一种或多种其它疗法具有协同效应。

[0232] 如本文所使用的,术语“协同”是指组合施用化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法(例如药剂)的效果,所述组合比任何两种或多种单一疗法(例如,药剂)的加性效应更有效。

[0233] 在具体的方面,组合疗法的协同效应允许使用更低剂量(即次优剂量)的化合物1或其药物组合物或其它疗法和/或以更低的频率向受试者施用化合物1或其药物组合物或其它疗法。

[0234] 在某些方面,使用更低剂量的化合物1或其药物组合物或其它疗法和/或以更低频率施用化合物1或其药物组合物或所述其它疗法的能力降低了与向受试者分别施用化合物1或其药物组合物或所述其它疗法相关的毒性,但并不会降低化合物1或其药物组合物或所述其它疗法分别在肉瘤治疗中的效果。

[0235] 在一些方面,协同效应导致化合物1或其药物组合物和所述其它疗法中的每一种疗法在治疗肉瘤中的功效得到提高。在一些方面,化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法组合的协同效应避免或减少与使用任何单一疗法相关的不利的或不想要的副作用。

[0236] 化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法的组合可以在同一药物组合物中向受试者施用。或者,化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法可以在不同药物组合物中同时向受试者施用。化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法可以在不同药物组合物中顺序地向受试者施用。化合物1或其药物组合物与一种或多种其它疗法也可以通过相同或不同的施用途向受试者施用。

[0237] 本文提供的组合疗法涉及向有需要的受试者组合施用化合物1或其药物组合物与用于治疗肉瘤的常规或已知的疗法。肉瘤或与其相关的病症的其他疗法旨在控制或缓解一

种或多种症状。因此,在一些方面,本文提供的组合疗法涉及向有需要的受试者施用止痛药或旨在减轻或控制与肉瘤或与其相关的病症相关的一种或多种症状的其他疗法。

[0238] 一方面,可以与化合物1或其药物组合物组合使用用于治疗肉瘤的抗癌剂的实例包括:激素剂(例如,芳香酶抑制剂、选择性雌激素受体调节剂(SERM)和雌激素受体拮抗剂)、化疗剂(例如,微管分解阻断剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和DNA交联剂或损伤剂)、抗血管生成剂(例如,VEGF拮抗剂、受体拮抗剂、整合素拮抗剂、血管靶向剂(VTA)/血管破坏剂(VDA))、放射治疗和常规手术。

[0239] 另一方面,可与化合物1或其药物组合物组合使用用于治疗肉瘤的激素剂的非限制性实例包括芳香酶抑制剂、SERM和雌激素受体拮抗剂。作为芳香酶抑制剂的激素剂可以是甾体或非甾体。非甾体激素剂的非限制性实例包括来曲唑、阿那曲唑、氨基鲁米特、法屈唑和伏氯唑。甾体激素剂的非限制性实例包括芳香素(依西美坦)、福美司坦和睾内酯。作为SERM的激素剂的非限制性实例包括它莫西芬(商标/销售名称 **Nolvadex**[®])、阿非昔芬、阿佐昔芬、巴多昔芬、克罗米芬、芙婷宝(femarelle)、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬和托瑞米芬。作为雌激素受体拮抗剂的激素剂的非限制性实例包括氟维司群。其他激素剂包括但不限于阿比特龙和洛那立生(lonaprisan)。

[0240] 另一方面,可与化合物1或其药物组合物组合使用用于治疗癌症的化疗剂的非限制性实例包括微管分解阻断剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和DNA交联剂或损伤剂。

[0241] 另一方面,作为微管分解阻断剂的化疗剂包括但不限于紫杉烯(例如紫杉醇(商标/销售名称 **TAXOL**[®])、多西他赛(商标/销售名称 **TAXOTERE**[®])、白蛋白结合紫杉醇(商标/销售名称 **ABRAXANE**[®])、拉洛他赛、奥他赛(ortataxel)和替司他赛(tesetaxel));埃坡霉素(例如伊沙匹隆);和长春花碱(例如,长春瑞滨、长春碱、长春地辛和长春新碱(商标/销售名称 **ONCOVIN**[®]))。

[0242] 另一方面,作为抗代谢物的化疗剂包括但不限于叶酸抗代谢物(例如甲氨蝶呤、氨基蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞);嘌呤抗代谢物(例如克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨、巯基嘌呤、喷司他丁、硫鸟嘌呤);嘧啶抗代谢物(例如,5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨(商标/销售名称 **GEMZAR**[®])、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、替加氟);和脱氧核糖核苷酸抗代谢物(例如羟基脲)。

[0243] 另一方面,作为拓扑异构酶抑制剂的化疗剂包括但不限于I类(喜树属)拓扑异构酶抑制剂(例如,拓扑替康(商标/销售名称 **HYCAMTIN**[®])、伊立替康、鲁比替康和贝洛替康);II类(鬼臼属)拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷或VP-16和替尼泊苷);蒽环类药物(例如,阿霉素、脂质体阿霉素、表柔比星、阿柔比星、氨柔比星、柔红霉素、伊达比星、吡柔比星、戊柔比星和佐柔比星);和蒽二酮(例如,米托蒽醌和匹杉琼(pixantrone))。

[0244] 另一方面,作为DNA交联剂(或DNA损伤剂)的化疗剂包括但不限于烷基化剂(例如,环磷酰胺、氮芥、异环磷酰胺(商标/销售名称 **IFEX**[®])、三芥环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、雌莫司汀、卡莫司汀(商标/销售名称 **BiCNU**[®])、洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、链脲佐菌素、白消安、甘露舒凡、苏消安、卡波醌、N,N'-三亚乙基硫代磷酰胺、三亚胺醌、三亚乙基蜜胺);类烷基化剂(例如,卡铂

(商标/销售名称 **PARAPLATIN[®]**)、顺铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、沙铂、吡铂 (picoplatin) ; 非经典DNA交联剂 (例如丙卡巴肼、达卡巴嗪 (商标/销售名称 **DTIC-DOME[®]**)、替莫唑胺 (商标/销售名称 **TEMODAR[®]**)、六甲蜜胺、二溴甘露醇) ; 和嵌入剂 (例如放线菌素、博来霉素、丝裂霉素和普卡霉素)。

[0245] 另一方面, 可与化合物1或其药物组合物组合使用用于治疗肉瘤的抗血管生成剂的非限制性实例包括VEGF拮抗剂、受体拮抗剂、整合素拮抗剂 (例如, vitaxin、西仑吉肽和S247), 和VTA/VDA (例如, 福他布林)。VEGF拮抗剂包括但不限于抗VEGF抗体 (例如贝伐单抗 (商标/销售名称 **AVASTIN[®]**) 和雷珠单抗 (商标/销售名称 **LUCENTIS[®]**))、VEGF抑制剂 (例如阿柏西普)、VEGF反义或siRNA或miRNA和适体 (例如, 哌加他尼钠 (商标/销售名称 **MACUGEN[®]**))。作为受体拮抗剂的抗血管生成剂包括但不限于抗体 (例如雷莫芦单抗) 和激酶抑制剂 (例如舒尼替尼、索拉非尼、西地尼布、潘佐帕尼 (panzopanib)、凡德他尼、阿西替尼和AG-013958), 例如酪氨酸激酶抑制剂。抗血管生成剂的其他非限制性实例包括ATN-224、醋酸阿奈可他 (商标/销售名称 **RETAANE[®]**)、微管解聚抑制剂 (例如康普瑞汀A4前药) 和蛋白质或蛋白质片段 (例如胶原蛋白18 (内皮抑素))。

[0246] 另一方面, 可与化合物1或其药物组合物组合向受试者施用用于治疗肉瘤的其它疗法的非限制性实例包括:

[0247] (1) 他汀类, 例如洛伐他汀 (例如, 商标/销售名称 **MEVACOR[®]**);

[0248] (2) mTOR抑制剂, 例如西罗莫司, 亦称为雷帕霉素 (例如, 商标/销售名称 **RAPAMUNE[®]**)、替西罗莫司 (例如, 商标/销售名称 **TORISEL[®]**)、依维莫司 (例如, 商标/销售名称 **AFINITOR[®]**), 和地磷莫司 (deforolimus);

[0249] (3) 法尼基转移酶抑制剂, 例如替比法尼 (例如, 商标/销售名称 **ZARNESTRA[®]**);

[0250] (4) 抗纤维化剂如吡非尼酮;

[0251] (5) 聚乙二醇化干扰素, 例如PEG-干扰素 α -2b;

[0252] (6) CNS兴奋剂, 如哌甲酯 (商标/销售名称 **RITALIN[®]**);

[0253] (7) HER-2拮抗剂, 例如抗HER-2抗体 (如曲妥珠单抗) 和激酶抑制剂 (如拉帕替尼);

[0254] (8) IGF-1拮抗剂, 例如抗IGF-1抗体 (例如AVE1642和IMC-A11) 或IGF-1激酶抑制剂;

[0255] (9) EGFR/HER-1拮抗剂, 例如抗-EGFR抗体 (例如, 西妥昔单抗、帕尼单抗) 或EGFR激酶抑制剂 (例如, 埃罗替尼 (例如, 商标/销售名称 **TARCEVA[®]**)、吉非替尼);

[0256] (10) SRC拮抗剂, 例如博舒替尼;

[0257] (11) 细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂, 例如塞利西利 (seliciclib);

[0258] (12) Janus激酶2抑制剂, 例如来他替尼;

[0259] (13) 蛋白酶体抑制剂, 例如硼替佐米;

[0260] (14) 磷酸二酯酶抑制剂, 例如阿那格雷;

[0261] (15) 肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂, 例如噻唑呋林;

[0262] (16) 脂氧合酶抑制剂, 例如马索罗酚 (masoprocol);

[0263] (17) 内皮素拮抗剂;

- [0264] (18) 维甲酸受体拮抗剂,例如维甲酸或阿利维A酸;
- [0265] (19) 免疫调节剂,例如来那度胺、泊马度胺或沙利度胺(例如,商标/销售名称 **THALIDOMID[®]**);
- [0266] (20) 激酶(例如,酪氨酸激酶)抑制剂,例如伊马替尼(例如,商标/销售名称 **GLEEVEC[®]**)、达沙替尼、埃罗替尼、尼罗替尼、吉非替尼、索拉非尼、舒尼替尼(例如,商标/销售名称 **SUTENT[®]**)、拉帕替尼、AEE788,或TG100801;
- [0267] (21) 非甾体抗炎药,如塞来昔布(商标/销售名称 **CELEBREX[®]**);
- [0268] (22) 人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),例如非格司亭(商标/销售名称 **NEUPOGEN[®]**);
- [0269] (23) 亚叶酸或亚叶酸钙;
- [0270] (24) 整合素拮抗剂,例如整合素 $\alpha 5 \beta 1$ -拮抗剂(例如,JSM6427);
- [0271] (25) 核因子 κB (NF- κB)拮抗剂,例如OT-551,它也是一种抗氧化剂;
- [0272] (26) 刺猬(hedgehog)抑制剂,例如CUR61414、环巴胺、GDC-0449或抗-刺猬抗体;
- [0273] (27) 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,例如SAHA(也称为伏立诺他(商标/销售名称 **ZOLINZA[®]**))、PCI-24781、SB939、CHR-3996、CRA-024781、ITF2357、JNJ-26481585或PCI-24781;
- [0274] (28) 维甲酸,例如异维甲酸(例如,商标/销售名称 **ACUTANE[®]**);
- [0275] (29) 肝细胞生长因子/离散因子(HGF/SF)拮抗剂,例如HGF/SF单克隆抗体(例如AMG 102);
- [0276] (30) 合成化学品,例如抗肿瘤物质;
- [0277] (31) 抗糖尿病药,例如马来酸罗格列酮(例如,商标/销售名称 **AVANDIA[®]**);
- [0278] (32) 抗疟药和杀阿米巴药,如氯喹(例如,商标/销售名称 **ARALEN[®]**);
- [0279] (33) 合成缓激肽,例如RMP-7;
- [0280] (34) 血小板源性生长因子受体抑制剂,例如SU-101;
- [0281] (35) F1k-1/KDR/VEGFR2、FGFR1和PDGFR β 的受体酪氨酸激酶抑制剂,例如SU5416和SU6668;
- [0282] (36) 抗炎药,例如柳氮磺吡啶(例如,商标/销售名称 **AZULFIDINE[®]**);
- [0283] (37) TGF- β 反义疗法。
- [0284] 另一方面,可与化合物1或其药物组合物组合向受试者施用用于治疗肉瘤的其他疗法的非限制性实例包括:天然促性腺激素释放激素的合成九肽类似物,例如醋酸亮丙瑞林(商标/销售名称 **LUPRON[®]**);非甾体类抗雄激素,例如氟他米特(商标/销售名称 **EULEXIN[®]**)或尼鲁米特(商标/销售名称 **NILANDRON[®]**);非甾体雄激素受体抑制剂,例如比卡鲁胺(商标/销售名称 **CASODEX[®]**);类固醇激素,例如黄体酮;抗真菌剂,例如酮康唑(商标/销售名称 **NIZORAL[®]**);糖皮质激素,例如强的松;雌莫司汀磷酸钠(商标/销售名称 **EMCYT[®]**);和双膦酸盐,例如帕米膦酸盐、阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐。
- [0285] 另一方面,可与化合物1或其药物组合物组合使用用于治疗肉瘤的疗法的实例包

包括但不限于与癌症免疫疗法相关的药剂(例如,细胞因子、白介素和癌症疫苗)。

[0286] 一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自DTIC-DOME[®](达卡巴嗪)、TAXOTERE[®](多西他赛)、ADRIAMYCIN[®]或RUBEX[®](阿霉素)、DOXIL[®](脂质体阿霉素)、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和ONCOVIN[®](长春新碱)组成的组。

[0287] 另一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和长春新碱组成的组。

[0288] 另一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨和长春新碱组成的组。

[0289] 另一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素和长春新碱组成的组。

[0290] 在某些方面,化合物1或其药物组合物不与主要由CYP2D6代谢的药物(例如抗抑郁药(例如,三环类抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂等)、抗精神病药、 β -肾上腺素能受体阻滞剂或某些类型的抗心律失常药)组合使用,以治疗肉瘤。

[0291] 另一方面,本文提供的用于治疗肉瘤的组合疗法可以包括组合施用化合物1或其药物组合物与至少一种或多种用于治疗或/或控制副作用的药剂,例如出血(通常是短暂的、低-级鼻出血)、皮下出血、出血性膀胱炎(膀胱出血和刺激)、动脉和静脉血栓形成、高血压、伤口愈合延迟、无症状蛋白尿、鼻中隔穿孔、与高血压相关的可逆性后部白质脑病综合征、头晕、共济失调、头痛、声音嘶哑、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、骨髓增生异常综合征、骨髓抑制、疲劳、甲状腺功能减退、QT间期延长或心力衰竭。

[0292] 另一方面,可用作为疗法与化合物1或其药物组合物组合用于减轻与肉瘤相关的副作用的药剂的实例包括但不限于:止吐药,例如盐酸昂丹司琼(商标/销售名称ZOFTRAN[®])、盐酸格拉司琼(商标/销售名称KYTRIL[®])、劳拉西泮(商标/销售名称ATIVAN[®])和地塞米松(商标/销售名称DECADRON[®])。

[0293] 另一方面,可用作为疗法与化合物1或其药物组合物组合用于减轻与肉瘤化疗剂相关的副作用的药剂的实例包括但不限于:抗出血剂,例如美司钠(商标/销售名称Mesnex[®])。

[0294] 另一方面,肉瘤的治疗可包括手术或放疗。

[0295] 一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨、表柔比星、艾日布林、异环磷酰胺、替莫唑胺、曲贝替定和长春新碱组成的组。

[0296] 另一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素、吉西他滨和长春新碱组成的组。

[0297] 另一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素和长春新碱组成的组。

[0298] 另一方面,化疗组合疗法可包括组合施用化合物1与达卡巴嗪和阿霉素,其中所述

组合以tiw施用(每三周施用1次),其中达卡巴嗪以 $250\text{mg}/\text{m}^2$ /天静脉内连续输注五天(相当于每3周静脉内输注 $800\text{--}1000\text{mg}/\text{m}^2$),阿霉素以 $15\text{mg}/\text{m}^2$ /天静脉内连续输注1-4天。

[0299] 另一方面,化疗组合治疗可包括组合施用化合物1与阿霉素、异环磷酰胺和达卡巴嗪,其中所述组合以tiw施用(每三周施用1次),阿霉素以 $20\text{mg}/\text{m}^2$ /天静脉内连续输注3天,异环磷酰胺以 $2.5\text{mg}/\text{m}^2$ /天静脉内连续输注3天,达卡巴嗪以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ /天静脉内连续输注3天。

[0300] 一方面,与本领域测试和已知的方案相比,当彼此组合施用,化合物1的有效剂量和化疗剂的有效剂量减少或施用频率降低。

[0301] 另一方面,化疗组合疗法包括组合施用化合物1与至少一种化疗剂,其中所述化疗剂选自达卡巴嗪、多西他赛、阿霉素、脂质体阿霉素和长春新碱组成的组。

[0302] 试剂盒

[0303] 本文提供了药物包装或试剂盒,其包括一个或多个装有化合物1或其药物组合物的容器。此外,一种或多种可用于治疗肉瘤的其他疗法或其他相关药剂也可包含在药物包装或试剂盒中。本文还提供了药物包装或试剂盒,其包括一个或多个装有一种或多种本文描述的藥物组合物的成分的容器。任选与所述试剂盒相关联的是注意事项,该注意事项可以是监管药品或生物产品生产、使用或销售的政府机构规定的形式,所述注意事项反映了生产、使用或销售的政府机构批准该试剂向人类施用。

[0304] 生物学实例

[0305] 使用一组综合的体外和体内模型,测试了化合物1在影响肉瘤增殖方面的有用性。

[0306] 背景

[0307] 平滑肌肉瘤占软组织肉瘤的5-10%。通常,平滑肌肉瘤具有复杂的核型,并与p53突变相关(Yang J, Du X, Chen K, Ylipää A, Lazar AJ, Trent J, Lev D, Pollock R, Hao X, Hunt K, Zhang W. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. Cancer Lett. 2009 Mar 8; 275(1):1-8)。细胞系SK-LMS-1具有复杂的核型和突变的p53基因。采用基于阿霉素的药物方案进行化疗,例如阿霉素和异环磷酰胺组合是标准的护理方法。但是,这些方案通常会导致心脏毒性、快速发展耐药性,并且没有显著的生存优势。在先前使用SK-LMS-1模型的研究中,测试了恒定剂量($12.5\text{mg}/\text{kg}$ biw)的化合物1(Cpd 1)与不同剂量/方案的阿霉素和吉西他滨的组合。化合物1和吉西他滨组合比其各自作为单一疗法时更有效。阿霉素作为单一疗法或与化合物1组合都没有活性。此处,相对先前的研究,SK-LMS-1细胞在体内传代的时间更长,从而产生了更具侵袭性的肿瘤模型。该研究测试了单独的化合物1以及其与化疗药物脂质体阿霉素(Doxil)和DTIC组合治疗患有SK-LMS-1人平滑肌肉瘤的小鼠的疗效。

[0308] 实例1

[0309] 如表1所示,在SK-LMS-1平滑肌肉瘤小鼠模型中,测试了化合物1和达卡巴嗪(DTIC)组合。正如图1A和图1B进一步所示,对化合物1($12.5\text{mg}/\text{kg}$, PO, biw)和低剂量DTIC($4\text{mg}/\text{kg}$, IP, tiw)的组合及化合物1($12.5\text{mg}/\text{kg}$, PO, biw)和高剂量DTIC($21\text{mg}/\text{kg}$, IP, qd5)的组合进行了测试,并与单独施用化合物1、单独施用低剂量DTIC、单独施用高剂量DTIC及施用溶媒的结果进行比较,其中biw表示每周施用两次剂量;其中tiw表示每周施用3次剂量;其中qd5表示每天施用1次剂量,持续5天;其中IP表示腹膜内施用;其中IV表示静脉内施

用;并且其中P0表示口服(经口填喂)。如每个图中所示,所述组合导致平均肿瘤体积协同减小。图1A和图1B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg,P0,biw)和DTIC(4mg/kg,IP,tiw)的组合治疗(参见图1A)与采用化合物1(12.5mg/kg,P0,biw)和DTIC(21mg/kg,IP,qd5)的组合治疗(参见图1B)相比,表现出平均肿瘤体积减小的剂量反应。表1进一步显示了每个治疗组中测试小鼠(N)第28天肿瘤体积的减小百分数(%)、单只小鼠肿瘤体积达到1000mm³的中位时间(天)和每组相应的相互作用系数(IC),其中*代表p<0.05(方差分析,多重比较与溶媒)。负系数表示组合组的抑制作用比根据单一疗法活性预期的更大。系数越负,组合的活性越大。

[0310] 表1

组别	治疗	剂 量		剂 量	N	%	IC	天	IC
		(mg/kg),	药剂	(mg/kg),途					
		方案		径, 方案					
[0311]	1	溶媒	0, biw	无	无	8	0	18	
	2	化合物 1	12.5, biw	无	无	8	21	23	
	3	溶媒	0, biw	DTIC	4 mg/kg IP tiw	8	0	-0.33	19
	4	化合物 1	12.5, biw	DTIC		8	81*		
	5	溶媒	0, biw	DTIC	21 mg/kg IP qd5	8	74*	-0.029	35
	6	化合物 1	12.5, biw	DTIC		8	94*		
								>165*	-0.41
									-0.29

[0312] 开始给药时,肿瘤体积大约为222mm³。如图1A和1B、3A和3所示,仅溶媒给药的小鼠的肿瘤平均体积在第28天达到了1766mm³。在第28天,由于肿瘤很大,大多数溶媒给药的小鼠被安乐死(7/8;其中一只小鼠肿瘤没有生长)。在接受溶媒给药的小鼠中,平均肿瘤体积达到1000mm³的时间是19天。在采用化合物1治疗的小鼠中,肿瘤生长适度延迟,平均体积在第28天达到1388mm³,在第32天达到1607mm³,此时该组中所有小鼠的肿瘤都很大,将它们安乐死。评估每个组合测定效果是否大于预测效果的相互作用系数总结于表1中。采用第0天至第28天肿瘤体积vs天数曲线的AUC,确定相互作用系数。考虑到第28天后的数据,计算了达到1000mm³的中位时间的相互作用系数。负相互作用系数表明存在协同作用。

[0313] 实例1的结果

[0314] 化合物1(12.5mg/kg,biw)作为单一疗法适度延迟了肿瘤生长。高剂量DTIC(21mg/kg,IP,qd5)作为单一疗法比化合物1更有效地延迟了肿瘤生长。低剂量DITC(4mg/kg,IP,tiw)作为单一疗法几乎没有疗效。

[0315] 化合物1与低剂量DITC的组合比单独的化合物1或低剂量的单独的的低剂量DTIC更有效。这种结果出乎意料,因为低剂量DTIC作为单一疗法几乎没有疗效。化合物1与高剂量DITC的组合比单独的化合物1或高剂量的单独的DTIC更有效。

[0316] 图1A显示了施用溶媒、化合物1、DTIC(4mg/kg IP tiw)或化合物1和DTIC(4mg/kg IP tiw)的组合后,随时间变化的平均肿瘤体积。DTIC在4mg/kg IP tiw的剂量/方案下没有活性。令人惊讶的是,化合物1和DTIC的组合比单独施用它们中的任一种更有效。三只小鼠在研究中一直持续到第136天,两只小鼠在研究中一直持续到第150天才退出研究。在第150

天,两个肿瘤中的其中一个肿瘤因太小而无法测量。

[0317] 图2B显示了施用溶媒、单独的化合物1、单独的DTIC (4mg/kg IP tiw) 和单独的DTIC (21mg/kg IP qd5) 或化合物1和DTIC (4mg/kg IP tiw) 的组合或化合物1和DTIC (21mg/kg IP qd5) 的组合后,随时间变化的平均肿瘤体积。采用此剂量和DTIC方案,DTIC比化合物1更有效,并在第18天完全阻止肿瘤生长,尽管在第21天后发生快速生长的肿瘤逃逸。化合物1和DTIC (21mg/kg IP qd5) 的组合的功效远大于单独施用它们中的任一种,在第98天,几乎完全抑制肿瘤生长。第98天后,不再对小鼠施用化合物1。从第98天到第150天,当小鼠退出研究时,在继续研究的8只小鼠中,三只的肿瘤变大,但五只的肿瘤没有变大。在第123天,一只老鼠因肿瘤较大而退出研究。在第165天,当剩下的7只小鼠退出研究时,5只小鼠的肿瘤因太小而无法测量,另外两只小鼠的肿瘤可触知,但小于100mm³。

[0318] 对于两种剂量,化合物1和DTIC的组合的效果均大于任一单独的疗法(相互作用系数为负;表1)。21mg/kg qd5的剂量比4mg/kg tiw的剂量观察到更大的加性。

[0319] 实例2

[0320] 如表2所示,在SK-UT-1平滑肌肉瘤小鼠模型中,测试了化合物1和多西他赛的组合。正如图2A和图2B进一步所示,对化合物1 (12.5mg/kg PO biw) 和低剂量多西他赛 (5mg/kg IP biw 5.5, 共给药11次) 及化合物1 (12.5mg/kg PO biw) 和高剂量多西他赛 (15mg/kg IP qw6) (共给药6次) 进行了测试,并与单独施用化合物1、单独施用低剂量多西他赛、单独施用高剂量多西他赛及施用溶媒的结果进行比较,其中biw表示每周施用两次剂量;其中qw6表示每周施用1次剂量,持续6周;其中IP表示腹膜内施用;其中PO表示口服(经口填喂)。如每个图中所示,该组合导致平均肿瘤体积协同减少。图2A和图2B的比较表明,采用化合物1 (12.5mg/kg PO biw) 和多西他赛 (5mg/kg IP tiw, 共给药11次) 的组合治疗(参见图2A) 与采用化合物1 (12.5mg/kg PO biw) 和多西他赛 (15mg/kg IP qw6) 的组合治疗(参见图2B) 相比,平均肿瘤生长出现剂量依赖性抑制。表2进一步显示了每个治疗组中测试小鼠 (N) 第28天肿瘤体积的减小百分数(%)、单只小鼠肿瘤体积达到1000mm³的中位时间(天)和每组相应的相互作用系数(IC),其中*代表p<0.05(方差分析,多重比较vs.溶媒)。负系数表示组合组的抑制作用比根据单一疗法活性所预期的更大。系数越负,组合的活性越大。

[0321] 表2

[0322]

组别	治疗	剂 量 (mg/kg), 方案	药 剂	剂 量 (mg/kg), 途径, 方案	N	%	IC	天	IC
1	溶媒	0, biw6	无	无	10	0.0		18.5	
2	化 合 物 1	12.5, biw6	无	无	10	35.4*		31.2	
3	溶媒	0, biw6	多 西 他 赛	5 mg/kg IP	10	2.27	-0.49	18.9	-0.45
4	化 合 物 1	12.5, biw6	多 西 他 赛	biw5.5	10	91.6*		>145*	
5	溶媒	0, biw6	多 西 他 赛	15 mg/kg IP	10	77.8*	-1.1	50.1*	-0.09
6	化 合 物 1	12.5, biw6	多 西 他 赛	qw6	10	94.9*		>145*	

[0323] 开始给药时平均肿瘤体积是 $\sim 163\text{mm}^3$ 。如图2A和2B所示,仅溶媒给药的小鼠(第1组)的肿瘤平均体积在第25天达到了 1520mm^3 。在第25天,由于肿瘤较大,溶媒给药的小鼠被安乐死。在接受溶媒给药的小鼠中,平均肿瘤体积达到 1000mm^3 的时间是18.5天。在采用化合物1治疗的小鼠(第2组)中,肿瘤生长延迟,平均体积在第25天达到 983mm^3 (35%抑制vs溶媒; $p<0.05$,协方差分析(ANOVA),多重比较vs溶媒),在第42天达到 1508mm^3 ,此时该组中所有小鼠都有大肿瘤并被安乐死。在采用多西他赛治疗的小鼠中,以 15mg/kg 剂量腹膜内(IP)每周施用一次,持续6周(QW6;第5组)时肿瘤生长延迟,但以 5mg/kg 剂量腹膜内BIW x 5.5(共施用11次;第3组)施用肿瘤生长未延迟。

[0324] 此研究利用植入到无胸腺裸鼠侧腹的SK-UT-1平滑肌肉瘤肿瘤细胞。在该模型中,剂量为 12.5mg/kg BIW6的化合物1作为单一疗法的疗效得到了证明,在第25天,将肿瘤生长减少了大约35%,并将肿瘤生长达到 1000mm^3 的中位时间延迟了大约1.7倍。作为单一疗法,高剂量多西他赛(15mg/kg IP QW6)组在第25天(当小鼠退出研究时)肿瘤体积为 1486mm^3 ,显示78%的抑制, $p<0.05$,方差分析(ANOVA,多重比较vs溶媒)。低剂量多西他赛(5mg/kg IP BIW5.5)作为单一疗法没有疗效,但化合物1和低剂量多西他赛的组合显著延迟了肿瘤生长。在第25天,给药化合物1和低剂量多西他赛的组合的小鼠的平均肿瘤体积是 128mm^3 ,与溶媒相比,显示出92%的抑制, $p<0.05$ (ANOVA,多重比较vs溶媒),在第84天,肿瘤体积是 1251mm^3 。化合物1和高剂量多西他赛的组合比单独施用它们中任一种更有效。在第25天,给药该组合的小鼠的平均肿瘤体积是 77mm^3 ,与溶媒相比,显示出95%的抑制($p<0.05$,ANOVA,多重比较vs溶媒)。在第145天,8/10只小鼠继续研究,所有8只小鼠的肿瘤因太小而无法测量($<50\text{mm}^3$)。

[0325] 实例2的结果

[0326] 化合物1(12.5mg/kg BIW6)作为单一疗法适度延迟了肿瘤生长。低剂量多西他赛作为单一疗法在 5mg/kg IP BIW5.5(施用11次)时没有疗效,但 15mg/kg IP QW6的高剂量多西他赛比化合物1更有效。

[0327] 低剂量或高剂量多西他赛和化合物1的组合比它们中的任一种作为单一疗法时更有效。

[0328] 在化合物1和多西他赛的组合中,观察到更高的发病率/死亡率。使用低剂量多西他赛(5mg/kg IP BIW5.5)和化合物1的组合,在肿瘤达到1000mm³之前,5/10只小鼠垂死或安乐死而退出研究。在高剂量多西他赛(15mg/kg IP QW6)和化合物1的组合中,在肿瘤达到1000mm³之前,2/10只小鼠垂死或安乐死而退出研究。

[0329] 图2A显示了施用溶媒、单独的化合物1、单独的低剂量多西他赛(5mg/kg IP BIW5.5;每周给药两次,持续5 1/2周,共施用11次)及化合物1和低剂量多西他赛的组合后,随时间变化的平均肿瘤体积。单独的低剂量多西他赛(5mg/kg IP BIW5.5)作为单一疗法单用没有疗效,但化合物1和低剂量多西他赛的组合显著延迟了肿瘤生长。在第25天,给药该组合的小鼠的平均肿瘤大小是128mm³,与溶媒相比,显示出92%的抑制($p < 0.05$, ANOVA, 多重比较vs溶媒),第84天平均肿瘤大小是1251mm³。

[0330] 图2B显示了施用溶媒、化合物1、高剂量多西他赛(15mg/kg IP QW6)或化合物1和高剂量多西他赛的组合后,随时间变化的平均肿瘤体积。作为单一疗法,高剂量多西他赛在第25天肿瘤体积是1486mm³,显示出78%的抑制,此时小鼠退出研究($p < 0.05$, ANOVA, 多重比较vs溶媒)。化合物1和高剂量多西他赛的组合比单独施用它们中的任一种更有效。在第25天,给药该组合的小鼠的平均肿瘤大小是77mm³,与溶媒相比,显示出95%的抑制($p < 0.05$, ANOVA, 多重比较vs溶媒)。在第145天,8/10只小鼠继续研究,所有8只小鼠的肿瘤因太小而无法测量(<50mm³)。

[0331] 为了比较肿瘤生长,计算了比较每只小鼠肿瘤体积vs天数的曲线下面积,然后对每组求平均值。如图1所示,与单一治疗相比,化合物1和多西他赛的组合具有更高的疗效。

[0332] 评估测量效果是否大于预测效果的相互作用系数总结于表2中。采用第0天至第25天肿瘤体积vs天数曲线的AUC,确定相互作用系数。考虑到第25天后的数据,计算了达到1000mm³的中位时间的相互作用系数。负相互作用系数表明存在协同作用。

[0333] 实例3

[0334] 如表3所示,在SK-LMS-1平滑肌肉瘤小鼠模型中,测试了化合物1和脂质体阿霉素的组合。正如图3A和图3B进一步所示,对化合物1(12.5mg/kg, PO, biw)和低剂量脂质体阿霉素(3mg/kg, IV, qw5)和高剂量脂质体阿霉素(9mg/kg, IV, qw5)的组合进行了测试,并与单独施用化合物1、单独施用脂质体阿霉素及施用溶媒的结果进行比较,其中biw表示每周施用两次单独的;其中qw5表示每周施用1次单独的,持续5周;其中IV表示静脉内施用;其中PO表示口服(经口填喂)。如每个图中所示,所述组合导致平均肿瘤体积协同减小。图3A和图3B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和低剂量脂质体阿霉素(3mg/kg IV qw5)的组合治疗(参见图3A)与采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和高剂量脂质体阿霉素(9mg/kg IV qw5)的组合治疗(参见图3B)相比,平均肿瘤生长出现剂量依赖性抑制。表1进一步显示了每个治疗组中测试小鼠(N)第28天肿瘤体积的减小百分数(%)、单只小鼠肿瘤体积达到1000mm³的中位时间(天)和每组相应的相互作用系数(IC),其中*代表 $p < 0.05$ (方差分析,多重比较与溶媒)。负系数表示组合组的抑制作用比根据单一疗法活性所预期的更大。系数越负,组合的活性越大。

[0335] 表3

	组别	治疗	剂量 (mg/kg), 方案	药剂	剂量 (mg/kg), 途径, 方案	N	%	IC	天	IC
[0336]	1	溶媒	0, biw	无	无	8	0		18	
	2	化合物 1	12.5, biw	无	无	8	21		23	
	3	溶媒	0, biw	脂质体阿霉素	3 mg/kg IV qw5	8	43*	-0.13	30	-0.15
	4	化合物 1	12.5, biw	脂质体阿霉素		8	71*		56*	
[0337]	5	溶媒	0, biw	脂质体阿霉素	9 mg/kg IV, 第 0、	8	66*	-0.13	57*	-0.096
	6	化合物 1	12.5, biw	脂质体阿霉素	9、15、21 和 28 天	8	84*		119*	

[0338] 开始给药时,肿瘤体积大约为 222mm^3 。如图3A和3B所示,仅溶媒给药的小鼠的肿瘤平均体积在第28天达到了 1766mm^3 。在第28天,由于肿瘤较大,大多数给药溶媒的小鼠被安乐死(7/8;其中一只小鼠肿瘤没有生长)。在接受溶媒给药的小鼠中,平均肿瘤体积达到 1000mm^3 的时间是19天。在采用化合物1治疗的小鼠中,肿瘤生长适度延迟,平均体积在第28天达到 1388mm^3 ,在第32天达到 1607mm^3 ,此时该组中所有小鼠都有较大肿瘤并被安乐死。评估每个组合测量效果是否大于预测效果的相互作用系数总结于表3中。采用第0天至第28天肿瘤体积vs天数曲线的AUC,确定相互作用系数。考虑到第28天后的数据,计算了达到 1000mm^3 的中位时间的相互作用系数。负相互作用系数表明存在协同作用。

[0339] 实例3的结果

[0340] 化合物1 (12.5mg/kg, biw) 作为单一疗法适度延迟了肿瘤生长。在低剂量和高剂量下,脂质体阿霉素作为单一疗法比化合物1更有效,延迟了肿瘤生长。但是,高剂量脂质体阿霉素方案的耐受性较差。

[0341] 化合物1与低剂量脂质体阿霉素的组合比单独的化合物1或单独的低剂量脂质体阿霉素更有效。化合物1与高剂量脂质体阿霉素的组合比单独的化合物1或单独的高剂量脂质体阿霉素更有效。但是,化合物1与高剂量脂质体阿霉素的组合的耐受性较差。

[0342] 图3A显示了施用溶媒、化合物1、脂质体阿霉素 (3mg/kg IV qw5) 或化合物1和脂质体阿霉素的组合 (3mg/kg IV qw5) 后,随时间变化的平均肿瘤体积。

[0343] 图3B显示了施用溶媒、单独的化合物1、单独的脂质体阿霉素 (9mg/kg IV, 在第0、9、15、21和28天) 或化合物1和脂质体阿霉素 (9mg/kg IV) 的组合,后随时间变化的平均肿瘤体积。脂质体阿霉素作为单一疗法比化合物1更有效地延迟了SK-LMS-1的生长,并且在9mg/kg IV (第0、9、15、21和28天) 的剂量比3mg/kg IV qw5的剂量更有效。虽然化合物1作为单一疗法的疗效有限,但两种方案中化合物1都增强了脂质体阿霉素的疗效 (相互作用系数为负,表明存在协同作用)。

[0344] 实例4和结果

[0345] 在HT1080纤维肉瘤小鼠模型中,测试了化合物1和阿霉素的组合。如图4所示,测试了化合物1(15mg/kg PO biw)和阿霉素(0.3mg/kg IP q2d)的组合,与单独施用化合物1、单独施用阿霉素和溶媒的结果相比,所述组合导致平均肿瘤体积协同减小,其中biw表示每周施用两次剂量;其中q2d表示每两天施用一次剂量。

[0346] 实例5和结果

[0347] 化合物1在NCT02404480中作为一线疗法施用,NCT02404480是一项1a期临床试验,旨在评估化合物1在晚期实体瘤(AST)患者中使用的安全性和PK特征。如图5所示,对于31名可评估的患者,2/31名患者出现混合/部分反应,5/31名患者病情稳定。

[0348] 实例6和结果

[0349] 图6中显示的NCT02404480临床试验的PK曲线(通过AUC_{持续}和C_{max}衡量)表明,对于13.1ng-hr/mL的目标AUC_{持续}和679ng/mL的目标C_{max},选择2.6mg/kg有效剂量的化合物1作为II期临床试验剂量。

[0350] 实例7和结果

[0351] 在HT1080纤维肉瘤异种移植小鼠模型中,测试了化合物1和长春新碱的组合。如图7A和图7B所示,测试了化合物1(12.5mg/kg PO biw)和长春新碱(0.1mg/kg IP tiw)的组合,并与单独施用化合物1、单独施用长春新碱和溶媒的结果进行比较,其中biw表示每周施用两次剂量;其中tiw表示每周施用3次剂量。图7A和图7B的比较表明,采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和长春新碱(0.1mg/kg IP tiw)的 combination 治疗(参见图7A)与采用化合物1(12.5mg/kg PO biw)和长春新碱(0.3mg/kg IP tiw)的 combination 治疗(参见图7B)相比,平均肿瘤生长出现剂量依赖性减小。

[0352] 如本文所示,已经证明了化合物1与肉瘤治疗的标准治疗化疗剂组合疗法的临床前体内活性,当其与至少一种此类化疗剂组合施用,显示出协同和加性活性。这些结果有力地证明了化合物1与至少一种化疗剂的组合用于治疗肉瘤的潜在临床治疗效用。

[0353] 参考文献

[0354] 不管本文引用的文献是否具体和单独表示为通过引用而并入,本文提及的所有文献为了任何或所有目的均通过引用而全部并入本申请中,其引用的程度就如同每个单独的文献在本文中完全阐述的一般。

[0355] 现在已经完整地描述了权利要求的主题,本领域普通技术人员将理解的是,可以在广泛的相当物范围内执行相同的内容而不影响本文描述的主题或方面的范围。所附的权利要求旨在解释为包括所有此类相当物。

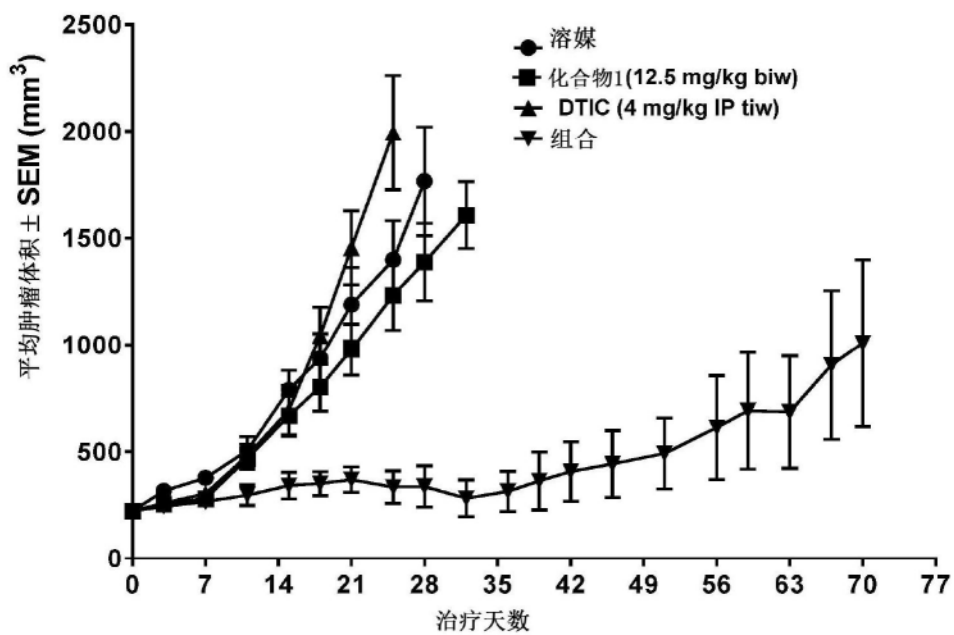


图1A

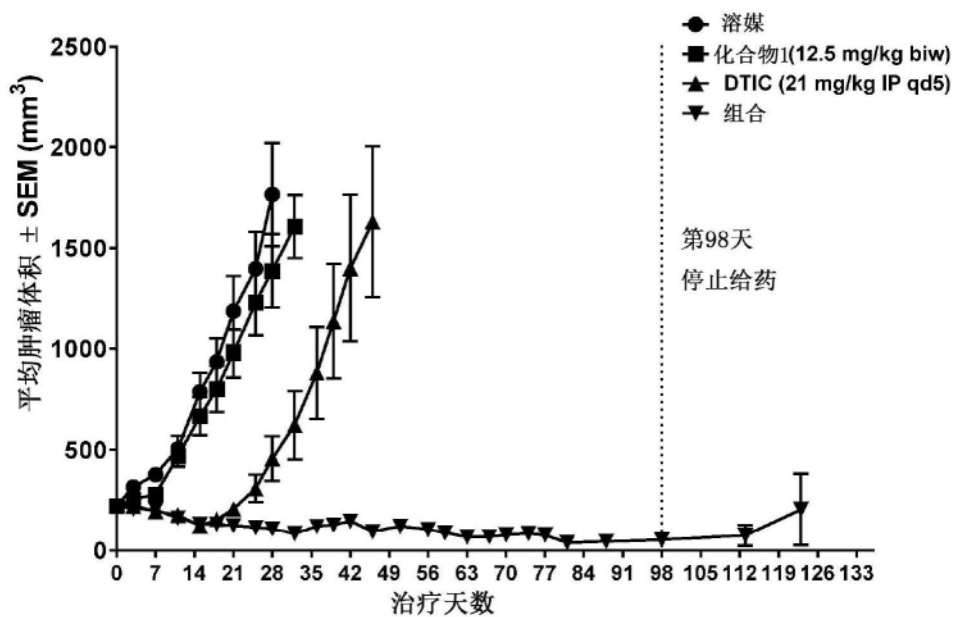


图1B

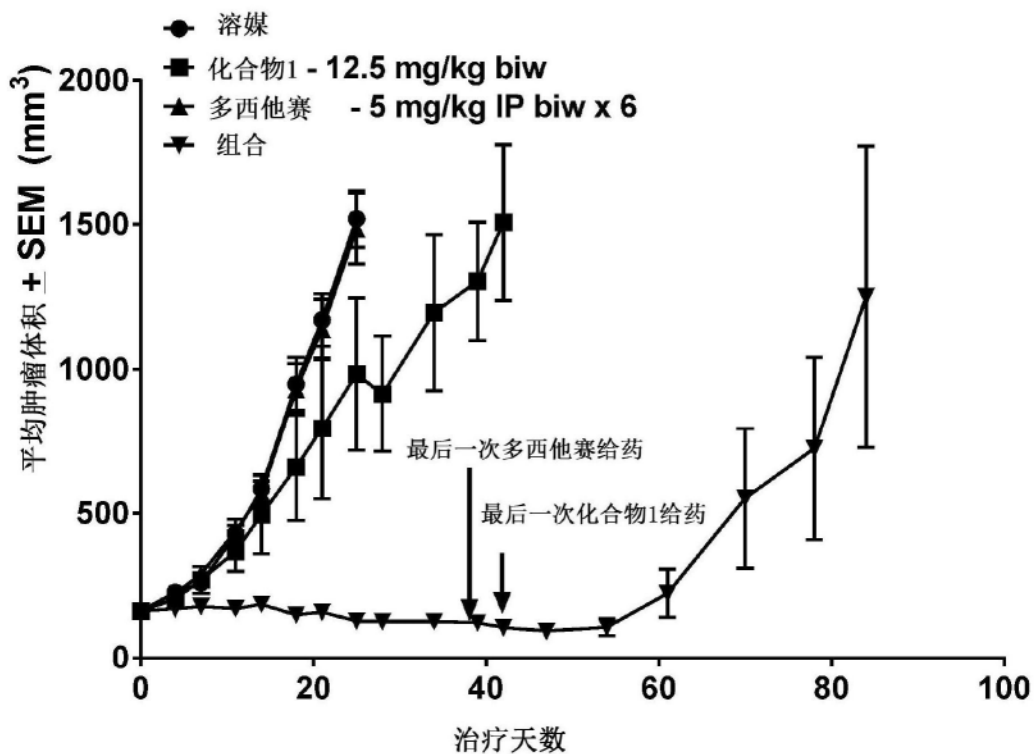


图2A

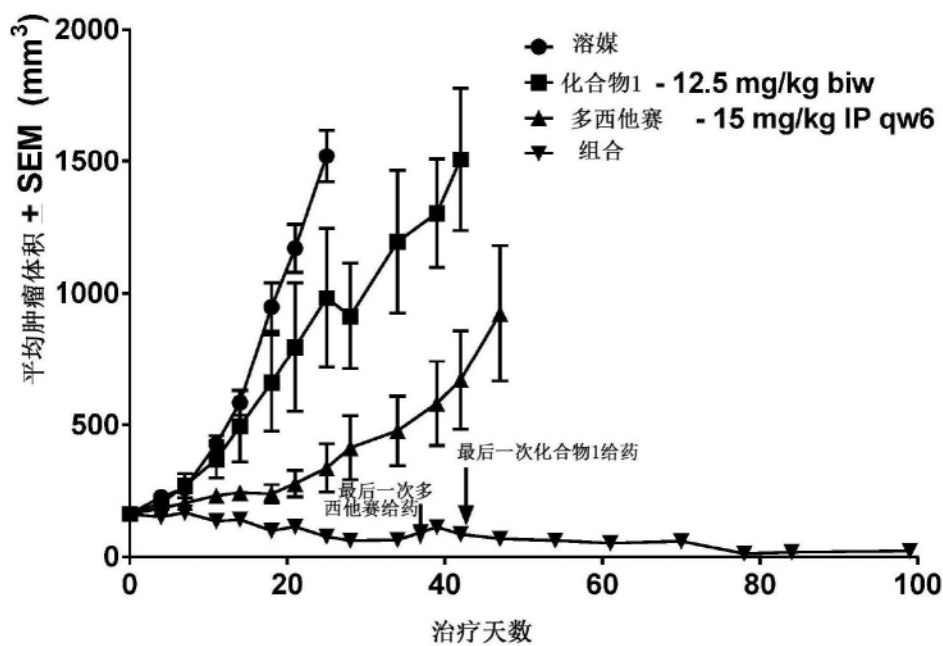


图2B

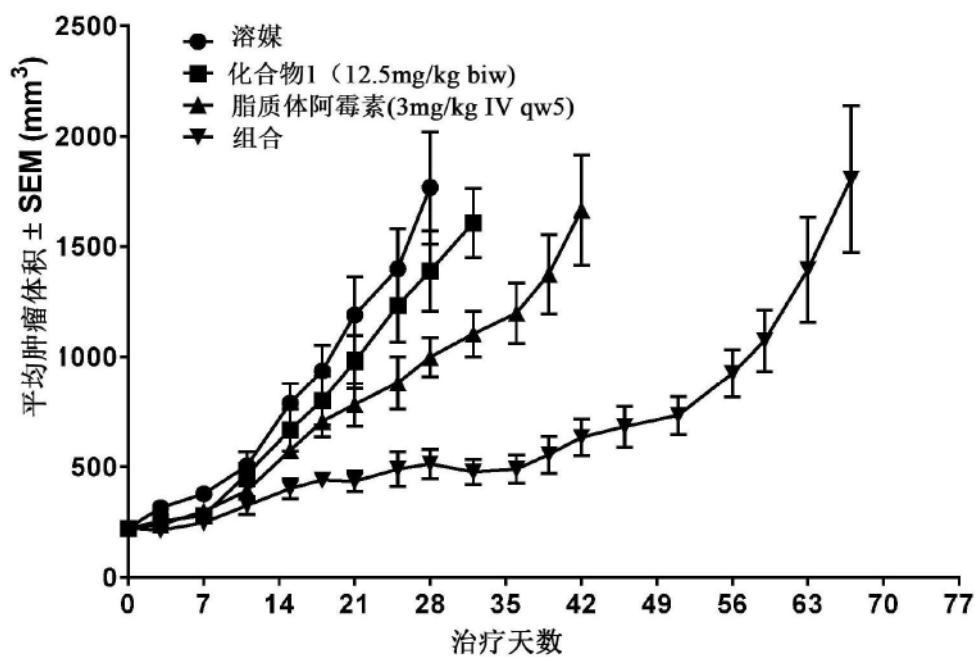


图3A

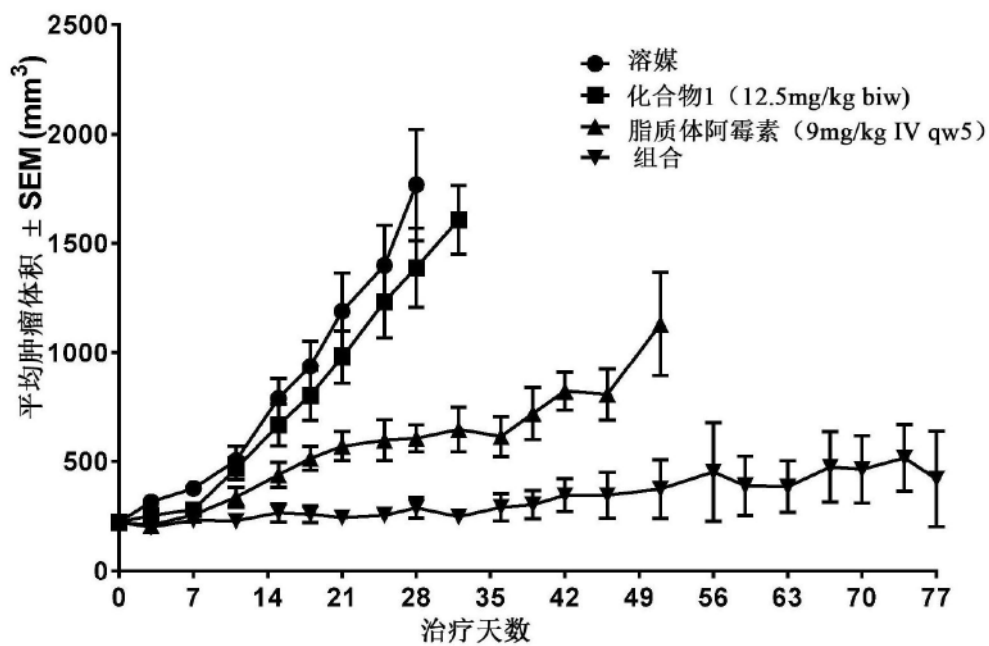


图3B

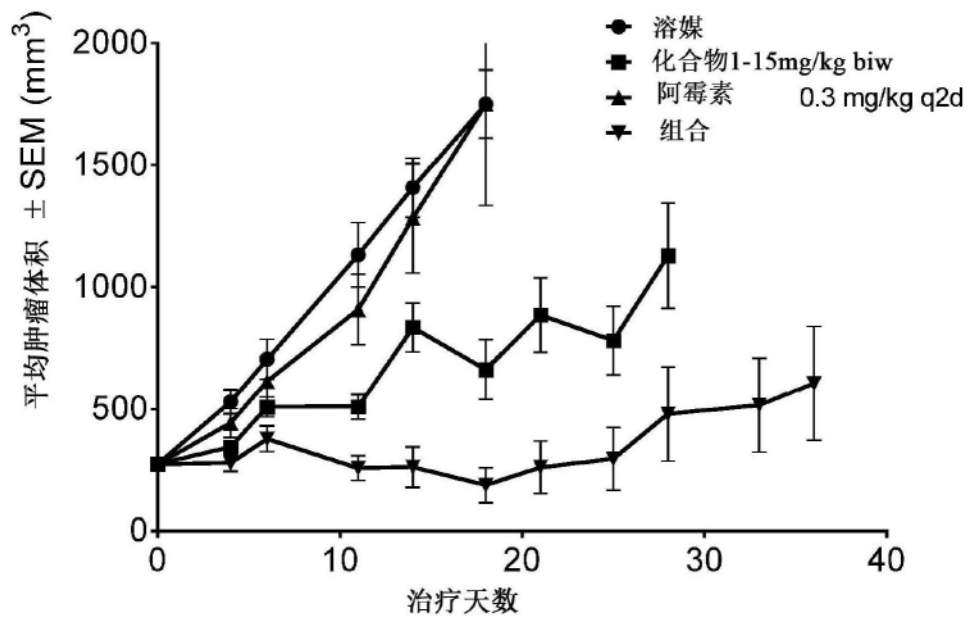


图4

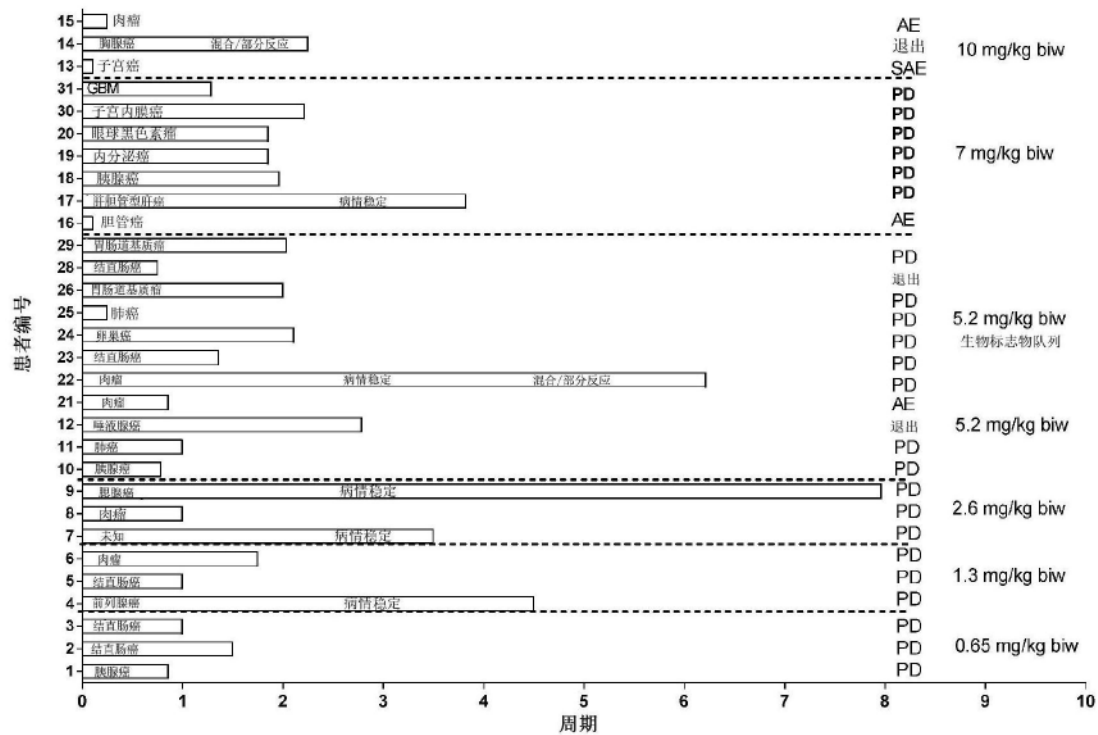


图5

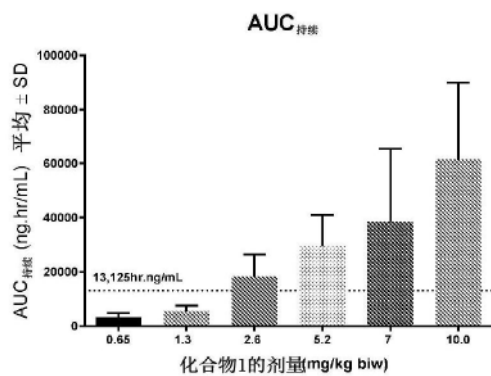


图6A

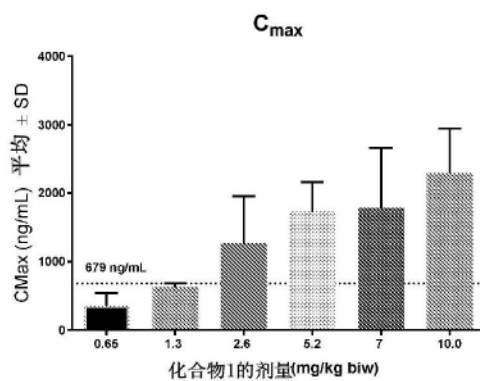


图6B

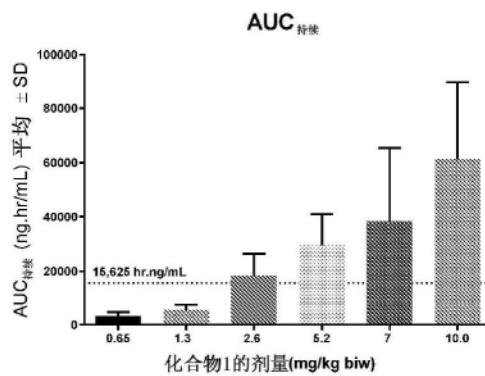


图6C

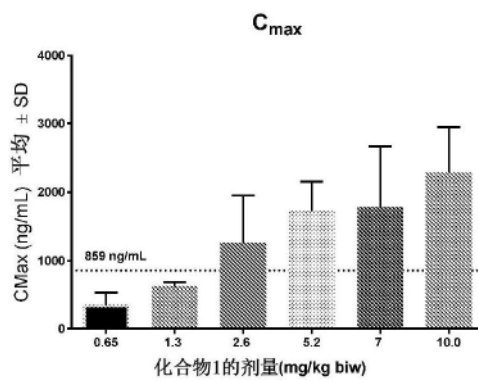


图6D

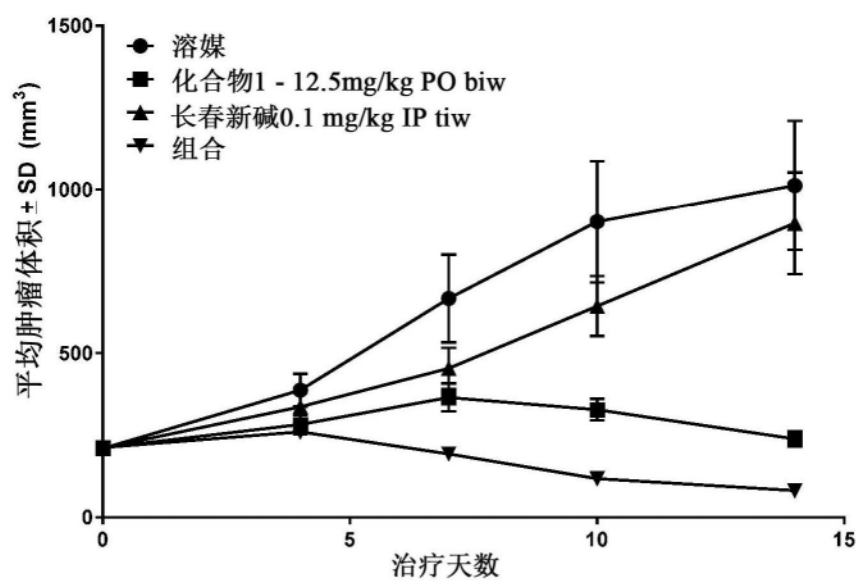


图7A

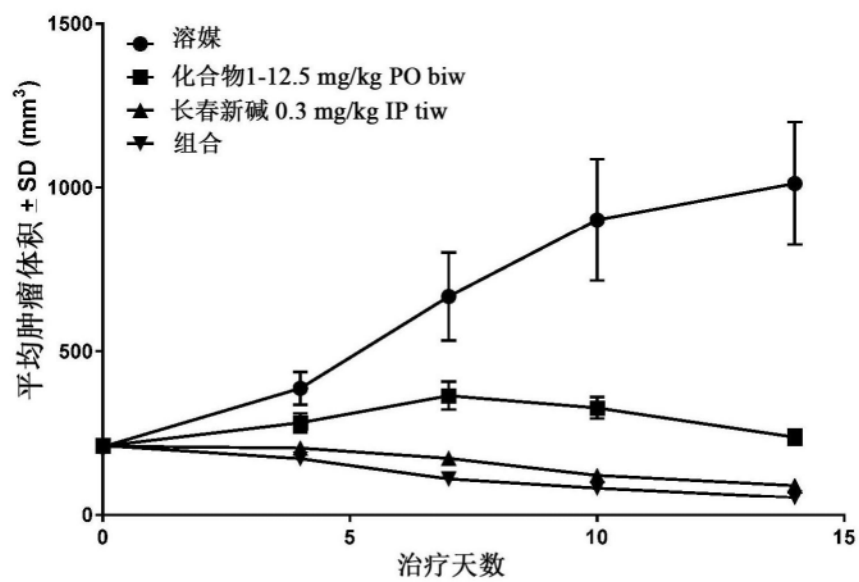


图7B