



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106659765 B

(45) 授权公告日 2021.08.13

(21) 申请号 201580030033.3

(22) 申请日 2015.04.06

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106659765 A

(43) 申请公布日 2017.05.10

(30) 优先权数据

61/975,587 2014.04.04 US

62/062,246 2014.10.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/024462 2015.04.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/154064 EN 2015.10.08

(73) 专利权人 德玛医药

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省温哥华市百老汇街999号720室

(72) 发明人 杰佛利A·巴察 丹尼斯M·布朗
安妮·斯提努(74) 专利代理机构 北京华夏正合知识产权代理
事务所(普通合伙) 11017

代理人 韩登营

(51) Int.Cl.

A61K 38/12 (2006.01)

(54) 发明名称

二脱水半乳糖醇及其类似物或衍生物用于治疗非小细胞肺癌和卵巢癌的用途

(57) 摘要

二脱水半乳糖醇的使用为治疗非小细胞肺癌(NSCLC)和卵巢癌提供了新型治疗方式。二脱水半乳糖醇作为烷基化剂使DNA产生N⁷甲基化。二脱水半乳糖醇有效抑制癌干细胞的生长，并对替莫唑胺、顺铂和胸苷激酶抑制剂难以治疗的肿瘤有活性；所述药物独立于MGMT修复机制起作用。二脱水半乳糖醇可以与其它抗肿瘤剂一起使

(56) 对比文件

CN 103476250 A, 2013.12.25

CN 103476250 A, 2013.12.25

CN 101869558 A, 2010.10.27

US 20020037328 A1, 2002.03.28

WO 2014004376 A2, 2014.01.03

Kojima S.等.Protective effect of N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate against cis-diamminedichloroplatinum-induced toxicity in gastrointestinal tract and bone marrow in rats.《Chem Pharm Bull(Tokyo)》.1990,第38卷(第11期),第3127~3129页.

M.GRONROOS等.Steroid receptors and response of ovarian cancer to cytostatic drugs in vitro.《British Journal of Obstetrics and Gynaecology》.1984,第91卷(第5期),479~482.

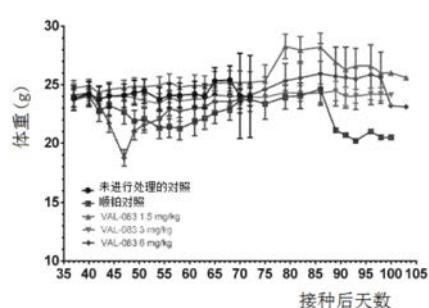
周瑛.己糖醇类抗癌新药的研究进展.《癌症》.1993,第12卷(第3期),第257~260页.

杨锦南等.二乙酰二脱水卫矛醇在体内外的抗肿瘤作用及其机制.《癌症》.2000,第19卷(第12期),第1112~1115页.

审查员 高又文

权利要求书3页 说明书107页 附图11页

用，并且可具有叠加或超叠加的效果。



1. 取代的己糖醇衍生物在制备用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的药物中的应用，其中所述取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇、或二溴卫矛醇，以及其中所述NSCLC对基于铂的化疗剂具有抗性。

2. 根据权利要求1所述的应用，其中所述药物包括一剂型，所述剂型配制成提供导致具有 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的二脱水半乳糖醇的量。

3. 根据权利要求2所述的应用，其中所述药物包括一剂型，所述剂型配制成提供导致具有 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的二脱水半乳糖醇的量。

4. 根据权利要求1所述的应用，其中所述药物包括一剂型，所述剂型配制成通过选自静脉内和口服的途径施用。

5. 根据权利要求1所述的应用，其中所述药物提供一剂型，所述剂型进一步包括选自以下组成的组的步骤：

(a)

替莫唑胺；

(b) 贝伐单抗；

(c) 皮质类固醇；

(d) 至少一种选自洛莫司汀、含铂化疗剂、长春新碱和环磷酰胺的化疗剂；

(e) 酪氨酸激酶抑制剂；和

(f) EGFR抑制剂。

6. 根据权利要求1所述的应用，其中所述药物包括一剂型，所述剂型进一步包括含铂化疗剂，其中所述含铂化疗剂选自顺铂、卡铂、异丙铂、奥沙利铂、四铂、沙铂、吡铂、奈达铂和三铂组成的组。

7. 根据权利要求5所述的应用，其中所述EGFR抑制剂影响野生型结合位点。

8. 根据权利要求5所述的应用，其中所述EGFR抑制剂影响突变的结合位点。

9. 根据权利要求8所述的应用，其中所述EGFR抑制剂影响EGFR变体III。

10. 根据权利要求1所述的应用，所述药物配制成剂型，所述剂型进一步包括增加取代的己糖醇通过血脑屏障的能力的试剂。

11. 根据权利要求1所述的应用，所述药物配制成剂型，所述剂型进一步包括抵抗骨髓抑制的药剂。

12. 根据权利要求6所述的应用，其中药物配制成一剂型，所述剂型包括二脱水半乳糖醇和选自顺铂和奥沙利铂的含铂试剂，提供至少叠加的效应。

13. 取代的己糖醇衍生物在制备用于治疗卵巢癌的药物中的应用，其中所述取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇、或二溴卫矛醇，以及其中所述卵巢癌对基于铂的化疗剂具有抗性。

14. 根据权利要求13所述的应用，其中所述药物配制成提供导致 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的二脱水半乳糖醇的量。

15. 根据权利要求13所述的应用，其中所述药物配制成提供导致 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的二脱水半乳糖醇的量。

16. 根据权利要求13至15任一项所述的应用，其中所述二脱水半乳糖醇配制成通过选自静脉内和口服的途径施用。

17. 根据权利要求13至15任一项所述的应用,其中所述卵巢癌是顺铂抗性的野生型p53癌。

18. 根据权利要求16所述的应用,其中所述卵巢癌是顺铂抗性的野生型p53癌。

19. 根据权利要求13至15任一项所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型进一步包括含铂化疗剂,其中所述含铂化疗剂选自顺铂、卡铂、异丙铂、奥沙利铂、四铂、沙铂、吡铂、奈达铂和三铂组成的组。

20. 根据权利要求16所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型进一步包括含铂化疗剂,其中所述含铂化疗剂选自顺铂、卡铂、异丙铂、奥沙利铂、四铂、沙铂、吡铂、奈达铂和三铂组成的组。

21. 根据权利要求17所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型进一步包括含铂化疗剂,其中所述含铂化疗剂选自顺铂、卡铂、异丙铂、奥沙利铂、四铂、沙铂、吡铂、奈达铂和三铂组成的组。

22. 根据权利要求18所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型进一步包括含铂化疗剂,其中所述含铂化疗剂选自顺铂、卡铂、异丙铂、奥沙利铂、四铂、沙铂、吡铂、奈达铂和三铂组成的组。

23. 根据权利要求13至15任一项所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

24. 根据权利要求16所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

25. 根据权利要求17所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

26. 根据权利要求18所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

27. 根据权利要求19所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

28. 根据权利要求20所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

29. 根据权利要求21所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

30. 根据权利要求22所述的应用,其中所述药物配制成为一剂型,所述剂型还包括选自紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星、他莫昔芬、来曲唑、奥

拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A的抗肿瘤剂。

二脱水半乳糖醇及其类似物或衍生物用于治疗非小细胞肺癌和卵巢癌的用途

[0001] 交叉引用相关申请

[0002] 本申请要求由J·A·巴沙等于2014年4月4日递交的名称为“二脱水半乳糖醇及其类似物或衍生物用于治疗非小细胞肺癌的用途”的美国临时专利申请号61/975,587以及由J·巴沙等于2014年10月10日递交的名称为“二脱水半乳糖醇及其类似物或衍生物用于治疗非小细胞肺癌的用途”的美国临时专利申请号62/062,246的权益。所述两个美国临时专利申请的全部内容通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及包括肿瘤的过度增生性疾病的一般领域，尤其涉及新的方法和组合物，用于改善之前受限于次优临床表现的化学试剂、化合物和剂型的治疗性能，包括取代的己糖醇比如二脱水半乳糖醇与二乙酰二脱水半乳糖醇及其它类的化学试剂。特别是，本发明涉及使用二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇或它们的衍生物或类似物治疗非小细胞肺癌。

背景技术

[0004] 搜寻和识别许多困扰人类的致命性疾病的治愈方法仍然是一个凭经验判断和有时偶然获得的过程。虽然从基础科学的研究中很多方面已经获得了进展用于改善实际的病人管理，但是在理性和成功发现有用的治疗上仍然存在巨大的挫折，尤其是针对致命性疾病比如癌症、炎症、感染和其它病症。

[0005] 自从始于20世纪70年代早期由美国国立卫生研究院(NIH)的美国国家癌症研究所(NCI)发起的“癌症之战”，各种各样的策略和方案已经被创建和实施，以防止、诊断、治疗和治愈癌症。其中一个最古老和毫无异议最成功的方案是合成和筛选抑制肿瘤生物活性的小化学实体(<1500MW)。该方案的组织是为了提高和简化事件的进展，从化学合成和生物筛选到临床前研究，合理发展进入人体临床试验，希望找到多种类型的致命性恶性肿瘤的治疗方法。除了筛选天然产物和来自原核生物、无脊椎动物、植物集合的提取物之外，合成和筛选来自学术界和工业界以及来自全世界的其它来源的成千上万的化合物，已经是并且将继续成为鉴定作为潜在新型和有用药物的新型结构的主要方法。可以附加其它方案包括设计用疫苗刺激人的免疫系统的生物治疗药物、治疗抗体、细胞因子、淋巴因子、肿瘤血管形成(血管生成)抑制剂或基因和反义疗法改变癌细胞的基因组成，与其它生物反应调节剂。

[0006] 这项工程得到美国国家癌症研究所和其它国内外的政府机构的支持，在学术或者工业研究和发展实验室已经形成了一个非凡的生物、化学和临床信息实体。此外，大型化工库已经建立，以及体外和体内高度特征性的生物筛选系统已经成功运用。但是，自过去的三十年花费了数百亿美元支持这些临床前和临床项目，仅仅鉴定或者发现了少数的化合物可以用于有效治疗产品的成功开发。尽管如此，体外和体内的生物系统和用于保证进一步的动物研究直至临床研究的“决策树”已被证实有效。这些方案、生物模型、临床试验方案以及

其它由这项工程开发的信息对于发现和开发任何新的治疗药物而言仍然至关重要。

[0007] 不幸的是,许多已经成功的符合临床前测试和联邦法规关于临床评估要求的化合物在人类临床试验中要么不成功要么令人失望。许多化合物在人体I期临床试验阶段用于确定最大耐受剂量(MTD)和副作用的剂量递增研究中发现不良或者特异的副反应。在某些情况下,这些毒性或者毒性的大小在临床前毒理学研究中没被发现或预测。在其它情况下,一些在体外和体内研究中提示针对某一特定种类癌症、分子靶点或者生物通路有潜在的独特的活性的化学试剂在人体II期临床试验中并不成功,而这些实验是由政府批准(比如美国食品药品管理局)评估的对特定癌症适应症/种类的特殊检查,由IRB批准的临床试验。此外,也有一些情况,一些潜在的新的试剂在随机的III期临床试验中评估出并不能证实具有显着的临床效果;这些情况都是产生巨大挫折和失望的原因。最后,一些化合物已达到商业化,但是其最终临床应用受到疗效不佳的限制,比如单一疗法(<25%的响应率)和剂量限制的不良副作用(III和IV级)(如骨髓抑制、神经毒性、心脏毒性、胃肠道毒性,或其它明显的副作用)。

[0008] 在很多情况下,在花费了巨大的时间和费用于开发和运用一个研究化合物到人体临床试验,然后发生临床试验失败后,人们总是倾向于返回实验室创造更好的模型,寻找不同结构的试剂,而不是寻找潜在相关的作用机制,或者尝试药物的其它改变。在某些情况下,在尝试增加I期和II期临床实验上做出更多努力,企图在选定的病人或癌症患者中副作用或治疗效果有所改进。很多情况下,这些结果并不能获得一个足够显著的改进以实现进一步临床发展到产品注册。即使是商业化产品,他们的最终使用仍然受限于其次优表现。

[0009] 如此少的治疗方案批准用于癌症患者,意识到癌症是具有多种病因的疾病的集合,以及病人的反应和干预治疗后的生存受到多种因素的影响,这些因素在治疗的成败中都起了影响,包括疾病指征、侵袭和转移阶段、患者性别、年龄、健康状况、以往的治疗史或者其它疾病,可以促进或者抑制治疗效果的遗传标记和其它因素,短期内治愈的机会仍然渺茫。此外,美国癌症协会预测美国在2003年癌症的发病率以接近4%的速度在增长,即有超过1,300,000个新的癌症病例。此外,基于诊断的进步,比如乳房X射线诊断乳腺癌和PSA检测诊断前列腺癌,越来越多的患者能够在早期诊断出。对于难以治疗的癌症,患者的治疗方案通常很快被耗尽导致陷入一个绝望而需要额外的治疗方案。即使是对于最有限的患者群体,任何额外的治疗机会都将会具有巨大的价值。本发明重点在于提供改善未达最佳给药化合物包括取代的己糖醇比如二脱水半乳糖醇的治疗效果的组合物和方法。

[0010] 非小细胞肺癌(NSCLC)包括几种类型的肺癌,包括鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌,以及其他类型的肺癌。虽然吸烟显然是鳞状细胞癌的最常见的原因,但当肺癌发生在没有任何先前吸烟史的患者中时,它经常是腺癌。在许多情况下,化疗难以治疗NSCLC,所以手术切除肿瘤块通常是选择的治疗方式,特别是如果早期被诊断为恶性肿瘤。然而,通常会尝试化学疗法和放射疗法,特别是如果不能在早期诊断出恶性肿瘤的话。其他治疗包括射频消融和化疗栓塞。对晚期或转移性NSCLC已经尝试了多种化疗方法。一些EGFR基因中具有特定突变的患者对EGFR酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼有反应(M.G.Kris, "How Today's Developments in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Will Change Tomorrow's Standards of Care," *Oncologist* 10(Suppl.2):23-29(2005),通过引用并入本文)。顺铂经常与手术一起用作辅助治疗。埃罗替尼,培美曲塞,约7%的NSCLC具有EML4-

ALK易位，并且这样的患者可以受益于诸如克唑替尼的ALK抑制剂。其他治疗方法，包括TG4010疫苗、二磷酸莫特塞尼、tivantinib、贝洛替康、甲磺酸艾日布林、ramucirumab、necitumumab、GSK1572932A疫苗、库司替森钠(custirsen sodium)、基于脂质体的疫苗BLP25、纳武单抗、EMD531444、dacomitinib和genetespib正在被评估，特别是用于晚期或转移性NSCLC。

[0011] 然而，仍然需要针对NSCLC、特别是针对晚期或转移性NSCLC的有效治疗。优选地，这样的治疗应当具有良好耐受性并且如果有的话，应具有可以容易控制的副作用。此外，优选地，这样的治疗应当与其他化疗方法和手术或放射相容。此外，并且优选地，这样的治疗应当能够对其它治疗方式发挥协同效应。

发明内容

[0012] 使用取代的己糖醇衍生物治疗非小细胞肺癌(NSCLC)提供了对NSCLC和卵巢癌改善的治疗，其达到了存活率增加并且基本上没有副作用的效果。通常，根据本发明的方法和组合物中所用的取代的己糖醇包括半乳糖醇(galactitol)、取代的半乳糖醇，卫矛醇(dulcitol)s 和取代的卫矛醇。通常，取代的己糖醇衍生物选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物组成的组。特别优选的取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇(DAG)。取代的己糖醇衍生物可以与用于这些恶性肿瘤的其它治疗形式一起使用。二脱水半乳糖醇特别适合于治疗这些恶性肿瘤，因为其可抑制癌干细胞(CSC)的生长，并且因为其可抵抗因⁰⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)造成的药物失活。所述取代的己糖醇衍生物为患有NSCLC和卵巢癌的患者带来增加的响应率并改善生活质量。

[0013] 二脱水半乳糖醇是一种引起DNA中N⁷-甲基化的新型烷化剂。具体来说，二脱水半乳糖醇的主要作用机制归因于通过实际或衍生的环氧基团，使DNA中的双官能N⁷烷基化，其跨DNA链交联。

[0014] 因此，本发明的一个方面涉及一种改善取代的己糖醇衍生物用于治疗NSCLC或卵巢癌的有效性和/或减少其副作用的方法，包括以下步骤：

[0015] (1)识别与施用取代的己糖醇衍生物用于治疗NSCLC或卵巢癌的有效性和/或副作用发生相关的至少一个因素或参数，和

[0016] (2)修饰所述因素或参数以提高施用取代的己糖醇衍生物用于治疗NSCLC或卵巢癌的有效性和/或减少其副作用。

[0017] 通常情况下，该因素或参数可选自下列所组成的组：

[0018] (1)剂量修改；

[0019] (2)给药途径；

[0020] (3)给药计划；

[0021] (4)使用适应症；

[0022] (5)疾病阶段的选择；

[0023] (5)疾病阶段的选择；

[0024] (6)其他适应症；

[0025] (7)患者选择；

- [0026] (8) 患者/疾病表型;
- [0027] (9) 患者/疾病基因型;
- [0028] (10) 治疗前/后的准备;
- [0029] (11) 毒性处理;
- [0030] (12) 药物动力学/药效动力学监测;
- [0031] (13) 药物组合;
- [0032] (14) 化疗增敏作用;
- [0033] (15) 化疗增效作用;
- [0034] (16) 治疗后的患者管理;
- [0035] (17) 替代药品/治疗支持;
- [0036] (18) 原料药产品改进;
- [0037] (19) 稀释剂体系;
- [0038] (20) 溶剂体系;
- [0039] (21) 赋形剂;
- [0040] (22) 剂型;
- [0041] (23) 药剂试剂盒与包装;
- [0042] (24) 药物递送系统;
- [0043] (25) 药物缀合物形式;
- [0044] (26) 化合物类似物;
- [0045] (27) 前药;
- [0046] (28) 多药系统;
- [0047] (29) 生物治疗增强;
- [0048] (30) 生物治疗抗药性调变;
- [0049] (31) 放射治疗增强;
- [0050] (32) 新型作用机制;
- [0051] (33) 选择性靶细胞群体疗法;
- [0052] (34) 与电离辐射一起使用;
- [0053] (35) 与抵抗骨髓抑制的药剂一起使用;及
- [0054] (36) 与增强取代的己糖醇通过血脑屏障以治疗NSCLC或卵巢癌的脑转移的能力的药剂一起使用。

[0055] 如上所述,通常情况下,取代的己糖醇衍生物选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物。优选地,取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。

[0056] 本发明的另一方面涉及一种改善使用取代的己糖醇衍生物治疗NSCLC或卵巢癌的未达最佳给药药物治疗的有效性和/或减少其副作用的组合物,其包含选自以下组的替代物:

[0057] (i) 治疗有效量的修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药,其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比,所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物

的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC具有提高的治疗有效性或减少的副作用；

[0058] (ii) 组合物，其包含：

[0059] (a) 治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药；和

[0060] (b) 至少一种另外的治疗剂，经受化学增敏的治疗剂，经受化学增效的治疗剂，稀释剂，赋形剂，溶剂体系，药物递送系统或抵抗骨髓抑制的试剂，其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比，所述组合物用于治疗NSCLC具有提高的治疗有效性或减少的副作用；

[0061] (iii) 掺入剂型中的治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药，其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比，掺入剂型中的所述取代的己糖醇衍生物、所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC具有提高的治疗有效性或减少的副作用；

[0062] (iv) 掺入剂量试剂盒和包装中的治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药，其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比，掺入剂量试剂盒和包装中的所述取代的己糖醇衍生物、所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC具有提高的治疗有效性或减少的副作用；和

[0063] (v) 经受原料药产品改进的治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药，其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比，经受原料药产品改进的所述取代的己糖醇衍生物、所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC具有提高的治疗有效性或减少的副作用。

[0064] 如上所述，通常未修饰的取代的己糖醇衍生物选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物组成的组。优选地，未修饰的取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。

[0065] 本发明的另一方面涉及一种治疗NSCLC的方法，包括对患有恶性肿瘤的患者施用治疗有效量的取代的己糖醇衍生物的步骤。如上所述，所述取代己糖醇衍生物选自由二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物组成的组。优选地，取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。所述方法可用于治疗已经对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或基于铂的化疗剂例如顺铂具有抗性的患者。所述方法也可以与TKI或基于铂的化疗剂一起使用。合适的基于铂的治疗性化疗剂包括但不限于顺铂和奥沙利铂。

[0066] 本发明的另一方面涉及一种治疗卵巢癌的方法，包括对患有卵巢癌的患者施用治疗有效量的取代的己糖醇衍生物的步骤。合适的取代己糖醇衍生物如上所述；特别优选的取代己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。在一个替代方案中，所述卵巢癌是顺铂-抗性野生型p53癌。

附图说明

[0067] 参考说明书、所附权利要求书和附图,将更好地理解以下发明,其中:

[0068] 图1为表示皮下接种5,000,000个A549细胞后的雌性Rag2小鼠的体重的图。对于实施例的结果,y轴为体重,x轴为接种后的天数。在实施例的图1-2中,●是未进行处理的对照组;■是顺铂对照组;▲是1.5mg/kg的二脱水半乳糖醇组;▲是3.0mg/kg的二脱水半乳糖醇组;和◆是6.0mg/kg的二脱水半乳糖醇组。

[0069] 图2为表示携带A549肿瘤的雌性Rag2小鼠的肿瘤体积(平均值±S.E.M.)的图。对于实施例的结果,y轴为肿瘤体积,x轴为接种后的天数。图2中的上图表示研究的整个持续时间内的所有小鼠。图2中的下图表示研究到第70天(未进行处理的对照组的最后一天)内的所有小鼠。

[0070] 图3是A549(TKI敏感)细胞的雌性Rag2小鼠体内模型中的Kaplan-Meier存活图,比较了5mg/kg的顺铂和1.5mg/kg和3.0mg/kg的二脱水半乳糖醇对于A549(TKI敏感)细胞的作用。

[0071] 图4是H1975(TKI-抗性)细胞的雌性Rag2小鼠体内模型中的Kaplan-Meier存活图,比较了5mg/kg的顺铂和2mg/kg、3mg/kg和4mg/kg的二脱水半乳糖醇对于H1975(TKI-抗性)细胞的作用。

[0072] 图5为表示二脱水半乳糖醇单独或与顺铂(图5A)或奥沙利铂(图5B)在体外对A549(TKI敏感)细胞的作用的图。数据显示为平均值±SE。

[0073] 图6为表示二脱水半乳糖醇单独或与顺铂(图6A)或奥沙利铂(图6B)在体外对H1975(TKI-抗性)细胞的作用的图。数据显示为平均值±SE。

[0074] 图7为表示在体外用二脱水半乳糖醇处理卵巢癌细胞系的剂量-反应曲线图。卵巢肿瘤细胞系如下:●是A2780;■是2780-CP16;▲是OVCAR-10;▼是HEY;◆是OVCA-433。使用5天MTT测定法测定剂量-反应曲线以确定细胞活力。所述A2780代表顺铂敏感性模型,而其他四种细胞系是顺铂抗性的。

[0075] 图8为表示在野生型p53人卵巢癌组中二脱水半乳糖醇("DAG")、顺铂("cis-Pt")和奥沙利铂("Oxali-Pt")的体外细胞毒性的图。显示了二脱水半乳糖醇、顺铂和奥沙利铂对野生型p53卵巢癌细胞的相对活性(IC50)。

[0076] 图9为表示在体外野生型p53人卵巢癌组中二脱水半乳糖醇和铂类药物顺铂和奥沙利铂的抗性因子的图;显示了相对于A2780的抗性因子。所述二脱水半乳糖醇和铂类药物的活性相对于敏感的A2780模型标准化。该图表明,抗性肿瘤模型对顺铂具有10-30倍的耐受性,对奥沙利铂具有2-5倍的耐受性,对二脱水半乳糖醇具有4-7倍的耐受性。因此,顺铂抗性野生型p53卵巢癌模型证明对奥沙利铂和二脱水半乳糖醇只有部分交叉耐药。

[0077] 图10为表示在体外人类NSCLC肿瘤组中顺铂的细胞毒性和相对抗性的图。使用的细胞系是具有野生型p53的H460、A549、H838和H226;具有突变的p53的H1975、SkLU1、H2122和H157;以及具有空p53的H1229。

[0078] 图11为表示在体外人类NSCLC肿瘤组中奥沙利铂的细胞毒性和相对抗性的图。使用的细胞系是具有野生型p53的H460、A549、H838和H226;具有突变的p53的H1975、SkLU1、H2122和H157;以及具有空p53的H1229。

[0079] 图12为表示在体外人类NSCLC肿瘤组中DAG的细胞毒性和相对抗性的图。使用的细

胞系是具有野生型p53的H460、A549、H838和H226；具有突变的p53的H1975、SkLU1、H2122和H157；以及具有空p53的H1229。

[0080] 图13为表示在体外工程化HCT-116肿瘤模型中二脱水半乳糖醇（“DAG”）和铂类药物顺铂（“cis-Pt”）以及奥沙利铂（“Oxali-Pt”）的细胞毒性的图。为了更好地探讨活性对p53状态的依赖性，使用分子工程化的结肠直肠HCT-116模型。这些同基因模型被分子工程化以敲除p53 ($p53^{-/-}$) 或 p21 ($p21^{-/-}$)。 $p53^{+/+}$ 或 $p21^{+/+}$ 代表相应的对照。这些IC50值用于确定相对于相对对照的敲除模型的抗性。

[0081] 图14为表示在体外工程化HCT-116肿瘤模型中二脱水半乳糖醇（“DAG”）和铂类药物顺铂（“cis-Pt”）以及奥沙利铂（“Oxali-Pt”）的抗性因子的图。在工程化结肠直肠HCT-116模型中的抗性因子证明p53和p21的损失导致对顺铂和奥沙利铂的约2倍或更大的抗性，但是对DAG的抗性较低 ($p53^{-/-}$) 或不存在 ($p21^{-/-}$)。

[0082] 图15为表示在人A549NSCLC模型的体外模型中二脱水半乳糖醇（“DAG”）与顺铂或奥沙利铂的联合指数。

[0083] 图16为表示二脱水半乳糖醇（DAG）与顺铂或奥沙利铂联合对A549细胞体外细胞毒性的影响的图。左图表示DAG与顺铂联合的结果；右图表示DAG与奥沙利铂联合的结果。

[0084] 图17为表示二脱水半乳糖醇（DAG）与顺铂或奥沙利铂联合对H460细胞体外细胞毒性的影响的图。左图表示DAG与顺铂联合的结果；右图表示DAG与奥沙利铂联合的结果。对于使用H460细胞的N=3次独立研究，顺铂+DAG的联合几乎达到了显著的超叠加性，奥沙利铂+DAG的联合是超叠加的。数据显示为平均值±SE。

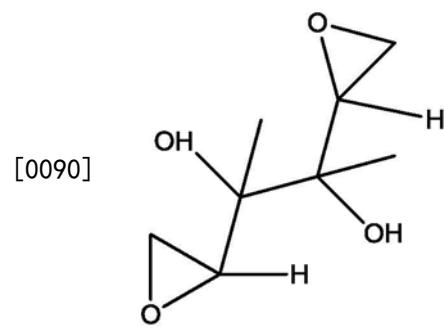
[0085] 图18为表示二脱水半乳糖醇（DAG）与顺铂或奥沙利铂联合对H1975细胞体外细胞毒性的影响的图。左图表示DAG与顺铂联合的结果；右图表示DAG与奥沙利铂联合的结果。对于使用H1975细胞的N=3次独立研究，顺铂+DAG的联合是叠加的，奥沙利铂+DAG的联合达到了显著的超叠加性。数据显示为平均值±SE。

[0086] 发明详述

[0087] 已经显示化合物二脱水半乳糖醇（DAG）在抑制非小细胞肺癌（NSCLC）细胞的生长中具有实质性功效。在GBM的情况下，DAG已被证明在抑制小鼠模型中NSCLC细胞的生长中比顺铂（目前用于NSCLC的化学疗法）更有效。如下所述，DAG可以有效抑制癌干细胞（CSCs）的生长。DAG独立于MGMT修复机制起作用。

[0088] 如下详述，DAG还显示对卵巢肿瘤细胞的效力。适用于抗卵巢癌的方法和组合物如下所述。

[0089] 所述二脱水半乳糖醇（DAG）的结构如下式（I）所示。



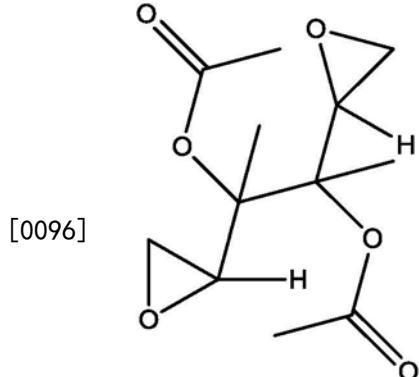
[0091]

[0092] 如下所述,根据本发明其它取代的己糖醇可用于所述方法和组合物中。通常,根据本发明可用于所述方法和组合物中的所述取代的己糖醇包括半乳糖醇、取代的半乳糖醇、卫矛醇和取代的卫矛醇,包括二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇、二溴卫矛醇及它们的衍生物和类似物。通常,所述取代的己糖醇衍生物选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物。优选地,所述取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。

[0093] 这些半乳糖醇、取代的半乳糖醇、卫矛醇和取代的卫矛醇是烷基化剂或烷基化剂的前药,如下文做进一步讨论。

[0094] 同时,在本发明的范围内的有二脱水半乳糖醇的衍生物,例如二脱水半乳糖醇的两个羟基中的一个或两个氢被低级烷基取代,连接到两个环氧环上的一个或多个氢被低级烷基取代,或者存在于二脱水半乳糖醇中并且连接到具有羟基的相同的碳原子上的甲基被C₂-C₆低级烷基取代或者通过例如卤素基团取代甲基中的氢而被例如卤素基团取代。如本文所使用的,术语“卤素基团”没有进一步的限制,是指氟、氯、溴或碘中的一种。本文所用的术语“低级烷基”没有进一步的限制,是指C₁-C₆基团并包括甲基。术语“低级烷基”可进一步限制为,例如“C₂-C₆低级烷基”,其不包括甲基。除非另外限制,术语“低级烷基”是指直链和支链烷基。这些基团可以任选地进一步被取代,如下所述。

[0095] 所述二乙酰二脱水半乳糖醇的结构如下式(II)所示。

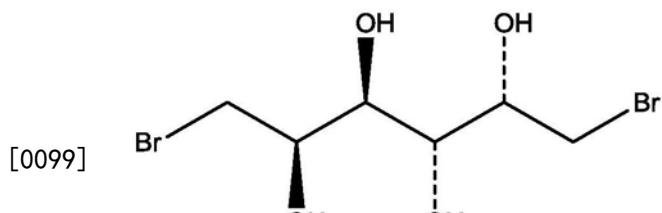


(II)

[0097] 同时,在本发明的范围内的有二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物,例如作为乙酰基的一部分的一个或两个甲基被C₂-C₆低级烷基取代,连接到环氧环上的一个或两个氢被低级烷基取代,或者连接到具有乙酰基的相同碳上的甲基被低级烷基取代或通过例如卤素基团取代氢而被例如卤素基团取代。

[0098] 所述二溴卫矛醇的结构如下式(III)所示。二溴卫矛醇可以通过在升高的温度下使卫矛醇与氢溴酸反应,然后使二溴卫矛醇结晶来制备。二溴卫矛醇的一些性质在N.E.Mischler等人,“Dibromoducitol,”Cancer Treat,Rev.6:191-204(1979)中被描述,通过引用并入本文。特别地,二溴卫矛醇作为α,ω-二溴化己糖醇,二溴卫矛醇具有许多类似药物如二溴甘露糖醇和甘露醇马里兰(mannitol myleran)的生物化学和生物学性质。在体内发生二溴卫矛醇向二环氧二脱水半乳糖醇的活化,二脱水半乳糖醇可作为药物的主要活性形式;这意味着二溴半乳糖醇具有许多前药的性质。通过口服途径吸收二溴卫矛醇是快速并且相当完全的。二溴卫矛醇对黑素瘤、乳腺淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)、

结肠直肠癌、急性淋巴细胞白血病中具有活性，并且已经显示能够降低中枢神经系统白血病、非小细胞肺癌、子宫颈癌、膀胱癌和转移性血管外皮细胞瘤的发生率。



(III)

[0100] 同时，在本发明的范围内的有二溴卫矛醇的衍生物，例如一个或多个羟基的氢被低级烷基取代，或一个或两个溴基被另一个卤素基团例如氯、氟或碘取代。

[0101] 一般来说，对于例如作为二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物的结构的一部分的饱和碳原子上的任选取代基，可以使用以下取代基： C_6-C_{10} 芳基、包含1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、环烷基、F、氨基(NR^1R^2)、硝基、-SR、-S(0)R、-S(0₂)R、-S(0₂)NR¹R²和-CONR¹R²，其可以任选被取代。在下文将提供对潜在的任选取代基的进一步描述。

[0102] 在本发明范围内的如上所述的任选取代基基本上不影响衍生物的活性或衍生物的稳定性，特别是衍生物在水溶液中的稳定性。下面提供了可用作任选取代基的许多常见基团的定义；然而，只要满足任选取代基的化学和药理学要求，从这些定义中省略任何基团不能被认为是指这样的基团不能用作任选取代基。

[0103] 本文所用的术语“烷基”是指可任选被取代的1至12个碳原子的非支链、支链或环状饱和烃基残基或其组合；当未取代时，烷基残基仅含有C和H。通常，非支链或支链饱和烃基残基有1至6个碳原子，在本文中称为“低级烷基”。当烷基残基是环状的和包括环时，应理解烃基残基包括至少三个碳原子，其是形成环的最小数目。如本文所用，术语“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的非支链、支链或环状烃基残基。如本文所用，术语“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的非支链、支链或环状烃基残基；所述残基还可以包括一个或多个双键。关于“烯基”或“炔基”的使用，多个双键的存在不能产生芳环。如本文所用，术语“羟基烷基”、“羟基烯基”和“羟基炔基”分别是指包括一个或多个羟基作为取代基的烷基、烯基或炔基；如下所述，可以任选地包括其它取代基。本文所用的术语“芳基”是指具有公知的芳香特性的单环或稠合双环部分；实例包括苯基和萘基，其可以任选被取代。如本文所用，术语“羟基芳基”是指包括一个或多个羟基作为取代基的芳基；如下文进一步详述，可任选地包括其它取代基。如本文所用，术语“杂芳基”是指具有芳香特性并且包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的单环或稠合的双环体系。包含的杂原子允许5元环以及6元环具有芳香性。典型的杂芳族系统包括单环 C_5-C_6 杂芳族基团，例如吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡唑基，噻唑基，恶唑基，三唑基，三嗪基，四唑基，四嗪基和咪唑基，以及将这些单环杂芳基中的一个与苯环或与任何杂芳族单环基团稠合以形成 C_8-C_{10} 双环基团的稠合的双环部分，例如吲哚基，苯并咪唑基，吲唑基，苯并三唑基，异喹啉基，喹啉基，苯并噻唑基，苯并呋喃基，吡唑基吡啶基，喹唑啉基，喹喔啉基，噌啉基和本领域已知的其它环系统。根据整

个环系统的离域电子分布具有芳香性的特征的任何单环或稠环双环系统均包括在该定义中。该定义还包括双环基团，其中至少直接连接到分子其余部分的环具有芳香性的特征，包括具有芳香性特征的离域电子分布。通常，环系统含有5至12个环原子和最多4个杂原子，其中杂原子选自N、O和S。通常，单环杂芳基含有5至6个环成员和最多3个选自N、O和S的杂原子；通常，双环杂芳基含有8至10个环成员和最多4个选自N、O和S的杂原子。杂芳基环结构中的杂原子的数目和位置根据公知的芳香性和稳定性的限制，其中稳定性要求杂芳族基团足够稳定以在生理温度下暴露于水而不会快速降解。如本文所用，术语“羟基杂芳基”是指包括一个或多个羟基作为取代基的杂芳基；如下文进一步详述，可任选地包括其它取代基。本文所用的术语“卤代芳基”和“卤代杂芳基”是指被至少一个卤素基团取代的芳基和杂芳基，其中“卤素”是指选自由氟、氯、溴和碘组成的组，通常，卤素选自氯、溴和碘组成的组；如下所述，可以任选地包括其它取代基。本文所用的术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代炔基”分别是指被至少一个卤素基团取代的烷基、烯基和炔基，其中“卤素”是指选自由氟、氯、溴和碘组成的组，通常，卤素选自氯、溴和碘组成的组；如下所述，可以任选地包括其它取代基。

[0104] 本文所用的术语“任选取代的”表示被称为任选取代的特定基团可以不具有非氢取代基，或者所述特定基团可以具有一个或多个与得到的分子的化学和药理学活性一致的非氢取代基。如果没有另外说明，可以存在的这种取代基的总数等于在所述基团的未取代形式上存在的氢原子的总数；可以存在少于这些取代基的最大数目。当任选的取代基通过双键（例如羰基氧（C=O））连接时，基团在与任选的取代基连接的碳原子上占据两个可用的化合价，因此取代基的总数可以是根据可用的化合价的数量减少。如本文所用，术语“取代的”，无论是否用作“任选取代的”或其它的部分，当用于修饰特定基团、部分或自由基时，是指一个或多个氢原子各自独立地被相同或不同的取代基取代。

[0105] 适用于取代特定基团、结构部分或基团中的饱和碳原子的取代基团包含，但不限于，-Z^a、=O、-0Z^b、-SZ^b、=S⁻、-NZ^cZ^c、=NZ^b、=N-0Z^b、三卤甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)₂Z^b、-S(O)₂NZ^b、-S(O₂)O⁻、-S(O₂)OZ^b、-OS(O₂)OZ^b、-OS(O₂)O⁻、-OS(O₂)OZ^b、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OZ^b)(O⁻)、-P(O)(OZ^b)(OZ^b)、-C(O)Z^b、-C(S)Z^b、-C(NZ^b)Z^b、-C(O)O⁻、-C(O)OZ^b、-C(S)OZ^b、-C(O)NZ^cZ^c、-C(NZ^b)NZ^cZ^c、-OC(O)Z^b、-OC(S)Z^b、-OC(O)O⁻、-OC(O)OZ^b、-OC(S)OZ^b、-NZ^bC(O)Z^b、-NZ^bC(S)Z^b、-NZ^bC(O)O⁻、-NZ^bC(O)OZ^b、-NZ^bC(S)OZ^b、-NZ^bC(O)NZ^cZ^c、-NZ^bC(NZ^b)Z^b、-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c，其中Z^a选自烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基及杂芳基烷基所组成的组；各Z^b独立为氢或Z^a；及各Z^c独立为Z^b或，替代地，两个Z^c可和与键合它们的氮原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂烷基环结构，所述杂烷基环结构可任选包含1至4个选自N、O及S所组成组的相同或不同杂原子。作为具体实例，-NZ^cZ^c应该包含-NH₂、-NH-烷基、-N-吡咯啶基及-N-吗啉基，但是不限于这些具体替代物且包含其它所属领域熟知的替代物。同样地，如另一个具体实例，经取代的烷基应该包含-亚烷基-O-烷基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-环杂芳基、-亚烷基-C(O)OZ^b、-亚烷基-C(O)NZ^bZ^b及-CH₂-CH₂-C(O)-CH₃，但是不限于这些具体替代物且包含其它所属领域熟知的替代物。一种或多种取代基和它们键合的原子一起可形成环状环，包含，但不限于，环烷基及环杂烷基。

[0106] 同样地，适用于取代特定基团、结构部分或基团中的不饱和碳原子的取代基团包括，但不限于，-Z^a、卤基、-0⁻、-0Z^b、-SZ^b、-S⁻、-NZ^cZ^c、三卤甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-

NO_2 、 $-\text{N}_3^-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{O}^-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{O}^-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OZ}^{\text{b}})$
 (O^-) 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OZ}^{\text{b}})(\text{OZ}^{\text{b}})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{S})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{Z}^{\text{b}}$ 及 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$, 其中 Z^{a} 、 Z^{b} 及 Z^{c} 如上文定义。

[0107] 同样地,适用于取代杂烷基及环杂烷基中的氮原子的取代基团包含,但不限于, $-\text{Z}^{\text{a}}$ 、卤基、 $-\text{O}^-$ 、 $-\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{S}^-$ 、 $-\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、三卤甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{O}^-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{O}^-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OZ}^{\text{b}})(\text{O}^-)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OZ}^{\text{b}})(\text{OZ}^{\text{b}})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{S})\text{Z}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{S})\text{OZ}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$ 、 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{Z}^{\text{b}}$ 及 $-\text{NZ}^{\text{b}}\text{C}(\text{NZ}^{\text{b}})\text{NZ}^{\text{c}}\text{Z}^{\text{c}}$,其中 Z^{a} 、 Z^{b} 及 Z^{c} 如上文定义。

[0108] 本文中说明的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键且因此可以立体异构体的形态存在,如双键异构体(即,几何异构体如E与Z)、对映异构体或非对映异构体。除非具体地限制本发明为特定立体异构体,否则本发明包含分离的各立体异构形式(如对映异构上纯的异构体、E与Z异构体及其它立体异构体的替代物)以及有不同程度的手性纯度或E与Z的百分比的立体异构体混合物,包含消旋混合物、非对映异构体的混合物及E与Z异构体的混合物。据此,本文中描述的化学结构包含所说明的化合物的所有可能的对映异构体及立体异构体,包含立体异构上纯的形式(如,几何上纯的、对映异构上纯的或非对映异构上纯的)及对映异构及立体异构混合物。可使用熟练技术人员习知的分离技术或手性合成技术将对映异构及立体异构混合物解析成彼等的组分对映异构体或立体异构体。本发明包含分离的各立体异构形式以及不同程度手性纯度的立体异构体混合物,包含消旋混合物。亦包含各种非对映异构体。可能有其它结构出现以描述特定的异构体,但只是为方便起见,并非意图限制本发明于所描述的异构体。当化学名称未具体说明化合物的异构体形式时,其表明为该化合物的任何一种可能的异构体形式或这些异构体形式的混合物。

[0109] 化合物亦可以数种互变异构形式存在,本文中对一个互变异构体的描述只是为方便起见,亦应了解其包含所示形式的其它互变异构体。据此,本文中描述的化学结构包含所述化合物的所有可能的互变异构形式。术语“互变异构体”如本文所使用意指很容易从一种变成另一种的异构体以使彼等能平衡地一起存在;取决于稳定性的考虑,该平衡可强力地有利于互变异构体的一种。例如,酮及烯醇为一种化合物的两种互变异构形式。

[0110] 如本文所使用,术语“溶剂合物”意指经由溶剂合作用(溶剂分子与溶质的分子或离子的组合)而形成的化合物,或由溶质离子或分子(即,本发明化合物)与一种或多种溶剂分子所组成的聚合体的。当水为溶剂时,相应的溶剂合物为“水合物”。水合物的实例包含,但不限于,半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、六水合物及其它含水种类。所属领域的普通技术人员应了解本化合物药学上可接受的盐,及/或前药亦可以溶剂合物形式存在。通常经由本化合物制备的一部分或经由本发明无水化合物的自然吸水的水合作用而形成溶剂合物。

[0111] 如本文所使用,术语“酯”意指本化合物的分子中的任何-COOH官能团经-COOR官能团置换的任何酯,其中酯的R部分为形成稳定的酯部分的任何含碳基团,包含但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基及它们经取代的衍生物。本化合物的可水解酯类为其羧基以可水解酯基形式存在的化合物。即,这些酯类为

药学上可接受及可在体内水解成相应的羧酸。

[0112] 除上述取代基外,烷基、烯基及炔基可替代地或另外地经C₁-C₈酰基、C₂-C₈杂酰基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈杂环基或C₅-C₁₀杂芳基取代,其各可视需要经取代。而且,另外,当两个能形成具有5至8个环成员的环的基团存在于相同或邻接的原子时,该两基团可视需要与彼等所连接的取代基中的原子一起形成如此的环。

[0113] “杂烷基”、“杂烯基”及“杂炔基”等与相应的烃基(烷基、烯基及炔基)同样地定义,但术语“杂”意指在主链残基内含有1至3个O、S或N杂原子或其组合的基团;因此相应的烷基、烯基或炔基的至少一个碳原子经特定杂原子的一者置换而分别地形成杂烷基、杂烯基或杂炔基。为了化学稳定性,亦应了解,除非另外说明,否则除了氧代基存在于N或S上如在硝基或磺酰基中的情况外,此种基团不含超过两个的相邻杂原子。

[0114] 虽然“烷基”如本文所使用包含环烷基及环烷基烷基,术语“环烷基”可使用于本文中用于说明经由环碳原子连接的碳环非芳香基团,及“环烷基烷基”可使用于说明经由烷基连接符连接到分子的碳环非芳香基团。

[0115] 类似地,“杂环基”可用于说明含有至少一个杂原子(通常选自N、O及S)作为环成员且经由环原子连接到分子的非芳香环基,所述环原子可为C(碳连接)或N(氮连接);及“杂环基烷基”可用于说明经由连接符连接于另一个分子的此种基团。杂环基可为完全饱和或部分饱和,但非芳香族。适合于环烷基、环烷基烷基、杂环基及杂环基烷基的大小及取代基与上述用于烷基者相同。杂环基通常含有1、2或3个选自N、O及S的杂原子作为环成员;而N或S可经杂环系中常见的这些原子的基团取代。如本文所使用,这些术语亦包含含有一个或两个双键的环,只要连接的环非为芳香族。经取代的环烷基及杂环基亦包含与芳香环或杂芳香环稠合的环烷基或杂环状环,但基团的连接点为环烷基或杂环基环而不是芳香/杂芳香环。

[0116] 如本文所使用、“酰基”包括连接于羰基碳原子的两个可用原子价位置之一的烷基、烯基、炔基、芳基或芳基烷基的基团,及杂酰基意指相应基团其中至少一个除羰基碳以外的碳原子经选自N、O及S的杂原子所置换。

[0117] 酰基及杂酰基经由羰基碳原子的开放原子价而与彼等所连接的任何基团或分子键结。通常,彼等为C₁-C₈酰基,包含甲酰基、乙酰基、三甲基乙酰基及苯甲酰基,及C₂-C₈杂酰基,包含甲氧乙酰基、乙氧羰基及4-吡啶甲酰基。

[0118] 类似地,“芳基烷基”及“杂芳基烷基”意指经由连接基团如亚烷基而与彼等的连接点键结的芳香及杂芳香环系,连接基团包含经取代或未经取代、饱和或不饱和、环状或非环状的连接符。通常连接符为C₁-C₈烷基。该等连接符亦可包含羰基,如此使得彼等能提供作为酰基或杂酰基部分的取代基。芳基烷基或杂芳基烷基基团中的芳基或杂芳基环可经上述用于芳基的相同取代基取代。优选芳基烷基包含视需要经以上定义用于芳基的基团取代的苯基及未经取代或经一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基取代的C₁-C₄亚烷基,其中烷基或杂烷基可视需要环化而形成环诸如环丙烷、二氧杂环戊烷或氧杂环戊烷。同样地,杂芳基烷基优选包含视需要经上述通常用为芳基的取代基的基团取代的C₅-C₆单环杂芳基及未经取代或经一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基取代的C₁-C₄亚烷基,或包含视需要经取代的苯环或C₅-C₆单环杂芳基及未经取代或经一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基取代的C₁-C₄杂亚烷基,其中烷基或杂烷基可视需要环化而形成环诸如环丙烷、二氧杂环戊烷或氧杂环戊烷。

[0119] 在说明芳基烷基或杂芳基烷基为视需要经取代的情况,取代基可在基团的烷基或杂烷基部分或在芳基或杂芳基部分。视需要存在于烷基或杂烷基部分的取代基与上述一般用于烷基者相同;视需要存在于芳基或杂芳基部分的取代基与上述一般用于芳基者相同。

[0120] “芳基烷基”基团如本文所使用如果未经取代则为烃基,由环中及亚烷基或类似的连接符的碳原子的总数所描述。如此苯甲基为C7-芳基烷基,及苯乙基为C8-芳基烷基。

[0121] “杂芳基烷基”如上述意指包括经由连接基团而附着的芳基的部分,与“芳基烷基”不同的是芳基部分的至少一个环原子或连接基团中的一个原子为选自N、O及S的杂原子。本文中根据环中及结合的连接符的总原子数而描述杂芳基烷基,彼等包含经由杂烷基连接符连接的芳基;经由诸如亚烷基的烃基连接符连接的杂芳基;及经由杂烷基连接符连接的杂芳基。如此,例如,C7-杂芳基烷基将包含吡啶基甲基、苯氧基及N-吡咯基甲氧基。

[0122] “亚烷基”如本文所使用意指二价烃基;因为是二价,所以可一起连接其它两个基团。通常其意指 $-\text{CH}_2\text{n}-$,其中n为1至8,且优选n为1至4,虽然其中指明,亚烷基亦可经其它基团取代,且可为其它长度,且开放原子价不需要在链的两端。

[0123] 一般而言,包含于取代基的任何烷基、烯基、炔基、酰基或芳基或芳基烷基可本身视需要经另外的取代基取代。如果取代基没有其它说明,则这些取代基的性质与原来的取代基本身所叙述者相似。

[0124] “胺基”如本文所使用意指 $-\text{NH}_2$,但在描述胺基为“经取代”或“视需要经取代”的情况,该术语包含NR' R”,其中各R' 及R”独立为H,或为烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基,且各烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基视需要经本文中所述适合于相应基团的取代基取代;R' 及R”基团与彼等所附着的氮原子可视需要形成3-至8-元环,该环可为饱和、不饱和或芳香性及含有1至3个独立选自N、O及S的杂原子做为环成员,及其视需要经说明为适合于烷基的取代基取代,或,如果NR' R”为芳香基团,其视需要经通常说明用于杂芳基的取代基取代。

[0125] 如本文所使用,术语“碳环”、“碳环基”或“碳环状”意指环中只含有碳原子的环状环,而术语“杂环”或“杂环状”意指包括杂原子的环。碳环基可完全饱和或部分饱和,但不为芳香性。例如,碳环基包含环烷基。碳环状及杂环状结构包含具有单环状、双环状或多环系的化合物;该等系可混合芳香、杂环状及碳环状环。根据附着于所述化合物的其余部分的环而描述混合环系。

[0126] 如本文所使用,术语“杂原子”意指非碳或氢的任何原子,诸如氮、氧或硫。当杂原子为链或环的主链或骨架的一部分时,杂原子必须至少为二价,及通常选自N、O、P及S。

[0127] 如本文所使用,术语“烷酰基”意指共价连接羰基(C=O)的烷基。术语“低级烷酰基”意指烷酰基的烷基部分为C₁-C₆的烷酰基。烷酰基的烷基部分如上述可视需要经取代。术语“烷基羰基”可替代地使用。同样地,术语“烯基羰基”及“炔基羰基”分别意指连接羰基的烯基或炔基。

[0128] 如本文所使用,术语“烷氧基”意指共价连接氧原子的烷基;该烷基可视为置换羟基的氢。术语“低级烷氧基”意指烷氧基的烷基部分为C₁-C₆的烷氧基。烷氧基的烷基部分如上述可视需要经取代。如本文所使用,术语“卤基烷氧基”意指其中烷基部分经一个或多个卤基取代的烷氧基。

[0129] 如本文所使用,术语“磺基”意指磺酸(-SO₃H)取代基。

[0130] 如本文所使用,术语“胺磺酰基”意指结构为-S(0₂)NH₂的取代基,其中基团NH₂部分的氮如上述可视需要经取代。

[0131] 如本文所使用,术语“羧基”意指结构为-C(0₂)H的基团。

[0132] 如本文所使用,术语“胺甲酰基”意指结构为-C(0₂)NH₂的基团,其中基团NH₂部分的氮如上述可视需要经取代。

[0133] 如本文所使用,术语“单烷基氨基烷基”及“二烷基氨基烷基”意指结构为-Alk₁-NH-Alk₂及-Alk₁-N(Alk₂)(Alk₃)的基团,其中Alk₁、Alk₂及Alk₃意指如上述的烷基。

[0134] 如本文所使用,术语“烷基磺酰基”意指结构为-S(0)₂-Alk的基团,其中Alk意指如上述的烷基。术语“烯基磺酰基”及“炔基磺酰基”类似地意指分别共价结合烯基及炔基的磺酰基。术语“芳基磺酰基”意指结构为-S(0)₂-Ar的基团,其中Ar意指如上述的芳基。术语“芳氧基烷基磺酰基”意指结构为-S(0)₂-Alk-O-Ar的基团,其中Alk为如上述的烷基及Ar为如上述的芳基。术语“芳基烷基磺酰基”意指结构为-S(0)₂-AlkAr的基团,其中Alk为如上述的烷基及Ar为如上述的芳基。

[0135] 如本文所使用,术语“烷氧基羰基”意指包含烷基的酯取代基,其中羰基碳为连接分子的附着点。实例为乙氧羰基,其为CH₃CH₂OC(0)-。同样地,术语“烯氧基羰基”、“炔氧基羰基”及“环烷基羰基”同样地意指分别包含烯基、炔基或环烷基的酯取代基。同样地,术语“芳氧基羰基”意指包含芳基的酯取代基,其中羰基碳为分子的附着点。同样地,术语“芳氧基烷基羰基”意指包含烷基的酯取代基,其中烷基本身经芳氧基取代。

[0136] 其它取代基的组合为所属领域所熟知并说明于,例如,Jung等人的美国专利US8,344,162中,经由引用将其并入本文中。例如,术语“硫羰基”及包含“硫羰基”的取代基的组合包含羰基,其中双键硫置换基团中的正常双键氧。术语“亚烷基”及相似的专门用语,如说明,意指从单一碳原子移除两个氢原子而使得基团以双键键结于结构的其余部分的烷基、烯基、炔基或环烷基。

[0137] 对于下面描述的与取代的己糖醇衍生物的治疗应用的改进有关的方面,通常情况下,除非另有规定,所述取代的己糖醇衍生物选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物组成的组。优选地,所述取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇,除非另有说明。在一些情况下,优选二脱水半乳糖醇的衍生物,例如化合物的类似物或前药,如下所述。

[0138] 本发明的一个方面涉及通过改变施用化合物的时间、使用剂量调节剂从而控制化合物的代谢速率、正常组织保护剂和其他改变,对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途进行改进。一般实例包含:输注方案的变动(如,静脉团注相对于连续输注)、使用淋巴激素(如,G-CSF、GM-CSF、EPO)以增加改善的免疫反应的白血球计数或预防由骨髓抑制剂造成的贫血,或使用解救剂诸如用于5-FU的亚叶酸(leucovorin)或用于顺铂(cisplatin)治疗的硫代硫酸盐。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包含:连续静脉内输液数小时至数天;每两周给药;大于5mg/m²/天的剂量;依患者耐受度从1mg/m²/天的逐步剂量递增;小于1mg/m²的剂量超过14天;使用咖啡因调变代谢;使用异烟肼调变代谢;经由输注从5mg/m²/天递增的单一剂量及多剂量给药;低于30mg/m²的口服剂量或高于130mg/m²的口服剂量;口服剂量达40mg/m²持续3天,然后18至21天的最低点/恢复期;较低浓度的延长期间用药(如,21天);

较高浓度的用药；最低点/恢复期长于21天的用药；使用取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇作为单一细胞毒性剂，通常以 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ ，持续5天，每月重复；剂量为 $3\text{mg}/\text{kg}$ ；在联合治疗中使用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇，通常为 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ ，持续5天；或在成人患者中以 $40\text{mg}/\text{天}$ 给药，持续5天，每两周重复。

[0139] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过改变施用化合物的途径来进行。一般实例包括：改变从口服到静脉内施用的途径，反之亦然；或使用专门的途径例如皮下、肌内、动脉内、腹膜内、病变内、淋巴内、肿瘤内、鞘内、囊内、颅内。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：局部给药；口服；缓释口服；鞘内施用；动脉内给药；连续输注；间歇输液；静脉内给药；或通过较长输注施用；或通过IV推进施用。

[0140] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过改变给药方案来进行。一般实例包括：每日施用，每两周施用或每周施用。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：每日给药；每周给药；每周给药持续三周；双周给药；每周两次给药，持续三周，停药1-2周；间歇性加强剂量给药；或每日施用持续一周持续多周。

[0141] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过改变所述化合物的施用时诊断/进展中的疾病阶段来进行。一般实例包括：将化疗用于不可切除的局部疾病，预防性使用以预防转移性扩散或抑制疾病进展或转化为更恶性阶段。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括：在NSCLC或卵巢癌的适当疾病阶段中使用；将取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇与血管生成抑制剂例如阿瓦斯丁（一种VEGF抑制剂）一起使用以预防或限制转移扩散；使用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于新诊断的疾病；使用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于复发性疾病；或使用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于抗性或难治性疾病。

[0142] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过改变最佳耐受或受益于所述化合物的使用的患者的类型来进行。一般实例包括：对老年患者使用儿科剂量，对肥胖患者改变剂量；利用可以独特地利用所述化合物特征的共病病症如糖尿病、肝硬化或其它病症。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：患有以高水平的代谢酶为特征的疾病状况的患者，所述代谢酶选自组蛋白脱乙酰酶和鸟氨酸脱羧酶；对选自血小板减少症和中性粒细胞减少症的病症具有低或高易感性的患者；不耐受GI毒性的患者；以选自c-Jun、GPCR、信号转导蛋白、VEGF、前列腺特异性基因和蛋白激酶组成的组中的基因的过表达或表达不足为特征的患者；前列腺特异性基因和蛋白激酶；以EGFR突变为特征的患者，包括但不限于EGFR变体III；给予基于铂的药物作为联合治疗的患者；没有EGFR突变且因此不太可能对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)反应的患者；已经变得抗TKI治疗的患者；具有BIM共缺失突变并因此不太可能响应TKI治疗的患者；已经变得耐受基于铂的药物治疗的患者；或具有脑转移的患者。

[0143] 本发明的另一方面涉及取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过更精确地鉴定患者耐受和代谢能力以利用与患者的特定

表型相关的所述化合物的作用进行。一般实例包括：使用诊断工具和试剂盒以更好地表征患者处理/代谢化疗剂的能力或患者对由潜在的特异性细胞、代谢或器官系统表型引起的毒性的易感性。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括：使用诊断工具、诊断技术、诊断试剂盒或诊断试验来确认患者的特定表型；使用用于测量选自组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、jun基因产物的蛋白质和蛋白激酶组成的组中的标记物的方法；替代化合物测试；或用于酶促状态的低剂量预测试。

[0144] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过更精确地鉴定患者耐受和代谢能力以利用与患者的具体基因型相关的所述化合物的作用进行。一般实例包括：可以摄取和分析的肿瘤或正常组织（例如神经胶质细胞或中枢神经系统的其他细胞）的活检样品，以特异地定制或监测特定药物对基因靶标的作用；独特的肿瘤基因表达模式的研究；或SNP's（单核苷酸多态性）的分析，以增强功效或避免特定的药物敏感性正常组织毒性。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：诊断工具、技术、试剂盒和试验以确认患者的具体基因型；基因/蛋白表达芯片和分析；单核苷酸多态性(SNP's)评估；组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、GPCR's、蛋白激酶、端粒酶或jun的SNP's；代谢酶和代谢物的鉴定和测定；PDGFRA基因的突变的测定；IDH1基因的突变的测定；NF1基因突变的测定；EGFR基因的拷贝数的测定；MGMT基因启动子甲基化状态的测定；用于以MGMT基因的未甲基化启动子区为特征的疾病；用于以MGMT基因的甲基化启动子区为特征的疾病；用于以MGMT的高表达为特征的疾病；用于以MGMT的低表达为特征的疾病；或用于以EML4-ALK易位为特征的疾病。

[0145] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过在使用化疗剂之前或之后为患者特殊制备来进行。一般实例包括：诱导或抑制代谢酶，对敏感的正常组织或器官系统的特异性保护。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：使用秋水仙碱或类似物；使用利尿剂如丙磺舒；使用尿酸排泄剂；使用尿酸酶；非口服使用烟酰胺；使用缓释形式的烟酰胺；使用聚(ADP核糖)聚合酶的抑制剂；使用咖啡因；使用亚叶酸解救；使用感染控制；使用抗高血压药。

[0146] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过使用另外的药物或程序来预防或减少潜在的副作用或毒性来进行。一般实例包括：止吐药、抗恶心药、血液支持剂以限制或预防中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、维生素、抗抑郁药的使用，性功能障碍治疗和其他支持性技术。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：使用秋水仙碱或类似物；使用利尿剂如丙磺舒；使用尿酸排泄；使用尿酸酶；非口服使用烟酰胺；使用缓释形式的烟酰胺；使用聚ADP-核糖聚合酶的抑制剂；使用咖啡因；亚叶酸解救；使用持续释放别嘌呤醇；非口服使用别嘌呤醇；使用骨髓移植；使用血细胞刺激剂；使用血液或血小板灌注；使用非格司亭、G-CSF或GM-CSF；使用疼痛管理技术；使用消炎药；使用流体；使用皮质类固醇；使用胰岛素控制药物；使用解热药；使用抗恶心治疗；使用抗腹泻治疗；使用N-乙酰半胱氨酸；或使用抗组胺药。

[0147] 本发明的另一方面涉及取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过使用在给药后监测药物水平来努力使患者的药物血浆水

平最大化、监测有毒代谢物的产生、监测可能在药物-药物相互作用方面有益或有害的辅助药物来进行。一般实例包括：监测药物血浆蛋白结合，以及监测其他药代动力学或药效学变量。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：药物血浆水平的多重测定；或血液或尿液中代谢物的多重测定。

[0148] 本发明的另一方面涉及取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，其通过开发独特的药物组合来进行，所述独特的药物组合可以提供超过累加或协同改善的功效或副作用管理。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：与拓扑异构酶抑制剂一起使用；与伪核苷一起使用；与伪核苷酸一起使用；与胸苷酸合成酶抑制剂一起使用；与信号转导抑制剂一起使用；与顺铂、奥沙利铂或其他铂类似物一起使用；与烷基化剂例如亚硝基脲(BCNU,Gliadel晶片(Gliadel wafer),CCNU,尼莫司汀(ACNU),苯达莫司汀(Treanda))一起使用；与DAG(TMZ,BCNU,CCNU和其他烷基化试剂均破坏鸟嘌呤的⁰⁶处的DNA,而DAG在^N⁷处交联)损伤DNA的不同位置损伤DNA的烷基化试剂一起使用；与单官能烷基化剂一起使用；与双官能烷基化剂一起使用；与抗微管蛋白剂一起使用；与抗代谢物一起使用；与小檗碱一起使用；与芹菜素一起使用；与氨基阿糖苷(amonafide)一起使用；与秋水仙碱或类似物一起使用；与染料木素一起使用；与依托泊苷一起使用；与阿糖胞苷一起使用；与喜树碱一起使用；与长春花生物碱一起使用；与拓扑异构酶抑制剂一起使用；与5-氟尿嘧啶一起使用；与姜黄素一起使用；与NF-κB抑制剂一起使用；与迷迭香一起使用；与米托胍腙(mitoguazone)一起使用；与汉防己甲素(tetrandrine)一起使用；与替莫唑胺(TMZ)一起使用；与生物治疗一起使用，例如抗体如阿瓦斯丁(VEGF抑制剂)、利妥昔单抗、赫赛汀、爱必妥；与表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂一起使用；与酪氨酸激酶抑制剂一起使用；与聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂一起使用；或与癌症疫苗治疗剂一起使用。对于取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇与顺铂、奥沙利铂或其它含铂化疗剂的联合，超过累加或协同的能力是特别重要的。

[0149] 当根据本发明所述的方法用于治疗卵巢癌时，药物联合可以包括使用如上所述的取代的己糖醇衍生物以及具有抗卵巢肿瘤的抗肿瘤活性的另外的试剂。这些另外的试剂包括但不限于紫杉醇、多西他赛、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星(其可以聚乙二醇化脂质体形式使用)、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、selumetinib、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A。

[0150] 对NSCLC具有抗肿瘤活性的另外的试剂是本领域已知的。这些另外的试剂可以以治疗有效量与治疗有效量的如上所述的取代的己糖醇衍生物一起包括在根据本发明的药物组合中。可以使用这些另外的试剂中的一种或多种。这些另外的试剂可以与一种或多种如上所述的具有抗NSCLC活性的试剂一起用于包括取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或二乙酰二脱水半乳糖醇的药物组合中。总的来说，这些试剂在本文中称为“具有抗NSCLC活性的另外的第二试剂”。这些试剂包括以下：Nguyen等人的美国第8,841,277号专利公开了5-氮杂胞苷的使用。Boylan等人的美国第8,741,889号专利公开了γ-分泌酶抑制剂的使用。Chen等人的美国第8,575,191号专利公开了吡咯并喹啉基-吡咯-2,5-二酮化合物与EGFR抑制剂联合的使用。Alifano等人的美国第8,529,900号专利公开了神经降压素受体1(NTSR1)的神经降压素激活的抑制剂的使用。Narita等人的美国第5,795,870号专利公开了14-或15-元环大环内酯化合物如克拉霉素或红霉素B的使用。Johnson的美国第5,756,512

号专利公开了水溶性喜树碱类似物的使用。Elslager等人的美国第4,853,221号专利公开了5-甲基-6-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-甲基]-2,4-喹唑啉二胺(三甲曲沙)的使用。Nie等人的美国第8,987,461号专利公开了取代的吡唑基吡啶、吡唑基哒嗪和吡唑基嘧啶衍生物的使用。Arora等人的美国第8,987,412号专利公开了氢键替代大环肽的使用。Reddy等人的美国第8,987,281号专利公开了叶酸-长春花结合物的使用。Dotson等人的美国第8,987,280号专利公开了使用吡唑并嘧啶PIK3抑制剂,包括4-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;N-(3-(6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺酰胺;6-(1H-吲唑-4-基)-4-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;3-(6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苄腈;3-(6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基苯甲酰胺;6-(1H-吲唑-4-基)-4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;N-(3-(6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺;6-(1H-吲唑-4-基)-1-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;6-(1H-吲唑-4-基)-4-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;和6-(1H-吲唑-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)。Reddy等人的第8,987,267号专利公开了2-取代-8-烷基-7-氧化-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈的使用,包括8-环戊基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧化-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈;8-环己基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧化-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈;8-环戊基-2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)-7-氧化-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈;8-环戊基-7-氧化-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈;和8-环戊基-2-((4-吗啉代苯基)氨基)-7-氧化-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈。Chuckowree等人的美国第8,987,260号专利公开了2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶二甲磺酸盐的使用。Radetich等人的美国第8,987,257号专利公开了吗啉基嘌呤衍生物的使用,包括3-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯酚;2,6-二-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-8-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-9H-嘌呤;{2-氟-5-[6-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯基}-甲醇;2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-8-(1H-吲哚-4-基)-6-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-9H-嘌呤;5-[2,6-双-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-9H-嘌呤-8-基]-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮;{5-[2,6-双-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲氧基-苯基}-甲醇;8-(1H-吲哚-4-基)-2-吗啉-4-基-6-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-9H-嘌呤;2-甲氧基-5-[6-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯甲酸;{4-氯-3-[6-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯基}-甲醇;3-(2,6-二-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-苄胺;1-[3-[6-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯基]-乙醇;2,6-二吗啉-4-基-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-9H-嘌呤;8-(1H-吲哚-6-基)-2,6-双-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-9H-嘌呤;8-(1H-吲哚-4-基)-2,6-双-((R)-3-甲基-吗啉-4-基)-9H-嘌呤;1-[8-(1H-吲哚-4-基)-6-((S)-3-甲基-吗啉-

4-基)-9H-嘌呤-2-基]-哌啶-4-醇; {3-[2,6-双-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-9H-嘌呤-8-基]-5-甲氧基-苯基}-甲醇; 和8-(1H-吲哚-4-基)-2-((R)-3-甲基-吗啉-4-基)-6-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-嘌呤。Turchi等人的美国第8,980,955号专利公开了复制蛋白A的小分子抑制剂的使用,包括取代的卤代酯异构醇。Cong等人的美国第8,980,824号专利公开了作为抗有丝分裂剂的tubulysin的使用。Qian等人的美国第8,975,401号专利公开了含有锌结合部分的基于喹唑啉的EGFR抑制剂的使用。Ince等人的美国第8,975,265号专利公开了取代的咪唑并[1,2-a]嘧啶和取代的咪唑并[1,2-a]吡啶的使用。Currie等人的美国第8,975,260号专利公开了达嗪酮作为Btk激酶抑制剂的使用。Zaknoen等人的美国第8,975,248号专利公开了7-叔丁氧基亚氨基甲基喜树碱与紫杉醇、埃坡霉素B、顺铂、卡铂、{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺、依维莫司、伊马替尼或硼替佐米的联合使用。Maier等人的美国第8,969,401号专利公开了磺酰基吡咯作为HDAC抑制剂的使用,包括(E)-N-羟基-3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺; N-羟基-3-(1-苯基甲磺酰基-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺; (E)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺; (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺; (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺; (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺; (E)-N-羟基-3-(1-[4-((2-(1H-吲哚-2-基)-乙基)-甲基-氨基)-甲基]-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺; 和(E)-N-羟基-3-[1-(4-{[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-甲基}-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺。Furitsu等人的美国第8,969,379号专利公开了4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-氨基酰唑啉的使用。Huesca等人的美国第8,969,372号专利公开了2,4,5-三取代的芳基咪唑的使用。McAllister等人的美国第8,962,637号专利公开了具有作为双重c-SRC/JAK抑制剂的嘧啶和吡啶部分的芳族双环化合物的使用,包括N-(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)苯基氨基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺; N-(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-氧化-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺; 5-{6-[2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-2-甲酸环丙胺; N-{3-[2-(4-环丙基氨磺酰基-苯基氨基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺; N-(4-氯-3-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-氧化-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺; 4-三氟甲基-吡啶-2-甲酸{4-氯-3-[2-(4-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-酰胺; 4,4,4-三氟-3-甲基-N-[4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基氨基}-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-苯基]-丁酰胺; 和1-环戊基-3-(4-甲基-3-{2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-脲。Kuntz等人的美国第8,962,620号专利公开了取代的6,5-稠合双环杂芳基化合物用于防止异常的H3-K27组蛋白甲基化的使用,包括N-((4,6-二甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺; 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)-N-[(1,2-二氢-4,6-二甲基-2-氧化-3-吡啶基)甲基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡

唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;6-环丙基-N-((4,6-二甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;N-[(1,2-二氢-4,6-二甲基-2-氧化-3-吡啶基)甲基]-1,3,6-三甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;N-[(1,2-二氢-4,6-二甲基-2-氧化-3-吡啶基)甲基]-6-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;和6-环丙基-N-((4,6-二甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺。Ashwell等人的美国第8,962,619号专利公开了取代的咪唑并吡啶基-氨基吡啶化合物的使用。Perrior等人的美国第8,962,609号专利公开了嘧啶化合物作为蛋白激酶IKK ϵ 和/或TBK-1的抑制剂的使用,包括5-(2-苯基氨基-嘧啶-4-基)-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(吡啶-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(吡啶-2-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;2-吡咯烷-1-基-5-[2-(3-氟甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-苄腈;2-[4-(3-氰基-4-吡咯烷-1-基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-恶唑-5-甲酰胺;5-[2-(5-甲基-异恶唑-3-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;2-[4-(3-氰基-4-吡咯烷-1-基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-恶唑-4-甲酰胺;5-[4-(3-氰基-4-吡咯烷-1-基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酰胺;5-[2-(5-甲基-噻唑-2-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(4-甲基-噻唑-2-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;4-[4-(3-氰基-4-吡咯烷-1-基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-3-甲基-苯甲酰胺;5-[2-(3-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(3-甲基-异恶唑-5-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;5-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈;和5-[2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯烷-1-基-苄腈。Fernandez Rodriguez等人的美国第8,962,602号专利公开了与蟾戊二烯内酯相关的不饱和甾族内酯衍生物的使用。Huang等人的美国第8,961,970号专利公开了与MEK抑制剂6-(4-溴-2-氟苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基乙氧基)-酰胺和作为IGFR1抑制剂的抗体的联合使用。Chen等人的美国第8,952,151号专利公开了作为组蛋白脱甲基酶抑制剂的取代的酰氨基吡啶或酰胺哒嗪衍生物的使用。Hu等人的美国第8,951,993号专利公开了磷取代的芳基化合物作为ALK或c-Met激酶抑制剂的使用,包括3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基苯基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(二甲基膦酰基甲基)-4-哌啶基]吡啶-4-基]吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[1-(二甲基膦酰基甲基)吡啶-4-基]吡啶-2-胺;5-[4-[(双(二甲基膦酰基甲基)氨基)甲基]苯基]-3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[4-[(二甲基膦酰基甲基氨基)甲基]苯基]吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(5-二甲基磷酰基-3-吡啶基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[4-(二甲基磷酰基甲基)苯基]吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基-2-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基-1-萘基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基-2-氟-5-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基苯基)吡嗪-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-

5-(4-二甲基膦酰基-3-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基-2-氟-苯基)吡啶-2-胺;3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基膦酰基-3-氟-苯基)吡啶-2-胺;和3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[4-二甲基膦酰基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺。Lennox等人的美国第8,946,444号专利公开了四氢味唑作为VEGF合成抑制剂的使用。Ortega Munoz等人的美国第8,946,296号专利公开了取代的杂芳基-和芳基-环丙胺乙酰胺作为赖氨酸特异性脱甲基酶-1抑制剂的使用,包括2-((t)-2-(4-(4-氰基苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(3-氰基苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(4-(苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(3-氟苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(4-氯苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(3-氯苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(4-氯苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(3-溴苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-(3,5-二氟苄氧基)苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(4-苯乙氧基苯基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(3'--(三氟甲基)联苯-4-基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(3'-氯联苯-4-基)环丙基氨基)乙酰胺;2-((t)-2-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基)环丙基氨基)乙酰胺;(R)-2-((t)-2-(4-(3-氟苄氧基)苯基)环丙基氨基)丙酰胺;(S)-2-((t)-2-(4-(3-氟苄氧基)苯基)环丙基氨基)丙酰胺;(R)-2-((t)-2-(4-(4-氟苄氧基)苯基)环丙基氨基)丙酰胺;(S)-2-((t)-2-(4-(4-氟苄氧基)苯基)环丙基氨基)丙酰胺;和(R)-2-((t)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基氨基)丙酰胺。Magedov等人的美国第8,946,246号专利公开了刚性类似物的使用。Butterworth等人的美国第8,946,235号专利公开了2-(2,4,5-取代的-苯胺基)嘧啶化合物作为突变的EGFR抑制剂的使用。Crawford等人的美国第8,946,213号专利公开了烷基化哌嗪作为Btk抑制剂的使用,包括(S)-2-(5-氟-2-(羟甲基)-3-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡啶并[3,4-b]中氮茚-1(2H)-酮;(S)-5-[5-氟-2-(羟甲基)-3(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基]-8-硫杂-4,5-二氮杂三环[7.4.0.02,7]十三烷-[(9),2(7),3-三烯-6-酮;(2S)-10-[5-氟-2-(羟甲基)-3-[1-甲基-5-(5-[2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}氨基)-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基]苯基]-4,4-二甲基-1,10-二氮杂三环[6.4.0.02,6]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮;2-(3-(5-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡啶并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮;(S)-2-(3-(5-(5-(2-乙基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡啶并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮;(S)-2-(5-氟-2-(羟甲基)-3-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡啶并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮;(S)-2-(3-(5-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-3-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡啶并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮;(R)-2-(3-(5-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡啶并[1,2-c]吲哚-1(2H)-酮;和(R)-2-(3-(5-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-1-甲基-6-氧化-1,

6-二氢吡啶-3-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮。Zahn等人的美国第8,937,095号专利公开了双极光激酶/MEK抑制剂的使用,包括3-[3-[[4-(二甲氧基氨基甲基)苯胺基]-苯基亚甲基]-2-氧化-1H-吲哚-6-基]-N-乙基丙-2-炔酰胺。Blake等人的美国第2015/0087664号专利申请公开了喹唑啉作为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的用途,包括N-((4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)喹唑啉-7-甲酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(S)-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(S)-吡咯烷-2-基-甲基]-酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-酰胺;2-异丙基氨基-喹唑啉-7-羧酸[(S)-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(R)-吡咯烷-2-基-甲基]-酰胺;N-((4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)喹唑啉-7-甲酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(S)-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(R)-吡咯烷-2-基-甲基]-酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(R)-(3-氯-4-氟-苯基)-(R)-吡咯烷-3-基-甲基]-酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(S)-(3-氯-4-氟-苯基)-(S)-吡咯烷-3-基-甲基]-酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(S)-(3-氯-4-氟-苯基)-(R)-吡咯烷-3-基-甲基]-酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]酰胺;2-(四氢吡喃-4-基氨基)-喹唑啉-7-羧酸[(R)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]酰胺;和2-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-喹唑啉-7-羧酸。Chen等人的美国第2015/0087630号专利申请公开了二氮杂咔唑的用途。Ostrem等人的美国第2015/0087628号专利申请公开了K-Ras活性调节剂的用途,其包括Switch-2结合口袋部分和能够与K-Ras半胱氨酸残基或K-Ras天冬氨酸残基形成共价键的亲电化学部分。Popovici-Muller等人的美国第2015/0087600号专利申请公开了异柠檬酸脱氢酶1或异柠檬酸脱氢酶2的突变体的抑制剂的用途。Chen等人的美国第2015/0086551号专利申请公开了抑制HDAC途径的异羟肟酸衍生物的用途。Wang等人的美国第2015/0080392号专利申请公开了喹唑啉衍生物作为激酶抑制剂的用途,包括EGFR、VEGFR-2、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFR、c-src、lck、Zap70和fyn激酶,例如N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((4-羟基丁基)氨基)甲基-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((3-苯基丙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((正己基氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((乙基氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((N,N-二乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((2-丁烯基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((2-(1,3-二羟丙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((环己基甲基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-环己烯基)乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((3-氯环己基)甲基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((4-甲氧基丁基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;

基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((3-氯苄基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(4-硝基苯基)乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(4-羟基苯基)乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-羟基-5-氟苯基)乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-氯-5-氟苯基)乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-羟基-5-氟苯基)乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-羟基己基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺;和N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-(5-((双-(2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺。Dotson等人的美国第2015/0079081号专利申请公开了三环PI3K抑制剂的使用,例如1-[4-(3a,8-二甲基-7-吗啉-4-基-3,3a,8,8a-四氢-2H-1-氧杂-4,6,8--三氮杂-环戊二烯并[a]茚-5-基)-苯基]-3-乙基-脲;5-(6,6-二甲基-4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺;5-(6,6-二甲基-4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(6,6-二甲基-4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)-4-(三氟甲基)-2-胺;5-(4-吗啉代-8,9-二氢-7H-[1,3]恶嗪并[2,3-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(4-吗啉代-6,7,8,9-四氢吡啶并[2,1-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(4-吗啉代-6,7,8,9-四氢吡啶并[2,1-e]嘌呤-2-基)吡啶-2-胺;5-(4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;5-(4-吗啉代-7,8-二氢-6H-吡咯并[2,1-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;6,6-二甲基-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤;5-(6,6-二甲基-4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)吡啶-2-胺;5-(4-吗啉代-8,9-二氢螺[[1,3]恶嗪并[2,3-e]嘌呤-7,1'-环丙烷]-2-基)嘧啶-2-胺;5-(4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(4-吗啉代-8,9-二氢螺[[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-6,3'-氧杂环丁烷]-2-基)嘧啶-2-胺;5-(7,7-二甲基-4-吗啉代-8,9-二氢-7H-[1,3]恶嗪并[2,3-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(4-吗啉代-6-(三氟甲基)-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)吡啶-2-胺;和5-(6,6-(六氘代)二甲基-4-吗啉代-8,9-二氢-6H-[1,4]恶嗪并[3,4-e]嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺。Strongin等人的美国第2015/0073054号专利申请公开了弗林蛋白酶抑制剂和其它前蛋白转化酶的抑制剂的用途。Dagan等人的美国第2015/0073003号专利申请公开了鞘脂类似物的用途。Deng等人的美国第2015/065526号专利申请公开了Stat3抑制剂的使用,包括氯硝柳胺。Vakkalanka等人的美国第2015/0057309号专利申请公开了3,5-二取代-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和3,5-二取代的3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶化合物作为c-Met调节剂的使用,包括N-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-(3-(喹啉-7-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺;2-氯-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-7-基甲基)-3H-[三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺;2-氯-N-(2-羟基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-

基) 苯甲酰胺; 2-氯-N-(2-羟基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 苯甲酰胺盐酸盐; 2-氯-N-(2-羟基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 苯甲酰胺4-甲基苯磺酸盐; 2-氯-N-(2-羟基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 苯甲酰胺氢溴酸盐; 和钠(2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 苯甲酰基)(2-羟基乙氧基)酰胺。Reiser等人的美国第2015/0057295号专利申请公开了6-炔基吡啶衍生物作为SMAC模拟物的用途。Angibaud等人的美国第2015/0057293号专利申请公开了萘啶衍生物的用途。Reiser等人的美国第2015/0057286号专利申请公开了双酰胺基吡啶作为SMAC模拟物的使用。Bock等人的美国第2015/0051209号专利申请公开了具有咪唑并喹诺酮或咪唑并喹啉部分的MEK抑制剂的使用,包括1-((3S,4S)-4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-2-羟基乙酮; 1-((3R,4R)-4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-2-羟基乙酮; 8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-1-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹诺酮; 2-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)乙醇; 8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉酮; 8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5,c]喹诺酮; 1-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮; 1-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹诺酮); 8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-1-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹诺酮; 8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-1-(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹诺酮; 4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺酰胺; 4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)乙酮。Bencherif等人的美国第2015/0045386号专利申请公开了(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺的用途。Cha等人的美国第2015/0045324号专利申请公开了稠合嘧啶衍生物的使用,包括N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((4-(4-吗啉代苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((4-((二甲基氨基)甲基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((3-氟-4-(1-甲基哌嗪-4-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((4-(2-二甲基氨基)乙基)氨基)-3-氟苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺; N-(3-((2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)。

苯基)-丙烯酰胺;和N-((2-((4-氨基苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。Nacro等人的美国第2015/0038506号专利申请公开了咪唑并吡嗪、咪唑并吡啶、咪唑并哒嗪和咪唑并嘧啶化合物作为MNK1或MNK2抑制剂的用途。Nash等人的美国第2015/0038430号专利申请公开了结合MCL-1的拟肽大环化合物的用途。Woodhead等人的美国第2015/0031669号专利申请公开了苯并吡嗪作为FGFR激酶的抑制剂的使用。Allwein等人的美国第2015/0011561号专利申请公开了稠合双环2,4-二氨基吡啶衍生物作为双重ALK和FAK抑制剂的用途。Olhava等人的美国第2015/0011506号专利申请公开了含硼蛋白酶体抑制剂的使用,例如(1R)-1-(([(2,3-二氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(5-氯-2-氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(3,5-二氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2,5-二氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2-溴苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2-氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(4-氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(3-氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(3,4-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(3-氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2-氯-4-氟苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2,3-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2-氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;[(1R)-1-(([(2,4-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸;和[(1R)-1-(([(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸。Crawford等人的美国第2015/0011461号专利申请公开了杂芳基吡啶酮和氮杂-吡啶酮酰胺化合物作为Btk抑制剂的用途,包括N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]环丁烷甲酰胺;N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]环丙烷甲酰胺;2-环丙基-N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]乙酰胺;N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]-2-吗啉代-乙酰胺;N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]-2-甲基-环丙烷甲酰胺;和N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-氧代-1,2,6,8-四氢环戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羟甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基]丙酰胺。Barfacker等人的美国第2015/0005309

号专利申请公开了取代的咪唑并吡嗪作为PI3K/Akt抑制剂,包括2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇;1-[4-(6,8-二甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]-环丁胺;1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]-环丁胺;1-[4-(6-乙基-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]-环丁胺;2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸乙酯;2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺;2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-羧酸甲酯;和2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺。Maderna等人的美国第2014/0378466号专利申请公开了N-(芳基氨基)磺酰胺的衍生物作为MEK抑制剂的用途。Leung等人的美国第2014/0371254号专利申请公开了异喹啉生物碱包括血根碱的使用。Chadli等人的美国第2014/0371158号专利申请公开了白僵菌素及其类似物和衍生物作为Hsp90伴侣途径抑制剂的用途。Gavai等人的美国第2014/0357605号专利申请公开了双-(氟烷基)-1,4-苯并二氮杂酮化合物作为Notch受体抑制剂的用途,包括(2R,3S)-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-1-2H₃)甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-7-氯-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-8-甲氧基-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;(2R,3S)-N-((3S)-8-氟-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺;和(2R,3S)-N-((3S)-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺。Hendrickson等人的美国第2014/0357594号专利申请公开了抑制DNA甲基转移酶的含嘌呤基的杂芳基化合物的用途。Yang等人的美国第2014/0350096号专利申请公开了antrocin的使用。

[0151] 对卵巢癌具有抗肿瘤活性的另外的试剂是本领域已知的。这些另外的试剂可以以治疗有效量与治疗有效量的如上所述的取代的己糖醇衍生物一起包括在根据本发明的药物组合中。可以使用这些另外的试剂中的一种或多种。这些另外的试剂可以与一种或多种如上所述的具有抗卵巢癌活性的试剂一起用于包括取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或二乙酰二脱水半乳糖醇的药物组合中。总的来说,这些试剂在本文中称为“具有抗卵巢癌活性的另外的第二试剂”。这些试剂包括以下:Bhedi等人的美国第8,981,131号专利公开了三环化合物的使用例如(5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氢萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮盐酸盐;4-(((5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-2-氧代-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-十氢萘[1,2-b]呋喃-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸乙酯盐酸盐;(5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-3-((4-邻甲苯基哌嗪-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氢萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮盐酸盐;或(5aR,9bR)-3a-羟基-3-(((5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-2-氧代-2,3,3a,4,5,5a,7,8,9b-十氢萘并[1,

2-b]呋喃-3-基)甲基氨基)甲基)-5a,9-二甲基-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氢萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮盐酸盐)。Bongartz等人的美国第8,981,094号专利公开了作为DGAT抑制剂的哌啶/哌嗪衍生物,特别是DGAT1抑制剂的用途。LeHuerou等人的美国第8,981,085号专利公开了吡咯并嘧啶CHK1或CHK2抑制剂的用途。Balogu等人的美国第8,981,084号专利公开了恶二唑HDAC抑制剂的用途。Turchi等人的美国第8,980,955号专利公开了作为卤代酯异冰片衍生物的复制蛋白A的抑制剂的用途。Pauls等人的美国第8,980,934号专利公开了TTK蛋白激酶的吲哚抑制剂的用途。Schobert等人的美国第8,980,933号专利公开了考布他汀类似物的用途。Chen等人的美国第8,980,909号专利公开了喜树碱的HDAC抑制性衍生物的用途。Brown等人的美国第8,980,902号专利公开了哌嗪基苯甲酰胺PARP抑制剂的用途。Liu等人的美国第8,980,879号专利公开了BET溴结构域抑制剂的用途,包括5-(环丙基甲基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(2,4-二氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(环丙烷羰基)-11-甲基-8-((甲磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;3-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-4-基)丙酸甲酯;N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)乙磺酰胺;8-氟-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,6,11-四氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,6,11-四氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;8-氨基-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)苯磺酰胺;N-(4-(N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)氨基)乙酰胺。Mailliet等人的美国第8,980,875号专利公开了铂N-杂环卡宾衍生物的用途。Smith的美国第8,980,850号专利公开了NEDD8活化酶抑制剂的使用如((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-羟基环戊基)氨基磺酸甲酯或((1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-氯-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]-2-羟基环戊基)甲基氨基磺酸酯。Wang等人的美国第8,980,838号专利公开了WDR5/MLL1相互作用的环肽模拟物抑制剂的使用。Lowy等人的美国第8,980,268号专利公开了抗Ang-2抗体的使用。Kaneda等人的美国第8,980,257号专利公开了抗TGF α 抗体的使用。Hansen等人的美国第8,975,398号专利公开了NAMPT抑制剂的使用,如N-[4-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]苯基])-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-(4- {[1-(2-氯苯甲酰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-({1-[(2S)-2-甲基丁酰基]哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-(4- {[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-(4- {[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-({1-[二氟(苯基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-({1-

[(4,4-二氟环己基) 羰基] 味啶-4-基} 氧基) 苯基]-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- (4- {[1- (2-甲基-2-苯基丙酰基) 味啶-4-基] 氧基} 苯基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- (4- {[1- (1,3-噻唑-4-基羰基) 味啶-4-基] 氧基} 苯基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- [4- ({1- [(5-甲基噻吩-2-基) 羰基] 味啶-4-基] 氧基} 苟基]-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- {4- [(1- {[4- (三氟甲基) 苟基] 乙酰基} 味啶-4-基] 氧基} 苟基] 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- (4- {[1- (四氢呋喃-2-基羰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- [4- ({1- [3- (三氟甲基) 苟甲酰基] 味啶-4-基] 氧基} 苟基] 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- (4- {[1- (噻吩-3-基羰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- [4- ({1- [3- (三氟甲氧基) 苟甲酰基] 味啶-4-基] 氧基} 苟基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- (4- {[1- (3-甲基丁酰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 1- (哒嗪-3-基)-N- (4- {[1- (四氢呋喃-3-基羰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- [4- ({1- [(3-氟苯基) 乙酰基] 味啶-4-基] 氧基} 苟基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- (4- {[1- (2-氟苯甲酰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- (4- {[1- (2,4-二氟苯甲酰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; N- (4- {[1- (4-氟苯甲酰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺; 和N- (4- {[1- (3-氟苯甲酰基) 味啶-4-基] 氧基} 苟基)-1- (哒嗪-3-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺。Blein等人的美国专利8,975,376公开了抗 α_2 整联蛋白抗体的使用。Karp等人的美国专利No.8,975,287公开了1,2,4-恶二唑苯甲酸化合物的用途。Caldarelli等人的美国专利号8,975,267公开了使用三环吡咯衍生物如N- (2,6-二乙基苯基)-9- (甲氧基甲基)-2- {[2-甲氧基-4- (4-甲基味嗪-1-基) 苟基] 氨基}-8-甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, 2- [(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-N- (2,6-二乙基苯基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, N- (2,6-二乙基苯基)-2- ({2-甲氧基-4- [4- (吡咯烷-1-基) 味啶-1-基] 苟基} 氨基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, N- (-2,6-二乙基苯基)-2- ({4- [4- (二甲基氨基) 味啶-1-基] -2- 间-乙氧基苯基} 氨基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, N- (-2,6-二乙基苯基)-2- ({4- [4- (二甲基氨基) 味啶-1-基] -2- 间-乙氧基苯基} 氨基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, N- (2,6-二乙基苯基)-2- ({4- [4- (2-羟乙基) 味嗪-1-基] -2- 甲氧基苯基} 氨基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, 2- {[2-甲氧基-4- (4-甲基味嗪-1-基) 苟基] 氨基}-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺, 和2- [(4-溴-2-甲氧基苯基) 氨基]-N- (2,6-二乙基苯基)-9-甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h] 噻唑啉-7-甲酰胺。Bauer等人的美国第8,974,781号专利公开了抗P-钙粘蛋白抗体的使用。Abraham等人的美国第8,969,587号专利公开了BRAF激酶抑制剂如1- (3- (6,7-二甲氧基噻唑-4-基氧基) 苟基)-3- (5- (1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)) 异恶唑-3-基) 脲的使用。Maier等人的美国第8,969,401号专利公开了磺酰吡咯作为HDAC抑制剂的用途。Du等人的美国第8,969,396号专利公开了BRAF抑制剂的用途, 包括Hsp90抑制剂, 例如3- (2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4- (1-甲基-吲哚-5-基)-5-羟基-[1,2,4]三唑。Ribeiro Salvador等人的美国第8,969,395号专利公开了三萜类化合物衍生物的用途。Wilson等人的美国第8,969,381号专利公开了趋化因子CXCR4调节剂的使用如N¹⁻ ((S)-1,2,3,4-四氢异噻唑-3-

基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;N¹-((R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;N¹-((S)-4-苄基哌嗪-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;和N1-((R)-4-苄基哌嗪-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺。Furitsu等人的美国第8,969,379号专利公开了4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-氨甲酰喹啉的用途。Lai等人的美国第8,969,375号专利公开了CDK9激酶抑制剂的使用,如4-[1-(3-氟苄基)-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;1-(3-氟苄基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑;1-苄基-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吲哚-3-腈;1-(3-氟苄基)-6-{2-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-苯并咪唑;6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑;6-{2-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑;5-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;1-(3-氟苄基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吲哚-3-腈;4-[5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吲哚-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;6-{2-[1-(2,3-二羟基丙基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(3-氟苄基)-1H-吲哚-3-腈;1-(3-氟苄基)-6-{2-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吲哚-3-腈;和1-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑。Marchionni等人的美国第8,969,366号专利公开了取代的嘧啶基吡咯并吡啶酮衍生物的用途。Charrier等人的美国第8,969,360号专利公开了ATR激酶抑制剂的使用。Hoelzemann等人的美国第8,969,335号专利公开了IKK ϵ 和TBK1的抑制剂(包括苄腈衍生物)的使用。Yu的美国第8,969,313号专利公开了DACT蛋白激活剂的用途。Chen等人的美国第8,962,855号专利公开了氮芥衍生物的用途。Wang等人的美国第8,962,679号专利公开了包括烷氧基苯并吡喃-4-酮的黄豆昔原衍生物的用途。Mahadevan等人的美国第8,962,663号专利公开了pleckstrin同源结构域抑制剂的用途。Mortimore等人的美国第8,962,642号专利公开了5-氰基-4-(吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶衍生物的用途。McAllister等人的美国第8,962,637号专利公开了取代的芳族双环化合物作为c-SRC/JAK抑制剂的用途。Brain等人的美国第8,962,630号专利公开了7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的吡咯并嘧啶化合物作为CDK蛋白激酶抑制剂的用途。Kuntz等人的美国第8,962,620号专利公开了取代的6,5-稠合双环芳基化合物的用途。Ashwell等人的美国第8,962,619号专利公开了取代的咪唑并吡啶基-氨基吡啶化合物的用途。Christopher等人的美国第8,962,611号专利公开了取代的咪唑并吡啶作为HDM2抑制剂的用途。Brubaker等人的美国第8,962,608号专利公开了环烷基腈吡唑甲酰胺作为janus激酶抑制剂的用途。Schoeberl等人的美国第8,961,966号专利公开了抗ERBB3抗体的使用。Heaton等人的美国第8,957,109号专利公开了苯并二氢吡喃衍生物的用途。Dannhardt等人的美国第8,957,103号专利公开了共轭3-(吲哚基)-和3-(氮杂吲哚基)-4-芳基马来酰亚胺化合物的用途。Kim等人的美国第8,957,102号专利公开了c-Met抑制剂的使用,包括1,5-二甲基-3-氧化-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸[3-氟-4-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-氧

代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸[3-氟-4-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸[3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;N-(3-氟-4-(2-(噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺;和N-(3-氟-4-(2-(噻吩-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺。Brenchley等人的美国第8,957,078号专利公开了吡唑并嘧啶作为ATR激酶抑制剂的用途。Caferro等人的美国第8,957,068号专利公开了3-嘧啶-4-基-恶唑烷-2-酮作为突变IDH的抑制剂的用途。Danishefsky等人的美国第8,957,056号专利公开了migrastatin类似物的用途。Wu等人的美国第8,956,613号专利公开了吉西他滨前药的用途。Blackburn的美国第8,952,163号专利公开了取代的异羟肟酸作为HDAC6抑制剂的用途。Beaton等人的美国第8,952,161号专利公开了促性腺激素释放激素受体拮抗剂的用途。Ding等人的美国第8,952,157号专利公开了抗凋亡Bcl-2蛋白抑制剂的用途,如4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氟苯氧基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(4-氨基-3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,5-二氯苯氧基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;N-(4-((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(3-氯苯氧基)-4-(4-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(3-氟苯氧基)-N-4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(2-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2-氟苯氧基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2-吗啉-4-基乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;和2-(3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺。Kufe等人的美国第8,952,054号专利公开了MUC1寡聚化的小分子抑制剂如黄酮衍生物的使用。Blaquiere等人的美国第8,952,043号专利公开了苯并恶霉素PI3K抑制剂的用途。Hamilton等人的美国第8,951,987号专利公开了四氢尿苷衍生物的用途。Combs等人的美国第8,951,536号专利公开了N-羟基脒基杂环作为吲哚胺2,3-双加氧酶的调节剂的用途。Wang的美国第8,946,445号专利公开了杂环凋亡抑制剂的使用,例如(Z)-5-(2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-2-氯-5-(2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-5-(2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-2-溴-5-(2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;

基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯;和(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯。Hughes等人的美国第8,946,413号专利公开了3-氨基环戊烷甲酰胺作为趋化因子受体拮抗剂的用途。Becker等人的美国第8,946,409号专利公开了多环 β -内酰胺衍生物的用途。Hong等人的美国第8,946,289号专利公开了阻断HIF途径的manassatin化合物的用途。Seefeld等人的美国第8,946,278号专利公开了杂环甲酰胺作为AKT抑制剂的用途,如N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-噻唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氯-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;和N-((1S)-2-氨基-1- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩甲酰胺。Curd等人的美国第8,946,205号专利公开了缺氧激活的前药的用途,包括N,N'-双(2-溴乙基)磷酰胺酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯。Gangjee的美国第8,946,239号专利公开了取代的吡咯并-、呋喃并-和环戊基嘧啶二环化合物的用途。Butterworth等人的美国第8,946,235号专利公开了2-(2,4,5-取代的-苯胺基)嘧啶化合物的用途。Craighead等人的美国第8,946,224号专利公开了取代的[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的用途。Deng等人的美国第8,946,216号专利公开了吲唑衍生物作为ERK抑制剂的用途,包括N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-4-(苯基甲基)-2-吗啉甲酰胺;N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(4-噻唑基甲基)-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(3-噻吩基甲基)-2-吗啉甲酰胺;4-[(2-氟苯基)甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-吗啉甲酰胺;和4-[(2-溴苯基)甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-吗啉甲酰胺。Lee等人的美国第8,940,936号专利公开了芳氧基苯氧基丙烯酸化合物的用途。Page等人的美国第8,940,760号专利公开了吡唑并吡啶衍生物作为NADPH氧化酶抑制剂的用途。Flynn等人的美国第8,940,756号专利公开了二氢萘啶作为c-Kit抑制剂的用途。Wang等人的美国第8,940,737号专利公开了细胞凋亡诱导剂的用途,如6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯

并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基]吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(4-羟基苄基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基b]吡啶-2-羧酸;6-(8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸;3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-6-{8-[5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]氨基甲酰基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;和3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-6-{8-[6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]氨基甲酰基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-甲酸。Howard等人的美国第8,940,733号专利公开了使用不对称的吡咯并苯并二氮杂二聚体的用途。Duncan等人的美国第8,940,726号专利公开了PRMT5抑制剂的用途。Pellecchia等人的美国第8,937,193号专利公开了阿朴棉子酮衍生物的用途。Burlison等人的美国第8,937,094号专利公开了Hsp90调节剂的用途,包括5-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-异丙氧基苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(4-羟基-3-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(3-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺。Seipelt等人的美国第8,937,068号专利公开了吡啶并吡嗪化合物的用途。Fayard等人的美国第8,933,212号专利公开了蛋白酶nexin 1抑制剂用于减少转移的用途。Wu等人的美国第8,933,116号专利公开了 γ 分泌酶抑制剂的用途。Ohki等人的美国第8,933,103号专利公开了作为吡啶酮衍生物的Ax1抑制剂的用途,包括N-{4-[2-氨基-5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基]苯基}-5-(4-氟苯基)-4-氧化-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐。Andrews等人的美国第8,933,084号专利公开了大环化合物作为Trk抑制剂的用途,例如(6R)-9-氟-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮。Singh等人的美国第8,933,080号专利公开了桥连双环杂芳基取代的三唑作为Ax1抑制剂的用途。McGuigan等人的美国第8,933,053号专利公开了5-氟-2'-脱氧尿苷的氨基磷酸酯衍生物的用途。Sasaki等人的美国第8,927,718号专利公开了稠合杂环衍生物作为Smo抑制剂的用途,包括3,6-二乙基-N-[1-(羟基乙酰基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-氧化-5-(2-氧化-2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]哌啶-2-甲酰胺;3-乙烯基-6-乙基-N-[1-(羟基乙酰基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-氧化-5-(2-氧化-2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]哌啶-2-甲酰胺;和6-乙基-3-(乙基氨基)-N-[1-(羟基乙酰基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-氧化-5-(2-氧化-2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]哌啶-2-甲酰胺。Huang等人的美国

第8,927,717号专利公开了硫色烯[2,3-c]喹啉-12-酮衍生物的用途,包括3-((4-氯苯基)硫基)-2-羟基喹啉-4-羧酸,6,9-二氯-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-羟基-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-甲氧基-12H-硫色烯[-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-二甲氨基-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(哌嗪-1-基)-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,和6-(4-苄基哌嗪-1-基)-10-氯-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮。Abraham等人的美国第8,927,711号专利公开了喹唑啉JAK抑制剂的用途,包括(3-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲酮;(4-(1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲酮;(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲酮;(4-(1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)(2-甲氧基苯基)甲酮;(4-(1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇;2-(氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;2-(二氟(4-氟苯基)甲基)喹唑啉-4-胺;3-(2-(4-氟苯甲酰基)喹唑啉-4-基氨基)-1H-吡唑-5-甲腈;(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲醇;2-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;3-(2-(4-氟苯基)(羟基)甲基)喹唑啉-4-基氨基)-1H-吡唑-5-腈;(5-氟-4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇;(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)甲酮;和(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)甲醇。Richardson等人的美国第8,927,580号专利公开了二吡啶基缩氨基硫脲的使用,例如二-2-吡啶基酮4-乙基-4-甲基-3-硫代缩氨基脲。Meng等人的美国第8,927,562号专利公开了mTOR的融合三环抑制剂的用途。Ahmed等人的美国第8,927,560号专利公开了4-氮杂-2,3-二脱氢鬼臼毒素化合物的用途。Ying等人的美国第8,927,548号专利公开了作为Hsp90抑制剂的三唑化合物的用途。Kamal等人的美国第8,927,538号专利公开了使用咔唑连接的吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂作为化学增效剂与DNA反应以形成N2-鸟嘌呤加合物的试剂的用途,其位于双链体DNA的小沟内,经由酸不稳定的氨基键合在亲电亚胺N10-C11位。Giannini等人的美国第8,927,533号专利公开了内酰胺取代的硫衍生物的用途。Flynn等人的美国第8,921,565号专利公开了吡啶酮酰胺作为c-Met激酶抑制剂的用途,例如N-(4-((2-乙酰胺基吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-(2,5-二氟-4-((2-丙酰胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-(4-(2-(环丙烷甲酰氨基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-(2,5-二氟-4-((2-新戊酰胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-(2,5-二氟-4-((2-异丁酰氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。Kamal等人的美国第8,921,522号专利公开了苯并噻唑衍生物的用途,包括与2-苯基苯并噻唑连接的烯烃、查耳酮、吡唑啉、吡唑、异恶唑啉和异恶唑。Chao的美国第8,921,546号专利公开了咪唑并噻唑的使用,如7-

(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑和4-(7-(2-吗啉代乙氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯胺。Reddell等人的美国第8,921,414号专利公开了螺缩酮的用途。Ying等人的美国第8,921,407号专利公开了吡唑化合物作为Hsp90调节剂的用途。Friberg等人的美国第8,921,367号专利公开了AMG 900(N-(4-(3-(2-氨基噻啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(4-甲基噻吩-2-基)酞嗪-1-胺)作为极光激酶抑制剂的用途。Graham等人的美国第8,920,799号专利公开了Ax1酪氨酸激酶受体的Ax1配体结合部分的用途。Dupont等人的美国第8,778,340号专利公开了包括抗体的抗血管生成剂的用途。Lengye1等人的美国第8,748,470号专利公开了脂肪酸结合蛋白抑制剂的用途,所述蛋白抑制剂包括呋唑丁酸、芳基磺酰胺、磺酰基噻吩、4-羟基噻啶、2,3-二甲基吲哚、苯甲酰基苯、联苯基烷酸、2-恶唑烷酸、四氢嘧啶酮、吡啶酮、吡嗪酮、芳基羧酸、四唑、三唑并嘧啶酮、吲哚、BMS480404((2S)-2-[2,3-双[(2-氯苯基)甲氧基]苯基]-2-羟基乙酸)或BMS309403(2-[(2'-(5-乙基-3,4-二苯基-1H-吡唑-1-基)[1,1'-联苯]-3-基)氧基]-乙酸。Clozel等人的美国第8,541,433号专利公开了macitentan的用途。Jensen等人的美国第8,362,072号专利公开了BRCA1生产增强剂的用途。Kloog等人的美国第8,268,889号专利公开了法尼基硫代水杨酸和类似物的使用。Coelingh Bennink等人的美国第7,968,514号专利公开了免疫原性肽的使用。Chandrasekher等人的美国第7,323,164号专利公开了白介素24的使用。Chandrasekher等人的美国第7,074,575号专利公开了白介素19的使用。Miller等人的美国第6,237,307号专利公开了2-苯基-1-[4-(2-氨基乙氧基)-苄基]-吲哚衍生物的用途。Howell等人的美国第5,597,798号专利公开了与紫杉醇和表皮生长因子的组合的用途。Frederick的美国2014/0336150专利申请公开了卡伦菌素(7-[(2'-三甲基甲硅烷基)乙基]-20(S)喜树碱)的用途。Moore等人的美国2014/0315959专利申请公开了亚苄基苯并酰肼的使用。Rocconi等人的美国公开号2014/0309184的专利申请公开了与其它药物(包括含铂药物)组合使用的Smo抑制剂的用途。Chan等人的美国公开号2014/0302174专利申请公开了与吉西他滨、顺铂或卡铂和5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺的组合治疗。Moore等人的美国公开号2014/0275174专利申请公开了2-氨基-4H-萘并[1,2-b]吡喃-3-腈的用途。Kuhnert等人的美国公开号2014/0134169专利申请公开了D114拮抗剂的用途。Chen的美国公开号2013/0231286专利申请公开了催乳素受体拮抗剂的用途。Liu等人的美国公开号2013/0203861专利申请公开了环己烯酮化合物的用途。Whiteman等人的美国公开号2012/0269827专利申请公开了与CD56的缀合物的用途。Darnowski的美国公开号2012/0237502专利申请公开了17,20-裂解酶抑制剂的用途,例如3 β -乙酰氧基-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯,6-[(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺,3 β -羟基-17-(1H-苯并咪唑-1-基)雄甾-5,16-二烯或6-[(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺。Weinreich的美国公开号2012/0183546专利申请公开了血管生成素-2抑制剂的使用。Sherman等人的美国公开No.2010/0009330专利申请公开了PARP抑制剂的用途,包括4-碘-3-硝基苯甲酰胺。Umeda等人的美国公开号2009/0118271专利申请公开了水溶性前药的使用,如(9S)-1-丁基-9-乙基-9-羟基-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲嗪并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮;(9S)-9-乙基-9-羟基-1-[2-(4-吗啉代)乙基]-1H,12H-吡喃并[3",4":6',7']吲嗪并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-

de] 噻唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮; (9S)-1-[3-(二甲基氨基)丙基]-9-乙基-9-羟基-1H,12H-吡喃并[3",4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]噻唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮; (9S)-9-乙基-9-羟基-1-苯乙基-1H,12H-吡喃并[3",4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]噻唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮; (9S)-9-乙基-9-羟基-1-[2-(吡啶-2-基)乙基]-1H,12H-吡喃并[3",4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]噻唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮; (9S)-9-乙基-1-庚基-9-羟基-1H,12H-吡喃并[3",4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]噻唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮; 和(9S)-9-乙基-9-羟基-1-丙基-1H,12H-吡喃并[3",4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]噻唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮。Ye等人的美国公开号2009/0099102专利申请公开了银杏内酯的使用,包括银杏内酯A和B。Zeldis的美国公开号2007/0299020专利申请公开了4-(氨基)-2(2,6-二氧代(3-哌啶基)-异吲哚啉-1,3-二酮)的用途。White等人的美国公开号2006/0058217专利申请公开了抗缬氨酸的用途。Koya等人的美国公开号2005/0272766专利申请公开了1-乙醛酰胺中氮茚的使用。

[0152] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,其通过利用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇作为化学致敏剂来进行,其中当单独使用时观察不到可测量的活性但是与其它治疗剂联合使用时可以观察到功效的超过累积或协同的改善。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:作为化学增敏剂与拓扑异构酶抑制剂联合;作为化学增敏剂与伪核苷联合;作为化学增敏剂与伪核苷酸联合;作为化学增敏剂与胸苷酸合成酶抑制剂联合;作为化学增敏剂与信号转导抑制剂联合;作为化学增敏剂与顺铂、奥沙利铂或其他铂类似物联合;作为化学增敏剂与烷化剂如BCNU、BCNU薄片、Gliadel、CCNU、苯达莫司汀(Treanda)或替莫唑胺(Temodar)联合;作为化学增敏剂与抗微管蛋白剂联合;作为化学增敏剂与抗代谢物联合;作为化学增敏剂与小檗碱联合;作为化学增敏剂与芹菜素联合;作为化学增敏剂与染料木黄酮联合;作为化学增敏剂与依托泊苷联合;作为化学增敏剂与阿糖胞苷联合;作为化学增敏剂与喜树碱联合;作为化学增敏剂与长春花生物碱联合;作为化学增敏剂与拓扑异构酶抑制剂联合;作为化学增敏剂与5-氟尿嘧啶联合;作为化学增敏剂与姜黄素联合;作为化学增敏剂与NF- κ B抑制剂联合;作为化学增敏剂与迷迭香酸联合;作为化学增敏剂与米托胍腙(mitoguazone)联合;作为化学增敏剂与汉防己甲素(tetrandrine)联合;作为化学增敏剂与酪氨酸激酶抑制剂联合;作为化学增敏剂与EGFR抑制剂联合;或作为化学增敏剂与聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂联合。

[0153] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,其通过利用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇作为化学增效剂来进行,其中当单独使用时观察到最小的治疗活性,但是与其它治疗剂联合使用时可以观察到超过累积或协同的改善。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:作为化学增效剂与拓扑异构酶抑制剂联合;作为化学增效剂与伪核苷联合;作为化学增效剂与胸苷酸合成酶抑制剂联合;作为化学增效剂与信号转导抑制剂联合;作为化学增效剂与顺铂、奥沙利铂或其他铂类似物联合;作为化学增效剂与烷化剂如BCNU、BCNU薄片、Gliadel或苯达莫司汀(Treanda)联合;作为化学增效剂与抗微

管蛋白剂联合;作为化学增效剂与抗代谢物联合;作为化学增效剂与小檗碱联合;作为化学增效剂与芹菜素联合;作为化学增效剂与氨酰胺联合;作为化学增效剂与秋水仙碱或类似物联合;作为化学增效剂与染料木黄酮联合;作为化学增效剂与依托泊苷联合;作为化学增效剂与阿糖胞苷联合;作为化学增效剂与喜树碱联合;作为化学增效剂与长春花生物碱联合;作为化学增效剂与拓扑异构酶抑制剂联合;作为化学增效剂与5-氟尿嘧啶联合;作为化学增效剂与姜黄素联合;作为化学增效剂与NF-κB抑制剂联合;作为化学增效剂与迷迭香酸联合;作为化学增效剂与米托胍腙联合;作为化学增效剂与汉防己甲素联合;作为化学增效剂与酪氨酸激酶抑制剂联合;作为化学增效剂与EGFR抑制剂联合;或作为化学增效剂与聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂联合。

[0154] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,其通过由药物、治疗和诊断产生的以使得经化合物治疗的患者获得最大益处来进行。一般实例包括:疼痛管理,营养支持,止吐药,抗恶心治疗,抗贫血治疗,抗炎药。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括:与疼痛控制有关的治疗;营养支持;抗吐药;抗恶心治疗;抗贫血治疗;抗炎药;解热药;免疫刺激剂。

[0155] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过使用增强有效性或减少副作用的互补治疗剂或方法来进行。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:催眠;针刺;冥想;通过合成或通过提取制得的草药包括NF-κB抑制剂(例如小白菊内酯、姜黄素、迷迭香酸);天然抗炎药(包括大黄酸、小白菊内酯);免疫刺激剂(例如在紫锥菊中发现的那些);抗菌药(如小檗碱);类黄酮、异黄酮和黄酮(例如芹菜素、染料木素、染料木苷(genistin)、6"-0-丙二酰基染料木苷、6"-0-乙酰基染料木苷、大豆黄素(daidzein)、大豆苷(daidzin)、6"-0-丙二酰基大豆苷、6"-0-乙酰基染料木苷、黄豆黄素(glycitein)、黄豆黄苷(glycitin)、6"-0-丙二酰基黄豆黄苷及6-0-乙酰基黄豆黄苷);应用运动学。

[0156] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过对药物原料药的改变来进行。一般实例包括:盐形成,均相晶体结构,纯异构体。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括:盐形成;均相结晶结构;纯异构体;提高纯度;降低残留溶剂或较低重金属。

[0157] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变用于溶解和递送/呈现给药用化合物的稀释剂来进行。一般实例包括:聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor-EL)、用于水难溶性化合物的环糊精。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:使用乳状液;二甲基亚砜(DMSO);N-甲基甲酰胺(NMF);二甲基甲酰胺(DMF);二甲基乙酰胺(DMA);乙醇;苯甲醇;含葡萄糖注射用水;聚氧乙烯蓖麻油;环糊精;PEG。

[0158] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变所用的或溶解给药用化合物或用于进一步稀释所需要的溶剂来进行。一般实例包括:乙醇,二甲基乙酰胺(DMA)。取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:使用乳状液;使用DMSO;使

用NMF; 使用DMF; 使用DMA; 使用乙醇; 使用苯甲醇; 使用含葡萄糖注射用水; 使用聚氧乙烯蓖麻油; 使用环糊精; 使用PEG。

[0159] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变为了稳定并为了适当给药而呈现的化学化合物而所需的材料/赋形剂、缓冲剂或防腐剂来进行。一般实例包括:甘露醇,白蛋白,EDTA,亚硫酸氢钠,苯甲醇。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:使用甘露醇;使用白蛋白;使用EDTA;使用亚硫酸氢钠;使用苯甲醇;使用碳酸盐缓冲液;使用磷酸盐缓冲液。

[0160] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变取决于给药途径、作用持续时间、所需的血浆水平、暴露于副作用正常组织和代谢酶的化合物的潜在的剂型来进行。一般实例包括:片剂、胶囊剂、局部用凝胶、乳膏、贴片、栓剂。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:使用片剂;使用胶囊剂;使用局部用凝胶;使用局部用乳膏;使用贴片;使用栓剂;使用冷冻填充冻干剂型。

[0161] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变剂型、容器/密封系统、混合及剂量制备及呈现的精确度来进行。一般实例包括:阻挡光线的琥珀色瓶、有特殊涂层的瓶塞。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括:使用琥珀色瓶阻挡光线;使用有特殊涂层的瓶塞改良货架期稳定性。

[0162] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过使用递送系统来改善药物产品的潜在属性例如方便性、功效期限、减少毒性而进行。一般实例包括:纳米晶体、可生物消化的聚合物、脂质体、缓释可注射凝胶、微球。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括:使用纳米晶体;使用可生物降解的聚合物;使用脂质体;使用缓释可注射凝胶;使用微球。

[0163] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变有共价键、离子性或氢键部分的亲体分子而改变效力、毒性、药物动力学、代谢或给药途径来进行。一般实例包括:聚合物体系,例如聚乙二醇,聚丙交酯,聚乙交酯,氨基酸,肽或多价连接体。取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:使用聚合物系统,例如聚乙二醇;使用聚丙交酯;使用聚乙交酯;使用氨基酸;使用肽;使用多价连接体。

[0164] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过改变分子而使得活性分子的变异体得到改良的药物性能而在导入身体后分子的一部分裂解并显露较佳活性分子来进行。一般实例包含:酶敏感酯类、二聚物、希夫碱。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:使用酶敏感性酯;使用二聚体;使用希夫碱;使用吡哆醛配合物;使用咖啡因配合物。

[0165] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过使用以适当方式给药时可获得独特及有利效用的

附加化合物、生物药剂来进行。一般实例包括：多药抗药性抑制剂、专一性药物抗药性抑制剂、有选择性酶的专一性抑制剂、信号转导抑制剂、修复抑制。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括：使用多药抗药性抑制剂；使用特定药物抗药性抑制剂；使用有选择性酶的特定抑制剂；使用信号转导抑制剂；使用修复抑制；或使用具非重迭副作用的拓朴异构酶抑制剂。

[0166] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，通过己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇作为增敏剂/增效剂与生物反应修饰剂组合使用来进行。一般实例包括：作为增敏剂/增效剂与生物反应修饰剂、细胞因子、淋巴因子、治疗抗体、反义疗法、基因疗法组合使用。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括：作为增敏剂/增效剂与生物反应修饰剂；细胞因子；淋巴因子；治疗性抗体如阿瓦斯丁、赫赛汀、利妥昔单抗和爱必妥；反义治疗；基因治疗；核酶；RNA干扰或疫苗联合使用。

[0167] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，通过利用彼等克服对生物治疗高效率使用的发展或完全抗性的选择性使用来进行。一般实例包括：对生物反应修饰剂、细胞因子、淋巴因子、治疗抗体、反义疗法、基因疗法的作用有抗性的肿瘤。取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括：使用于对抗对下述者有抗性的肿瘤；生物反应修饰剂，细胞因子，淋巴因子，治疗抗体，反义疗法，疗法诸如阿瓦斯汀、利妥昔单抗、赫赛汀、爱必妥；基因疗法；核酶；RNA干扰和疫苗。

[0168] 本发明的另一方面涉及对取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，通过利用与电离辐射、光电疗法、热疗法或射频产生疗法的组合使用来进行。一般实例包括：缺氧细胞敏化剂，辐射敏化剂/保护剂，光敏剂，辐射修复抑制剂。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括：与电离辐射组合使用；与缺氧细胞敏化剂组合使用；与放射增敏剂/保护器组合使用；与光敏剂组合使用；与放射修复抑制剂组合使用；与硫醇耗竭组合使用；与血管靶向药物组合使用；与放射性种粒一起使用；与放射性核素组合使用；与放射性标记的抗体组合使用；与近距离放射治疗联合使用。因为放射治疗经常用于治疗NSCLC或卵巢癌，特别是用于晚期疾病因此这种方法是有用的，并且通过将放射治疗与给予取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇相结合来提高这种放射疗法的功效或发挥协同效应的能力是显着的。

[0169] 本发明的另一方面是取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进，通过确定作用的各种机理、化合物的生物靶标以更好地理解而优化其效用，确定精确度以更好地利用分子的效用来进行。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括：与聚-ADP核糖聚合酶的抑制剂一起使用；与影响血管或血管舒张的药剂一起使用；与致癌靶向药物一起使用；与信号转导抑制剂一起使用；与EGFR抑制一起使用；与蛋白激酶C抑制一起使用；与磷脂酶C下调一起使用；与Jun下调一起使用；与组蛋白基因一起使用；与VEGF一起使用；与鸟氨酸脱羧酶一起使用；与泛素C一起使用；与jun D一起使用；与V-jun一起使用；与GPCR一起使用；与蛋白激酶A一起使用；与端粒酶一起使用；与前列腺特异性基因一起使用；与蛋白激酶A以外的蛋白激酶一起使用；与组蛋白脱乙酰酶一起使用；和与酪氨酸激酶抑制剂一起使用。

[0170] 本发明的另一方面是取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过更精确地鉴定和将化合物暴露于可最有效利用化合物的选择细胞群体来进行,特别是NSCLC肿瘤细胞或卵巢肿瘤细胞。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体实施例包括:用于抗辐射敏感细胞;用于抗辐射抗性细胞或用于能量耗尽的细胞。

[0171] 本发明的另一方面是取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过使用抵抗骨髓抑制的药剂来进行。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的具体发明实例包括使用二硫代氨基甲酸盐来抵抗骨髓抑制。

[0172] 本发明的另一方面是取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的治疗用途的改进,通过使用增加所述取代的己糖醇通过血脑屏障能力的试剂来进行。取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的脑转移的具体实例包括嵌合肽;包含与生物素化的取代的己糖醇衍生物结合的抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白的组合物;聚乙二醇化的中性脂质体,其掺入取代的己糖醇衍生物,并且其中所述聚乙二醇链与至少一种可转移的肽或靶向剂缀合;通过抗生物素蛋白-生物素连接键与取代的己糖醇衍生物结合的人胰岛素受体的人源化鼠抗体;和通过抗生物素蛋白-生物素连接与己糖醇连接的融合蛋白。

[0173] 因此,本发明的一个方面涉及一种改善取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的有效性和/或减少其副作用的方法,包括以下步骤:

[0174] (1)识别与给药用于治疗NSCLC或卵巢癌的取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇的治疗有效性和/或副作用发生相关的至少一个因素或参数,和

[0175] (2)修饰所述因子或参数以提高所述取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的有效性和/或减少其副作用。

[0176] 在一个替代方案中,所述方法改善了取代的己糖醇衍生物给药用于治疗NSCLC的有效性和/或减少其副作用。在另一个替代方案中,所述方法改善了给药取代的己糖醇衍生物给药用于治疗卵巢癌的有效性和/或减少其副作用。

[0177] 通常情况下,该因素或参数可选自下列所组成的组:

[0178] (1)剂量修改;

[0179] (2)给药途径;

[0180] (3)给药安排;

[0181] (4)使用适应症;

[0182] (5)疾病阶段的选择;

[0183] (6)其他适应症;

[0184] (7)患者选择;

[0185] (8)患者/疾病表型;

[0186] (9)患者/疾病基因型;

[0187] (10)治疗前/后的准备;

[0188] (11)毒性处理;

[0189] (12)药物动力学/药效动力学监测;

- [0190] (13) 药物组合；
- [0191] (14) 化疗增敏作用；
- [0192] (15) 化疗增效作用；
- [0193] (16) 治疗后的患者管理；
- [0194] (17) 替代药品/治疗支持；
- [0195] (18) 原料药产品改进；
- [0196] (19) 稀释剂体系；
- [0197] (20) 溶剂体系；
- [0198] (21) 赋形剂；
- [0199] (22) 剂型；
- [0200] (23) 药剂试剂盒与包装；
- [0201] (24) 药物递送系统；
- [0202] (25) 药物接合型；
- [0203] (26) 化合物类似物；
- [0204] (27) 前药；
- [0205] (28) 多药系统；
- [0206] (29) 生物治疗增强；
- [0207] (30) 生物治疗抗药性调变；
- [0208] (31) 放射治疗增强；
- [0209] (32) 新型作用机制；
- [0210] (33) 选择性靶细胞群体疗法；
- [0211] (34) 与电离辐射一起使用；
- [0212] (35) 与抵抗骨髓抑制的药剂一起使用；及
- [0213] (36) 与增强取代的己糖醇通过血脑屏障以治疗NSCLC或卵巢癌的脑转移的能力的药剂一起使用。

[0214] 如上所述，通常，根据本发明可用于所述方法和组合物中的所述取代的己糖醇包括半乳糖醇、取代的半乳糖醇，卫矛醇 (dulcitol) 和取代的卫矛醇，包括二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇、二溴卫矛醇及它们的衍生物和类似物。通常，所述取代的己糖醇衍生物选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物。优选地，所述取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。

[0215] 当通过剂量修改进行改进时，剂量修改可以是，但不限于，至少一种选自下列所组成组的剂量修改：

- [0216] (a) 连续静脉内输液数小时至数天；
- [0217] (b) 每两周给药；
- [0218] (c) 大于 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 的剂量；
- [0219] (d) 依患者耐受度从 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 的逐步剂量递增；
- [0220] (e) 使用咖啡因调变代谢；
- [0221] (f) 使用异烟肼调变代谢；

- [0222] (g) 通过选择及间歇性增加剂量的给药；
- [0223] (h) 通过输注从 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 递增的单一剂量及多剂量给药；
- [0224] (i) 低于 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的口服剂量；
- [0225] (j) 高于 $130\text{mg}/\text{m}^2$ 的口服剂量；
- [0226] (k) 口服剂量达 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 持续3天，然后18至21天的最低点/恢复期；
- [0227] (l) 较低浓度的延长期间用药(如,21天)；
- [0228] (m) 较高浓度的用药；
- [0229] (n) 最低点/恢复期长于21天的用药；
- [0230] (o) 使用取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇作为单一细胞毒性剂,通常以 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,持续5天,每月重复；
- [0231] (p) 剂量为 $3\text{mg}/\text{kg}$ ；
- [0232] (q) 在联合治疗中使用取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇,通常为 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,持续5天;以及
- [0233] (r) 在成人患者中以 $40\text{mg}/\text{天}$ 给药,持续5天,每两周重复。
- [0234] 当通过给药途径进行改进时,给药途径可以是,但不限于,至少一种选自下列所组成组的给药途径:
 - [0235] (a) 局部给药；
 - [0236] (b) 口服给药；
 - [0237] (c) 缓释口服；
 - [0238] (d) 鞘内施用；
 - [0239] (e) 动脉内给药；
 - [0240] (f) 连续输注；
 - [0241] (g) 间歇输液；
 - [0242] (h) 静脉内给药,例如静脉内给药30min；
 - [0243] (i) 通过较长输注施用;以及
 - [0244] (j) 通过IV推进施用。
- [0245] 当通过给药计划进行改进时,给药计划可以是,但不限于,至少一种选自下列所组成组的给药计划:
 - [0246] (a) 每日给药；
 - [0247] (b) 每周给药；
 - [0248] (c) 每周给药持续三周；
 - [0249] (d) 双周给药；
 - [0250] (e) 每周两次给药,持续三周,停药1-2周；
 - [0251] (f) 间歇性加强剂量给药;以及
 - [0252] (g) 每周天天给药持续多周。
- [0253] 当通过疾病阶段的选择进行改进时,疾病阶段的选择可以是,但不限于,至少一种选自下列所组成组的疾病阶段的选择:
 - [0254] (a) 在NSCLC或卵巢癌的适当疾病阶段中使用；
 - [0255] (b) 与血管生成抑制剂一起使用以预防或限制转移扩散；

- [0256] (c) 用于新诊断的疾病；
[0257] (d) 用于复发性疾病；以及
[0258] (e) 用于抗性或难治性疾病。
- [0259] 当通过患者选择进行改进时，患者选择可以是，但不限于，通过选自下列所组成组的标准进行的患者选择：
- [0260] (a) 选择患有以高水平的代谢酶为特征的疾病病症的患者，所述代谢酶选自组蛋白脱乙酰酶和鸟氨酸脱羧酶；
[0261] (b) 选择对选自血小板减少症和中性粒细胞减少症的病症具有低或高易感性的患者；
[0262] (c) 选择不耐受GI毒性的患者；
[0263] (d) 选择以选自c-Jun、GPCR、信号转导蛋白、VEGF、前列腺特异性基因和蛋白激酶组成的组中的基因的过表达或表达不足为特征的患者；
[0264] (e) 选择NSCLC中携带额外的EGFR基因拷贝为特征的患者；
[0265] (f) 选择以MGMT基因启动子的甲基化或甲基化缺失为特征的患者；
[0266] (g) 选择以MGMT (O^6 -甲基鸟嘌呤甲基转移酶) 的非甲基化启动子区为特征的患者；
[0267] (h) 选择以MGMT的甲基化启动子区为特征的患者；
[0268] (i) 选择以MGMT的高表达为特征的患者；
[0269] (j) 选择以MGMT的低表达为特征的患者；
[0270] (k) 选择特征在于EGFR突变的患者，包括但不限于EGFR变体III；
[0271] (l) 选择施用基于铂的药物作为联合治疗的患者；
[0272] (m) 选择不具有EGFR突变并因此不太可能对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)反应的患者；
[0273] (n) 选择已经变得对TKI治疗有抗性的患者；
[0274] (o) 选择具有BIM共缺失突变并因此不太可能响应TKI治疗的患者；
[0275] (p) 选择已经变得对基于铂的药物治疗有抗性的患者；以及
[0276] (q) 选择患有脑转移的患者。
- [0277] 细胞原致癌基因c-Jun编码蛋白，与c-Fos组合，而形成AP-1早期反应转录因子。所述原致癌基因在转录上扮演重要角色并与许多影响转录及基因表达的蛋白互相作用。其亦包含于形成包含子宫内膜细胞及腺状上皮细胞的一些组织部分的细胞增生及凋亡。G蛋白偶联受体(GPCRs)为重要的讯号传递受体。G蛋白偶联受体超家族包含许多受体。这些受体为以含有7个疏水性功能域的氨基酸序列为特征的膜主体蛋白，预计表示蛋白的跨膜区(transmembrane spanning region)。他们存在于范围广泛的有机体中并因为与异三聚体G蛋白的交互作用而涉及至细胞内部的讯号传送。他们响应不同范围的药剂包含脂质类似物、氨基酸衍生物、小分子诸如肾上腺素及多巴胺，及各种感觉刺激物。多种已知GPCR的特性归纳于S.Watson&S.Arkininstall, "The G-Protein Linked Receptor Facts Book" (Academic Press, London, 1994), 经由引用将其并入本文中。GPCR受体包含，但不限于，乙酰胆碱受体、 β -肾上腺素受体、 β_3 -肾上腺素受体、血清素(5-羟基色胺)受体、多巴胺受体、腺苷受体、血管收缩素第II型受体、缓激肽受体、降钙素受体、降钙素基因相关受体、大麻素受体、胆囊收缩素受体、趋化素受体、细胞激素受体、胃泌素受体、内皮素受体、 γ -氨基丁酸(GABA)受体、甘丙胺素受体、升糖素受体、谷氨酸受体、黄体激素受体、绒毛膜促性腺激素受

体、滤泡刺激素受体、促甲状腺激素受体、促性腺激素释放激素受体、白三烯受体、神经肽Y受体、鸦片类受体、副甲状腺素受体、血小板活化因子受体、前列腺素类(前列腺素)受体、体抑素受体、促甲状腺激素释放激素受体、血管加压素受体及催产素受体。

[0278] EGFR突变可以与对治疗剂如吉非替尼的敏感性相关,其通过J.G.Paez等人,“EGFR Mutations in Lung Cancer:Correlation with Clinical Response to Gefitinib,”*Science* 304:1497-1500 (2004) 进行描述,通过引用并入本文。EGFR中与酪氨酸激酶抑制剂抗性相关的一个特定突变称为EGFR变体III,其通过C.A.Learn等人,“Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition by Mutant Epidermal Growth Factor Variant III Contributes to the Neoplastic Phenotype of Glioblastoma Multiforme,”*Clin.Cancer Res.*10:3216-3224 (2004) 进行描述,通过引用并入本文。EGFR变体III的特征在于从胞外结构域的801bp的框内缺失的一致的和肿瘤特异性,所述胞外结构域分裂密码子并在融合连接处产生新的甘氨酸。该突变编码具有有选择性活性的胸苷激酶的蛋白质,其增强携带该突变的细胞的致瘤性。这种突变的蛋白质序列在正常组织中不存在。

[0279] 最新的研究已证实TKI(酪氨酸激酶抑制剂)化学疗法抗性至少部分是由于影响对TKI的细胞凋亡反应的基因多型性。

[0280] 明确地说,这些多型性包含但不必限于在基因BCL2L11中的多型性(也称为BIM),其编码一BCL-2家族成员的单一BH3区段蛋白。所述单一BH3区段蛋白活化细胞死亡是通过抵抗所述BCL2家族(BCL2、BCL2-like 1 (BCL-XL,也称为BCL2L1)、骨髓细胞白血病序列-1 (myeloid cell leukemia sequence 1, MCL1) 及BCL2相关蛋白A1 (BCL2-related protein A1, BCL2A1))的促活成员,或通过连接至所述促细胞凋亡BCL2家族成员(BCL2关联X蛋白 (BCL2-associated X protein, BAX) 及BCL2-拮抗/杀伤因子 (BCL2-antagonist/killer 1, BAK1)),而直接地活化其促细胞凋亡功能;促细胞凋亡功能的活化将会导致细胞死亡(R. J. Youle及A. Strasser,“BCL-2蛋白家族:抵抗活化介导细胞死亡”,*Nat.Rev.Mol.Cell.Biol.*9:47-59 (2008),并通过引用并入本文。

[0281] 以前还曾表明,几个激酶驱动的癌症,比如CML及EGFR NSCLC,可以通过丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK-1)-依赖性磷酸化通过抑制BIM转录,亦可通过靶向蛋白酶体降解的BIM蛋白来维持一存活优势。在所有这些恶性肿瘤中,TKIs需要BIM上调节以诱导癌细胞的细胞凋亡,且BIM表现的抑制足以赋予体外(*in vitro*) TKIs抗性(J.Kuroda等人,“Bim及Bad介导Bcr/Ab1⁺白血病细胞的伊马替尼诱发杀害,且通过一BH3类似物克服由于他们的损失所引起的抗药性”,*Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 103:14907-14912 (2006);K.J.Aichberger等人,“在具有慢性骨髓性白血病的病患内白血病细胞中促凋亡Bcl-2相互作用的媒介物的低水平表现:BCR/ABL的作用、潜在讯息传递途径的特性及通过新颖药用化合物的再表现”,*Cancer Res.*65:9436-9444 (2005);R.Kuribara等人,“在正常及Bcl-Abr-表现造血组细胞的细胞凋亡中Bim的作用”,*Mol.Cell.Biol.*24:6172-6183 (2004);M.S.Cragg等人,“表现突变的EGFR的NSCLC细胞株的吉非替尼诱发杀害需要BIM,且可以是通过BH3类似物来增强”,*PLoS Med.*4:1681-1689 (2007);Y.Gong等人,“在突变的EGFR依赖性肺腺癌中BIM的诱发对于EGFR激酶抑制剂所触发的细胞凋亡是至关重要的”,*PLoS Med.*4:e294 (2007);D.B.Costa等人,“在具有致癌基因EGFR突变的肺癌中BIM媒介EGFR酪氨酸激酶抑制剂诱导细胞凋亡”,*PLoS Med.*4:1669-1679 (2007),所有的这些皆通过引用并入本文。

[0282] 在引起BIM的选择性剪接异构体的生长的BIM基因中,一项最新的发现已经发现了一缺失多型性,所述BIM是缺乏涉及细胞凋亡的促进期的重要BH3区域。此多型性对CML及EGFR NSCLC细胞的TKI敏感性有深远的影响,如此已删除的对偶基因的一套足以使细胞本质上具有TKI抗药性。因此,此多型性作用于一显性效应以使这样的细胞对于TKI化学疗法具有抗性。此发现还包括结果:与不具多型性的个体相比,具多型性的个体对TKI反应有着显着地不佳。特别是,多型性的存在是与于TKI中对伊马替尼、TKI的较少反应程度有关,同时与于EGFR NSCLC中一具有EGFR TKI疗法的较短的无恶化存活期(progression-free survival, PFS)有关(K.P.Ng等人,“在癌症中一通常的BIM缺失多型性调和先天抗药性且对酪氨酸激酶抑制剂反应较差”,Nature Med.doi 10.138/nm.2713(03 18, 2012),并通过引用并入本文。

[0283] 当所述方法旨在治疗NSCLC时,已知对NSCLC的预后或分期是特异性的其他生物标志物并且可以使用。NSCLC的预测生物标志物在F.R.Hirsch等人,“Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer,”J.Clin.Oncol.24:5034-5042(2006)中公开,其通过引用并入本文。这些生物标志物包括:(i) EGFR基因拷贝数;(ii) EGFR突变的存在,包括外显子18G719A、外显子19缺失、外显子19A743S、和外显子21L858R/L861Q;(iii) EGFR蛋白表达;(iv) p-Akt蛋白表达;(v) KRAS突变的存在;和(vi) BRAF突变的存在。其它生物标记物在M.Cobo等人,“Customizing Cisplatin Based on Quantitative Excision Repair Cross-Complementing 1mRNA Expression:A Phase III Trial in Non-Small-Cell Lung Cancer,”J.Clin.Oncol.25:2747-2754(2006)中描述,其通过引用并入本文,包括ERCC1的mRNA水平。

[0284] 用于NSCLC的其它生物标志物是本领域已知的。Buckingham的美国第8,969,001号专利公开了DNA甲基化作为NSCLC的生物标志物。Amher等人的美国第8,940,302号专利公开了作为NSCLC的生物标志物的低HER3的存在。Weiss等人的美国专利8,911,940公开了miRNA表达作为NSCLC的生物标志物。Rafnar等人的美国第8,828,657号专利公开了作为NSCLC的生物标志物的遗传变体,包括等位基因rs1051730等位基因T、rs16969968等位基因A、ss107794645等位基因C和rs8034191等位基因C。Von Hoff等人的美国第8,768,629号专利公开了TOP1、TYMS、MGMT、PTEN、ERBB2和SPARC作为NSCLC的生物标志物。Roessler等人的美国第8,741,587号专利公开了一种早期肿瘤蛋白(ARMET)中富含精氨酸的蛋白质作为NSCLC的生物标志物。Lam等人的美国第8,728,823号专利公开了CTAP-III相关生物标志物作为NSCLC的生物标志物。Von Hoff等人的美国第8,700,335号专利公开了ERBB2、ESR1、PGR、KIT、EGFR、PTGS2和AR作为NSCLC的生物标志物。Schoeberl的美国第8,632,592号专利公开了pErbB3作为NSCLC的生物标志物;通过间接测量确定pErbB3,所述间接测量包括:测量样品中的总蛋白和(i)选自ErbB1、ErbB2和ErbB3中的至少一种受体和(ii)调蛋白和β细胞素中的至少一种的水平。Showe等人的美国第8,476,420号专利公开了作为NSCLC的生物标志物的基因表达谱。Costa等人的美国第8,377,888号专利公开了编码14-3-3西格玛的核酸的甲基化状态作为NSCLC的生物标志物。Tsao等人的美国第8,211,643号专利公开了作为NSCLC的生物标志物的多基因标签。Jove等人的美国第8,133,692号专利公开了磷酸化Stat和表达存活蛋白作为NSCLC的生物标志物。Brennscheidt等人的美国第7,655,414号专利公

开了磷酸化的AKT蛋白和/或磷酸化的MAPK蛋白的过表达作为NSCLC的生物标志物。这些生物标志物和本领域已知的其它生物标志物可用于患者选择。

[0285] 当所述方法用于治疗卵巢癌时,已知对于卵巢癌的预后或分期是特异性的其他生物标志物并且可以使用。卵巢癌的生物标志物在B.Zhang等人的“An Overview of Biomarkers for the Ovarian Cancer Diagnosis,”Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.2:119-123 (2011) 中公开,通过引用并入本文。这些生物标志物包括BRCA1或BRCA2中的突变;BRCA1、RASSF1A、APC、p14ARF、p16INK4a或DAP激酶的高甲基化;卵巢癌特异性基因表达谱;来源于CLDN3、HE4、FOLR1、COL18A1、CCND1或FLJ12988的基因表达(SAGE)的系列分析的谱;间- α -胰蛋白酶抑制剂重链H4的裂解片段;转铁蛋白;阿瓦明;载脂蛋白A-IV和miRNA表达谱。另一种经常用于卵巢癌的生物标志物是蛋白CA125。CA125是1890个氨基酸的重糖基化蛋白,通常在血清中测定。已经用于卵巢癌的另一种生物标志物是蛋白质DF3;这种蛋白质也通常在血清中测定。

[0286] 用于卵巢癌的其它生物标志物是本领域已知的。Inazawa等人的美国第8,741,641号专利公开了存在于染色体区域2q14.2、3p24.1、3q26.2、3q29、4q34.2、6q23、9p21.3、11q13.3、13q22.1、13q33.1、13q33.3、15q12、15q15.1、17p12、17p13.1、17p13.3、18q21.1、18q21.2、18q21.31、18q21.32、18q21.33、18q23、20q13.13、20q13.2、20q13.31、20q13.33、Xp11.23、Xp13.1、Xp13.3、Xp26.2、Xp26.3或Xq28中的基因的改变作为卵巢癌的生物标志物。Chan等人的美国第8,682,591号专利公开了用于卵巢癌的生物标志物,包括修饰的ApoA1和一种或多种选自半胱氨酸化转甲状腺素蛋白、碘化转甲状腺素蛋白、CysGly修饰的转甲状腺素蛋白和谷胱甘肽化转甲状腺素蛋白的修饰的转甲状腺素蛋白。Mansfield等人的美国第8,664,358号专利公开了多种用于卵巢癌的生物标志物,包括CA-125,CRP,EGF-R,CA-19-9,Apo-AI,Apo-CIII,IL-6,IL-18,MIP-1a,腱生蛋白C和肌红蛋白,及其片段。Kamalakaran等人的美国第8,652,777号专利公开了CpG二核苷酸的甲基化状态作为卵巢癌的生物标志物。Ye等人的美国第8,642,347号专利公开了源自尿液中存在的CA125降解的肽作为卵巢癌的生物标志物。Alex等人的美国第8,476,026号专利公开了许多抗原的抗体作为卵巢癌的生物标志物;所述抗原包括酪蛋白激酶1。Fung等人的美国第8,465,929号专利公开了用于卵巢癌的多种生物标志物,包括钙红蛋白、钙粒蛋白C、铁调素、ApoC1、ApoAII、ApocII、钙粒蛋白A和转甲状腺素蛋白。Gray等人的美国第8,404,829号专利公开了PVT1的高表达作为卵巢癌的生物标志物。Veiby等人的美国第8,323,906号专利公开了LIV-1作为卵巢癌的生物标志物的用途。Al-Murrani的美国第8,192,935号专利公开了MetAP2的表达水平作为卵巢癌中顺铂耐药性的生物标志物。Guo的美国第8,030,060号专利公开了作为用于预测卵巢癌中的复发和转移的生物标志物的基因标签,包括15基因标签、23基因标签和28基因标签。Frackelton,Jr等人的美国第7,910,314号专利公开了p66-Shc和磷酸化的Shc作为卵巢癌的生物标志物。Al-Murrani的美国第7,700,280号专利公开了S100A10和S100A11的表达水平作为卵巢癌中顺铂抗性的生物标志物。van Ommen等人的美国第7,507,800号专利公开了BRCA1的种系缺失作为卵巢癌的生物标志物。Van Kriekinge等人的美国第7,507,536号专利公开了作为卵巢癌生物标志物的许多基因的表观遗传沉默,包括基因编码plasmolipin、TNFRSF10B肿瘤坏死因子受体超家族(成员10b)、RUNX3基因相关转录因子3、ACTN1辅肌动蛋白(α 1)和FANCG Fanconi贫血(互补组G)。Lancaster等人的美国第

2015/0080249号专利申请公开了参与O-聚糖途径的许多基因的表达水平升高作为卵巢癌的生物标志物的用途；这些基因包括B3GALT1,B3GALT2,B3GALT4,B3GALT5,B3GNT6,B4GALT1,B4GALT2,B4GALT3,C1GALT1,GALNT1,GALNT10,GALNT11,GALNT12,GALNT13,GALNT14,GALNT2,GALNT3,GALNT4,GALNT5,GALNT6,GALNT7,GALNT8,GALNT9,GALNTL1,GALNTL2,GALNTL4,GALNTL5,GCNT1,GCNT2,GCNT3,ST3GAL1,ST3GAL2,ST6GALN和WBSCR17。Bertenshaw等人的美国第2015/0031561号专利申请公开了多种用于卵巢癌的生物标志物，包括CA125、HE4、IL-2Ra、 α -1-抗胰蛋白酶、C-反应蛋白、YKL-40、细胞纤连蛋白、前列腺素、TIMP-1、IL-8、IL-6、VEGF-B、MMP-7、钙卫蛋白、IGFBP-2、LOX-1、神经毡蛋白-1、TNFR2、MPIF-1和CA-72-4。Bertenshaw等人的美国第2014/0364341号专利申请公开了用于卵巢癌的多种生物标志物，包括CA 15-3 (MUC-1), Her2/Neu (erbB-2), 激肽释放酶-5, 巨噬细胞抑制因子 (MIF), 骨桥蛋白, TAG-72, IGF-II, HE4, IL6-R, IL18-R, IL-18BP, VCAM-1, IP-10 (干扰素- γ 诱导型10kD蛋白), SMRP, Tg11 (组织转谷氨酰胺酶), 外切蛋白-1, Cyfra 21-1 (细胞角蛋白19片段), IGF2BP3, TIMP-1, α -1抗胰蛋白酶, MMP7, IL-8, IL-6, 分选素, CD40, α -1抗胰凝乳蛋白酶, VEGF和触珠蛋白。Lancaster等人的美国第2014/0017703号专利申请公开了细胞死亡途径蛋白的BCL2拮抗剂的磷酸化水平可以用作预测基于铂的癌症治疗、紫杉烷癌症治疗或环磷酰胺治疗的临床结果的生物标志物，其中所述细胞死亡途径蛋白的BCL2拮抗剂是BAD, Bax, BcL-XL, PP2C/PPM1A, AKT, EGFR, IRS-1, Shc, H-Ras, CDK1, G-蛋白 α -s, G-蛋白 β/γ , PI3K cat class 1A, c-Raf-1, p90Rsk, MEK2 (MAP2K2), PKA-cat或PKA-reg。

[0287] 当通过分析患者或疾病表型进行改进时，所述分析患者或疾病表型可以是，但不限于，选自下列方法所组成组的分析患者或疾病表型的方法：

- [0288] (a) 使用诊断工具、诊断技术、诊断试剂盒或诊断试验来确定患者的特别表型；
- [0289] (b) 使用用于测量选自组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、jun基因产物的蛋白质和蛋白激酶组成的组中的标记物的方法；
- [0290] (c) 替代化合物给药；和
- [0291] (d) 用于酶促状态的低剂量预测试。

[0292] 当通过分析患者或疾病基因型进行改进时，所述分析患者或疾病基因型可以是，但不限于，选自下列方法所组成组的分析患者或疾病基因型的方法：

- [0293] (a) 使用诊断工具、诊断技术、诊断试剂盒或诊断试验来确定患者的特别基因型；
- [0294] (b) 使用基因芯片；
- [0295] (c) 使用基因表达分析；
- [0296] (d) 使用单核苷酸多型性 (SNP) 分析；
- [0297] (e) 测量代谢物或代谢酶的水平；
- [0298] (f) 确定EGFR基因的拷贝数；
- [0299] (g) 确定MGMT基因启动子甲基化状态；
- [0300] (h) 确定MGMT基因的非甲基化启动子区的存在；
- [0301] (i) 确定MGMT基因的甲基化启动子区的存在；
- [0302] (j) 确定MGMT的高表达的存在；
- [0303] (k) 确定MGMT的低表达的存在；
- [0304] (l) 对于卵巢癌，确定p53的基因型状态。

[0305] 基因芯片的使用在A.J.Lee&S.Ramaswamy,“DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care”in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),ch.7,pp.73-88中进行了描述,通过引入并入本文中。

[0306] 当使用单核苷酸多型性(SNP)分析的方法时,可在选自组蛋白脱乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、前列腺专一性基因、c-Jun及蛋白激酶所组成组的基因上进行SNP分析。SNP分析的使用在S.Levy和Y.-H.Rogers,“DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation”in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg& H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),ch.3,pp.27-37中进行了描述,通过引入并入本文中。

[0307] 尚有其它基因技术如拷贝数(copy number)变异分析及DNA甲基化分析可以使用。拷贝数变异分析在C.Lee等,“Copy Number Variation and Human Health”in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),ch.5,pp.46-59中进行了描述,通过引入并入本文中。DNA甲基化分析在S.Cottrell等,“DNA Methylation Analysis:Providing New Insight into Human Disease”in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.Ginsburg& H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010),ch.6,pp.60-72中进行了描述,通过引入并入本文中。

[0308] 当通过治疗前/后的准备进行改进时,所述治疗前/后的准备可以是,但不限于,选自下列方法所组成组的治疗前/后的准备的方法:

[0309] (a) 使用秋水仙碱或类似物;

[0310] (b) 使用利尿剂;

[0311] (c) 使用尿酸排泄剂;

[0312] (d) 使用尿酸酶;

[0313] (e) 非口服使用烟酰胺;

[0314] (f) 使用缓释形式的烟酰胺;

[0315] (g) 使用聚ADP核糖聚合酶的抑制剂;

[0316] (h) 使用咖啡因;

[0317] (i) 使用亚叶酸解救;

[0318] (j) 使用感染控制;以及

[0319] (k) 使用抗高血压药。

[0320] 尿酸排泄剂包括但不限于丙磺舒、苯溴马隆和磺吡酮。特别优选的尿酸排泄剂是丙磺舒。尿酸排泄剂,包括丙磺舒,也可具有利尿活性。其它利尿剂是本领域熟知的,包括但不限于氢氯噻嗪、碳酸酐酶抑制剂、呋塞米、依他尼酸、阿米洛利和螺内酯。

[0321] 聚-ADP核糖聚合酶抑制剂在G.J.Southan和C.Szabó等的,“Poly (ADP-Ribose) Inhibitors,”*Curr.Med.Chem.*10:321-240 (2003)中进行描述,其通过引用并入本文,并且包括烟碱酰胺、3-氨基苯甲酰胺、经取代3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮及异喹啉-1(2H)-酮、苯并咪唑、吲哚、酞嗪-1(2H)-酮、喹唑啉酮、异吲哚啉酮、菲啶酮及其它化合物。

[0322] 亚叶酸解救包括对已施用氨甲喋呤(methotrexate)的患者施用亚叶酸

(leucovorin)。亚叶酸为叶酸的还原形式,其省略二氢叶酸还原酶且恢复造血功能。亚叶酸可静脉或口服给药。

[0323] 可选择的方案为,其中治疗前/后的准备为使用尿酸排泄剂,而尿酸排泄剂为丙磺舒或其类似物。

[0324] 当通过毒性处理而进行改进时,所述毒性处理可为,但不限于,选自下列所组成组的毒性处理方法:

- [0325] (a) 使用秋水仙素或其类似物;
- [0326] (b) 使用利尿剂;
- [0327] (c) 使用尿酸排泄剂;
- [0328] (d) 使用尿酸酶;
- [0329] (e) 非口服使用烟碱酰胺;
- [0330] (f) 使用持续释放型烟碱酰胺;
- [0331] (g) 使用聚ADP核糖聚合酶抑制剂;
- [0332] (h) 使用咖啡因;
- [0333] (i) 使用亚叶酸解救;
- [0334] (j) 使用持续释放异嘌呤醇;
- [0335] (k) 非口服使用异嘌呤醇;
- [0336] (l) 使用骨髓移植植物;
- [0337] (m) 使用血细胞刺激剂;
- [0338] (n) 使用血液或血小板输注;
- [0339] (o) 选自非格司亭(filgrastim)、G-CSF及GM-CSF所组成组的药剂给药;
- [0340] (p) 应用疼痛处理技术;
- [0341] (q) 消炎剂给药;
- [0342] (r) 液体给药;
- [0343] (s) 类固醇给药;
- [0344] (t) 胰岛素控制药物治疗给药;
- [0345] (u) 退烧剂给药;
- [0346] (v) 抗恶心治疗给药;
- [0347] (w) 止泻治疗给药;
- [0348] (x) N-乙酰基半胱氨酸给药;及
- [0349] (y) 抗组织胺剂给药。

[0350] 非格司亭为经由重组DNA技术制造的粒细胞群落刺激因子(G-CSF)类似物,其用于刺激粒细胞增生及分化及使用于治疗嗜中性白血球减少症;G-CSF可以同样方式使用。GM-CSF为粒细胞巨噬细胞群落刺激因子及刺激干细胞制造粒细胞(嗜酸性细胞、嗜中性细胞及嗜碱性细胞)及单核细胞;其给药适用于预防或治疗感染。

[0351] 消炎剂为所属领域所熟知及包含类固醇及非类固醇消炎剂(NSAIDs)。有消炎活性的类固醇包含,但不限于,氢化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)、二丙酸倍氯米松(beclothesonedipropionate)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、强的松(prednisone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、去炎松

(triamcinolone)、醋酸氟轻松 (fluocinolone acetonide) 及氟氢可的松 (fludrocortisones)。非类固醇消炎剂包含,但不限于,乙酰水杨酸(阿司匹灵)、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酸酯 (salsalate)、二氟苯水杨酸 (diflunisal)、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、奥色拉秦 (olsalazine)、乙酰胺酚 (acetaminophen)、因多美沙信 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、托美汀 (tolmetin)、待克菲纳 (diclofenac)、酮咯酸 (ketorolac)、依布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、非诺洛芬 (fenoprofin)、奥沙普秦 (oxaprozin)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、匹洛西卡 (piroxicam)、美依西康 (meloxicam)、萘丁美酮 (nabumetone)、罗非昔布 (rofecoxib)、塞来昔布 (celecoxib)、依托度酸 (etodolac)、尼美舒利 (nimesulide)、醋氯芬酸 (aceclofenac)、阿氯芬酸 (alclofenac)、阿明洛芬 (alminoprofen)、氨芬酸 (amfenac)、安吡昔康 (ampiroxicam)、阿扎丙宗 (apazone)、阿拉洛芬 (araprofen)、阿扎丙酮 (azapropazone)、苄达酸 (bendazac)、苯恶洛芬 (benoxaprofen)、苄达明 (benzydamine)、柏莫洛芬 (bermoprofen)、苄呱立隆 (benzpiperylon)、溴芬酸 (bromfenac)、布氯酸 (bucloxic acid)、布马地宗 (bumadizone)、布替布芬 (butibufen)、卡洛芬 (carprofen)、西米考昔 (cimicoxib)、桂美辛 (cinmetacin)、辛诺昔康 (cinoxicam)、环氯茚酸 (clidanac)、氯非宗 (clofezone)、氯尼辛 (clonixin)、氯吡酸 (clopirac)、达布飞龙 (darbufelone)、德拉昔布 (deracoxib)、屈恶昔康 (droxicam)、依尔替酸 (eltenac)、因法来酸 (enfenamic acid)、依匹唑 (epirizole)、艾司氟比洛芬 (esflurbiprofen)、乙氧基苯酰胺 (ethenzamide)、依托芬那酯 (etofenamate)、依托昔布 (etoricoxib)、联苯乙酸 (felbinac)、芬布芬 (fenbufen)、芬氯酸 (fenclofenac)、芬克洛酸 (fenclozic acid)、芬克洛辛 (fenclozine)、芬多沙 (fendosal)、芬替酸 (fentiazac)、非普拉宗 (feprazone)、非来那朵 (filenadol)、氟罗布芬 (flobufen)、氟非宁 (florifene)、氟舒胺 (flosulide)、甲磺酸氟比星 (flubichinmethanesulfonate)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、氟苯沙酸 (flufenisal)、氟尼辛 (flunixin)、氟诺洛芬 (flunoxaprofen)、氟洛芬 (fluprofen)、氟丙嗪宗 (fluproquazone)、呋罗芬酸 (furofenac)、异丁芬酸 (ibufenac)、艾瑞昔布 (imrecoxib)、吲哚洛芬 (indoprofen)、三苯唑酸 (isofezolac)、伊索克酸 (isoxepac)、伊索昔康 (isoxicam)、利克飞龙 (licofelone)、氯布洛芬 (lobuprofen)、氯诺昔康 (lomoxicam)、氯那唑酸 (lonazolac)、洛索洛芬 (loxoprofen)、罗美昔布 (lumiracoxib)、马布洛芬 (mabuprofen)、米洛芬 (miroprofen)、莫非布宗 (mofebutazone)、莫苯唑酸 (mofezolac)、吗拉宗 (morazone)、奈帕芬胺 (nepafanac)、尼氟灭酸 (niflumic acid)、硝基芬酸 (nitrofenac)、硝基氟吡洛芬 (nitroflurbiprofen)、硝基萘普生 (nitronaproxen)、奥帕诺辛 (orpanoxin)、奥沙西罗 (oxaceprol)、羟吲达酸 (oxindanac)、奥西平酸 (oxpinac)、羟保松 (oxyphenbutazone)、帕米格雷 (pamicogrel)、帕西他沙 (paracetosal)、帕瑞昔布 (parecoxib)、帕沙米特 (parsalmide)、培比洛芬 (pelubiprofen)、培美酸 (pemedolac)、保泰松 (phenylbutazone)、吡拉唑酸 (pirazolac)、吡洛芬 (pirprofen)、普拉洛芬 (pranoprofen)、水杨苷 (salicin)、水杨酰胺 (salicylamide)、水杨酸水杨酸酯 (salicylsalicylic acid)、沙替格雷 (satigrel)、舒多昔康 (sudoxicam)、舒洛芬 (suprofen)、他美辛 (talmetacin)、他尼氟酯 (talniflumate)、他唑非隆 (tazofelone)、特丁非隆 (tebufelone)、替尼达普 (tenidap)、替

诺昔康(tenoxicam)、替泊沙林(tepoxalin)、泰普菲酸(tiaprofenicacid)、泰拉迈得(tiaramide)、替马考昔(tilmacoxib)、替诺立定(tinoridine)、硫平酸(tiopinac)、硫恶洛芬(tioxaprofen)、托芬那酸(tolfenamicacid)、三氟柳(triflusal)、托品辛(tropesin)、熊果酸(ursolicacid)、戊地昔布(valdecoxib)、希莫洛芬(ximoprofen)、扎托洛芬(zaltoprofen)、齐多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac)，及其盐、溶剂合物、类似物、同源物、生物电子等排体(bioisosteres)、水解产物、代谢物、前驱物及前药。

[0352] 类固醇的临床用途在B.P.Schimmer和K.L.Parker，“Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones” in Goodman&Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics (L.L.Brunton, ed., 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006), ch.59, pp.1587-1612中进行描述，通过引用并入本文中。

[0353] 抗恶心治疗包含，但不限于，昂丹司琼(ondansetron)、氯普胺(metoclopramide)、普鲁米近(promethazine)、赛克利辛(cyclizine)、东莨菪碱(hyoscine)、屈大麻酚(dronabinol)、茶苯海明(dimenhydrinate)、二苯胺明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、敏可静(medizine)、多拉司琼(dolasetron)、格拉司琼(granisetron)、帕洛诺司琼(palonosetron)、雷莫司琼(ramosetron)、多潘立酮(domperidone)、氟哌啶醇(haloperidol)、氯普麻(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、普洛陪拉辛(prochlorperazine)、倍他米松、地塞米松、乐耐平(lorazepam)及硫乙拉嗪(thiethylperazine)。

[0354] 止泻治疗包含，但不限于，地芬诺酯(diphenoxylate)、地芬诺新(difenoxin)、洛哌丁胺(loperamide)、可待因(codeine)、消旋卡多曲(racecadotril)、奥曲叮(octreotide)及小蘖碱。

[0355] N-乙酰基半胱氨酸为抗氧化剂及化痰剂，亦提供生物可及性的硫。

[0356] 聚-ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂包括但不限于：(1)如Duncan等人的美国第8,338,477号专利中所述的四环素衍生物；(2)如Gerson等人的美国第8,324,282号专利中所述3,4-二氢-5-甲基-1(2H)-异喹啉,3-氨基苯甲酰胺,6-氨基烟酰胺和8-羟基-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮；(3)如Yuan等人的美国第8,324,262号专利中所述的6-(5H)-菲啶酮和1,5-异喹啉二醇；(4)如Fujio等人的美国第8,309,573号专利中所述的(R)-3-[2-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)乙基]-5-甲基-2H-异喹啉-1-酮；(5)如Vialard等人的美国第8,299,256号专利中所述的6-烯基取代的2-喹啉酮,6-苯基烷基取代的喹啉酮,6-烯基取代的2-喹喔啉酮,6-苯基烷基取代的2-喹喔啉酮,取代的6-环己基烷基取代的2-喹啉酮,6-环己基烷基取代的2-喹喔啉酮,取代的吡啶酮,喹唑啉酮衍生物,酞嗪衍生物,喹唑啉二酮衍生物和取代的2-烷基喹唑啉酮衍生物；(6)如Mateucci等人的美国第8,299,088号专利中所述的5-双-(2-氯乙基)氨基]-1-甲基-2-苯并咪唑丁酸,4-碘-3-硝基苯甲酰胺,8-氟-5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-氮杂并[5,4,3-cd]吲哚-1(6H)-酮磷酸,和N-[3-(3,4-二氢-4-氧代-1-酞嗪基)苯基]-4-吗啉丁酰胺甲磺酸盐；(8)如Branca等人的美国第8,268,827号专利中所述的哒嗪酮衍生物；(9)如Menear等人的美国第8,247,416号专利中所述的4-[3-(4-环丙烷羧基-哌嗪-1-羧基)-4-氟苄基]-2H-酞嗪-1-酮；(10)如Xu等人的美国第8,236,802号专利中所述的四

氮杂非那烯-3-酮化合物；(11) 如Zhu等人的美国第8,217,070号专利中所述的2-取代的1H-苯并咪唑-4-甲酰胺；(12) 如Van der Aa等人的美国第8,188,103号专利中所述的取代的2-烷基喹唑啉酮；(13) 如Penning等人的美国第8,183,250号专利中所述的1H-苯并咪唑-4-甲酰胺；(14) 如Jagtap等人的美国第8,119,654号专利中所述的茚并异喹啉酮类似物；(15) 如Chu等人的美国第8,088,760号专利中所述的苯并恶唑甲酰胺；(16) 如Xu等人的美国第8,058,075号专利中所述的二氮杂苯并[de]蒽-3-酮化合物；(17) 如Wang等人的美国第8,012,976号专利中所述的二氢吡啶并酞嗪酮；(18) 如Jiang等人的美国第8,008,491号专利中所述的取代的氮杂吲哚；(19) 如Chua等人的美国第7,956,064号专利中所述的稠合三环化合物；(20) 如Gangloff等人的美国第7,928,105号专利中所的取代的6a,7,8,9-四氢吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮，和(21) 如美国第7,825,129号专利中所述的噻吩并[2,3-c]异喹啉，所有这些专利通过引用并入本文。其它PARP抑制剂是本领域已知的。

[0357] 当通过药物动力学/药效动力学监测而进行改进时，所述药物动力学/药效动力学监测可为，但不限于，选自下列所组成组的方法：

[0358] (a) 血浆浓度的多重测定；及

[0359] (b) 血中或尿中至少一种代谢物的多重测定。

[0360] 通常，当通过免疫检测进行血浆浓度的测定或血中或尿中至少一种代谢物的测定。实行免疫检测的方法为所属领域所熟知，包含放射线免疫检测法、ELISA(酶联免疫吸附分析法)、竞争性免疫检测法、采用侧流测试条的免疫检测法及其它检测方法。

[0361] 当通过药物组合而进行改良时，所述药物组合可为，但不限于，选自下列所组成组的药物组合：

[0362] (a) 与拓扑异构酶抑制剂；

[0363] (b) 与伪核苷；

[0364] (c) 与伪核苷酸；

[0365] (d) 与胸苷酸合成酶抑制剂；

[0366] (e) 与信号转导抑制剂；

[0367] (f) 与顺铂、奥沙利铂或其他铂类似物；

[0368] (g) 与单官能烷基化剂；

[0369] (h) 与双官能烷基化剂；

[0370] (i) 与在与二脱水半乳糖醇不同的位置损伤DNA的烷基化剂；

[0371] (j) 与抗微管蛋白剂；

[0372] (k) 与抗代谢物；

[0373] (l) 与小檗碱；

[0374] (m) 与芹菜素；

[0375] (n) 与氨基壬酸；

[0376] (o) 与秋水仙碱或类似物；

[0377] (p) 与染料木素；

[0378] (q) 与依托泊苷；

[0379] (r) 与阿糖胞苷；

[0380] (s) 与喜树碱；

- [0381] (t) 与长春花生物碱；
[0382] (u) 与5-氟尿嘧啶；
[0383] (v) 与姜黄素；
[0384] (w) 与NF-κB抑制剂；
[0385] (x) 与迷迭香酸；
[0386] (y) 与米托胍腙；
[0387] (z) 与汉防己甲素；
[0388] (aa) 与替莫唑胺；
[0389] (ab) 与VEGF抑制剂；
[0390] (ac) 与癌症疫苗；
[0391] (ad) 与EGFR抑制剂；
[0392] (ae) 与酪氨酸激酶抑制剂；
[0393] (af) 与聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂；以及
[0394] (ag) 与ALK抑制剂。
- [0395] 拓朴异构酶抑制剂包含，但不限于，伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、喜树碱、片螺素D(lamellarinD)、安吖啶(amsacrine)、依托泊甙、依托泊甙磷酸盐、替尼泊昔(teniposide)、阿霉素(doxorubicin)及ICRF-193。
- [0396] 伪核苷包含，但不限于，胸嘧啶阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、吉西他滨(gemcitabine)及福达乐(fludarabine)；其它伪核苷为所属领域所熟知。
- [0397] 伪核苷酸包含，但不限于，泰诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate)及阿德福韦(adefovir dipivoxil)；其它伪核苷酸为所属领域所熟知。
- [0398] 胸苷酸合成酶抑制剂包含，但不限于，雷替曲塞(raltitrexed)、培美曲塞(pemetrexed)、洛拉曲克(nolatrexed)、ZD9331、GS7094L、氟尿嘧啶(fluorouracil)及BGC945。
- [0399] 信号转导抑制剂在A.V.Lee等，“New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action: Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation,” Clin.Cancer Res.9:516s (2003)中进行了描述，通过引用将其并入本文中。
- [0400] 烷化剂包含，但不限于，Shionogi 254-S、醛磷酰胺类似物(aldo-phosphamide analogues)、六甲基嘧胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、苯达莫司汀、贝斯布西(bestramustine)、布度钛(budotitane)、Wakunaga CA-102、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(BCNU)、ChinoiN(乙基苯基嘧啶三酮)-139、ChinoiN-153、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂、环磷酰胺(cyclophosphamide)、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、塞普拉特(cyplatate)、德固赛(Degussa)D-19-384、Sumimoto DACHP(Myr)₂、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二铂细胞生长抑制剂(diplatinum cytostatic)、Erba偏端霉素衍生物(distamycin derivatives)、Chugai DWA-2114R、ITIE09、依莫司汀(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌莫司汀磷酸钠(estramustinephosphate sodium)、福莫司汀(fotemustine)、Unimed G-6-M、ChinoiN GYKI-17230、亥舒凡(hepsulfam)、依弗酰胺(ifosfamide)、异丙铂(iproplatin)、洛莫司汀

(CCNU)、马磷酰胺(mafosfamide)、马法兰(melphalan)、二溴卫矛醇(mitolactol)、嘧啶亚硝脲(ACNU)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奥克赛铂(oxaliplatin)、Upjohn PCNU、松龙苯芥(prednimustine)、Proter PTT-119、雷莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀(spiromustine)、Tanabe Seiyaku TA-077、牛磺莫司汀(tauromustine)、替莫唑胺、替罗昔隆(teroxirone)、四氯环己铂(tetraplatin)及三甲密醇(trimelamol)，如Chao等人的美国第7,446,122号专利中所描述，通过引用将其并入本文中。替诺唑胺，BCNU,CCNU和ACNU均在鸟嘌呤的O⁶处损伤DNA，而DAG在N⁷处交联；一个替代方案是DAG与在与DAG不同的位置损害DNA的烷基化试剂的组合使用。烷基化剂可以是单官能烷基化剂或双官能烷基化剂。单官能烷基化剂包括但不限于卡莫司汀、洛莫司汀、替莫唑胺和达卡巴嗪，如N.Kondo等人在“DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways,” J.Nucl.Acids doi:10.4061/2010/543531 (2010) 中描述的，通过引用并入本文；单官能烷基化剂还包括如甲基磺酸甲酯、甲基磺酸乙酯和N-甲基-N-亚硝基胍的试剂，如J.M.Walling&I.J.Stratford, “Chemosensitization by Monopunctional Alkylating Agents,” Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.12:1397-1400 (1986) 中所描述的，通过引用并入本文。双功能烷化剂包括但不限于氮芥，苯丁酸氮芥，环磷酰胺，白消安，尼莫司汀，卡莫司汀，洛莫司汀，福莫司汀和双-(2-氯乙基)硫化物(N.Kondo等人, (2010), 同上)。一种重要的双功能烷化剂类型包括靶向DNA中鸟嘌呤O⁶的烷基化剂。另一类重要的烷基化剂包括顺铂和其它含铂试剂，包括但不限于顺铂，卡铂，异丙铂，奥沙利铂，四铂，沙铂，吡铂，奈达铂和三铂。这些试剂引起DNA的交联，然后诱导凋亡。与顺铂、奥沙利铂或其他含铂药物的组合是标准铂双联疗法的潜在成分。另外，对于取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇与顺铂、奥沙利铂或其它含铂的化疗剂以及本文所述的其它化疗剂的组合，超过累加或协同的能力是特别显著的。

[0401] 抗-微管蛋白剂包含，但不限于，长春花生物碱、紫杉烷、鬼臼毒素、软海绵素B及高软海绵素B。

[0402] 抗代谢剂包含，但不限于：甲胺蝶呤、培美曲塞(pemetrexed)、5-氟尿嘧啶、卡培拉滨(capecitabine)、阿糖胞苷、吉西他滨、6-硫醇嘌呤、喷司他丁(pentostatin)、阿拉诺新(alanosine)、AG2037(Pfizer)、5-FU纤维蛋白原、棘叶酸(acanthifolic acid)、氨基喋呤、布喹那钠(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、Ciba-Geigy CGP-30694、环戊基胞嘧啶、磷酸硬脂酸阿糖胞苷、阿糖胞苷接合物、Lilly DATHF、Merrill-Dow DDFC、去氮鸟嘌呤、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox)、Yoshitomi DMDC、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck&Co.EX-015、法扎拉滨(fazarabine)、5-氟脱氧尿苷(floxuridine)、氟阿腺昔磷酸盐(fludarabine phosphate)、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku F0-152、异丙基吡咯嗪、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、甲苯札普(methobenzaprim)、甲胺蝶呤、Wellcome MZPES、去甲亚精胺(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、吡曲克辛(piritrexim)、普卡霉素(plicamycin)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫鸟嘌呤、噻唑呋林(tiazofurin)、Erbamont TIF、三甲曲沙(trimetrexate)、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、Taiho UFT及优利西汀(uricytin)。

[0403] 小檗碱具有抗生素活性,并且预防和抑制促炎细胞因子和E-选择蛋白的表达,以及增加脂联素表达。

[0404] 芹菜素是可以逆转环孢菌素的不良作用并具有化学防治活性的黄酮,无论是单独或与糖衍生。

[0405] 氨基阿糖昔是具有抗肿瘤活性的拓扑异构酶抑制剂和DNA嵌入剂。

[0406] 一般认为姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗缺血、抗关节炎和抗淀粉样蛋白性质,并且还具有肝保护活性。

[0407] NF- κ B抑制剂包括但不限于硼替佐米(bortezomib)。

[0408] 迷迭香酸是也具有抗炎活性的天然存在的酚类抗氧化剂。

[0409] 米托胍腙(mitoguazone)是通过竞争性抑制S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶的多胺生物合成的抑制剂。

[0410] 汉防己甲素(Tetrandrine)具有化学结构6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基-1 β -小檗碱,为钙离子通道阻断剂,具有消炎、免疫、抗过敏效用,以及与奎宁定同样的抗心律不整效用。汉防己甲素是从粉防己(Stephania tetrandra)及其它亚洲草药中分离出来。

[0411] VEGF抑制剂包含贝伐单抗(阿瓦斯汀),贝伐单抗为抗VEGF的单株抗体,伊曲康唑(itraconazole)及苏拉明(suramin),以及巴马司他(batimastat)及马立马司他(marimastat),彼等为基质金属蛋白酶抑制剂及大麻素及其衍生物。

[0412] 癌症疫苗正在研发中,通常,癌症疫苗是基于对发生于癌细胞而不是发生于正常细胞的蛋白的免疫反应。癌症疫苗包含用于转移性激素难治性前列腺癌的癌症疫苗Provenge、用于肾癌的癌症疫苗Oncophage、用于肺癌的癌症疫苗CimaVax-EGF、MOBILAN、用于Her2/neu表达癌症如乳癌、大肠癌、膀胱癌及卵巢癌的癌症疫苗Neuvvenge、用于乳癌的癌症疫苗Stimuvax,及其他。癌症疫苗在S.Pejawar-Gaddy和O.Finn, "Cancer Vaccines: Accomplishments and Challenges," Crit.Rev.Oncol.Hematol. 67:93-102 (2008) 进行了描述,通过引用并入本文中。

[0413] 上皮生长因子受体(EGFR)存在于哺乳动物细胞的细胞表面上且藉由受体结合至其专一性配体而活化,包括,但不限于,上皮生长因子和转化生长因子 α 。当受体结合至其生长因子配体而活化时,EGFR会经历自非活化单体形式至具活性的同型二聚体(homodimer)的转变,虽然预先形成的活性二聚体可能在配体结合前便存在。除了在配体结合后形成具活性的同型二聚体外,EGFR可能和另外的ErbB受体家族成员配对,如ErbB2/Her2/neu,以创造出活化的异质二聚体(heterodimer)。亦有证据指出会形成活化的EGFR簇,虽然此群集行为对活化本身是否重要或是否在二聚体活化后接着发生仍为未知数。EGFR二聚作用激发了其细胞内部的内源蛋白质(intrinsic protein)-酪氨酸激酶活性。因此,在EGFR的羧基端结构域的多种酪氨酸残基便发生自体磷酸化(autophosphorylation)。这些残基包括Y992、Y1045、Y1068、Y1148和Y1171。此种自体磷酸化引起下游活化,并且许多其他与磷酸化的酪氨酸残基有关联的蛋白质透过它们自身的磷酸酪氨酸-结合SH2结构域发出信号。这些与磷酸化酪氨酸残基有关联的蛋白质透过它们自身的磷酸化酪氨酸-结合SH2结构域发出的信号能够接着开始多种信号转导串联(signal transduction cascades),且引发DNA合成和细胞增殖。EGFR的激酶结构域亦能够交叉磷酸化其他一起聚集的受体的酪氨酸残基,且其本身能够以这种方式被活化。EGFR是由c-erbB1原致癌基因所编码并具有分子量为170kDa。

EGFR为有富含胱氨酸膜的外区的跨膜糖蛋白，并有包含未中断的酪氨酸激酶位置的细胞内结构域，以及如上述群集于羧基端末端的多个自体磷酸化位置。所述胞外部分已被分成四个结构域：结构域I和III，其具有37%序列相同度，为少含半胱氨酸并构形上包含给配体(EGF和转化生长因子 α (TGF α))结合的位置。富含胱氨酸的结构域II和IV包含N-联结的醣化位置和双硫键，其决定了蛋白质分子的外部结构域的三级结构。在许多人类细胞株中，TGF α 表现和EGFR过量表现有很强的相关性，因此TGF α 被认为以自分泌方式作用，刺激细胞增殖，而于细胞中藉由EGFR活化而产生TGF α 。刺激性配体结合至EGFR的胞外结构域导致受体二聚作用和引发细胞内部信号转导，其第一步骤是酪氨酸激酶的活化。激酶活化最初的结果为如上述的其自身酪氨酸残基的磷酸化(自体磷酸化)。接着便伴随信号传递子的活化导致促分裂作用发生。导致EGFR表现或过度活性的突变是与数种恶性肿瘤有关联，包括多形性胶质母细胞瘤。EGFR的特定突变已知为经常于神经胶质母细胞瘤中观察到的EGFR第三变异型(C.T.Kuan等人的“EGF Mutant Receptor VIII as a Molecular Target in Cancer Therapy”Endocr.Relat.Cancer 8:83-96(2001)，其通过引用并入本文中)。EGFR被认为是致瘤基因(oncogene)。EGFR的抑制剂包括，但不限于，厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、甲苯磺酸拉帕替尼、阿法替尼(afatinib)、卡纽替尼(canertinib)、诺拉替尼(neratinib)、CP-724714、WHI-P154、TAK-285、AST-1306、ARRY-334543、ARRY-380、AG-1478、酪氨酸磷酸化抑制剂9、达克替尼(dacomitinib)、去甲基厄洛替尼(desmethylerlotinib)、OSI-420、AZD8931、AEE788、贝利替尼(pelitinib)、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035HCl、BMS-599626、BIBW 2992、CI 1033、CP 724714、OSI 420和凡德替尼(vandetinib)。尤其优选的EGFR抑制剂包括厄洛替尼、阿法替尼和拉帕替尼。

[0414] 酪氨酸酶抑制剂包括，但不限于，依马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、非瑞替尼(foretinib)、西地尼布(cederinib)、阿西替尼(axitinib)、扣波山提尼(carbozantinib)、BIBF1120、勾伐提尼(golvatinib)、达沙替尼(dovitinib)、ZM 306416、ZM 323881HCl、SAR 131675、西沙息尼布(semaxinib)、替拉替尼(telatinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、普纳替尼(ponatinib)、克諾拉尼(crenolanib)、提伐提尼(tivanitinib)、木利替尼(mubritinib)、达努塞替(danusertib)、布立尼布(brivanib)、芬戈莫德(fingolimod)、塞卡替尼(saracatinib)、里巴替尼(rebastinib)、其沙替尼(quizartinib)、坦度替尼(tandutinib)、阿目伐替尼(amuvatinib)、依鲁替尼()、佛斯他麻替尼(fostamatinib)、愧左替尼(crizotinib)和林斯替尼(linsitinib)。这些酪氨酸激酶抑制剂可抑制与一或多个下列受体有关联的酪氨酸激酶：VEGFR、EGFR、PDGFR、c-Kit、c-Met、Her-2、FGFR、FLT-3、IGF-1R、ALK、c-RET和Tie-2。当上皮生长因子受体(EGFR)的活性涉及酪氨酸激酶的活性时，酪氨酸激酶抑制剂的类别便和EGFR抑制剂的种别有重复。数种酪氨酸激酶抑制剂抑制EGFR及至少一种其他酪氨酸激酶的活性。一般而言，酪氨酸激酶抑制剂可由四种不同机转控制：与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争，被酪氨酸激酶使用以实施磷酸化反应；与基质竞争；与ATP和基质竞争；或别构抑制(allosteric inhibition)。这些抑制剂的活性在P.Yaish等人的“Blocking of EGF-Dependent Cell Proliferation by EGF Receptor Kinase Inhibitors”Science 242: 933-935(1988)中被公开；A.Gazit等人的“Tyrphostins.2.Heterocyclic and o-

Substituted Benzylidenemalononitrile Tyrphostins as Potent Inhibitors of EGF Receptor and ErbB2/neu Tyrosine Kinases” J.Med.Chem.34:1896-1907 (1991) ; N.Osherov等人的“Selective Inhibition of the Epidermal Growth Factor and HER2/neu Receptors by Tyrphostins” J.Biol.Chem.268:11134-11142 (1993) ;以及A.Levitzki和E.Mishani的“Tyrphostins and Other Tyrosine Kinase Inhibitors” Annu.Rev.Biochem.75:93-109 (2006) 中,以上全部是通过引用并入本文中。

[0415] ALK抑制剂作用于具有间变性淋巴瘤激酶(ALK)变异的肿瘤,例如EML4-ALK易位。ALK抑制剂包括但不限于:克里唑蒂尼(3-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-(1-哌啶-4-基吡唑-4-基)吡啶-2-胺);AP26113((2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦);ASP-3026(N2-[2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基]苯基]-N4-[2-[(1-甲基乙基)磺酰基]苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺);alecitinib(9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-吗啉-4-基哌啶-1-基)-11-氧化-5H-苯并[b]呋唑-3-腈);NMS-E628(N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吗唑-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基);塞替尼;PF-06363922;TSR-011;CEP-37440(2-[[5-氯-2-[(6S)-6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-1-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基)-N-甲基-苯甲酰胺);和X-396(R)-6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-烷基)苯基)哒嗪-3-甲酰胺。

[0416] 上述这些另外的试剂可以与用于治疗NSCLC或卵巢癌的取代的己糖醇衍生物一起用于药物组合中。包括的所述另外的试剂是已知具有针对所治疗的癌症类型(NSCLC或卵巢癌)的活性的另外的试剂,在结构上与已知针对所治疗的癌症类型具有活性的化合物或一类化合物相关,或已知调节已显示对所治疗的癌症类型有效的调节的途径。如本文所用,术语“调节”可包括所涉及的途径的活化或抑制,但通常是指途径的抑制。

[0417] 当根据本发明所述的方法用于治疗卵巢癌时,药物组合可包括使用如上所述的取代的己糖醇衍生物以及对卵巢肿瘤具有抗肿瘤活性的另外的药剂。这些另外的药剂包括但不限于紫杉醇、多西他赛、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊苷、多柔比星(其可以聚乙二醇化脂质体形式使用)、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A。

[0418] 具有抗NSCLC抗肿瘤活性的另外的试剂是本领域已知的。这些另外的试剂可以以治疗有效量与治疗有效量的如上所述的取代的己糖醇衍生物一起包括在根据本发明的药物组合中。可以使用这些另外的试剂中的一种或多种。这些另外的试剂可以与一种或多种如上所述的具有抗NSCLC活性的试剂一起用于包括取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或二乙酰二脱水半乳糖醇的药物组合中。总的来说,这些试剂在本文中称为“具有抗NSCLC活性的另外的第二试剂”。

[0419] 具有抗卵巢癌的抗肿瘤活性的另外的试剂是本领域已知的。这些另外的试剂可以以治疗有效量与治疗有效量的如上所述的取代的己糖醇衍生物一起包括在根据本发明的药物组合中。可以使用这些另外的试剂中的一种或多种。这些另外的试剂可以与一种或多种如上所述的具有抗卵巢癌活性的试剂一起用于包括取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或二乙酰二脱水半乳糖醇的药物组合中。总的来说,这些试剂在本文中称为“具有抗卵巢癌活性的另外的第二试剂”。

[0420] 当通过化学增敏作用进行改善时,所述化学增敏作用可以包括,但不限于,使用取代的己糖醇衍生物作为化学增敏剂与选自以下各者所组成群组的试剂组合:

- [0421] (a) 拓朴异构酶抑制剂;
- [0422] (b) 伪核苷;
- [0423] (c) 伪核苷酸;
- [0424] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;
- [0425] (e) 信号转导抑制剂;
- [0426] (f) 顺铂、奥沙利铂或另外一种铂类似物;
- [0427] (g) 烷基化剂;
- [0428] (h) 抗微管蛋白剂;
- [0429] (i) 抗代谢药物;
- [0430] (j) 小蘖碱;
- [0431] (k) 芹菜素;
- [0432] (l) 氨萘非特;
- [0433] (m) 秋水仙碱或类似物;
- [0434] (n) 染料木黄酮;
- [0435] (o) 依托泊苷;
- [0436] (p) 阿糖胞苷;
- [0437] (q) 喜树碱;
- [0438] (r) 长春花生物碱;
- [0439] (s) 拓扑异构酶抑制剂;
- [0440] (t) 5-氟尿嘧啶;
- [0441] (u) 姜黄素;
- [0442] (v) NF-κB抑制剂;
- [0443] (w) 迷迭香酸;
- [0444] (x) 米托胍腙;
- [0445] (y) 汉防己甲素;
- [0446] (z) 酪氨酸激酶抑制剂;
- [0447] (aa) EGFR抑制剂;以及
- [0448] (ab) PARP抑制剂。

[0449] 当通过化学增效作用进行改善时,所述化学增效作用可以包括,但不限于,使用取代的己糖醇衍生物作为化学增效剂与选自以下各者所组成群组的试剂组合:

- [0450] (a) 拓朴异构酶抑制剂;
- [0451] (b) 伪核苷;
- [0452] (c) 伪核苷酸;
- [0453] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂;
- [0454] (e) 信号转导抑制剂;
- [0455] (f) 顺铂、奥沙利铂或另外一种铂类似物;
- [0456] (g) 烷基化剂;

- [0457] (h) 抗微管蛋白剂；
- [0458] (i) 抗代谢药物；
- [0459] (j) 小蘖碱；
- [0460] (k) 芹菜素；
- [0461] (l) 氨萘非特；
- [0462] (m) 秋水仙碱或类似物；
- [0463] (n) 染料木黄酮；
- [0464] (o) 依托泊苷；
- [0465] (p) 阿糖胞苷；
- [0466] (q) 喜树碱；
- [0467] (r) 长春花生物碱；
- [0468] (s) 5-氟尿嘧啶；
- [0469] (t) 姜黄素；
- [0470] (u) NF-κB抑制剂；
- [0471] (v) 迷迭香酸；
- [0472] (w) 米托胍腙；
- [0473] (x) 汉防己甲素；
- [0474] (y) 酪氨酸激酶抑制剂；
- [0475] (z) EGFR抑制剂；以及
- [0476] (aa) PARP抑制剂。

[0477] 当通过治疗后管理进行改善时，所述治疗后管理可以包括，但不限于，选自由下列各者所组成群组的方法：

- [0478] (a) 与疼痛管理有关联的治疗；
- [0479] (b) 止吐剂给药；
- [0480] (c) 止恶心治疗；
- [0481] (d) 抗炎剂给药；
- [0482] (e) 退热剂给药；以及
- [0483] (f) 免疫兴奋剂给药。

[0484] 当通过另类疗法/治疗后支持进行改善时，所述另类疗法/治疗后支持可以包括，但不限于，选自由下列各者所组成群组的方法：

- [0485] (a)催眠；
- [0486] (b)针灸；
- [0487] (c)冥想；
- [0488] (d)合成或通过提取制得的草药；以及
- [0489] (e)应用肌肉动力学。

[0490] 在一替代方案中，当所述方法是合成或通过提取制得的草药时，所述合成或通过提取制得的草药可为选自由下列各者所组成群组：

- [0491] (a) NF-κB抑制剂；
- [0492] (b) 天然抗炎剂；

[0493] (c) 免疫兴奋剂；

[0494] (d) 抗菌剂；以及

[0495] (e) 类黄酮类、异黄酮类或黄酮类。

[0496] 当合成或通过提取制得的草药为NF- κ B抑制剂时，所述NF- κ B抑制剂可选自由小白菊内酯、姜黄素或迷迭香酸所组成群组。当合成或通过提取制得的草药为天然抗炎剂时，所述天然抗炎剂可为选自由大黄酸和小白菊内酯所组成的群组。当合成或通过提取制得的草药为免疫兴奋剂时，所述免疫兴奋剂可为紫锥花所找到的产物或分离自紫锥花中。当合成或通过提取制得的草药为抗菌剂时，所述抗菌剂可为小蘖碱。当合成或通过提取制得的草药为类黄酮类、异黄酮类或黄酮类时，所述类黄酮类、异黄酮类或黄酮类可选自由芹菜素、三羟基异黄酮、金雀异黄酮、6"-0-丙二酰基金雀异黄酮、6"-0-乙酰基金雀异黄酮、大豆黄素、黄豆昔、6"-0-丙二酰基黄豆昔、6"-0-乙酰基三羟基异黄酮、黄豆黄素、黄豆黄昔、6"-0-丙二酰基黄豆黄昔和6-0-乙酰基黄豆黄昔所组成群组。

[0497] 当通过原料药产品改进进行改善时，所述原料药产品改进可为，但不限于，选自由下列各者原料药产品改进所组成的组：

[0498] (a) 盐形成；

[0499] (b) 制备为均质结晶结构；

[0500] (c) 制备为纯异构物；

[0501] (d) 增加的纯度；

[0502] (e) 较低溶剂残留含量的制备；以及

[0503] (f) 较低重金属残留含量的制备。

[0504] 当通过稀释剂的使用进行改善时，所述稀释剂可为，但不限于，选自由下列各者所组成的组的稀释剂：

[0505] (a) 乳化剂；

[0506] (b) 二甲亚砜 (DMSO)；

[0507] (c) N-甲基甲酰胺 (NMF)；

[0508] (d) 二甲基甲酰胺；

[0509] (e) 乙醇；

[0510] (f) 苯甲醇；

[0511] (g) 含葡萄糖注射用水；

[0512] (h) 聚氧乙烯蓖麻油；

[0513] (i) 环糊精；以及

[0514] (j) PEG。

[0515] 当通过溶剂体系的使用进行改善时，所述溶剂体系可为，但不限于，选自由下列各者所组成的组的溶剂体系：

[0516] (a) 乳化剂；

[0517] (b) 二甲亚砜 (DMSO)；

[0518] (c) N-甲基甲酰胺 (NMF)；

[0519] (d) 二甲基甲酰胺；

[0520] (e) 乙醇；

[0521] (f) 苯甲醇；

[0522] (g) 含葡萄糖的注射用水；

[0523] (h) 聚氧乙烯蓖麻油；

[0524] (i) 环糊精；以及

[0525] (j) PEG。

[0526] 当通过赋形剂的使用进行改善时，所述赋形剂可为，但不限于，选自由下列各者所组成的组的赋形剂：

[0527] (a) 甘露醇；

[0528] (b) 白蛋白；

[0529] (c) EDTA；

[0530] (d) 亚硫酸氢钠；

[0531] (e) 苯甲醇；

[0532] (f) 碳酸盐缓冲液；以及

[0533] (g) 磷酸盐缓冲液。

[0534] 当通过剂型的使用进行改善时，所述剂型可为，但不限于，选自由下列各者所组成的组的剂型：

[0535] (a) 片剂；

[0536] (b) 胶囊剂；

[0537] (c) 局部用凝胶；

[0538] (d) 局部用乳剂；

[0539] (e) 贴片；

[0540] (f) 栓剂；以及

[0541] (g) 填充冻干剂型。

[0542] 药物组合物的锭剂、囊剂、和局部用凝胶、局部用乳剂或栓剂的调配是本领域中公知的，并描述于，例如Griffin等人的美国第2004/0023290号专利申请案公开中，通过引用并入本文。

[0543] 药物组合物的调配为贴片如透皮贴片是本领域中公知的，并描述于，例如Eros等人的美国第7,728,042号专利申请中，通过引用并入本文。

[0544] 填充冻干剂型亦为本领域中公知的。一种普遍用于制备此填充冻干剂型的方法，可应用于二脱水半乳糖醇和其衍生物以及二乙酰二脱水半乳糖醇和其衍生物，包含下列步骤：

[0545] (1) 将药物溶解于预冷至低于10°C的注射用水中。以冷的注射用水稀释至最终体积，以获得40mg/mL溶液。

[0546] (2) 在无菌条件下，原料药溶液通过0.2-微米(μm)滤膜过滤至接收容器中。所述调配和过滤需于一小时内完成。

[0547] (3) 在无菌条件下，在控制目标范围内填充标称容积1.0mL滤液至灭菌的玻璃小瓶中。

[0548] (4) 填充后，全部小瓶皆利用已插入“冷冻干燥位置”的橡皮塞放置，并载入已预冻的冷冻干燥机。针对冷冻干燥机，棚板(shelf)温度是设置于+5°C，维持1小时；棚板温度接

着调整至-5°C，持续1小时，冷凝器温度设置于-60°C，接着开机。

[0549] (5) 小瓶接着冷冻至30°C或更低，并维持不少于3小时，通常为4小时。

[0550] (6) 接着开启真空，将棚板温度调整至-5°C，初部干燥是操作持续8小时；将棚板温度再次调整至-5°C且执行干燥，持续至少5小时。

[0551] (7) 二级干燥开始于将冷凝器(设置为-60°C)和真空开启后。在二级干燥中，将棚板温度控制在+5°C，持续1至3小时，通常为1.5小时，接着于25°C持续1至3小时，通常为1.5小时，并最终于35至40°C至少5小时，通常为9小时，或持续至产物完全干燥。

[0552] (8) 以过滤的惰性气体(如氮气)打破真空。塞住冷冻干燥机中的小瓶。

[0553] (9) 将小瓶自冷冻干燥腔室中移除，并以铝制翻转盖封口。对全部小瓶执行外观检查，并标记上批准的标签。

[0554] 当通过剂量试剂盒和包装的使用进行改善时，所述剂量试剂盒和包装可为，但不限于，选自由使用琥珀色瓶以避免光线和使用特别包覆的瓶塞以增加保质期稳定性所组成的组。

[0555] 当通过药物递输系统的使用进行改善时，所述药物递输系统可为，但不限于，选自由下列各者所组成的药物递输系统：

[0556] (a) 纳米结晶；

[0557] (b) 生物可蚀解聚合物；

[0558] (c) 脂质体；

[0559] (d) 缓释可注射凝胶；以及

[0560] (e) 微球体。

[0561] 纳米结晶在Hovey等人的美国第7,101,576号专利中进行了描述，通过引用并入本文中。

[0562] 生物可蚀解聚合物是描述于Okumu等人的美国第7,318,931号专利中，通过引用并入本文中。当生物可蚀解聚合物置于生物体内时会被分解，如测量所述聚合物的分子量随时间的下降。聚合物分子量可利用各式方法测定，包括粒径排阻层析法(size exclusion chromatography, SEC)，且一般以平均重量或平均数量表达。当以SEC测量时，若聚合物于pH 7.4、温度为37°C的磷酸缓冲盐溶液且其重均分子量是在为期6个月降低至少25%，则其为生物可蚀解。有用的生物可蚀解聚合物包括聚酯类，如聚己内酯、聚乙醇酸、聚乳酸和聚羟基丁酸酯；聚酸酐类，如聚己二酸酐和聚顺丁烯二酸酐；聚对二氧环己酮(polydioxanone)；多胺类；聚酰胺类；聚氨酯类；聚酯酰胺类；聚原酸酯类；聚缩醛类；聚缩酮类(polyketals)；聚碳酸酯类；聚原碳酸酯类(polyorthocarbonates)；聚膦氮烯类(polyphosphazenes)；聚苹果酸；聚氨基酸；聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)；聚甲基乙烯基醚；聚草酸亚烷酯(poly(alkylene oxalate))；聚丁二酸亚烷酯(poly(alkylenesuccinate))；聚羟基纤维素；几丁质；几丁聚糖；以及其共聚合物和混合物。

[0563] 脂质体是公知的作为药物递输载体。脂质体的制备在Weng等人的欧洲专利公开号EP 1332755的申请中进行描述，通过引用并入本文中。

[0564] 缓释可注射凝胶是本领域中已知的，并描述于，例如，B.Jeong等人的“Drug Release from Biodegradable injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymers”J.Controlled Release 63:155-163(2000)中，通过引用并入

本文中。

[0565] 针对药物递输使用微球体是本领域中已知的，并描述于，例如，H. Okada和H. Taguchi的“Biodegradable Microspheres in Drug Delivery”Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys. 12:1-99 (1995)，通过引用并入本文中。

[0566] 当通过药物缀合物形式的使用进行改善时，所述药物缀合物形式可为，但不限于，选自由下列各者所组成的组的药物缀合物形式：

[0567] (a) 聚合物系统；

[0568] (b) 聚丙交酯；

[0569] (c) 聚乙交酯；

[0570] (d) 氨基酸；

[0571] (e) 胜肽；以及

[0572] (f) 多价键链基。

[0573] 聚丙交酯缀合物是本领域中公知的，并描述于，例如，R. Tong和C. Cheng所著的，“Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates”Bioconjugate Chem. 21:111-121 (2010) 中，通过引用并入本文中。

[0574] 聚乙交酯缀合物是本领域中公知的，并描述于，例如，Elmaleh等人的PCT专利公开号WO 2003/070823申请中，通过引用并入本文中。

[0575] 多价键链基是本领域中公知的，并描述于，例如，Silva等人的美国公开号第2007/0207952号专利申请中，通过引用并入本文中。例如，多价键链基可包含亲硫基团(thiophilic group)以和活性的半胱氨酸反应，以及容许复数个生物活性部分接附至所述键链基的多个亲核基团(nucleophilic group) (如NH或OH) 或亲电子基团(如被活化的酯类)。

[0576] 适于交联许多官能基的组合的试剂是本领域中已知的。例如，亲电子基团可和许多官能基反应，包括那些存在于蛋白质或多肽中者。各式反应活性氨基酸和亲电子基团的组合是本领域中已知，并可被使用。例如，包含硫醇基的N-末端半胱氨酸可和卤素或马来酰亚胺反应。硫醇基团已知和大量的耦合剂具有反应活性，如烷基卤化物，卤化乙酰衍生物，马来酰亚胺，乙撑亚胺(aziridines)，丙烯酰基衍生物(acryloyl derivatives)，芳基化剂，如芳基卤化物，和其他。这些是描述于G. T. Hermanson所著的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp. 146-150中，通过引用并入本文中。半胱氨酸残基的反应活性可藉由适当选择其邻近的氨基酸残基而被最佳化。例如，邻近半胱氨酸残基的组氨酸残基将增加所述半胱氨酸残基的反应活性。其他反应活性氨基酸和亲电子反应物的组合是本领域中公知的。例如，马来酰亚胺可和氨基反应，如赖氨酸侧链的 ϵ -氨基，尤其在较高pH值范围时。芳基卤化物可和此类氨基基团反应。卤化乙酰基衍生物可和组氨酸的咪唑基侧链的氮、甲硫氨酸侧链的巯基和赖氨酸侧链的 ϵ -氨基反应。许多其他亲电子反应物已知与赖氨酸侧链的 ϵ -氨基反应，包括，但不限于，异硫氰酸酯类、异氰酸酯类、酰叠氮(acyl azides)、N-羟基琥珀酰亚胺酯类(N-hydroxysuccinimide esters)、氯化碘酰、环氧化物、环氧乙烷、碳酸酯类、亚胺酯类、碳二亚胺和酸酐类。这些是描述于G. T. Hermanson所著的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp. 137-146中，通过引用并入本文中。此外，亲电子反应物已知将与如天门冬氨酸盐和谷氨

酸盐的羧酸盐侧链反应,如重氮烷类和重氮乙酰基化合物、羰基二咪唑和碳二亚胺。这些是被描述于G.T.Hermanson的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp.152-154中,通过引用并入本文中。更甚,亲电子试剂是已知将与如丝氨酸和苏氨酸侧链的羟基反应,包括反应活性的卤化烷衍生物。这些是描述于G.T.Hermanson的“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996), pp.154-158中,通过引用并入本文中。于另外的具体实施例中,亲电子基和亲核基(即,与亲电子基有反应活性的分子)的相对位置是反转,以致于蛋白质具有与亲核基有反应活性的有亲电子基团的氨基酸残基,且靶分子于其中包括亲核基团。如上述,这包括醛类(所述亲电子基)和羟胺(所述亲核基)的反应,但较所述反应更为常见;其他基团可被用作亲电子基和亲核基。适当的基团为有机化学中众所皆知,而无须进一步详述。

[0577] 用于交联的活性基团的另外组合为本领域中已知的。例如,氨基可与异硫氰酸酯类、异氰酸酯类、酰叠氮、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯类、氯化碘酰、醛类、乙二醛类、环氧化物、环氧乙烷、碳酸酯类、烷化剂、亚胺酯类、碳二亚胺和酸酐类反应。硫醇基可与卤化乙酰或烷基卤化物衍生物、马来酰亚胺类、乙撑亚胺、丙烯酰基衍生物、酰化剂或其他硫醇基藉由氧化而形成混合的二硫化物。羧基可与重氮烷类、重氮乙酰基化合物、羰基二咪唑和碳二亚胺反应。羟基可与环氧化物、环氧乙烷、羰基二咪唑、碳酸N,N'-二琥珀酰亚胺酯(N,N'-disuccinimidyl carbonate)、氯甲酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(N-hydroxysuccinimidyl chloroformate)、过碘酸盐(为了氧化)、烷基卤素、或异氰酸酯类。醛和酮基可和肼、形成希夫碱的试剂和其他基团发生还原性胺化反应或曼尼希缩合反应(Mannich condensation reaction)。仍有其他适合交联反应的反应是本领域中已知的。如,交联剂和反应是描述于“G.T.Hermanson, “Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego 1996), 通过引用并入本文中。

[0578] 当通过化合物类似物的使用进行改进时,化合物类似物可以是,但不限于,选自以下组成的组的化合物类似物:

[0579] (a) 改变侧链以增加或降低亲脂性;

[0580] (b) 添加另外的化学官能团以改变选自反应性、电子亲和力和结合能力的性质;以及

[0581] (c) 盐形式的改变。

[0582] 当通过前药系统进行改善时,所述前药系统可为,但不限于,选自由下列各者所组成的组的前药系统:

[0583] (a) 使用酶敏感酯质;

[0584] (b) 使用二聚体;

[0585] (c) 使用希夫碱;

[0586] (d) 使用吡哆醛配合物;以及

[0587] (e) 使用咖啡因配合物。

[0588] 前药系统的使用描述于T.Järvinen等人所著的“Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs”in Drug Discovery Handbook(S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.17, pp.733-796, 通过引入并入本文。此出版物描述使用酶敏感酯类作为前药。使用二聚体作为前药描述于Allegretti等人的美国第7,879,

896号专利,通过引入并入本文。使用胜肽作为前药描述于S.Prasad等人所著的“Delivering Multiple Anticancer Peptides as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker”J.Peptide Sci.13:458-467(2007)中,通过引入并入本文。使用希夫碱作为前驱药物是描述于Epstein等人的美国第7,619,005号专利,通过引入并入本文。使用咖啡因作为前药是描述于Unger等人的美国第6,443,898号专利,通过引入并入本文。

[0589] 当通过多重药物系统的使用进行改善时,所述多重药物系统可为,但不限于,选自由下列各者所组成的组的多重药物系统:

- [0590] (a) 使用多药抗性抑制剂;
- [0591] (b) 使用专一性药物抗性抑制剂;
- [0592] (c) 使用选择性酶的专一性抑制剂;
- [0593] (d) 使用信号转导抑制剂;
- [0594] (e) 使用修复抑制;以及
- [0595] (f) 使用有非重迭副作用的拓朴异构酶抑制剂。

[0596] 多重药物抗性抑制剂描述于Inomata等人的美国第6,011,069号专利中,通过引入并入本文。

[0597] 专一性药物抗性抑制剂描述于T.Hideshima等人的“The Proteasome Inhibitor PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells”Cancer Res.61:3071-3076(2001)中,通过引入并入本文。

[0598] 修复抑制描述于N.M.Martin的“DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy”J.Photochem.Photobiol.B 63:162-170(2001)中,通过引入并入本文。

[0599] 当通过生物治疗加强进行改善时,所述生物治疗增强可藉由敏化剂/加强剂和治疗剂或技术组合使用而进行,其可为,但不限于,选自由下列各者所组成的组的治疗剂或技术:

- [0600] (a) 细胞激素;
- [0601] (b) 淋巴激素;
- [0602] (c) 治疗抗体;
- [0603] (d) 反义疗法;
- [0604] (e) 基因疗法;
- [0605] (f) 核酶;
- [0606] (g) RNA干扰;以及
- [0607] (h) 疫苗。

[0608] 反义疗法描述于,例如B.Weiss等人的“Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes”Cell.Mol.Life Sci.55:334-358(1999)中,通过引入并入本文。

[0609] 核酶描述于,例如S.Pasco的“RNA-Based Therapies”“RNA-Based Therapies”in Drug Discovery Handbook (S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp.1273-1278,通过引入并入本文。

[0610] RNA干扰描述于,例如S.Pascolo的“RNA-Based Therapies” in Drug Discovery Handbook (S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005) , ch. 27, pp. 1278-1283, 通过引入并入本文。

[0611] 如上所述,通常,癌症疫苗是根据针对出现于癌细胞而不出现于正常细胞的蛋白质或一些蛋白质的免疫反应。癌症疫苗包括针对转移性荷尔蒙抵抗性前列腺癌的Provenge;针对肾脏癌的Oncophage;针对肺癌的CimaVax-EGF;MOBILAN;针对Her2/neu表现的癌症,如乳癌、直肠癌、膀胱癌和卵巢癌的Neuvvenge;针对乳癌的Stimuvax;以及其他。癌症疫苗描述于S.Pe jawar-Gaddy和O.Finn, (2008) , supra中。

[0612] 当通过生物治疗加强敏化剂/加强剂和治疗抗体组合使用而进行改善时,所述治疗抗体可为,但不限于,选自由贝伐单抗(癌思停)、利妥昔单抗(rituximab)(立妥昔)、曲妥珠单抗(贺癌平)、和西妥昔单抗(cetuximab)(尔必得舒)所组成的组的治疗抗体。

[0613] 当通过使用生物治疗抗药性调变进行改善时,所述生物治疗抗药性调变可为,但不限于,用于对抗对治疗剂或技术有抗性的NSCLC,所述治疗剂或技术可选自由下列各者所组成的组:

[0614] (a) 生物反应调节剂;

[0615] (b) 细胞激素;

[0616] (c) 淋巴激素;

[0617] (d) 治疗抗体;

[0618] (e) 反义疗法;

[0619] (f) 基因疗法;

[0620] (g) 核酶;

[0621] (h) RNA干扰;以及

[0622] (i) 疫苗。

[0623] 当生物治疗抗药性调变被用于对抗对治疗抗体具有抗性的肿瘤时,所述治疗抗体可为,但不限于,选自由贝伐单抗(癌思停)、利妥昔单抗(立妥昔)、曲妥珠单抗(贺癌平)和西妥昔单抗(尔必得舒)所组成群组。

[0624] 当通过放射治疗增效进行改善时,所述放射治疗增效可为,但不限于,选自由下列各者所组成的组的放射治疗增效剂或技术:

[0625] (a) 缺氧细胞敏化剂;

[0626] (b) 辐射敏化剂/保护器;

[0627] (c) 光敏剂;

[0628] (d) 放射修复抑制剂;

[0629] (e) 硫醇耗尽;

[0630] (f) 血管靶向药物;

[0631] (g) DNA修复抑制剂;

[0632] (h) 放射性种粒;

[0633] (i) 放射性核素;

[0634] (j) 放射性标志抗体;以及

[0635] (k) 近距离放射治疗。

[0636] 取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇可被用于和辐射组合以治疗卵巢癌。

[0637] 缺氧细胞敏化剂描述于C.C.Ling等人的“*The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates*”*Radiation Res.*109:396-406 (1987) 中,通过引入并入本文。辐射敏化剂描述于T.S.Lawrence的“*Radiation Sensitizers and Targeted Therapies*”*Oncology* 17(Suppl.13) 23-28 (2003),通过引入并入本文。辐射保护剂描述于S.B.Vuyyuri等人的“*Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis*”*Clin.Cancer Res.*14:2161-2170 (2008) 中,通过引入并入本文。光敏剂描述于R.R.Allison和C.H.Sibata的“*Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers:A Clinical Review*”,*Photodiagnosis Photodynamic Ther.*7:61-75 (2010) 中,通过引入并入本文。辐射修复抑制剂和DNA修复抑制剂描述于M.Hingorani等人的“*Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors*”*Cancer Res.*68:9771-9778 (2008) 中,通过引入并入本文。硫醇耗尽剂描述于K.D.Held等人的“*Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate*”*Radiation Res.*127:75-80 (1991) 中,通过引入并入本文。血管靶向剂描述于A.L.Seynhaeve等人的“*Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response*”*Cancer Res.*67:9455-9462 (2007) 中。如上所述,放射治疗是可用于治疗NSCLC,所以放射治疗增效是对此恶性肿瘤极为重要。

[0638] 当通过使用新型作用机制进行改善时,所述新型作用机制可为,但不限于,为和选自由下列各者所组成的组的标靶和机制的治疗上的交互作用的新型作用机制:

- [0639] (a) 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂;
- [0640] (b) 影响血管分布或血管舒张的剂;
- [0641] (c) 致癌性标靶剂;
- [0642] (d) 信号转导抑制剂;
- [0643] (e) EGFR抑制;
- [0644] (f) 蛋白质激酶C的抑制;
- [0645] (g) 磷脂质脂解酶C的向下调控;
- [0646] (h) jun向下调控;
- [0647] (i) 组蛋白基因;
- [0648] (j) VEGF;
- [0649] (k) 鸟氨酸脱羧酶;
- [0650] (l) 泛蛋白C;
- [0651] (m) Jun D;
- [0652] (n) v-Jun;
- [0653] (o) GPCR;
- [0654] (p) 蛋白质激酶A;
- [0655] (q) 蛋白质激酶A之外的蛋白质激酶;
- [0656] (r) 前列腺特定基因;

[0657] (s) 端粒酶；

[0658] (t) 组蛋白脱乙酰酶；以及

[0659] (u) 酪氨酸激酶抑制剂。

[0660] EGFR抑制描述于G.Giaccone和J.A.Rodriguez的“EGFR Inhibitors:What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer”Nat.Clin.Pract.Oncol.11:554-561(2005)中,通过引入并入本文。蛋白质激酶C抑制描述于H.C.Swannie和S.B.Kaye的“Protein Kinase C Inhibitors”Curr.Oncol.Rep.4:37-46(2002)中,通过引入并入本文。磷脂质脂解酶C向下调控描述于A.M.Martelli等人的“Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells:Phospholipase C β Downregulation Is Related to Cell Differentiation”Cancer Res.54:2536-2540(1994)中,通过引入并入本文。Jun(具体而言为c-Jun)的向下调控描述于A.A.P.Zada等人的“Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation”Oncogene 22:2296-2308(2003)中,通过引入并入本文。组蛋白基因作为治疗性干预(therapeutic intervention)标靶的角色描述于B.Calabretta等人的“Altered Expression of G1-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells”Proc.Natl.Acad.Sci.USA 83:1495-1498(1986)中。VEGF作为治疗性干预标靶的角色描述于A.Zielke等人的“VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors”Surgery 132:1056-1063(2002)中,通过引入并入本文。鸟氨酸脱羧酶作为治疗性干预标靶的角色描述于J.A.Nilsson等人所著的“Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation”Cancer Cell 7:433-444(2005)中,通过引入并入本文。泛蛋白C作为治疗性干预标靶的角色描述于C.Aghajanian等人的“APhase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies”Clin.Cancer Res.8:2505-2511(2002),通过引入并入本文。Jun D作为治疗性干预标靶的角色描述于M.M.Caffarel等人的“JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ 9-Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells”Oncogene 27:5033-5044(2008)中,通过引入并入本文。v-Jun作为治疗性干预标靶的角色描述于M.Gao等人的“Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun”Cancer Res.56:4229-4235(1996)中,通过引入并入本文。蛋白质激酶A作为治疗性干预标靶的角色而描述于P.C.Gordge等人的“Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue”Eur.J.Cancer 12:2120-2126(1996)中,通过引入并入本文。端粒酶作为治疗性干预标靶的角色描述于E.K.Parkinson等人的“Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy”Ann.Med.35:466-475(2003)中,通过引入并入本文。组蛋白脱乙酰酶作为治疗性干预标靶的角色描述于A.Melnick和J.D.Licht的“Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies,Curr.Opin.Hematol.9:322-332(2002)中,通过引入并入本文。

[0661] 当通过选择性的标靶细胞群体疗法的使用进行改进时,所述选择性的标靶细胞群体疗法的使用可为,但不限于,选自由下列各者所组成群组的使用:

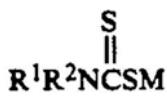
- [0662] (a) 使用抗辐射敏感的细胞;
- [0663] (b) 使用抗辐射抗性的细胞;以及
- [0664] (c) 使用抗能量耗尽的细胞。

[0665] 所述改进亦可由使用取代的己糖醇衍生物与电离辐射的组合所进行。

[0666] 当通过使用抵抗骨髓抑制的药剂进行改善时,抵抗骨髓抑制的药剂可以是但不限于二硫代氨基甲酸酯。

[0667] Borch等人的美国第5,035,878号专利公开了二硫代氨基甲酸酯用于治疗骨髓抑制,通过引用并入本文;所述二硫代氨基甲酸酯是式R¹R²NCS (S) M或R¹R²NCSS-SC (S) NR³R⁴的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴是相同或不同的,R¹、R²、R³和R⁴是未取代的或被羟基取代的脂族、脂环族或杂脂环族基团;或其中R¹和R²中的一个、R³和R⁴中的一个可以是氢;或其中R¹、R²、R³和R⁴和其上被一对R基团取代的氮原子一起可为5元或6元N-杂环,所述N-杂环可以是脂肪族或被环氧或第二环氮中断的脂肪族,M是氢或一药学上可接受的阳离子的等价物,在这种情况下,分子的其余部分是带负电荷的。

[0668] Borch等人的美国第5,294,430号专利(通过引用并入本文)公开了用于治疗骨髓抑制的另外的二硫代氨基甲酸酯。通常,这些是式(D-I)的化合物:



(D-I)

[0670] 其中:

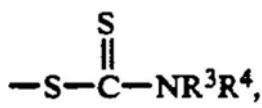
[0671] (i) R¹和R²是相同或不同的C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆杂环烷基;或

[0672] (ii) R¹和R²中的一个,但不是两个,可以是H;或

[0673] (iii) R¹和R²一起与氮原子可以是5元或6元N-杂环,所述N-杂环为脂肪族或被环氧或第二环氮中断的脂肪族;以及

[0674] (iv) M是氢或一药学上可接受的阳离子的等价物,在这种情况下,分子的其余部分是带负电荷的;或

[0675] (v) M是式(D-II)的部分:



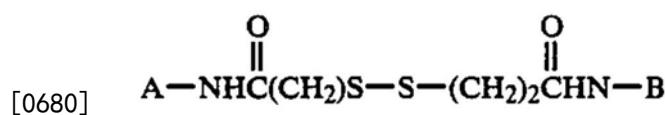
(D-II)

[0677] 其中R³和R⁴以与R¹和R²相同的方式定义。在由式(D-I)定义的基团是阴离子的情况下,阳离子可以是铵阳离子或可以衍生自一价或二价金属,例如碱金属或碱土金属,例如Na⁺、K⁺或Zn⁺²。在二硫代氨基甲酸的情况下,由式(D-I)定义的基团与可电离的氢原子连接;通常,氢原子将在高于约pH5.0下解离。可以使用的二硫代氨基甲酸酯是:N-甲基、N-乙基二硫代氨基甲酸盐,六亚甲基二硫代氨基甲酸,二(β-羟基乙基)二硫代氨基甲酸钠,各种二丙基、二丁基和二戊基二硫代氨基甲酸酯,N-甲基、N-环丁基甲基二硫代氨基甲酸钠,N-烯丙基-N-环丙基甲基二硫代氨基甲酸酯,环己基戊基二硫代氨基甲酸酯,二苄基二硫代氨基甲

酸酯,二亚甲基二硫代氨基甲酸钠,各种五亚甲基二硫代氨基甲酸酯,吡咯烷-N-二硫代羧酸钠,哌啶-N-二硫代羧酸钠,吗啉-N-二硫代羧酸钠, α -糠基二硫代氨基甲酸酯和咪唑啉二硫代氨基甲酸酯。另一个替代方案是,其中式(D-I)的R¹是羟基取代的化合物,或优选(二至五个)多羟基取代的具有至多6个碳原子的低级烷基的化合物。例如,R¹可以是HO-CH₂-CHOH-CHOH-CHOH-CH₂-。在这些化合物中,R²可以是H或低级烷基(未取代的或被一个或多个羟基取代)。当R²是H、甲基或乙基时,可以使空间问题最小化。因此,特别优选的这种类型的化合物是N-甲基-葡糖胺二硫代氨基甲酸盐,这些盐的最优先的阳离子是钠或钾。其它优选的二硫代氨基甲酸盐包括碱金属或碱土金属盐,其中阴离子是二-正丁基二硫代氨基甲酸盐,二-正丙基二硫代氨基甲酸盐,五亚甲基二硫代氨基甲酸盐或四亚甲基二硫代氨基甲酸盐。

[0678] 当通过使用增加取代的己糖醇通过血脑屏障的能力以治疗NSCLC或卵巢癌的脑转移的药剂进行改善时,增加取代的己糖醇通过血脑屏障的能力的药剂可以是,但不限于选自以下组成的组的药剂:

[0679] (a) 具有式(D-III)结构的嵌合肽



(D-III)

[0681] 其中:(A) A是生长抑素、促甲状腺素释放激素(TRH)、加压素、 α 干扰素、内啡肽、胞壁酰二肽或ACTH 4-9类似物;和(B) B是胰岛素、IGF-I、IGF-II、转铁蛋白、阳离子化(碱性)白蛋白或催乳素;或者式(D-III)结构的嵌合肽,其中A和B之间的二硫键共轭桥被下式(D-III(a))的桥替代:

[0682] A-NH(CH₂)₂S-S-B(可解离连接)

[0683] (D-III(a))

[0684] 其中所述桥使用半胱氨酸和EDAC作为桥连试剂形成;或者式(D-III)结构的嵌合肽,其中A和B之间的二硫键共轭桥被下式(D-III(b))的桥替代:

[0685] A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B(不可解离连接)

[0686] (D-III(b))

[0687] 其中所述桥使用戊二醛作为桥连试剂形成;

[0688] (b) 包含与生物素化的取代己糖醇衍生物结合的抗生素蛋白或抗生素蛋白融合蛋白的组合物,以形成抗生素蛋白-生物素-试剂复合物,其中包含选自胰岛素、转铁蛋白、抗受体单克隆抗体、阳离子化蛋白质和凝集素组成的组中的蛋白;

[0689] (c) 聚乙二醇化的并结合有取代的己糖醇衍生物的中性脂质体,其中所述聚乙二醇链与至少一种可转移的肽或靶向剂缀合;

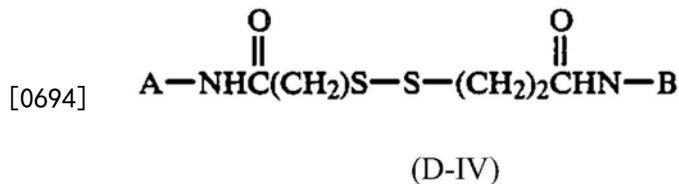
[0690] (d) 通过抗生素蛋白-生物素连接结合到与取代的己糖醇衍生物连接的人胰岛素受体的人源化鼠抗体;和

[0691] (e) 包含第一节段和第二节段的融合蛋白:所述第一节段包含抗体的可变区,所述抗体的可变区可识别在结合至抗体的可变区后进行抗体-受体介导的胞吞作用的细胞表面上的抗原,并任选地进一步包含抗体的恒定区的至少一个功能域;并且所述第二节段包含

选自抗生素蛋白、抗生素蛋白突变蛋白、化学修饰的抗生素蛋白衍生物、链霉抗生素蛋白、链霉抗生素蛋白突变蛋白和化学修饰的链霉抗生素蛋白衍生物的蛋白质结构域，其中所述融合蛋白通过生物素的共价键连接至所述取代的己糖醇。

[0692] 改善血脑屏障渗透的试剂公开在W.M.Pardridge, "The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development," NeuroRx 2:3-14 (2005) 中，通过引用并入本文。

[0693] 在Pardridge的美国第4,801,575号专利中公开了这些药剂的一类，该专利通过引用并入本文，其公开了用于递送药剂穿过血脑屏障的嵌合肽。这些嵌合肽包括式(D-IV)的通式结构的肽：



[0695] 其中：

[0696] (i) A是生长抑素、促甲状腺素释放激素 (TRH)、加压素、α干扰素、内啡肽、胞壁酰二肽或ACTH 4-9类似物；和

[0697] (ii) B是胰岛素、IGF-I、IGF-II、转铁蛋白、阳离子化(碱性)白蛋白或催乳素。

[0698] 在另一替代方案中，所述A和B之间的二硫键共轭桥被下式(D-IV(a))的桥替代：

[0699] A-NH(CH₂)₂S-S-B(可解离连接)

[0700] (D-IV(a))；

[0701] 当半胱胺和EDAC用作桥连试剂时，形成亚式(D-III(a))的桥。在另一个替代方案中，所述A和B之间的二硫化物共轭桥被下式(D-IV(b))的桥替代：

[0702] A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B(不可解离连接)

[0703] (D-IV(b))；

[0704] 当使用戊二醛作为桥连试剂时，形成亚式(D-III(b))的桥。

[0705] Pardridge等人的美国第6,287,792号专利，通过引用将其并入本文中，其揭露递送通过血脑屏障的药剂的方法与组合物，包括结合于生物素化的药剂的抗生素蛋白或抗生素蛋白融合蛋白，该结合形成抗生素蛋白-生物素-药剂复合物。抗生素蛋白融合蛋白可包含蛋白氨基酸序列诸如胰岛素或运铁蛋白、抗-受体单株抗体、阳离子化蛋白或凝集蛋白。

[0706] Pardridge的美国第6,372,250号专利，通过引用将其并入本文中，揭露采用脂质体递送通过血脑屏障的药剂的方法与组合物。脂质体为中性脂质体。中性脂质体表面聚乙二醇化。聚乙二醇链与可传输肽或其它标靶药剂接合。合适的标靶药剂包含胰岛素、运铁蛋白、类胰岛素生长因素或瘦体素。或者，脂质体表面可与2个不同可传输肽接合，一个肽靶向内生BBB受体及另一个靶向内生BCM(脑细胞质膜)肽。后者对脑内的特别细胞可为专一性，诸如神经元、神经胶细胞、周细胞、平滑肌细胞或小神经胶质细胞。标靶肽可为受体的内生肽配体、内生配体的类似物或结合内生配体的相同受体的拟肽物MAbs。可使用运铁蛋白受体特异拟肽物单株抗体作为可传输肽。可使用人胰岛素受体的单株抗体作为可传输肽。使用于结合血液屏障标靶药剂与脂质体表面的接合剂可为任何习知的聚合接合剂诸如神经

鞘磷脂、聚乙二醇(PEG)或其它有机聚合物,以PEG为较佳。脂质体较佳具有小于200纳米的直径。具有50及150纳米间直径的脂质体为佳。特优选为具有约80纳米外径的脂质体或其它纳米容器。合适的脂质体类型是用中性磷脂做成诸如1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷胆碱(POPC)、二磷脂酰磷胆碱、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)或胆固醇。可传输肽如下述连接脂质体:可传输肽诸如胰岛素或HIRMAb经硫醇化并与PEG链小部分前端的顺丁烯二酰亚胺基团接合;或,可传输肽诸如运铁蛋白或TfRMAb上的表面羧基用羧基活化基团诸如N-甲基-N'-3(二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDAC)与PEG链前端的酰肼(Hz)部分接合;硫醇化可传输肽并经由二硫化物连接符与己和N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基硫基)丙酸酯(SPDP)反应的脂质体接合;或用抗生物素蛋白-生物素技术将可传输肽接合于脂质体表面,如,将可传输肽单生物素化并与抗生物素蛋白或链霉抗生物素蛋白(SA)连结,其附于PEG链表面。

[0707] Pardridge等人的美国第7,388,079号专利,通过引用将其并入本文中,其揭露使用结合人胰岛素受体的拟人化鼠源抗体;拟人化鼠源抗体可透过抗生物素蛋白-生物素链而连接递送的药剂。

[0708] Pardridge等人的美国8,124,095号专利,通过引用将其并入本文中,其揭露能够结合内生血脑屏障受体介导传输系统的单株抗体且因此能够作为传输治疗药剂通过BBB的载体。单株抗体可为,例如,特异结合人BBB的人胰岛素受体的抗体。

[0709] Morrison等人的美国公开号2005/0085419专利申请,通过引用将其并入本文中,其揭露经由抗体受体介导的胞吞作用而递送多种药剂至细胞的融合蛋白包括第一节段及第二节段:第一节段包括抗体的可变区,所述抗体的可变区可识别在结合至抗体的可变区后进行抗体受体介导的胞吞作用的细胞表面抗原,并任选地进一步包括抗体恒定区的至少一个功能域;第二节段包括选自抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突变蛋白、化学修饰的抗生物素蛋白衍生物、链霉抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白突变蛋白及化学改质链霉抗生物素蛋白衍生物所组成组的蛋白质功能域。通常,抗原为蛋白质。通常,细胞表面的蛋白抗原为受体诸如运铁蛋白受体或胰岛素受体。本发明亦包含合并融合蛋白(其为重链或轻链)与互补的重链或轻链形成完整抗体分子的抗体建构体。治疗药剂可为非蛋白分子及可共价连接于生物素。

[0710] 本发明的另一方面涉及一种改善使用取代的己糖醇衍生物治疗NSCLC或卵巢癌的未达最佳给药药物治疗的有效性和/或减少其副作用的组合物,其包含选自以下组的替代物:

[0711] (i) 治疗有效量的修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药,其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比,所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC或卵巢癌具有提高的治疗有效性或减少的副作用;

[0712] (ii) 组合物,其包含:

[0713] (a) 治疗有效量的取代的己糖醇衍生物,修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药;和

[0714] (b) 至少一种另外的治疗剂,经受化学增敏的治疗剂,经受化学增效的治疗剂,稀释剂,赋形剂,溶剂体系,药物递送系统,抵抗骨髓抑制的试剂,或增加取代的己糖醇通过血

脑屏障能力的药剂,其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比,所述组合物用于治疗NSCLC或卵巢癌具有提高的治疗有效性或减少的副作用;

[0715] (iii) 掺入剂型中的治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药,其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比,掺入剂型中的所述取代的己糖醇衍生物、所述修饰的取代的己糖醇衍生物、所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC或卵巢癌具有提高的治疗有效性或减少的副作用;

[0716] (iv) 掺入到剂量试剂盒和包装中的治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药,其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比,掺入到剂量试剂盒和包装中的所述取代的己糖醇衍生物、所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC或卵巢癌具有提高的治疗有效性或减少的副作用;和

[0717] (v) 经受原料药产品改进的治疗有效量的取代的己糖醇衍生物、修饰的取代的己糖醇衍生物或取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药,其中与未修饰的取代的己糖醇衍生物相比,经受原料药产品改进的所述取代的己糖醇衍生物、所述修饰的取代的己糖醇衍生物或所述取代的己糖醇衍生物或修饰的取代的己糖醇衍生物的衍生物、类似物或前药用于治疗NSCLC或卵巢癌具有提高的治疗有效性或减少的副作用。

[0718] 如上所述,通常未修饰的取代的己糖醇衍生物选自二脱水半乳糖醇、二脱水半乳糖醇的衍生物、二乙酰二脱水半乳糖醇、二乙酰二脱水半乳糖醇的衍生物、二溴卫矛醇和二溴卫矛醇的衍生物组成的组。优选地,未修饰的取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。

[0719] 在一个替代方案中,根据本发明的组合物具有增加治疗NSCLC和卵巢癌的有效性和/或减少其副作用。在另一个替代方案中,根据本发明的组合物具有增加治疗NSCLC的有效性和/或减少其副作用。在另一个替代方案中,根据本发明的组合物具有增加治疗卵巢癌的有效性和/或减少其副作用。

[0720] 在一个替代方案中,所述组合物包含药物组合,其包含:

[0721] (i) 取代的己糖醇衍生物;和

[0722] (ii) 选自以下组成的组中的另外的治疗剂:

[0723] (a) 拓扑异构酶抑制剂;

[0724] (b) 伪核苷;

[0725] (c) 伪核苷酸;

[0726] (d) 胸昔酸合成酶抑制剂;

[0727] (e) 信号转导抑制剂;

[0728] (f) 顺铂、奥沙利铂或其他铂类似物;

[0729] (g) 单官能烷基化剂;

[0730] (h) 双官能烷基化剂;

[0731] (i) 在与二脱水半乳糖醇不同的位置损伤DNA的烷基化剂;

[0732] (j) 抗微管蛋白剂;

- [0733] (k) 抗代谢物；
- [0734] (l) 小檗碱；
- [0735] (m) 芹菜素；
- [0736] (n) 氨基壬酸；
- [0737] (o) 秋水仙碱或类似物；
- [0738] (p) 染料木素；
- [0739] (q) 依托泊昔；
- [0740] (r) 阿糖胞昔；
- [0741] (s) 喜树碱；
- [0742] (t) 长春花生物碱；
- [0743] (u) 5-氟尿嘧啶；
- [0744] (v) 姜黄素；
- [0745] (w) NF- κ B抑制剂；
- [0746] (x) 迷迭香酸；
- [0747] (y) 米托胍腙 (mitoguazone)；
- [0748] (z) 汉防己甲素；
- [0749] (aa) 替莫唑胺；
- [0750] (ab) VEGF抑制剂；
- [0751] (ac) 癌症疫苗；
- [0752] (ad) EGFR抑制剂；
- [0753] (ae) 酪氨酸激酶抑制剂；
- [0754] (af) 聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 抑制剂；以及
- [0755] (ag) ALK抑制剂。

[0756] 上述这些另外的试剂可以与用于治疗NSCLC或卵巢癌的取代的己糖醇衍生物一起用于药物组合中。包括的所述另外的试剂是已知具有针对所治疗的癌症类型 (NSCLC或卵巢癌) 的活性的另外的试剂，在结构上与已知具有针对所治疗的癌症类型的活性的化合物或一类化合物相关，或已知调节已显示对所治疗的癌症类型有效的调节的途径。如本文所用，术语“调节”可包括所涉及的途径的活化或抑制，但通常是指途径的抑制。

[0757] 当根据本发明所述的组合物用于治疗卵巢癌时，药物组合可包括使用如上所述的取代的己糖醇衍生物以及对卵巢肿瘤具有抗肿瘤活性的另外的药剂。这些另外的药剂包括但不限于紫杉醇、多西他赛、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊昔、多柔比星 (其可以聚乙二醇化脂质体形式使用)、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A。

[0758] 具有抗NSCLC抗肿瘤活性的另外的试剂是本领域已知的。这些另外的试剂可以以治疗有效量与治疗有效量的如上所述的取代的己糖醇衍生物一起包括在根据本发明的药物组合中。可以使用这些另外的试剂中的一种或多种。这些另外的试剂可以与一种或多种如上所述的具有抗NSCLC活性的试剂一起用于包括取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或二乙酰二脱水半乳糖醇的药物组合中。总的来说，这些试剂在本文中称为“具有抗NSCLC活性的另外的第二试剂”。

[0759] 具有抗卵巢癌的抗肿瘤活性的另外的试剂是本领域已知的。这些另外的试剂可以以治疗有效量与治疗有效量的如上所述的取代的己糖醇衍生物一起包括在根据本发明的药物组合中。可以使用这些另外的试剂中的一种或多种。这些另外的试剂可以与一种或多种如上所述的具有抗卵巢癌活性的试剂一起用于包括取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或二乙酰二脱水半乳糖醇的药物组合中。总的来说，这些试剂在本文中称为“具有抗卵巢癌活性的另外的第二试剂”。

[0760] 在一个替代方案中，所述组合物包含：

[0761] (i) 取代的己糖醇衍生物；和

[0762] (ii) 选自以下组成的组中的经化学敏化的治疗剂：

[0763] (a) 拓扑异构酶抑制剂；

[0764] (b) 伪核苷；

[0765] (c) 伪核苷酸；

[0766] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂；

[0767] (e) 信号转导抑制剂；

[0768] (f) 顺铂、奥沙利铂或另外一种铂类似物；

[0769] (g) 烷基化剂；

[0770] (h) 抗微管蛋白剂；

[0771] (i) 抗代谢药物；

[0772] (j) 小蘖碱；

[0773] (k) 芹菜素；

[0774] (l) 氨芥非特；

[0775] (m) 秋水仙碱或类似物；

[0776] (n) 染料木黄酮；

[0777] (o) 依托泊苷；

[0778] (p) 阿糖胞苷；

[0779] (q) 喜树碱；

[0780] (r) 长春花生物碱；

[0781] (s) 拓扑异构酶抑制剂；

[0782] (t) 5-氟尿嘧啶；

[0783] (u) 姜黄素；

[0784] (v) NF-κB抑制剂；

[0785] (w) 迷迭香酸；

[0786] (x) 米托胍腙；

[0787] (y) 汉防己甲素；

[0788] (z) 酪氨酸激酶抑制剂；

[0789] (aa) EGFR抑制剂；以及

[0790] (ab) PARP抑制剂。

[0791] 其中所述取代的己糖醇衍生物作为化学增敏剂。

[0792] 在一个替代方案中，所述组合物包含：

- [0793] (i) 取代的己糖醇衍生物；和
- [0794] (ii) 选自以下组成的组中的经化学增效的治疗剂：
 - [0795] (a) 拓朴异构酶抑制剂；
 - [0796] (b) 伪核苷；
 - [0797] (c) 伪核苷酸；
 - [0798] (d) 胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂；
 - [0799] (e) 信号转导抑制剂；
 - [0800] (f) 顺铂、奥沙利铂或另外一种铂类似物；
 - [0801] (g) 烷基化剂；
 - [0802] (h) 抗微管蛋白剂；
 - [0803] (i) 抗代谢药物；
 - [0804] (j) 小蘖碱；
 - [0805] (k) 芹菜素；
 - [0806] (l) 氨萘非特；
 - [0807] (m) 秋水仙碱或类似物；
 - [0808] (n) 染料木黄酮；
 - [0809] (o) 依托泊苷；
 - [0810] (p) 阿糖胞苷；
 - [0811] (q) 喜树碱；
 - [0812] (r) 长春花生物碱；
 - [0813] (s) 5-氟尿嘧啶；
 - [0814] (t) 姜黄素；
 - [0815] (u) NF- κ B抑制剂；
 - [0816] (v) 迷迭香酸；
 - [0817] (w) 米托胍腙；
 - [0818] (x) 汉防己甲素；
 - [0819] (y) 酪氨酸激酶抑制剂；
 - [0820] (z) EGFR抑制剂；以及
 - [0821] (aa) PARP抑制剂。
- [0822] 其中所述取代的己糖醇衍生物作为化学增效剂。
- [0823] 在另一个替代方案中，所述的取代的己糖醇衍生物进行原料药产品改进，其中原料药产品改进选自下列所组成的组：
 - [0824] (a) 盐形成；
 - [0825] (b) 制备成均相晶体结构；
 - [0826] (c) 制备成纯异构体；
 - [0827] (d) 增加纯度；
 - [0828] (e) 较低残留溶剂含量的制备；及
 - [0829] (f) 较低残留重金属含量的制备。
- [0830] 在另一个替代方案中，所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和稀释剂，其中所述

稀释剂选自下列所组成的组：

- [0831] (a) 乳状液；
- [0832] (b) 二甲基亚砜 (DMSO)；
- [0833] (c) N-甲基甲酰胺 (NMF)；
- [0834] (d) 二甲基甲酰胺 (DMF)；
- [0835] (e) 乙醇；
- [0836] (f) 苯甲醇；
- [0837] (g) 含葡萄糖注射用水；
- [0838] (h) 聚氧乙烯蓖麻油；
- [0839] (i) 环糊精；以及
- [0840] (j) PEG。

[0841] 在另一个替代方案中，所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和溶剂体系，其中所述溶剂体系选自下列所组成的组：

- [0842] (a) 乳化剂；
- [0843] (b) 二甲亚砜 (DMSO)；
- [0844] (c) N-甲基甲酰胺 (NMF)；
- [0845] (d) 二甲基甲酰胺；
- [0846] (e) 乙醇；
- [0847] (f) 苯甲醇；
- [0848] (g) 含葡萄糖的注射用水；
- [0849] (h) 聚氧乙烯蓖麻油；
- [0850] (i) 环糊精；以及
- [0851] (j) PEG。

[0852] 在另一个替代方案中，所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和赋形剂，其中所述赋形剂选自下列所组成的组：

- [0853] (a) 甘露醇；
- [0854] (b) 白蛋白；
- [0855] (c) EDTA；
- [0856] (d) 亚硫酸氢钠；
- [0857] (e) 苯甲醇；
- [0858] (f) 碳酸盐缓冲液；以及
- [0859] (g) 磷酸盐缓冲液。

[0860] 在另一个替代方案中，所述取代的己糖醇衍生物包括至选自下列所组成的组中的剂型中：

- [0861] (a) 片剂；
- [0862] (b) 胶囊剂；
- [0863] (c) 局部用凝胶；
- [0864] (d) 局部用乳剂；
- [0865] (e) 贴片；

[0866] (f) 栓剂；以及

[0867] (g) 填充冻干剂型。

[0868] 在另一个替代方案中，所述取代的己糖醇衍生物掺入到剂量试剂盒和包装中，所述剂量试剂盒和包装选自由阻挡光线的琥珀色瓶和有特殊涂层的瓶塞组成的组中以改良货架期稳定性。

[0869] 在另一个替代方案中，所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和药物递送系统，其中所述药物递送系统选自下列所组成的组：

[0870] (a) 纳米晶体；

[0871] (b) 可生物消化的聚合物；

[0872] (c) 脂质体；

[0873] (d) 缓释可注射凝胶；和

[0874] (e) 微球。

[0875] 在另一个替代方案中，所述取代的己糖醇衍生物以选自以下的药物缀合物形式存在于组合物中：

[0876] (a) 聚合物系统；

[0877] (b) 聚丙交酯；

[0878] (c) 聚乙交酯；

[0879] (d) 氨基酸；

[0880] (e) 肽；

[0881] (f) 多价连接体。

[0882] 在另一个替代方案中，所述治疗剂是修饰的取代己糖醇衍生物，并且所述修饰选自以下组成的组：

[0883] (a) 改变侧链以增加或降低亲脂性；

[0884] (b) 添加另外的化学官能团以改变选自反应性、电子亲和力和结合能力的性质；和

[0885] (c) 盐形式的改变。

[0886] 在另一个替代方案中，所述取代的己糖醇衍生物是前药系统的形式，其中前药系统选自以下组成的组：

[0887] (a) 使用酶敏感性酯；

[0888] (b) 使用二聚体；

[0889] (c) 使用希夫碱；

[0890] (d) 使用吡哆醛配合物；以及

[0891] (e) 使用咖啡因配合物。

[0892] 在另一个替代方案中，所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和至少一种另外的治疗剂以形成多药物系统，其中所述至少一种另外的治疗剂选自以下组成的组：

[0893] (a) 多药抗药性抑制剂；

[0894] (b) 专一性药物抗药性抑制剂；

[0895] (c) 有选择性酶的专一性抑制剂；

[0896] (d) 信号转导抑制剂；

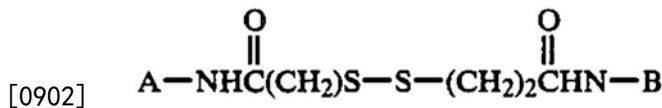
[0897] (e) 修复酶抑制剂；

[0898] (f) 具非重迭副作用的拓朴异构酶抑制剂。

[0899] 在另一个替代方案中,所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和如上所述的抵抗骨髓抑制的药剂。通常,抵抗骨髓抑制的药剂是二硫代氨基甲酸酯。

[0900] 在另一个替代方案中,所述组合物包含取代的己糖醇衍生物和如上所述的增加取代的己糖醇通过血脑屏障的能力的药剂。通常,增加取代的己糖醇通过血脑屏障的能力的药剂是选自以下组成的组中的药剂:

[0901] (a) 具有式 (D-III) 结构的嵌合肽



(D-III)

[0903] 其中:(A) A是生长抑素、促甲状腺素释放激素 (TRH)、加压素、α干扰素、内啡肽、胞壁酰二肽或ACTH 4-9类似物;和(B) B是胰岛素、IGF-I、IGF-II、转铁蛋白、阳离子化(碱性)白蛋白或催乳素;或者式 (D-III) 结构的嵌合肽,其中A和B之间的二硫键共轭桥被下式 (D-III (a)) 的桥替代:

[0904] A-NH(CH₂)₂S-S-B(可解离连接)

[0905] (D-III (a))

[0906] 其中所述桥使用半胱氨酸和EDAC作为桥连试剂形成;或者式 (D-III) 结构的嵌合肽,其中A和B之间的二硫键共轭桥被下式 (D-III (b)) 的桥替代:

[0907] A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B(不可解离连接)

[0908] (D-III (b))

[0909] 其中所述桥使用戊二醛作为桥连试剂形成;

[0910] (b) 包含与生物素化的取代己糖醇衍生物结合的抗生素蛋白或抗生素蛋白融合蛋白的组合物,以形成抗生素蛋白-生物素-试剂复合物,其中包含选自胰岛素、转铁蛋白、抗受体单克隆抗体、阳离子化蛋白质和凝集素组成的组中的蛋白;

[0911] (c) 聚乙二醇化的并结合有取代的己糖醇衍生物的中性脂质体,其中所述聚乙二醇链与至少一种可转移的肽或靶向剂缀合;

[0912] (d) 通过抗生素蛋白-生物素连接结合到与取代的己糖醇衍生物连接的人胰岛素受体的人源化鼠抗体;和

[0913] (e) 包含第一节段和第二节段的融合蛋白:所述第一节段包含抗体的可变区,所述抗体的可变区可识别在结合至抗体的可变区后进行抗体-受体介导的胞吞作用的细胞表面上的抗原,并任选地进一步包含抗体的恒定区的至少一个功能域;并且所述第二节段包含选自抗生素蛋白、抗生素蛋白突变蛋白、化学修饰的抗生素蛋白衍生物、链霉抗生素蛋白、链霉抗生素蛋白突变蛋白和化学修饰的链霉抗生素蛋白衍生物的蛋白质结构域,其中所述融合蛋白通过生物素的共价键连接至所述取代的己糖醇。

[0914] 当根据本发明的药物组合物包括前药时,化合物的前药和活性代谢物可以使用本领域已知的常规技术鉴定。参见,例如,Bertolini等,J.Med.Chem.,40,2011-2016(1997);Shan等,J.Pharm.Sci.,86(7),765-767;Bagshawe,Drug Dev.Res.,34,220-230(1995);Bodor,Advances in Drug Res.,13,224-331(1984);Bundgaard,Design of Prodrugs

(Elsevier Press 1985) ;Larsen,Design and Application of Prodrugs,Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen等,eds.,Harwood Academic Publishers,1991) ;Dear等,J.Chromatogr.B,748,281-293 (2000) ;Spraul等,J.Pharmaceutical&Biomedical Analysis,10,601-605 (1992) ;and Prox et al.,Xenobiol.,3,103-112 (1992)。

[0915] 当本发明所述的药物组合物的药理学活性化合物具有足够的酸性、足够的碱性、或同时具有足够的酸性和足够的碱性官能团,这些基团或基团组可以相应地与一系列无机或有机碱、无机和有机酸反应形成药学上可接受的盐。示例性的药学上可接受的盐包括通过药理学活性的化合物与矿物或有机酸或无机碱反应制备的盐,如包括以下的盐,硫酸盐,焦磷酸盐,硫酸氢盐,亚硫酸盐,亚硫酸氢盐,磷酸盐,二磷酸盐,磷酸二氢盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,氯化物,溴化物,碘化物,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酰胺,己酸盐,庚酸盐,丙酸盐,草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,氯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,羟基苯甲酸盐,甲氧基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,磺酸盐,二甲苯磺酸盐,苯基乙酸盐,苯基丙酸苯盐,苯基丁酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐, β -羟丁酸,甘醇酸盐,酒石酸盐,甲烷磺酸盐,丙磺酸盐,萘-1-磺酸盐,萘-2-磺酸盐,和杏仁酸盐。如果药理学活性的化合物具有一个或多个碱性官能团,所需的药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何合适的方法来制备,例如,用无机酸处理游离碱,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,或用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,乙醇酸,水杨酸,吡喃糖苷酸,如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸, α -羟基酸,如柠檬酸或酒石酸,氨基酸,如天冬氨酸或谷氨酸,芳香族羧酸,如苯甲酸或肉桂酸,磺酸,如对-甲苯磺酸或乙磺酸,或其它。如果药理学活性的化合物具有一个或多个酸性官能团,所需的药学上可接受的盐在本领域可用任何合适的方法来制备,例如,用无机或有机碱处理游离酸,如胺(伯、仲或叔胺),碱金属氢氧化物或碱土金属的氢氧化物,或其它。合适的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨、伯、仲和叔胺,和环胺,如哌啶,吗啉和哌嗪,和来自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0916] 当试剂是固体的情况下,本领域技术人员应当理解,在本领域中,本发明的化合物和它的盐可能以不同的晶体或多晶型物形式存在,所有这些都被理解为是本发明和特定配方的范围。

[0917] 包括在根据本发明的药物组合物的单位剂量中的给定的药理学活性剂,例如取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇或者如上所述的二脱水半乳糖醇的类似物或衍生物的量依赖于以下因素而有所不同,如特定的化合物、疾病的状况和其严重程度、需要治疗的受试者的身份(例如,体重),但是仍然可以通过本领域技术人员依本领域常规方法测定。通常情况下,这样的药物组合物包括治疗有效量的药理学上的活性剂和一种惰性的药学上可接受的载体或稀释剂。通常情况下,这些组合物中制备单位剂量形式适合于所选择的给药途径,如口服或肠胃外服药。如上所述的一个药理学活性剂,可以常规剂型给药,通过结合治疗有效量的作为活性成分的药理学活性剂与适当的药物载体或稀释剂按常规程序制备。这些程序可能涉及混合、粒化和压缩或溶解适于所需的制剂的成分。药物载体可以是固体或液体。固体载体的例子是乳糖,蔗糖,滑石粉,明胶,琼脂,果胶,阿拉伯胶,硬脂酸镁,硬脂酸及类似物。液体载体的例子是糖浆,花生油,橄榄油,水或其它。同样的,载体或稀释剂可以

包括本领域中已知的延时或定时释放材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,单独使用或与蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯和类似物一起使用。

[0918] 可以采用各种药物剂型。因此,如果使用固体载体,制剂可以压片,放置在粉末或颗粒形式、或锭剂或糖锭形式的硬明胶胶囊中。固体载体的量可能会有所不同,但一般是从约25毫克到约1克。如果使用液体载体时,制剂可能是以糖浆、乳液、软明胶胶囊,无菌注射溶液或安瓿或小瓶中的悬浮液或非水性液体悬浮液的形式。

[0919] 为了获得稳定的水溶性剂型,上述药理学活性试剂的药学上可接受的盐溶解在有机或无机酸的水溶液中,如0.3M的琥珀酸或柠檬酸溶液。如果可溶性盐的形式不可用,活性剂可以溶解在合适的共溶剂或共溶剂的组合中。作为合适的共溶剂包括,但不限于,醇,丙二醇,聚乙二醇300,聚山梨酸酯80,甘油和其它,在总体积0-60%的浓度范围内。在一个示例性实施例中,式I所示的化合物溶解在DMSO中,并用水稀释。该组合物也可以在适当的含水载体中以活性成分的盐的形式的溶液形式存在,适当的含水载体例如水或等渗盐水或葡萄糖溶液。

[0920] 将会理解的是,本发明组合物中所使用的试剂的实际剂量将根据所使用的特定配合物而变化,特定组合物的配制,给药模式和特定部位,宿主和正在接受治疗的疾病和/或病症。本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可以变化,以便得到一个活性成分的量,这个量有效地达到所需的对特定受试者的治疗响应,组合物和给药方式,且对受试者没有毒性。选定的剂量水平取决于多种的药代动力学的因素,包括特定的治疗剂的活性,给药途径,给药的时间,所采用的特定的化合物的排泄速率,病情的严重程度,其它影响受试者的健康考虑,以及受试者的肝和肾功能的状况。它也取决于治疗的持续时间,其它药物,化合物和/或与特定的治疗剂组合使用的材料,以及患者的年龄,体重,状况,一般健康状况和治疗受试者的事先病史,及类似的因素。用于确定最佳剂量的方法在本领域中有所描述,例如,雷明顿:药学科学和实践,Mack出版公司,第20版,2000年。一组给定的条件的最佳剂量可以由本领域技术人员在本领域中使用常规剂量测定一个试剂的实验数据。对于口服给药,通常采用的示例性的每日剂量为约0.001至约3000毫克/公斤体重,在适当的时间间隔重复疗程的治疗。在一些实施例中,每日剂量是从约1至3000毫克/公斤体重。其他剂量如上所述。

[0921] 典型的在患者体内的每日剂量可以在介于约500毫克至约3000毫克之间任何位置,每天给予一次或两次,例如,3000毫克可以给予两次,每天总剂量为6000毫克。在一个实施例中,剂量介于1000至约3000毫克之间,在另一个实施方案中,剂量介于1500至约2800毫克之间。在其它实施例中,剂量介于2000至约3000毫克之间。通常地,剂量为约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 。优选地,剂量为约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。根据施药方案和剂量改变的另外的可选剂量如上所述。剂量可以根据治疗反应而改变。

[0922] 受试者的血浆浓度可能介于约 $100\mu\text{M}$ 至约 $1000\mu\text{M}$ 之间。在一些实施例中,血浆浓度可以在约 $200\mu\text{M}$ 至约 $800\mu\text{M}$ 之间。在其它实施例中,其浓度为约 $300\mu\text{M}$ 至约 $600\mu\text{M}$ 。在其它实施例中血浆浓度可以在约400至约800 μM 之间。在另一替代方案中,血浆浓度可介于约 $0.5\mu\text{M}$ 至约 $20\mu\text{M}$ 之间,通常地, $1\mu\text{M}$ 至约 $10\mu\text{M}$ 。前药的给药剂量通常依据重量水平,这是化学上相当于完全活性形式的重量水平。

[0923] 本发明的组合物,可以使用一般公知的制造药物组合物的技术制造,例如,通过常

规技术,如混合,溶解,制粒,制造糖衣丸,悬浮,乳化,制成胶囊,包埋或冷冻干燥。药物组合物可以常规的方式配制,使用一个或多个生理上可接受的载体,其可以选自利于活性化合物制成制剂的赋形剂和助剂,其可以药学应用。

[0924] 适当的制剂取决于所选择的给药途径。对于注射剂,本发明的试剂可以配制成为水溶液,优选在生理上相容的缓冲液如汉克斯氏溶液,林格氏溶液,或生理盐水缓冲液。对于粘膜给药,在制剂中使用渗透屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域中已知的。

[0925] 对于口服给药,所述组合物可以通过将活性化合物与本领域是公知的药学上可接受的载体结合而容易地配置。这样的载体可使本发明的组合物配制成为片剂,丸剂,糖衣丸,胶囊剂,液体,凝胶,糖浆,浆液,溶液,悬浮液等,由待治疗的患者口服。用于口服使用的药物制剂可通过使用与活性成分(药剂)混合的固体赋形剂来获得,任选研磨所得到的混合物,和加入适当的助剂(如果需要的话)后处理颗粒的混合物以得到片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂包括:填料如糖,包括乳糖,蔗糖,甘露糖醇或山梨糖醇,纤维素制剂,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,或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要的话,可以添加崩解剂,如交联的聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,藻酸或它们的盐,如藻酸钠。

[0926] 糖衣丸芯具有适当的涂层。为了这个目的,可以使用浓的糖溶液,其中可以任选含有阿拉伯树胶,聚乙烯基吡咯烷酮,卡波姆凝胶,聚乙二醇,和/或二氧化钛,涂漆溶液,和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以加入到片剂或糖衣丸涂层,用于识别或表征活性剂的不同组合。

[0927] 可用于口服的药物制剂括明胶制成的推入配合的胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的柔软的密封胶囊。推入配合胶囊可以包含混合的活性成分与填充剂如乳糖,粘合剂如淀粉,和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁,和,任选地稳定剂。在软胶囊中,活性剂可以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。此外,也可以添加稳定剂。所有用于口服给药的制剂应是适于这种给药的剂量。对于口腔给药,组合物可以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0928] 用于肠胃外给药的药物制剂可包括水溶液或悬浮液。合适的亲脂性溶剂或赋形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。含水注射悬浮液可含有以下物质以增加悬浮液的粘度,如羧甲基纤维素钠,山梨糖醇,或葡聚糖。任选地,该悬浮液还可以包含合适的稳定剂或调制剂,以增加组合物的溶解性或分散性,用于允许制备高度浓缩溶液的方案,或可以包括悬浮剂或分散剂。用于口服使用的药物制剂可以通过将固体的赋形剂与药理学活性剂相结合而获得,任选地研磨所得混合物,和处理颗粒混合物,加入适当的助剂,如果需要的话,得到片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂是,特别是,填料如糖,包括乳糖,蔗糖,甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,如,例如玉米淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄蓍胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要的话,可以添加崩解调制剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,或藻酸或其盐,如藻酸钠。

[0929] 其它的配料,如稳定剂,例如,抗氧化剂,如柠檬酸钠,抗坏血酸棕榈酸酯,没食子酸丙酯,还原剂,抗坏血酸,维生素E,亚硫酸氢钠,丁基羟基甲苯,BHA,乙酰半胱氨酸,硫代甘油,苯基- α -萘胺,或卵磷脂都可以使用。此外,如EDTA的螯合剂可以使用。药物组合物和

制剂领域常规的其它成分,如片剂或丸剂中的润滑剂,着色剂,或调味剂都可以使用。此外,常规的药物赋形剂或载体均可使用。药物赋形剂可包括,但不限于,碳酸钙,磷酸钙,各种糖或各种淀粉,纤维素衍生物,明胶,植物油,聚乙二醇和生理上相容的溶剂。其它的药用赋形剂在本领域中是公知的。示例性的药学上可接受的载体包括,但不限于,任何和/或所有的溶剂,包括水性和非水性的溶剂,分散介质,涂料,抗菌和/或抗真菌剂,等渗和/或吸收延迟剂,和/或类似物。使用用于药物活性物质的媒介和/或试剂是本领域中公知的。除了任何常规的介质、载体或试剂与活性成分或多种成分是不兼容的以外,其使用根据本发明的组合物考虑。补充的活性成分也可被掺入组合物中,特别是如上述那样。对于任何在本发明中使用的化合物的给药,制剂应满足由FDA生物标准办公室或其它监管机构要求的无菌、热原、安全和纯度标准。

[0930] 对于鼻内或通过吸入给药,根据本发明的化合物的使用可从加压容器或喷雾器以气溶胶喷雾的形式方便地输送,使用合适的推进剂,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。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供释放计量的量的阀来确定。在吸入器或吹入器等中使用的明胶的胶囊和药筒可以配制为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。

[0931] 本发明化合物可以配制用于肠胃外给药的注射剂,例如,通过大剂量注射或连续输注。用于注射的制剂可以单位剂量形式,例如,在安瓿中或在多剂量容器中,加有防腐剂。该组合物可采取这样的形式,如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳剂,并可能含有调配剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0932] 用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性剂的悬浮液可制备作为适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或赋形剂包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,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的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠,山梨糖醇,或葡聚糖。任选地,该悬浮液还可以包含合适的稳定剂或试剂,增加化合物的溶解度,以允许制备高浓缩溶液。

[0933] 另外,在使用前活性成分可以是粉末形式与合适载体(例如,无菌无热原水)构成,。这些化合物也可配制成直肠组合物如栓剂或保留灌肠剂,例如,含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0934] 除了上述的配方,该化合物也可以被配制成贮库制剂。这种长效制剂可以是通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射给药。因此,举例来说,本发明化合物可与以下材料一起配制,合适的聚合物或疏水性材料(例如,为在可接受油中的乳剂)或离子交换树脂,或微溶性衍生物,例如,作为微溶性盐。

[0935] 用于疏水性化合物的示例性的药物载体是一种共溶剂体系,包括苄醇、非极性表面活性剂,可与水混溶的有机聚合物和水相。共溶剂体系可以是一个VPD助溶剂体系。VPD是3%w/v的苄醇、8%w/v的非极性表面活性剂聚山梨醇酯80和65%w/v的聚乙二醇300,在无水乙醇溶液中补足体积。VPD共溶剂体系(VPD:5W)包含VPD与5%右旋糖的水溶液按1:1稀释。这种共溶剂体系可以很好地溶解疏水性化合物,本身全身给药时产生低毒性。当然,共溶剂体系的比例可以在很大程上改变,而不破坏其溶解性和毒性特征。此外,共溶剂组分的身份可以改变:例如,其它低毒性非极性表面活性剂可用于代替聚山梨酯80,聚乙二醇的分次剂量可能变化;其它生物相容的聚合物可能会取代聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;和其

它糖或多糖可取代葡萄糖。

[0936] 另外,可以采用其它的输送系统用于疏水性药物化合物。脂质体和乳剂是已知的为疏水性药物的运载工具或载体的例子。某些有机溶剂(如二甲亚砜)也可以采用,虽然通常是以较大的毒性为成本。此外,该化合物可使用持续释放系统输送,如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半透基质。各种缓释材料已被建立并对本领域技术人员是公知的,根据它们的化学性质,缓释胶囊释放所述化合物从几个星期至超过100天。在另一可选方案中,释放可发生几小时、几天、几星期或几个月。根据治疗试剂的化学性质和生物稳定性,可以采用额外的蛋白质稳定策略。

[0937] 药物组合物还可以包括合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的例子包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(如聚乙二醇)。

[0938] 一种药物组合物可以由本领域中已知的各种方法给药。路径和/或给药方式的不同,这取决于所期望的结果。根据给药的途径,药理活性剂可被某种材料涂覆,以保护靶向组合物或其它治疗剂不受到酸的作用和其它可能会使试剂失活的化合物的作用。可以使用传统医药实践的管理等向受试者提供用于施用药物组合物的合适的制剂或组成。可以采用任何适当的给药途径,例如,但不限于,静脉内,肠胃外,腹膜内,静脉内,经皮,皮下,肌肉内,尿道内,或口服给药。根据恶性肿瘤或其它疾病的严重程度、紊乱或将被处理的病症,以及影响待治疗受试者的其它条件,无论是全身或局部输送药物组合物可以用在治疗过程中。如上所述的药物组合物可以连同用于治疗特定的疾病或病症的附加的治疗剂一起使用,这可能与施用药物组合物用于治疗相同的疾病或病症,也可能是一个相关的疾病或病症,或者甚至可能是不相关的疾病或病症。

[0939] 本发明所述的药物组合物可以按照本领域中公知的和常规实践的方法来制备。参见,例如,雷明顿:科学与实践的药剂,Mack出版公司,第20版,2000年;缓控释药物传递系统,J.R.罗宾逊等,Marcel Dekker公司,纽约,1978年。药物组合物优选在GMP条件下制造。肠外给药的配方可以是,例如,含有赋形剂,无菌水或盐水,聚亚烷基二醇,如聚乙二醇,植物来源的油,或氢化菜。生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,可用于控制化合物的释放。本发明分子的其它潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒,渗透泵,可植入的输注系统。用于吸入的制剂可含有赋形剂,例如,乳糖,或可以是含有,例如,聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液,或可以是给药的油性溶液或凝胶。

[0940] 本发明所述的药物组合物通常是对受试者在多个场合给药。单剂量之间的间隔可以是每周、每月或每年。时间间隔也可以是不规则的,如由本领域中公知的治疗反应或其它参数所指示。另外,药物组合物可作为缓释制剂给药,在这种情况下,需要较不频繁给药。剂量和频率可以有所不同,取决于包括在药物组合物中的药理学活性剂在受试者上的半衰期。给药的剂量和频率可以有所不同,这取决于治疗是预防性还是治疗性的。在预防性应用中,相对低的剂量在很长一段时间以相对不频繁的时间间隔给药。有些受试者可能会在他们生命的余下日子中继续接受治疗。在治疗应用中,有时需要在相对短的时间间隔的相对高的剂量直到疾病的进展减少或终止,优选直至受试者显示部分或完全的疾病的症状改善。此后,这个受试者可以给予预防性疗法。

[0941] 为了本申请的目的,治疗可以通过观察与疾病、紊乱或待治疗的病症相关的一个

或多个改善的症状来监测,或通过观察与疾病、紊乱或待治疗的病症相关的一个或多个改善的临床参数来监测。在NSCLC的情况下,临床参数可以包括但不限于肿瘤负荷的减少、疼痛的减轻、肺功能的改善、Karnofsky性能评分的改善和肿瘤扩散或转移的发生的减少。在卵巢癌的情况下,可以应用类似的临床参数,例如肿瘤负荷的减少、疼痛的减轻、腹部症状的减轻、尿道症状的减轻、Karnofsky性能评分的改善以及肿瘤扩散或转移发生的减少。如本文所使用的,术语“治疗”、“处理”或等同术语并不试图暗示对所治疗的疾病、病症或病症的永久治愈。根据本发明的组合物和方法不限于人类的治疗,而是适用于治疗在社会上或经济上重要的动物,例如狗、猫、马、牛、绵羊、山羊、猪和其他社会重要性或经济重要性的动物物种。除非特别说明,否则根据本发明的组合物和方法不限于人类的治疗。

[0942] 缓释配方或控释配方是本领域中公知的。例如,缓释或控释配方可为,(1)口服基质缓释或控释的配方;(2)口服多层缓释或控释的片剂配方;(3)口服多颗粒型(multiparticulate)缓释或控释的配方;(4)口服渗透缓释或控释的配方;(5)口服咀嚼片(chewable)缓释或控释的配方;或(6)皮肤缓释或控释的贴片配方。

[0943] 控制药物递输系统的药物动力学原理描述于,例如B.M.Silber等人的“Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery”in Controlled Drug Delivery:Fundamentals and Applications (J.R.Robinson&V.H.L.Lee,eds,2d ed.,Marcel Dekker,New York,1987),ch.5,pp.213-251,其通过引用并入本文中。

[0944] 本领域具有通常知识者可轻易藉由调整上述的配方,制备包含有根据本发明的药理学活性剂的控制释放或缓释的配方,如根据揭露于V.H.K.Li等人的“Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems”in Controlled Drug Delivery:Fundamentals and Applications (J.R.Robinson&V.H.L.Lee,eds,2d ed.,Marcel Dekker,New York,1987),ch.1,pp.3-94中的原理,其通过引用并入本文中。此制备流程通常考虑到药理学活性剂的物化性质,如水溶解度、分配系数、分子大小、安定性、对蛋白质和其他生物大分子的非专一性键结。此制备流程亦考虑生物因素,如对药理学活性剂的吸收、分布、代谢、作用的持续时间、可能存在的副作用和安全界限(margin of safety)。因此,本领域具有通常知识者为了特定应用,能够调整配方为具有如上述期望的性质的配方。

[0945] Nardella的美国第6,573,292号专利、Nardella的美国第6,921,722号专利、Chao等人的美国第7,314,886号专利和Chao等人的美国第7,446,122号专利揭露了使用各式药理学活性剂和药物组合物的方法用于治疗一些疾病和病症,包括癌症,以及测定药理学活性剂和药物组合物的治疗效果的方法,其全部通过引用并入本文中。

[0946] 基于如下实施例中报告的结果,本发明的另一方面涉及治疗NSCLC的方法,包含向患有恶性肿瘤的患者施用治疗有效量的取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇的步骤。

[0947] 通常,当所述的取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇时,二脱水半乳糖醇的治疗有效量是约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 。优选地,二脱水半乳糖醇的治疗有效量是 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。除二脱水半乳糖醇外的取代的己糖醇衍生物的治疗活性量可以由本领域普通技术人员通过使用特定的取代的己糖醇衍生物的分子量和特定的取代的己糖醇衍生物的活性来确定,例如取代的己糖醇衍生物针对标准细胞系的体外活性。上文描述关于剂量修改

和给药方案的其它合适的剂量，也在实施例中进行了描述。

[0948] 通常，所述取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇通过选自静脉内和口服的途径施用。优选地，静脉内施用取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇。

[0949] 所述方法还可以包括施用治疗有效量的电离辐射的步骤。所述方法可以进一步包括给予治疗有效量的选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、贝伐单抗、紫杉醇、Abraxane (作为递送载体与白蛋白结合的紫杉醇)、多西他赛、依托泊昔、吉西他滨、酒石酸长春瑞滨和培美曲塞组成的组的另外的化疗剂。施用这些试剂的适当的方法和适当的剂量是本领域熟知的。

[0950] 通常，所述取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇基本上抑制癌干细胞 (CSC) 的生长。通常，所述癌干细胞生长的抑制为至少50%。优选地，所述癌干细胞的生长抑制为至少99%。

[0951] 通常，所述取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇可有效抑制具有 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶 (MGMT) 驱动的耐药性的癌细胞的生长。通常，取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇也可有效地抑制对替莫唑胺有抗性的癌细胞的生长。

[0952] 所述方法还可以包括施用治疗有效量的如上所述的酪氨酸激酶抑制剂。

[0953] 所述方法可以进一步包括施用治疗有效量的如上所述的表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂。EGFR抑制剂可以影响野生型结合位点或突变的结合位点，包括EGFR变体 III，如上所述。

[0954] 此外，为了治疗NSCLC的脑转移，所述方法可以进一步包括对患者施用治疗有效量的增加取代的己糖醇通过血脑屏障的能力的试剂。或者，所述方法可进一步包括对患者施用治疗有效量的药剂以抵抗骨髓抑制。

[0955] 基于如下实施例中报告的结果，本发明的另一方面涉及治疗卵巢癌的方法，包含向患有恶性肿瘤的患者施用治疗有效量的取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇的步骤。

[0956] 通常，当所述的取代的己糖醇衍生物为二脱水半乳糖醇时，二脱水半乳糖醇的治疗有效量是约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 。优选地，二脱水半乳糖醇的治疗有效量是 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。除二脱水半乳糖醇外的取代的己糖醇衍生物的治疗活性量可以由本领域普通技术人员通过使用特定的取代的己糖醇衍生物的分子量和特定的取代的己糖醇衍生物的活性来确定，例如取代的己糖醇衍生物针对标准细胞系的体外活性。上文描述关于剂量修改和给药计划的其它合适的剂量，也在实施例中进行了描述。

[0957] 通常，所述取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇通过选自静脉内和口服的途径施用。优选地，静脉内施用取代的己糖醇衍生物如二脱水卫矛醇。

[0958] 所述方法还可以包括施用治疗有效量的电离辐射的步骤。所述方法可以进一步包括给予治疗有效量的选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、贝伐单抗、紫杉醇、Abraxane (作为递送载体与白蛋白结合的紫杉醇)、多西他赛、依托泊昔、吉西他滨、酒石酸长春瑞滨和培美曲塞组成的组的另外的化疗剂。施用这些试剂的适当的方法和适当的剂量是本领域熟知的。当治疗卵巢癌时，也可以施用对卵巢癌有效或可能有效的其它治疗剂；这些试剂在下面进一步详细描述。

[0959] 通常，所述取代的己糖醇衍生物例如二脱水半乳糖醇基本上抑制癌干细胞 (CSC) 的生长。通常，所述癌干细胞生长的抑制为至少50%。优选地，所述癌干细胞的生长抑制为至少99%。

[0960] 通常,所述取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇可有效抑制具有O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)驱动的耐药性的癌细胞的生长。通常,取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇也可有效地抑制对替莫唑胺有抗性的癌细胞的生长。

[0961] 所述方法还可以包括施用治疗有效量的如上所述的酪氨酸激酶抑制剂。

[0962] 通常,施用二脱水半乳糖醇和选自顺铂和奥沙利铂的含铂试剂的效果至少是叠加的。在一些情况下,施用这两种药剂的效果是超叠加性的。

[0963] 如上所述和如下文实施例中提供的,取代的己糖醇衍生物如二脱水半乳糖醇也可用于治疗卵巢癌。

[0964] 卵巢癌的风险随着排卵的频率和持续时间而增加。其他风险因素包括绝经后激素治疗、生育药物治疗和肥胖。约10%的病例与增加的遗传风险有关;具有遗传突变BRCA1或BRCA2的妇女发展卵巢癌的风险高达50%。这种突变在具有某些特定种族背景的个体中发生的更频繁,例如阿什肯纳齐犹太人(可以追溯他们的祖先到德国、奥地利、波兰、匈牙利、罗马尼亚、捷克共和国、斯洛伐克、乌克兰、白俄罗斯、立陶宛、拉脱维亚或俄罗斯的犹太人),虽然他们可以在有任何种族背景的个体发生。

[0965] 卵巢癌的最常见类型,包括超过95%的病例,是卵巢癌(ovarian carcinoma)。卵巢癌有五种主要亚型,其中高度浆液性最常见。这些肿瘤被认为是在覆盖卵巢的细胞中开始,虽然一些可在输卵管形成。较不常见的类型包括生殖细胞肿瘤和性别线性间质肿瘤。由于卵巢癌的症状通常在疾病的早期阶段不存在,并且如果存在,通常是遗传性的,并且不能明显归因于卵巢癌,需要活检确认。

[0966] 当前的治疗方式包括手术、放射治疗和化疗的一些组合。然而,整体五年存活率在美国仅为45%左右。用于卵巢癌的当前化学疗法包括紫杉醇、多西他赛、顺铂、卡铂、吉西他滨、拓扑替康、依托泊苷和多柔比星。也可以使用其它含铂药物,例如奥沙利铂、沙铂、吡铂、奈达铂、三铂和脂铂。Olaparib,一种PARP抑制剂,最近已经开发用于卵巢癌化疗。然而,在大部分病例中,肿瘤产生对含铂药物的抗性。在复发性恶性肿瘤的情况下,卡铂也可以与吉西他滨或紫杉醇组合。可以使用他莫昔芬或来曲唑,但通常无效。还提出了其他药物,例如selumetinib,mTOR抑制剂和PI3激酶抑制剂。另外,组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂例如曲古抑菌素A也已经被提议作为抗卵巢癌剂。

[0967] 对于大多数卵巢癌,通过评估称为CA-125(也称为粘蛋白16)的由MUC16编码的抗原的水平进行监测。所述抗原是蛋白质抗原,其是含有单个跨膜结构域的膜相关的粘蛋白。

[0968] 因此,本发明的一个方面涉及治疗卵巢癌的方法,包括对患有卵巢癌的患者施用治疗有效量的取代的己糖醇衍生物的步骤。合适的取代的己糖醇衍生物如上所述;特别优选的取代的己糖醇衍生物是二脱水半乳糖醇。通常,二脱水半乳糖醇的治疗有效量是导致约1mg/m²至约40mg/m²的剂量的二脱水半乳糖醇的量。优选地,二脱水半乳糖醇的治疗有效量是导致约5mg/m²至约25mg/m²的剂量的二脱水半乳糖醇的量。通常,二脱水半乳糖醇通过选自静脉内和口服的途径施用。

[0969] 在一个替代方案中,所述卵巢癌是顺铂抗性野生型p53癌。

[0970] 在根据本发明的方法中,如上所述的取代的己糖醇可以治疗有效量与治疗有效量的一种或多种抗肿瘤剂一起用于治疗卵巢癌。通常,如上所述,所述取代的己糖醇是二脱水半乳糖醇。对卵巢肿瘤具有抗肿瘤活性的合适试剂包括但不限于:紫杉醇、多西他赛、顺铂、

卡铂、托泊替康、吉西他滨、博来霉素、依托泊昔、多柔比星(其可以聚乙二醇化脂质体形式使用)、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂和曲古抑菌素A。

[0971] 通常,所述取代的己糖醇衍生物抑制癌干细胞的生长。通常,所述取代的己糖醇衍生物抑制具有⁰⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)驱动的耐药性的癌细胞的生长。

[0972] 在另一替代方案中,所述方法还包括施用治疗有效量的含铂化疗剂的步骤,其中所述含铂化疗剂选自顺铂,卡铂,异丙铂,奥沙利铂,四铂,沙铂,吡铂,奈达铂和三铂组成的组。

[0973] 具有抗卵巢肿瘤抗肿瘤活性的其它试剂是本领域已知的。Bhedi等人的美国第8,981,131号专利公开了三环化合物的使用例如(5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氢萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮盐酸盐;4-(((5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-2-氧化-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-十氢萘[1,2-b]呋喃-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸乙酯盐酸盐;(5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-3-((4-邻甲苯基哌嗪-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氢萘[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮盐酸盐;或(5aR,9bR)-3a-羟基-3-(((5aR,9bS)-3a-羟基-5a,9-二甲基-2-氧化-2,3,3a,4,5,5a,7,8,9b-十氢萘并[1,2-b]呋喃-3-基)甲基氨基)甲基)-5a,9-二甲基-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氢萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮盐酸盐)。Bongartz等人的美国第8,981,094号专利公开了作为DGAT抑制剂的哌啶/哌嗪衍生物,特别是DGAT1抑制剂的用途。Le Huerou等人的美国第8,981,085号专利公开了吡咯并嘧啶CHK1或CHK2抑制剂的用途。Balogu等人的美国第8,981,084号专利公开了恶二唑HDAC抑制剂的用途。Turchi等人的美国第8,980,955号专利公开了作为卤代酯异冰片衍生物的复制蛋白A的抑制剂的用途。Pauls等人的美国第8,980,934号专利公开了TTK蛋白激酶的吲唑抑制剂的用途。Schobert等人的美国第8,980,933号专利公开了考布他汀类似物的用途。Chen等人的美国第8,980,909号专利公开了喜树碱的HDAC抑制性衍生物的用途。Brown等人的美国第8,980,902号专利公开了哌嗪基苯甲酰胺PARP抑制剂的用途。Liu等人的美国第8,980,879号专利公开了BET溴结构域抑制剂的用途,包括5-(环丙基甲基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(2,4-二氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;3-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺酰基)甲基)-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-4-基)丙酸甲酯;N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)乙磺酰胺;8-氟-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,6,11-四氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,6,11-四氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;8-氨基-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-1-酮;N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,6,11-四氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)苯磺酰胺;N-(4-(N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-氧化-2,4,5,11-四氢-1H-2,5,11-三氮杂二苯并[cd,h]薁-8-基)氨磺酰基)苯

基)乙酰胺。Mailliet等人的美国第8,980,875号专利公开了铂N-杂环卡宾衍生物的用途。Smith的美国第8,980,850号专利公开了NEDD8活化酶抑制剂的使用如((1S,2S,4R)-4-((1S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-羟基环戊基)氨基磺酸甲酯或((1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-氯-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}嘧啶-4-基)氧基]-2-羟基环戊基)甲基氨基磺酸酯。Wang等人的美国第8,980,838号专利公开了WDR5/MLL1相互作用的环肽模拟物抑制剂的使用。Lowy等人的美国第8,980,268号专利公开了抗Ang-2抗体的使用。Kaneda等人的美国第8,980,257号专利公开了抗TGF α 抗体的使用。Hansen等人的美国第8,975,398号专利公开了NAMPT抑制剂的使用,如N-[4-[(1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)苯基)]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-(2-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-[2-甲基丁酰基]哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-[二氟(苯基)乙酰基]哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-[4,4-二氟环己基]羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-(2-甲基-2-苯基丙酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-[5-甲基噻吩-2-基]羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-(四氢呋喃-2-基羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;1-(哒嗪-3-基)-N-[4-[(1-(四氢呋喃-3-基羰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-(3-氟苯基)乙酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-(2-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;N-[4-[(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺和N-[4-[(1-(3-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基]苯基]-1-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。Blein等人的美国专利8,975,376公开了抗 α 2整联蛋白抗体的使用。Karp等人的美国专利No.8,975,287。公开了1,2,4-恶二唑苯甲酸化合物的用途。Caldarelli等人的美国专利号8,975,267。公开了使用三环吡咯衍生物如N-(2,6-二乙基苯基)-9-(甲氧基甲基)-2-[(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基]-8-甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,2-[(4-溴-2-甲氧基苯基)氨基]-N-(2,6-二乙基苯基)8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,N-(2,6-二乙基苯基)-2-[(2-甲氧基-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基]-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,N-(2,6-二乙基苯基)-2-[(4-(二甲基氨基)哌啶-1-

基]-2-间-乙氧基苯基}氨基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,N-(2,6-二乙基苯基)-2-{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,N-(2,6-二乙基苯基)-2-{(4-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,2-{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-8,9-二甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺,和2-[(4-溴-2-甲氧基苯基)氨基]-N-(2,6-二乙基苯基)-9-甲基-6,9-二氢-5H-吡咯并[3,2-h]喹唑啉-7-甲酰胺。Bauer等人的美国第8,974,781号专利公开了抗P-钙粘蛋白抗体的使用。Abraham等人的美国第8,969,587号专利公开了BRAF激酶抑制剂如1-(3-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基))异恶唑-3-基)脲的使用。Maier等人的美国第8,969,401号专利公开了磺酰吡咯作为HDAC抑制剂的用途。Du等人的美国第8,969,396号专利公开了BRAF抑制剂的用途,包括Hsp90抑制剂,例如3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲哚-5-基)-5-羟基-[1,2,4]三唑。Ribeiro Salvador等人的美国第8,969,395号专利公开了三萜类化合物衍生物的用途。Wilson等人的美国第8,969,381号专利公开了趋化因子CXCR4调节剂的使用如N¹-((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;N¹-((R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;N¹-((S)-4-苄基哌嗪-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;和N1-((R)-4-苄基哌嗪-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺。Furitsu等人的美国第8,969,379号专利公开了4-(3-氯-4-(环丙基氨基羧基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-氨甲酰喹啉的用途。Lai等人的美国第8,969,375号专利公开了CDK9激酶抑制剂的使用,如4-[1-(3-氟苄基)-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;1-(3-氟苄基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吲哚-3-腈;1-(3-氟苄基)-6-{2-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-苯并咪唑;6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑;6-{2-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑;6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吲哚-3-腈;1-(3-氟苄基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑;6-{2-[1-(2,3-二羟基丙基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(3-氟苄基)-1H-吲哚-3-腈;1-(3-氟苄基)-6-{2-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吲哚-3-腈和1-[(5-氟哌啶-3-基)甲基]-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑。Marchionni等人的美国第8,969,366号专利公开了取代的嘧啶基吡咯并吡啶酮衍生物的用途。Charrier等人的美国第8,969,360号专利公开了ATR激酶抑制剂的使用。Hoelzemann等人的美国第8,969,335号专利公开了IKKε和TBK1的抑制剂(包括苄腈衍生物)的使用。Yu的美国第8,969,313号专利公开了DACT蛋白激活剂的用途。Chen等人的美国第8,962,855号专利公开了氮芥衍生物的用途。Wang等人的美国第8,962,679号专利公开了包括烷氧基苯并吡喃-4-酮的黄豆苷原衍生物的用途。Mahadevan等人的美国第8,962,663号专利公开了pleckstrin同源结

构域抑制剂的用途。Mortimore等人的美国第8,962,642号专利公开了5-氟基-4-(吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶衍生物的用途。McAllister等人的美国第8,962,637号专利公开了取代的芳族双环化合物作为c-SRC/JAK抑制剂的用途。Brain等人的美国第8,962,630号专利公开了7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的吡咯并嘧啶化合物作为CDK蛋白激酶抑制剂的用途。Kuntz等人的美国第8,962,620号专利公开了取代的6,5-稠合双环芳基化合物的用途。Ashwell等人的美国第8,962,619号专利公开了取代的咪唑并吡啶基-氨基吡啶化合物的用途。Christopher等人的美国第8,962,611号专利公开了取代的咪唑并吡啶作为HDM2抑制剂的用途。Brubaker等人的美国第8,962,608号专利公开了环烷基腈吡唑甲酰胺作为janus激酶抑制剂的用途。Schoeberl等人的美国第8,961,966号专利公开了抗ERBB3抗体的使用。Heaton等人的美国第8,957,109号专利公开了苯并二氢吡喃衍生物的用途。Dannhardt等人的美国第8,957,103号专利公开了共轭3-(吲哚基)-和3-(氮杂吲哚基)-4-芳基马来酰亚胺化合物的用途。Kim等人的美国第8,957,102号专利公开了c-Met抑制剂的使用,包括1,5-二甲基-3-氧化-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸[3-氟-4-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸[3-氟-4-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸[3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺;N-(3-氟-4-(2-(噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(3-氟-4-(2-(噻吩-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧化-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺。Brenchley等人的美国第8,957,078号专利公开了吡唑并嘧啶作为ATR激酶抑制剂的用途。Caferro等人的美国第8,957,068号专利公开了3-嘧啶-4-基-恶唑烷-2-酮作为突变IDH的抑制剂的用途。Danishefsky等人的美国第8,957,056号专利公开了migrastatin类似物的用途。Wu等人的美国第8,956,613号专利公开了吉西他滨前药的用途。Blackburn的美国第8,952,163号专利公开了取代的异羟肟酸作为HDAC6抑制剂的用途。Beaton等人的美国第8,952,161号专利公开了促性腺激素释放激素受体拮抗剂的用途。Ding等人的美国第8,952,157号专利公开了抗凋亡Bcl-2蛋白抑制剂的用途,如4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氟苯氧基)-N-(4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(4-氨基-3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,5-二氯苯氧基)-N-(4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;N-(4-((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(3-氯苯氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(3-氟苯氧基)-N-(4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(2-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(4-[3-(吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺。

氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2-氟苯氧基)-N-({4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2-氟苯氧基)-N-4-[2-吗啉-4-基乙基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺;和2-(3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{4-[3-吗啉-4-基丙基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺。Kufe等人的美国第8,952,054号专利公开了MUC1寡聚化的小分子抑制剂如黄酮衍生物的使用。Blaquiere等人的美国第8,952,043号专利公开了苯并恶霉素PI3K抑制剂的用途。Hamilton等人的美国第8,951,987号专利公开了四氢尿苷衍生物的用途。Combs等人的美国第8,951,536号专利公开了N-羟基脒基杂环作为吲哚胺2,3-双加氧酶的调节剂的用途。Wang等人的美国第8,946,445号专利公开了杂环凋亡抑制剂的使用,例如(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-2-氯-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯和(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯。Hughes等人的美国第8,946,413号专利公开了3-氨基环戊烷甲酰胺作为趋化因子受体拮抗剂的用途。Becker等人的美国第8,946,409号专利公开了多环β-内酰胺衍生物的用途。Hong等人的美国第8,946,289号专利公开了阻断HIF途径的manassatin化合物的用途。Seefeld等人的美国第8,946,278号专利公开了杂环甲酰胺作为AKT抑制剂的用途,如N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-噻唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-{(1S)-2-氨基-1-[3-氟苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺和N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩甲酰胺。Curd等人的美国第8,946,205号专利公开了缺氧激活的前药的用途,包括N,N'-双(2-溴乙基)磷酰胺酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯。Gangjee等人的美国第8,946,239号专利公开了取代的吡咯并-,呋喃并-和环戊基嘧啶二环化合物的用途。Butterworth等人的美国第8,946,235号专利公开了2-(2,4,5-取代的-苯胺基)嘧啶化合物的用途。Craighead等人的美国第8,946,

224号专利公开了取代的[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的用途。Deng等人的美国第8,946,216号专利公开了吲唑衍生物作为ERK抑制剂的用途,包括N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-4-(苯基甲基)-2-吗啉甲酰胺;N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(4-噻唑基甲基)-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(3-噻吩基甲基)-2-吗啉甲酰胺;4-[2-氟苯基]甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-吗啉甲酰胺;N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-吗啉甲酰胺和4-[2-溴苯基]甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-吗啉甲酰胺。Lee等人的美国第8,940,936号专利公开了芳氧基苯氧基丙烯酸化合物的用途。Page等人的美国第8,940,760号专利公开了吡唑并吡啶衍生物作为NADPH氧化酶抑制剂的用途。Flynn等人的美国第8,940,756号专利公开了二氢萘啶作为c-Kit抑制剂的用途。Wang等人的美国第8,940,737号专利公开了细胞凋亡诱导剂的用途,如6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(4-羟基苄基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基]b]吡啶-2-羧酸;6-(8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸;3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-6-{8-[5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]氨基甲酰基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-甲酸;6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸;和3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-6-{8-[6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基]氨基甲酰基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-甲酸。Howard等人的美国第8,940,733号专利公开了使用不对称的吡咯并苯并二氮杂二聚体的用途。Duncan等人的美国第8,940,726号专利公开了PRMT5抑制剂的用途。Pellecchia等人的美国第8,937,193号专利公开了阿朴棉子酮衍生物的用途。Burlison等人的美国第8,937,094号专利公开了Hsp90调节剂的用途,包括5-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-异丙氧基苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(2-羟基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;5-(3-叔丁基-4-羟基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;和5-(4-羟基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺。Seipelt等人的美国第8,937,068号专利公开了吡啶并吡嗪化合物的用途。Fayard等人

的美国第8,933,212号专利公开了蛋白酶nexin 1抑制剂用于减少转移的用途。Wu等人的美国第8,933,116号专利公开了 γ 分泌酶抑制剂的用途。Ohki等人的美国第8,933,103号专利公开了作为吡啶酮衍生物的Ax1抑制剂的用途,包括N-{4-[2-氨基-5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基]苯基}-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐。Andrews等人的美国第8,933,084号专利公开了大环化合物作为Trk抑制剂的用途,例如(6R)-9-氟-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮。Singh等人的美国第8,933,080号专利公开了桥连双环杂芳基取代的三唑作为Ax1抑制剂的用途。McGuigan等人的美国第8,933,053号专利公开了5-氟-2'-脱氧尿苷的氨基磷酸酯衍生物的用途。Sasaki等人的美国第8,927,718号专利公开了稠合杂环衍生物作为Smo抑制剂的用途,包括3,6-二乙基-N-[1-(羟基乙酰基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-氧代-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酰胺;3-乙烯基-6-乙基-N-[1-(羟基乙酰基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-氧代-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酰胺;和6-乙基-3-(乙基氨基)-N-[1-(羟基乙酰基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-氧代-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酰胺。Huang等人的美国第8,927,717号专利公开了硫色烯[2,3-c]喹啉-12-酮衍生物的用途,包括3-((4-氯苯基)硫基)-2-羟基喹啉-4-羧酸,6,9-二氯-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-羟基-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-甲氧基-12H-硫色烯[-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-二甲氨基-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(哌嗪-1-基)-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮,10-氯-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-12H-硫色烯[2,3-c]喹啉-12-酮,和6-(4-苄基哌嗪-1-基)-10-氯-12H-硫色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮。Abraham等人的美国第8,927,711号专利公开了喹唑啉JAK抑制剂的用途,包括(3-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲酮;(4-(1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)(3-氟苯基)甲酮;(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲酮;(4-(1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇;2-(氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)喹唑啉-4-胺;3-(2-(4-氟苯甲酰基)喹唑啉-4-基氨基)-1H-吡唑-5-甲腈;(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲醇;2-((4-氟苯基)(甲氨基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;2-(氨基(4-氟苯基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺;3-(2-(4-氟苯基)(羟基)甲基)喹唑啉-4-基氨基)-1H-吡唑-5-甲腈;(5-氟-4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇;(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)甲酮和(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基)甲醇。Richardson等人的美国第8,927,580号专利公开了二吡啶基缩氨基硫脲的使用,例如二-2-吡啶基酮4-乙基-4-甲基-3-硫代缩氨基脲。Meng等人的美国第8,927,562号专利公开了mTOR的融合三环抑制剂的用途。Ahmed等人的美国第8,927,560号专利公开了4-氮杂-2,3-二脱氢鬼臼毒素化合物的用

途。Ying等人的美国第8,927,548号专利公开了作为Hsp90抑制剂的三唑化合物的用途。Kamal等人的美国第8,927,538号专利公开了使用咔唑连接的吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂作为化学增效剂与DNA反应以形成N2-鸟嘌呤加合物的试剂的用途,其位于双链体DNA的小沟内,经由酸不稳定的氨基键合在亲电亚胺N10-C11位。Giannini等人的美国第8,927,533号专利公开了内酰胺取代的硫衍生物的用途。Flynn等人的美国第8,921,565号专利公开了吡啶酮酰胺作为c-Met激酶抑制剂的用途,例如N-((4-((2-乙酰胺基吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-((2,5-二氟-4-((2-丙酰胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-((4-(2-(环丙烷甲酰氨基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-((2,5-二氟-4-((2-新戊酰胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;N-((2,5-二氟-4-((2-异丁酰氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。Kamal等人的美国第8,921,522号专利公开了苯并噻唑衍生物的用途,包括与2-苯基苯并噻唑连接的烯烃、查耳酮、吡唑啉、吡唑、异恶唑啉和异恶唑。Chao的美国第8,921,546号专利公开了咪唑并噻唑的使用,如7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑和4-(7-(2-吗啉代乙氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯胺。Reddel1等人的美国第8,921,414号专利公开了螺缩酮的用途。Ying等人的美国第8,921,407号专利公开了吡唑化合物作为Hsp90调节剂的用途。Friberg等人的美国第8,921,367号专利公开了AMG 900(N-((4-(3-(2-氨基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-(4-甲基噻吩-2-基)酞嗪-1-胺)作为极光激酶抑制剂的用途。Graham等人的美国第8,920,799号专利公开了Ax1酪氨酸激酶受体的Ax1配体结合部分的用途。Dupont等人的美国第8,778,340号专利公开了包括抗体的抗血管生成剂的用途。Lengyel等人的美国第8,748,470号专利公开了脂肪酸结合蛋白抑制剂的用途,所述蛋白抑制剂包括咔唑丁酸、芳基磺酰胺、磺酰基噻吩、4-羟基嘧啶、2,3-二甲基吲哚、苯甲酰基苯、联苯基烷酸、2-恶唑烷酸、四氢嘧啶酮、吡啶酮、吡嗪酮、芳基羧酸、四唑、三唑并嘧啶酮、吲哚、BMS480404((2S)-2-[2,3-双[(2-氯苯基)甲氧基]苯基]-2-羟基乙酸)或BMS309403(2-[[5-乙基-3,4-二苯基-1H-吡唑-1-基][1,1'-联苯]-3-基]氧基]-乙酸。Cloze1等人的美国第8,541,433号专利公开了macitentan的用途。Jensen等人的美国第8,362,072号专利公开了BRCA1生产增强剂的用途。Kloog等人的美国第8,268,889号专利公开了法尼基硫代水杨酸和类似物的使用。Coelingh Bennink等人的美国第7,968,514号专利公开了免疫原性肽的使用。Chandrasekher等人的美国第7,323,164号专利公开了白介素24的使用。Chandrasekher等人的美国第7,074,575号专利公开了白介素19的使用。Miller等人的美国第6,237,307号专利公开了2-苯基-1-[4-(2-氨基乙氧基)-苄基]-吲哚衍生物的用途。Howell等人的美国第5,597,798号专利公开了与紫杉醇和表皮生长因子的组合的用途。Frederick的美国2014/0336150专利申请公开了卡伦菌素(7-[(2'-三甲基甲硅烷基)乙基]-20(S)喜树碱)的用途。Moore等人的美国2014/0315959专利申请公开了亚苄基苯并酰肼的使用。Rocconi等人的美国公开号2014/0309184的专利申请公开了与其它药物(包括含铂药物)组合使用的Smo抑制剂的用途。Chan等人的美国公开号2014/0302174专利申请公开了与吉西他滨、顺铂或卡铂和5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺组合治疗。

Moore等人的美国公开号2014/0275174专利申请公开了2-氨基-4H-萘并[1,2-b]吡喃-3-腈的用途。Kuhnert等人的美国公开号2014/0134169专利申请公开了D114拮抗剂的用途。Chen的美国公开号2013/0231286专利申请公开了催乳素受体拮抗剂的用途。Liu等人的美国公开号2013/0203861专利申请公开了环己烯酮化合物的用途。Whiteman等人的美国公开号2012/0269827专利申请公开了与CD56的缀合物的用途。Darnowski的美国公开号2012/0237502专利申请公开了17,20-裂解酶抑制剂的用途,例如3 β -乙酰氧基-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯,6-[(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺,3 β -羟基-17-(1H-苯并咪唑-1-基)雄甾-5,16-二烯或6-[(7S)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺。Weinreich的美国公开号2012/0183546专利申请公开了血管生成素-2抑制剂的使用。Sherman等人的美国公开No. 2010/0009330专利申请公开了PARP抑制剂的用途,包括4-碘-3-硝基苯甲酰胺。Umeda等人的美国公开号2009/0118271专利申请公开了水溶性前药的使用,如(9S)-1-丁基-9-乙基-9-羟基-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮;(9S)-9-乙基-9-羟基-1-[2-(4-吗啉代)乙基]-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮;(9S)-1-[3-(二甲基氨基)丙基]-9-乙基-9-羟基-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮;(9S)-9-乙基-9-羟基-1-苯乙基-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮;(9S)-9-乙基-9-羟基-1-[2-(吡啶-2-基)乙基]-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮;(9S)-9-乙基-1-庚基-9-羟基-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮和(9S)-9-乙基-9-羟基-1-丙基-1H,12H-吡喃并[3',4":6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹唑啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮。Ye等人的美国公开号2009/0099102专利申请公开了银杏内酯的使用,包括银杏内酯A和B。Zeldis的美国公开号2007/0299020专利申请公开了4-(氨基)-2(2,6-二氧代(3-哌啶基)-异吲哚啉-1,3-二酮的用途。White等人的美国公开号2006/0058217专利申请公开了抗缬氨酸的用途。Koya等人的美国公开号2005/0272766专利申请公开了1-乙醛酰胺中氮茚的使用。这些专利和专利申请公开通过引用整体并入本文。

[0974] 通过以下实施例说明本发明。包括的这些实施例仅用于说明的目的,并且不旨在限制本发明。

[0975] 实施例1

[0976] 二脱水半乳糖醇在使用小鼠异种移植模型的非小细胞肺癌治疗中的体内功效

[0977] 背景

[0978] IV期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的中位总生存期为4个月,1年和5年生存期分别小于16%和2%。NSCLC通常用手术治疗,随后用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(例如厄洛替尼,吉非替尼)或基于铂方案(例如顺铂)治疗。TKI导致EGFR突变患者的结局大大改善;然而,TKI耐药已经显现并明显未满足医疗需要,并且基于铂的疗法的长期预后较差。此外,在预后较差的NSCLC患者中脑转移的发生率高。

[0979] 二脱水半乳糖醇是结构上独特的双功能烷化剂,其靶向鸟嘌呤的N⁷处介导链间

DNA交联,因此与TKI和顺铂的作用机制不同。二脱水半乳糖醇进一步穿过血脑屏障并积聚在肿瘤组织中。二脱水半乳糖醇已证明在临床前和临床试验中作为单一药剂和与其它治疗方案组合的治疗NSCLC活性,表明二脱水半乳糖醇可以是耐药性NSCLC和具有脑转移的NSCLC患者的治疗选择。

[0980] 本实施例中报道的研究的目的是与其它药物(包括顺铂)相比,评价二脱水半乳糖醇在耐药NSCLC的体内模型中的活性。Rag2小鼠携带TKI-抗性(H1975)或TKI-敏感(A549)来源的皮下人肺腺癌异种移植肿瘤。

[0981] 细胞系和动物

[0982] 将两种人NSCLC细胞系、A549(TKI-敏感)和H1975(TKI-抗性)用作雌性Rag2小鼠中的异种移植肿瘤模型。所述小鼠为6至8周龄,体重18-23克。每组使用10只小鼠。以下报道的结果是针对A549NSCLC细胞系。

[0983] 药物

[0984] 顺铂在生理盐水中以5mg/kg的剂量使用。静脉内给药。

[0985] 二脱水半乳糖醇在0.9%氯化钠中以1.5mg/kg至6mg/kg的剂量用于注射。腹膜内给药。

[0986] 研究分组如下表1所示(“VAL-083”是二脱水半乳糖醇)。

[0987] 表1研究分组

组号	组名	小鼠数量	TA/CA* 剂量 mg/kg	给药 途径	体积 μL/20g	时间点/ 计划
1	未进行处理的对照	10	-			
[0988]	顺铂对照	10	5	静脉内	200	Q7D×3
	VAL-083 剂量 1	10	1.5	腹膜内	200	M,W,F×3
	VAL-083 剂量 2	10	3	腹膜内	200	M,W,F×3
	VAL-083 剂量 3	10	6	腹膜内	200	M,W,F×3

[0989] *TA:Test Article;CA:Control Article

[0990] 在肿瘤体积100mm³至150mm³时开始治疗。

[0991] 实验设计

[0992] 细胞制备和组织培养。A549人肺癌细胞系由美国典型培养物保藏中心获得(Cat.# CCL-185)。细胞从实验室母液的冷冻小瓶开始,其从ATCC原始小瓶冷冻并保存在液氮中。使用具有3至10的传代数和80%-90%的存活率的细胞培养物。细胞在37°C、5%CO₂环境下,在混合有10%胎牛血清和2mL L-谷氨酰胺的RPMI 1640中生长。细胞以1:3至1:8的分流比每周传代培养并扩增。

[0993] 为了细胞制备并获得用于皮下(s.c.)接种的细胞,用不含钙或镁的Hanks平衡盐溶液将细胞短暂漂洗一次。加入新鲜的胰蛋白酶/EDTA溶液(0.25%胰蛋白酶与EDTA四钠),将烧瓶水平放置以确保细胞被胰蛋白酶/EDTA覆盖,并吸出额外的胰蛋白酶/EDTA。使细胞在37°C下静置几分钟。在倒置显微镜下观察细胞直到细胞层分散,加入新鲜培养基,取50μL

细胞悬浮液并与台盼蓝(1:1)混合,计数细胞,通过使用自动T4测速仪评估细胞活力。将细胞以 $200 \times g$ 离心7分钟,吸出上清液。将细胞重悬于生长培养基中以获得 100×10^6 个细胞/mL的浓度。接种时,在1:1基质胶中以每只小鼠50 μL 的注射体积使用 5×10^6 个细胞。

[0994] 肿瘤细胞植入。在第0天,使用28号针将50 μL 体积的在基质胶中的肿瘤细胞皮下植入小鼠中;在小鼠的背部注射肿瘤细胞。根据肿瘤体积将小鼠随机分组。在随机化之前组1-5的肿瘤体积的平均值分别为 $89.15 mm^3$, $86.08 mm^3$, $95.49 mm^3$, $87.15 mm^3$ 和 $81.76 mm^3$ 。

[0995] 剂量施用。二脱水半乳糖醇(DAG)以40mg DAG/小瓶的形式作为冻干产物给药。为了给药,加入5mL的0.9%注射用氯化钠、USP(盐水),得到浓度为8mg/mL的DAG溶液。该储液在室温下稳定4小时或在4°C稳定24小时。进一步稀释以制备0.9mg/mL注射溶液(用于以0.2mL中给予0.18mg/小鼠;从8mg/mL重新配置的溶液稀释);或0.45mg/mL(用于以0.2mL中给予0.09mg/小鼠;从0.9mg/mL溶液的稀释1至2倍);和0.225mg/mL(用于以0.2mL中给予0.045mg/小鼠;从0.45mg/mL溶液的稀释1至2倍)。

[0996] 静脉内注射。基于个体小鼠体重使用28号针向小鼠注射所需体积,从而给予动物规定剂量(mg/kg)。对于20g小鼠,注射体积为200 μL 。在静脉内注射期间,小鼠被短暂(少于30秒)约束。为实现静脉内注射,通过将动物在加热灯下保持1-2分钟的时间进行静脉扩张。

[0997] 腹膜内注射。单独称重小鼠,并根据体重以指定注射浓度腹膜内注射(参见表1)。对于20g小鼠,注射体积为200 μL 。用70%异丙醇擦拭腹部表面以清洁注射部位。

[0998] 数据采集

[0999] 肿瘤监测。通过在治疗的第一天开始用卡尺测量肿瘤尺寸来监测肿瘤生长。在每个星期一、星期三和星期五获得肿瘤长度和宽度测量值。根据等式 $L \times W^2 / 2$ 计算肿瘤体积,长度(以mm计)定义为肿瘤的较长轴。在肿瘤测量时称重动物。在终止之前允许肿瘤最大生长至 $800 mm^3$ 。

[1000] 所有动物在具有分化的CBC(完全血细胞计数)终止时通过心脏穿刺收集血液。对于CBC分析,发现未处理的对照组和组4或5(二脱水半乳糖醇处理组)之间的血红蛋白(g/L)具有统计学显著性差异($p < 0.05$)。进行差示分析;然而,应注意,即使在对照小鼠中也存在低白细胞(WBC)数(由于菌株是免疫受损的,这将影响WBC产生)。对于WBC,观察到淋巴细胞和嗜酸性粒细胞具有统计学显著性差异($p < 0.05$)。对照非肿瘤携带动物(小鼠ID#对照1和对照2)和未处理的对照肿瘤携带动物(组1;小鼠ID#1-10)在CBC/差异分析中没有显著性差异。

[1001] 动物观察

[1002] 临床观察。为统计发病率和死亡率,在预治疗和治疗期间,在给药后,每天观察所有动物至少一次,如果认为必要可以更频繁。特别地,不健康的现象基于体重减轻、食欲改变和行为迹象,例如改变的步态、嗜睡和压力的总体表现。如果观察到严重毒性或肿瘤相关疾病的迹象,通过过量异氟烷终止动物,随后进行CO₂窒息,并进行尸检以评估其他毒性迹象。检查以下器官:肝脏,胆囊,脾,肺,肾,心脏,肠,淋巴结和膀胱。应注意任何不寻常的表现。

[1003] 所述方法由不列颠哥伦比亚大学的机构动物护理委员会(IACC)审查和批准。动物的饲养和使用根据加拿大动物保护委员会指南进行。

[1004] 二脱水半乳糖醇("VAL-083")和顺铂的施用的概述显示在下表2-3中:

[1005] 表2二脱水半乳糖醇给药

组别	治疗	剂量 mg/kg	小鼠 数量 /组	平均 体重 g	浓度 mg/ml	注射 mL/20g	总 ml	总 mg	母液 ml	盐水 ml
	VAL-083									
[1006]	母液浓度 0.80*	mg/ml								
	3	VAL-083	1.5	10	20.0	0.150	0.200	3.00	0.450	0.563
	4	VAL-083	3.0	10	20.0	0.300	0.200	3.00	0.900	1.125
	5	VAL-083	6.0	10	20.0	0.600	0.200	3.00	1.800	2.250
							总	9.00	3.150	3.938

[1007] 表3顺铂给药

组别	治疗	剂量 mg/kg	小鼠 数量	平均 体重 g	浓度 mg/ml	体积 mL/20g	总 ml	总 mg	母液 ml	盐水 ml
[1008]	顺铂对照	顺铂	5.0	10	20.0	0.500	0.200	3.00	1.500	1.500

[1009] 结果和结论

[1010] 结果示于图1-2中。

[1011] 图1为表示皮下接种5,000,000个A549细胞后的雌性Rag2小鼠的体重的图。对于实施例的结果,y轴为体重,x轴为接种后的天数。在实施例的图1-2中,●是未进行处理的对照组;■是顺铂对照组;▲是1.5mg/kg的二脱水半乳糖醇组;▲是3.0mg/kg的二脱水半乳糖醇组;和◆是6.0mg/kg的二脱水半乳糖醇组。

[1012] 根据图1的结果,在用5mg/kg顺铂(组2)和6mg/kg二脱水半乳糖醇(组5)处理的小鼠中观察到体重减轻。由于显著的体重减轻,组5在3次剂量后停止治疗。体重显示为平均值±S.D.

[1013] 图2为表示携带A549肿瘤的雌性Rag2小鼠的肿瘤体积(平均值±S.E.M.)的图。对于实施例的结果,y轴为肿瘤体积,x轴为接种后的天数。图2中的上图表示研究的整个持续时间内的所有小鼠。图2中的下图表示研究到第70天(未进行处理的对照组的最后一天)内的所有小鼠。

[1014] 总结结果,给小鼠施用未进行处理的对照(组1),5mg/kg的顺铂,Q7D,静脉注射3次(组2),每周一、周三、周五持续3周腹膜内注射1.5mg/kg的双脱水半乳糖醇(组3),3mg/kg(组4)和6mg/kg(组5),并且每周3次测量肿瘤体积并总结于图2中。上图表示所有动物的肿瘤体积,下图显示直到70天的动物的结果。注意,在第70天,研究中剩余的动物数量是2/10(组1),6/10(组2),7/10(组3),6/10(组4)和8/10(组5)。对于组1-5,在第43、49、45、42和54天分别观察到200mm³的平均肿瘤体积。对于组1-4,在第56、66、67和81天分别达到400mm³的平均肿瘤体积。组1-4的倍增时间分别为13、17、22和39。与未处理的对照相比,在施用3mg/

kg二脱水半乳糖醇的动物中观察到26天的肿瘤生长延迟。相比之下,5mg/kg顺铂的阳性对照具有仅4天的肿瘤生长延迟。

[1015] 就剂量的耐受性而言,6mg/kg的二脱水半乳糖醇导致小鼠显著的体重减轻和发病,并且仅给予9个预定剂量中的3个。5mg/kg剂量的顺铂也可能接近MTD,因为1只小鼠不能接受最后一剂。

[1016] 总之,与5mg/kg的顺铂相比,以3mg/kg的剂量施用二脱水半乳糖醇产生了显著的肿瘤生长延迟。

[1017] 实施例2

[1018] 二脱水半乳糖醇作为新型治疗方案的选择用于治疗抗化学药物非小细胞肺癌

[1019] 世卫组织预测,到2025年,肺癌的发病率可能超过每年100万例,非小细胞肺癌(NSCLC)占新诊断病例的90%。IV期NSCLC患者的中位总生存期为4个月,1年和5年生存期分别小于16%和2%。转移性NSCLC通常用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(例如吉非替尼)或基于铂的方案(例如顺铂)治疗。TKI导致EGFR突变患者的结局大大改善;然而,TKI耐药已经显现并明显未满足医疗需要,并且基于铂的疗法的长期预后较差。此外,在预后较差的NSCLC患者中脑转移的发生率高。特别地,NSCLC占中国诊断的肺癌病例的大约90%。

[1020] 二脱水半乳糖醇是结构上独特的双功能烷化剂,其靶向鸟嘌呤的N⁷处介导链间DNA交联,因此与TKI和顺铂的作用机制不同。二脱水半乳糖醇在中国被批准用于治疗肺癌,并且在美国历史NCI支持的临床试验中证明了具有抗NSCLC的活性;然而,在我们的知识以前没有解决关于二脱水半乳糖醇与顺铂相比的有效性和TKI抗性NSCLC的具体问题。此外,二脱水半乳糖醇穿过血脑屏障并积聚在肿瘤组织中。在临床前和临床试验中,二脱水半乳糖醇已证明具有抗NSCLC的活性,这表明二脱水半乳糖醇可以是具有药物抗性NSCLC和脑转移的NSCLC患者的治疗选择。当在标准同基因小鼠纤维肉瘤模型(在C3H小鼠中的RIF-1细胞系)中并列进行测试时,二脱水半乳糖醇在肿瘤生长延迟中表现出优于顺铂。与对照相比,对于用单独腹膜内注射二脱水半乳糖醇(10mg/kg)治疗的小鼠,肿瘤生长延迟5.6天,而用单剂量顺铂(4mg/kg)治疗的小鼠延迟1.5天。二脱水半乳糖醇和顺铂的组合治疗通过延迟生长延迟8.7天产生了超过累加的效应。

[1021] 先前的临床研究显示NSCLC中二脱水半乳糖醇的活性与顺铂协同作用的新数据的结合,使得二脱水半乳糖醇有希望成为具有脑转移的NSCLC以及化学抗性的NSCLC的替代方案。

[1022] 在体外,在NSCLC细胞系A549和H1975中测试二脱水半乳糖醇与顺铂或奥沙利铂的组合的细胞毒性作用。结果显示在两种细胞系中结合二脱水半乳糖醇与顺铂或奥沙利铂的累加效应和超过累加的效应。

[1023] 在体内,在两个单独的研究中,我们在EGFR-TKI耐药NSCLC的体内模型中评价了与顺铂相比的二脱水半乳糖醇的活性。处理具有TKI敏感(A549)或TKI耐受(H1975)起源的皮下人肺腺癌异种移植肿瘤的Rag2小鼠。腹膜内给予二脱水半乳糖醇每周3次,持续3周,以及二脱水半乳糖醇与顺铂(5mg/kg)相比在控制肿瘤生长中的体内功效。盐水用作对照处理。通过肿瘤体积、临床观察和体重测量来评价疾病进展。分析血液样品的CBC/差异分析以评估骨髓抑制或血液化学中的其它变化。

[1024] 对于A549细胞,与对照组的动物相比,用3mg/kg二脱水半乳糖醇处理的动物中观

察到26天的肿瘤生长延迟,而用顺铂处理的小鼠中观察到4天延迟。与对照相比,用3mg/kg二脱水半乳糖醇处理的动物在第68天的平均肿瘤体积显著减少($p=0.001$)。

[1025] 对于H1975细胞,由于显着的体重减轻,在4mg/kg组的二脱水半乳糖醇中在6剂量后停止治疗,并且小鼠快速恢复。用4mg/kg二脱水半乳糖醇处理的小鼠的中位存活时间为41天,而所有其它治疗组和对照组为31天。与对照相比,用4mg/kg二脱水半乳糖醇处理的动物在第31天的平均肿瘤体积显著减少($p=0.004$)。

[1026] 方法

[1027] 体内模型

[1028] 对于A549细胞,每只动物注射体积50 μ L中,接种细胞数为 5×10^6 个细胞。对于H1975细胞,每个动物的注射体积为50 μ L中,接种细胞数为 2×10^6 个细胞。

[1029] 在平均肿瘤体积为100-150mm³时开始治疗。

[1030] 表4测试二脱水半乳糖醇的功效的治疗方案

组名	剂量 mg/kg A549	剂量 mg/kg H1975	小鼠 数量	给药 途径	体积 μ L/20g	时间点/ 计划
1.未进行处理			10	n/a	n/a	n/a
2.顺铂	5.0	5.0	10	静脉内	200	Q7D × 3
3.二脱水半乳糖醇	1.5	2.0	10	腹膜内	200	M,W,F × 3
4.二脱水半乳糖醇	3.0	3.0	10	腹膜内	200	M,W,F × 3
5.二脱水半乳糖醇	6.0	4.0	10	腹膜内	200	M,W,F × 3

[1031] [1032] 在用5mg/kg顺铂(组2)和4mg/kg二脱水半乳糖醇(组5)处理的小鼠中观察到体重减轻。由于显著的体重减轻,在4mg/kg组的二脱水半乳糖醇中在6剂量后停止治疗,并且小鼠快速恢复。

[1033] 体外模型

[1034] 在NSCLC细胞系A549和H1975中测试二脱水半乳糖醇与顺铂组合的体外活性。用二脱水半乳糖醇和顺铂或奥沙利铂同时处理细胞,使用各个试剂的IC10-30浓度,并且在第5天用比色MTT测定法监测细胞毒性。通过T检验(student's t-test)分析实验值与组合治疗的预测累加值计算P值。

[1035] 根据等式(1)计算肿瘤生长抑制(TGI):

$$\text{TGI} = \frac{(\text{TV 对照 Day68}-\text{TV 对照, int}) - (\text{TVtxDay68}-\text{TVtx, int})}{(\text{TV 对照 Day68}-\text{TV 对照, int})} \times 100\%$$

[1036] [1037] 根据等式(2)计算肿瘤生长延迟(TGD):

[1038] $\text{TGD} = \text{DTtx} - \text{DT对照}$

[1039] (2)。

[1040] 对于这些计算,TV是肿瘤体积,tx是治疗,int是初始的,DT是平均肿瘤体积的倍增时间,对于A549为 200mm^3 至 400mm^3 ,或对于H1975为 300mm^3 至 600mm^3 。MTV是平均肿瘤体积(mm^3),TCR是肿瘤对照比。

[1041] 结果

[1042] 作为TKI敏感细胞的A549的结果显示在表5和图3中。如图3和表5所示,以 3mg/kg 的二脱水半乳糖醇观察到显著的存活益处。图3是A549 (TKI敏感) 细胞的雌性Rag2小鼠体内模型中的Kaplan-Meier存活图,比较了 5mg/kg 的顺铂和 1.5mg/kg 和 3.0mg/kg 的二脱水半乳糖醇的对于A549 (TKI敏感) 细胞作用。进行对数秩统计检验 (Mantel-Cox),指示p值为0.0446,表示生存曲线之间的显著性差异。 3mg/kg 二脱水半乳糖醇处理的动物与未处理的对照相比观察到26天的肿瘤生长延迟,阳性对照、 5mg/kg 顺铂与未处理的对照动物中相比观察到4天的肿瘤生长延迟。用 3mg/kg 二脱水半乳糖醇 ($p=0.001$) 处理的动物与未处理的对照相比在第68天的平均肿瘤体积显著减少。这些观察表明二脱水半乳糖醇维持活动,顺铂无法获得统计上显著益处。

[1043] 表5 A549模型中组1-4的分析参数

治疗	MTV* 第68天	TCR* 第68天	TGD 天数	TGI (%)	P 值**	中位生存 时间(天数)
对照	638	1	0	0	n/a	69
顺铂, 5mg/kg	460	0.72	4	29%	0.059	72
二脱水半乳糖醇, 1.5mg/kg	440	0.69	9	32%	0.069	73.5
二脱水半乳糖醇, 3mg/kg	303	0.47	26	55%	0.001	82

[1045] **显示与未处理的对照相比,第68天的肿瘤体积未配对t检验的结果。

[1046] 作为TKI抗性细胞的H1975的结果显示在表6和图4中。如图4和表6所示,以 4mg/kg 的二脱水半乳糖醇观察到显著的存活益处。图4是H1975 (TKI-抗性) 细胞的雌性Rag2小鼠体内模型中的Kaplan-Meier存活图,比较了 5mg/kg 的顺铂和 2mg/kg 、 3.0mg/kg 和 4.0mg/kg 的二脱水半乳糖醇的对于H1975 (TKI-抗性) 细胞作用。用 4mg/kg 二脱水半乳糖醇处理的小鼠的中位存活时间为41天,而所有其它治疗组和对照组为31天。进行对数秩统计检验 (Mantel-Cox),指示p值为0.0009,表示生存曲线之间的显著性差异。与对照相比,用 4mg/kg 二脱水半乳糖醇 ($p=0.004$) 处理的动物在第31天的平均肿瘤体积显著减少。这些观察表明二脱水半乳糖醇维持活动,即使在TKI耐药设置中顺铂无法获得统计上显著益处。

[1047] 表6 H1975模型中组1-5的分析参数

治疗	MTV*	TCR*	P 值**	中位生存时间(天数)
	第 31 天	第 31 天		
[1048]	对照	459	1	n/a
	顺铂, 5mg/kg	381	0.83	0.102
	二脱水半乳糖醇, 2mg/kg	396	0.87	0.490
	二脱水半乳糖醇, 3mg/kg	383	0.84	0.769
	二脱水半乳糖醇, 4mg/kg	262	0.57	0.404
				41

[1049] **显示与未处理的对照相比,第31天的肿瘤体积未配对t检验的结果。

[1050] 在单独的标准体内抗癌活性模型中,VAL-083在肿瘤生长延迟中优于顺铂。小鼠用单次腹膜内注射顺铂、二脱水半乳糖醇或在用顺铂处理后立即注射二脱水半乳糖醇。有趣的是,当在标准同基因小鼠纤维肉瘤模型(C3H小鼠中的RIF-1细胞系)中并列进行测试时,二脱水半乳糖醇与顺铂的联合治疗延迟生长8.65天产生了超过累加的效应。结果如表7所示。

[1051] 表7

治疗	剂量 (mg/kg)	肿瘤大小增大至 4 倍的天数	肿瘤延迟 (天数)
[1052]	未处理	n/a	6.29
	顺铂	4	7.75
	二脱水半乳糖醇	10	11.45
	二脱水半乳糖醇 +顺铂	10 + 4	14.94
			8.65

[1053] 为研究二脱水半乳糖醇的单独的或与顺铂(A)或奥沙利铂(B)组合的细胞毒性作用,进行另外的体外研究。图5显示二脱水半乳糖醇单独或与顺铂(图5A)或奥沙利铂(图5B)在体外对A549NSCLC细胞的细胞毒性作用。数据显示为平均值±SE。图6显示二脱水半乳糖醇单独或与顺铂(图6A)或奥沙利铂(图6B)在体外对H1975NSCLC细胞的细胞毒性作用。数据显示为平均值±SE。

[1054] 二脱水半乳糖醇与顺铂或奥沙利铂组合对TKI-抗性(H1975)和TKI-敏感(A549)NSCLC细胞具有超过累加的细胞毒性作用。这些结果与在体内观察到的那些结果类似,支持二脱水半乳糖醇和基于铂的疗法的组合的协同益处的潜力。

[1055] 总之,结果表明二脱水半乳糖醇在TKI敏感性和TKI-抗性肿瘤模型中优于顺铂,与顺铂组合具有协同作用,并且提示在TKI-抗性NSCLC中的临床潜力。特别地,二脱水半乳糖

醇在基于铂的方案具有很小效果的条件下维持活性。此外,二脱水半乳糖醇与顺铂或奥沙利铂结合时在体外TKI敏感(A549)和TKI抗性(H1975)NSCLC细胞系中具有超过叠加效应。此外,二脱水半乳糖醇与顺铂在体内比叠加更好。

[1056] 总之,这些结果支持二脱水半乳糖醇作为对基于铂的和基于TKI的治疗失败的NSCLC患者的可行治疗选择,并支持其在新诊断的患者中作为基于铂的组合疗法的一部分的潜在益处。

[1057] 实施例3

[1058] 针对细胞系的进一步结果

[1059] 背景

[1060] IV期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的中位总生存期为4个月,1年和5年生存期分别小于16%和2%。NSCLC通常用手术治疗,随后用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或基于铂方案(例如顺铂)治疗。TKI导致EGFR突变患者的结局大大改善;然而,TKI耐药已经显现并明显未满足医疗需要,并且基于铂的疗法的长期预后较差。此外,在预后较差的NSCLC患者中脑转移的发生率高。二脱水半乳糖醇是结构上独特的双功能烷化剂,其靶向鸟嘌呤的N⁷处介导链间DNA交联,因此与TKI和顺铂的作用机制不同。二脱水半乳糖醇已证明在临床前和临床试验中对NSCLC具有活性,这表明二脱水半乳糖醇可以是抗性NSCLC的治疗选择。二脱水半乳糖醇在中国被批准用于治疗肺癌;然而,在我们的知识以前没有解决关于二脱水半乳糖醇与顺铂的有效性和TKI抗性NSCLC相比较或与顺铂联合的疗效的具体问题。这项研究的目的是研究二脱水半乳糖醇与顺铂相比或与顺铂联合相比在TKI抗性和TKI敏感性NSCLC的活性。

[1061] 方法

[1062] 在NSCLC细胞系H460中测试二脱水半乳糖醇与顺铂联合的体外活性。根据CompuSyn恒定比例方案,用一定浓度的二脱水半乳糖醇和顺铂同时处理细胞,并且在第5天用比色MTT测定法监测细胞毒性。在具有TKI敏感(A549)或TKI抗性(H1975)起源的异种移植肿瘤的Rag2小鼠中测试二脱水半乳糖醇与顺铂相比的体内活性。

[1063] 将两种人NSCLC细胞系、A549和H1975用于皮下人肺腺癌肿瘤,腹膜内给予二脱水半乳糖醇,3次/周,持续3周。通过肿瘤体积、临床观察和体重测量来评价疾病进展。

[1064] 结果

[1065] 对于H460,初步结果表明二脱水半乳糖醇+顺铂的组合(组合指数<0.7),细胞毒活性超过累加。

[1066] 对于A549,与未处理的对照相比,用3mg/kg二脱水半乳糖醇($p=0.001$)处理的动物中第68天的平均肿瘤体积显著减少。与未处理的对照相比,用3mg/kg二脱水半乳糖醇处理的动物中,观察到第26天的肿瘤生长延迟。与未处理的对照相比,阳性对照、5mg/kg顺铂,导致肿瘤生长延迟4天。

[1067] 对于H1975,与未处理的对照相比,用4mg/kg二脱水半乳糖醇($p=0.004$)处理的动物中第31天的平均肿瘤体积显着减少。用4mg/kg二脱水半乳糖醇处理的小鼠的中位存活时间为41天,而5mg/kg顺铂和未处理的对照组的中位存活时间为31天。

[1068] 结论

[1069] 总之,二脱水半乳糖醇在NSCLC异种移植模型中是高度有效的,并且初步体外研究表明二脱水半乳糖醇与顺铂组合具有协同活性。

- [1070] 实施例4
- [1071] 二脱水半乳糖醇对卵巢癌细胞系具有细胞毒活性
- [1072] 二脱水半乳糖醇对卵巢癌细胞系具有相当大的细胞毒活性。
- [1073] 图7为表示在体外用二脱水半乳糖醇处理卵巢癌细胞系的剂量-反应曲线图。卵巢肿瘤细胞系如下:●是A2780;■是2780-CP16;▲是OVCAR-10;▼是HEY;◆是OVCA-433。使用5天MTT测定法测定剂量-反应曲线以确定细胞活力。所述A2780代表顺铂敏感性模型,而其他四种细胞系是顺铂抗性的。细胞系2780-CP16衍生自来自A2780的顺铂抗性。这些细胞系中的一些的性质公开于G.S.Hagopian等人的“Expression of p53 in Cisplatin-Resistant Ovarian Cell Lines: Modulation with the Novel Platinum Analog (1R,2R-Diaminocyclohexane) (trans-diacetato) (dichloro)-platinum (IV),” Clin.Cancer Res.5:655-663 (1999) 和Z.H.Siddik等人,“Independent Pathways of p53 Induction by Cisplatin and X-Rays in a Cisplatin-Resistant Cell Line,” Cancer Res.58:698-703 (1998),两者通过引用并入本文。
- [1074] 图7中二脱水半乳糖醇在野生型p53人卵巢肿瘤组中的IC50的数据显示在表8中。
- [1075] 表8二脱水半乳糖醇在野生型p53人卵巢肿瘤组中的IC50
- [1076] 卵巢肿瘤模型

[1077]

wt-p53 细胞系	DAG IC50(μ M)	
	平均值	SE
A2780	0.54	0.046
2780-CP	2.2	0.289
Ovcar-10	3.6	0.173
Hey	2.1	0.289
OVCA-433	2.3	0.058
n=3		

[1078] 图8为表示在野生型p53人卵巢癌组中二脱水半乳糖醇(“DAG”)、顺铂(“cis-Pt”)和奥沙利铂(“Oxali-Pt”)的体外细胞毒性的图。显示了二脱水半乳糖醇、顺铂和奥沙利铂对野生型p53卵巢癌细胞的相对活性(IC50)。

[1079] 图9为表示在体外野生型p53人卵巢癌组中二脱水半乳糖醇和铂类药物顺铂和奥沙利铂的抗性因子的图;显示了相对于A2780的抗性因子。所述二脱水半乳糖醇和铂类药物的活性相对于敏感的A2780模型标准化。该图表明,抗性肿瘤模型对顺铂具有10-30倍的耐受性,对奥沙利铂具有2-5倍的耐受性,对二脱水半乳糖醇具有4-7倍的耐受性。因此,顺铂抗性野生型p53卵巢癌模型证明对奥沙利铂和二脱水半乳糖醇只有部分交叉耐药。

[1080] 因此,本实施例的结论是,对于即使对顺铂表现出显著抗性的卵巢肿瘤,二脱水半乳糖醇显示出显著的细胞毒性作用。

[1081] 实施例5

[1082] NSCLC肿瘤模型的细胞毒性研究

[1083] 表9显示了二脱水半乳糖醇(DAG)和铂药物顺铂和奥沙利铂对人NSCLC的多种细胞系中的细胞毒性。所述细胞系包括具有野生型p53的细胞系，具有突变体p53的细胞系和其中p53被敲除的细胞系(“无效”)。这些细胞系的性质在F.Bunz等人，“Requirement for p53 and p21 to Sustain G2 Arrest After DNA Damage”，Science 282:1497-1501(1998)进行描述，通过引用并入本文。

[1084] 表9

[1085] NSCLC肿瘤模型

细胞系	p53 状态	IC50(μ M)						
		顺铂		奥沙利铂		DAG		
		平均值	SE	平均值	SE	平均值	SE	
[1086]	H460	wt	0.45	0.052	0.36	0.014	0.49	0.050
	A549	wt	0.74	0.106	0.57	0.059	1.76	0.314
	H838	wt	1.18	0.092	2.63	0.041	4.62	0.421
	H226	wt	1.82	0.156	0.82	0.023	6.11	0.984
	H1975	mu	0.45	0.049	0.51	0.031	0.90	0.152
	SKLU1	mu	0.89	0.019	2.02	0.473	2.72	0.022
	H2122	mu	1.07	0.123	1.42	0.066	2.84	0.304
	H157	mu	2.16	0.136	2.04	0.128	4.48	0.415
	H1299	null	1.20	0.073	0.64	0.037	2.37	0.120
n=3								

[1087] 图10为表示在体外人类NSCLC肿瘤组中顺铂的细胞毒性和相对抗性的图。使用的细胞系是具有野生型p53的H460、A549、H838和H226；具有突变的p53的H1975、SkLU1、H2122和H157；以及具有空p53的H1229。H460被认为对顺铂敏感；除H1975外其他细胞系被认为对顺铂具有抗性。一些对奥沙利铂相对更敏感。

[1088] 图11为表示在体外人类NSCLC肿瘤组中奥沙利铂的细胞毒性和相对抗性的图。使用的细胞系是具有野生型p53的H460、A549、H838和H226；具有突变的p53的H1975、SkLU1、H2122和H157；以及具有空p53的H1229。

[1089] 图12为表示在体外人类NSCLC肿瘤组中DAG的细胞毒性和相对抗性的图。使用的细胞系是具有野生型p53的H460、A549、H838和H226；具有突变的p53的H1975、SkLU1、H2122和H157；以及具有空p53的H1229。

[1090] 图13为表示在体外工程化HCT-116肿瘤模型中二脱水半乳糖醇(“DAG”)和铂药物顺铂(“cis-Pt”)以及奥沙利铂(“Oxali-Pt”)的细胞毒性的图。为了更好地探讨活性对p53

状态的依赖性,使用分子工程化的结肠直肠HCT-116模型。这些同基因模型被分子工程化以敲除p53 ($p53^{-/-}$) 或 p21 ($p21^{-/-}$)。 $p53^{+/+}$ 或 $p21^{+/+}$ 代表相应的对照。 $p53^{-/-}$ 细胞系在J.Boyer等人,“Characterization of p53 Wild-Type and Null Isogenic Colorectal Cell Lines Resistant to 5-Fluorouracil,Oxaliplatin, and Irinotecan,”Clin.Cancer Res.10: 2158-2167 (2004) 中进行描述,通过引用并入本文。 $p21^{-/-}$ 细胞系在Z.Han等人,“Role of p21 in Apoptosis and Senescence of Human Colon Cancer Cells Treated with Camptothecin,”J.Biol.Chem.277:17154-17160 (2002) 中进行描述,通过引用并入本文。这些IC50值用于确定相对于相对对照的敲除模型的抗性。

[1091] 图14为表示在体外工程化HCT-116肿瘤模型中二脱水半乳糖醇 (“DAG”) 和铂药物顺铂 (“顺铂”) 以及奥沙利铂 (“Oxali-Pt”) 的抗性因子的图。在工程化结肠直肠HCT-116模型中的抗性因子证明p53和p21的损失导致对顺铂和奥沙利铂的约2倍或更大的抗性,但是对DAG的抗性较低 ($p53^{-/-}$) 或不存在 ($p21^{-/-}$)。

[1092] 图15为表示在人A549NSCLC模型的体外模型中二脱水半乳糖醇 (“DAG”) 与顺铂或奥沙利铂的联合指数。

[1093] 图16为表示二脱水半乳糖醇 (DAG) 与顺铂或奥沙利铂联合对A549细胞体外细胞毒性的影响的图。左图表示DAG与顺铂联合的结果;右图表示DAG与奥沙利铂联合的结果。

[1094] 图17为表示二脱水半乳糖醇 (DAG) 与顺铂或奥沙利铂联合对H460细胞体外细胞毒性的影响的图。左图表示DAG与顺铂联合的结果;右图表示DAG与奥沙利铂联合的结果。对于使用H460细胞的N=3次独立研究,顺铂+DAG的联合几乎达到了显著的超叠加性,奥沙利铂+DAG的联合是超叠加性的。数据显示为平均值±SE。

[1095] 图18为表示二脱水半乳糖醇 (DAG) 与顺铂或奥沙利铂联合对H1975细胞体外细胞毒性的影响的图。左图表示DAG与顺铂联合的结果;右图表示DAG与奥沙利铂联合的结果。对于使用H1975细胞的N=3次独立研究,顺铂+DAG的联合是累加的,奥沙利铂+DAG的联合达到了显著的超加和性。数据显示为平均值±SE。

[1096] 该实施例的结果表明,二脱水半乳糖醇不仅在一系列NSCLC肿瘤模型细胞系包括具有突变或缺失p53基因的细胞系中是有效的细胞毒剂,而且在缺乏p21基因的肿瘤模型细胞系中也是有效的。此外,二脱水半乳糖醇在与顺铂和奥沙利铂的细胞毒性方面显示出显著的叠加效应,与奥沙利铂观察到超叠加性。

[1097] 本发明的优点

[1098] 本发明提供了使用二脱水半乳糖醇用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 以及用于治疗卵巢癌的改进的方法和组合物,所述非小细胞肺癌 (NSCLC) 已被证明对通过常规方法进行的化疗具有抗性的肺癌。

[1099] 预期二脱水半乳糖醇用于治疗NSCLC或卵巢癌的用途具有良好耐受性并且不会导致额外的副作用。二脱水半乳糖醇可以与放射或其它化疗剂一起使用。另外,二脱水半乳糖醇可用于治疗NSCLC或卵巢癌的脑转移,并且可用于治疗已经对基于铂的治疗剂(例如顺铂、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、替莫唑胺)产生抗性的NSCLC或卵巢癌的患者。

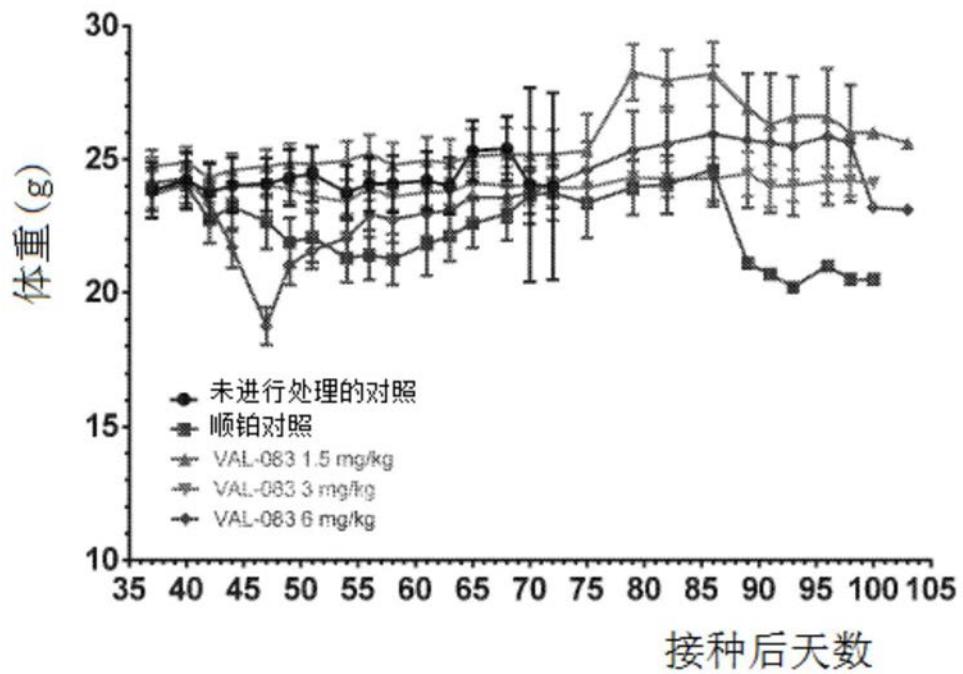
[1100] 根据本发明的方法具有工业实用性,用于制备用于治疗NSCLC或卵巢癌的药物。根据本发明的组合物作为药物组合物具具备工业实用性。

[1101] 本发明的方法权利要求,提供的不仅是自然法则的一般应用,除了在权利要求中

记载或暗示的自然法则的具体应用,这些实施的方法步骤需要采用除本领域公知的方法步骤以外的特定方法步骤,从而将权利要求书中记载的范围限制到此处记载的特定的应用范围。在某些情况下,这些权利要求是针对使用现有药物的新方法。

[1102] 本文说明性地描述的发明可以适当地存在不存在任何要素、一种或多种限制的情况下实施,本文未具体公开。因此,例如,术语“包括 (comprising)”、“包含 (including)”、“含有 (containing)”等应被宽泛并非限制性解读。此外,本文采用的术语及表达为使用作为说明的术语而非用于限制,而且并非意于使用此种术语及表达排除任何显示及说明的特点的等同物或其部分,及承认各种不同的修改皆可能在发明的权利要求范围内。如此,应了解虽然本发明已经由较佳具体例及可任选特点而具体地揭露,该领域技术人员可诉诸本文所揭露的发明的修改或变化,而此种修改或变化被认为在本文所揭露的发明范围内。本文已对本发明做了广泛及一般地说明。各个落入一般性公开范围内的较狭窄种类和亚属分组也构成这些发明的一部分。此包含带有限制条款或否定限制的各发明的一般性说明,从所述属中去除任何主题内容,不论经删除的材料是否具体存在其中。

[1103] 此外,当发明的特点或方面以Markush组的方式说明时,所述领域技术人员会意识到本发明因此亦可以任何Markush组的个别成员或成员的亚组的方式说明。亦应了解以上说明意在说明性而非限制性。检阅以上说明后,许多具体例对该领域技术人员将是显而易见的。因此本发明的范围不应当是参考以上说明而确定,而是应当参考所附的权利要求,连同此种权利要求所享有的等同物的全部范围而确定。所有文章及参考的揭露,包含专利公开,均通过引用并入本文中。



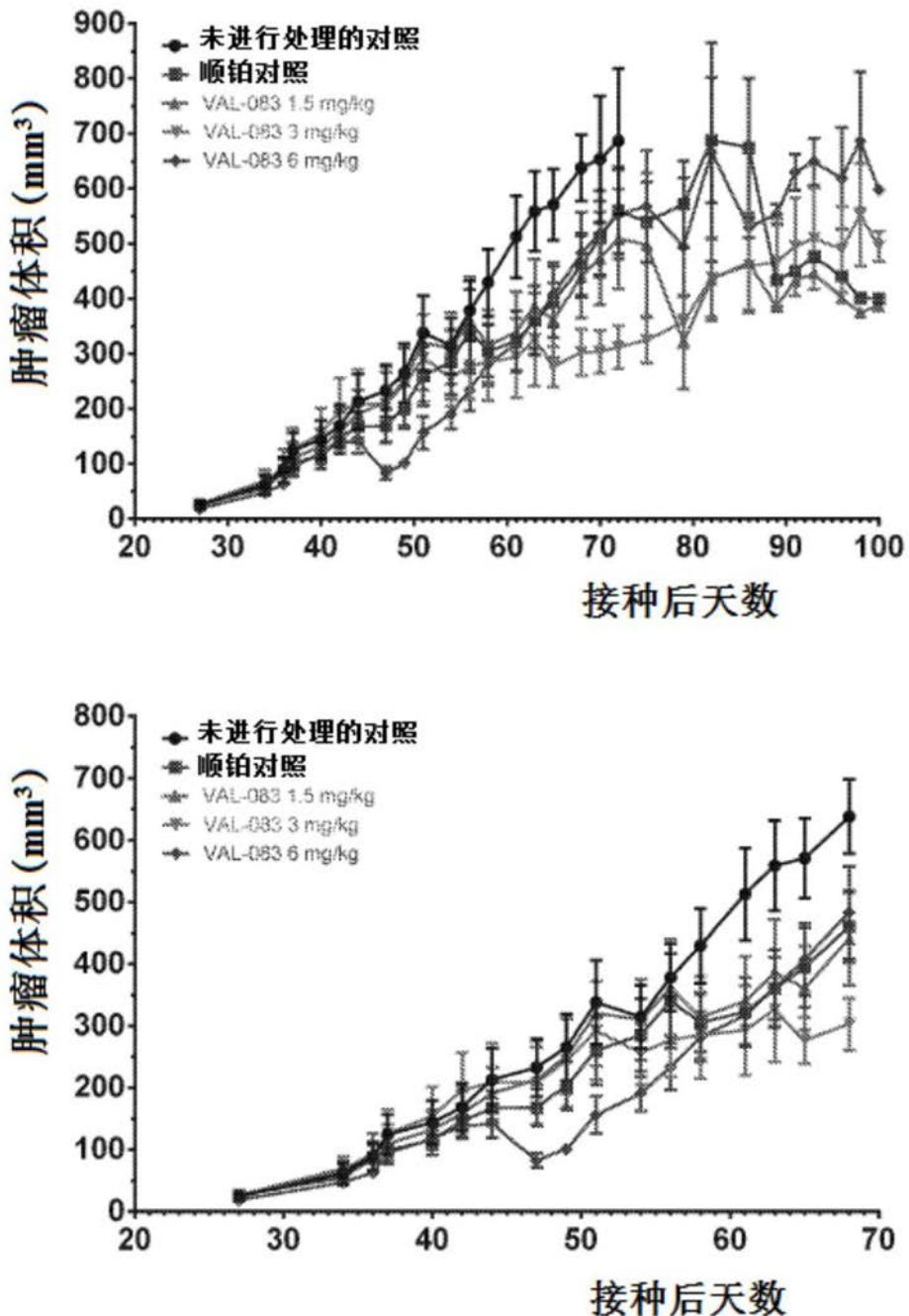


图2

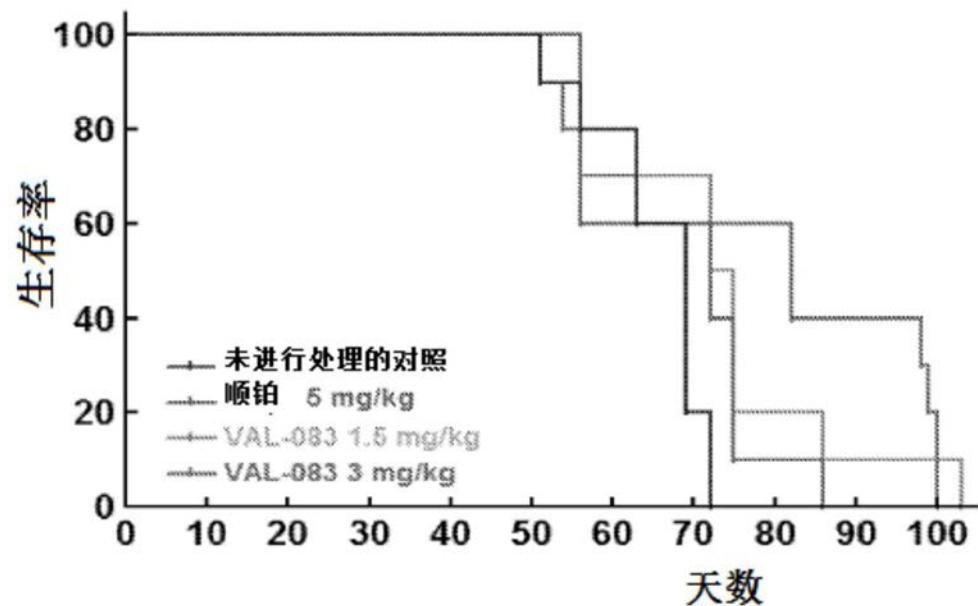


图3

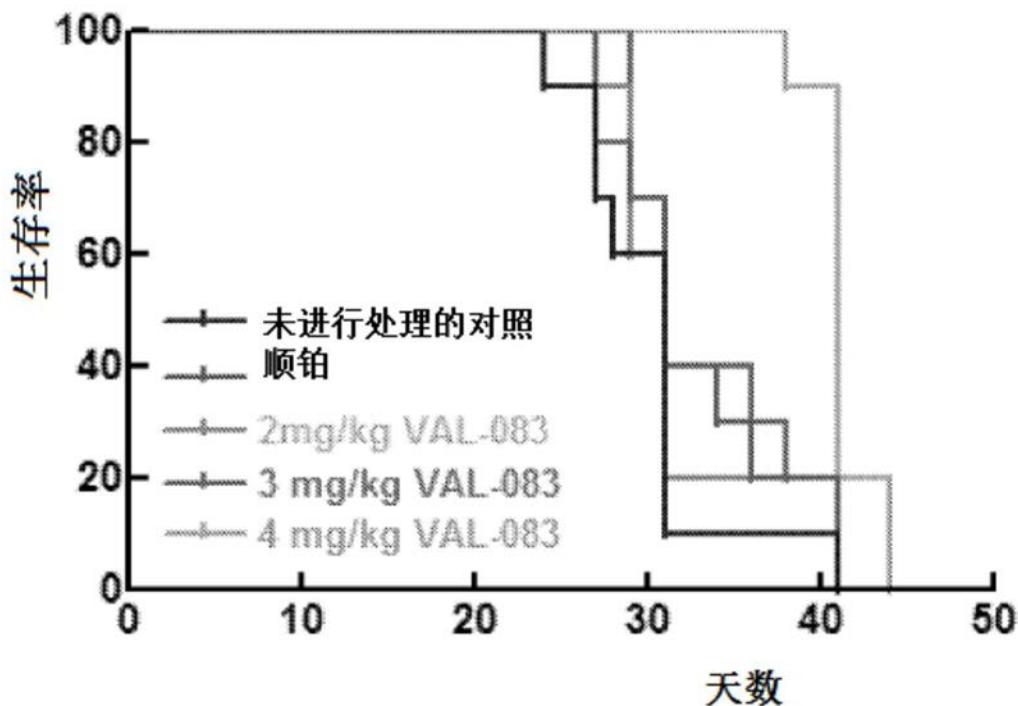


图4

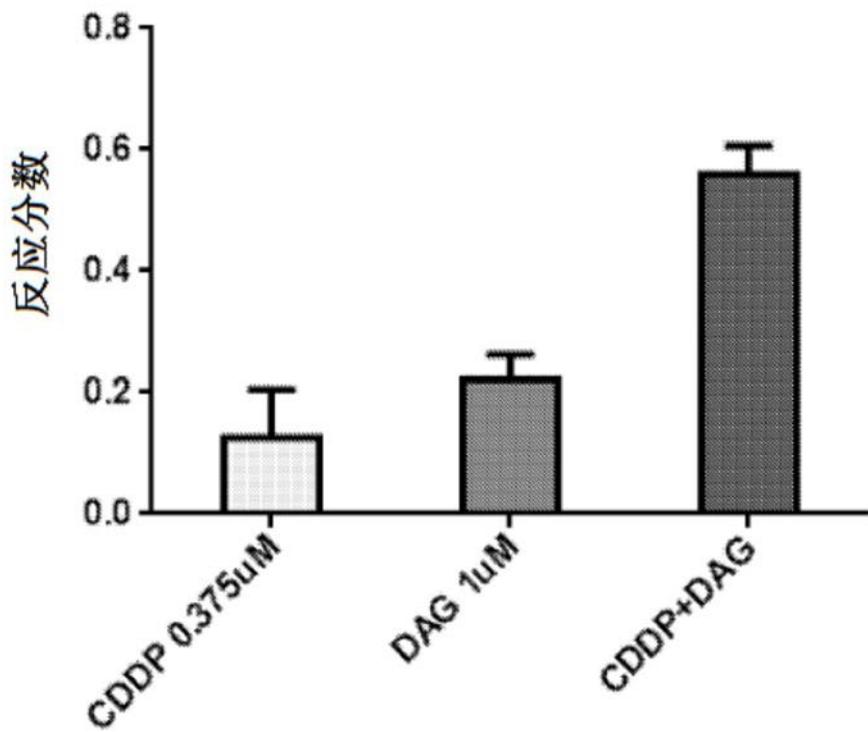


图5A

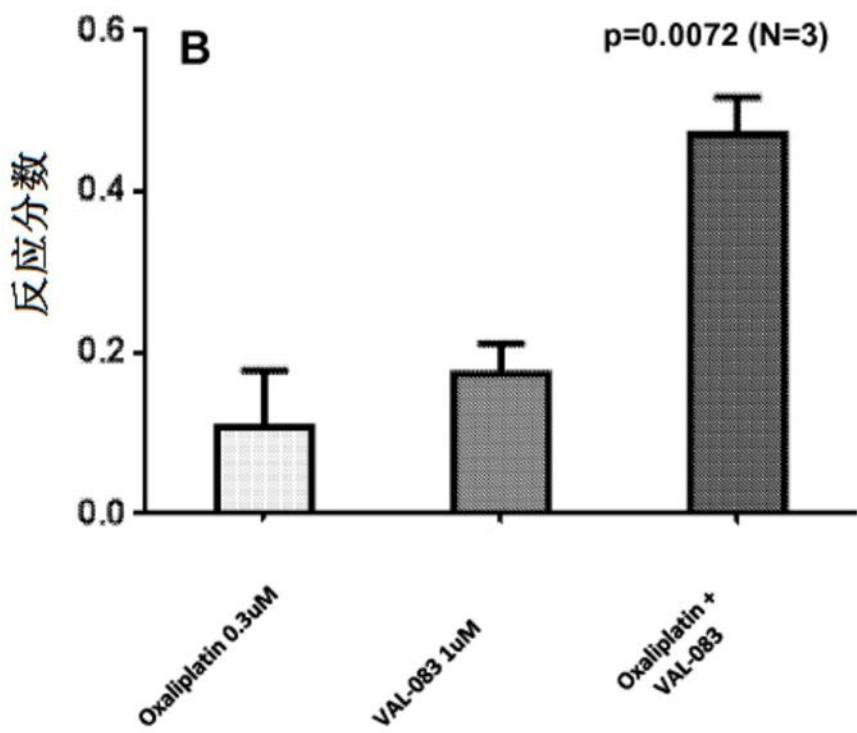


图5B

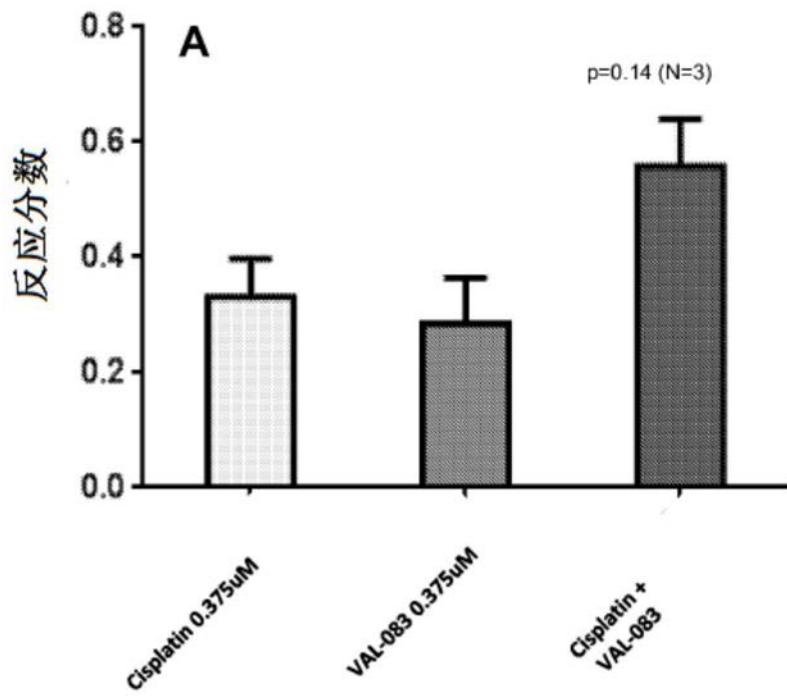


图6A

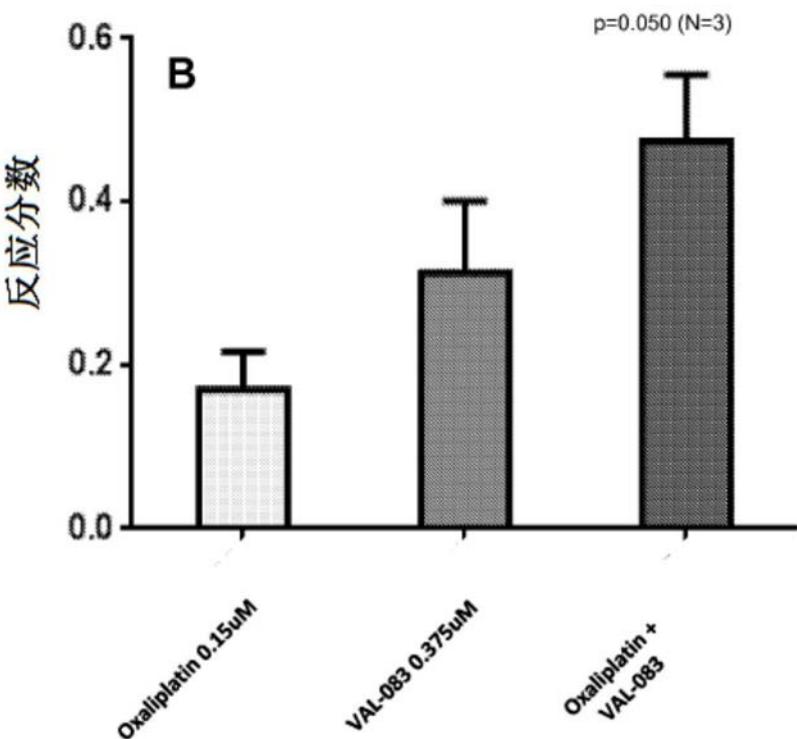


图6B

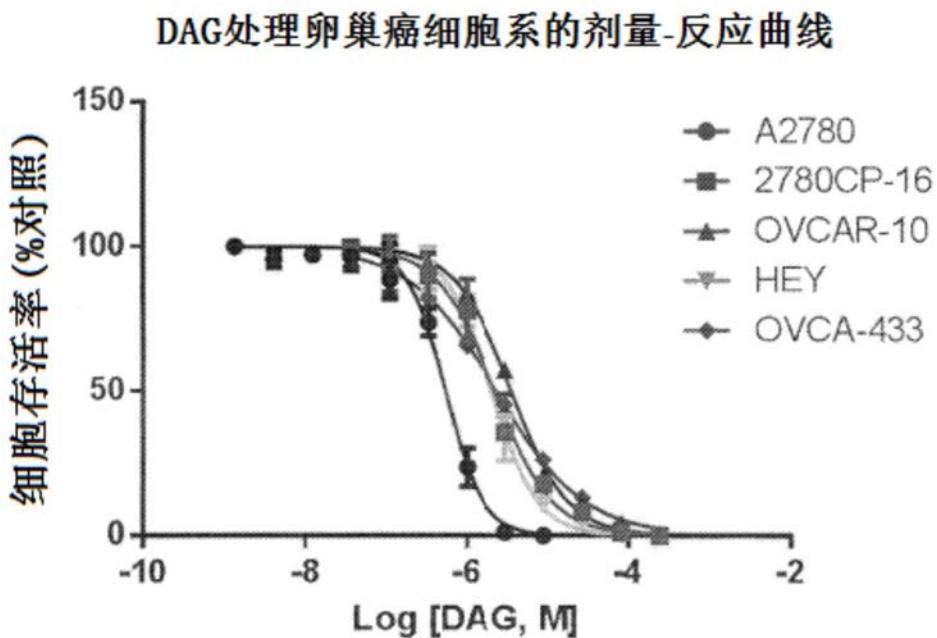


图7

野生型p53人卵巢癌组中DAG和铂类药物的细胞毒性

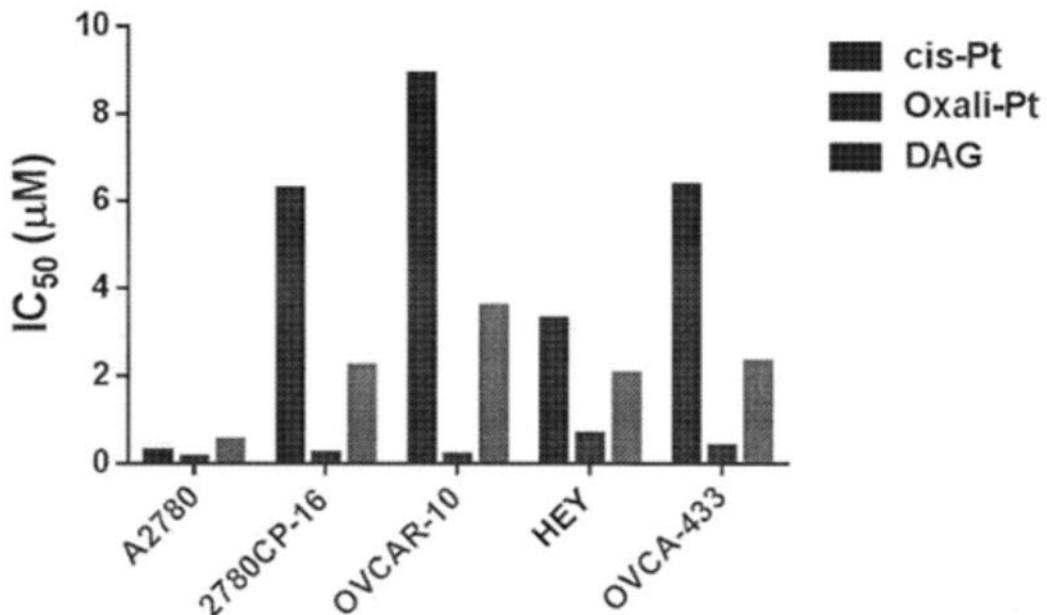


图8

野生型p53人卵巢癌组中DAG和铂类药物的抗性因子

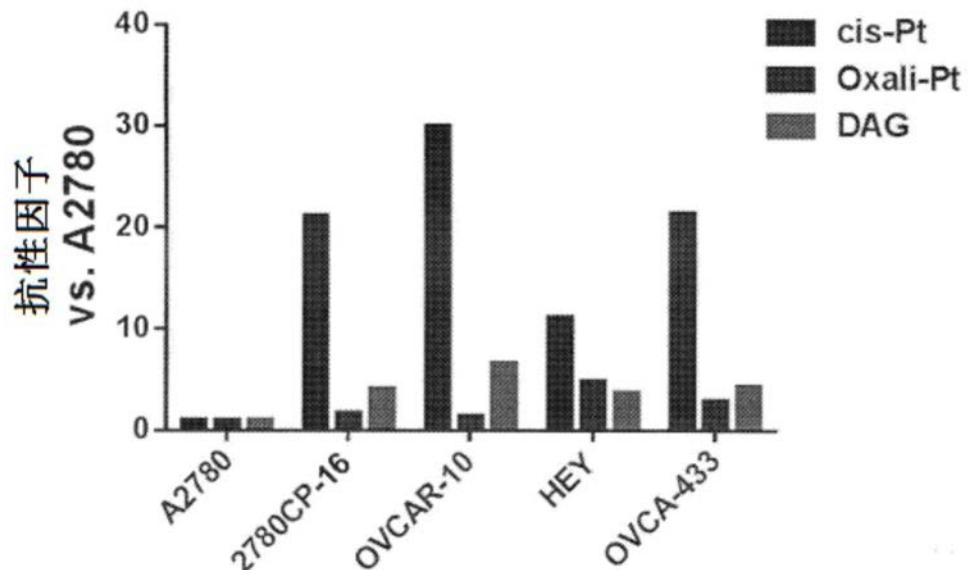


图9

人类NSCLC肿瘤组中顺铂的细胞毒性和相对抗性

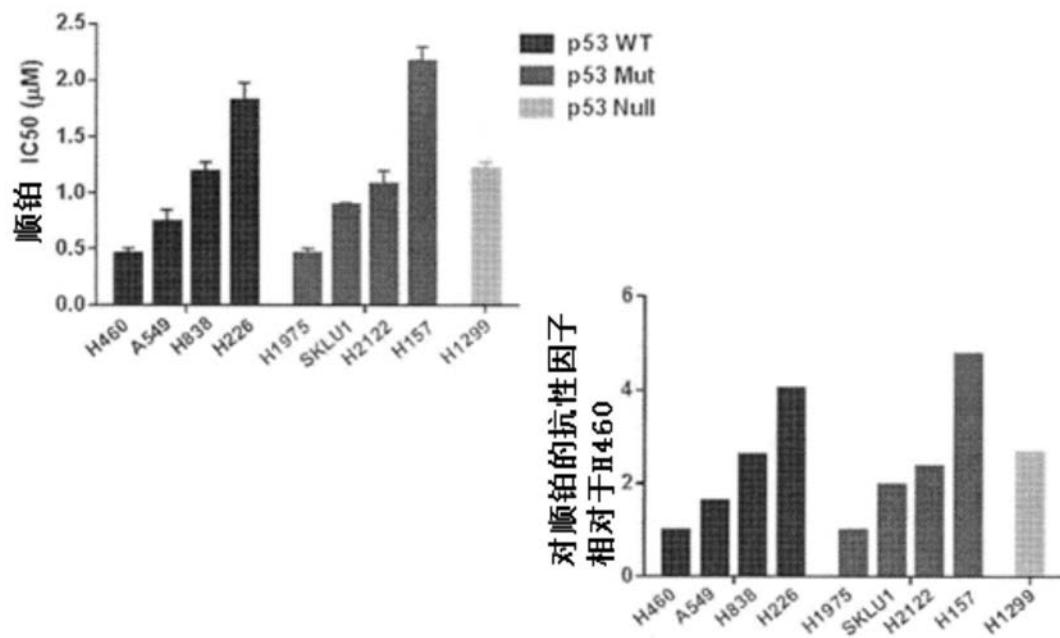


图10

人类NSCLC肿瘤组中奥沙利铂的细胞毒性和相对抗性

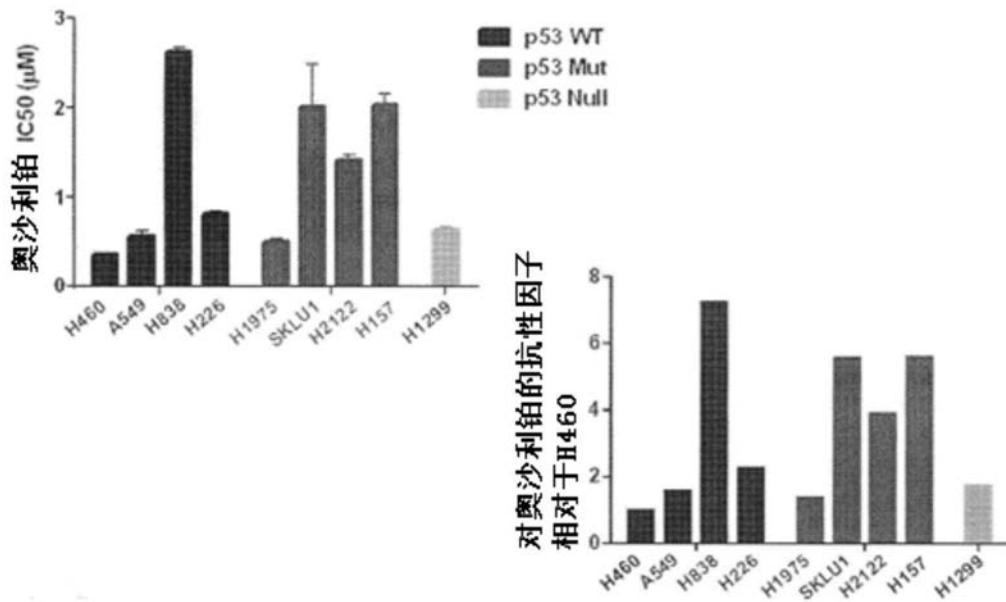


图11

人类NSCLC肿瘤组中DAG的细胞毒性和相对抗性

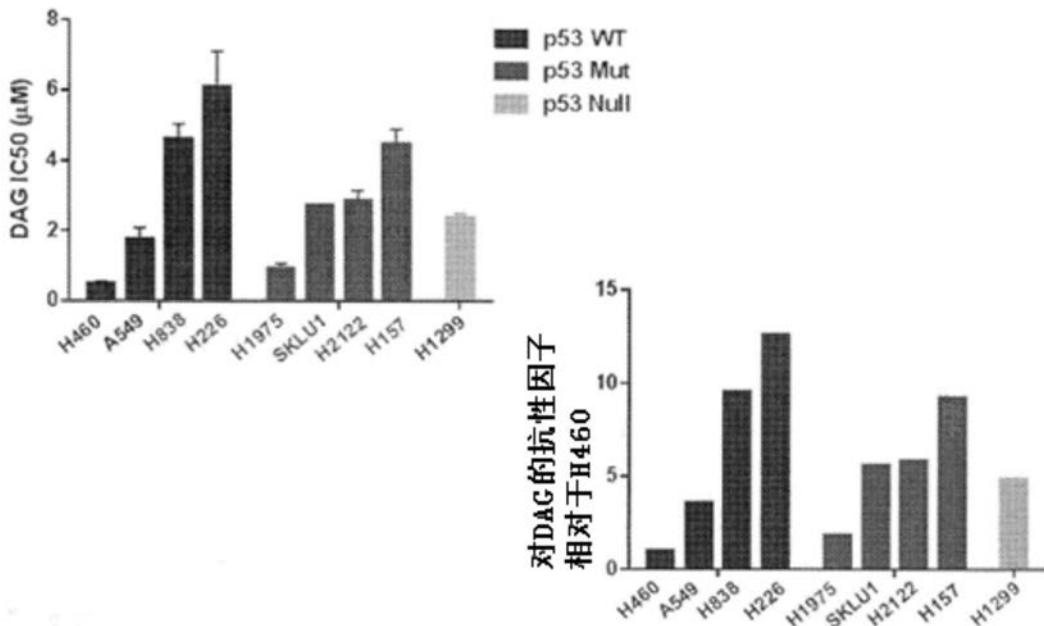


图12

工程化HCT-116肿瘤模型中DAG和铂药物的细胞毒性

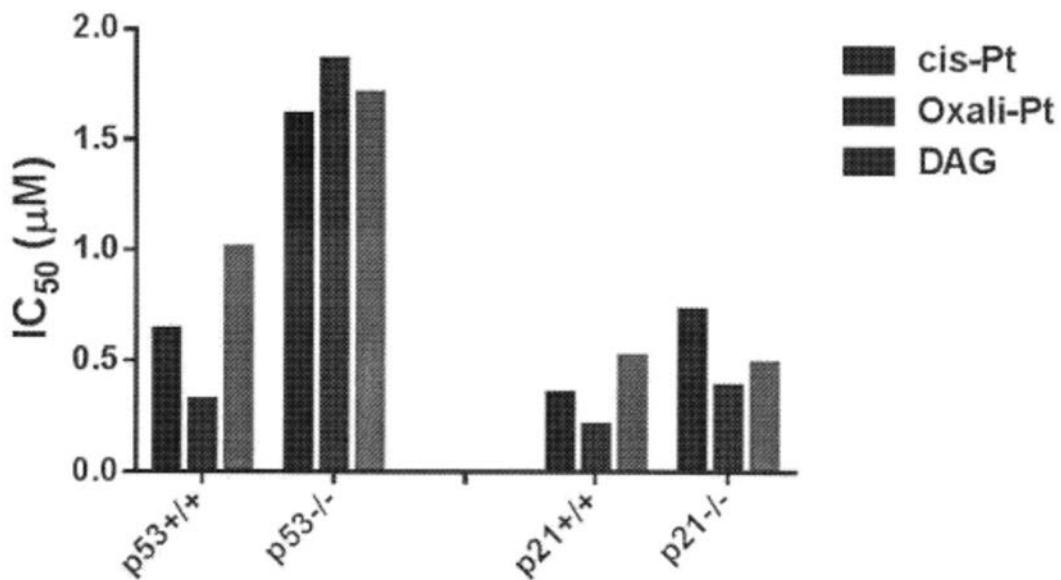


图13

工程化HCT-116肿瘤模型中DAG和铂药物的抗性因子

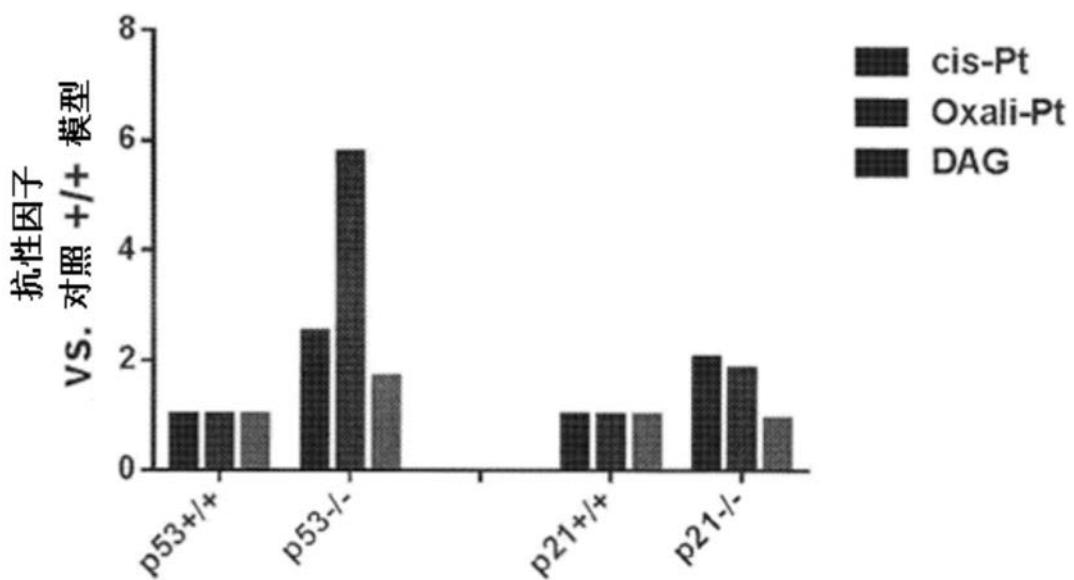


图14

人A549 NSCLC模型中的DAG和顺铂或
奥沙利铂的联合指数

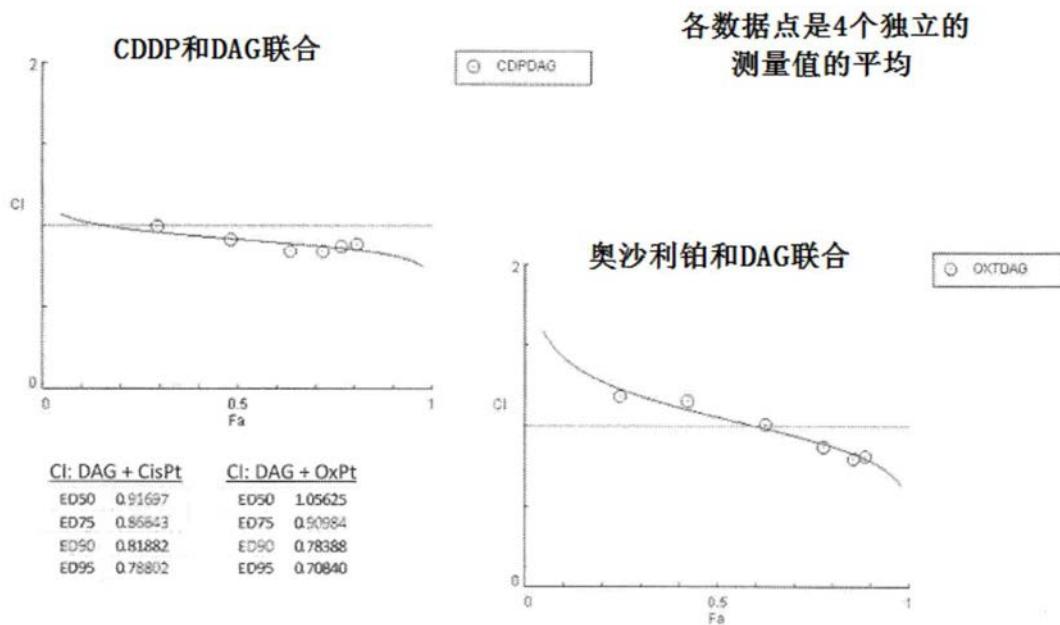


图15

DAG与顺铂或奥沙利铂联合对A549细胞细胞毒性的影响

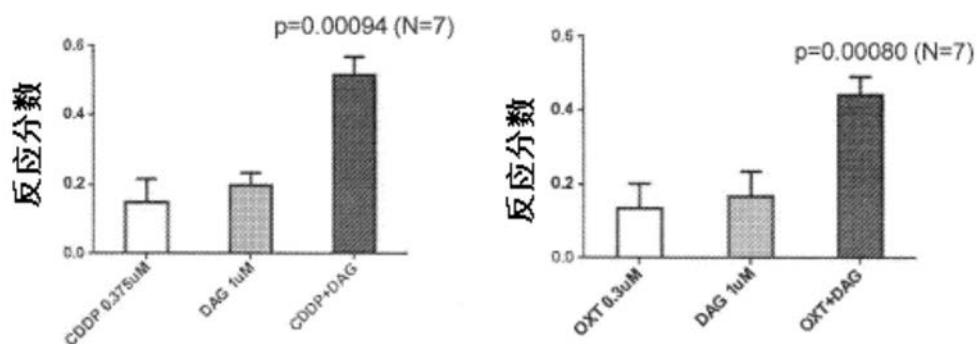


图16

**DAG与顺铂或奥沙利铂联合对H460细胞
细胞毒性的影响**

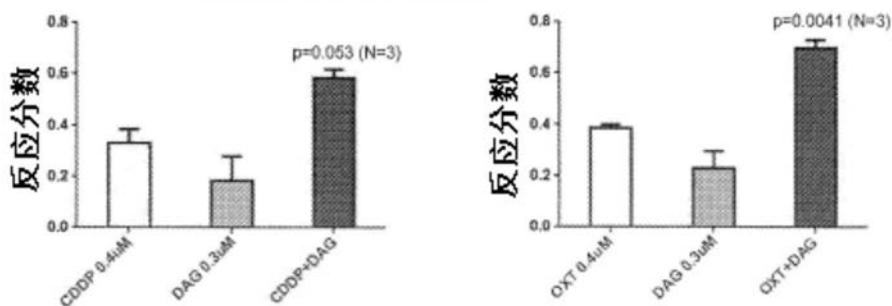


图17

**DAG与顺铂或奥沙利铂联合对H1975细胞
细胞毒性的影响**

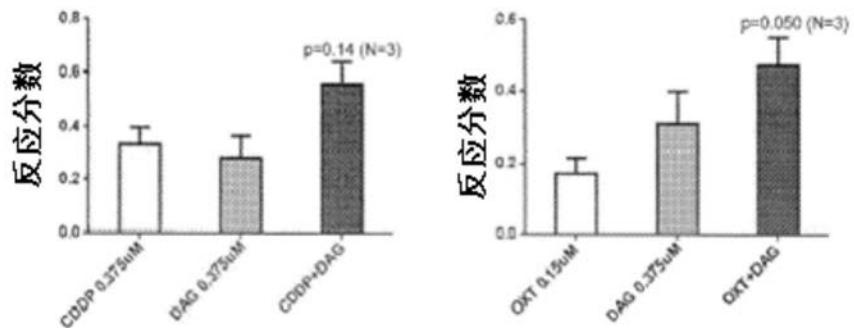


图18