[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 33/00 (2006.01)
A61L 33/04 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02826370.7

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1276780C

[22] 申请日 2002.12.30 [21] 申请号 02826370.7

[30] 优先权

[32] 2001.12.28 [33] US [31] 60/344,011

[86] 国际申请 PCT/CA2002/002017 2002.12.30

[87] 国际公布 WO2003/059408 英 2003.7.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.28

[71] 专利权人 血管技术国际股份公司

地址 瑞士楚格

[72] 发明人 P·E·西尼奥雷

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王 旭

权利要求书 3 页 说明书 59 页 附图 1 页

[54] 发明名称

涂布的外科补片

[57] 摘要

本发明描述外科补片，其释放抗炎剂，抗血小板剂，抗凝剂，纤维蛋白溶解剂，细胞周期抑制剂和/或抗增殖剂。

1. 一种外科补片，其包含细胞周期抑制剂和所述细胞周期抑制剂的聚合载体，其中所述聚合载体选自聚(乙烯-乙酸乙烯酯)，乳酸和乙醇酸的共聚物，聚（己内酯），聚（乳酸），聚（乳酸）和聚（己内酯）的共聚物，明胶，透明质酸，胶原基质，纤维素和白蛋白。

2. 按照权利要求 1 的外科补片，其中所述补片是血管补片。

3. 按照权利要求 1 或权利要求 2 的外科补片，其中所述补片还包含抗炎剂。

4. 按照权利要求 3 的外科补片，其中所述抗炎剂是阿司匹林，布洛芬，或糖皮质激素药物。

5. 按照权利要求 3 的外科补片，其中所述抗炎剂是免疫抑制剂。

6. 根据权利要求 5 的外科补片，其中所述免疫抑制剂是他克莫司，依维莫司，或环孢菌素 A。

7. 根据权利要求 5 的外科补片，其中所述免疫抑制剂是雷帕霉素。

8. 按照权利要求 1-7 任一项的外科补片，其中所述细胞周期抑制剂是紫杉烷，长春花属生物碱，喜树碱，鬼臼毒素，蒽环霉素，铂化合物，亚硝基脲，硝咪唑，叶酸拮抗剂，胞苷类似物，嘧啶类似物，嘌呤类似物，氮芥，羟基脲，丝裂霉素，苯甲酰胺，或四嗪。

9. 按照权利要求 8 的外科补片，其中所述紫杉烷是紫杉醇。

10. 按照权利要求 8 的外科补片，其中所述长春花属生物碱是长春碱或长春新碱。

11. 按照权利要求 8 的外科补片，其中所述鬼臼毒素是依托泊苷。

12. 按照权利要求 8 的外科补片，其中所述蒽环霉素是多柔比星或米托蒽醌。

13. 按照权利要求 8 的外科补片，其中所述铂化合物是顺铂或卡铂。

14. 按照权利要求 1-13 任一项的外科补片，其中所述补片由合成材料组成。

15. 按照权利要求 1-13 任一项的外科补片，其中所述补片由生物组织

组成。

16.按照权利要求 1 至 15 中任何一项的外科补片在制备用于闭合生物组织开口的制品中的用途。

17. 按照权利要求 16 的用途，其中所述外科补片是在原位缝合。

18. 按照权利要求 16 的用途，其中所述外科补片是血管补片。

19. 制备装载药物的外科补片的方法，其包含用细胞周期抑制剂和所述细胞周期抑制剂的聚合载体涂布外科补片的全部或一部分。

20. 按照权利要求 19 的方法，其中通过将所述细胞周期抑制剂和聚合载体浸渍或喷雾于所述补片上涂布所述外科补片。

21. 按照权利要求 19 或权利要求 20 的方法，其中所述补片是血管补片。

22. 按照权利要求 19-21 任一项的方法，其中所述补片还用抗炎剂涂布。

23. 按照权利要求 22 的方法，其中所述抗炎剂是阿司匹林，布洛芬或糖皮质激素药物。

24. 按照权利要求 22 的方法，其中所述抗炎剂是免疫抑制剂。

25. 按照权利要求 24 的方法，其中免疫抑制剂是他克莫司，依维莫司，或环孢菌素 A。

26. 按照权利要求 24 的方法，其中所述免疫抑制剂是雷帕霉素。

27. 按照权利要求 19-26 任一项的方法，其中所述细胞周期抑制剂是紫杉烷，长春花属生物碱，喜树碱，鬼臼毒素，蒽环霉素，铂化合物，亚硝基脲，硝咪唑，叶酸拮抗剂，胞苷类似物，嘧啶类似物，嘌呤类似物，氮芥，羟基脲，丝裂霉素，苯甲酰胺，或四嗪。

28. 按照权利要求 27 的方法，其中所述紫杉烷是紫杉醇。

29. 按照权利要求 27 的方法，其中所述长春花属生物碱是长春碱或长春新碱。

30. 按照权利要求 27 的方法，其中所述鬼臼毒素是依托泊苷。

31. 按照权利要求 27 的方法，其中所述蒽环霉素是多柔比星或米托蒽醌。

32. 按照权利要求 27 的方法，其中所述铂化合物是顺铂或卡铂。

33. 按照权利要求 19-32 任一项的方法，其中所述补片由合成材料组成。

34. 按照权利要求 19-32 任一项的方法，其中所述补片由生物组织组成。

涂布的外科补片

发明背景

技术领域

本发明涉及外科补片，其用生物活性剂涂布以防止对补片的不利的组织反应。

相关技术描述

初级闭合（primary closure）和补片血管成形术是外科医生在血管操作以后使用的两种动脉切开术的闭合技术。在初级闭合中，将动脉伤口的边缘直接彼此缝合，而在补片血管成形术过程中在两边缘之间缝合另外一块材料。在具有高比率的修复血管手术后收缩的操作后（例如小颈动脉的动脉内膜切除术）优选补片血管成形术。加入的一片材料保持血管的原始直径并诱导有利的局部血液动力学，否则可能导致复发的狭窄。

可以用自体组织（典型地患者的隐静脉）或合成材料（膨胀的聚四氟乙烯或涤纶）进行补片血管成形术。静脉补片具有缺点如动脉瘤退化和破裂。它们要求另外的切割以收获与发病相关的静脉。患者的静脉可能不适于补片。最重要地，如果患者要求在以后的时间动脉重建，将不能获得用于冠状动脉分流移植的补片。因为这些原因，合成的补片的使用已经变得愈加流行。

然而，移植在血管系统中的合成材料诱导形成血栓的，炎性的和过度增殖性反应。移植后紧接着，血小板结合到假体的腔表面，引发凝固级联并诱导血栓形成。血栓可能生产足够大而导致远端局部缺血（在颈动脉补片的情形中的中风）。

在操作后的数日，炎性细胞如巨噬细胞，淋巴细胞和嗜中性白细胞粘着在假体腔上，并且还迁移到假体周围空间中。这些细胞释放细胞因子，其促进平滑肌细胞从邻近的血管迁移至补片的腔表面上。细胞进一步在补

片上增殖和分泌细胞外基质。取决于补片材料的孔隙率，细胞还可能通过补片的孔从周围组织迁移至腔内。在两种情形中，增生导致在几周内补片的腔表面和邻近的血管上的斑块形成。这减少了在处理的血管中的腔面积，因此阻碍血液流向远端组织。

因此，存在对防止在合成补片的腔表面上的炎性反应，血栓形成和内膜增生的装置和方法的需要。本发明满足该需要，并进一步提供其它相关优势。

发明概述

简而言之，本发明包括制备和使用外科补片的方法，该外科补片释放防止炎性反应，血栓形成和/或内膜增生的药剂。该药剂的代表性实例包括细胞周期抑制剂如紫杉烷类，喜树碱类，多柔比星，免疫抑制药（雷帕霉素，环孢菌素），溴隐亭，杀结核菌素，β-拉伯酮，糖皮质激素类，非甾类抗炎药，细胞周期抑制剂，钙通道阻断药，钙螯合剂，基质金属蛋白酶抑制剂，氨甲蝶呤，血栓溶解剂，抗血小板剂和抗凝剂。这些药剂单独或组合出现在补片上将有效防止或抑制局部炎性反应，防止血栓物质在补片上增长和阻止细胞在补片上增殖。

因此，在本发明的一方面提供外科补片（例如血管补片），其释放抗炎剂，抗血小板剂，抗凝剂，纤维蛋白溶解剂，细胞周期抑制剂，和/或抗增殖剂。在某些实施方案中，血管补片是合成补片（例如由涤纶制成）。在多个实施方案中，抗炎剂是阿司匹林，布洛芬，或糖皮质激素药物，抗凝剂是肝素或水蛭素，纤维蛋白溶解剂是组织纤溶酶原激活物，链激酶，或尿激酶。在其它实施方案中，细胞周期抑制剂是紫杉烷（例如紫杉醇或多西他赛），长春花属生物碱（例如长春碱或长春新碱），鬼臼毒素（例如依托泊苷），蒽环霉素（例如多柔比星或米托蒽醌），或铂化合物（例如顺铂或卡铂）。

还提供制备外科补片（例如血管补片）的方法，所述补片释放抗炎剂，抗血小板剂，抗凝剂，纤维蛋白溶解剂，细胞周期抑制剂，和/或抗增殖剂，该方法包含用上述因子或药剂中的一种涂布(例如通过喷雾或浸渍)补片的至少一部分（所有或一部分如末端，或一侧）的步骤。还提供制备装载药物的外科补片的方法，其包含用细胞周期抑制剂和所述细胞周期抑制剂的

聚合载体涂布外科补片的全部或一部分。以下更详细地描述产生补片的备选方法（例如用涂布的线编织补片，或将所需药剂吸收在补片上）。在另外的实施方案中，可以将因子或药剂与另外的化合物或载体（例如聚合的或非聚合的）混合或配制。在本发明的一个实施方案中，仅涂布补片的一侧，留下另一侧和补片的大部分厚度未处理。在另一实施方案中，仅涂布补片的部分（例如边缘）。

在本发明的其它方面，提供闭合生物组织（例如血管系统）中开口的方法，其包含如将本文所述外科补片的施用于开口上。还提供了闭合生物组织（例如血管系统）中开口的方法，其中所述外科补片是在原位缝合。在某些实施方案中，化合物或组合物可以单独或在载体中使用，所述载体可以是聚合的或非聚合的。在某些实施方案中，外科补片是血管补片，其在适当的位置缝合。

经参考下列详细的描述和附图后，本发明的这些和其它方面将变得明显。另外，本文列出各种参考文献，其更详细地描述某些方法或组合物（例如化合物，蛋白质，载体，和它们产生等），因此全部引用作为参考。当提及 PCT 时还应当理解对应的或引用的美国申请或美国专利也在本文引用作为参考。

附图简述

图 1 是示意图，其显示在细胞周期抑制剂可以作用而抑制细胞周期的生物途径中的作用位点。

发明详述

在阐明本发明之前，阐明某些下文将使用的术语的定义可能有助于理解本发明。

“细胞周期抑制剂”在本文中是指延迟或削弱分离细胞前进通过细胞周期和复制的能力的任何蛋白质，肽，化学药品或其它分子。细胞周期抑制剂，其延长或阻止有丝分裂（M-期）或 DNA 合成（S-期），对于本发明的目的特别有效，因为它们增加分离细胞对辐射作用的敏感性。可以使用广泛多样的方法来测定化合物抑制细胞周期的能力，包括细胞 DNA 含量的单变量分析和多参数分析（参见实施例）。

I. 补片

补片(patches)是用于修补裂缝或裂口以覆盖孔或加强薄弱部位的小片材料。在医学上，外科补片是合成材料或生物组织的碎片，其用于将在生物结构（例如血管壁）中的切口或裂口边缘之间的缺陷桥连在一起。补片还在肺外科后用于加强修复的肺。

合成的血管补片可以从医疗器械公司如例如 IMPRA，WL Gore，Sulzer Vascutek，Shelhigh，Bio Nova International，Intervascular 和 Aesculap 获得。基于组织的血管补片可以从 Biovascular 和 St Jude Medical 获得。外科补片的代表性实例在美国专利 5,100,422; 5,104,400; 5,437,900; 5,456,711; 5,641,566; 5,645,915; 6,296,657; 和 6,322, 593 中描述。

如本文所述血管补片可以连同其它应用，在血管外科中修复血管。

II. 药剂

抗炎剂

当相应外源药剂或抗原激活免疫系统细胞时，炎症发生。白细胞释放溶酶体酶。合成花生四烯酸并释放类二十烷酸，激肽，补体成分和组胺。细胞因子对嗜酸性粒细胞，嗜中性白细胞和巨噬细胞具有强有力的趋化效应。它们还促进局部充血和血管通透性。通过还原分子氧形成过氧化物阴离子，其刺激其它活性分子如过氧化氢和羟基自由基的生产。这些物质与花生四烯酸相互作用导致产生更多的趋化物质，从而保持炎症过程。抗炎药抑制上述过程中的一个或数个，从而干扰炎症反应。

抗炎药的实例包括但不限于非甾类抗炎药如阿司匹林，布洛芬，萘普生，非诺洛芬，吲哚美辛，舒林酸，甲氯芬那酸，甲芬那酸，托美丁，保泰松，吡罗昔康，双氟尼酸阿扎丙宗卡洛芬，氟比洛芬，双氯芬酸，酮洛芬；慢作用抗炎药如氯喹，羟氯喹，金，青霉胺，左旋咪唑；糖皮质激素药物如氢化可的松，可的松，地塞米松，泼尼松，氟可龙，曲安西龙，氟氢可的松；statins 如普伐他汀，氟伐他汀，辛伐他汀，洛伐他汀；血栓烷抑制剂如三唑并嘧啶；免疫抑制剂如雷帕霉素，西罗莫司，他克莫司，依维莫司，环孢霉素 A；抗炎细胞因子如白细胞介素-10。

如下可以评估药剂的抗炎潜力：通过用嗜中性白细胞活化测定（Jackson 等，1997 Immunology 90: 502-510）和细胞因子基因表达测定

（White 等, 1998 Cancer Immunol. Immunother. 46: 104-112）研究它们抑制环加氧酶-1 和环加氧酶-2（Everts 等, 2000. Clin. Rheumatol. 19: 331-343），它们抑制磷脂酶活性和前列腺素释放（Sampey 等, *Mediators Inflamm.* 9: 125-132, 2000），它们抑制肿瘤坏死因子-α（TNF-α）合成和分泌（Joyce 等, *Inflamm Res.* 46: 447-451, 1997），它们抑制微循环的血管舒张和通透性（Perratti 和 Ahluwalia, 2000 Microcirculation 7: 147-161），它们抑制甲苯二异氰酸酯诱导的肥大细胞增殖和脱粒，抗-CD3-诱导的 T-淋巴细胞增殖，TNF-α-诱导的细胞粘着分子表达，水肿形成，白细胞介素-5（IL-5）诱导的血液嗜酸粒细胞减少，IL-5 或血小板活化因子刺激的肺嗜酸粒细胞减少，（Johnson, 1995 Allergy 50 : 11-14）。

抗血小板剂

止血是自发的停止从受损的血管的流血。正常的血管内皮不形成血栓，循环的血小板和凝血因子不吸附到它之上。然而，对血管损伤数秒内，血小板吸附到损伤位点。当血小板变得活化时，它们分泌如 ADP 和前列腺素药剂，其增强其它血小板的募集和吸附。产生的聚集血小板的增长的血栓减少血流和引发血纤蛋白形成。血纤蛋白网络加强最初的血小板塞，因此确保长期止血。在稍后阶段中，血小板释放生长因子如来源于血小板的生长因子，其促进损伤的血管愈合。

抗血小板剂是干扰血小板活化，附着或分泌的化合物，从而抑制血栓形成。抗血小板剂的实例包括但不限于阿司匹林（Awtry, 2000, Circulation, 101: 1206- 1218），ADP 受体拮抗剂如氯吡格雷，噻氯匹定和它们的活性代谢物（Coukell 和 Markham, 1997 Drugs 54: 745-750; Muller 等, 2000 Circulation 101: 590-593; Bertrand 等, 2000 Circulation 102: 624-629; Quinn 和 Fitzgerald, 1999 Circulation 100: 1667-1672），5-羟色胺受体拮抗剂（Herbert 等，1993 Thromb. Haemostas. 69: 262-2670），血小板糖蛋白受体拮抗剂如阿昔单抗，替罗非班，依替巴肽，拉米非班，奥波非班，罗昔非班，西拉非班，来地非班，珍米洛非班和它们的活性代谢物（Dobesh 和 Latham, 1998 Pharmacotherapy 18: 663-685; Madan 等, 1998 Circulation 98: 2629-2635），statins 如普伐他汀，氟伐他汀，辛伐他汀，洛伐他汀（Igarashi

等, 1997 British Journal of Pharmacology 120: 1172-1178)，cAMP 磷酸二酯酶抑制剂如西洛他唑（Kimura 等, 1985 Drug Res. 35: 1144-1149)；氧化氮供体如吗西多明，林西多明，L-精氨酸，α-肾上腺素能拮抗剂如二氢化的 ergopeptines，酚妥拉明，和育亨宾。

通过使用比浊法或放射性标记的血小板监视通过激动剂活化以后体外血小板的聚集可以测定药剂的抗血小板活性。在动脉-静脉分流，斯滕特模放置和移植物植入模型中可以用放射性标记的血小板进行血小板聚集的体内定量。体内抗血小板活性也可以通过监视血栓形成远端的动脉温度和通过测定流血时间来评估（Hebert 等, 1998 Thromb. Haemost. 80: 512-518; Hebert 等, 1993 Arteriosclerosis and Thrombosis 13: 1171-1179; Harker 等, 1998 Circulation 98: 2461-2469; Yao 等, 1993 Trans. Associa. AU Physicians 106: 110-119)。

抗凝剂

血液通过将可溶性血纤蛋白原转化成不溶性血纤蛋白凝结。在级联系列的蛋白水解反应中多于十二个循环蛋白质相互作用。在每一步，无活性的凝血因子经受蛋白酶切割并变成活性蛋白酶。该蛋白酶活化下一个凝血因子。凝结级联的终产物是形成固体血纤蛋白凝块。

抗凝剂是干扰凝结级联和抑制血纤蛋白形成的药剂。抗凝剂的实例包括但不限于华法林和香豆素抗凝剂，组织因子途径抑制剂，活性位点失活的因子 VIIa（DEGR-VIIa)，壁虱抗凝肽，抗凝血酶药剂如肝素，低分子量肝素，水蛭素，比伐卢定（Jang 等, 1995 Circulation 92: 3041-3050)，类维生素 A 如全反视黄酸。

通过测量活化的部分组织促凝血酶原激酶时间和凝血酶原时间可以检测药剂的抗凝作用活性（Freund 等, 1993 Thrombosis and Hemostasis 69: 515-521; Jang 等, 1995 Circulation 92: 3041-3050)。

血纤蛋白水解药剂

血纤蛋白溶解是自然发生的过程，一旦已经发生愈合其去除不需要的凝块。在该系统中的关键步骤是将血纤蛋白溶酶原转化成血纤蛋白溶酶，

其是蛋白质消化酶。血纤蛋白溶酶通过裂解血纤蛋白来溶解血栓。

血纤蛋白溶解药物促进血纤蛋白溶酶的形成。纤维蛋白溶解剂的实例包括但不限于组织纤溶酶原激活物，尿激酶，链激酶，葡萄球菌激酶，阿尼普酶，瑞替普酶，拉诺替普酶 (Valji, 2000 JVIR 11: 411-420)，类维生素 A 如全反视黄酸。

通过监视用放射活性的血纤蛋白标记的血栓的溶解可以测定药剂的血纤蛋白溶解活性（Herbert 等，1993 Thrombosis and Haemostasis 69: 268-271）。

细胞周期抑制剂

简短地，含有或不含载体（例如聚合物或软膏或载体），可以使用广泛多样的细胞周期抑制剂，以便治疗或预防过度增殖性疾病。该药剂的代表性实例包括紫杉烷类（例如紫杉醇（在下面更详细地讨论）和多西他赛）（Schiff 等, *Nature 277*: 665-667, 1979 ; Long 和 Fairchild, *Cancer Research 54*: 4355-4361, 1994; Ringel 和 Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst. 83* (4): 288-291, 1991; Pazdur 等, *Cancer Treat. Rev. 19* (40): 351-386, 1993），依他硝唑，尼莫唑（B. A. Chabner 和 D. L. Longo. Cancer Chemotherapy and Biotherapy-Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers, New York, 1996, 554 页），含有高压氧的全氟化合物，输注，促红细胞生成素，BW12C，烟酰胺，肼屈嗪，BSO，WR-2721，IudR, DUdR, 依他硝唑，WR-2721, BSO, 单取代的酮醛化合物(L. G. Egyud. Keto-aldehyde-amine addition products and method of making same. 美国专利 No. 4,066,650, 1978 年 1 月 3 日), 硝咪唑 (K. C. Agrawal 和 M. Sakaguchi. Nitroimidazole radiosensitizers for Hypoxic tumor cells and compositions thereof. 美国专利 No. 4,462, 992, 1984 年 7 月 31 日), 5-取代的-4-硝咪唑 (Adams 等, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 40* (2): 153-61, 1981), SR-2508 (Brown 等, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys. 7* (6): 695-703, 1981), 2H-异吲哚二酮 (J.A. Myers, 2H-Isoindolediones, their synthesis and use as radiosensitizers. 专利 4,494,547, 1985 年 1 月 22 日), 手性[[(2-溴代乙基)-氨基]甲基]-硝基-lH-咪唑-l-乙醇(V.G. Beylin,等, Process for preparing chiral [[(2-bromoethyl)-amino]

methyl]-nitro-1H-imidazole-1-ethanol and related compounds. 美国专利 No. 5,543,527, 1996年8月6日; 美国专利No. 4,797,397; 1989年1月10日; 美国专利 No. 5,342,959, 1994年8月30日), 硝基苯胺衍生物 (W.A. Denny, 等 Nitroaniline derivatives and their use as anti-tumor agents. 美国专利 No. 5,571,845, 1996年11月5日), DNA-亲和的低氧选择性细胞毒素(M. V. Papadopoulou-Rosenzweig. DNA-affinic hypoxia selective cytotoxins. 美国专利 No. 5,602,142, 1997年2月11日), 卤化的 DNA 配体 (R. F. Martin. Halogenated DNA ligand radiosensitizers for cancer therapy. 美国专利 No. 5,641,764, 1997年6月24日), 1,2,4-苯并三嗪氧化物 (W. W. Lee 等 1,2,4-benzotriazine oxides as radiosensitizers and selective cytotoxic agents. 美国专利 No. 5,616,584, 1997年4月1日; 美国专利 No. 5,624,925, 1997年4月29日; Process for Preparing 1,2, 4 Benzotriazine oxides. 美国专利 No. 5,175,287, 1992年12月29日), 氧化氮 (J.B. Mitchell 等, Use of Nitric oxide releasing compounds as hypoxic cell radiation sensitizers. 美国专利 No. 5,650,442, 1997年7月22日), 2-硝咪唑衍生物 (M. J. Suto 等 2-Nitroimidazole derivatives useful as radiosensitizers for hypoxic tumor cells. 美国专利 No. 4,797,397, 1989年1月10日; T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 美国专利 No. 5,270,330, 1993年12月14日; T. Suzuki 等 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 美国专利No. 5,270,330, 1993年12月14日; T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof and radiosensitizer containing the same as active ingredient; 专利 EP 0 513 351 Bl, 1991年1月24日), 含氟硝基吡咯衍生物 (T. Kagiya. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 美国专利 No. 4,927,941, 1990年5月22日), 铜 (M. J. Abrams. Copper Radiosensitizers. 美国专利 No. 5,100,885, 1992年5月31日), 联合方式的癌症治疗 (D. H. Picker 等 Combination modality cancer therapy. 美国专利 No. 4,681,091, 1987年7月21日)。5-CldC 或(d)H_4U 或 5-卤代-2'-卤代-2'-脱氧-胞苷或-尿苷衍生物(S.B. Greer. Method and Materials for sensitizing neoplastic tissue to radiation. 美

国专利 No. 4,894,364 19902 年 1 月 16 日), 铂络合物 (K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 美国专利 No. 4,921,963. 1990 年 5 月 1 日; K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 专利 EP 0 287 317 A3), 含氟硝基吡咯 (T. Kagiya,等 Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 美国专利 No. 4,927, 941. 1990 年 5 月 22 日), 苯甲酰胺 (W. W. Lee. Substituted Benzamide Radiosensitizers. 美国专利 No. 5,032,617, 1991 年 7 月 16 日), 自生质（autobiotics） (L. G. Egyud. Autobiotics and their use in eliminating nonself cells in vivo. 美国专利 No. 5,147,652. 1992 年 9 月 15 日), 苯甲酰胺和烟酰胺 (W. W. Lee 等 Benzamide and Nictoinamide Radiosensitizers. 美国专利 No. 5,215,738, 1993 年 6 月 1 日), 吖啶 - 嵌入剂 (M. Papadopoulou-Rosenzweig. Acridine Intercalator based hypoxia selective cytotoxins. 美国专利 No. 5,294,715, 1994 年 3 月 15 日), 含氟硝咪唑 (T. Kagiya 等. Fluorine containing nitroimidazole compounds. 美国专利 No. 5,304,654, 1994 年 4 月 19 日), 羟基化的 texaphyrins (J.L. Sessler 等 Hydroxylated texaphrins. 美国专利 No. 5,457,183, 1995 年 10 月 10 日), 羟基化合物衍生物(T. Suzuki 等 Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer and antiviral agent containing said derivative as active ingredient. 公开号 011106775 A (日本), 1987 年 10 月 22 日; T. Suzuki 等 Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer, antiviral agent and anti cancer agent containing said derivative as active ingredient. 公开号 01139596 A (日本), 1987 年 11 月 25 日; S. Sakaguchi 等 Heterocyclic compound derivative, its production and radiosensitizer containing said derivative as active ingredient; 公开号 63170375 A (日本), 1987 年 1 月 7 日), 含氟 3-硝基-1,2,4-三唑 (T. Kagitani 等 Novel fluorine-containing3-nitro-1,2,4-triazole and radiosensitizer containing same compound. 公开号 02076861 A (日本), 1988 年 3 月 31 日), 5-硫代四唑衍生物或它的盐 (E. Kano 等 Radiosensitizer for Hypoxic cell. 公开号 61010511 A (日本), 1984 年 1 月 26 日), 硝基噻唑(T. Kagitani 等 Radiation-sensitizing agent. 公开号 61167616 A (日本) 1985 年 1 月 22 日), 咪唑衍生物 (S.

Inayma等 Imidazole derivative. 公开号6203767 A (日本) 1985年8月1日; 公开号 62030768 A (日本) 1985年8月1日; 公开号62030777 A (日本) 1985年8月1日), 4-硝基-1,2,3-三唑 (T. Kagitani等Radiosensitizer. 公开号62039525 A (日本), 1985年8月15日), 3-硝基- 1,2,4-三唑 (T. Kagitani等 Radiosensitizer. 公开号62138427 A (日本), 1985年12月12日), 制癌作用调节剂 (H. Amagase. Carcinostatic action regulator. 公开号63099017 A (日本), 1986年11月21日), 4,5-二硝咪唑衍生物 (S. Inayama. 4,5-Dinitroimidazole derivative. 公开号63310873 A (日本) 1987年6月9日), 硝基三唑化合物 (T. Kagitanil. Nitrotriazole Compound. 公开号07149737 A (日本) 1993年6月22日), 顺铂, doxorubin, 米索硝唑, 丝裂霉素, 替拉扎明, 亚硝基脲, 巯嘌呤, 氨甲蝶呤, 氟尿嘧啶, 博来霉素, 长春新碱, 卡铂, 表柔比星, 多柔比星, 环磷酰胺, 长春地辛, 依托泊苷 (I. F. Tannock. Review Article: Treatment of Cancer with Radiation and Drugs. *Journal of Clinical Oncology 14* (12): 3156-3174,1996), 喜树碱 (Ewend M. G.等 Local delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models. *Cancer Research 56* (22): 5217-5223, 1996)和紫杉醇(Tishler R.B.等 Taxol: a novel radiation sensitizer. *International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics 22* (3): 613-617,1992)。

许多上述细胞周期抑制剂还有广泛多种类似物和衍生物，其包括但不限于：顺铂，环磷酰胺, 米索硝唑, 替拉扎明, 亚硝基脲, 巯嘌呤, 氨甲蝶呤 , 氟尿嘧啶, 表柔比星, 多柔比星, 长春地辛和依托泊苷。类似物和衍生物包括 $(CPA)_2Pt[DOLYM]$和(DACH)Pt[DOLYM]顺铂 (Choi 等, *Arch. Pharmacal Res. 22* (2): 151-156, 1999), 顺式-$[PtCl_2(4,7\text{-H-5-甲基-7-氧代})1,2,4[三唑并[1,5\text{-a}]嘧啶]_2]$ (Navarro 等, *J. Med. Chem. 41* (3): 332-338, 1998), [Pt(顺式-1,4-DACH)(反式-Cl_2)(CBDCA)]·l/2MeOH 顺铂(Shamsuddin 等, *Inorg. Chem. 36* (25): 5969-5971, 1997), 4-吡哆二胺羟铂 (Tokunaga 等, *Pharm. Sci. 3* (7): 353-356, 1997), Pt(II)...Pt(II) ($Pt_2[NHCHN(C(CH_2)(CH_3))]_4$) (Navarro 等, *Inorg Chem. 35* (26): 7829-7835, 1996), 254-S 顺铂类似物 (Koga 等, *Neurol. Res. 18* (3): 244-247, 1996), 携带顺铂类似物的 *o*-苯二胺

配体 (Koeckerbauer & Bednarski, *J. Inorg. Biochem. 62* (4): 281-298, 1996), 反式，顺式-[$Pt(OAc)_2I_2(en)$] (Kratochwil 等, *J. Med. Chem. 39* (13): 2499-2507, 1996), 雌激素的携带顺铂类似物的 1,2-二芳基乙二胺配体 (与含硫的氨基酸和谷胱甘肽) (Bednarski, *J. Inorg. Biochem. 62* (1): 75, 1996), 顺式-1,4-二氨基环己烷顺铂类似物 (Shamsuddin 等, *J. Inorg Biochem. 61* (4): 291-301, 1996), 顺式-[$Pt(NH_3)$(4-氨基 TEMP-O) {d(GpG)}]的 5'取向的异构体 (Dunham & Lippard, *J. Am. Chem. Soc. 117* (43): 10702-12, 1995), 携带有顺铂类似物的螯合二胺 (Koeckerbauer & Bednarski, *J. Pharm. Sci. 84* (7): 819-23, 1995), 携带顺铂类似物的 1,2-二芳基乙二胺配体 (Otto 等, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121 (1): 31-8,1995), (乙二胺) 铂(II)络合物(Pasini 等, *J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4*: 579-85, 1995), CI-973 顺铂 类似物 (Yang 等, *Int. J. Oncol. 5* (3): 597-602, 1994), 顺式-二胺二氯铂 (II)和它的类似物顺式-1,1-环丁烷二羧酸根合(2R)-2-甲基-1,4-丁烷二胺铂(II)和顺式-二胺(乙二醇根合)铂 (Claycamp & Zimbrick, *J. Inorg. Biochem.* 26 (4): 257-67, 1986; Fan 等, *Cancer Res. 48* (11): 3135-9, 1988 ; Heiger-Bernays 等, *Biochemistry 29* (36): 8461-6, 1990 ; Kikkawa 等, *J. Exp. Clin. Cancer Res. 12* (4): 233-40, 1993; Murray 等, *Biochemistry 31* (47): 11812-17, 1992; Takahashi 等, *Cancer Chemother. Pharmacol. 33* (1): 31-5, 1993),顺式-胺-环己胺-二氯铂 (II) (Yoshida 等, *Biochem. Pharmacol. 48* (4): 793-9, 1994), 偕-二磷酸顺铂类似物(FR 2683529),(内消旋-1,2-二(2,6-二氯-4-羟苯基)乙二胺)二氯铂(II) (Bednarski 等, *J. Med. Chem. 35* (23): 4479-85, 1992), 含有束缚的丹酰的顺铂类似物(Hartwig 等, *J. Am. Chem. Soc. 114* (21): 8292-3,1992), 铂(II)多胺 (Siegmann 等, *Inorg. Met.-ContainingPolym. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.)*, 335-61, 1990), 顺式-(3H)二氯(乙二胺)铂(II) (Eastman, *Anal. Biochem. 197* (2): 311-15, 1991), 反式-二胺二氯铂 (II)和顺式-($Pt(NH_3)_2(N_3$-胞嘧啶)Cl) (Bellon & Lippard, *Biophys. Chem. 35* (2-3): 179-88, 1990), 3H-顺式-1,2-二氨基环己烷二氯铂(II)和 3H-顺式-1,2-二氨基环己烷-丙二酸根合铂 (II) (Oswald 等, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64*(1): 41-58, 1989), 二氨基羧酸根合铂 (EPA 296321), 携带铂类似物的反式-(D, l)-1,2-二氨基环己烷载体配体(Wyrick & Chaney, *J.*

Labelled Compd. Radiopharm. 25 (4): 349-57, 1988),氨烷基氨基蒽醌衍生的顺铂类似物 (Kitov 等, *Eur. J. Med. Chem. 23* (4): 381-3, 1988), spiroplatin, 卡铂, 异丙铂和 JM40 铂类似物(Schroyen 等, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24* (8): 1309-12, 1988), 含有二齿叔二胺的顺铂衍生物 (Orbell 等, *Inorg. Chim. Acta 152* (2): 125-34, 1988), 铂(II), 铂 (IV) (Liu & Wang, *Shandong Yike Daxue Xuebao* 24(1) : 35-41, 1986), 顺式-二胺(1,1-环丁烷二羧酸根合)铂(II) (卡铂, JM8)和乙二胺-丙二酸根合铂(II) (JM40) (Begg 等, *Radiother. Oncol. 9* (2): 157-65, 1987), JM8 和 JM9 顺铂类似物(Harstrick 等, *Int. J. Androl. 10* (1); 139-45, 1987), (NPr4)2((PtCL4).顺-(PtC12-(NH2Me)2)) (Brammer 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun. 6* : 443-5, 1987), 脂肪族三羧酸铂络合物 (EPA 185225), 顺-二氯(氨基酸)(叔丁胺)铂(II)络合物(Pasini & Bersanetti, *Inorg. Chim. Acta 107* (4): 259-67, 1985); 4-羟基过氧环磷酰胺(Ballard 等, *Cancer Chemother. Pharmacol. 26* (6): 397-402, 1990), 无环尿苷环磷酰胺衍生物 (Zakerinia 等, *Helv. Chim. Acta 73* (4): 912-15, 1990), 1,3,2-二氧杂-和-氧氮杂磷酸烷（oxazaphorinane）环磷酰胺类似物(Yang 等, *Tetrahedron 44* (20): 6305-14, 1988), C5-取代的环磷酰胺类似物 (Spada, University of Rhode Island Dissertation, 1987), 四氢噁嗪环磷酰胺类似物(Valente, University of Rochester Dissertation, 1988), 二苯酮环磷酰胺类似物 (Hales 等, *Teratology* 39(1): 31-7, 1989), 二苯酮磷酰胺环磷酰胺类似物(Ludeman 等, *J. Med. Chem. 29* (5): 716-27, 1986), ASTA Z-7557 环磷酰胺类似物 (Evans 等, *Int. J. Cancer 34* (6): 883-90, 1984), 3-(1-氧基-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)环磷酰胺 (Tsui 等, *J. Med. Chem. 25* (9): 1106-10, 1982), 2-氧代二 (2-β-氯乙基氨基)-4-,6-二甲基-1,3,2-氧氮杂磷酸(oxazaphosphorinane)烷环磷酰胺 (Carpenter 等, *Phosphorus Sulfur 12* (3): 287-93, 1982), 5-氟-和 5-氯环磷酰胺 (Foster 等, *J. Med. Chem. 24* (12): 1399-403, 1981), 顺式-和反式-4-苯基环磷酰胺 (Boyd 等, *J. Med. Chem.* 23 (4): 372-5, 1980), 5-溴环磷酰胺, 3,5-脱氢环磷酰胺 (Ludeman 等, *J. Med. Chem. 22* (2): 151-8, 1979), 4-乙氧羰基环磷酰胺类似物(Foster, *J. Pharm. Sci. 67*(5) : 709-10, 1978), 芳基氨基四氢-2H-1,3,2-氧氮杂磷酸（oxazaphosphorine）2-氧化物环磷酰胺类似物 (Hamacher, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 310 (5): J, 428-34, 1977),

NSC-26271 环磷酰胺类似物(Montgomery & Struck, *Cancer Treat. Rep.* 60 (4): J381-93, 1976), 苯并有环的环磷酰胺类似物 (Ludeman & Zon, *J. Med. Chem. 18* (12): J1251-3, 1975), 6-三氟甲基环磷酰胺 (Farmer & Cox, *J. Med. Chem. 18* (11): J1106-10, 1975), 4-甲基环磷酰胺和 6-甲基环磷酰胺类似物 (Cox 等, *Biochem. Pharmacol. 24* (5): J599-606, 1975); FCE 23762 多柔比星衍生物(Quaglia 等, *J. Liq. Chromatogr. 17* (18): 3911-3923, 1994), annamycin (Zou 等, *J. Pharm. Sci.* 82 (11): 1151-1154, 1993), ruboxyl (Rapoport 等, *J. Controlled Release* 58 (2): 153-162, 1999), 蒽环霉素二糖多柔比星类似物 (Pratesi 等, *Clin. Cancer Res. 4* (11): 2833-2839, 1998), N-(三氟乙酰基)多柔比星和 4'-O-乙酰基-N-(三氟乙酰基)多柔比星 (Berube & Lepage, *Synth. Commun. 28* (6): 1109-1116, 1998), 2-吡咯啉多柔比星 (Nagy 等, *Proc. Nat'l Acad. Sci. U. S. A. 95* (4): 1794-1799, 1998), 二糖多柔比星类似物 (Arcamone 等, *J: Net'l Cancer Inst. 89* (16): 1217-1223, 1997), 4-脱甲氧基-7-O-[2,6-二脱氧-4-O-(2,3,6-三脱氧-3-氨基-α-L-来苏-己糖吡喃基)-α-L-来苏-己糖吡喃基] adriamicinone 多柔比星二糖类似物(Monteagudo 等, *Carbohydr Res. 300*(1) : 11-16, 1997), 2-吡咯啉多柔比星 (Nagy 等, *Proc. Nat'l Acad. Sci. U. S. A. 94* (2): 652-656, 1997), 吗啉基多柔比星类似物 (Duran 等, *Cancer Chemother. Pharmacol. 38* (3): 210-216, 1996), 烯氨基丙二酰基-β-丙氨酸多柔比星衍生物(Seitz 等, *Tetrahedron Lett. 36* (9): 1413-16, 1995), 头孢菌素多柔比星衍生物(Vrudhula 等, *J. Med. Chem. 38* (8): 1380-5, 1995), hydroxyrubicin (Solary 等, *Int. J. Cancer 58* (1) : 85-94, 1994), 甲氧基吗啉代多柔比星衍生物(Kuhl 等, *Cancer Chemother. Pharmacol. 33* (1): 10-16, 1993), (6-马来酰亚氨基己酰基)脲多柔比星衍生物 (Willner 等, *Bioconjugate Chem. 4* (6): 521-7, 1993), N-(5,5-二乙酰氧基戊-1-基)多柔比星 (Cherif & Farquhar, *J. Med. Chem. 35* (17): 3208-14, 1992), FCE 23762 甲氧基吗啉基多柔比星衍生物 (Ripamonti 等, *Br J. Cancer 65*(5) : 703-7, 1992), N-羟基琥珀酰亚胺酯多柔比星衍生物(Demant 等, *Biochim.Biophys. Acta 1118* (1) : 83-90, 1991), 多脱氧核苷酸多柔比星衍生物(Ruggiero 等, *Biochim. Biophys. Acta 1129* (3): 294-302, 1991), 吗啉基多柔比星衍生物 (EPA 434960), 米托蒽醌多柔比星类似物(Krapcho 等, *J. Med. Chem. 34* (8):

2373-80. 1991), AD198 多柔比星类似物(Traganos 等, *Cancer Res. 51* (14): 3682-9, 1991), 4-脱甲氧-3'-N- 三氟乙酰基多柔比星 (Horton 等, *Drug Des. Delivery 6* (2): 123-9,1990), 4'-表多柔比星 (Drzewoski 等, *Pol. J. Pharmacol. Pharm. 40* (2): 159-65, 1988; Weenen 等, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20* (7): 919-26, 1984), 烷基化的氰基吗啉代多柔比星衍生物 (Scudder 等, *J. Nat'l Cancer Inst. 80* (16): 1294-8, 1988), 脱氧二羟基碘氧代 rubicin (EPA 275966), 阿霉素(Kalishevskaya 等, *Vestn. Mosk. Univ., 16* (Biol. 1): 21-7, 1988), 4'-脱氧多柔比星 (Schoelzel 等, *Leuk. Res. 10* (12): 1455-9, 1986), 4-脱甲氧基-4'-o-甲基多柔比星 (Giuliani 等, *Proc. Int. Congr Chemother 16* : 285-70-285-77, 1983), 3'-脱氨基-3'-羟基多柔比星 (Horton 等, *J. Antibiot. 37* (8): 853-8, 1984), 4-脱甲氧基多柔比星类似物 (Barbieri 等, *Drugs Exp. Clin. Res. 10* (2): 85-90, 1984), N-L-亮氨酰多柔比星衍生物(Trouet 等, Anthracyclines (*Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.*), 179-81, 1983), 3'-脱氨基-3'-(4-甲氧基-1-哌啶基)多柔比星衍生物(4,314,054), 3'-脱氨基-3'-(4-吗啉基(mortholinyl))多柔比星衍生物 (4,301,277), 4'-脱氧多柔比星和 4'-*o*-甲基多柔比星 (Giuliani 等, *Int. J. Cancer 27*(1): 5-13, 1981), 苷元多柔比星衍生物 (Chan & Watson, *J. Pharm. Sci. 67* (12): 1748-52, 1978), SM 5887(*Pharma Japan 1468*: 20, 1995), MX-2(*Pharma Japan 1420*: 19, 1994), 4'-脱氧-13(S)-二氢-4'-碘多柔比星 (EP 275966), 吗啉基多柔比星衍生物 (EPA 434960), 3'-脱氨基-3'-(4-甲氧基-l-哌啶基)多柔比星衍生物 (4,314,054), 多柔比星-14-戊酸盐, 吗啉代多柔比星(5,004,606), 3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基多柔比星; 3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基)-13-二氢多柔比星(dihydoxorubicin); (3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基)柔红霉素; 3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基)-3-二氢柔红霉素; 和 3'-脱氨基-3'-(4"-吗啉基-5-亚氨基多柔比星和衍生物 (4,585,859), 3'-脱氨基-3'-(4-甲氧基-l-哌啶基)多柔比星衍生物(4,314,054)和 3-脱氨基-3-(4-吗啉基)多柔比星衍生物(4,301,277); 4,5-二甲基米索硝唑 (Born 等, *Biochem. Pharmacol. 43* (6): 1337-44, 1992), 偶氮和氧化偶氮基米索硝唑衍生物 (Gattavecchia & Tonelli, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud.Phys., Chem. Med. 45*(5) : 469-77, 1984) ; RB90740 (Wardman 等, *Br. J. Cancer, 74 Suppl.* (27): S70-S74, 1996);

6-溴和 6-氯-2,3-二氢-1,4-苯并噻嗪亚硝基脲衍生物 (Rai 等, *Heterocycl. Commun. 2* (6): 587-592, 1996), 二氨基酸亚硝基脲衍生物 (Dulude 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett. 4* (22): 2697-700, 1994; Dulude 等, Bioorg. Med Chem. 3 (2): 151-60, 1995), 氨基酸亚硝基脲衍生物 (Zheleva 等, *Pharmazie 50*(1):25-6, 1995), 3',4'-二脱甲氧基-3',4'-二氧代-4-脱氧基鬼臼毒素硝基脲衍生物(Miyahara 等, *Heterocycles* 39(1): 361-9, 1994), ACNU (Matsunaga 等, *Immunopharmacology 23*(3): 199-204, 1992), 叔膦氧化物亚硝基脲衍生物 (Guguva 等, *Pharmazie 46*(8):603, 1991), 磺胺二甲基嘧啶和磺胺甲基硫代二嗪亚硝基脲衍生物 (Chiang 等, *Zhonghua Yaozue Zazhi 43*(5):401-6, 1991), 胸苷亚硝基脲类似物 (Zhang 等, *Cancer Commun. 3*(4): 119-26, 1991), 1,3-二(2-氯乙基)-1-亚硝基脲 (August 等, *Cancer Res. 51*(6): 1586-90, 1991), 2,2,6,6-四甲基-1-氧代哌啶鎓亚硝基脲衍生物(U.S.S.R. 1261253), 2-和 4-脱氧糖亚硝基脲衍生物 (4,902,791), 硝酰基亚硝基脲衍生物(U.S.S.R. 1336489), 福莫司汀 (Boutin 等, *Eur J. Cancer Clin. Oncol. 25*(9): 1311-16, 1989), 嘧啶(II)亚硝基脲衍生物(Wei 等, *Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih 41*(1): 19-26, 1989), CGP 6809 (Schieweck 等, *Cancer Chemother Pharmacol.* 23(6):341-7, 1989), B-3839 (Prajda 等, *In Vivo 2*(2):151-4, 1988), 5-卤代胞嘧啶亚硝基脲衍生物(Chiang & Tseng, *Tai-wan Yao Hsueh Tsa Chih 38*(1):37-43, 1986), 1-(2-氯乙基)-3-异丁基-3-(β-麦芽糖基)-1-亚硝基脲 (Fujimoto &. Ogawa, *J. Pharmacobio-Dyn. 10*(7):341-5, 1987), 含硫亚硝基脲 (Tang 等, *Yaoxue Xuebao 21*(7):502-9, 1986), 蔗糖, 6-((((2-氯乙基)亚硝基氨基-)羰基)氨基)-6-脱氧蔗糖(NS-1C)和 6'-((((2-氯乙基)亚硝基氨基)羰基)氨基)-6'-脱氧蔗糖(NS-1D)亚硝基脲衍生物(Tanoh 等, *Chemotherapy (Tokyo) 33*(11):969-77, 1985), CNCC, RFCNU 和氯脲菌素 (Mena 等, *Chemotherapy (Basel) 32*(2): 131-7, 1986), CNUA (Edanami 等, *Chemotherapy (Tokyo) 33*(5):455-61, 1985), 1-(2-二氯乙基)-3-异丁基-3-(β-麦芽糖基)-1-亚硝基脲 (Fujimoto & Ogawa, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)76* (7): 651-6,1985), 类胆碱亚硝基烷基脲(Belyaev 等, *Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Khim. 3*: 553-7, 1985), 蔗糖亚硝基脲衍生物 (JP 84219300), 磺胺药物亚硝基脲类似物 (Chiang 等, *Proc. Nat'l Sci. Counc., Repub. China, Part A*

8(1) : 18-22, 1984), DONU (Asanuma 等, *J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 17* (8): 2035-43, 1982), N,N'-二(N-(2-氯乙基)-N-亚硝基氨基甲酰基)胱胺(CNCC) (Blazsek 等, *Toxicol. Appl. Pharmacol. 74* (2): 250-7, 1984),二甲基亚硝基脲 (Krutova 等, *Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser Biol. 3*: 439-45, 1984), GANU (Sava & Giraldi, *Cancer Chemother. Pharmacol. 10* (3): 167-9, 1983), CCNU (Capelli 等, *Med., Biol., Environ. 11*(1) : 111-16, 1983), 5-氨基甲基-2'-脱氧尿苷亚硝基脲类似物 (*Shiau, Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 27*: 681-9, 1982), TA-077 (Fujimoto & Ogawa, *Cancer Chemother. Pharmacol. 9* (3): 134-9, 1982), 龙胆三糖亚硝基脲衍生物 (JP 82 80396), CNCC, RFCNU, RPCNU AND 氯脲菌素 (CZT) (Marzin 等, *INSERM Symp.*, 19 (Nitrosoureas Cancer Treat.) : 165-74, 1981), 硫代秋水仙碱亚硝基脲类似物 (George, *Shih Ta Hsueh Pao (Taipei)* 25 : 355-62, 1980), 2-氯乙基-亚硝基脲 (Zeller & Eisenbrand, *Oncology* 38(1) : 39-42, 1981), ACNU, (1-(4-氨基-2-甲基-5-嘧啶基)甲基-3-(2-氯乙基)-3-亚硝基脲盐酸盐) (Shibuya 等, *Gan To Kagaku Ryoho 7* (8): 1393-401, 1980), N-脱乙酰基甲基硫代秋水仙碱亚硝基脲类似物(Lin 等, *J. Med. Chem. 23* (12): 1440-2, 1980), 吡啶和哌啶亚硝基脲衍生物 (Crider 等, *J. Med. Chem. 23* (8): 848-51, 1980), 甲基-CCNU (Zimber & Perk, *Refu. Vet. 35* (1) : 28, 1978), 苯琥胺亚硝基脲衍生物 (Crider 等, *J. Med. Chem. 23* (3): 324-6, 1980), ergoline亚硝基脲衍生物 (Crider等, *J. Med. Chem. 22*(1): 32-5, 1979), 吡喃型葡萄糖亚硝基脲衍生物(JP 78 95917), 1-(2-氯乙基)-3-环己基-1-亚硝基脲 (Farmer等, *J. Med. Chem. 21* (6): 514-20, 1978), 4-(3-(2-氯乙基)-3-亚硝基酰脲-o)-顺-环己烷羧酸(Drewinko 等, *Cancer Treat. Rep. 61* (8): J1513-18, 1977), RPCNU (ICIG 1163) (Larnicol 等, *Biomedicine 26* (3): J176-81, 1977), IOB-252 (Sorodoc 等, *Rev. Roum. Med. Virol. 28* (1) : J55-61, 1977), 1,3-二(2-氯乙基)-1-亚硝基脲 (BCNU) (Siebert & Eisenbrand, *Mutat. Res. 42*(1) : J45-50, 1977), 1-四羟基环戊基-3-亚硝基-3-(2-氯乙基)-脲(4,039,578), d-1-1-(β-氯乙基)-3-(2-氧代-3-六氢氮杂基)-1-亚硝基脲 (3,859,277)和龙胆三糖亚硝基脲衍生物 (JP 57080396); 6-S-氨酰基氧基甲基巯嘌呤衍生物 (Harada 等, *Chem. Pharm. Bull. 43* (10): 793-6, 1995), 6-巯嘌呤 (6-MP) (Kashida 等, *Biol. Pharm. Bull. 18* (11): 1492-7,

1995), 7,8-多亚甲基咪唑-1,3,2-二氮杂磷（diazaphosphorine）(Nilov 等, *Mendeleev Commun. 2*: 67, 1995), 咪唑硫嘌呤(Chifotides 等, *J. Inorg. Biochem. 56* (4): 249-64, 1994), 甲基-D-吡喃型葡糖苷巯嘌呤衍生物 (Da Silva 等, *Eur. J. Med. Chem. 29* (2): 149-52, 1994)和 s-炔基巯嘌呤衍生物 (Ratsino 等, *Khim.-Farm. Zh. 15* (8): 65-7, 1981); 二氢吲哚环和修饰的携带鸟氨酸或谷氨酸的氨甲蝶呤衍生物(Matsuoka 等, *Chem. Pharm. Bull. 45* (7): 1146-1150, 1997), 携带烷基-取代的苯环的氨甲蝶呤衍生物(Matsuoka 等, *Chem. Pharm. Bull. 44* (12): 2287-2293, 1996), 携带苯并噁嗪或苯并噻嗪部分的氨甲蝶呤衍生物 (Matsuoka 等, *J. Med. Chem. 40*(1) : 105-111, 1997), 10-脱氮杂氨基喋呤类似物(DeGraw 等, *J. Med. Chem. 40* (3): 370-376, 1997), 5-脱氮杂氨基喋呤和 5,10-二脱氮杂氨基喋呤氨甲蝶呤类似物(Piper 等, *J. Med. Chem. 40* (3): 377-384, 1997), 携带二氢吲哚部分的氨甲蝶呤衍生物 (Matsuoka 等, *Chem. Pharm. Bull. 44* (7): 1332-1337, 1996), 亲脂的酰胺氨甲蝶呤衍生物(Pignatello 等, World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995), L-苏-(2S,4S)-4-氟谷氨酸和含有 DL-3,3-二氟谷氨酸的氨甲蝶呤类似物 (Hart 等, *J. Med. Chem. 39*(1) : 56-65, 1996), 氨甲蝶呤四氢喹唑啉类似物 (Gangjee, 等, *J. Heterocycl. Chem. 32*(1) : 243-8, 1995), N-(α-氨酰基)氨甲蝶呤衍生物 (Cheung 等, *Pteridines 3* (1-2): 101-2, 1992), 生物素氨甲蝶呤衍生物 (Fan 等, *Pteridines 3* (1-2): 131-2, 1992), D-谷氨酸或 D-erythrou, 苏-4-氟谷氨酸氨甲蝶呤类似物(McGuire 等, *Biochem. Pharmacol. 42* (12): 2400-3, 1991), β,γ-亚甲基氨甲蝶呤类似物(Rosowsky 等, *Pteridines 2* (3): 133-9, 1991), 10-脱氮杂氨基喋呤(10-EDAM) 类似物 (Braakhuis 等, *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1027-30, 1989), γ-四唑氨甲蝶呤类似物 (Kalman 等, *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1154-7, 1989), N-(L-α-氨酰基)氨甲蝶呤衍生物(Cheung 等, *Heterocycles 28* (2): 751-8, 1989), 氨基喋呤的间位和邻位异构体(Rosowsky 等, *J. Med. Chem. 32* (12): 2582, 1989), 羟甲基氨甲蝶呤 (DE 267495), γ-氟氨甲蝶呤 (McGuire 等, *Cancer Res. 49* (16): 4517-25, 1989), 多谷氨酰基氨甲蝶呤衍生物 (Kumar 等, *Cancer Res. 46* (10): 5020-3, 1986), 偕-二磷酸氨甲蝶呤类似物 (WO

88/06158), α-和γ-取代的氨甲蝶呤类似物 (Tsushima 等, *Tetrahedron 44* (17): 5375-87, 1988), 5-甲基-5-脱氮杂氨甲蝶呤类似物 (4,725,687), Nδ-酰基-Na-(4-氨基-4-脱氧蝶酰基)-L-鸟氨酸衍生物(Rosowsky 等, *J. Med. Chem. 31* (7): 1332-7, 1988), 8-脱氮杂氨甲蝶呤类似物 (Kuehl 等, *Cancer Res. 48* (6): 1481-8, 1988), 阿西维辛氨甲蝶呤类似物 (Rosowsky 等, *J. Med. Chem. 30* (8): 1463-9, 1987), 聚合的川铂氨甲蝶呤衍生物(Carraher 等, *Polym. Sci. Technol. (Plenum), 35 (Adv. Biomed. Polym.)* : 311-24, 1987), 氨甲蝶呤-γ-双肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺(Kinsky 等, *Biochim. Biophys. Acta 917* (2): 211-18, 1987), 氨甲蝶呤多谷氨酸类似物 (Rosowsky 等, Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 985-8, 1986), 多-γ-谷氨酰基氨甲蝶呤衍生物 (Kisliuk 等, Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 989- 92, 1986), 脱氧尿苷酸氨甲蝶呤衍生物(Webber 等, Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986), 碘乙酰基赖氨酸氨甲蝶呤类似物 (Delcamp 等, Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986), 含有2,.ω-二氨基类链烷酸的氨甲蝶呤类似物 (McGuire 等, *Biochem. Pharmacol. 35* (15): 2607-13, 1986), 多谷氨酸氨甲蝶呤衍生物(Kamen & Winick, *Methods Enzymol. 122* (Vitam. Coenzymes, Pt. G): 339-46, 1986), 5-甲基-5-脱氮杂类似物 (Piper 等, *J. Med. Chem. 29* (6): 1080-7, 1986), 喹唑啉氨甲蝶呤类似物 (Mastropaolo 等, *J. Med. Chem. 29* (1) : 155-8, 1986), 吡嗪氨甲蝶呤类似物 (Lever & Vestal, *J. Heterocycl. Chem. 22*(1):5-6, 1985), 半胱氨酸和高半胱氨酸氨甲蝶呤类似物 (4,490,529), γ-叔丁基氨甲蝶呤酯 (Rosowsky 等, *J. Med. Chem. 28*(5):660-7, 1985), 氟化的氨甲蝶呤类似物 (Tsushima 等, *Heterocycles 23*(1):45-9, 1985), 叶酸氨甲蝶呤类似物(Trombe, *J. Bacteriol. 160*(3):849-53, 1984), 膦酰基谷氨酸类似物(Sturtz & Guillamot, *Eur. J. Med. Chem. --Chim. Ther. 19*(3):267-73, 1984), 多(L-赖氨酸)氨甲蝶呤共轭物(Rosowsky 等, *J. Med. Chem. 27*(7):888-93, 1984), 二赖氨酸和三

赖氨酸氨甲蝶呤衍生物(Forsch & Rosowsky, *J. Org. Chem. 49*(7):1305-9, 1984), 7-羟基氨甲蝶呤(Fabre 等, *Cancer Res., 43*(10):4648-52, 1983), 多-γ-谷氨酰基氨甲蝶呤类似物 (Piper & Montgomery, *Adv. Exp. Med. Biol., 163 (Folyl Antifolyl Polyglutamates)*: 95-1 00, 1983), 3',5'-二氯氨甲蝶呤 (Rosowsky & Yu, *J. Med. Chem. 26* (10): 1448-52, 1983), 二偶氮酮和氯甲基酮氨甲蝶呤类似物 (Gangjee 等, *J. Pharm. Sci. 71* (6): 717-19, 1982), 10-炔丙基氨基喋呤和烷基氨甲蝶呤同系物 (Piper 等, *J. Med. Chem. 25* (7): 877-80, 1982), 氨甲蝶呤的凝集素衍生物 (Lin 等, *JNCI 66* (3): 523-8, 1981), 多谷氨酸氨甲蝶呤衍生物(Galivan, *Mol. Pharmacol. 17* (1) : 105-10, 1980), 卤化氨甲蝶呤衍生物 (Fox, *JNCI 58* (4): J955-8, 1977), 8-烷基-7,8-二氢类似物(Chaykovsky 等, *J. Med. Chem. 20* (10): J1323-7, 1977), 7-甲基氨甲蝶呤衍生物和二氯氨甲蝶呤(Rosowsky & Chen, *J. Med. Chem. 17* (12): J1308-11, 1974), 亲脂的氨甲蝶呤衍生物和 3',5'-二氯氨甲蝶呤 (Rosowsky, *J. Med. Chem. 16* (10): J1190-3, 1973), 脱氮杂氨甲蝶呤类似物 (Montgomery 等, *Ann. N. Y. Acad. Sci. 186*: J227-34, 1971), MX068 (Pharma Japan, 1658: 18, 1999)和半胱氨酸和高半胱氨酸氨甲蝶呤类似物(EPA 0142220); 5-氟尿嘧啶的 N3-烷基化的类似物(Kozai 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (19): 3145-3146, 1998), 含有 1,4-oxaheteroepane 部分的 5-氟尿嘧啶衍生物 (Gomez 等, *Tetrahedron 54* (43): 13295-13312, 1998), 5-氟尿嘧啶和核苷类似物 (Li, *Anticancer Res. 17* (1A) : 21-27, 1997), 顺式-和反式-5-氟-5,6-二氢-6-烷氧基尿嘧啶(Van der Wilt 等, *Br. J. Cancer 68* (4): 702-7, 1993), 环戊烷 5-氟尿嘧啶类似物(Hronowski & Szarek, *Can. J. Chem. 70* (4): 1162-9, 1992), A-OT-氟尿嘧啶 (Zhang 等, *ZongguoYiyao Gongye Zazhi 20* (11): 513-15, 1989), N4-三甲氧基苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞苷和 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶(Miwa 等, *Chem. Pharm. Bull. 38* (4): 998-1003, 1990), 1-己基氨基甲酰基-5-氟尿嘧啶(Hoshi 等, *J. Pharmacobio-Dun. 3* (9): 478-81, 1980; Maehara 等, *Chemotherapy (Basel) 34* (6): 484-9, 1988), B-3839 (Prajda 等, *In Vivo 2* (2): 151-4, 1988), 尿嘧啶-l-(2-四氢呋喃基)-5-氟尿嘧啶(Anai 等, *Oncology 45* (3): 144-7, 1988), 1-(2'-脱氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)-5-氟尿嘧啶(Suzuko 等, *Mol. Pharmacol. 31* (3): 301-6, 1987), 去氧氟尿苷(Matuura 等, *Oyo Yakuri*

29 (5): 803-31, 1985), 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶(Bollag & Hartmann, *Eur. J. Cancer 16* (4): 427-32, 1980), 1-乙酰基-3-O-甲苯甲酰基-5-氟尿嘧啶(Okada, *Hiroshima J. Med. Sci. 28* (1) : 49-66, 1979), 5-氟尿嘧啶-间-甲酰基苯-磺酸盐(JP 55059173), N'-(2-furanidyl)-5-氟尿嘧啶(JP 53149985)和 1-(2-四氢呋喃基)-5-氟尿嘧啶(JP 52089680); 4'-表多柔比星(Lanius, Adv. Chemother. Gastrointest. Cancer, (Int. Symp.), 159-67, 1984); N-取代的去乙酰长春碱酰胺(长春地辛)硫酸盐 (Conrad 等, *J. Med. Chem. 22*(4): 391-400, 1979) ; 和 Cu(II)-VP-16 (依托泊苷)络合物(Tawa 等, *Bioorg Med. Chem. 6* (7): 1003-1008, 1998), 携带吡咯亚酰胺基的依托泊苷类似物(Ji 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett. 7* (5): 607-612, 1997), 4β-氨基依托泊苷类似物 (Hu, *University of North Carolina Dissertation*, 1992), γ-内酯环-修饰的芳氨基依托泊苷类似物(Zhou 等, *J. Med. Chem. 37* (2): 287-92, 1994), N-葡糖基依托泊苷类似物(Allevi 等, *Tetrahedron Lett. 34* (45): 7313-16, 1993), 依托泊苷 A-环类似物(Kadow 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2*(1) : 17-22, 1992), 4'-脱羟-4'-甲基依托泊苷(Saulnier 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2* (10): 1213-18, 1992), 摆锤环依托泊苷类似物(Sinha 等, *Eur. J. Cancer 26* (5): 590-3, 1990)和 E-环脱氧依托泊苷类似物(Saulnier 等, *J. Med. Chem. 32* (7): 1418-20,1989)。

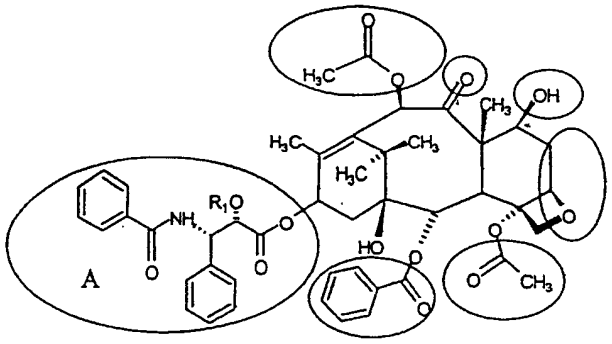
在本发明的一个优选实施方案中，细胞周期抑制剂是紫杉烷如紫杉醇。简短地，紫杉烷类是通过与微管蛋白结合形成异常的有丝分裂纺锤体来破坏有丝分裂（M-期）的化合物或其类似物或衍生物。紫杉醇，紫杉烷家族最知名的成员，是一种高度衍生化的双萜（Wani 等, *J. Am. Chem. Soc. 93* : 2325, 1971），其已经从 *Taxus brevifolia*（短叶紫杉）的收获和干燥的树皮和短叶紫杉的 *Taxomyces Andreanae* 和植物内真菌获得（Stierle 等, *Science 60*:214-2 16, 1993）。"紫杉醇"（其在此应当被理解为包括制剂，前药，类似物和衍生物如例如，TAXOL®，TAXOTERE®，多西他赛，紫杉醇的 10-去乙酰类似物和紫杉醇的 3'N-脱苯甲酰基-3'N-叔丁氧基羰基类似物）可以使用本领域技术人员已知的技术容易地制备（参见例如 Schiff 等, *Nature 277*: 665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer Research 54*:4355-4361, 1994; Ringel 和 Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst. 83*(4): 288-291, 1991; Pazdur 等, *Cancer Theat. Rev. 19*(4): 351-386, 1993; WO 94/07882; WO 94/07881; WO

94/07880; WO 94/07876; WO 93/23555; WO 93/10076; W094/00156; WO 93/24476; EP 590267; WO 94/20089; 美国专利 Nos. 5,294,637; 5,283,253; 5,279,949; 5,274,137; 5,202,448; 5,200,534; 5,229,529; 5,254,580; 5,412,092; 5,395,850; 5,380,751; 5,350,866; 4,857,653; 5,272,171; 5,411,984; 5,248,796; 5,248,796; 5,422,364; 5,300,638; 5,294,637; 5,362,831; 5,440,056; 4,814,470; 5,278,324; 5,352,805; 5,411,984; 5,059,699; 4,942,184; *Tetrahedron Letters 35*(52): 9709-9712 1994; *J. Med. Chem. 35*:4230-4237, 1992; *J. Med. Chem. 34*: 992-998, 1991; *J. Natural Prod. 57* (10): 1404-1410, 1994 ; *J. Natural Prod. 57* (11): 1580-1583, 1994 ; *J. Am. Chem. Soc. 110* : 6558-6560, 1988），或从多种商业来源获得，所述商业来源包括例如 Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri (T7402-来自短叶紫杉)。

紫杉醇的衍生物或类似物的代表性实例包括 7-脱氧-多西他赛，7,8-cyclopropataxanes，N-取代的 2-azetidone，6,7-环氧紫杉醇，6,7-修饰的紫杉醇，10-去乙酰氧基紫杉醇，10-去乙酰紫杉醇（来自 10-去乙酰浆果赤霉素 III），紫杉醇的膦酰氧基和碳酸酯衍生物，紫杉醇 2',7-二(1,2-苯二羧酸钠，10-去乙酰氧基-11,12-二氢紫杉醇-10,12(18)-二烯衍生物, 10-去乙酰氧基紫杉醇, Protaxol (2'-和/或 7-O-酯衍生物), (2'-和/或 7-O-碳酸酯衍生物), 紫杉醇侧链的不对称合成, 氟紫杉醇, 9-脱氧紫杉烷, (13-乙酰基-9-脱氧浆果赤霉素 III, 9-脱氧紫杉醇, 7-脱氧-9-脱氧紫杉醇, 10-去乙酰氧基-7-脱氧-9-脱氧紫杉醇, 含有氢或乙酰基和羟基以及叔丁氧羰基氨基的衍生物, 2'-丙烯酰基紫杉醇磺酸酯和 2'-O-酰基酸紫杉醇磺酸酯衍生物，琥珀酰紫杉醇, 2'-γ-氨基丁酰基紫杉醇甲酸酯, 2'-乙酰基紫杉醇, 7-乙酰基紫杉醇, 7-甘氨酸紫杉醇氨基甲酸酯, 2'-OH-7-PEG (5000)紫杉醇氨基甲酸酯, 2'-苯甲酰基和 2',7-二苯甲酰基紫杉醇衍生物, 其它前药(2'-乙酰基紫杉醇; 2',7-二乙酰基紫杉醇; 2'琥珀酰紫杉醇; 2'-(β-丙氨酰基)-紫杉醇); 2' γ-氨基丁酰基紫杉醇甲酸酯; 2'-琥珀酰紫杉醇的乙二醇衍生物; 2'-戊二酰紫杉醇; 2'-(N,N-二甲基甘氨酰)紫杉醇; 2'-(2-(N,N-二甲基氨基)丙酰基)紫杉醇; 2'邻羧基苯甲酰基紫杉醇; 紫杉醇的 2'脂族羧酸衍生物, 前药{2'(N,N-二乙基氨基丙酰基)紫杉醇, 2'(N,N-二甲基甘氨酰)紫杉醇, 7(N,N-二甲基甘氨酰)紫杉醇, 2',7-二-(N,N-二甲基甘氨酰)紫杉醇, 7(N,N-二乙基氨基丙酰基)紫杉醇,

2',7-二(N,N-二乙氨基丙酰基)紫杉醇, 2'-(L-甘氨酰)紫杉醇, 7-(L-甘氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-甘氨酰)紫杉醇, 2'-(L-丙氨酰)紫杉醇, 7-(L-丙氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-丙氨酰)紫杉醇, 2'-(L-亮氨酰)紫杉醇, 7-(L-亮氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-亮氨酰)紫杉醇, 2'-(L-异亮氨酰)紫杉醇, 7-(L-异亮氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-异亮氨酰)紫杉醇, 2'-(L-缬氨酰)紫杉醇, 7-(L-缬氨酰)紫杉醇, 2'7-二(L-缬氨酰)紫杉醇, 2'-(L-苯丙氨酰)紫杉醇, 7-(L-苯丙氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-苯丙氨酰)紫杉醇, 2'-(L-脯氨酰)紫杉醇, 7-(L-脯氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-脯氨酰)紫杉醇, 2'-(L-赖氨酰)紫杉醇, 7-(L-赖氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-赖氨酰)紫杉醇, 2'-(L-谷氨酰)紫杉醇, 7-(L-谷氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-谷氨酰)紫杉醇, 2'-(L-精氨酰)紫杉醇, 7-(L-精氨酰)紫杉醇, 2',7-二(L-精氨酰)紫杉醇}, 具有修饰的苯基异丝氨酸侧链的紫杉醇类似物, 泰索帝, (N-脱苯甲酰基-N-叔(丁氧羰基)-10-去乙酰紫杉醇, 和紫杉烷类(例如浆果赤霉素, 三尖杉宁碱(cephalomannine), 10-去乙酰基浆果赤霉素, 短叶苏木醇（brevifoliol）, yunantaxusin 和紫杉素); 和其它紫杉烷类似物和衍生物, 包括 14-β-羟基-10 去乙酰浆果赤霉素 III, 脱苯甲酰基-2-酰基紫杉醇衍生物, 苯甲酸紫杉醇衍生物, 膦酰氧基和碳酸紫杉醇衍生物, 2'-丙烯酰基紫杉醇磺酸酯; 2'-O-酰基酸紫杉醇磺酸酯衍生物, 18-位点-取代的紫杉醇衍生物, 氯化的紫杉醇类似物, C4 甲氧基醚紫杉醇衍生物, 亚磺酰胺紫杉烷衍生物, 溴化的紫杉醇类似物, Girard 紫杉烷衍生物, 硝基苯基紫杉醇, 10-去乙酰化的取代的紫杉醇衍生物, 14-β-羟基-10 去乙酰浆果赤霉素紫杉烷衍生物, C7 紫杉烷衍生物, C10 紫杉烷衍生物, 2-脱苯甲酰基-2-酰基紫杉烷衍生物, 2-脱苯甲酰基和-2-酰基紫杉醇衍生物, 携带新的C2 和 C4 官能团的紫杉烷和浆果赤霉素类似物, 10-脱乙酰基浆果赤霉素和来自 10-去乙酰紫杉醇 A 的 7-保护的-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物, 10-去乙酰紫杉醇 B, 和 10-去乙酰紫杉醇, 紫杉醇的苯甲酸酯衍生物, 2-芳酰基-4-酰基紫杉醇类似物, 原酸酯紫杉醇类似物, 2-芳酰基-4-酰基紫杉醇类似物和 1-脱氧紫杉醇和 1-脱氧紫杉醇类似物。

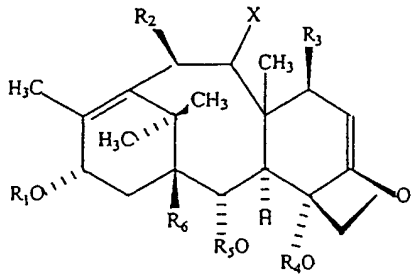
在一方面，细胞周期抑制剂是具有式（C1）的紫杉烷：



(C1),

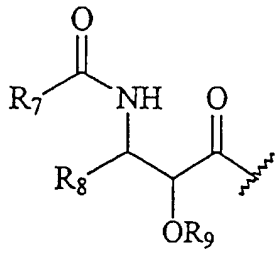
其中灰色突出的部分可以被取代，未突出的部分是紫杉烷核。希望存在侧链（在图中标记“A”）以使化合物具有好的细胞周期抑制剂活性。具有该结构的化合物的实例包括紫杉醇（Merck 索引项 7117），多西他赛（泰索帝，Merck 索引项 3458），和 3’-脱苯基-3’-(4-硝基苯基)-N-脱苯甲酰基-N-(叔丁氧羰基)-10-去乙酰紫杉醇。

在一方面，适当的紫杉烷类如紫杉醇及其类似物核衍生物在专利 5,440,056 中公开，其具有结构（C2）：



(C2)

其中 X 可以是氧（紫杉醇），氢（9-脱氧衍生物），硫代酰基，或二羟基前体；R 选自紫杉醇或泰索帝侧链或式（C3）的烷酰基

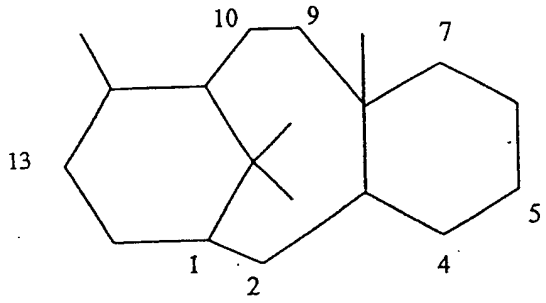


(C3)

其中 R_7 选自氢，烷基，苯基，烷氧基，氨基，苯氧基（取代或未取代）；

R_8选自氢，烷基，羟烷基，烷氧基烷基，氨烷基，苯基（取代或未取代），α或β-萘基；R_9选自氢，烷酰基，取代的烷酰基，和氨基烷酰基；其中取代基是指羟基，巯基，allalkoxyl，羧基，卤素，硫代烷氧基，N,N-二甲氨基，烷基氨基，二烷基氨基，硝基，和-OSO_3H，和/或可以是指含有这些取代基的基团；R_2选自氢或含氧基团，如氢，羟基，alkoyl，烷酰基氧基，氨基烷酰基氧基，和肽基烷酰基氧基，R_3选自氢或含氧基团，如氢，羟基，alkoyl，烷酰基氧基，氨基烷酰基氧基，和肽基烷酰基氧基，可以另外是含甲硅烷基基团或含硫基团；R_4选自酰基，烷基，烷酰基，氨基烷酰基，肽基烷酰基和芳酰基；R_5选自酰基，烷基，烷酰基，氨基烷酰基，肽基烷酰基和芳酰基；R_6选自氢或含氧基团，如氢，羟基 alkoyl，烷酰基氧基，氨基烷酰基氧基，和肽基烷酰基氧基。

在一方面，在本发明中作为细胞周期抑制剂有效的紫杉醇类似物和衍生物在 PCT 国际专利申请 WO 93/10076 中公开。如该出版物中公开，类似物或衍生物应当具有在 C_{13} 处与紫杉烷核连接的侧链，如以下结构所示（式 C4），以便对紫杉烷赋予抗肿瘤活性。



(C4)

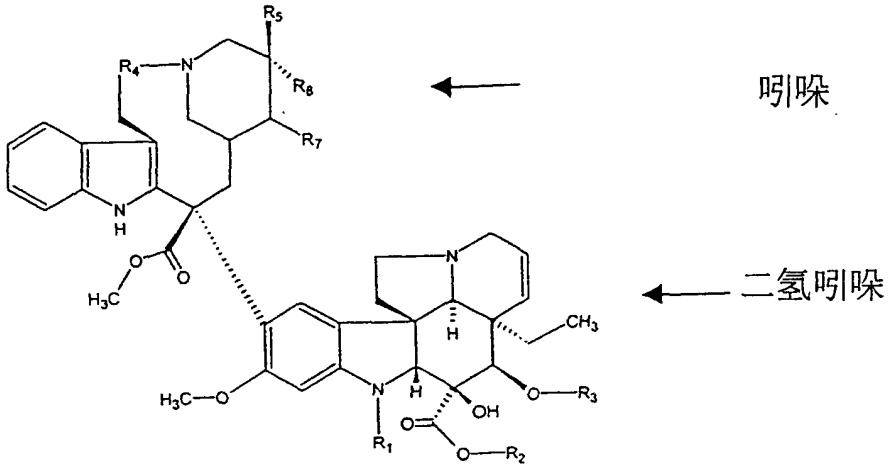
WO 93/10076 公开除了存在的甲基以外紫杉烷可以在任何位置取代。取代基可以包括例如氢，烷酰基氧基，链烯酰基氧基，芳酰基氧基。另外，桥氧基可以与标记 2，4，9，10 的碳连接。同样，氧杂环丁烷环可以连接到碳原子 4 和 5。另外，环氧乙烷可以连接到标记 4 的碳。

在一方面，在本发明中有效的基于紫杉烷的细胞周期抑制剂在美国专利 5,440, 056 中公开，其公开 9-脱氧紫杉烷类。这些是在以上所示的紫杉烷结构（式 C4）中标记 9 的碳处缺少氧基的化合物。紫杉烷环可以在标记 1，7 和 10 的碳处（独立地）被 H, OH, O-R, 或 O-CO-R 取代，其中 R

是烷基或氨烷基。另外，它可以在标记 2 和 4 的碳处（独立地）被 aryol，烷酰基，氨基烷酰基或烷基取代。式（C3）的侧链可以在 R_7 和 R_8 处（独立地）被苯环，取代的苯环，直链烷烃/烯烃，和含油 H，O 或 N 的基团取代。R_9 可以用 H 或取代的或未取代的烷酰基取代。

通常紫杉烷类，特别是紫杉醇，被认为通过作为抗微管剂和更具体地作为稳定剂起细胞周期抑制剂的作用。

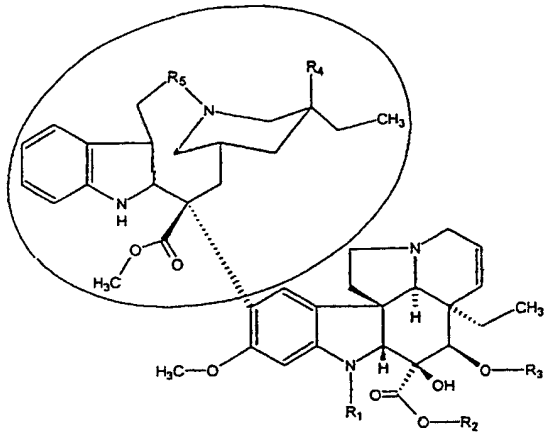
在另一方面，细胞周期抑制剂是长春花属生物碱。长春花属生物碱具有下列通用结构。它们是吲哚-二氢吲哚二聚体。



如美国专利 4,841,045 和 5,030,620 所公开，R_1 可以是甲酰基或甲基或备选地 H。R_1 还可以是烷基或醛取代的烷基（例如 CH_2CHO）。R_2 典型地是 CH_3 或 NH_2 基团。然而它可以备选地被低级烷基酯取代或与二氢吲哚核连接的酯可以被其中 R 是 NH_2 的 C(O)-R，氨基酸酯或肽酯取代。R_3 典型地是 $C(O)CH_3$，CH_3 或 H。备选地，通过双官能基团如顺丁烯二酰氨基酸可以连接蛋白质片段。R_3 还可以被取代形成可以被进一步取代的烷基酯。R_4 可以是-CH_2-或单键。R_5 和 R_6 可以是 H，OH 或低级烷基，典型地-CH_2CH_3。备选地 R_6 和 R_7 可以一起形成氧杂环丁烷环。R_7 备选地可以是 H。另外的取代基包括其中甲基被其它烷基取代和由此不饱和环可以通过加入侧基如烷基，烯基，炔基，卤素，酯基，酰胺基或氨基被衍生化的分子。

典型的长春花属生物碱是长春碱，长春新碱，长春新碱硫酸盐，长春

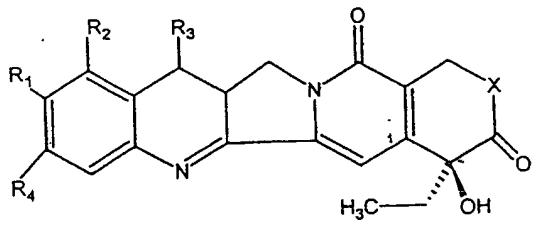
地辛和长春瑞滨，其具有下列结构：



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
长春碱:	CH_3	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
长春新碱:	CH_2O	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH2
长春地辛:	CH_3	NH_2	H	OH	CH_2
长春瑞滨:	CH_3	CH_3	CH_3	H	单键

类似物典型地要求侧基（阴影区域）以便具有活性。这些化合物被认为通过起抗微管剂，更具体地抑制聚合作用而作为细胞周期抑制剂。

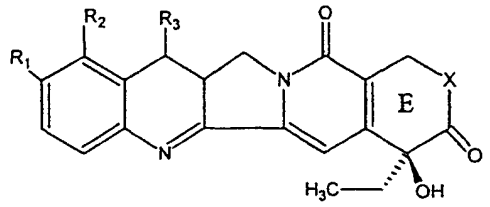
在另一方面，细胞周期抑制剂是喜树碱，或其类似物或衍生物。喜树碱类具有下列通式结构。



在该结构中，X 典型地为 O，但可以是其它基团，例如在 21-内酰胺衍生物的情形中为 NH。R_1 典型地为 H 或 OH，但可以是其它基团，例如末端羟基化的 C_{1-3} 烷烃。R_2 典型地是 H 或含氨基的基团如$(CH_3)_2NHCH_2$，但可以是其它基团，例如 NO_2，NH_2，卤素（如在例如美国专利 5,552,156 中公开）或含有这些基团的短链烷烃。R_3 典型地是 H 或短链烷基如 C_2H_5。

R_4典型地为H但可以是其它基团，例如与R_1的亚甲二氧基。

典型的喜树碱化合物包括托泊替康，依立替康(CPT-11)，9-氨基喜树碱，21-内酰胺-20(S)-喜树碱，10,11-亚甲二氧基喜树碱，SN-38,9-硝基喜树碱，10-羟基喜树碱。

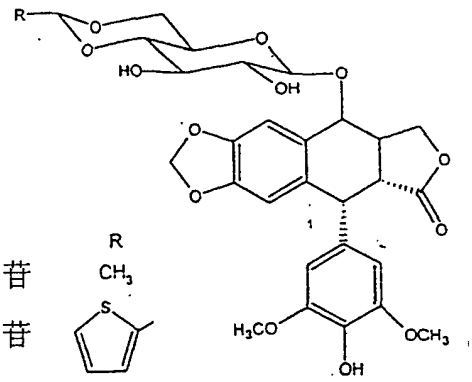


	R_1	R_2	R_3
喜树碱:	H	H	H
托泊替康:	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
SN-38:	OH	H	C_2H_5

X：对于大多数类似物为O，对于21-内酰胺为NH

喜树碱具有此处显示的五个环。为了最大活性和最小毒性标记E的环必须是完整的（内酯而不是羧酸酯形式）。这些化合物有效作为细胞周期抑制剂，其中它们起拓扑异构酶I抑制剂和/或DNA裂解剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是鬼臼毒素，或其衍生物或类似物。典型的该类型的化合物是依托泊苷或替尼泊苷，其具有下列结构：

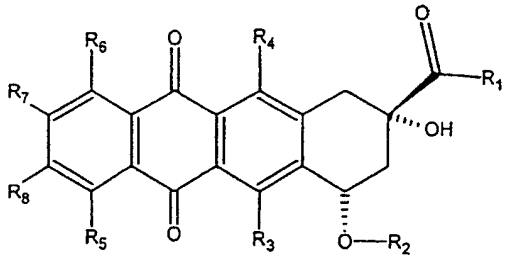


依托泊苷 R = CH_3

替尼泊苷 R =

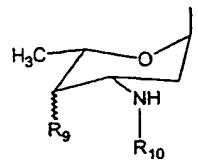
这些化合物被认为通过作为拓扑异构酶 II 抑制剂和/或通过 DNA 裂解剂起细胞周期抑制剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是蒽环霉素。蒽环霉素具有下列通用结构，其中 R 基团可以是多种有机基团：



按照美国专利 5,594,158，适当的 R 基团是：R_1 是 CH_3 或 CH_2OH；R_2 是 daunosamine 或 H；R_3 和 R_4 独立地是 OH, NO_2, NH_2, F, Cl, Br, I, CN, H 或衍生于这些的基团之一；R_{5-7} 都是 H 或 R_5 和 R_6 是 H 并且 R_7 和 R_8 是烷基或卤素，或相反：R_7 和 R_8 是 H 并且 R_5 和 R_6 是烷基或卤素。

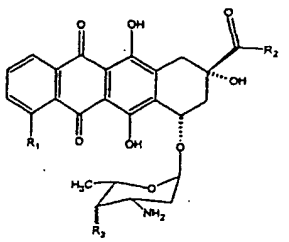
按照美国专利 5,843,903，R_2 可以是偶联肽。按照美国专利 4,215,062 和 4,296,105，R_5 可以是 OH 或醚连接的烷基。R_1 还可以通过除了 C(O)的基团如在它末端具有 C(O)连接部分的烷基或支链烷基，如 $-CH_2CH(CH_2-X)C(O)-R_1$ 与蒽环霉素环连接，其中 X 是 H 或烷基（参见例如美国专利 4,215,062）。R_2 可以备选地是通过官能团=N-NHC(O)-Y 连接的基团，其中 Y 是诸如苯基或取代的苯环的基团。备选地 R_3 可以具有下列结构：



其中 R_9 是环平面内或外的 OH，或是第二糖部分如 R_3。R_{10} 可以是 H 或与基团如芳基，含有至少一个环中的氮的饱和或部分饱和 5 或 6 元杂环形成仲胺（参见美国专利 5,843,903）。备选地，R_{10} 可以衍生于氨基酸，其具有结构 $-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12})$，其中 R_{11} 是 H，或与 R_{12} 形成 C_{3-4} 构成的亚烷基。R12 可以是 H，烷基，氨烷基，氨基，羟基，巯基，苯基，苄基

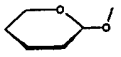
或甲硫基（参见美国专利 4,296,105）。

典型的蒽环霉素是多柔比星，柔红霉素，依达比星，表柔比星，吡柔比星，佐柔比星，和卡柔比星。适当的化合物具有下列结构：

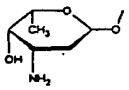


	R_1	R_2	R_3
多柔比星：	OCH_3	CH_2OH	OH 在环平面外
表柔比星：	OCH_3	CH_2OH	OH 在环平面内
(多柔比星的 4'差向异构体)			
柔红霉素：	OCH_3	CH_3	OH 在环平面外
依达比星：	H	CH_3	OH 在环平面外
吡柔比星	OCH_3	OH	A
佐柔比星	OCH_3	$=N\text{-}NHC(O)C_6H_5$	B
卡柔比星	OH	CH_3	B

A：

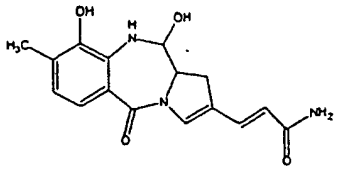


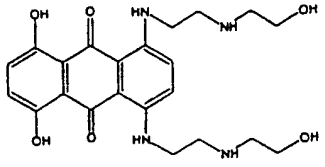
B：



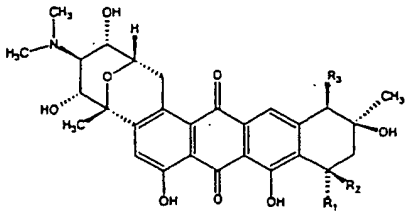
其它适当的蒽环霉素类是蒽环霉素，米托蒽醌，美诺立尔，诺加霉素，阿克拉霉素 A，橄榄霉素 A，色霉素 A_3，和普卡霉素，其具有下列结构：

蒽环霉素





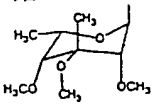
米托蒽醌

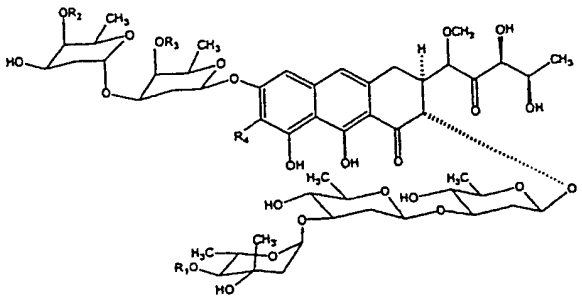


美诺立尔 R_1 H, R_2 OCH_3, R_3 H

诺加霉素 O-糖 H $COOCH_3$

糖：



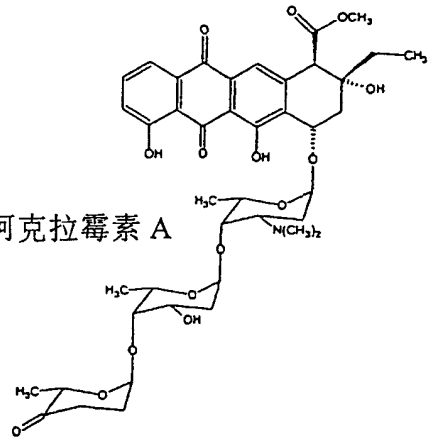


橄榄霉素 A

色霉素 A_3

普卡霉素

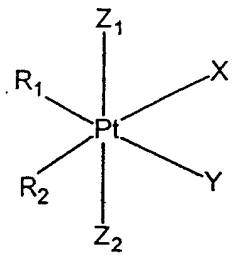
R_1	R_2	R_3	R_4
$COCH(CH_3)_2$	CH_3	$COCH_3$	H
$COCH_3$	CH_3	$COCH_3$	CH_3
H	H	H	CH_3



阿克拉霉素 A

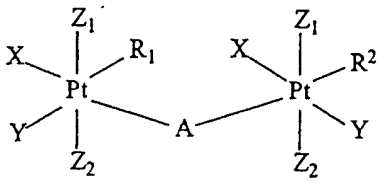
认为这些化合物通过作为拓扑异构酶抑制剂和/或通过 DNA 裂解剂起细胞周期抑制剂的作用。

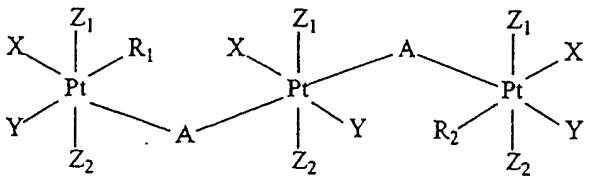
在另一方面，细胞周期抑制剂是铂化合物。通常，铂络合物可以是 Pt(II)或(IV)，并具有这种基本结构：

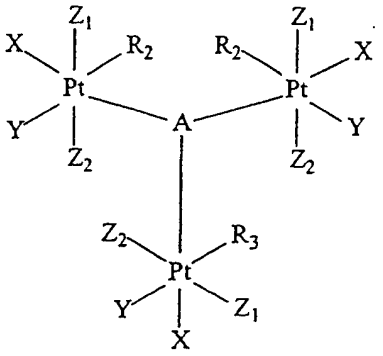


其中 X 和 Y 是阴离子离去基团，如硫酸根，磷酸根，羧酸根，和卤素；R_1 和 R_2 是烷基，胺，氨烷基，并且可以被进一步取代，是基本上惰性或桥连基。对于 Pt(II)络合物 Z_1 和 Z_2 不存在。对于 Pt(IV) Z_1 和 Z_2 可以是阴离子基团如卤素，羟基，羧酸根，酯，硫酸根或磷酸根。参见例如美国专利 4,588,831 和 4,250,189。

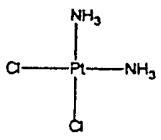
适当的铂络合物可以包含多个 Pt 原子。参见例如美国专利 5,409,915 和 5,380,897。例如该类型的二铂和三铂：



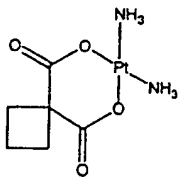




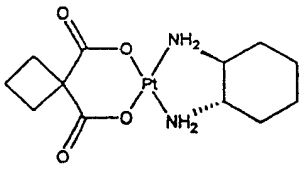
典型的铂化合物是顺铂，卡铂，奥沙利铂，和米铂，其具有下列结构：

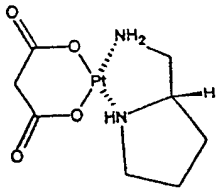


顺铂



卡铂





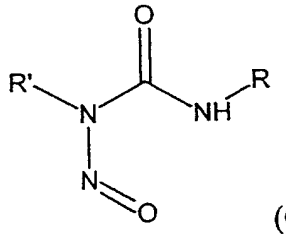
奥沙利铂 米铂

这些化合物被认为通过与 DNA 结合，例如作为 DNA 的烷化剂，起细胞周期抑制剂的作用。

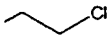
在另一方面，细胞周期抑制剂是亚硝基脲。

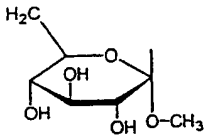
亚硝基脲具有下列通用结构（C_5），其中典型的 R 基团在下面显示。

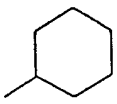
R 基团:



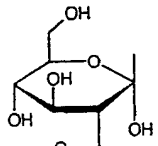
(C5)

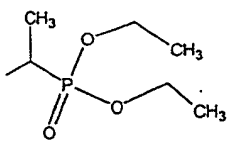


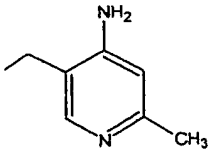


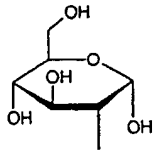


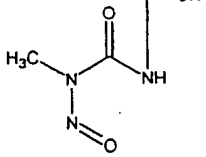
卡莫司汀 雷莫司汀 洛莫司汀











福莫司汀 尼莫司汀 氯脲菌素 链佐星

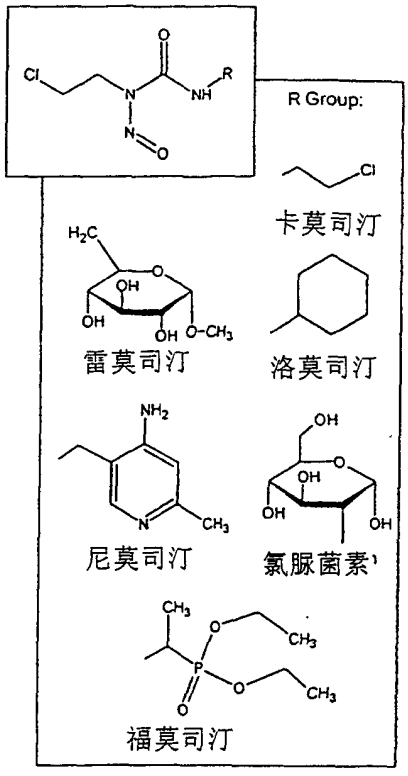
其它适当的 R 基团包括环烷烃，烷烃，卤素取代的基团，糖，芳基和杂芳基，膦酰基和磺酰基。

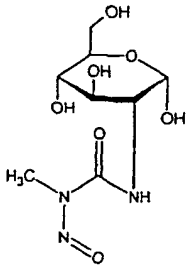
如美国专利 4,367,239 所公开，R 可以适当地是 CH_2-C(X)(Y)(Z)，其中 X 和 Y 可以是相同或不同的下列基团成员：苯基，环己基，或被卤素，低

级烷基（C_{1-4}），三氟甲基，氰基，苯基，环己基，低级烷氧基（C_{1-4}）取代的苯基或环己基。Z 具有下列结构：-亚烷基-N-R_1R_2，其中 R_1 和 R_2 可以是相同或不同的下列基团成员：低级烷基（C_{1-4}）和苄基，或者 R_1 和 R_2 可以一起形成饱和的 5 或 6 元杂环如吡咯烷，哌啶，吗啉，硫代吗啉，N-低级烷基哌嗪，其中杂环可以任选地用低级烷基取代。

如美国专利 6,096,923 所公开，式（C5）的 R 和 R'可以相同或不同，其中各自可以是含有 1-10 个碳原子的取代或未取代的烃。取代基可以包括烃基，卤素，酯，酰胺，羧酸，醚，硫醚和醇基团。如美国专利 4,472,379 所公开，式（C5）的 R 可以是酰胺键和吡喃糖结构（例如甲基 2'-[N-[N-(2-氯乙基)-N-亚硝基-氨基甲酰基]-甘氨酰基]氨基-2'-脱氧-α-D-吡喃葡糖苷）。如美国专利 4,150,146 所述，式（C5）的 R 可以是 2-6 个碳原子的烷基并且可以用酯，磺酰基，或羟基取代。它还可以用羧酸或 $CONH_2$ 基团取代。

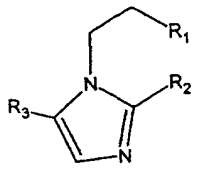
典型的亚硝基脲是 BCNU(卡莫司汀)，甲基-CCNU(司莫司汀)，CCNU(洛莫司汀)，雷莫司汀，尼莫司汀，氯脲菌素，福莫司汀，链佐星，和链佐星，其具有下列结构：





这些亚硝基脲化合物被认为通过与 DNA 结合，即通过用作 DNA 烷化剂起细胞周期抑制剂的作用。

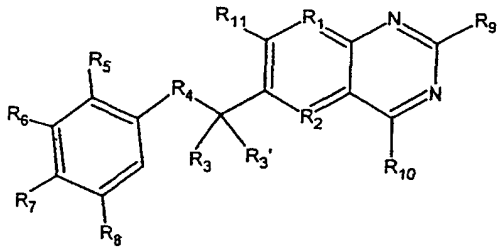
在另一方面，细胞周期抑制剂是硝咪唑，其中典型的硝咪唑是甲硝唑，苄硝唑，依他硝唑，和米索硝唑，其具有下列结构：



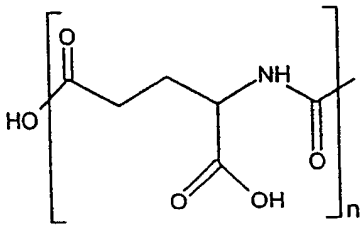
	R_1	R_2	R_3
甲硝唑	OH	CH_3	NO_2
苄硝唑	$C(O)NHCH_2$-苄基	NO_2	H
依他硝唑	$CONHCH_2CH_2OH$	NO_2	H

适当的硝咪唑化合物在例如美国专利 4,371,540 和 4,462,992 中公开。

在另一方面，细胞周期抑制剂是叶酸拮抗剂，如氨甲蝶呤或其衍生物或类似物，包括依达曲沙，三甲曲沙，雷替曲塞，吡曲克辛，二甲叶酸，拓优得，和蝶罗呤。氨甲蝶呤类似物具有下列通用结构：

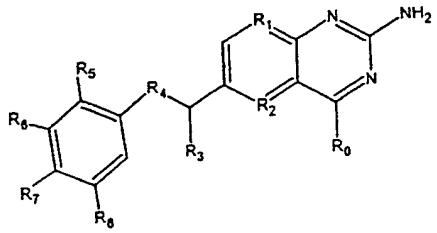


R 基团的身份可以选自有机基团，特别是在美国专利 5,166,149 和 5,382,582 中阐明的那些基团。例如，R_1 可以是 N，R_2 可以是 N 或 $C(CH_3)$，R_3 和 R_3'可以是 H 或烷基，例如 CH_3，R_4 可以是单键或 NR，其中 R 是 H 或烷基。$R_{5,6,8}$ 可以是 H，OCH_3，或备选地它们可以是卤素或羟基。R_7 是下列通用结构的侧链：

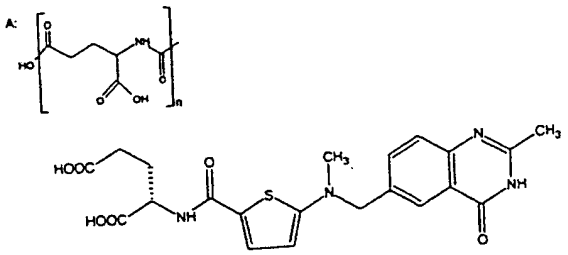


其中对于氨甲蝶呤 n=1，对于蝶罗呤 n=3。可以将侧链中的羧基酯化或成盐如 Zn^{2+}盐。R_9和 R_{10}可以是 NH_2或可以是烷基取代的。

典型的叶酸拮抗剂化合物具有下列结构：



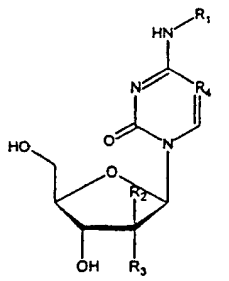
	R_9	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
氨甲蝶呤	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
依达曲沙	NH_2	N	N	H	$N(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
三甲曲沙	NH_2	N	C(CH_3)	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
蝶罗呤	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=3)	H
二甲叶酸	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
吡曲克辛	NH_2	N	C(CH_3) H	single bond	OCH_3	H	H	OCH_3	H

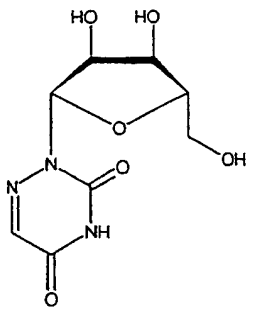


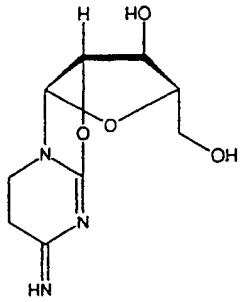
拓优得

这些化合物被认为通过用作叶酸的抗代谢物起细胞周期抑制剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是胞苷类似物，如阿糖胞苷或其衍生物或类似物，其包括依诺他滨，FMdC((E(2'-脱氧-2'-(氟亚甲基)胞苷)，吉西他滨，5-阿扎胞苷，安西他滨，和 6-氮尿苷。典型的化合物具有下列结构：



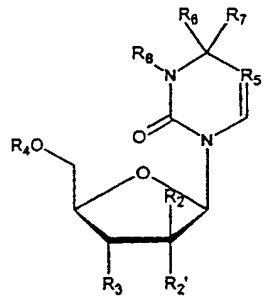




	R_1	R_2	R_3	R_4
阿糖胞苷	H	OH	H	CH
依诺他滨	$C(O)(CH_2)_{20}CH_3$	OH	H	CH
吉西他滨	H	F	F	CH
阿扎胞苷	H	H	OH	N
FMdC	H	CH_2F	H	CH

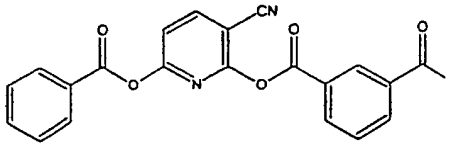
认为这些化合物作为嘧啶的抗代谢物起细胞周期抑制剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是嘧啶类似物。在一方面，嘧啶类似物具有下列通用结构：



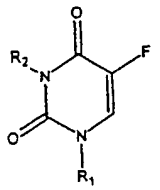
其中糖环的 2', 3'和 5'位（分别 R_2，R_3 和 R_4）可以是 H，羟基，磷酰基（参见例如美国专利 4,086,417）或酯（参见例如美国专利 3,894,000）。酯可以是烷基，环烷基，芳基或杂环基/芳基类型。2'碳可以在 R_2 或 R_2' 处被羟基化，另一个基团是 H。备选地，2'碳可以用卤素如氟或二氟胞苷如吉西他滨取代。备选地，糖可以为另一杂环基团如呋喃基或烷烃，烷基醚或连接烷烃如 $C(O)NH(CH_2)_5CH_3$ 的酰胺取代。2' 胺可以用与酰胺连接的脂族酰基（R_1）（参见例如美国专利 3,991,045）或尿烷（参见例如美国专利 3,894,000）键取代。它还可以进一步被取代形成季铵盐。嘧啶环中的 R_5 可以是 N 或 CR，其中 R 是 H，含卤素基团，或烷基（参见例如美国专

利 4,086,417）。R_6 和 R_7 可以一起形成桥氧基或 R_6=-NH-R_1 且 R_7 = H。R_8 是 H 或 R_7 和 R_8 一起可以形成双键或 R_8 可以是 X，其中 X 是：

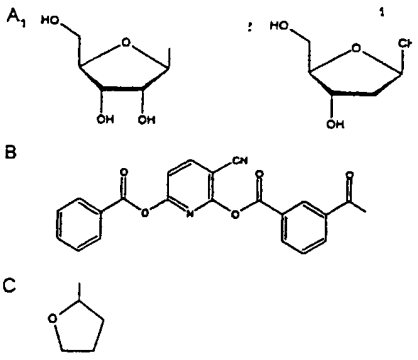


具体的嘧啶类似物在美国专利 3,894,000 中公开（参见例如 2'-O-棕榈酰基-ara-胞苷，3'-O-苯甲酰基-ara-胞苷，和多于 10 个的其它实例）；美国专利 3,991,045（参见例如 N4-酰基-1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶，和其中列出的多种酰基衍生物，如棕榈酰基衍生物）。

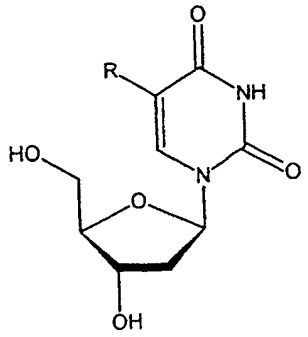
在另一方面，细胞周期抑制剂是氟-嘧啶类似物。如 5-氟尿嘧啶，或其类似物或衍生物，其包括卡莫氟，去氧氟尿苷，乙嘧替氟，替加氟，和氟尿苷。典型的化合物具有下列结构：



	R_1	R_2
5-氟尿嘧啶	H	H
卡莫氟	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
去氧氟尿苷	A_1	H
氟尿苷	A_2	B
乙嘧替氟	$CH_2OCH_2CH_3$	H
替加氟	C	



其它适当的氟嘧啶类似物包括 5-FudR（5-氟-脱氧尿苷），或其类似物或衍生物，其包括 5-碘脱氧尿苷（5-IudR），5-溴脱氧尿苷（5-BudR），三磷酸氟尿苷（5-FUTP），和一磷酸氟脱氧尿苷（5-dFUMP）。典型的化合物具有下列结构：



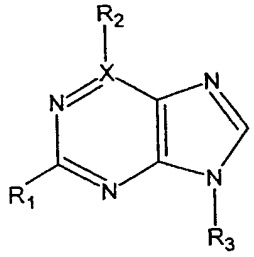
5-氟-2'-脱氧尿苷： R=F

5-溴-2'-脱氧尿苷： R=Br

5-碘-2'-脱氧尿苷： R=I

这些化合物被认为通过作为嘧啶的抗代谢物起细胞周期抑制剂的作用。

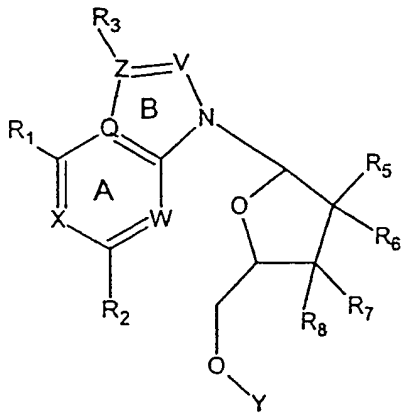
在另一方面，细胞周期抑制剂是嘌呤类似物。嘌呤类似物具有下列通用结构：



其中 X 典型地是碳；R_1 是 H，卤素，胺或取代的苯基；R_2 是 H，伯，仲或叔胺，含硫基团，典型地-SH，烷烃，或环烷烃，杂环或糖；R_3 是 H，糖（典型地呋喃糖或吡喃糖结构），取代的糖或环状或杂环烷烃或芳基。对于该类型的化合物参见例如美国专利 5,602,140。

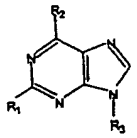
在喷司他丁的情形中，X-R2 是-$CH_2CH(OH)$-。在该情形中第二个碳原子被插入环中的 X 和相邻氮原子之间。X-N 双键变成单键。

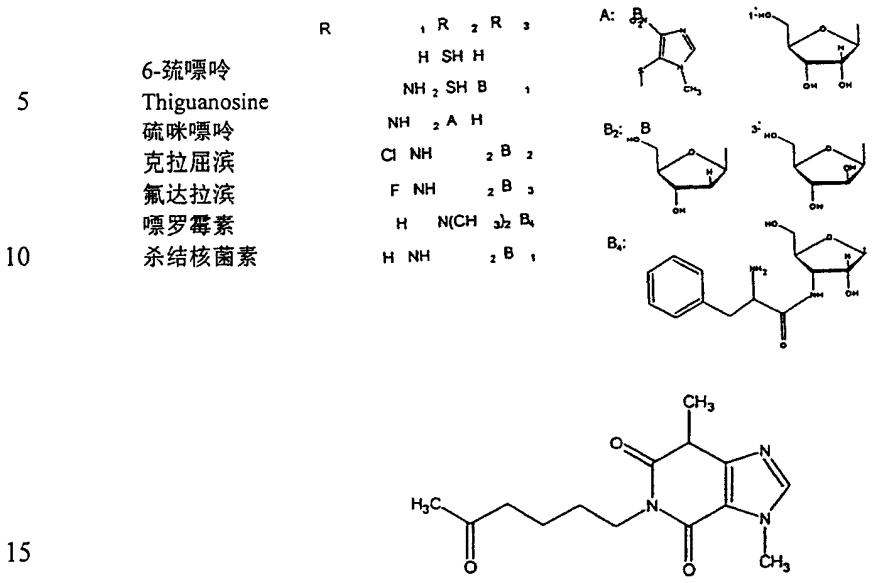
美国专利 5,446,139 描述该类型适当的嘌呤类似物，其在下列式子中显示：



其中在下列条件下 N 表示氮并且 V，W，X，Z 可以是碳或氮。环 A 在它的结构中可以含有 0-3 个氮原子。如果在环 A 中存在两个氮，一个必须在 W 位。如果仅存在一个，它必须不在 Q 位。V 和 Q 不可同时为氮。Z 和 Q 不可同时为氮。如果 Z 是氮，R_3 不存在。另外，R_{1-3} 独立地为 H，卤素，C_{1-7} 烷基，C_{1-7} 链烯基，羟基，巯基，C_{1-7} 烷硫基，C_{1-7} 烷氧基，C_{2-7} 链烯基氧基，芳基氧基，硝基，含有伯、仲或叔胺的基团之一。R_{5-8} 是 H 或多达两个位置可以独立地包含 OH，卤素，氰基，叠氮基，取代的氨基之一，R_5 和 R_7 可以一起形成双键。Y 是 H，C_{1-7} 烷基羰基，或一，二或三磷酸酯。

典型的适当的嘌呤类似物包括 6-巯嘌呤，Thiguanosine, 硫咪嘌呤，克拉屈滨，氟达拉滨，杀结核菌素，嘌罗霉素，己酮可可碱；其中这些化合物可以任选地被磷酸化。典型的化合物具有以下结构：



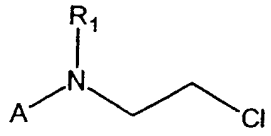


己酮可可碱

这些化合物认为通过作为嘌呤的抗代谢物起细胞周期抑制剂的作用。

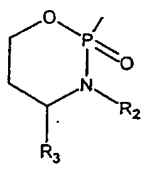
在另一方面，细胞周期抑制剂是氮芥。许多适当的氮芥是已知的并在本发明中适当地被用作细胞周期抑制剂。适当的氮芥也称为环磷酰胺。

优选的氮芥具有以下通用结构：

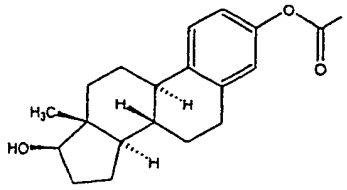


(i)

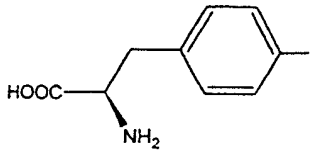
其中 A 是：



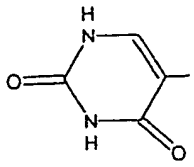
或-CH_3 或其它烷烃，或氯化的烷烃，典型地 $CH_2CH(CH_3)Cl$，或多环基团如 B，或取代的苯基如 C 或杂环基如 D。



(ii)

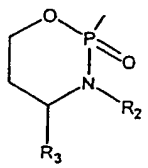


(iii)



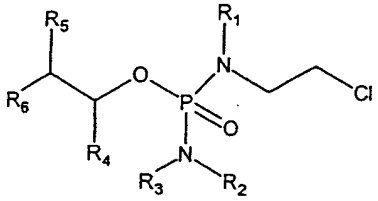
(iv)

适当的氮芥在美国专利 3,808,297 中公开，其中 A 是：



R_{1-2} 是 H 或 CH_2CH_2Cl；R_3 是 H 或含氧基团如氢过氧基；R_4 可以是烷基，芳基，杂环基。

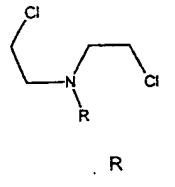
环部分无需完整。参见例如美国专利 5,472,956, 4,908,356, 4,841,085，其描述下列类型的结构：

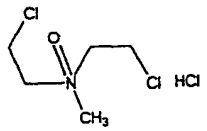


其中 R_1 是 H 或 CH_2CH_2C1，R_{2-6} 是各种取代基。

典型的氮芥包括甲基氯乙胺，及其类似物或衍生物，包括甲基氯乙胺氧化物盐酸盐，新氮芥，和甘露莫司汀（卤化糖）。典型的化合物具有下

列结构：

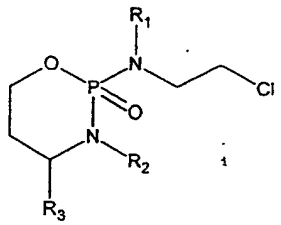




	R
甲基氯乙胺	CH_3
新氮芥	$CH_2CH(CH_3)Cl$

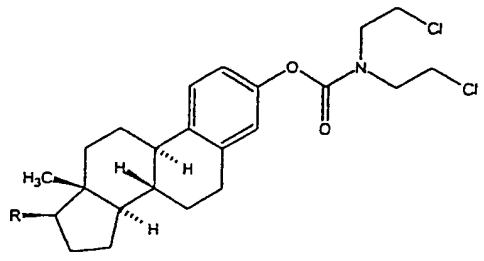
甲基氯乙胺氧化物

氮芥可以是环磷酰胺，异环磷酰胺，培磷酰胺，或 Torofosfamide，其中这些化合物具有下列结构：

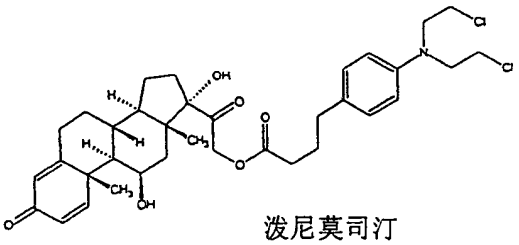


	R_1	R_2	R_3
环磷酰胺	H	CH_2CH_2Cl	H
异环磷酰胺	CH_2CH_2Cl	H	H
培磷酰胺	CH_2CH_2Cl	H	OOH
Torofosfamide	CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	H

氮芥可以是雌莫司汀，或其类似物或衍生物，包括苯芥胆甾醇，泼尼莫司汀，和雌莫司汀 PO_4。因此，本发明适当的氮芥类型的细胞周期抑制剂具有以下结构：

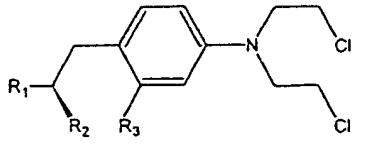


	R
雌莫司汀	OH
苯芥胆甾醇	$C(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$



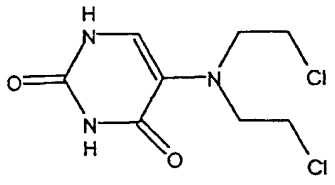
泼尼莫司汀

氮芥可以是苯丁酸氮芥，或其类似物或衍生物，包括美法仑和Chlormaphazine。因此本发明适当的氮芥类型的细胞周期抑制剂具有以下结构：



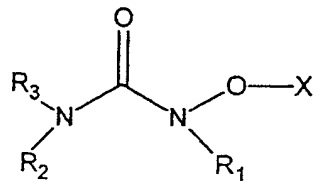
	R_1	R_2	R_3
苯丁酸氮芥	CH_2COOH	H	H
美法仑	COOH	NH_2	H
Chlormaphazine	H	一起形成苯环	

氮芥可以是尿嘧啶氮芥，其具有下列结构：

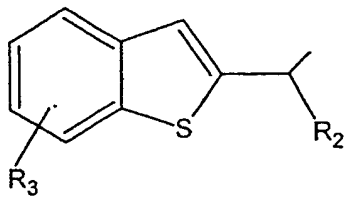


氮芥被认为通过作为 DNA 的烷化剂起细胞周期抑制剂的作用。氮芥已经在细胞增殖性疾病的治疗中显示有效，所述细胞增殖性疾病包括例如小细胞肺癌，乳腺癌，子宫颈癌，头颈癌，前列腺癌，成视网膜细胞瘤，和软组织肉瘤。

本发明的细胞周期抑制剂可以是羟基脲。羟基脲具有下列通用结构：



适当的羟脲在例如美国专利 6,080,874 中公开，其中 R_1 是：

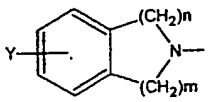


并且 R_2 是含有 1-4 个碳原子的烷基，R_3 是 H，酰基，甲基，乙基及其混合物之一，如甲基醚。

其它适当的羟脲在例如美国专利 5,665,768 中公开，其中 R_1 是环烯基，例如 N-[3-[5-(4-氟苯硫基)-呋喃基]-2-环戊-1-基]N-羟脲；R_2 是 H 或含有 1-4 个碳的烷基且 R_3 是 H；X 是 H 或阳离子。

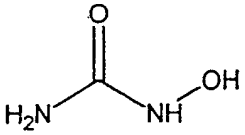
其它适当的羟脲在例如美国专利 4,299,778 中公开，其中 R_1 是用一个或多个氟原子取代的苯基；R_2 是环丙基；R_3 和 X 是 H。

其它适当的羟脲在例如美国专利 5,066,658 中公开，其中 R_2 和 R_3 和相邻的氮形成：



其中 m 为 1 或 2，n 是 0-2 且 Y 是烷基。

在一方面，羟脲具有下列结构：

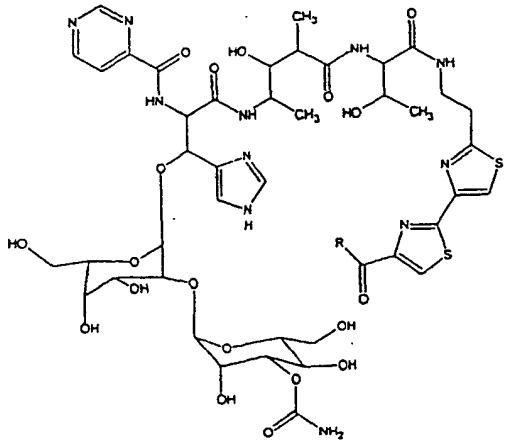


羟脲

羟脲被认为通过用来抑制 DNA 合成起细胞周期抑制剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是 Belomycin，如 Belomycin A_2，其具有

下列结构：



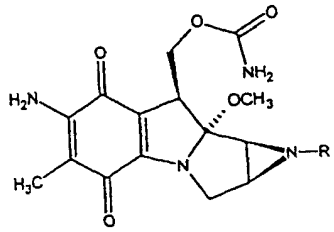
R =末端胺

Belomycin

Belomycin A_2： $R= (CH_3)_2S^+ (CH_2)_3NH^-$

Belomycin 被认为通过裂解 DNA 起细胞周期抑制剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是丝裂霉素，如丝裂霉素 C，或其类似物或衍生物，如甲基丝裂霉素。适当的化合物具有下列结构：

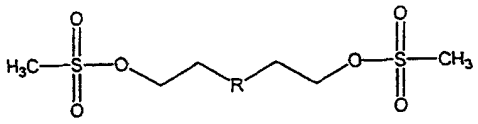


	R
丝裂霉素 C	H
甲基丝裂霉素	CH_3

（N-甲基丝裂霉素 C）

这些化合物被认为通过用作 DNA 烷化剂起细胞周期抑制剂的作用。

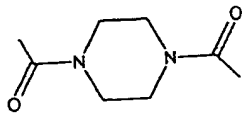
在另一方面，细胞周期抑制剂是烷基磺酸盐，如白消安，或其类似物或衍生物，如曲奥舒凡，英普咪定，哌泊舒凡，和哌泊溴烷。典型的化合物具有下列结构：

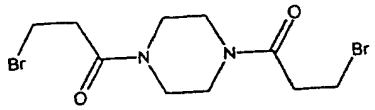


白消安 单键

英普咪定 $-CH_2-NH-CH_2-$

哌泊舒凡

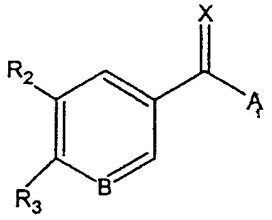




哌泊溴烷

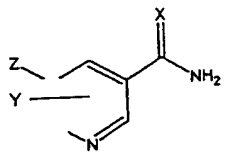
这些化合物被认为通过用作 DNA 烷化剂起细胞周期抑制剂的作用。

在另一方面，细胞周期抑制剂是苯甲酰胺。在还有另一方面，细胞周期抑制剂是烟酰胺。这些化合物具有下列基本结构：



其中 X 是 O 或 S；A 通常是 NH_2 或者它可以是 OH 或烷氧基；B 是 N 或 C-R_4，其中 R_4 是 H 或醚连接的羟基化的烷烃如 OCH_2CH_2OH，烷烃可以是直链或支链的并且可以含有一个或多个羟基。备选地，B 可以是 N-R_5，在该情形中涉及 B 的环中双键是单键。R_5 可以是 H，和烷基或芳基（参见例如美国专利 4,258,052）；R_2 是 H，OR_6, SR_6 或 NHR_6，其中 R_6 是烷基；R_3 是 H，低级烷基，醚连接的低级烷基如-O-Me 或-O-乙基（参见例如美国专利 5,215,738）。

适当的苯甲酰胺化合物具有以下结构：



苯甲酰胺

X=O 或 S

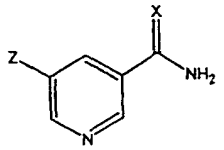
Y=H，OR，CH_3，乙酰氧基

Z=H，OR，SR，NHR

R=烷基

其中另外的化合物在美国专利5,215,738中公开(列举约32种化合物)。

适当的烟酰胺化合物具有下列结构：



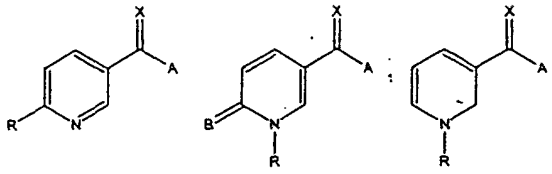
烟酰胺

X=O 或 S

Z=H，OR，SR，NHR

R=烷基

其中另外的化合物在美国专利 5,215,738（列举约 58 种化合物，例如 5-OH 烟酰胺，5-氨基烟酰胺，5-(2,3-二羟基丙氧基)烟酰胺），和具有下列结构的化合物：



烟酰胺

X=O 或 S （仅描述 O）

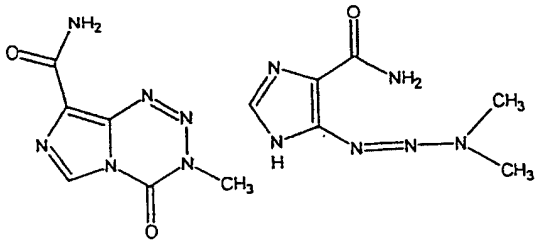
A=OH，NH_2，烷氧基

B=O

R=烷基或芳基

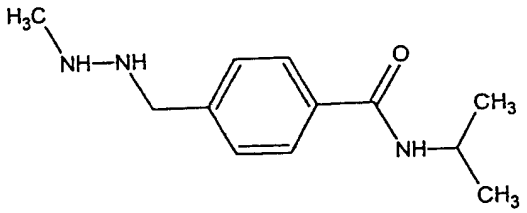
和美国专利 4,258,052（列举约 46 种化合物，例如 1-甲基-6-酮-1,6-二氢烟酸）中公开。

在一方面，细胞周期抑制剂是四嗪化合物，如替莫唑胺，或其类似物或衍生物，包括达卡巴嗪。适当的化合物具有下列结构：



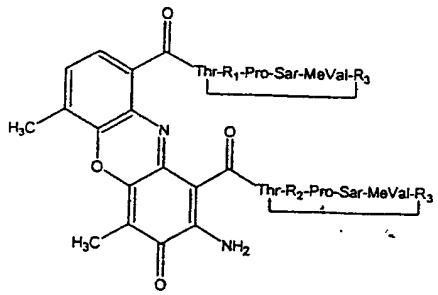
替莫唑胺　　达卡巴嗪

另一种适当的四嗪化合物是丙卡巴肼，包括 HCl 和 HBr 盐，其具有下列结构：



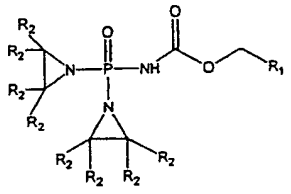
丙卡巴肼

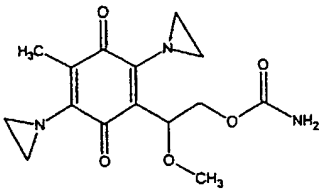
在另一方面，细胞周期抑制剂是放线菌素 D，或该家族的其它成员，包括放线菌素 D，放线菌素 C_1，放线菌素 C_2，放线菌素 C_3，和放线菌素 F_1。适当的化合物具有下列结构：



	R_1	R_2	R_3
放线菌素 D（C_1）	D-Val	D-Val	单键
放线菌素 C_2	D-Val	D-别异亮氨酸	O
放线菌素 C_3	D-别异亮氨酸	D-别异亮氨酸	O

在另一方面，细胞周期抑制剂是吖丙啶化合物，如苯佐替派，或其类似物或衍生物，包括美妥替哌，乌瑞替派，和卡波醌。适当的化合物具有下列结构：

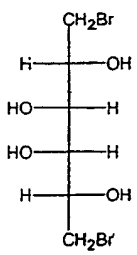


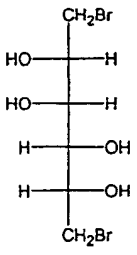


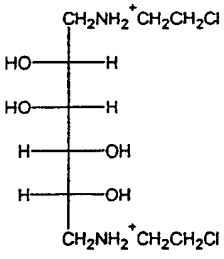
	R_1	R_2
苯佐替派	苯基	H
美妥替哌	CH_3	CH_3
乌瑞替派	CH_3	H

卡波醌

在另一方面，细胞周期抑制剂是卤代的糖，如二溴卫矛醇，或其类似物或衍生物，包括二溴甘露醇和甘露莫司汀。适当的化合物具有下列结构：

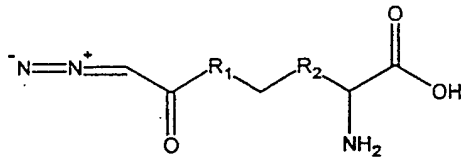






二溴卫矛醇　　二溴甘露醇　　甘露莫司汀

在另一方面，细胞周期抑制剂是重氮化合物，如偶氮丝氨酸，或其类似物或衍生物，包括 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸和 5-重氮尿嘧啶（也是嘧啶类似物）。适当的化合物具有下列结构：



R_1	R_2

偶氮丝氨酸	O	单键
6-重氮-5-氧代		
-L-正亮氨酸	单键	CH_2

按照本发明可以用作细胞周期抑制剂的其它化合物是帕折普汀；渥曼青霉素；甲氧氯普胺；RSU；Buthionine sulfoxime；Tumeric；姜黄色素；AG337，一种胸苷酸合成酶抑制剂；左旋咪唑；香菇多糖，一种多糖；雷佐生，一种 EDTA 类似物；吲哚美辛；氯丙嗪；α 和 β 干扰素；MnBOPP；钆替沙林；4-氨基-1,8-萘酰亚胺；CGP 的星孢素衍生物；和 SR-2508。

因此在一方面，细胞周期抑制剂是 DNA 烷化剂。在另一方面，细胞周期抑制剂是抗微管剂。在另一方面，细胞周期抑制剂是拓扑异构酶抑制剂。在另一方面，细胞周期抑制剂是 DNA 裂解剂。在另一方面，细胞周期抑制剂是抗代谢物。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制腺苷脱氨酶起作用（例如作为嘌呤类似物）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制嘌呤环合成和/或作为核苷酸互变抑制剂起作用（例如作为嘌呤类似物如巯嘌呤）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制二氢叶酸还原和/或作为一磷酸胸苷阻断物（block）起作用（例如氨甲蝶呤）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过导致 DNA 损伤起作用（例如博来霉素）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过作为 DNA 嵌入剂和/或 RNA 合成抑制起作用（例如多柔比星）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制嘧啶合成起作用（例如，N-膦酰基乙酰基-L-天冬氨酸酯）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制核糖核苷酸起作用（例如羟基脲）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制一磷酸胸苷起作用（例如 5-氟尿嘧啶）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制 DNA 合成起作用（例如阿糖胞苷）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过导致 DNA 加合物形成起作用（例如铂化合物）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制蛋白质合成起作用（例如 L-天冬酰胺酶）。在另一方面，细胞周期抑制剂通过抑制微管功能起作用（例如紫杉烷类）。在另一方面，细胞周期抑制剂作用在图 1 所示生物途径中的一个多个步骤。

在本发明中有效的另外的细胞周期抑制剂，以及它们作用机制的讨论，可以在 Hardman J. G., Limbird L. E. Molinoff R. B., Ruddon R W., Gilman A. G.编辑, Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The

Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition, McGraw-Hill Health Professions Division, New York, 1996, 第 1225-1287 页中发现。还参见美国专利 Nos. 3,387,001; 3,808,297; 3,894,000; 3,991,045; 4,012,390; 4,057,548; 4,086,417; 4,144,237; 4,150,146; 4,210,584; 4,215,062; 4,250,189; 4,258,052; 4,259,242; 4,296,105; 4,299,778; 4,367,239; 4,374,414; 4,375,432; 4,472,379; 4,588,831; 4,639,456; 4,767,855; 4,828,831; 4,841,045; 4,841,085; 4,908,356; 4,923,876; 5,030,620; 5,034,320; 5,047,528; 5,066,658; 5,166,149; 5,190,929; 5,215,738; 5,292,731; 5,380,897; 5,382,582; 5,409,915; 5,440,056; 5,446,139; 5,472,956; 5,527,905; 5,552,156; 5,594,158; 5,602,140; 5,665,768; 5,843,903; 6,080,874; 6,096,923;和 RE030561 (如上所述的所有这些全部在本发明中引用作为参考)。

许多多肽，蛋白质和肽，以及编码这些蛋白质的核酸也可以在治疗上用作细胞周期抑制剂。这通过用编码细胞周期抑制剂的适当载体或基因传递载体传递来完成 (Walther & Stein, Drugs *60* (2): 249-71, 2000 年 8 月; Kim 等, Archives of Pharmacal Res. *24*(1): 1-15, 2001 年 2 月; 和 Anwer 等, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems *17* (4): 377-424, 2000。编码调节细胞周期的蛋白质的基因包括 INK4 家族的基因 (US 5,889,169; US 6,033,847), ARF-p19 (US 5,723,313), $p21^{WAFI/CIPI}$ 和 $p27^{KIP1}$(WO 9513375; WO 9835022), $p27^{KIP1}$ (WO 9738091), $p57^{KIP2}$ (US 6,025,480), ATM/ATR (WO 99/04266), Gadd 45 (US 5,858,679), Myt1 (US 5,744,349), Weel (WO 9949061) smad 3 和 smad 4 (US 6,100,032), 14-3-3σ (WO 9931240), GSK3β (Stambolic, V.和 Woodgett, J. R., Biochem Journal *303*: 701-704, 1994), HDAC-1 (Furukawa, Y.等, Cytogenet. Cell Genet. *73*: 130-133, 1996; Taunton, J.等, Science *272*: 408-411, 1996), PTEN (WO 9902704), p53 (U. S. 5,532,220), $p33^{ING1}$ (US 5.986.078), 成视网膜细胞瘤(EPO 390530), 和 NF-1 (WO 9200387)。

可以使用广泛多样的基因传递载体来传递和表达在此描述的蛋白质，包括例如病毒载体如逆转录病毒载体（例如美国专利 5,591,624, 5,716,832, 5,817,491, 5,856,185, 5,888,502, 6,013,517,和 6,133,029；以及逆转录病毒载体的亚类如慢病毒属载体（例如 PCT 公开号 WO 00/66759, WO 00/00600,

WO 99/24465, WO 98/51810, WO 99/51754, WO 99/31251, WO 99/30742, 和 WO 99/15641)), 基于甲病毒属的载体系统（例如美国专利 5,789,245, 5,814,482, 5,843,723,和 6,015,686), 基于腺伴随病毒的系统（例如美国专利 6,221,646, 6,180,613, 6,165,781, 6,156,303, 6,153,436, 6,093,570, 6,040,183, 5,989,540, 5,856,152, 和 5,587,308）和基于腺病毒的系统（例如美国专利 Nos. 6,210,939, 6,210,922, 6,203,975, 6,194,191, 6,140,087, 6,113,913, 6,080,569, 6,063,622, 6,040,174, 6,033,908, 6,033,885, 6,020,191, 6,020,172, 5,994,128,和 5,994,106), 基于疱疹病毒或'扩增子'系统（例如美国专利 No. 5,928,913, 5,501,979, 5,830,727, 5,661,033, 4,996,152 和 5,965,441）和基于"裸 DNA"的系统（例如美国专利 Nos. 5,580,859 和 5,910,488）(如上所述的所有这些全部在本发明中引用作为参考)。

在本发明的一个方面，可以将核酶或反义序列（以及可以传递该序列的基因治疗载体）用作细胞周期抑制剂。这些抑制剂的一个代表性实例在 PCT 公开号 WO 00/32765 中公开(如上所述的所有这些全部在本发明中引用作为参考)。

抗增殖剂

内膜增生是由于细胞迁移至内膜内和增殖，接着胞外基质分泌而导致。在内膜中负责增生性反应的主要细胞类型是平滑肌细胞和成纤维细胞。小动脉和毛细管扩散到内膜斑块以提供营养和氧气，从而允许斑块生长。内膜斑块的生长最终导致疾病血管内腔阻塞，伴随远端组织的局部缺血。因此，在本发明的一方面，可以将抗增殖剂涂布在或另外从补片释放。

药剂的抗增殖活性可以通过体外定量细胞迁移和增殖来测定。抗增殖活性还可以在各种动物模型中在血管损伤后通过形态度量分析体内测定（Signore 等, 2001 J. Vasc. Interv. Radiol. 12: 79-88; Axel 等, 1997 Circulation 96: 636-645; Gregory 等, 1993 Transplantation 1409-1418; Burke 等, 1999 J. Cardiovasc. Pharm 33: 829-835; Poon 等, 1996 J. Clin. Invest. 2277-2283; Jones 等, 2001, J. Immunol. Methods, 254: 85-98; Gildea 等, 2000 Biotechniques 29: 81-86)。

III. 制备

在某些实施方案中，可以将化合物或组合物本身或在载体中涂布在补片上，所述载体可以是聚合的或非聚合的。聚合载体的代表性实例包括聚(乙烯-乙酸乙烯酯)，乳酸和乙醇酸的共聚物，聚（己内酯），聚（乳酸），聚（乳酸）和聚（己内酯）的共聚物，明胶，透明质酸，胶原基质，纤维素和白蛋白。其它适当载体的代表性实例包括但不限于乙醇；乙醇和二元醇（例如乙二醇或丙二醇）的混合物；乙醇和肉豆蔻酸异丙酯，或乙醇，肉豆蔻酸异丙酯和水（例如 55: 5: 40）的混合物；乙醇和 eineol 或 D-1,8-萜二烯的混合物（含或不含水）；二元醇（例如乙二醇或丙二醇）和二元醇如丙二醇和水，磷脂酰甘油，二油酰基磷脂酰甘油，Transcutol®，或萜品油烯的混合物；肉豆蔻酸异丙酯和 1-己基-2-吡咯烷酮，N-十二烷基-2-哌啶酮（piperidinone）或 1-己基-2-吡咯烷酮的混合物。其它代表性的聚合物制剂实例在美国专利 5,716,981 和 PCT 专利申请号 PCT/CA00/01333 中描述，两者全部在本发明中引用作为参考。

与聚合物和它们的制备有关的专利的另外实例包括 PCT 公开号 98/12243, 98/19713, 98/41154, 99/07417, 00/33764, 00/21842, 00/09190, 00/09088, 00/09087, 2001/17575 和 2001/15526 (以及它们对应的美国申请), 和美国专利 4,500,676, 4,582,865, 4,629,623, 4,636,524, 4,713,448, 4,795,741, 4,913,743, 5,069,899, 5,099,013, 5,128,326, 5,143,724, 5,153,174, 5,246,698, 5,266,563, 5,399,351, 5,525,348, 5,800,412, 5,837,226, 5,942,555, 5,997,517, 6,007,833, 6,071,447, 6,090,995, 6,106,473, 6,110,483, 6,121,027, 6,156,345, 和 6,214,901, 其如上所述它们全部在本发明中引用作为参考。

可以以多种方法用本发明的组合物涂布补片，所述方法包括例如：（a）通过直接添加制剂于补片（例如通过用聚合物/药物膜喷雾斯滕特模，或通过将斯滕特模浸渍在聚合物/药物溶液），（b）通过用物质如水凝胶涂布补片，水凝胶再吸收组合物，（c）通过编织涂布的线（或聚合物本身形成线）成补片结构，（d）通过将补片插入由制剂组成或涂布制剂的套管或筛目，或（e）用组合物构建补片本身。

在本发明优选实施方案中，组合物在贮藏期间和移植时应当坚固地附着于补片上，并且当将它缝合到血管时不应从补片移去。组合物还优选在

贮藏期间，移植前，或当在移植在体内后升温至体温时不应降解。另外，优选它光滑地和均匀地涂布补片，药剂分布均匀同时不改变补片的形状。在本发明某些优选实施方案中，制剂应当仅涂布在补片的部分上，留下补片剩余部分不涂布，例如：（a）仅涂布补片的内腔侧，（b）仅涂布补片的边缘，（c）仅涂布补片的一端，（d）在补片周围留下一条带不涂布，（e）用一种药剂涂布补片一部分，补片剩余部分用另一种药剂涂布。

在本发明一个优选实施方案中，组合物应当提供在移植后因子可预测的，长期释放到周围组织中达 1-12 个月。在本发明的另一个实施方案中，组合物应当提供在移植后因子可预测的，缓慢释放至周围组织中达 1-10 年。在本发明的另一个实施方案中，组合物应当提供在移植后因子可预测的，长期释放到周围组织中达 1-4 周。在本发明的另一个实施方案中，组合物应当提供在移植后因子可预测的，快速释放到周围组织中达 1-7 天。在本发明的另一个实施方案中，.组合物应当提供在移植后因子可预测的，快速释放到周围组织中达 1-24 小时。在本发明的另一个实施方案中，组合物不释放到周围组织中。它存在补片上形成化学屏障，防止细胞附着在补片上，细胞迁移到补片上或细胞在补片上增殖。在本发明的某些实施方案中，可以结合组合物以便取得理想效果（例如可以结合几种制剂以便实现给定因子的快速和缓慢或长期释放）。

可以配制本发明的组合物以包含多于一种药剂，包含多种另外的化合物以具有某些物理性质（例如弹性，特定的熔点，或特定的释放速率）。

除了上述性质，组合物应当不导致血流的显著湍流（不多于如果它未被涂布补片本身所期望导致的）。

可以将这里提供的组合物和药物组合物和包装材料一起放置在容器中，所述包装材料提供关于该物质使用的使用说明。通常，该使用说明将包括明确的表达，描述试剂浓度以及在某些实施方案中，赋形剂成分的相对量。

IV. 应用

初级闭合和补片血管成形术是外科医生在血管操作以后使用的两种动脉切开术的闭合技术。在初级闭合中，将动脉伤口的边缘直接彼此缝合，

而在补片血管成形术过程中在两边缘之间缝合另外一块材料。在具有高比率的修复血管手术后收缩的操作后（例如小颈动脉的动脉内膜切除术）优选补片血管成形术。加入的一片材料保持血管的原始直径并诱导有利的局部血液动力学，否则可能导致复发的狭窄。(Clagett 等， 1986 J Vasc Surg. 3: 10-23; Deriu 等, 1984 Stroke, 15: 972-979; Archie 2001 J Vasc Surg. 33: 495-503; Ouriel 1987 J Vasc Surg. 5: 702-706; AbuRahma 等, 1998 J Vasc Surg 27: 222-234; Riles 等, 1990 Surgery 107: 10-12;)。

补片血管成形术目前主要在两种血管操作中进行，颈动脉内膜切除术和股深动脉成形术。然而，血管补片还用于其它血管操作，例如修复医原性的或外伤性的动脉损伤或修复囊状动脉瘤切除后的动脉壁。本发明可以应用于任何血管补片操作。

可以用自体组织（典型地患者的隐静脉）或合成材料（膨胀的聚四氟乙烯或涤纶）进行补片血管成形术。静脉补片具有缺点如动脉瘤退化和破裂(Archie 等, Surgery 1990, 107: 389-396)。它们要求另外的切割以收获与发病相关的静脉。静脉收获还增加手术时间。患者的静脉可能不适于补片。最重要地，如果患者要求在以后的时间动脉重建，将不能获得用于冠状动脉分流移植的补片。因为这些原因，合成的补片的使用已经变得愈加流行。

补片血管成形术在许多情形下改善临床结果，但它不提供针对复发性颈动脉狭窄的绝对保护(Awad 等, 1989 Stroke 20: 417-422; Eikelboom 等, 1988 J Vasc Surg 7: 240-247; AbuRahma 等, 1998 J Vasc Surg 27: 222-234; AbuRahma 等, 1998 J Vasc Surg 27: 222-234; Clagett 等, 1986 J Vasc Surg 3: 10-23)。移植在血管系统中的合成材料诱导形成血栓的，炎性的和过度增殖性反应。移植后紧接着，血小板结合到假体的腔表面，引发凝固级联并诱导血栓形成。血栓可能生产足够大而导致远端局部缺血。部分血栓还可能变得移动并导致远端小动脉和毛细管的栓塞。在颈动脉补片的情形中，血栓闭塞导致中风。

在操作后的数日，炎性细胞如巨噬细胞，淋巴细胞和嗜中性白细胞粘着在假体腔上，并且还迁移到假体周围空间中。这些细胞释放细胞因子，其促进平滑肌细胞从邻近的血管迁移至补片的腔表面上。细胞进一步在补片上增殖和分泌细胞外基质。取决于补片材料的孔隙率，细胞还可能通过

补片的孔从周围组织迁移至腔内。在两种情形中，增生导致在几周内补片的腔表面和邻近的血管上的斑块形成。这减少了在处理的血管中的腔面积，因此阻碍血液流向远端组织。本发明涉及用防止炎症反应，血栓形成和内膜增生的药剂涂布合成补片，以便抑制处理的血管的再狭窄。

A. 颈动脉内膜切除术

沿着胸锁乳突肌的前缘切 10-cm 长的皮肤切口。在肌肉收缩后，解剖远端颈总动脉，颈动脉杈，和颈内动脉和颈外动脉的近端部分。将三个血管夹紧。在颈总动脉中进行动脉切开术，侧面向前延伸通过斑块进入颈内动脉超过斑块的远端延伸。在总动脉中横切斑块的内膜中间层并将斑块切离外膜。修剪和斜削涂布的补片至适当大小（典型地 7 cm 长 4 mm 尖端和 7 mm 球管）。将涂布的补片沿着放置在动脉切开术的边缘以重建血管的原形和替代切除动脉内膜的动脉壁的重要部分。以连续的 7-0 聚乙烯缝合线将涂布的补片缝合到动脉切开术的边缘。通过松开所有的钳恢复血流并闭合皮肤伤口。

B. 股深动脉成形术

通过垂直的腹股沟切开分开股总动脉和股深动脉（PFA）。一旦控制闭塞疾病的末端的远端分支，夹紧股总动脉，股表动脉和 PFA 分支。进行动脉切开术，在股总动脉开始，向 PFA 下面延伸直至斑块结束。根据需要进行涉及的股总动脉和 PFA 的动脉内膜切除术。将涂布的补片修剪至在 PFA 中获得光滑斜度的大小以在修复的血管中重建最佳流动特性。以连续的 7-0 聚乙烯缝合线将涂布的补片缝合到动脉切开术的边缘。通过松开所有的钳恢复血流并闭合皮肤伤口。

对于本领域技术人员应当明显的是上述组合物可以在不背离本发明的精神和范围的情形下用于在以下提供的实施例中产生变化。

实施例

实施例 1

涂布的补片的制备

A. 用于喷雾补片的方法

下面描述使用椭圆形的 2 cm x 0.5 cm 合成补片的典型方法。对于更大的补片，使用更大体积的聚合物/药物溶液。

简短地，将足量的聚合物直接称量到 20 mL 玻璃闪烁管中，加入足够的 DCM 以便获得 2% w/v 溶液。然后将小瓶盖上和用手混合以便溶解聚合物。然后用连接高于通风橱平台 6-12 英寸的固定装置的微型钳将补片保持在垂直方向，以使能够水平喷雾。使用自动吸管，将适当体积（最少 5 ml）的 2%聚合物溶液转移至分开的 20 ml 玻璃闪烁管中。然后加入适当量的紫杉醇至溶液中并通过手振荡溶解。

为了准备喷雾，去除该小瓶的盖子并将 TLC 喷雾器的圆筒浸入聚合物溶液。注意喷雾器的储蓄器无需在本方法中使用：20 ml 的玻璃闪烁管作为储蓄器。将氮气瓶连接到喷雾器的进气口。逐渐增加压力直至雾化和喷雾开始。记录压力并在整个方法中使用该压力。为了喷雾补片使用 5 秒的振动喷雾，喷雾之间 15 秒的干燥时间。在 5 此喷雾后，旋转补片 180℃并喷雾补片的另一侧。在干燥期间，手指夹紧气管以避免喷雾损耗。持续喷雾直至适当量的聚合物沉积在补片上。该数量可以基于体内特定的修补应用。为了测定该数量，在已经完成喷雾并且补片已经干燥以后称量补片。从成品重量中减去补片的起始重量。这得到涂布在补片上的聚合物（加上紫杉醇）的量。将涂布的补片贮藏在密封容器中。

B. 用于浸渍补片的方法

下面描述使用 2 cm x 0.5 cm 椭圆形的合成补片的典型方法。对于更大的补片，使用更大体积的聚合物/药物溶液。

将 2 g 聚合物称入 20 mL 玻璃闪烁管中并加入 20 mL DCM。盖上小瓶并放置其 2 小时以溶解（频繁用手振荡小瓶以帮助溶解过程）。将已知量的紫杉醇直接称入 8 mL 玻璃小瓶中并加入 4 mL 聚合物溶液。使用玻璃巴斯德移液管，通过轻轻抽吸聚合物溶液溶解紫杉醇。一旦紫杉醇溶解，将玻璃小瓶保持在几乎垂直的位置（粘性聚合物溶液将不流出）。使用镊子，将补片插入小瓶一直到底部。通过使口的角度低于水平线和然后恢复小瓶

至稍高于水平线的角度使聚合物溶液几乎流至小瓶口。缓慢移开补片（约30秒）。将补片固定在垂直位置干燥。

实施例2

体外药物释放速率

将小块（0.5x 0.5cm）涂布紫杉醇的补片（n=4）放置在14 mL玻璃管中，接着加入10 mL含有0.4 g/L白蛋白的磷酸盐缓冲盐水(PBS, pH=7.4)。在8 rpm轻轻旋转混合下在37℃下温育管子。在规则的时间间隔，取出10 mL上清液用于紫杉醇分析并用新鲜PBS/白蛋白缓冲液替代。将1 mL二氯甲烷加入取出的上清液并盖上管子和用手振荡1分钟，以使所有释放的紫杉醇分配到分开的二氯甲烷相中。然后在500xg下将管子离心1分钟，取出10 mL上层水相并丢弃，在氮下在50℃下蒸发二氯甲烷相20分钟。将1 mL 60%乙腈水溶液（v/v）加入每管以溶解干燥的内含物。然后通过HPLC，使用Waters C18 Novapak柱，以由58%乙腈/5%甲醇/37%水组成的流动相以1 mL/分钟的流速在232 nm下检测分析这些溶液的紫杉醇。相对于其它方法如放射性标记测定选择HPLC方法用于释放药物的定量，因为色谱方法确保仅测量完整（未降解）形式的紫杉醇分子。在0-50 μg/mL的范围内获得溶解在60%乙腈:40%水中的紫杉醇的标准曲线，并用于直接定量释放紫杉醇的量。

实施例3

体内补片功效

将全身麻醉引入家猪。剃刮颈部区域并用洗涤液将皮肤消毒。在无菌条件下在颈的一侧切一垂直切口，暴露颈总动脉。将两个血管钳放置在血管上以暂时中止血流并在钳之间进行动脉切开术。用合成补片闭合动脉切开术。将动物随机分成4组，每组5头接受合成补片的猪，所述补片涂布（1）仅载体聚合物，（2）装载1%紫杉醇的载体聚合物，（3）装载5%紫杉醇的载体聚合物或（4）装载10%紫杉醇的载体聚合物。松开钳并闭合皮肤。

以相同方法制备对侧的颈动脉并将对照未涂布的补片用于修复动脉切

开术。让动物恢复。

在 1 个月时杀死动物并用盐水接着 10%磷酸盐缓冲的甲醛在 100 mm Hg 压力下灌注 30 分钟。摘除颈动脉并保持在相同的固定液中过夜。然后制备组织学标本。切割横截面并用染色 H&E 和 Movat's 染料染色。记录补片周围的组织的组织病理学。进行形态度量分析以测量补片的腔表面上和相邻血管中的增生。

从上述应当理解尽管为了举例说明已经描述本发明的具体实施方案，可以不背离本发明精神和范围进行各种修改。因此，除了被后附的权利要求所限制以外本发明不被限制。

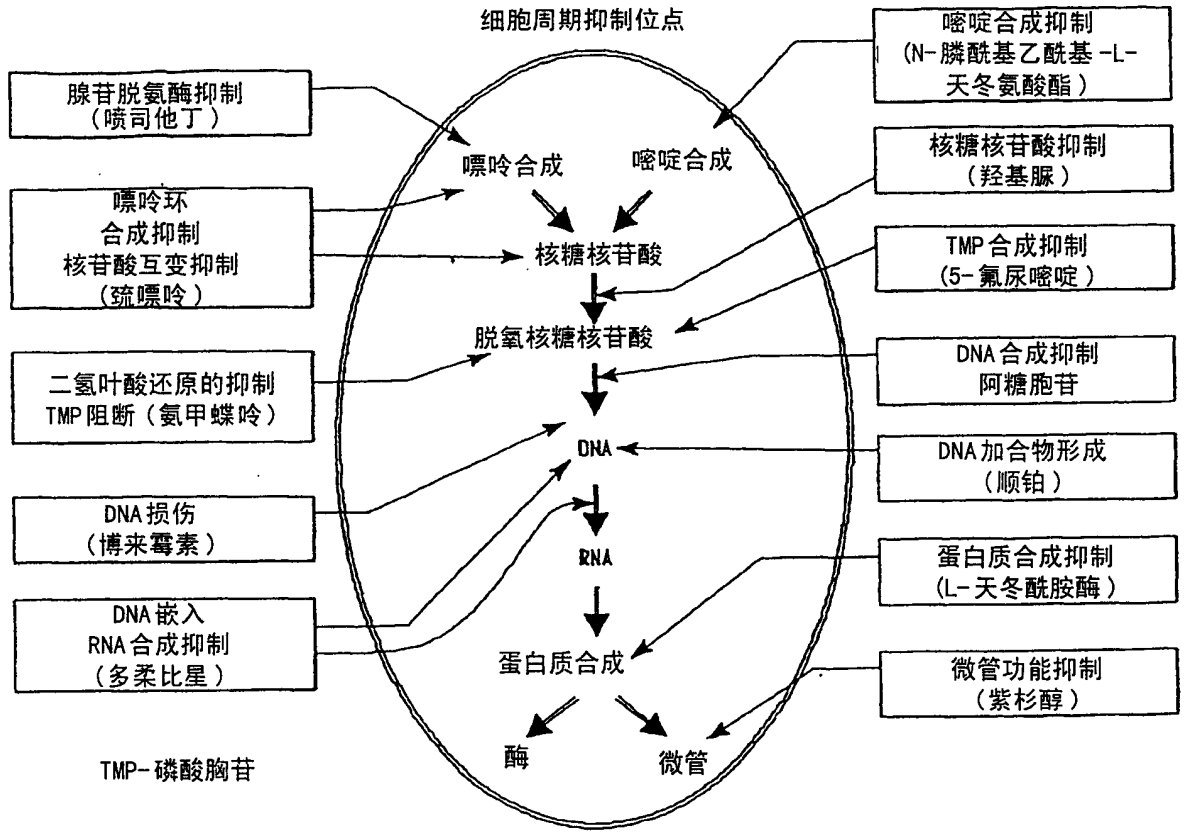

细胞周期抑制位点
腺苷脱氨酶抑制
（喷司他丁）
嘌呤环
合成抑制
核苷酸互变抑制
（巯嘌呤）
二氢叶酸还原的抑制
TMP阻断（氨甲蝶呤）
DNA损伤
（博来霉素）
DNA嵌入
RNA合成抑制
（多柔比星）
TMP-磷酸胸苷
嘌呤合成
嘧啶合成
核糖核苷酸
脱氧核糖核苷酸
DNA
RNA
蛋白质合成
酶
微管
嘧啶合成抑制
(N-膦酰基乙酰基-L-
天冬氨酸酯）
核糖核苷酸抑制
（羟基脲）
TMP合成抑制
(5-氟尿嘧啶）
DNA合成抑制
阿糖胞苷
DNA加合物形成
（顺铂）
蛋白质合成抑制
(L-天冬酰胺酶）
微管功能抑制
（紫杉醇）

图 1