



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105745207 A

(43)申请公布日 2016.07.06

(21)申请号 201480063176.X

(22)申请日 2014.10.02

(30)优先权数据

61/886,623 2013.10.03 US

62/054,879 2014.09.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/058926 2014.10.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/051193 EN 2015.04.09

(71)申请人 千年药物公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 F·邹仁 C·帕特尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

C07D 413/00(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/565(2006.01)

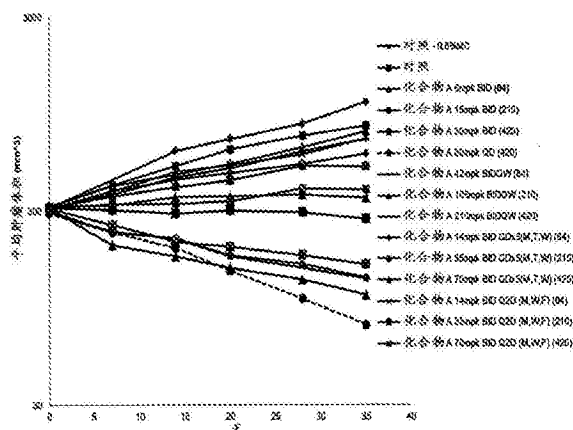
权利要求书5页 说明书57页 附图5页

(54)发明名称

使用PI3K α 抑制剂的增强的治疗方案

(57)摘要

本发明提供了包含磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的抑制剂的方法和药物组合物。在一些方面,本发明提供了导致提高的治疗效力和更好的耐受性的治疗方案。在其他方面,本发明提供了包含磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合的治疗方法和治疗方案。



1. 一种用于治疗由PI3-激酶 α (PI3K α)介导的疾患的药物方案,所述方案包括间歇地施用PI3K α 抑制剂至需要其的人受试者持续至少一周,其中所述PI3K α 抑制剂是(6-(2-氨基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮,并且所述方案允许比约600mg的所述PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量(MTD)。

2. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许比1050mg的所述PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量(MTD)。

3. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约600mg至约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

4. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约900mg至约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

5. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约1200mg至约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

6. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约1200mg至约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

7. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约1800mg至约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

8. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

9. 根据权利要求1所述的药物方案,其中所述方案允许约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

10. 一种用于治疗疾患的药物方案,所述方案包括间歇地施用包含PI3-激酶 α (PI3K α)抑制剂的药物组合物至需要其的人受试者持续至少一周,其中所述PI3K α 抑制剂是(6-(2-氨基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮,并且当根据所述方案施用的每周总剂量与300mg的所述每日施用相当或比300mg的所述每日施用更低时,所述间歇方案得到与通过每日一次施用所述药物组合物得到的曲线下面积(AUC)至少相当的曲线下面积。

11. 根据权利要求10所述的药物方案,其中当根据所述方案施用的每周总剂量与200mg的所述每日施用相当或比200mg的所述每日施用更低时,所述间歇方案得到与通过每日一次施用所述药物组合物得到的曲线下面积(AUC)至少相当的曲线下面积。

12. 根据权利要求11所述的药物方案,其中当根据所述方案施用的每周总剂量与150mg的所述每日施用相当或比150mg的所述每日施用更低时,所述间歇方案得到与通过每日一次施用所述药物组合物得到的曲线下面积(AUC)至少相当的曲线下面积。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述间歇方案包括至少一个循环,在所述循环中,施用PI3K α 抑制剂至少一天,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少一天的间歇。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少1、2、3、4、5或6天的间歇。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中每周三天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中在一周期间的连续天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者,然后进行间歇。

17. 根据权利要求16所述的药物方案,其中所述方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中在一周期间隔天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者,然后进行间歇。

19. 根据权利要求18所述的药物方案,其中所述方案包括在7天循环内隔天至少3次施用所述PI3K α 抑制剂。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中在施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者的每一天中,每天一次(QD)施用所述PI3K α 抑制剂。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中在施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者的每一天中,每天两次(BID)施用所述PI3K α 抑制剂。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述方案在所述受试者中在给药日内实现了大于45 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述方案在所述受试者中在给药日内实现了大于48.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述方案在所述受试者中在给药日内实现了大于50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述方案在所述受试者中在给药周内实现了大于100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

26. 根据权利要求22所述的药物方案,其中所述方案在所述受试者中在一周内实现了大于150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

27. 根据权利要求23所述的药物方案,其中所述方案在所述受试者中在一周内实现了大于200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述方案不导致所述人受试者中显著的肝酶提高,并且其中肝酶水平通过测量血清丙氨酸转氨酶(ALT)或血清天冬氨酸转氨酶(AST)的水平确定。

29. 根据权利要求28所述的药物方案,其中在一周后,所述肝酶水平不提高至高于正常上限(ULN)的2.5倍。

30. 根据权利要求28所述的药物方案,其中在一周后,所述肝酶水平不提高至高于正常上限(ULN)的5.0倍。

31. 根据权利要求1或10所述的药物方案,其中施用额外的治疗剂至所述受试者。

32. 根据权利要求31所述的药物方案,其中所述额外的治疗剂是抗癌剂。

33. 根据权利要求31所述的药物方案,其中所述额外的治疗剂选自以下中的一种或多种:紫杉醇、氟维司群、依西美坦、吉西他滨、埃罗替尼、吉非替尼、阿法替尼、尼特丹尼、达克替尼、贝伐单抗、培美曲塞、莫特塞尼、克唑替尼、伊匹木单抗、雷莫芦单抗、库司替森和奥纳珠单抗。

34. 根据权利要求33所述的药物方案,其中所述额外的治疗剂是氟维司群。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的药物方案,其中所述疾患是选自由以下组成的

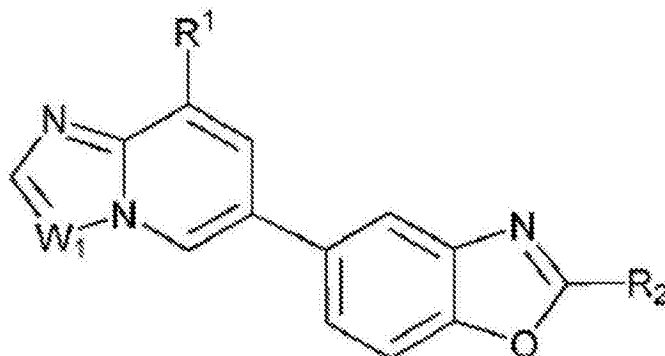
组的癌症：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。

36. 根据权利要求35所述的药物方案，其中所述疾患是乳腺癌。

37. 根据权利要求36所述的药物方案，其中如通过激素受体测定所确定，所述乳腺癌对于雌激素受体表达呈阳性。

38. 根据权利要求36所述的药物方案，其中如通过激素受体测定所确定，所述乳腺癌对于雌激素受体、孕酮受体和人表皮生长因子受体2的表达呈阳性。

39. 一种治疗需要其的受试者中的肿瘤性病症的方法，其包括施用治疗有效量的PI3-激酶 α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合至所述受试者，其中间歇地施用所述PI3K α 抑制剂，并且其中所述PI3K α 抑制剂是下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

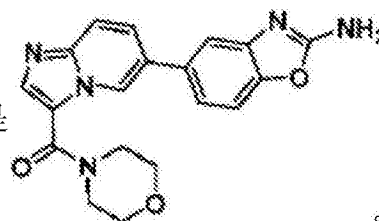
W¹是CR³；

R¹是氢；

R²是氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、杂环烷基氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧羰基、磺酰胺基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸根、脲、碳酸根或NR'R''，其中R'和R''与氮一起形成环部分；并且

R³是式-C(O)N(R)₂或-NHC(O)R的酰氨基，其中R选自自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环族组成的组；或其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。

40. 根据权利要求39所述的方法，其中所述PI3K α 抑制剂是



41. 根据权利要求39所述的方法，其中所述雌激素受体拮抗剂是氟维司群。

42. 根据权利要求39-41中任一项所述的方法，其中所述肿瘤性病症是选自由以下组成的组的癌症：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。

43. 根据权利要求42所述的方法，其中所述肿瘤性病症是乳腺癌。

44. 根据权利要求43所述的方法，其中如通过激素受体测定所确定，所述乳腺癌对于雌激素受体表达呈阳性。

45. 根据权利要求43所述的方法, 其中如通过激素受体测定所确定, 所述乳腺癌对于雌激素受体、孕酮受体和人表皮生长因子受体2的表达呈阳性。

46. 根据权利要求39-45中任一项所述的方法, 其中连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂, 然后进行至少连续1、2、3、4、5或6的间歇。

47. 根据权利要求39-45中任一项所述的方法, 其中7天循环的不连续3天施用所述PI3K α 抑制剂。

48. 根据权利要求39-45中任一项所述的方法, 其中7天循环的连续3天施用所述PI3K α 抑制剂, 然后进行至少1天的间歇。

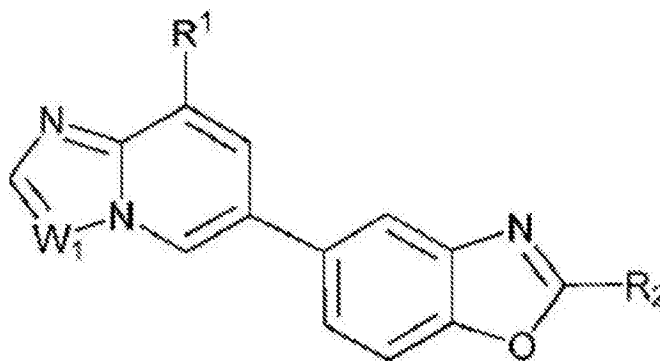
49. 根据权利要求39-45中任一项所述的方法, 其中每个7天循环中, 在连续3天施用所述PI3K α 抑制剂, 然后进行连续4天的间歇。

50. 根据权利要求39-49中任一项所述的方法, 其中PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg至约1200mg。

51. 根据权利要求39-49中任一项所述的方法, 其中PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg、约300mg、约600mg或约900mg。

52. 根据权利要求39-49中任一项所述的方法, 其中7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约300mg至约3600mg。

53. 一种用于治疗由PI3-激酶 α (PI3K α)介导的疾患的药物方案, 其中所述方案包括施用至少一种雌激素受体拮抗剂和至少一种PI3K α 抑制剂至需要其的人受试者, 其中间歇施用所述PI3K α 抑制剂, 并且其中所述PI3K α 抑制剂是下式的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

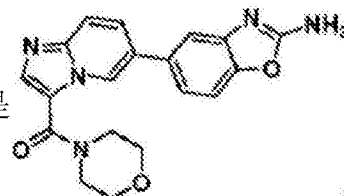
W¹是CR³;

R¹是氢;

R²是氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、杂环烷基氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧羰基、磺酰胺基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸根、脲、碳酸根或NR'R'', 其中R'和R''与氮一起形成环部分; 并且

R³是式-C(O)N(R)₂或-NHC(O)R的酰氨基, 其中R选自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环族组成的组; 或其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。

54. 根据权利要求53所述的药物方案,其中所述PI3K α 抑制剂是



55. 根据权利要求53所述的药物方案,其中所述雌激素受体拮抗剂是氟维司群。

56. 根据权利要求53-55中任一项所述的药物方案,其中所述疾患是选自以下组成的组的癌症:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。

57. 根据权利要求56所述的药物方案,其中所述疾患是乳腺癌。

58. 根据权利要求57所述的药物方案,其中如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌对于雌激素受体表达呈阳性。

59. 根据权利要求57所述的药物方案,其中如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌对于雌激素受体、孕酮受体和人表皮生长因子受体2的表达呈阳性。

60. 根据权利要求53-59中任一项所述的药物方案,其中7天循环的不连续3天施用所述PI3K α 抑制剂。

61. 根据权利要求53-59中任一项所述的药物方案,其中7天循环的连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少1天的间歇。

62. 根据权利要求53-59中任一项所述的药物方案,其中每个7天循环中,在连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇。

63. 根据权利要求53-62中任一项所述的药物方案,其中施用的PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg至约1200mg。

64. 根据权利要求53-62中任一项所述的药物方案,其中PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg、约300mg、约600mg或约900mg。

65. 根据权利要求53-62中任一项所述的药物方案,其中7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约300mg至约3600mg。

使用PI3K α 抑制剂的增强的治疗方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年10月3日提交的美国临时专利申请号61/886,623和2014年9月24日提交的美国临时专利申请号62/054,879的权益,其每一个通过引用整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 细胞的活性可由刺激或抑制细胞内事件的外部信号调控。将刺激性或抑制性信号传递至细胞内以及在细胞内传递以引发细胞内应答的过程被称为信号转导。在过去数十年中,信号转导事件的级联已经得到阐明,并且被发现在多种生物应答中起重要作用。已经发现,信号转导通路的多个组分中的缺陷是许多疾病的原因,包括许多形式的癌症、炎症性疾病、代谢疾病、血管和神经性疾病(Gaestel等Current Medicinal Chemistry(2007)14:2214-2234)。

[0005] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)信号传导通路是人癌症中最高突变系统中的一种。PI3K信号传导还是人许多疾病中的关键因子。PI3K信号传导涉及到许多疾病状态中,包括过敏性接触性皮炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症肠病、慢性阻塞性肺病、银屑病、多发性硬化、哮喘;与糖尿病并发症有关的疾病;以及心血管系统的炎症并发症例如急性冠脉综合征。

[0006] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)是磷酸化磷脂酰肌醇或磷酸肌醇上的3'-OH基的独特且保守的细胞内脂质激酶家族的成员。PI3K家族包括具有不同底物特异性、表达模式和调控模式的15种激酶(Katso等,2001)。I类PI3K(p110 α 、p110 β 、p110 δ 和p110 γ)通常由酪氨酸激酶或G蛋白质偶联的受体活化,以生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP₃),从而激活下游效应子,例如Akt/PDK1通路、mTOR、Tec家族激酶和Rho家族GTP酶中的那些。II类和III类PI3-K通过合成PI(3)P和PI(3,4)P₂在细胞内运输中起关键作用。PIKK是控制细胞生长(mTORC1)或监视基因组完整性(ATM、ATR、DNA-PK、和hSmg-1)的蛋白激酶。PIP₃的产生起始强效生长和存活信号。在一些上皮癌中,PI3K通路通过直接的基因突变活化。因为PI3K信号传导通路在细胞增殖和分化中起关键作用,所以已经示出在增生性疾病中抑制该通路是有益的。

[0007] PI3K的 α 亚型已经与例如多种人癌症有关。已经示出,在内皮细胞迁移的控制中,血管发生选择性地需要PI3K的 α 亚型。(Graupera等,Nature 2008;453:662-6)。编码PI3K α 的基因中的突变或导致PI3K α 上调的突变被认为在许多人癌症中发生,例如肺癌、胃癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、脑癌和皮肤癌。通常来说,编码PI3K α 的基因中的突变是簇集于螺旋和激酶结构域中的一些热点内的点突变,例如,E542K、E545K和H1047R。已经示出,这些突变中的许多是致癌的功能获得性突变。由于PI3K的高突变率,该通道的靶向可提供有价值治疗机会。虽然其他PI3K亚型例如PI3K γ 或PI3K δ 主要表达于造血细胞中,但是PI3K α 与PI3K β 一起组成型表达。

[0008] PI3K信号转导通路的下游介质包括Akt和雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)。Akt具有结合PIP₃导致Akt激酶活化的普列克底物蛋白同源(PH)结构域。Akt磷酸化许多底物,并且是PI3K的针对多种细胞应答的中心下游效应子。Akt的完全活化通常需要活化环中的T308以及疏水基序中的S473的磷酸化。Akt的一个重要功能是通过TSC2的磷酸化和其他机制提高mTOR的活性。

[0009] 由许多其他激酶介导的信号传导通路的调节异常是人疾病的发展中的关键因素。已经在许多疾病状态中观察到异常或过度的蛋白激酶活性或表达,所述疾病状态包括良性和恶性的增生性疾病;疾患例如过敏性接触性皮炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性肠病、慢性阻塞性肺病、银屑病、多发性硬化、哮喘;与糖尿病并发症有关的疾病;以及心血管系统的炎症并发症例如急性冠脉综合征。

[0010] 因此,激酶特别是蛋白激酶例如mTor和Akt以及脂质激酶例如PI3K是药物开发的主要靶标。

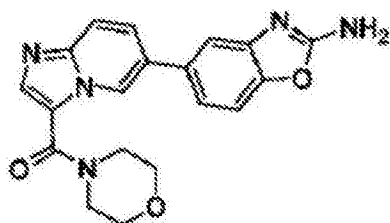
[0011] 同时,在构建许多疾病的治疗过程中,耐受性和安全性是重要的考虑因素。例如,使用导致严重不良事件的治疗剂的治疗可能由于不足的患者依从性或由于不能安全地将有效的治疗剂量施用至患者而变得在临床上无效。

[0012] 雌激素受体拮抗剂是用于治疗其中雌激素已经与细胞增殖有关的癌症的抗癌剂。这样的癌症包括乳腺癌和子宫癌。然而,许多雌激素受体拮抗剂不是特别有效,尤其在复发后或晚期癌症中更是如此。因此,对于用于多种癌症的替代方案和/或治疗仍然存在很大的需要。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明通过提供下文描述的利用PI3K α 抑制剂的方法和组合物的治疗方案解决了对PI3K α 抑制的可接受的安全性和效力窗口的需要。导致血流中更长时间存在更高效的药物浓度可提供更好的治疗效力。此外,包括PI3K α 和雌激素受体拮抗剂的组合治疗可提高针对多种癌症的治疗效力。

[0015] 因此,在一个方面,本发明提供了一种用于治疗由PI3-激酶 α (PI3K α)介导的疾患的药物方案,包括至少一周间歇地施用PI3K α 抑制剂至需要其的人受试者。在下文描述的一些和每个实施方案中,所述PI3K α 抑制剂可为(6-(2-氨基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮(即,以下描述的图中的化合物A),并且具有以下结构:



[0017] 在一些实施方案中,所述方案允许比600mg的所述PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量(MTD)。在一些实施方案中,所述方案允许比1050mg的所述PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一些实施方案中,所述方案允许比1400mg的所述PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量(MTD)。在一些实施方案中,所述方案允许比300mg、900mg、1800mg、2700mg或3600mg的所述PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量(MTD)。

[0018] 在一些实施方案中,所述方案允许约600mg至约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在一些实施方案中,所述方案允许约300mg至约3600mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一些实施方案中,所述方案允许约900mg至约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一些实施方案中,所述方案允许约1200mg至约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一些实施方案中,所述方案允许约1200mg至约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一

些实施方案中,所述方案允许约1800mg至约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

[0019] 在一些实施方案中,所述方案允许约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一些实施方案中,所述方案允许约3000mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在一些实施方案中,所述方案允许约2700mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。在另一些实施方案中,所述方案允许约3600mg的所述PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量(MTD)。

[0020] 在另一个方面,本发明提供了用于疾患的药物方案,包括至少一周间歇地施用包含PI3-激酶 α (PI3K α)抑制剂的药物组合物至需要其的人受试者。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂是(6-(2-氨基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮。

[0021] 在一些实施方案中,当根据所述方案施用的每周总剂量与300mg的所述每日施用(即,2100mg/周)相当或比300mg的所述每日施用更低时,所述间歇方案得到与通过每日一次施用所述药物组合物得到的曲线下面积(AUC)至少相当的曲线下面积。在另一些实施方案中,当根据所述方案施用的每周总剂量与200mg的所述每日施用(即,1400mg/周)相当或比200mg的所述每日施用更低时,所述间歇方案得到与通过每日一次施用所述药物组合物得到的AUC至少相当的AUC。在另一些实施方案中,当根据所述方案施用的每周总剂量与150mg的所述每日施用(即,1050mg/周)相当或比150mg的所述每日施用更低时,所述间歇方案得到与通过每日一次施用所述药物组合物得到的AUC至少相当的AUC。

[0022] 在一些实施方案中,本发明提供一种药物方案,包括至少一个循环,在所述循环中,施用PI3K α 抑制剂至少一天,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少一天的间歇。换言之,所述循环包括至少一个无药物或不给药日。在一些实施方案中,所述药物方案包括连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少1、2、3、4、5或6天的间歇。在一些实施方案中,每周三天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者。在一些实施方案中,隔天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者。

[0023] 在一些实施方案中,所述药物方案包括在一周期间的连续天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者,然后进行至少1、2、3、4、5或6天的间歇。在另一些实施方案中,所述方案包括至少一个7天循环,在所述循环中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇。

[0024] 在一些实施方案中,所述药物方案包括在一周期间隔天施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者,并且在施用PI3K α 抑制剂的天之间包括间歇。在另一些实施方案中,所述方案包括在7天循环内隔天至少3次施用所述PI3K α 抑制剂。

[0025] 在一些实施方案中,所述药物方案包括在施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者的每一天中,每天一次(QD)施用所述PI3K α 抑制剂。在另一些实施方案中,所述药物方案包括在施用所述PI3K α 抑制剂至所述人受试者的每一天中,每天两次(BID)施用所述PI3K α 抑制剂。这样的给药可应用于本文公开的任何形式的间歇方案。例如,所述间歇方案包括在7天循环内的3个给药日以范围介于300至3600mg/周或1800至3600mg/周(以约1800mg/周或以约2700mg/周或以约3600mg/周)的剂量QD施用所述PI3K α 抑制剂至受试者。作为另一个例子,所述间歇方案包括在7天循环内的3个给药日以范围介于1800至3600mg/周(以约1800mg/周或以约2700mg/周或以约3600mg/周)的剂量BID施用所述PI3K α 抑制剂至受试者。

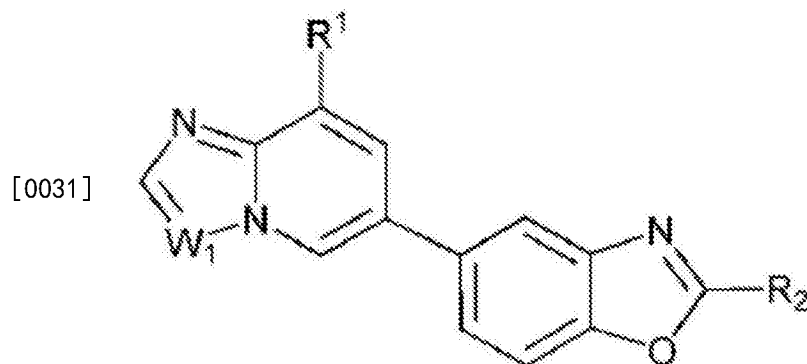
[0026] 在一些实施方案中,所述药物方案在所述受试者中在给药日内实现了大于 $45\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (例如,大于 $48.5\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 或大于 $50\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 或大于 $60\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 或大于 $75\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)的曲线下面积(AUC)。在一些实施方案中,所述药物方案在所述受试者中在一周内实现了大于 $100\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。在另一些实施方案中,所述方案在所述受试者中在一周内实现了大于 $150\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。在另一些实施方案中,所述方案在所述受试者中在一周内实现了大于 $200\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的曲线下面积(AUC)。

[0027] 在一些实施方案中,所述间歇给药方案允许相较于使用相当的受试者和所述PI3K α 抑制剂的剂量(例如600–3600mg/周,例如以约1800mg/周或以约2700或以约3600mg/周)的每日给药方案更长的治疗持续时间(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10周或更长)。

[0028] 在一些实施方案中,所述药物方案不导致所述人受试者中显著的肝酶提高。肝酶的提高可通过测量血清丙氨酸转氨酶(ALT)或血清天冬氨酸转氨酶(AST)的水平确定。在一些实施方案中,在1周后,所述药物方案不导致肝酶水平提高至高于正常上限(ULN)的2.5倍。在一些实施方案中,在1周后,所述药物方案不导致肝酶水平提高至高于正常上限(ULN)的5.0倍。

[0029] 在一些实施方案中,药物方案包括施用额外的治疗剂至所述受试者。在一些实施方案中,所述额外的治疗剂是抗癌剂。在另一些实施方案中,所述额外的治疗剂选自以下中的一种或多种:紫杉醇、氟维司群、依西美坦、吉西他滨、埃罗替尼、吉非替尼、阿法替尼、尼特丹尼(nintedanib)、达克替尼(dacomitinib)、贝伐单抗、培美曲塞、莫特塞尼、克唑替尼、伊匹木单抗、雷莫芦单抗、库司替森(custirsén)和奥纳珠单抗(onartuzumab)。在另一些实施方案中,所述额外的治疗剂是氟维司群。所述额外的治疗剂可与PI3K α 抑制剂同时或独立地施用。

[0030] 在一个方面,本发明提供了一种治疗需要其的受试者中的肿瘤性病症的方法,包括施用治疗有效量的PI3K-激酶 α (PI3K α)抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合。在期望的情况下,所述PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂同时施用。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂间歇施用。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂间歇施用,并且为下式的化合物:



[0032] 或其药学上可接受的盐,其中

[0033] W^1 是 CR^3 ;

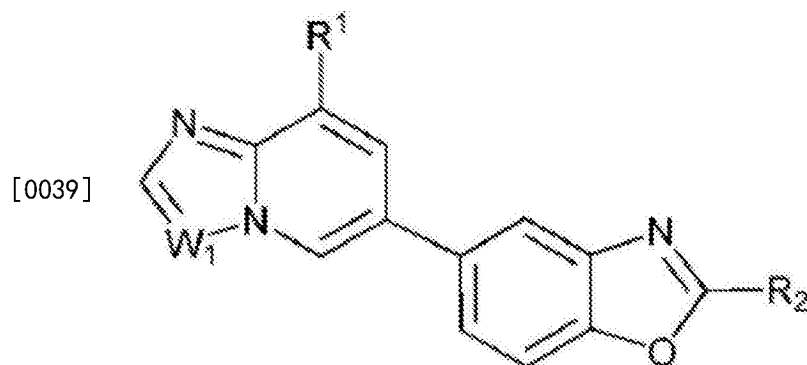
[0034] R^1 是氢;

[0035] R^2 是氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、杂环烷基氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧羰基、磺酰胺基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸根、脲、碳酸根或 $NR'R''$,其中 R' 和 R'' 与氮一起形成环部分;并且

[0036] R^3 是式-C(O)N(R)₂或-NHC(O)R的酰氨基,其中R选自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环族组成的组;或其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。

[0037] 在一些实施方案中,所述肿瘤性病症是选自由以下组成的组的癌症:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。在一些实施方案中,所述肿瘤性病症是乳腺癌。在一些实施方案中,如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌对于雌激素受体表达呈阳性。在一些实施方案中,如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌对于雌激素受体、孕酮受体和人表皮生长因子受体2的表达呈阳性。

[0038] 在另一个但是有关的方面,本发明提供了一种用于治疗由PI3-激酶 α (PI3K α)介导的疾患的药物方案,其中所述方案包括施用至少一种雌激素受体拮抗剂和至少一种PI3K α 抑制剂至需要其的人受试者。在期望的情况下,所述PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂同时施用。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂间歇施用。在另一个方面,本发明提供了一种用于治疗由PI3-激酶 α (PI3K α)介导的疾患的药物方案,其中所述方案包括施用至少一种雌激素受体拮抗剂和至少一种PI3K α 抑制剂至需要其的人受试者,其中间歇施用所述PI3K α 抑制剂,并且其中所述PI3K α 抑制剂是下式的化合物:



[0040] 或其药学上可接受的盐,其中

[0041] W^1 是CR³;

[0042] R^1 是氢;

[0043] R^2 是氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、杂环烷基氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧羰基、磺酰胺基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸根、脲、碳酸根或NR'R'',其中R'和R''与氮一起形成环部分;并且

[0044] R^3 是式-C(O)N(R)₂或-NHC(O)R的酰氨基,其中R选自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环族组成的组;或其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。

[0045] 在一些实施方案中,所述疾患是选自由以下组成的组的癌症:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。在一些实施方案中,所述疾患是乳腺癌。在一些实施方案中,如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌对于雌激素受体表达呈阳性。在一些实施方案中,如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌对于雌激素受体、孕酮受体和人表皮生长因子受体2的表达呈阳性。

[0046] 在一些实施方案中,在7天循环的连续天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。在一些实施方案中,在7天循环的隔天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。

[0047] 在一些实施方案中,施用所述PI3K α 抑制剂至少1天,然后进行其中不施用所述PI3K的至少1天的间歇,持续至少一个循环。在一些实施方案中,连续1、2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂的至少一天的间歇。在一些实施方案中,连续1、2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少连续1、2、3、4、5或6的间歇。在一些实施方案中,连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少连续1、2、3、4、5或6的间歇。在一些实施方案中,连续7、8、9、10、11、12、13或14天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少1、2、3、4、5、6或7天的间歇。在另一些实施方案中,连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂的连续至少3、4或5天的间歇。

[0048] 在一些实施方案中,在7天循环的连续天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。在另一些实施方案中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,7天循环的连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少一天的间歇。在一些实施方案中,每天7天循环中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇。在另一些实施方案中,连续4天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续3天的间歇,持续至少一个7天循环。在另一些实施方案中,连续5天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续2天的间歇,持续至少一个7天循环。在另一些实施方案中,连续6天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行1天的间歇,持续至少一个7天循环。

[0049] 在一些实施方案中,至少1天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少2天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少3天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少4天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少5天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少6天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。

[0050] 在一些实施方案中,隔天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环中的三个非连续天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环中的隔天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环的隔天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。在一些实施方案中,在7天循环内的隔天至少3次施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环内的隔天至少4次施用所述PI3K α 抑制剂。

[0051] 在一些实施方案中,在7天循环中施用约300mg至约3600mg所述PI3K α 抑制剂的量的范围内的所述PI3K α 抑制剂至受试者。在一些实施方案中,在7天循环中施用约900mg至约3600mg所述PI3K α 抑制剂的量的范围内的所述PI3K α 抑制剂至受试者。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约300mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约900mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约1800mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约2700mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约3600mg。

[0052] 在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100至约1200mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约300至约1200mg。在一些实施方

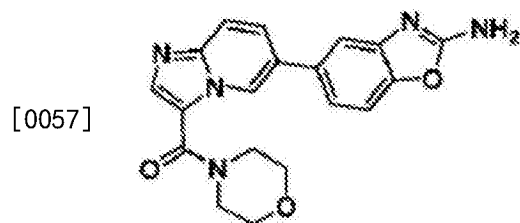
案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg、约300mg、约600mg或约900mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约300mg、约600mg或约900mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg、300mg、约600mg、约900mg或约1200mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约300mg、约600mg、约900mg或约1200mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约100mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约300mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约600mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约900mg。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂的剂量为每单次施用约1200mg。

[0053] 在一些实施方案中,所述雌激素受体拮抗剂是选择性的雌激素受体调节剂。在一些实施方案中,所述雌激素受体拮抗剂是选择性的雌激素受体下调剂。在一些实施方案中,所述雌激素受体拮抗剂是雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、艾多昔芬、阿佐昔芬或氟维司群。在一些实施方案中,所述雌激素受体拮抗剂是氟维司群。

[0054] 在一些实施方案中, R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基,其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。在另一个实施方案中, R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基,其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成六元环。在另一个实施方案中, R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基,其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成吗啉基环。在一些实施方案中, R^2 是氨基。在另一个实施方案中, R^2 是NH₂。

[0055] 在一些实施方案中, R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基,其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环,并且 R^2 是氨基。在另一个实施方案中, R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基,其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成六元环,并且 R^2 是氨基。在另一个实施方案中, R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基,其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成吗啉基环,并且 R^2 是NH₂。

[0056] 在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂是具有以下结构的化合物:



[0058] 或其药学上可接受的盐。

[0059] 对于本领域技术人员而言,通过以下的详述,本公开的其他方面和优点将变得容易显而易见,其中示出和描述了仅举例说明性的本公开的实施方案。如将意识到的,本公开允许其他和不同的实施方案,并且其一些细节允许在多个显而易见的方面进行修改,全都不背离本公开。因此,附图和说明书被视为性质上说明性、而非限制性的。

[0060] 通过引用并入

[0061] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其程度跟明确且单独地指定每个单独出版物、专利或专利申请通过引用并入一样。

[0062] 附图简述

[0063] 本发明的新特征具体地记载于所附的权利要求书中。通过参考记载使用本发明的原理的举例说明性的实施方案的以下详述及其附图将得到对本发明的特征和优点的更佳

理解:

[0064] 图1示出了基于根据多个方案施用化合物A观察到的肿瘤减小效力。

[0065] 图2示出了基于根据多个每周递送相同量的化合物A的方案施用化合物A观察到的肿瘤减小效力。

[0066] 图3示出了暴露(AUC)与效力(肿瘤生长抑制TGI)之间的线性关系。

[0067] 图4示出了以多个剂量水平施用的化合物A的药代动力学数据(即, C_{max} /剂量、 MRT_{inf} 和 AUC_{inf} /剂量)。

[0068] 图5示出了PK参数与效力之间的相关性。

[0069] 图6示出了经21天治疗期的化合物A作为单一药剂的效力、氟维司群作为单一药剂的效力以及这两种药物共同给药的组合效力。

[0070] 发明详述

[0071] 以下参考用于举例说明的实施例应用描述了本发明的一些方面。应理解,记载了许多具体细节、关系和方法以提供对本发明的完全理解。但是,相关领域的技术人员容易认识到,本发明可在不存在这些具体细节中的一个或多个的情况下或通过其他方法实施。除非另有说明,否则本发明不受所描述的动作或事件的顺序限制,因为一些动作可以以不同顺序和/或与其他动作或事件一起发生。此外,不需要所有描述的动作和事件来实施根据本发明的方法。

[0072] 本文使用的术语仅出于描述具体实施方案的目的,并且不意图限制本发明。如本文所用,除非上下文清楚地另有说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”旨在还包括复数形式。此外,就在详述和/或权利要求书中使用的术语“包含(including)”、“包含(includes)”、“具有(having)”、“具有(has)”、“具有(with)”及其变体而言,这样的术语旨在为与术语“包括(comprising)”类似的方式包括性的。

[0073] 术语“约(about)”或“约(approximately)”意为由本领域技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,其将部分地取决于该值如何测量或确定,即,测量系统的极限。例如,根据本领域的实践,“约”可意为1或大于1的标准偏差内。可选地,“约”可意为给定值的最多20%、最多10%、最多5%或最多1%范围。可选地,特别针对生物系统或过程,该术语可意为在一个值的数量级之内,优选在5倍内,并且更优选2倍内。在本申请和权利要求书中描述了具体值的情况下,除非另有说明,否则术语“约”意为该具体值应承担的可接受的误差范围内。

[0074] 如本文所用,“治疗(Treatment)”、“治疗(treating)”、“减轻”和“改善”可互换使用。这些术语是指用于得到包括但不限于治疗益处和/或预防益处的有益或期望的结果的方法。治疗益处意为除去或改善被治疗的潜在疾患。此外,治疗益处的实现是通过减轻或改善与该潜在疾患相关的生理症状的一种或多种,从而在患者中观察到改善,尽管患者可能仍然罹患该潜在疾患。对于预防益处,可施用所述组合物至具有发展特定疾病的患者或报告疾病的生理症状的一种或多种的患者,即使可能尚未作出该疾病的诊断。

[0075] 如本文所用,术语“肿瘤性病征”或“肿瘤性疾患”是指存在具有异常生长特征的细胞,所述异常生长特征例如不受控的增殖、永生、转移潜力、快速的生长和增殖速率、扰动的致癌信号传导以及某些特征性形态学特征。这包括但不限于以下的生长:(1)与酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸激酶过表达相关的良性或恶性细胞(例如肿瘤细胞);(2)与酪氨酸或丝氨酸/

苏氨酸激酶活性或脂质激酶活性的异常高水平相关的良性或恶性细胞(例如肿瘤细胞)。涉及肿瘤性病症的示例性酪氨酸激酶包括但不限于受体酪氨酸激酶例如表皮生长因子受体(EGF受体)、血小板衍生生长因子(PDGF)受体和胞质酪氨酸激酶例如src和abl激酶。与肿瘤性病症相关的非限制性的丝氨酸/苏氨酸激酶包括但不限于raf、mek、mTor和akt。示例性的脂质激酶包括但不限于PI3激酶,例如PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和PI3K γ 。

[0076] 如下文定义的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文描述的足以达到包括但不限于疾病治疗的预期应用的效果的抑制剂的量。治疗有效量可根据预期的应用(体外或体内),或正在治疗的受试者和疾病病症,例如,受试者的体重和年龄、疾病病症的严重度、施用方式等变化,其可由本领域技术人员容易地确定。该术语还适用于将在靶细胞中诱导特定应答的剂量,例如降低增殖或下调靶蛋白的活性。具体剂量将根据所选择的具体化合物、将遵照的给药方案来决定,无论其是否与其他化合物组合施用、施用时机、其所施用至的组织以及携带其的物理递送系统。

[0077] 药剂或治疗的“亚治疗量”是低于该药剂或治疗的有效量、但当与有效量或亚治疗量的另一种药剂或治疗组合时可由于所导致的有效效果的协同作用或降低的副作用而产生医生期望的结果的量。

[0078] 药剂或治疗的“协同有效的”治疗量或“协同有效的”量是当与有效量或亚治疗量的另一种药剂或治疗组合时产生比当单独使用这两种药剂之一时更大作用的量。在一些实施方案中,当组合使用时,协同有效的治疗量的药剂或治疗产生比当单独使用这两种药剂或治疗中的每一种的加性作用更大的作用。术语“更大作用”不仅涵盖将被治疗的疾患的病症的减轻,还涵盖改进的副作用谱、改进的耐受性、改进的患者依从性、改进的效力或任何其他改进的临床结果。

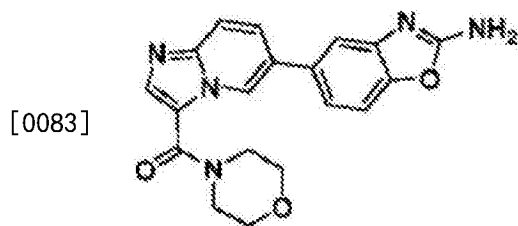
[0079] 如本文所用,“药剂”或“生物活性剂”是指生物学、药学或化学的化合物或其他部分。非限制性例子包括简单或复杂的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物、毒素或化疗化合物。多种化合物可被合成,例如小分子和寡聚物(例如,寡肽和寡核苷酸),以及具有多种核心结构的合成性有机化合物。此外,多种天然来源可提供用于筛选的化合物,例如植物或动物提取物等。本领域技术人员可容易知晓,对本发明的药剂的结构性质不存在限制。

[0080] 如本文所用,术语“激动剂”或“活化剂”是指具有起始或增强靶蛋白的生物功能的能力的化合物,无论是通过抑制该靶蛋白的活性还是表达来进行。因此,术语“激动剂”根据靶多肽的生物作用来定义。虽然本文的优选激动剂特异性地与靶标相互作用(例如,与靶标结合),但是通过与该靶多肽作为其中成员的信号转导通路的其他成员相互作用来起始或增强该靶标多肽的生物活性的化合物也被特别地包括于该定义内。

[0081] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用,并且它们指具有抑制靶蛋白的生物功能的能力的化合物,无论通过抑制该靶蛋白的活性还是表达来进行。因此,术语“拮抗剂”和“抑制剂”根据靶蛋白的生物作用来定义。虽然本文的优选拮抗剂特异性地与靶标相互作用(例如,与靶标结合),但是通过与该靶蛋白作为其中成员的信号转导通路的其他成员相互作用来抑制该靶标蛋白的生物活性的化合物也被特别地包括于该定义内。拮抗剂抑制的优选生物活性与肿瘤的发展、增长或自体免疫病中表现出的不期望的免疫应答相关。

[0082] 短语“PI3K α 抑制剂”是指与PI3K α 激酶相互作用并降低其活性的PI3K α 抑制剂。例

如,所述PI3K α 抑制剂可为(6-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮,及其药学上可接受的盐、前药或放射性异构体。如本文所用,化合物A是(6-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮,并且具有以下结构:



[0084] “抗肿瘤剂(anti-neoplastic)”、“抗癌剂”、“抗肿瘤剂(anti-tumor agent)”或“化疗剂”是指可用于治疗肿瘤性病症的任何药剂。一类抗癌剂包括化疗剂。“化疗”意为通过多种方法施用一种或多种化疗药物和/或其他药剂至癌症患者,所述方法包括静脉内、口服、肌内、腹膜内、膀胱内、皮下、经皮、口腔或吸入,或以栓剂的形式。

[0085] 术语“细胞增殖”是指细胞数目由于分裂而变化的现象。该术语还涵盖细胞生长,细胞形态学根据增殖信号通过所述细胞生长而改变(例如,尺寸增大)。

[0086] 术语“共施用”、“与……组合施用”及其语法等同词涵盖施用两种或更多种药剂至动物以使这两种药剂和/或它们的代谢物同时存在于动物中。共施用包含以分开的组合物同时施用、以分开的组合物在不同的时刻施用,或以其中存在两种药剂的组合物施用。共施用的药剂可处于相同制剂中。共施用药剂还可处于不同制剂中。

[0087] 如本文所用,“治疗效果”涵盖如上文所述的治疗益处和/或预防益处。预防效果包括延迟或消除疾病或病症的出现,延迟或消除疾病或病症的病症的发作,减缓、阻止或逆转疾病或病症的进展,或其任何组合。

[0088] 术语“药学上可接受的盐”是指衍生自本领域公知的多种有机和无机抗衡离子的盐。药学上可接受的酸加成盐可用无机酸和有机酸形成。可衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生盐的有机酸可包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可用无机和有机碱形成。可衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。可衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺、环胺、碱性离子交换树脂等,特别地例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,所述药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0089] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包含任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药学活性物质的用途是本领域公知的。除了与活性成分不相容的任何常规介质或药剂的范围外,设想了其在本发明的治疗组合物的用途。补充的活性物质也可并入该组合物中。

[0090] “信号转导”是这样的过程,在该过程期间将刺激性或抑制性信号传递至细胞内以及在细胞传递以引发细胞内应答。信号转导的调节剂是指调节与相同的特定信号转导通路对映的一种或多种细胞蛋白质的活性的化合物。调节剂可增强(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号分子的活性。

[0091] “受试者”是指动物,例如哺乳动物,例如人。本文描述的方法可用于人治疗应用、

临床前应用和兽医应用。在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物,并且在一些实施方案中,所述受试者是人。

[0092] 术语“体内”是指在受试者身体中进行的事件。

[0093] 术语“体外”是指在受试者身体外进行的事件。例如,体外测定涵盖在受试者外进行的任何测定。体外测定涵盖其中使用活细胞或死细胞的基于细胞的测定。体外测定还涵盖其中不使用完整细胞的无细胞测定。

[0094] 以下缩写和术语通篇具有所指定的含义:PI3K=磷酸肌醇-3-激酶;PI=磷脂酰肌醇。

[0095] 除非另有说明,否则化合物名部分的连接为最右列举部分。即,取代基名以末端部分开始,以任何连接部分接续,并以连接部分结束。例如,杂芳基硫C₁₋₄烷基具有连接至带有该取代基的化学物质的通过硫代硫与C₁₋₄烷基基团连接的杂芳基基团。该情况不适用于表示式的情况,例如“-L-C₁₋₁₀烷基-C₃₋₈环烷基”。在这种情况下,末端基团是连接至连接性C₁₋₁₀烷基部分的C₃₋₈环烷基,所述连接性C₁₋₁₀烷基部分连接至元件L,其本身连接至带有该取代基的化学物质。

[0096] “烷基”是指直链或支链的、仅由碳原子和氢原子组成的、不含有不饱和键的、具有1至10个碳原子的烃链基团(例如C₁-C₁₀烷基)。每当其在本文出现时,数字范围例如“1至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”意为所述烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,最多至并且包含10个碳原子,但是该定义还涵盖未指明其数字范围的术语“烷基”的可能性。在一些实施方案中,其为C₁-C₄烷基基团。典型的烷基基团包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、异丁基、仲丁基异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。所述烷基通过单键连接至分子的其余部分,例如,甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基乙基、2-甲基乙基等。除非在说明书中另有特别说明,否则烷基基团任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2)或PO₃(R^a)₂,其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0097] 术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”是指氟、氯、溴或碘。

[0098] 术语“卤烷基”是指被一个或多个卤素基团取代的烷基,例如氯甲基、2-溴乙基、3-碘丙基、三氟甲基、全氟丙基、8-氯壬基等。

[0099] “酰基”是指基团(烷基)C(O)-、(芳基)C(O)-、(杂芳基)C(O)-、(杂烷基)C(O)-和(杂环烷基)C(O)-,其中所述基团通过羰基官能团连接至母结构。在一些实施方案中,C₁-C₁₀酰基基团是指酰氧基基团的烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基部分的链或环原子加酰基的羰基碳的总数,即,三个其他环或链原子加羰基。如果R基团是杂芳基或杂环烷基,则杂环或链原子对链或环原子的总数有贡献。除非在说明书中另有特别说明,否则酰氧基基团的“R”任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环

烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0100] “环烷基”是指仅包含碳和氢并且可为饱和或部分不饱和的单环或多环基团。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团(即, C_3-C_{10} 环烷基)。每当其在本文出现时,数字范围例如“3至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“3至10个碳原子”意为所述环烷基基团可由3个碳原子等组成,最多并且包含10个碳原子。在一些实施方案中,其为 C_3-C_8 环烷基基团。在一些实施方案中,其为 C_3-C_5 环烷基基团。环烷基基团的说明性例子包括但不限于以下部分:环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片基等。除非在说明书中另有特别说明,否则环烷基基团任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0101] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”意为包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0102] “杂烷基”任选包含取代的烷基、烯基和炔基基团,并且其具有一个或多个选自除了碳以外的骨架链原子,例如氧、氮、硫、磷或其组合。可给定数字范围,例如 C_1-C_4 杂烷基,其是指总的链长度,在该例子中其为1至4个原子长。例如, $-CH_2OCH_2CH_3$ 基团称为“ C_4 ”杂烷基,其包含原子链长度描述中的杂原子中心。与该分子的其余部分的连接可通过该杂烷基链中的杂原子或碳来进行。杂烷基基团可被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代、硫氧基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0103] “烯”部分是指由至少两个碳原子和至少一种碳-碳双键组成的基团,并且“炔”部分是指由至少两个碳原子和至少一种碳-碳三键组成的基团。无论饱和还是不饱和,烷基部分可为支链的、直链的或环状的。

[0104] “烯基”是指直链或支链的、仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个双键并且具有2至10个碳原子的烃链基团(即, C_2-C_{10} 烯基)。每当其在本文出现时,数字范围例如“2至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“2至10个碳原子”意为所述烯基基团可由2个碳原子、3个碳原子等组成,最多至并且包含10个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子。在另一些实施方案中,烯基包含2至5个碳原子(例如 C_2-C_5 烯基)。烯基通过单键连接至

该分子的其余部分,例如乙烯基(即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有特别说明,否则烯基基团任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$,其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0105] 术语“卤代烯基”是指被一个或多个卤素基团取代的烯基基团。

[0106] 除非另有说明,否则术语“环烯基”是指脂环族的3至8元环状结构,任选被烷基、羟基和卤素取代,具有1或2个烯键,例如甲基环丙烯基、三氟甲基环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基等。

[0107] “炔基”是指直链或支链的、仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个三键、具有2至10个碳原子的炔链基团(即, C_2-C_{10} 炔基)。每当其在本文出现时,数字范围例如“2至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“2至10个碳原子”意为所述炔基基团可由2个碳原子、3个碳原子等组成,最多至并且包含10个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子。在另一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(例如 C_2-C_5 炔基)。炔基通过单键连接至该分子的其余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有特别说明,否则炔基基团任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$,其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0108] 除非在说明书中另有特别说明,否则“氨基”或“胺”是指 $-N(R^a)_2$ 基团,其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。当 $-N(R^a)_2$ 基团具有两个除氢以外的 R^a 时,它们可与氮原子组合以形成四元环、五元环、六元环或七元环。例如, $-N(R^a)_2$ 意为包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。除非在说明书中另有特别说明,否则氨基基团任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$,其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分中的每一个都可如本文限定地任选被取代。

[0109] “酰胺”或“酰氨基”是指具有式 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-NHC(O)R$ 的化学部分,其中R选自由

以下组成的组：氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环基(通过环碳键合)，这些部分中的每一个本身都可任选被取代。在一些实施方案中，其为C₁-C₄酰氨基或酰胺基团，其在基团的总碳原子数中包含酰胺羰基。酰胺的-N(R)₂的R²’可任选与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。除非说明书中另有特别说明，否则酰氨基基团任选独立地被如本文针对烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基描述的一个或多个取代基取代。酰胺可为连接至式(I)化合物的氨基酸或肽分子，从而形成前药。本文描述的化合物上的任何胺、羟基或羧基侧链可被酰胺化。形成这样的酰胺的方法和具体基团是本领域技术人员已知，并且可容易在参考文献源中找到，例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley&Sons, New York, N.Y., 1999, 通过引用整体并入本文。

[0110] “芳族”或“芳基”是指具有6至10个环原子的芳族基团(例如，C₆-C₁₀芳族或C₆-C₁₀芳基)，其具有至少一个具有作为碳环的共轭pi电子系统的环(例如苯基、茚基和萘基)。由取代的苯衍生物形成的并且在环原子处具有自由价态的二价基团被命名为取代的亚苯基基团。通过从具有自由价态的碳原子去除一个氢原子衍生自其名称以“基”结尾的一价多环烃基基团的二价基团通过对相应的一价基团的名称添加“亚”来命名，例如，具有两个连接点的萘基基团被称为亚萘基。每当其在本文出现时，数字范围例如“6至10”是指给定范围内的每个整数；例如，“6至10个环原子”意为所述芳基基团可由6个环原子、7个环原子等组成，最多至并且包含10个环原子。该术语包括单环或稠环多环(即，共用相邻的环原子对的环)基团。除非在说明书中另有特别说明，否则芳基部分任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为：烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2)或PO₃(R^a)₂，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0111] “杂芳基”或“杂芳族”是指包含选自氮、氧和硫中的一个或多个环杂原子的5至18元的芳族基团(例如，C₅-C₁₃杂芳基)，并且其可为单环、双环、三环或四环的环系统。每当其在本文出现时，数字范围例如“5至18”是指给定范围内的每个整数；例如，“5至18个环原子”意为所述杂芳基基团可由5个环原子、6个环原子等组成，最多至并且包含18个环原子。通过从具有自由价态的原子去除一个氢原子衍生自其名称以“基”结尾的一价杂芳基基团的二价基团通过对相应的一价基团的名称添加“亚”来命名，例如，具有两个连接点的吡啶基基团是亚吡啶基。包含N-的“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。所述多环的杂芳基基团可稠合的或非稠合的。杂芳基基团中的杂原子任选被氧化。一个或多个氮原子(如果存在)被任选季化。杂芳基通过环的任何原子连接至该分子的其余部分。杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二噁庚基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧六环基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噁吩基(苯并硫基苯)、苯并噁吩并

[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、环戊烯[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊烯[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]噻唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噻吩基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚烯[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并硫苯基、呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛烯[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛烯[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛烯[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、吡唑基、异吡唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢噻唑啉基、萘啶基、1,6-萘二壬基、噻二唑基、2-氧代吡啶基、噻二唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]噻唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩嗪基、吩嗪基、吩嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、噻唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、四氢噻唑啉基、5,6,7,8-四氢噻唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻吡喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非说明书中另有特别说明,否则杂芳基部分任选被一个或多个取代基取代,述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代、硫氧基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2)或 $PO_3(R^a)_2$,其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0112] 术语“芳基-烷基”、“芳基烷基”和“芳烷基”用于描述这样的基团,其中烷基链可为形成所述芳基-烷基部分的具有如上文定义的末端芳基的连接部分的支链或直链。芳基-烷基基团的例子包括但不限于,任选取代的苄基、苄乙基、苄丙基和苄丁基,例如4-氯苄基、2,4-二溴苄基、2-甲基苄基、2-(3-氟苄基)乙基、2-(4-甲基苄基)乙基、2-(4-(三氟甲基)苄基)乙基、2-(2-甲氧基苄基)乙基、2-(3-硝基苄基)乙基、2-(2,4-二氯苄基)乙基、2-(3,5-二甲氧基苄基)乙基、3-苄基丙基、3-(3-氯苄基)丙基、3-(2-甲基苄基)丙基、3-(4-甲氧基苄基)丙基、3-(4-(三氟甲基)苄基)丙基、3-(2,4-二氯苄基)丙基、4-苄基丁基、4-(4-氯苄基)丁基、4-(2-甲基苄基)丁基、4-(2,4-二氯苄基)丁基、4-(2-甲氧基苄基)丁基和10-苄基癸基。该部分的任一部分为未被取代的或被取代的。

[0113] 术语“杂芳基烷基”、“杂芳基烷基”、“杂芳基-烷基”、“杂芳基-烷基”、“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”用于描述这样的基团,其中烷基链可为形成所述杂芳烷基部分的具有如上文定义的末端杂芳基部分的连接部分的支链或直链,例如3-呋喃基甲基、噻吩甲基、糠基等。该部分的任一部分为未被取代的或被取代的。

[0114] 术语“杂环基”是指包含一个、两个、三个或四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元环、五元环、六元环或七元环。四元环具有0个双键,五元环具有0至2个双键,并且六元环和七元环具有0至3个双键。术语“杂环基”还包括其中所述杂环基环与另一个单环杂环基基团或与四元至七元芳族或非芳族碳环稠合的双环基团。所述杂环基基团可通过该基团中的任何碳原子或氮原子连接至母分子部分。

[0115] “杂环烷基”是指稳定的3元至18元的包含2至12个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族环基团。每当其在本文出现时,数字范围例如“3至18”是指给定范围内的每个整数;例如,“3至18个环原子”意为所述杂环烷基基团可由3个环原子、4个环原子等组成,最多至并且包含18个环原子。在一些实施方案中,其为C₅-C₁₀杂环烷基。在一些实施方案中,其为C₄-C₁₀杂环烷基。在一些实施方案中,其为C₃-C₁₀杂环烷基。除非说明书中另有特别说明,否则所述杂环烷基基团是单环、双环、三环或四环的环系统,其可包含稠合或桥接的环系统。所述杂环烷基基团中的杂原子可被任选地氧化。一个或多个氮原子(如果存在)被任选地季化。杂环烷基基团是部分或完全饱和的。杂环烷基可通过环的任何原子连接至该分子的其余部分。这样的杂环烷基基团包括但不限于二噁茂烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶烷基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶烷基、哌嗪基、4-piperidonyl、吡咯烷基、吡唑啉基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基、1-氧-硫代吗啉基和1,1-二氧-硫代吗啉基。除非说明书中另有特别说明,否则杂环烷基部分任选被一个或多个取代基取代,述取代基独立地为:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代、硫氧基、三甲基硅烷基、-OR^a、SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2)或PO₃(R^a)₂,其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0116] “杂环烷基”还包括双环的环系统,其中一个非芳族环常常具有3至7个环原子,其包含至少2个碳原子,此外还包含1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,以及包含前述杂原子中的至少一种的组合;并且另一个其他环常常具有3至7个环原子,其任选包含1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,并且不是芳族的。

[0117] 术语“杂环基烷基(heterocyclalkyl)”、“杂环基-烷基(heterocyclalkyl)”、“杂环基烷基(hetcyclalkyl)”和“杂环基-烷基(hetcyclalkyl)”用于描述这样的基团,其中烷基链可为形成所述杂环基烷基部分的具有如上文定义的末端杂环基部分的连接部分的支链或直链,例如3-哌啶基甲基等。术语“亚杂环烷基”是指杂环烷基的二价衍生物。

[0118] 术语“烷氧基”是指基团-O-烷基,包括通过氧连接至母结构的1至8碳原子的直链的、支链的、环状的构型及其组合。例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等。“低级烷氧基”是指包含1至6个碳原子的烷氧基基团。在一些实施方案中,C₁-C₄烷基是涵盖1至4个碳原子的直链和支链烷基的烷基基团。

[0119] 术语“烷基硫基”包括连接至连接性硫原子的支链和直链烷基基团,例如甲硫基等。

[0120] 术语“氧代”是指与碳原子双键键合的氧。本领域技术人员理解“氧代”需要来自氧所连接的原子第二键。因此,应理解,氧不能在芳基或杂芳基环上取代,除非其作为互变异构体形成所述芳族系统的部分。

[0121] “磺酰胺基(sulfonamidyl)”或“磺酰胺基”是指-S(=O)₂-NR'R'基团,其中每个R'独立地选自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环族(通过环碳键合)

组成的组。 $-S(=O)_2-NR'R'$ 基团的 $-NR'R'$ 中的 R' 基团可与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。磺酰胺基基团任选被分别针对烷基、环烷基、芳基、杂芳基描述的一个或多个取代基取代。

[0122] 所描述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可得到非对映体和光学异构体。本发明包含所有这样的可能的非对映体以及其外消旋混合物、其基本纯解析的对映体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。在某些位置,化合物可被示出为不具有具体的立体化学结构。本发明所公开的化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。此外,还包括立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体。在用于制备这样的化合物的合成方法过程期间,或在使用本领域技术人员已知的外消旋或差向异构化方法过程中,这样的方法的产物可为立体异构体的混合物。

[0123] 本发明包括所有方式的旋转异构体,以及本发明的抑制剂的构象限制的状态。

[0124] 用于烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基一价和二价衍生基团(包括常常称作亚烷基、烯基、亚杂烷基、炔基、环烷基和杂环烷基)的取代基可为选自但不限于以下的多种基团的一个或多个:数量范围介于0至 $(2m'+1)$ 的烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中 m' 是这样的基团的碳原子的总数。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选独立地指氢、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、取代或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基基团或芳基烷基基团。当本发明的抑制剂包含多于一个 R 基团时,例如,与当存在 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团中的多于一个时选择每个基团一样地独立选择所述 R 基团中的每一个。

[0125] 当 R' 和 R'' 或 R'' 和 R''' 连接至相同氮原子时,它们可与氮原子组合以形成四元环、五元环、六元环或七元环。例如, $-NR'R''$ 意为包括但不限于1-吡咯烷基、4-哌嗪基和4-吗啉基。从以上对取代基的描述中,本领域技术人员将理解,“烷基”旨在包括包含与除了氢基团外的基团结合的碳原子的基团,例如卤代烷基(例如, $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如, $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0126] 与上文用于烷基基团描述的取代基类似,用于芳基和杂芳基基团(以及它们的二价衍生物)的示例性取代基是变化的,并且选自例如:卤素、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1-C_4)烷氧基和氟(C_1-C_4)烷基,数量介于零至芳族环系统上的开放价态的总数之间的范围;并且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选独立地选自氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基和取代或未被取代的杂芳基。当本发明的抑制剂包含多于一个 R 基团时,例如,与当存在 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团中的多于一个时选择每个基团一样地独立选择所述 R 基团中的每一个。

[0127] 如本文所用,在 $-S(O)_{(0-2)}$ 的上下文中的0-2为整数0、1和2。

[0128] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选形成式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地为-NR'-、-O'-、-CRR'-或单键,并且q为0至3的整数。可选地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选被式-A-(CH₂)_r-B-的取代基取代,其中A和B独立地为-CRR'-、-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并r是1至4的整数。由此形成的新环的单键中的一个可任选用双键取代。可选地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选被式-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d-取代,其中s和d独立地为0至3的整数,并且X'是-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-或S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选独立地选自氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基以及取代或未被取代的杂芳基。

[0129] 术语“间歇方案”或“间歇施用”是指施用药物活性成分(包括但不限于PI3Kα抑制剂和/或雌激素受体拮抗剂)至受试者至少一天,然后进行至少一天的间歇或休息期。例如,在7天治疗期中,间歇方案包括施用药物活性成分连续三天,然后进行4天的休息。在另一例子中,在给定的治疗期内,间歇方案包括在三个隔天施用药物活性成分,并且在期间的天数不施用。在另一个实施例中,在给定的治疗期内,间歇方案包括施用药物活性成分连续至少2、3、4、5、6或更多天,然后进行至少1、2、3、4、5、6或更多天的间歇。在另一个例子中,在7天的周期内,在三个隔天施用药物活性成分,并且在期间的天数不施用。

[0130] 应用于施用多于一种药物活性成分(例如本文公开的PI3Kα抑制剂和雌激素受体拮抗剂))的术语“同时(simultaneous)”或“同时(simultaneously)”是指在同一时刻或在相隔不多于2小时的两个不同时间点的施用多于一种成分。应用于施用多于一种药物活性成分(例如本文公开的PI3Kα抑制剂和雌激素受体拮抗剂))的术语“依序”是指在相隔多于2小时的两个不同时间点施用多于一种成分,例如相隔约5小时、8小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或甚至更久。

[0131] 如本文所用,术语“间歇”是指间歇方案的施用特定药物活性成分(包括但不限于PI3Kα抑制剂和/或雌激素受体拮抗剂)后的时间。间歇是指其中不施用药物活性成分(包括但不限于PI3Kα抑制剂和/或雌激素受体拮抗剂)至少一天的休息期。

[0132] 术语“ALT”是指酶丙氨酸转氨酶。

[0133] 术语“AST”是指酶天冬氨酸转氨酶。

[0134] 术语“最大耐受剂量”(MTD)是指当作为简单药剂施用时,可施用至受试者而不引起一种或多种不可耐受的不良反应(例如3级或更高级的不良反应)的药物活性成分(例如但不限于PI3Kα抑制剂)的最大剂量。不良反应的例子包括但不限于升高的ALT和/或AST水平例如超过正常上限(ULN)的5.0倍、恶心、腹泻、高血糖、呕吐、疲乏、食欲不振、口干、乏力、消化不良、贫血、血小板减少、皮疹、白细胞减少、口炎、降低的胰岛素C-肽水平、升高的转氨酶、体重降低、低钾血症、瘙痒、腹痛、寒战和味觉障碍。

[0135] 术语“血浆浓度时间曲线下面积”或“曲线下面积”(AUC)是指药物的血浆浓度对时间的图中的积分或曲线下面积。在一些例子中,在施用药物活性成分(但不限于PI3Kα抑制剂)后测量AUC以评估该成分的生物可用性。

[0136] 如本文所用,术语“1周”或“7天循环”可互换使用。这些术语是指覆盖持续的连续7天的连续时间周期。例如,一周可始于周一并止于随后的周日,或者7天循环可始于周三,并止于下周二。

[0137] 除非另有说明,否则本文描述的结构旨在包括仅因一种或更多种富同位素原子的存在而不同的化合物。例如,其中的氢被氘或氚取代的,或者其中碳原子被富 ^{13}C -或 ^{14}C -碳取代的具有所公开结构的化合物落在本发明的范围内。

[0138] 本发明可包括包含非天然比例的原子同位素的构成这样的化合物的一种或多种原子的化合物。例如,该化合物可用放射性同位素例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)进行放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变体,无论是不是放射性的,都涵盖于本发明范围内。例如,本发明可包括化合物A的药学上可接受的盐和放射性异构体。

[0139] 当本文中将范围用于物理性质例如剂量范围、药代动力学性质如 C_{max} 或AUC以及化学性质如化学式时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的特定实施范围。当涉及数字或数字范围时,术语“约”意为所涉及的数字或数字范围时实验变异性内(或统计性实验误差内)的近似值,并因此该数字或数字范围可例如在例如所述数字或数字范围的1%至15%之间变化。术语“包含(comprising)”(以及有关术语例如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有”或“包括”)包括“由”或“基本由”所述特征“组成”的那些实施方案,例如物质、组合物、方法或过程等的任何组合的实施方案。

[0140] 本文描述的PI3K α (例如化合物A及其药学上可接受的盐和前药)可包含一个或多个不对称中心,并因此可得到非对映体和光学异构体。本发明包括所有这样的可能的非对映体以及其外消旋混合物、其基本纯解析的对映体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。此外,还包括立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体。在用于制备这样的化合物的合成方法过程期间,或在使用本领域技术人员已知的外消旋或差向异构化方法过程中,这样的方法的产物可为立体异构体的混合物。

[0141] 本发明包括所有方式的旋转异构体,以及所述PI3K α 抑制剂的构象限制的状态。

[0142] 本发明的PI3K α 抑制剂还包括那些化合物的品质和非品质形式,例如,多晶型、伪多晶型、溶剂化物、水化物、未溶剂化的多晶型(包括脱水化物)、构象多晶型以及化合物的非晶形式,及其混合物。除非涉及特定的品质或非品质形式,否则“品质的形式”、“多晶型”和“新形式”在本文中可互换使用,并且旨在包括化合物的所有品质和非品质形式,包括例如多晶型、伪多晶型、溶剂化物、水化物、未溶剂化的多晶型(包括脱水化物)、构象多晶型以及非晶形式,及其混合物。

[0143] 本文描述的PI3K α 抑制剂可任选与药学上可接受的酸接触,以形成对应的酸加成盐。本文记载的化合物的药学上可接受的形式包括药学上可接受的盐、螯合物、非共价络合物、前药及其混合物。在某些实施方案中,本文描述的PI3K α 抑制剂是药学上可接受的盐的形式。本领域技术人员将认识多种可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的合成方法。

[0144] 治疗方案

[0145] 在一些实施方案中,本发明的间歇治疗方案实现了与每日施用一次相等剂量的PI3K α 抑制剂相似或更好的通路抑制。如本文所用,术语“等同剂量”是指在包括一天、数天、一周、一月或更久的一段时间内施用至受试者的一次或多次剂量。在一些实施方案中,在治疗循环的长度例如一周期间评价相等性。术语等同剂量不限于指定时间周期施用的化合物的相同量,但还指导致相似耐受水平的剂量量。通过例子的方式,当将其中以1200mg的每周累积剂量间歇施用PI3K α 抑制剂的本发明的方案与其中每日施用PI3K α 抑制剂的方案比较时,由于剂量限制性毒性和/或限制的耐受性,使用每日施用可仅能够实现低于1200mg(例

如约1050mg)的每周累积剂量。在这种情况下,在间歇方案中施用每周累积1200mg剂量与每日施用的约1050mg每周累积剂量“相等”。一般而言,间歇施用与每日施用的每周累积剂量之间的差可介于约0%至约20%的范围。

[0146] 通道抑制可被测量为例如选自p4EBP1、pS6和pRAS40的蛋白质的磷酸化的百分率降低。在一些实施方案中,通道抑制被测量为p4EBP1的磷酸化的40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大降低。例如,p4EBP1的磷酸化降低至少60%。在另一些实施方案中,通道抑制被测量为pS6的磷酸化的40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大降低。例如,pS6的磷酸化降低至少60%。在另一些实施方案中,通道抑制被测量为pRAS40的磷酸化的40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大降低。例如,pRAS40的磷酸化降低至少60%。在另一些实施方案中,通道抑制被测量为p4EBP1、pS6和pRAS40的磷酸化的40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大降低。例如,p4EBP1、pS6和pRAS40的磷酸化降低至少60%。在一些实施方案中,在外周血细胞中测量通道抑制。在另一些实施方案中,在活检组织例如皮肤活检组织中测量通道抑制。

[0147] 在一些实施方案中,本发明的间歇治疗方案实现了与每日施用一次相等剂量的PI3K α 抑制剂相似或更好的耐受性水平。耐受性水平可测量为例如3级或更高级的不良事件的发生或不发生。在一些实施方案中,所述不良事件是天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶升高、皮疹、高血糖、淋巴细胞减少、腹泻、 γ -谷酰基转移酶升高、低钾血症、低钠血症、瘙痒、血小板减少症、上腹痛、贫血、无力、导管相关感染、蜂窝织炎、疾病进展、肠外瘘、胃肠炎、急性胰腺炎、胸腔积液、斑疹、嗜睡或尿道感染。

[0148] 在一些实施方案中,当根据间歇方案的每周总剂量与每日施用的每周总剂量相当或比每日施用的每周总剂量更小时,本发明的间歇方案允许与通过每日施用得到的每周最大耐受剂量(MTD)至少相当的每周最大耐受剂量。在一些实施方案中,当根据间歇方案的每周总剂量与每日施用的每周总剂量相当或比每日施用的每周总剂量更小时,本发明的间歇方案允许大于通过每日施用得到的每周最大耐受剂量(MTD)的每周最大耐受剂量。在一些实施方案中,根据每日施用方案的每周总剂量高于50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2050mg、2100mg、2150mg、2200mg、2250mg、2300mg、2350mg、2400mg、2450mg、2500mg、2550mg、2600mg、2650mg、2700mg、2750mg、2800mg、2850mg、2900mg、2950mg、3000mg、3050mg、3100mg、3150mg、3200mg、3250mg、3300mg、3350mg、3400mg、3450mg、3500mg、3550mg、3600mg、3650mg或3700mg的本文公开的PI3K α 抑制剂。

[0149] 在一些实施方案中,本发明的间歇方案允许比约350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2050mg、2100mg、2150mg、2200mg、2250mg、2300mg、2350mg、2400mg、2450mg、2500mg、2550mg、2600mg、2650mg、2700mg、2750mg、2800mg、2850mg、2900mg、2950mg、3000mg、3050mg、3100mg、3150mg、3200mg、3250mg、3300mg、

3350mg、3400mg、3450mg、3500mg、3550mg、3600mg、3650mg或3700mg的PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量。

[0150] 在一些实施方案中,本发明的间歇方案允许约200mg至约3500mg、约300mg至约3600mg、约600mg至约3000mg、约900mg至约3000mg、约1200mg至约3000mg、约1200mg至约2700mg、约1800mg至约2700mg的PI3K α 抑制剂的每周最大耐受剂量。

[0151] 在一些实施方案中,本发明的间歇方案允许比约600mg的PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量。在一些实施方案中,本发明的间歇方案允许比约700mg的PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量。在另一些实施方案中,本发明的间歇方案允许比约1050mg的PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量。在另一些实施方案中,本发明的间歇方案允许比约1400mg、或约1800mg、或约2100mg、或约2700mg、或约3000mg的PI3K α 抑制剂更高的每周最大耐受剂量。

[0152] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过观察一种或多种不良事件来确定。在一些实施方案中,所述一种或多种不良事件选自由以下组成的组:升高的ALT和/或AST水平、恶心、腹泻、高血糖、呕吐、疲乏、食欲不振、口干、乏力、消化不良、贫血、血小板减少、皮疹、白细胞减少、口炎、降低的胰岛素C-肽水平、升高的转氨酶、体重降低、低钾血症、瘙痒、腹痛、寒战和味觉障碍。在一些实施方案中,所述不良事件是升高的ALT和/或AST水平。

[0153] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过ALT水平升高多于正常上限(ULN)的约1.25倍、约2.5倍、约5.0倍或约10倍来确定。本领域技术人员可容易确定ALT水平的ULN。例如,ALT水平的ULN可为约5U/L、约10U/L、约15U/L、约20U/L、约25U/L、约30U/L、约35U/L、约40U/L、约45U/L、约50U/L、约55U/L、约60U/L、约65U/L、约70U/L、约75U/L、约80U/L、约85U/L、约90U/L、约95U/L、或约100U/L。

[0154] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过AST水平升高多于正常上限(ULN)的约1.25倍、约2.5倍、约5.0倍或约10倍来确定。本领域技术人员可容易确定AST水平的ULN。例如,AST水平的ULN可为约5U/L、约10U/L、约15U/L、约20U/L、约25U/L、约30U/L、约35U/L、约40U/L、约45U/L、约50U/L、约55U/L、约60U/L、约65U/L、约70U/L、约75U/L、约80U/L、约85U/L、约90U/L、约95U/L、或约100U/L。

[0155] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过一种或多种1级或更高级的不良事件来确定。在一些实施方案中,所述1级或更高级的不良事件为ALT水平升高多于ULN的约1.25倍。在一些实施方案中,所述1级或更高级的不良事件为AST水平升高多于ULN的约1.25倍。

[0156] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过一种或多种2级或更高级的不良事件来确定。在一些实施方案中,所述2级或更高级的不良事件为ALT水平升高多于ULN的约2.5倍。在一些实施方案中,所述2级或更高级的不良事件为AST水平升高多于ULN的约2.5倍。

[0157] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过一种或多种3级或更高级的不良事件来确定。在一些实施方案中,3级或更高级的不良事件为ALT水平升高多于ULN的约5.0倍。在一些实施方案中,3级或更高级的不良事件为AST水平升高多于ULN的约5.0倍。

[0158] 在一些实施方案中,受试者中的最大耐受剂量通过一种或多种4级或更高级的不

良事件来确定。在一些实施方案中,4级或更高级的不良事件为ALT水平升高多于ULN的约10.0倍。在一些实施方案中,4级或更高级的不良事件为AST水平升高多于ULN的约10.0倍。

[0159] 本发明还提供了有效达到通过每天施用一次相等剂量的PI3K α 抑制剂达到的C_{max}的约 $\pm 20\%$ 、或约 $\pm 15\%$ 或约 $\pm 10\%$ 或约 $\pm 5\%$ 的C_{max}的治疗方案。例如,所达到的C_{max}高于约0.2 μM 、0.5 μM 、1.0 μM 、2.0 μM 、4.0 μM 、6.0 μM 、8.0 μM 、10 μM 、15 μM 、20 μM 、25 μM 或30 μM 。在一些情况中,所达到的C_{max}高于1.0 μM 、2.0 μM 、4.0 μM 、6.0 μM 、8.0 μM 、10 μM 、15 μM 或20 μM 。例如,所述C_{max}高于2.0 μM 。可选地,所述C_{max}高于4.0 μM 。在另一些情况中,所达到的C_{max}介于4.0 μM 至20 μM 之间。在另一些情况中,所达到的C_{max}介于6.0 μM 至20 μM 之间。在另一些情况中,所达到的C_{max}介于6.0 μM 至15 μM 之间。

[0160] 临床前数据(参见例如图3)显示了暴露(AUC)-驱动的化合物A的效力。在一些实施方案中,当根据间歇方案的每周总剂量与每日施用的每周总剂量相当或比每日施用的每周总剂量更小时,本发明的间歇方案允许与通过每日施用得到的曲线下面积(AUC)至少相当的AUC。例如,当根据间歇治疗方案的每周总剂量与每日施用约600mg、约500mg、约400mg、约300mg、约250mg、约200mg、约150mg、约100mg、约50mg或约10mg的每周总剂量相当或比所述每周总剂量更小时,本发明的间歇方案允许与通过每日施用得到的曲线下面积(AUC)至少相当的AUC。

[0161] 在一些实施方案中,在经过7天循环的受试者中,本发明的间歇方案达到高于以下的曲线下面积(AUC):约1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约250 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约700 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约800 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约900 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约1000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约1500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 或约2000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。例如,在经历7天循环的受试者中,本发明的间歇方案达到约70至约500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、或约100至约400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、或约125至约300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、或约125至约175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的AUC范围。

[0162] 在一些实施方案中,在经过一个给药日的受试者中,本发明的间歇方案达到高于以下的曲线下面积(AUC):约1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约250 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约700 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约800 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约900 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约1000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、约1500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 或约2000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。例如,在经历一个给药日的受试者中,本发明的间歇方案达到约20至约180 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、或约30至约120 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、或约40至约80 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、或约45至约60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 的AUC范围。

[0163] 在一些实施方案中,给定的给药时间表包括一种或多种PI3K α 抑制剂的施用,如本文描述的,其中至少一种PI3K α 抑制剂的施用可每日、每周、每两周、每月、每两月、每年、每半年或任何其他周期重复或循环。反复的给药时间表或循环可在时间表的起始时确定地固定时间周期内重复;可基于治疗效果的测量(例如,可检测到的疾病组织的降低水平(例如,至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或100%的降低))终止、延长或以其他方式调节;或可出于由医疗专业人员的确定的任何其他原因终止、延长或以其他方式调节。

[0164] 在一些实施方案中,在7天循环的连续天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。在

一些实施方案中,在7天循环的隔天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。

[0165] 在一些实施方案中,间歇方案包括至少一个循环,在所述循环中,施用PI3K α 抑制剂至少一天,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少一天的间歇。例如,连续1、2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少1天的间歇,例如不施用至少1、2、3、4、5、6或7天。在一些实施方案中,连续7、8、9、10、11、12、13或14天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少1、2、3、4、5、6或7天的间歇。在另一些实施方案中,连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂的连续至少3、4或5天的间歇。在另一些实施方案中,所述方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇。例如,每个周一、周二和周三每天一次或每天两次施用所述PI3K α 抑制剂。在另一些实施方案中,所述方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,连续4天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续3天的间歇。在另一些实施方案中,所述方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,连续5天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续2天的间歇。在另一些实施方案中,所述方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,连续6天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行1天的间歇。

[0166] 在一些实施方案中,所述间歇方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,至少1天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,所述间歇方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,至少2天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,所述间歇方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,至少3天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,所述间歇方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,至少4天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,所述间歇方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,至少5天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,所述间歇方案包括至少一个7天的循环,在所述循环中,至少6天施用所述PI3K α 抑制剂。

[0167] 在一些实施方案中,每隔一天施用所述PI3K α 抑制剂(即,2周中7个给药日)。在一些实施方案中,在7天循环中的隔天施用所述PI3K α 抑制剂。例如,在7天循环内的隔天至少2次施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环内的隔天至少3次施用所述PI3K α 抑制剂。例如,每个周一、周三和周五每天一次或每天两次施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环内的隔天至少4次施用所述PI3K α 抑制剂。

[0168] 在一些实施方案中,在施用所述PI3K α 抑制剂至所述受试者的每一天中,每天一次(QD)施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在施用所述PI3K α 抑制剂至所述受试者的每一天中,每天两次(BID)施用所述PI3K α 抑制剂。

[0169] 在一些实施方案中,以多剂施用本发明的PI3K α 抑制剂和/或任何额外治疗化合物。给药可为每天或每周约一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。给药可为每月一次、每两周一次、每周一次或每隔一天一次。在一些实施方案中,施用PI3K α 抑制剂接着休息(间歇)周期的循环重复多于约6、10、14、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下,包括施用PI3K α 抑制剂接着休息的给药循环的重复按需要持续。本发明的治疗方案的施用可按需要持续。在一些实施方案中,施用本发明的PI3K α 抑制剂多于1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中,施用本发明的PI3K α 抑制剂少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,基于持续的基础,例如,由于慢性效果的治疗,长期施用本发明的PI3K α 抑制剂。

[0170] 本文施用的PI3K α 抑制剂的量可根据预期的应用(体外或体内),或正在治疗的受试者和疾病病症,例如,受试者的体重和年龄、疾病病症的严重度、施用方式等变化,其可由本领域技术人员容易地确定。

[0171] 本发明的剂型是指用于施用至患者的药物的物理制剂。当剂型是固体时,所述剂型可为单个的胶囊、片剂或丸剂,或可选地,可由多个胶囊、片剂或丸剂组成。可每天一次或多次施用剂型至受试者。确定最有效的施用方式和施用剂量的方法是本领域技术人员公知的,并且将随用于治疗的组合、治疗目的、正在治疗的靶细胞或组织以及正在治疗的受试者而变化。可以按治疗医生选择的剂量水平和模式来进行单次或多次施用(例如,约或多于约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更多剂量)。

[0172] PI3K α 抑制剂可以以任何适合的量施用。在一些实施方案中,所述PI3K α 是(6-(2-氨基苯并[d]噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮,并且每周将约600mg至约3000mg、约300mg至约3600mg、约900mg至约3000mg、约1200mg至约3000mg、约1200mg至约2700mg、或约1800mg至约2700mg范围内的PI3K α 抑制剂施用至受试者。例如,以每周约1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600mg的剂量施用该抑制剂至受试者。作为另一个例子,以每周约1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900或3000mg的剂量施用该抑制剂至受试者。作为另一个例子,以每周约1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600或2700mg的剂量施用该抑制剂至受试者。

[0173] 在一些实施方案中,在治疗循环的过程中,以平均每个给药日高于50、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100或1200mg的量施用抑制剂至受试者。例如,在治疗循环的过程中,以平均约100至1200mg之间、约100至1000mg之间、约100至900mg之间、约150至900mg之间、约150至600mg之间,或约200至600mg之间,或约200至400mg的量施用抑制剂至受试者。

[0174] 在一些实施方案中,以每天约1mg/kg-100mg/kg的范围内施用抑制剂至受试者,例如每天约、小于约或大于约1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg或100mg/kg。在一些实施方案中,以每周约1mg/kg-400mg/kg的范围内施用抑制剂至受试者,例如每周约、小于约或大于约1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg或400mg/kg。在一些实施方案中,以每月约10mg/kg-1500mg/kg的范围内施用抑制剂至受试者,例如每月约、小于约或大于约10mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、550mg/kg、600mg/kg、650mg/kg、700mg/kg、750mg/kg、800mg/kg、850mg/kg、900mg/kg、950mg/kg或1000mg/kg。靶剂量可以以单次剂量施用。可选地,靶剂量可以以约或多于约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更多次剂量施用。例如,每周约20mg/kg的剂量可以以约20mg/kg的剂量每周一次递送,或可在该周的过程中的三天的每天以约6.67mg/kg的剂量递送,这些天可为连续的或可为不连续

的。施用时间表可根据本发明的任何方案重复,包括本文描述的任何施用时间表。

[0175] PI3K α 抑制剂的剂量可为约、至少约或最多约0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1025、1050、1175、1100、1125、1150、1175、1200、1225、1250、1275或1300mg或mg/kg,或可衍生于其中的任何范围。例如,这样的剂量可介于约30–120mg/kg(例如,40–80mg/kg例如约50或约60mg/kg)的范围。设想了,mg/kg的剂量是指mg抑制剂的量/kg受试者的总体重。设想了,当将多个剂量给予患者时,所述剂量的量可变化,或者它们可相同。

[0176] 施用的每种抑制剂的量将取决于正在治疗的哺乳动物、疾患或病症的严重度、施用速率、化合物的布置以及开处方的医生的考量。

[0177] 用雌激素受体拮抗剂的方法和治疗方案

[0178] 在一个方面,本发明提供了一种治疗需要其的受试者中的肿瘤性病症的方法,包括施用治疗有效量的PI3-激酶 α (PI3K α)抑制剂与雌激素受体拮抗剂(包括但不限于氟维司群)的组合。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂间歇施用。在一些实施方案中,所述肿瘤性病症是选自由以下组成的组的癌症:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。在一些实施方案中,所述肿瘤性病症是乳腺癌。

[0179] 在一个个别但是相关方面,本发明提供了对由PI3-激酶 α (PI3K α)介导的疾患的治疗,其中所述方案包括施用至少一种雌激素受体拮抗剂和至少一种PI3K α 抑制剂至需要其的人受试者。

[0180] 在实施任何所描述的方法中,PI3K α 抑制剂和雌激素受体拮抗剂可依序施用,其中可在两个不同时刻点将这两种药剂引入受试者。所述两个时刻点可分隔多于2小时、1天或多天、1周或多周,或根据本文公开的间歇方案时间表分隔。

[0181] 在某些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂和所述雌激素受体拮抗剂同时施用。同时施用可采取将两种药剂在同一制剂中共施用的模式,或在不同制剂中但是同时施用的模式。

[0182] 如本文所用,治疗有效量的PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合是指PI3K α 抑制剂与雌激素受体的组合,其中所述组合足以对预期应用包括但不限于如本文定义的疾病治疗产生效果。该主题方法中涵盖了组合使用治疗有效量的PI3K α 抑制剂和/或雌激素受体拮抗剂以实现这样的治疗。该主题方法还设想了组合使用亚治疗量的PI3K α 抑制剂和/或雌激素受体拮抗剂以治疗预期的疾病病症。虽然以亚治疗量存在,但是所述PI3K α 抑制剂雌激素受体拮抗剂在预期应用中单独协同地产生有效的效果和/或降低副作用。

[0183] 主题化合物组合的治疗有效量可根据预期的应用(体外或体内),或正在治疗的受试者和疾病病症,例如,受试者的体重和年龄、疾病病症的严重度、施用方式等变化,其可由本领域技术人员容易地确定。该术语还适用于将在靶细胞中诱导特定应答的剂量,例如降低增殖或下调靶蛋白的活性。具体剂量将根据所选择的具体化合物、遵照的给药方案而变化,无论其是否与其他化合物组合施用、施用时机、其所施用至的组织以及携带其的物理递送系统如何。

[0184] 在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂根据间歇方案施用。在一些实施方案中,在7

天循环的连续天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。在一些实施方案中,在7天循环的隔天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。

[0185] 在一些实施方案中,施用所述PI3K α 抑制剂至少1天,然后进行其中不施用所述PI3K α 的至少1天的间歇,持续至少一个循环。在一些实施方案中,连续1、2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂的至少1天的间歇。在一些实施方案中,连续1、2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少连续1、2、3、4、5或6的间歇。在一些实施方案中,连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少连续1、2、3、4、5或6的间歇。在一些实施方案中,连续7、8、9、10、11、12、13或14天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂至少1、2、3、4、5、6或7天的间歇。在另一些实施方案中,连续2、3、4、5、6或7天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行其中不施用所述PI3K α 抑制剂的连续至少3、4或5天的间歇。

[0186] 在一些实施方案中,在7天循环的连续天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。在另一些实施方案中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,在7天循环的连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行至少一天的间歇。在一些实施方案中,每天7天循环中,连续3天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续4天的间歇。在另一些实施方案中,连续4天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续3天的间歇,持续至少一个7天循环。在另一些实施方案中,连续5天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行连续2天的间歇,持续至少一个7天循环。在另一些实施方案中,连续6天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行1天的间歇,持续至少一个7天循环。

[0187] 在一些实施方案中,至少1天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少2天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少3天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少4天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少5天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。在一些实施方案中,至少6天施用所述PI3K α 抑制剂,持续至少一个7天循环。

[0188] 在一些实施方案中,每隔一天施用所述PI3K α 抑制剂(即,2周中7个给药日)。在一些实施方案中,在7天循环中的三个非连续天施用PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环中的隔天施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环的隔天施用所述PI3K α 抑制剂,然后进行间歇。例如,在7天循环内的隔天至少2次施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环内的隔天至少3次施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在7天循环内的隔天至少4次施用所述PI3K α 抑制剂。

[0189] 在一些实施方案中,在施用所述PI3K α 抑制剂至所述受试者的每一天中,每天一次(QD)施用所述PI3K α 抑制剂。在一些实施方案中,在施用所述PI3K α 抑制剂至所述受试者的每一天中,每天两次(BID)施用所述PI3K α 抑制剂。

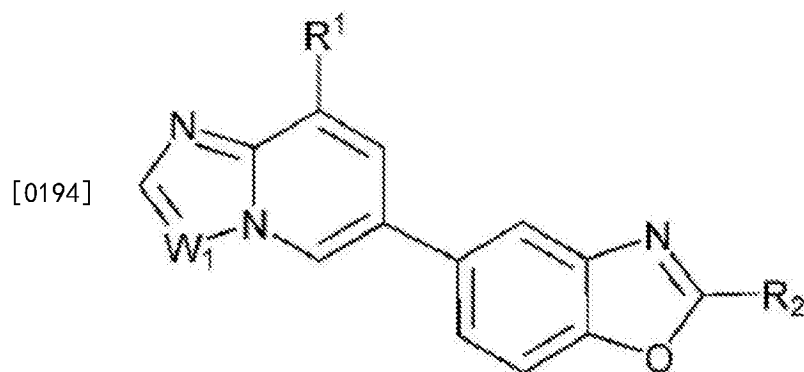
[0190] PI3K α 抑制剂可以以任何适合的量施用。在一些实施方案中,在7天循环中施用约300mg至约3600mg的所述PI3K α 抑制剂范围内的所述PI3K α 抑制剂至受试者。在一些实施方案中,在7天循环中施用约900mg至约3600mg的所述PI3K α 抑制剂范围内的所述PI3K α 抑制剂至受试者。在一些实施方案中,在7天循环中施用约300mg、约900mg至约3600mg的所述PI3K α 抑制剂范围内的所述PI3K α 抑制剂至受试者。在一些实施方案中,在7天循环中施用约900mg

至约3600mg的所述PI3K α 抑制剂范围内的所述PI3K α 抑制剂至受试者。例如,以在7天循环中以约300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3600mg的剂量施用该抑制剂至受试者。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约300mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约900mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约1800mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约2700mg。在一些实施方案中,7天循环中施用的PI3K α 抑制剂的量为约3600mg。

[0191] 在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约100至约1200mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约300至约1200mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约100mg、约300mg、约600mg或约900mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约300mg、约600mg或约900mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约100mg、约300mg、约600mg、约900mg或约1200mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约300mg、约600mg、约900mg或约1200mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约100mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约300mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约600mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约900mg。在一些实施方案中,用于单次施用所述PI3K α 抑制剂的剂量为约1200mg。

[0192] PI3K α 抑制剂

[0193] 在一个方面,所述PI3K α 抑制剂是下式的化合物:



[0195] 或其药学上可接受的盐,其中

[0196] W^1 是 CR^3 ;

[0197] R^1 是氢;

[0198] R^2 是氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、杂环烷基氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧羰基、磺酰胺基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸根、脲、碳酸根或 $NR'R''$,其中 R' 和 R'' 与氮一起形成环部分;并且

[0199] R^3 是式 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-NHC(O)R$ 的酰氨基,其中R选自自由氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环族组成的组;或其中所述 $(R)_2$ 基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。

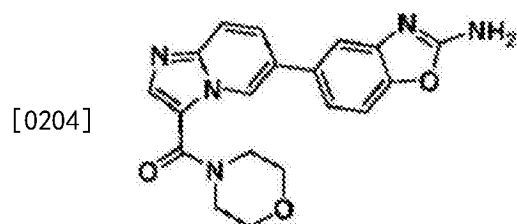
[0200] 在一些实施方案中, R^3 是式 $-C(O)N(R)_2$ 的酰氨基,其中所述 $(R)_2$ 基团与其连接的氮

一起形成四元环、五元环、六元环或七元环。在另一个实施方案中， R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基，其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成六元环。在另一个实施方案中， R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基，其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成吗啉基环。

[0201] 在一些实施方案中， R^2 是氨基。在另一个实施方案中， R^2 是NH₂。

[0202] 在一些实施方案中， R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基，其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成四元环、五元环、六元环或七元环，并且 R^2 是氨基。在另一个实施方案中， R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基，其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成六元环，并且 R^2 是氨基。在另一个实施方案中， R^3 是式-C(O)N(R)₂的酰氨基，其中所述(R)₂基团与其连接的氮一起形成吗啉基环，并且 R^2 是NH₂。

[0203] 在一些实施方案中，所述PI3K α 抑制剂是具有以下结构的化合物：



[0205] 或其药学上可接受的盐。

[0206] 在一些实施方案中，所述PI3K α 抑制剂是(6-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮)或化合物A。

[0207] 雌激素受体拮抗剂

[0208] 雌激素受体拮抗剂是与雌激素竞争结合雌激素受体的药剂。雌激素在某些靶组织中促进细胞增殖，并且已经与某些类型的癌症例如子宫癌和乳腺癌相关联。因此，抗雌激素或雌激素受体拮抗剂被用于治疗激素受体阳性的乳腺癌和子宫癌。雌激素受体拮抗剂包括选择性受体调节剂(SERM)，其为可作为雌激素-受体激动剂、拮抗剂或混合的激动剂-拮抗剂起作用的药剂，并且这样的活性依赖于靶组织。选择性雌激素受体调节剂的例子包括并且不限于雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、艾多昔芬、阿佐昔芬和EM-800。雌激素受体拮抗剂还包括选择性雌激素受体下调剂(SERD)，其为针对每种被靶向组织的竞争性拮抗剂。选择性雌激素下调剂(SERD)的例子包括氟维司群。

[0209] 氟维司群，(7 α ,17 β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基]壬基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17-二醇，下调雌激素受体并且是没有激动剂效果的雌激素受体拮抗剂。氟维司群由AstraZeneca以Faslodex®的名称市售，并且目前被批准用于治疗绝经后妇女中的激素受体阳性的转移性乳腺癌。

[0210] 在一些实施方案中，所述雌激素受体拮抗剂是选择性的雌激素受体调节剂。在一些实施方案中，所述雌激素受体拮抗剂是选择性的雌激素受体下调剂。在一些实施方案中，所述雌激素受体拮抗剂是雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、艾多昔芬、阿佐昔芬或氟维司群。在一些实施方案中，所述雌激素受体拮抗剂是氟维司群。

[0211] 目标适应症

[0212] 对于本文公开的目标适应症，所述方法或治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂以治疗所描述的疾病。在一些实施方案中，这些方法或治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合用于本文公开的疾病或疾患。

[0213] 所述主题方法可用于治疗任何疾病病症,例如对于当前治疗方案导致不良事件、有限耐受性或患者不依从性的疾病。在一些实施方案中,所述疾病病症是例如本文所描述的增生性疾患,包括但不限于癌症。在另一些实施方案中,所述疾患是糖尿病。在另一些实施方案中,所述疾患是自体免疫疾患。

[0214] 在一些实施方案中,所述疾病病症与PI3-激酶和/或mTOR有关。已经报道了与PI3-激酶和/或mTOR有关的多种疾病病症。例如,PI3-激酶 α ,是四种I型PI3-激酶中的一种,已暗示与多种人类增生性疾患例如癌症有关。已经示出,在内皮细胞迁移的控制中,血管发生选择性地需要PI3K α 。(Graupera等,Nature 2008;453;662-6)。编码PI3K α 的基因中的突变或导致PI3K α 上调的突变被认为在许多人癌症,例如肺癌、胃癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、脑癌和皮肤癌中发生。通常来说,编码PI3K α 的基因中的突变是簇集于螺旋和激酶结构域中的一些热点内的点突变,例如,E542K、E545K和H1047R。已经示出,这些突变中的许多是致癌的功能获得性突变。由于PI3K α 的高突变率,该通道的靶向提供有价值治疗机会。虽然其他PI3K亚型例如PI3K δ 或PI3K γ 主要表达于造血细胞中,但是PI3K α 与PI3K β 一起组成型表达。

[0215] 与PI3-激酶和/或mTOR有关的疾病病症还可具有异常高的mTOR和PI3-激酶的下游信使的活性和/或表达的水平特征。例如,蛋白质或信使例如PIP2、PIP3、PDK、Akt、PTEN、PRAS40、GSK-3 β 、p21、p27可以以可被本领域已知的任何测定鉴定的异常量存在。

[0216] PI3K/Akt/mTOR通路的反调控作为多种人疾病的共同主题和作为靶PI3K α 具有治疗价值的最终药物而逐渐兴起。与PI3K α 反调控有关的疾病包括但不限于结节状硬化复合症(TSC)和淋巴管平滑肌增多症(LAM),这两者都由TSC1或TSC2肿瘤抑制剂的突变引起。患有TSC的患者发展出良性肿瘤,然而,当该肿瘤存在脑中时,可引起癫痫、精神迟缓和死亡。LAM是严重的肺病。PI3K α 的抑制可帮助具有由LKB 1突变引起的Peutz-Jeghers癌倾向综合征的患者。PI3K α 还可在散发性癌症的发生中起作用。一些肿瘤抑制子特别是PTEN、p53、VHL和NF1的失活,已经与mTORC1活化相关联。PI3K/Akt/mTOR通路在许多癌症中被活化。活化的Akt通过磷酸化蛋白质例如BAD、FOXO、NF-KB、p21Cip1、p27Kip1、GSK3 β 和其他蛋白质来调控细胞存活、细胞增殖和代谢。Akt还可通过磷酸化TSC2来促进细胞生长。Akt活化可通过共同地促进生长、增殖和存活同时抑制凋亡通路来促进细胞转化和阻止凋亡。

[0217] 在期望的情况下,在治疗前使用诊断测定测试将被治疗的受试者,以确定肿瘤细胞对PI3K α 抑制剂的敏感性。可使用任何本领域已知的可确定受试者的肿瘤细胞对PI3K α 抑制剂的敏感性的方法。在这些方法中,如由施用医生根据受试者对PI3K α 抑制剂的组合的可能的响应的预测组合关于个体受试者的任何额外环境判断为合适的,一种或多种额外抗癌剂或治疗可根据本发明的治疗方案使用PI3K α 抑制剂共施用。在一些实施方案中,所述抗癌剂是氟维司群。在一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂以同时或依序的方式组合使用。

[0218] 在以下本文的实施例中示出的数据显示,包括作为PI3K α 抑制剂(其中所述PI3K α 抑制剂根据本文公开的治疗方案或方法施用)的药剂的本发明的间歇方案的抗肿瘤效果优于每日施用的药剂的抗肿瘤效果。同样地,所述主题方法特别可用于治疗增生性疾患例如肿瘤性病症。这样的病症的非限制性例子包括但不限于棘皮瘤、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸性粒细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性成巨核

细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性髓细胞白血病伴成熟、急性髓性树突状细胞白血病、急性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、釉质瘤、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、牙源性腺样瘤、肾上腺皮质癌、成人T-细胞白血病、侵袭性NK-细胞白血病、AIDS相关癌症、AIDS相关淋巴瘤、泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、肛门癌、间变性大细胞淋巴瘤、间变性甲状腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂肪瘤、血管肉瘤、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、基底细胞癌、基底样癌、B-细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、Bellini导管癌、胆道癌、膀胱癌、胚细胞瘤、骨癌、骨肿瘤、脑干胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、布伦纳瘤、支气管肿瘤、细支气管肺泡癌、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤、原发部位未知的癌、类癌瘤、癌瘤、原位癌瘤、阴茎癌瘤、原发部位未知的癌瘤、癌肉瘤、卡斯尔曼病、中枢神经系统胚瘤、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤、宫颈癌、胆管癌、软骨瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性单核细胞白血病、慢性髓性白血病、慢性骨髓增生性病、慢性中性粒细胞白血病、透明细胞瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、德戈斯病、隆凸性皮肤纤维肉瘤、皮样囊肿、促纤维组织增生性小圆细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、胚胎性癌、内胚窦瘤、子宫内膜癌、子宫内膜子宫癌、子宫内膜样肿瘤、肠病相关T-细胞淋巴瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、上皮样肉瘤、红白血病、食管癌、嗅神经母细胞瘤、尤文肿瘤家族、尤文家族肉瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、乳腺外佩吉特氏病、法乐皮欧氏管癌、胎中胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、滤泡甲状腺癌、胆囊癌、胆囊癌、神经节胶质瘤、神经节瘤、胃癌、胃淋巴瘤、胃肠癌、胃肠类癌瘤、胃肠基质肿瘤、胃肠基质肿瘤、生殖细胞瘤、胚组织瘤、妊娠绒毛膜癌、妊娠滋养层肿瘤、骨的巨细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、大脑神经胶质瘤病、血管球瘤、胰高血糖素瘤、性腺母细胞瘤、粒膜细胞瘤、毛细胞白血病、毛细胞白血病、头颈癌、头颈癌、心脏癌、成血管细胞瘤、血管外皮细胞瘤、血管内皮瘤、恶性血液肿瘤、肝细胞癌、肝脾性T-细胞淋巴瘤、遗传性乳腺-卵巢癌综合征、霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、下丘脑胶质瘤、炎性乳腺癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞癌、胰岛细胞肿瘤、幼年型粒单核细胞白血病、肉瘤、卡波济肉瘤、肾癌、肝门胆管肿瘤、克鲁肯贝格瘤、喉癌、喉癌、恶性雀斑样色素瘤、白血病、白血病、唇和口腔癌、脂肉瘤、肺癌、黄体瘤、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮癌、淋巴性白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、恶性纤维性组织细胞瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、骨的恶性纤维性组织细胞瘤、恶性胶质瘤、恶性间皮瘤、恶性周围神经鞘肿瘤、恶性杆状肿瘤、恶性蝶螈瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞瘤、纵隔瘤、甲状腺髓样癌、成神经管细胞瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、间皮瘤、具有不明原发性的转移性鳞状颈癌、转移性尿路癌、混合Mullerian肿瘤、单核细胞白血病、口癌、粘液性肿瘤、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤、蕈状真菌病、蕈状真菌病、骨髓增生异常病、骨髓增生异常综合征、髓性白血病、髓性肉瘤、骨髓增生性病、粘液瘤、鼻腔癌、鼻咽癌、鼻咽癌、赘生物、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、非黑色素瘤皮肤癌、非小细胞肺癌、眼肿瘤、少突星形细胞瘤、少突神经瘤、嗜酸粒细胞瘤、视神经鞘脑膜瘤、口癌、口癌、口咽癌、骨肉瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、乳腺佩吉特氏病、肺上沟瘤、胰腺癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、血管周上皮样细胞瘤、咽癌、

嗜铬细胞瘤、中间分化的松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞赘生物、胸膜肺母细胞瘤、多胚瘤、前体T-淋巴母细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、原发性肝细胞癌、原发性肝癌、原发性腹膜癌、原始神经外胚层肿瘤、前列腺癌、腹膜假粘液瘤、直肠癌、肾细胞癌、涉及15号染色体上的NUT基因的呼吸道癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、Richter转化、骶尾畸胎瘤、涎腺癌、肉瘤、神经鞘瘤、皮脂腺癌、继发性瘤、精原细胞瘤、浆液性肿瘤、塞-莱二氏细胞瘤、性索-基质肿瘤、塞扎莱综合征、印戒细胞癌、皮肤癌、小蓝色圆形细胞肿瘤、小细胞癌、小细胞肺癌、小细胞淋巴瘤、小肠癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、煤烟疣、脊髓肿瘤、脊柱肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、胃癌、表面扩张性黑色素瘤、幕上原发性神经外胚层肿瘤、表面上皮-基质肿瘤、滑膜肉瘤、T-细胞急性淋巴细胞白血病、T-细胞大粒状淋巴细胞白血病、T-细胞白血病、T-细胞淋巴瘤、T-细胞前淋巴细胞白血病、畸胎瘤、末端淋巴瘤、睾丸癌、泡膜细胞瘤、喉癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、移行细胞癌、脐尿管癌、尿道癌、泌尿生殖系统肿瘤、子宫肉瘤、葡萄膜黑色素瘤、阴道癌、Verner Morrison综合征、疣状癌、视通路胶质瘤、外阴癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、乳头状淋巴性腺囊瘤、维尔姆斯瘤或其任何组合。

[0219] 在一些实施方案中,所述疾患是选自由以下组成的组的癌症:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌、神经内分泌癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌和子宫内膜癌。在一些实施方案中,所述疾病是乳腺癌。在一些实施方案中,所述疾病是激素受体阳性的乳腺癌。

[0220] 乳腺癌的激素受体状态的确定在计划治疗过程中是重要的。特别地,对肿瘤的雌激素受体(ER)和/或孕酮受体(PR)表达的评估可用于预测该癌症是否响应激素治疗。雌激素受体(ER)阳性和/或孕酮受体(PR)阳性的癌症表明,例如使用抗雌激素或雌激素受体拮抗剂的激素治疗可抑制肿瘤生长。此外,对乳腺癌中HER2/neu(人表皮生长因子受体2)的表达的评价还可用于计划治疗过程,因为HER2的过表达已经与癌细胞增殖有关。被确定为Her/neu阳性的癌症指示,该癌症将响应特异性靶标HER2的治疗。

[0221] 在一些实施方案中,所述乳腺癌是雌激素受体(ER)阳性的乳腺癌。在一些实施方案中,如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌的雌激素受体表达呈阳性。在一些实施方案中,所述乳腺癌是雌激素受体(ER)阳性、孕酮受体(PR)阳性和人表皮生长因子受体2(HER2)阳性的乳腺癌。在一些实施方案中,如通过激素受体测定所确定,所述乳腺癌的雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)表达呈阳性。

[0222] 在一些实施方案中,治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂以治疗癌症,所述癌症为肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、神经内分泌癌、肾癌、淋巴瘤、骨髓瘤或白血病。在一些实施方案中,治疗方案包括同时或依序施用PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合以治疗癌症。

[0223] 在一些实施方案中,治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂以治疗实体肿瘤。在一些实施方案中,治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合以治疗实体肿瘤。实体肿瘤包括多种器官系统的恶性疾病(例如,肉瘤、腺癌和癌),例如肺、乳腺、淋巴、胃肠(例如结肠)和泌尿生殖(例如肾、泌尿道上皮或睾丸肿瘤)道、咽、前列腺和卵巢的恶性疾病。示例性的腺癌包括结直肠癌、肾细胞癌、肝癌、非小细胞肺癌和小肠的癌症。另外的示例性的实

体肿瘤包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、胃肠系统癌症、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、泌尿生殖系统癌症、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺瘤、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、内分泌系统癌症、睾丸瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤和成视网膜细胞瘤。

[0224] 在一些实施方案中,本发明的治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂以治疗多发性骨髓瘤和/或瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。

[0225] 在一些实施方案中,治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂以治疗肾细胞癌(也称为RCC或肾上腺样瘤)。肾细胞癌是起源于近端曲小管的内衬的肾癌。任何已知的肾细胞癌类型可使用本发明的治疗方案治疗,包括透明肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、嫌色肾细胞癌和集合管癌。疾病的任何阶段都可使用本发明的方法治疗,包括早期阶段以及晚期阶段(例如转移性肾细胞癌)。

[0226] 在另一些实施方案中,所述治疗方案包括施用PI3K α 抑制剂以治疗心脏病症,包括动脉粥样硬化、心脏肥大、心肌细胞机能障碍、升高的血压和血管收缩。本发明还涉及治疗哺乳动物中与血管生成或血管发生相关的疾病的方法,所述方法包括使所述哺乳动物经历治疗有效的使用本发明的PI3K α 抑制剂或其任何药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物的方案。

[0227] 在一些实施方案中,所述方法用于治疗选自由以下组成的组的疾病:肿瘤血管发生、慢性炎性疾病例如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎性肠病、皮肤病例如银屑病、湿疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病视网膜病、早产儿视网膜病变、年龄相关的黄斑退化、血管瘤、胶质瘤、黑色素瘤、肉瘤,以及卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮样癌症。

[0228] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗与PI3-激酶 α 和/或mTOR有关的疾病病症,包括但不限于,与不期望的、过度活性的、哺乳动物中危害或有害的免疫应答的统称为“自体免疫病”的病症。自体免疫疾患包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎、银屑病、银屑病性关节炎、幼年型关节炎和强直性脊柱炎,自体免疫疾患的另一些非限制性例子包括自体免疫性糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、变态反应、自体免疫性葡萄膜炎、肾病综合征、多系统自体免疫疾病、自体免疫性听力损失、成人呼吸窘迫综合征、休克肺、慢性肺炎疾病、肺结节病、肺纤维化、硅肺、特发性间质肺病、慢性阻塞性肺病、哮喘、再狭窄、脊椎关节病、赖特综合征、自体免疫性肝炎、炎性皮肤病疾患、大血管、中血管或小血管的脉管炎、子宫内膜异位、前列腺炎和干燥综合征。不期望的免疫应答还可与以下疾病相关或导致以下疾病,例如,哮喘、气肿、支气管炎、银屑病、变态反应、过敏反应、自体免疫病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主疾病、移植排斥、肺损伤和红斑狼疮。本发明的药物组合物可用于治疗其他呼吸疾病包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、支气管、气管、上呼吸道或用于呼吸的神经和肌肉的疾病。本发明的方法还可用于治疗多器官衰竭。

[0229] 本发明还提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗哺乳动物中的肝病

(包括糖尿病)、胰腺炎或肾病(包括增生性肾小球性肾炎和糖尿病诱导的肾病)或疼痛。

[0230] 本发明还提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗精子运动性。本发明还提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗神经病学或神经退行性疾病,包括但不限于阿尔兹海默病、亨廷顿病、CNS创伤和中风。

[0231] 本发明还提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以预防哺乳动物中的胚细胞着床(blastocyte implantation)。

[0232] 本发明还涉及一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗哺乳动物中与血管生成或血管发生有关的疾病,其可表现为肿瘤血管发生、慢性炎症性疾病例如类风湿性关节炎、炎症肠病、动脉粥样硬化、皮肤病例如银屑病、湿疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病视网膜病、早产儿视网膜病变、年龄相关的黄斑退化、血管瘤、胶质瘤、黑色素瘤、肉瘤,以及卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮样癌症。

[0233] 本发明还提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗与血小板凝聚或血小板粘附有关的疾患,包括但不限于伯-苏综合征、格兰兹曼氏血小板机能不全、史葛综合征、血管性血友病、赫曼斯基-普德拉克综合征和灰色血小板综合征。

[0234] 在一些实施方案中,提供了一种治疗方案,包括施用PI3K α 抑制剂以治疗疾病,所述疾病为骨骼肌萎缩、骨骼肌肥大、癌组织中的白细胞募集、侵入转移、黑色素瘤、肉瘤、急性和慢性细菌性和病毒性感染、败血症、肾小球硬化、肾小球肾炎或进行性肾纤维化。

[0235] 某些实施方案预期人受试者,例如已经被诊断为患有增生性疾患病症或具有发展或获得增生性疾患病症的风险的受试者。另一些实施方案预期非人受试者,例如非人灵长类,例如猕猴、黑猩猩、大猩猩、长尾猴、猩猩、狒狒或其他非人灵长类,包括本领域已知作为临床前模型(包括用于炎症疾患的临床前模型)的这样的非人受试者。另一些实施方案预期作为哺乳动物的非人受试者,例如,小鼠、大鼠、兔、猪、绵羊、马、牛、山羊、沙鼠、仓鼠、豚鼠或其他哺乳动物。还预期另一些实施方案,其中受试者或生物源可为非哺乳类脊椎动物,例如另一种高级脊椎动物或鸟类、两栖类或爬行类物种,或者另一种受试者或生物源。在本发明的某些实施方案中,使用转基因动物。转基因动物是其中动物的一个或多个细胞包含非内源(即,异源)的核酸并且所述核酸作为其细胞的部分中的染色体外元件存在或稳定整合于其种系DNA内(即,其大部分或所有细胞的基因组序列中)的非人动物。

[0236] 治疗效力

[0237] 在一些实施方案中,治疗效力基于治疗增生性疾患例如癌的效果来测量。一般而言,针对对增生性疾患(例如癌症,无论是良性的还是恶性的)的治疗,本发明的方法和组合物的治疗效力可由所述方法和组合物促进抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤形成血管、消除肿瘤细胞和/或减小至少一个肿瘤的尺寸以治疗人的增生性疾患的程度来测量。本文描述了将在确定治疗效力中考虑的一些参数。针对具体情况的合适的参数组合可由临床医生建立。所述发明性的方法在治疗癌症中的进展(例如,减小肿瘤尺寸或消除癌细胞)可通过使用任何合适的方法例如目前在临床中用于追踪肿瘤尺寸和癌症进展的那些方法来确定。用于评价所述发明性的方法和组合物对癌症的治疗的主要效力参数是肿瘤尺寸的减小。肿瘤尺寸可通过使用任何合适的技术来描绘,例如测量直径,或例如使用可用的计算机软件例如Wake Forest University开发的能够准确估计肿瘤体积的FreeFlight软件来估计肿瘤体积。肿瘤尺寸可通过使用例如CT、超声、SPECT、螺旋CT、MRI、照片等进行肿瘤显像来确定。

在一些实施方案中,在完成治疗周期后手术切除肿瘤的情况下,肿瘤组织的存在和肿瘤尺寸可通过对将被切除的组织进行总分析和/或通过病理学分析切除的组织来确定。

[0238] 在一些实施方案中,肿瘤尺寸由于所述发明性的方法而减小,优选在受试者中不具有显著的不良事件。不良事件由美国国家癌症研究所(NCI)的癌症治疗评价程序(CTEP)分类或“分级”,0级表示最小不良副作用,并且4级表示最严重的不良事件。NCI toxicity scale(1999年4月出版)和Common Toxicity Criteria Manual(1999年8月更新)可通过NCI得到,例如通过NCI互联网网址www.ctep.info.nih.gov或在由NCI癌症治疗和诊断部资助的用于试验药的临床试验的参与者的研究者手册中得到。期望的是,本发明的方法与最小不良事件相关,例如如由CTEP/NCI分级的0级、1级或2级不良事件。

[0239] 如本文所述,虽然是优选的,但是肿瘤尺寸的减小不是必需的,因为肿瘤的实际尺寸可不缩小但是肿瘤细胞被消除。癌细胞的消除足以实现治疗效果。类似地,肿瘤尺寸的任何减小足以实现治疗效果。

[0240] 期望的是,肿瘤的生长由于所述发明性的方法和组合物而稳定化(即,一个或多个肿瘤的尺寸不增大多于1%、5%、10%、15%或20%,和/或不转移)。这样的稳定化可通过由RECIST指南表征的稳定疾病的更长周期来评价。在一些实施方案中,肿瘤稳定化至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周或更多周。在一些实施方案中,肿瘤稳定化至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更多个月。在一些实施方案中,肿瘤稳定化至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更多年。优选地,本发明的方法减小肿瘤的尺寸至少约5%(例如至少约10%、15%、20%或25%)。更优选,肿瘤尺寸减小至少约30%(例如,至少约35%、40%、45%、50%、55%、60%或65%)。甚至更优选地,肿瘤尺寸减小至少约70%(例如,至少约75%、80%、85%、90%或95%)。最优选地,肿瘤被完全消除,或减小至低于检测水平。在一些实施方案中,在治疗后,受试者保持无肿瘤(例如处于缓解期)至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周或更多周。在一些实施方案中,在治疗后,受试者保持无肿瘤至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更多个月。在一些实施方案中,治疗后受试者中未发现可检出的肿瘤量至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更多年。

[0241] 当在完成治疗周期后肿瘤经历手术切除,本发明的方法在减小肿瘤尺寸上的效力可通过测量坏死的(即,死亡的)切除组织的百分率来确定。在一些实施方案中,如果切除的组织的坏死百分率高于约20%(例如,至少约30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%),更优选约90%或更高(例如,约90%、95%或100%),则治疗是治疗有效的。最优选地,切除组织的坏死百分率是100%,即,肿瘤组织不存在或检测不到。

[0242] 可使用一些二级参数来确定本发明的方法的效力。二级参数的例子包括但不限于新肿瘤的检测、肿瘤抗原或标志物(例如CEA、PSA或CA-125)的检测、活检组织、手术分期降低(即,将肿瘤的手术分期从不可切除转化为可切除)、PET扫描、生存、无疾病进展生存、疾病进展的时间、生活质量评估例如临床益处响应评估等,所有这些都指向人中癌症的总进展(或退行)。组织活检特别可用于检测组织内癌细胞的消除。放射性免疫检测(RAID)被用于使用由肿瘤产生和/或与肿瘤有关的标志物(抗原)(“肿瘤标志”或“肿瘤相关抗原”)的水清水平来定位和分期肿瘤,并且可用作治疗前诊断预测、治疗后的复发诊断指标和治疗后的治疗效果指标。可作为治疗效力的指标的肿瘤标志物或肿瘤相关抗原的例子包括但不限于癌胚抗原(CEA)、前列腺特异性抗原(PSA)、CA-125、CA19-9、神经节糖苷分子(例如GM2、

GD2和GD3)、MART-1、热激蛋白(例如gp96)、唾液酸基Tn(STn)、酪氨酸酶、MUC-1、HER-2/neu、c-erb-B2、KSA、PSMA、p53、RAS、EGF-R、VEGF、MAGE和gp100。其他肿瘤相关抗原是本领域已知的。与内镜检测系统组合的RAID技术也有效地从周围组织区分小肿瘤(参见例如美国专利号4,932,412)。

[0243] 期望的是,根据本发明的方法,对人患者中的癌症的治疗由以下结果中的一个或多个证明:(a)肿瘤完全消失(即,完全响应),(b)在完成治疗周期后肿瘤尺寸比治疗前的肿瘤尺寸减小约25%至约50%持续至少四周,(c)在完成治疗周期后肿瘤尺寸比治疗周期前的肿瘤尺寸减小至少约50%持续至少四周,(d)在完成治疗周期后特异性的肿瘤相关抗原水平比治疗周期前的肿瘤相关抗原水平降低至少2%(例如,降低约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)持续约4-12周,或(e)更长的稳定疾病周期,例如长1、2、3、4或5个月。虽然肿瘤相关抗原水平降低至少2%是优选的,但是肿瘤相关抗原水平的任何降低都是本发明的方法治疗患者中的癌症的证据。例如,相对于不可切除的局部晚期胰腺癌,治疗可通过在完成治疗周期后4-12周时CA19-9肿瘤相关抗原水平比治疗周期前的CA19-9水平降低至少10%来证明。类似地,相对于局部晚期直肠癌,治疗可通过在完成治疗周期后4-12周时CEA肿瘤相关抗原水平比治疗周期前的CEA水平降低至少10%来证明。

[0244] 相对于生活质量评估例如临床益处响应标准,根据本发明的治疗的治疗益处可根据疼痛强度、镇痛剂消耗和/或Karnofsky性能量表评分来证明。Karnofsky性能量表允许根据患者的功能损伤来对患者分级。Karnofsky性能量表评分为0-100。一般而言,较低的Karnofsky评分预测生存的不良预后。因此,可选地或额外地,对人患者中的癌症的治疗通过以下来证明:(a)完成治疗后患者报告的疼痛强度比治疗前患者报告的疼痛强度降低至少50%(例如,降低至少60%、70%、80%、90%或100%)持续例如12周中的任何连续四周时间,(b)完成治疗后患者报告的镇痛剂消耗比治疗前患者报告的镇痛剂消耗降低至少50%(例如,降低至少60%、70%、80%、90%或100%)持续例如12周中的任何连续四周时间,和/或(c)完成治疗周期后患者报告的Karnofsky性能量表评分比治疗周期前患者报告的Karnofsky性能量表评分升高至少20点(例如,升高至少30点、50点、70点或90点)持续例如12周中的任何连续四周时间。

[0245] 期望的是,人患者中的增生性疾患(例如癌症,无论是良性还是恶性)的治疗由前述结果中的一个或多个(以任何组合)来证明,但是作为所引用的测试和/或其他测试的可替代或另外的结果可证明治疗效力。

[0246] 对人中的多种癌症的检测、检测和评估还在Cancer Facts and Figures 2001, American Cancer Society, New York, N.Y.以及国际专利申请W0 01/24684中有描述。因此,临床医生可使用标准测试以确定本发明的方法的多个实施方案在治疗癌症中的效力。然而,除了肿瘤尺寸和扩散外,临床医生在评估治疗效力中还可考虑受试者的生活质量和生存。

[0247] 在一些实施方案中,根据本发明的间歇方案施用PI3K α 抑制剂提供了相对于每日施用抑制剂的提高的治疗效力。提高的效力可使用任何本领域已知的方法来测量,包括但不限于本文描述的那些。在一些实施方案中,提高的治疗效力为使用合适的测量(例如肿瘤尺寸降低、肿瘤尺寸稳定性的持续时间、无转移事件的持续时间、无疾病生存的持续时间)至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、100%、110%、

120%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、1000%、10000%或更高的提高。提高的效力还可表示为倍数提高,例如使用合适的测量(例如肿瘤尺寸降低、肿瘤尺寸稳定性的持续时间、无转移事件的持续时间、无疾病生存的持续时间)至少约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、1000倍、10000倍或更高的提高。

[0248] 药物组合物和施用

[0249] 在一个方面,所述主题药物组合物包含PI3K α 抑制剂。

[0250] 在另一个方面,所述药物组合物提供了利用PI3K α 抑制剂和雌激素受体拮抗剂的组合治疗。与本发明的治疗组合使用的治疗剂(包括化合物)可同时或分开施用。该组合施用包括例如在同一剂型中同时施用两种药剂,在分开的剂型中同时施用以及分开施用。例如,多种治疗剂可被一起配制于同一剂型中,并同时施用。可选地,多种治疗剂可被同时施用,其中这两种治疗剂存在于分开的制剂中。可选地,紧接着任何上文描述的药剂施用本发明的化合物,或者反之亦然。在分开施用程序中,本发明的化合物与任何上文描述的药剂可隔数分钟,或隔数小时,或隔数天施用。术语“组合治疗”还包括还与其他生物活性化合物或成分和非药物治疗(例如,手术或放射治疗)组合的如本文描述治疗剂的施用。

[0251] 本发明的化合物的施用可通过能够递送所述化合物至作用部位的任何方法实现。有效量的本发明的抑制剂可通过具有相似用途的药剂的任何接受的施用模式在单剂量或多剂量中施用,包括直肠、口腔、鼻内和经皮途径,通过动脉内注射、静脉内、腹腔内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部,作为吸入剂或通过植入或覆盖的装置例如支架,例如或动脉插入的圆柱形聚合物。每种抑制剂或治疗剂的依序或基本同时施用可由上文描述的任何合适的途径实现,并且包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径以及通过粘膜组织直接吸收。所述治疗剂可通过相同途径或通过不同途径施用。例如,所选组合的第一治疗剂可通过静脉注射施用,而所述组合的其他治疗剂可口服施用。可选地,例如,所有治疗剂可口服施用,或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。治疗剂施用的顺序不是严格关键的。

[0252] 在一些实施方案中,本发明的化合物的施用可在一种剂量中实现,持续或间歇地贯穿治疗过程。确定最有效的施用工具和剂量的方法是本领域技术人员公知的,并且将随用于治疗组合、治疗目的、正在治疗的靶细胞或组织以及正在治疗的受试者而变化。可以按治疗医生选择的剂量水平和模式来进行单次或多次施用。

[0253] 施用的每种化合物的量将取决于正在治疗的哺乳动物、疾患或病症的严重度、施用速率、化合物的布置以及开处方的医生的考量。然而,在单一剂量或分开的剂量中,有效剂量为每天约0.001至约100mg每kg体重的范围,优选约1至约35mg/kg/天。对于70kg的人,这量化为约0.05至7g/天,优选约0.05至约2.5g/天。在一些情况中,低于前述范围的下限的剂量水平可比充分需要更高,而在另一些情况中,可使用更大剂量而不引起任何有害副作用,例如,通过将这样的更大剂量分成用于在一天中施用的一些小剂量。

[0254] 在一些实施方案中,本发明的组合治疗以包含至少PI3K α 抑制剂和雌激素受体拮抗剂的单剂量施用。通常来说,这样的施用可通过注射例如静脉注射进行,以快速引入药剂。然而,可适当地使用其他途径。单剂量的本发明的组合治疗还可用于治疗急性病症。

[0255] 当本发明的组合治疗被施用为包含一种或多种化合物的组合物并且一种化合物具有比另一化合物更短的半衰期时,可相应地调节单位剂型。

[0256] 所述主题药物组合物可作为PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合施用,或者以与一种或多种其他药剂的其他组合施用,所述其他药剂也通常以药物组合物形式施用。在期望的情况下,可将所述主题组合与其他药剂混合成制备物,或者可将这两种组分配制成分开的制备物,以分开或同时组合使用它们。

[0257] 所述主题药物组合物可被单独施用,或者以与一种或多种其他药剂的组合施用,所述其他药剂也通常以药物组合物形式施用。在期望的情况下,可将本发明的一种或多种化合物与其他药剂混合成制备物,或者可将这两种组分配制成分开的制备物,以分开或同时组合使用它们。

[0258] 所述主题药物组合物可通常被配制成将治疗有效量的本发明的化合物提供为活性成分或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物。在期望的情况下,所述药物组合物包含其药学上可接受的盐和/或配位络合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体包括惰性固体稀释剂和填料、稀释剂包括无菌水性溶液和多种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。

[0259] 在一些实施方案中,提供于本发明的药物组合物中的一种或多种化合物的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0260] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的浓度高于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%19%、18.75%、18.50%、18.25%18%、17.75%、17.50%、17.25%17%、16.75%、16.50%、16.25%16%、15.75%、15.50%、15.25%15%、14.75%、14.50%、14.25%14%、13.75%、13.50%、13.25%13%、12.75%、12.50%、12.25%12%、11.75%、11.50%、11.25%11%、10.75%、10.50%、10.25%10%、9.75%、9.50%、9.25%9%、8.75%、8.50%、8.25%8%、7.75%、7.50%、7.25%7%、6.75%、6.50%、6.25%6%、5.75%、5.50%、5.25%5%、4.75%、4.50%、4.25%4%、3.75%、3.50%、3.25%3%、2.75%、2.50%、2.25%2%、1.75%、1.50%、1.25%1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0261] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的浓度在约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%、约1%至约10%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0262] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的浓度在约0.001%至约10%、约

0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0263] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0264] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的量高于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0265] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的量在0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g或1-3g的范围内。

[0266] 根据本发明的化合物在宽剂量范围内有效。例如,在成人治疗中,每天0.01至1000mg、0.5至100mg、1至50mg,以及每天5至40mg是可使用的剂量的例子。示例性的剂量为每天10至30mg。精确的剂量将取决于施用途径、施用的化合物的形式、将治疗的受试者、将治疗的受试者的体重以及主治医生的偏好和经验。

[0267] 本发明的药物组合物通常包含本发明的活性成分(例如化合物)或其药学上可接受的盐和/或配位络合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体包括但不限于惰性固体稀释剂和填料、稀释剂、无菌水性溶液和多种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。

[0268] 以下描述了非限制性的示例性药物组合物以及制备所述药物组合物的方法。

[0269] 用于口服施用的药物组合物。

[0270] 在一些实施方案中,本发明提供了包含本发明的化合物以及适用于口服施用的药物赋形剂的用于口服施用的药物组合物。

[0271] 在一些实施方案中,本发明提供了包含(i)有效量的本发明的化合物;任选(ii)有效量的第二药剂;以及(iii)适用于口服施用的药物赋形剂的用于口服施用的固体药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物还包含:(iv)有效量的第三药剂。

[0272] 在一些实施方案中,本发明提供了包含(i)作为PI3K α 抑制剂的化合物;(ii)作为雌激素受体拮抗剂的第二化合物;以及(iii)适用于口服施用的药物赋形剂的用于口服施用的固体药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物还包含:(iv)第三药剂或甚至第四药剂。在一些实施方案中,每种化合物或药剂以治疗有效量存在。在另一些实施方案中,一种或多种化合物或药剂以亚治疗量存在,并且所述化合物或药剂协同作用以提供治疗有效的药物组合物。

[0273] 在一些实施方案中,本发明提供了包含PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合的药物组合物。所述PI3-激酶 α 抑制剂和所述雌激素受体拮抗剂被封装为单一口服剂型。在另一些实施方案中,所述PI3K α 抑制剂和所述雌激素受体拮抗剂可被封装为分开的剂型,例如片剂。

[0274] 在一些实施方案中,所述药物组合物可为适于口服消耗的液体药物组合物。适于口服施用的本发明的药物组合物可存在为分散的剂型,例如胶囊剂、扁囊剂或片剂,或液体剂或气溶胶喷雾剂,每种将预定量的活性成分包含为粉剂或包含于颗粒中、溶液、或水性或非水性液体中的混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂。这样的剂型可通过任何药学方法来制备,但是所有方法都包括使活性成分与构成一种或多种必需成分的载体结合的步骤。一般而言,所述组合物通过以下来制备:均匀地或密切地将活性成分与液体载体或细分的固体载体或二者混合,然后如果需要则将产物成形为期望的展示。例如,片剂可通过任选与一种或多种辅助成分压缩或模制来制备。压缩的片剂可通过在合适的机器中压缩任选与赋形剂的自由流动形式(例如粉剂或颗粒)的活性成分来制备,所述赋形剂例如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂。模制的片剂可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂湿化的粉末化化合物的混合物来制成。

[0275] 本发明还涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可有利于一些化合物的降解。例如,在药物领域中,可添加水(例如5%)作为模拟长期储存的方法,以确定特征例如制剂随时间的货架寿命或稳定性。本发明的无水药物组合物和剂型可使用包含无水或低水的成分以及低水或低湿的条件来制备。如果预期在制造、封装和/或存储期间与水或/或湿气大量接触,则包含乳糖的本发明的药物组合物和剂型可被制成无水。可制备和储存无水药物组合物以维持其无水性质。因此,可使用已知防止暴露于水的材料封装无水组合物以使它们可被包含于合适的制剂试剂盒中。合适封装的例子包括但不限于气密密封的箔、塑料等,单位剂量容器、泡罩包装或带包装。

[0276] 可根据常规药物复配技术使活性成分与药物载体组合于密切的混合物中。所述载体可根据期望用于施用的制备物的形式采用多种种类的形式。在制备用于口服剂型的组合物中,在口服液体制备物(例如混悬剂、溶液和酞剂)或气溶胶的情况下可使用任何常用的药物介质作为载体,例如水、二醇、油、醇、风味剂、保存剂、着色剂等;或者在口服固体制备物的情况下可使用例如载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩散剂,在一些实施方案中,不采用乳糖的使用。例如,合适的载体包括粉剂、胶囊和片剂,以及固体口服制备物。如果期望,片剂可由标准水性或非水性技术包被。

[0277] 适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成的树胶例如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、粉末化的黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预糊化的淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素及其混合物。

[0278] 用于本文公开的药物组合物和剂型的合适填料的例子包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉剂)、微晶纤维素、粉末化的纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化的淀粉及其混合物。

[0279] 崩解剂可用于本发明的组合物,以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。崩解剂

太多可导致片剂在瓶中崩解。太少可不足以发生崩解,并且可因此改变从所述剂型释放活性成分的速率和范围。因此,可将既不太少也不太多而有害地改变活性成分的释放的足够的量的崩解剂用于形成本文公开的化合物的剂型。使用的崩解剂的量可基于制剂类型和施用的模式而变化,并且对本领域技术人员而言可为可容易辨别的。所述药物组合物中可使用约0.5至约15重量百分率的崩解剂或约1至约5重量百分率的崩解剂。可用于形式本发明的组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化的淀粉、其他淀粉、黏土、其他藻胶、其他纤维素、胶或其混合物。

[0280] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。另外的润滑剂包括例如硅基类(syloid)硅胶、凝结的合成二氧化硅的气溶胶或其混合物。可任选以小于约所述药物组合物的1重量百分率的量添加润滑剂。

[0281] 当水性混悬剂和/或酞剂被期望用于口服施用,可将其中的活性成分与多种甜味剂或风味剂、着色物质或染料,以及如果期望的话乳化剂和/或助悬剂以及这样的稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其多种组合组合到一起。

[0282] 片剂可为未包被的,或通过已知技术包被以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供跨越更长时间的持续作用。例如,可使用延时材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂还可存在为硬明胶胶囊剂,其中所述活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者存在为软明胶胶囊剂,其中所述活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0283] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及其混合物。即,可使用亲水性表面活性剂的混合物,可使用亲脂性表面活性剂的混合物,或可使用至少一种亲水性表面活性剂与至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0284] 合适的亲水性表面活性剂可一般具有至少10的HLB值,而合适的亲脂性表面活性剂可一般具有约10或小于约10的HLB值。使用表征非离子两性化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水性-亲脂性平衡(“HLB”值)。具有更低HLB值的表面活性剂更亲脂或疏水,并且具有更大的油中的溶解度,而具有更高HLB值的表面活性剂更亲水,并且具有更大的水性溶液中的溶解度。亲水性表面活性剂一般被认为是具有高于约10的HLB值的那些化合物,以及HLB标度一般不适用的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地,亲脂性(即,疏水性)表面活性剂是具有等于或小于约10的HLB值的化合物。然而,表面活性剂的HLB值仅仅是一般用于使工业制剂、药物和化妆品乳剂可行的粗略指导。

[0285] 亲水性表面活性剂可为离子的或非离子的。合适的离子表面活性剂包括但不限于烷基铵盐;夫西地酸盐;氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂和氢化的卵磷脂;溶血卵磷脂和氢化的溶血卵磷脂;磷脂及其衍生物;溶血磷脂及其衍生物;肉毒碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸酯;单甘油酯和二甘油酯的单酰基化和二酰基化的酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单

甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0286] 在前述组内,通过例子的方式,离子表面活性剂包括:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物;肉毒碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸酯;单甘油酯和二甘油酯的单酰基化和二酰基化的酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0287] 离子表面活性剂可为卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酰酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰基化的单甘油酯、单/二甘油酯的单/二酰基化的酒石酸酯、单/二甘油酯的柠檬酸酯、肌氨酸、cholylsarcosine、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、四酰基硫酸酯、多库酯、月桂酰肉毒碱、棕榈酰基肉毒碱、豆蔻酰基肉毒碱及其盐和混合物。

[0288] 亲水性非离子表面活性剂可包括但不限于,烷基葡糖苷;烷基麦芽糖苷;烷基硫代葡糖苷;月桂基聚乙二醇甘油酯;聚氧化烯烷基醚例如聚乙二醇烷基醚;聚氧化烯烷基苯酚例如聚乙二醇烷基苯酚;聚氧化烯烷基苯酚脂肪酸酯例如聚乙二醇脂肪酸一酯和聚乙二醇脂肪酸二酯;聚乙二醇甘油脂肪酸酯;聚甘油脂肪酸酯;聚氧化烯山梨糖醇酐脂肪酸酯例如聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯;多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组的至少一个成员的亲水性转酯产物;聚氧乙烯甾醇、其衍生物和类似物;聚氧乙基化的维生素及其衍生物;聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;及其混合物;聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯以及多元醇与由甘油三酯、植物油和氢化植物油组成的组的至少一个成员的亲水性转酯产物。所述多元醇可为甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖类。

[0289] 其他亲水性-非离子表面活性剂包括但不限于,PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸、PEG-32二硬脂酸、PEG-40硬脂酸、PEG-100硬脂酸、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25甘油基三油酸酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20甘油基月桂酸酯、PEG-30甘油基月桂酸酯、PEG-20甘油基硬脂酸、PEG-20甘油基油酸酯、PEG-30甘油基油酸酯、PEG-30甘油基月桂酸酯、PEG-40甘油基月桂酸酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油基-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物固醇、PEG-30大豆固醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40山梨糖醇酐油酸酯、PEG-80山梨糖醇酐月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油酰基醚、POE-20油酰基醚、POE-20硬脂酰基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油基-10油酸酯、吐温40、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG10-100壬基苯酚系列、PEG 15-100辛基苯酚系列和泊洛沙姆。

[0290] 通过仅示例的方式,合适的亲脂性表面活性剂包括:脂肪醇;甘油脂肪酸酯;乙酰化的甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;山梨糖醇酐脂肪酸酯;聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯;甾醇和甾醇衍生物聚氧乙基化甾醇和甾醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖

酯；糖醚；单甘油酯和二甘油酯的乳酸衍生物；多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组的至少一个成员的疏水转酯产物；油可溶维生素/维生素衍生物；及其混合物。在该组内，优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物，或者为多元醇与由植物油、氢化植物油和甘油三酯组成的组的至少一个成员的亲水性转酯产物。

[0291] 在一个实施方案中，所述组合物可包含增溶剂至确保本发明的化合物的良好增溶和/或溶解，以及最小化本发明的化合物的沉淀。对于用于非口服使用的组合物，例如用于注射的组合物，这可为特别重要的。还可添加增溶剂以及提高亲水性药物和/或其他组分例如表面活性剂的溶解度，或将所述组合物维持为稳定或均匀地溶液或分散剂。

[0292] 合适的增溶剂的例子包括但不限于以下：醇和多元醇，例如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、transcutol、二甲基异山梨醇酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；聚乙二醇的具有约200至约6000的平均分子量的醚，例如四氢糠醇PEG醚(glycofurol)或甲氧基PEG；酰胺和其他含氮化合物例如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 ϵ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮；酯例如丙酸乙酯、三丁基柠檬酸酯、乙酰三乙基柠檬酸酯、乙酰三丁基柠檬酸酯、三乙基柠檬酸酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋精、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 ϵ -己内酯及其异构体、 δ -戊内酯及其异构体、 β -丁内酯及其异构体；以及本领域已知的其他增溶剂，例如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇酯、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙醚和水。

[0293] 还可使用增溶剂的混合物。例子包括但不限于三醋精、三乙基柠檬酸酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、glycofurol、transcutol、丙二醇和二甲基异山梨醇酯。特别优选的增溶剂包括山梨醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、glycofurol和丙二醇。

[0294] 可包含的增溶剂的量没有特别的限制。给定增溶剂的量可被限制为生物可接受的量，其可由本领域技术人员容易确定。在一些环境中，可有利地包含远超过生物可接受的量的增溶剂的量，例如以最大化药物的浓度，其中在将所述组合物提供至受试者前使用常规技术例如蒸馏或蒸发去除过量的增溶剂。因此，如果存在，所述增溶剂可为基于所述药物和其他赋形剂的组合重量按重量计10%、25%、50%、100%或多达200%的重量比。如果期望，则也可使用非常小的增溶剂量，例如5%、2%、1%或甚至更低。通常来说，所述增溶剂可以以按重量计约1%至约100%，更通常约5%至约25%的量存在。

[0295] 所述组合物还可包含一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。这样的添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、保存剂、螯合剂、粘度调节剂、张力剂、风味剂、着色剂、着嗅剂、遮光剂、助悬剂、粘合剂、填料、塑化剂、润滑剂及其混合物。

[0296] 此外，可将酸或碱包含于所述组合物中，以有利于加工、增强稳定性或出于其他原因。药学上可接受的碱的例子包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸铝镁、合成的硅酸铝、合成的水滑石、氢氧化铝镁、

二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)等。作为药学上可接受的酸的盐的碱也是合适的,所述药学上可接受的酸例如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对-溴苯基磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、丹宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。还可使用多质子酸的盐例如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当所述碱是盐时,所述阳离子可以是任何方便的和药学上可接受的阳离子,例如铵、碱金属、碱土金属等。例子可包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0297] 合适的酸是药学上可接受的有机酸或无机酸。合适的无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。合适的有机酸的例子包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对-溴苯基磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、丹宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[0298] 用于注射的药物组合物。

[0299] 在一些实施方案中,本发明提供了包含本发明的化合物以及适用于注射的药物赋形剂的用于注射的药物组合物。在一些实施方案中,所述用于注射的药物组合物包含至少一种PI3K α 抑制剂和至少一种雌激素受体拮抗剂。还提供了包含PI3K α 抑制剂的药物组合物,以及包含雌激素受体拮抗剂的药物组合物,其中所述PI3K α 抑制剂与所述雌激素受体拮抗剂分开或一起施用。所述PI3K α 抑制剂和所述雌激素受体拮抗剂可分开配制,并且还可包含第三治疗剂。所述组合物中的药剂的组分和量在本文中有描述。

[0300] 可包含用于通过注射施用的本发明的新组合物的形式包括具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞剂、甘露醇、右旋糖或无菌水性溶液以及类似的药物媒介物的水性或油性混悬剂或乳剂。

[0301] 盐水中的水性溶液也被常规用于注射。还可使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可例如通过使用包衣(例如卵磷脂),在分散剂的情况下通过维持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来维持的适当的流动性。预防微生物作用可由多种抗菌剂和抗真菌剂来产生,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等。

[0302] 无菌的可注射溶液可通过以需要的量将本发明的化合物包含于根据需要具有上文描述的多种其他成分的合适溶剂中,然后过滤灭菌来制备。一般而言,分散剂通过将所述多种灭菌的活性成分并入包含基础分散介质的以及来自以上列举的所需的其他成分的无菌媒介物中来制备。在用于制备无菌的可注射溶液的无菌粉剂的情况下,某些期望的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这些技术得到由活性成分加来自其之前经无菌过滤的溶液的任何额外的期望成分组成的粉剂。

[0303] 用于局部(例如经皮)递送的药物组合物

[0304] 在一些实施方案中,本发明提供了包含本发明的化合物以及适用于经皮递送的药物赋形剂的用于经皮递送的药物组合物。在一些实施方案中,所述用于局部递送的药物组合物包含至少一种PI3K α 抑制剂和至少一种雌激素受体拮抗剂。

[0305] 本发明的组合物可被配制成为适于局域或局部施用的固体、半固体或液体形式的制

备物,例如凝胶剂、水溶性凝胶剂、霜剂、洗剂、混悬剂、泡沫、粉剂、浆剂、软膏剂、溶液、油剂、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、盐水溶液、基于二甲基亚砜(DMSO)的溶液。一般而言,具有更高密度的载体能够提供具有对活性成分的延长暴露的区域。相比之下,溶液制剂可提供所述活性成分对所选区域的更立即的暴露。

[0306] 所述药物组合物还可包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂,其为允许跨越皮肤的角质层渗透屏障的治疗分子的渗入,或协助所述分子的递送。存在许多局部制剂领域熟练的技术人员已知的这些渗透增强的分子。这样的载体和赋形剂的例子包括但不限于润湿剂(例如脲)、二醇(例如丙二醇)、醇(例如乙醇)、脂肪酸(例如油酸)、表面活性剂(例如异丙基肉豆蔻酸酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砷、萜类(例如薄荷醇)、胺、酰胺、烷、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物例如聚乙二醇。

[0307] 用于在本发明的方法中的另一种示例性制剂使用经皮递送装置(“贴剂”)。这样的经皮贴剂可用于提供本发明的化合物以受控的量连续或不连续的输注,与另一种药剂一起或不与另一种药剂一起。

[0308] 用于递送药学药剂的经皮贴剂的结构和使用在本领域公知的。参见例如,美国专利号5,023,252、4,992,445和5,001,139。这样的贴剂可被构建用于持续地、脉动地,或根据需要地递送药学药剂。

[0309] 用于吸入的药物组合物

[0310] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和混悬剂,或其混合物,以及粉剂。所述液体或固体组合物可包含如上文描述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地,所述组合物通过口服或鼻呼吸途径施用,用于局部或系统性的效果。在优选药学上可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体来雾化。雾化的溶液可直接从雾化装置吸入,或者可将雾化装置连接至面罩或间歇正压力呼吸机。可以以合适的方法优选口服或经鼻从递送该制剂的装置施用溶液、混悬剂或粉剂组合物。

[0311] 其他药物组合物

[0312] 药物组合物还可由本文描述的组合物以及一种或多种适用于舌下、口腔、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内施用的药学上可接受赋形剂来制备。用于这样的药物组合物的制剂是本领域公知的。参见例如参见例如,Anderson, Philip O.;Knoben, James E.; Troutman, William G编, Handbook of Clinical Drug Data, 第10版, McGraw-Hill, 2002; Pratt和Taylor编, Principles of Drug Action, 第3版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung编, Basic and Clinical Pharmacology, 第9版, McGraw Hill, 2003; Goodman和Gilman编, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第32版(The Pharmaceutical Press, London, 1999);所有这些文献都通过引用整体并入本文。

[0313] 本发明的化合物或药物组合物的施用可通过能够递送所述化合物至作用部位的任何方法实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如经皮应用)、直肠施用、通过导管或支架或通过吸入进行局部递送。化合物还可进行脂肪内或鞘内施用。

[0314] 施用的化合物的量将取决于正在治疗的受试者、疾患或病症的严重度、施用速率、化合物的布置以及开处方的医生的考量。然而,有效剂量在每天约0.001至约100mg每kg体重的范围内,优选约1至约35mg/kg/天,在单一剂量或分开的剂量中。对于70kg的人,这将量化为约0.05至7g/天,优选约0.05至约2.5g/天。在一些情况中,低于前述范围的下限的剂量水平可比充分需要更高,而在另一些情况中,可使用更大剂量而不引起任何有害副作用,例如,通过将这样的更大剂量分成用于在一天中施用的一些小剂量。

[0315] 在一些实施方案中,本发明的化合物以单一剂量施用。通常来说,这样的施用可通过注射例如静脉注射进行,以快速引入药剂。但是,可适当地使用其他途径。单剂量的本发明的化合物还可用于治疗急性病症。

[0316] 在一些实施方案中,本发明的化合物以多剂量施用。给药可为每天约一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。给药可为每月一次、每两周一次、每周一次或隔天一次。在另一个实施方案中,本发明的化合物与另一种药剂一起施用,每天约1次至每天约6次。在另一个实施方案中,本发明的化合物与药剂的施用持续少于约7天。在另一个实施方案中,所述施用继续多于约6、10、14、28天、2个月、6个月或1年。在一些情况下,按需要那么久地实现和维持持续给药。

[0317] 本发明的化合物的施用可持续按需要那么久。在一些实施方案中,施用本发明的化合物多于1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中,施用本发明的化合物少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,基于持续的基础,例如,由于慢性治疗效果,长期施用本发明的化合物。

[0318] 有效量的本发明的化合物可通过具有相似用途的药剂的任何接受的施用模式以单剂量或多剂量施用,包括直肠、口腔、鼻内和经皮途径,通过动脉内注射、静脉内、腹腔内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂。

[0319] 本发明的组合物还可通过浸渍或包被的装置例如支架例如动脉插入的圆柱形聚合物来递送。这样的施用方式可例如帮助在方法例如球囊血管成形术后预防或改善再狭窄。不受理论约束,本发明的化合物可减慢或抑制对再狭窄有贡献的动脉壁中的平滑肌细胞的迁移和增殖。本发明的化合物可通过从支架的支柱、从支架移植物、从移植物或从支架的盖或鞘局部递送来施用。在一些实施方案中,本发明的化合物与基质混合。这样的基质可为聚合物基质,并且可用于使所述化合物与所述支架结合。适用于这样的用途的聚合物基体包括例如基于内酯的聚酯或共聚酯,例如聚丙交酯、聚己内酯乙交酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如PEO-PLLA);聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、基于丙烯酸酯的聚合物或共聚物(例如聚羟乙基甲基甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯啉酮)、氟化聚合物例如聚四氟乙烯和纤维素酯。合适的基体可为不降解的,或可随着时间降解,释放所述一种或多种化合物。可通过多种方法将本发明的化合物施加于所述支架的表面,例如浸/旋涂、喷涂、浸涂和/或刷涂。可将所述化合物施加于溶剂中,并可使溶剂蒸发,由此在所述支架上形成化合物层。可选地,所述化合物可定位于所述支架或移植物的体内,例如处于微通道或微孔中。当植入时,所述化合物从所述支架的体内扩散出来,以接触动脉壁。这样的支架可通过以下来制备:将制造成包括微孔或微通道的支架浸渍于本发明的化合物的合适溶剂的溶液中,然后蒸发溶剂。所述支架的表面上的余量药物可通过额外的简单溶剂冲洗来去除。在另一些实施方案,可将本发明的化合物共价地连接至支架或移

植物。可使用在体内降解导致本发明的化合物释放的共价接头。可使用任何生物不稳定的连接用于这样的目的,例如酯、酰胺或酐连接。此外,本发明的化合物可通过在血管成形术期间使用的球囊来进行血管内施用。还可进行通过本发明的制剂的心包或外膜应用的化合物的血管外施用,以降低再狭窄。

[0320] 在例如以下文献中公开了可按描述使用的多种支架装置,所有这些文献都通过引用并入本文:美国专利号5451233;美国专利号5040548;美国专利号5061273;美国专利号5496346;美国专利号5292331;美国专利号5674278;美国专利号3657744;美国专利号4739762;美国专利号5195984;美国专利号5292331;美国专利号5674278;美国专利号5879382;美国专利号6344053。

[0321] 本发明的化合物可按剂量施用。本领域已知,由于化合物药代动力学的受试者间变异性,给药方案的个体化是最优治疗所必需的。可在本发明的公开的启示下通过例行实验来发现本发明的化合物的给药。

[0322] 当本发明的化合物被施用为包含一种或多种药剂的组合物并且所述药剂具有比本发明的化合物更短的半衰期时,可相应地调节本发明的药剂和化合物的单位剂型。

[0323] 所述主题药物组合物可例如为适用于口服施用的形式,如片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、持续释放的制剂、溶液、混悬剂;适用于肠胃外施用的形式,如无菌的溶液、混悬剂、乳剂;适用于局部施用的形式,如软膏剂或霜剂;或适用于直肠施用的形式,如栓剂。所述药物组合物可为适用于单次施用精确剂量的单位剂型。所述药物组合物将包含常规的药物载体或赋形剂,以及作为活性成分的根据本发明的化合物。此外,其可包含其他医学或药学药剂、载体、佐剂等。

[0324] 示例性的肠胃外施用形式包括活性化合物在无菌水性溶液例如水性丙二醇或右旋糖溶液中的溶液或混悬剂。如果期望,可适当缓冲这样的剂型。

[0325] 本发明还提供试剂盒。所述试剂盒包含处于合适的包装中的如本文描述的本发明的一种或多种化合物,以及可包括使用说明书、临床研究论述、副作用列表等的书面材料。这样的试剂盒还可包含信息,例如指明或建立所述组合物的活性和/或优点,和/或描述给药、施用、副作用、药物相互作用或对医疗服务提供者有用的其他信息的科学参考文献、包装插入材料、临床试验结果和/或这些的简述等。这样的信息可基于多种研究结果,例如,使用涉及体内模型的实验动物的研究和基于人临床试验的研究。所述试剂盒还可包含另一种药剂。在一些实施方案中,本发明的化合物和所述药剂被提供为处于所述试剂盒内的分开的容器中的分开的组合物。在一些实施方案中,本发明的化合物和所述药剂被提供为处于所述试剂盒中的容器内的单一组合物。用于使用的合适的包装和额外制品(例如,用于液体制备物的量杯、最小化对空气的暴露的箔包装等)是本领域已知的,并且可包含于所述试剂盒中。可将本文描述的试剂盒提供、市售和/或推销给医疗提供者,包括医生、护士、药剂师、处方人员等。在一些实施方案中,试剂盒还可直接市售给消费者。

[0326] 组合疗法

[0327] 在一个方面,本发明还提供了用于进一步的组合疗法的方法,其中除了PI3K α 抑制剂外,还使用已知调节其他通路或相同通路的其他组分或甚至重叠的靶酶组的一种或多种药剂或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物。在一个方面,本发明还提供了用于进一步的组合疗法的方法,其中除了PI3K α 抑制剂和雌激素受体拮抗剂外,还使

用已知调节其他通路或相同通路的其他组分或甚至重叠的靶酶组的一种或多种药剂或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物。在一个方面,这样的疗法包括但不限于包含如本文描述的PI3K α 抑制剂的组合物与一种或多种额外治疗剂例如抗癌剂、化疗剂、治疗抗体和放射疗法的组合,以在期望的情况下提供协同或加性的治疗效果。可通过施用另一种药剂靶向的通路包括但不限于MAP激酶、Akt、NF κ B、WNT、RAS/RAF/MEK/ERK、JNK/SAPK、p38MAPK、Src家族激酶、JAK/STAT和/或PKC信号传导通路。其他药剂可靶向一种或多种信号传导通路的一个或多个成员。核因子- κ B(NF κ B)通道的代表性的成员包括但不限于RelA(p65)、RelB、c-Rel、p50/p105(NF- κ B 1)、p52/p100(NF- κ B2)、I κ B和I κ B激酶。作为可被一种或多种药剂靶向的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT通路的成员的受体酪氨酸激酶的非限制性例子包括FLT3配体、EGFR、IGF-1R、HER2/neu、VEGFR和PDGFR。可被根据本发明的方法的药剂靶向的PI3K/AKT通路所述下游成员包括但不限于叉头框O转录因子、Bad、GSK-3 β 、I- κ B、mTOR、MDM-2和S6核糖体亚基。

[0328] 可用于本发明的方法的抗癌剂包括但不限于紫杉醇、氟维司群、依西美坦、吉西他滨、埃罗替尼、吉非替尼、阿法替尼、尼特丹尼(nintedanib)、达克替尼、贝伐单抗、培美曲塞、莫特塞尼、克唑替尼、伊匹木单抗、雷莫芦单抗、库司替森和奥纳珠单抗。

[0329] 可用于本发明的方法的其他药剂包括能够直接或间接地调节靶分子的任何药剂。被其他药剂调节的靶分子的非限制性例子包括酶、酶底物、过渡产物、抗体、抗原、膜蛋白、核蛋白、胞质蛋白、线粒体蛋白、溶酶体蛋白、支架蛋白、脂质筏、磷蛋白、糖蛋白、膜受体、G-蛋白质偶联受体、核受体、蛋白酪氨酸激酶、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶、磷酸酶、蛋白酶、水解酶、脂酶、磷脂酶、连接酶、还原酶、氧化酶、合成酶、转录因子、离子通道、RNA、DNA、RNA酶、DNA酶、磷脂、鞘脂、核受体、离子通道蛋白、核苷酸结合蛋白、钙结合蛋白、陪伴分子、DNA结合蛋白、RNA结合蛋白、支架蛋白、肿瘤抑制剂、细胞周期蛋白和组蛋白。

[0330] 其他药剂可靶向包括但不限于以下的一种或多种信号分子:HER受体、PDGF受体、Kit受体、FGF受体、Eph受体、Trk受体、IGF受体、胰岛素受体、Met受体、Ret、VEGF受体、TIE1、TIE2、FAK、Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2、Src、Lyn、Fyn、Lck、Fgr、Yes、Csk、Ab1、Btk、ZAP70、Syk、IRAK、cRaf、ARaf、BRAF、Mos、Lim激酶、ILK、Tp1、ALK、TGF β 受体、BMP受体、MEKK、ASK、MLK、DLK、PAK、Mek 1、Mek 2、MKK3/6、MKK4/7、ASK1、Cot、NIK、Bub、Myt 1、Wee1、酪蛋白激酶、PDK1、SGK1、SGK2、SGK3、Akt1、Akt2、Akt3、p90Rsk、p70S6激酶、Prk、PKC、PKA、ROCK 1、ROCK 2、Auroras、CaMK、MNK、AMPK、MELK、MARK、Chk1、Chk2、LKB-1、MAPKAPK、Pim1、Pim2、Pim3、IKK、Cdk、Jnk、Erk、IKK、GSK3 α 、GSK3 β 、Cdk、CLK、PKR、1型、2型、3型PI3-激酶、mTor、SAPK/JNK1,2,3、p38s、PKR、DNA-PK、ATM、ATR、受体蛋白酪氨酸磷酸酶(RPTP)、LAR磷酸酶、CD45、非受体酪氨酸磷酸酶(NPRTP)、SHP、MAP激酶磷酸酶(MKP)、双特异性磷酸酶(DUSP)、CDC25磷酸酶、低分子量酪氨酸磷酸酶、眼缺乏(EYA)的酪氨酸磷酸酶、Slingshot磷酸酶(SSH)、丝氨酸磷酸酶、PP2A、PP2B、PP2C、PP1、PP5、肌醇磷酸酶、PTEN、SHIP、肌微管素、磷酸肌醇激酶、磷脂酶、前列腺素合成酶、5-脂加氧酶、鞘氨醇激酶、鞘磷脂酶、接头/支架蛋白、Shc、Grb2、BLNK、LAT、PI3-激酶的B细胞接头(BCAP)、SLAP、Dok、KSR、MyD88、Crk、CrkL、GAD、Nek、Grb2相关粘合剂(GAB)、Fas相关死亡结构域(FADD)、TRADD、TRAF2、RIP、T-细胞白血病家族、IL-2、IL-4、IL-8、IL-6、干扰素 β 、干扰素 α 、细胞因子信号传导抑制剂(SOC)、Cb1、SCF泛素化连接酶复合物、APC/C、粘附分子、整联蛋白、类免疫球蛋白粘附分子、选择素、钙粘素、连环蛋白、黏着斑

激酶、p130CAS、胞衬蛋白、肌动蛋白、桩蛋白、肌球蛋白、肌球蛋白结合蛋白、微管蛋白、eg5/KSP、CENP、 β -肾上腺素能受体、毒蕈碱受体、腺苷酸环化酶受体、小分子量GTP酶、H-Ras、K-Ras、N-Ras、Ran、Rac、Rho、Cdc42、Arfs、RAB、RHEB、Vav、Tiam、Sos、Db1、PRK、TSC1、2、Ras-GAP、Arf-GAP、Rho-GAP、半胱天冬酶、半胱天冬酶2、半胱天冬酶3、半胱天冬酶6、半胱天冬酶7、半胱天冬酶8、半胱天冬酶9、Bcl-2、Mcl-1、Bcl-XL、Bcl-w、Bcl-B、A1、Bax、Bak、Bok、Bik、Bad、Bid、Bim、Bmf、Hrk、Noxa、Puma、IAP、XIAP、Smac、Cdk4、Cdk 6、Cdk 2、Cdk1、Cdk 7、细胞周期蛋白D、细胞周期蛋白E、细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、Rb、p16、p14Arf、p27KIP、p21CIP、分子伴侣、Hsp90、Hsp70、Hsp27、代谢酶、乙酰辅酶Aa羧基酶、ATP柠檬酸裂合酶、一氧化氮合酶、窖蛋白、运输蛋白质所需的内体分选络合物(ESCRT)、囊泡蛋白分选(Vsps)、羟化酶、脯氨酰羟化酶PHD-1,2和3、天冬酰胺羟化酶FIH转移酶、Pin1脯氨酰异构酶、拓扑异构酶、脱乙酰酶、组蛋白脱乙酰酶、sirtuin、组蛋白乙酰化酶、CBP/P300家族、MYST家族、ATF2、DNA甲基转移酶、组蛋白H3K4去甲基酶、H3K27、JHDM2A、UTX、VHL、WT-1、p53、Hdm、泛素蛋白酶、尿激酶型纤维蛋白溶酶原活化剂(uPA)和uPA受体(uPAR)系统、组织蛋白酶、金属蛋白酶、酯酶、水解酶、分离酶、钾通道、钠通道、多-药物抗性蛋白、P-糖蛋白、核苷酸转运蛋白、Ets、Elk、SMAD、Rel-A(p65-NFKB)、CREB、NFAT、ATF-2、AFT、Myc、Fos、Sp1、Egr-1、T-bet、 β -连环蛋白、HIF、FOXO、E2F、SRF、TCF、Egr-1、{tilde over(β)}-连环蛋白、FOXO STAT1、STAT 3、STAT 4、STAT 5、STAT 6、p53、WT-1、HMGA、pS6、4EPB-1、eIF4E-结合蛋白、RNA聚合酶、起始因子和延伸因子。

[0331] 本发明的化合物还可用作与其他药物物质组合使用的共治疗性化合物,其他药物物质例如消炎、支气管扩张或抗组胺药物物质,特别地用于治疗阻塞性或炎性气道疾病例如本文提到的那些,例如,用作这样的药物的治疗活性的增强剂,或用作降低需要的给药或这样的药物的潜在副作用的工具。本发明的抑制剂可在固定的药物组合物中与其他药物物质混合,或者其可分开地在其他药物物质之前、同时或之后施用。因此,本发明包括如所描述的本发明的抑制剂与消炎、支气管扩张、抗组胺或止咳药物物质的组合,本发明的所述化合物与所述药物物质出于相同或不同的药物组合物中。合适的消炎药物包括类固醇,特别是糖皮质类固醇,例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫美他松,或在以下中描述的一类固醇:WO 02/88167、WO 02/12266、W 0 02/100879、WO 02/00679(特别是实施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99和101中的那些)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445、WO 03/072592;非甾醇糖皮质激素受体激动剂例如在WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229中描述的那些;LTB4拮抗剂例如LY29311 1、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247以及US 5451700中描述的那些;LTD4拮抗剂例如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4抑制剂例如西洛司特(Ariflo®GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Byk Gulden)、V-1 1294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Almirall Prodes farma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SeICID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Ver nalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo),以及在以下中公开的那些:WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO

04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607和WO 04/037805；A2a激动剂，例如在以下中公开的那些：EP 409595A2、EP 1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462、WO 03/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618和WO 04/046083；A2b拮抗剂例如在WO 02/42298中描述的那些；以及 β -2肾上腺素受体激动剂例如舒喘宁(沙丁胺醇)、奥西那林、特布他林、沙美特罗非诺特罗、丙卡特罗，以及特别是福莫特罗及其药学上可接受的盐，和WO 0075114的式I化合物(游离或盐或溶剂化物形式)，该文件通过引用并入本文，其实例的优选化合物，以及WO 04/16601的式I化合物(游离或盐或溶剂化物形式)，以及还有WO 04/033412的化合物。合适的支气管扩张药物包括抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托品盐和CHF 4226(Chiesi)以及格隆溴铵，还有在以下中描述的那些：WO 01/041 18、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 424021、US 5171744、US 3714357、WO 03/33495和WO 04/018422。

[0332] 合适抗组胺药物物质包括盐酸西替利嗪、乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、普鲁米近、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀、阿司咪唑、氮卓斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特非那定，以及在WO 03/099807、WO 04/026841和JP 2004107299中公开的那些。

[0333] 本发明的化合物与消炎药物的其他可用组合是与趋化因子受体的拮抗剂的那些，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特别是CCR-5拮抗剂例如Schering-Plough拮抗剂SC-351 125、SCH-55700和SCH-D，Takeda拮抗剂例如TAK-770，以及在US 6166037(特别是权利要求18和19)、WO 00/66558(特别是权利要求8)、WO 00/66559(特别是权利要求9)、WO 04/018425和WO 04/026873中描述的CCR-5拮抗剂。

[0334] 本发明的化合物可结合起缓解炎症性病症例如脑脊髓炎、哮喘和本文描述的其他疾病的症状的作用的其他药剂配制或施用。这些药剂包括非甾醇消炎药物(NSAID)，例如，乙酰水杨酸；布洛芬；萘普生；吲哚美辛；纳布美通；托美丁；等。皮质激素类被用于减轻炎症，和抑制免疫系统的活性。最经常开具的这类药物是泼尼松。氯喹(Aralen)或羟氯喹(Plaquenil)还可非常可用于一些患有狼疮的个体。它们最经常被开具用于狼疮的皮肤和关节症状。硫唑嘌呤(Imuran)和环磷酰胺(Cytosan)抑制炎症，并倾向于抑制免疫系统。其他药剂，例如甲氨蝶呤和环孢菌素，被用于控制狼疮的症状。抗凝血剂被用于防止血液快速凝固。它们的范围为从防止血小板粘着的非常低剂量的阿司匹林到肝素/香豆素。

[0335] 在一个方面，本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法和药物组合，其包括与一定量的抗癌剂(例如化疗剂)组合的一定量的本发明的PI3K α 抑制剂或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物。许多化疗剂是本领域目前已知的，并且可与本发明的化合物组合使用。

[0336] 本发明还涉及用于与其他肿瘤治疗方法(包括手术、电离辐射、光动力疗法或植入物,例如组合皮质类固醇、激素或用作放射致敏剂)组合使用所述化合物或药物组合物的方法。

[0337] 一种这样的方法可为例如在抑制哺乳动物中的异常细胞生长或治疗增生性疾患的放射疗法。用于施用放射疗法的技术是本领域已知的,并且这些技术可用于本文描述的组合法中。本发明的化合物在该组合法中的施用可根据本文描述的来确定。

[0338] 放射疗法可通过几种方法中的一种,或方法组合来施用,包括而不限于外照射疗法、内放射疗法、植入物放射、立体定位放射手术、系统放射疗法、放射疗法和永久或临时的间质近距离放射疗法。如本文所用,术语“近距离放射疗法”是指通过插入体内肿瘤或其他增生性组织疾病部位处或旁边的空间限制的放射性材料来递送的放射疗法。该术语意在不限地包括暴露于放射性同位素(例如,At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本发明的细胞调节剂的合适的放射源包括固体和液体二者。通过非限制性示例的方式,所述放射源可为放射性核素例如I-125、I-131、Yb-169、作为固体源的Ir-192、作为固体源的I-125或发射光子、 β 粒子、 γ 放射或其他治疗射线的其他放射性核素。所述放射性材料还可为由任何放射性核素的溶液制成的流体,例如I-125或I-131的溶液,或者放射性流体可使用包含固体放射性核素例如Au-198、Y-90的小颗粒的合适流体的浆料制成。此外,所述放射性核素可包含于凝胶或放射性微球中。

[0339] 不受任何理论限制,本发明的化合物可使异常细胞对用于杀伤和/或抑制这样的细胞生长的具有放射的疗法更敏感。因此,本发明还涉及用于使敏化哺乳动物的异常细胞对具有放射的治疗敏化的方法,其包括向所述哺乳动物施用一定量的本发明的PI3K α 抑制剂或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物,该组合的量对使异常细胞对具有放射的疗法敏化。该方法中的化合物、盐或溶剂化物的量可根据本文描述的用于确定这样的化合物的有效量的方法来确定。

[0340] 光动力疗法包括使用被某些被称为光敏化化合物以治疗或预防癌症的化学物质的疗法。光动力疗法的例子包括用化合物例如VISUDYNE和卟吩姆钠的治疗。抑血管生成类固醇包括阻断或抑制血管发生的化合物,例如阿奈可他、去炎松、氢化可的松、11- α -表氢皮质醇、皮甾酮、17 α -羟孕酮、皮质酮、皮质甾酮、脱氧皮质甾酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

[0341] 包含皮质类固醇的植入物包括化合物例如氟轻松和地塞米松。其他化疗化合物包括但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂;生物应答修饰剂,优选淋巴因子或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或具有其他或未知作用机制的一种或多种各种化合物。

[0342] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的心血管疾病方法和药物组合物,其包括施用一定量的本发明的PI3K α 抑制剂或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水化物或衍生物或其同位素标记的衍生物,并且与所述PI3K α 抑制剂分开或组合施用一定量的可用于治疗心血管疾病的一种或多种治疗剂。本发明还涉及包括施用PI3K α 抑制剂与雌激素受体拮抗剂的组合的方法和组合物。

[0343] 用于心血管疾病应用的示例性药剂是抗血栓剂,例如前列环素和水杨酸盐;溶栓剂,例如链激酶、尿激酶、组织纤维蛋白溶酶原活化剂(TPA)和茴酰化纤溶酶原链激酶活化剂复合物(APSAC);抗血小板剂,例如乙酰水杨酸(ASA)和氯吡格雷;血管扩张剂,例如硝酸

盐、钙通道阻断药物；抗增殖剂，例如秋水仙碱，以及烷基化剂、嵌入剂；生长调节因子，例如白细胞介素、转化生长因子- β 和血小板衍生的生长因子的同类物、针对生长因子的单克隆抗体；消炎剂，甾族和非甾族的；以及可调节血管紧张度、功能、动脉硬化以及对干预后的血管或器官损伤的治愈响应的其他药剂。抗生素还可包含于本发明包含的组合或包衣中。此外，可使用包衣以影响集中于血管壁内的治疗递送。通过将所述活性剂包含于可膨胀聚合物中，所述活性剂将基于所述聚合物的膨胀而释放。

[0344] 可与本文描述的方法结合施用的药剂包括可用于通过吸入递送的任何合适的药物，例如，止痛剂，例如可待因、二氢吗啡、麦角胺、芬太尼或吗啡；心绞痛制备物，例如地尔硫卓；抗变应药物，例如色甘酸盐、酮替芬或奈多罗米；抗感染药物，例如头孢菌素类、青霉素、链霉素、磺胺、四环素或戊烷脒；抗组胺药物，例如噻比二胺；消炎药物，例如倍氯美松、氟尼缩松、布地奈德、替泼尼旦、曲安奈德或氟替卡松；止咳药物，例如诺斯卡品；支气管扩张剂，例如麻黄碱、肾上腺素、非诺特罗、福莫特罗、异丙肾上腺素、奥西那林、苯肾上腺素、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林、异丙肾上腺素、妥洛特罗、奥西那林或(-)-4-氨基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-氨基]甲基]苯甲醇；利尿剂，例如阿米洛利；抗胆碱能药物，例如异丙托品、阿托品或氧托品；激素，例如皮质酮、氢化可的松或泼尼松龙；黄嘌呤，例如氨苯碱、胆茶碱、赖氨酸茶碱或茶碱；以及治疗性蛋白和肽，例如胰岛素或高血糖素。本领域技术人员将明了，在适当的情况下，所述药剂可以以盐（例如作为碱金属或胺盐或作为酸加成盐）的形式或作为酯（例如低级烷基酯）或作为溶剂化物（例如水化物）使用，以优化所述药剂的活性和/或稳定性。

[0345] 可用于组合治疗的其他示例性治疗剂包括但不限于如上文描述的药剂、放射疗法、激素拮抗剂、激素及其释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和孕激素、雄激素、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇及其合成类似物；肾上腺皮质激素的合成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖剂、以及内分泌腺的药理学、影响钙化和骨转化的药剂：钙、磷酸盐、甲状旁腺素、维生素D、降钙素；维生素例如水溶性维生素、维生素B复合物、抗坏血酸；脂肪可溶的维生素，维生素A、K和E；生长因子、细胞因子、趋化因子、毒蕈碱受体激动剂和拮抗剂；抗胆碱酯酶药剂；作用于肌神经接点和/或自主神经节的药剂；八茶酚胺，拟交感神经药，和肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂；以及5-羟色胺(5-HT，血清素)受体激动剂和拮抗剂。

[0346] 治疗剂还可包括用于疼痛和炎症的药剂，例如组胺和组胺拮抗剂、血管舒缓激肽和血管舒缓激肽拮抗剂、5-羟色胺(血清素)、通过生物转化膜磷脂的选择性水解的产物生成的脂质物质、二十烷酸类、前列腺素、凝血烷、白细胞三烯、阿司匹林、非甾醇消炎剂、止痛-退热剂、抑制前列腺素和凝血烷的合成的药剂、可诱导的环加氧酶的选择性抑制剂、可诱导环加氧酶-2的选择性抑制剂、自体活性物质、旁分泌激素、生长抑素、胃泌素、介导体液和细胞免疫应答中涉及的相互作用的细胞因子、脂质衍生的自体活性物质、二十烷酸类、 β -肾上腺素能激动剂、异丙托品、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻断剂、阿片类物质受体激动剂、钙通道阻断剂、膜稳定剂和白细胞三烯抑制剂。

[0347] 本文设想的额外治疗剂包括利尿剂、加压素、影响肾保水的药剂、可用于治疗心肌缺血的药剂、凝乳酶、血管紧张肽、用于治疗心肌缺血的药剂、抗高血压剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、用于治疗高胆固醇血症的药剂和用于治疗血脂异常

的药剂。

[0348] 设想的其他治疗剂包括使用控制胃酸度的药物、用于治疗消化性溃疡的药剂、用于治疗胃食管反流病的药剂、促动力剂、止吐剂、用于肠易激综合征的药剂、用于腹泻的药剂、用于便秘的药剂、用于炎性肠病的药剂、用于胆病的药剂、用于胰腺病的药剂。用于治疗原生动物的治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第虫病、滴虫病、锥虫病和/或利什曼病的药物、和/或用于蠕虫病的化疗的药物。其他治疗剂包括抗微生物剂、磺胺类、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑喹诺酮,以及用于尿道感染的药剂、青霉素、头孢菌素及其他、 β -内酰胺抗生素、包含氨基糖苷的药剂、蛋白合成抑制剂、用于结核病、鸟分支杆菌复合体疾病和麻风的化疗的药物、抗真菌剂、抗病毒剂(包括非逆转录病毒药剂和抗逆转录病毒药剂)。

[0349] 可与主题化合物组合的治疗性抗体的例子包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体(西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗)、抗CD20抗体(利妥昔单抗、托西莫单抗)和其他抗体例如阿仑单抗、贝伐单抗和吉妥珠单抗。

[0350] 此外,本发明的方法涵盖用于免疫调节的治疗剂,例如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫刺激剂。此外,作用于血液或血液形成器官的治疗剂、造血剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝剂、溶栓剂和抗血小板药物。

[0351] 可与主题化合物组合的其他治疗剂可见于Goodman和Gilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”,由Hardman, Limbird和Gilman编辑的第10版,或Physician's Desk Reference,这两者都通过引用整体并入本文。

[0352] 下文提供的例子和制备进一步描述和示例了本发明的化合物以及制备这样的化合物的方法。应理解,本发明的范围不以任何方式受以下例子和制备的范围的限制。在以下例子中,除非另有注明,否则具有单手性中心的分子作为外消旋混合物存在。除非另有注明,否则那些具有两个或更多个手性中心的分子作为非对映体的外消旋混合物存在。单对映体/非对映体可通过本领域技术人员已知的方法得到。

实施例

[0353] 实施例1. 化合物A在乳腺癌模型中的抗肿瘤活性

[0354] 该研究的目的:在雌性裸鼠中口服(PO)施用后,确定在多种剂量和时间表下化合物A在MDA-MB-361人乳腺癌异种移植物中的体内抗肿瘤活性。

[0355] 化合物A根据WO2011/022439和WO 2013/071272中公开的方法制备,并于约25℃避光保存。该研究中使用的对照为100%PEG400。

[0356] 使低传代的MDA-MB-361细胞在补充有20%胎牛血清(FBS)和1X青霉素/链霉素(Invitrogen[Carlsbad, CA, USA])的达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM)培养基中生长,直至达到约80%汇合。在注射前,将细胞用胰蛋白酶(Invitrogen)分离,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤两次,并重悬于没有补充剂的RPMI(Roswell Park Memorial Institute)培养基(Invitrogen)中。用50%Matrigel(BD Biosciences)将细胞在没有补充剂的DMEM培养基中重悬至 10.0×10^7 个细胞/mL的终浓度。将MDA-MB-361细胞(0.1-mL 注射体积中 10.0×10^6 个细胞每只动物)通过SC植入雌性无胸腺裸鼠的肋部(给药起始时9周)。

[0357] 用 10.0×10^6 个MDA-MB-361细胞SC接种4-5周龄的雌性无胸腺裸鼠的肋部(无血清的DMEM和50%Matrigel中的细胞混悬剂)。用游标卡尺监测肿瘤生长。平均TV(MTV)使用公

式 $V=W^2 \times L/2$ 计算。

[0358] 当肿瘤达到约 280mm^3 的平均肿瘤体积(MTV)时,根据下面表2中指示的时间表,在28天治疗周期内,用经口灌胃同时施用的媒介物(PEG400)或化合物A(60、70、140或 210mg/kg)治疗小鼠($n=5/\text{组}$)。在第28天确定肿瘤抑制(TGI)的百分率和百分率体重(BW)变化。治疗组与媒介物组之间的肿瘤生长的统计性对比使用针对肿瘤体积(TV)对时间曲线下面积的变化(ΔAUC)值的线性混合效应回归分析来进行。所有小于0.05的p值被视为显著的。图1、2和3中提供了该研究的结果。图1示出了在多种剂量和给药时间表中化合物A的效力。图2示出了具有相同的每周药物量的多种给药时间表中化合物A的效力,并且用相同的每周药物量可得到相似的效力,即使给药时间表不同亦如此。图3示出了不同的给药时间表之间治疗效力(肿瘤生长抑制,TGI)与暴露(AUC)之间的关系,表明化合物A作为单一药剂的效力是AUC驱动的。该结果显示,当在每日时间表和间歇时间表中施用的化合物A的总量相当时,根据间歇方案施用化合物A与每日施用在减小肿瘤尺寸方面一样有效。

[0359] 实施例2.以化合物A为单一药剂的临床研究

[0360] 开始1期临床研究以评价安全性、耐受性、PK、药效动力学;确定以下描述的3种时间表中的每一种中的最大耐受剂量(MTD);以及评价患有晚期固体恶性疾病的患者中的抗肿瘤活性。

[0361] 适宜性

[0362] 适合研究的年龄:18岁或更大

[0363] 适合研究的性别:二者皆可

[0364] 接受健康志愿者:否

[0365] 标准

[0366] 入选标准

[0367] ■在登记进入本研究之前,已经对受试者的PIK3CA基因突变状态进行了评估

[0368] ■在登记进入本研究之前,必须已经记录受试者的疾病进展

[0369] ■除了原位脑肿瘤外的局部晚期或转移性实体肿瘤,并且护理标准疗法已经失效,或不适于护理标准疗法。

[0370] ■年龄 ≥ 18 岁,包括男性和女性;

[0371] ■ECOG性能状态(PS)0-1;

[0372] ■充分的器官功能;

[0373] ■男性受试者必须通过手术结扎,或者同意在研究期间以及在最后的研究药物施用后30天内使用医生批准的节育措施。

[0374] ■具有吞咽口服药剂的能力;

[0375] ■具有理解和愿意在任何研究方法开始前签署知情同意书的能力;

[0376] ■对于具有怀孕潜在性的女性,在第一次研究药物施用前14天内进行阴性血清妊娠测试,并在第一次研究药物施用前30天至最后药物施用后30天期间施用医生批准的控制生育的方法

[0377] 排除标准

[0378] ■原发性脑肿瘤的诊断:未治疗的脑转移,或软脑膜病史或脊髓压迫史;

[0379] ■在第一次施用研究药物前2周内接受了现有癌症疗法或其他研究性疗法;

- [0380] ■在第一次施用研究药物前一周内已经接受了系统皮质类固醇；
- [0381] ■临床显著的心脏疾病；
- [0382] ■在第一次施用研究药物前6个月内心肌梗塞或不稳定型心绞痛；
- [0383] ■吸收障碍；
- [0384] ■控制不良的糖尿病；
- [0385] ■妊娠(阳性血清或尿妊娠测试)或母乳喂养；
- [0386] ■未治疗的脑转移,或软脑膜病史或脊髓压迫史；
- [0387] ■未能从现有抗癌疗法的可逆效应恢复；
- [0388] ■已经接受了选择性PI3K- α 抑制剂
- [0389] ■其他临床显著的共发病,例如不受控的肺病、活动中枢神经系统(CNS)疾病、活动性感染或任何其他可危害受试者参与到本研究中的病症
- [0390] ■已知的人免疫缺陷病毒(HIV)感染
- [0391] ■在第一剂量的研究药物之前最近3年内具有第二恶性疾病,未治疗的黑色素瘤皮肤癌、原位癌或局部治疗的前列腺癌除外
- [0392] 将35名患者登记进入本研究的剂量递增期;其被设计用于确定当根据连续(每日)或间歇时间表口服给药时化合物A的MTD。参见下表3。QD给药时间表的MTD被确定为100mg。预期间歇时间表(MTW和MWF)的MTD比连续(每日)方案更高。

[0393] 表3

	组
	实验: 组 A 每天一次口服施用化合物 A
[0394]	实验: 组 B 间歇地口服施用化合物 A, 每周每隔一天一次(周一、周三和周五)
	实验: 组 C 间歇地口服施用化合物 A, 每周连续三天(周一、周二和周三) 每天一次

- [0395] 除了MTD外,其他初级结果测量是从第一剂量的研究药物至最后一剂量的研究药物后30天的化合物A耐受谱或不良事件(AE)的数量。化合物A的血浆水平是次级结果测量中的一个。
- [0396] 下表4中示出了本研究中的3级或更高级的AE的频率。
- [0397] 表4

[0398]

优选项 n(%)	QD (mg)					MWF (mg)							MTW (mg)				
	100	150	200	300	总计	200	300	400	600	900	1200	总计	200	400	600	900	总计
	n=6	n=6	n=8	n=4	n=24	n=3	n=3	n=3	n=3	n=6	n=2	n=20	n=3	n=3	n=4	n=6	n=16
ALT 升高			1	2	3 (13)					1		1 (5)					
AST 升高				2	2 (8)					1		1 (5)					
转氨酶升高		1	1		2 (8)												
高血糖															1	1	2
贫血								1				1 (5)					
腹痛			1		1 (4)												
腹泻															1		1 (6)
恶心																1	1 (6)
寒战														1			1 (6)
药物诱导的肝损伤			1		1 (4)												
氧饱和														1			1 (6)
食欲降低																1	1 (6)

[0399] 实施例3. 与氟维司群组合的化合物A在人乳腺癌异种移植瘤T47-D中的抗肿瘤活性

[0400] 本研究的目的是：确定与氟维司群组合的根据间歇时间表给药的化合物A在T47D (PIK3CA突变体, ER/PR+)人乳腺癌异种移植瘤中的抗肿瘤活性。

[0401] 化合物A根据W02011/022439和W02013/071272中公开的方法制备, 并被配制于100%PEG400中, 并于约25℃避光保存。该研究中使用的对照为100%PEG400+0.9%盐水。氟维司群被配制于0.9%盐水中。

[0402] 使低传代的T47-D细胞生长于补充有10%胎牛血清(FBS)的RPMI1640培养基中。在注射前, 将细胞用胰蛋白酶(Invitrogen)分离, 用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤两次, 并重悬于没有补充剂的RPMI(Roswell Park Memorial Institute)培养基(Invitrogen)中。将细胞在DPBS中重悬至 10.0×10^7 个细胞/mL的终浓度, 并以1比1体积与50%Matrigel(BD Biosciences)混合。将T47-D细胞(0.2-mL注射体积中 10.0×10^6 个细胞/动物)通过S.C. 植入NOD-SCID小鼠(Harlan Laboratories)的右肋部。在肿瘤细胞植入前3天, 将0.36mg 90-天释放的17β-雌二醇片剂(Innovative Research of America)植入小鼠中。

[0403] 用 10.0×10^6 个T47-D细胞通过SC接种4-6周龄的雌性NOD-SCID小鼠的肋部(DPBS和50%Matrigel中的细胞混悬剂)。用游标卡尺监测肿瘤生长。平均TV(MTV)使用公式 $V = W^2 \times L / 2$ 计算。

[0404] 当肿瘤达到约250mm³的平均肿瘤体积(MTV)时, 在21天治疗周期内, 进行用媒介物

(100%PEG400+0.9%盐水,QDx21)、70mg/kg的化合物A(经口饲喂的QDx3时间表,PO)、100mg/kg氟维司群(QW时间表,皮下SC给药)以及与氟维司群同时施用的化合物A组合治疗小鼠(n=8/组),参见表5中的研究细节。在第21天确定肿瘤抑制(TGI)的百分率和百分率体重(BW)变化,并且提供于表6中。治疗组与媒介物组之间的肿瘤生长的统计性对比使用针对肿瘤体积(TV)对时间曲线下面积的变化(Δ AUC)值的线性混合效应回归分析来进行。所有小于0.05的p值被视为显著的。

[0405] 使用组合分计算,以解决组合治疗的效果相对于单个治疗是否为协同性的、加性的、次加性的或拮抗性的问题。如果协同得分小于0,则该效果被视为协同性的,并且如果协同得分统计学上与0不同,则其为加性的。如果协同得分高于0,但是组合平均AUC低于两种单一药剂治疗之间的最低平均AUC,则该组合是次加性的。如果协同得分高于0,但是组合的平均AUC高于至少一种单一药剂治疗平均AUC,则该组合是拮抗性的。

[0406] 图6中提供了本研究的结果。图6示出了历时21天的治疗时间的化合物A作为单一药剂的效力、氟维司群作为单一药剂的效力以及这两种药物同时给药的组合效力。结果显示,当根据间歇时间表施用化合物A时,化合物A的施用在减小T47-D异种移植物的肿瘤尺寸上是有效的(TGI为52.6%)。组合治疗显示,在ER/PR+模型中,将化合物A添加至氟维司群可提供增加的肿瘤生长抑制益处。组合得分分析显示,在本研究中,化合物A与氟维司群的组合是加性的。

[0407] 表5

组#:	小鼠数量	治疗	剂量 (mg/kg)	时间表	途径
[0408]	1	100%			
		PEG400	n/a	QD1-21	PO
		0.9%盐水	n/a	QD1-21	SC
	2	化合物 A	70	QD3/4 x3	PO
	3	氟维司群	100	QW x3	SC
	4	氟维司群	100	QW x3	SC
	5	化合物 A	70	QD3/4 x3	PO
		氟维司群	100	QW x3	SC

[0409] 表6

[0410]

治疗组	剂量 ^a (mg/kg)	施用方式/频率	端点	值得注意的发现
PEG400 盐 水 (0.9%)	NA NA	PO / QD x 21 第 1-21 天 SC / QW x 3	TGI ^a	N/A
			最大平均 %BWL ^b	2.1% (第 17 天)
化合物 A	70	PO / QD x 3/wk x 3 第 1-3、8-10、 15-17 天	TGI ^a	52.60%
			Δ AUC ^c	61.2 (p < 0.001)
			最大平均 %BWL ^b	0%
氟维司群	100	SC / QW x 3 第 1、8、15 天	TGI ^a	66.70%
			Δ AUC ^c	108.4 (p < 0.001)
			最大平均 %BWL ^b	1% (第 7 天)
化合物 A + 氟维司群	70	PO / QD x 3/wk x 3 第 1-3、8-10、 15-17 天	TGI ^a	72.50%
			Δ AUC ^c	165.8 (p < 0.001)
	100	SC / QW x 3 第 1、8、15 天	系统分析 ^d	加性
			最大平均 %BWL ^b	4% (第 7 天)

[0411] a: 在治疗开始后的第21天计算TGI值

[0412] b: 第0天至第21天之间的最大平均百分率BWL

[0413] c. Δ AUC = 用线性混合效果回归模型进行统计学分析 < 0.05 的 p 值被视为显著性的。[0414] d. 协同分析: $p > 0.05$ = 加性的; $p < 0.05$ 且得分 < 0 = 协同性的; $p < 0.05$, 得分 > 0 且生长速率低于两个单一药剂的生长速率 = 次加性的; $p < 0.05$, 得分 > 0, 且生长速率高于至少一个单一药剂的生长速率 = 拮抗性的。P 值 < 0.05 视为统计上显著的。

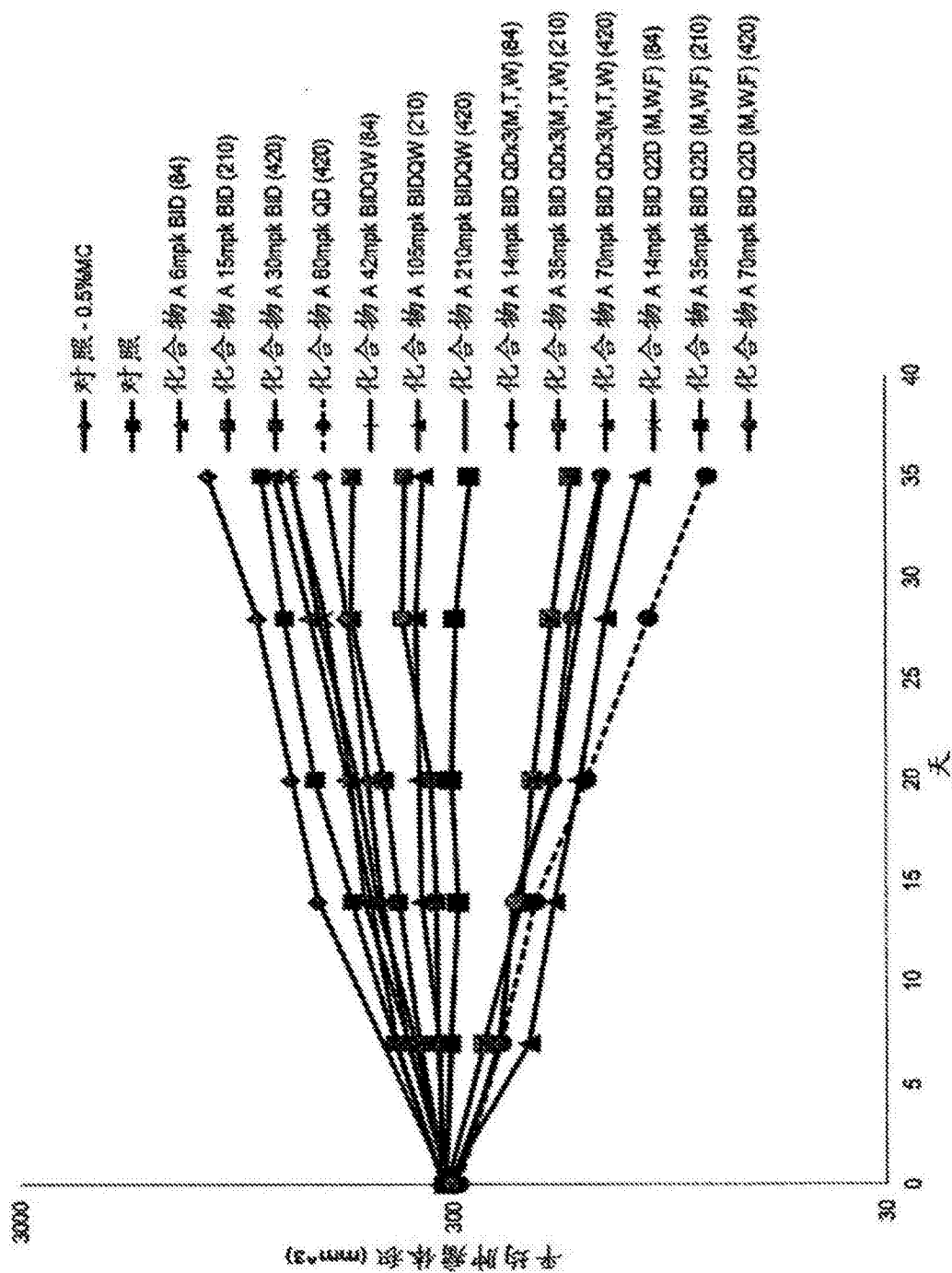


图1

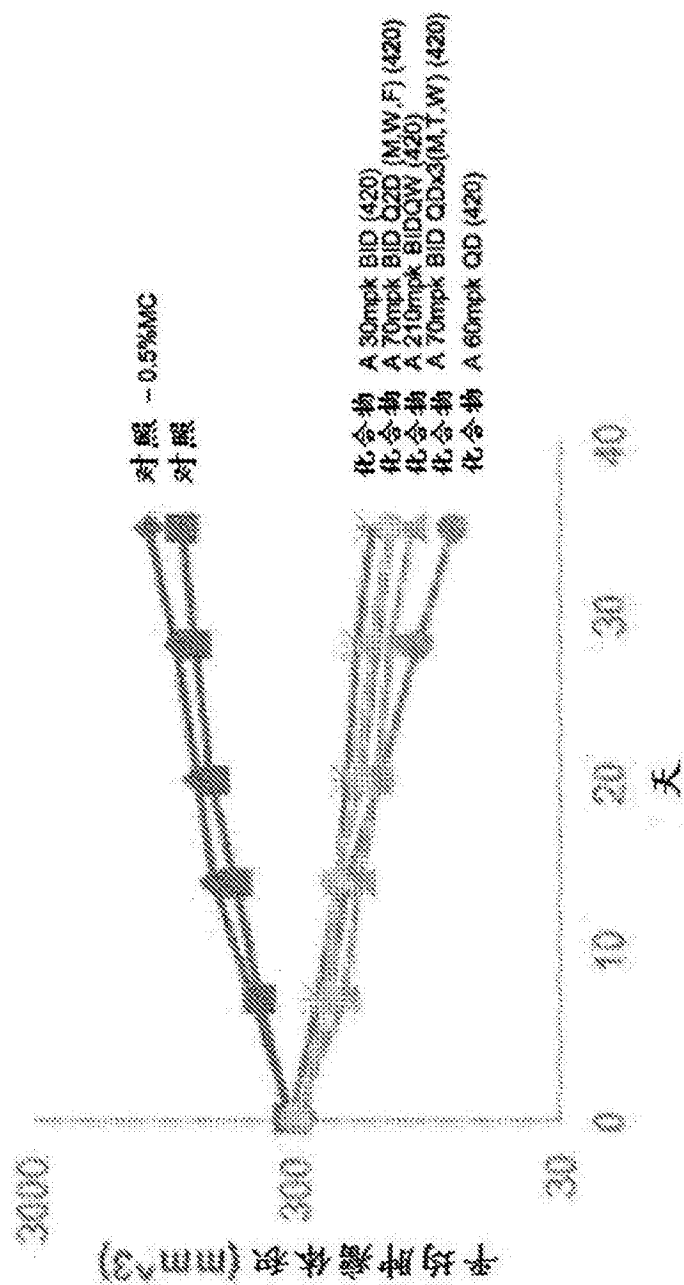


图2

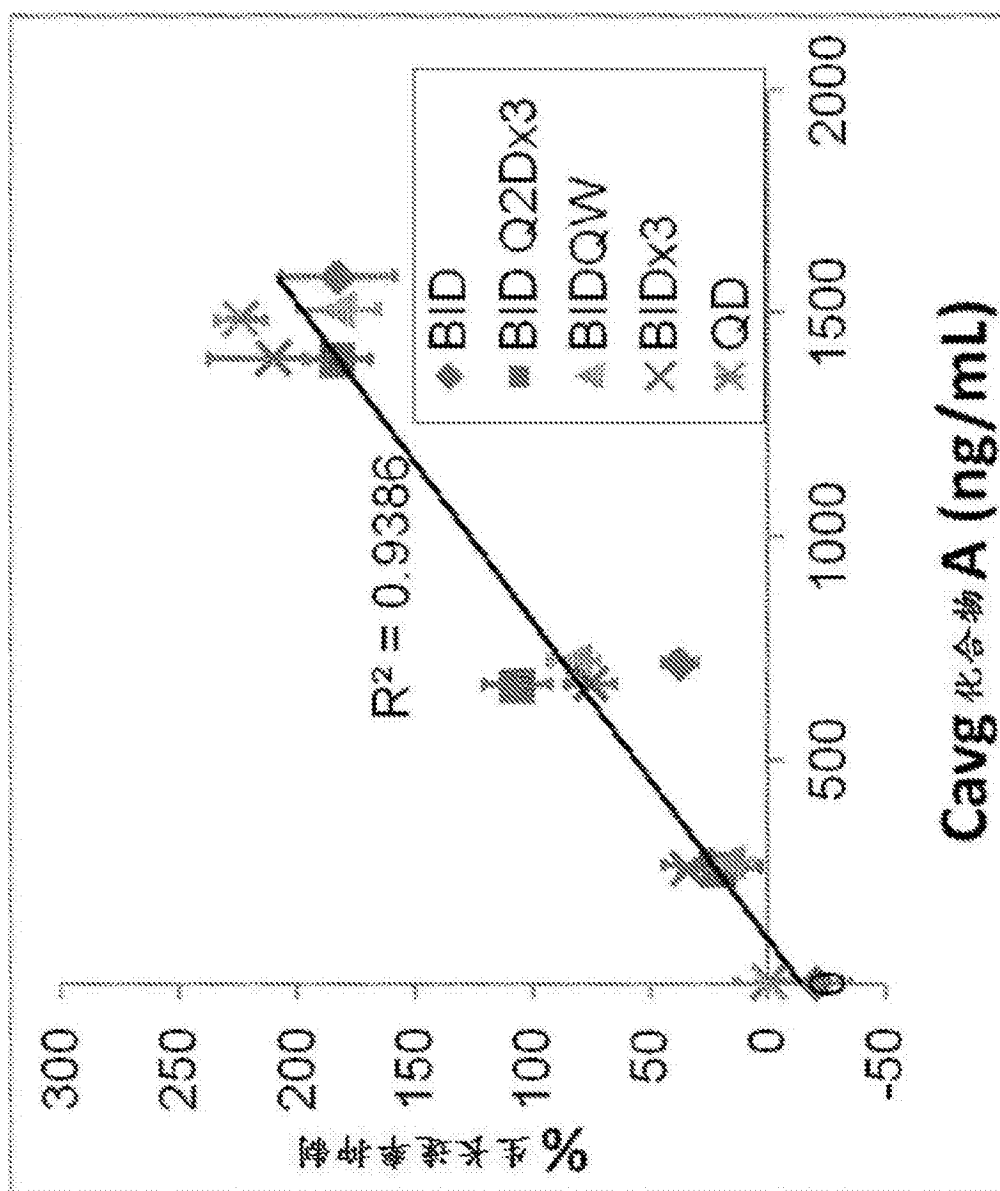


图3

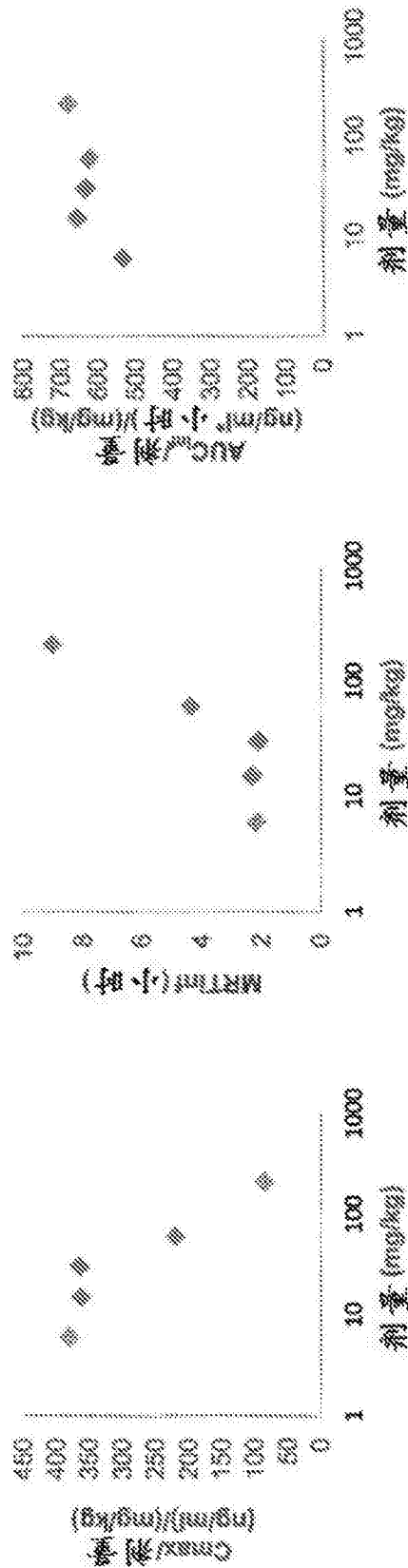


图4

生长速率 = (截距) + a*(AUC_ng.ml.小时) + b*(Cmax_ng.ml.) + c*(给药_频率)

	估计标准差	误差	值	Pr(> t)
(截距)	5.599e-01	1.216e-01	4.605	0.000758 ***
AUC_ng.ml.小时	-1.278e-06	2.396e-07	-5.336	0.000239 ***
Cmax_ng.ml.	9.014e-06	1.173e-05	0.768	0.458479
给药_频率	1.697e-01	1.002e-01	1.693	0.118481

图5

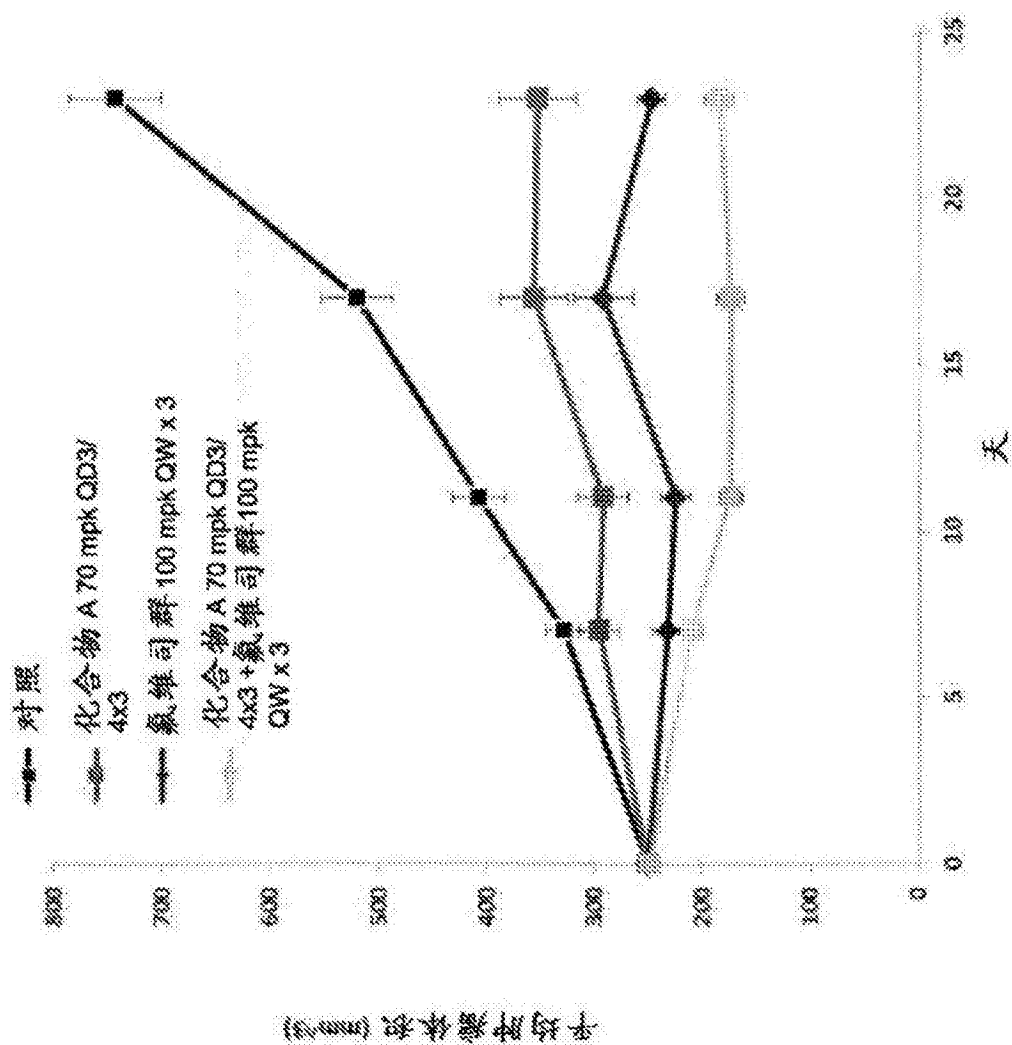


图6