



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101378751 B

(45) 授权公告日 2016. 06. 01

(21) 申请号 200780004302. 4

代理人 黄革生 林柏楠

(22) 申请日 2007. 01. 31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/436(2006. 01)

0602123. 2 2006. 02. 02 GB

A61K 31/365(2006. 01)

0603568. 7 2006. 02. 22 GB

A61K 31/351(2006. 01)

0604593. 4 2006. 03. 07 GB

A61P 35/00(2006. 01)

0605760. 8 2006. 03. 22 GB

A61P 25/00(2006. 01)

0609698. 6 2006. 05. 16 GB

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 1551767 A, 2004. 12. 01,

2008. 08. 01

CN 1551767 A, 2004. 12. 01,

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 雷耀龙

PCT/EP2007/000818 2007. 01. 31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/088034 EN 2007. 08. 09

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 W·贝格 J·贝内代托

I·埃尔莫特 H·莱恩

D·勒布沃尔 W·塞勒斯

M·斯图姆

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

权利要求书1页 说明书22页

(54) 发明名称

40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素用于制备药物的用途

(57) 摘要

用于治疗神经皮肤障碍的雷帕霉素衍生物。

1. 40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素在制备用于治疗肾血管肌脂肪瘤(AML)、淋巴管平滑肌增多症(LAM)、室管膜下和/或巨细胞星形细胞瘤(SEGAs)的药物中的用途。

2. 包含40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素与至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物在制备用于治疗肾血管肌脂肪瘤(AML)、淋巴管平滑肌增多症(LAM)、室管膜下和/或巨细胞星形细胞瘤(SEGAs)的药物中的用途。

40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素用于制备药物的用途

[0001] 本申请涉及治疗和预防神经皮肤障碍,诸如通过复合性结节性硬化病(TSC)介导的神经皮肤障碍,例如结节性硬化症和诸如通过1型神经纤维瘤病介导的结节性硬化症的方法。

[0002] 本文所用的神经皮肤障碍包括通过复合性结节性硬化病(TSC)介导的障碍,例如结节性硬化症和相关障碍和1型神经纤维瘤病和相关障碍。

[0003] 1型神经纤维瘤病(NF1)和复合性结节性硬化病(TSC)代表了两种神经皮肤障碍,其中受侵害的个体发生肿瘤的频率增加。

[0004] TSC为常染色体显性疾病,其特征泛发性良性错构瘤、癫痫、精神发育迟滞和孤独症。TSC与肿瘤抑制基因TSC1和TSC2中的突变相关。这两种基因任一种中的突变导致TSC的临床表现。常见的临床症状包括癫痫发作、精神发育迟缓、孤独症、肾衰竭,面部血管纤维瘤和胫门横纹肌瘤,且此外,许多受侵害个体在某些骨骼区域,特别是指和趾的骨(趾骨)中具有囊肿样区域。特征性皮肤损害包括可能在婴儿期过程中发生的肤色减退的边界清楚的区域(色素沉着不足)和可能在大约4岁时开始在面颊和鼻部上出现的相对小的淡红色结节。这些淡红色损害最终扩大,彼此掺合(融合)并且发展成疣样表现(皮脂腺腺瘤)。额外的皮肤损害也可能发生,包括皮肤色素沉着增加的扁平“咖啡色”区域(咖啡牛奶色素斑);在指甲周围或其下出现的良性纤维性结节(纤维瘤);或在腰部上粗糙隆起的“疣状”损害(鲨革斑)。

[0005] 尽管TSC中的许多特征实际上为神经性的,但是肾功能障碍为该病的常见特征。大约70-80%的TSC患者发生肾血管肌脂肪瘤(AML)。AML为由包括平滑肌、血管和脂肪细胞在内的三种不同细胞类型组成的异种良性肿瘤。TSC患者还存在具有称作淋巴管平滑肌增多症(LAM)的肺病的破坏性形式的证据。LAM为独特和罕见的囊性肺(肺)疾病,它主要侵害绝经前女性。随时间的推移,肌细胞阻断气流、血液和淋巴液到达和离开肺,从而防止肺供氧至身体的其余部分。通常无症状的肾肿瘤还可以在具有LAM的患者中发现,例如临床症状为呼吸困难(dysapnea)、慢性咳嗽、喘鸣、气胸和胸痛。这些症状在LAM细胞迁移入肺时发生并且恶化,导致囊性实质破坏和进行性呼吸衰竭。LAM可以作为独立的病症发生(散发性LAM)或作为TSC的继发性病症发生(TSC-LAM)。AML为LAM(50%的患者出现)和TSC(70%的患者出现)的症状,并且在这两种障碍之间不存在放射学、形态学或在AMLs之间的遗传差别。

[0006] 据报导结节性硬化症基因突变为淋巴管平滑肌增多症(lymphangiomyomatosis)(LAM)的原因。在来自4位具有LAM的女性的血管肌脂肪瘤细胞和LAM细胞中发现了这些突变。这些突变不存在于正常的肺、肾或血细胞中,表明这些具有LAM的女性不具有遗传病结节性硬化症。鉴定这种结节性硬化症与散发性LAM之间的遗传关联为LAM研究中的重要步骤。(例如,参见“Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic lymphangiomyomatosis”;Carsillo, Astrinidis and Henske;PNAS 200097:6085-90)。

[0007] 部分TSC患者发生室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA),它们为一般无症状的缓慢进行性肿瘤,直到发生心室阻塞,从而导致威胁生命的急性脑积水。由于这些肿瘤的深部位

置,所以手术切除是困难的并且通常与明显的发病率相关。

[0008] 1型神经纤维瘤病(NF1,von Recklinghaus病)为人类中最常见的遗传障碍之一。NF1因NFL基因中的突变导致。NF1影响皮肤、脑、眼、肾脏和身体的许多其它部分。NF1的特征在于在神经系统、肌肉、骨和皮肤中的发育改变,其中遍及整个身体形成神经纤维瘤(良性和恶性肿瘤/肿块),特别是在皮肤和脑中:NF1的表现包括神经纤维瘤形成(良性和恶性肿瘤/肿块、神经胶质瘤,例如视觉轨迹神经胶质瘤,诸如遍及整个身体的低级神经胶质瘤,特别是在皮肤、脑、视觉轨迹、骨、皮肤色素沉着过度区域中,例如称作'咖啡牛奶色素'斑的色素沉着斑(咖啡色胎记)、骨病、学习能力缺失、骨髓恶性肿瘤、高血压和几个器官系统中的并发症。还涉及脊柱侧凸(脊柱弯曲)。神经胶质瘤(原发性脑瘤)在脑或脊髓组织中开始。它们不会扩散至身体的其它区域,但可以在神经系统中扩散。神经胶质瘤可以为良性的(缓慢生长)或恶性的(快速生长)。神经胶质瘤的类型例如包括:

[0009] -星形细胞瘤,在称作星形细胞的脑细胞中开始并且可以在脑的大部分中发生(并且偶然在脊髓中;它们最常用于脑的主要部分大脑;

[0010] -室管膜瘤,它在室管膜中开始,即排列在脑中的通道的细胞,其中保护脑的专用流体(称作脑脊髓液)形成并且储存。它们为罕见的神经胶质瘤并且可以在脑或脊柱中的任何位置发现,但大部分发现于脑的主要部分大脑;

[0011] -少突神经胶质瘤,它们为在称作少突神经胶质细胞的脑细胞中开始的原发性脑瘤,所述的少突神经胶质细胞提供了对传递神经冲动的细胞的支持和营养。该肿瘤通常见于大脑;

[0012] -混合性神经胶质瘤,它们为一种以上类型脑细胞,包括星形细胞,室管膜细胞和/或少突神经胶质细胞的细胞的脑瘤。最常见的混合性神经胶质瘤的位置在脑的主要部分大脑。类似于其它神经胶质瘤,它们可以扩散至脑的其它部分。

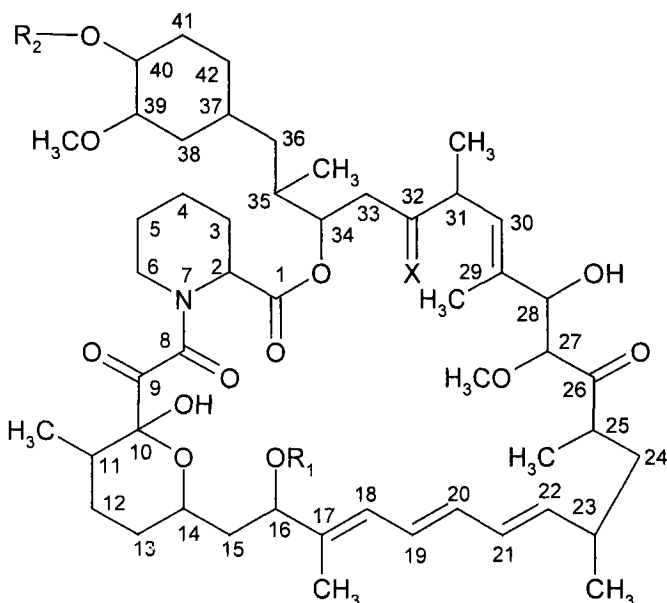
[0013] 低级神经胶质瘤为缓慢生长的。高级(恶性)神经胶质瘤生长得更为快速。IV级神经胶质瘤称作胶质母细胞瘤,神经纤维瘤病还包括恶性周边神经鞘肿瘤(MPNST)(表现也称作神经纤维瘤和许旺细胞瘤),其为对良性软组织肿瘤的恶性相应物。具有神经纤维瘤病例如NF1类的患者在较年轻时发生这类恶性许旺细胞瘤或神经性肉瘤。

[0014] 令人意外的是,已经发现某些雷帕霉素衍生物有效用于结节性硬化症和NF-1模型,并且这类化合物易于治疗神经皮肤障碍,其中受侵害的个体发生肿瘤的频率增加,诸如结节性硬化症和1型神经纤维瘤病,包括相关障碍。

[0015] 本发明在一个方面中提供了:

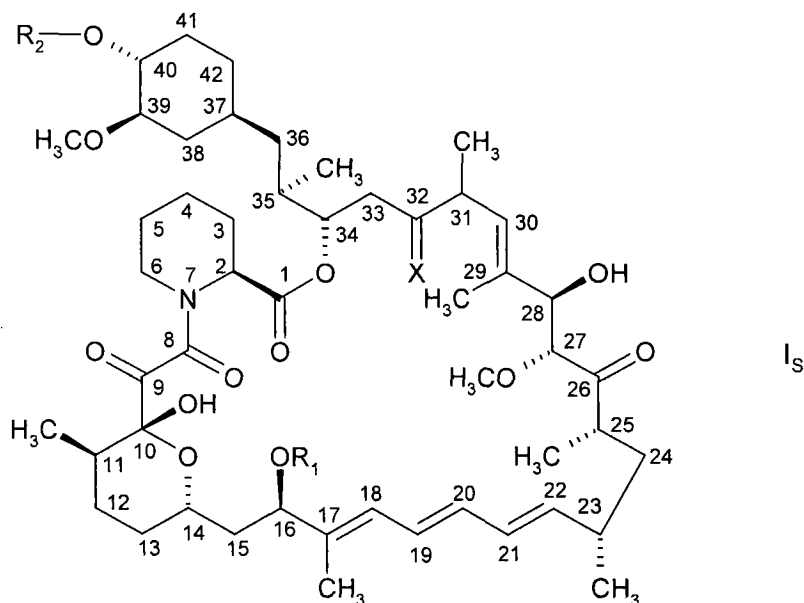
[0016] 1.1用于治疗神经皮肤障碍的下式的化合物,

[0017]



[0018] 例如包括下式的化合物，

[0019]



[0020] 其中

[0021] R_1 为 CH_3 或 C_{3-6} 炔基，[0022] R_2 为H、 $-CH_2-CH_2-OH$ 或 $-CH_2-CH_2-O-(C_{1-8})$ 烷基，例如 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$ ，

[0023] 且

[0024] X为 $=O$ 、(H,H)或(H,OH)，[0025] 条件是当X为 $=O$ 和 R_1 为 CH_3 时， R_2 不是H，

[0026] 或化合物ABT578，例如也命名为zotarolimus，化合物CCI779，例如也命名为temsirolimus，化合物AP23573(来自Ariad)，例如40-(二甲基膦基)-雷帕霉素，或化合物TAF A-93(来自Isotechnika)。

[0027] 本发明在几个方面中进一步提供了：

[0028] 1.2a式I的化合物，其中 R_1 、 R_2 和X如上述所定义；化合物ABT578；或化合物TAF A-93；

[0029] 它们用于治疗通过复合性结节性硬化病介导的障碍,诱导通过复合性结节性硬化病介导的障碍退化,治疗与通过复合性结节性硬化病介导的疾病相关的症状,治疗通过复合性结节性硬化病介导的障碍相关的障碍和/或抑制或控制通过复合性结节性硬化病介导的障碍,例如,其中通过复合性结节性硬化病介导的障碍包括结节性硬化症、肾血管肌脂肪瘤(ALM)、淋巴管平滑肌增多症(LAM)、室管膜下和/或巨细胞星形细胞瘤(SEGA)。

[0030] 1.2b式I的化合物,其中R₁、R₂和X如上述所定义;或化合物ABT578;

[0031] 化合物CCI779;化合物AP23573;或化合物TAFA-93;

[0032] 它们用于治疗1型神经纤维瘤病(NF1),用于诱导通过NF1介导的障碍退化,用于治疗与NF1相关的症状和/或用于抑制或控制通过NF1介导的障碍。

[0033] 式I优选的化合物包括:

[0034] 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素,和/或

[0035] 32-脱氧代雷帕霉素,和/或

[0036] 16-戊-2-炔基氧基-32-脱氧代雷帕霉素,和/或

[0037] 16-戊-2-炔基氧基-32(S或R)-二氢-雷帕霉素,和/或

[0038] 16-戊-2-炔基氧基-32(S或R)-二氢-40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素,

[0039] 诸如

[0040] 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素和/或32-脱氧代雷帕霉素,

[0041] 例如40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素,也称作名称依维莫司。

[0042] 式I的化合物包括biolimus,诸如biolimus-9,其为式I的化合物,其中R₁为甲基,X为=O且R₂为-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃。

[0043] 化合物ABT578、TAFA-93和式I的化合物,其中R₁、R₂和X如上述所定义,在本文中还可命名为“本发明的TSC-化合物”。

[0044] 化合物ABT578、CCI779、AP223573、TAFA-93和式I的化合物,其中R₁、R₂和X如上述所定义,在本文中还可命名为“本发明的NF1-化合物”。

[0045] 本发明在其它方面中提供了:

[0046] 1.3a治疗通过复合性结节性硬化病介导的障碍的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的TSC-化合物。

[0047] 1.4a诱导通过复合性结节性硬化病介导的障碍退化的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的TSC-化合物。

[0048] 1.5a治疗与通过复合性结节性硬化病介导的障碍有关的症状的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的TSC-化合物。

[0049] 1.6a治疗通过复合性结节性硬化病介导的障碍相关的障碍的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的TSC-化合物。

[0050] 1.7a抑制或控制通过复合性结节性硬化病介导的障碍的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的TSC-化合物。

[0051] 本发明在其它方面中提供了:

[0052] 1.3b治疗1型神经纤维瘤病(NF1)的障碍的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的NF1-化合物。

[0053] 1.4b诱导通过NF1介导的障碍退化的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效

量的本发明的NF1-化合物。

[0054] 1.5b治疗与NF1相关的症状的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的NF1-化合物。

[0055] 1.6b抑制或控制通过NF1介导的障碍的方法,包括对有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的NF1-化合物。

[0056] 本发明在另一个方面中提供了:

[0057] 1.8用于如在上述1.1、1.2a至1.7a或1.2b至1.6b中的用途或方法的任何化合物,其中本发明的化合物为40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、32-脱氧代雷帕霉素、16-戊-2-炔基氧基-32-脱氧代雷帕霉素、16-戊-2-炔基氧基-32(S或R)-二氢-雷帕霉素或16-戊-2-炔基氧基-32(S或R)-二氢-40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素;

[0058] 诸如40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素或32-脱氧代雷帕霉素,

[0059] 例如40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素(例如本文还命名为“化合物A”。

[0060] 本发明在优选的方面中提供了:

[0061] 2.1用于如在上述1.1、1.8和1.2a至1.7a中所示的用途或方法中的任何化合物,其用于治疗结节性硬化症。

[0062] 2.2用于如在上述1.1、1.8和1.2a至1.7a中所示的用途或方法中的任何化合物,其用于治疗肾血管肌脂肪瘤(ALM)。

[0063] 2.3用于如在上述1.1、1.8和1.2a至1.7a中所示的用途或方法中的任何化合物,其用于治疗淋巴管平滑肌增多症(LAM)。

[0064] 2.4用于如在上述1.1、1.8和1.2a至1.7a中所示的用途或方法中的任何化合物,其用于治疗急性脑积水,例如因室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)导致的急性脑积水。

[0065] 本发明在额外的方面中提供了:

[0066] 3.1a制备用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中定义的任何方法或用途的药物中的本发明的TSC-化合物,例如包括如上述定义的优选方面。

[0067] 3.2a本发明的TSC-化合物在制备用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中定义的任何方法或用途的药物中的用途,例如包括如上述定义的优选方面。

[0068] 本发明在额外的方面中提供了:

[0069] 3.1b制备用于上述1.1、1.8或1.2b至1.7b中定义的任何方法或用途的药物中的本发明的NF1-化合物,例如包括如上述定义的优选方面。

[0070] 3.2b本发明的NF1-化合物在制备用于上述1.1、1.8或1.2b至1.7b中定义的任何方法或用途的药物中的用途,例如包括如上述定义的优选方面。

[0071] 本发明的任何化合物,例如包括用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中定义的任何方法或用途或用于制备如上述3.1a、3.2a、3.1b或3.2b 中定义的药物中的TSC-化合物和NF1化合物,例如包括如上述定义的优选方面,优选以药物组合物形式使用。

[0072] 本发明在另一个方面中提供了:

[0073] 4.1a药物组合物,其包含本发明的TSC-化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂,例如适当的载体和/或稀释剂,例如包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动调节剂、润滑剂、糖类或甜味剂、香料、防腐剂、稳定剂、湿润剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂;

[0074] 该药物组合物用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中定义的任何方法或用途,例如包括如上述定义的优选方面。

[0075] 例如并且用于制备上述3.1a和3.2a中定义的药物。

[0076] 4.1b药物组合物,其包含本发明的NF1-化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂,例如适当的载体和/或稀释剂,例如包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动调节剂、润滑剂、糖类或甜味剂、香料、防腐剂、稳定剂、湿润剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂;

[0077] 该药物组合物用于上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中定义的任何方法或用途,例如包括如上述定义的优选方面。

[0078] 例如并且用于制备上述3.1b和3.2b中定义的药物。

[0079] 本发明的任何化合物,例如包括TSC-化合物和NF1-化合物可以单独或与一种或多种,至少一种第二种药物物质联合用于本发明提供的任何方法,任何用途和任何药物组合物。

[0080] 本发明在其它方面中提供了:

[0081] 5.1a用于如上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途的本发明的TSC-化合物与至少一种第二种药物物质的组合,例如包括如上述定义的优选方面。

[0082] 5.2a用于如上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途的包含本发明的化合物与至少一种第二种药物物质的药物组合,例如包括如上述定义的优选方面。

[0083] 5.3a用于如上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途的包含本发明的TSC-化合物与至少一种第二种药物物质和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如包括如上述定义的优选方面。

[0084] 5.4a用于如上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途的本发明的TSC-化合物在制备用于与第二种药物物质组合的药物中的用途,例如包括如上述定义的优选方面。

[0085] 5.5a用于制备如上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途的药物的与至少一种第二种药物物质组合的本发明TSC-化合物,例如包括如上述定义的优选方面。

[0086] 5.6a如上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中定义的任何方法,例如包括如上述定义的优选方面,包括同时或依次共同施用治疗有效量的本发明TSC-化合物与至少一种第二种药物物质,例如以药物组合或组合物的形式。

[0087] 5.7a如上述5.6a中所定义的方法,其中间歇施用本发明的TSC-化合物。

[0088] 本发明在其它方面中提供了:

[0089] 5.1b用于如上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中所定义的任何方法或用途的本发明的NF1-化合物与至少一种第二种药物物质的组合,例如包括如上述定义的优选方面。

[0090] 5.2b用于如上述1.1、1.8、1.2b至1.6b中所定义的任何方法或用途的包含本发明的NF1-化合物与至少一种第二种药物物质的药物组合,例如包括如上述定义的优选方面。

[0091] 5.3b用于如上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中所定义的任何方法或用途的包含本发明

的NF1-化合物与至少一种第二种药物物质和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如包括如上述定义的优选方面。

[0092] 5.4b用于如上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中所定义的任何方法或用途的本发明的NF1-化合物在制备用于与第二种药物物质组合的药物中的用途,例如包括如上述定义的优选方面。

[0093] 5.5b用于制备如上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中所定义的任何方法或用途的药物的与至少一种第二种药物物质组合的本发明NF1-化合物,例如包括如上述定义的优选方面。

[0094] 5.6b如上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中定义的任何方法,例如包括如上述定义的优选方面,包括同时或依次共同施用治疗有效量的本发明NF1-化合物与至少一种第二种药物物质,例如以药物组合或组合物的形式。

[0095] 5.7b如上述5.6b中所定义的方法,其中间歇施用本发明的NF1-化合物。

[0096] 组合包括:固定组合,其中本发明的化合物和至少一种第二种药物物质在相同的制剂中;药盒,其中将在不同的制剂中的本发明化合物和至少一种第二种药物物质提供在同一包装中,例如其中具有用于共同施用的说明书;和自由的组合,其中将本发明的化合物和至少一种第二种药物物质分别包装,但给出用于同时或依次施用的说明书;

[0097] 例如其中本发明的化合物为TSC-化合物或NF1-化合物。

[0098] 本发明在另一个方面中提供了:

[0099] 5.8a药物包装,其包含为本发明的TSC-化合物的第一种药物物质和至少一种第二种药物物质,还包含用于联合施用的说明书;

[0100] 5.9a药物包装,其包含本发明的TSC-化合物,还包含与至少一种第二种药物物质联合施用的说明书;

[0101] 5.10a药物包装,其包含至少一种第二种药物物质,还包含与本发明的TSC-化合物联合施用的说明书;

[0102] 它们用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a,或2.1至2.4中的任何方法或用途,例如包括如上述所定义的优选方面。

[0103] 本发明在另一个方面中提供了:

[0104] 5.8b药物包装,其包含为本发明的NF1-化合物的第一种药物物质和至少一种第二种药物物质,还包含用于联合施用的说明书;

[0105] 5.9b药物包装,其包含本发明的NF1-化合物,还包含与至少一种第二种药物物质联合施用的说明书;

[0106] 5.10b药物包装,其包含至少一种第二种药物物质,还包含与本发明的NF1-化合物联合施用的说明书;

[0107] 它们用于上述1.1、1.8、或1.2b至1.6b中的任何方法或用途,例如包括如上述所定义的优选方面。

[0108] 使用本发明的组合的治疗可以提供与单一治疗相比的改善。

[0109] 本发明在另一个方面中提供了:

[0110] 5.11a药物组合,其包含一定量的本发明TSC-化合物和一定量的第二种药物物质,其中所述的用量适合于产生协同治疗作用;

[0111] 5.12a改善本发明TSC-化合物的治疗应用的方法,包括共同施用,例如同时或依次施用治疗有效量的本发明化合物和第二种药物物质;

[0112] 5.13a改善第二种药物物质的治疗应用的方法,包括共同施用,例如同时或依次施用治疗有效量的本发明TSC-化合物和第二种药物物质;

[0113] 它们用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途。

[0114] 本发明在另一个方面中提供了:

[0115] 5.11b药物组合,其包含一定量的本发明NF1-化合物和一定量的第二种药物物质,其中所述的用量适合于产生协同治疗作用;

[0116] 5.12b改善本发明NF1-化合物的治疗应用的方法,包括共同施用,例如同时或依次施用治疗有效量的本发明化合物和第二种药物物质。

[0117] 5.13b改善第二种药物物质的治疗应用的方法,包括共同施用,例如同时或依次施用治疗有效量的本发明NF1-化合物和第二种药物物质。

[0118] 它们用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a,或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途。

[0119] 在上述5.11a至5.13a中定义的药物组合或方法中,本发明TSC-化合物或第二种药物物质的活性与单一治疗相比可以得到增强,例如当用于上述1.1、1.8、1.2a至1.7a、或2.1至2.4中所定义的任何方法或用途时,例如组合治疗可以产生协同作用或可以克服对本发明TSC-化合物或化疗剂的抗性。

[0120] 在上述5.11b至5.13b中定义的药物组合或方法中,本发明NF1-化合物或第二种药物物质的活性与单一治疗相比可以得到增强,例如当用于上述1.1、1.8或1.2b至1.6b中所定义的任何方法或用途时,例如组合治疗可以产生协同作用或可以克服对本发明NF1-化合物或化疗剂的抗性。

[0121] 如5.1a至5.13a中指出的组合物的(药物)组合,其包含:

[0122] a)为本发明TSC-化合物的第一种活性剂;和

[0123] b)作为共同使用的活性剂的第二种药物物质,其为例如如上文或下文中所定义的化疗剂。

[0124] 如5.1b至5.13b中指出的组合物的(药物)组合,其包含:

[0125] a)为本发明NF1-化合物的第一种活性剂;和

[0126] b)作为共同使用的活性剂的第二种药物物质,其为例如如上文或下文中所定义的化疗剂。

[0127] 本发明提供的治疗包括预防(预防)。本文所用的障碍包括疾病。

[0128] 就这类治疗而言,适当的剂量当然根据例如所用化合物的化学性质和药代动力学数据、个体宿主、施用方式和所治疗的病症的性质和严重性的不同而改变。然而,一般而言,为了在较大哺乳动物,例如人中获得令人满意的效果,指定的每日剂量包括如下范围:

[0129] -约0.0001g至约1.5g,诸如0.001g至1.5g;

[0130] -约0.001mg/kg体重至约20mg/kg体重,诸如0.01mg/kg体重至20mg/kg体重,

[0131] 例如,以每天达4次的分次剂量施用。

[0132] 在本发明提供的方法、用途、组合、药物组合或药物组合物中,如果合适,可以例如以已知用于本发明化合物的剂量,例如经肠道,例如通过口服或通过肠胃外施用本发明的化合物,既可以是TSC-化合物,也可以是NF1-化合物。例如可以施用依维莫司,例如通过口

服,剂量在0.1mg至15mg,诸如0.1mg至10mg。例如0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2.5mg、5mg或10mg,更优选0.5mg至10mg,例如以(可分散)片的形式;例如包含依维莫司的固体分散体形式;例如每周剂量可以包括达70mg,例如10至70mg,诸如30至50mg, e.e.,这取决于所治疗的疾病。可以按照类似方式,例如以类似的剂量范围施用本发明其它雷帕霉素衍生物,既可以为TSC-化合物,也可以为NF1化合物。

[0133] 如果合适,可以在联合疗法中施用第二种药物物质,例如按照常规的方法,例如按照与对单一治疗的具体药物指定的施用指示类似的方式。

[0134] 可以通过任何常规途径施用本文所用的第二种药物物质,例如通过肠道,例如包括鼻部、口含、直肠、口服施用;肠胃外,例如包括静脉内、动脉内、肌内、心内、皮下、骨内输注、透皮(通过完整皮肤扩散)、跨粘膜(通过粘膜扩散)、吸入施用;通过局部;例如包括表皮、鼻内、气管内施用;腹膜内(输注或注入腹腔);硬膜上(硬膜外)(注射或输注入硬膜外腔);鞘内(注射或输注入脑脊髓液);玻璃体内(通过眼施用);或通过医疗器械,例如用于局部递送,例如支架;

[0135] 例如以包衣或非包衣片、胶囊、(可注射)溶液、输注溶液、固体溶液、混悬液、分散体、固体分散体的形式;例如以安瓿、小瓶的形式,霜剂、凝胶、糊剂、吸入粉末、泡沫、酏剂、唇膏、滴剂、喷雾剂的形式或栓剂的形式。

[0136] 可以以药学上可接受的盐的形式或游离形式;任选以溶剂合物形式施用本文所用的第二种药物物质。

[0137] 可以按照,例如与作为常规的方法类似的方式,例如通过混合、制粒、包衣、溶解或冻干方法制备本发明的药物组合物。单位剂型可以包含,例如约0.1mg至约1500mg,诸如1mg至约1000mg。

[0138] 如果合适,例如按照例如与作为常规或如本文对本发明药物组合物所述类似的方法提供包含本发明组合的组合物和包含如本文所述的第二种药物物质的药物组合物。

[0139] 治疗通过复合性结节性硬化病介导的疾病的方法包括治疗为个体缺陷性Tsc途径结果的疾病。

[0140] “缺陷性Tsc途径”包括调节产生生物作用的Tsc途径,这种生物作用对Tsc途径内的细胞或组织产生不良影响。例如以表型、遗传、生化和分子方式表现在结节性硬化症的疾病中。如果合适,例如按照作为常规的方法可以鉴定缺陷性Tsc途径。

[0141] 结节性硬化症包括在实际上为神经性和肾功能不全的功能障碍。与结节性硬化症疾病相关的症状和疾病例如包括癫痫发作、精神发育迟缓、孤独症、肾衰竭、面部血管纤维瘤和贛门横纹肌瘤;在某些骨骼区域,特别是指和趾的骨(趾骨)中具有囊肿样区域;特征性皮肤损害,包括肤色减退的边界清楚的区域(色素沉着不足),可能在面颊和鼻部上出现的相对小的淡红色结节,这些淡红色损害最终扩大,彼此掺合(融合)并且发展成疣样外观(皮脂腺腺瘤);皮肤色素沉着增加的扁平“咖啡色”区域(咖啡牛奶色素斑);例如在指甲周围或其下出现的良性纤维性结节(纤维瘤);或在腰部上粗糙隆起的“疣状”损害(鲨革斑);涉及因组成细胞大小增加导致的器官或身体部分扩大或过度生长的肥大,例如包括右心室肥大、肥大性心肌病、良性前列腺肥大;肾血管肌脂肪瘤(AML);例如在异种良性肿瘤中表现,例如由三种不同细胞类型,包括平滑肌、血管和脂肪细胞组成的异种良性肿瘤;肺病的破坏性形式,诸如淋巴管平滑肌增多症(LAM),阻断气流、血液和淋巴液到达和离开肺,与LAM相

关的肾肿瘤,呼吸困难,慢性咳嗽,喘鸣,气胸和胸痛,囊性实质破坏,进行性呼吸衰竭。

[0142] 本文所用的术语“第二种药物物质”意指非本发明化合物的任何化疗剂,既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物。

[0143] 例如,本文所用的第二种药物物质包括,例如抗癌药、抗炎和/或免疫抑制和/或抗过敏性药物、止痒药、收敛剂、局部麻醉药。

[0144] 例如,就本发明的TSC-化合物而言,本文所用的第二种药物物质包括,例如用于治疗与通过复合性结节性硬化病介导的障碍相关的症状的药物,诸如用于治疗结节性硬化症、肾血管肌脂肪瘤(ALM)、淋巴管平滑肌增多症(LAM)、室管膜下和/或巨细胞星形细胞瘤(SEGA)和/或与之相关的症状和/或障碍的药物;

[0145] 例如,就本发明的NF1-化合物而言,本文所用的第二种药物物质包括,例如就本发明NF1-化合物而言用于治疗NF1和/或与之相关的障碍和/或症状的药物。

[0146] 易于用作与本发明任何化合物,例如易于用于本发明的既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物的组合伴侣的抗癌药包括:

[0147] i. 类固醇;例如泼尼松。

[0148] ii. 腺苷-激酶-抑制剂;它靶向、减少或抑制核碱基、核苷、核苷酸和核酸代谢,诸如5-碘杀结核菌素(Iodotubercidin),也称作7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺、5-碘-7-β-D-呋喃核糖基-(9CI)。

[0149] iii. 佐剂;其强化5-FU-TS键以及靶向、减少或抑制碱性磷酸酶的化合物,诸如甲酰四氢叶酸、左旋咪唑。

[0150] iv. 肾上腺皮质拮抗剂;它靶向、减少或抑制肾上腺皮质活性并且改变皮质类固醇的外周代谢,导致17-羟基皮质类固醇减少,诸如米托坦。

[0151] v. AKT途径抑制剂;诸如靶向、减少或抑制Akt的化合物,也称作蛋白激酶B(PKB),诸如鱼藤素,也称作3H-双[1]苯并吡喃[3,4-b:6',5'-e]吡喃-7(7aH)-酮、13,13a-二氢-9,10-二甲氧基-3,3-二甲基-, (7aS,13aS)-(9CI);和曲西立滨,也称作1,4,5,6,8-五氮杂茈萜-3-胺、1,5-二氢-5-甲基-1-β-D-呋喃核糖基-(9CI)。

[0152] vi. 烷化剂;它导致DNA烷基化并且导致和DNA分子断裂以及双链交联,由此干扰DNA复制和RNA转录,诸如苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、雌氮芥;亚硝基脲类,诸如卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀、链佐星(链脲霉素、STZ)、BCNU;卡氮芥糯米纸胶囊剂;达卡巴嗪、氮芥,例如盐酸盐形式,丙卡巴肼,例如盐酸盐形式,噻替派、替莫唑胺、氮芥、丝裂霉素、六甲蜜胺、白消安、雌氮芥、乌拉莫司汀。可以在例如商标**CYCLOSTIN®**下销售的形式施用环磷酰胺;异环磷酰胺为**HOLOXAN®**,替莫唑胺为**TEMODAR®**,氮芥为**MUSTARGEN®**,雌氮芥为**MYCT®**,链佐星为**ZANOSAR®**。

[0153] vii. 血管发生抑制剂;它靶向、减少或抑制新血管产生,例如靶向甲硫氨酸氨肽酶-2(MetAP-2)、巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1α)、CCL5、TGF-β、脂氧合酶、环加氧酶和拓扑异构酶;或间接靶向p21、p53、CDK2和胶原蛋白合成,例如包括夫马洁林,也称作2,4,6,8-十四烯二酸,一[(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)环氧乙烷基]-1-氧杂螺[2.5]辛-6-基]酯,(2E,4E,6E,8E)-(9CI);紫草素,也称作1,4-萘二酮,5,8-二羟基-2-[(1R)-1-羟基-4-甲基-3-戊烯基]-(9CI);曲尼司特,也称作苯甲酸,2-[[3-

(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]-(9Cl);熊果酸;舒拉明;bengamide或其衍生物,沙立度胺,TNP-470。

[0154] viii.抗雄激素药;它阻断肾上腺和睾丸来源的雄激素的作用,这些雄激素刺激正常和恶性前列腺组织生长,诸如尼鲁米特;比卡鲁胺(**CASODEX®**),可以例如如US4636505中所披露的那样配制它们。

[0155] ix.抗雌激素药;它拮抗在雌激素受体水平的雌激素的作用,例如包括芳香酶抑制剂,它抑制雌激素产生,例如分别将底物雄烯二酮和睾酮转化成雌酮和雌二醇,

[0156] 例如包括阿他美坦、依西美坦、福美坦、氨鲁米特、roglethimide、吡鲁米特、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑、来曲唑、托瑞米芬;比卡鲁胺;氟他胺;他莫昔芬、枸橼酸他莫昔芬;他莫昔芬;氟维司群;雷洛昔芬、盐酸雷洛昔芬。例如,可以以例如**NOLVADEX®**销售的形式施用他莫昔芬;和作为**EVISTA®**销售的盐酸雷洛昔芬。可以如US4659516中披露的那样配制氟维司群并且作为**FASLODEX®**销售。

[0157] x.抗高血钙药;它用于治疗高钙血症,诸如硝酸镓(III)水合物;和帕米膦酸二钠。

[0158] xi.抗代谢物;它抑制或破坏DNA合成,导致细胞死亡,诸如6-巯嘌呤;阿糖胞苷;氟达拉滨;flexuridine;氟尿嘧啶;5-氟尿嘧啶(5-FU),氟尿苷(5-FUdR),卡培他滨;雷替曲塞;甲氨蝶呤;克拉屈滨;吉西他滨;盐酸吉西他滨;硫鸟嘌呤;6-硫鸟嘌呤,羟基脲;DNA去-甲基化剂,诸如5-氮胞苷和地西他滨;依达曲沙;叶酸拮抗剂,诸如培美曲塞。例如,可以以销售形式,诸如**XELODA®**和**GEMZAR®**施用卡培他滨和吉西他滨。

[0159] xii.细胞凋亡诱导物;它诱导细胞中的正常系列事件,导致其死亡,例如选择性诱导细胞凋亡蛋白XIAP的X-连锁的哺乳动物抑制剂或例如减量调节BCL-xL;诸如乙醇,2-[[3-(2,3-二氯苯氧基)丙基]氨基]-(9Cl);藤黄酸;恩贝酸,也称作2,5-环己二烯-1,4-二酮,2,5-二羟基-3-十一基;三氧化二砷(**TRISENOX®**)。

[0160] xiii.aurora激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制来自G2/M关卡的细胞周期的晚期阶段,所有方式均通过有丝分裂关卡和晚期有丝分裂;诸如binucleine 2,也称作methanimidamide,N'-[1-(3-氯-4-氟苯基)-4-氰基-1H-吡唑-5-基]-N,N-二甲基-(9Cl)。

[0161] xiv.Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂;它靶向、减少或抑制人和鼠B细胞发育;诸如土曲霉素。

[0162] xv.钙神经素抑制剂;它靶向、减少或抑制T细胞活化途径,诸如氯氰菊酯,也称作环丙烷甲酸,3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基-,氰基(3-苯氧基苯基)甲酯(9Cl);溴氰菊酯,也称作环丙烷甲酸,3-(2,2-二溴氯乙烯基)-2,2-二甲基-(S)-氰基(3-苯氧基苯基)甲酯,(1R,3R)-(9Cl);氰戊菊酯,也称作苯乙酸,4-氯- α -(1-甲基乙基)-,氰基(3-苯氧基苯基)甲酯(9Cl);和酪氨酸磷酸化抑制剂8;但不包括环孢素或FK506。

[0163] xvi.CaM激酶II抑制剂;它靶向、减少或抑制CaM激酶;这些激酶构成一族结构上相关的酶,包括磷酸化酶激酶、肌球蛋白轻链激酶和CaM激酶I-IV;诸如5-异喹啉磺酸,4-[(2S)-2-[(5-异喹啉基磺酰基)甲氨基]-3-氧代-3-(4-苯基-1-哌嗪基)丙基]苯酯(9Cl);苯磺酰胺,N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]氨基]甲基]苯基]-N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-(9Cl)。

[0164] xvii.CD45酪氨酸磷酸酯酶抑制剂;它靶向、减少或抑制Src-族蛋白-酪氨酸激酶

上的脱磷酸化调节pTyr残基,这有助于治疗各种炎性和免疫障碍;诸如膦酸,[[2-(4-溴苯氧基)-5-硝基苯基]羟甲基]-(9CI)。

[0165] xviii.CDC25磷酸酶抑制剂;它靶向、减少或抑制肿瘤中超表达的脱磷酸化依赖细胞周期蛋白的激酶;诸如1,4-萘二酮,2,3-双[(2-羟乙基)硫代]-(9CI)。

[0166] xix.CHK激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制抗细胞凋亡蛋白Bcl-2的超表达;诸如debromohymenialdisine.CHK激酶抑制剂的靶标为CHK1和/或CHK2。

[0167] xx.用于调节染料木黄酮、奥罗莫星(olomucine)和/或酪氨酸磷酸化抑制剂的抑制剂;诸如黄豆苷元,也称作4H-1-苯并吡喃-4-酮,7-羟基-3-(4-羟基苯基)-(9CI);异-奥罗莫星和酪氨酸磷酸化抑制剂1。

[0168] xxi.环加氧酶抑制剂;例如,包括Cox-2抑制剂;它靶向、减少或抑制酶cox-2(环加氧酶-2);诸如1H-吡啶-3-乙酰胺,1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-N-(2-苯基乙基)-(9CI);5-烷基取代的2-芳氨基苯基乙酸和衍生物,例如塞来考昔(**CELEBREX®**)、罗非昔布(**VIOXX®**)、艾托考昔、伐地考昔;或5-烷基-2-芳氨基苯基乙酸,例如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、鲁米考昔;和塞来考昔。

[0169] xxii.cRAF激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制TNF诱导的E-选择蛋白和血管黏着分子-1的增量调节;诸如3-(3,5-二溴-4-羟基亚苄基)-5-碘-1,3-二氢吡啶-2-酮;和苯甲酰胺,3-(二甲氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲基苯基]-(9CI)。Raf激酶作为胞外信号调节激酶在细胞分化、增殖和细胞凋亡中起重要作用。cRAF激酶抑制剂的靶标包括,但不限于RAF1。

[0170] xxiii.依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制在哺乳动物细胞周期调节中起作用的依赖细胞周期蛋白的激酶;诸如N9-异丙基-奥罗莫星;奥罗莫星;purvalanol B,也称作苯甲酸,2-氯-4-[[2-[[[(1R)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]氨基]-9-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-6-基]氨基]-(9CI);roscovitine;靛玉红,也称作2H-吡啶-2-酮,3-(1,3-二氢-3-氧代-2H-吡啶-2-基亚基)-1,3-二氢-(9CI);kenpauillone,也称作吡啶并[3,2-d][1]苯并吡啶-6(5H)-酮,9-溴-7,12-二氢-(9CI);purvalanol A,也称作1-丁醇,2-[[[6-[(3-氯苯基)氨基]-9-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-2-基]氨基]-3-甲基-,(2R)-(9CI);靛玉红-3'-一脲。细胞周期进展受一系列连续的事件调节,包括依赖细胞周期蛋白的激酶(Cdks)和细胞周期蛋白的活化 和随后的失活。Cdks为一族丝氨酸/苏氨酸激酶,它们通过结合其调节亚单位细胞周期蛋白形成活性异二聚化复合物。依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂靶标的实例包括,但不限于CDK、AHR、CDK1、CDK2、CDK5、CDK4/6、GSK3 β 和ERK。

[0171] xxiv.半胱氨酸蛋白酶抑制剂;它靶向、减少或抑制在哺乳动物细胞更新和细胞凋亡中起关键作用的半胱氨酸蛋白酶;诸如4-吗啉甲酰胺,N-[(1S)-3-氟-2-氧代-1-(2-苯基乙基)丙基]氨基]-2-氧代-1-(苯基甲基)乙基]-(9CI)。

[0172] xxv.DNA嵌入剂;它结合DNA并且抑制DNA、RNA和蛋白质合成;诸如普卡霉素,更生霉素。

[0173] xxvi.DNA链打断剂;它导致DNA链切断并且导致DNA合成抑制,RNA和蛋白质合成抑制;诸如博来霉素。

[0174] xxvii.E3连接酶抑制剂;它靶向、减少或抑制E3连接酶,该酶抑制遍在蛋白链转移至蛋白质,标记它们在蛋白酶体中降解;诸如N-((3,3,3-三氟-2-三氟甲基)丙酰基)磺胺。

[0175] xxviii. 内分泌激素;它主要通过对垂体起作用导致男性中的激素抑制,净效应为睾酮减少至去势水平;在女性中,卵巢雌激素和雄激素合成受到抑制;诸如亮丙瑞林;甲地孕酮,醋酸甲地孕酮。

[0176] xxix. 靶向、减少或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族(作为同型二聚体或异二聚体的EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)的活性的化合物,诸如抑制EGF受体酪氨酸激酶家族,例如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4或结合EGF或EGF-相关配体的成员的化合物、蛋白质或抗体,且特别是那些在WO 9702266中一般和具体披露的化合物、蛋白质或单克隆抗体,例如实施例39、EP0564409、W09903854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、US5747498、W09810767、W09730034、W09749688、W09738983且尤其是W09630347中披露的化合物,例如称作CP 358774的化合物, W09633980, 例如称作ZD 1839的化合物;和W0 9503283, 例如称作ZM105180的化合物, 例如包括曲妥珠单抗(**HERCEPTIN®**)、西妥昔单抗、易瑞沙、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3、7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物, 例如披露在W003013541中, 埃罗替尼、吉非替尼。可以以销售形式, 例如 **TARCEVA®**施用厄洛替尼, 并且吉非替尼为**IRESSA®**, 抗表皮生长因子受体的人单克隆抗体, 包括ABX-EGFR。

[0177] xxx. EGFR、PDGFR酪氨酸激酶抑制剂;诸如EGFR激酶抑制剂, 包括酪氨酸磷酸化抑制剂23、酪氨酸磷酸化抑制剂25、酪氨酸磷酸化抑制剂47、酪氨酸磷酸化抑制剂51和酪氨酸磷酸化抑制剂AG 825;2-丙烯酸酰胺, 2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-苯基-(2E)-(9C1);酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 1478;薰草菌素A;3-吡啶乙腈, α -[(3,5-二氯苯基)亚甲基]-, (α Z)-(9C1);EGFR、PDGFR酪氨酸激酶抑制剂的实例例如包括酪氨酸磷酸化抑制剂46。PDGFR酪氨酸激酶抑制剂, 包括酪氨酸磷酸化抑制剂46。EGFR激酶抑制剂的靶标包括鸟苷酸环化酶(GC-C)HER2、EGFR、PTK和微管蛋白。

[0178] xxxi. 法呢基转移酶抑制剂;它靶向、减少或抑制Ras蛋白;诸如 α -羟基法呢基膦酸;丁酸, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-氨基-3-巯基丙基]氨基]-3-甲基戊基]氧基]-1-氧代-3-苯基丙基]氨基]-4-(甲基磺酰基)-, 1-甲基乙酯, (2S)-(9c1);手霉素A;L-744,832或DK8G557、tipifarnib(R115777), SCH66336(法尼醇蛋白转移酶抑制剂), BMS-214662,

[0179] xxxii. Flk-1激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制Flk-1酪氨酸激酶活性;诸如2-丙烯酸酰胺, 2-氰基-3-[4-羟基-3,5-双(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯基丙基)-(2E)-(9C1)。Flk-1激酶抑制剂的靶标包括,但不限于KDR。

[0180] xxxiii. 糖原合酶激酶-3(GSK3)抑制剂;它靶向、减少或抑制糖原合酶激酶-3(GSK3);诸如靛玉红-3'-一肟。糖原合酶激酶-3(GSK-3;tau蛋白激酶I)为高度保守的遍在表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它涉及多细胞过程的信号转导级联,为已经证实涉及调节不同组细胞功能,包括蛋白质合成、细胞增殖、细胞分化、微管装配/解装配和细胞凋亡的蛋白激酶。

[0181] xxxiv. 组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂;它抑制组蛋白脱乙酰基酶并且具有抗增殖活性;诸如披露在W00222577中的化合物,尤其是N-羟基-3-[4-[[[(2-羟乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酸酰胺和N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酸酰胺及其药学上可接受的盐;辛二酰基苯胺

异羟肟酸(SAHA);[4-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-苄基]-氨基甲酸吡啶-3-基甲酯及其衍生物;丁酸、pyroxamide、曲古抑菌素A、oxamflatin、apicidin、缩酚酸肽;depudecin; trapoxin、HC毒素,也称作环[L-丙氨酰基-D-丙氨酰基-(□S,2S)-□-氨基-□-氧代环氧乙烷辛酰基-D-脯氨酰基](9CI);苯基丁酸钠、辛二酰基双-异羟肟酸;曲古抑菌素A、BMS-27275、pyroxamide、FR-901228、丙戊酸。

[0182] xxxv. HSP90抑制剂;它靶向、减少或抑制HSP90的固有ATPase活性;通过遍在蛋白蛋白酶体途径降解、靶向、减少或抑制HSP90就疹者蛋白。靶向、减少或抑制HSP90的固有ATPase活性的化合物尤其是抑制HSP90的ATPase活性的化合物、蛋白质或抗体,例如,17-烯丙基氨基、17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、格尔德霉素衍生物;其它格尔德霉素-相关化合物;根赤壳菌素和HDAC抑制剂。HSP90抑制剂的其它实例包括格尔德霉素、17-去甲氧基-17-(2-丙烯基氨基)-(9CI)。HSP90抑制剂可能的间接靶标包括FLT3、BCR-ABL、CHK1、CYP3A5*3和/或NQ01*2。

[0183] xxxvi. I-κB-α激酶抑制剂(IKK);它靶向、减少或抑制NF-κB,诸如2-丙烯腈,3-[(4-甲基苯基)磺酰基]-(2E)-(9CI)。

[0184] xxxvii. 胰岛素受体酪氨酸激酶抑制剂;它调节磷脂酰肌醇3-激酶、微管-相关蛋白和S6激酶的活性;诸如羟基-2-萘基甲基膦酸、LY294002。

[0185] xxxviii. c-Jun N-末端激酶(JNK)激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制Jun N-末端激酶;诸如吡唑蒽酮和/或表没食子儿茶素没食子酸酯。Jun N-末端激酶(JNK),即丝氨酸定向的蛋白激酶涉及c-Jun和ATF2的磷酸化和活化并且在代谢、生长、细胞分化和细胞凋亡中起重要作用。JNK激酶抑制剂的靶标包括,但不限于DNMT。

[0186] xxxix. 微管结合剂;它通过破坏对有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网状构造起作用;诸如长春碱、硫酸长春碱;长春花生物碱类,诸如长春新碱、硫酸长春新碱;长春地辛;长春瑞滨;紫杉烷类,诸如多西他赛;紫杉醇;discodermolides;秋水仙碱,埃坡霉素及其衍生物,例如埃坡霉素B或其衍生物。紫杉醇作为**TAXOL®**销售;多西他赛为**TAXOTERE®**;硫酸长春碱为**VINBLASTIN R.P®**;和硫酸长春新碱为**FARMISTIN®**。还包括通用名的紫杉醇以及各种紫杉醇剂型。紫杉醇的一般形式包括,但不限于盐酸倍他洛尔。紫杉醇的各种剂型包括,但不限于作为**ABRAXANE®**、**ONXOL®**、**CYTOTAX®**

[0187] 销售的清蛋白纳米粒紫杉醇。例如,可以如US5010099披露的那样获得Discodermolide。还包括埃坡霉素衍生物,它们披露在US6194181、W098/0121、W09825929、W09808849、W09943653、W09822461和W00031247中。尤其优选埃坡霉素A和/或B。

[0188] xl. 促分裂原活化蛋白(MAP)激酶-抑制剂;它靶向、减少或抑制促分裂原活化蛋白,诸如苯磺酰胺,N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]氨基]甲基]苯基]-N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-(9CI)。促分裂原活化蛋白(MAP)激酶为一族蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶,它们被活化作为对各种胞外刺激的反应并且介导从细胞表面到细胞核的信号转导。它们调节几种生理和病理细胞现象,包括炎症、凋亡细胞死亡、致癌转化、肿瘤细胞侵入和转移。

[0189] xli. MDM2抑制剂;它靶向、减少或抑制MDM2和p53肿瘤抑制基因的相互作用;诸如反式-4-碘,4'-硼烷基-查耳酮。

[0190] xlii. MEK抑制剂;它靶向、减少或抑制MAP激酶MEK的激酶活性;诸如 **Nexavar®**

(甲苯磺酸索拉非尼),丁二腈,双[氨基[2-氨基苯基]硫代]亚甲基]-(9C1)。MEK抑制剂的靶标包括,但不限于ERK。MEK抑制剂的间接靶标包括,但不限于细胞周期蛋白D1。

[0191] xliii. 基质金属蛋白酶抑制剂(MMP)抑制剂;它靶向、减少或抑制一类蛋白酶,它们选择性水解多肽键,包括涉及促进肿瘤周围组织结构缺失并且有利于肿瘤生长、血管发生和转移的酶MMP-2和MMP-9,诸如放线酰胺素,也称作丁二酰胺,N-4-羟基-N1-[(1S)-1-[[[(2S)-2-(羟甲基)-1-吡咯烷基]羰基]-2-甲基丙基]-2-戊基-, (2R)-(9CI);表没食子儿茶素没食子酸酯;胶原蛋白素拟肽和非-素拟肽抑制剂;四环素衍生物,例如氧肟酸盐素拟肽抑制剂巴马司他;及其口服可利用的类似物马立马司他、普淋司他、metastat、新伐司他、坦诺司他、TAA211、BMS-279251、BAY 12-9566、MMI 270B或AAJ996。MMP抑制剂的靶标包括,但不限于多肽去甲酰胺酶。

[0192] xliiv. NGFR酪氨酸-激酶-抑制剂;它靶向、减少或抑制神经生长因子依赖性p140^{trk}酪氨酸磷酸化;诸如酪氨酸磷酸化抑制剂AG 879。NGFR酪氨酸-激酶-抑制剂的靶标包括,但不限于HER2、FLK1、FAK、TrkA和/或TrkC。间接靶标抑制RAF1表达。

[0193] xlv. p38MAP激酶抑制剂,包括SAPK2/p38激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制为MAPK家族成员的p38-MAPK,诸如苯酚,4-[4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]-(9C1)。SAPK2/p38激酶抑制剂的实例包括,但不限于苯甲酰胺,3-(二甲氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲基苯基]-(9C1)。MAPK家族成员为被酪氨酸和苏氨酸残基的磷酸化活化的丝氨酸/苏氨酸激酶。该激酶被许多细胞应激和炎性刺激磷酸化和活化,认为所述的细胞应激和炎性刺激涉及调节重要的细胞反应诸如细胞凋亡和炎症反应。

[0194] xlv. p56酪氨酸激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制p56酪氨酸激酶,其为对T-细胞发育和活化而言关键的淋巴样-特异性src家族酪氨酸激酶的酶;诸如虎刺醛,也称作2-萘醛,9,10-二氢-3-羟基-1甲氧基-9,10-二氧代-(9C1),酪氨酸磷酸化抑制剂46。p56酪氨酸激酶抑制剂的靶标包括,但不限于Lck。Lck与CD4、CD8的胞质结构域和IL-2受体的β-链结合并且认为它们涉及TCR-介导的T-细胞活化的最早期步骤。

[0195] xlvii. PDGFR酪氨酸激酶抑制剂;其靶向、减少或抑制C-kit受体酪氨酸激酶(PDGFR家族的部分)的活性,诸如靶向、减少或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族的活性,尤其是抑制c-Kit受体。PDGFR酪氨酸激酶抑制剂靶标的实例包括,但不限于PDGFR、FLT3和/或c-KIT;诸如酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1296;酪氨酸磷酸化抑制剂9;1,3-丁二烯-1,1,3-三氰,2-氨基-4-(1H-吡啶-5-基)-(9C1);N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼、**IRESSA®**。PDGF在调节正常细胞以及各种疾病状态,诸如癌症、动脉粥样硬化和纤维变性疾病中的细胞增殖、趋化性和存活中起关键作用。PDGF家族由二聚化同种型组成(PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC和PDGF-DD),它们通过可区分地结合两种受体酪氨酸激酶发挥其细胞作用。PDGFR-α和PDGFR-β分别具有~170和180kDa的分子量。

[0196] xlviii. 磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂;它靶向、减少或抑制PI 3-激酶;诸如渥曼青霉素,也称作3H-呋喃并[4,3,2-de]茛并[4,5-h]-2-苯并吡喃-3,6,9-三酮,11-(乙酰氧基)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-八氢-1-(甲氧基甲基)-9a,11b-二甲基-, (1S,6bR,9aS,11R,11bR)-(9CI);8-苯基-2-(吗啉-4-基)-色烯-4-酮;槲皮素,槲皮素二水合物。已经证实PI 3-激酶活性增加作为对许多激素和生长因子刺激物的反应,包括胰岛素、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、表皮生长因子、集落刺激因子和肝细胞生长因子,并且涉及与细

胞生长和转化相关的过程。磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂靶标的实例包括,但不限于Pi3K。

[0197] xlix. 磷酸酶抑制剂;它靶向、减少或抑制磷酸酶;诸如斑螋酸;斑螋素;和L-亮氨酸酰胺,N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲酰]甘氨酸基-L- α -谷氨酸基-(E)-(9CI)。磷酸酶除去磷酸基并且将蛋白质恢复至其原始脱磷酸化状态。因此,磷酸化-脱磷酸化周期可以被视为分子“开关”。

[0198] 1. 铂活性剂;它包含铂并且通过形成DNA分子链间和链内交联抑制DNA合成;诸如卡铂;顺铂;奥沙利铂;顺铂;沙铂和铂活性剂,诸如ZD0473。卡铂可以以例如销售的形式进行施用,例如 **CARBOPLAT®**;和奥沙利铂,为 **ELOXATIN®**。

[0199] li. 蛋白磷酸酶抑制剂,包括PP1和PP2抑制剂和酪氨酸磷酸酶抑制剂;它靶向、减少或抑制蛋白磷酸酶。PP1和PP2A抑制剂的实例包括斑螋酸和/或斑螋素。酪氨酸磷酸酶抑制剂的实例包括,但不限于L-P-溴四咪唑草酸盐;2(5H)-呋喃酮,4-羟基-5-(羟甲基)-3-(1-氧代十六烷基)-, (5R)-(9CI);和苄基膦酸。

[0200] 本文所用的术语“PP1或PP2抑制剂”涉及靶向、减少或抑制Ser/Thr蛋白磷酸酶的化合物。包括PP1的I型磷酸酶可以被称作抑制剂-1(I-1)和抑制剂-2(I-2)的两种热稳定蛋白抑制。它们优选使磷酸化酶激酶亚单位脱磷酸化。将II型磷酸酶再分成自主活性(PP2A)、 Ca^{2+} -依赖性(PP2B)和 Mg^{2+} -依赖性(PP2C)类的磷酸酶。

[0201] 本文所用的术语“酪氨酸磷酸酶抑制剂”涉及靶向、减少或抑制酪氨酸磷酸酶的化合物。蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)为相对近期添加到磷酸酶家族中的成员。它们从蛋白质的磷酸化酪氨酸残基上除去了磷酸基团。PTPs展示出不同的结构特征并且在调节细胞增殖、分化、细胞黏着和运动性和细胞支架功能中起重要作用。酪氨酸磷酸酶抑制剂靶标的实例包括,但不限于碱性磷酸酶(ALP)、类肝素酶、PTPase和/或前列腺酸(prostatic acid)磷酸酶。

[0202] lii. PKC抑制剂和PKC δ 激酶抑制剂:本文所用的术语“PKC抑制剂”涉及靶向、减少或抑制蛋白激酶C及其同工酶的化合物。蛋白激酶C(PKC),即一种遍在磷脂-依赖性酶涉及与细胞增殖、分化和细胞凋亡相关的信号转导。PKC抑制剂靶标的实例包括,但不限于MAPK和/或NF- κ B。PKC抑制剂的实例包括,但不限于1-H-吡咯并-2,5-二酮,3-[1-[3-(二甲氨基)丙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(1H-吡啶-3-基)-(9CI);双吡啶基顺丁烯二酰亚胺IX;鞘氨醇,其被称作4-十八烯-1,3-二醇,2-氨基-, (2S,3R,4E)-(9CI);星状孢子素,其被称作9,13-环氧-1H,9H-二吡啶并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并二偶氮宁-1-酮,星状孢子素衍生物,诸如披露在EP0296110中,例如米啉妥林;2,3,10,11,12,13-六氢-10-甲氧基-9-甲基-11-(甲基氨基)-, (9S,10R,11R,13R)-(9CI);酪氨酸磷酸化抑制剂51;和金丝桃素,也称作菲并[1,10,9,8-opqra]二萜嵌苯-7,14-二酮,1,3,4,6,8,13-六羟基-10,11-二甲基-, 立体异构体(6CI,7CI,8CI,9CI),UCN-01,沙芬戈,BAY43-9006,苔藓抑素1,哌立福辛;11mofosine;R0 318220和R0 320432;GO 6976;Isis 3521;LY333531/LY379196。本文所用的术语“PKC δ 激酶抑制剂”涉及它靶向、减少或抑制PKC的 δ 同工酶的化合物。 δ 同工酶为常见的PKC同工酶并且为 Ca^{2+} -依赖性的。PKC δ 激酶抑制剂的实例包括,但不限于粗糠柴毒素,也称作2-丙烯-1-酮,1-[6-[(3-乙酰基-2,4,6-三羟基-5-甲基苯基)甲基]-5,7-二羟基-2,2-二甲基-2H-1-苯并呋喃-8-基]-3-苯基-, (2E)-(9CI)。

[0203] liii. 聚胺合成抑制剂;它靶向、减少或抑制聚胺类精脒;诸如DMFO,也称作(-)-2-

二氟甲基鸟氨酸;N1,N12-二乙基精胺4HCl。聚胺类精胺和精胺对细胞增殖而言具有关键的重要性,虽然其精确的作用机制尚不清楚。肿瘤细胞具有通过生物合成酶活性增加和聚胺库增加所反映出的改变的聚胺平衡。

[0204] 1iv.蛋白酶体抑制剂;它靶向、减少或抑制蛋白酶体,诸如阿克拉霉素A;胶霉毒素;PS-341;MLN 341;硼替佐米;万珂。蛋白酶体抑制剂靶标的实例包括,但不限于产生O(2)(-)-产生的NADPH氧化酶、NF- κ B和/或法呢基转移酶、忙牛儿基转移酶I。

[0205] 1v.PTP1B抑制剂;它靶向、减少或抑制PTP1B、蛋白酪氨酸激酶抑制剂;诸如L-亮氨酸酰胺,N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲酰基]甘氨酸基-L- α -谷氨酸基-, (E)-(9CI)。

[0206] 1vi.蛋白酪氨酸激酶抑制剂,包括SRC家族酪氨酸激酶抑制剂;Syk酪氨酸激酶抑制剂;和JAK-2和/或JAK-3酪氨酸激酶抑制剂;

[0207] 本文所用的术语“蛋白酪氨酸激酶抑制剂”涉及靶向、减少或抑制蛋白酪氨酸激酶的化合物。蛋白酪氨酸激酶(PTKs)在调节细胞增殖、分化、代谢、迁移和存活中起关键作用。将它们分类为受体PTKs和非-受体PTKs。受体PTKs包含具有跨膜节段的单一多肽链。该节段的胞外端包含高度亲和力配体-结合结构域,而胞质端包含催化核心和调节序列。酪氨酸激酶抑制剂的靶标的实例包括,但不限于ERK1、ERK2、Bruton酪氨酸激酶(Btk)、JAK2、ERK1/2、PDGFR和/或FLT3。间接靶标的实例包括,但不限于TNF α 、NO、PGE2、IRAK、iNOS、ICAM-1和/或E-选择蛋白。酪氨酸激酶抑制剂的实例包括,但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 126;酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 1288;酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 1295;格尔德霉素;和染料木黄酮。

[0208] 非-受体酪氨酸激酶包括Src、Tec、JAK、Fes、Abl、FAK、Csk和Syk家族中的成员。它们位于胞质和核内。它们展示出不同的激酶调节、底物磷酸化和功能。这些激酶失调也与几种人体疾病相关。

[0209] 本文所用的术语“SRC家族酪氨酸激酶抑制剂”涉及靶向、减少或抑制SRC的化合物。SRC家族酪氨酸激酶抑制剂的实例包括,但不限于PP1,也称作1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺,1-(1,1-二甲基乙基)-3-(1-萘基)-(9CI);和PP2,也称作1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺,3-(4-氯苯基)-1-(1,1-二甲基乙基)-(9CI)。

[0210] 本文所用的术语“Syk酪氨酸激酶抑制剂”涉及靶向、减少或抑制Syk的化合物。Syk酪氨酸激酶抑制剂的靶标的实例包括,但不限于Syk、STAT3、和/或STAT5。Syk酪氨酸激酶抑制剂的实例包括,但不限于四羟反式芪,也称作1,2-苯二醇,4-[(1E)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]-(9CI)。

[0211] 本文所用的术语“Janus(JAK-2和/或JAK-3)酪氨酸激酶抑制剂”涉及靶向、减少或抑制janus酪氨酸激酶的化合物。证实Janus酪氨酸激酶抑制剂为具有抗血栓形成、抗过敏和免疫抑制特性的抗白血病药。JAK-2和/或JAK-3酪氨酸激酶抑制剂的靶标包括,但不限于JAK2、JAK3、STAT3。JAK-2和/或JAK-3酪氨酸激酶抑制剂的间接靶标的实例包括,但不限于CDK2。JAK-2和/或JAK-3酪氨酸激酶抑制剂的实例包括,但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490;和2-萘基乙烯基酮。靶向、减少或抑制c-Abl家族成员及其基因融合产物的活性的化合物例如包括PD180970;AG957;或NSC 680410。

[0212] 1vii.类视色素;它靶向、减少或抑制类视色素依赖性受体;诸如异维a酸、维a酸。

[0213] 1viii.RNA聚合酶II延伸抑制剂;它靶向、减少或抑制CHO细胞中胰岛素-刺激的核和胞质p70S6激酶;靶向、减少或抑制依赖于酪蛋白激酶II的RNA聚合酶II转录;并靶向、减

少或抑制牛卵母细胞胚泡破裂;诸如5,6-二氯-1-β-D-呋喃核糖基苯并咪唑。

[0214] 1vix. 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;抑制丝氨酸/苏氨酸激酶;诸如2-氨基嘌呤,也称作1H-嘌呤-2-胺(9C1)。丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的靶标的实例包括,但不限于dsRNA-依赖性蛋白激酶(PKR)。丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的间接靶标的实例包括,但不限于MCP-1、NF-κB、e1F2α、COX2、RANTES、IL8、CYP2A5、IGF-1、CYP2B1、CYP2B2、CYP2H1、ALAS-1、HIF-1、红细胞生成素和/或CYP1A1。

[0215] 1x. 固醇生物合成抑制剂;它抑制固醇类,诸如胆固醇的生物合成;诸如terbinadine。固醇生物合成抑制剂的靶标的实例包括,但不限于鲨烯环氧酶和CYP2D6。

[0216] 1xi. 拓扑异构酶抑制剂;包括拓扑异构酶I抑制剂和拓扑异构酶II抑制剂。拓扑异构酶I抑制剂的实例包括,但不限于托泊替康、gimatecan、伊立替康、喜树碱(camptothecin)及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱钨合物PNU-166148(在W09917804中命名为A1的化合物);10-羟基喜树碱乙酸盐;依托泊苷;盐酸伊达比星;盐酸依立替康;替尼泊苷;托泊替康,盐酸拓扑替康;多柔比星;表柔比星,盐酸表柔比星;米托蒽醌,盐酸米托蒽醌;柔红霉素,盐酸柔红霉素,dasatinib(BMS-354825)。例如,可以以销售的形式,例如在 **CAMPTOSAR®** 商标下施用伊立替康。可以以销售的形式,例如在 **HYCAMTIN®** 商标下给予托泊替康。本文所用的术语“拓扑异构酶II抑制剂”包括,但不限于蒽环类,诸如多柔比星,包括脂质体制剂,例如 **CAELYX®**;柔红霉素,包括脂质体制剂,例如 **DAUNOSOME®**;表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星;蒽醌类米托蒽醌和洛索蒽醌;和鬼臼毒素依托泊苷和替尼泊苷。替尼泊苷以 **ETOPOPHOS®** 销售;替尼泊苷以VM26- **BRISTOL®** 销售;多柔比星以**ADRIBLASTIN®**或**ADRIAMYCIN®** 销售;表柔比星以 **FARMORUBICIN®**、伊达比星以 **ZAVEDOS®** 销售;和米托蒽醌以 **NOVANTRON®** 销售。

[0217] 1xii. VEGFR酪氨酸激酶抑制剂;它靶向、减少和/或抑制已知的涉及调节正常和病理性血管发生的血管生长因子和细胞因子。VEGF家族(VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D)及其相应的受体酪氨酸激酶[VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1、KDR)和VEGFR-3(Flt-4)]在调节血管发生和淋巴血管发生过程中的多个方面中起首要和必不可少的作用。VEGFR酪氨酸激酶抑制剂的实例包括3-(4-二甲氨基亚苄基)-2-二氢吡啶酮。靶向、减少或抑制VEGFR活性的化合物尤其是化合物、蛋白质或抗体,它们抑制VEGF受体酪氨酸激酶,抑制VEGF受体或结合VEGF并且特别是那些一般和具体披露在W09835958中的化合物,蛋白质或单克隆抗体,例如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐,例如琥珀酸盐或在W00009495、W00027820、W00059509、W09811223、W00027819和EP0769947中的那些;例如如M. Prewett等在Cancer Research 59(1999)5209-5218, F. Yuan等在Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, Z. Zhu等在Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214和J. Mordenti等在Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999中所述的那些;在W00037502和W09410202中所述的那些;M. S. O'Reilly等在Cell 79, 1994, 315-328所述的血管他丁;M. S. O'Reilly等在Cell 88, 1997, 277-285中所述的内皮他丁;邻氨基苯甲酸酰胺类;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;或抗-VEGF抗体或抗-VEGF受体抗体,例如RhuMab(贝伐珠单抗)。所谓抗体意指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体和抗体片段形成的多特异性抗体,只要它们表现出所需的生物活性。VEGF-R2抑制剂的

实例例如包括axitinib,

[0218] lxi. 戈那瑞林激动剂, 诸如阿巴瑞克、戈舍瑞林、醋酸戈舍瑞林,

[0219] lxiv. 诱导细胞分化过程的化合物, 诸如维a酸, α -、 γ -或8-生育酚或 α -、 γ -或8-生育三烯酸,

[0220] lxv. 二膦酸盐, 例如包括etidronic acid、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸,

[0221] lxvi. 防止硫酸乙酰肝素降解的类肝素酶抑制剂, 例如PI-88,

[0222] lxvii. 生物反应调节剂, 优选淋巴因子或干扰素, 例如干扰素 α ,

[0223] lxviii. 端粒末端转移酶抑制剂, 例如telomestatin,

[0224] lxix. 调节剂, 诸如儿茶酚-O-甲基转移酶的抑制剂, 例如恩他卡朋。

[0225] lxx: ispinesib、permetrexed(**Alimta®**)、舒尼替尼(SU11248)、己烯雌酚(DES)、BMS224818(LEA29Y),

[0226] lxxi. 生长抑素或生长抑素类似物, 诸如奥曲肽(**Sandostatin®**或Sandostatin **LAR®**)。

[0227] lxxii. 生长激素受体拮抗剂, 诸如培维索孟、非格司亭或培非司亭或干扰素 α 。

[0228] 与诸如本文所示的抗癌药联合的治疗可以与放疗结合。

[0229] 例如易于用于本发明的易于用于与本发明化合物(既可以为TSC-化合物, 也可以为NF1-化合物)联用的抗炎药和/或免疫调节药例如包括:

[0230] -钙神经素的调节剂, 例如抑制剂, 例如环孢素A、FK 506;

[0231] -具有免疫抑制特性的子囊霉素, 例如ABT-281、ASM981;

[0232] -皮质类固醇; 环磷酰胺; 咪唑硫嘌呤; 来氟米特; 咪唑立宾;

[0233] -麦考酚酸或盐; 例如麦考酚酸吗乙酯钠;

[0234] -15-deoxyspergualine或免疫抑制剂同源物、其类似物或衍生物;

[0235] -bcr-abl酪氨酸激酶活性的调节剂, 例如抑制剂;

[0236] -c-kit受体酪氨酸激酶活性的调节剂, 例如抑制剂;

[0237] -PDGF受体酪氨酸激酶活性的调节剂, 例如抑制剂, 例如Gleevec(伊马替 尼);

[0238] -p38MAP激酶活性的调节剂, 例如抑制剂,

[0239] -VEGF受体酪氨酸激酶活性的调节剂, 例如抑制剂,

[0240] -PKC活性的调节剂, 例如抑制剂, 例如如披露在W00238561或W00382859中, 例如实施例56或70的化合物;

[0241] -JAK3激酶活性的调节剂, 例如抑制剂, 例如N-苄基-3,4-二羟基-亚苄基-氰基乙酰胺 α -氰基-(3,4-二羟基)-[N-苄基肉桂酰胺(酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490)、灵菌红素25-C(PNU156804)、[4-(4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉]WHI-P97、KRX-211、3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙腈, 其为游离形式或药学上可接受的盐形式, 例如一柠檬酸盐(也称作CP-690,550)或披露在W02004052359或W02005066156中的化合物;

[0242] -调节剂, 例如S1P受体活性激动剂或调节剂, 例如FTY720任选磷酸化或其类似物,

例如任选磷酸化的2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-1,3-丙二醇或1-{4-[1-(4-环己基-3-三氟甲基-苄氧基亚胺基)-乙基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸或其药学上可接受的盐;

[0243] -免疫抑制单克隆抗体,例如单克隆抗体-白细胞受体,例如Blys/BAFF受体、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86、IL-12受体、IL-17受体、IL-23受体或其配体;

[0244] -其它免疫调节化合物,例如重组结合分子,其具有CTLA4胞外结构域的至少部分或其突变体,例如CTLA4的至少胞外部分或其连接非-CTLA4蛋白序列的突变体,例如CTLA4Ig(例如命名为ATCC 68629)或其突变体,例如LEA29Y;

[0245] -黏着分子活性的调节剂,例如抑制剂,例如LFA-1拮抗剂、ICAM-1或-3拮抗剂、VCAM-4拮抗剂或VLA-4拮抗剂,

[0246] -CCR9活性的调节剂,例如拮抗剂,

[0247] -MIF活性的调节剂,例如抑制剂,

[0248] -5-氨基水杨酸(5-ASA)药,诸如柳氮磺胺吡啶, **Azulfidine®**, **Asacol®**, **Dipentum®**, **Pentasa®**, **Rowasa®**, **Canasa®**, **Colazal®**,例如含美沙拉秦的药物;例如与肝素组合的美沙拉秦;

[0249] -TNF α 活性的调节剂,例如抑制剂,例如包括结合TNF α 的抗体,例如英夫利昔单抗(**Remicade®**)、沙立度胺、lenalidomide,

[0250] -释放一氧化氮的非类固醇抗炎药(NSAIDs),例如包括抑制COX的提供NO的药物(CINOD);

[0251] -磷酸二酯酶,例如PDE4B活性的调节剂,诸如抑制剂,

[0252] -胱天蛋白酶活性的调节剂,例如抑制剂,

[0253] -G蛋白偶连受体GPBAR1调节剂,例如激动剂,

[0254] -神经酰胺激酶活性的调节剂,例如抑制剂,

[0255] -'多功能抗炎'药(MFAIDs),例如胞质磷脂酶(phospholipase)A2(cPLA2)抑制剂,诸如与糖胺聚糖类连接的膜锚定磷脂酶A2抑制剂;

[0256] -抗生素,诸如青霉素类、头孢菌素类、红霉素类、四环素类、磺胺类,诸如磺胺嘧啶,磺胺异噁唑;砒类,诸如氨苯砒;截短侧耳素,氟喹诺酮类,例如甲硝唑,喹诺酮类,诸如环丙沙星;左氧氟沙星;益生菌和共生菌,例如乳杆菌属(Lactobacillus),路氏乳杆菌(Lactobacillus reuteri);

[0257] -抗病毒药,诸如利巴韦林(ribavirin)、阿糖腺苷、阿昔洛韦、更昔洛韦、扎那米韦、磷酸奥塞米韦、泛昔洛韦、阿扎那韦、金刚烷胺、去羟肌苷、依法韦伦、膦甲酸、茚地那韦、拉米夫定、奈芬纳韦、利托那韦、沙奎那韦、司他夫定、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、齐多夫定。

[0258] 例如易于用于本发明的易于用于与本发明化合物(既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物)联用的抗炎药包括,例如非类固醇性抗炎药(NSAIDs),诸如丙酸衍生物(阿明洛芬、苯噻洛芬、布洛酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、奥沙普秦、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和噻洛芬),乙酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯茛酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、呋罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、oxpinac、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸),

灭酸衍生物(氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲灭酸、尼氟灭酸和托芬那酸),联苯羧酸衍生物(二氟尼柳和氟苯柳),昔康类(伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康),水杨酸盐类(乙酰水杨酸、柳氮磺胺吡啶)和吡唑啉酮类(阿扎丙宗、苜哌立隆(bezpiperylon)、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗、保泰松);环加氧酶-2(COX-2)抑制剂,诸如塞来考昔;IV型磷酸二酯酶(PDE-IV)抑制剂;趋化因子受体拮抗剂,尤其是CCR-1、CCR-2和CCR-3;降胆固醇药,诸如HMG-CoA还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和其它他汀类药物),多价螯合剂(考来烯胺和考来替泊),烟酸,非诺贝酸衍生物(吉非贝齐、clofibrat、非诺贝特和苯扎贝特)和普罗布考;抗胆碱能药,诸如毒蕈碱拮抗剂(异丙托溴铵);其它化合物,诸如茶碱,柳氮磺胺吡啶和氨基水杨酸类,例如5-氨基水杨酸及其前体药物,抗风湿药。

[0259] 例如易于用于本发明的易于用于与本发明化合物(既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物)联用的抗过敏药例如包括:

[0260] 抗组胺药(H1-组胺拮抗剂),例如bromopheniramine、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、阿利马嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉敏美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、descarboethoxyloratadine和非类固醇止喘药,诸如 β_2 -激动剂(特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗、沙丁胺醇和吡布特罗)、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵、白细胞三烯拮抗剂(扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106,203),白细胞三烯生物合成抑制剂(齐留通、BAY-1005);支气管扩张药,止喘药(肥大细胞稳定剂)。

[0261] 例如易于用于本发明的易于用于与本发明化合物(既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物)联用的麻醉药例如包括:例如乙醇、布比卡因、氯普鲁卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、普鲁卡因、罗哌卡因、丁卡因、地氟烷、异氟烷、氯胺酮、丙泊酚、七氟烷、可待因、芬太尼、氢吗啡酮、丁哌卡因、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、瑞芬太尼、舒芬太尼、布托啡诺、纳布啡、曲马多、苯佐卡因、地布卡因、乙基氯、利多卡因和非那吡啶。

[0262] 例如易于用于本发明的易于用于与本发明化合物(既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物)联用的止痒药例如包括:薄荷醇、樟脑、燕麦片浴、普莫卡因、炉甘石洗剂、多塞平、氯苯那敏、赛庚啶,例如盐酸盐形式,磺胺吡啶、醋酸铝(乙酸铝)、羟嗪,例如盐酸盐形式或双羟萘酸盐形式(**VISTARIL®**),非索非那定、TRK-820、特非那定、Burrow溶液、乌纳糊靴、焦油乳剂。

[0263] 例如易于用于本发明的易于用于与本发明化合物(既可以为TSC-化合物,也可以为NF1-化合物)联用的收敛剂例如包括:白矾、燕麦片、北美金缕梅、极冷水和擦洗用酒精,例如外科用酒精;收敛剂制剂包括硝酸银、氧化锌、硫酸锌、Burow溶液、安息香酊剂、植物物质,诸如单宁酸和没食子酸。

[0264] 在指定引述的专利申请或科学公开文献的每种情况中,将涉及所述化合物的主题引入本申请作为参考,例如同样包括其药学上可接受的盐、相应的外消旋物、非对映异构体、对映体、互变体和相应的上述披露的化合物的结晶修饰物,如果存在,例如为其中披露的溶剂合物、水合物和多晶型物。可以如引述的对比文件或产物描述中所述分别制备和施用用作本发明组合中的活性组分的化合物。本发明范围内还有如上所述的两种以上单独的活性组分的组合,即本发明范围内的药物组合可以包括三种活性组分或三种以上活性组

分。此外,第一种活性剂和共同的活性剂并非为相同的组分。

[0265] 由代码、通用名或商品名鉴别的药物物质的结构可以取自互联网,标准手册“The Merck Index”实用版或数据库,例如Patents International,例如IMS World Publications或上述和下述公开文献。将其相应内容引入本文作为参考。

[0266] 可以如下证实用于本发明方法的化合物的活性:

[0267] 生成MEF细胞系,其中缺失了Tsc1或Tsc2并且具有通过Akt的信号传导的显著降低。可以观察到Akt活化降低作为对所有刺激物,包括血清、PDGF、EGF、胰岛素和IGF1的反应。追踪作为对PDGF反应的信号传导下降的基础,并且发现PDGFR α 和PDGFR β 水平因转录/翻译减少而在Tsc1或Tsc2裸细胞中持续下降。此外,短期或长期转染对PDGFR α 的超表达导致Akt磷酸化和刺激增加作为对多生长因子的反应。此外,PDGFR α 在Tsc2裸或Tsc1裸细胞系中的稳定表达导致皮下肿瘤模型中的体内肿瘤生长增强,表明这种减量调节在确定发生在TSC患者中的肿瘤的相对良性性质中是关键的。

[0268] 还观察到所有血清、PDGF、EGF、胰岛素和IGF1的信号传导下游在遗传改造成缺乏PDGFR α 和PDGFR β 的细胞中也减少,表明在这些受体中的相互干扰。

[0269] 可以探索作为对IGF1与化合物A的反应的Tsc1或Tsc2裸MEFs中的信号传导。渥曼青霉素可以用作IGF1抑制剂(inibtor)。

[0270] 可以使用MTT测定法在一式三份的以均匀密度铺板的细胞孔中评价Tsc1 $^{-/-}$ 和Tsc2 $^{-/-}$ 和对照组MEF细胞系在血清中的生长。对没有任何刺激情况下的生长而言,将生长反应分别对每种细胞系校准。

[0271] 可以证实存在Tsc1裸和对照组细胞系对血清的强力生长反应,但这些细胞系对IGF1刺激几乎没有生长反应并且化合物A在所有条件下均显著减少了生长并且阻断了细胞对IGF1的任何生长反应。

[0272] 还可以使用化合物A在Tsc的小鼠模型中进行治疗试验(1个月研究)。第一种试验在Tsc1 $^{+/-}$ 小鼠中进行,其中存在对肿瘤发育的性别影响,使得仅研究雌性小鼠。第二种试验在Tsc2 $^{+/-}$ 小鼠中进行,其中使用致癌物ENU以便增强和加速在肾中的肿瘤形成速率。

[0273] 可以证实化合物A在减小Tsc1 $^{+/-}$ 小鼠和Tsc2 $^{+/-}$ 小鼠中肾和肝的肿瘤中具有显著作用。

[0274] 可以在NF1缺乏细胞或动物(小鼠)模型中,例如按照与TSC缺乏细胞或动物(小鼠)模型类似的方式测定神经纤维瘤病活性。化合物A在相应的测定中表现出活性。