

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 45/06

A61P 35/00 A61K 31/495

A61K 31/435



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01820103.2

[43] 公开日 2004 年 3 月 3 日

[11] 公开号 CN 1479630A

[22] 申请日 2001.10.5 [21] 申请号 01820103.2

[30] 优先权

[32] 2000.10.5 [33] US [31] 60/238,240

[86] 国际申请 PCT/US01/42509 2001.10.5

[87] 国际公布 WO02/28381 英 2002.4.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.5

[71] 申请人 乔治 Q·戴利

地址 美国麻萨诸塞州

[72] 发明人 乔治 Q·戴利

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

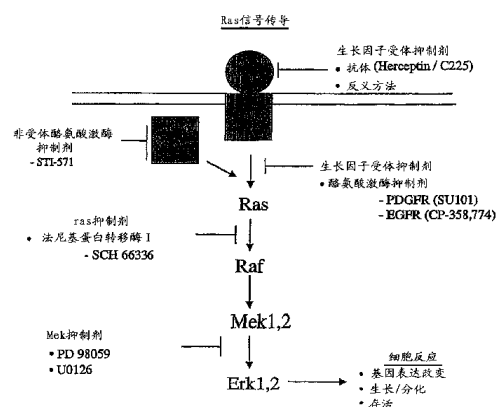
代理人 曹雯 刘冬

权利要求书 2 页 说明书 44 页 附图 1 页

[54] 发明名称 诱导癌细胞死亡和肿瘤消退的方法

[57] 摘要

本发明描述了治疗癌症的方法，包括联合施用
(1) 法尼基蛋白转移酶抑制剂和 (2) Ras 信号传导途
径抑制剂以诱导癌细胞死亡和肿瘤消退。

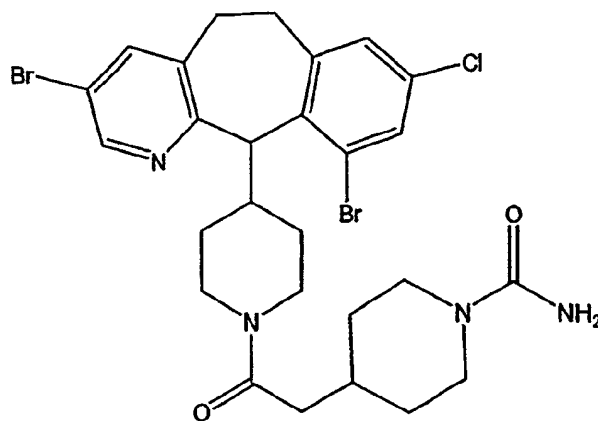


1. 治疗需要此治疗的患者癌症的方法，所述治疗包括施用 (1) FPT 抑制剂和 (2) 酪氨酸激酶抑制剂。
2. 权利要求 1 的方法，其中所述 FPT 抑制剂是稠合环三环苯并环庚二烯并吡啶化合物。
3. 权利要求 1 的方法，其中所述酪氨酸激酶抑制剂是 2-苯基氨基嘧啶衍生物。
4. 权利要求 1 的方法，其中所述 FPT 抑制剂是以 1.4 - 400 mg/天的剂量给药。
5. 权利要求 4 的方法，其中所述 FPT 抑制剂是以 3.5 - 70 mg/天的剂量给药。
6. 权利要求 5 的方法，其中所述酪氨酸激酶抑制剂是以 3.5 - 70 mg/天的剂量给药。
7. 权利要求 6 的方法，其中所述 FPT 抑制剂与酪氨酸激酶抑制剂是同时给药。
8. 权利要求 7 的方法，其中所述 FPT 抑制剂与酪氨酸激酶抑制剂是依次给药。
9. 权利要求 1 的方法，其中所述癌症是：肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、肝癌、骨髓性白血病、黑素瘤、甲状腺滤泡性癌、膀胱癌、神经胶质瘤、脊髓发育不良综合征、乳腺癌或前列腺癌。
10. 权利要求 1 的方法，其中还包括施用化疗剂。
11. 权利要求 10 的方法，其中所述化疗剂选自：尿嘧啶氮芥、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基蜜胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、卡氮芥、罗氮芥、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁、吉西他滨、长春花碱、长春新碱、长春地辛、博莱霉素、更生霉素、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、依达比星、紫杉醇、光辉霉素、去氧助间型霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素、依托泊苷、替尼泊苷、17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、强的松、氟甲睾酮、丙酸甲雄烷酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬、甲泼尼龙、甲睾酮、强的松龙、去炎松、三对甲氧苯基氯乙烯、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托米芬、

性瑞林、顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑 Navelbene、CPT-11、Anastrozole、来曲唑、Capecitabine、Reloxafine、Droloxafine、替莫唑胺或六甲蜜胺。

12. 权利要求1的方法，其中还包括施用放射疗法。

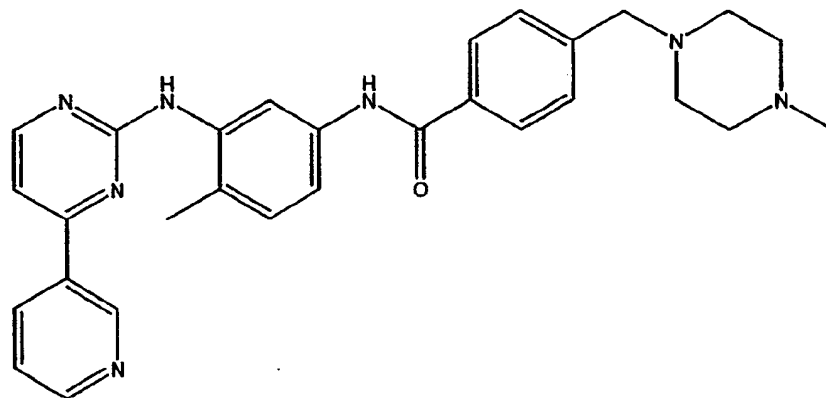
- 5 13. 治疗需要此治疗的患者癌症的方法，所述治疗包括并行或依次施用有效量的(1) FPT 抑制剂



(+)- 对映体

和(2) 酪氨酸激酶抑制剂

10



。

诱导癌细胞死亡和肿瘤消退的方法

发明领域

5 本发明描述了治疗患有癌症，包括肿瘤和转移性疾病的个体的新方法。本发明特别提供了治疗癌症的方法，包括联合使用(1) 法尼基蛋白转移酶(“FPT”)抑制剂和(2)其它的 Ras 信号传导途径抑制剂以诱导协同水平的癌细胞死亡(特别是细胞程序死亡)，由此使得能够采用低剂量治疗方案。

10 发明背景

本说明书附图 1 是导致细胞增殖的信号传导途径的简化的线性描述图。该途径在本文中称为“Ras 信号传导途径”，因为 Ras 是该途径中的关键转接子，其从上游元件(例如生长因子受体)接受信号，并将它们传送到下游元件上。

15 现在正在研究导致细胞增殖，以及在某些情况下导致恶性转化的由生长因子受体引发的信号传导途径。许多生长因子受体例如表皮生长因子(EGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)的受体以及与 EGF 受体相关的分子(例如 Her-2/Neu/ErbB2)具有内在的酪氨酸激酶活性，这样的活性是通过配体诱导的受体二聚作用激活的(Heldin, 1995)。这导致酪氨酸残基上的受体发生自磷酸化以及含有 Src-同源性 2 (SH2)域的蛋白结合。两种这样的 SH2 蛋白是 Grb2 和 SHC，它们间接激活与质膜结合的小的 GTP-结合蛋白 Ras。Ras 激活也出现在应答与七种跨膜域 G-蛋白偶合受体结合的受体时。(例如，Gutkind, 1998)。Ras 和其它生长因子受体调控的信号传导途径的激活最终导致细胞增殖、
20 分化和转化所需的细胞骨架和基因表达发生改变(见 Campbell 等人, 1998 中的综述)。

3 种人 ras 基因(Ha-Ras、N-Ras 和 Ki-Ras)编码 4 种蛋白(由于 Ki-Ras mRNA 的可变剪接所致)。在正常环境下，Ras 蛋白在活性(结合 GTP 的)状态和失活(结合 GDP 的)状态之间循环。Ras 激活是通过用 GTP 交换结合的 GDP 来进行的，这种交换是由鸟嘌呤核苷酸交换因子家族促进的。Ras 失活是通过将结合的 GTP 水解成 GDP 来进行的。该反应是由 GTP 酶激活蛋白(GAP)促进的(Trahey 和 McCormick, 1987)。在
30

许多人类癌症中，Ras 蛋白由于突变而变成致癌性地激活，这些突变破坏其 GTP 酶活性，并因此失去调控 Ras 信号传导的能力(见 Campbell 等人，1998 中的综述)。

存在多个候选的 Ras 效应子，它们可在信号传导和致癌转化中作
5 用于 Ras 的下游，并包括小 GTP 酶的 Rho 家族的成员、磷脂酰肌醇-3
激酶(PI3K)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 c-Raf-1 (见 Campbell 等人，
1998 中的综述)。Raf 介导的信号传导是 Ras 效应子途径的最佳特征。
激活的 Ras 将 Raf 募集到膜上，Raf 在膜上激活。激活的 Raf 是激酶
级联——促分裂原激活蛋白激酶(MAPK)级联(见 Lowy 和 Willumsen，
10 1993; Campbell 等人，1998 中的综述)。Raf 磷酸化和激活 MEK1 和
MEK2 (MAPK/ERK 激酶)蛋白激酶，MEK1 和 MEK2 蛋白激酶又磷酸化和
激活细胞外信号调控激酶 ERK1 和 ERK2 (也称为 MAPK1 和 MAPK2)。与
其下游靶目标 ERK1, 2 不同，MEK1, 2 蛋白是高度特异性的酶，其唯一
的已知底物是 ERK1, 2 蛋白。在激活后，ERK1 和 ERK2 磷酸化(并因此
15 调控)包括核转录因子在内的各种靶蛋白，导致最终的细胞应答。附图
1 描绘了 Ras 信号传导的这种线性途径。

下述发现表明了这些信号传导途径在癌细胞的异常生长中的重要性：
生长因子受体和 Ras 途径组分在癌中经常突变和/或过度表达。例如，
20 Ras 在大约 30% 的人癌中被突变性地激活，这些癌包括高百分比
的大部分上皮癌例如肺癌、结肠癌和胰腺癌。此外，多种癌中发生了
生长因子受体的过度表达(例如在约 30% 的人乳腺癌中发生了 Her-
2/Neu 受体的过度表达)。这些观察已引导人们寻求和开发设计用来阻
断任一信号传导途径的个体组分的活性剂。虽然这样的活性剂有可能
用作新的癌症治疗剂，但是据信多种信号传导抑制剂通过阻断经由细
25 胞周期的细胞进行而以细胞静止而不是细胞毒害方式起作用。它们与
传统的癌症化疗药物的区别在于具有小小的毒性，但是也具有较弱的
抗肿瘤活性。

因此，对于提供新的改善的癌症治疗方法仍然有挑战。例如，为
了治疗致瘤性癌细胞，非常需要提供能显著且选择性地诱导癌细胞死
30 亡，同时将对正常未转化细胞的可能毒性副作用降至最小的新方法。
本发明刚好提供了这样的治疗方法。

发明概述

本发明提供了在需要这样的治疗的患者(例如哺乳动物如人)中治疗癌症的方法,包括施用有效量的(1)法尼基蛋白转移酶(FPT)抑制剂和(2)其它的 Ras 信号传导途径抑制剂。本发明方法实现了意料不到的显著的诱导癌细胞死亡(特别是细胞程序死亡)的作用。这些作用是协同的、高度选择性的抗转化细胞(特别是致肿瘤性癌细胞)的作用,由此使得能够使用低剂量,以将对正常未转化细胞的可能毒性副作用降至最小。此外,令人惊奇地发现,本发明方法具有长久的、持续的阻断细胞信号传导的作用,同时也将对正常未转化细胞的可能毒性副作用降至最小。无论其大小如何,这些作用都不能从本发明之前的现有技术预测到。另外,利用本发明的令人惊奇的协同且持续、长久的作用,本发明提供了特殊的低剂量方法,这样能有效地实现癌细胞死亡,同时将对正常未转化细胞的可能毒性副作用保持在低危险性水平上。本发明方法可特别用于治疗各种致肿瘤性癌症,尤其是上皮癌(例如胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和膀胱癌)和黑素瘤。

附图简述

附图 1: Ras 信号传导: 用图表示了 RAS/MAPK 信号传导途径的组分。从生长因子受体到 ERK 激活的线性途径是第一个所要说明的 Ras 介导的途径。还显示了通过各种抑制剂,包括 FPT 抑制剂 SCH 66336、MEK 抑制剂 PD098059 和 U0126 以及非受体酪氨酸激酶抑制剂 STI-571 的靶向的步骤。

发明详述

本发明提供了联合使用(1)法尼基蛋白转移酶(FPT)抑制剂和(2) Ras 信号传导途径抑制剂来治疗癌症的新方法。

(1) “法尼基蛋白转移酶抑制剂”或“FPT 抑制剂”或“FTI”在本文中定义为这样的化合物: (i) 有效地抑制 FPT (但是优选在体外不抑制香叶基香叶基蛋白转移酶 I); (ii) 阻断是法尼基受体的转化 H-ras 形式引起的表型改变(但优选不是通过基因工程加工成香叶基香叶基受体的转化 H-ras 形式引起的); (iii) 阻断细胞内 ras 法尼基化; 和 (iv) 阻断异常细胞生长。

(2) “Ras 信号传导抑制剂”在本文中定义为阻断附图 1 所示信号传导途径中的任何蛋白活性的物质。特别优选的 Ras 信号传导途径抑制

剂是“MEK 抑制剂”，其在本文中定义为这样的物质，其阻断 MEK (MAPK/ERK 激酶) 蛋白 (优选抑制 MEK1 和 MEK2) 的体外酶活性，并由此阻断 MAPK 蛋白的激活，其中阻断 MAPK 蛋白的激活是通过阻断 MAPK 蛋白的磷酸化来证实的。这可通过用于磷酸化 MAPK 的 Western 印迹法来检测，例如在 Dudley 等人, *Proc Natl Acad Sci.* 92: 7686-7689 (1995) 和 Favata 等人, *J Bio Chem.* 273: 18623-32 (1998) 中描述的那些。

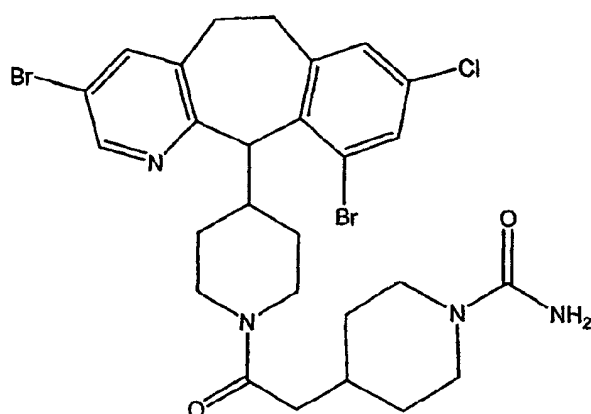
1. FPT 抑制剂

作为单一活性剂或者与化疗联合使用的活性剂 (参见例如 Liu 等人, 1998), FPT 抑制剂代表阻断 Ras 癌蛋白质功能的主要途径。FPT 催化异戊二烯基脂质部分加成到接近 Ras 蛋白的羧基末端的半胱氨酸残基上。这是翻译后加工途径的第一个步骤, 是 Ras 膜结合与 Ras 诱导的致癌转化所必需的。已经报道了多种 FPT 抑制剂, 包括各种肽模拟抑制剂以及其它小分子抑制剂, 最有名的是三环类 FPT 抑制剂, 其实例是 SCH 66336。FPT 抑制剂干扰 Ras 蛋白在细胞中的翻译后加工, 并且在多种体外和体内癌模型中表现出抗肿瘤活性 (Bishop 等人, 1995; Liu 等人, 1998)。SCH 66336 的抗肿瘤活性包括抑制各种人肿瘤细胞系在体外的不依赖于贴壁的生长及其作为异种移植在免疫缺陷小鼠中的生长 (Liu 等人, 1998)。人肿瘤细胞系在其对 FPT 抑制剂的生长影响的敏感性方面显著不同。敏感性或抗药性与 Ras 突变状态无关。

在几个转基因小鼠肿瘤模型 (例如 MMTV-H-Ras、WAP-H-Ras、TGF α 和 TGF α /neu) 中, 通过给药 FPT 抑制剂诱导了显著的肿瘤消退作用。这些消退作用与细胞程序死亡的增加有关 (Liu 等人, 1998; Barrington et al., 1998; Norgaard 等人, 1999)。FPT 抑制剂还可以在培养基中诱导转化细胞程序死亡。已经报道了对于低血清中的必需生长或悬浮液中的强制生长的细胞程序死亡作用 (Hung 和 Chaung, 1998; Lebowitz 等人, 1997; Suzuki 等人, 1998)。

还已表明给予 FPT 抑制剂降低了 Ha-Ras-转化 Rat1 细胞中的 MAPK 途径的活性 (例如 James 等人, 1994)。这降低了与细胞生长疾病有关的 MAPK 活性。FPT 抑制剂不降低未转化 Rat1 细胞中的 MAPK 活性。

在本文中称为“SCH 66336”的一种优选的 FPT 抑制化合物如下:



(+) - 对映体

2. 以 MEK 为靶目标的活性剂

已经将 MAPK 途径作为开发抗癌治疗剂的靶目标研究过，并且描述了该途径的特异性抑制剂对肿瘤细胞系的作用 (Dudley 等人, 1995; Favata 等人, 1998)。特征确定最完整的 MEK 抑制剂是 PD098059，它是一个小分子，对于任一种底物 (ATP 或 ERK 蛋白) 以非竞争的方式通过直接结合抑制 MEK1 和 MEK2 的活性。这导致 MEK1 和 MEK2 磷酸化减少以及 MEK 底物 ERK1 和 ERK2 的激活降低。PD098059 治疗阻断 Ras 转化细胞的生长因子介导的增殖和不依赖于贴壁的生长 (Alessi 等人, 1995, J Biol Chem. 270-27489- 27494)。

最近报道了以高于 PD098059 的亲合力与 MEK 结合的一种新的 MEK 抑制剂，U0126 (Favata 等人, 1998)。关于 MEK 抑制剂以及制备 MEK 抑制剂的方法的更详细的信息可参见例如国际专利出版物 WO 99/01421 (1999 年 1 月 14 日) 和 WO 99/01426 (1999 年 1 月 14 日)。

3. 以生长因子受体为靶目标的活性剂：

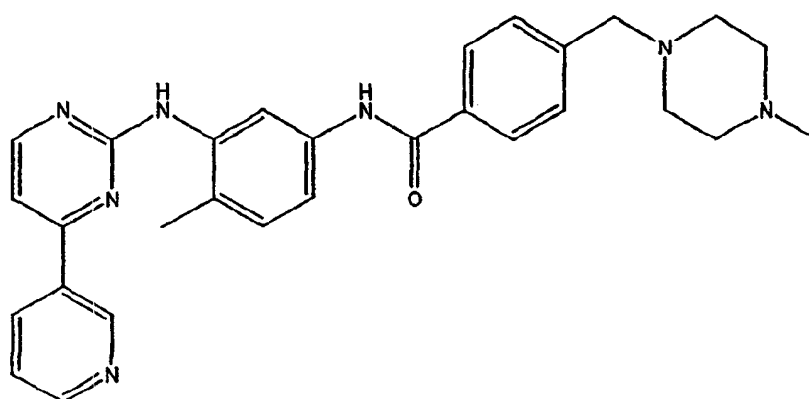
已经采用了 2 种主要方法来阻断生长因子受体信号传导途径：(i) 直接抗该受体的单克隆抗体；(ii) 受体酪氨酸激酶活性抑制剂；和 (iii) 阻断蛋白表达的反义核酸。抗受体单克隆抗体包括以 erbB2 受体为靶目标的那些 (例如 Genentech's HERCEPTIN®/trastuzumab) 和以 EGF 受体为靶目标的那些。特征确定最完整的抗-EGF 受体抗体是嵌合抗体 C225 (Goldstein 等人 (1995), Clin Cancer Res. 1:1311-1318)。HERCEPTIN® 和 C225 都已在其中表达其关联受体的临床前肿瘤模型中表现出效力。

已经报道了酪氨酸激酶活性的小分子抑制剂，至少有两种这些化合物已经在人临床试验中测试过：Sugen's PDGF 受体抑制剂—SU101，其正处于关于神经胶质瘤的 III 期临床试验以及关于其它癌症适应征的早期阶段试验中，和 Pfizer's EGF 受体抑制剂—CP-358,774，其正处于早期临床试验中 (Moyer 等人 (1997), *Cancer Res.* 57: 4838-4848)。

4. 以非受体酪氨酸激酶为靶目标的活性剂

当与法尼基转移酶抑制剂联合使用时表现出附加益处的另一类信号传导抑制剂是非受体酪氨酸激酶抑制剂。象受体酪氨酸激酶一样，非受体酪氨酸激酶位于 Ras 信号传导途径的上游，并导致 Ras 激活。与受体酪氨酸激酶不一样，非受体酪氨酸激酶不位于细胞膜上，而是位于胞浆中的可溶性蛋白。这些激酶的实例包括 src 和 abl 酪氨酸激酶。在患有慢性骨髓性白血病的几乎所有患者中，abl 酪氨酸激酶都由于恶性细胞中的染色体易位导致 bcr-abl 融合蛋白生成而失去调控 (即组成性地激活)。

最近，已经开发了抑制 bcr-abl 融合蛋白的激酶活性的小分子，并且目前正处于临床试验中。这类小分子的一个实例是 STI571 (CGP57148)——一种 2-苯基氨基嘧啶衍生物 (参见 Buchdunger 等人 (1996). *Cancer Research* 56:100-104; Druker 等人 (1996) *Nature Medicine* 2:561-566; Weisberg & Griffin (2000) *Blood* 95:3498-3505)。STI 571 具有下述结构：



最近的研究令人惊奇地表明，法尼基转移酶抑制剂 SCH 66336 与

STI571的组合具有增强的抗bcr-abl转化细胞的活性,大于单独使用任一种活性剂所观察到的活性。

5. 其它信号传导拮抗剂:

除了上述方法以外,已经将目标定在Ras信号传导途径和其它信号传导途径的元件上来开发癌症药物。联系生长因子受体与Ras激活的SH2蛋白(SHC和Grb2)已经成为阻断SH2域与含有磷酸酪氨酸的蛋白序列结合的肽模拟物质的靶目标。

联系Ras与MEK1,2激活的蛋白激酶Raf也已经成为小分子激酶抑制剂与反义手段的靶目标。近来的手段(ISIS-5132)正处于II期临床试验(Monia等人,1996)。

其它相关细胞内信号传导目标包括磷酸脂激酶PI3K(磷脂酰肌醇-3激酶)和蛋白激酶C。

在优选的实施方案中,本发明方法可用于治疗致肿瘤癌细胞,这是因为对于癌细胞,其具有显著的致细胞死亡作用(例如通过细胞程序死亡)(即超过仅仅抑制生长的显著的致细胞死亡作用),同时可以以较低剂量施用活性剂(和/或以较低频率)将对正常未转化细胞的可能毒性副作用降至最小。此外,本发明提供了治疗癌症的新方法,包括提供更长久的、持续更长的阻断细胞信号传导的作用,同时将对正常细胞的可能毒性副作用降至最小。

因此,本发明还提供了在癌症患者中诱导协同水平的癌细胞死亡(例如细胞程序死亡)的方法,包括并行或依次施用有效量的(1) FPT抑制剂和(2) Ras信号传导途径抑制剂(即足以诱导通过例如下述方法测定的协同水平的癌死亡的量: Dengler等人, (1995) Anticancer Drugs. 6:522-32中描述的propidium iodide荧光测定法)。类似地,本发明提供了杀死癌症患者中癌细胞(如通过Dengler等人, 1995的方法测定的)的方法,包括施用有效量的(1) FPT抑制剂和(2) Ras信号传导途径抑制剂。

此外,在优选的实施方案中,本发明方法包括在有此需要的患者(例如哺乳动物如人)中治疗肿瘤和抑制肿瘤体积(例如通过CAT扫描测定的体积)的方法,包括并行或依次施用足以实现所述目的的量的(1) FPT抑制剂和(2) Ras信号传导途径抑制剂。可治疗的肿瘤的实例包括上皮癌例如前列腺癌、肺癌(例如肺腺癌)、胰腺癌(例如胰腺癌如外分

泌性胰腺癌)、乳腺癌、结肠癌(例如结肠直肠癌如结肠腺癌和结肠腺瘤)、卵巢癌、膀胱癌和肝癌。可治疗的其它癌症包括黑素瘤、骨髓性白血病(例如急性骨髓性白血病)、肉瘤、甲状腺滤泡性癌和脊髓发育不良综合征。

- 5 本发明还提供了用于治疗癌症(包括诱导癌细胞死亡和肿瘤抑制)的药物组合物,其中包含FPT抑制剂和Ras信号传导途径抑制剂,以及制备这样的组合物的方法。

除非另有说明,否则在本文中使用的下列术语具有下述含义:

- 10 “生长因子受体抑制剂”: 阻断生长因子受体信号传导性质的物质。如Levitzki和Gazit, 1995 (Science. 267:1782-1788)中所述,它们可作为受体酪氨酸激酶活性的直接抑制剂起作用,或者通过抑制配体刺激的受体激酶活性的激活来起作用。

“酪氨酸激酶抑制剂”: 如Levitzki和Gazit, 1995所述,通过与ATP竞争或者通过与酶别构作用来阻断酪氨酸磷酸化活性的物质。

- 15 “蛋白激酶抑制剂”: 如Levitzki和Gazit, 1995所述,阻断蛋白对丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基的磷酸化活性的物质。

- “p185 erbB2/HER2/neu受体抑制剂”或“erbB2受体抑制剂”: 如Levitzki和Gazit, 1995所述,通过抑制受体酪氨酸激酶活性或者阻断配体刺激受体激酶活性来阻断erbB2受体的信号传导性质的物质。

20 “PDGF受体酪氨酸激酶抑制剂”: 如Kovalenko, M., 等人(1994). Cancer Res. 54: 6106-6114中所述,通过抑制受体酪氨酸激酶活性或通过阻断PDGF刺激受体激酶活性来阻断血小板衍生生长因子(PDGF)的信号传导性质的物质。

- 25 “EGF受体酪氨酸激酶抑制剂”: 如Fry等人(1994), Science 9:1093-1095中所述,通过抑制受体酪氨酸激酶活性或通过阻断EGF刺激受体激酶活性来阻断上皮生长因子(EGF)的信号传导性质的物质。

- 30 “直接抗生长因子受体细胞外域的抗体”: 如Mendelsohn, J. (1992) J Nat'l Cancer Inst Monogr 13:125-131中所述,这样的抗体通过抑制受体酪氨酸激酶与配体结合和/或阻止配体刺激的受体酪氨酸激酶激活来阻断生长因子受体的生物活性。

“以p185 erbB2/HER2/neu受体为靶目标的单克隆抗体”或“以

erbB2受体为靶目标的单克隆抗体”：如Pegram等人，1998中所述，这样的抗体通过抑制生长因子受体激酶与配体结合和/或阻止配体刺激的生长因子受体激酶激活来阻断HER2受体的生物活性；还参见Carter等人，(1992)，Proc. Nat'l Acad. Sci. 89:4285-4289。

- 5 “以EGF受体为靶目标的单克隆抗体”：如Mendelsohn, J. (1992) J Nat'l Cancer Inst Monogr 13:125-131中所述，抑制EGF结合和/或EGF刺激的激酶活性的单克隆抗体。

“直接抗生长因子受体或 Ras 信号途径中的其它元件的反义分子”：如 Wang 等人，1998 或 Resnicoff, 1998 所述，干扰该途径中的任何蛋白元件的信使 RNA 翻译(以及因此蛋白表达)的修饰的低聚核苷酸。关于反义技术的一般讨论参见例如 Antisense DNA and RNA, (Cold Spring Harbor Laboratory, D. Melton, ed., 1988)。

“并行”：(1) 在时间上同时，或(2) 在共同的治疗方案期间的不同时间；

- 15 “依次”：(1) 施用方法的一个组分((a) FPT 抑制剂或(b) 其它的 Ras 途径抑制剂)，然后施用其它组分；施用一个组分后，第二个组分可在基本上施用第一个组分之后立即施用，或者第二个组分可在施用第一个组分之后的有效时间后施用；有效时间对于施用第一个组分而实现的最大有益效果所给定的时间。

- 20 “下游”在本文中定义为由 Ras 调控的蛋白活性(在 Ras 信号传导途径内)，其中 Ras 是经由蛋白:蛋白结合直接调控，或者通过 Ras-调控的效应子蛋白来间接调控。因此，参见附图 1，“Ras 的下游元件”可以是例如 Mek1, 2 或 Erk1, 2。

- 25 “上游”在本文中定义为由 Ras 调控的蛋白活性(在 Ras 信号传导途径内)，其中 Ras 是经由蛋白:蛋白结合直接调控，或者通过调控与 ras 直接结合并调控 Ras 活性的另一蛋白来间接调控。因此，“Ras 的上游元件”可以是例如 erbB2、PDGF 受体、IGF 受体或 EGF 受体。

- 30 如本文所述的“细胞死亡”是如 Raff, M. (1998). Nature. 396:119-122 中所述的，在生理条件下引起的或者由于急性损伤所致的细胞的细胞器和蛋白的分解和代谢过程消失所引起的细胞死亡。细胞死亡可通过例如 Dengler 等人，(1995) Anticancer Drugs. 6:522-32 中描述的 propidium iodide 流动细胞计数法来测定。

如本文所述的“细胞程序死亡”是如 Raff, M. (1998). Nature. 396:119-122 中所述的,表现出定型形态改变的细胞死亡形式(程序化细胞死亡)。细胞程序死亡可通过例如 Dengler 等人, (1995) Anticancer Drugs. 6:522-32 中描述的 propidium iodide 流动细胞计数法来测定,或者通过 Gorczyca, (1993) Cancer Res 53:1945-51 中描述的原位末端脱氧核苷酸转移酶和切口移位测定(TUNEL 分析)来测定。

“协同”或“协同水平”在本文中定义为由两种组分的组合所获得的大于单独使用这两种组分所实现的作用的加合(组分的量保持不变)的作用。因此,例如术语“引起协同水平的癌细胞死亡的有效量”是指两种组分的量是这样的:其获得大于单独使用这两种组分所实现的作用的加合癌细胞死亡水平(例如通过 Dengler 等人, (1995) Anticancer Drugs. 6:522-32 中描述的 propidium iodide 流动细胞计数法,或者通过 Gorczyca, (1993) Cancer Res 53:1945-51 中描述的原位末端脱氧核苷酸转移酶和切口移位测定(TUNEL 分析)来测定的细胞程序死亡形式的细胞死亡)。

“持续作用”在本文中定义为,与单一治疗相比,对 FPT I 和 MEK1,2 抑制剂的联合治疗表现出的延长的/增强的细胞程序死亡反应。“持续作用”的后果可以通过测定 MAPK 活性或如上所述的细胞死亡或细胞程序死亡来监测。单一药物抑制 MAPK 途径的有效时间过程是剂量依赖性的。然而,本发明中的实验表明,MEK1,2 抑制剂在治疗时或者在治疗开始后 6 小时能最佳地抑制 MAPK 途径,而 SCH 66336 在治疗 12-18 小时后表现出最佳的 MAPK 途径抑制作用。据表明,SCH 66336 的 MAPK 抑制作用在治疗后持续长达 72 小时。因此,这两种药物的组合可在长时间内,优选在治疗开始时或临开始时至治疗后 6 小时的时间内,并优选在持续到治疗后 36 小时、更优选 72 小时的时间内带来对 MAPK 途径的“持续”抑制作用(参见例如附图 6)。

术语“杀死癌细胞”是指引起转化的致肿瘤性癌细胞的癌细胞死亡。

30 FPT 抑制剂的更详细描述

可用作 FPT 抑制剂的化合物种类包括:稠合环的三环苯并环庚二烯并吡啶类(benzocycloheptapyridine)、寡肽、肽模拟化合物、法

尼基化肽模拟化合物、羧基哌嗪基化合物、羧基哌啶基化合物、法尼基衍生物和天然产物和衍生物。

是 FPT 抑制剂的化合物的实例以及涉及这些化合物的文件如下：

稠合环的三环苯并环庚二烯并吡啶类：WO 95/10514；WO
5 95/10515；WO 95/10516；WO 96/30363；WO 96/30018；WO 96/30017；
WO 96/30362；WO 96/31111；WO 96/31478；WO 96/31477；WO 96/31505；
WO 97/23478；国际专利申请 PCT/US97/17314 (WO 98/15556)；国际
专利申请 PCT/US97/15899 (WO 98/11092)；国际专利申请
PCT/US97/15900 (WO 98/11096)；国际专利申请 PCT/US97/15801 (WO
10 98/11106)；国际专利申请 PCT/US97/15902 (WO 98/11097)；国际专
利申请 PCT/US97/15903 (WO 98/11098)；国际专利申请
PCT/US97/15904；国际专利申请 PCT/US97/15905 (WO 98/11099)；
国际专利申请 PCT/US97/15906 (WO 98/11100)；国际专利申请
PCT/US97/15907 (WO 98/11093)；国际专利申请 PCT/US97/19976 (WO
15 98/11091)；第 08/877049 号 U.S. 申请；第 08/877366 号 U.S. 申请；
第 08/877399 号 U.S. 申请；第 08/877336 号 U.S. 申请；第 08/877269
号 U.S. 申请；第 08/877050 号 U.S. 申请；第 08/877052 号 U.S. 申请；
第 08/877051 号 U.S. 申请；第 08/877498 号 U.S. 申请；第 08/877057
号 U.S. 申请；第 08/877739 号 U.S. 申请；第 08/877677 号 U.S. 申请；
20 第 08/877741 号 U.S. 申请；第 08/877743 号 U.S. 申请；第 08/877457
号 U.S. 申请；第 08/877673 号 U.S. 申请；第 08/876507 号 U.S. 申请；
和第 09/216, 398 号 U.S. 申请，

某些 FPT 抑制剂是寡肽、尤其是式 Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃ 所示四肽
或其衍生物，其中 Xaa₃ 代表丝氨酸、蛋氨酸或谷氨酰胺残基，Xaa₁ 和
25 Xaa₂ 可代表多种不同的氨基酸残基，但尤其是具有脂族侧链的氨基酸
残基。其衍生物可具有或不具有 3 个肽键；因此已经发现，将肽键-
CO-NH-还原成仲胺基，或者将肽链中的氮原子用碳原子替换(条件是一
些因素例如分子的一般形状和末端分离大多保留)，获得了通常比寡肽
更稳定，并且如果有活性的话具有更持久活性的化合物。这样的化合
30 物在本文中称为肽模拟化合物。

包括式 Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃ 的寡肽(主要是四肽，但是也包括五
肽)：EPA 461,489；EPA 520,823；EPA 528,486；和 WO 95/11917。

肽模拟化合物——尤其是 Cys-Xaa-Xaa-Xaa-模拟物：EPA 535,730; EPA 535,731; EPA 618,221; WO 94/09766; WO 94/10138; WO 94/07966; US 5,326,773; US 5,340,828; US 5,420,245; WO 95/20396; US 5,439,918; 和 WO 95/20396。

- 5 法尼基化肽模拟化合物——尤其是法尼基化 Cys-Xaa-Xaa-Xaa-模拟物：GB-A 2,276,618。

其它肽模拟化合物：US 5,352,705; WO 94/00419; WO 95/00497; WO 95/09000; WO 95/09001; WO 95/12612; WO 95/25086; EPA 675,112; 和 FR-A 2,718,149。

- 10 法尼基衍生物：EPA 534,546; WO 94/19357; WO 95/08546; EPA 537,007; 和 WO 95/13059。

天然产物和衍生物：WO 94/18157; US 5,430,055; GB-A 2,261,373; GB-A 2,261,374; GB-A 2,261,375; US 5,420,334; US 5,436,263。

- 15 其它化合物：WO 94/26723; WO 95/08542; US 5,420,157; WO 95/21815; WO 96/31501; WO 97/16443; WO 97/21701; U. S. 5,578,629; U. S. 5,627,202; WO 96/39137; WO 97/18813; WO 97/27752; WO 97/27852; WO 97/27853; WO 97/27854; WO 97/36587; WO 97/36901; WO 97/36900; WO 97/36898; WO 97/36897; WO 97/36896;
20 WO 97/36892; WO 97/36891; WO 97/36890; WO 97/36889; WO 97/36888; WO 97/36886; WO 97/36881; WO 97/36879; WO 97/36877; WO 97/36876; WO 97/36875; WO 97/36605; WO 97/36593; WO 97/36592; WO 97/36591; WO 97/36585; WO 97/36584; 和 WO 97/36583。

编码 FPT 的 α -和 β -单位的质粒及其测定的描述：WO 94/10184。

- 25 还参考第 09/217,335 号 U.S. 申请和国际专利申请 PCT/US98/26224, 它们公开了联合使用 FPT 抑制剂和化疗剂和/或放疗来治疗增殖性疾病例如癌症的多种不同方法。

涉及 FPT 抑制剂化合物的所有上述文件都引入本发明。

- 30 Graham 在 Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(12): 1269-1285 中给出了关于多种这样的化合物的综述。

应当理解, 专利说明书中化学式的宽度有可能使得不能将在标题下的所有化合物分类。例如, 法尼基衍生物中的一萜烯基链可以延长,

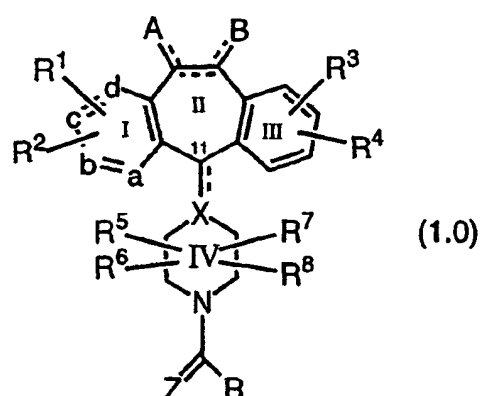
例如通过一定数目的亚甲基或甚至另一异戊二烯残基来延长。

- 式 Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃ 四肽具有氨基末端半胱氨酸残基。这类四肽形成 ras 的羧基末端。这样的四肽能够与 FPT 结合并与 ras 竞争。具有类似结构，但是至少一个四肽的羧基被烃基例如亚甲基代替，并且如上所述被归为肽模拟化合物的化合物也能够与 FPT 结合并与 ras 竞争，但是通常在体内对酶降解的抗性更强。

FPT 抑制剂—示例性化合物

- 下列文件公开了用于本发明的优选的 FPT 抑制剂。这些文件还公开了使用其中所公开的化合物来抑制异常细胞生长(例如肿瘤)的方法。对于特定文件，其中所定义的基团和式命名仅适用于在该特定文件中描述的化合物。

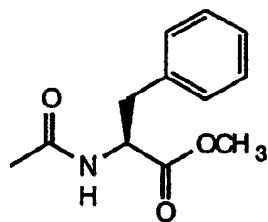
出版于 1995 年 4 月 20 日的 WO 95/10516 和出版于 1996 年 10 月 3 日的 WO 96/30363 公开了式 1.0 化合物：



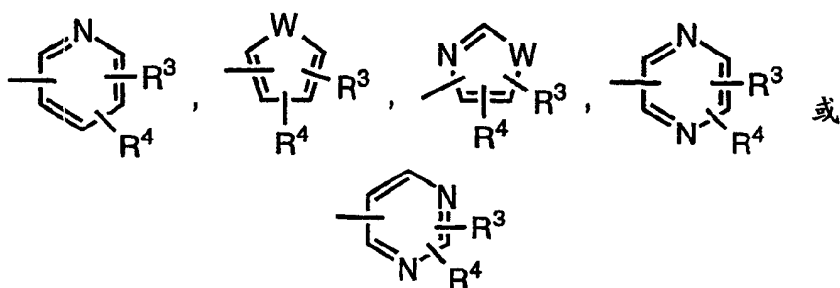
15

或其可药用盐或溶剂化物，其中：

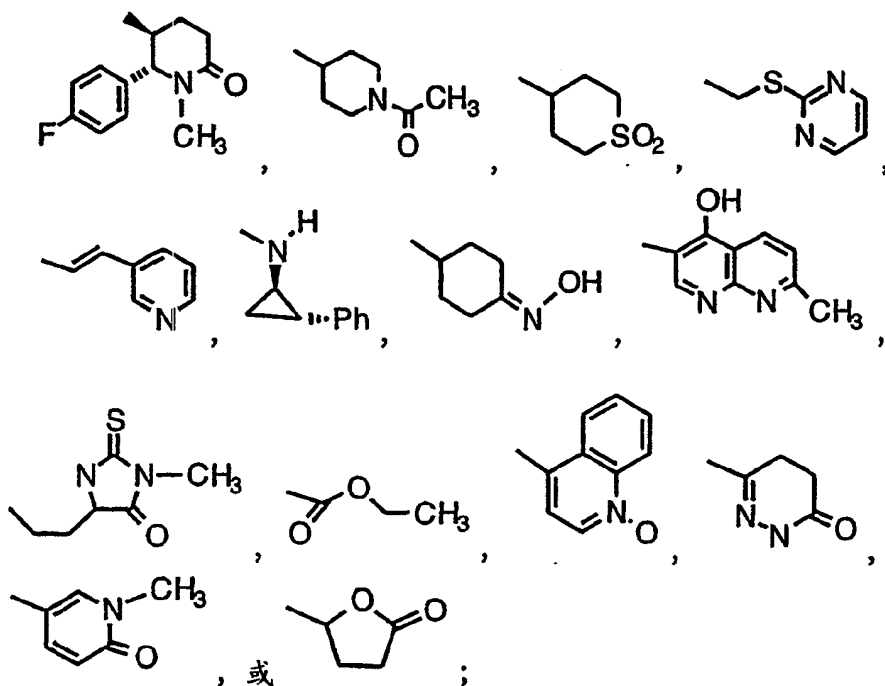
- a、b、c 和 d 当中有一个代表 N 或 NR⁹，其中 R⁹ 是 O⁻、-CH₃ 或 -(CH₂)_nCO₂H，其中 n 是 1-3，且 a、b、c 和 d 当中其余符号代表 CR¹ 或 CR²；或者每个 a、b、c 和 d 独立地选自 CR¹ 和 CR²；
- 20 每个 R¹ 和每个 R² 独立地选自 H、卤素、-CF₃、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹ (其中 t 是 0、1 或 2)、-SCN、-N(R₁₀)₂、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NHC(O)R¹⁰、-NHSO₂R¹⁰、-CONHR¹⁰、-CONHCH₂CH₂OH、NR¹⁰COOR¹¹、-SR¹¹C(O)OR¹¹、



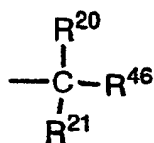
- SR¹¹N(R⁷⁵)₂ (其中每个 R⁷⁵ 独立地选自 H 和 -C(O)OR¹¹)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫基、取代的四唑-5-基硫基、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基可任选被卤素、-OR¹⁰ 或 CO₂R¹⁰ 取代;
- 5 R³ 和 R⁴ 相同或不同, 并分别独立地代表 H 或 R¹ 和 R² 的任何取代基, 或者 R³ 与 R⁴ 一起代表与苯环稠合的饱和或不饱和 C₅-C₇ 环;
- 每个 R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地代表 H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基, 所述烷基或芳基可任选被下列基团取代: -OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_rR¹¹、-NR¹⁰COOR¹¹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰ 或 OPO₃R¹⁰,
- 10 或者 R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 当中有一个可以与如下所定义的 R⁴⁰ 一起代表 -(CH₂)_r-, 其中 r 为 1-4, 并且 -(CH₂)_r- 可以被低级烷基、低级烷氧基、-CF₃ 或芳基取代, 或者 R⁵ 与 R⁶ 一起代表 =O 或 =S, 和/或 R⁷ 与 R⁸ 一起代表 =O 或 =S;
- R¹⁰ 代表 H、烷基、芳基或芳烷基;
- 15 R¹¹ 代表烷基或芳基;
- X 代表 N、CH 或 C, 其中 C 可以在碳原子 11 之间含有由虚线代表的任选的双键;
- 碳原子 5 与 6 之间的虚线代表任选的双键, 这样当存在双键时, A 和 B 独立地代表 -R¹⁰、卤素、-OR¹¹、-OCO₂R¹¹ 或 -OC(O)R¹⁰, 并且当在碳原子
- 20 5 与 6 之间不存在任何双键时, 每个 A 和 B 独立地代表 H₂、-(OR¹¹)₂、(H 和 卤素)、两个卤素、(烷基和 H)、(烷基)₂、(H 和 OC(O)R¹⁰)、(H 和 -OR¹⁰)、=O、(芳基和 H)、=NOR¹⁰ 或 -O-(CH₂)_p-O-, 其中 p 是 2、3 或 4;
- R 代表如下所定义的 R⁴⁰、R⁴²、R⁴⁴ 或 R⁵⁴;
- 25 R⁴⁰ 代表 H、芳基、烷基、环烷基、链烯基、炔基或 -D, 其中 -D 代表



其中 R^3 和 R^4 如上所定义, 且 W 代表 O 、 S 或 NR^{10} , 其中 R^{10} 如上所定义; 所述 R^{40} 代表环烷基、链烯基和炔基, 所述基团可任选被 1-3 个选自下列的基团取代: 卤素、 $-CON(R^{10})_2$ 、芳基、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})CO_2R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-NO_2$ 或 D , 其中所述 $-D$ 、 R^{10} 和 R^{11} 如上所定义, 且 R^{12} 代表 R^{10} 、 $-(CH_2)_mOR^{10}$ 或 $-(CH_2)_qCO_2R^{10}$, 其中 R^{10} 如上所定义, m 是 1-4, q 是 0-4; 所述链烯基和炔基 R^{40} 分别不在含有双键或三键的碳上含有 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-N(R^{10})_2$; 或者 R^{40} 代表被选自下列的基团取代的苯基: $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SCH_3$ 和 $-NHSO_2CF_3$, 其中所述取代基优选位于苯环的对位; 或者 R^{40} 代表



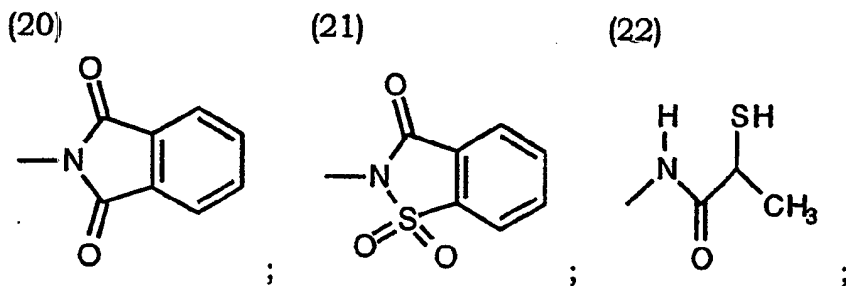
R^{42} 代表



其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 分别独立地选自：

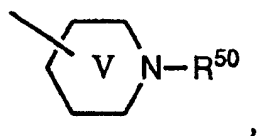
- (1) H;
- 5 (2) $-(\text{CH}_2)_q\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$, 其中 q 是 1 - 3;
- (3) $-(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_2\text{CH}_3$, 其中 q 是 1 - 3;
- (4) $-\text{OH}$;
- (5) $-\text{CS}-(\text{CH}_2)_w-$ (取代的苯基), 其中 w 是 1 - 3, 并且在所述取代的苯基上的取代基与在下文(12)下面描述的关于取代的苯基的取代基相同;
- 10 (6) $-\text{NH}_2$;
- (7) $-\text{NHCBZ}$;
- (8) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{22}$, 其中 R^{22} 是具有 1 - 5 个碳原子的烷基, 或者 R^{22} 代表被 1 - 3 个烷基取代的苯基;
- 15 (9) 烷基;
- (10) $-(\text{CH}_2)_k$ -苯基, 其中 k 是 1 - 6;
- (11) 苯基;
- (12) 取代的苯基, 其中所述取代基选自: 卤素、 NO_2 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_t$ -苯基(其中 t 为 1 - 3)和-
- 20 $\text{O}(\text{CH}_2)_t$ -取代的苯基(其中 t 为 1 - 3);
- (13) 萘基;
- (14) 取代的萘基, 其中取代基与在上文(12)下面描述的苯基的取代基相同;
- (15) 具有 5 - 10 个碳原子的桥连多环烃;
- 25 (16) 具有 5 - 7 个碳原子的环烷基;
- (17) 杂芳基;
- (18) 羟基烷基;
- (19) 取代的吡啶基或取代的吡啶基 N-氧化物, 其中所述取代基选自甲基吡啶基、吗啉基、咪唑基、1-哌啶基、1-(4-甲基哌嗪基)、-

$S(O)_t R^{11}$, 以及在上文(12)下面描述的苯基的任何取代基, 并且所述取代基通过替代键合在所述碳上的氢来键合在环上;



- 5 (23) $-NHC(O)-(CH_2)_k$ -苯基或 $-NH(O)-(CH_2)_k$ -(取代的苯基), 其中所述 k 如上文(10)下面所定义;

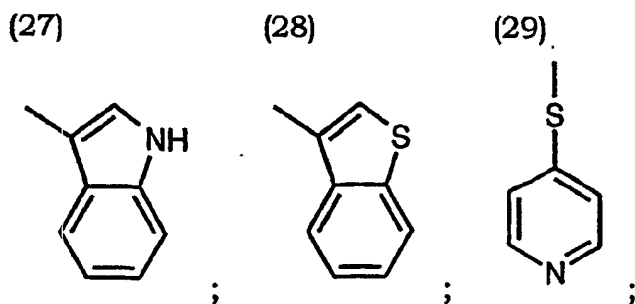
(24) 哌啶环 V:



- 10 其中 R^{50} 代表 H、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、卤代烷基或 $-C(O)NH(R^{10})$, 其中 R^{10} 是 H 或烷基;

(25) $-NHC(O)CH_2C_6H_5$ 或 $-NHC(O)CH_2$ -(取代的 C_6H_5);

(26) $-NHC(O)OC_6H_5$;



15

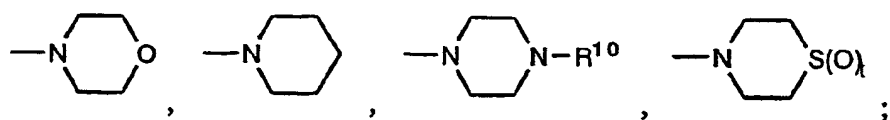
(30) $-OC(O)$ -杂芳基 (例如吡啶-4-羰基氧基);

(31) $-O$ -烷基 (例如 $-OCH_3$);

(32) $-CF_3$;

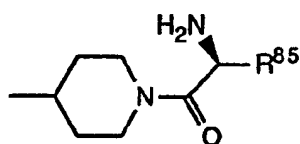
(33) $-CN$;

(34) 下式所示的杂环烷基



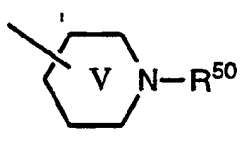
和

5 (35) 下式所示的哌啶基，



其中 R^{85} 是 H、烷基或被 $-OH$ 或 $-SCH_3$ 取代的烷基；或者
 R^{20} 与 R^{21} 一起形成 $=O$ ，并且其余的 R^{46} 如上所定义；或者

10 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 当中有两个一起形成哌啶环



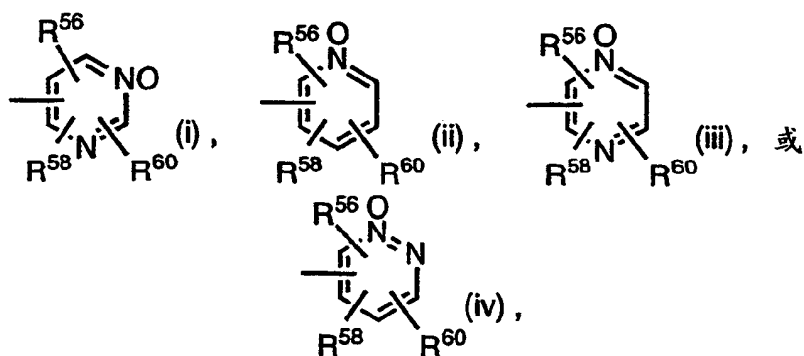
其中 R^{50} 如上文 (24) 下面所定义；

条件是：选择 R^{46} 、 R^{20} 和 R^{21} ，以使得它们所键合的碳原子不键合在一个以上的杂原子上；

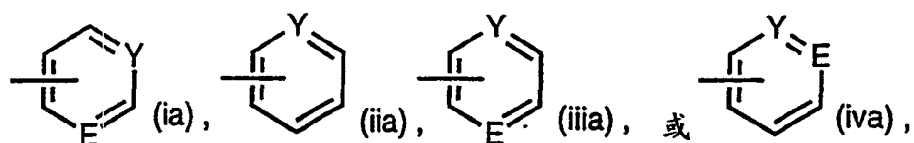
15

R^{44} 代表 $-NR^{25}R^{48}$ ，其中 R^{25} 代表杂芳基、N-甲基哌啶基或芳基，且 R^{48} 代表 H 或烷基；

R^{54} 代表式 (i)、(ii)、(iii) 或 (iv) 所示的 N-氧化杂环基：

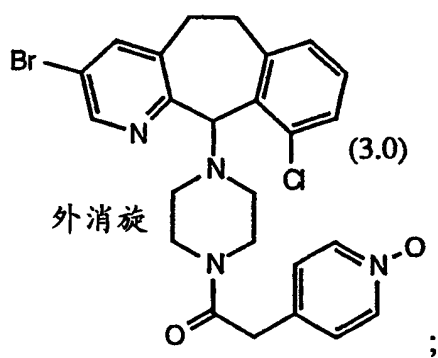
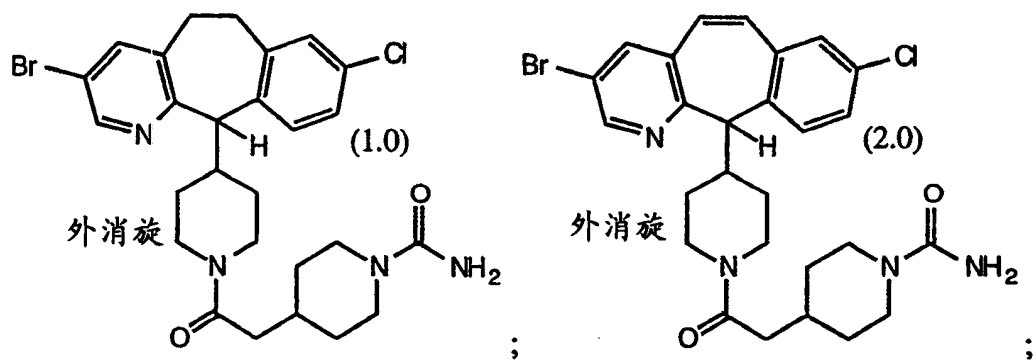


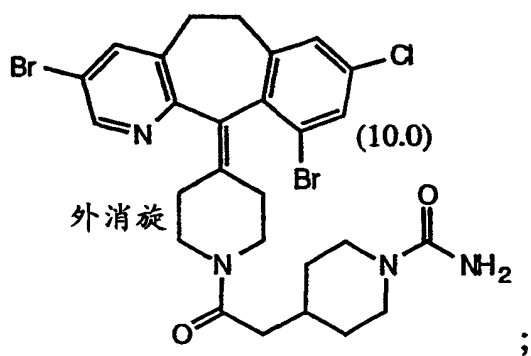
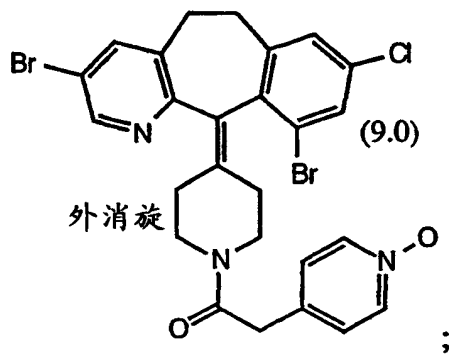
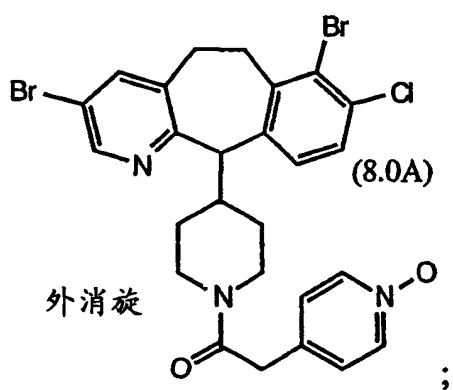
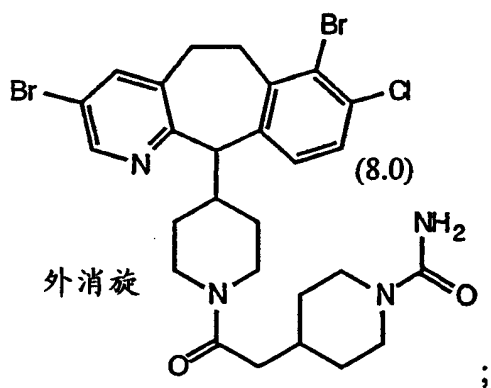
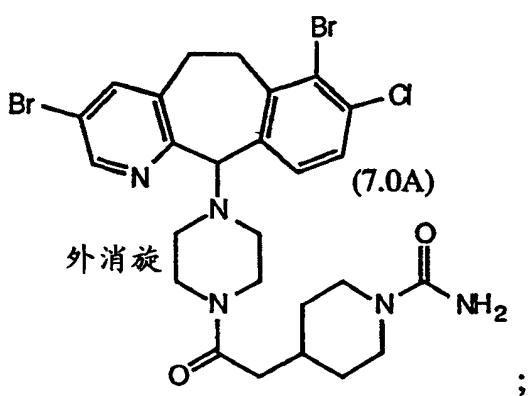
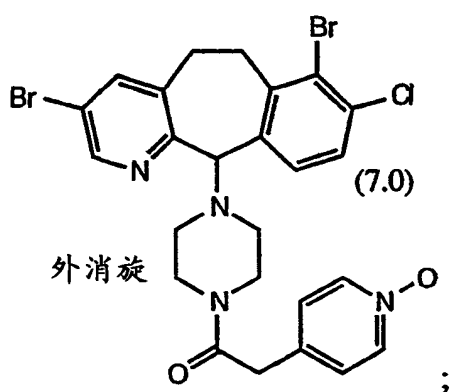
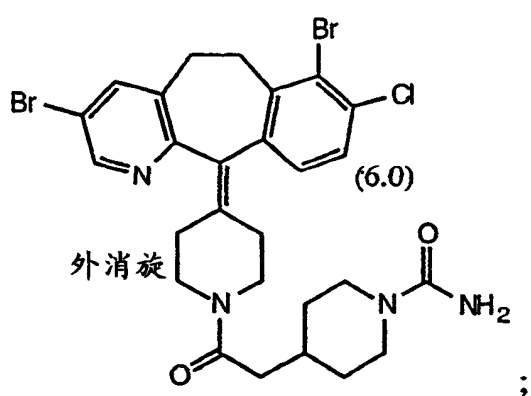
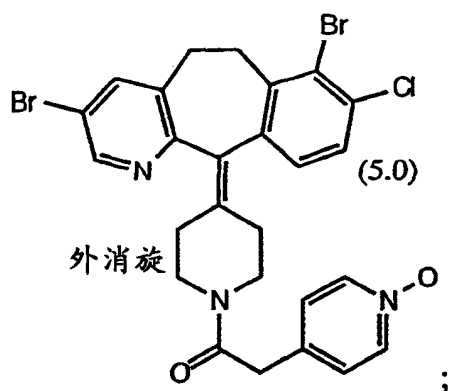
其中 R^{56} 、 R^{58} 和 R^{60} 相同或不同，并独立地选自 H、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{11}$ (其中 e 为 1 或 2)、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、烷基、芳基、链烯基和炔基，其中所示烷基可被-
5 OR^{10} 、 $-\text{SR}^{10}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 取代，所述链烯基可被 OR^{11} 或 SR^{11} 取代；或者 R^{54} 表示式 (ia)、(iia)、(iiaa) 或 (iva) 所示的 N-氧化杂环基；

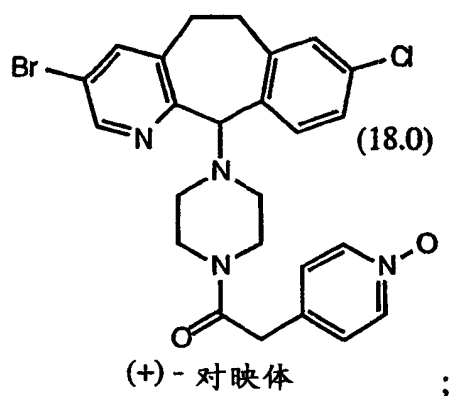
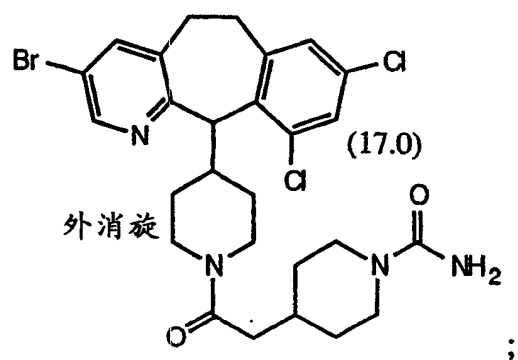
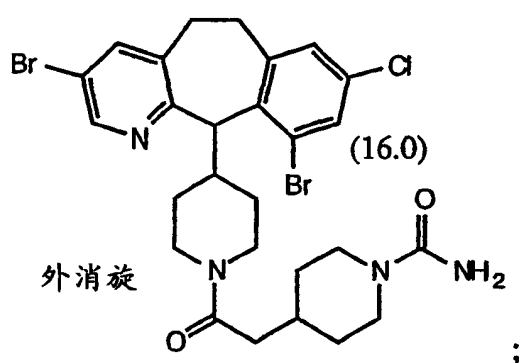
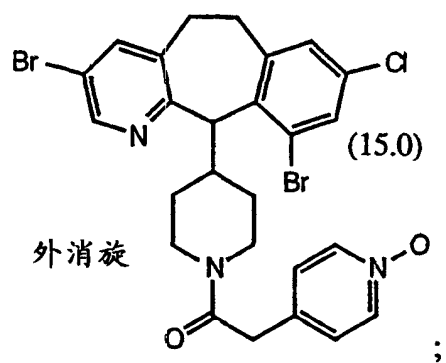
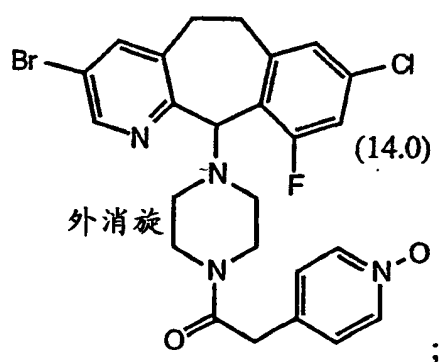
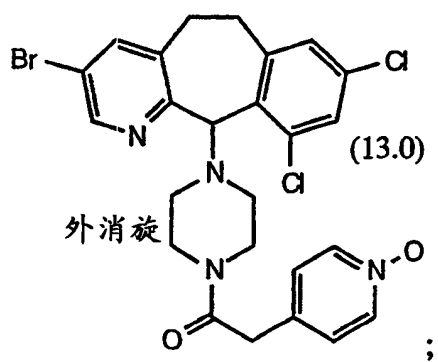
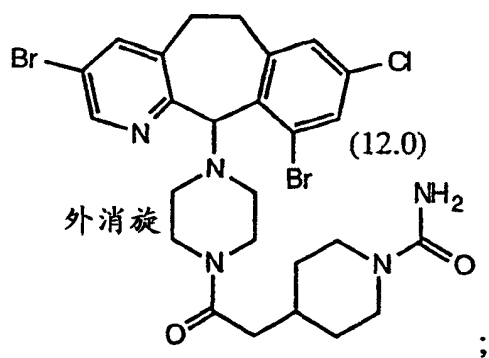
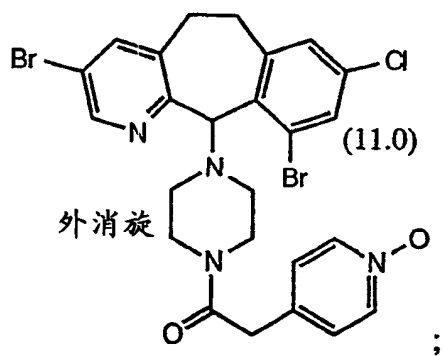


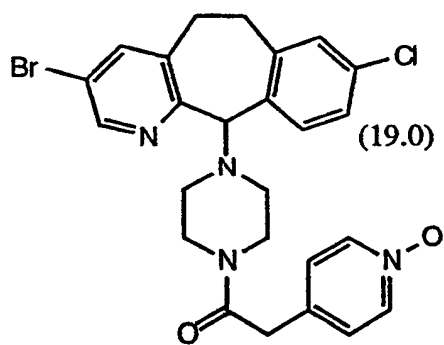
其中 Y 代表 N^+-O^- ，且 E 代表 N；或者
10 R^{54} 代表被一个所述 N-氧化杂环基 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(ia)、(iia)、(iiaa) 或 (iva) 取代的烷基；且
Z 代表 O 或 S，这样 R 的定义可以根据如上文所定义的 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 ，或者 R 代表 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{44} 或 R^{54} 。

出版于 1997 年 7 月 3 日的 WO 97/23478 (引入本发明以作参考)
15 公开了下列化合物或其可药用盐：



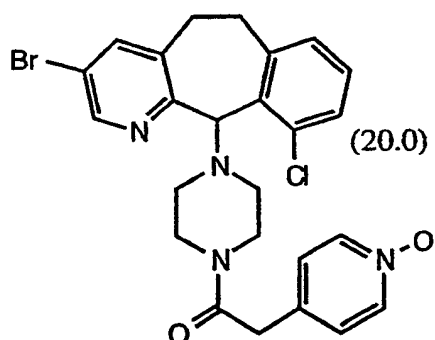






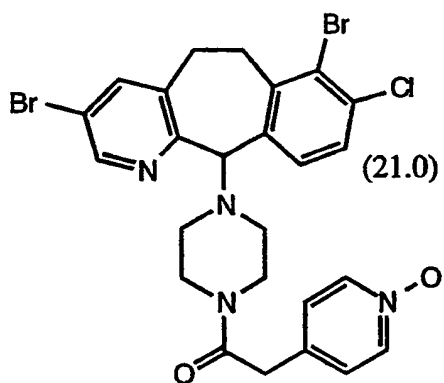
(-)-对映体

;



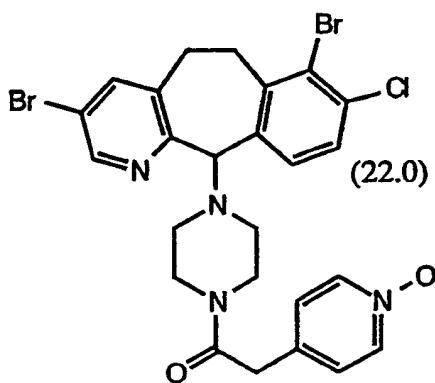
(+) -对映体

;



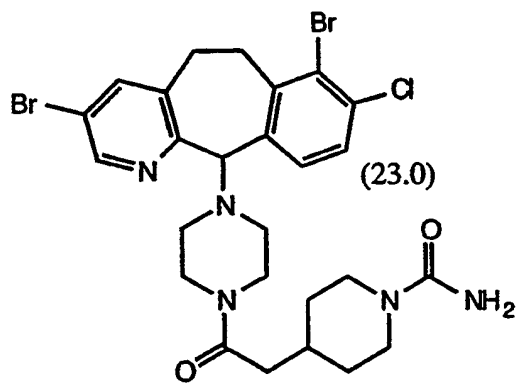
(+) -对映体

;



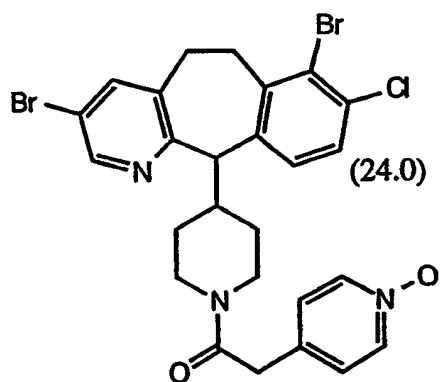
(-) -对映体

;



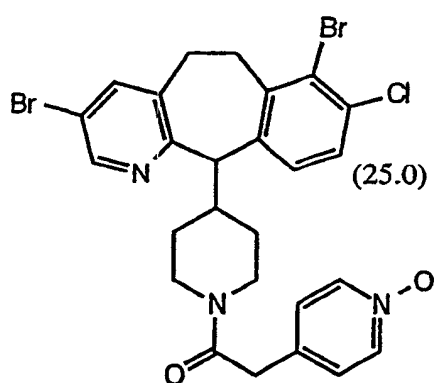
(-) -对映体

;



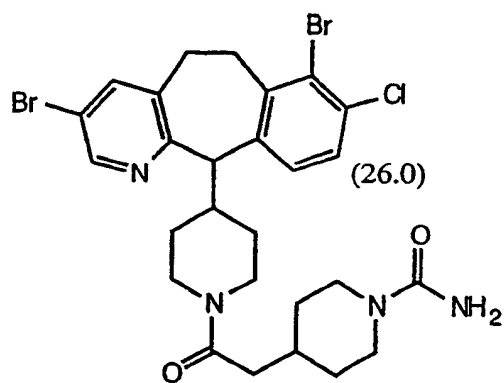
(+) -对映体

;



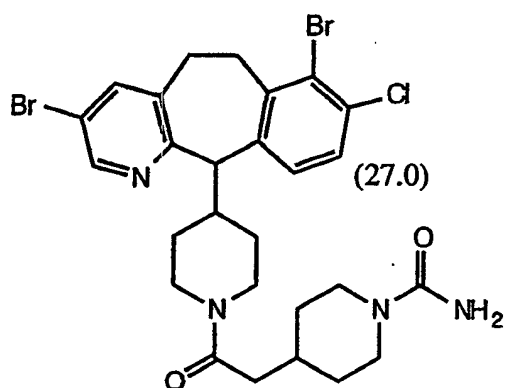
(-)-对映体

;



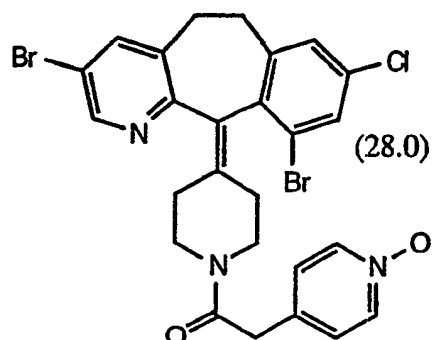
(+) -对映体

;



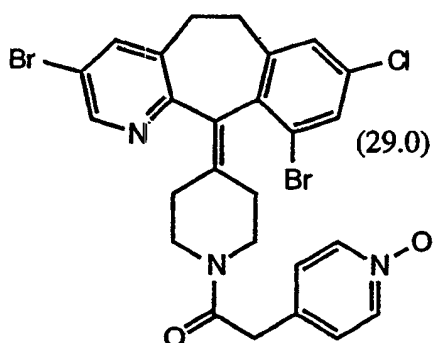
(-)-对映体

;



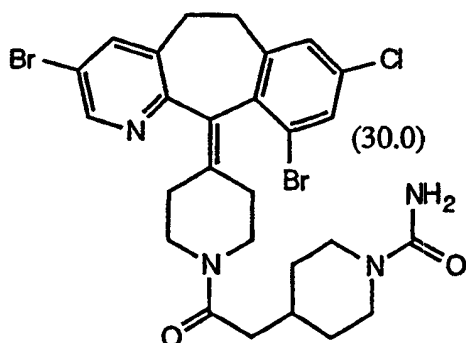
(-)-对映体

;



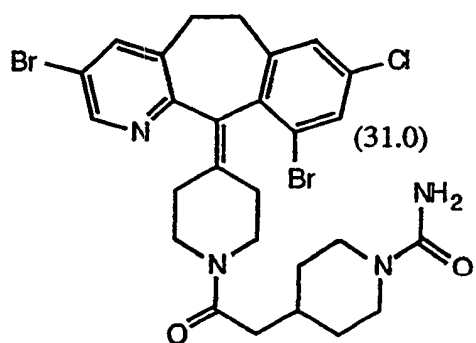
(+) -对映体

;



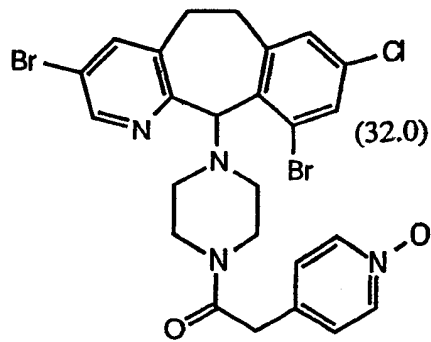
(-)-对映体

;



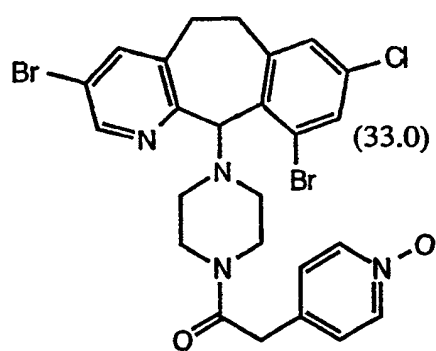
(+) -对映体

;



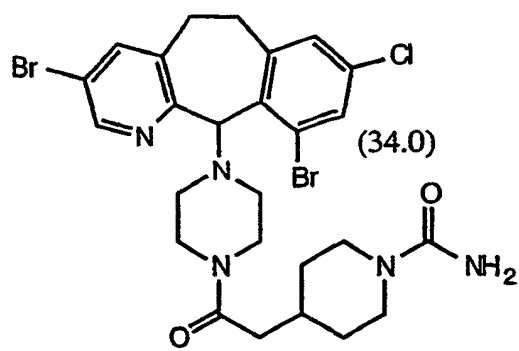
(+) -对映体

;



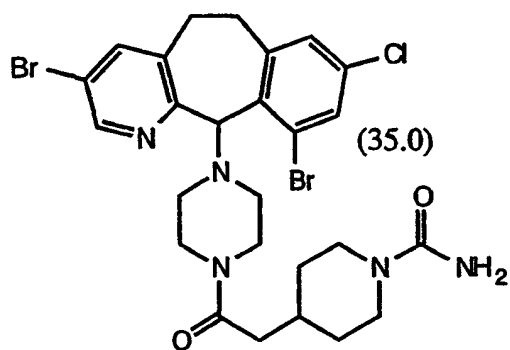
(-)-对映体

;



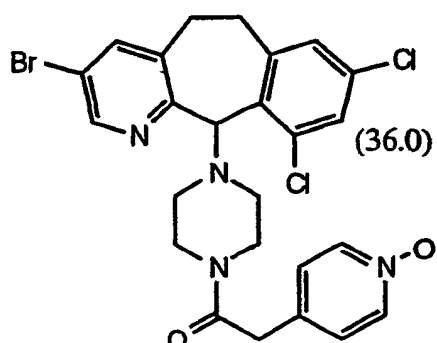
(+) - 对映体

;



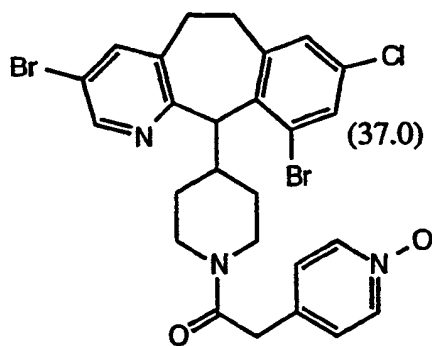
(-)-对映体

;



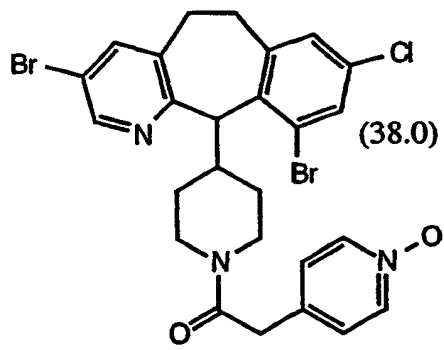
(+) - 对映体

;



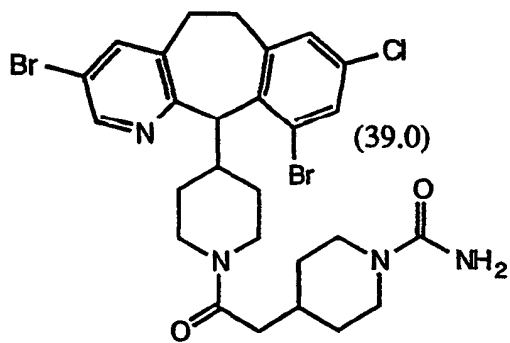
(+) - 对映体

;



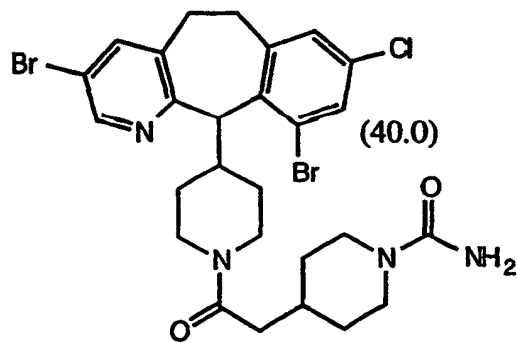
(-) - 对映体

;



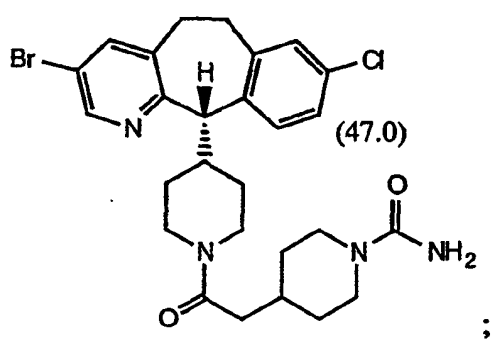
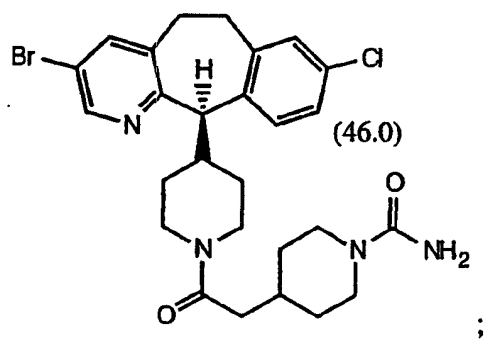
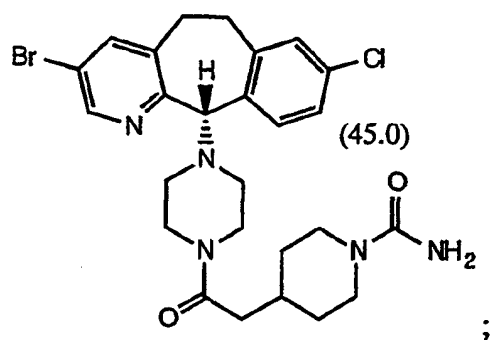
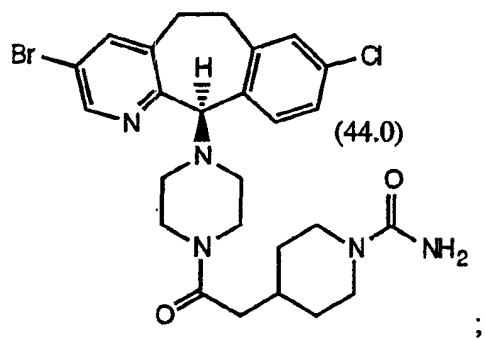
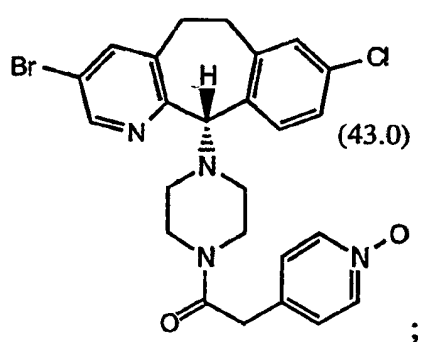
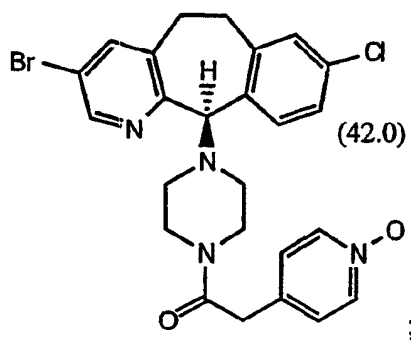
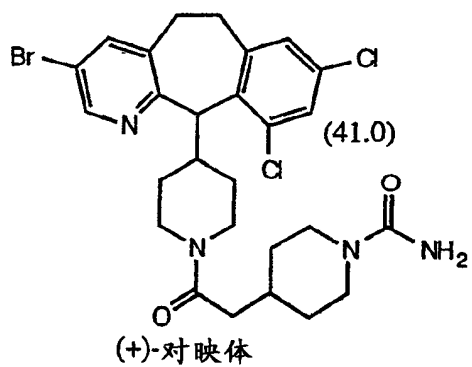
(+) - 对映体

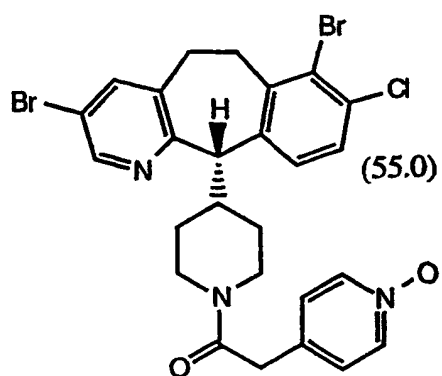
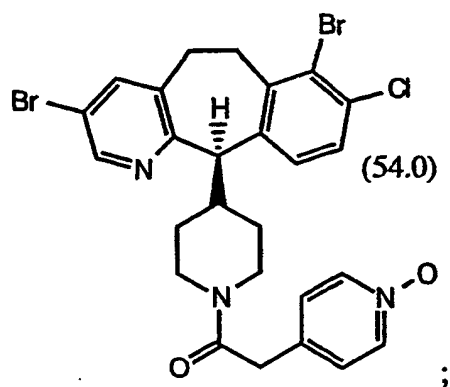
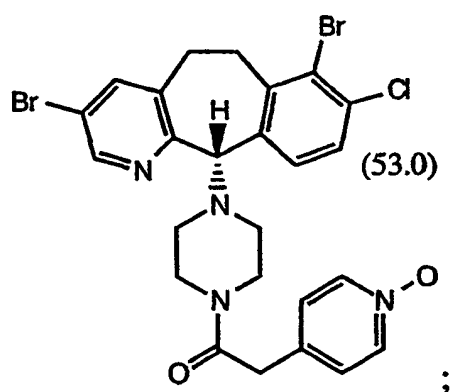
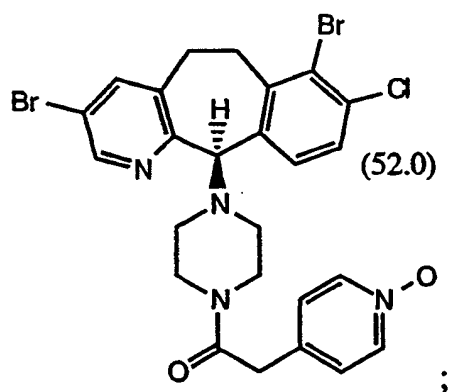
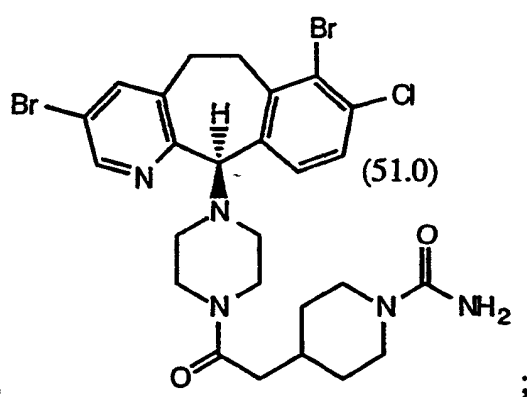
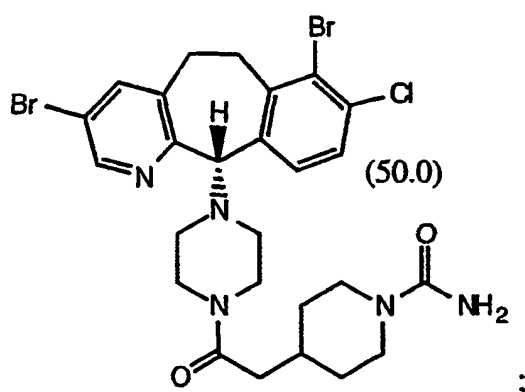
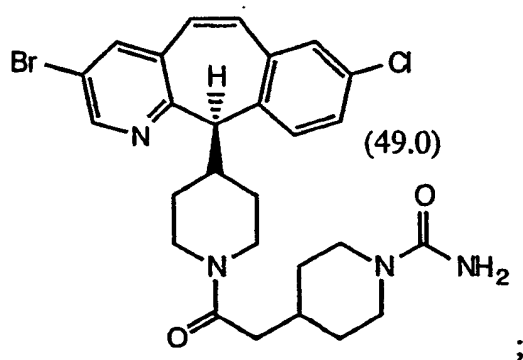
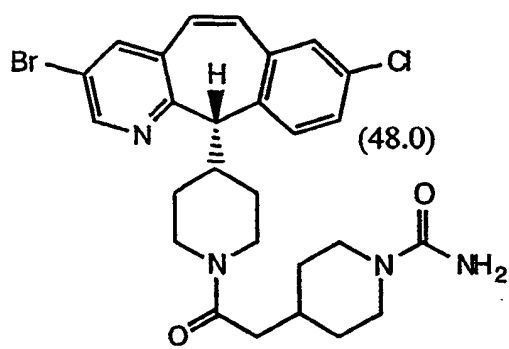
;

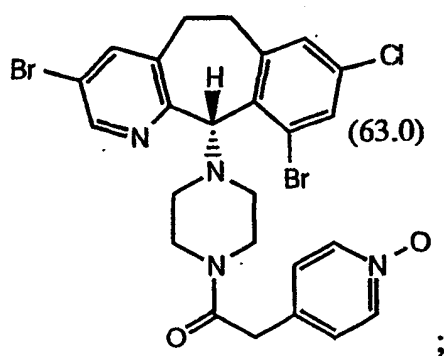
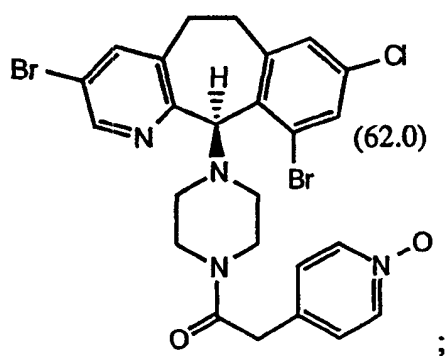
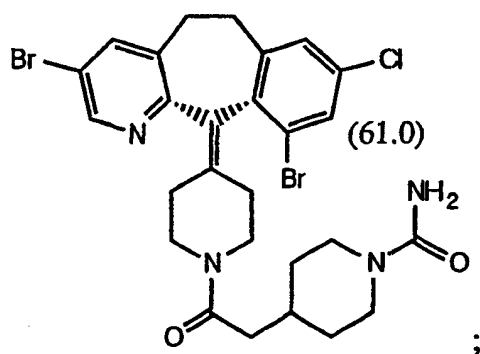
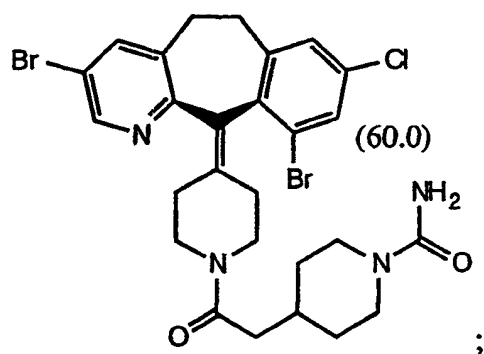
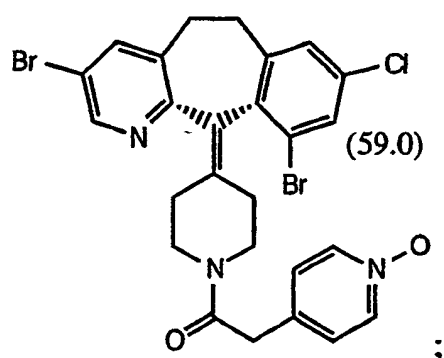
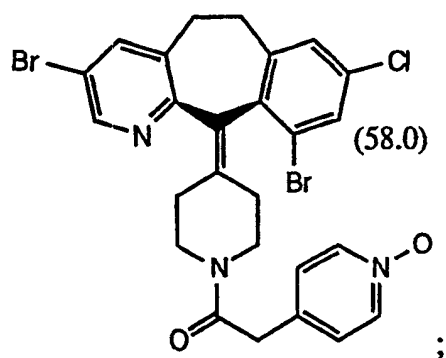
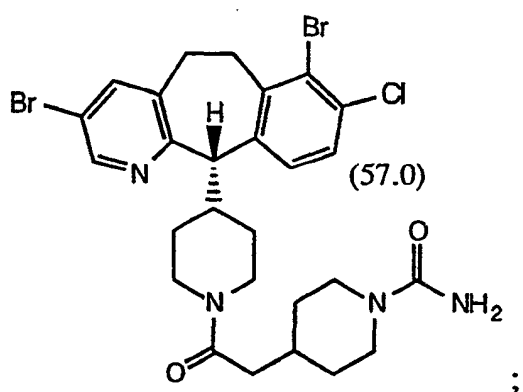
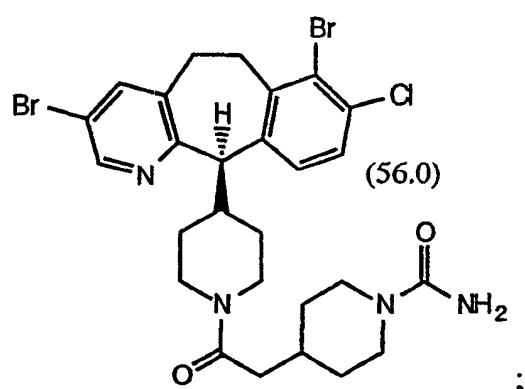


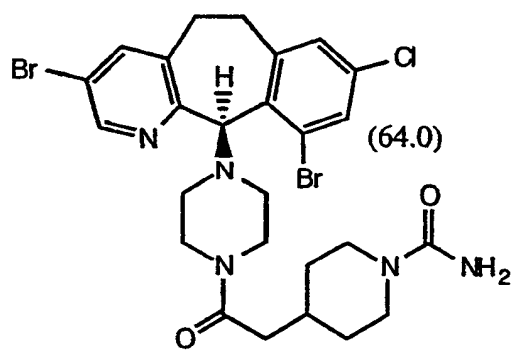
(-) - 对映体

;

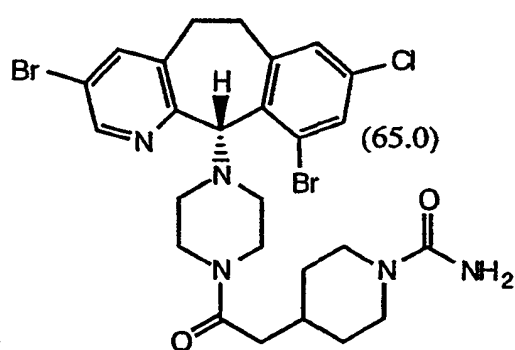




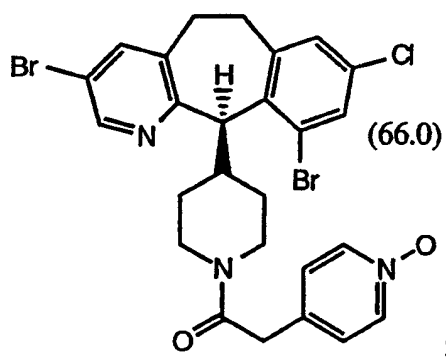




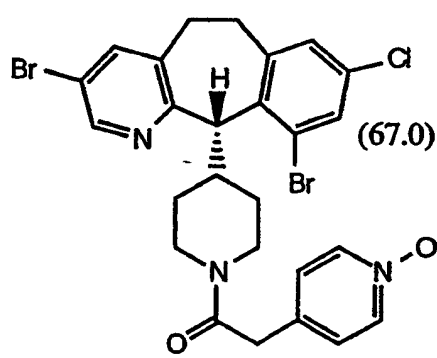
;



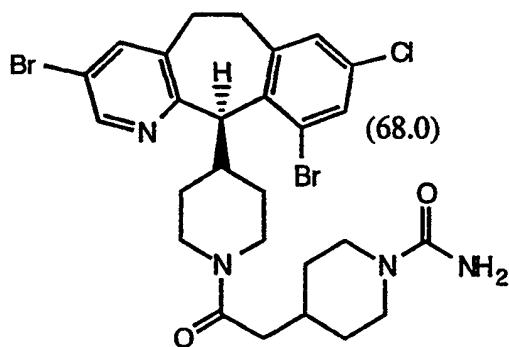
;



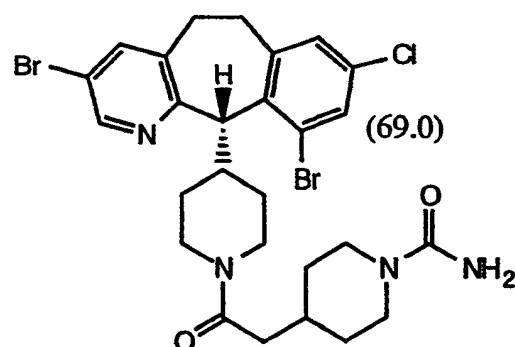
;



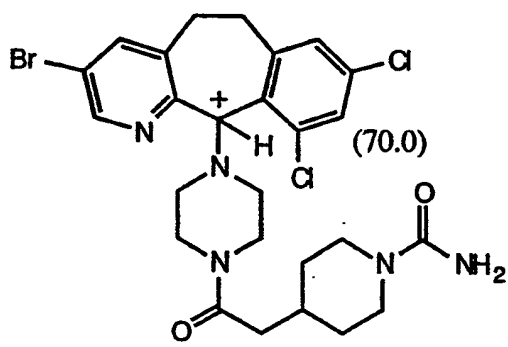
;



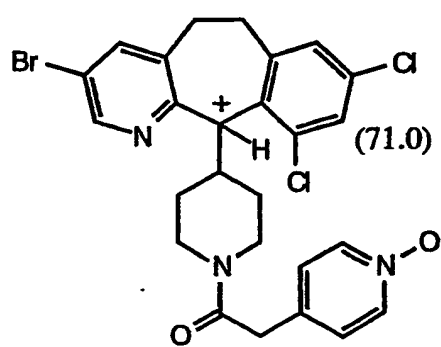
;



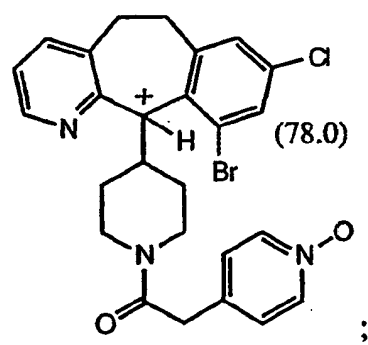
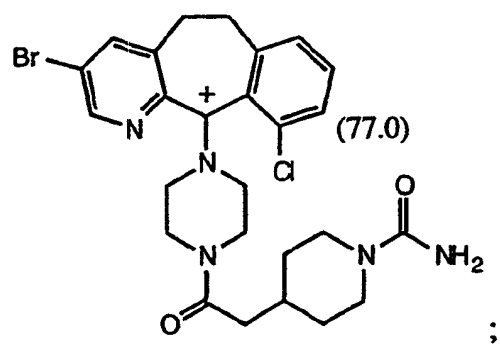
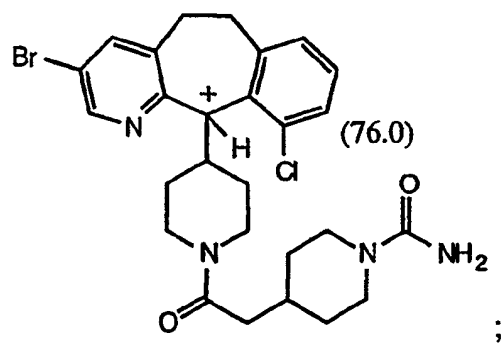
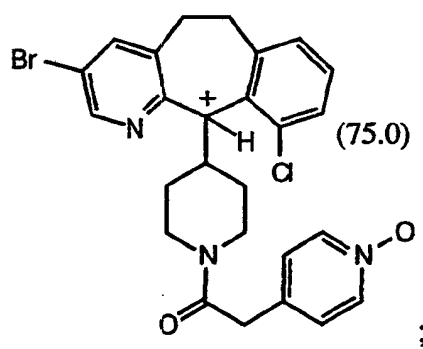
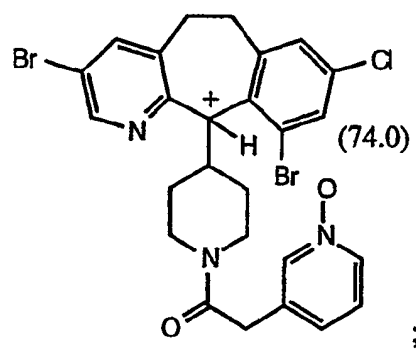
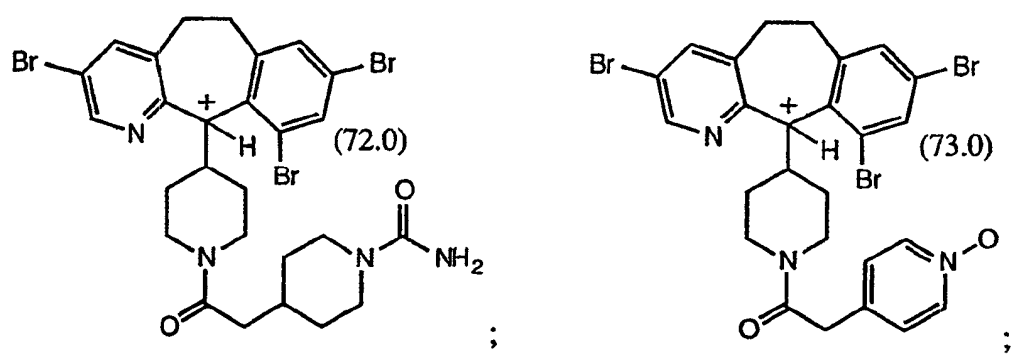
;

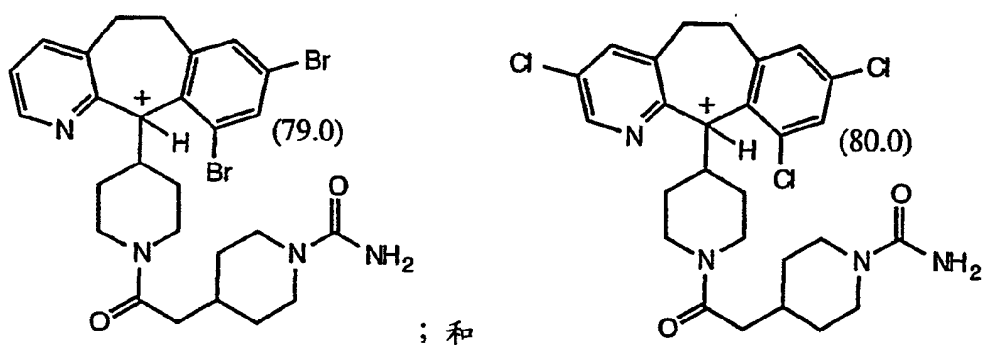


;

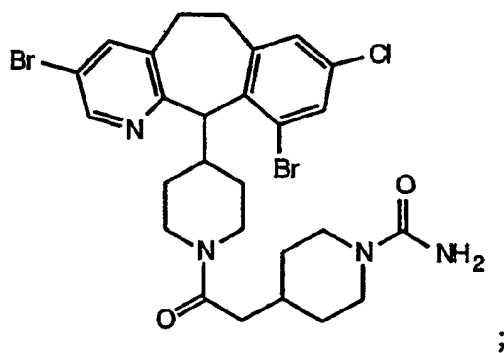


;

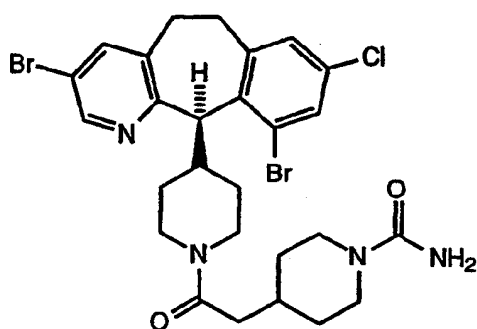




在本发明方法中用作 FPT 抑制剂的优选化合物具有下式:

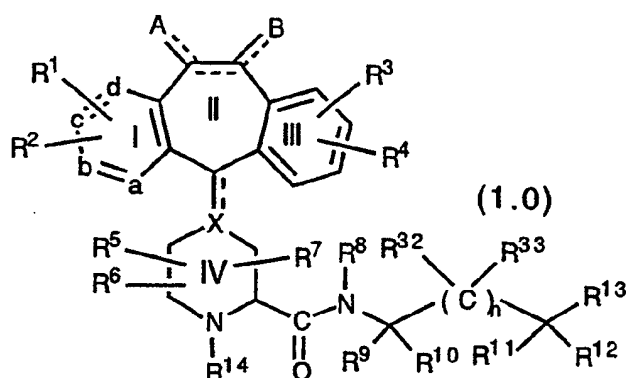


- 5 即化合物 4-[2-[4-[(8-氯-3,10-二溴-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚二烯并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌啶基]-2-氧代乙基]-1-哌啶甲酰胺, 优选具有下述结构的其(+)-异构体



- 10 还参见 U.S. 专利 5,719,148 (公布于 1998 年 2 月 17 日)和 5,874,442 (公布于 1999 年 2 月 23 日), 二者引入本发明。

U.S. 专利申请 USSN 09/216,398 (引入本发明以作参考)公开了可用于抑制 FPT 的下式所代表的化合物或其可药用盐或溶剂化物:



其中：

a、b、c 和 d 当中有一个代表 N 或 N^+O^- ，且 a、b、c 和 d 当中其余符号
5 代表 CR^1 或 CR^2 ；或者

每个 a 、 b 、 c 和 d 独立地选自 CR^1 或 CR^2 ：

当任选的双键(由虚线代表)不存在时, X 代表 N 或 CH, 当任选的双键存在时, X 代表 C;

碳原子 5 与 6 之间的虚线代表任选的双键，这样当存在双键时，A 和 B 独立地代表 $-R^{15}$ 、卤素、 $-OR^{16}$ 、 $-OCO_2R^{16}$ 或 $-OC(O)R^{15}$ ，并且当在碳原子 5 与 6 之间不存在任何双键时，A 和 B 分别独立地代表 H_2 、 $-(OR^{16})_2$ 、H 和卤素、两个卤素、烷基和 H、(烷基) $_2$ 、 $-H$ 和 $-OC(O)R^{15}$ 、H 和 $-OR^{15}$ 、 $=O$ 、芳基和 H、 $=NOR^{15}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$ ，其中 p 是 2、3 或 4；

每个 R^1 和每个 R^2 独立地选自 H、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{15}$ (例如 $-\text{OCH}_3$)、 $-\text{COR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ (例如 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (其中 t 是 0、1 或 2, 例如 $-\text{SOCH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OCOC}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{COOR}^{16}$ 、 $-\text{SR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ (例如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{16}\text{N}(\text{R}^{17})_2$, 其中每个 R^{17} 独立地选自 H 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, 条件是 R^{16} 不是 $-\text{CH}_2-$ (例如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), 苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫基、或取代的四唑-5-基硫基 (例如烷基取代的四唑-5-基硫基如 1-甲基-四唑-5-基硫基)、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基可任选被卤素、 $-\text{OR}^{15}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 取代;

R^3 和 R^4 相同或不同，并分别独立地代表 H、或 R^1 和 R^2 的任何取代基，或者 R^3 与 R^4 一起代表与苯环(环 III)稠合的饱和或不饱和 C_5 - C_7 环；
25 R^5 、 R^6 和 R^7 分别独立地代表 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{15}$ 、烷基或芳基，所述烷基

25 R^5 、 R^6 和 R^7 分别独立地代表 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{15}$ 、烷基或芳基, 所述烷基

或芳基可任选被下列基团取代： $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 、 $-NR^{15}COOR^{16}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{15}$ 、 $-OCOR^{15}$ 、 $-OCO_2R^{16}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 OPO_3R^{15} ，或者 R^5 与 R^6 一起代表=O 或=S；

- 5 R^8 选自 H、 C_3 - C_4 烷基(优选支链烷基、最优选 C_4 - C_7 支链烷基)、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的烷基、取代的芳基、取代的芳基烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基；

- 10 R^8 的取代基选自：烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-OR^{18}$ 、环烷基烷基、卤素、CN、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-SO_2N(R^{18})_2$ 或 $-CO_2R^{18}$ ；条件是 $-OR^{18}$ 和 $-N(R^{18})_2$ 取代基不键合于与 $-C(O)NR^{18}$ -部分的 N 键合的碳上；每个 R^{18} 独立地选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或环烷基；

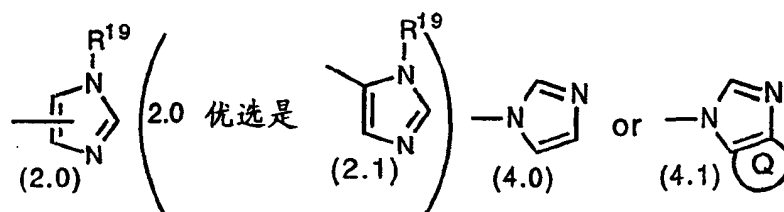
- 15 R^9 和 R^{10} 独立地选自：H、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或 $-CON(R^{18})_2$ (其中 R^{18} 如上所定义)；可被取代的 R^9 和 R^{10} 可任选被一个或多个(例如 1-3 个)选自下列的取代基取代：烷基(例如甲基、乙基、异丙基等)、环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基(即除了 R^9 和/或 R^{10} 是 H 时， R^9 和/或 R^{10} 可未取代或者被 1-3 个上述取代基取代)；或者

R^9 和 R^{10} 与它们所键合的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环；

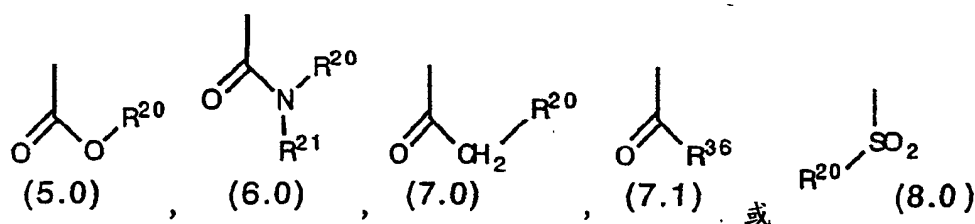
- 20 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自：H、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、 $-CON(R^{18})_2-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$ ；其中 R^{18} 如上所定义；条件是： $-OR^{18}$ 和 $-N(R^{18})_2$ 不键合在与氮原子相邻的碳原子上；并且其中所述可取代的 R^{11} 和 R^{12} 可任选被一个或多个(例如 1-3 个)选自下列的取代基取代：烷基(例如甲基、乙基、异丙基等)、环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；或者

- 25 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环；

R^{13} 是选自下列的咪唑基环：



- 其中 R^{19} 选自：(1) H、(2) 烷基、(3) 烷基、(4) 芳基、(5) 芳基烷基、(6) 取代的芳基烷基，其中所述取代基选自卤素(例如 F 和 Cl)或 CN，(7) $-C(\text{芳基})_3$ (例如 $-C(\text{苯基})_3$ ，即三苯甲基)或(8) 环烷基；
- 所述咪唑基环 2.0 或 2.1 可任选被一个或两个取代基取代，并且所述咪唑环 4.0 可任选被 1-3 个取代基取代，所述咪唑环 4.1 可任选被一个取代基取代，其中所述环 2.0、2.1、4.0 和 4.1 的任选的取代基键合在所述咪唑环的碳原子上，并独立地选自： $-NHC(O)R^{18}$ 、 $-C(R^{34})_2OR^{35}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、F、Cl、Br、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基或 $-N(R^{18})_2$ ； R^{18} 如上所定义；每个 R^{34} 独立地选自 H 或烷基(优选 $-CH_3$)，优选 H； R^{35} 选自 H、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)NHR^{20}$ ，且 R^{20} 如上所定义(R^{20} 优选为烷基或环烷基，最优选为环戊基或环己基)；
- Q 代表芳基环(例如苯基)、环烷基环(例如环戊基或环己基)或杂芳基环(例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基或噻唑基)； $-C(R^{34})_2OR^{35}$ 的实例包括 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(O)OR^{20}$ 和 $-CH_2OC(O)NHR^{20}$ ；
- R^{14} 选自：



- R^{15} 选自：H、烷基、芳基或芳基烷基；
- R^{16} 选自：烷基或芳基；
- R^{20} 选自：H、烷基、烷氧基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环烷基，条件是：当 R^{14} 是基团 5.0 或 8.0 时， R^{20} 不是 H；当 R^{20} 不是 H 时，所述 R^{20} 可任选被一个或多个(例如 1-3 个)选自下列的取代基取代：卤素、烷基、芳基、 $-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$ ，其中每个 R^{18} 相同或不同，并且其中 R^{18} 如上所定义，条件是所述任选的取代基不键合在与氧原子或氮原子相邻的碳原子上；
- R^{21} 选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环烷基；
- 当 R^{21} 不是 H 时，所述 R^{21} 可任选被一个或多个(例如 1-3 个)选自下列

的取代基取代：卤素、烷基、芳基、 $-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$ ，其中每个 R^{18} 相同或不同，并且其中 R^{18} 如上所定义，条件是所述任选的取代基不键合在与氧原子或氮原子相邻的碳原子上；

n 是 0 - 5；

- 5 对于每个 n （即对于每个 $-C(R^{32})(R^{33})$ -基团），每个 R^{32} 和 R^{33} 独立地选自：H、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、 $-\text{CON}(R^{18})_2$ 、 $-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$ ；其中 R^{18} 如上所定义；并且其中所述可取代的 R^{32} 和 R^{33} 可任选被一个或多个（例如 1 - 3 个）选自下列的取代基取代：烷基（例如甲基、乙基、异丙基等）、环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；或者
- 10 R^{32} 和 R^{33} 与它们所键合的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环；且 R^{36} 选自环烷基、杂环烷基或芳基（例如苯基）；且条件是：

- (1) 当 R^{14} 选自基团 6.0、7.0、7.1 或 8.0，且 X 是 N 时，则 R^8 选自： C_3 - C_{10} 烷基、取代的 C_3 - C_{10} 烷基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基；
- 15 (2) 当 R^{14} 选自基团 6.0、7.0、7.1 或 8.0， X 是 N，且 R^8 是 H 时，则 R^{13} （即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1）与酰胺部分（即 $-C(O)NR^{13}$ 基团）之间的烷基链被取代，即 (a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 或 R^{33} 当中至少有一个不是 H，和/或 (b) R^9 与 R^{10} 、和/或 R^{11} 与 R^{12} 一起形成环烷基环；
- 20 (3) 当 R^{14} 是基团 5.0， X 是 N，且 R^8 是 H 时，则 R^{13} （即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1）与酰胺部分（即 $-C(O)NR^{13}$ 基团）之间的烷基链被取代，即 (a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 或 R^{33} 当中至少有一个不是 H，和/或 (b) R^9 与 R^{10} 、和/或 R^{11} 与 R^{12} 一起形成环烷基环。

优选的 FPT 抑制剂包括上述文件（已引入本发明以作参考）中公开的肽和肽模拟化合物以及稠合环三环化合物。更优选的是稠合环三环化合物，最优选的是 WO 97/23478 中公开的化合物。

25

在本发明中用作 FPT 抑制剂的化合物的 FPT 抑制和抗肿瘤活性可通过本领域已知的方法测定，参见例如在出版于 1995 年 4 月 20 日的 WO 95/10516 中描述的体外酶测定、基于细胞的测定、细胞基质 (Mat) 测定和体内抗肿瘤实验，和在出版于 1997 年 7 月 3 日的 WO 97/23478 中描述的软琼脂测定。

30

使用作为本发明治疗中的另外的治疗剂的化疗和/或放疗

可任选向本发明的治疗方案中加入化疗剂和/或放疗（除了（1）法尼基蛋白转移酶（FPT）抑制剂和（2）其它的 Ras 信号传导途径抑制剂的组合以外）。关于化疗和/或放疗与仅仅 FPT 抑制剂的联合使用，可参见 Liu, M., 等人. *Cancer Res.* 58:4947-4956 (1998)和 U.S. 专利
5 申请 09/217,335（引入本发明以作参考）。

可用作化疗剂的化合物的种类包括：烷化剂、抗代谢物、天然产物及其衍生物、激素和甾族化合物（包括合成类似物）和合成的化疗剂。下面给出这些种类内的化合物的实例。

烷化剂（包括氮芥类、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯类、硝基脲类和三氮烯类）：尿嘧啶氮芥、氮芥，环磷酰胺（Cytosan[®]）、异环磷酰胺、
10 美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基蜜胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、卡氮芥、罗氮芥、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

抗代谢物（包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨基酶抑制剂）：甲氧蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、
15 6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

天然产物及其衍生物（包括长春花属生物碱、抗肿瘤性抗生素、酶、淋巴因子和表鬼白毒素）：长春花碱、长春新碱、长春地辛、博莱霉素、更生霉素、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、依达比星、紫杉醇（紫杉醇作为 Taxol[®]市售）、光辉霉素、去氧助间型霉素、丝裂霉素-C、
20 L-天冬酰胺酶、干扰素（尤其是 IFN- α ）、依托泊苷和替尼泊苷。

激素和甾族化合物（包括合成类似物）：17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、强的松、氟甲睾酮、丙酸甲雄烷酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬、甲泼尼龙、甲睾酮、强的松龙、去炎松、三对甲氧苯基氯乙烯、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、
25 氟他胺、托米芬、醋酸性瑞林。

合成的化疗剂（包括无机络合物例如铂配位络合物）：顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑和六甲蜜胺。

安全且有效地施用大部分这些化疗剂的方法是本领域技术人员已
30 知的。此外，标准文献中描述了其给药。例如，多种化疗剂的给药描述在“Physicians' Desk Reference”（PDR），例如 1996 版（Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA）；该文献的

公开内容引入本发明以作参考。

药物组合物

用于制备本文所述的 FPT 抑制剂和 Ras 信号传导途径抑制剂的药物组合物的可药用载体可以是固体或液体。固体制剂包括粉剂、片剂、分散粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可包含约 5 - 约 70% 的活性组分。合适的固体载体是本领域已知的，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖和/或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊可作为适于口服给药的固体制剂使用。

为了制备栓剂，首先将低熔点蜡例如脂肪酸甘油酯混合物或椰子油熔化，通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。然后将该熔化的均匀混合物倒入具有适宜大小的模子中，让其冷却，并因此固化。

液体制剂包括溶液、悬浮液和乳剂。可提及的实例有非胃肠道注射用的水或水-丙二醇溶液。液体制剂还包括用于鼻内给药的溶液。

适于吸入的气雾剂可包括溶液和粉末形式的固体，其可以与可药用载体例如惰性压缩气体联合使用。

还包括在临使用前转化成口服或非胃肠道给药用液体制剂的固体制剂。这样的液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。

本文所述的 FPT 抑制剂和 Ras 途径抑制剂还可以透皮给药。透皮给药组合物可呈霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，并且可包含在用于此目的的本领域常规基质或贮药库型透皮贴剂内。

这些化合物优选口服给药。

药物制剂优选呈单位剂型的形式。对于这样的形式，制剂被细分成含有适当量的活性组分，例如实现预期目的的有效量的活性组分的单位剂量。

依据具体应用，活性化合物在单位剂量的制剂中的量可以在约 0.5 mg 至 1000 mg、优选约 1 mg 至 300 mg、更优选 5 mg 至 200 mg 之间改变或调节。

所用的实际剂量可根据患者的需求和所治疗病症的严重程度而变。特定情境下适当剂量的确定在本领域技术人员的能力范围内。一般情况下，用低于化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。之后以小的增加量提高剂量直至在这些情境下达到最佳效果。方便起见。可将总的日剂量分成几份，然后在一天期间内按照需要分批施用。

可依据临床医师(医生)考虑到诸如患者年龄、身体状况和体重以及所治疗疾病严重程度这样的因素而作的判断,来调节 FPT 抑制剂和 Ras 途径抑制剂的给药量和频率。一般情况下,当 FPT 抑制剂是稠合环三环苯并环庚二烯并吡啶时,FPT 抑制剂(当用作单一治疗剂时)的剂量可具有 2000 mg/天的上限范围,优选为 50-400 mg/天。然而,在本发明联合治疗中,FPT 抑制剂的优选的低剂量方案是例如以 1.4-400 mg/天、更优选 1.4-350 mg/天、甚至更优选 3.5-70 mg/天的剂量口服给药,优选采用 B. I. D. 给药方案。特别低的剂量范围可以是 1.4-70 mg/天。

其它的 Ras 途径抑制剂可依据本领域众所周知的治疗方案给药。参见例如 Pegram, M. D., 等人. (1998). J Clin Oncol. 16:2659-2671。对于本领域技术人员显而易见的是,Ras 途径抑制剂的给药可依据所治疗的疾病和 Ras 途径抑制剂对该疾病的已知作用来改变。而且,依据医师的知识,可根据所观察到的施用的治疗剂(即 Ras 途径抑制剂)对患者的作用,以及所观察到的疾病对施用的治疗剂的反应来改变治疗方案(例如剂量和给药时间)。Ras 途径抑制剂(当用作单一治疗剂时)的剂量一般可以为 5-2000 mg/天。然而,在本发明的联合治疗中,其它的 Ras 途径抑制剂(例如 MEK 抑制剂)的优选的低剂量方案是以 1-350 mg/天、更优选 3.5-70 mg/天的剂量给药,优选采用 B. I. D. 给药方案。特别低的剂量范围可以是 1-70 mg/天。

因此,在治疗癌症(例如胰腺癌、肺癌或膀胱癌)的联合治疗的优选实例中,FPT 抑制剂可以是如上文所述的 SCH 66336,其在连续给药方案中以 70 mg/天的剂量口服施用,每天分两次施用;其它的 Ras 信号传导途径抑制剂可以是 PD098059 (或其类似物),其在连续给药方案中以 350 mg/天的剂量施用,每天分两次施用。

在治疗癌症(例如胰腺癌、肺癌或膀胱癌)的联合治疗的另一优选实例中,FPT 抑制剂是如上文所述的 SCH 66336,其在连续给药方案中以 70 mg/天的剂量口服施用,每天分两次施用;其它的 Ras 信号传导途径抑制剂可以是 U0126 (或其类似物),其在连续给药方案中以 350 mg/天的剂量施用,每天分两次施用。

在本发明方法中,将 FPT 抑制剂与其它的 Ras 途径抑制剂并行或依次给药。因此,例如 Ras 途径抑制剂与 FPT 抑制剂不用必须同时或

基本上同时给药。同时或基本上同时给药的优点是医生众所周知的。

而且，一般情况下，FPT 抑制剂与其它的 Ras 途径抑制剂不用必须在同一药物组合物中给药，并且由于具有的物理和化学特征，它们有可能必须通过不同途径施用。例如 FPT 抑制剂可以口服给药以产生并维持其良好的血液水平，而 Ras 途径抑制剂可静脉内给药。给药方式和给药适当性(如果可能的话在同一药物组合物中)的确定在医师的能力范围内。最初的给药可依据本领域已知的确认的方案来进行，然后医师可根据所观察到效果来改变剂量、给药方式和给药时间。

FPT 抑制剂和其它的 Ras 途径抑制剂的特定选择将取决于临床医师的诊断及其对患者病症的判断和合适的治疗方案。

FPT 抑制剂和其它的 Ras 途径抑制剂可并行(例如同时、基本上同时或在同一治疗方案内)或依次给药，这取决于增殖性疾病的性质、患者的状况以及与 FPT 抑制剂联合施用(即在一个治疗方案内)的 Ras 途径抑制剂的实际选择。

如果 FPT 抑制剂和其它的 Ras 途径抑制剂不是同时或基本上同时给药，则 FPT 抑制剂与其它的 Ras 途径抑制剂的初始给药顺序可能不重要。因此，可首先施用 FPT 抑制剂，然后施用其它的 Ras 途径抑制剂；或者可首先施用其它的 Ras 途径抑制剂，然后施用 FPT 抑制剂。这种交替给药可在一个治疗方案期间反复进行。在评价了所治疗的疾病和患者的状况之后，医师可以确定给药顺序以及治疗方案期间每种治疗剂的重复给药次数。例如，可首先施用其它的 Ras 途径抑制剂，然后继续通过施用 FPT 抑制剂来进行治疗，然后，如果经确定是有利的话，施用其它的 Ras 途径抑制剂，如此这样直至治疗方案完成。

因此，依据其经验和知识，随着治疗的进行，医师可根据个体患者的需要调节治疗组分(治疗剂——即 FPT 抑制剂、其它的 Ras 途径抑制剂)的每一给药方案。

在判断于给药剂量下治疗是否有效的过程中，临床医师将考虑患者的一般健康状况以及更明确的征状例如疾病相关症状的减轻、肿瘤生长的抑制、肿瘤的急性收缩或转移抑制。肿瘤的大小可通过标准方法例如放射实验如 CAT 或 MRI 扫描来测定，并且可使用连续测定来判断肿瘤生长是否已经被延迟或甚至是逆转。疾病相关症状例如疼痛的减轻和整个病症的改善也可用于帮助判断治疗的有效性(当然，如上所

述,使用本发明方法的有效治疗优选导致协同水平的癌细胞死亡和/或肿瘤消退)。

下面是 FPT 抑制化合物的胶囊制剂(实施例 1 - 4)的实施例:



5

实施例 1 和 2

胶囊制剂

		<u>实施例 1</u>	<u>实施例 2</u>	<u>%</u>
<u>组成</u>		<u>mg/胶囊</u>	<u>mg/胶囊</u>	<u>组成</u>
固溶液		100	400.0	84.2
10	二氧化硅 NF ⁽¹⁾	0.625	2.5	0.5
	硬脂酸镁 NF ⁽²⁾	0.125	0.5	0.1
	交联羧甲基纤维素钠 NF	11.000	44.0	9.3
	Pluronic F68 NF	6.250	25.0	5.3
	二氧化硅 NF ⁽³⁾	0.625	2.5	0.5
15	硬脂酸镁 NF ⁽⁴⁾	0.125	0.5	0.1
总共		118.750	475.00	
胶囊型号		No. 4	No. 0	

方法(实施例 1 和 2)

20

制备固溶液

		<u>%</u>
<u>组成</u>	<u>g/批</u>	<u>组成</u>
FPT 抑制化合物	80	33.3
聚维酮 NF K29/32	160	66.6
25 二氯甲烷	5000 mL	蒸发

将晶状 FPT 抑制化合物与聚维酮溶解在二氯甲烷中。使用合适的溶剂喷雾干燥器将该溶液干燥。然后通过研磨将残余物加工成细颗粒。将粉末过 30 目筛。X-射线分析表明了所得粉末是非晶形的。

将该固溶液、二氧化硅⁽¹⁾和硬脂酸镁⁽²⁾在合适的混合器中混合 10 分钟。使用合适的滚柱式压缩机将该混合物压缩，并用与 30 目筛网适合的研磨机研磨。将交联羧甲基纤维素钠、Pluronic F68 和二氧化硅⁽³⁾加到该研磨的混合物中，并再混合 10 分钟。用硬脂酸镁⁽⁴⁾和相等份数的该混合物制备预混合物。将该预混合物加到上述混合物的剩余部分中，并混合 5 分钟，将混合物装到硬壳明胶胶囊的壳中。

10

实施例 3 和 4

胶囊制剂

		实施例 3	实施例 4	%
组成		mg/胶囊	mg/胶囊	组成
固溶液		400	200.0	80.0
15	二氧化硅 NF ⁽¹⁾	3.75	1.875	0.75
硬脂酸镁 NF ⁽²⁾		0.125	0.625	0.25
交联羧甲基纤维素钠 NF		40.00	20.00	8.0
Pluronic F68 NF		50.00	25.00	10
二氧化硅 NF ⁽³⁾		3.75	1.875	0.75
20	硬脂酸镁 NF ⁽⁴⁾	1.25	0.625	0.25
总共		500.00	250.00	
胶囊型号		No. 0	No. 2	

方法(实施例 3 和 4)

25

制备固溶液

		%
组成	g/批	组成
FPT 抑制化合物		50
聚维酮 NF K29/32		50
30	二氯甲烷	蒸发
甲醇		蒸发

将晶状 FPT 抑制化合物与聚维酮溶解在二氯甲烷与甲醇的混合物

中。使用合适的溶剂喷雾干燥器将该溶液干燥。然后通过研磨将残余物加工成细颗粒。将粉末过 30 目筛。X-射线分析表明了所得粉末是非晶形的。

5 将该固溶液、二氧化硅⁽¹⁾和硬脂酸镁⁽²⁾在合适的混合器中混合 10 分钟。使用合适的滚柱式压缩机将该混合物压缩，并用与 30 目筛网适合的研磨机研磨。将交联羧甲基纤维素钠、Pluronic F68 和二氧化硅⁽³⁾加到该研磨的混合物中，并再混合 10 分钟。用硬脂酸镁⁽⁴⁾和相等份数的该混合物制备预混合物。将该预混合物加到上述混合物的剩余部分中，并混合 5 分钟，将混合物装到硬壳明胶胶囊的壳中。

10 根据配制制剂的信息还可以参见第 08/997168 和 60/068387 号 (于 1997 年 12 月 22 日) 美国专利申请，二者引入本发明以作参考。

本发明在其药物组合物方面的范围不受所提供的实施例的限制。

本文所引用的所有文件 (例如出版物和专利申请) 都引入本发明以作参考，引入的程度就像每个文件是特定且单独地引入。

15 虽然已经结合上文提供的具体实施方案描述了本发明，但是其许多替代形式、改变和变型对于本领域技术人员来说是显而易见的。所有这样的替代形式、改变和变型都在本发明实质和范围内。

参考文献

- Alessi, D. R., 等人. (1995). *J Biol Chem.* 270:27489-27494.
- Barrington, R. E., 等人. (1998). *Mol Cell Biol.* 18:85-92.
- Bishop, W. R., 等人. (1995). *J Biol Chem.* 270:30611-30618.
- Campbell, S. L., 等人. (1998). *Oncogene.* 17:1395-1413.
- Dengler, W.A., 等人. (1995). *Anticancer Drugs.* 6:522-32.
- Duckworth, B. C., 和 Cantley, L. C. (1997). *J Biol Chem.* 272:27665-27670.
- Dudley, D. T., 等人. (1995). *Proc Natl Acad Sci USA.* 92:7686-7689.
- Favata, M. F., 等人. (1998). *J Biol Chem.* 273:18623-32.
- Fry, D.W., 等人. (1994). *Science.* 9:1093-1095.
- Goldstein, N. I., 等人. (1995). *Clin Cancer Res.* 1:1311-1318.
- Gorczyca 等人., (1993) *Cancer Res.* 53: 1945-51.
- Graham, N. (1995). *Exp Opin Ther Patents.* 5:1269-1285.
- Gutkind, J. S. (1998). *J Biol Chem.* 273:1839-1842.
- Heldin, C.H. (1995). *Cell.* 80:213-23.
- Hung, W. C., 和 Chaung, L. Y. (1998). *Int J Oncol.* 12:137-140.
- James, G. L., 等人. (1994). *J Biol Chem.* 269:27705-27714.
- Kohl, N., 等人. (1995). *Nature Medicine.* 1:792.
- Kovalenko, M., 等人. (1994). *Cancer Res.* 54:6106-6114.
- Lebowitz, P. F., 等人. (1997). *J Biol Chem.* 272:15591-15594.
- Levitzki, A., 和 A. Gazit. (1995). *Science.* 267:1782-1788.
- Liu, M., 等人. (1998). *Cancer Res.* 58:4947-4956.
- Lowy, D. R., 和 Willumsen, B. (1993) *Annu Rev Biochem.* 62:851-8091.
- Mendelsohn, J. (1992). *J Nat'l Cancer Inst Monogr* 13:125-131.
- Moasser, M.M., 等人. (1998). *Proc Natl Acad Sci.* 95:1369-1374.

Monia, B.P., 等人. (1996). Nucleosides and Nucleotides Their Biological Applications-1. Supp 34.

Morrison, D.K., 和 Cutler, R.E. (1997). Curr Opin Cell Biol. 9:174-179.

Moyer, J. D., 等人. (1997). Cancer Res. 57: 4838-4848.

Norgaard, P., 等人. (1999). Clin Cancer Res. 5:35-42.

Pegram, M.D., 等人. (1998). J Clin Oncol. 16:2659-2671.

Raff, M. (1998). Nature. 396:119-122.

Resnicoff, M. (1998). Int J Mol Med. 1:883-888.

Suzuki, N., 等人. (1998). Proc Natl Acad Sci USA. 95:15356-15361.

Thornberry, N.A. 和 Lazebnik, Y. (1998). Science. 281:1312-1316.

Trahey, M., 和 McCormick, F. (1987). Science. 238:542-5.

Wang, H.M., 等人. (1998). Anticancer Res. 18: 2297-2300.

Whyte, D.B., 等人. (1997). J Biol Chem. 272:14459-14464.

Zhang, F. L., (1997). J Biol Chem. 272:10232-10239.

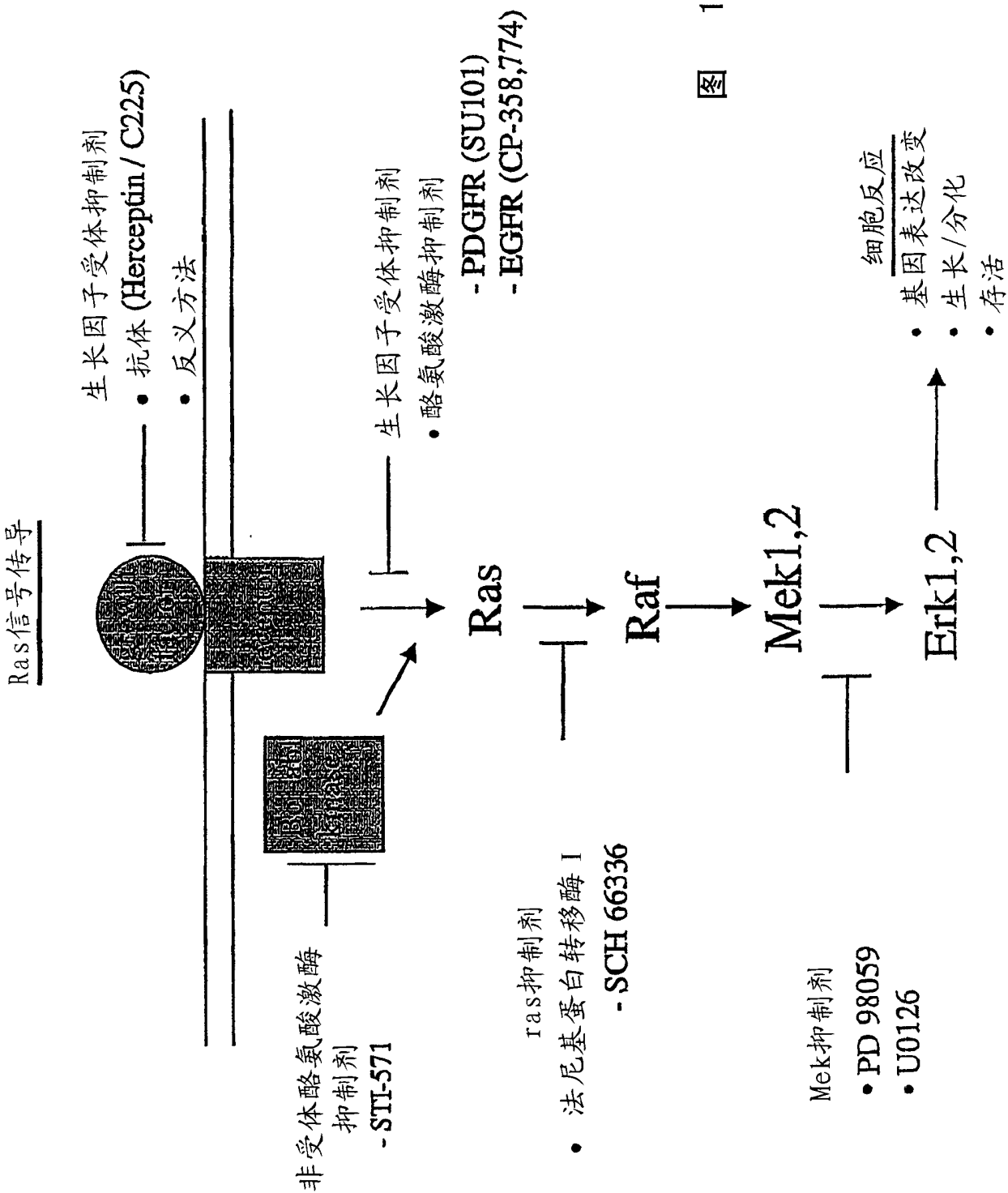


图 1