

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480014633.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 6 月 28 日

[11] 公开号 CN 1794991A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

[22] 申请日 2004.5.26

[21] 申请号 200480014633.2

[30] 优先权

[32] 2003.5.26 [33] JP [31] 148073/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/007562 2004.5.26

[87] 国际公布 WO2004/103369 英 2004.12.2

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.28

[71] 申请人 先灵公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 中西理 菅原达朗 右田秀幸
松叶康浩

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 8 页 说明书 21 页 附图 1 页

[54] 发明名称

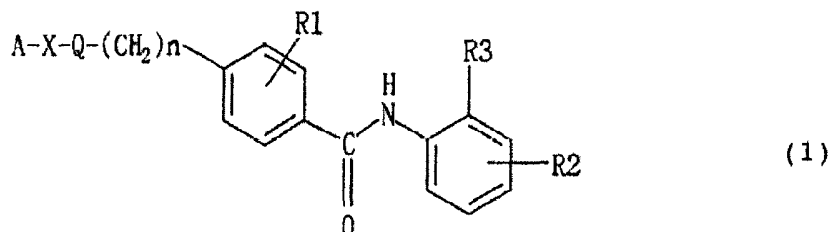
含有组蛋白脱乙酰酶抑制剂的药物组合物

[57] 摘要

抗癌药物, 通过组合使用组蛋白脱乙酰酶衍生物如 N-(2-氨基苯基)-4-[N-(吡啶-3-基甲氧羰基)氨基甲基]苯甲酰胺 (MS-275) 和另一种抗癌活性物质而具有协同效应。

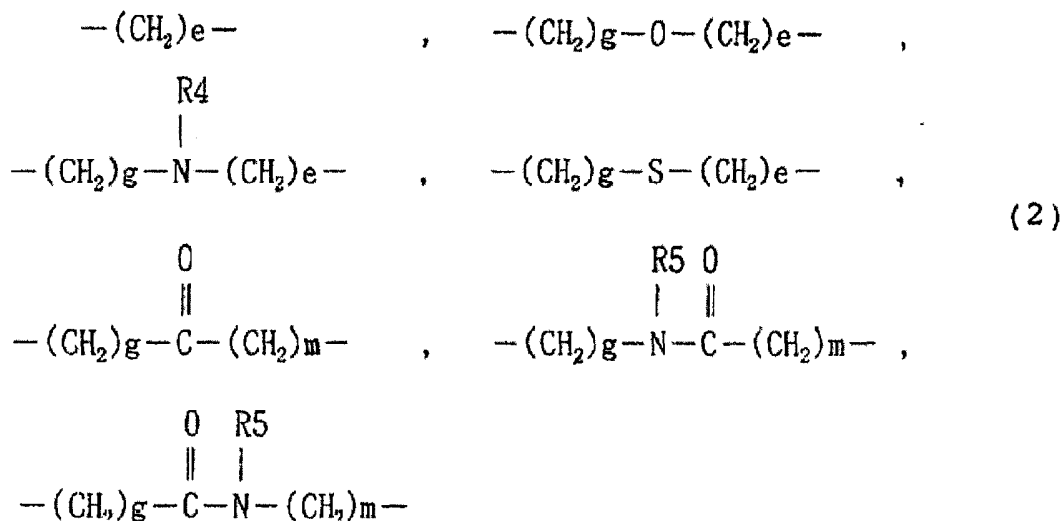
1. 药物组合物或组合, 包含作为活性成分的:

(a) 为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的至少一种以下式(1)表示的苯甲酰胺衍生物或其可药用盐:



其中A为任选取代的苯基基团或任选取代的杂环基团, 其中苯基基团或杂环基团的取代基为选自如下基团的1至4个取代基: 卤素原子、羟基基团、氨基基团、硝基基团、氰基基团、具有1至4个碳的烷基基团、具有1至4个碳的烷氧基基团、具有1至4个碳的氨基烷基基团、具有1至4个碳的烷基氨基基团、具有1至4个碳的酰基基团、具有1至4个碳的酰氨基基团、具有1至4个碳的烷硫基基团、具有1至4个碳的全氟烷基基团、具有1至4个碳的全氟烷氧基基团、羧基基团、具有1至4个碳的烷氧羰基基团、苯基基团和杂环基团;

15 X为键或具有选自那些在式(2)中说明的结构的部分:



其中e为整数1至4; g和m独立地为整数0至4; R4为氢原子或任选取代的具

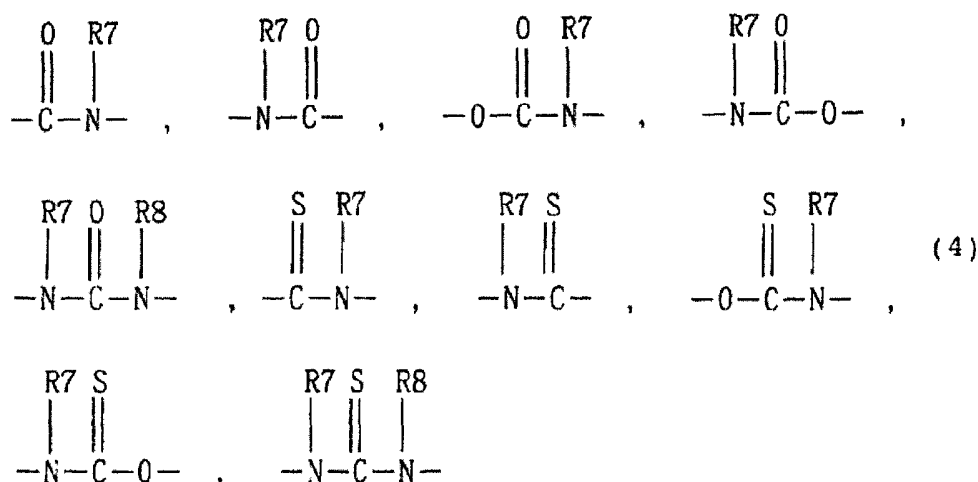
有1至4个碳的烷基基团，或者是以式(3)表示的酰基：



其中R₆为任选取代的具有1至4个碳的烷基基团、具有1至4个碳的全氟烷基基团、苯基基团或杂环基团；R₅为氢原子或任选取代的具有1至4个碳的烷基基团；

n为整数0至4，条件是当X为键时，n不为零；

Q为具有选自那些在式(4)中说明的结构的部分：



其中R₇和R₈独立地为氢原子或任选取代的具有1至4个碳的烷基基团；

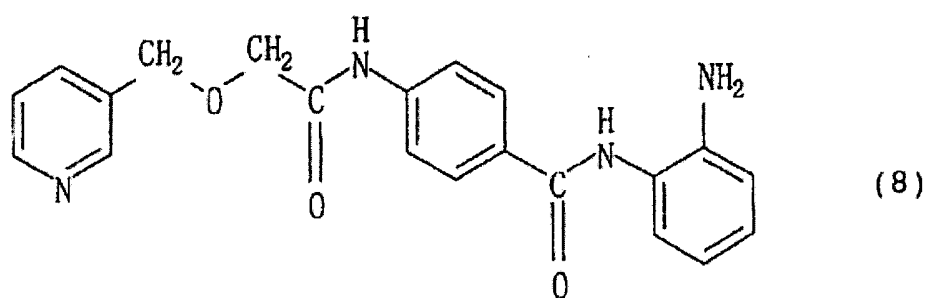
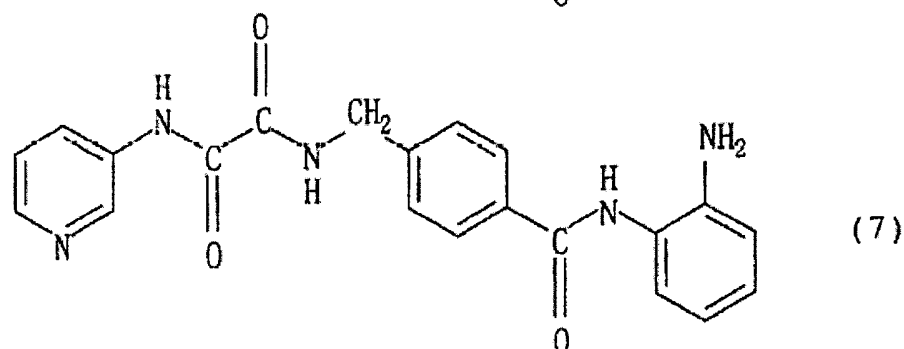
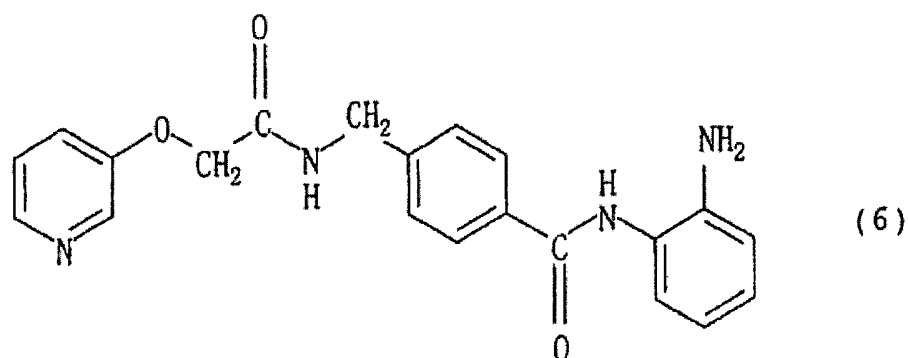
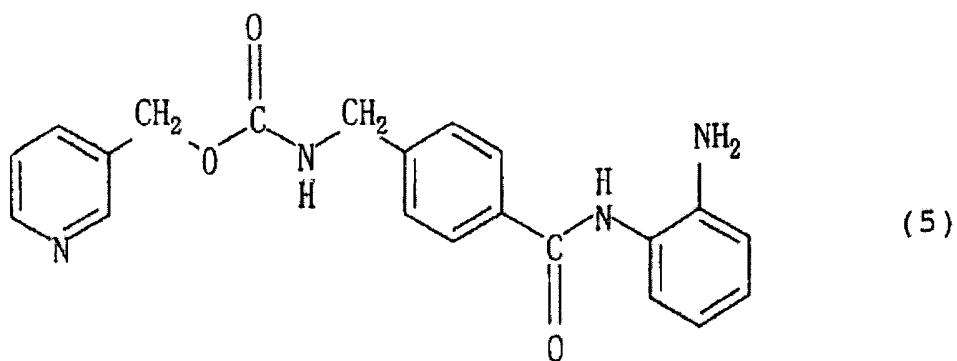
R₁和R₂独立地为氢原子、卤素原子、羟基基团、氨基基团、具有1至4个碳的烷基基团、具有1至4个碳的烷氧基基团、具有1至4个碳的氨基烷基基团、具有1至4个碳的烷基氨基基团、具有1至4个碳的酰基基团、具有1至4个碳的酰氨基基团、具有1至4个碳的烷硫基基团、具有1至4个碳的全氟烷基基团、具有1至4个碳的全氟烷氧基基团、羧基基团或具有1至4个碳的烷氧羰基基团；

R₃为羟基基团或氨基基团，及

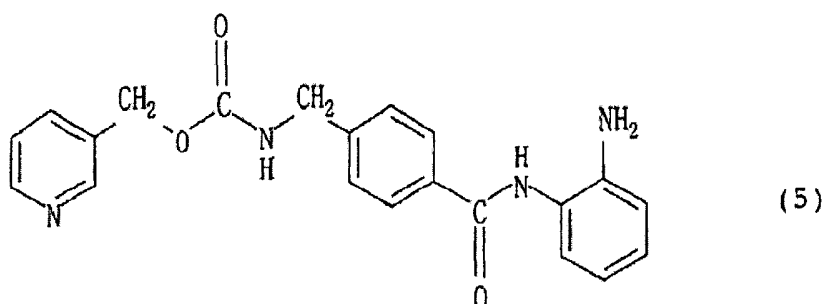
(b) 为另一种抗癌活性物质的至少一种选自下述的物质：顺铂、依托泊苷、喜树碱、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、卡铂、奥沙利铂、阿霉素和长春碱。

2. 根据权利要求1的药物组合物或组合，其中所述苯甲酰胺衍生物选

自式(5)至(8)化合物或其可药用盐:



3. 根据权利要求1或2的药物组合物或组合, 其中所述苯甲酰胺衍生物以式(5)或其可药用盐表示:



4. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为顺铂。

5. 根据权利要求4的药物组合物或组合，用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、结肠癌或胰腺癌。

6. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为依托泊苷。

7. 根据权利要求6的药物组合物或组合，用于治疗卵巢癌。

8. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为喜树碱。

9. 根据权利要求8的药物组合物或组合，用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、结肠癌或胰腺癌。

10. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为5-氟尿嘧啶。

11. 根据权利要求10的药物组合物或组合，用于治疗乳腺癌或结肠癌。

12. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为吉西他滨。

13. 根据权利要求12的药物组合物或组合，用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、结肠癌或胰腺癌。

14. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为紫杉醇。

15. 根据权利要求14的药物组合物或组合，用于治疗乳腺癌、卵巢癌或前列腺癌。

16. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合，其中选自为另

一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为多西他赛。

17. 根据权利要求16的药物组合物或组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌。

18. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合, 其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为卡铂。

19. 根据权利要求18的药物组合物或组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌或胰腺癌。

20. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合, 其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为奥沙利铂。

21. 根据权利要求20的药物组合物或组合, 用于治疗结肠癌或卵巢癌。

22. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合, 其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为阿霉素。

23. 根据权利要求22的药物组合物或组合, 用于治疗卵巢癌。

24. 根据权利要求1至3中任一项的药物组合物或组合, 其中选自为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)的物质为长春碱。

25. 根据权利要求24的药物组合物或组合, 用于治疗非小细胞肺癌。

26. 根据权利要求1至25中任一项的药物组合, 其中为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)和为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)依次给患者施用。

27. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为紫杉醇。

28. 根据权利要求27的药物组合, 其施用次序是紫杉醇, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

29. 根据权利要求28的药物组合, 用于治疗卵巢癌或乳腺癌。

30. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为顺铂。

31. 根据权利要求30的药物组合, 其施用次序是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a), 然后是顺铂。

32. 根据权利要求31的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、

结肠癌或胰腺癌。

33. 根据权利要求30的药物组合, 其施用次序是顺铂, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

34. 根据权利要求33的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、
5 结肠癌或胰腺癌。

35. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为喜树碱。

36. 根据权利要求35的药物组合, 其施用次序是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a), 然后是喜树碱。

10 37. 根据权利要求36的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌。

38. 根据权利要求35的药物组合, 其施用次序是喜树碱, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

39. 根据权利要求38的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、
结肠癌或胰腺癌。

15 40. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为吉西他滨。

41. 根据权利要求40的药物组合, 其施用次序是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a), 然后是吉西他滨。

42. 根据权利要求41的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌。

20 43. 根据权利要求40的药物组合, 其施用次序是吉西他滨, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

44. 根据权利要求43的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、
胰腺癌或结肠癌。

25 45. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为5-氟尿嘧啶。

46. 根据权利要求45的药物组合, 其施用次序是5-氟尿嘧啶, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

47. 根据权利要求46的药物组合, 用于治疗结肠癌。

48. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述

成分(b)为多西他赛。

49. 根据权利要求48的药物组合, 其施用次序是多西他赛, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

50. 根据权利要求49的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、
5 胰腺癌或前列腺癌。

51. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为卡铂。

52. 根据权利要求51的药物组合, 其施用次序是卡铂, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

10 53. 根据权利要求52的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌或胰腺癌。

54. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为奥沙利铂。

15 55. 根据权利要求54的药物组合, 其施用次序是奥沙利铂, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

56. 根据权利要求55的药物组合, 用于治疗结肠癌或卵巢癌。

57. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为阿霉素。

20 58. 根据权利要求57的药物组合, 其施用次序是阿霉素, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

59. 根据权利要求58的药物组合, 用于治疗卵巢癌。

60. 根据权利要求26的药物组合, 其中为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)为长春碱。

25 61. 根据权利要求60的药物组合, 其施用次序是长春碱, 然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。

62. 根据权利要求61的药物组合, 用于治疗非小细胞肺癌。

63. 包含根据权利要求1至62中任一项的药物组合的癌症治疗药盒, 该药盒包含:

(i) 至少一种为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a),

-
- (ii) 至少一种为另一种抗癌活性物质的所述成分(b), 及
 - (iii) 根据癌症种类同时或依次施用的施用方案说明(对于依次施用, 给患者以周期性间隔施用)。

含有组蛋白脱乙酰酶抑制剂的药物组合物

5 技术领域

本发明涉及包含组蛋白脱乙酰酶抑制剂和另一种抗癌活性物质的用于治疗癌症的药物组合物或药物组合。

背景领域

10 目前，癌症是死亡的首要原因。到目前为止，已经进行了许多关于癌症的研究并且在这些研究上已经花费了巨大的金钱和时间。但是，尽管对治疗方法的研究跨越了不同的领域，例如手术、放射疗法和热疗法，但是癌症仍没有被征服。这些领域中，化学疗法是主要部分并且研究了许多抗癌药物。例如，已经使用顺铂、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、卡铂、奥沙利铂、阿霉素、长春碱等作为治疗癌症的化疗药物。

日本未审查的专利公开(Kokai) 10-152462号公开了一种苯甲酰胺衍生物。公开了以下事实：所述的苯甲酰胺衍生物具有分化诱导作用，作为药物对于治疗或减轻恶性肿瘤、自身免疫性疾病、皮肤病和寄生虫感染是有用的，作为抗癌药物是特别有效的，并且有效对抗造血癌(hematopoietic cancers)和实体癌。

专利文件1

日本未审查的专利公开(Kokai) 10-152462号

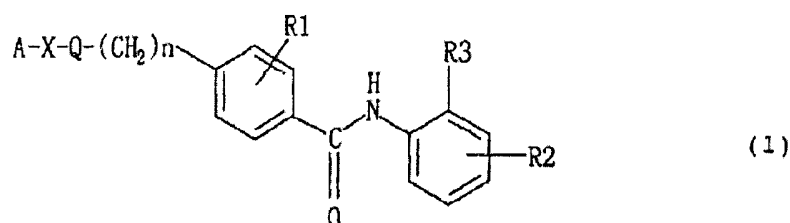
25 发明内容

但是，在单独药物的给药时由于抗癌药物对正常细胞的强的毒性，因此其具有局限性。除了一些癌症外，通过施用单一药物进行治疗不足以取得足够的效能。

本发明是用来减小在目前的化学疗法中提出问题的毒性并且取得高治

疗效果。

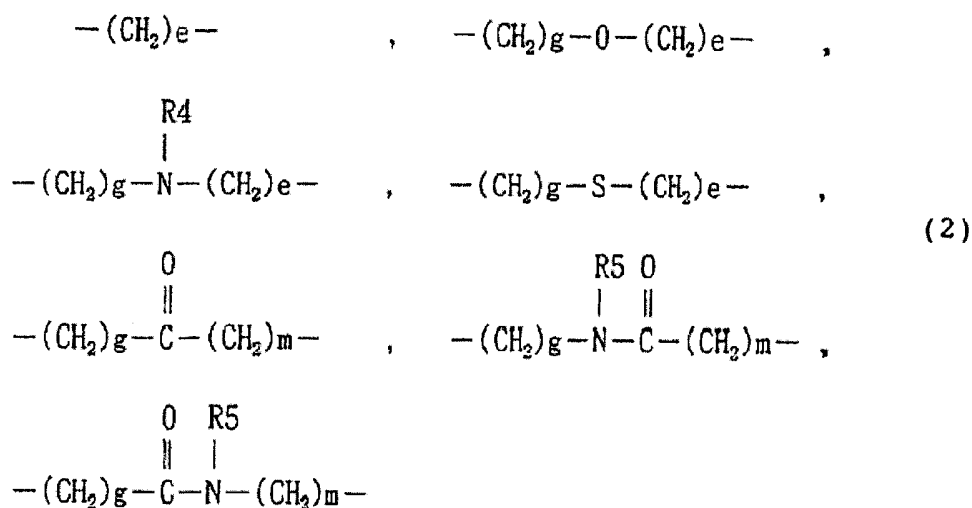
因此,本发明提供了包含如下成分作为活性成分的药物组合物或组合:
(a) 作为HDAC抑制物质的至少一种以式(1)表示的苯甲酰胺衍生物或其可药用盐:



5

其中A为任选取代的苯基基团或任选取代的杂环基团,其中苯基基团或杂环基团的取代基为选自如下基团的1至4个取代基:卤素原子、羟基基团、氨基基团、硝基基团、氰基基团、具有1至4个碳的烷基基团、具有1至4个碳的烷氧基基团、具有1至4个碳的氨基烷基基团、具有1至4个碳的烷基氨基基团、具有1至4个碳的酰基基团、具有1至4个碳的酰氨基基团、具有1至4个碳的烷硫基基团、具有1至4个碳的全氟烷基基团、具有1至4个碳的全氟烷氧基基团、羧基基团、具有1至4个碳的烷氧羰基基团、苯基基团和杂环基团;

X为键或具有选自那些在式(2)中说明的结构的部分:



15

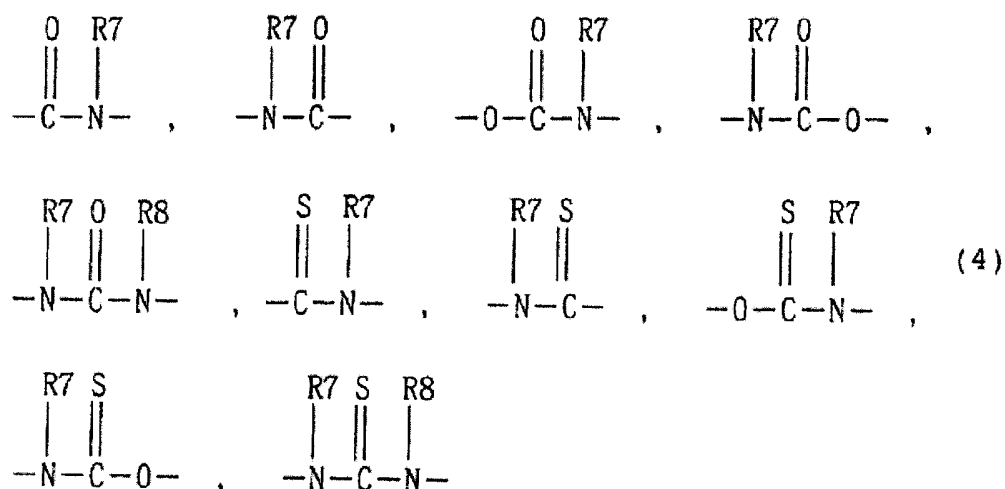
其中e为整数1至4; g和m独立地为整数0至4; R₄为氢原子或任选取代的具有1至4个碳的烷基基团,或者是以式(3)表示的酰基:



其中R6为任选取代的具有1至4个碳的烷基基团、具有1至4个碳的全氟烷基基团、苯基基团或杂环基团；R5为氢原子或任选取代的具有1至4个碳的烷基基团；

5 n为整数0至4，条件是当X为键时，n不为零；

Q为具有选自那些在式(4)中说明的结构的部分：



其中R7和R8独立地为氢原子或任选取代的具有1至4个碳的烷基基团；

10 R1和R2独立地为氢原子、卤素原子、羟基基团、氨基基团、具有1至4个碳的烷基基团、具有1至4个碳的烷氧基基团、具有1至4个碳的氨基烷基基团、具有1至4个碳的烷基氨基基团、具有1至4个碳的酰基基团、具有1至4个碳的酰氨基基团、具有1至4个碳的烷硫基基团、具有1至4个碳的全氟烷基基团、具有1至4个碳的全氟烷氧基基团、羧基基团或具有1至4个碳的烷氧羰基基团；

15 R3为羟基基团或氨基基团，及

(b) 为另一种抗癌活性物质的至少一种选自下述的物质：顺铂、依托泊苷、喜树碱、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、卡铂、奥沙利铂、阿霉素和长春碱。

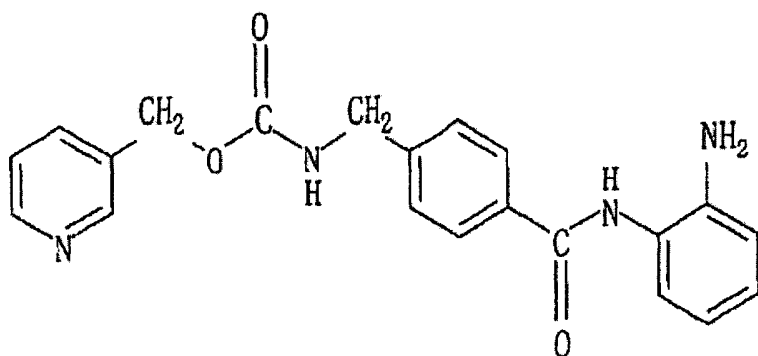
本发明还提供了包含药物组合的癌症治疗药盒，该药盒包含：

- (i) 至少一种为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a),
- (ii) 至少一种为另一种抗癌活性物质的所述成分(b), 及
- (iii) 根据癌症种类同时或依次施用的施用方案说明(对于依次施用, 给患者以周期性间隔施用)。

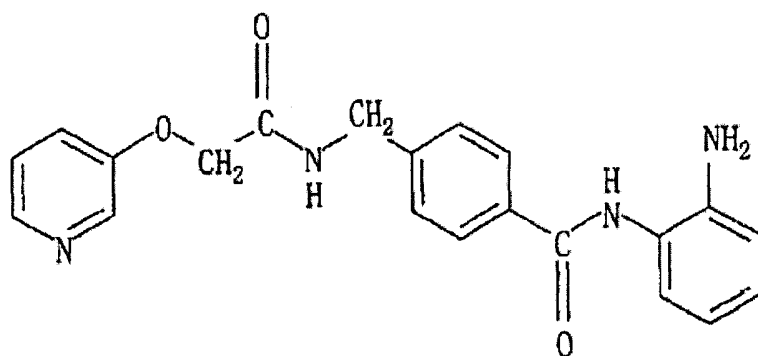
5 本发明中的“药物组合”表示为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的成分(a)和为另一种抗癌活性物质的成分(b)的组合, 其中成分(a)和成分(b)同时或在不同时间(或依次)施用。

10 本发明包括治疗癌症的方法, 该方法包括给患者同时或在不同时间(或依次)施用所述成分(a)和所述成分(b)。在这种情况下, 可根据癌症种类以及所述成分(a)和所述成分(b)的种类来适宜地选择所述成分(a)和所述成分(b)的施用次序。而且, 本发明还包括所述成分(a)和所述成分(b)在制备用于治疗癌症的本发明的药物组合物或药物组合中的用途以及所述成分(a)和所述成分(b)在制备本发明的药盒中的用途。

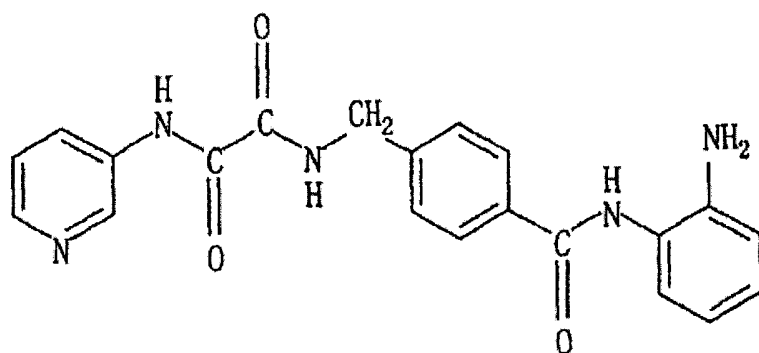
15 为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的苯甲酰胺衍生物或其可药用盐优选选自以下式(5)至(8)表示的那些:



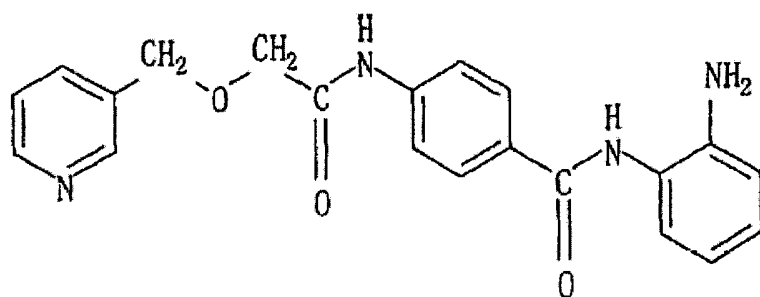
(5)



(6)

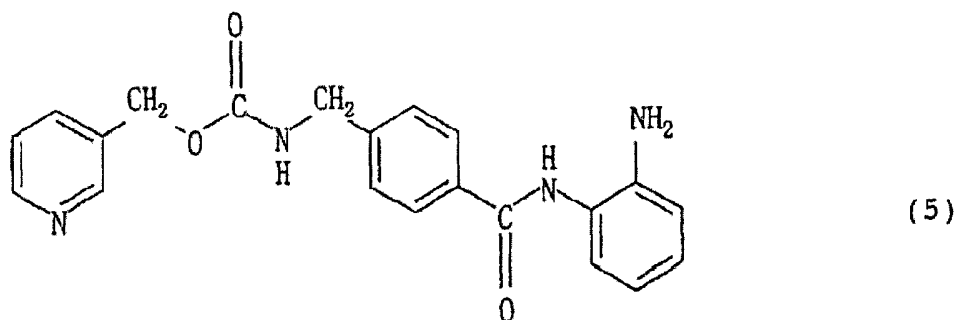


(7)



(8)

更优选苯甲酰胺衍生物以下式(5)或其可药用盐来表示:



在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所述成分
 5 (b)优选为顺铂, 更优选为用于治疗结肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌或胰腺
 癌的组合或组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所
 述成分(b)优选为依托泊苷, 更优选为用于治疗卵巢癌的组合或组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所
 述成分(b)优选为喜树碱, 更优选为用于治疗结肠癌、非小细胞肺癌、卵巢
 10 癌或胰腺癌的组合或组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所
 述成分(b)优选为5-氟尿嘧啶, 更优选为用于治疗乳腺癌或结肠癌的组合或
 组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所
 述成分(b)优选为吉西他滨, 更优选为用于治疗非小细胞肺癌、结肠癌或卵
 15 巢癌的组合或组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所
 述成分(b)优选为紫杉醇, 更优选为用于治疗乳腺癌、前列腺癌或卵巢癌
 的组合或组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所
 述成分(b)优选为多西他赛, 更优选为用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、胰
 20 腺癌或前列腺癌的组合或组合物。

而且, 在本发明的药物组合或组合物中, 为另一种抗癌活性物质的所

述成分(b)优选为卡铂，更优选为用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌或胰腺癌的组合或组合物。

而且，在本发明的药物组合或组合物中，为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为奥沙利铂，更优选为用于治疗结肠癌或卵巢癌的组合或组合物。

而且，在本发明的药物组合或组合物中，为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为阿霉素，更优选为用于治疗卵巢癌的组合或组合物。

而且，在本发明的药物组合或组合物中，为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为长春碱，更优选为用于治疗非小细胞肺癌的组合或组合物。

而且，优选本发明的药物组合是其中为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)和为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)依次给患者施用的组合。

药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为紫杉醇。对于其施用次序，优选施用紫杉醇，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗乳腺癌或卵巢癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为顺铂。对于其施用次序，优选施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)，然后施用顺铂。更优选治疗非小细胞肺癌的药物组合。或者，其施用次序优选为顺铂，然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗结肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌或胰腺癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为吉西他滨。对于其施用次序，优选施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)，然后施用吉西他滨。更优选为用于治疗非小细胞肺癌的药物组合。或者，其施用次序优选为吉西他滨，然后是为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗结肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌或胰腺癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为多西他赛。对于其施用次序，优选施用多西他赛，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌

或前列腺癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为卡铂。对于其施用次序，优选施用卡铂，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为奥沙利铂。对于其施用次序，优选施用奥沙利铂，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗结肠癌或卵巢癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为阿霉素。对于其施用次序，优选施用阿霉素，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗卵巢癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为长春碱。对于其施用次序，优选施用长春碱，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗非小细胞肺癌的药物组合。

而且，药物组合的为另一种抗癌活性物质的所述成分(b)优选为5-氟尿嘧啶。对于其施用次序，优选施用5-氟尿嘧啶，然后施用为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的所述成分(a)。更优选为用于治疗结肠癌的药物组合。

在本发明的药物组合物中，所述成分(a)和所述成分(b)可以使用本身就是这些活性成分的化合物来制成药物组合物，可以使用含有所述成分(a)作为活性成分的制剂和含有所述成分(b)作为活性成分的制剂来制成药物组合物，或者可以使用本身就是所述成分(a)或所述成分(b)的化合物和预先制备的其它制剂来制成药物组合物。并且，在本发明的药物组合中，通常单独制备的制剂，即含有所述成分(a)作为活性成分的制剂和含有所述成分(b)作为活性成分的制剂，同时或在不同时间(或连续)施用。

附图简述

图1为表明判定协同作用存在的原理图。

实施本发明的最佳方式

本发明涉及包含以式(1)表示的为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的苯甲酰胺衍生物和另一种抗癌活性物质的药物组合物或组合。

如本文所用的“1至4个碳”表示每一个取代基的碳数目；例如，对于二烷基取代，它表示2至8个碳。

5 在以式(1)表示的化合物中，杂环为含有1至4个氮、氧或硫原子的5或6元单环杂环或者稠合二环杂环。单环杂环包括吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、噁唑、噻唑、哌啶、哌嗪、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、吗啉、硫吗啉等。稠合二环杂环包括喹啉；异喹啉；二氮杂萘；稠合吡啶，例如呋喃并吡啶、噻吩并吡啶、吡咯并吡啶、噁唑并吡啶、咪唑并吡啶和噻唑并吡啶；苯并呋喃；苯并噻吩；苯并咪唑等。卤素可以是氟、氯、溴或碘。具有1至4个碳的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

具有1至4个碳的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、烯丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

15 具有1至4个碳的氨基烷基包括氨甲基、1-氨乙基、2-氨丙基等。具有1至4个碳的烷基氨基包括N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、N,N-二异丙基氨基等。具有1至4个碳的酰基包括乙酰基、丙酰基、丁酰基等。具有1至4个碳的酰氨基包括乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基等。具有1至4个碳的烷硫基包括甲硫基、乙硫基、丙硫基等。20 具有1至4个碳的全氟烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。具有1至4个碳的全氟烷氧基包括三氟甲氧基、五氟乙氧基等。具有1至4个碳的烷氧羰基包括甲氧羰基和乙氧羰基。具有1至4个碳的任选取代的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基以及具有1至4个选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、苯基和杂环的取代基的这些基团。

25 本发明的作为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的成分(a)的可药用盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸形成的盐；以及与有机酸如乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、枸橼酸、苯甲酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸和甲磺酸形成的盐。

本发明的为组蛋白脱乙酰酶抑制物质的成分(a)可以按照日本未审查

的专利公开(Kokai) 10-152462号的方法来制备。并且, 为另一种抗癌活性物质的成分(b)可市售得到或可以通过已知方法来制备。

本发明的药物组合物或组合对于治疗癌症是有用的。组合物本身可以以一般的药物制剂的形式使用。并且组合的成分(a)和(b)可以以一般的药物
5 制剂的形式使用。

包含活性成分(a)和(b)的药物组合物可用通常使用的稀释剂或赋形剂例如填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂和润滑剂来制备。并且药物组合可用通常使用的稀释剂或赋形剂例如填充剂、增量剂、
10 粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂和润滑剂、由独立的活性成分来制备。药物制剂可以具有多种剂型, 例如片剂、丸剂、粉末、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂(例如, 溶液型、混悬型)和栓剂。

对于制备片剂, 可以使用多种本领域中众所周知的载体。这样的载体包括赋形剂, 例如乳糖、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸; 粘合剂, 例如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、
15 明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮; 崩解剂, 例如干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉、calcium carmelose、淀粉和乳糖; 崩解延迟剂, 例如蔗糖、可可脂和氢化油; 吸收促进剂, 例如季铵碱和月桂硫酸钠; 润湿剂, 例如甘油和淀粉; 吸附剂, 例如淀粉、乳糖、高岭土、膨胀土、胶体硅酸; 以及助流剂, 例如滑石粉、硬脂酸盐和聚乙二醇。必要时片剂可以是具有常规包衣的包衣片剂; 例如, 糖包衣片剂、明胶包衣片
20 剂、肠包衣片剂、薄膜包衣片剂、双层片剂和多层片剂。

在形成丸剂中, 可以使用多种本领域中众所周知的载体。这样的载体包括赋形剂, 例如结晶纤维素、乳糖、淀粉、氢化植物油、高岭土和滑石粉; 粘合剂, 例如阿拉伯胶粉、西黄蓍胶粉和明胶粉; 崩解剂, 例如calcium
25 carmelose和琼脂。

胶囊剂可如下制备: 将活性成分与多种上述载体照常法混合, 并将所得混合物填充至例如硬或软明胶胶囊等中。

对于制备注射剂, 溶液剂、乳剂和混悬剂为无菌的并且优选与血液等张。它可以使用本领域中常用的稀释剂来制备; 例如, 水、乙醇、聚乙二

醇、丙二醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧异硬脂醇(polyoxyisostearyl alcohol)和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。药物制剂可以含有制备等张溶液所必需的氯化钠、葡萄糖或甘油以及常用的增溶剂、缓冲剂和缓和剂。

栓剂可以使用多种众所周知的载体来形成；例如，半合成的甘油酯、可可脂、高级醇、高级醇酯和聚乙二醇。

而且，药物制剂可以含有着色剂、防腐剂、芳香剂、矫味剂、甜味剂和/或其它药物。

本发明的药物组合物中所包含的活性成分(b)和(a)的体积比不受限制，并且适宜地选自范围广泛的体积比。对于顺铂，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.001至10000比1、优选为0.01至1000比1。对于依托泊苷，与苯甲酰胺衍生物的摩尔比为0.001至10000比1、优选为0.01至1000比1。

对于喜树碱，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.00001至10比1、优选为0.0001至1比1。对于5-氟尿嘧啶，与苯甲酰胺衍生物的摩尔比为0.01至100000比1、优选为0.1至10000比1。对于吉西他滨，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.00001至100比1、优选为0.0001至10比1。对于紫杉醇，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.000001至0.01比1、优选为0.00001至0.001比1。

对于多西他赛，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.0000001至1比1、优选为0.000001至0.1比1。

对于卡铂，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.001至10000比1、优选为0.01至1000比1。

对于奥沙利铂，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.001至10000比1、优选为0.01至1000比1。

对于阿霉素，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.000001至1比1、优选为0.00001至0.1比1。

对于长春碱，与苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的摩尔比为0.000001至1比1、优选为0.00001至0.1比1。

药物组合物或组合的施用途径不受限制，并且可根据它们的剂型、患者的年龄、性别、疾病的严重性和其它病症来选择。例如，片剂、丸剂、

溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂和胶囊剂可以口服施用；注射剂可以静脉内单独施用或与普通输注液例如葡萄糖、氨基酸等组合施用，或者必要时，作为单独制剂经肌肉、皮下或腹腔内施用。栓剂可以直肠内施用。

5 本发明的药物组合物或组合的剂量可以根据它们的剂型、患者的年龄、性别和疾病的严重性以及其它病症来选择，并且组合物中活性成分的量通常酌情可以为约每天0.0001至1000mg/kg。优选单位剂型可以含有约0.001至1000mg的活性成分。

而且，对于药物组合，活性成分苯甲酰胺衍生物(所述成分(a))的量可以为约0.0001至1000mg/kg体重。对于顺铂，其量可以为约0.01至50 mg/kg 10 体重。对于依托泊苷，其量可以为约0.1至10mg/kg体重。对于喜树碱，其量可以为约0.1至10mg/kg体重。

对于5-氟尿嘧啶，其量可以为约0.1至200mg/kg体重。

对于吉西他滨，其量可以为约1至300mg/kg体重。对于紫杉醇，其量可以为约0.1至100mg/kg体重。

15 对于多西他赛，其量可以为约0.1至50mg/kg体重。

对于卡铂，其量可以为约0.2至100mg/kg体重。

对于奥沙利铂，其量可以为约0.1至50mg/kg体重。

对于阿霉素，其量可以为约0.1至50mg/kg体重。

对于长春碱，其量可以为约0.01至5mg/kg体重。

20 对于施用药物组合，当同时施用时，第一种活性成分和第二种活性成分没有任何时间间隔地施用。对于在不同时间(连续)施用，优选施用第一种活性成分，然后半天至60天后施用第二种活性成分。

实施例

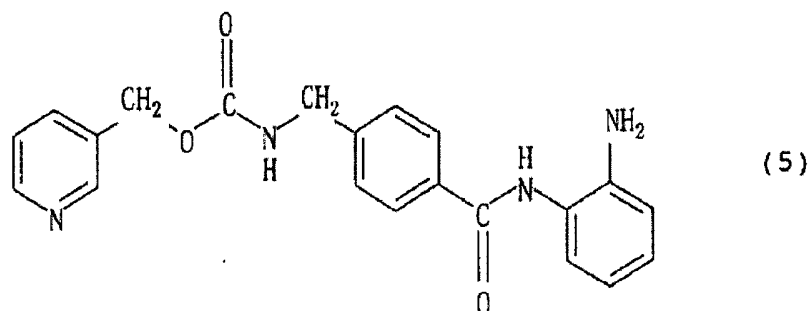
25 下面将用实施例更具体地解释本发明。

实施例 组蛋白脱乙酰酶抑制剂和已知的抗癌活性物质之间对癌细胞增殖的协同效应的证实

通过实施例证实了组合使用本发明的组蛋白脱乙酰酶抑制剂和多种已知类型的抗癌活性物质对多种类型的癌细胞系的协同效应。

受试物质

作为本发明的组蛋白脱乙酰酶抑制剂，使用以下式(5)表示的N-(2-氨基苯基) 4-[N-(吡啶-3-基甲氧羰基)氨基甲基]苯甲酰胺(MS-275)。



- 5 并且，作为与以上MS-275化合物联合使用的已知的抗癌活性物质，使用紫杉醇(PTX)、喜树碱(CPT)、依托泊苷(VP-16)、顺铂(CDDP)、吉西他滨(GEM)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、多西他赛(DTX)、卡铂(CBDCA)、奥沙利铂(OMP)、阿霉素(DOX)或长春碱(VBL)。

受试癌细胞

- 10 作为受试癌细胞，使用以下细胞系：
 结肠癌细胞系：HT-29和/或HCT116；
 非小细胞肺癌细胞系：NCI-H522、A549、Calu-1、Calu-3、NCI-H23和/或NCI-H460；
 卵巢癌细胞系：SK-OV-3和/或OVCAR-3；
 15 胰腺癌细胞系：PANC-1和/或Capan-1；
 乳腺癌细胞系：PC-3和/或LNcap。

组合使用的方法

- 实验中，为了评价组蛋白脱乙酰酶抑制剂MS-275和另一种已知的抗癌活性物质的组合效应，测定了(i) MS-275单独的效应，(ii) 另一种已知的抗癌活性物质的效应，以及(iii) MS-275和另一种已知的抗癌活性物质组合使用的效应。为了测定(iii)的效应，使用以下两种方法。
- 20

同时组合使用：

在这种方法中，将受试癌细胞在含有MS-275和另一种已知的抗癌活性物质混合物的培养基中孵育72至120小时，然后测定存活的癌细胞。

连续组合使用:

在这种方法中, 将受试癌细胞在含有受试物质之一的培养基中孵育24小时, 在此时间点将含有所述受试物质的培养基吸出。然后将细胞在含有另一种受试物质的培养基中孵育24小时, 在此时间点将含有所述受试物质的培养基吸出, 然后将细胞在不含受试物质的培养基中另外孵育72小时, 然后测定存活的癌细胞。在连续组合使用中, 使MS-275在初始的24小时内起作用, 使其它已知的抗癌活性物质在随后的24小时内起作用。并且按照起作用的相反次序进行此实验。而且, 在对于组合使用的单独施用对照中, 使受试物质仅在初始的24小时或随后的24小时内起作用。在另一个24小时时期和最终的72小时中, 将细胞在没有受试物质存在下孵育, 然后测定存活的癌细胞。

测定存活癌细胞的方法

当通过受试物质对癌细胞的以上处理(孵育)结束后, 通过以下两种方法之一测定存活的细胞。

中性红分析:

在这种测定方法中, 利用以下性质: 只有存活的细胞能够将水溶性染料中性红带入细胞内。通过受试物质对癌细胞的以上处理在孔中进行。处理(孵育)结束后, 向孔中加入中性红溶液(PBS中, 1mg/ml)。于37℃孵育1小时, 使中性红被带入细胞内。将溶液吸出, 向孔中加入100%乙醇和0.1M NaH_2PO_4 。从细胞中提取被带入细胞内的中性红, 然后通过微板读数器于540nm测定提取的中性红。

MTS分析:

该方法通过利用如下事实来研究细胞的存活度: MTS (3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧甲氧基苯酚)-2-(4-磺酰基)-2H-四氮唑)通过存活细胞中存在的线粒体脱氢酶被代谢为甲臞。在这种方法中, 按照试剂所附的说明使用Promega的Cell Titer 96 (商标)水性单溶液细胞增殖分析(aqueous one solution cell proliferation assay)来进行实验。

受试物质的组合比率及协同作用的判定

如下测定受试物质的组合比率: 在图1的曲线图中, 横坐标表示受试物

质的log (Log M)浓度,纵坐标表示受试物质浓度为0时存活的受试癌细胞的相对存活率。对于单独的受试物质,作出受试物质的浓度与受试癌细胞的相对存活率的曲线图。计算相对存活率为50%时的受试物质浓度,即 IC_{50} 。

关于受试物质A和B(对于它们,希望了解协同作用的存在)的 IC_{50} ,当受试物质A的 IC_{50} 为 $1\mu M$ 和 $0.01\mu M$ 而受试物质B的 IC_{50} 为 $0.01\mu M$ 时,因为受试物质B的抗癌效应是受试物质A的100倍,所以受试物质A和受试物质B的组合比率被定为100:1。该比率在受试物质的多种总浓度中保持恒定。但是,受试物质的 IC_{50} 因受试癌细胞而不同,因此对于每一种受试物质及对于每一种类型的受试癌细胞需要测定组合比率。

图1中,受试物质A的“浓度-存活率曲线”以实线表示,受试物质B的“浓度-存活率曲线”以虚线表示。而且,倘若受试物质A和受试物质B以恒比(例如100:1)及以多种总浓度使用,并且倘若受试物质的组合效应是“累加的”,则对于组合使用可通过计算画出“浓度-存活率曲线”。例如,图1中,这可以以一系列的黑点来表示。

另一方面,当受试物质A和受试物质B以恒比(例如100:1)但以多种总浓度使用时,可由实测值通过计算画出实际的“浓度-存活率曲线”。当曲线存在于在“累加”假定下通过计算画出的“浓度-存活率曲线”的左侧时,如在图1中例如通过一系列黑色正方形所表明的,则受试物质A和受试物质B的组合效应被判定为“协同的”。同时,当实际的“浓度-存活率曲线”被画在“累加”假定下通过计算画出的“浓度-存活率曲线”的右侧时,如在图1中例如通过一系列黑色三角所表明的,则受试物质A和受试物质B的组合效应被判定为“拮抗的”。

实际上,组合指数(CI)可通过Chou TC等人在*Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55 (1984) (剂量-效应关系的定量分析:多种药物或酶抑制剂的组合效应)中所述的方法由测定结果来计算。在这种情况下,当受试物质A和受试物质B的组合效应为累加时, $CI=1$ 。当CI小于1时,效应为协同。当CI大于1时,效应为拮抗。而且,可进行以下判定:值越小于1,则“协同作用”越大。值越大于1,则“拮抗作用”越大。

而且,CI值的范围与协同作用和拮抗作用程度之间的关系可表示如

下:

表1

CI 值范围	符号	说明
<0.1	+++++	非常强的协同作用
0.1 至 0.3	++++	强协同作用
0.3 至 0.7	+++	协同作用
0.7 至 0.85	++	中等协同作用
0.85 至 0.9	+	轻微协同作用
0.9 至 1.1	±	累加作用
1.1<	-	拮抗作用

5 结果

以下为同时组合使用时关于每一种受试癌细胞系的MS-275和其它抗癌活性物质之间的比率:

表2

同时组合使用时MS-275和其它抗癌活性物质(X)的比率

癌细胞系		时间 (小时)	比率 (MS-275:X)					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
结肠癌	HT-29	72		30:1		1:5	5:1	1:10
	HCT116	72		50:1	1:1	1:10	100:1	1:10
非小细胞肺癌	NCI-H522	72	200:1				500:1	
		120	400:1				2000:1	
	A549	72	100:1			1:10	40:1	
卵巢癌	SK-OV-3	72	1000:1	100:1	1:1	1:2		
		120	1000:1	100:1	1:1	1:2		
	OVCAR-3	120	1000:1	100:1	4:1	1:1	200:1	
胰腺癌	PANC-1	72	2000:1	200:1		1:1	200:1	1:1
		120	2000:1	400:1		1:1	200:1	1:1
乳腺癌	MCF-7	72	400:1					1:10
		120	400:1					1:10
前列腺癌	PC-3	72	100:1		1:40			
		120	10:1		1:50			

10

以下为同时组合使用时的结果:

表3

同时组合使用时组合使用MS-275和其它抗癌活性物质的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	其它抗癌活性物质					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
结肠癌	HT-29	72		-		-	-	-
		72						+++
	HCT116	72		-	-	-	-	-
非小细胞肺癌	NCI-H522	72	-				±	
		120	-				-	
		72				±		
	A549	72	-			-	-	
		72				+++		
	Calu-1	72				+++		
	Calu-3	72				+++		
	A-427	72				-		
	NCI-H23	72				+++		
	NCI-H358	72				±		
	NCI-H460	72				+++		
卵巢癌	SK-OV-3	72	-	-	+++	++		
		120	-	-	±	-		
	OVCAR-3	120	-	-	-	-	-	
胰腺癌	PANC-1	72	-	+++		++	+++	-
		120	-	-		++	-	-
乳腺癌	MCF-7	72						+++
		120	-					++
前列腺癌	PC-3	72	-		-			
		120	++		-			

5

如上文所解释的,在具体的癌细胞中检测到MS-275和另一种已知的抗癌药物PTX、CPT、VP-16、GEM或5-FU的组合效应。而且,在范围广泛的癌细胞中检测到MS-275和CDDP的组合效应。

而且,连续组合使用时的结果显示在表4 (组合使用MS-275和PTX)、表5 (组合使用MS-275和GEM)、表6 (组合使用MS-275和CDDP)、表7 (组合使用MS-275和CPT)、表8 (组合使用MS-275和DTX)、表9 (组合使用MS-275和CBDCA)、表10 (组合使用MS-275和OXP)、表11 (组合使用MS-275和DOX)、表12 (组合使用MS-275和VBL)和表13 (组合使用MS-275和5-FU)中。注意在这些表中,“比率275:X”表示MS-275和另一种抗癌活性物质(X)的比率,而“275 - > X - > f”表示在初始的24小时处理时期内

15

由MS-275处理，在随后的24小时处理时期内由另一种抗癌活性物质处理，然后在不含受试物质的培养基中孵育72小时。而且，“X- > 275 - > f”表示在初始的24小时处理时期内由另一种抗癌活性物质处理，在随后的24小时处理时期内由MS-275处理，然后在不含受试物质的培养基中孵育72小时。而且，表明协同效应的数值表明了CI值。

表4

连续组合使用MS-275和PTX时的协同效应

癌细胞系		时间（小时）	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
卵巢癌	SK-OV-3	24+24+72	1000:1	1.1< -	0.76 ++
乳腺癌	T-47D	24+24+72	1000:1		0.71 ++

10

表5

连续组合使用MS-275和GEM时的协同效应

癌细胞系		时间（小时）	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
结肠癌	HT-29	24+24+72	200:1	1.1< -	0.48 +++
非小细胞肺癌	NCI-H522	24+24+72	200:1	0.75 ++	1.1< -
	NCI-H522	24+24+72	3000:1		0.77 ++
	A549	24+24+72	100:1	1.1< -	0.69 +++
卵巢癌	OVCAR-3	24+24+72	400:1	1.1 -	0.54 +++
	SK-OV3	24+24+72	5000:1		0.56 +++
胰腺癌	PANC-1	24+24+72	50000:1		0.59 +++

表6

连续组合使用MS-275和CDDP时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
结肠癌	HCT116	24+24+72	1:8	0.63 +++	0.95 ±
	HT-29	24+24+72	4:1		0.89 +
非小细胞肺癌	NCI-H522	24+24+72	1:1	0.55 +++	0.69 +++
	A549	24+24+72	1:4	0.66 +++	0.42 +++
卵巢癌	SK-OV3	24+24+72	1:1	0.43 +++	0.57 +++
	OVCAR-3	24+24+72	1:1	0.77 ++	0.61 +++
胰腺癌	PANC-1	24+24+72	8:1	0.96 ±	0.45 +++
	Capan-1	24+24+72	1:1	0.53 +++	0.63 +++

5

表7

连续组合使用MS-275和CPT时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
结肠癌	HCT116	24+24+72	100:1	0.91 ±	0.85 ++
非小细胞肺癌	NCI-H522	24+24+72	100:1	0.31 +++	0.92 ±
	A549	24+24+72	25:1	1.1< -	0.79 ++
卵巢癌	OVCAR-3	24+24+72	200:1	1.05 ±	0.26 ++++
	SK-OV3	24+24+72	2000:1		0.72 ++
胰腺癌	Capan-1	24+24+72	200:1	1.1< -	0.49 +++

表8

连续组合使用MS-275和DTX (多西他赛)时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
非小细胞肺癌	A549	24+24+72	10000:1		0.87 +
卵巢癌	SK-OV3	24+24+72	20000:1		0.87 +
胰腺癌	Capan-1	24+24+72	3000:1		0.87 +
前列腺癌	PC-3	24+24+72	300:1		0.89 +

5

表9

连续组合使用MS-275化合物和CBDCA (卡铂)时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
非小细胞肺癌	A549	24+24+72	1:10		0.31 +++
	NCI-H522	24+24+72	1:2		0.86 +
卵巢癌	SK-OV3	24+24+72	3:2		0.59 +++
胰腺癌	Capan-1	24+24+72	1:1		0.47 +++
	PANC-1	24+24+72	1:1		0.30 ++++

表10

连续组合使用MS-275和OXP (奥沙利铂)时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
结肠癌	HT-29	24+24+72	5:1		0.77 ++
卵巢癌	SK-OV3	24+24+72	2:1		0.83 ++

10

表11

连续组合使用MS-275和DOX (阿霉素)时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
卵巢癌	SK-OV3	24+24+72	300:1		0.86 +

5

表12

连续组合使用MS-275和VBL (长春碱)时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
非小细胞肺癌	A549	24+24+72	300:1		0.89 +

表13

连续组合使用MS-275和5-FU (5-氟尿嘧啶)时的协同效应

癌细胞系		时间 (小时)	比率 275:X	连续组合使用的次序	
				275->X->f	X->275->f
结肠癌	HT-29	24+24+72	2:3		0.79 ++

10

在每一种受试抗癌活性物质的每一种情况下,检测到因与MS-275组合使用产生的协同效应。

15 工业适用性

如上文所解释的,以MS-275为代表的组蛋白脱乙酰酶抑制剂和其它多种类型的已知抗癌活性物质之间的协同效应在体外试验中被认可,因此提示在治疗人癌症患者中也可获得协同效应。

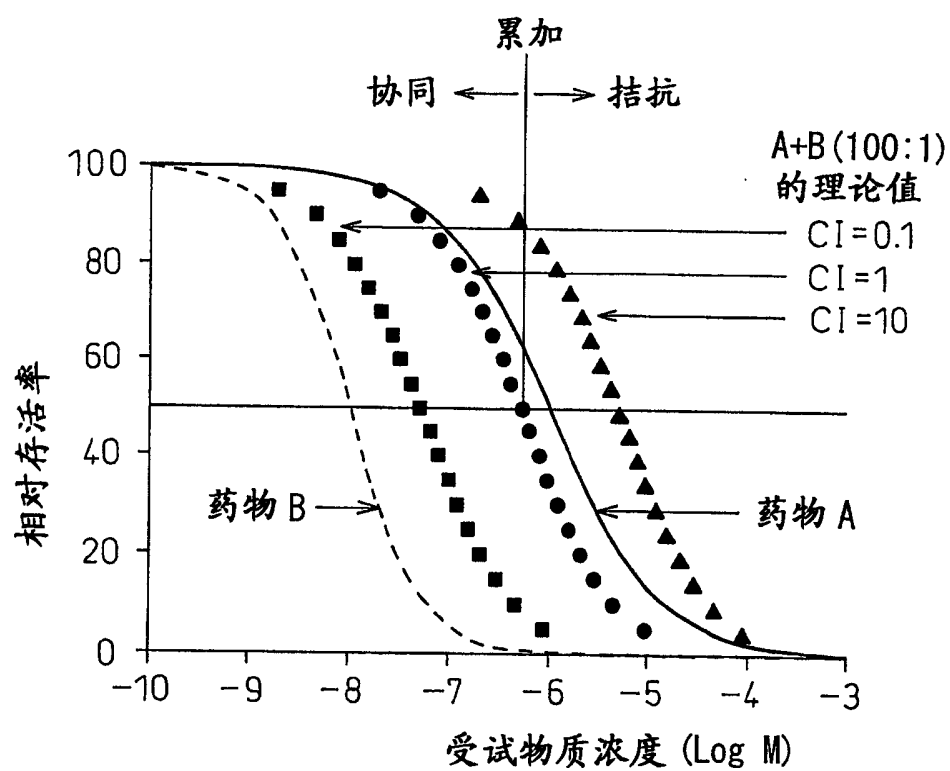


图 1