



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103446138 A

(43) 申请公布日 2013.12.18

(21) 申请号 201310384821.5

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2006.11.20

A61P 35/04(2006.01)

(30) 优先权数据

06120660.3 2006.09.14 EP

0523658.3 2005.11.21 GB

0601082.1 2006.01.19 GB

0602747.8 2006.02.10 GB

0607942.0 2006.04.21 GB

0609272.0 2006.05.10 GB

0609912.1 2006.05.18 GB

(62) 分案原申请数据

200680051365.0 2006.11.20

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 P·W·马克斯 D·勒布沃尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.

A61K 31/436(2006.01)

权利要求书1页 说明书24页

(54) 发明名称

利用 mTOR 抑制剂治疗神经内分泌肿瘤

(57) 摘要

本发明涉及利用 mTOR 抑制剂治疗神经内分泌肿瘤,具体地讲,本发明公开了一种通过给予 mTOR 抑制剂并任选地联合给予另一种药物来治疗内分泌肿瘤的方法。

1. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于治疗晚期胰腺神经内分泌肿瘤的药物中的应用。

2. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于治疗胰岛细胞瘤、APUDomas、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、无功能的胰腺 NET、伴有高钙血症的胰腺 NET、胃泌素瘤、舒血管肠肽瘤、生长激素抑制素瘤、生长激素释放因子瘤的药物中的应用。

3. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于治疗晚期胰岛细胞瘤的药物中的应用。

4. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于抑制胰腺内分泌肿瘤生长的药物中的应用。

5. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于诱导胰腺内分泌肿瘤消退的药物中的应用。

6. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于治疗胰腺内分泌肿瘤侵略性或与该类肿瘤生长有关的症状的药物中的应用。

7. 40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素在制备用于预防胰腺内分泌肿瘤的转移性扩散或用于预防或抑制微小转移生长的药物中的应用。

利用 mTOR 抑制剂治疗神经内分泌肿瘤

[0001] 本申请为 2006 年 11 月 20 日提交的申请号为 PCT/EP2006/068656、发明名称为“利用 mTOR 抑制剂治疗神经内分泌肿瘤”的国际申请的分案申请,该国际申请于 2008 年 7 月 18 日进入中国国家阶段,申请号为 200680051365.0。

技术领域

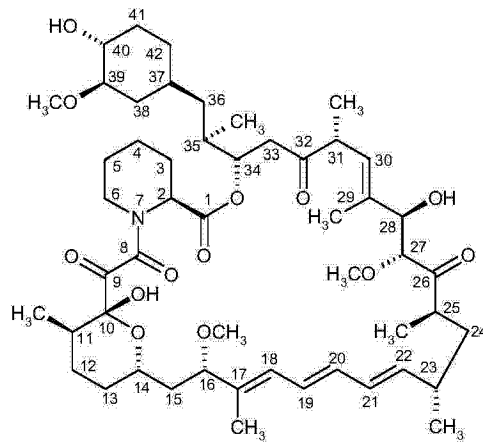
[0002] 本发明涉及有机化合物,特别是涉及 mTOR 抑制剂在神经内分泌肿瘤治疗中的用途。

背景技术

[0003] 本文中所述的 mTOR 抑制剂是靶向于细胞内 mTOR (“雷帕霉素的哺乳动物靶点”)的化合物。mTOR 是磷脂酰肌醇 3- 激酶 (P13- 激酶) 相关激酶族的成员。化合物雷帕霉素和其它 mTOR 抑制剂通过与其细胞内受体 FKBP12 (FK506- 结合蛋白 12) 形成复合物而抑制 mTOR 活性。mTOR 通过调节一些不同翻译蛋白的磷酸化状态而调节特定 mRNA 的翻译,所述翻译蛋白主要是 4E-PB1、P70S6K (p70S6 激酶 1) 和 eEF2。

[0004] 雷帕霉素是由吸水链霉菌产生的下式的已知的大环内酯抗生素

[0005]



[0006] 其它 mTOR 抑制剂包括雷帕霉素衍生物,例如包括在第 40 和 / 或 16 和 / 或 32 位被取代的雷帕霉素。

[0007] 其它 mTOR 抑制剂的实例包括 40-O- 烷基 - 雷帕霉素衍生物,例如 40-O- 羟基烷基 - 雷帕霉素衍生物,例如 40-O-(2- 羟基) - 乙基 - 雷帕霉素 (依维莫司),

[0008] 在 40 位上被杂环基取代的雷帕霉素衍生物,例如 40- 表 -(四唑基) - 雷帕霉素 (也被称为 ABT578),

[0009] 32- 脱氧 - 雷帕霉素衍生物和 32- 羟基 - 雷帕霉素衍生物,如 32- 脱氧 - 雷帕霉素,

[0010] 16-O- 取代的雷帕霉素衍生物如 16- 戊 -2- 炔氧基 -32- 脱氧 - 雷帕霉素、16- 戊 -2- 炔氧基 -32(S 或 R)- 二氢 - 雷帕霉素或 16- 戊 -2- 炔氧基 -32(S 或 R)- 二氢 -40-O-(2- 羟基乙基) - 雷帕霉素,

[0011] 在 40 位氧上被酰化的雷帕霉素衍生物,例如 40-[3-羟基-2-(羟基-甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕霉素(也被称为 CCI779 或特罗莫司 (temsirolimus)),

[0012] 如 W09802441 或 W00114387 中公开的雷帕霉素衍生物(有时也被称为雷帕霉素类似物 (rapalogs)),例如包括 AP23573,如 40-0-二甲基氧磷基-雷帕霉素,

[0013] 以百利莫司 (biolimus) (百利莫司 A9) 的名称公开的化合物,包括 40-0-(2-乙氧基)乙基-雷帕霉素,和以 Tafa-93、AP23464、AP23675 或 AP23841 的名称公开的化合物;或

[0014] mTOR 抑制剂,例如在 W02004101583、W09205179、W09402136、W09402385 和 W09613273 中公开的化合物。

[0015] 优选的 mTOR 抑制剂包括

[0016] 雷帕霉素,和 / 或

[0017] 40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素,和 / 或

[0018] 32-脱氧-雷帕霉素,和 / 或

[0019] 16-戊-2-炔氧基-32-脱氧-雷帕霉素,和 / 或

[0020] 16-戊-2-炔氧基-32(S 或 R)-二氢-雷帕霉素,和 / 或

[0021] 16-戊-2-炔氧基-32(S 或 R)-二氢-40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素,和 / 或

[0022] 40-[3-羟基-2-(羟基-甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕霉素(也被称为 CCI779)和 / 或

[0023] 40-表-(四唑基)-雷帕霉素(也被称为 ABT578),和 / 或

[0024] 所谓的雷帕霉素类似物,例如在 W09802441、W00114387 和 W00364383 中公开的化合物、AP23573、AP23464、AP23675 或 AP23841,例如 AP23573,和 / 或

[0025] 以 Tafa-93 的名称公开的化合物,和 / 或

[0026] 以百利莫司的名称公开的化合物。

[0027] mTOR 抑制剂更优选地选自

[0028] 雷帕霉素,和 / 或

[0029] 40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素,和 / 或

[0030] 32-脱氧-雷帕霉素,和 / 或

[0031] 16-戊-2-炔氧基-32-脱氧-雷帕霉素,和 / 或

[0032] 16-戊-2-炔氧基-32(S 或 R)-二氢-雷帕霉素,和 / 或

[0033] 16-戊-2-炔氧基-32(S 或 R)-二氢-40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素,和 / 或

[0034] 40-[3-羟基-2-(羟基-甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕霉素(也被称为 CCI779)和 / 或

[0035] 40-表-(四唑基)-雷帕霉素(也被称为 ABT578),和 / 或

[0036] AP23573,

[0037] 如 40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素。

[0038] 根据所观察到的活性,发现 mTOR 抑制剂例如可用作免疫抑制剂,例如可用于治疗急性同种异体移植物排斥并且还使其可用于癌症化疗,特别是用于治疗实体瘤,尤其是晚期实体瘤的有效的抗增殖活性。

[0039] 在内分泌系统中发现了内分泌、例如神经内分泌肿瘤 (NET)。

[0040] 类癌瘤是一类特殊的肿瘤,通常将其归类为内分泌肿瘤。

[0041] 类癌瘤属于由神经内分泌细胞系统衍生的神经内分泌肿瘤族。在肠道中,这些肿瘤发生在粘膜深处、生长缓慢并且向下面的粘膜下层和粘膜表面延伸。其使得形成了小的向肠腔中凸起的硬结。

[0042] 从前被归类为胺前体摄取脱羧(化)细胞瘤(APUDomas)(胺前体吸收和脱羧系统的肿瘤)的胰腺的神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)占有所有神经内分泌肿瘤的不到一半并且仅占有所有胰腺肿瘤的1-2%。胰腺NET可起源于胰腺(胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、无功能的胰腺NET、造成高钙血症的胰腺NET)或者同时起源于胰腺和胰腺外部位(胃泌素瘤、舒血管肠肽瘤、生长激素抑制素瘤、生长激素释放因子瘤)。胰腺NET分泌的激素依赖于起源细胞并且在生理学上参与自分泌、旁分泌、内分泌物和神经递质通信网络。虽然并没有在胰腺NET的所有情况中均观察到激素分泌,但是表面上“无功能的”(即,不分泌的)胰腺NET倾向于更具侵略性并且存在一些肿瘤块(tumor bulk)的症状(参见例如Barakat等人,与内分泌物有关的癌症(Endocrin-related cancer)2004;11:1-18和Tomassetti等人,Ann Oncol 2001;12(增刊2):S95-S99)。

[0043] 所有的胰腺NET(胰岛素瘤的90%除外)具有长期转移可能。在诊断时,大多数明显为恶性,并且60%或60%以上存在肝转移。大多数胰腺NET最常见的死因是肝衰竭(Warner RRP, Gastroenterology 2005;128:1668-1684 2005)。

[0044] 在最近的综述中,已经报道了83名患有胰腺NET的连续患者的5年存活率为55.3%,其表明对于患有胰腺NET患者的继续治疗的未能满足的医学需要,所述患者的疾病在进行了一个或多个化疗疗程后继续发展。

[0045] 曾经根据其胚胎发育起源点将类癌瘤分类为来自前肠(例如,支气管、肺或胃类癌瘤)、中肠(例如,小肠或阑尾类癌瘤)或后肠(例如,直肠类癌瘤),参见例如Kulke M., 癌症治疗综述(Cancer Treatment Reviews)2003;29:363-370。

[0046] 原发的前肠肿瘤局限于胸腺、肺、胃和十二指肠。

[0047] 中肠类癌瘤位于末梢回肠、盲肠和近端结肠。这组中一类令人感兴趣的亚组是阑尾类癌瘤,其常常是良性的并且很少引起转移性疾病。中肠类癌瘤支配恶性类癌瘤,特别是当存在类癌瘤综合征时尤其如此。

[0048] 后肠肿瘤主要位于末端结肠和直肠。

[0049] 数据表明在过去二十年中,肺和胃类癌瘤的发生率增加。

[0050] 根据组织病理学标准,可以将类癌瘤分成典型(TC)和非典型(AC)类癌瘤。类癌瘤可以被归在神经内分泌肿瘤范围内,其范围从低度恶性TC至中等AC至高度大细胞神经内分泌癌和小细胞肺癌。

[0051] 类癌瘤肺肿瘤例如包括神经内分泌癌、库尔契茨基氏细胞(Kulchitsky)癌(KCC)、支气管类癌瘤、支气管腺瘤、典型类癌瘤、非典型类癌瘤、类癌瘤综合征、小细胞癌、库尔契茨基氏细胞、嗜银细胞、肺类癌瘤、神经内分泌肺肿瘤、(原发性)肺肿瘤、支气管肺类癌瘤、肺肿瘤、肺癌(lung cancers)、肺癌(pulmonary cancers)、支气管内团块。

[0052] 支气管类癌瘤可源自支气管粘膜的神经分泌细胞并且之前被归类为支气管腺瘤。因为其可能造成局部侵入、有局部复发倾向和偶尔转移至胸腔外部位,所以支气管类癌瘤现在被归类为低度恶性肿瘤。

[0053] 支气管类癌属于神经内分泌肿瘤组,其覆盖了一系列肿瘤,其范围从支气管类癌到小细胞癌,或者可能是大细胞神经内分泌肿瘤。其表现出一系列临床和生物学行为,包括可能合成和分泌肽激素和神经胺类,特别是促肾上腺皮质激素 (ACTH)、血清素、生长抑素和缓激肽。

[0054] 支气管类癌可源自支气管粘膜中的库尔契茨基氏细胞 (嗜银细胞)。认为这些细胞的优势分布发生在肺叶支气管的分叉处。这些细胞是属于胺前体摄取和脱羧 (APUD) 系统的神经分泌细胞。其具有合成血清素 (5-羟色胺)、5-羟基色氨酸、ACTH、去甲肾上腺素、铃蟾肽、降钙素、抗利尿激素 (ADH) 和缓激肽的能力。

[0055] 肺的大细胞神经内分泌癌是临床病理学上新认识的实体,其与小细胞癌不同并且预后差。

[0056] 肺的典型类癌代表了分化最充分和生物学上侵略性最低的肺神经内分泌肿瘤类型。这些肿瘤的特征在于生长缓慢和很少发生转移。非典型类癌具有更具侵略性的组织学和临床特性。其以比典型类癌高得多的速率转移。已经报道了类癌综合征与十分大的支气管肺类癌有关或者存在转移性疾病。注意到肺起源的类癌比起源自胃肠道中的类癌的频率低得多。发现在肺小细胞癌中发现的内分泌综合征通常较少伴有肺的类癌;但是,已经将一些内分泌异常归因于典型以及非典型的肺类癌。

[0057] GI 道的类癌可能表现出与腺癌相似的侵略性生物学,当其位于结肠、胃和小肠中时更是如此,参见例如 Modlin IM 等人, *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751。对于小肠类癌 (由于肝中的转移性疾病,其是类癌综合征最常见的病因) 而言,转移的发生率与原发肿瘤的大小成比例地增加 (Tomassetti 等人, 2001, 同上)。

[0058] 可获得的发生率和存活数据表明用患有中肠类癌的患者对新抗癌剂进行的临床试验提供了满足日益增长的类癌患者群体未被满足的医学需求的机会。

[0059] 类癌综合征是由肿瘤细胞许多激素产物的分泌过多造成的,所述产物包括激素类、前列腺素类、P 物质、胃泌素、促肾上腺皮质激素和嗜铬粒蛋白 A (参见例如 Davis 等人, *Gynecology&Obstetrics*1973;137:637-644)。各种内分泌或神经内分泌综合征可能是典型或非典型肺类癌最初的临床表现。类癌综合征、皮质醇增多症和库欣综合征、不适当的 ADH 分泌、过量 MSH 引发的色素沉着增加和导致低血糖症的异位胰岛素产生是无症状患者肺类癌可能产生的一些内分泌病。

[0060] 最常见的症状是咯血、咳嗽、复发的肺感染、发烧、胸部不适和胸部疼痛、单侧喘鸣和呼吸急促、面红和腹泻。瘤外综合征很少见并且包括类癌综合征、库欣综合征和异位的生长激素释放激素分泌。

[0061] 其它较不常见的症状包括继发于心内膜纤维化的心脏表现 (Jacobsen MB 等人, *Eur Heart J*1995;16:263-268),其可导致瓣膜反流 (瓣膜性心脏病),具有心脏表现的患者具有不同程度的心衰。在许多患者中也观察到喘鸣或哮喘样症状、具有过度角化的糙皮病样皮肤损害、腹痛、毛细血管扩张和突发性低血压。患有肺类癌的患者常常表现出诸如复发性肺炎、咳嗽、咯血或胸部疼痛之类的症状。大多数肺类癌位于门周区域。来自肺类癌的促肾上腺皮质激素的异位分泌也与库欣综合征有关。在该过程的早期,症状常常是间歇式的并且可由应激、儿茶酚胺类物质以及摄食或饮酒引起。在急性发作期间,收缩压通常下降 20 至 30mmHg。心内膜纤维化可造成瓣膜性心脏病,通常影响三尖瓣和肺动脉瓣的

邻近侧并且导致了三尖瓣关闭不全和继发性右侧心力衰竭。

[0062] 类癌化疗的最新综述报道了这些肿瘤对各种细胞毒性药物的敏感性低,组合给药也不能增加其功效。根据其对各种联合治疗的综述(包括达卡巴嗪/氟尿嘧啶或5-氟尿嘧啶/表柔比星),作者得出的结论是其不能为患有充分分化的GI道神经内分泌恶性肿瘤的患者推荐具体的化疗方案(Arnold R,Rinke A等人,Clinical Gastroenterology 2005;19(4):649-656)。该类肿瘤对目前可获得的疗法所表现出的顽固性表明对这种患者群体的治疗是一种未被满足的医学需求。

[0063] 作为调节激素的内分泌系统的一部分,脑垂体腺通过分泌控制许多其它腺体。我们的“主腺体(master gland)”——脑垂体产生一些激素,但是,也可以以脑和其它内分泌腺之间的媒介物的形式起作用。我们的激素和脑垂体腺完成了许多体内平衡和特殊功能,如骨生长和子宫收缩。

[0064] 神经元携带与脑垂体腺和下丘脑之间激素产生有关的信息。脑垂体腺和下丘脑都位于大脑的基底,安卧在骨的圆形部分中,被仔细保护起来。其通过被称为动脉圆锥的神经元束相连。其一起调节在血流中循环的、控制诸如生长和毛发色素沉着等事件的所有激素。激素是一种远距离信使,其可通知细胞何时激活或保持休眠。尽管仅有豌豆大小,但是脑垂体腺控制甲状腺、肾上腺、卵巢和睾丸。

[0065] 脑垂体有一些具有选择功能的不同部分。被称为神经垂体的后叶释放后叶加压素和催产素,但是其并不产生这两种激素。后叶加压素是一种控制肾如何吸水的抗利尿剂。催产素是一种仅在分娩期间存在、用于促进收缩的特殊激素。脑垂体腺的前叶被称为腺垂体。其产生许多激素,如刺激女性分泌乳汁的催乳素。黑素细胞刺激机体产生负责皮肤和毛发色素沉积的黑色素。促卵泡激素指示发育期间毛发应当在哪里生长和何时生长。该十分重要的生长激素控制骨生长从而决定身高,在青春期尤其活跃。这些激素也控制腺体。甲状腺对促甲状腺激素发生反应,促皮质素刺激肾上腺,而性腺则受黄体化激素的影响。脑垂体腺负责我们成熟的许多阶段和方面。

[0066] 垂体肿瘤通常是非癌性的(良性的),仅占脑肿瘤的10%。但是,因为脑垂体腺位于头颅的底部,因此垂体肿瘤向上生长。并且,最后,许多垂体肿瘤压迫视神经,造成视力问题。症状根据生长何类肿瘤和脑垂体腺影响何种区域而不同。垂体肿瘤可引起由垂体激素过度产生造成的症状和由垂体激素产生降低造成的症状。其它症状可能是由于这些肿瘤接近局部脑结构如导致视力丧失的视神经。每一个体也经历不同的症状,并且其症状可能与其它情况或医学问题相似。

[0067] 因为患者没有由过度激素造成的典型垂体综合征,如肢端肥大症,因此最常见的垂体肿瘤类型被称为在临床上无功能的肿瘤。可以在对偶然问题进行评估的过程中检测到这些类型的肿瘤。临床上无功能的肿瘤可造成垂体机能减退或活化不足的脑垂体腺,该垂体腺可导致性功能衰竭、精液产生降低和妇女经期停止,同时还伴有疲劳。

[0068] 另一类常见的垂体肿瘤被称为催乳素瘤——一种产生催乳素激素的良性肿瘤。在分娩后,催乳素刺激了母乳产生。患有催乳素瘤的女性可能在产生母乳的同时月经周期降低或不存在。

[0069] 一种不常见的垂体肿瘤造成了生长激素(一种正常儿童期生长所需的激素)产生过度,从而造成肢端肥大症。对于成人而言,该类肿瘤导致躯体过度生长和多种全身性的医

学后果。另一类不常见的垂体肿瘤导致了库兴氏病——一种类固醇产生过度的病症。

[0070] 1型多发性内分泌肿瘤(MEN1)是一种相对少见的遗传病。遗传了MEN1基因的个体某些内分泌腺活动过度和肥大的可能性增加。最常受MEN1影响的内分泌腺有甲状旁腺、胰腺和脑垂体腺。几乎遗传了MEN1的每一个体在其生命的某个时期都会出现甲状旁腺活动过度(甲状旁腺功能亢进)。其它内分泌腺活动过度的机率较低,但是,遗传MEN1的人通常会出现一个以上的内分泌腺活动过度。在其一生中,不同内分泌腺的活动过度可同时发生或者可以在不同时间发生。MEN1可导致上面所列三种内分泌腺(用字母“P”开头的内分泌腺)的活动过度和肥大。遗传了MEN1基因的人在甲状旁腺、脑垂体和胰腺激素产生方面倾向于出现活动过度(这是医生为什么测量血液中的激素来检查各特定激素过度产生的原因)。激素产生增加通常伴有这些腺体的肥大。内分泌腺肥大和激素过度产生通常不会同时发生于内分泌腺的所有区域中。活动过度内分泌腺的一些部分的生长比其它部分更迅速,并且比相同腺体的其它部分产生的激素更多。生长最迅速的内分泌腺部分变得“凹凸不平”。这些块状物通常是良性的。内分泌腺内的良性块状物被称为腺瘤。

[0071] 腺瘤是良性的(非癌性的)并且不会扩散到机体的其它部分。垂体腺瘤(垂体肿瘤,神经系统肿瘤)可导致神经损害、生长紊乱和激素平衡改变。垂体腺瘤的症状可以在相当大的范围内进行变化,其主要取决于该肿瘤是否分泌多种激素中的一种或多种。即使该肿瘤不产生任何激素,其位于脑基底的位置也可引起明显症状。这些症状例如可包括复视或视力模糊、周边视觉丧失、暴盲、头痛、头晕、失去知觉、恶心、虚弱、不明原因的体重变化、闭经、男性勃起功能障碍、性欲降低(尤其是男性)、头颅、手和脚生长、声音深沉、面部外观变化(由于面部骨骼变化)、牙齿间距变宽、关节痛、出汗增加、腹部上有紫色伸展标记、毛发生长增加、颈部与脊柱相遇处脂肪沉积、喜怒无常或抑郁、容易擦伤、心悸(快速或不规则的心跳)、震颤、食欲增加、感觉暖或热、入睡困难、焦虑、肠活动频繁、颈部前部有肿块(甲状腺增大)。

发明内容

[0072] 发现可以用mTOR抑制剂治疗该类特殊肿瘤。

[0073] 根据该特定发现,本发明在一些方面提供了:

[0074] 1.1 一种治疗内分泌肿瘤的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的mTOR抑制剂。

[0075] 1.2 一种抑制内分泌肿瘤生长的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的mTOR抑制剂。

[0076] 1.3 一种抑制或控制内分泌肿瘤的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的mTOR抑制剂。

[0077] 1.4 一种诱导内分泌肿瘤消退,例如肿瘤质量降低的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的mTOR抑制剂。

[0078] 1.5 一种治疗内分泌肿瘤侵略性或与该类肿瘤生长有关的症状的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的mTOR抑制剂。

[0079] 1.6 一种预防内分泌肿瘤的转移性扩散或预防或抑制微小转移生长的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的mTOR抑制剂。

[0080] 1.7 一种治疗与内分泌肿瘤有关的病症的方法,其包括给需要其的个体施用治疗有效量的 mTOR 抑制剂。

[0081] 1.8 mTOR 抑制剂用于制备用于上面方法 1.1 至 1.7 任一种的药物的用途。

[0082] 1.9 一种用于上面 1.1 至 1.7 中任何一项所述的方法或用途的药物组合物,其包含 mTOR 抑制剂和至少一种可药用的赋形剂,例如适宜的载体和 / 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、芳香剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂和 / 或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。

[0083] 本文所示的内分泌肿瘤例如包括神经内分泌肿瘤,例如包括类癌瘤、胰腺的神经内分泌肿瘤和甲状旁腺、胰腺以及脑垂体腺中的肿瘤。

[0084] 本文所示的类癌瘤例如包括典型和非典型类癌瘤,其范围从低度恶性典型至中等非典型至高度大细胞神经内分泌癌和小细胞肺癌;例如包括

[0085] - 源自前肠的类癌瘤例如,支气管、肺或胃类癌瘤,例如包括局限于胸腺、肺、胃和十二指肠的原发性前肠肿瘤;例如 GI 道的类癌瘤,例如位于结肠、胃或小肠中的类癌瘤,例如小肠类癌瘤,例如包括

[0086] - 源自中肠的类癌瘤,例如,小肠或阑尾类癌瘤,例如位于末端回肠、盲肠和近端结肠中的类癌瘤,或者

[0087] - 源自后肠的类癌瘤,例如,直肠类癌瘤。

[0088] 本文所示的类癌瘤肺肿瘤例如包括神经内分泌癌、库尔契茨基氏细胞癌 (KCC) (库尔契茨基氏细胞、嗜银细胞)、支气管类癌瘤、支气管腺瘤,例如包括支气管腺瘤如小细胞癌和大细胞神经内分泌肿瘤、与大支气管肺类癌瘤或小细胞癌有关的典型类癌瘤或非典型类癌瘤、肺类癌瘤、神经内分泌肺肿瘤、肺的大细胞神经内分泌癌、(原发性)肺肿瘤、支气管肺类癌瘤、肺肿瘤、肺癌 (lung cancers)、肺癌 (pulmonary cancers)、支气管内团块。

[0089] 本文所示的胰腺的神经内分泌肿瘤例如包括胰岛细胞瘤、APUDomas、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、无功能的胰腺 NET、伴有高钙血症的胰腺 NET、胃泌素瘤、舒血管肠肽瘤、生长激素抑制素瘤、生长激素释放因子瘤。

[0090] 本文所示的内分泌或神经内分泌肿瘤症状例如包括咯血、咳嗽、复发的肺感染、发烧、胸部不适和胸部疼痛、单侧喘鸣、呼吸急促、面红和腹泻、内分泌或神经内分泌综合征类癌瘤综合征,例如包括典型或非典型肺类癌瘤的表现、库欣综合征、不适当的 ADH 分泌、MSH 过度引起的色素沉着增加、和导致低血糖症的异位胰岛素产生、异位生长激素释放激素分泌、促肾上腺皮质激素的异位分泌、心内膜纤维化后继发的心脏表现 (心内膜纤维化)、瓣膜反流 (瓣膜性心脏病)、三尖瓣关闭不全、继发性右侧心力衰竭、喘鸣或哮喘样症状、具有过度角化的糙皮病样皮肤损害、腹痛、毛细血管扩张和突发性低血压、复发性肺炎、咳嗽、胸部疼痛。

[0091] 本文所示的甲状旁腺、胰腺和脑垂体腺中的肿瘤例如包括垂体肿瘤、神经系统肿瘤,如腺瘤、1 型多发性内分泌肿瘤 (MEN1)。

[0092] 本文所示的垂体肿瘤症状包括与垂体激素过度产生有关的症状和由垂体激素产生降低造成的症状、视力丧失、临床无功能的肿瘤,例如伴有垂体机能减退的肿瘤、活化不足的脑垂体腺,例如伴有性功能衰竭、精液产生降低和妇女经期停止、同时伴有疲劳的肿瘤、催乳素瘤、产生催乳素激素的良性肿瘤、肢端肥大症,例如伴有过度躯体生长和多种全

身性医学后果、库兴氏病、神经损害、生长紊乱、激素平衡改变、复视或视力模糊、周边视觉丧失、暴盲、头痛、头晕、失去知觉、恶心、虚弱、不明原因的体重变化、闭经、男性勃起功能障碍、性欲降低（尤其是男性）、头颅、手和脚生长、声音深沉、面部外观变化（由于面部骨骼变化）、牙齿间距变宽、关节痛、出汗增加、腹部上有紫色伸展标记、毛发生长增加、颈部与脊柱相遇处脂肪沉积、喜怒无常或抑郁、容易擦伤、心悸（快速或不规则的心跳）、震颤、食欲增加、感觉暖或热、入睡困难、焦虑、肠活动频繁、颈部前部有肿块（甲状腺增大）。

[0093] 此外，不管肿瘤和 / 或转移的位置如何，在上下文中提及肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症的情况中，也包括最初器官或组织和 / 或任何其它部位中的转移。

[0094] 与内分泌肿瘤有关的病症包括内分泌或神经内分泌肿瘤症状和垂体肿瘤症状，如上述症状。

[0095] 病症包括疾病。

[0096] mTOR 抑制剂例如可单独或者与一种或多种（至少一种）第二种药物联合用于本文所述 1.1 至 1.8 的任何一项所述的方法中。

[0097] 另一方面，本发明提供了

[0098] 2.1mTOR 抑制剂与至少一种第二种药物的组合形式，例如用于上面 1.1 至 1.8 下所示的任何应用的组合形式。

[0099] 2.2 一种药物组合形式，其包含 mTOR 抑制剂和至少一种第二种药物，例如用于上面 1.1 至 1.8 下所示的任何应用的药物组合形式。

[0100] 2.3 一种药物组合物，其包含 mTOR 抑制剂和至少一种第二种药物以及一种或多种可药用的赋形剂，例如用于上面 1.1 至 1.8 下所示的任何应用的药物组合物。

[0101] 2.4mTOR 抑制剂用于制备与第二种药物联合的药物，例如用于上面 1.1 至 1.8 下所示的任何应用的药物的用途。

[0102] 2.5 上面 1.1 至 1.8 的任何方法，其包括相伴或顺次地共同给予治疗有效量的 mTOR 抑制剂和至少一种第二种药物，例如以药物组合或组合物形式给药。

[0103] 2.6 用于制备药物，例如用于上面 1.1 至 1.8 下的任何方法中的药物的与至少一种第二种药物联合的 mTOR 抑制剂。

[0104] 2.7 上面 2.1 至 2.6 下所示的任何方法，其中 mTOR 抑制剂被间歇给药。

[0105] 组合形式包括其中 mTOR 抑制剂和至少一种第二种药物位于相同制剂中的固定组合；其中位于独立制剂中的 mTOR 抑制剂和至少一种第二种药物在相同包装例如具有用于共同给药的说明的相同包装中被提供的药盒；和其中 mTOR 抑制剂和至少一种第二种药物被独立包装，但是提供用于相伴或顺序给药的说明的自由组合形式。

[0106] 另一方面，本发明提供了

[0107] 2.8 除联合给药说明外，包含是 mTOR 抑制剂的第一种药物和至少一种第二种药物的药物包装；

[0108] 2.9 除用于与至少一种第二种药物联合给药的说明外，包含 mTOR 抑制剂的药物包装；

[0109] 2.10 除用于与 mTOR 抑制剂联合给药的说明外，包含至少一种第二种药物的药物包装；

[0110] 其用于例如上面 1.1 至 1.8 中的任何一项所述的方法中。

[0111] 与单一治疗相比,用本发明的组合形式进行治疗可以提供改善。

[0112] 另一方面,本发明提供了

[0113] 2.11 包含一定数量 mTOR 抑制剂和一定数量第二种药物的药物组合形式,其中所述数量适于产生一种协同治疗作用。

[0114] 2.12 一种改善 mTOR 抑制剂的治疗效用的方法,其包括共同例如相伴或顺次给予治疗有效量的 mTOR 抑制剂和第二种药物。

[0115] 2.13 一种改善第二种药物的治疗效用的方法,其包括共同例如相伴或顺次给予治疗有效量的 mTOR 抑制剂和第二种药物,

[0116] 例如用于上面 1.1 至 1.8 中的任何一项所述的方法中。

[0117] 在上面 2.11 至 2.13 的方法中,与单一治疗相比,mTOR 抑制剂或第二种药物的活性可被增强,例如当用于上面 1.1 至 1.8 中任何一项所述的方法中时,联合治疗可产生协同作用或者可克服对 mTOR 抑制剂或化疗剂的抗药性。

[0118] 2.1 至 2.13 下所示的(药物)组合形式,例如组合物,其包含

[0119] a) 是 mTOR 抑制剂的第一种物质和

[0120] b) 作为共给药剂的第二种药物,其是化疗剂,例如上下文所定义的化疗剂。

[0121] 根据本发明,病症(疾病)的治疗包括预防(阻止)。

[0122] 对于该类治疗而言,适宜的剂量当然将取决于例如所用化合物的化学性质和药动学性质、主体、给药方式以及所治疗病症的性质和严重程度。但是,一般而言,对于较大的哺乳动物例如人而言,表明获得令人满意结果的日剂量包括

[0123] - 约 0.0001g 至约 1.5g,如 0.001g 至 1.5g;

[0124] - 约 0.001mg/kg 体重至约 20mg/kg 体重,如 0.01mg/kg 体重至 20mg/kg 体重,

[0125] 例如其可以以高至一天四次的分剂量进行给药。

[0126] 在本发明所提供的方法、应用或组合形式、药物组合形式或药物组合物中,mTOR 抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素衍生物可以酌情用任何途径例如肠道例如口服或胃肠外途径给药,例如可以以 mTOR 抑制剂已知的剂量进行给药。例如依维莫司可以以 0.1mg 至高至 15mg,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 的剂量口服给药,例如可以以(可分散)片剂形式进行给药;例如包含固体分散体形式的依维莫司的片剂;例如根据所治疗的疾病,周剂量包括高至 70mg,例如 10 至 70,如 30 至 50mg。

[0127] 雷帕霉素或例如特罗莫司可以以相似的剂量范围进行胃肠外给药。

[0128] 第二种药物可在联合治疗中酌情给药,例如可以根据常规方法,例如与用于单一治疗的特定药物所给出的给药说明相似地给药。

[0129] 本发明的第二种药物可以用任何常规途径进行给药,例如可以肠道给药,例如包括鼻、口腔、直肠、口服给药;胃肠外给药,例如包括静脉内、动脉内、肌内、心内、皮下、骨内输液、经皮(通过完整的皮肤扩散)、经粘膜(通过粘膜扩散)、吸入给药;局部给药;例如包括表皮(epicutaneous)、鼻内、气管内给药;腹膜内给药(输入或注射到腹膜腔中);硬膜外给药(注射或输入到硬膜外间隙中);鞘内给药(注射或输入到脑脊液中);玻璃体内给药(通过眼睛给药);或通过医学装置例如用于局部传递的医学装置,例如支架进行给药;例如可以为包衣或未包衣的片剂、胶囊、溶液(注射液)、输液、固体溶液、混悬液、分散体、

固体分散体形式；例如可以为安瓿剂、小瓶形式、霜剂、凝胶、糊剂、吸入器粉末、泡沫、酏剂、唇膏、滴剂、喷雾剂或栓剂形式。

[0130] 本发明的第二种药物可以以可药用盐的形式或游离形式进行给药；任选地以溶剂化物的形式进行给药。

[0131] 本发明的药物组合物可以根据常规方法例如与常规方法类似地来制备，例如可以通过混合、制粒、包衣、溶解或冷冻干燥法来进行制备。单位剂型可包含例如约 0.1mg 至约 1500mg，如 1mg 至约 1000mg。

[0132] 包含本发明组合形式的药物组合物和包含本文所述的第二种药物的药物组合物可以酌情被提供，例如根据常规方法例如与其相似地或如本文制备本发明组合物所述那样来被提供。

[0133] 本文所用的术语“第二种药物”是指除第一种药物外的 mTOR 抑制剂或除 mTOR 抑制剂外的化疗剂，优选地是指除 mTOR 抑制剂外的任何化疗剂。

[0134] 例如，本文所用的第二种药物包括例如

[0135] - 抗癌药，优选抗内分泌肿瘤剂，

[0136] - 抗炎剂和 / 或免疫调节剂和 / 或抗变态反应药，

[0137] - 抗癌药与抗炎剂和 / 或免疫调节剂和 / 或抗变态反应药的组合。

[0138] 第二种药物还包括用于治疗与类癌瘤有关的症状，如与类癌瘤有关的腹泻（例如赛庚啶）、与类癌瘤有关的喘鸣（例如支气管扩张剂）、与类癌瘤有关的心力衰竭（例如利尿剂、血清素抑制剂）的物质。

[0139] 另一方面，本发明提供了

[0140] 3. 上面 1.1 至 1.9 和 2.1 至 2.13 下所示的任何方法、组合形式、药物组合形式、药物组合物或应用，其中 mTOR 抑制剂选自雷帕霉素或雷帕霉素衍生物，如

[0141] 雷帕霉素，和 / 或

[0142] 40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素（也被称为依维莫司），和 / 或

[0143] 32-脱氧-雷帕霉素，和 / 或

[0144] 16-戊-2-炔氧基-32-脱氧-雷帕霉素，和 / 或

[0145] 16-戊-2-炔氧基-32(S 或 R)-二氢-雷帕霉素，和 / 或

[0146] 16-戊-2-炔氧基-32(S 或 R)-二氢-40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素，和 / 或

[0147] 40-[3-羟基-2-(羟基-甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕霉素（也被称为 CCI779）和 / 或

[0148] 40-表-(四唑基)-雷帕霉素（也被称为 ABT578），和 / 或

[0149] 所谓的雷帕霉素类似物 (rapalogs)，例如如 W09802441、W00114387 和 W00364383 中所公开的物质、AP23573、AP23464、AP23675 或 AP23841，例如 AP23573，和 / 或

[0150] 以 Tafa-93 的名称公开的化合物，和 / 或

[0151] 以百利莫司的名称公开的化合物；

[0152] 例如 40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素（在本文中也称为“化合物 A”）。

[0153] 在一个优选的方面，本发明提供了用于治疗神经内分泌肿瘤的上文 1.1 至 1.9 和 2.1 至 2.13 下所示的任何方法、组合形式、药物组合形式、药物组合物或应用。

[0154] 在另一个优选的方面，本发明提供了用于治疗类癌瘤的上文 1.1 至 1.9 和 2.1 至

2.13 下所示的任何方法、组合形式、药物组合形式、药物组合物或应用。

[0155] 在另一个优选的方法中,本发明提供了用于治疗垂体肿瘤的上面 1.1 至 1.9 和 2.1 至 2.13 下所示的任何方法、组合形式、药物组合形式、药物组合物或应用。

[0156] 倾向于用作 mTOR 抑制剂的组合伴侣,例如倾向于用于本发明的抗癌药例如包括

[0157] i. 甾族化合物;例如泼尼松。

[0158] ii. 腺苷-激酶-抑制剂;其靶向、降低或抑制碱基 (nucleobase)、核苷、核苷酸和核酸代谢,如 5-碘块菌素,其也被称为 7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺,5-碘-7-β-D-呋喃核糖基-(9Cl)。

[0159] iii. 增强 5-FU-TS 键的助剂以及靶向、降低或抑制碱性磷酸酶的化合物,如亚叶酸、左旋咪唑。

[0160] iv. 肾上腺皮质拮抗剂;其靶向、降低或抑制肾上腺皮质活性和改变皮质类固醇的外周代谢,从而导致 17-羟基皮质类固醇降低,如米托坦。

[0161] v. AKT 途径抑制剂;如靶向、降低或抑制 Akt(也被称为蛋白激酶 B(PKB))的化合物,如鱼藤素,其也被称为 3H-二 [1] 苯并吡喃并 [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)-(9Cl); 和曲西立滨,其也被称为 1,4,5,6,8-五氮杂萘烯-3-胺,1,5-二氢-5-甲基-1-β-D-呋喃核糖基-(9Cl)。

[0162] vi. 烷化剂;其造成 DNA 烷基化和导致 DNA 分子以及双股交联破裂,从而干扰了 DNA 复制和 RNA 转录,如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、罗氮芥、丙卡巴肼(例如盐酸盐形式)、噻替哌、美法仑、替莫唑胺 (**TEMODAR®**)、卡莫司汀、异环磷酰胺、丝裂霉素、六甲密胺、白消安、盐酸氮芥、亚硝基脲 (BCNU 或 Gliadel)、链佐星、雌莫司汀。环磷酰胺例如可以以市售形式,例如以商标 **CYCLOSTIN®** 市售的形式进行给药;异环磷酰胺可以以 **HOLOXAN®** 形式进行给药。

[0163] vii. 血管发生抑制剂;其靶向、降低或抑制心血管的产生,例如其靶向蛋氨酸氨基肽酶-2 (MetAP-2)、巨噬细胞炎症蛋白-1 (MIP-1α)、CCL5、TGF-β、脂肪氧合酶、环加氧酶和拓扑异构酶,或者其直接靶向 p21、p53、CDK2 和胶原合成,例如包括烟曲霉素,其也被称为 2,4,6,8-十碳四烯二酸,单 [(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-氧杂螺环 [2.5] 辛-6-基] 酯, (2E,4E,6E,8E)-(9Cl); 紫草素,其也被称为 1,4-萘二酮,5,8-二羟基-2-[(1R)-1-羟基-4-甲基-3-戊烯基]- (9Cl); 曲尼司特,其也被称为苯甲酸,2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基] 氨基]- (9Cl); 熊果酸; 苏拉明; Bengamide 或其衍生物、沙利度胺、TNP-470。

[0164] viii. 抗雄激素药;其阻断了刺激正常和恶性前列腺组织生长的肾上腺和睾丸源的雄激素作用,如尼鲁米特;比卡鲁胺 (**CASODEX®**), 其例如可以如 US4636505 中所公开的那样来进行制备。

[0165] ix. 抗雌激素药;其在雌激素受体水平拮抗雌激素的作用,例如包括芳香酶抑制剂,其抑制雌激素产生即底物雄甾烯二酮和睾酮分别向雌酮和雌二醇的转化,

[0166] 例如包括阿他美坦、依西美坦、福美坦、氨基格鲁米特、罗利米特 (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。他莫昔芬例如可以以其市售形式例如 **NOLVADEX®** 的形式进行给药;和盐酸雷洛昔芬以 **EVISTA®** 的形式市售。氟维司群可以如 US4659516 中公开的那样配制和以 **FASLODEX®** 的形式市售。

[0167] x. 抗高钙血症药;其被用于治疗高钙血症,如硝酸镓(III)水合物;和帕米膦酸二钠。

[0168] xi. 抗代谢物;其抑制或破坏 DNA 合成,从而导致细胞死亡,如 6- 巯基嘌呤;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 脱甲基化剂,如 5- 氮杂胞苷和地西他滨;依达曲沙;叶酸拮抗剂如培美曲塞。卡培他滨和吉西他滨例如可以以市售形式,如 **XELODA®** 和 **GEMZAR®** 的形式进行给药。

[0169] xii. 细胞凋亡诱导剂;其诱导了一系列导致细胞死亡的正常细胞事件,例如选择性诱导了细胞凋亡蛋白 XIAP 的伴 X 染色体的(X-linked)哺乳动物抑制剂,或者例如下调 BCL-xL;如乙醇,2-[3-(2,3- 二氯苯氧基)丙基]氨基]-(9Cl);藤黄酸;恩贝酸,其也被称为 2,5- 环己二烯-1,4- 二酮,2,5- 二羟基-3- 十一烷基-(9Cl);三氧化二砷。

[0170] xiii. 极光(aurora)激酶抑制剂;其靶向、降低或抑制从 G2/M 检查点的细胞周期的后期阶段(通向有丝分裂检查点和末期有丝分裂的所有通路);如 Binucleine2,其也被称为甲脒,N'-[1-(3- 氯-4- 氟苯基)-4- 氰基-1H- 吡唑-5- 基]-N,N- 二甲基-(9Cl)。

[0171] xiv. Bruton's 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂;其靶向、降低或抑制人和鼠科动物 B 细胞发育;如土曲霉酸。

[0172] xv. 神经钙蛋白抑制剂;其靶向、降低或抑制 T 细胞活化途径,如氯氰菊酯,其也被称为环丙烷甲酸,3-(2,2- 二氯乙烯基)-2,2- 二甲基-, 氰基(3- 苯氧基苯基)甲基酯(9Cl);溴氰菊酯,其也被称为环丙烷甲酸 3-(2,2- 二溴氯乙烯基)-2,2- 二甲基-(S)- 氰基(3- 苯氧基苯基)甲基酯,(1R,3R)-(9Cl);杀灭菊酯,其也被称为苯乙酸,4- 氯- α -(1- 甲基乙基)-, 氰基(3- 苯氧基苯基)甲基酯(9Cl);和酪氨酸磷酸化抑制剂(Tyrphostin)8;但是不包括环孢菌素或 FK506。

[0173] xvi. CaM 激酶 II 抑制剂;其靶向、降低或抑制 CaM 激酶;组成一族结构相关的酶,该酶包括磷酸化酶激酶、肌球蛋白轻链激酶、和 CaM 激酶 I-IV;如 5- 异喹啉磺酸,4-[(2S)-2-[(5- 异喹啉基磺酰基)甲基氨基]-3- 氧代-3-(4- 苯基-1- 哌嗪基)丙基]苯基酯(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- 羟基乙基)-4- 甲氧基-(9Cl)。

[0174] xvii. CD45 酪氨酸磷酸酶抑制剂;其靶向、降低或抑制 Src- 族蛋白- 酪氨酸激酶上脱磷酸调节的 pTyr 残基,其可帮助治疗许多炎性和免疫病症;如膦酸,[[2-(4- 溴苯氧基)-5- 硝基苯基]羟基甲基]-(9Cl)。

[0175] xviii. CDC25 磷酸酶抑制剂;其靶向、降低或抑制肿瘤中过表达的脱磷酸细胞周期蛋白依赖性激酶;如 1,4- 萘二酮,2,3- 二[(2- 羟基乙基)硫基]-(9Cl)。

[0176] xix. CHK 激酶抑制剂;其靶向、降低或抑制抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 的过表达;如脱

溴 Hymenialdisine。CHK 激酶抑制剂目标是 CHK1 和 / 或 CHK2。

[0177] xx. 用于调节染料木素、奥罗莫星和 / 或酪氨酸磷酸化抑制剂类的控制剂；如黄豆甙元,其也被称为 4H-1- 苯并吡喃 -4- 酮, 7- 羟基 -3-(4- 羟基苯基)-(9Cl) ; 异 - 奥罗莫星、和酪氨酸磷酸化抑制剂 1。

[0178] xxi. 环加氧酶抑制剂；例如包括 Cox-2 抑制剂；其靶向、降低或抑制酶 cox-2(环加氧酶 -2)；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)-(9Cl) ; 5- 烷基取代的 2- 芳基氨基苯基乙酸和衍生物, 例如塞来考昔(**CELEBREX®**)、罗非考昔(**VIOXX®**)、艾托考昔、伐地考昔；或 5- 烷基 -2- 芳基氨基苯基乙酸, 例如, 5- 甲基 -2-(2'- 氯 -6'- 氟苯氨基) 苯基乙酸, 鲁米考昔(lumiracoxib) ; 和塞来考昔。

[0179] xxii. cRAF 激酶抑制剂；其靶向、降低或抑制 TNF 诱导的 E- 选择蛋白和血管粘附分子 -1 的上调；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-(二甲基氨基)-N-[3-[(4- 羟基苯甲酰基) 氨基]-4- 甲基苯基]。Raf 激酶在细胞分化、增殖和凋亡中作为细胞外信号转导调节激酶起着重要的作用。cRAF 激酶抑制剂的靶点非限制性地包括 RAF1。

[0180] xxiii. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂；其靶向、降低或抑制细胞周期蛋白依赖性激酶, 在哺乳动物细胞周期的调节中起作用；如 N9- 异丙基 - 奥罗莫星；奥罗莫星；Purvalanol B, 其也被称为苯甲酸, 2- 氯 -4-[[2-[[(1R)-1-(羟基甲基)-2- 甲基丙基] 氨基]-9-(1- 甲基乙基)-9H- 嘌呤 -6- 基] 氨基]-(9Cl) ; Roascovitine ; 靛玉红, 其也被称为 2H- 吡啶 -2- 酮, 3-(1, 3- 二氢 -3- 氧代 -2H- 吡啶 -2- 亚基)-1, 3- 二氢 -(9Cl) ; Kenpauillone, 其也被称为吡啶并 [3, 2-d] [1] 苯并氮杂卓 -6(5H)- 酮, 9- 溴 -7, 12- 二氢 -(9Cl) ; Purvalanol A, 其也被称为 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)-(9Cl) ; 靛玉红 -3'- 单肟。细胞周期进程被一系列连续事件调节, 该事件包括细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cdks) 和细胞周期蛋白的活化和随后的灭活。Cdks 是通过与其调节亚基, 细胞周期蛋白结合形成活性杂二聚体复合体的一组丝氨酸 / 苏氨酸激酶。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂靶点的实例非限制性地包括 CDK、AHR、CDK1、CDK2、CDK5、CDK4/6、GSK3 β 和 ERK。

[0181] xxiv. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂；其靶向、降低或抑制在哺乳动物细胞翻转和细胞凋亡中起重要作用的半胱氨酸蛋白酶；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]-(9Cl)。

[0182] xxv. DNA 嵌合剂；其与 DNA 结合并抑制 DNA、RNA 和蛋白合成；如普卡霉素、更生霉素。

[0183] xxvi. DNA 链断裂剂；其造成 DNA 链分裂和导致 DNA 合成抑制、抑制了 RNA 和蛋白合成；如博来霉素。

[0184] xxvii. E3 连接酶抑制剂；其靶向、降低或抑制 E3 连接酶, 该酶抑制泛素链向蛋白的转移, 从而使其在蛋白酶体中降解；如 N-((3, 3, 3- 三氟 -2- 三氟甲基) 丙酰基) 磺酰胺。

[0185] xxviii. 内分泌激素；其通过主要作用于脑垂体腺上而造成男性体内激素抑制, 净作用是睾酮降低至阉割水平；对女性而言, 卵巢雌激素和雄激素合成都被抑制；如醋酸亮丙瑞林；甲地孕酮、醋酸甲地孕酮。

[0186] xxix. 靶向、降低或抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶（均或杂二聚体形式的 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4）活性的化合物，如抑制 EGF 受体酪氨酸激酶族成员，例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4 或与 EGF 或 EGF- 相关配体结合的化合物、蛋白或抗体，并且特别是在 W09702266（例如实施例 39 的化合物）、EP0564409、W09903854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、US5747498、W09810767、W09730034、W09749688、W09738983 并且尤其是 W09630347（例如被称为 CP358774 的化合物）、W09633980（例如被称为 ZD1839 的化合物）；和 W09503283（例如被称为 ZM105180 的化合物）中一般和具体公开的这些化合物、蛋白或单克隆抗体，例如包括曲妥单抗(**HERCEPTIN[®]**)、西妥昔单抗、Iressa、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，其例如在 W003013541 中被公开、依罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)。依罗替尼可以以其市售形式例如 **TARCEVA[®]** 形式被给药，和吉非替尼可以以 **IRESSA[®]** 形式给药，作用于表皮生长因子受体的人单克隆抗体包括 ABX-EGFR。

[0187] xxx. EGFR、PDGFR 酪氨酸激酶抑制剂；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 AG825；2-丙烯酰胺，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 Ag1478；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 激酶抑制剂的目标包括鸟苷酸环化酶 (GC-C) HER2、EGFR、PTK 和微管蛋白。

[0188] xxxi. 法尼基转移酶抑制剂；其靶向、降低或抑制 Ras 蛋白；如 α -羟基法尼基膦酸；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-甲基乙基酯，(2S)-(9C1)；手霉素 A；L-744, 832 或 DK8G557、Tipifarnib(R115777)、SCH66336(Lonafarnib)、BMS-214662，

[0189] xxxii. Flk-1 激酶抑制剂；其靶向、降低或抑制 Flk-1 酪氨酸激酶活性；如 2-丙烯酰胺，2-氰基-3-[4-羟基-3, 5-二(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯基丙基)-(2E)-(9C1)。Flk-1 激酶抑制剂的目标非限制性地包括 KDR。

[0190] xxxiii. 糖原合成酶激酶-3(GSK3) 抑制剂；其靶向、降低或抑制糖原合成酶激酶-3(GSK3)；如靛玉红-3'-单脞。在许多细胞过程的信号转导级联中都涉及糖原合成酶激酶-3(GSK-3；微光相关蛋白激酶 I)——一种高保守、普遍表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，其是一种已经表明参与调节不同组细胞功能的蛋白激酶，所说细胞功能包括蛋白合成、细胞增殖、细胞分化、微管组装/分解和细胞凋亡。

[0191] xxxiv. 组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂；其抑制组蛋白脱乙酰基酶并具有抗增殖活性；如在 W00222577 中公开的化合物，尤其是 N-羟基-3-[4-[[(2-羟基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺和 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺以及其可药用的盐；辛二酰基苯胺(suberoylanilide) 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-基甲基酯及其衍生物；丁酸、Pyroxamide、曲古柳菌素 A、Oxamflatin、Apicidin、缩酚酸肽；Depudecin；Trapoxin, HC 毒素，其也被称

为环 [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] (9C1) ; 苯丁酸钠、辛二酰基二 - 异羟肟酸 ; 曲古柳菌素 A、BMS-27275、Pyroxamide、FR-901228、丙戊酸。

[0192] xxxv. HSP90 抑制剂 ; 其靶向、降低或抑制 HSP90 内在的 ATP 酶活性 ; 通过泛素蛋白体途径降解、靶向、降低或抑制 HSP90 客户蛋白。靶向、降低或抑制 HSP90 内在 ATP 酶活性的化合物尤其是抑制 HSP90 的 ATP 酶活性的化合物、蛋白或抗体, 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) -(9C1)。HSP90 抑制剂潜在间接目标包括 FLT3、BCR-ABL、CHK1、CYP3A5*3 和 / 或 NQ01*2。

[0193] xxxvi. I- κ B- α 激酶抑制剂 (IKK) ; 其靶向、降低或抑制 NF- κ B, 如 2- 丙烯腈, 3-[(4- 甲基苯基) 磺酰基]-(2E)-(9C1)。

[0194] xxxvii. 胰岛素受体酪氨酸激酶抑制剂 ; 其调节磷脂酰肌醇 3- 激酶、微管相关蛋白和 S6 激酶的活性 ; 如羟基 -2- 萘基甲基膦酸、LY294002。

[0195] xxxviii. c-Jun N- 末端激酶 (JNK) 激酶抑制剂 ; 其靶向、降低或抑制 JunN- 末端激酶 ; 如吡唑蒽酮和 / 或表没食子儿茶素没食子酸盐。Jun N- 末端激酶 (JNK) —— 一种丝氨酸指向的蛋白激酶参与 c-Jun 和 ATF2 的磷酸化和活化并在代谢、生长、细胞分化和细胞凋亡中起重要作用。JNK 激酶抑制剂的目标非限制性地包括 DNMT。

[0196] xxxix. 微管结合剂 ; 其通过破坏对于有丝分裂和分裂间期细胞功能很重要的微管网络而起作用 ; 例如长春碱、硫酸长春碱 ; 长春花生物碱, 例如长春新碱、硫酸长春新碱 ; 长春地辛 ; 长春瑞滨 ; 紫杉烷类, 如多西紫杉醇 ; 紫杉醇 ; 海绵内酯类 (discodermolides) ; 秋水仙碱、埃坡霉素类及其衍生物, 例如埃坡霉素 B 或其衍生物。紫杉醇以 **TAXOL®** 形式销售 ; 多西紫杉醇以 **TAXOTERE®** 形式销售 ; 硫酸长春碱以 **VINBLASTIN R.P®** 形式销售 ; 和硫酸长春新碱以 **FARMISTIN®** 形式销售。还包括紫杉醇的属类形式以及紫杉醇的各种剂型。紫杉醇的属类形式非限制性地包括盐酸倍他洛尔。紫杉醇的各种剂型非限制性地包括以 **ABRAXANE®; ONXOL®, CYTOTAX®** 的形式销售的白蛋白毫微粒型紫杉醇。海绵内酯例如可以如 US5010099 中所公开的那样获得。还包括在 US6194181、W098/0121、W09825929、W09808849、W09943653、W09822461 和 W00031247 中公开的埃坡霉素衍生物。尤其优选的是埃坡霉素 A 和 / 或 B。

[0197] xl. 促细胞分裂剂激活蛋白 (MAP) 激酶 - 抑制剂 ; 其靶向、降低或抑制促细胞分裂剂激活蛋白, 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- 羟基乙基)-4- 甲氧基 -(9C1)。促细胞分裂剂激活蛋白 (MAP) 激酶是蛋白丝氨酸 / 苏氨酸激酶组, 其响应许多细胞外刺激而活化并且介导从细胞表面向细胞核的信号传导。其调节一些生理学和病理学细胞现象, 包括炎症、细胞凋亡性细胞死亡、致癌性转化、肿瘤细胞侵袭、和转移。

[0198] xli. MDM2 抑制剂 ; 其靶向、降低或抑制 MDM2 和 p53 肿瘤抑制剂的相互作用 ; 如反式 -4- 碘, 4' - 硼烷基 - 查耳酮。

[0199] xlii. MEK 抑制剂 ;其靶向、降低或抑制 MAP 激酶 MEK 的激酶活性 ;如 **Nexavar®** (Sorafenib 甲苯磺酸盐), 丁二腈, 二 [氨基 [2- 氨基苯基) 硫基] 亚甲基]-(9C1)。MEK 抑制剂的目标非限制性地包括 ERK。MEK 抑制剂的间接目标非限制性地包括细胞周期蛋白 D1。

[0200] xliii. 基质金属蛋白酶抑制剂 (MMP) 抑制剂 ;其靶向、降低或抑制选择性催化多肽键水解的蛋白酶类, 包括参与促进肿瘤周围组织结构丧失和促进肿瘤生长、血管发生和转移的酶 MMP-2 和 MMP-9, 如放线酰胺素, 其也被称为丁二酰胺, N-4- 羟基 -N1-[(1S)-1-[(2S)-2-(羟基甲基)-1- 吡咯烷基] 羰基]-2- 甲基丙基]-2- 戊基-, (2R)-(9C1) ;表没食子儿茶素没食子酸盐 ;胶原拟肽 (peptidomimetic) 和非拟肽抑制剂 ;四环素衍生物, 例如, 异羟肟酸盐拟肽抑制剂巴马司他 ;以及其可生物可口服的类似物马立马司他、普淋司他、美他司他 (metastat)、辛伐司他、坦诺司他、TAA211、BMS-279251、BAY12-9566、MMI270B 或 AAJ996。MMP 抑制剂的目标非限制性地包括多肽脱甲酰基酶。

[0201] xliv. NGFR 酪氨酸 - 激酶 - 抑制剂 ;其靶向、降低或抑制神经生长因子依赖性 p140^{c-trk} 酪氨酸磷酸化 ;如酪氨酸磷酸化抑制剂 AG879。NGFR 酪氨酸 - 激酶 - 抑制剂的目标非限制性地包括 HER2、FLK1、FAK、TrkA、和 / 或 TrkC。一种间接目标抑制 RAF1 的表达。

[0202] xlv. p38MAP 激酶抑制剂, 包括 SAPK2/p38 激酶抑制剂 ;其靶向、降低或抑制 p38-MAPK (其是 MAPK 族成员), 如苯酚, 4-[4-(4- 氟苯基)-5-(4- 吡啶基)-1H- 咪唑-2- 基]-(9C1)。SAPK2/p38 激酶抑制剂的实例非限制性地包括苯甲酰胺, 3-(二甲基氨基)-N-[3-[(4- 羟基苯甲酰基) 氨基]-4- 甲基苯基]-(9C1)。MAPK 族成员是由酪氨酸和苏氨酸残基的磷酸化活化的丝氨酸 / 苏氨酸激酶。这种激酶被许多细胞应激和炎性刺激磷酸化和活化, 认为其参与调节重要的细胞响应如细胞凋亡和炎症反应。

[0203] xlvi. p56 酪氨酸激酶抑制剂 ;其靶向、降低或抑制 p56 酪氨酸激酶 (其是一种对 T- 细胞发育和活化很关键的淋巴组织特异性 src 族酪氨酸激酶) ;如虎刺素, 其也被称为 2- 蒽甲醛, 9, 10- 二氢 -3- 羟基 -1 甲氧基 -9, 10- 二氧化代 -(9C1), 酪氨酸磷酸化抑制剂 46。p56 酪氨酸激酶抑制剂的目标非限制性地包括 Lck。Lck 与 CD4、CD 的胞质区域和 IL-2 受体的 β - 链有关, 并且认为其参与 TCR- 介导的 T- 细胞活化的早期步骤。

[0204] xlvii. PDGFR 酪氨酸激酶抑制剂 ;其靶向、降低或抑制 C-kit 受体酪氨酸激酶 (PDGFR 族的一部分) 的活性, 如靶向、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶族的活性, 尤其是抑制 c-Kit 受体。PDGFR 酪氨酸激酶抑制剂的目标实例非限制性地包括 PDGFR、FLT3 和 / 或 c-KIT; 如酪氨酸磷酸化抑制剂 AG1296 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 9 ;1, 3- 丁二烯 -1, 1, 3- 三腈, 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 (imatinib)、**IRESSA®**。PDGF 在正常细胞以及各种疾病状态如癌症、动脉粥样硬化和纤维变性疾病中细胞增殖、趋化性和存活的调节中起重要作用。PDGF 族由二聚亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC、和 PDGF-DD) 组成, 其通过与两种受体酪氨酸激酶有差别地结合来发挥其细胞作用。PDGFR- α 和 PDGFR- β 分别具有 ~ 170 和 180kDa 的分子量。

[0205] xlviii. 磷脂酰肌醇 3- 激酶抑制剂 ;其靶向、降低或抑制 PI3- 激酶 ;如渥曼青霉素, 其也被称为 3H- 呋喃并 (Furo) [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。已经表明作为对许多激素和生长因子(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)刺激的反应, PI3- 激酶活性增加, 并且参与与细胞生长和转化有关的过程。磷脂酰肌醇 3- 激酶抑制剂的目标实例非限制性地包括 Pi3K。

[0206] xlix. 磷酸酶抑制剂; 其靶向、降低或抑制磷酸酶; 如斑蝥酸; 斑蝥素; 和 L- 亮氨酸酰胺 (leucinamide)、N-[4-(2- 羧基乙烯基) 苯甲酰基] 甘氨酸基 -L- α - 谷氨酸基 -(E)-(9CI)。磷酸酶除去磷酸基和将蛋白恢复为其最初的脱磷酸化状态。因此, 该磷酸化 - 脱磷酸化循环可被看作分子“开关”。

[0207] 1. 铂剂; 其包含铂和通过形成 DNA 分子的股间和股内交联来抑制 DNA 合成; 如卡铂; 顺铂 (cisplatin); 奥沙利铂; 顺铂 (cisplatinum); 沙铂和铂剂如 ZD0473。卡铂例如可以以其市售形式, 例如 **CARBOPLAT®** 的形式给药; 和奥沙利铂可以以 **ELOXATIN®** 的形式给药。

[0208] li. 蛋白磷酸酶抑制剂, 包括 PP1 和 PP2 抑制剂以及酪氨酸磷酸酶抑制剂; 其靶向、降低或抑制蛋白磷酸酶。PP1 和 PP2A 抑制剂的实例包括斑蝥酸和 / 或斑蝥素。酪氨酸磷酸酶抑制剂的实例非限制性地包括 L-P- 溴四咪唑草酸盐; 2(5H)- 呋喃酮 (furanone), 4- 羟基 -5-(羟基甲基)-3-(1- 氧代十六烷基)-, (5R)-(9CI); 和苄基膦酸。

[0209] 本文所用的术语“PP1 或 PP2 抑制剂”是指靶向、降低或抑制 Ser/Thr 蛋白磷酸酶的化合物。I 型磷酸酶 (其包括 PP1) 可以被两种被称为抑制剂 -1 (I-1) 和抑制剂 -2 (I-2) 的热稳定的蛋白抑制。其优先对磷酸化酶激酶的一个亚基去磷酸化。II 型磷酸酶被细分为自发起效 (PP2A)、 Ca^{2+} - 依赖性 (PP2B) 和 Mg^{2+} - 依赖性 (PP2C) 磷酸酶。

[0210] 本文所用的术语“酪氨酸磷酸酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制酪氨酸磷酸酶的化合物。蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTPs) 最近被归入磷酸酶族。其从蛋白被磷酸化的酪氨酸残基上除去磷酸酯基团。PTPs 表现出不同的结构特性并且在细胞增殖、分化、细胞粘附和运动性、以及细胞支架功能的调节中起重要作用。酪氨酸磷酸酶抑制剂的目标实例非限制性地包括碱性磷酸酶 (ALP)、类肝素酶、PTPase、和 / 或前列腺酸性磷酸酶。

[0211] lii. PKC 抑制剂和 PKC δ 激酶抑制剂: 本文所用的术语“PKC 抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白激酶 C 以及其同工酶的化合物。蛋白激酶 C (PKC) (一种普遍存在的磷脂依赖性酶) 参与与细胞增殖、分化和细胞凋亡有关的信号转导。PKC 抑制剂的目标实例非限制性地包括 MAPK 和 / 或 NF- κ B。PKC 抑制剂的实例非限制性地包括 1-H- 吡咯并 -2, 5- 二酮, 3-[1-[3-(二甲基氨基) 丙基]-1H- 吡啶 -3- 基]-4-(1H- 吡啶 -3- 基)-(9CI); 二吡啶基马来酰亚胺 IX; 鞘氨醇, 其也被称为 4- 十八碳烯 -1, 3- 二醇, 2- 氨基-, (2S, 3R, 4E)-(9CI); 十字孢碱, 其也被称为 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 (benzodiazonin)-1- 酮、十字孢碱衍生物如在 EP0296110 中公开的物质, 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, 其也被称为菲并 [1, 10, 9, 8-opqra] 茈 -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 ;llmofosine ;R0318220 和 R0320432 ;G06976 ;Isis3521 ;LY333531/LY379196。本文所用的术语“PKC δ 激酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制 PKC 的 δ 同工酶的化合物。该 δ 同工酶是一种常规的 PKC 同工酶并且是 Ca^{2+} -依赖性的。PKC δ 激酶抑制剂的实例非限制性地包括楸毒素,其也被称为 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-苯并吡喃-8-基]-3-苯基-, (2E)-(9CI)。

[0212] liii. 聚胺合成抑制剂;其靶向、降低或抑制聚胺类精脒;如 DMFO, 其也被称为 (-)-2-二氟甲基鸟氨酸 ;N1, N12-二乙基精胺 4HCl。该聚胺类精脒和精胺对于细胞增殖而言十分重要,但是仍然还不清楚其精确的作用机理。肿瘤细胞具有改变的聚胺内环境稳定,这一点可通过生物合成酶活性增加和聚胺汇集水平升高反映出来。

[0213] liv. 蛋白体抑制剂;其靶向、降低或抑制蛋白酶体,如阿克拉霉素 A ;胶霉菌素 ;PS-341 ;MLN341 ;Bortezomib ;Velcade。蛋白体抑制剂的目标实例非限制性地包括 O(2)-(-)-产 NADPH 氧化酶, NF- κ B、和 / 或法尼基转移酶, 法尼基转移酶 I。

[0214] lv. PTP1B 抑制剂;其靶向、降低或抑制 PTP1B——一种蛋白酪氨酸激酶抑制剂;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)。

[0215] lvi. 蛋白酪氨酸激酶抑制剂,包括 SRC 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 ;

[0216] 本文所用的术语“蛋白酪氨酸激酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶的化合物。蛋白酪氨酸激酶 (PTKs) 在细胞增殖、分化、代谢、迁移和存活的调节中起重要作用。其被分为受体 PTKs 和非-受体 PTKs。受体 PTKs 包含具有跨膜部分的单多肽链。这种部分的细胞外末端包含高亲和力配体结合区域,而其胞质末端包含催化核和调节序列。酪氨酸激酶抑制剂的目标实例非限制性地包括 ERK1、ERK2, Bruton's 酪氨酸激酶 (Btk)、JAK2、ERK1/2、DGFR、和 / 或 FLT3。间接目标实例非限制性地包括 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非限制性地包括酪氨酸磷酸化抑制剂 AG126 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 Ag1288 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 Ag1295 ;格尔德霉素 ;和染料木素。

[0217] 非-受体酪氨酸激酶包括 Src、Tec、JAK、Fes、Abl、FAK、Csk 和 Syk 族成员。其位于胞浆以及细胞核中。其表现出不同的激酶调节、底物磷酸化作用和功能。这些激酶的失调也与一些人类疾病有关。

[0218] 本文所用的术语“SRC 族酪氨酸激酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制 SRC 的化合物。SRC 族酪氨酸激酶抑制剂的实例非限制性地包括 PP1,其也被称为 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,其也被称为 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)。

[0219] 本文所用的术语“Syk 酪氨酸激酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制 Syk 的化合物。Syk 酪氨酸激酶抑制剂的目标实例非限制性地包括 Syk、STAT3、和 / 或 STAT5。Syk 酪氨酸激酶抑制剂的实例非限制性地包括 Piceatannol,其也被称为 1,2-苯二醇,4-[(1E)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]-(9CI)。

[0220] 本文所用的术语“Janus (JAK-2 和 / 或 JAK-3) 酪氨酸激酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制 janus 酪氨酸激酶的化合物。表明 Janus 酪氨酸激酶抑制剂是具有抗血栓形成、抗

过敏和免疫抑制性的抗白血病药。JAK-2 和 / 或 JAK-3 酪氨酸激酶抑制剂的目标非限制性地包括 JAK2、JAK3、STAT3。JAK-2 和 / 或 JAK-3 酪氨酸激酶抑制剂的间接目标非限制性地包括 CDK2。JAK-2 和 / 或 JAK-3 酪氨酸激酶抑制剂的实例非限制性地包括酪氨酸磷酸化抑制剂 AG490 ; 和 2- 萘基乙烯基酮。

[0221] 靶向、降低或抑制 c-Ab1 族成员或其基因融合产物活性的化合物, 例如包括 PD180970 ; AG957 ; 或 NSC680410。

[0222] lvii. 类视色素 ; 其靶向、降低或抑制类视色素依赖性受体 ; 如异维甲酸、维甲酸。

[0223] lviii. RNA 聚合酶 II 延长抑制剂 ; 其靶向、降低或抑制 CHO 细胞中胰岛素 - 刺激的核和胞质 p70S6 激酶 ; 靶向、降低或抑制 RNA 聚合酶 II 转录 (其可能依赖于酪蛋白激酶 II) ; 和靶向、降低或抑制牛卵母细胞中的胚泡破裂 ; 如 5,6- 二氯 -1- β -D- 呋喃核糖基苯并咪唑。

[0224] lvix. 丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂 ; 其抑制丝氨酸 / 苏氨酸激酶 ; 如 2- 氨基嘌呤, 也被称为 1H- 嘌呤 -2- 胺 (9Cl)。丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂的目标实例非限制性地包括 dsRNA- 依赖性蛋白激酶 (PKR)。丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂的间接目标实例非限制性地包括 MCP-1、NF- κ B、eIF2 α 、COX2、RANTES、IL8、CYP2A5、IGF-1、CYP2B1、CYP2B2、CYP2H1、ALAS-1、HIF-1、红细胞生成素、和 / 或 CYP1A1。

[0225] lx. 甾醇生物合成抑制剂 ; 其抑制甾醇类如胆固醇的生物合成 ; 如 Terbinadine。甾醇生物合成抑制剂的目标实例非限制性地包括角鲨烯环氧酶、和 CYP2D6。

[0226] lxi. 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 抑制剂的实例非限制性地包括托泊替康、吉马替康 (gimatecan)、依立替康、坎托替康 (camptothecin) 以及其类似物、9- 硝基喜树碱以及大分子喜树碱衍合物 PNU-166148 (W09917804 中的化合物 A1) ; 10- 羟基喜树碱醋酸盐 ; 依托泊苷 ; 盐酸伊达比星 ; 盐酸依立替康 ; 替尼泊苷 ; 托泊替康、盐酸托泊替康 ; 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、达沙替尼 (dasatinib) (BMS-354825)。依立替康例如可以以其市售形式, 例如, 以商标 **CAMPTOSAR®** 市售的形式进行给药。托泊替康例如可以以其市售形式, 例如, 以商标 **HYCAMTIN®** 市售的形式进行给药。本文中所述的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”非限制性地包括蒽环类抗生素, 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 ; 和鬼臼乙叉甙类 (podophillotoxines) 依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷以 **ETOPOPHOS®** 形式市售 ; 替尼泊苷以 **VM 26-BRISTOL®** 形式市售 ; 多柔比星以 **ADRIBLASTIN®** 或 **ADRIAMYCIN®** 形式市售 ; 表柔比星以 **FARMORUBICIN®** 形式市售 ; 伊达比星以 **ZAVEDOS®** 形式市售 ; 米托蒽醌以 **NOVANTRON®** 形式市售。

[0227] lxii. VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂 ; 其靶向、降低和 / 或抑制已知参与正常和病理性血管发生的调节的血管原性生长因子和细胞因子。VEGF 族 (VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D) 以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)] 在调节血管生成和淋巴管生成 (lymphangiogenic) 过程的许多方面中起最重要和不可缺少的作用。VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂的实例包括 3-(4- 二甲基氨基亚苄基)-2- 二氢吡啶酮。靶向、降低或抑制 VEGFR 活性的化合物尤其是抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶、抑制 VEGF 受体或者与 VEGF 结合的化合物、蛋白或抗体, 并且特别是这些在下面资料中一般和具体公开的这些化合物、蛋白或单克隆抗体; W09835958, 例如 1-(4- 氯苯氨基)-4-(4- 吡啶基甲基) 酞嗪或其可药用的盐, 例如其琥珀酸盐; W00009495、W00027820、W00059509、W09811223、W00027819 和 EP0769947; 例如 M.Prewett 等人在 Cancer Research 59(1999) 5209-5218 中。F. Yuan 等人在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 93 卷, 第 14765-14770 页, 1996 年 12 月中、Z. Zhu 等人在 Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 中和 J. Mordenti 等人在 Toxicologic Pathology, 第 27 卷, 第 1 期, 第 14-21 页, 1999 中所述的这些物质; W00037502 和 W09410202; M. S. O' Reilly 等人, Cell 79, 1994, 315-328 所述的血管他汀; M. S. O' Reilly 等人, Cell 88, 1997, 277-285 所述的内皮他汀; 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(贝伐单抗)。抗体是指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少 2 个完整第二抗体形成的多特异性抗体、和抗体片段(只要其表现出所需生物学活性即可)。VEGF-R2 抑制剂的实例例如包括阿昔替尼 (axitinib)。

[0228] lxiii. 促性腺激素释放激素激动剂, 如阿巴瑞克、戈舍瑞林、醋酸戈舍瑞林,

[0229] lxiv. 诱导细胞分化过程的化合物, 如视黄酸、 α -、 γ - 或 8- 生育酚或 α -、 γ - 或 8- 生育三烯酸。

[0230] lxv. 二膦酸盐, 例如包括依替膦酸 (etidronic)、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。

[0231] lxvi. 防止硫酸类肝素降解的类肝素酶抑制剂, 例如 PI-88,

[0232] lxvii. 生物学响应改性剂, 优选 A lymphokine 或干扰素类, 例如干扰素 α ,

[0233] lxviii. 端粒末端转移酶抑制剂, 例如特洛他汀 (telomestatin),

[0234] lxix. 调节剂, 如儿茶酚 -O- 甲基转移酶的抑制剂, 例如恩他卡朋,

[0235] lxx: Ispinesib、培美曲德 (**Alimta®**)、苏尼替尼 (sunitinib) (SU11248)、己烯雌酚 (DES)、BMS224818 (LEA29Y),

[0236] lxxi 生长抑素或生长抑素类似物, 如奥曲肽 (**Sandostatin®** 或 **Sandostatin LAR®**)。

[0237] lxxii. 生长激素受体拮抗剂, 如培维索孟、非格司亭或吡非司亭 (pegfilgrastim) 或干扰素 α 。

[0238] 用 mTOR 抑制剂和任选地联合使用抗癌药如这里所示的药物进行的癌症治疗如内分泌肿瘤治疗可与放疗相伴进行。用 mTOR 抑制剂和任选地联合使用抗癌药进行的内分泌肿瘤治疗可能是二线治疗例如在用其它抗癌药物治疗后进行治疗。

[0239] 在内分泌肿瘤治疗中作为第二种药物的优选抗癌药例如包括 5- 氟尿嘧啶、达卡巴嗪、链唑霉素、具有一系列活性 (包括 PDGFR、C-kit 和 VEGF 受体) 的受体酪氨酸激酶抑制剂, 例如 SU011248、生长激素 - 受体拮抗剂, 如培维索孟、非格司亭或吡非司亭、干扰素 α 或生长抑素或生长抑素类似物, 如奥曲肽。

[0240] 第二种药物优选地是生长抑素或生长抑素类似物,如以 **Sandostatin®** 或 Sandostatin **LAR®** 的商标名销售的奥曲肽。

[0241] 倾向于与 mTOR 抑制剂联用例如倾向用于本发明的抗炎和 / 或免疫调节药例如包括

[0242] - 调节剂,例如神经钙蛋白的抑制剂,例如环孢菌素 A、FK506 ;

[0243] - 具有免疫抑制性质的子囊霉素类,例如 ABT-281、ASM981 ;

[0244] - 皮质类固醇类 ;环磷酰胺 ;咪唑硫嘌呤 ;来氟米特 ;咪唑立滨 ;

[0245] - 麦考酚酸或盐 ; 例如麦考酚酸钠 ;

[0246] -15- 脱氧司加林 (spergualine) 或其免疫抑制同系物、类似物或衍生物 ;

[0247] - 调节剂,例如 bcr-abl 酪氨酸激酶活性的抑制剂 ;

[0248] - 调节剂,例如 c-kit 受体酪氨酸激酶活性的抑制剂 ;

[0249] - 调节剂,例如 PDGF 受体酪氨酸激酶活性的抑制剂,例如 Gleevec (伊马替尼) ;

[0250] - 调节剂,例如 p38MAP 激酶活性的抑制剂 ,

[0251] - 调节剂,例如 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的抑制剂 ,

[0252] - 调节剂,例如 PKC 活性的抑制剂,例如 W00238561 或 W00382859 中公开的化合物,例如实施例 56 或 70 的化合物 ;

[0253] - 调节剂,例如 JAK3 激酶活性的抑制剂,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 AG490)、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, 游离形式或可药用盐形式,例如单柠檬酸盐 (也被称为 CP-690, 550)、或如 W02004052359 或 W02005066156 中公开的化合物 ;

[0254] - 调节剂,例如 S1P 受体活性的激动剂或调节剂,例如任选地被磷酸化的 FTY720 或其类似物,例如任选地被磷酸化的 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 - 苄氧基亚氨基) - 乙基] -2- 乙基 - 苄基} - 氮杂环丁烷 -3- 甲酸或其可药用的盐 ;

[0255] - 免疫抑制的单克隆抗体,例如,白细胞受体例如 B1ys/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 受体或其配体的单克隆抗体 ;

[0256] - 其它免疫调节化合物,例如具有至少一部分 CTLA4 或其突变体的细胞外区域例如至少 CTLA4 或其与非 CTLA4 蛋白序列相连的突变体的至少细胞外部分,例如 CTLA4Ig (例如被称为 ATCC68629) 或其突变体的重组结合分子,例如 LEA29Y ;

[0257] - 调节剂,例如粘附分子活性的抑制剂,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 ,

[0258] - 调节剂,例如 CCR9 活性的拮抗剂 ,

[0259] - 调节剂,例如 MIF 活性的抑制剂 ,

[0260] -5-氨基水杨酸盐 (5-ASA) 活性剂, 如柳氮磺吡啶、**Azulfidine®**、**Asacol®**、**Dipentum®**、**Pentasa®**、**Rowasa®**、**Canasa®**、**Colazal®**、例如包含美沙拉秦的药物; 例如与肝素联合的美沙拉秦;

[0261] -调节剂, 例如 TNF- α 活性的抑制剂, 例如包括结合 TNF- α 的抗体, 例如英夫利昔单抗(**Remicade®**)、沙利度胺、利那度胺 (lenalidomide),

[0262] -释放氧化氮的非甾体抗炎药 (NSAID), 例如包括 COX- 抑制性供 NO 药 (CINOD);

[0263] -磷酸二酯酶 (phosphodiesterase), 例如调节剂, 如 PDE4B 活性的抑制剂,

[0264] -调节剂, 例如半胱天冬酶活性的抑制剂,

[0265] -调节剂, 例如 G 蛋白偶合受体 GPBAR1 的激动剂,

[0266] -调节剂, 例如神经酰胺激酶活性的抑制剂,

[0267] -‘多功能抗炎’药 (MFAID), 例如细胞溶质磷脂酶 A2 (cPLA2) 抑制剂, 如与氨基葡聚糖相连的膜-锚定的磷脂酶 A2 抑制剂;

[0268] -抗生素类, 如青霉素类、头孢菌素类、红霉素类、四环素类、磺胺类, 如磺胺嘧啶、磺胺异噁唑; 砒类, 如氨基砒; 截短侧耳素类、氟喹诺酮类例如甲硝唑、喹诺酮类如环丙沙星; 左氧氟沙星; 益生菌 (probiotics) 和共生的细菌例如乳酸杆菌属、罗伊乳杆菌;

[0269] -抗病毒药, 如利巴韦林 (ribivirin)、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 (atazanavir)、金刚烷胺、地达诺新、依法韦仑、膦甲酸、茚地那韦、拉米夫定、那非那韦、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。

[0270] 倾向于与 mTOR 抑制剂联用例如倾向用于本发明的抗炎药包括例如非甾体抗炎药 (NSAID) 如丙酸衍生物 (阿明洛芬、苯恶洛芬、布氯酸、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、叔洛芬、噻洛芬酸和疏恶洛芬)、乙酸衍生物 (消炎痛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、Oxpinac、舒林酸、噻庚乙酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸)、芬那酸衍生物 (氟芬那酸、甲氯灭酸、甲酚那酸、尼氟灭酸和托芬那酸)、联苯基甲酸衍生物 (二氟尼柳和氟苯柳)、昔康类 (伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺西康)、水杨酸酯类 (乙酰水杨酸、柳氮磺胺吡啶) 和吡唑酮类 (阿扎丙宗、Bezpiperylon、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗、保泰松); 环氧合酶 -2 (COX-2) 抑制剂如塞来考昔; IV 型磷酸二酯酶抑制剂 (PDE-IV); 趋化因子受体, 尤其是 CCR-1、CCR-2 和 CCR-3 的拮抗剂; 降低胆固醇的物质如 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、阿伐他汀和其它他汀类)、螯合剂类 (消胆胺和考来替泊)、烟酸、非诺贝酸衍生物 (吉非贝特、氯贝特 (clofibrat)、非诺贝特和苯扎贝特)、和普罗布考; 抗胆碱能药如毒蕈碱拮抗剂 (异丙托溴铵); 其它化合物如茶碱、柳氮磺胺吡啶和氨基水杨酸酯类, 例如 5-氨基水杨酸以及其前体药物、抗风湿剂。

[0271] 倾向于与 mTOR 抑制剂联用例如倾向用于本发明的抗变态反应药例如包括

[0272] 抗组胺药 (H1- 组胺拮抗剂), 例如溴苯那敏、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、

去乙酰羰基氯雷他定和非甾族抗哮喘药如 β 2- 激动剂（叔丁喘宁、异丙喘宁、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗、沙美特罗和吡布特罗）、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯拮抗剂（扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106、203）、白三烯生物合成抑制剂（齐留通、BAY-1005）；支气管扩张剂、平喘药（肥大细胞稳定剂）。

[0273] 在引用专利申请或科技出版物的各种情况中，与所述化合物有关的主题被引入到本申请中作为参考，例如同样包括其可药用的盐、相应的外消旋体、非对映异构体、对映异构体、互变异构体以及在存在时上面所公开化合物的相应的结晶变型，例如这里所公开的溶剂化物、水合物和多晶型。在本发明的组合中被用作活性成分的化合物可以分别如所列举文献或产品说明中所述的那样来制备和给药。在本发明的范围中还包括两种以上上述独立活性成分的的组合形式，即，本发明范围内的药物组合形式可包括三种或更多种活性成分。此外，所述第一种活性剂和共给药剂均不是相同的成分。

[0274] 用代号、属名或商标名确定的药物的结构可得自互联网、标准纲要“默克索引（The Merck Index）”的现行版本或数据库例如 Patents International 例如 IMS World Publications 或者上下文所述的出版物。其相应内容在这里被引入作为参考。

[0275] 可以用体外方法、动物试验法以及临床方法证明 mTOR 抑制剂在治疗上文所指定内分泌肿瘤中的效用，例如可以根据下文所述方法来证明。

具体实施方式

[0276] A. 体外方法

[0277] A. 与其它活性剂联合的抗增殖活性

[0278] 将一种细胞系，例如耐受化合物 A 的 A549 细胞系（ IC_{50} 位于低 nM 范围内）和比较的耐受化合物 A 的 KB-31 和 HCT116 细胞系（ IC_{50} 位于微摩尔范围内）加入到 96- 孔板（1,500 个细胞 / 孔，位于 100 μ l 培养基中）中并将其培养 24 小时。随后，在独立的管中单独或成对地联合制备各化合物（除化合物 A 外的 mTOR 抑制剂或已知的化疗剂）的两倍稀释系列（从各化合物的 8 倍 IC_{50} 开始）并将该稀释物加入到所述孔中。

[0279] 然后，将细胞再培养 3 天。在第 4 天进行亚甲蓝染色并测定结合染料的数量（与结合染料的存活细胞数成比例）。随后，用 CalcuSyn 程序测定 IC_{50} ，该程序提供了一种相互作用的度量，即所谓的非独占（non-exclusive）组合指数（CI），其中： $CI \sim 1 =$ 相互作用几乎是加和； $0.85-0.9 =$ 轻微协同； $<0.85 =$ 协同。在本实验中，mTOR 抑制剂例如化合物 A 与其它化疗剂例如上面所定义的化疗剂联合例如与生长抑素（somastatin）或生长抑素类似物联合表现出令人感兴趣的抗增殖活性。

[0280] B. 体外试验

[0281] 测定下游标记物 S6 的磷酸化状态（S6K1 活性的抑制作用），其反映了 mTOR 抑制剂的即时药效学作用，例如在 p70S6 激酶 1（S6K1）试验中进行，参见例如 W02005064343。

[0282] 可以通过测量嗜铬粒蛋白 A（其尤其是在类癌细胞中被过量分泌）来测定对类癌细胞的功效，参见例如 Davis 等人，Gynecology&Obstetrics1973;137:637-644。

[0283] C. 体外研究

[0284] 化合物 A 能恢复内分泌药物如雌激素抑制剂和 / 或芳香酶抑制剂在耐受内分泌药物治疗的细胞中的活性。

[0285] 一些研究已经暗示 Akt 激酶活性异常是一种重要的机理, 乳癌肿瘤经由该机理而对内分泌药治疗无应答。

[0286] D. 临床试验

[0287] 在患类癌瘤或胰岛细胞癌患者的临床试验研究中, 当单独给予化合物 A 或者给予 Sandostatin **LAR**[®] (每天 30mg) 和化合物 A (每天 5mg) 的组合时可以观察到 S6K1 活性被抑制和嗜铬粒蛋白 A 减少。可以每隔 12 周进行响应评估。研究持续时间 :6 个月。

[0288] 该类组合也获得了协同作用。

[0289] 进行了另一些以每天 5mg 或 10mg (每周 5 至 70mg) 的量在单一疗法中使用化合物 A 以及联合使用例如每天 30mg Sandostatin **LAR**[®] 的临床研究, 例如

[0290] 用 420 名用 Sandostatin **LAR**[®] 治疗的晚期中肠类癌瘤患者进行一种化合物 A 的随机双盲安慰剂对照研究。患者继续进行基础的 Sandostatin **LAR**[®] 治疗并使其随机接受化合物 A 10mg/ 天或安慰剂。初级终点是无进展的存活 (PFS)。次级终点包括总存活数、与类癌瘤有关的面红和腹泻症状、药动学和药效学。对于功效评估而言, 按照 RECIST 标准对进程和响应进行评估。由于神经内分泌肿瘤的性质, 所有的患者必需进行三相 CT 扫描或 MRI。每隔两个月重复进行扫描。目标: 将化合物 A 与 Sandostatin **LAR**[®] 联合用于治疗晚期进行性中肠肿瘤 (类癌瘤)。

[0291] 在用细胞毒化疗作为单一疗法进行治疗失败后, 用 100 名患有可测量的晚期 (转移或难以切除的) 胰腺神经内分泌肿瘤 (胰岛细胞瘤) 的患者进行一种单臂安慰剂对照的化合物 A (10mg/ 天) 研究。初级目标是测定响应速率。一组接受用 Sandostatin **LAR**[®] 治疗继发的胰腺肿瘤的长期治疗的 44 名患者除 Sandostatin **LAR**[®] 外用化合物 A (10mg/ 天) 进行治疗。