



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1993318 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 03

(21) 申请号 200580026445. 6

夏志强

(22) 申请日 2005. 06. 20

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

(30) 优先权数据

60/582, 596 2004. 06. 23 US

60/681, 368 2005. 05. 16 US

代理人 陈轶兰

(51) Int. Cl.

C07C 327/56 (2006. 01)

A61K 31/16 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 02. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/021642 2005. 06. 20

(56) 对比文件

US -20030045518 A1, 2003. 03. 06, 第 50-60

段和权利要求.

(87) PCT申请的公布数据

W02006/009940 EN 2006. 01. 26

审查员 杨永明

(73) 专利权人 SYNTA 医药公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 艾雷娜·高斯提克 法利德·梵奇菲

梁桂青 古屋圭三 孙利军

辰田宪昭 陈寿军 井上孝也

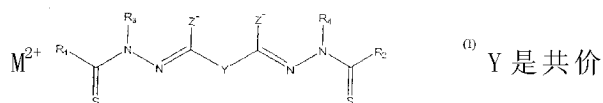
权利要求书 16 页 说明书 28 页 附图 16 页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的双(硫代-酰肼酰胺)盐

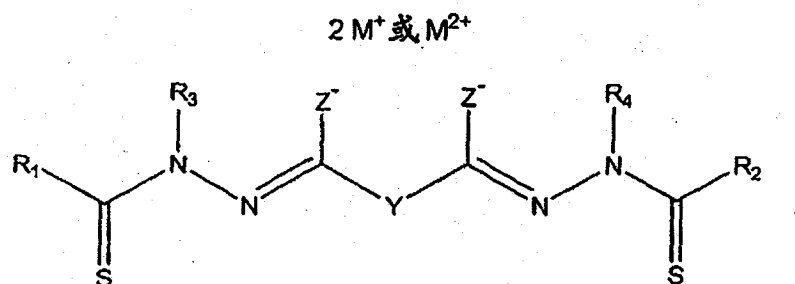
(57) 摘要

本发明公开了双(硫代-酰肼酰胺)二盐,其由结构式(I)所代表: $2M^+$ 或



键或经取代或未经取代的直链烃基。 R_1 - R_4 独立为-H、脂族基团、经取代的脂族基团、芳基或经取代的芳基,或 R_1 和 R_3 与其所键结的碳及氮原子结合在一起和/或 R_2 和 R_4 与其所键结的碳及氮原子结合在一起形成非芳族杂环,其可选地与芳环稠合。 Z 是-O或-S。 M^+ 是可药用单价阳离子并且 M^{2+} 是可药用二价阳离子。同时,本发明亦公开了包含以上所述的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的药物组合物。本发明还公开了治疗罹患癌症的患者的方法。该方法包括施用有效量的以上所述的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的步骤。

1. 由以下结构式代表的化合物：



其中，

Y 是共价键或经取代或未经取代的直链烃基；

R_1 – R_4 独立为 –H、脂族基团、经取代的脂族基团、芳基或经取代的芳基，或 R_1 和 R_3 与其所键结的碳及氮原子结合在一起形成非芳族杂环，其可选地与芳环稠合，和 / 或 R_2 和 R_4 与其所键结的碳及氮原子结合在一起形成非芳族杂环，其可选地与芳环稠合；

Z 是 –O 或 –S；且

M^+ 是可药用单价阳离子并且 M^{2+} 是可药用二价阳离子，其中所述经取代的直链烃基、经取代的脂族基团和经取代的芳基可经由一个或多个独立地选自以下的基团所取代，

– R^a , –OH, –Br, –Cl, –I, –F, –OR^a, –O–COR^a, –COR^a, –CN, –NCS, –NO₂, –COOH, –SO₃H, –NH₂, –NHR^a, –N(R^aR^b), –COOR^a, –CHO, –CONH₂, –CONHR^a, –CON(R^aR^b), –NHCOR^a, –NR^cCOR^a, –NHCONH₂, –NHCONR^aH, –NHCON(R^aR^b), –NR^cCONH₂, –NR^cCONR^aH, –NR^cCON(R^aR^b), –C(=NH)–NH₂, –C(=NH)–NHR^a, –C(=NH)–N(R^aR^b), –C(=NR^c)–NH₂, –C(=NR^c)–NHR^a, –C(=NR^c)–N(R^aR^b), –NH–C(=NH)–NH₂, –NH–C(=NH)–NHR^a, –NH–C(=NH)–N(R^aR^b), –NH–C(=NR^c)–NH₂, –NH–C(=NR^c)–NHR^a, –NH–C(=NR^c)–N(R^aR^b), –NR^d–C(=NH)–NH₂, –NR^d–C(=NH)–NHR^a, –NR^d–C(=NH)–N(R^aR^b), –NR^d–C(=NR^c)–NH₂, –NR^d–C(=NR^c)–NHR^a, –NR^d–C(NR^c)–N(R^aR^b), –NHNH₂, –NHNHR^a, –NHR^aR^b, –SO₂NH₂, –SO₂NHR^a, –SO₂NR^aR^b, –CH=CHR^a, –CH=CR^aR^b, –CR^c=CR^aR^b, –CR^c=CHR^a, –CR^c=CR^aR^b, –CCR^a, –SH, –SR^a, –S(O)R^a, –S(O)₂R^a, /

其中 R^a – R^d 各自独立地为 C1–C8 直链或分支的烷基或 C3–C8 环烷基、芳基、非芳族杂环基，或 –N(R^aR^b) 在一起形成经取代的或未经取代的非芳族杂环基，其中以 R^a – R^d 代表的烷基、芳基和非芳族杂环基和以 –N(R^aR^b) 代表的非芳族杂环基各自可选地且独立地经由一个或多个以 $R^{\#}$ 代表的基团所取代；

$R^{\#}$ 是 R^+ , –OR⁺, –O(卤代烷基), –SR⁺, –NO₂, –CN, –NCS, –N(R⁺)₂, –NHCO₂R⁺, –NHC(O)R⁺, –NHNHC(O)R⁺, –NHC(O)N(R⁺)₂, –NHNHC(O)N(R⁺)₂, –NHNHCO₂R⁺, –C(O)C(O)R⁺, –C(O)CH₂C(O)R⁺, –CO₂R⁺, –C(O)R⁺, C(O)N(R⁺)₂, –OC(O)R⁺, –OC(O)N(R⁺)₂, –S(O)₂R⁺, –SO₂N(R⁺)₂, –S(O)R⁺, –NHSO₂N(R⁺)₂, –NHSO₂R⁺, –C(=S)N(R⁺)₂, 或 –C(=NH)–N(R⁺)₂；

R^+ 是 –H、C1–C4 烷基、单环的杂芳基、非芳族杂环基或苯基，其可选地经 C1–C8 直链或分支的烷基或 C3–C8 环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、–CN、–NO₂、胺、烷基胺或二烷基胺所取代；或

–N(R⁺)₂ 是非芳族杂环基，条件是以 R^+ 和 –N(R⁺)₂ 代表的包含仲环胺的非芳族杂环基可

选地经过酰化或烷化。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该可药用阳离子为 Na^+ 或 K^+ 。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 Z 是 O, R_1 和 R_2 相同且 R_3 和 R_4 相同。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中,

Y 是共价键、 $-\text{C}(\text{R}_5\text{R}_6)-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 、反 $-(\text{CH}=\text{CH})-$ 、顺 $-(\text{CH}=\text{CH})-$ 或 $-(\text{CC})-$ 基团;

且

R_5 和 R_6 各自独立地为 $-\text{H}$ 、脂族基团或经取代的脂族基团, 或 R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是经取代或未经取代的芳基, 或 R_5 和 R_6 在一起是 C2-C6 经取代或未经取代的亚烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中,

Y 是 $-\text{C}(\text{R}_5\text{R}_6)-$;

R_1 和 R_2 各自是经取代或未经取代的芳基;

R_3 和 R_4 各自是经取代或未经取代的脂族基团;

R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{H}$ 或脂族基团或经取代的脂族基团。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R_3 和 R_4 各自是 C1-C8 直链或分支的烷基或 C3-C8 环烷基且 R_6 是 $-\text{H}$ 或甲基。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 各自是未经取代的苯基且 R_3 和 R_4 各自是甲基或乙基。

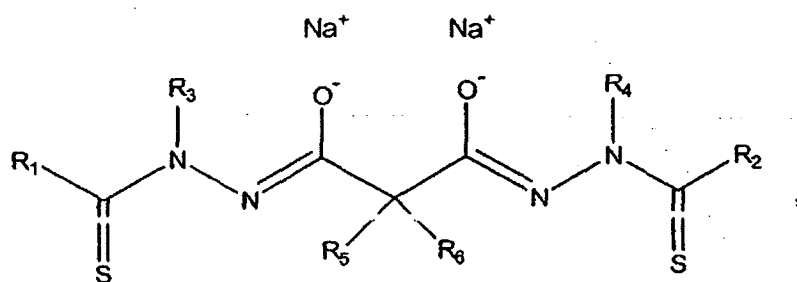
8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中以 R_1 和 R_2 代表的苯基可选地经 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 卤代烷基、C1-C4 卤代烷氧基、苯基、苄基、吡啶基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 取代。

9. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 Y 是 $-\text{C}(\text{R}_5\text{R}_6)-$; R_1 和 R_2 均为经取代或未经取代的脂族基团; R_5 是 $-\text{H}$; 且 R_6 是 $-\text{H}$ 或可选地经取代的脂族基团。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均为可选地经至少一个 C1-C8 直链或分支的烷基或 C3-C8 环烷基取代的 C3-C8 环烷基; R_3 和 R_4 均为烷基; 且 R_6 是 $-\text{H}$ 或甲基。

11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均为环丙基或 1-甲基环丙基。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物由以下结构式代表:



其中,

R_1 和 R_2 均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 $-\text{H}$;

R_1 和 R_2 均为苯基; R_3 和 R_4 均为乙基; R_5 和 R_6 均为 $-\text{H}$;

R_1 和 R_2 均为 4-氰基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是甲基; R_6 为 $-\text{H}$;

R_1 和 R_2 均为 4-甲氧基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 $-\text{H}$;

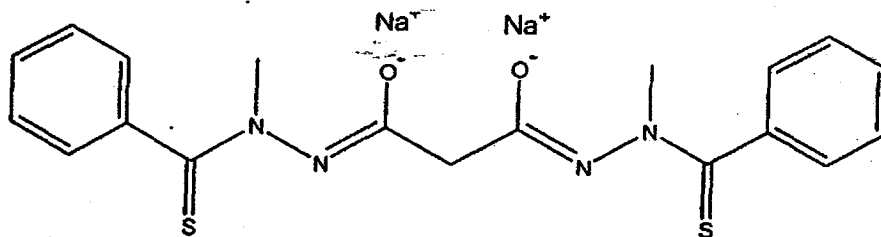
R_1 和 R_2 均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是甲基; R_6 为 $-\text{H}$;

R_1 和 R_2 均为苯基; R_3 和 R_4 均为乙基; R_5 是甲基; R_6 为 $-\text{H}$;

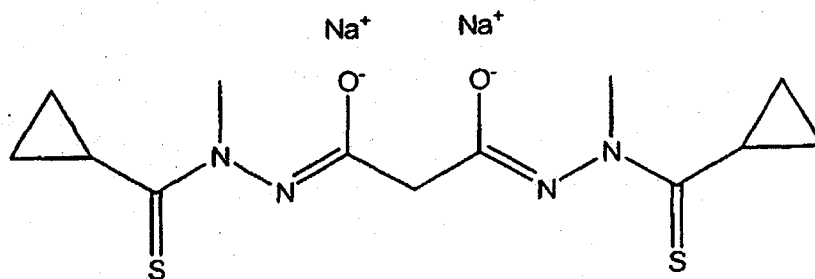
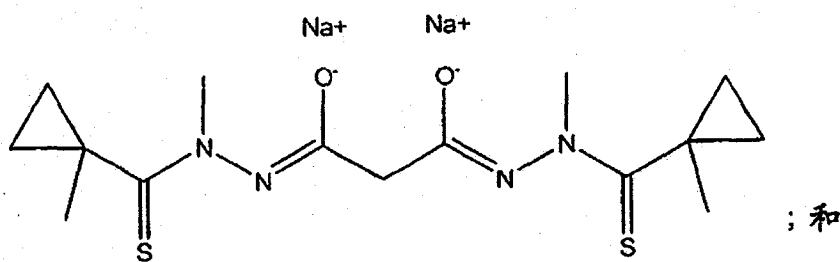
R_1 和 R_2 均为 4- 氰基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 3- 氰基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 3- 氟苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 4- 氯苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2- 甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 3- 甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,3- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,3- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二氟苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二氟苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二氯苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丙基 ; R_3 和 R_4 均为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基且 R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是乙基且 R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是正丙基且 R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为甲基 ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 是甲基, 且 R_4 为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2- 苯基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 苯基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丁基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环戊基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环己基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环己基 ; R_3 和 R_4 均为苯基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为甲基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为甲基 ; R_3 和 R_4 均为叔丁基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为甲基 ; R_3 和 R_4 均为苯基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为叔丁基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为乙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;或

R_1 和 R_2 均为正丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 $-H$ 。

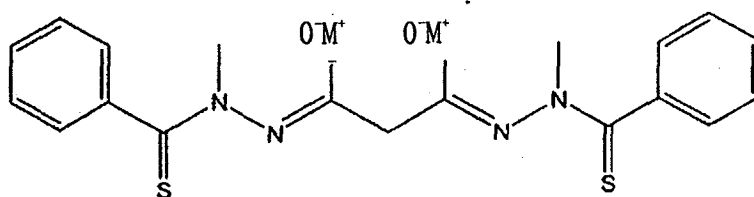
13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物由以下结构式代表:



14. 根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物由选自以下的结构式所代表:



15. 化合物, 其中所述化合物由以下的结构式所代表:



其中 M^+ 是 K^+ 。

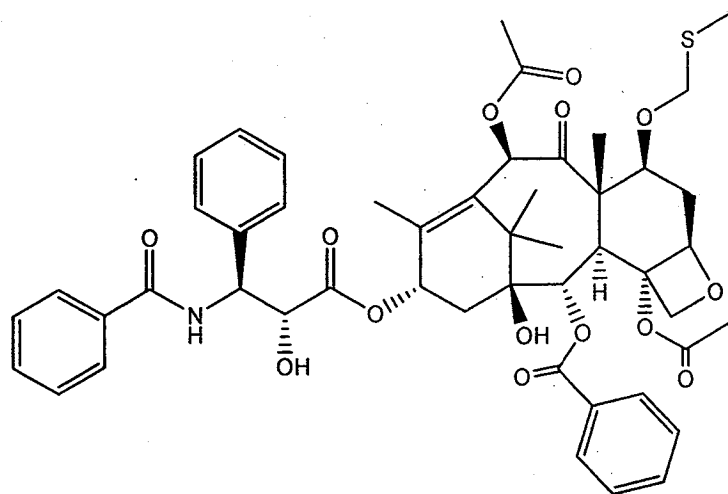
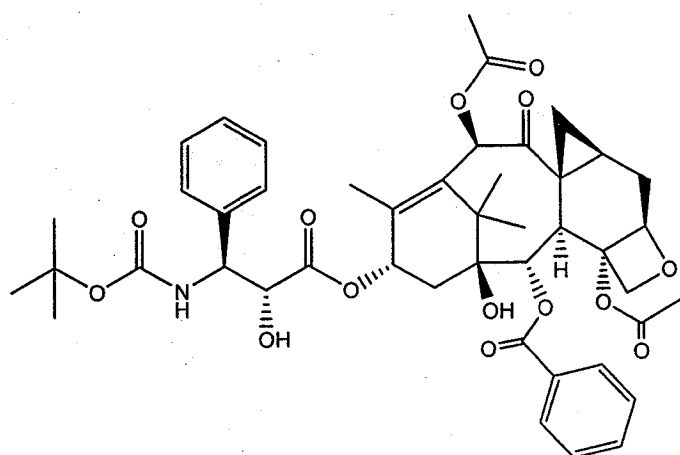
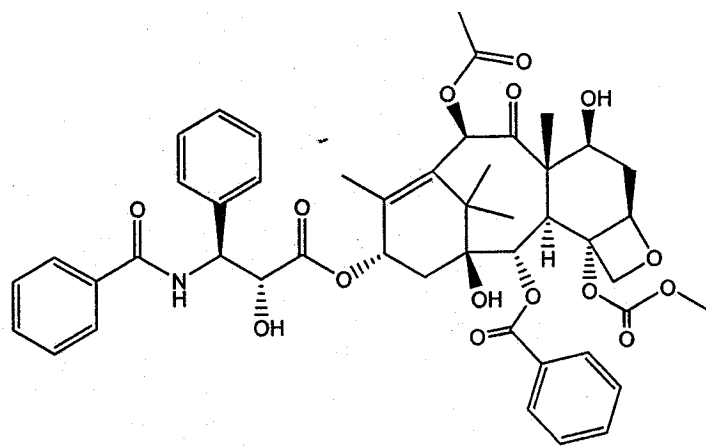
16. 药物组合物, 其包含可药用载体或稀释剂以及权利要求 1-15 任一项的化合物。

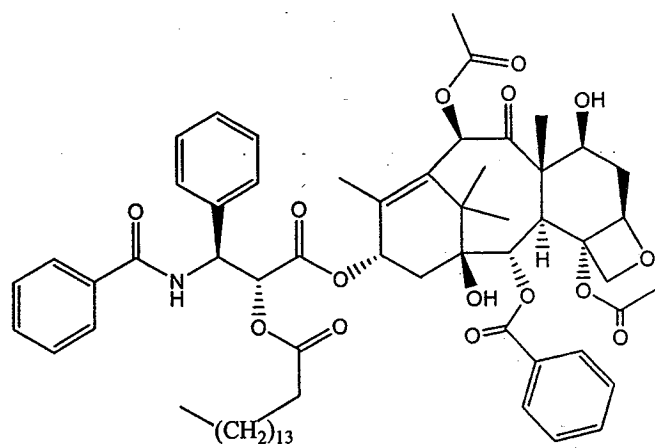
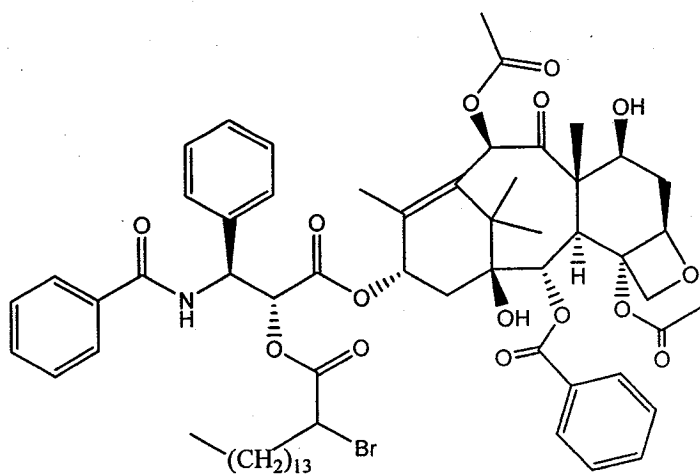
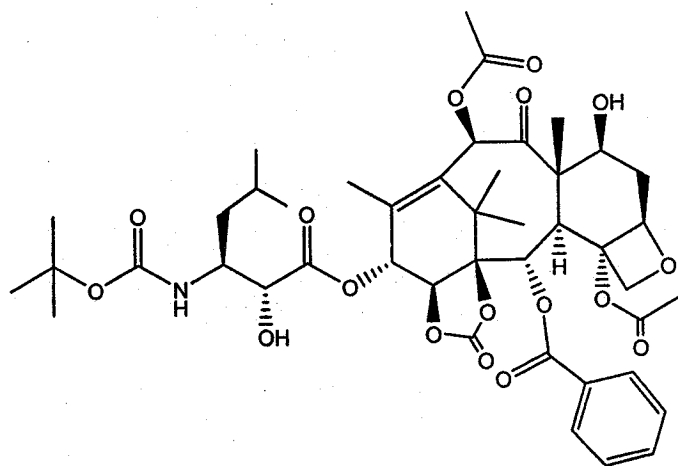
17. 权利要求 1-15 任一项的化合物在制备用于治疗癌症患者的药物中的用途。

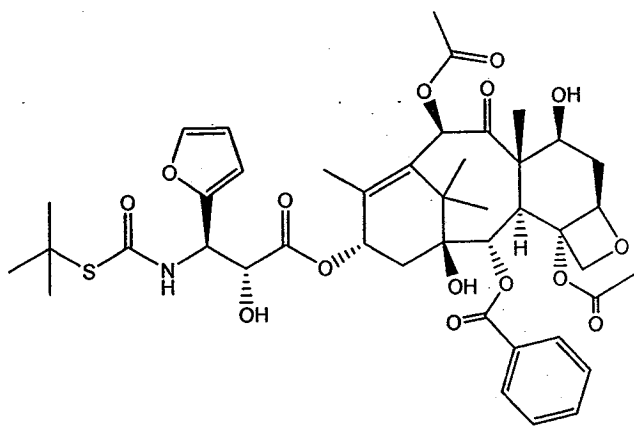
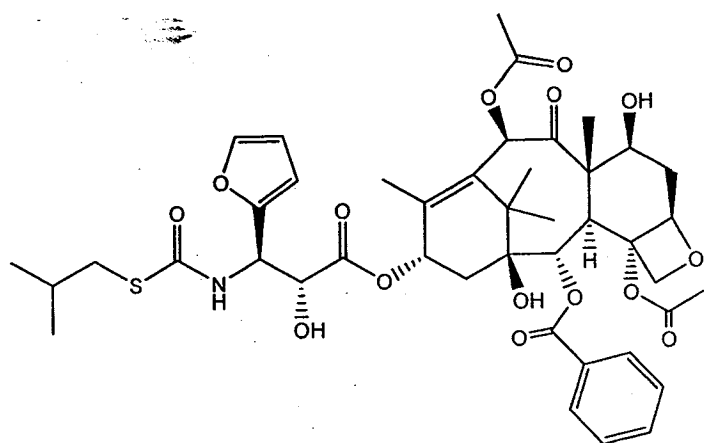
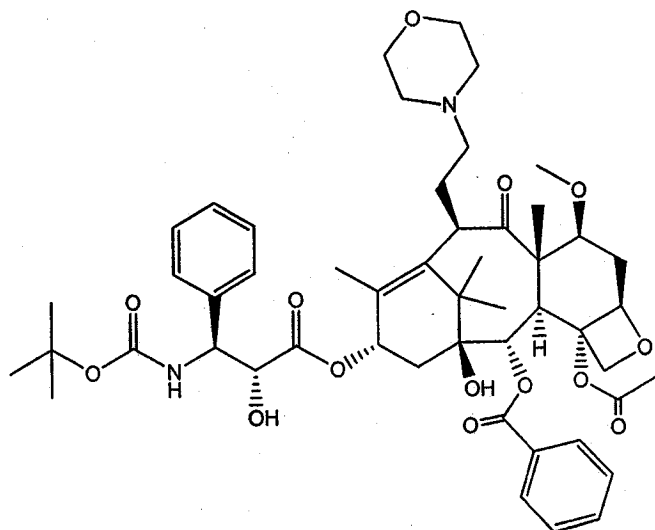
18. 根据权利要求 17 的用途, 其中该癌症是多重耐药的癌症。

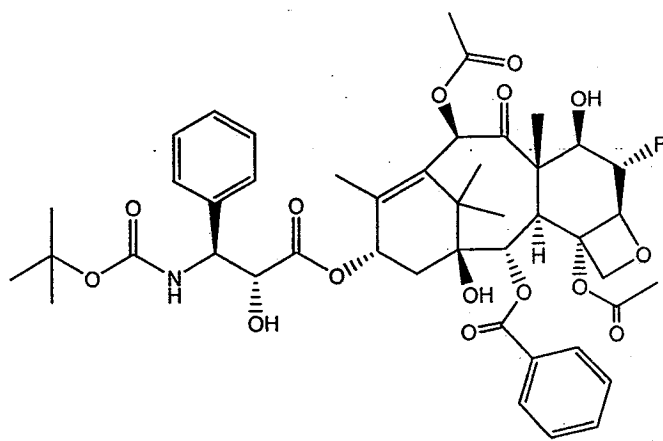
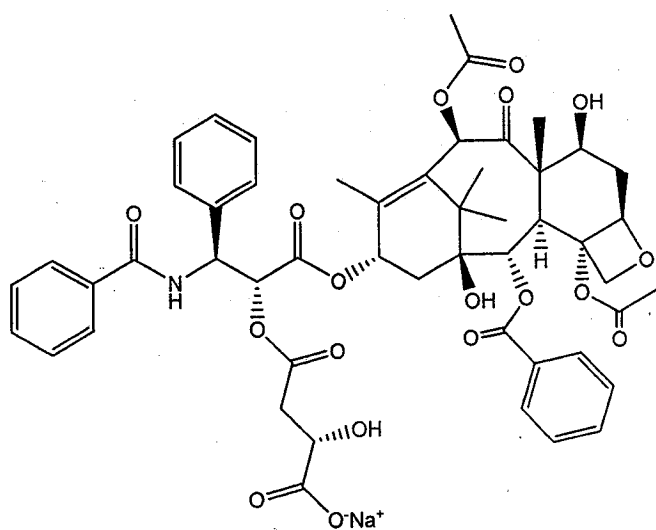
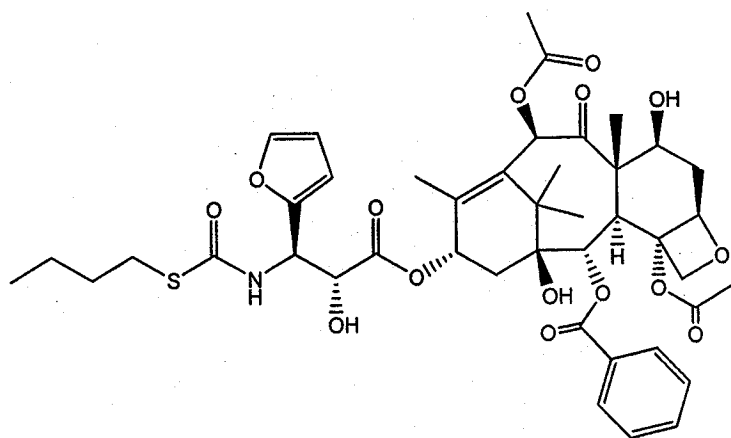
19. 根据权利要求 18 的用途, 其中该化合物与能稳定微管的抗癌剂共同施用。

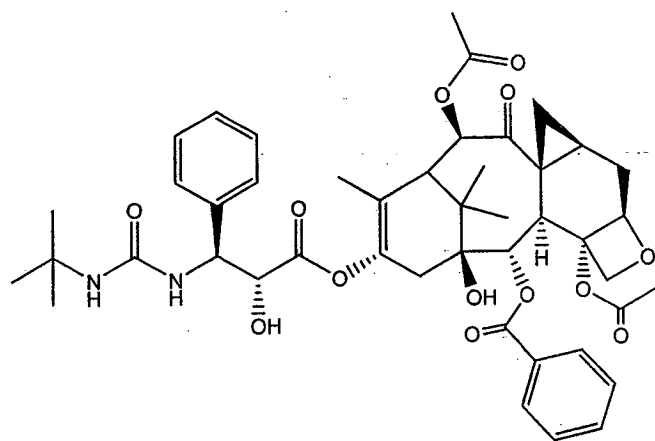
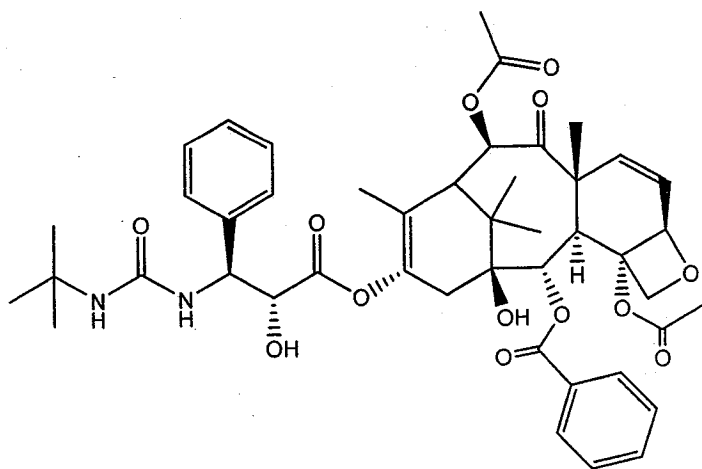
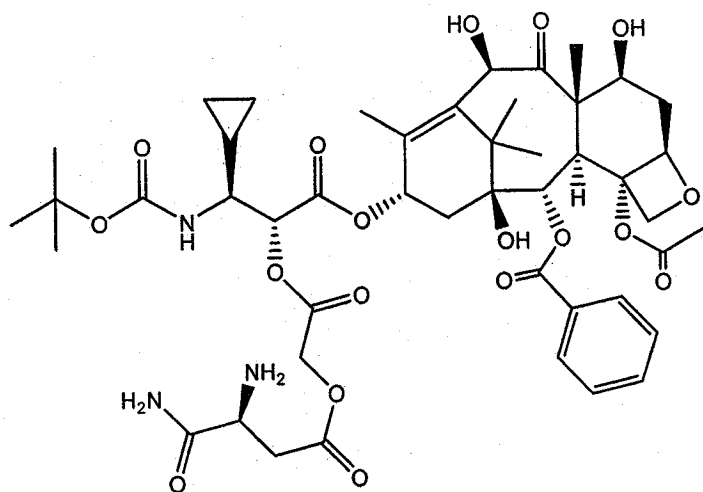
20. 根据权利要求 18 的用途, 其中该化合物与紫杉醇或由选自下述结构式的结构所代表的紫杉醇的类似物共同施用:

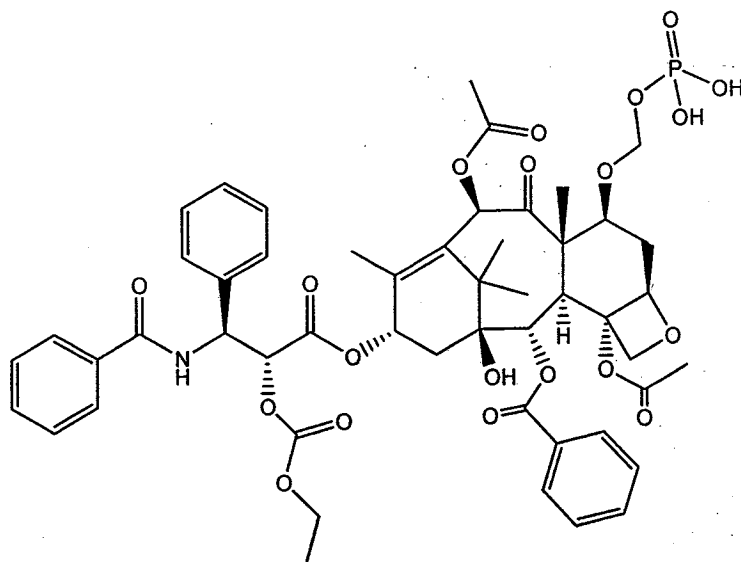
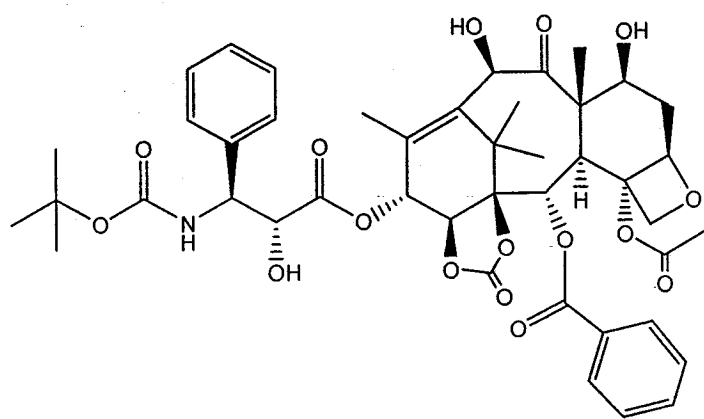
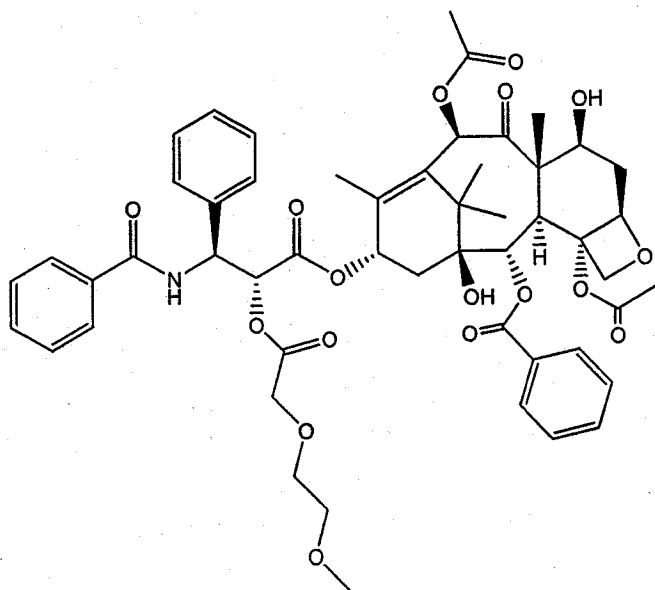


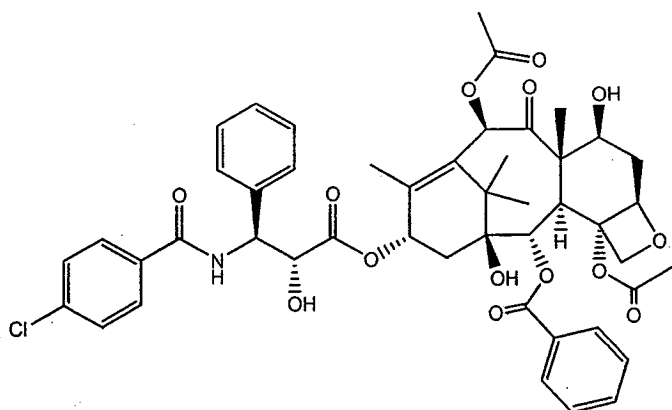
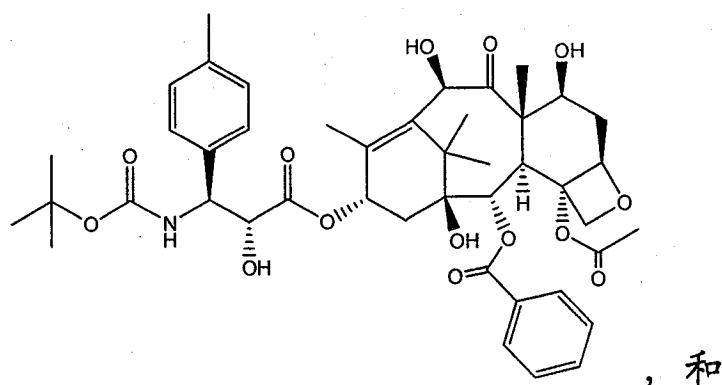
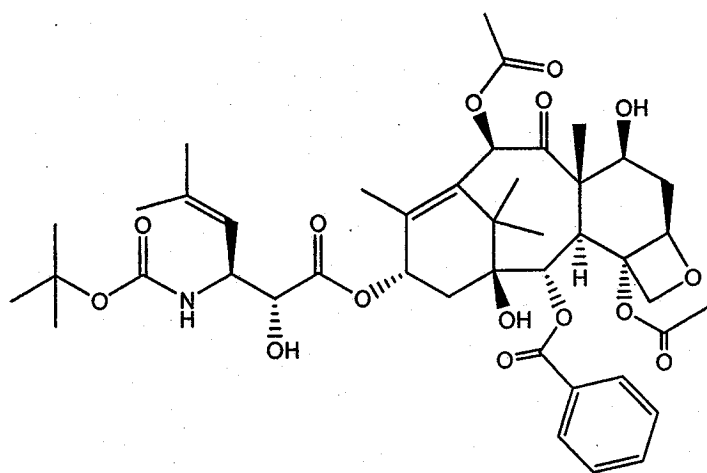




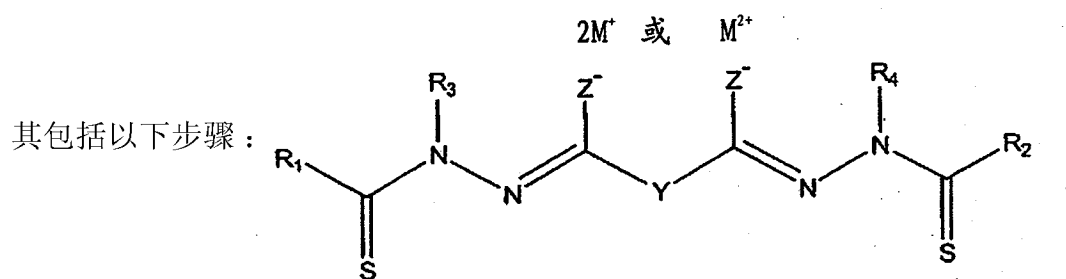




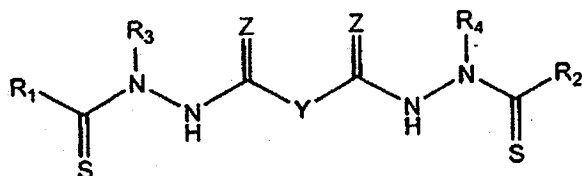




21. 制备由以下结构式代表的双（硫代-酰肼酰胺）二盐的方法：



将由以下结构式代表的中性的双（硫代-酰肼酰胺）：



有机溶剂和碱合并以形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液;并且

将双(硫代-酰肼酰胺)的二盐从双(硫代-酰肼酰胺)溶液中分离出来,其中:

对于每一摩尔当量的中性双(硫代-酰肼酰胺)采用至少大约2摩尔当量的碱;

Y是共价键或经取代或未经取代的直链烃基;

R_1 - R_4 独立为-H、脂族基团、经取代的脂族基团、芳基或经取代的芳基,或 R_1 和 R_3 与其所键结的碳及氮原子结合在一起形成可选地与芳环稠合的非芳族杂环,和/或 R_2 和 R_4 与其所键结的碳及氮原子结合在一起形成可选地与芳环稠合的非芳族杂环;

Z是-O或-S;且

M^+ 是可药用单价阳离子,且 M^{2+} 是可药用二价阳离子,其中所述经取代的直链烃基、经取代的脂族基团和经取代的芳基可经由一个或多个独立地选自以下的基团所取代,

$-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NH$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$,

其中 R^a - R^d 各自独立地为C1-C8直链或分支的烷基或C3-C8环烷基、芳基、非芳族杂环基,或 $-N(R^aR^b)$ 在一起形成经取代的或未经取代的非芳族杂环基,其中以 R^a - R^d 代表的烷基、芳基和非芳族杂环基和以 $-N(R^aR^b)$ 代表的非芳族杂环基各自可选地且独立地经由一个或多个以 R^b 代表的基团所取代;

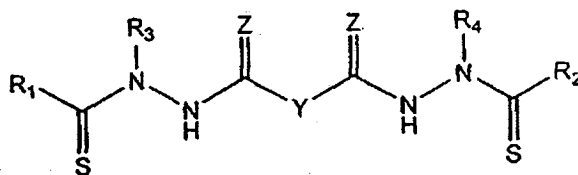
R^b 是 R^+ , $-OR^+$, $-O$ (卤代烷基), $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 或 $-C(=NH)-N(R^+)_2$;

R^+ 是-H、C1-C4烷基、单环的杂芳基、非芳族杂环基或苯基,其可选地经C1-C8直链或分支的烷基或C3-C8环烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、胺、烷基胺或二烷基胺所取代;或

$-N(R^+)_2$ 是非芳族杂环基,条件是以 R^+ 和 $-N(R^+)_2$ 代表的包含仲环胺的非芳族杂环基可选地经过酰化或烷化。

22. 权利要求21的方法,其包括以下步骤:

将由以下结构式代表的中性的双(硫代-酰肼酰胺)



有机溶剂和碱合并以形成双（硫代－酰肼酰胺）溶液；并且

将该溶液与有机抗溶剂合并，从而将双（硫代－酰肼酰胺）的二盐从双（硫代－酰肼酰胺）溶液中沉淀出来，其中：

对每一摩尔当量的中性双（硫代－酰肼酰胺）采用至少大约 2 摩尔当量的碱；

23. 根据权利要求 22 的方法，其中该有机溶剂是选自 C1-C4 脂族醇、C1-C4 脂族酮、C2-C4 脂族醚、C2-C4 环脂族醚、二氧杂环己烷二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N- 甲基吡咯烷酮、二醇、烷基二醇醚、二氧杂环己烷以及乙腈。

24. 根据权利要求 23 的方法，其中该有机溶剂是选自甲醇、乙醇和丙酮。

25. 根据权利要求 22 的方法，其中该碱是胺、氢氧化铵、碱金属氢氧化物、碱金属 C1-C6 醇盐，或氨基化碱金属。

26. 根据权利要求 25 的方法，其中该碱是氢氧化钠、甲醇钠或乙醇钠。

27. 根据权利要求 22 的方法，其中该碱是碱金属氢化物、烷基碱金属或芳基碱金属。

28. 根据权利要求 27 的方法，其中该碱是氢化锂、氢化钠、氢化钾、丁基锂、丁基钠、丁基钾、苯基锂、苯基钠或苯基钾。

29. 根据权利要求 22 的方法，其中该有机抗溶剂是选自 C5-C10 烷类、C5-C10 烷类、C3-C10 烷酯类、C3-C10 烷醚类、苯、甲苯和二甲苯。

30. 根据权利要求 29 的方法，其中该有机抗溶剂是 C5-C10 烷类或 C5-C10 环烷类。

31. 根据权利要求 22 的方法，其中该中性的双（硫代－酰肼酰胺）实质上不溶于所述有机溶剂。

32. 根据权利要求 31 的方法，其中首先将中性的双（硫代－酰肼酰胺）与有机溶剂合并形成混合物，并将碱添加到该混合物中以形成双（硫代－酰肼酰胺）溶液。

33. 根据权利要求 31 的方法，其中每升有机溶剂合并了介于大约 0.25 和大约 2.5 摩尔之间的中性双（硫代－酰肼酰胺）；并且采用介于大约 2 和大约 5 摩尔当量之间的碱。

34. 根据权利要求 33 的方法，其中每升有机溶剂合并了大约 1 摩尔的中性双（硫代－酰肼酰胺）。

35. 根据权利要求 34 的方法，其中该有机溶剂是乙醇。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中该碱是大约 2 摩尔浓度到大约 5 摩尔浓度的氢氧化钠水溶液。

37. 根据权利要求 36 的方法，其中该有机抗溶剂是乙醚或乙酸乙酯。

38. 根据权利要求 34 的方法，其中该有机溶剂是丙酮。

39. 根据权利要求 38 的方法，其中该碱是大约 2 摩尔浓度到大约 5 摩尔浓度的溶于乙醇中的乙醇钠。

40. 根据权利要求 39 的方法，其中该有机抗溶剂是庚烷。

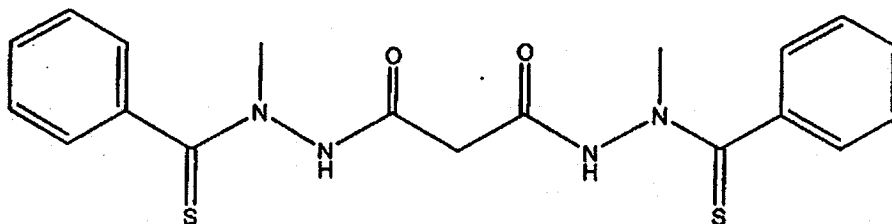
41. 根据权利要求 22 的方法，其中：

R₁ 和 R₂ 均为苯基；R₃ 和 R₄ 均为甲基；R₅ 和 R₆ 均为 -H；

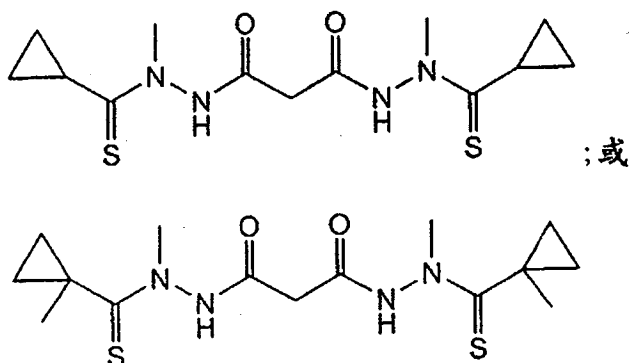
R_1 和 R_2 均为苯基 ; R_3 和 R_4 均为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 4- 氰基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 4- 甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为苯基 ; R_3 和 R_4 均为乙基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 4- 氰基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 3- 氰基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 3- 氟苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 4- 氯苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2- 甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 3- 甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,3- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,3- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二氟苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二氟苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二氯苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2,5- 二甲氧基苯基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丙基 ; R_3 和 R_4 均为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基 ; R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; Y' 为键 ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是甲基且 R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是乙基且 R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 是正丙基且 R_6 为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为甲基 ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 甲基环丙基 ; R_3 是甲基 , 且 R_4 为乙基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2- 甲基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 2- 苯基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为 1- 苯基环丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环丁基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环戊基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为环己基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;

R_1 和 R_2 均为环己基 ; R_3 和 R_4 均为苯基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为甲基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为甲基 ; R_3 和 R_4 均为叔丁基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为甲基 ; R_3 和 R_4 均为苯基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为叔丁基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ;
 R_1 和 R_2 均为乙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H ; 或
 R_1 和 R_2 均为正丙基 ; R_3 和 R_4 均为甲基 ; R_5 和 R_6 均为 -H。

42. 根据权利要求 22 的方法, 其中该中性的双(硫代-酰肼酰胺)是:

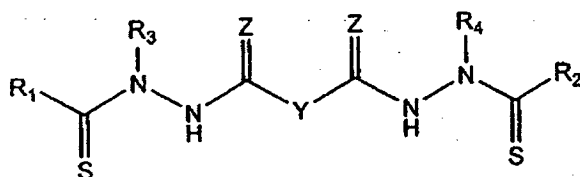


43. 根据权利要求 22 的方法, 其中该双(硫代-酰肼酰胺)是:



44. 权利要求 22 的方法, 其包括以下步骤:

将由以下结构式代表的中性的双(硫代-酰肼酰胺):



选自甲醇、乙醇、丙酮和甲基乙基酮的有机溶剂合并以形成混合物;

添加至少 2 当量选自氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠和乙醇钾的碱至该混合物, 从而形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液; 并且

将该溶液与选自戊烷、己烷、环己烷、庚烷、石油醚、乙酸乙酯和乙醚的有机抗溶剂合并, 以使双(硫代-酰肼酰胺)的二盐从双(硫代-酰肼酰胺)溶液中沉淀出来。

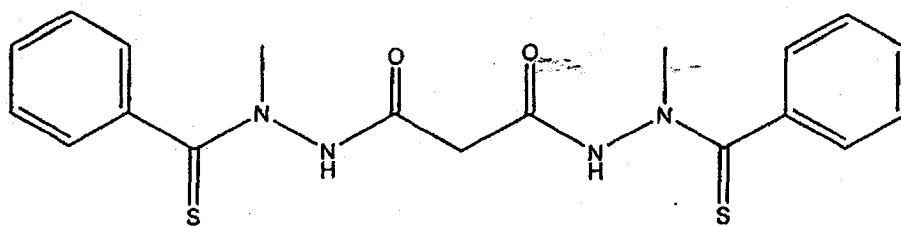
45. 根据权利要求 44 的方法, 其中该有机溶剂是丙酮。

46. 根据权利要求 44 的方法, 其中该碱是溶于乙醇的乙醇钠。

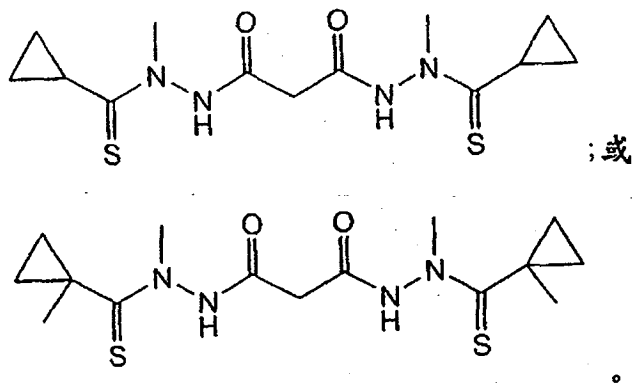
47. 根据权利要求 44 的方法, 其中该有机溶剂是乙醇。

48. 根据权利要求 44 的方法, 其中该碱是氢氧化钠水溶液。

49. 根据权利要求 44 的方法, 其中该抗溶剂是庚烷。
50. 根据权利要求 44 的方法, 其中该中性的双(硫代-酰肼酰胺)是:



51. 根据权利要求 44 的方法, 其中该中性的双(硫代-酰肼酰胺)是:



用于治疗癌症的双（硫代 - 酰肼酰胺）盐

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2004 年 6 月 23 日提交的美国临时专利申请系列号 60/582, 596 和 2005 年 5 月 16 日提交的美国临时专利申请系列号 60/681, 368 的优先权。上述申请的完整教导通过引用参考并入本文。

[0003] 发明背景

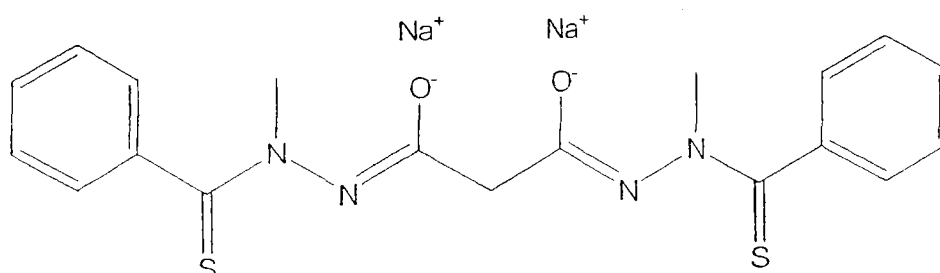
[0004] 目前有许多药物可用于治疗癌症。然而,在许多案例之中,癌症无法对该抗癌疗法做出反应,或其生长和 / 或转移只是被减缓了。甚至当肿瘤最初对于抗癌疗法以大小减小或消退的方式发生反应,该肿瘤也经常会对药物产生耐药性。因为这些理由,我们已有对于新颖抗癌剂和可用于治疗多重耐药的癌症的新颖药物的需求。

[0005] 某些双（硫代 - 酰肼酰胺）化合物已由本发明人描述为对于癌细胞（包括已经变得多重耐药的癌细胞）有显著的细胞毒性,并且用于增强其他抗癌剂如紫杉醇和埃坡霉素 (Epothilone)D 的抗癌活性（请参考例如美国专利公开案第 2004/0225016 A1、2003/0045518 和 2003/0119914 号,其完整的内容是以参考文献的方式并入本说明书中）。

[0006] 本发明的简要说明

[0007] 目前已发现双（硫代 - 酰肼酰胺）二盐显示未曾预期之高的水溶解度和生物利用率。例如,化合物 (1) 和 (2) 的二钠盐和二钾盐,与溶解度大约为 0.1 毫克 / 毫升的化合物 (1) 和 (2) 的相应中性形式相较,显示高于 1,000 毫克 / 毫升的水溶解度（请参考实施例 2, 10 和 15）。对于化合物 (12)、(13) 和 (14) 的二钠盐和二钾盐观察到相似的溶解度增加（请参考实施例 12-15）。而且,化合物 (1) 的二钠盐的生物利用率是 80%, 而中性化合物的生物利用率是 4.8%（请参考实施例 16）。化合物 (1) 和 (2) 的代表性的互变异构结构显示如下：

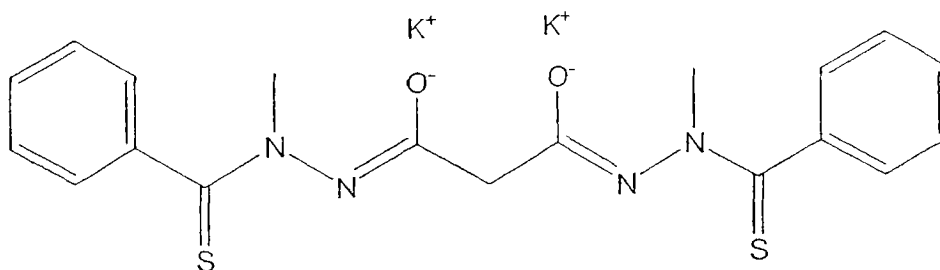
[0008]



[0009]

化合物 (1)

[0010]



[0011] 化合物 (2)

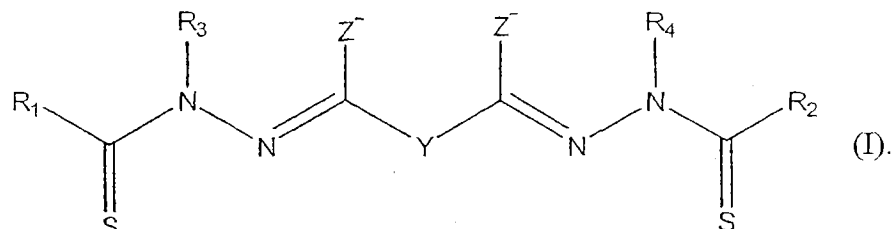
[0012] 根据这些结果,本发明公开了新颖的双(硫代-酰肼酰胺)二盐,包含双(硫代-酰肼酰胺)二盐的药物组合物,和利用双(硫代-酰肼酰胺)二盐进行治疗的方法。

[0013] 本发明的一实施方案是由以下结构式 (I) 所代表的化合物,及其互变异构的形式:

[0014]

$2M^+$ 或 M^{2+}

[0015]



[0016] Y 是共价键或经取代或未经取代的直链的烃基。R₁-R₄ 独立为 -H、脂族基团、经取代的脂族基团、芳基或经取代的芳基,或 R₁ 和 R₃ 与其所键结的碳及氮原子结合在一起,和 / 或 R₂ 和 R₄ 与其所键结的碳及氮原子结合在一起,形成非芳族杂环,其可选地与芳环稠合。Z 是 -O 或 -S。M⁺ 是可药用单价阳离子并且 M²⁺ 是可药用二价阳离子。

[0017] 本发明的另一实施方案是包含公开于本说明书的双(硫代-酰肼酰胺)二盐和可药用载体或稀释剂的药物组合物。该药物组合物可用于治疗,例如作为抗癌剂。

[0018] 本发明也提供治疗罹患癌症的患者。该方法包括对该患者施用有效量的公开于本说明书的双(硫代-酰肼酰胺)二盐。该双(硫代-酰肼酰胺)二盐是作为单一疗法施用(亦即作为施用于该患者的唯一的抗癌药物)或与一种或多种其他的抗癌药物共同施用。

[0019] 公开于本说明书的双(硫代-酰肼酰胺)二盐用于制造治疗个体癌症为目的的药物的用途亦提供于本发明中。

[0020] 本发明也提供制备双(硫代-酰肼酰胺)二盐的方法。该方法包括将中性的双(硫代-酰肼酰胺)、有机溶剂和碱合并以形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液;并且将该溶液与有机抗溶剂合并,从而将双(硫代-酰肼酰胺)的二盐沉淀出来。

[0021] 在各种实施方案中,制备双(硫代-酰肼酰胺)二盐的方法包括将中性的双(硫代-酰肼酰胺)和选自甲醇、乙醇、丙酮和甲基乙基酮的有机溶剂合并以产生混合物;添加至少两个当量选自氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠和乙醇钾的碱到该混合物中,从而形成溶液;并将该溶液与选自戊烷、己烷、环己烷、庚烷、石油醚、乙酸乙酯和乙醚的有机抗溶剂合并以沉淀双(硫代-酰肼酰胺)二盐的步骤。

[0022] 在各种实施方案中,制备双(硫代-酰肼酰胺)二盐的方法包括将中性的双(硫代-酰肼酰胺)、有机溶剂和碱合并以形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液;并且将该双(硫代-酰肼酰胺)的二盐分离出来的步骤。

[0023] 在各种实施方案中,制备双(硫代-酰肼酰胺)二盐的方法包括将中性的双(硫代-酰肼酰胺)、有机溶剂和碱合并以形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液;并且将该溶液与甲基叔丁基醚合并,从而将双(硫代-酰肼酰胺)二盐沉淀出来的步骤。

[0024] 在各种实施方案中,制备双(硫代-酰肼酰胺)二盐的方法包括将中性的双(硫

代-酰肼酰胺)和选自甲醇、乙醇、丙酮和甲基乙基酮的有机溶剂合并以产生混合物;添加至少两个当量选自氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠和乙醇钾的碱到该混合物中,从而形成溶液;并将该溶液与甲基叔丁基醚合并,以将双(硫代-酰肼酰胺)的二盐沉淀出来的步骤。

[0025] 因为所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐具有优异的水溶解度和高的生物利用率,其可被使用于适于静脉内或口服施用的水基制剂中。此外,所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐相对无毒,因此容许所公开的二盐以较高的剂量使用而副作用极小。该化合物的高水溶解度又使高剂量的制剂变得可行。

[0026] 本说明书所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐可用于治疗癌症,包括已经变得多重耐药的癌症。因此,当其他药物方案已经失败或者变得无效时,所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐可用于治疗癌症。此外,所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐在与其他抗癌药物如紫杉醇或紫杉醇类似物联合使用时尤其有效。

[0027] 附图简单说明

[0028] 图1是紫杉醇(太平洋紫杉醇)的结构。

[0029] 图2是泰索帝(多西紫杉醇)的结构。

[0030] 图3-23各自是紫杉醇类似物的结构。

[0031] 图24是包含伸出聚合物骨架的紫杉醇类似物基团的聚合物的结构。该聚合物是所显示的三个单体单位的三聚物。

[0032] 本发明的详细说明

[0033] 本发明的双(硫代-酰肼酰胺)二盐是以结构式(I)表示。

[0034] M^+ 是可药用单价阳离子。 M^{2+} 是可药用二价阳离子。“可药用”意指该阳离子适于施用到患者。 M^+ 或 M^{2+} 的实例包括 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 和 NR_4^+ ,其中每一R独立为-H、经取代或未经取代的脂族基团(例如羟烷基、氨基烷基或铵烷基)或经取代或未经取代的芳基,或两个R基团结合在一起形成经取代或未经取代的非芳族杂环,其可选地与芳环稠合。优选可药用阳离子是 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $NH_3(C_2H_5OH)^+$ 、 $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$ 、精氨酸或赖氨酸。更优选可药用阳离子是 Na^+ 或 K^+ , Na^+ 是甚至更优选的。

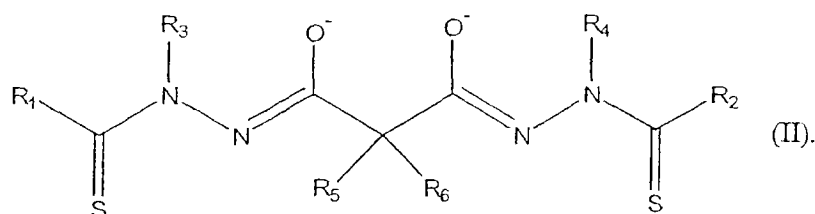
[0035] 在结构式(I)中,Z优选是-O。更优选是,Z是-O; R_1 和 R_2 相同;且 R_3 和 R_4 相同。

[0036] 在一实施方案中,Y在结构(I)中是共价键、 $-C(R_5R_6)-$ 、 $-(CH_2CH_2)-$ 、反 $-(CH=CH)-$ 、顺 $-(CH=CH)-$ 或 $-(CC)-$ 基团,优选是 $-C(R_5R_6)-$ 。 R_1-R_4 如以上对结构式(I)的说明。 R_5 和 R_6 各自独立地为-H、脂族基团或经取代的脂族基团,或 R_5 是-H且 R_6 是经取代或未经取代的芳基,或 R_5 和 R_6 一起是 C_2-C_6 经取代或未经取代的亚烷基。可药用阳离子是如以上说明者。

[0037] 在本发明的优选的实施方案中,该双(硫代-酰肼酰胺)二盐由结构式(II)所代表:

[0038] $2M^+$ 或 M^{2+}

[0039]



[0040] R_1 - R_6 和可药用阳离子是如以上对结构式 (I) 所说明者。

[0041] 在本发明的一个更优选的实施方案中,该双(硫代-酰肼酰胺)二盐由结构式 (II) 所代表,其中 R_1 和 R_2 各自为经取代或未经取代的芳基,优选是经取代或未经取代的苯基; R_3 和 R_4 各自为经取代或未经取代的脂族基团,优选是烷基,更优选是甲基或乙基;且 R_5 和 R_6 如以上所说明,但是 R_5 优选是 -H 且 R_6 优选是 -H、脂族基团或经取代的脂族基团。

[0042] 或者, R_1 和 R_2 各自为经取代或未经取代的芳基; R_3 和 R_4 各自为经取代或未经取代的脂族基团; R_5 是 -H;且 R_6 是 -H、脂族基团或经取代的脂族基团。优选是, R_1 和 R_2 各自为经取代或未经取代的芳基; R_3 和 R_4 各自为烷基;且 R_5 是 -H 且 R_6 是 -H 或甲基。甚至更优选 R_1 和 R_2 各自为经取代或未经取代的苯基; R_3 和 R_4 各自为甲基或乙基; R_5 是 -H 且 R_6 是 -H 或甲基。由 R_1 和 R_2 所代表的芳基和由 R_3 、 R_4 和 R_6 所代表的脂族基团的适当取代基是如以下对于芳基和脂族基团的说明。

[0043] 在本发明的第二个更优选的实施方案中,该双(硫代-酰肼酰胺)二盐由结构式 (II) 所代表,其中 R_1 和 R_2 各自为经取代或未经取代的脂族基团,优选是 C_3 - C_8 环烷基,可选地经至少一个烷基取代;更优选是环丙基或 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 是如以上对结构式 (I) 的说明,优选两者皆为经取代或未经取代的烷基;且 R_5 和 R_6 是如以上的说明,但是 R_5 优选是 -H 且 R_6 优选是 -H、脂族基团或经取代的脂族基团,更优选是 -H 或甲基。

[0044] 或者,该双(硫代-酰肼酰胺)二盐由结构式 (II) 所代表,其中 R_1 和 R_2 各自为经取代或未经取代的脂族基团; R_3 和 R_4 是如以上对结构式 (I) 的说明,优选两者皆为经取代或未经取代的烷基; R_5 是 -H 且 R_6 是 -H 或可选地经取代的脂族基团。优选是, R_1 和 R_2 两者均为 C_3 - C_8 环烷基,可选地经至少一个烷基取代; R_3 和 R_4 均如以上对结构式 (I) 的说明,优选是烷基; R_5 是 -H 且 R_6 是 -H 或脂族基团或经取代的脂族基团。更优选 R_1 和 R_2 均为可选地经至少一个烷基取代的 C_3 - C_8 环烷基; R_3 和 R_4 均为烷基;且 R_5 是 -H 且 R_6 是 -H 或甲基。甚至更优选是 R_1 和 R_2 两者均为环丙基或 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为烷基,优选是甲基或乙基;且 R_5 是 -H 且 R_6 是 -H 或甲基。

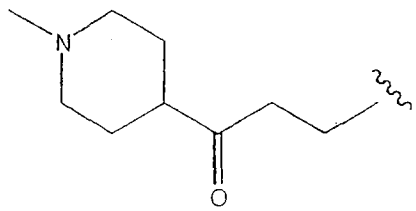
[0045] 以下是以结构式 (II) 代表的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的特定实例: R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是乙基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为苯基,且 R_5 和 R_6 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-噻吩基; R_3 和 R_4 均为苯基, R_5 和 R_6 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 4-氰基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 为 -H 且 R_6 为甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 为 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基;且 R_5 是 -H 且 R_6 是苄基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基;且 R_5 是 -H 且 R_6 是乙基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为乙基; R_5 是 -H 且 R_6 是正丁基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二甲氧基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是异丙基; R_1 和 R_2 两者均为 3-硝基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 4-氯苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是 3-噻吩基; R_1 和 R_2 两者均为苯基; R_3 和 R_4 均

为甲基, R_5 和 R_6 一起为亚丙基; R_1 和 R_2 两者均为 2,3-二甲氧基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-氯-5-甲氧基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二氟苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二氯苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,6-二甲氧基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二甲基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基, R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二甲苯基; R_3 和 R_4 均为乙基, R_5 是 -H 且 R_6 是甲基, 和 R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二乙氧基苯基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是 -H 且 R_6 是甲基; R_1 和 R_2 两者均为环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为环丙基; R_3 和 R_4 均为乙基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 者均为环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是甲基; R_6 是 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是甲基且 R_6 为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是乙基且 R_6 为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 是正丙基且 R_6 为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为乙基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基; R_3 是甲基且 R_4 是乙基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 2-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 2-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为 1-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为环丁基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为环戊基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为环己基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为环己基; R_3 和 R_4 均为苯基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为甲基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为甲基; R_3 和 R_4 均为叔丁基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为甲基; R_3 和 R_4 均为苯基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为叔丁基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 为乙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H; R_1 和 R_2 两者均为正丙基; R_3 和 R_4 均为甲基; R_5 和 R_6 均为 -H。在这些例子中, 以 M^+ 和 M^{2+} 代表的可药用阳离子是如对结构式 (I) 所述的, 优选是 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $NH_3(C_2H_5OH)^+$ 或 $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, 更优选是 Na^+ 或 K^+ , 甚至更优选是 Na^+ 。

[0046] 对于许多以结构式 (II) 代表的双(硫代-酰肼酰胺)二盐来说, Y 是 $-CH_2-$ 。实例包括其中: R_1 和 R_2 两者均为苯基, 且 R_3 和 R_4 均为邻- CH_3 -苯基; R_1 和 R_2 两者均为邻- $CH_3C(O)O$ -苯基, 且 R_3 和 R_4 均为苯基; R_1 和 R_2 两者均为苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基, 且 R_3 和 R_4 均为乙基; R_1 和 R_2 两者均为苯基, 且 R_3 和 R_4 均为正丙基; R_1 和 R_2 两者均为对-氰基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为对-硝基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二甲氧基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基, 且 R_3 和 R_4 均为正丁基; R_1 和 R_2 两者均为对-氯苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 3-硝基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 3-氰基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 3-氟苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-呋喃基, 且 R_3 和 R_4 均为苯基; R_3 和 R_2 两者均为 2-甲氧基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 3-甲氧基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,3-二甲氧基苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-甲氧基-5-氯苯基, 且 R_3 和 R_4 均为乙基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二氟苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2,5-二氯苯基, 且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均

为 2,5-二甲基苯基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-甲氧基-5-氯苯基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 3,6-二甲氧基苯基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为苯基,且 R_3 和 R_4 均为 2-乙基苯基; R_1 和 R_2 两者均为 2-甲基-5-吡啶基,且 R_3 和 R_4 均为甲基;或 R_1 为苯基, R_2 为 2,5-二甲氧基苯基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为甲基,且 R_3 和 R_4 均为对- CF_3 -苯基; R_1 和 R_2 两者均为甲基,且 R_3 和 R_4 均为邻- CH_3 -苯基; R_1 和 R_2 两者均为 $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$,且 R_3 和 R_4 均为苯基; R_1 和 R_2 两者均由以下的结构式所代表:

[0047]



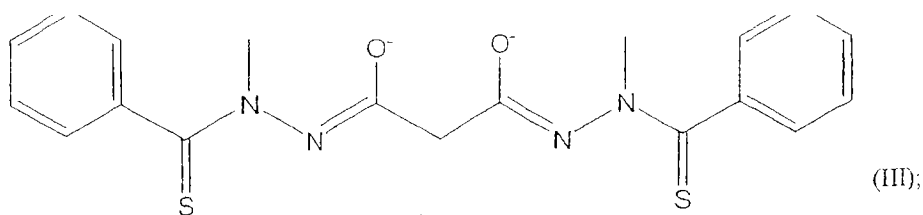
[0048] 且 R_3 和 R_4 均为苯基; R_1 和 R_2 两者均为正丁基,且 R_3 和 R_4 均为苯基; R_1 和 R_2 两者均为正戊基, R_3 和 R_4 均为苯基; R_1 和 R_2 两者均为甲基,且 R_3 和 R_4 均为 2-吡啶基; R_1 和 R_2 两者均为环己基,且 R_3 和 R_4 均为苯基; R_1 和 R_2 两者均为甲基,且 R_3 和 R_4 均为 2-乙基苯基; R_1 和 R_2 两者均为甲基,且 R_3 和 R_4 均为 2,6-二氯苯基; R_1 至 R_4 皆甲基; R_1 和 R_2 两者均为甲基,且 R_3 和 R_4 均为叔丁基; R_1 和 R_2 两者均为乙基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为叔丁基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为环丙基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为环丙基,且 R_3 和 R_4 均为乙基; R_1 和 R_2 两者均为 1-甲基环丙基, R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-甲基环丙基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 1-苯基环丙基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为 2-苯基环丙基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为环丁基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 和 R_2 两者均为环戊基,且 R_3 和 R_4 均为甲基; R_1 是环丙基, R_2 是苯基,且 R_3 和 R_4 均为甲基。在这些实例中,以 M^+ 和 M^{2+} 代表的可药用阳离子是如结构式 (I) 的说明,优选是 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $\text{NH}_3(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})^+$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_3(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})^+$,更优选是 Na^+ 或 K^+ ,甚至更优选是 Na^+ 。

[0049] 本发明的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的优选实例如下:

[0050]

 $2M^+$ 或 M^{2+}

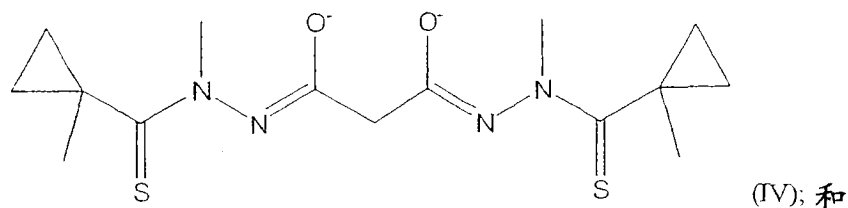
[0051]



[0052]

 $2M^+$ 或 M^{2+}

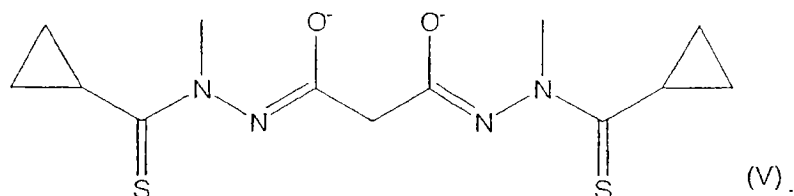
[0053]



[0054]

 $2M^+$ 或 M^{2+}

[0055]



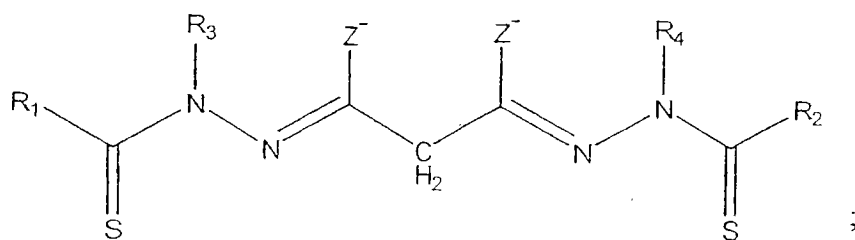
[0056] $2M^+$ 和 M^{2+} 是如以上对结构式 (I) 的说明。优选可药用阳离子为 $2M^+$ ，其中 M^+ 是 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $NH_3(C_2H_5OH)^+$ 或 $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$ ，更优选 M^+ 是 Na^+ 或 K^+ ，甚至更优选 M^+ 是 Na^+ 。

[0057] 在结构式 (I)–(II) 中， R_1 和 R_2 为相同或相异和 / 或 R_3 和 R_4 为相同或相异。优选 R_1 和 R_2 为相同且 R_3 和 R_4 为相同。

[0058] 所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐可具有互变异构的形式。举例而言，由例如结构式 (II) 所代表而其中 Y 是 $-CH_2-$ 的化合物的互变异构形式显示如下：

或 M^{2+}

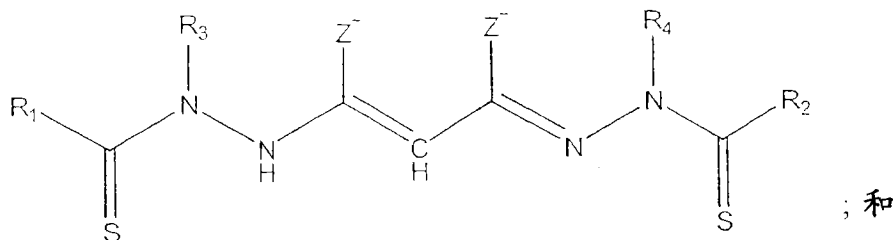
[0059]



[0060]

$2M^+$ 或 M^{2+}

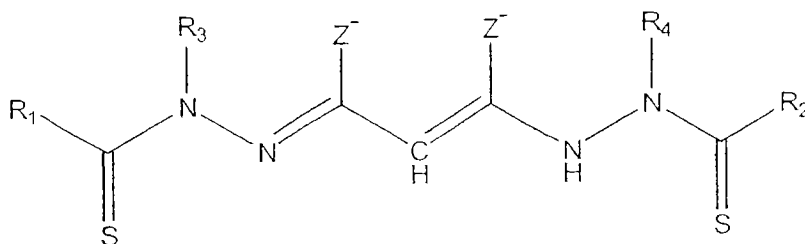
[0061]



[0062]

$2M^+$ 或 M^{2+}

[0063]



[0064] 我们应了解当在结构上描述所公开化合物的一种互变异构形式时，其他互变异构形式也被涵盖在内。

[0065] 本发明的某些化合物可以不同的立体异构体（例如非对映异构体和对映异构体）的形式来获得。本发明包括所公开化合物的所有异构体的形式和外消旋混合物，以及用纯的异构体及其混合物包括外消旋混合物治疗患者的方法。立体异构体可利用任何适当的方法分开和分离，如色谱法。

[0066] “直链的烃基”是亚烷基，亦即 $-(CH_2)_y-$ ，其中一个或多个（优选是一个）内部亚甲基可选地被连接基团替代。 y 是正整数（例如介于 1 和 10 之间），优选是介于 1 和 6 之间，

且更优选是 1 或 2。“连接基团”是指替代直链烃基中的亚甲基的官能团。适当连接基团的实例包括酮 ($-\text{C}(\text{O})-$)、烯、炔、亚苯基、醚 ($-\text{O}-$)、硫醚 ($-\text{S}-$) 或胺 ($-\text{N}(\text{R}^a)-$), 其中 R^a 定义如下。优选的连接基团是 $-\text{C}(\text{R}_5\text{R}_6)-$, 其中 R_5 和 R_6 如以上所定义。亚烷基和烃基的适当取代基是那些基本上不会干扰所公开化合物的抗癌活性者。 R_5 和 R_6 是以 Y 代表的亚烷基或烃基的优选取代基。

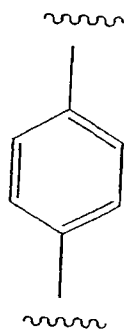
[0067] 脂族基团是直链、分支或环状的非芳香烃, 其为完全饱和的或是包含一个或多个不饱和单元。典型地, 直链或分支的脂族基团具有 1 个至大约 20 个碳原子, 优选是 1 个至大约 10 个, 并且环状脂族基团具有 3 到大约 10 个碳原子, 优选是 3 到大约 8 个。脂族基团优选是直链或分支的烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基或辛基, 或具有 3 到大约 8 个碳原子的环烷基。C1-C8 直链或分支的烷基或 C3-C8 环状烷基也称为“低级烷基”。

[0068] 术语“芳香基团”(aromatic group) 可与“芳基”(aryl)、“芳环”(aryl ring)、“芳香环”(aromatic ring)、“芳基”(aryl group) 和“芳族基团”(aromatic group) 交互使用。芳香基团包括碳环的芳香基团如苯基、萘基和蒽基, 以及杂芳基如咪唑基、噁吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基和四唑基。术语“杂芳基”(heteroaryl group) 可与“杂芳基”(heteroaryl)、“杂芳环”(heteroaryl ring)、“杂芳香环”(heteroaromatic ring) 和“杂芳香基团”(heteroaromatic group) 交互使用。杂芳基是包括一个或多个杂原子如硫、氧和氮在环结构中的芳香基团。优选是杂芳基包括从 1 到 4 个杂原子。

[0069] 芳香基团也包括稠合的多环芳香环系统, 其中碳环的芳香环或杂芳环与一个或多个其他的杂芳环稠合。实例包括苯并噁吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并咪唑、喹啉基、异喹啉基和异吲哚基。

[0070] 术语“亚芳基”是指通过两个其他键连接到分子的剩余部份的芳基。举例而言, 1,4-亚苯基的结构显示如下:

[0071]



[0072] 亚芳基的取代基如以下对芳基的说明。

[0073] 非芳族杂环是包含一个或多个杂原子如氮、氧或硫在其环中的非芳香环。该环可为五、六、七或八员。优选是杂环基团包含 1 个到大约 4 个杂原子。实例包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基和噻唑烷基。

[0074] 在脂族基团 (包括亚烷基)、非芳族杂环基、苄基或芳基 (碳环和杂芳基) 上的适当取代基是那些实质上不会干扰所公开化合物的抗癌活性者。当具有取代基的化合物与不具有取代基的化合物相比其抗癌活性降低多于大约 50% 的时候, 则取代基实质上干扰到抗

癌活性。适当取代基的实例包括

[0075] $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$,

[0076] $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$,

[0077] $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$,

[0078] $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$,

[0079] $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$.

[0080] R^a - R^d 各自独立地为烷基、芳基、非芳族杂环基,或 $-N(R^aR^b)$ 在一起形成经取代的或未经取代的非芳族杂环基。以 R^a - R^d 代表的烷基、芳基和非芳族杂环基和以 $-N(R^aR^b)$ 代表的非芳族杂环基各自可选地且独立地经由一个或多个以 $R^\#$ 代表的基团所取代。

[0081] $R^\#$ 是 R^+ , $-OR^+$, $-O$ (卤代烷基), $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 或 $-C(=NH)-N(R^+)_2$.

[0082] R^+ 是 $-H$ 、 C_1 - C_4 烷基、单环的杂芳基、非芳族杂环基或苯基,其可选地经烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、胺、烷基胺或二烷基胺所取代。可选地基团 $-N(R^+)_2$ 是非芳族杂环基,条件是以 R^+ 和 $-N(R^+)_2$ 代表的包含仲环胺的非芳族杂环基可选地经过酰化或烷化。

[0083] 对苯基(包括以 R_1 - R_4 代表的苯基)而言,优选的取代基包括 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、苯基、苄基、吡啶基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

[0084] 对环烷基(包括以 R_1 和 R_2 代表的环烷基)而言,优选的取代基为烷基,如甲基或乙基。

[0085] 本发明的另一实施方案是包含本发明所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

[0086] 适当的可药用载体可包含不会抑制所公开的二盐的生物活性的惰性成分。可药用载体应为生物上可相容的,亦即在施用至患者时为非毒性、非炎性、非免疫原性和没有其他不希望的反应。可采用标准的医药调配技术,如在《雷明敦氏医药科学》(Mack 出版公司出版,位于宾州的 Easton 市)中所述的技术。待施用的化合物的制剂会根据所选择的施用途而改变(例如溶液、乳剂、胶囊)。非经肠施用的适当的药物载体包括例如无菌水、生理盐水、抑菌盐水(含有大约 0.9% 毫克/毫升苯甲醇的盐水)、磷酸盐缓冲的盐水、汉克氏(Hank's)溶液、林格氏(Ringer's)乳酸盐及类似者。用于包覆组合物(如在硬明胶或环糊精包衣中)的方法是本领域中已知的(Baker 等人,《生物活性剂的控制性释放》,John Wiley & Sons,1986 年)。

[0087] 本发明的另一实施方案是治疗罹患癌症患者的方法。可选地本发明的方法可用于如下说明的多重耐药的癌症。该方法包括施用有效量的本发明所述的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的步骤。优选是与双(硫代-酰肼酰胺)二盐共同施用一种或多种另外的抗癌药物。抗癌药物的实例说明如下。优选共同施用的抗癌药物是稳定微管剂,如紫杉醇或紫杉醇的类似物。

[0088] “患者”是指哺乳动物,优选是人类,但是亦可为需要兽医治疗的动物,例如伴侣动物(例如狗、猫、及类似者)、农场动物(例如牛、绵羊、猪、马、及类似者)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、及类似者)。

[0089] 如以上提过的,本发明的一实施方案涉及治疗罹患癌症的患者。“治疗罹患癌症的患者”包括部分地或实质上达到一个或多个以下目的:阻止癌症的生长或散播、减小癌症的范围(例如减低肿瘤大小或降低影响部位的数目)、抑制癌症的生长速率和改善或改进与癌症关联的临床症状或指标(例如组织或血清的成分)。

[0090] 可经由本发明的方法预防或治疗的癌症包括但不限于人类的肉瘤和癌,例如纤维肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴血管肉瘤、淋巴血管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、艾文氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰脏癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威恩斯氏肿瘤(Wilms'tumor)、子宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤;白血病,例如急性的淋巴细胞白血病和急性的髓细胞白血病(髓母细胞、前髓细胞、粒-单核细胞、单核细胞和红细胞白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)白血病和慢性的淋巴细胞白血病);以及真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金氏病和非霍奇金氏病)、多发性骨髓瘤、伐登史绰姆氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症,和重链病。

[0091] 其他白血病的实例包括急性和/或慢性的白血病,例如淋巴细胞白血病(例如以p388(鼠)细胞系为例)、大颗粒淋巴细胞白血病和淋巴母细胞白血病;T-细胞白血病,例如T-细胞白血病(例如举CEM、Jurkat和HSB-2(急性)、YAC-1(鼠)细胞系为例)、T-淋巴细胞白血病和T淋巴母细胞白血病;B-细胞白血病(例如以SB(急性)细胞系为例),和B-淋巴细胞白血病;混合细胞白血病,例如B与T细胞白血病及B与T淋巴细胞白血病;髓细胞性白血病,例如粒细胞白血病、髓细胞白血病(例如以HL-60(前髓细胞)细胞系为例)和髓细胞性白血病(例如以K-562(慢性)细胞系为例);嗜中性细胞白血病;嗜酸性细胞白血病;单核细胞白血病(例如以THP-1(急性)细胞系为例);粒-单核细胞白血病;内格立形式的髓细胞性白血病;和非淋巴细胞白血病。其他白血病的实例说明于Michael C. Perry编著的《化疗资源书》第60章,Williams&Williams(1992年)和《Holland Frie癌症医药》,第五版,Bast等人编著,B. C. Decker公司出版(2000年)。先前参考文献的完整教示以参考资料并于本说明书中。

[0092] 在一实施方案中,所公开的方法据信尤其有效于治疗罹患有非实体肿瘤如多发性骨髓瘤的患者。在另一实施方案中,所公开的方法据信尤其有效于对抗T-白血病(例如以Jurkat和CEM细胞系为例);B-白血病(例如以SB细胞系为例);前髓细胞白血病(例如

以 HL-60 细胞系为例);子宫肉瘤(例如以 MES-SA 细胞系为例);单核细胞白血病(例如以 THP-1(急性)细胞系为例);和淋巴瘤(例如以 U937 细胞系为例);最优选是,本方法的此种实施方案采用化合物(1)的二盐。

[0093] 所公开的方法尤其有效于治疗癌症已经变得“多重耐药”的癌症患者。当抗癌药物不再对治疗癌症患者有效时,最初能对该抗癌药物产生反应的癌症变得对该抗癌药物耐药。例如,许多肿瘤起初会对使用抗癌药物的治疗有反应,其大小降低或甚至变得消退,只是要对该药物产生耐药性。耐药性的肿瘤特征在于其生长重新开始和/或在已经好像变得消退以后又再出现,尽管对其施用增加剂量的抗癌药物。已经对两种或更多种抗癌药物产生耐药性的癌症被称为“多重耐药”。例如,癌症对于三种或多于三种抗癌剂产生耐药性是很常见的,其经常是对于五种或多于五种抗癌剂,且有时是对十种或多于十种抗癌剂产生耐药性。

[0094] “有效量”是当化合物施用于癌症患者时能达到有利的临床结果的化合物量。“有利的临床结果”包括与未经治疗相比降低肿瘤质量、降低转移作用、降低与癌症关联的症状的严重性和/或增加该患者的寿命。施用于患者的化合物精确量视该疾病或病症的类型和严重性以及该患者的特征如一般健康状况、年龄、性别、体重和药物耐受性而定。其亦视癌症的程度、严重性和种类而定。本领域技术人员能视这些和其他因素来确定适当的剂量。所公开化合物的有效量典型地是介于大约 1 毫克/平方毫米/每日和大约 10 克/平方毫米/每日之间,并且优选是介于 10 毫克/平方毫米/每日和大约 5 克/平方毫米/每日之间。当与另一抗癌剂共同施用时,第二种抗癌剂的“有效量”视所使用的药物种类而定。批准的抗癌剂的适当剂量为已知并且可由本领域技术人员根据该患者的状况、所治疗的癌症类型和双(硫代-酰肼酰胺)二盐的用量来调整。

[0095] 所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐是经由任何适当的途径来施用,包括例如口服用的胶囊、悬浮液或药片,或非经肠的施用。非经肠的施用可包括例如全身性施用,如经由肌内的、静脉内的、皮下的或腹膜内的注射。双(硫代-酰肼酰胺)二盐亦可用口服(例如膳食的)、局部的、吸入的(例如支气管内的、鼻内的、口腔吸入的或鼻滴的),或是直肠的方式施用,视所治疗的癌症种类而定。口服的和非经肠的施用是优选的施用方式。

[0096] 可选地所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐可与诸如以下的其他抗癌剂共同施用:阿霉素、放线菌素 D、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛;阿克拉霉素;阿考达唑盐酸盐;阿克罗宁(acronine);阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;乙酸阿美萘醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;氨苄霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯并替派;白卡罗他迈;比生群盐酸盐;双奈法德二甲基磺酸盐;比折来新;博来霉素硫酸盐;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 C(Cactinomycin);双甲睾酮(calusterone);卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫斯汀;卡柔比星盐酸盐;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨;百赛诺(crisnatol)甲基磺酸盐;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴酚;柔红霉素盐酸盐;地西他滨;右奥马铂;地札胍宁;地札胍宁甲基磺酸盐;地吡酮;多柔比星;多柔比星盐酸盐;屈洛昔芬(droloxifene);屈洛昔芬柠檬酸盐;屈他雄酯酮(dromostanolone)丙酸盐;道佐霉素(dauzomycin);依达曲沙;依氟鸟氨酸盐酸盐;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;表柔比星盐酸盐;厄布洛唑(erbulozole);伊索柔比星盐酸盐;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑(etanidazole);

依托泊苷;依托泊苷磷酸盐;伊托普林(etopirine);法倔唑盐酸盐;法札拉滨;芬维A胺;氟尿脱氧核苷(floxuridine);氟达拉滨磷酸盐;氟尿嘧啶;氮西他滨;磷喹酮;磷曲星(fostriecin)钠;吉西他滨;吉西他滨盐酸盐;羟基脲;依达柔比星盐酸盐;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组的白介素II或rIL2);干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 β -1b;异丙铂;伊立替康盐酸盐;蓝瑞肽醋酸盐;来曲唑;亮丙瑞林(leuprolide)醋酸盐;利阿唑(liarazole)盐酸盐;洛美曲索钠;洛莫司汀;洛索萘醌盐酸盐;马索罗酚;美旦辛;氮芥盐酸盐;甲地孕酮(megestrol)醋酸盐;美仑孕酮(melengestrol)醋酸盐;美法蓝;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;美托普林(metoprine);美妥替派;米丁度胺;米托卡新;米托克罗明;米托吉林;米托模新;丝裂霉素;米托司培;米托坦;米托萘醌盐酸盐;麦考酚酸;诺考达唑;诺加拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶;培利霉素(peliomycin);戊莫司汀;培洛霉素(peplomycin)硫酸盐;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;吡罗萘醌盐酸盐;普卡霉素(plicamycin);普罗美坦;吡吩姆钠;泊非霉素(porfiromycin);泼尼莫司汀;丙卡巴肼盐酸盐;普罗霉素;普罗霉素盐酸盐;吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺胺;罗谷亚胺;沙芬戈;沙芬戈盐酸盐;司莫司汀;辛曲秦;司巴磷酸钠;司巴索霉素;错罗胺盐酸盐;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素(streptonigrin);链佐星;磺氯苯脲;塔立索霉素;替考加蓝钠;替加氟;替洛萘醌盐酸盐;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;噻米普林;硫鸟嘌呤;塞替派;替唑福林;替拉札明;托瑞米芬(toremifene)柠檬酸盐;曲托龙(trestolone)醋酸盐;曲立西滨磷酸盐;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖酸盐;曲普瑞林;妥布氯唑盐酸盐;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;伐替泊芬;长春碱硫酸盐;长春新碱硫酸盐;长春地辛硫酸盐;长春匹定硫酸盐;长春甘酯硫酸盐;长春罗辛硫酸盐;长春瑞滨酒石酸盐;长春罗定硫酸盐;长春利定硫酸盐;伏氯唑;折尼铂;净司他汀;佐柔比星盐酸盐。

[0097] 其他抗癌药物包括,但不限于:20-表-1,25-二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特隆;阿克拉霉素;酰基富烯;阿迪西潘诺(adecylpenol);阿哆来新;阿地介白素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;阿米达;阿米弗司汀;胺基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安塔瑞利(antarelix);抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素;前列腺癌;抗雌激素;抗肿瘤物质;反义的寡核苷酸;蛭肠毒素甘氨酸盐;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调控剂;无嘌呤核酸,ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸去胺基酶;阿素拉克林;阿他美坦;阿曲莫司汀;阿剂那司达汀1;阿剂那司达汀2;阿剂那司达汀3;阿札司琼;阿札毒素;阿札酪胺酸;巴卡亭III衍生物;巴兰醇;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并双氢叶酚类;苯甲酰基形孢菌素; β -内酰胺衍生物; β -阿利辛;贝他克拉霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;白卡罗他迈;比生群;双吡啶基精胺;双奈法德;比司垂汀(bistratene)A;比折来新;布利福雷;溴匹立明(bropirlmine);布度铁;布赛奈(buthionine);丁硫胺酸亚枫胺;钙泊三醇;钙弗司汀C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;截瘤达;甲酰胺胺基三唑;羧酰胺胺基三唑;CaRestM3;CARN700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(1C0S);栗精胺;蚕素B;西曲瑞克;氯龙(chlorins);氯喹啉亚胺;西卡前列素;顺-紫质;克扭曲滨;克罗米芬类似物;克霉唑;克里司霉素A;克里司霉素B;康布利塔司达汀A4;康布利塔司达汀A4类似物;坎那真宁;克兰比西定816;克里司纳醇;克来普妥素(Cryptophycin)8;克来普妥素(cryptophycin)A衍生物;库

雷素 (curacin)A ;环戊萘醌类 ;环铂胺 ;赛普霉素 ;阿糖胞苷阿克氛酸盐 ;细胞溶解因子 ;胞司达汀 ;达昔单抗 ;地西他滨 ;脱氢膜海鞘素 B ;德舍瑞林 ;地塞米松 ;右异环磷酰胺 ;右雷佐生 ;右维拉帕米 ;地吡醌 ;戴丹姆宁 (didemnin)B ;戴达克斯 (didox) ;二乙基正精胺 ;二氢 -5- 叠氮胞苷 ;9- 二恶霉素 ;二苯基螺莫司汀 ;山渝醇 ;多拉司琼 ;多索茶碱 ;屈洛昔芬 ;屈大麻酚 ;度卡霉素 SA ;依布硒 ;依考莫司汀 ;依地福新 ;依决洛单抗 ;依氛乌胺酸 ;爱乐敏 ;乙嘧替氟 ;表柔比星 ;爱普列特 ;雌莫司汀类似物 ;雌激素促进剂 ;雌激素拮抗剂 ;依他硝唑 ;依托泊苷磷酸盐 ;依西美坦 ;法倔唑 ;法札拉滨 ;芬维 A 胺 ;非格司亭 ;非那雄胺 ;黄酮匹利醇 ;弗利兹拉司汀 (flezelastine) ;氟阿固酮 (fluasterone) ;氟达拉滨 ;氟道诺柔比星盐酸盐 ;福酚美克 ;福美坦 ;福司曲星 ;福莫司汀 ;德卞啉钆 ;硝酸录 ;加洛西他滨 ;加尼瑞克 ;琼脂霉抑制剂 ;吉西他滨 ;谷胱甘肽抑制剂 ;海普舒凡 ;海瑞古林 ;己二乙酰胺 ;金丝桃素 ;伊班膦酸 ;依达柔比星 ;艾多昔芬 ;伊决孟酮 ;伊莫福新 ;伊洛马司他 ;咪唑吡酮 ;咪唑莫特 ;免疫刺激肽 ;胰岛素样生长因子 -1 受体抑制剂 ;干扰素促进剂 ;干扰素 ;介白素 ;碘苄胍 ;碘多索柔比星 ;伊波米诺 (ipomeanol), 4- ;伊罗普拉 ;依素拉定 ;异苯加唑 ;异同质海利软骨胶 (isohomohalichondrin)B ;伊他司琼 ;加司泊基那来 ;加哈拉来 F ;来米拉林 -N- 三乙酸盐 ;蓝瑞肽 ;来那霉素 ;来格司亭 ;来帝能硫酸盐 ;来普司达汀 ;来曲唑 ;白血病抑制因子 ;白血球 α 干扰素 ;醋酸亮丙瑞林 + 雌激素 + 睾固酮 ;亮丙瑞林 ;左旋咪唑 ;利阿唑 ;线形聚胺类似物 ;亲脂双糖肽 ;亲脂铂化合物 ;来舒克林酰胺 7 ;洛铂 ;洛布利辛 ;洛美曲唑 ;氯尼达明 ;洛崇萘醌 ;洛伐他亭 ;洛索立宾 ;勒托替康 ;德卞啉钆 ;来舒费林 ;溶解肽 ;美坦半 ;甘露司达汀 A ;马立马司达 ;马崇罗酚 ;马司平 ;美曲溶素抑制剂 ;基质金属蛋白酶抑制剂 ;美诺立尔 ;汞巴酮 ;美替来林 ;甲硫胺酸酶 ;甲氧氯普胺 ;MIF 抑制剂 ;米非司酮 ;米替福新 ;米立司亭 ;错配的双股 RNA ;米托胍脲 ;二溴矛醇 ;丝裂霉素类似物 ;米托蒽胺 ;丝裂霉素纤维母细胞生长因子 - 沙波林 (saporin) ;米托萘醌 ;莫法罗汀 ;莫拉司亭 ;单克隆抗体 ;人类绒毛膜性腺激素 ;单磷酸脂 A+ 肌细菌细胞壁 sk ;莫哌达醇 ;多重耐药基因抑制剂 ;多重肿瘤压制剂 -1 为基础的治疗 ;芥类抗癌剂 ;印度洋海绵过氧化物 B ;分枝菌细胞壁提取物 ;麦立阿波酮 ;N- 乙酰基地那林 ;N- 取代的苯并酰胺 ;那法瑞林 ;那格司帝 ;纳洛酮 + 喷他佐辛 ;萘帕芬 ;萘特乎 ;那托司亭 ;奈达铂 ;奈莫柔比星 ;奈立膦酸 ;中性内肽酶 ;尼鲁米特 ;尼沙霉素 ;一氧化氮调节剂 ;氮氧化物抗氧化剂 ;奈楚林 ;Q6- 苄胍 ;奥曲肽 ;欧基先酮 ;寡核苷酸 ;欧那普立司酮 ;安旦西琼 ;安旦西琼 ;奥瑞辛 ;口服组织介素诱导剂 ;奥马铂 ;奥沙特龙 ;奥沙利铂 ;奥沙诺霉素 ;巴洛胺 ;棕榈酰胺基来佐新 ;帕米膦酸 ;人参三醇 ;帕诺米芬 ;对菌停 ;帕折普汀 ;培门冬酶 ;培尔地辛 ;戊众糖聚硫酸钠 ;戊司达汀 ;戊绰唑 ;全氟溴烷 ;培磷酰胺 ;培立醇 ;非那季诺霉素 ;苯基乙酸酯 ;磷酸酶抑制剂 ;匹西班牙尼 ;盐酸毛果芸香碱 ;口比拉柔比星 ;毗曲克辛 ;普拉司亭 A ;普拉司亭 B ;血纤维蛋白溶酶原活化剂的抑制剂 ;铂络合物 ;铂化合物 ;铂 - 三胺复合物 ;卟吩钠 (porfimer sodium) ;法卟吩姆林 ;泼尼松 ;丙基双吡酮 ;前列腺素 J2 ;蛋白微粒抑制剂 ;蛋白质 A 为基础的免疫调节剂 ;蛋白质激酶 C 抑制剂 ;蛋白质激酶 C 抑制剂 ;微藻类 ;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂 ;嘌呤核苷磷酸酶抑制剂 ;红紫素 ;哌唑吡啶 ;吡啶氧基化血红素聚氧乙烯共轭物 ;raf- 拮抗剂 ;妥妙得适 ;雷莫司琼 ;R^as- 法尼基蛋白质转移酶抑制剂 , ras- 抑制剂 ;ras-GAP- 抑制剂 ;去甲基瑞替立普汀 ;伊替膦酸铕 Re186 ;立索辛 ;核糖酶 ;R₁1 视黄酰胺 ;罗谷亚胺 ;罗西杜坎 ;罗莫肽 ;罗喹美克 ;茜草酮 B1 ;鲁伯西 ;沙芬戈 ;善托平 ;SarCNU ;沙可植醇 A ;沙格莫司汀 ;

Sdi1 模仿物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂 1;有义股的寡核苷酸;信号传导抑制剂;信号传导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;苏维醇;索金刚胺结合蛋白质;索纳明;司帕佛西酸;史必卡霉素 D;螺莫司汀;脾本亭;海绵司达汀 1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;司帝比酰胺;基质裂解素抑制剂;硫胺诺辛;超活性血管活性的肠肽拮抗剂;苏拉帝司塔;舒拉明;苦马豆素;合成的胺基葡聚糖;托里莫司汀;他莫普芬的甲碘化物;牛磺莫司汀;他札罗汀;泰可加蓝钠;替加氟;碲毗来;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯癸氧化物;四唑胺;沙利布拉司汀;硫可拉林;血小板生成素;血小板生成素模仿物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲喃;甲状腺刺激激素;茜草紫;替拉札明;二氯环戊二烯钛;托普散亭;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译作用抑制剂;三乙酰尿苷;崔西利宾 (triciribine);崔普脱雷林 (triptorelin);托皮赛东 (tropisetron);度洛斯特来 (turosteride);酪胺酸激酶抑制剂;酪胺酸磷酸化抑制剂;UBC 抑制剂;乌苯美司;尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;发雷欧林 B;载体系统;红血球基因疗法;维拉雷索;维拉胺;维汀司;维替泊芬;长春瑞滨;温沙阿亭;维塔辛;伏氯唑;札诺特隆;折尼泊;亚苄维 C;净司达汀司提酯。优选的另外的抗癌药物是 5- 氟尿嘧啶和亚叶酸。

[0098] 可使用的治疗性抗体的实例包括但不限于 HERCEPTIN® (Trasuzumab) (位于加州的 Genentech 公司出品), 其为用于治疗具有转移性乳癌的病患的人源化抗-HER2 单克隆抗体; REOPRO® (abciximab) (Centocor 公司出品), 其为用于防止血凝块形成的抗-血小板上糖蛋白 IIb/IIIb 受体; ZENAPAX® (daclizumab) (瑞士的罗氏药厂出品), 其为用于防止急性肾脏同种异体移植的排斥作用的免疫抑制性人源化抗-CD25 单克隆抗体; PANOREX™, 其为鼠的抗-17-IA 细胞表面抗原 IgG2a 抗体 (Glaxo Wellcome/Centocor 出品); BEC2, 其为鼠的抗个体基因型 (GD3 表位) IgG 抗体 (ImClone System 公司出品); IMC-C225, 其为嵌合的抗-EGFR IgG 抗体 (ImClone system); VITAXIN™, 其为人源化抗- α V β 3 整联蛋白抗体 (Applied Molecular Evolution/MedImmune 出品); Campath 1H/LDP-03, 其为人源化抗-CD52 IgG1 抗体 (Leukosite 公司出品); Smart M195, 其为人源化抗-CD33 IgG 抗体 (Protein Design Lab/Kanebo 出品); RITUXAN™, 其为嵌合的抗-CD20 IgG1 抗体 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku 出品); LYMPHOCIDE™, 其为人源化抗-CD22 IgG 抗体 (Immunomedics 公司出品); LYMPHOCIDE™Y-90 (Immunomedics 公司出品); Lymphoscan (Tc-99m 标记的; 放射显影的, Immunomedics 公司出品); Nuvion (对抗 CD3; Protein Design Labs 出品); CM3 是人源化抗-ICAM3 抗体 (ICOS Pharm 公司出品); IDEC-114 是灵长化的抗-CD80 抗体 (IDEC Pharm/Mitsubishi 出品); ZEVALIN™ 是经放射标记的鼠的抗-CD20 抗体 (IDEC/Schering AG); IDEC-131 是人源化抗-CD40L 抗体 (IDEC/Eisai 出品); IDEC-151 是灵长化的抗-CD4 抗体 (IDEC); IDEC-152 是灵长化的抗-CD23 抗体 (IDEC/Seikagaku); SMART 抗-CD3 是人源化抗-CD3 IgG (Protein Design Labs 出品); 5G1.1 是人源化抗-补体因子 5 (C5) 抗体 (Alexion Pharm); D2E7 是人源化抗-TNF- α 抗体 (CAT/BASF); CDP870 是人源化抗-TNF- α Fab 片段 (Celltech 公司出品); IDEC-151 是灵长化的抗-CD4 IgG1 抗体 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 是人源化抗-CD4 IgG 抗体 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-sreptdavidin (+ 生物素-钇 90; NeoRx

出品) ;CDP571 是人源化抗 -TNF- α IgG4 抗体 (Celltech 公司出品) ;LDP-02 是人源化抗 - α 4 β 7 抗体 (LeukoSite/Genentech) ;OrthoCloneOKT4A 是人源化抗 -CD4 IgG 抗体 (Ortho Biotech 公司出品) ;ANTOVATM 是人源化抗 -CD40L IgG 抗体 (Biogen 公司出品) ; ANTEGRENTM 是人源化抗 -VLA-4 IgG 抗体 (Elan 公司出品) ;和 CAT-152 是人源化抗 -TGF- β 2 抗体 (Cambridge Ab Tech 公司出品) 。

[0099] 可用于本发明的方法与组合物的化学治疗剂包括但不限于烷化剂、抗代谢剂、天然产物或激素。在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防 T- 细胞恶性肿瘤的烷化剂的实例包括但不限于氮芥 (例如甲氯乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、磺酸烷酯 (例如白消安)、亚硝基脲类 (例如卡莫司汀、洛莫司汀等) 或三氮烯类 (达卡巴胂等)。在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防 T- 细胞恶性肿瘤的抗代谢剂的实例包括但不限于叶酸类似物 (例如甲氨蝶呤) 或嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、戊司达汀)。在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防 T- 细胞恶性肿瘤的天然产物的实例包括但不限于长春花碱类 (例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素类 (例如依托泊苷)、抗生素 (例如道诺柔比星、多索柔比星、博来霉素)、酶 (例如 L- 天冬酰胺酶) 或生物反应修饰剂 (例如干扰素 - α) 。

[0100] 在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防癌症的烷化剂的实例包括但不限于氮芥 (例如甲氯乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法蓝等)、乙撑亚胺和甲基三聚氰胺 (六甲基三聚氰胺、塞替派)、磺酸烷酯 (例如白消安)、亚硝基脲类 (例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星等) 或三氮烯类 (达卡巴胂等)。在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防癌症的抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物 (例如甲氨蝶呤) 或嘧啶类似物 (氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、戊司达汀)。在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防癌症的天然产物的实例包括但不限于长春花碱类 (例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素类 (例如依托泊苷、替尼泊苷)、抗生素 (例如放线菌素 D、道诺柔比星、多索柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素)、酶 (例如 L- 天冬酰胺酶) 或生物反应修饰剂 (例如干扰素 - α)。在本发明的方法与组合物中有用于治疗或预防癌症的激素和拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇 (例如泼尼松)、黄体激素类 (例如己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮)、雌激素 (例如己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素 (例如他莫昔芬)、雄激素 (例如丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素 (氟他胺)、促性腺激素释放素类似物 (例如亮丙瑞林)。在本发明的方法与组合物中可用于治疗或预防癌症的其他用剂包括铂的配位络合物 (例如, 顺铂、卡铂)、蒽二酮类 (例如米托蒽醌)、经取代的脲 (例如羟基脲)、甲基胂衍生物 (例如丙卡巴胂)、肾上腺皮质抑制剂 (例如米托坦、氨鲁米特) 。

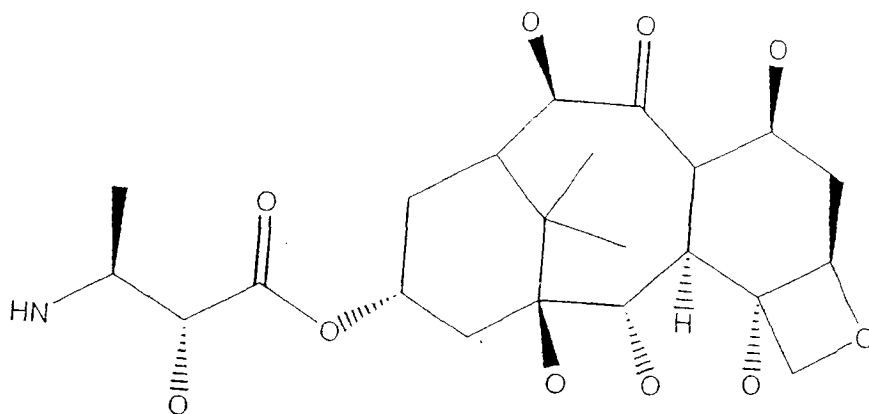
[0101] 本说明书所公开的双 (硫代 - 酰胂酰胺) 二盐在与藉微管稳定化而将细胞停滞在 G2-M 期来作用的抗癌剂共同施用时据信尤其有效。因此, 所公开的方法优选包括和以此机制作用的抗癌剂共同施用。藉微管稳定化而将细胞停滞在 G2-M 期来作用的抗癌剂实例包括但不限于以下市售的药物和在研发中的药物: 厄布洛唑 (亦以 R-55104 见知)、多拉司达汀 10 (亦以 DIS-10 和 NSC-376128 见知)、米伏布林 (Mivobulin) 羟乙基磺酸盐 (亦以 CI-980 见知)、长春新碱、NSC-639829、地司可德莫来 (Discodermolide, 亦以 NVP-XX-A-296 见知)、ABT-751 (Abbott 公司出品, 亦以 E-7010 见知)、奥图来尔亭 (Altorhyrtins, 如奥

图来尔亭 A 和奥图来尔亭 C)、海绵司达汀 (如海绵司达汀 1、海绵司达汀 2、海绵司达汀 3、海绵司达汀 4、海绵司达汀 5、海绵司达汀 6、海绵司达汀 7、海绵司达汀 8 和海绵司达汀 9)、西马多亭 (Cemadotin) 盐酸盐 (亦以 LU-103793 和 NSC-D-669356 见知)、埃坡霉素类 (Epothilones) (如埃坡霉素 A、埃坡霉素 B、埃坡霉素 C (亦以去氧埃坡霉素 A 或 dEpoA 见知)、埃坡霉素 D (亦称为 KOS-862、dEpoB 和去氧埃坡霉素 B)、埃坡霉素 E、埃坡霉素 F、埃坡霉素 B N-氧化物、埃坡霉素 A N-氧化物、16-氮杂-埃坡霉素 B、21-氨基埃坡霉素 B (亦以 BMS-310705 见知)、12-羟基埃坡霉素 D (亦以去氧埃坡霉素 F 和 dEpoF 见知)、26-氟埃坡霉素)、奥立司达汀 (Auristatin) PE (亦以 NSC-654663 见知)、索卜利多亭 (Soblidotin, 亦以 TZT-1027 见知)、LS-4559-P (Pharmacia 公司出品, 亦以 LS-4557 见知)、LS-4578 (Pharmacia 公司出品, 亦以 LS-477-P 见知)、LS-4477 (Pharmacia 公司出品)、LS-4559 (Pharmacia 公司出品)、RPR-112378 (Aventis 公司出品)、长春新碱硫酸盐、DZ-3358 (Daiichi 公司出品)、FR-182877 (Fujisawa 公司出品, 亦以 WS-9885B 见知)、GS-164 (Takeda 公司出品)、GS-198 (Takeda 公司出品)、KAR-2 (匈牙利科学院)、BSF-223651 (BASF, 亦以 ILX-651 和 LU-223651 见知)、SAH-49960 (Lilly/Novartis 公司出品)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis 公司出品)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko 公司出品)、AM-132 (Armad 公司出品)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko 公司出品)、IDN-5005 (Indena 公司出品)、克来普妥素 (Cryptophycin) 52 (亦以 LY-355703 见知)、AC-7739 (Ajinomoto 公司出品, 亦以 AVE-8063A 和 CS-39.HCl 见知)、AC-7700 (Ajinomoto 公司出品, 亦以 AVE-8062、AVE-8062A 和 CS-39-L-Ser.HCl 和 RPR-258062A 见知)、维替乐福酰胺 (Vitilevuamide)、吐卜溶素 (Tubulysin) A、加纳单索 (Canadensol)、矢车菊黄素 (亦已 NSC-106969 见知)、T-138067 (Tularik 公司出品, 亦以 T-67、TL-138067、TI-138067 见知)、COBRA-1 (帕克-休斯研究中心, 亦以 DDE-261 和 WHI-261 见知)、H10 (堪萨斯州立大学)、H16 (堪萨斯州立大学)、杀肿瘤素 A1 (Oncocidin A1, 亦以 BT0-956 和 DIME 见知)、DDE-313 (帕克-休斯研究中心)、非将诺来 B (Fijianolide B)、劳力马来 (Laulimalide)、SPA-2 (帕克-休斯研究中心)、SPA-1 (帕克-休斯研究中心, 亦以 SPIKET-P 见知)、3-IAABU (Cytoskeleton 公司 / 西奈山医学院, 亦以 MF-569 见知)、纳可辛 (亦已 NSC-5366 见知)、纳司卡滨 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica 公司出品)、A-105972 (Abbott 公司出品)、丰星素 (Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton 公司 / 西奈山医学院, 亦以 MF-191 见知)、TMPN (亚利桑那大学)、凡纳多新 (Vanadocene) 乙酰基丙酮酸盐、T-138026 (Tularik 公司出品)、孟沙醇 (Monsatrol)、引纳诺新 (Inanocine, 亦以 NSC-698666 见知)、3-IAABE (Cytoskeleton 公司 / 西奈山医学院)、A-204197 (Abbott 公司出品)、T-607 (Tularik 公司出品, 亦以 T-900607 见知)、RPR-115781 (Aventis 公司出品)、艾榴素类 (Eleutherobins, 如去甲基艾榴素、去乙酰基艾榴素、异艾榴素-A 和 Z-艾榴素)、卡利贝昔 (Caribaeoside)、卡利贝林 (Caribaeolin)、海利软骨胶 (Halichondrin) B、D-64131 (Asta Medica 公司出品)、D-68144 (Asta Medica 公司出品)、重氮酰胺 A、A-293620 (Abbott 公司出品)、NPI-2350 (Nereus 公司出品)、他卡诺洛来 (Taccalonolide) A、TUB-245 (Aventis 公司出品)、A-259754 (Abbott 公司出品)、二奥唑司达汀、(-)-苯基阿西司汀 (亦以 NSCL-96F037 见知)、D-68838 (Asta Medica 公司出品)、D-68836 (Asta Medica 公司出品)、肌割蛋白 B、D-43411 (Zentaris 公司出品, 亦以 D-81862 见知)、A-289099 (Abbott 公司出品)、A-318315 (Abbott 公司出品)、HTI-286 (亦以 SPA-110 见知,

三氟乙酸盐)(惠氏药厂出品)、D-82317(Zentaris 公司出品)、D-82318(Zentaris 公司出品)、SC-12983(NCI)、力司弗拉司达汀(Resverastatin)磷酸钠、BPR-0Y-007(国家卫生研究中心),和 SSR-250411(Sanofi 公司出品),和 Hsp90 抑制剂如捷登霉素(geldanmycin)、雷地西可(radicicol)、贺比霉素(herbimycin)A、马克贝辛(macbecin)I 和 II、新生霉素、17-烯丙氨基-17-去甲氧基捷登霉素(17AAG)、17-去甲氧基-17-[2-(二甲氨基)乙氨基]捷登霉素(17DMAG)、CNF-1010、以嘌呤为基础的 Hsp90 抑制剂如 PU3、PU2、4FC1 和 PU29FC1 和雷地西可的衍生物如 KF25706 和 KF58333。

[0102] 紫杉醇,亦称为“太平洋紫杉醇(Paclitaxel)”,是众所周知的抗癌药物,其作用是经由促进和稳定微管的形成。紫杉醇的结构显示在图 1 之中。有许多紫杉醇的类似物是已知的,包括泰索帝(taxotere),其结构显示在图 2 之中。泰索帝亦称为“多西紫杉醇”(Docetaxol)。其他紫杉醇类似物的结构显示在图 3-23 中。这些化合物具有基本的紫杉烷骨架为其共同的结构特征并且亦已显示具有藉微管稳定作用而将细胞停滞于 G2-M 期的能力。因此,从图 3-23 显然可见有广泛种类的取代基能装饰紫杉烷的骨架而不会不利地影响生物活性。同时显然可见的是紫杉醇类似物的环己烷环的零、之一或两者在指定的位置上可具有双键。为了清楚起见,基本的紫杉烷骨架显示于以下结构式 (VI) 之中:

[0103]

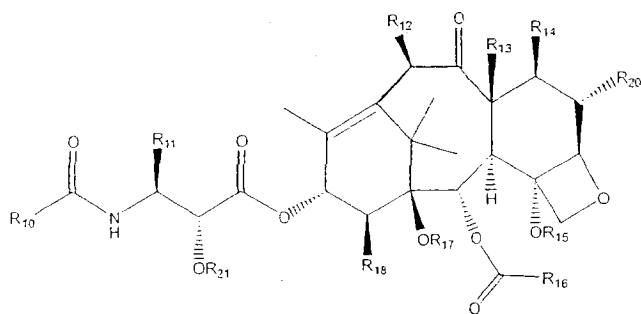


(VI).

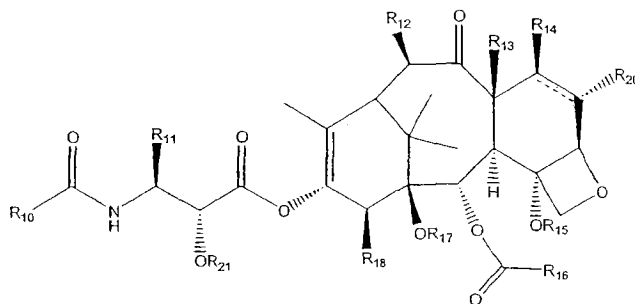
[0104] 结构式 (VI) 所代表的紫杉烷骨架中双键已从环己烷环上被省略掉。基本的紫杉烷骨架可包含 0 个或 1 个双键在一个或两个环己烷环之中,如图 3-23 和以下的结构式 (VII) 与 (VIII) 所示。有数个原子亦已经从结构式 (VI) 省略,指示出在紫杉醇类似物之中常发生结构变化的部位。例如,用简单一个氧原子在紫杉烷骨架上取代指示在该部位常发现羟基、酰基、烷氧基或另一携带氧的取代基。紫杉烷骨架上的这些和其他取代作用可以达成而不会丧失促进和稳定微管形成的能力。因此,术语“紫杉醇类似物”在本说明书中被定义意指具有基本的紫杉醇骨架并且能促进微管形成的化合物。紫杉醇类似物可以调配成纳米颗粒的胶体组合物以改进输注时间并且消除用氢化蓖麻油(Cremophor)递送药物的需求,后者会在某些病患身上引起超敏反应。调配成纳米颗粒胶体组合物的紫杉醇类似物的实例为 ABI-007,其为在盐水中重配的以蛋白质稳定的太平洋紫杉醇的纳米颗粒胶体组合物。

[0105] 典型地,在此所使用的紫杉醇类似物以结构式 (VII) 或 (VIII) 代表:

[0106]



(VII).



(VIII).

[0107] R_{10} 是低级烷基、经取代的低级烷基、苯基、经取代的苯基、 $-SR_{19}$ 、 $-NHR_{19}$ 或 $-OR_{19}$ 。

[0108] R_{11} 是低级烷基、经取代的低级烷基、芳基或经取代的芳基。

[0109] R_{12} 是 $-H$ 、 $-OH$ 、低级烷基、经取代的低级烷基、低级烷氧基、经取代的低级烷氧基、 $-O-C(O)-(\text{低级烷基})$ 、 $-O-C(O)-(\text{经取代的低级烷基})$ 、 $-O-CH_2-O-(\text{低级烷基})$ 、 $-S-CH_2-O-(\text{低级烷基})$ 。

[0110] R_{13} 是 $-H$ 、 $-CH_3$ 或与 R_{14} 结合在一起为 $-CH_2-$ 。

[0111] R_{14} 是 $-H$ 、 $-OH$ 、低级烷氧基、 $-O-C(O)-(\text{低级烷基})$ 、经取代的低级烷氧基、 $-O-C(O)-(\text{经取代的低级烷基})$ 、 $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-CH_2-O-(\text{低级烷基})$ 、 $-O-CH_2-S-(\text{低级烷基})$ 或与 R_{20} 在一起形成双键。

[0112] R_{15} 是 $-H$ 、低级酰基、低级烷基、经取代的低级烷基、烷氧甲基、烷硫甲基、 $-OC(O)-O-(\text{低级烷基})$ 、 $-OC(O)-O-(\text{经取代的低级烷基})$ 、 $-OC(O)-NH-(\text{低级烷基})$ 或 $-OC(O)-NH-(\text{经取代的低级烷基})$ 。

[0113] R_{16} 是苯基或经取代的苯基。

[0114] R_{17} 是 $-H$ 、低级酰基、经取代的低级酰基、低级烷基、经取代的低级烷基、(低级烷氧基)甲基或(低级烷基)硫代甲基。

[0115] R_{18} 是 $-H$ 、 $-CH_3$ 或与 R_{17} 及 R_{17} 和 R_{18} 所键结的碳原子结合在一起形成五员或六员的非芳族杂环。

[0116] R_{19} 是低级烷基、经取代的低级烷基、苯基、经取代的苯基。

[0117] R_{20} 是 $-H$ 或卤素。

[0118] R_{21} 是低级烷基、经取代的低级烷基、低级酰基或经取代的低级酰基。

[0119] 优选是结构式 (VII) 和 (VIII) 中的变量定义如下： R_{10} 是苯基、叔丁氧基、 $-S-CH_2-CH-(CH_3)_2$ 、 $-S-CH(CH_3)_3$ 、 $-S-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 或对-氯苯基； R_{11} 是苯基、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、2-呋喃基、环丙基或对甲苯基； R_{12} 是 $-H$ 、 $-OH$ 、

$\text{CH}_3\text{CO}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-$ 吗啉基; R_{13} 是甲基或 R_{13} 和 R_{14} 在一起为 $-\text{CH}_2-$;

[0120] R_{14} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; R_{15} 是 $\text{CH}_3\text{CO}-$;

[0121] R_{16} 是苯基; R_{17} 是 $-\text{H}$ 或 R_{17} 和 R_{18} 在一起为 $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$;

[0122] R_{18} 是 $-\text{H}$; R_{20} 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{F}$; 且 R_{21} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CHBr}-$ $(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0123] 紫杉醇类似物亦可键结至可药用聚合物如聚丙烯酰胺或从其伸出。此种类型聚合物的一实例显示于图 24 中。术语“紫杉醇类似物”当使用于本说明书中时包括此种聚合物。

[0124] 本说明书中所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐可经由本发明的方法制备。所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的制备方法包括将中性的双(硫代-酰肼酰胺)、有机溶剂和碱合并以形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液;将该溶液与有机抗溶剂合并从而使双(硫代-酰肼酰胺)二盐(例如结构式(I)-(V)所代表的化合物)沉淀的步骤。所公开的双(硫代-酰肼酰胺)二盐的中性形式可以根据美国公开案 2003/0045518 号和 2003/0119914 号(两者的标题均为“紫杉醇增强物的合成”)所述的方法以及根据美国专利公开案第 2004/0225016A1 号(标题为“癌症治疗”)所述的方法来制备。这些出版品的完整教示内容是以参考资料的方式并于本说明书中。

[0125] 典型地,对于每一摩尔当量的中性双(硫代-酰肼酰胺)采用至少大约 2 摩尔当量的碱;更典型的是采用大约 2 到大约 5 当量,或优选是大约 2.0 到大约 2.5 当量。

[0126] 适当的碱可强到足以与中性的双(硫代-酰肼酰胺)反应以产生二盐。在许多实施方案中,该碱可为胺(例如三乙胺、二苯胺、丁胺或类似者);氢氧化铵(例如氢氧化四甲基铵、氢氧化四丁基铵或类似者);碱金属氢氧化物(氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或类似者)碱金属 C1-C6 醇盐,或氨基化碱金属(例如氨基化钠、二异丙氨基锂或类似者)。在某些实施方案中,该碱是氢氧化钠、氢氧化钾、C1-C6 醇钠、C1-C6 醇钾、氨基化钠或氨基化钾,或优选是氢氧化钠、甲醇钠或乙醇钠。

[0127] 在多种实施方案中,该碱可为碱金属氢化物(例如氢化钠、氢化钾或类似者)、二价金属碱(例如氧化镁)、C1-C6 烷基碱金属(例如丁基锂)或芳基碱金属(例如苯基锂)。更典型的是该碱为氢化锂、氢化钠、氢化钾、丁基锂、丁基钠、丁基钾、苯基锂、苯基钠或苯基钾。

[0128] 如本说明书中所使用的,碱金属包括锂、钠、钾、铯和铷。

[0129] 该有机溶剂可为当该碱添加到双(硫代-酰肼酰胺)与该有机溶剂的混合物中时为稳定的任何有机溶剂。典型地,该有机溶剂的极性足以溶解本方法所形成的双(硫代-酰肼酰胺)盐以形成溶液。在许多实施方案中,该有机溶剂是可与水混溶的。该有机溶剂一般而言可选自 C1-C4 脂族醇(例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇或类似者)、C1-C4 脂族酮(例如丙酮、甲基乙基酮、2-丁酮或类似者)、C2-C4 脂族醚(例如乙醚、二丙醚、二异丙醚或类似者)、C2-C4 环脂族醚(例如四氢呋喃、二氧杂环己烷或类似者)、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、二醇(例如乙二醇、丙二醇、1,4-丁二醇或类似者)、烷基二醇醚(例如乙二醇二甲醚,或类似者),以及乙腈。更典型而言,该有机溶剂可选自甲醇、乙醇、丙醇(例如 1-丙醇、2-丙醇)、丁醇(例如 1-丁醇、叔丁醇或类似者)、丙酮、四氢呋喃和甲基乙基酮。优选是该有机溶剂可选自甲醇、乙醇、丙酮和甲基乙基酮。

[0130] 在使用于本说明书中时,有机抗溶剂是指在添加至通过合并碱、双(硫代-酰肼酰胺)和有机溶剂所产生的溶液时,会使双(硫代-酰肼酰胺)二盐从溶液中沉淀出来的溶剂。典型地,该有机抗溶剂可选自 C5-C10 烷类(例如戊烷、石油醚、己烷、庚烷、辛烷、异辛烷,或类似者),C5-C10 环烷类(例如环己烷、环戊烷或类似者),C3-C10 烷酯类(例如乙酸乙酯、乙酸丙酯、丁酸甲酯或类似者),C3-C10 烷醚类(例如甲基乙基醚、乙醚、甲基丙基醚或类似者),苯、甲苯和二甲苯。更典型而言,该有机抗溶剂可选自乙醚、二丙醚(例如丙基作为 1-丙基或 2-丙基)、甲基丙基醚、乙基丙基醚、甲基叔丁基醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、戊烷、己烷、环己烷、庚烷和石油醚。在某些实施方案中,有机抗溶剂可为 C5-C10 烷类或 C5-C10 环烷类。在许多优选实施方案中,有机抗溶剂可为庚烷;或该有机抗溶剂可为乙醚或乙酸乙酯。在许多优选的实施方案中,该有机抗溶剂可为甲基叔丁基醚。

[0131] 在许多实施方案中,中性的双(硫代-酰肼酰胺)可实质上不溶于所述有机溶剂中,因而形成混合物,藉着将碱与该混合物合并形成双(硫代-酰肼酰胺)溶液。典型地,该双(硫代-酰肼酰胺)溶液可为澄清的。一般而言,将介于大约 0.25 和大约 2.5 摩尔之间的中性双(硫代-酰肼酰胺)与每一升有机溶剂合并,或典型地将介于大约 0.75 和大约 1.5 摩尔之间的中性双(硫代-酰肼酰胺)与每一升有机溶剂合并。优选是将大约 1 摩尔的中性双(硫代-酰肼酰胺)与每一升有机溶剂合并。

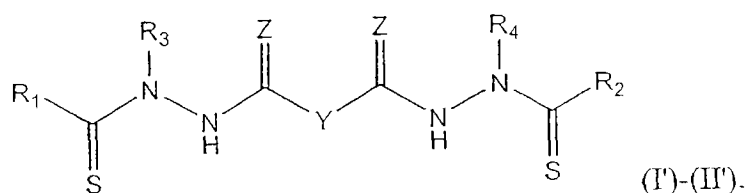
[0132] 在使用于本说明书中时,“双(硫代-酰肼酰胺)溶液”当从有机溶剂、中性双(硫代-酰肼酰胺)和碱形成时,可包含一种或多种种类,如中性的双(硫代-酰肼酰胺)、双(硫代-酰肼酰胺)单盐、双(硫代-酰肼酰胺)二盐或类似者。

[0133] 在优选的实施方案中,该有机溶剂为乙醇。优选是该碱是大约 2 摩尔浓度到大约 5 摩尔浓度的氢氧化钠水溶液,或更优选是从大约 2 到大约 2.5 摩尔浓度。

[0134] 在优选的实施方案中,该有机溶剂为丙酮。优选是该碱是大约 2 摩尔浓度到大约 5 摩尔浓度的乙醇钠的乙醇溶液,或更优选是从大约 2 到大约 2.5 摩尔浓度。

[0135] 本发明所制备的双(硫代-酰肼酰胺)二盐是本说明书中所公开的二盐,包括结构式(I)-(V)所代表者。在公开方法中所采用于制备以结构式(I)-(II)所代表的二盐的中性双(硫代-酰肼酰胺)可由以下结构式(I')和(II')代表,其中变量分别具有与结构式(I)-(II)中者相同的数值和优选的数值:

[0136]

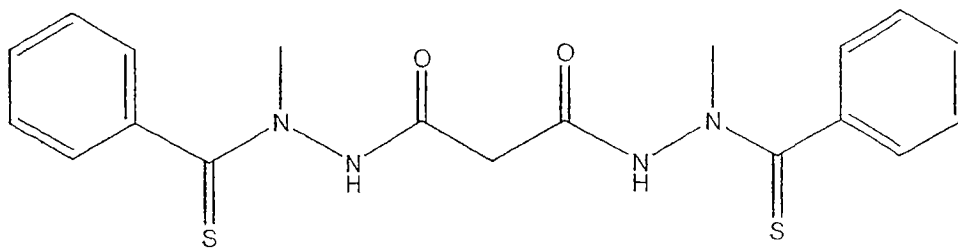


[0137] 因此,用于本说明书中时,中性双(硫代-酰肼酰胺)具有至少两个氢(例如与结构式(I')和(II')中的氮原子键结的氢,其可与本说明书中所述的碱反应形成二盐)。

[0138] 在结构式(I)中, M^+ 是可药用单价阳离子。 M^{2+} 是如以上所述的可药用二价阳离子。

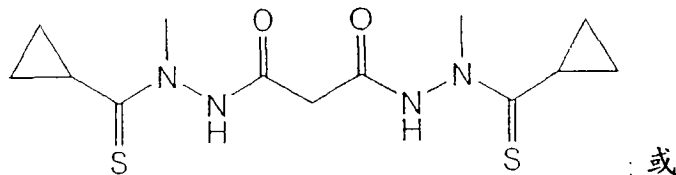
[0139] 在许多优选的实施方案中,该有机溶剂可为丙酮;该碱可为乙醇钠的乙醇溶液;该有机溶剂可为乙醇;该碱可为氢氧化钠水溶液;该抗溶剂可为庚烷;该中性双(硫代-酰肼酰胺)可为:

[0140]

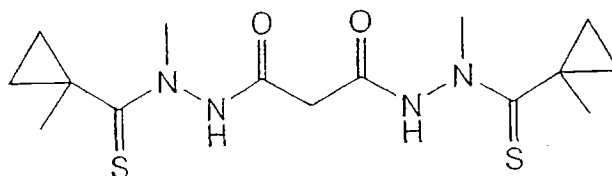


[0141] 和 / 或该中性双 (硫代 - 酰肼酰胺) 可为 :

[0142]



[0143]

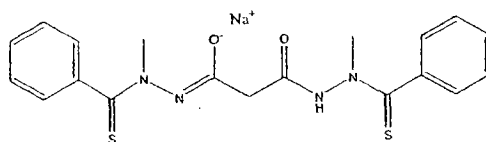


[0144] 本发明经由以下实施例做说明,但其并非意图在任何方面作限制。

[0145] 实施例

[0146] 实施例 1. 2-(N' - 甲基 -N' - 硫代苯甲酰基 - 肼基羰基) -1-(甲基 - 硫代苯甲酰基 - 肼叉) - 乙醇钠 : 化合物 (3)

[0147]

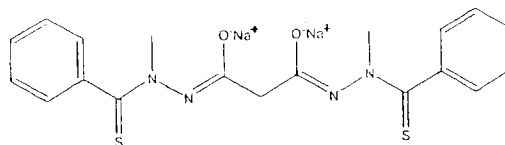


[0148] 将氨基化钠 (0.2 克) 添加到 N- 丙二酰基 - 双 (N' - 硫代苯甲酰基 -N' - 甲基酰肼) (2 克) 在 THF (25 毫升) 中的经搅拌的澄清溶液。在室温下搅拌所得到的混合物 4 小时。用过滤法收集沉淀产物并且用 THF 和乙醚冲洗。在真空中 (0.1 毫米汞柱) 使所得到的固体干燥 12 小时。得到 1.53 克重的浅黄色的固体。

[0149] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.2-2.7 (m, 2H), 3.1-3.7 (m, 6H), 7.1-7.5 (m, 10H) 元素分析 : 对于 C₁₉H₁₉N₄NaO₂S₂ · 0.55 H₂O 的计算值 : C52.75%, H4.66%, N12.98% ; 实测值 : C52.42%, H4.41%, N13.07% .

[0150] 实施例 2. 2-(N' - 甲基 -N' - 硫代苯甲酰基 - 肼基羰基) -1-(甲基 - 硫代苯甲酰基 - 肼叉) - 乙醇二钠 : 化合物 (1)

[0151]



[0152] 方法 A : 在室温下将 N- 丙二酰基 - 双 (N' - 硫代苯甲酰基 -N' - 甲基酰肼) (1.79

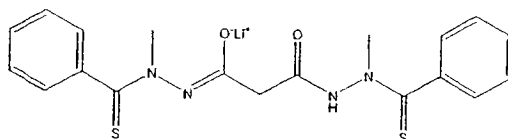
克, 4.48 毫摩尔) 添加到 NaOH(0.358 克, 8.95 毫摩尔) 溶于 H₂O(10 毫升) 的经搅拌的澄清溶液。将所得到的溶液过滤, 然后用干冰 /PrOH 浴使滤液冷却, 接着冷冻干燥以获得固体状的化合物 1。

[0153] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.15(s, 2H), 3.45(s, 6H), 7.0-7.2(m, 6H), 7.2-7.4(m, 4H) 元素分析: 对于 C₁₉H₁₈N₄Na₂O₂S₂ • 0.7 H₂O 的计算值 (457.22): C49.91; H4.29; N12.26 实测值: C49.95; H4.17; N12.05.

[0154] 方法 B: 将 NaOH(0.184 克) 溶于 MeOH(15 毫升) 的溶液添加到 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基酰肼)(0.92 克) 溶于 THF(15 毫升) 的经搅拌的溶液中。在室温下搅拌 15 分钟以后, 将所得到的溶液浓缩并且用乙醚沉淀, 过滤后产生 1 克淡橙色粉末。沉淀物的物理数据与依照方法 A 所得一致。

[0155] 实施例 3. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-肼叉)-乙醇锂: 化合物 (4)

[0156]

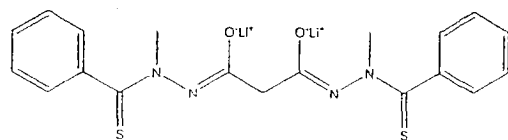


[0157] 在 0°C 将二异丙氨基锂 (LDA) (20 毫摩尔, 2M 在庚烷 /THF/ 乙苯中) 添加到 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基酰肼)(8 克, 20 毫摩尔) 在 THF(90 毫升) 中的溶液, 将混合物搅拌 2 小时。收集沉淀物, 用 EtOAc 冲洗并予干燥产生 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基酰肼) 的单锂盐 (6.5 克)。

[0158] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm), 7.71-7.32(m, 10H), 3.72-2.73(m, 9H).

[0159] 实施例 4. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-肼叉)-乙醇二锂: 化合物 (5)

[0160]



[0161] 根据实施例 3 所述的方法制备化合物 5, 除了用 2 当量 LDA 替代 1 当量。

[0162] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.61-7.12(m, 10H), 3.82-2.29(m, 8H).

[0163] 实施例 5. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-肼叉)-乙醇化乙醇胺: 化合物 (6)

[0164] 该单乙醇胺化合物是以相似于实施例 3 的方式制备的, 利用 1 当量的乙醇胺替代 LDA。

[0165] ¹H-NMR 4783(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.72-7.33(m, 10H), 3.80-2.63(m, 13H).

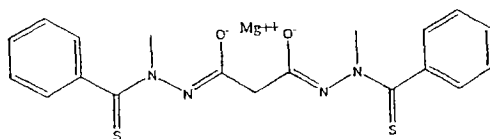
[0166] 实施例 6. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-肼叉)-乙醇化二乙醇胺: 化合物 (7)

[0167] 该二乙醇胺化合物是以相似于实施例 3 的方式制备, 利用 2 当量的乙醇胺替代 1 当量的 LDA。

[0168] ¹H-NMR 4783(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.69-7.31(m, 10H), 3.78-2.64(m, 16H)

[0169] 实施例 7. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-胍基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-胍叉)-乙醇镁:化合物(8)

[0170]



[0171] 将 MgO(440 毫克, 1.1 毫摩尔, 15 毫升) 于水中的悬浮液的 pH 调整成 2-3 以形成澄清的溶液。对此溶液添加 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-胍基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-胍叉)-乙醇二锂(1 毫摩尔), 并将该混合物搅拌 3 小时。收集所形成的沉淀物并且用水冲洗, 然后干燥产生镁盐(2.1 克)。

[0172] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.68-7.32 (m, 10H), 3.98-2.49 (m, 8H)

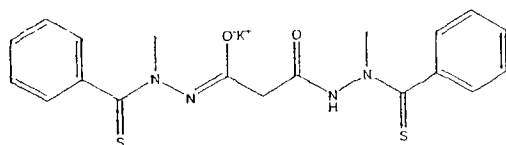
[0173] 实施例 8. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-胍基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-胍叉)-乙醇钙:化合物(9)

[0174] 该钙化合物是以类似于实施例 7 的方式制备的, 利用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 替代 MgO。

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.67-7.34 (m, 10H), 3.91-2.55 (m, 8H).

[0176] 实施例 9. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-胍基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-胍叉)-乙醇单钾:化合物(10)

[0177]

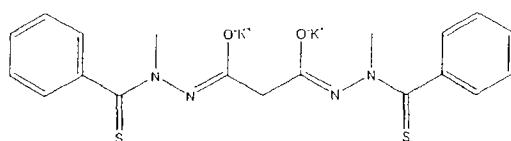


[0178] 将 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基胍)(经微粉化), 5.006 克(12.5 毫摩尔) 悬浮在 70 毫升无水乙醇中。向此悬浮液内添加 12.4 毫升(1 当量) 的氢氧化钾溶于甲醇的 1.008N 溶液, 且予搅拌。将所得到的溶液通过玻璃 acrodisc 滤盘(Gelman 公司出品) 过滤并且浓缩至大约 5 毫升。向此浓缩过的溶液中, 添加 5 毫升乙酸乙酯, 接着添加无水乙醚直到所得到的溶液变得混浊。将该溶液留待结晶过夜。用药匙把硬化的沉淀物弄碎、滤出、用无水乙醚冲洗两次并且在 50℃ 真空干燥以产生呈淡黄色固体的单钾盐(4.05 克, 70%)。

[0179] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (互变异构体的混合物) : δ (ppm) : 7.4-7.25, 7.22 (m, 10H), 3.60, 3.45 和 3.19 (单峰, 6H), 2.78, 2.39 和 1.96 (单峰, 3H). IR (KBr) : 1686s, 1572, 1478 cm^{-1} 元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 49.98; H, 4.64; K, 8.56; N, 12.27. 实测值: C, 49.99; H, 4.51; K, 8.67; N, 11.91.

[0180] 实施例 10. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-胍基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-胍叉)-乙醇二钾:化合物(2)

[0181]



[0182] 方法 A: 将 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基胍)(经微粉化的,

5.006 克, 12.5 毫摩尔) 用 24.95 毫升 (2 当量) 的 1.002N 氢氧化钾溶于水的溶液 (体积定量标准溶液, Aldrich 公司出品) 处理。所有物质除了少许颗粒外都溶解了, 添加 6 毫升 Milli-Q 水以产生有一些微小颗粒余留的溶液。然后将溶液滤经玻璃 acrodisc 滤盘 (Gelman 公司出品), 将滤器用 2 毫升 Milli-Q 水冲洗, 用 Milli-Q 水将合并的溶液稀释到 50 毫升并且冷冻干燥产生呈黄色泡沫状的标题化合物 (6.17 克)。

[0183] ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ (ppm) : 7.34-7.31 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 6H), 3.51 (m, 6H), 2.11 (s, 2H). IR(KBr) : 1561, cm^{-1} 元素分析 : 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}_2\text{O}$ 的计算值 : C, 46.13 ; H, 4.07 ; K, 15.81 ; N, 11.33. 实测值 : C, 46.08 ; H, 4.21 ; K, 16.05 ; N, 11.32.

[0184] 方法 B : 或者, 将 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基酰肼) (经微粉化的, 5.006 克, 12.5 毫摩尔) 溶解在无水的 THF (62 毫升) 中。把 25.1 毫升 (2 当量) 的 1.008N 氢氧化钾溶于甲醇的溶液 (体积定量标准溶液, Aldrich 公司出品) 添加到此溶液中。将溶剂从所得到的溶液中减压移除, 剩下大约 5 毫升油状残留物, 用无水乙醚研制直到获得淡黄色的固体。将该固体滤出, 用无水乙醚冲洗两次并且在 50°C 真空干燥, 产生呈粉末状的二钾盐 (4.3 克, 73%)。NMR 数据和以上方法 A 所得到的完全相同。

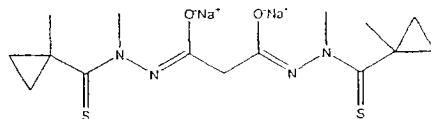
[0185] 实施例 11. 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-肼叉)-乙醇化胆碱 : 化合物 (11)

[0186] 向 N-丙二酰基-双(N'-硫代苯甲酰基-N'-甲基酰肼) (2 克, 5 毫摩尔) 溶解在 65 毫升无水 THF 中的搅拌溶液中滴加 1.32 毫升氢氧化胆碱 (45% 溶液在甲醇中) 在 10 毫升无水 THF 中的溶液。最初, 形成澄清的溶液, 接着有微细的固体沉淀出来。把溶液留置 1 小时以使沉淀作用进行完全。把沉淀物过滤出来, 用乙醚 : THF (2 : 1, v/v) 冲洗两次, 然后用无水乙醚冲洗一次, 并且在 50°C 真空干燥以获得呈淡黄色粉末的标题盐 (2.14 克, 85%)。

[0187] ^1H NMR(DMSO- d_6) (互变异构体的混合物) : δ (ppm) : 7.4-7.35, 7.24-7.19 (m, 10H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.60, 3.45 和 3.19 (单峰, 6H), 3.10 (m, 9H), 2.64, 2.32 和 2.06 (单峰, 3H). IR(KBr) : 1686s, 1586s, 1482s cm^{-1} .

[0188] 实施例 12. 2-(N'-甲基-N'-硫代-1-甲基环丙基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代-1-甲基环丙基-肼叉)-乙醇二钠 : 化合物 (12)

[0189]

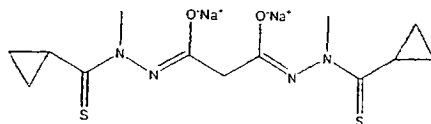


[0190] 在室温下将 N-丙二酰基-双(N'-硫代-1-甲基环丙基-N'-甲基酰肼) (110 毫克, 0.31 毫摩尔) 添加到搅拌中的 NaOH (24.7 毫克, 0.62 毫摩尔) 溶于水 (5 毫升) 的澄清溶液中。把所得到的溶液过滤, 然后将滤液用干冰 / PrOH 浴冷却, 接着冷冻干燥以获得呈固体的化合物 (12)。

[0191] ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.38 (t, 4H, J = 5), 0.83 (t, 4H, J = 5), 1.18 (s, 6H), 2.62 (s, 2H), 3.38 (s, 6H).

[0192] 实施例 13. 2-(N'-甲基-N'-硫代环丙基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代环丙基-肼叉)-乙醇二钠 : 化合物 (13)

[0193]

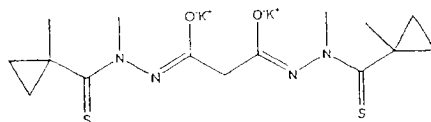


[0194] 该二钠化合物是以用于实施例 12 的相似方法制备的。

[0195] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.45 (m, 4H), 0.85 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.41 (s, 6H).

[0196] 实施例 14. 2-(N'-甲基-N'-硫代-1-甲基环丙基-肼基羰基)-1-(甲基-硫代-1-甲基环丙基-肼叉)-乙醇二钾: 化合物 (14)

[0197]



[0198] 该二钾化合物是以用于实施例 12 的相似方法制备的, 除了用 KOH 替代 NaOH。

[0199] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.39 (m, 4H), 0.82 (m, 4H), 1.18 (s, 6H), 2.60 (s, 2H), 3.38 (s, 6H).

[0200] 实施例 15. 双(硫代-酰肼酰胺)二盐具有较相应的单盐及中性形式显著较大的溶解度

[0201] 称量化合物的重量并将水添加到该化合物使所得到的化合物浓度大约为 100 毫克 / 毫升。然后将混合物摇荡均匀并且超声振动处理 (在大约 50°C 进行大约 5-10 分钟)。若是所添加的化合物量全部溶解, 则将更多量的化合物添加到该溶液, 并将混合物摇荡均匀并且超声振动处理直到成为悬浮液。然后将悬浮液通过 0.2 微米的滤器过滤。将滤过的溶液用 DMSO 稀释。然后用 HPLC 分析该混合物以测定该化合物的浓度。

[0202] HPLC 系统是由 HP1100 型 (Agilent 公司出品, 位于 DE 州的 Wilmington 市) 组成, 配备有 1100 型的四重泵、1100 型的自动取样机、1100 型二极管阵列检测器以进行波长 280nm 的 UV 检测。HPLC 分析是利用梯度移动相进行的, 该移动相是由含有 0.1% 甲酸的乙腈-水组成的。将移动相除气并通过一个溶剂过滤装置过滤, 以 1.0 毫升 / 分钟的恒定速率予以泵送。分离则是在 Xterra MS C18 分析柱上进行的, 其为 4.6 毫米内径 $\times$ 150 毫米长度 (美国麻州 Milford 市的 Waters Corp 公司出品), 装配有一个柱前滤器 (Xterra MS C18, 3.9 毫米 $\times$ 20 毫米长度)。使该柱维持在 40°C。数据获得与仪器设定是利用 HPChemstation 软件 (第 8.03 版) 来控制的。

[0203] 每种所测试的化合物的溶解度数据显示在以下表 1 之中。

[0204] 表 1 溶解度数据

试样	盐	化合物	在水中的溶解度 (毫克 / 毫升)
A	-	化合物 1 的中性形式	< 0.1
B	2Na^+	1	> 1000

C	Li ⁺	4	53.5
D	2Li ⁺	5	626.0 (> 500)
E	Na ⁺	3	52.8
F	2K ⁺	2	> 1000
G	K ⁺	10	41.2
H	Ca ²⁺	9	18.9
I	HEA ⁺	6	51.5
J	2HEA ⁺	7	231.1 (> 200)
K	Mg ²⁺	8	43.5
L	胆碱 ⁺	11	264.0 (> 200)
M	2Na ⁺	12	> 1000
N	2Na ⁺	13	> 1000
O	2K ⁺	14	> 1000

[0205] 在表 1 中可见到, 双 (硫代 - 酰肼酰胺) 二盐, 例如化合物 1、2、5、7、12、13 和 14 要比相应的中性或单盐化合物具有显著较大的水溶解度。尤其化合物 1 和 2 显示出比相应的中性形式显著较大的水溶解度。相似的, 二盐化合物即化合物 1、2、5 和 7 要比相应的单盐化合物即化合物 3、4、6 和 10 显示大得多的水溶解度。

[0206] 实施例 16. 双 (硫代 - 酰肼酰胺) 二盐具有较相应的单盐及中性形式显著较大的生物利用率

[0207] A) 在犬类身上进行的药物代谢动力学研究程序

[0208] 在使用前使雄性小猎犬适应至少一周, 随意喂以实验室的饲料和水, 并且使其居住在温度和湿度受控制的房间。将化合物制备成用于静脉内注射的溶液, 或是口服用的胶囊。使用三只犬进行研究。经由头静脉进行化合物的静脉内注射, 或者经由管饲法口服化合物。剂量是根据动物的体重调整的。在施用该化合物后 5、10 和 30 分钟及 1、2、4、6、8 和 24 小时 (实例) 的间隔收集血液试样, 并且将全血试样离心 (5000rpm, 8 分钟) 之后制得血浆试样。用乙腈进行蛋白质沉淀作用对 50 微升的这些试样进行提取后, 经由液体色谱分析及串连的质谱仪 (LC/MS/MS) 测量血浆中的化合物。用标准曲线 (浓度相对于峰面积) 确定化合物的浓度, 该曲线是用同样的提取程序以对照组血浆制作的。曲线下面积 (AUC) 是利用修改过的梯形法计算的。从最后可测量血浆浓度到无限大的 AUC 部分是以 C/k 来估算, 其中 k 是以最小二乘法回归 log- 线性浓度时间点来表示, 且 C 代表最后可测量血浆浓度。生物利用率则是以 AUC_{po}/AUC_{iv} 来计算的。

[0209] B) 经由 LC/MS/MS 进行血浆中化合物 (1) 和 (3) 的生物分析法

[0210] 化合物 (1) 和 (3) 及其内部标准是用乙腈进行蛋白质沉淀作用从肝素处理过的血浆中提取出来的。色谱分析术是利用乙腈、水和甲酸的混合物在 Xterra 柱 (Waters 公司出品, 颗粒大小: 5 微米; 100 毫米 × 3.0 毫米内径) 来达成的。分析是以具有 turbo 离子喷雾界面的 SciexAPI 365 串连质谱仪来进行的。以 m/z 399.0-165.1 利用多重反应监测 (MRM) 模式来测量负离子。运行时间是 9 分钟 / 每件样品, 并且利用 $1/X^2$ - 加权的最小二乘方线性回归作图经由峰面积比率来定量化合物 (1) 和 (3)。

[0211] 每一受测试的化合物的生物利用率数据显示于以下表 2 之中。如表 2 中可见, 二盐化合物即化合物 (1) 显示出比相应的中性化合物或单盐化合物即化合物 (3) 大得多的生物利用率。

[0212] 表 2 生物利用率数据

试样	盐	化合物	生物利用率 (%)
1	-	化合物 (1) 的中性形式	4.8
2	2Na ⁺	1	80
3	Na ⁺	3	35

[0213] 实施例 17. 制备二钠盐的加工方法

[0214] I. 一般方法

[0215] 将大约 50 毫摩尔本发明化合物的中性形式悬浮在 50 毫升的丙酮中。将大约 2.04 当量的 NaOH 溶解在乙醇中以形成 38 毫升的 21% 的溶液。将 NaOH 溶液添加到该化合物的悬浮液中并使温度保持在大约 0°C。使混合物搅拌大约 20 分钟以产生澄清的溶液, 接着添加大约 1.2 毫升的水。使溶液回到室温并且添加大约 400 毫升的庚烷。使溶液搅拌大约 12 小时并且用过滤法收集所得到的沉淀物。

[0216] 将沉淀物添加到大约 60 毫升的丙酮中并且在室温下搅拌 2 小时, 经由过滤法收集并且在大约 50°C 真空干燥 1 小时以产生该化合物的纯二钠盐。

[0217] II. 化合物 (1): 2-(N'-甲基-N'-硫代苯甲酰基-胍基羰基)-1-(甲基-硫代苯甲酰基-胍叉)-乙醇二钠的制造

[0218] 用以上的一般方法制备化合物 (I)。分析数据如下:

[0219] ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) 7.38-7.02 (m, 10H), 3.51 (s, 6H), 2.13 (s, 2H)

[0220] 元素分析: 对于 C₁₉H₂₀N₄Na₂O₂S₂ 的计算值: C49.34, H4.36, N12.11, S13.87; 实测值: C49.28, H4.18, N11.91, S13.63。

[0221] 实施例 18-20: 双(硫代-酰胍酰胺)二钠盐溶液的制备

[0222] 将双(硫代-酰胍酰胺)的样品(化合物 1, 15 克)与 40 毫升无水乙醇合并形成浆状的混合物。将氢氧化钠水溶液(3.0 克 NaOH 溶于 3.0 毫升 H₂O 中)加入该混合物并在室温下搅拌, 将该混合物冷却至不超过 35°C。用 1 毫升水和 5 毫升乙醇润洗氢氧化钠水溶液的添加容器, 并将润洗液添加到混合物中。于添加之后, 将混合物搅拌 110 分钟。将所得到的黄色双(硫代-酰胍酰胺)二钠盐溶液分成三等份以提供给下面的实施例。

[0223] 实施例 18: 产率 63% 的双(硫代-酰胍酰胺)二钠盐

[0224] 将三分之一部分以上的黄色双(硫代-酰肼酰胺)二钠盐溶液与 17 毫升甲基叔丁基醚合并并且搅拌 60 分钟(沉淀在少于 30 分钟内发生)。把所得到的浆状物过滤、用 10 毫升 1 : 1 的乙酸乙酯:甲基叔丁基醚混合物冲洗,接着用 5 毫升乙酸乙酯冲洗。用真空将残留的溶剂除去产生 3.51 克(63%)呈淡黄色固体的化合物(1)的二钠盐。可见到有黄色的污染物。

[0225] 实施例 19 :产率 87%的纯双(硫代-酰肼酰胺)二钠盐

[0226] 将三分之一部分以上的黄色双(硫代-酰肼酰胺)二钠盐溶液与 17 毫升甲基叔丁基醚合并并且搅拌 60 分钟(沉淀在少于 30 分钟内发生)。将另外 17 毫升的甲基叔丁基醚添加到所得到的稠浆状物中,另外搅拌 14 小时。把所得到的浆状物过滤、用 10 毫升 1 : 1 的乙酸乙酯:甲基叔丁基醚混合物冲洗,接着用 10 毫升乙酸乙酯冲洗。用真空将残留的溶剂除去产生 4.84 克(87%)呈淡黄色固体的化合物(1)的二钠盐;。未见到有黄色的污染物。

[0227] 实施例 20 :产率 96%的纯双(硫代-酰肼酰胺)二钠盐

[0228] 将三分之一部分以上的黄色双(硫代-酰肼酰胺)二钠盐溶液与 17 毫升甲基叔丁基醚合并并且搅拌 60 分钟(沉淀在少于 30 分钟内发生)。将另外 34 毫升的甲基叔丁基醚添加到所得到的稠浆状物中,另外搅拌 14 小时。把所得到的浆状物过滤、用 10 毫升 1 : 1 的乙酸乙酯:甲基叔丁基醚混合物冲洗,接着用 10 毫升乙酸乙酯冲洗。用真空将残留的溶剂除去产生 5.35 克(96%)呈淡黄色固体的化合物(1)的二钠盐。未见到有黄色的污染物。

[0229] 虽然本发明已经特别以其优选的实施方案作为参考来展示和说明,但是本领域技术人员应了解在其中可进行各种形式与细节上的改变而不会悖离由以下所附权利要求所涵盖的本发明的范畴。

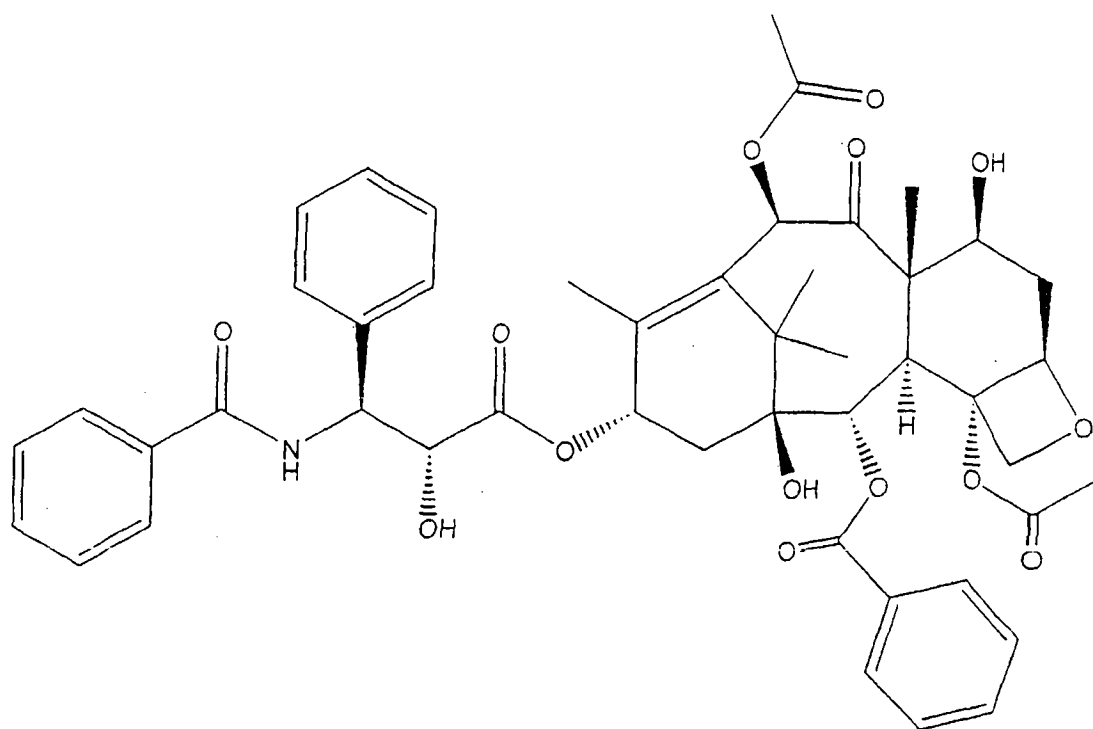


图 1

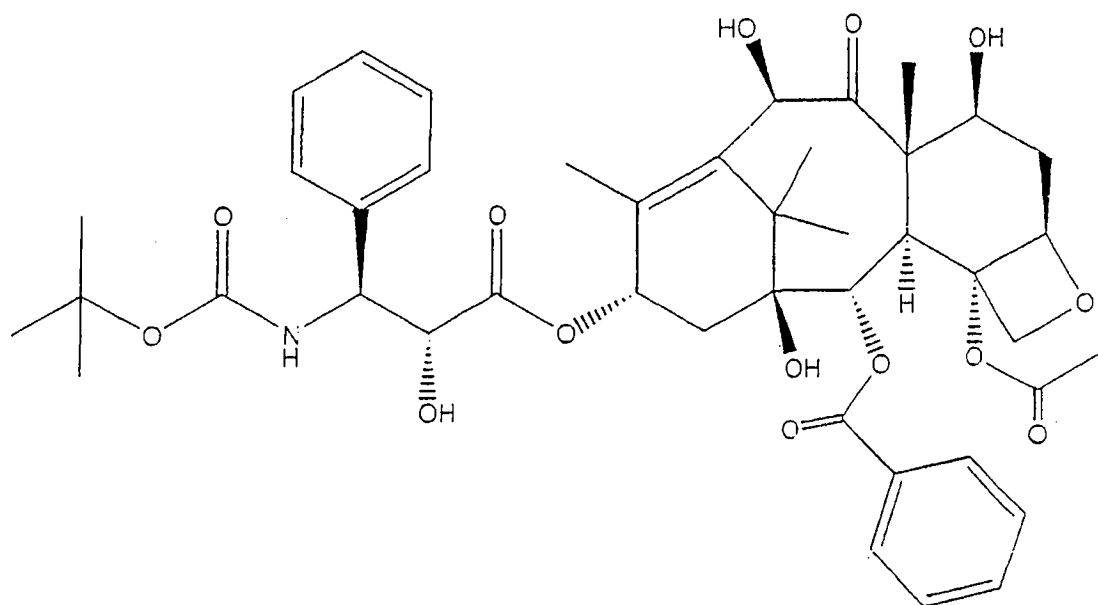


图 2

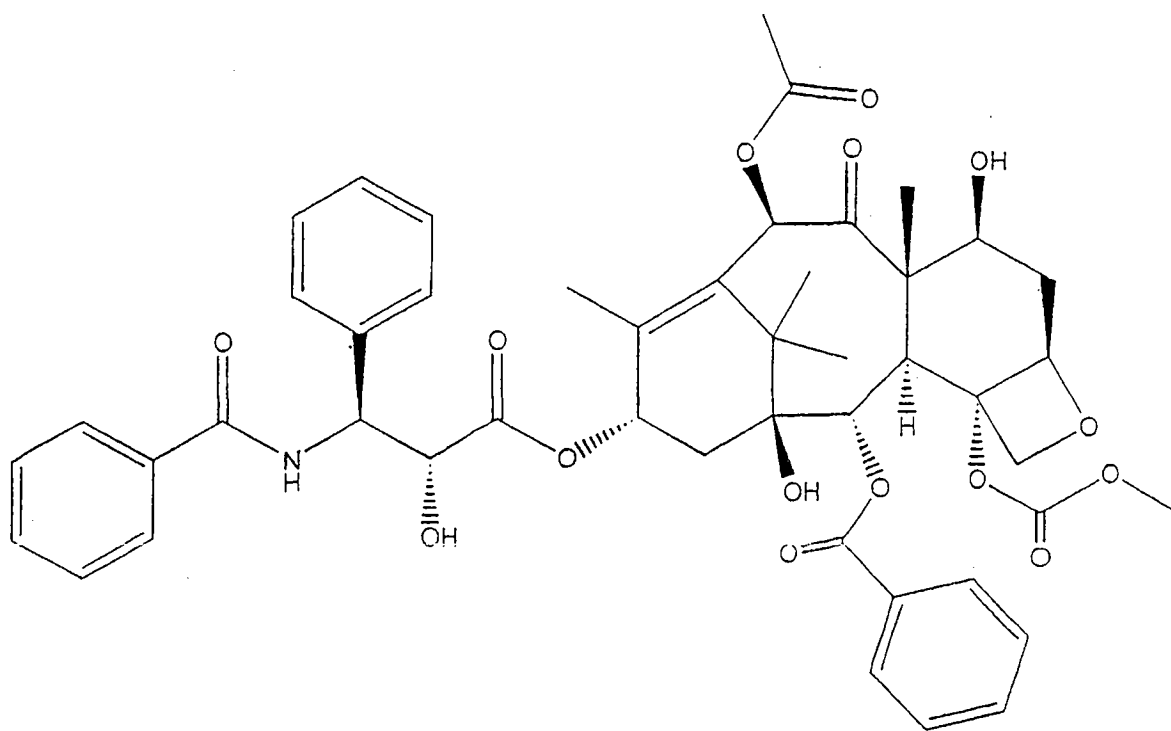


图 3

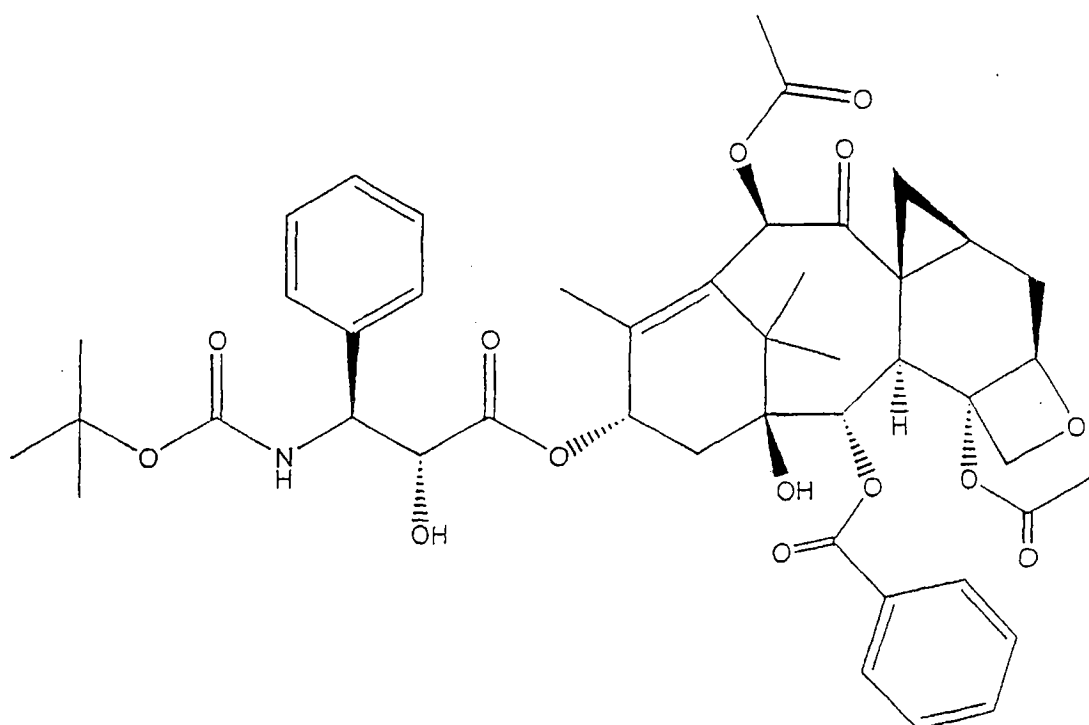


图 4

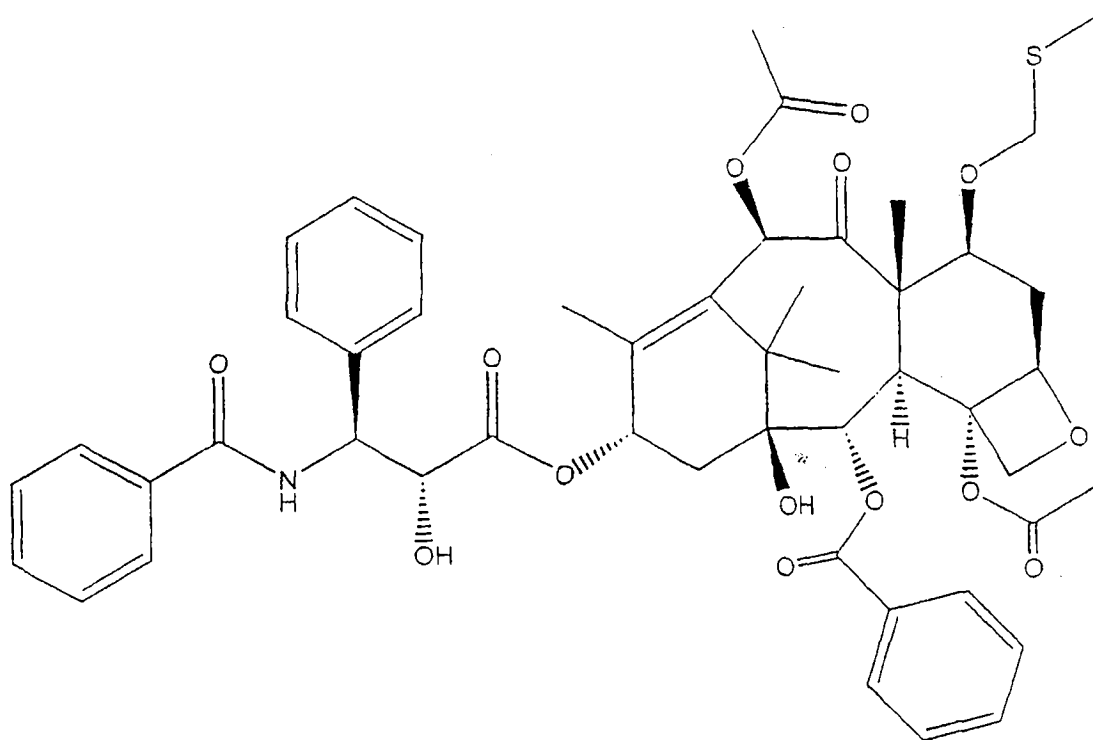


图 5

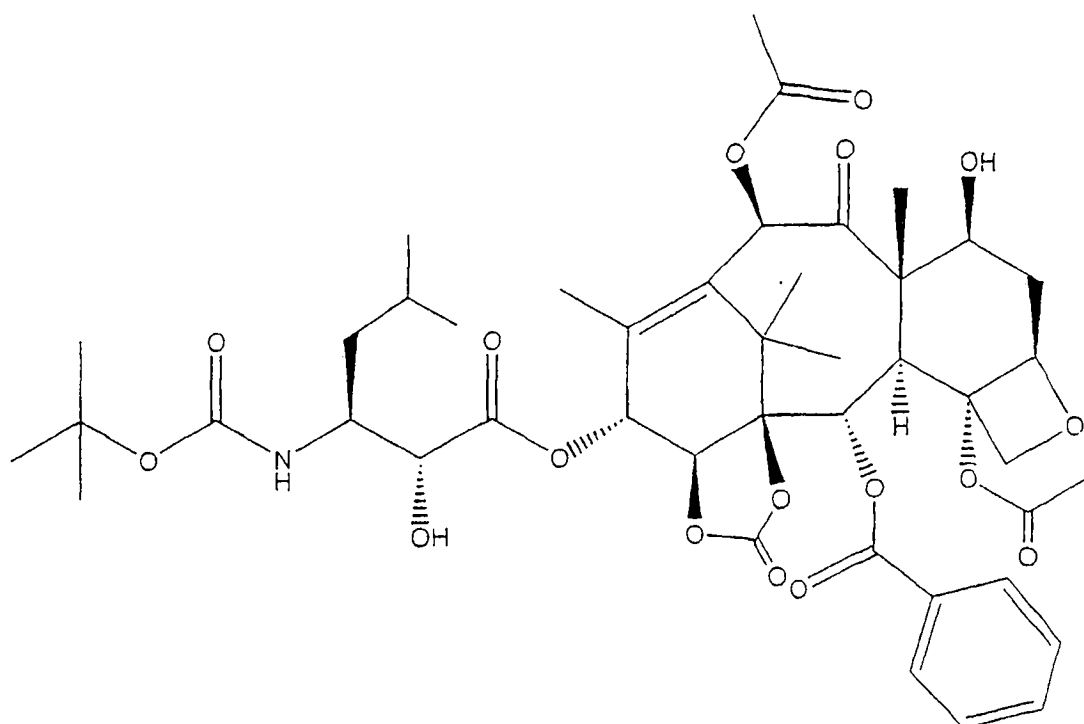


图 6

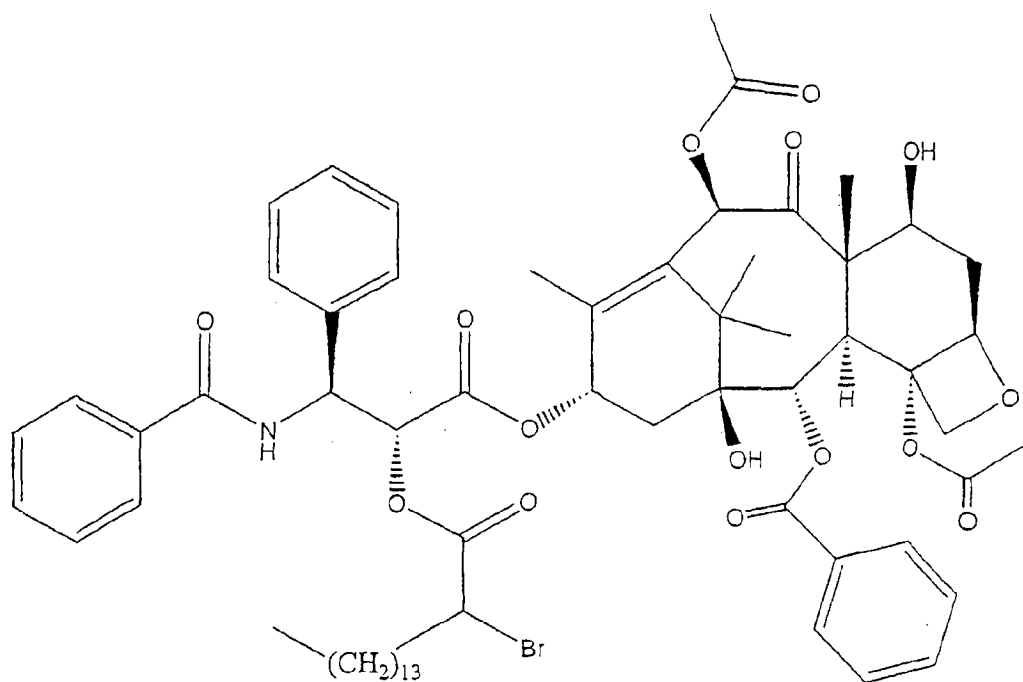


图 7

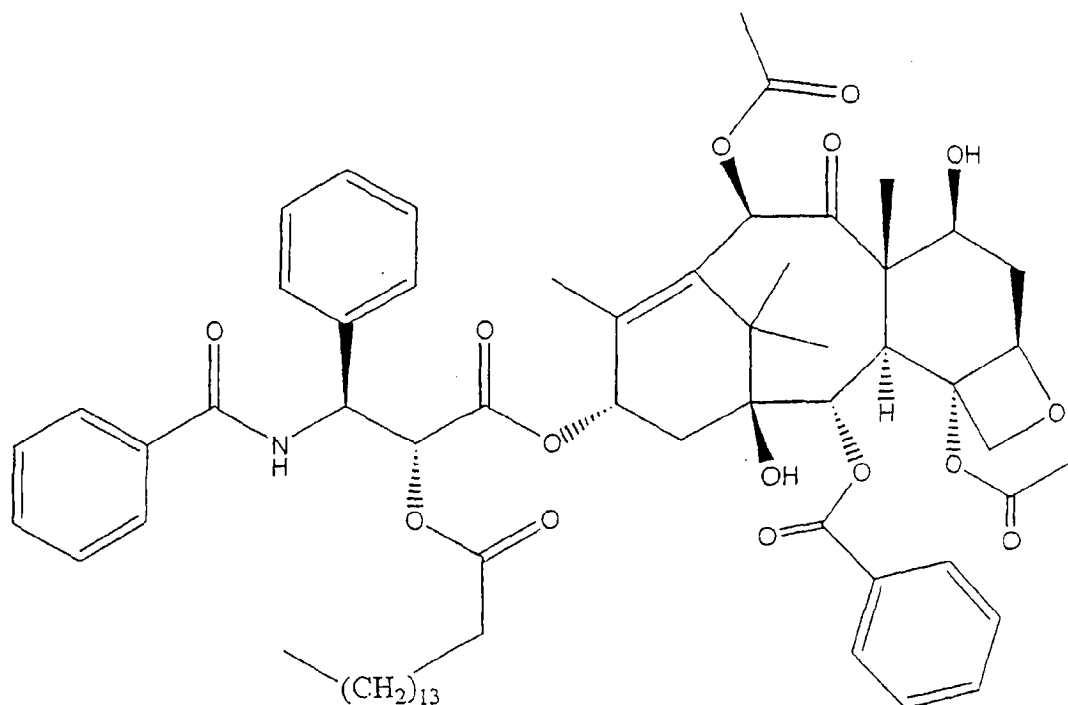


图 8

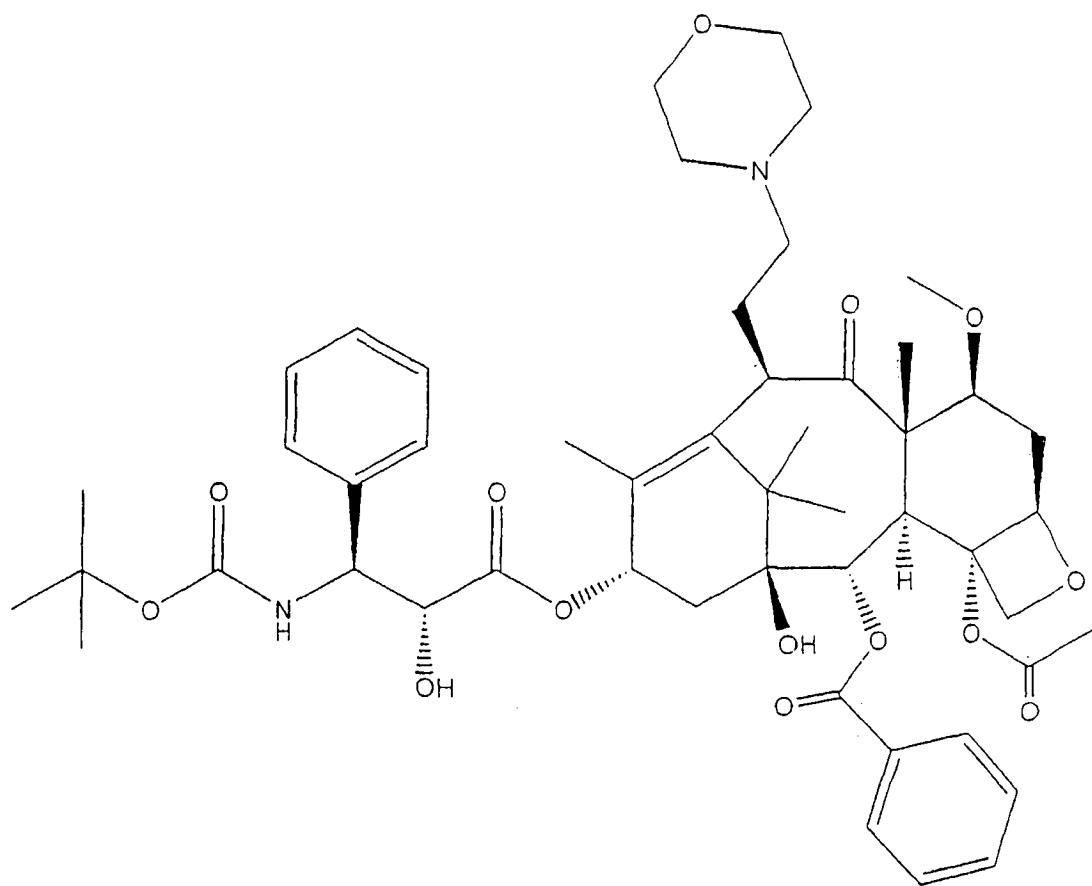


图 9

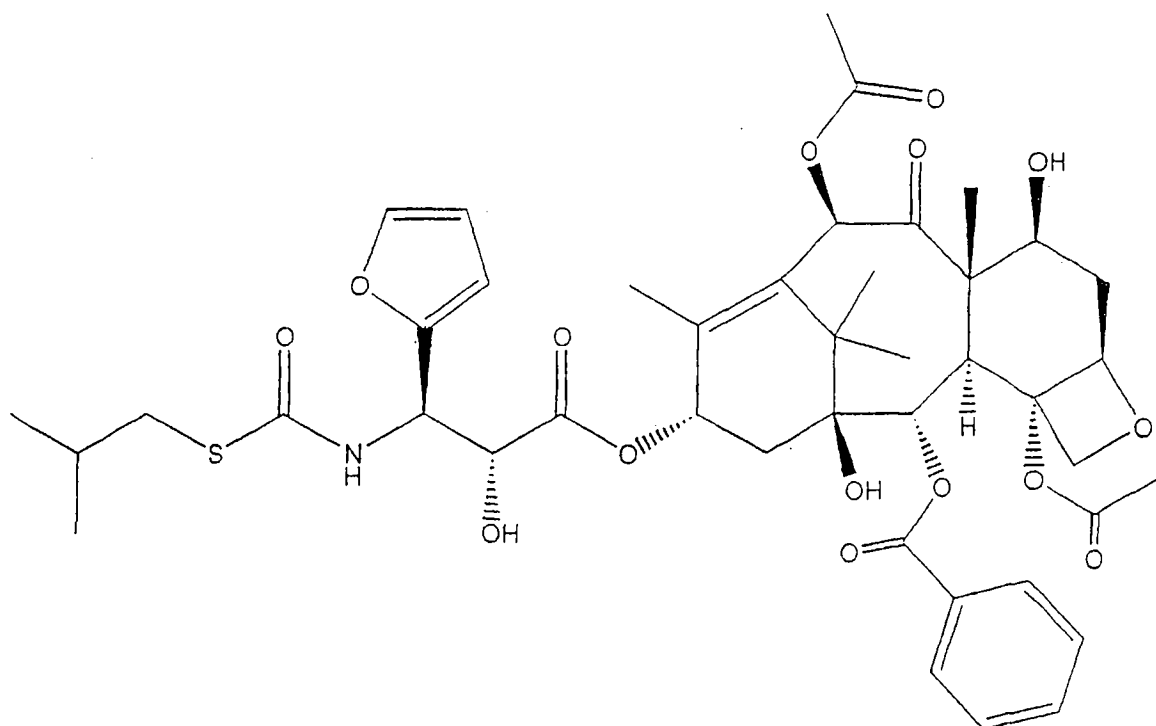


图 10

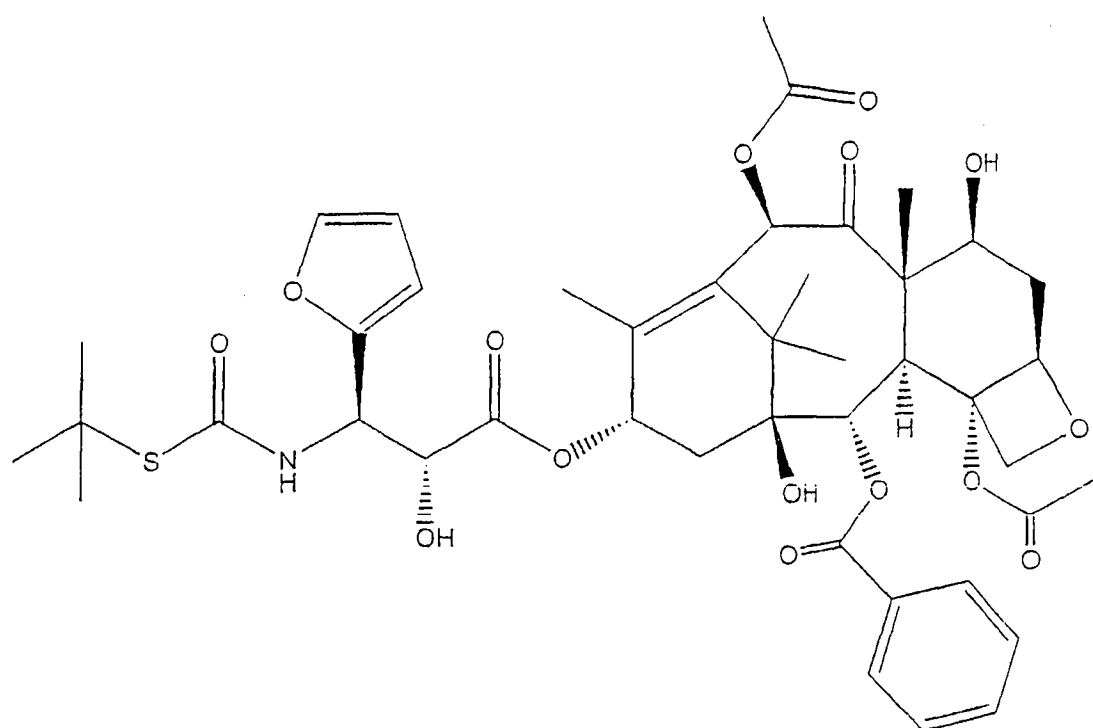


图 11

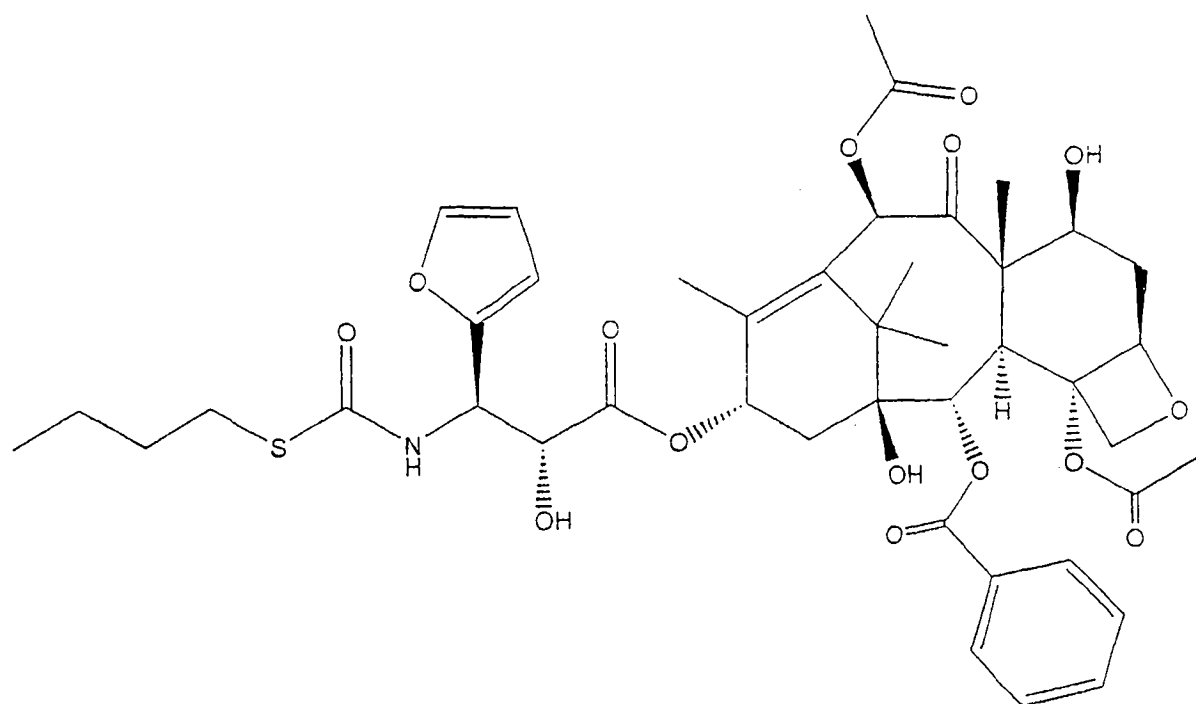


图 12

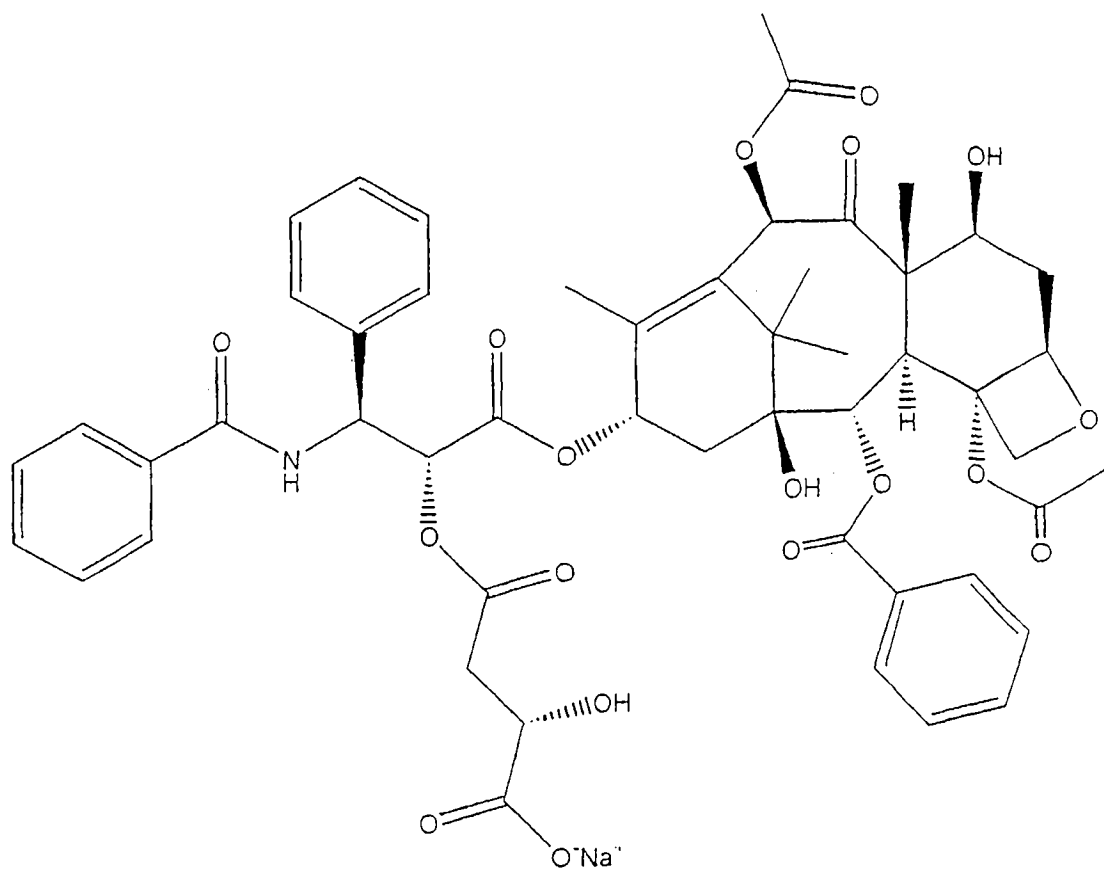


图 13

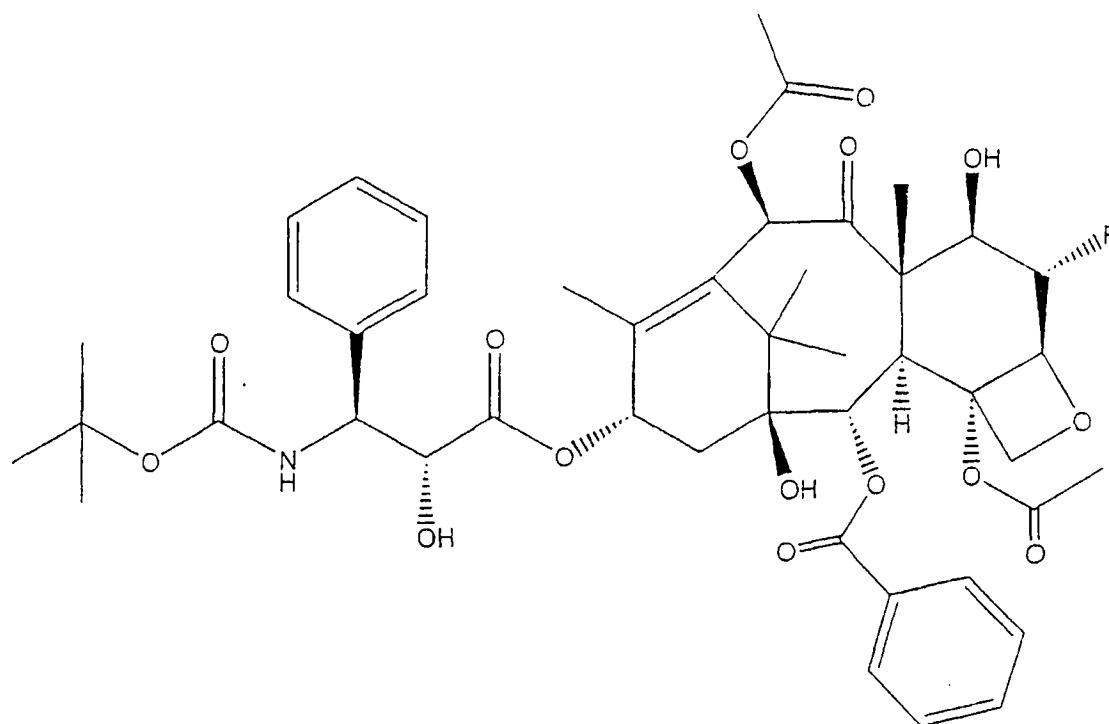


图 14

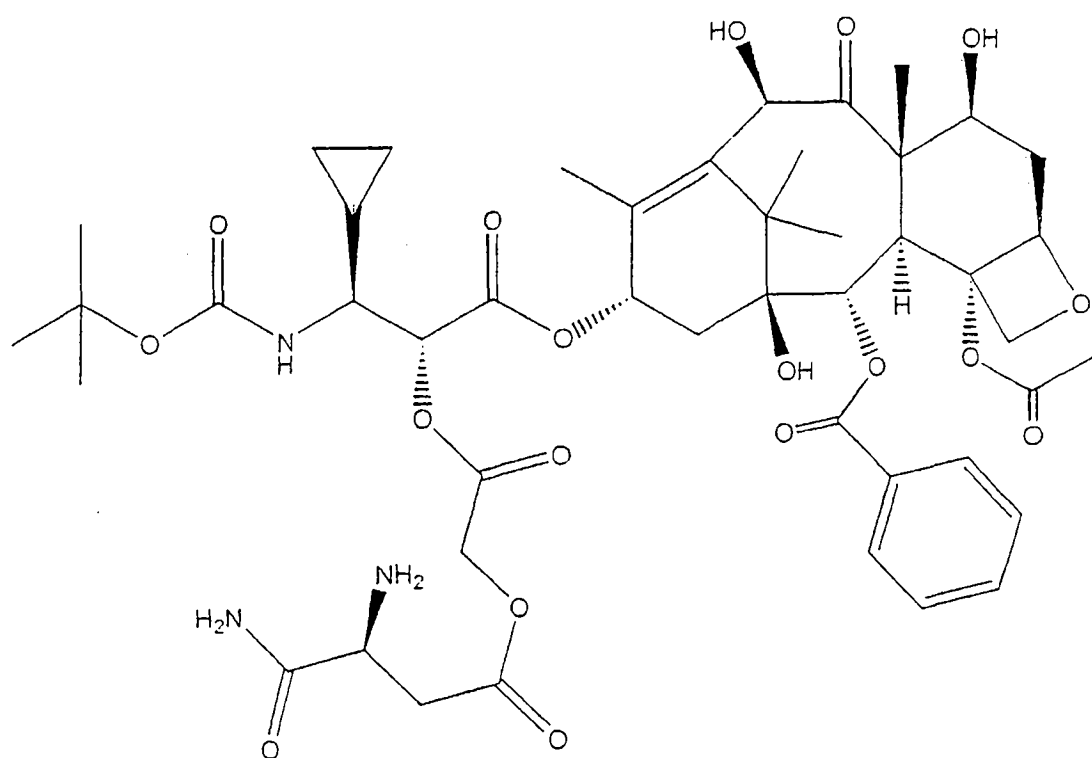


图 15

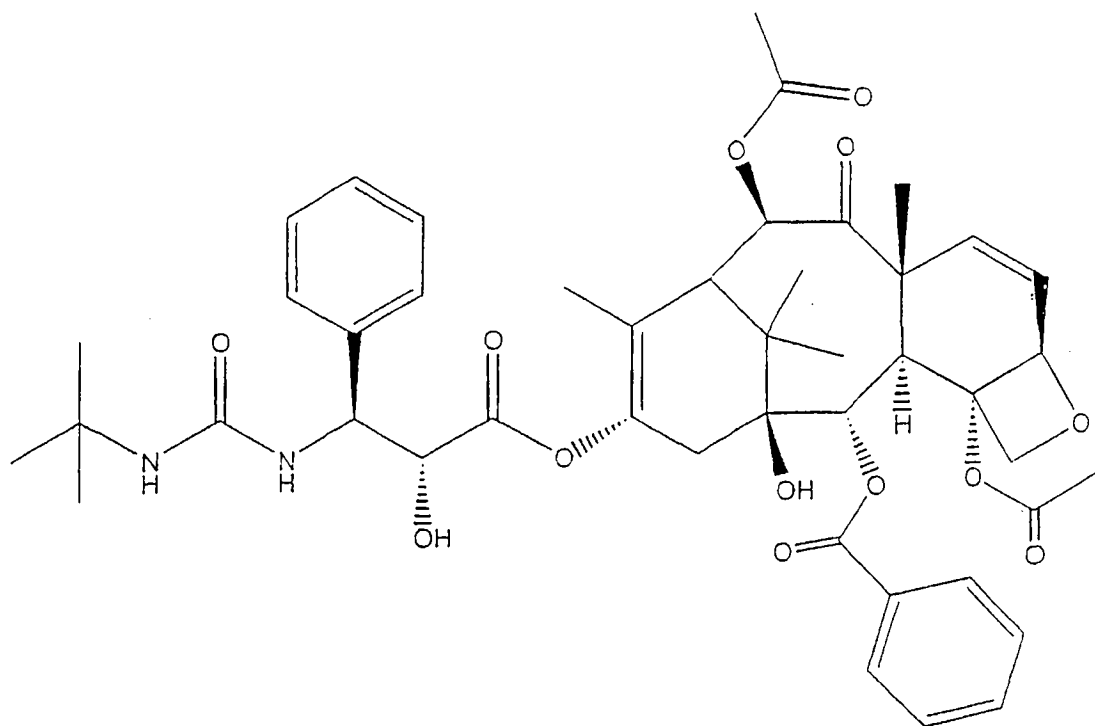


图 16

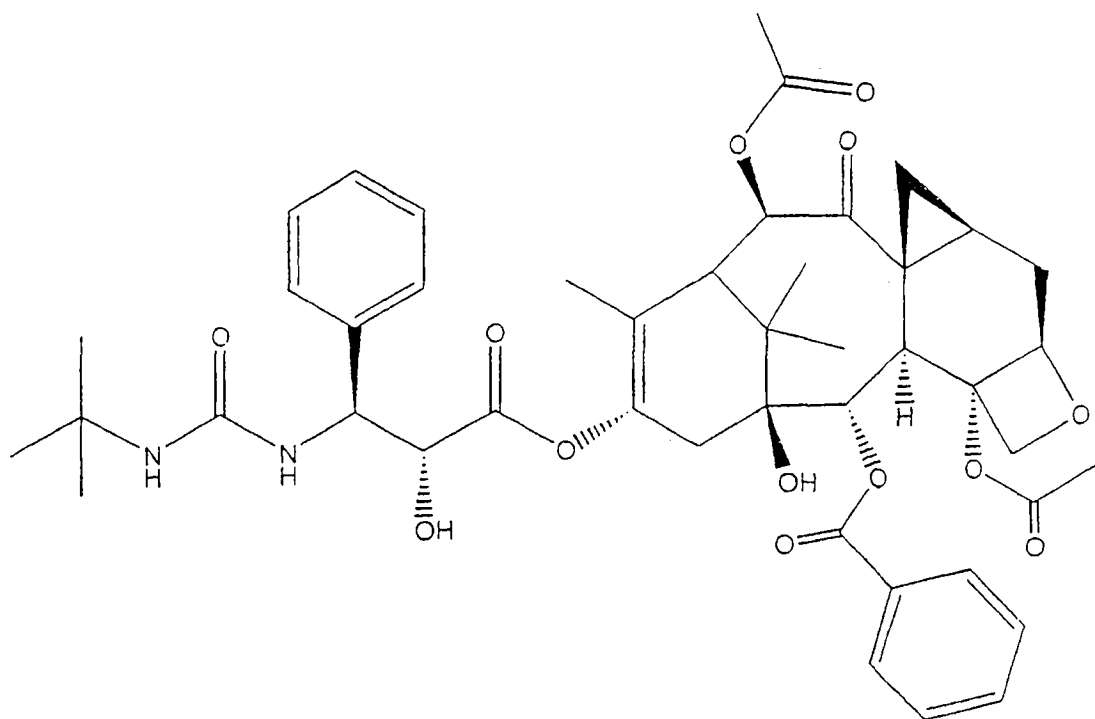


图 17

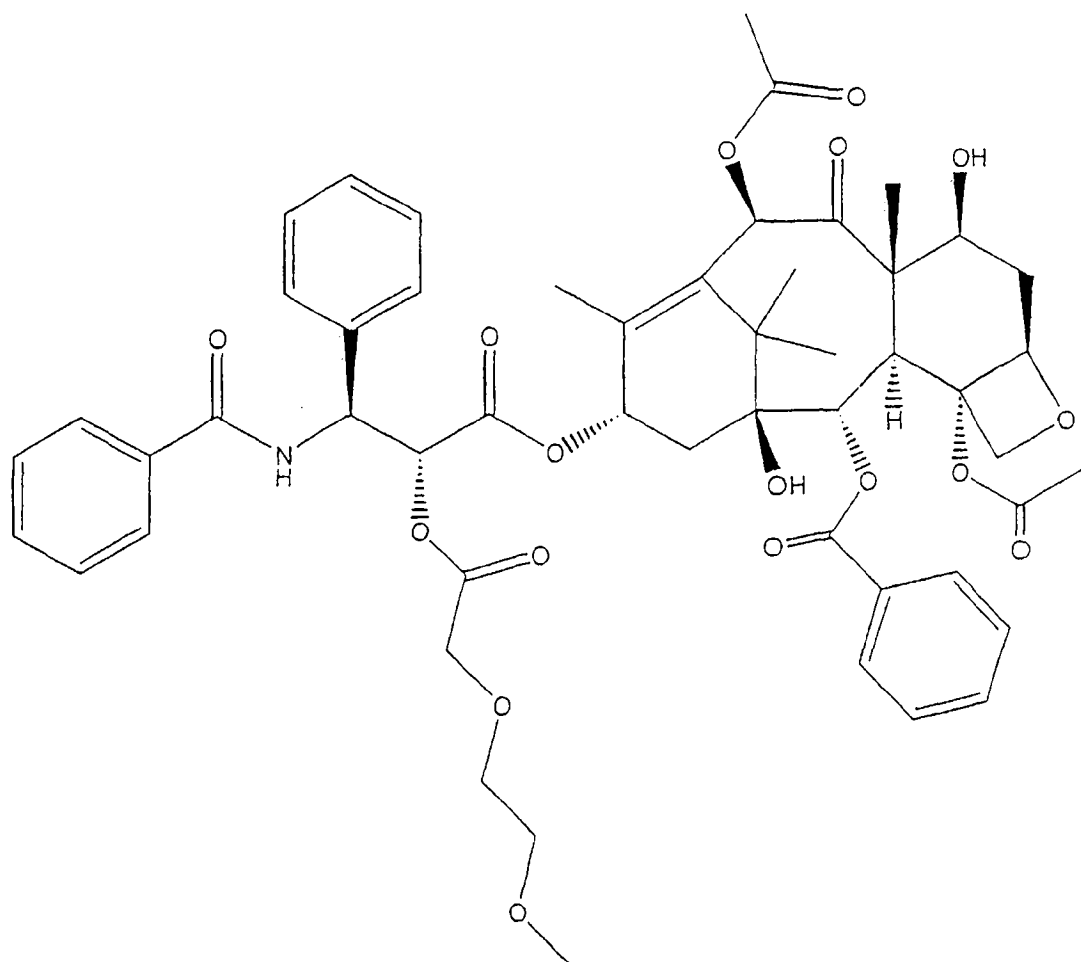


图 18

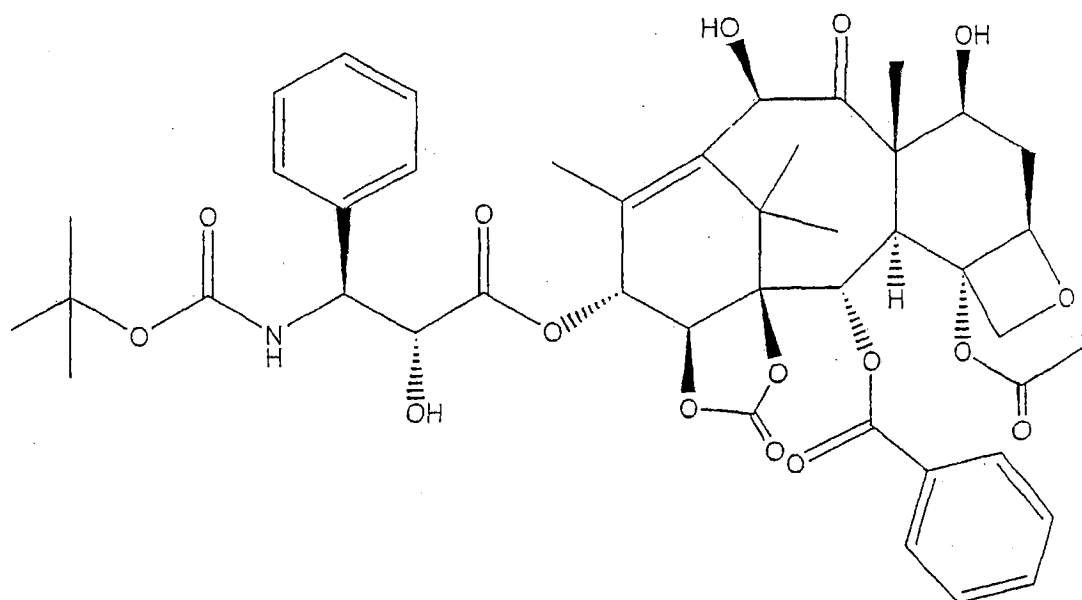


图 19

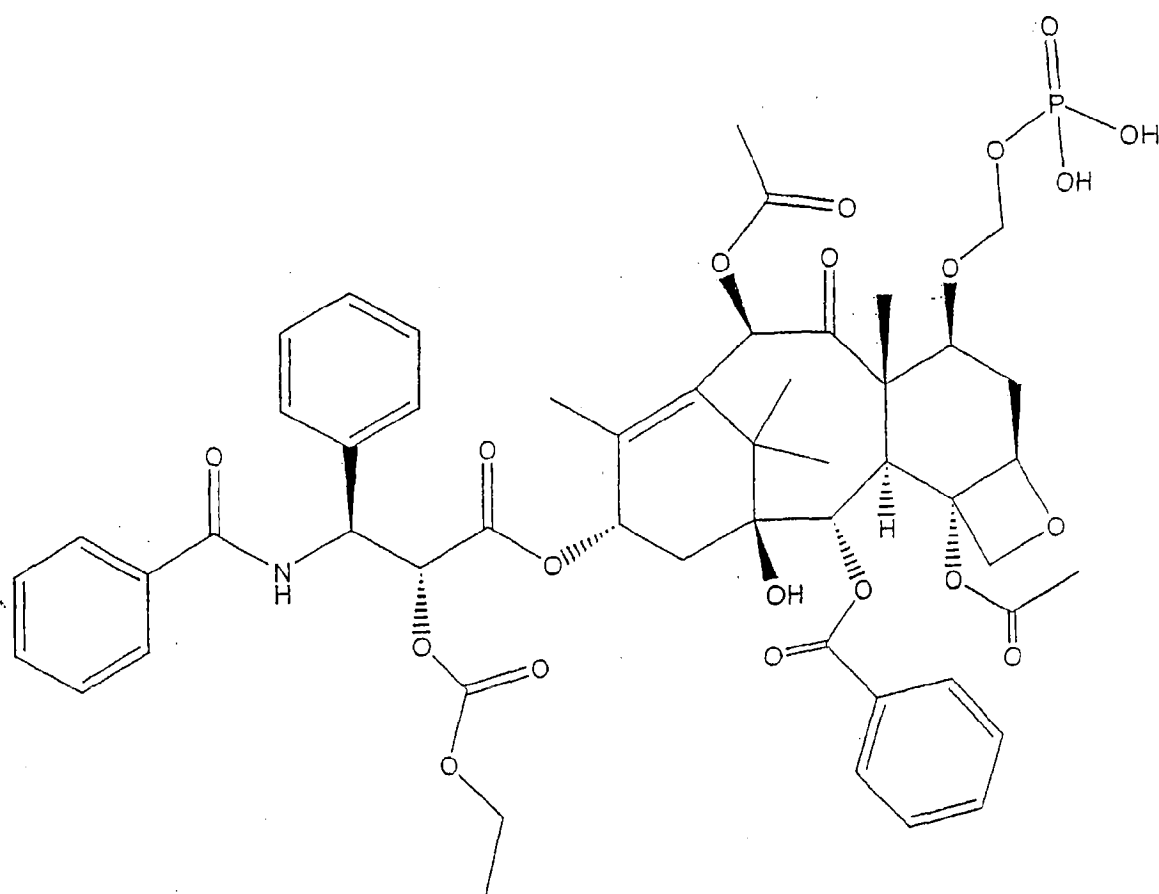


图 20

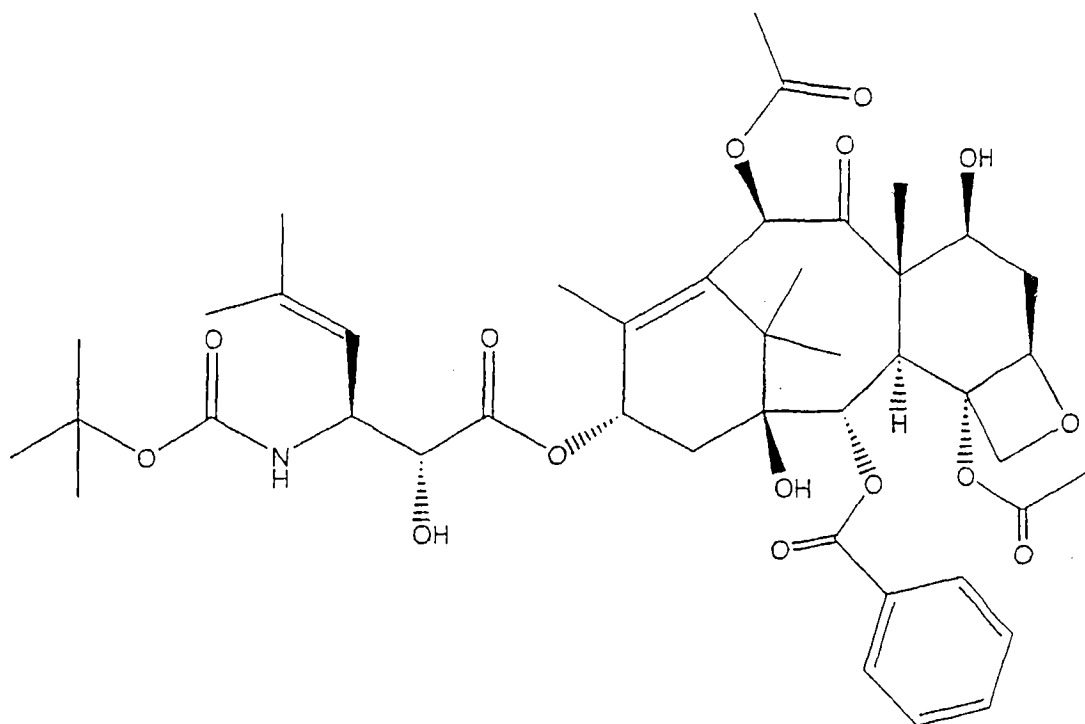


图 21

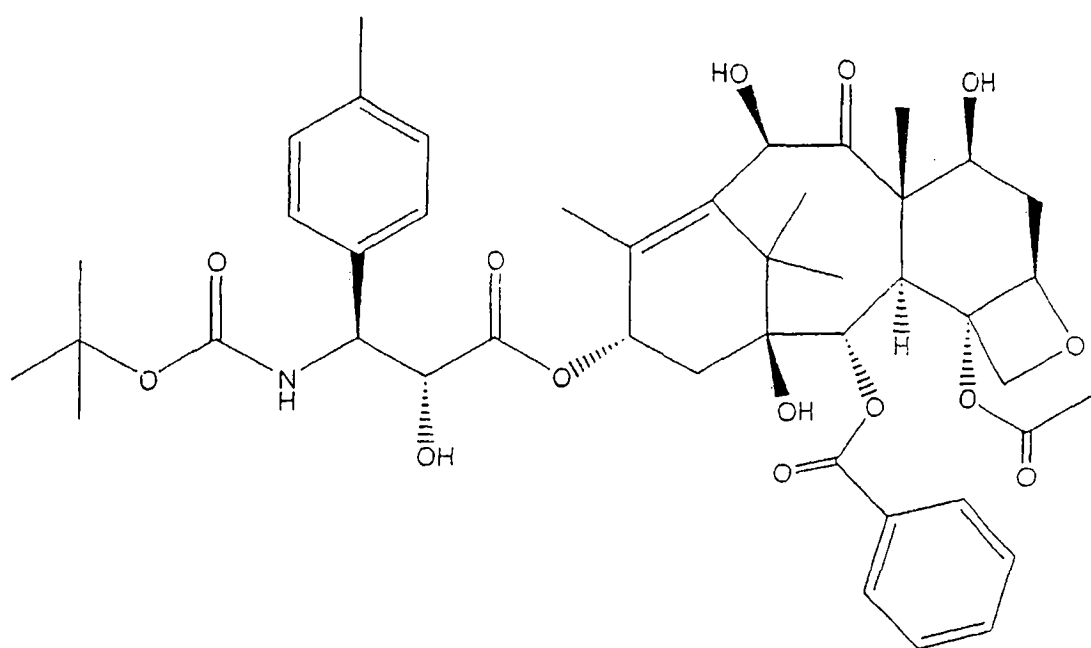


图 22

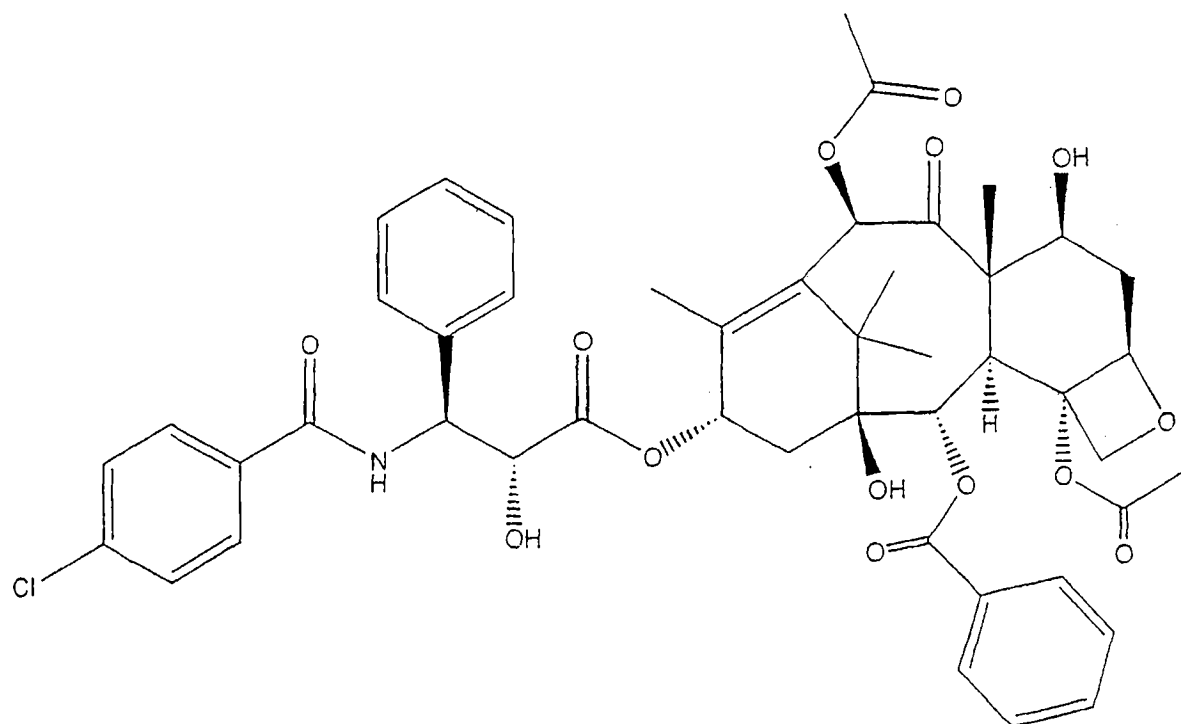


图 23

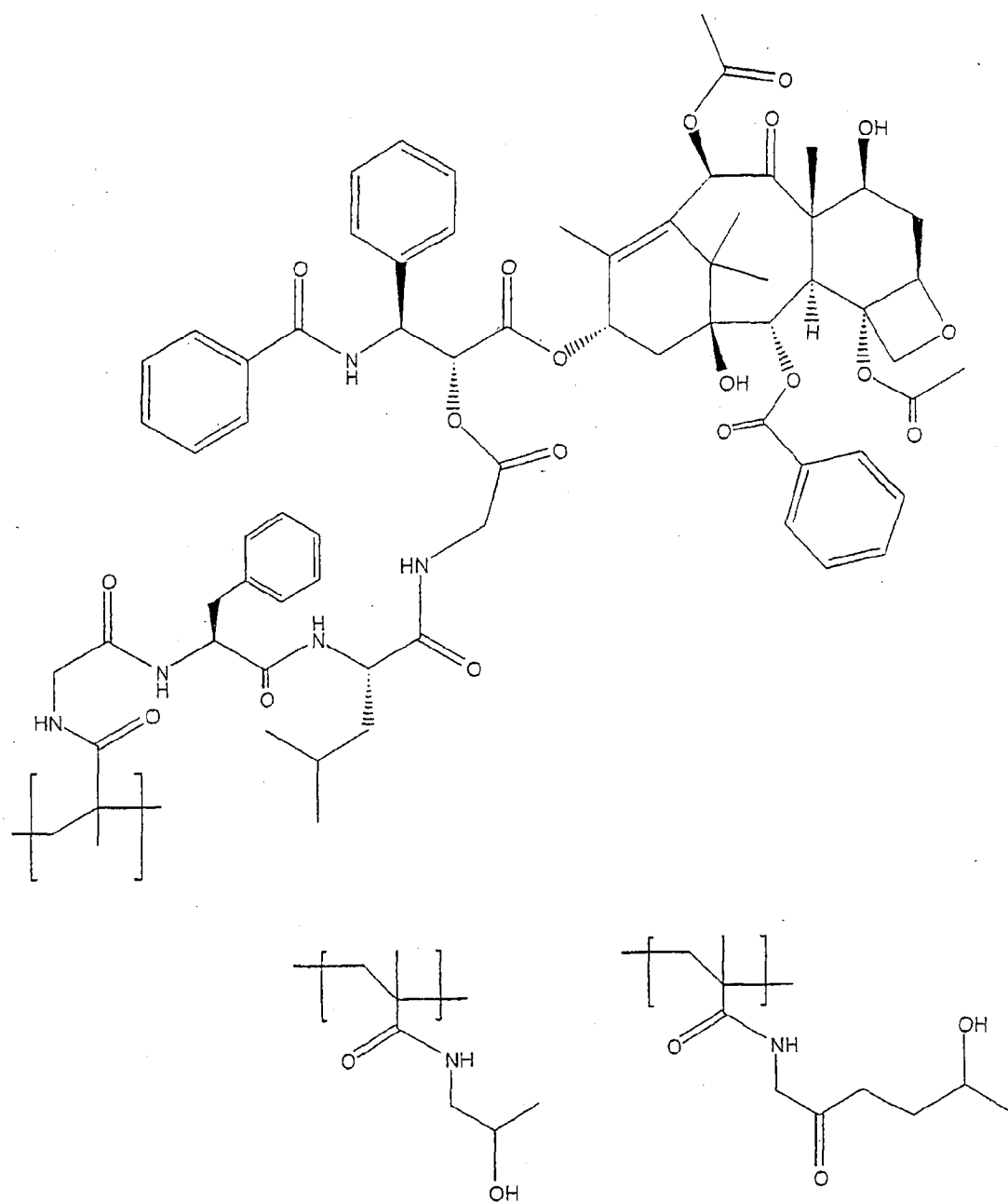


图 24