



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1953762 B

(45) 授权公告日 2012.04.25

(21) 申请号 200580015898.9

(22) 申请日 2005.05.19

(30) 优先权数据

60/572,790 2004.05.20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.11.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/017960 2005.05.19

(87) PCT申请的公布数据

W02005/112973 EN 2005.12.01

(73) 专利权人 泰立克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 盖尔·L·布朗 詹姆斯·G·凯克

迈克尔·M·威克

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 章社杲

(51) Int. Cl.

A61K 38/04 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

Hua Xu et al.. Synergistic cancer cell cytotoxicity of TLK286 (TELCYTA TM) in combination with carboplatin, cisplatin, doxorubicin, docetaxel, paclitaxel or oxaliplatin in human ovarian, lung, breast and colorectal cancer cell lines..《Clinical Cancer Research》. 2003, 第9卷 (第16期),

审查员 田甜

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

GST 活化的抗癌化合物在制备改善铂类化合物的抗癌副作用的药物中的用途

(57) 摘要

本发明涉及 GST 活化的抗癌化合物在制造用于使哺乳动物 (尤其人类) 对另一抗癌疗法 (即, 不是用 GST 活化的抗癌化合物治疗的抗癌疗法, 包括化学疗法、分子靶向疗法、生物疗法、以及放射疗法, 其中每一个作为单一疗法应用或者两个或多个联合应用) 敏化、或者用于改善另一抗癌疗法对哺乳动物 (尤其人类) 的副作用的药物中的应用。包含用于这些应用的 GST 活化的抗癌化合物的组合物。通过给予敏化有效量的 GST 活化的抗癌化合物, 使哺乳动物 (尤其人类) 对另一抗癌疗法敏化的方法。通过给予改善有效量的 GST 活化的抗癌化合物, 改善另一抗癌疗法对哺乳动物 (尤其人类) 的副作用的方法。GST 活化的抗癌化合物优选美国专利第 5,556,942 号的化合物, 并且更优选 canfosfamide, 尤其是以盐酸盐的形式。

1. canfosfamide 或其盐在制造用于改善人类中给予烷基化剂的副作用的药物中的应用,其中所述副作用是脱发,其中所述烷基化剂是一种铂化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,所述 canfosfamide 的盐是 canfosfamide 盐酸盐。

3. 根据权利要求 2 所述的应用,其中,所述给予烷基化剂是给予以下药剂中的一种或多种:顺铂、卡铂、草酸铂、赛特铂和匹克铂。

4. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,所述烷基化剂与吉西他滨或紫杉烷类联合给予。

5. 根据权利要求 3 所述的应用,其中,所述烷基化剂是草酸铂,其与卡培他滨或氟尿嘧啶 / 氟尿苷联合给予。

6. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,所述烷基化剂与长春花生物碱联合给予。

7. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,所述给予烷基化剂是给予顺铂或卡铂。

8. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述给予烷基化剂是给予顺铂或卡铂作为单药疗法。

9. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,所述给予烷基化剂是给予卡铂。

GST 活化的抗癌化合物在制备改善铂类化合物的抗癌副作用的药物中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及抗癌治疗。

背景技术

[0002] 抗癌治疗的目的是阻止癌细胞增殖、侵入、转移并最终杀死他们的宿主生物体,例如人类或其它哺乳动物。因为细胞增殖是许多正常细胞以及癌细胞的特性,所以大多数抗癌疗法也对正常细胞有毒害作用,尤其是那些具有快速周转率(更新率)的细胞,如骨髓和粘膜细胞。因此选择有效抗癌疗法的目标是找到对癌细胞具有显著生长抑止作用或控制作用并对宿主具有最小毒副作用的疗法。在大多数有效疗法中,所用药剂不仅能够抑止而且能够根除所有癌细胞同时充分地保持正常细胞,以便使宿主恢复到正常或者至少满足生活功能和质量。抗癌疗法包括:采用把所有分裂细胞作为目标的抗增生剂(通常为小分子)的“经典”化学疗法;设计为特定靶癌细胞的分子靶向疗法,如功能性疗法,其设计为用基因疗法,反义疗法,以及药物如盐酸埃罗替尼(erlotinib hydrochloride)、吉非替尼(gefitinib)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)来改变癌细胞中的分子功能;以及设计为靶向癌细胞的独特表型的表型定向疗法(phenotype-directed therapy),如采用单克隆抗体、免疫毒素、放射免疫轭合物(radioimmunoconjugate)、和癌症疫苗的疗法;采用细胞因子如白介素-2和干扰素- α 的生物疗法;以及放射疗法。

[0003] 然而,尽管在20世纪40年代第一有效抗癌化合物就进入了临床试验,但最初的治疗结果令人失望。用单药如氮芥、抗叶酸制剂、皮质激素、长春花生物碱(vinca alkaloid),获得了急性淋巴细胞性白血病和成人淋巴瘤的消退,但反应常常是部分的并且仅仅是较短的持续时间;并且复发与对原药的耐药性(抗药性)有关。对所给单药的初始耐药性(自然耐药性)是频繁的,甚至初始响应的癌症常常在药物暴露后显示出获得的耐药性,可能由于从异源群体中对在先存在的耐药性癌细胞的选择,也可能由于增加的对耐药性的突变速率。这与癌症只有通过联合治疗(疗法)才能治愈的临床观察一致(几乎没有例外)。癌症通常的特征为对抗癌疗法的抗性(在治疗的初始阶段期间并不显示响应)或者顽固性(显示初始响应,然后复发,并且在治疗的后阶段不显示响应)。对一种抗癌药物例如铂类抗癌化合物,如顺铂(cisplatin)的耐药性常常与对相同种类的其他药物例如其它铂类化合物,如卡波铂(carboplatin)的交叉耐药性有关。多药耐药性(Multiple drug resistance),也称为多效性耐药性(pleiotropic drug resistance)是一种用一种药物治疗不仅赋予对该药物及其同类的其它药物的耐药性,而且赋予对不相关药剂的耐药性的现象。

[0004] 由于几个主要原因,抗癌疗法,尤其化学疗法常常被联合应用。首先,用两种或更多种非交叉耐药性疗法可以防止形成耐药性克隆;第二,联合两种或更多种具有对细胞在不同生长阶段(休眠期-G₀,丝裂期后-G₁,DNA合成-S,丝裂期前-G₂,以及有丝分裂期-M)的活性的疗法,可以杀死正在缓慢分裂的细胞以及那些正在将活性和/或新生细胞分裂

成更多活性的分裂状态而，使他们对许多抗癌疗法更敏感的细胞；第三，该联合通过影响不同途径或单个生化途径中的不同步骤可以产生生化增强效应。尤其当疗法的毒性是非叠加的时，两种或更多种疗法可以以全部或接近全部剂量被采用，并且每种疗法的效力在联合应用中保持；从而，脊髓抑制药物可以通过非脊髓抑制药物如长春花生物碱、泼尼松（prednisone）、博来霉素（bleomycin）加以补充；联合化学疗法已经针对许多用单药不能治愈的癌症进行了研发。化学疗法、分子靶向疗法、生物疗法、以及放射疗法中的两种或多种的联合也已经公知和应用。尽管很多种机械地区分的抗癌疗法的存在表明能找到非交叉耐药性疗法，但是已知癌细胞具有各种赋予多效耐药性的机理。这些耐药性的机理导致使治愈普通癌症如新陈代谢克隆癌症和前列腺癌症的联合疗法的失败。

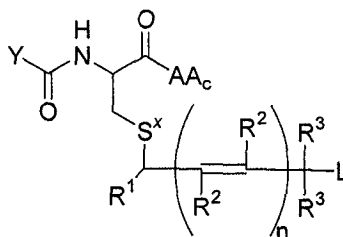
[0005] 几乎所有抗癌疗法的缺点是发生副作用，由对进行癌症治疗的患者的抗癌疗法所引起的不希望的作用。虽然一些作用在它们对患者的身体健康影响方面非常小，如脱发（其通常在用铂类化合物、紫杉烷类（taxane）、以及蒽环类抗肿瘤药（anthracycline）治疗的患者中出现），大多数其它影响如恶心、呕吐、和嗜中性白血球减少（也通常在用铂类化合物治疗的患者中出现）能对患者的身体健康具有这样的作用：它们的出现限制了用希望量的抗癌疗法所治疗患者的能力和/或患者接受抗癌疗法的主动性。保护剂和辅剂（如下文所述）以及止呕剂能用来改善一些抗癌疗法的部分副作用；然而，在很多情况下，抗癌疗法不是以对抗癌细胞本身最大有效的量进行给药，而是以所能忍受或能治疗的疗法副作用的量、最大忍受的量进行给药。

[0006] 抗癌化学疗法和生物疗法、以及它们的副作用、以及合适的疗法方案的实例的讨论可以参见诸如 Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 3rd ed. (2001), Chabner and Longo, eds., and Handbook of Cancer Chemotherapy, 6th ed. (2003), Skeel, ed., 这样的书籍，均出自 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.；用于抗癌疗法、尤其化学疗法的方案可以在诸如由（美国）国家癌症研究院（National Cancer Institute）（www.cancer.gov）、美国临床肿瘤协会（the American Society for Clinical Oncology）（www.asco.org）、以及（美国）国家综合癌症网（the National Comprehensive Cancer Network）（www.nccn.org）维护的那些网站上找到。

[0007] 以还原形式的谷胱甘肽（GSH）为下式的三肽： γ -L-Glu-L-Cys-Gly。还原的谷胱甘肽对细胞中保持氧化还原条件具有主要作用，并且是用于谷胱甘肽 S-转移酶（GST）的必需物质。GST 作为同工酶的总科存在于哺乳动物中，该同工酶调节引入到细胞中的外来物质的新陈代谢和解毒作用。通常，GST 能促进外来物质（包括抗癌药物）的解毒作用，但是也能将某些前体转变为有毒物质。同工酶 GST P1-1 被基本地在许多癌细胞中表达，如卵巢组织、非小细胞（型）肺组织、乳房组织、结肠直肠组织、胰腺组织、以及淋巴瘤组织（据报道超过 75% 的来自乳腺癌、肺癌、肝癌、结肠直肠癌的人体肿瘤样本表达 GST P1-1）。常常在依照利用许多化学治疗药剂进行治疗的肿瘤中是过度表达的（overexpressed），并且在癌细胞中发现已经对这些药剂形成了耐药性。

[0008] 美国专利 No. 5, 556, 942 (PCT 公布号 WO 95/09865) 披露了化学式

[0009]



[0010] 的化合物及其氨化物（酰胺，amide）、酯、盐，其中：

[0011] L 为吸电子离去基团；

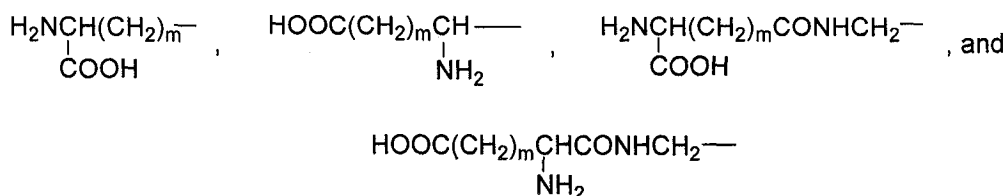
[0012] S^x 为 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、或 $-Se(=O)(=NH)-$ ，或者为 $-O-C(=O)-$ 、或 $-HN-C(=O)-$ ；

[0013] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 H 或非干扰取代基（non-interferingsubstituent）

[0014] n 为 0、1 或 2；

[0015] Y 选自以下基团构成的组：

[0016]



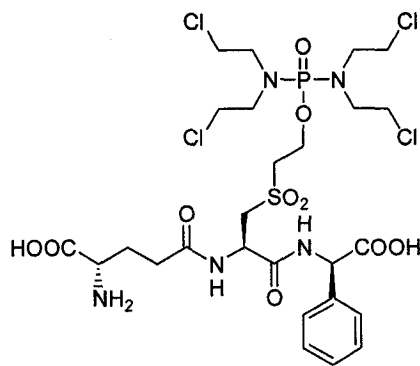
[0017] 其中 m 为 1 或 2；以及

[0018] AA_c 为通过肽键连接到该化合物剩余部分上的氨基酸，及其综合物（综合体 syntheses）。

[0019] 该专利的化合物被描述为用于靶组织的选择性治疗很有用的药物，该靶组织包含相适应的 GST 同工酶，同时提高 GM 起源细胞在骨髓中的水平。对 L 披露的实施方式包括那些产生对不希望的细胞来说是细胞毒素的药物，包括氨基磷酸酯和二氨基磷酸酯芥（phosphorodiamidate mustard）。

[0020] 在该专利中确定的化合物中的一个具有化学式

[0021]



[0022] 在该专利中称作 TER 286 并命名为 γ -谷酰基- α -氨基- β -(2-乙基-N,N,N,N-四(2'-氯)乙基氨基磷酸酯)磺酰基)丙酰-(R)-(-)-苯基甘氨酸。该化合物（后来称作 TLK286）具有 CAS 名为 L- γ -谷酰基-3-[[2-[[双[双(2-氯乙基)氨基]氧磷

基]氧代]乙基]磺酰基]-L-丙氨酰基-2-苯基-(2R)-甘氨酸。作为中性化合物,它的所提出的国际非专有名称(International Nonproprietary Name)为 canfosfamide;作为盐酸加成盐,其美国采用名(United States Adopted Name)为 canfosfamide 盐酸盐。Canfosfamide 及其盐是抗癌化合物,其由 GSTP1-1、以及由 GST A1-1 的作用激活以释放细胞毒性的二氨基磷酸酯芥部分。

[0023] 在体外, canfosfamide 已经在选择用于对阿霉素的耐药性的 M6709 人体克隆癌细胞系以及选择用于对环磷酰胺的耐药性的 MCF-7 人体乳腺癌细胞系中被证实为更有效,二者过度表达 GSTP1-1,超过它们的亲代细胞系;并且在设计以具有高、中和低水平的 GST P1-1 的 M6709 的鼠异种移植中, canfosfamide 盐酸盐的效能与 GST P 1-1 的水平为正相关(Morgan et al.、Cancer Res.、58:2568(1998))。

[0024] canfosfamide 盐酸盐目前在用于治疗卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、和结肠癌的多数临床实验中被评价。已经证实了效果显著的单药抗肿瘤活性和在患有非小细胞肺癌和卵巢癌的患者存活者中的提高、以及在结肠癌和乳腺癌中的单药抗肿瘤活性。来自体外细胞培养和肿瘤活组织检查的证据表明 canfosfamide 对铂类、红豆杉醇、和阿霉素(Rosario et al.、Mol. Pharmacol.、58:167(2000))以及对吉西他滨(gemcitabine)是非交叉耐药性的。用 canfosfamide 盐酸盐治疗的患者表现出非常低的临床明显血液毒性发生率。

[0025] 在美国专利 No. 5,556,942 中具体提及的其它化合物为由 GST M1a-1a 激活的 TLK231(TER 231), L-γ-谷酰基-3-[[2-[[双[双(2-氯乙基)氨基]氧磷基]氧代]乙基]磺酰基]-L-丙氨酰基-甘氨酸;由 GST A1-1 激活的 TLK303(TER 303), L-γ-谷酰基-3-[[2-[[双[双(2-氯乙基)氨基]氧磷基]氧代]乙基]磺酰基]-L-丙氨酰基-2-苯基-(2S)-丙氨酸;由 GST P1-1 激活的 TLK296(TER 296), L-γ-谷酰基-3-[[2-[[双[双(2-氯乙基)氨基]氧磷基]氧代]乙基]磺酰基]-L-苯丙氨酰基-甘氨酸;以及 TLK297(TER 297), L-γ-谷酰基-3-[[2-[[双[双(2-氯乙基)氨基]氧磷基]氧代]乙基]磺酰基]-L-苯丙氨酰基-2-苯基-(2R)-甘氨酸,以及它们的盐。

[0026] 抗癌疗法正在不断发展,但是这是事实:即使现行最好的疗法并不总是甚至最初就有效并且常常在治疗后没有效果,而且常常伴随明显的副作用,使得一直不懈地寻找改进的抗癌疗法。

发明内容

[0027] 在第一方面,本发明是 GST 活化的抗癌化合物在制造用于使哺乳动物(尤其人类)对另一抗癌疗法敏化的药物中的应用,该另一抗癌疗法即为,不是用 GST 活化的抗癌化合物治疗的抗癌疗法(包括化学疗法、分子靶向疗法、生物疗法、或放射疗法,其中每一个作为单一疗法应用或者超过一个联合应用)。

[0028] 在第二方面,本发明是 GST 活化的抗癌化合物在制造用于改善另一抗癌疗法对哺乳动物(尤其人类)的副作用的药物中的应用。

[0029] 在第三方面,本发明是用于使哺乳动物(尤其人类)对另一抗癌疗法敏化的药物组合物,包括 GST 活化的抗癌化合物以及任选的赋形剂。

[0030] 在第四方面,本发明是用于改善另一抗癌疗法对哺乳动物(尤其人类)的副作用

的药物组合物,包括 GST 活化的抗癌化合物以及任选的赋形剂。

[0031] 在第五方面,本发明是使哺乳动物(尤其人类)对另一抗癌疗法敏化的方法,包括将敏化有效量的 GST 活化的抗癌化合物给予哺乳动物。

[0032] 在第六方面,本发明是改善另一抗癌疗法在哺乳动物(尤其人类)中的副作用的方法,包括将改善有效量的 GST 活化的抗癌化合物给予哺乳动物。

[0033] 在本发明的优选实施方式(如以上第 [0015] 到 [0020] 段所述的本发明的应用、组合物、以及方法的优选实施方式)中,GST 活化的抗癌化合物是一种或多种 GST 同工酶的抑制剂(尤其不可逆抑制剂)的化合物、和/或是美国专利 No. 5,556,942 的化合物,尤其是 canfosfamide 或其氨化物(amide)、酯、氨化物/酯、或盐,特别是 canfosfamide 或其盐,尤其 canfosfamide 盐酸盐;对于可以用于通过 GST 活化的抗癌化合物敏化和/或改善的这些优选和优选的另一抗癌疗法,由所提交的本申请的说明书以及权利要求 2 至 23 的应用特征加以特征化。

[0034] 在本发明的一个具体实施方式中,本发明的敏化疗法不包括通过 canfosfamide 及其盐(尤其 canfosfamide 盐酸盐)对草酸铂(澳沙利铂,oxaliplatin)的敏化作用,和/或不包括通过 canfosfamide 及其盐(尤其 canfosfamide 盐酸盐)对红豆杉醇的敏化作用或对紫杉烷类的敏化作用,和/或不包括通过 canfosfamide 及其盐(尤其 canfosfamide 盐酸盐)以 500mg/m² 或更高的剂量的敏化作用。

[0035] 在本发明的另一个具体实施方式中,改善疗法不包括通过 canfosfamide 及其盐(尤其 canfosfamide 盐酸盐)以 500mg/m² 或更高的剂量改善另一抗癌疗法的副作用。

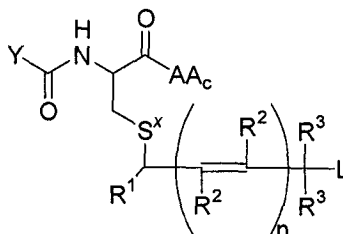
具体实施方式

[0036] GST 活化的抗癌化合物

[0037] “GST 活化的抗癌化合物”是包括化学地结合到细胞毒素部分以使细胞毒素部分在一种或多种 GST 同工酶的存在下从谷胱甘肽或谷胱甘肽类似物通过断裂(裂解)被释放的谷胱甘肽或谷胱甘肽类似物的化合物。

[0038] 合适的这样的化合物包括披露于美国专利 No. 5,556,942 的那些化合物以及分子式为

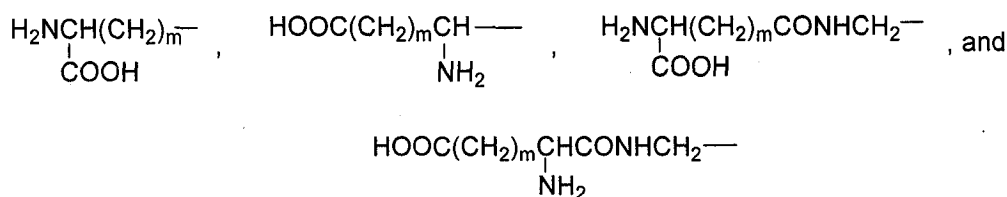
[0039]



[0040] 的化合物及它们的氨化物、酯、氨化物-酯,以及所有这些化合物的盐,其中:L 为细胞毒性吸电子离去基团; S^x 为 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、或 $-Se(=O)(=NH)-$ 、或为 $-O-C(=O)-$ 、或 $-HN-C(=O)-$; R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 H 或非干扰取代基,如 H、任选取代的 C_1-C_6 烷基(例如,甲基、叔丁基、环己基等)、任选取代的 C_6-C_{12} 芳基(例如,苯基、萘基、吡啶基等)、任选取代的 C_7-C_{12} 芳烷基(例如,苄基、苯乙基、2-吡啶乙基等)、氰基、卤

素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的 C₆-C₁₂ 芳氧基、或任选取代的 C₇-C₁₂ 芳烷氧基,其中任选的取代基可以是卤素、-OR、-SR 或 -NR₂,其中 R 为 H 或 C₁-C₄ 烷基;n 为 0、1 或 2;Y 选自以下基团构成的组:

[0041]



[0042] 其中 m 为 1 或 2;以及 AA_c 为通过肽键连接到化合物的剩余部分上的氨基酸。

[0043] 在优选的实施方式中,满足一个或多个以下优选方案:L 为诸如蓖麻毒素或白喉毒素的毒素,可结合的抗癌药,如阿霉素 (doxorubicin) 或柔红霉素 (daunorubicin),或者氨基磷酸酯和二氨基磷酸酯芥,尤其分子式为 -OP(=O)(NHCH₂CH₂X)₂ 或 -OP(=O)(N(CH₂CH₂X)₂)₂ 的二氨基磷酸酯芥,特别是分子式为 -OP(=O)(N(CH₂CH₂X)₂)₂ 的二氨基磷酸酯芥,其中 X 为 Cl 或 Br,尤其为 Cl;S^x 为 -S(=O)₂-;R¹ 为 H、C₁-C₄ 烷基、或苯基,尤其为 H 或苯基,特别为 H;R² 各自独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基,尤其是 H;R³ 各自独立地选自 H、C₁-C₄ 烷基、以及苯基,尤其是 H;n 为 0;Y-C(=O)- 为 γ-谷酰基,尤其是 L-γ-谷酰基;AA_c 为作为 (S)-或 (R)-异构体的甘氨酸、苯基甘氨酸、β-丙氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、4-氨基丁酸、天门冬氨酸、组氨酸、色氨酸、以及酪氨酸,任选由 R¹ 至 R³ 在如上所述的苯环上取代,尤其甘氨酸、苯基甘氨酸、β-丙氨酸、丙氨酸、或苯丙氨酸,特别是 (R)-苯基甘氨酸。

[0044] 这些化合物的合适的氨化物和酯包括其中一个或两个羧基被酰胺化或酯化而形成 C₁-C₆ 烷基或链烯基、C₆-C₁₀ 芳基或 C₇-C₁₂ 芳烷基氨化物或酯的那些化合物,其中烷基或芳基基团可以任选被非干扰取代基如卤素、烷氧基、或烷基氨基取代。氨化物或酯可以为单氨化物或二氨化物、单酯或二酯、或单氨化物-单酯。合适的盐(参见 Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1 (1971) 的非穷举列表)为当无机碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙)或有机碱(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、缓血酸胺、N-甲基葡糖胺)与羧基反应时形成的那些盐,以及当无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、以及氯磺酸)或有机酸(例如乙酸、丙酸、草酸、苹果酸、马来酸、富马酸、或酒石酸,以及烷基磺酸或芳基磺酸如甲基磺酸、乙基磺酸、苯磺酸、取代的苯磺酸如氯苯磺酸和甲苯磺酸、萘磺酸和取代的萘磺酸、萘二磺酸和取代的萘二磺酸、以及樟脑磺酸)反应时形成的那些胺基的酸加成盐。也包括混合的酰胺盐和酯盐,作为水合物和其它溶剂化物以及非溶剂化的形式。

[0045] 这些化合物和它们的衍生物的制备可以通过本领域普通技术人员熟知的方法和在美国专利 No. 5, 556, 942 中所述的方法进行。

[0046] 特别优选的 GST 活化的抗癌化合物是 canfosfamide(即 L-γ-谷酰基-3-[[2-[[双[双(2-氯乙基)氨基]氧磷基]氧代]乙基]磺酰基]-L-丙氨酰基-2-苯基-(2R)-甘氨酸)或者它的盐,尤其是 canfosfamide 盐酸盐。

[0047] 作为用于许多癌症(包括卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、以及结肠癌)的单一疗法,canfosfamide 盐酸盐已经通过静脉注射按一次/周和一次/三周以 400 ~ 1000mg/m² 体表面积剂量给药。

[0048] 作为与顺铂(75 和 100mg/m²) 的联合疗法,已经将 canfosfamide 盐酸盐以每 3 周

的间隔期、以 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给药。作为与卡铂 (AUC 5 或 $6\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{min}$) 的联合疗法, 已经将 canfosfamide 盐酸盐以每 3 ~ 4 周的间隔期、以 500、750 和 $960\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给药。作为与多烯紫杉醇 (docetaxel) ($75\text{mg}/\text{m}^2$) 的联合疗法, 已经将 canfosfamide 盐酸盐以每 3 周的间隔期、以 500、750 和 $960\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给药。作为与脂质体阿霉素 (40 或 $50\text{mg}/\text{m}^2$) 的联合疗法, 已经将 canfosfamide 盐酸盐以每 4 周的间隔期、以 500、750 和 $960\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给药。作为与红豆杉醇 ($200\text{mg}/\text{m}^2$) 和卡铂 (AUC $6\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{min}$) 的联合疗法, 已经将 canfosfamide 盐酸盐以每 3 周的间隔期、以 400、500、750 和 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给药。

[0049] 另一抗癌疗法

[0050] “另一抗癌疗法”是一种不用 GST 活化的抗癌化合物治疗的抗癌疗法, 尤其是不用上述第 [0025] 到 [0030] 段披露的化合物治疗的抗癌疗法。这样的“另一抗癌疗法”包括化学疗法、分子靶向疗法、生物疗法、以及放射疗法。这些疗法是作为单药疗法或联合疗法应用的那些疗法。

[0051] 化疗剂 (Chemotherapeutic agent) 包括:

[0052] 烷化剂 (alkylating agent), 包括:

[0053] 磺酸烷基酯如甲磺酸丁二醇二酯 (busulfan),

[0054] 二甲亚胺 (ethyleneimine) 衍生物如噻替派 (三胺硫磷, thiotepa),

[0055] 氮芥如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine)、苯丙氨酸氮芥 (melphalan)、以及芥尿嘧啶 (uramustine),

[0056] 亚硝基脲如卡氮芥 (亚硝脲氮芥, carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、和链佐星 (streptozocin),

[0057] 三氮烯 (triazene) 如氮烯唑胺 (dacarbazine)、甲基苄肼 (procarbazine)、以及替莫唑胺 (temozolamide), 以及

[0058] 铂类化合物如顺铂、卡铂、草酸铂、赛特铂 (satraplatin)、以及匹克铂 (picoplatin);

[0059] 抗代谢物, 包括:

[0060] 抗叶酸物 (Antifolate) 如甲氨蝶呤 (methotrexate)、permetrexed、雷替曲塞 (raltitrexed)、以及三甲曲沙 (trimetrexate),

[0061] 嘌呤类似物 (purine analog) 如克拉屈滨 (cladribine)、2-氯脱氧腺苷 (chlorodeoxyadenosine)、克罗拉滨 (氯法拉滨, clofarabine)、氟达拉滨 (fludarabine)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、喷司他丁 (pentostatin)、以及硫鸟嘌呤 (thioguanine),

[0062] 嘧啶类似物如阿扎胞苷 (azacitidine)、卡培他滨 (capecitabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、依达曲沙 (edatrexate)、氟尿苷 (floxuridine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、吉西他滨、以及曲沙他滨 (troxacitabine);

[0063] 天然产物, 包括:

[0064] 抗肿瘤抗生素如博莱霉素 (bleomycin)、更生霉素 (放线菌素, dactinomycin)、普卡霉素 (mithramycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、紫菜霉素 (甲基丝裂霉, porfiromycin) 以及蒽环类抗癌药 (anthracyclines) 如柔红霉素 (红比

霉素, daunorubicin) (包括脂质体柔红霉素)、阿霉素 (包括脂质体阿霉素)、表阿霉素 (epirubicin)、伊达比星 (idarubicin)、以及戊柔比星 (valrubicin),

[0065] 酶如 L- 天门冬酰胺酶和 PEG-L- 天门冬酰胺酶,

[0066] 微管聚合物稳定剂 (microtubule polymer stabilizer) 如紫杉烷类红豆杉醇 (taxanes paclitaxel) 和多烯紫杉醇,

[0067] 有丝分裂抑制剂 (mitotic inhibitor) 如长春花生物碱、长春新碱、长春花碱酰胺 (长春地辛, vindesine)、和长春瑞滨 (vinorelbine),

[0068] 拓扑异构酶 I 抑制剂 (topoisomerase I inhibitors) 如依利替康喜树碱 (camptothecins irinotecan) 和拓扑替康 (topotecan),

[0069] 拓扑异构酶 II 抑制剂如安吡啶 (amsacrine)、足叶乙甙 (etoposide) 和替尼泊甙 (teniposide),

[0070] 激素或激素拮抗剂 (hormone antagonist), 包括:

[0071] 雄激素类 (androgen) 如氟甲基睾丸素 (fluoxymesterone) 和睾内酯 (testolactone),

[0072] 抗雄激素 (antiandrogen) 如比卡鲁胺 (bicalutamide)、环丙孕酮 (cyproterone)、氟他胺 (flutamide) 和尼鲁米特 (nilutamide),

[0073] 芳香酶抑制药 (aromatase inhibitor) 如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、阿纳曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、福美斯坦 (formestane)、和来曲唑 (letrozole),

[0074] 皮质激素如地塞米松 (氟美松, dexamethasone) 和泼尼松 (prednisone),

[0075] 雌激素类 (estrogen) 如乙烯雌酚 (diethylstilbestrol),

[0076] 抗雌激素如氟维司群 (fulvestrant)、雷洛西芬 (raloxifene)、三苯氧胺 (tamoxifen) 和托瑞米芬 (toremifene),

[0077] LHRH 激动剂和拮抗剂如布舍瑞林 (buserelin)、戈瑞舍林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprolide)、和曲普瑞林 (triptorelin),

[0078] 孕激素 (黄体酮, progestin) 如乙酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate) 和乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate),

[0079] 甲状腺激素 (thyroid hormone) 如左旋甲状腺素 (levothyroxine) 和碘塞罗宁 (三碘甲状腺氨酸, liothyronine),

[0080] 混合剂 (miscellaneous agent), 包括六甲蜜胺 (altretamine)、三氧化二砷、硝酸镓、羟基脲、左旋咪唑 (levamisole)、米托坦 (mitotane)、奥曲肽 (octreotide)、甲基苄肼 (procarbazine)、苏拉明 (suramin)、沙利度胺 (thalidomide)、来那度胺 (lenalidomide), 光动力化合物 (photodynamic compound) 如甲氧沙林 (甲氧补骨脂素, methoxsalen) 和卟吩姆钠 (sodium porfimer), 以及蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor) 如硼替佐米 (bortezomib)。

[0081] 分子靶向疗法药剂包括:

[0082] 功能性治疗剂 (functional therapeutic agents), 包括:

[0083] 基因疗法剂,

[0084] 反义治疗剂,

[0085] 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor) 如盐酸埃罗替尼 (erlotinib hydrochloride)、吉非替尼 (gefitinib)、伊马替尼甲磺酸酯 (imatinib mesylate)、和 semaxanib, 以及

[0086] 基因表达调节剂 (gene expression modulator) 如维甲酸 (视黄酸, retinoid) 和 rexinoid, 例如阿达帕林 (adapalene)、贝沙罗汀 (bexarotene)、反-视黄酸 (retinoic acid)、9-顺-视黄酸, 和 N-(4-羟基苯) 维胺酸 (retinamide);

[0087] 表型定向治疗药剂 (phenotype-directed therapy agent), 包括:

[0088] 单克隆抗体如阿来组单抗 (alemtuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、利妥昔单抗 (rituximab)、和曲妥珠单抗 (trastuzumab),

[0089] 免疫毒素如吉妥单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin),

[0090] 放射免疫轭合物如 131 碘-托西莫单抗 (tositumomab), 以及

[0091] 癌症疫苗。

[0092] 生物治疗药剂包括:

[0093] 干扰素如干扰素- α_{2a} 和干扰素- α_{2b} ,

[0094] 白介素如阿地白介素 (aldesleukin)、地尼白介素 (denileukin diftitox)、和奥普瑞白介素 (血小板生长因子, oprelvekin)。

[0095] 除了这些用于作用于癌细胞的药剂外, 抗癌疗法还包括使用保护剂和辅剂, 包括:

[0096] 细胞保护剂 (cytoprotective agent) 如氨磷汀 (amifostine)、右雷佐生 (dexrazoxane)、和美司钠 (mesna),

[0097] 膦酸酯如帕米膦酸 (pamidronate) 和唑来膦酸 (zoledronic acid), 以及

[0098] 刺激因子如依泊汀 (红细胞生成素, epoetin)、darbeopetin、非格司亭 (filgrastim)、PEG-非格司亭、和沙莫司亭 (sargramostim)。

[0099] GST 活化的抗癌化合物可以用于敏化哺乳动物的联合抗癌治疗方案和 / 或 GST 活化的抗癌化合物可以用于改善该疗法的副作用的联合抗癌治疗方案包括所有涉及应用两种或更多种抗癌治疗 (抗癌药剂) 的方案诸如上文 [0034] 段至 [0037] 段所述的那些 (例如, 铂类化合物和紫杉烷类) 和 / 或放射疗法, 可选地包括保护剂和辅剂诸如上文 [0038] 段所述的那些; 并且 GST 活化的抗癌化合物可以用于敏化哺乳动物和 / 或改善已知的用于治疗各种癌症的现存抗癌方案如在上文 [0006] 段中引用的文献中提及的方案的副作用。

[0100] 许多联合化学治疗方案在本领域是已知的, 诸如铂类化合物与紫杉烷类的联合, 例如卡铂 / 红豆杉醇、卡培他滨 (capecitabine) / 多烯紫杉醇、库珀方案 (Cooper regimen)、氟尿嘧啶-左旋咪唑 (fluorouracil-levamisole)、氟尿嘧啶-亚叶酸钙 (leucovorin)、甲氨蝶呤 (methotrexate)-亚叶酸钙, 以及那些已知的首字母缩拼词 ABDIC、ABVD、AC、ADIC、AI、BACOD、BACOP、BVCPP、CABO、CAD、CAE、CAF、CAP、CD、CEC、CF、CHOP、CHOP+ 利妥昔单抗 (rituximab)、CIC、CMF、CMFP、CyADIC、CyVADIC、DAC、DVD、FAC、FAC-S、FAM-S、FOLFOX-4、FOLFOX-6、M-BACOD、MACOB-B、MAID、MOPP、MVAC、PCV、T-5、VAC、VAD、VAPA、VAP-环、VAP-II、VBM、VBMCP、VIP、VP 等。

[0101] 化学疗法与分子靶向疗法、生物疗法和放射疗法的联合在本领域也众所周知; 包

括诸如单独或进一步与卡铂联合用于某些乳腺癌的曲妥珠单抗 + 红豆杉醇的疗法, 以及许多用于其他癌症的这样的疗法; 以及迪布瓦方案 (Dublin regimen) (在第 1-5 天每 16 小时给予 $555\text{mg}/\text{m}^2$ 的氟尿嘧啶 IV 并且第 7 天每 8 小时给予 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的顺铂 IV, 重复 6 周, 最初 3 周联合使用 15 部分 (fraction) 的 40Gy 放射治疗) 和“密歇根方案” (Michigan regimen) (氟尿嘧啶 + 顺铂 + 长春花碱 + 放射疗法), 二者都用于食管癌, 以及用于其他癌症的许多其他这样的方案。

[0102] 通过用 GST 活化的抗癌化合物进行治疗来敏化另一抗癌疗法和 / 或改善另一抗癌疗法的副作用。

[0103] 本发明是使哺乳动物 (尤其人类) 对另一抗癌疗法敏化的方法, 包括将敏化有效量的 GST 活化的抗癌化合物给药至哺乳动物; 还是改善另一抗癌疗法对哺乳动物 (尤其人类) 的副作用的方法, 包括将改善有效量的 GST 活化的抗癌化合物给药至哺乳动物。

[0104] GST 活化的抗癌化合物的“敏化有效量”是指当给药至哺乳动物 (尤其人类) 与另一抗癌疗法一起治疗癌症时, 足以使哺乳动物 (尤其人类) 对另一抗癌疗法敏化的量。哺乳动物对另一抗癌疗法的“敏化”或“敏化”包括以下的一种或两种:

[0105] (1) 增加哺乳动物的另一抗癌疗法自然对该疗法的效能 (“初始敏化”), 以及

[0106] (2) 增加已经接受该疗法的哺乳动物的另一抗癌疗法的效能, 尤其是已经接受该疗法并且对其具有顽固性或耐药性的哺乳动物的效能 (“再敏化 (resensitization)”)。

[0107] 在初始敏化的情况下, 增加另一抗癌疗法的效能包括: 使得该另一抗癌疗法的治疗有效量低于没有发生初始敏化的量 (以便可使用更小剂量和 / 或减少给药频率而达到相同的抗癌效果, 从而获得与没有副作用或副作用较小的该另一抗癌疗法等效的疗法)、使得没有发生初始敏化的治疗有效的另一抗癌疗法的量更有效 (以便在另一抗癌疗法相同量的情况下达到更好的抗癌效果), 和 / 或抑制对另一抗癌疗法耐药性的形成 (防止、延迟对该疗法的耐药性的发作, 和 / 或限制对该疗法的耐药性的程度)。在再敏化的情况下, 增加另一抗癌疗法的效能包括描述用于初始敏化的这些相同效果, 尤其包括启用治疗有效的已经形成耐药性的另一抗癌疗法的再使用 (在再敏化之前启用已经对该疗法具有耐药性或顽固性的另一抗癌疗法对癌症的再治疗)。

[0108] GST 活化的抗癌化合物的“改善有效量”是指当给药至对正在用另一抗癌疗法治疗癌症的哺乳动物 (尤其人类) 时, 足以使另一抗癌疗法的一种或多种副作用改善的量。另一抗癌疗法的副作用的“改善”或“改进”包括以下的一种或多种:

[0109] (1) 阻止副作用的发生; 以及

[0110] (2) 限制该副作用的严重程度。

[0111] 可以用 GST 活化的抗癌化合物治疗而改善的副作用可以包括另一抗癌疗法的任何一种或多种已知的副作用。这样的副作用包括脱发、恶心和 / 或呕吐、血液副作用如中性白血球减少、神经副作用如周围神经病等。

[0112] 另一抗癌疗法的“治疗有效量”是指当给药至哺乳动物 (尤其人类) 用于治疗癌症时, 足以达到治疗癌症的量。哺乳动物中癌症的“治疗”或“医疗”包括以下一种或多种:

[0113] (1) 抑制癌的生长, 即阻止其形成,

[0114] (2) 防止癌的扩散, 即阻止转移,

[0115] (3) 解除癌症, 即使得癌消退,

[0116] (4) 防止癌症复发, 以及

[0117] (5) 缓解癌症的症状。

[0118] 可以通过本发明的方法有效治疗的癌症包括哺乳动物癌症, 尤其人类癌症。尤其可通过本发明的方法治疗的癌症是对细胞死亡具有敏感性的癌症, 更具体地是那些表达或尤其过度表达一种或多种谷胱甘肽 S- 转移酶同工酶的癌症。当用另一抗癌化合物或联合抗癌化学疗法方案 (即那些不包括 GST 活化的抗癌化合物的方案) 治疗时, 表达或过度表达一种或多种谷胱甘肽 S- 转移酶同工酶的癌症尤其能通过本发明的方法加以治疗。这样的癌症包括脑癌、乳腺癌、膀胱癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、食道癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、以及胃癌; 白血病如 ALL、AML、AMML、CLL、CML、CMML、以及毛细胞白血病; 霍奇金 (Hodgkin) 和非霍奇金淋巴瘤; 间皮瘤、多发性骨髓瘤; 以及骨和软组织的肉瘤。尤其可通过本发明的方法采用作为 GST 活化的抗癌化合物的 canfosfamide 及其盐治疗的癌症包括乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、以及非小细胞肺癌; TLK296 对相同的癌症也是有用的, 因为它也被 GST P1-1 激活。希望其它 GST 活化的抗癌化合物适合于取决于由所治疗的癌症表达的 GST 同工酶的特性的这些癌症或其它癌症。

[0119] 尤其从本发明的敏化和 / 或改善方法获益的另一癌症疗法是那些其中在该抗癌疗法的作用中涉及一种或多种 GST 同工酶的疗法; 特别是涉及给予以下药物的疗法: 铂类化合物如顺铂、卡铂、草酸铂、赛特铂、以及匹克铂, 尤其顺铂和卡铂; 紫杉烷类, 如红豆杉醇和多烯紫杉醇; 以及蒽环类抗癌药如柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、伊达比星、和戊柔比星。因此, 本发明的方法尤其包括通过给予本发明的涉及铂类化合物、紫杉烷类、和蒽环类抗癌药的 GST 活化的抗癌化合物对抗癌疗法的敏化, 以及通过给予本发明的涉及铂类化合物、紫杉烷类、和蒽环类抗癌药的 GST 活化的抗癌化合物对抗癌疗法的副作用如脱发症的改善。

[0120] 因此, 本发明的方法还包括给予敏化和 / 或改善有效量的 GST 活化的抗癌化合物以及治疗活性量的另一抗癌疗法。另一抗癌疗法通常是甚至在没有 GST 活化的抗癌化合物的敏化和 / 或改善作用的情况下对治疗的癌症治疗有效的疗法; 并且合适的用于要治疗的具体癌症的这样的另一抗癌疗法可以由本领域普通技术人员参照其它知识和本披露内容加以确定。当然考虑到, 可以将本发明的敏化和 / 或改善疗法与还没有使用的抗癌疗法一起使用。GST 活化的抗癌药剂还可以用作伴随放射疗法的辅助或新辅助 (neoadjuvant) 疗法。

[0121] 对于敏化, 给予哺乳动物的 GST 活化的抗癌化合物的量应该是对另一抗癌疗法的敏化有效量; 类似地, 当哺乳动物已经用 GST 活化的抗癌化合物敏化时, 给予哺乳动物的另一抗癌疗法的量应该是疗效有效量。但是, GST 活化的抗癌化合物的敏化有效量可以根据另一抗癌疗法而不同; 以本发明的方法中给予的另一抗癌疗法的治疗有效量可以小于如果传送至哺乳动物而没有敏化的治疗有效的量。尽管, 在癌症治疗中普遍使用该疗法或每个疗法的最大忍受剂量, 仅仅因为所采用的疗法的一般毒性或者由一个疗法对另一个疗法的毒性的增强而减少剂量。因为缺少对 canfosfamide 及其盐 (尤其 canfosfamide 盐酸盐) 的交叉耐药性, 例如用数种普通化疗剂, 其相对缺乏临床严重毒性, 特别是缺乏临床严重血液毒性, 所以希望要求不减少另一抗癌疗法的量。

[0122] 对于改善, 给予哺乳动物的 GST 活化的抗癌化合物的量应该是对另一抗癌疗法的

改善有效量；类似地，当哺乳动物已经用 GST 活化的抗癌化合物改善副作用时，给予哺乳动物的另一抗癌疗法的量应该是治疗有效量。但是，GST 活化的抗癌化合物的改善有效量可以根据另一抗癌疗法而不同；以本发明的方法中给予的另一抗癌疗法的治疗有效量可以小于如果传送至哺乳动物而没有改善的治疗有效的量（如本申请其它部分所述，由于 GST 活化的抗癌化合物也可以使哺乳动物对另一抗癌疗法敏化）。尽管，在癌疗法中普遍使用该疗法或每个疗法的最大忍受剂量，仅仅因为所采用的疗法的一般毒性或者由一个疗法对另一个疗法的毒性的增强而减少剂量。因为缺少对 canfosfamide 及其盐（尤其 canfosfamide 盐酸盐）的交叉耐药性，例如用数种普通化疗剂，其相对缺乏临床严重毒性，特别是缺乏临床严重血液毒性，所以希望要求不减少另一抗癌疗法的量；因为由 GST 活化的抗癌化合物所提供的对另一抗癌疗法的副作用的改善，所以可以给予的另一抗癌疗法的量可以高于使用量。

[0123] 敏化和 / 或改善疗法可以包括在另一抗癌疗法给药之前或期间给予 GST 活化的抗癌化合物。GST 活化的抗癌化合物的给药可以在另一抗癌疗法的至少一个方面（如给予一个剂量的化疗剂、分子靶向治疗剂、生物治疗剂、或放射疗法）以小至几分钟（例如，在同一天期间，例如在同一治疗进行（visit）期间）到大至数周（例如一至五周，例如一至三周）进行。

[0124] 尽管不希望结合理论，但是考虑到采用 GST 活化的抗癌化合物，特别 GST P1-1 激活的抗癌化合物如 canfosfamide 及其盐（尤其 canfosfamide 盐酸盐）的敏化和 / 或改善疗法，以及其它疗法将因为一种或两种以下机理而受益：

[0125] (1) GST P1-1 在许多癌细胞系中、尤其在用已知抗癌疗法如用含铂化合物和阿霉素治疗的细胞系中被过度表达；并且 GST P1-1 的增加与对抗癌疗法的耐药性增强有关。因为诸如 canfosfamide 的化合物由 GST P1-1 激活，所以已经用另一抗癌疗法治疗的癌细胞将含有增高水平的 GST P1-1，并因此增加 canfosfamide 在这些细胞中的活性。因此，GST 活化的抗癌化合物如 canfosfamide 及其盐将对已经过度表达 GST P1-1 的癌细胞的在敏化和敏化尤其有效。同样地，由其它 GST 同工酶激活的其它 GST 活化的抗癌化合物在其中涉及那些其它 GST 同工酶的癌中作为敏化剂尤其有效。

[0126] (2) 诸如 canfosfamide 的化合物由 GST P1-1 激活，并且这种激活通过 canfosfamide 与酶的活性部位的相互作用实现。这种相互作用将限制酶与也可以被 GST P1-1 解毒的其他抗癌药相互作用和解毒的能力，从而有效地增加这些其他抗癌药的细胞毒性（减少其疗效有效量）。因此，作为敏化剂给予的 GST 活化的抗癌化合物如 canfosfamide 及其盐将使另一抗癌疗法比没有敏化更有效，并可以再启动使用癌对其已经具有耐药性或顽固性的另一抗癌疗法。具体地，由于这些 GST 活化的抗癌化合物中的某些化合物如 canfosfamide 是 GST P1-1 的不可逆抑制剂，所以它们在本发明的敏化方法中尤其有效。类似地，与 GST 同工酶相互作用和 / 或抑制 GST 同工酶的其他 GST 活化的抗癌化合物可以在其中涉及那些气体 GST 同工酶的癌症中作为敏化剂尤其有效。任何另一抗癌疗法的毒性（副作用）的范围可以受另一抗癌疗法与 GST 同工酶（如 GST P1-1）的相互作用的影响，GST 同工酶的抑制也可以改善该另一抗癌疗法的副作用，从而 GST 活化的抗癌化合物如 canfosfamide 及其盐可以尤其有效地作为这些抗癌疗法的改善剂。

[0127] 作为 GST 活化的抗癌化合物的 canfosfamide 及其盐的合适敏化和 / 或改善剂量

可以与通常疗效剂量相同,但是优选低于通常剂量,如约通常剂量的 5 ~ 75%,例如通常剂量的约 10 ~ 50%,如通常剂量的 20%、25、或 30%;例如对于 canfosfamide 盐酸盐约 60 ~ 450mg/m² 体表面积,尤其 125 ~ 450mg/m²。可以间隔 1 ~ 35 天给药;例如,约 125 ~ 450mg/m² 间隔 1 ~ 5 周,尤其间隔 1、2、3、或 4 周给药 125 ~ 450mg/m²,或者以更高频率如一次 / 天进行若干(例如 5 或 7)天,每 2、3、或 4 周重复给药,或者稳定灌注 6 ~ 72 小时的时期,也每 2、3、或 4 周重复给药;这样的给药灵活性将能够容易地敏化和 / 改善现在应用的抗癌疗法。其他 GST 活化的抗癌化合物的合适剂量和给药频率也优选低于通常治疗剂量,如通常剂量的 5 ~ 50%,例如通常剂量的 10 ~ 50%,其可以由本领域普通技术人员参照其它知识和本披露内容确定。

[0128] 另一抗癌疗法的合适剂量可以是针对该疗法已经建立的剂量,如诸如在 [0006] 段中引用的那些文献中所描述的那样,承认另一抗癌疗法的疗效有效量可以通过本发明的敏化而减少。这样的疗法的给药范围变化宽:例如,卡培他滨(2500mg/m²,口服)每天两次给药 2 周并停药 1 周,伊马替尼甲磺酸酯(400 或 600mg/天,口服)每天给药,替伊莫单抗(rituximab)每周给药,红豆杉醇(135 ~ 175mg/m²)和多烯紫杉醇(60 ~ 100mg/m²)每周至每三周进行给药,卡铂(AUC 4-6mg/mL · min)每 3 或 4 周给药一次(尽管剂量可以分开并数天给药),亚硝脲烷化剂如亚硝脲氮芥以每 6 周一次的频率给药。放射疗法可以以每周的频率给药(或分为更小剂量每天给药)。

[0129] 抗癌疗法领域的普通技术人员无需过度实验并依靠个人知识和本申请的披露内容,能够针对给定癌症和疾病阶段确定 GST 活化的抗癌化合物的敏化和 / 或改善有效量以及疗效有效量。

[0130] GST 活化的抗癌化合物和另一抗癌疗法可以通过任何适于接受治疗的患者和患者状况的特点的途径进行给药。给药的途径包括但不限于通过注射给药,包括静脉内注射、腹膜下注射、肌肉注射和皮下注射,通过通过粘膜或皮肤递送给药,通过局部应施药,鼻喷,栓剂等或者口服给药。制剂可选地为脂质体制剂、乳剂、设计为穿过黏膜给药的制剂或者通过皮肤制剂。对于这些给药方法的每一种的合适制剂型可以在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., A. Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A 中找到。典型制剂是口服(对于诸如卡培他滨的化合物)或者用于静脉灌注的溶液。典型剂型为片剂(用于口服给药)、用于静脉灌注的溶液、用于静脉灌注的溶液的重组冻干粉。尽管抗癌疗法通常为系统给药,但所考虑的 GST 活化的抗癌化合物也可以局部给药,如瘤周围或瘤内给药,以使癌症对系统或局部给药的另一抗癌疗法敏化。

[0131] 对通过本发明的方法(尤其用 canfosfamide 及其盐)敏化或副作用改善特别感兴趣地考虑的另一抗癌疗法包括:铂类化合物如卡铂或顺铂,可选地与吉西他滨或紫杉烷类如多烯紫杉醇或红豆杉醇联合;与吉西他滨联合;紫杉烷类;蒽环类抗肿瘤药如阿霉素或阿霉素脂质体;草酸铂,可选地与卡培他滨或氟尿嘧啶 / 氟尿苷联合;以及吉西他滨或铂类化合物如卡铂或顺铂与长春化生物碱如长春瑞滨联合。如上文所述,从体外实施例可以看出 canfosfamide 盐酸盐导致对红豆杉醇的敏化,希望 canfosfamide 及其盐或者其他 GST 活化的抗癌化合物能普遍地用于敏化另一抗癌疗法;如上文所述,由进行的临床观察看出 canfosfamide 盐酸盐改善卡铂的脱发副作用,希望 canfosfamide 及其盐或者其他 GST 活化

的抗癌化合物能普遍地用于改善另一抗癌疗法。

[0132] 体外实施例

[0133] 下面的实施例描述了 canfosfamide (一种 GST 活化的抗癌化合物) 在使体外的人体癌细胞系对其他抗癌药的作用敏化的有益效果。该结果被认为是人体抗癌化学疗法的预期效能, 因为所试验的每种 canfosfamide 和其它抗癌药对人体表现出了抗癌活性。

[0134] 癌细胞系。从 (美国) 国家癌症研究院 (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, U. S. A) 获得了人体癌细胞系 OVCAR-3 (卵巢腺癌)。

[0135] 抗癌化合物。制备了用于 Telik 的 canfosfamide。从 Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, Missouri, U. S. A 获得了紫杉醇。

[0136] 实施例 1: canfosfamide 盐酸盐和紫杉醇。

[0137] 耐受紫杉醇衍生物的细胞系 OVCAR-PR 通过在逐渐增大浓度 (至 5nM) 的紫杉醇中生长 OVCAR-3 细胞而由人类卵巢癌细胞系 OVCAR-3 形成。canfosfamide 改性的衍生物细胞系 OVCAR-TLK 通过在逐渐增大浓度 (至 6.5 μ M) 的 canfosfamide 中生长 OVCAR-3 细胞形成。为了保持细胞系的表型, 用化合物以每周间隔地处理细胞。在任何实验前将细胞在不含化合物的培养基中生长 24 小时。

[0138] 细胞毒性分析。将对数期细胞种在 96 孔板中并用稀释的化合物或溶剂培养 2 ~ 3 个倍增时间。细胞生长的程度用 CellTiter-Glo 分析 (Promega Corporation, Madison, Wisconsin, U. S. A.) 进行量化, 按照分析试剂盒指导使用。溶菌产物 (lysate) 中 ATP 的量 (其对应活性细胞的数量) 用光度计量化。所有分析在一式三份的孔 (triplicate well) 中进行, 用溶剂对照。细胞生长的程度表达为来自溶剂对照孔的信号百分数。计算三个孔的平均值并用 PrismGraph 确定 IC_{50} 。

[0139] 细胞倍增时间。将 1.5×10^4 个细胞种在 25mL 烧瓶中。将细胞生长 4 天, 活细胞的数量通过台盼蓝囊膜染色 (Trypan Blue staining) 和使用细胞计数仪的人工计数进行确定。在每个时间点进行三次分析。两种用于 OVCAR-3 和 OVCAR-TLK 的细胞的倍增时间分别为约 3.5 天和 5.5 天。

[0140] 结果: 对于在 OVCAR-3 细胞中由 1.3nM 增加至 OVCAR-PR 中的 49nM 的紫杉醇的 IC_{50} , 耐药性增大超过 35 倍。然而, 对于由在 OVCAR-3 细胞中的 1.3 μ M 增加至 OVCAR-PR 中的 1.6 μ M 的 canfosfamide 的 IC_{50} , 耐药性仅仅增大 1.2 倍。当 OVCAR-PR 细胞首先用 4 μ M canfosfamide 处理过夜, 然后测试它们对紫杉醇的响应, 紫杉醇的 IC_{50} 增大约 3 倍, 表明通过 canfosfamide 处理敏化了这些原先耐紫杉醇的细胞。当将 OVCAR-3 和 OVCAR-TLK 用紫杉醇处理相同处理时间时, 紫杉醇的 IC_{50} 大致一样, 但是当将细胞处理的处理时间调整为差异倍增时间 (处理约两个倍增时间) 时, 紫杉醇的 IC_{50} 是在 OVCAR-TLK 中的大约 2 倍, 表明通过用 canfosfamide 处理敏化了这些甚至非耐受紫杉醇的细胞。当处理约 2 个倍增时间时, OVCAR-3 和 OVCAR-TLK 细胞对 canfosfamide 的敏感大致相同。

[0141] 治疗实施例

[0142] 用 canfosfamide 对另一抗癌疗法的敏化

[0143] 初始剂量为 500mg/m² 的 canfosfamide 盐酸盐通过静脉给药, 接着在 30 分钟后以疗效有效剂量如 85mg/m² 进行草酸铂静脉给药。canfosfamide 盐酸盐剂量可以提高至 850mg/m² 并进一步提高至 1280mg/m², 草酸铂剂量也可以改变。这种联合以每 2 周间隔给

药。

[0144] 以初始剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 、每 3 周间隔地进行 canfosfamide 盐酸盐静脉给药,联合以疗效有效剂量如 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ 、两次 / 天进行 14 天的卡培他滨口服给药,接着 7 天不进行治疗。canfosfamide 盐酸盐剂量可以提高至 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 并进一步提高至 $960\text{mg}/\text{m}^2$,卡培他滨剂量也可以改变。

[0145] 以初始剂量为 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、每 2 周间隔地进行 canfosfamide 盐酸盐静脉给药,接着 30 分钟后以疗效有效剂量如 $12\text{mg}/\text{kg}$ 进行氟尿苷静脉给药,在完成 4 天的氟尿苷治疗后用亚叶酸钙救治。canfosfamide 盐酸盐剂量可以提高至 $700\text{mg}/\text{m}^2$ 并进一步提高至 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,并且氟尿苷剂量也可以改变。

[0146] 用含卡铂方案治疗的卵巢癌患者经历与卡铂的给药相关的脱发的重复周期。相同的患者,当用 $\text{AUC } 5$ 或 $6\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{min}$ 的卡铂与 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的 canfosfamide 盐酸盐联合治疗以及 $\text{AUC } 6\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{min}$ 的卡铂与 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 、和 $960\text{mg}/\text{m}^2$ 的 canfosfamide 盐酸盐联合治疗时,治疗没有经历相同的脱发重复,表明通过用 canfosfamide 盐酸盐治疗改善了卡铂疗法的副作用。卡铂的其他副作用如血液和神经副作用同样地得到了改善。

[0147] 其他 GST 活化的抗癌化合物可以类似地用于本发明的方法中。不同的其他抗癌疗法,如其他化学疗法、分子靶向疗法、生物疗法、放射疗法也可以类似地用于本发明的方法中,并从通过用 GST 活化的抗癌化合物治疗诱发的敏化和 / 或副作用改善中获益。

[0148] 尽管结合具体实施方式和实施例对本发明进行了描述,但是对于本领域普通技术人员来说通过参照其他技能和本披露内容是显而易见,具体披露的材料和方法的等同物也能用于本发明;并且这样的等同物包括在所附的权利要求书的范围内。