



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104027333 B

(45)授权公告日 2017.05.17

(21)申请号 201410211154.5

杰弗里·A·西佛曼

(22)申请日 2007.06.12

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104027333 A

代理人 王思琪 郑霞

(43)申请公布日 2014.09.10

(51)Int.Cl.

A61K 31/4375(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 35/00(2006.01)

60/812,835 2006.06.12 US

(62)分案原申请数据

200780029907.9 2007.06.12

(56)对比文件

JP 9221424 A, 1997.08.26, 权利要求1, 说明书第0176, 0183段, 第0098段表1.

(73)专利权人 逊尼希思制药公司

地址 美国加利福尼亚州

审查员 王芳菲

(72)发明人 丹尼尔·C·阿德尔曼

马克·J·艾凡奇克

安那塔·苏达卡尔

杰弗里·威廉·雅可布

权利要求书1页 说明书29页 附图10页

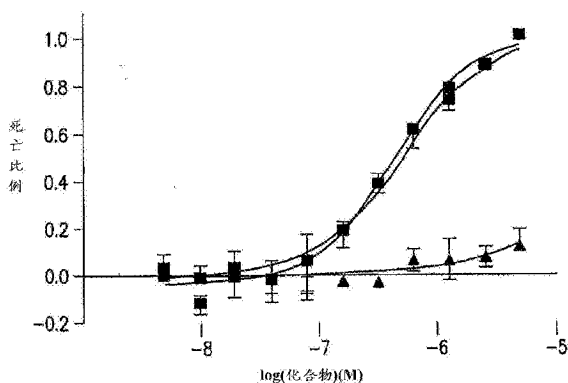
(54)发明名称

治疗癌症的化合物和组合物

(57)摘要

本发明公开了用于治疗、预防或控制癌症的化合物和组合物。本发明提供的组合物包含SNS-595和N-去甲基-SNS-595。本发明还提供了包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物进行治疗的方法。

72小时 MTT-HCT 116 细胞



1. 药物组合物,其包含 (+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲氧氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的水合物和药学上可接受的载体、赋形剂或佐剂,其中该水合物显示的X射线粉末衍射图谱包含2θ约6.9、8.2、11.1、16.4、17.5、18.8、20.8和24.9度的峰,且该组合物用于口服施用,其中该水合物包含每摩尔 (+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸0.8到1.2摩尔当量的水。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该水合物具有基本如图8所示的X射线粉末衍射图谱。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该水合物包含每摩尔 (+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸0.9到1.1摩尔当量的水。

4. 如权利要求3所述的药物组合物,其中该水合物包含每摩尔 (+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸0.95到1.05摩尔当量的水。

5. 如权利要求3所述的药物组合物,其中该水合物包含每摩尔 (+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸0.98到1.02摩尔当量的水。

治疗癌症的化合物和组合物

[0001] 本申请是申请日为2007年06月12日、申请号为200780029907.9、名称为“治疗癌症的化合物和组合物”的发明申请的分案。

[0002] 1. 相关申请

[0003] 本申请要求2006年6月12日提交的、题为“治疗癌症的化合物和组合物 (Compounds And Compositions For Treatment Of Cancer)”的美国临时申请No.60/812,835的优先权。以上参考的申请的公开内容被全文引入作为参考。

[0004] 2. 发明领域

[0005] 本发明提供了治疗癌症的化合物、组合物和它们的使用方法。本发明提供的组合物包含,举例来说, (+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸和N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸。

[0006] 3. 发明背景

[0007] 已知(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸具有抗肿瘤活性(参见,Tsuzuki等,J.Med.Chem.,47:2097-2106,2004和Tomita等,J.Med.Chem.,45:5564-5575,2002)。文献中已经建议,采用(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸来治疗以下癌症:膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头颈部癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。使用这种化合物的各种剂量方案已经有报道,例如,参见,美国专利申请公开号2005-0203120、2005-0215583和2006-0025437,以及国际申请号PCT/US2006/034699,其被全文引入本发明作为参考。

[0008] 4. 发明简述

[0009] 在某些实施方案中,本发明提供的是包含(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸和N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的组合物。在某些实施方案中,本发明提供的组合物包含占组合物总重量的至少大约97%的(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸和大约0.01%到大约3%的N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸,其中每一百分比是基于两种成分的总重量。

[0010] 在某些实施方案中,所述组合物是药物组合物。在某些实施方案中,本发明提供的组合物可以大规模生产合成。在某些实施方案中,组合物在用于治疗、预防或控制哺乳动物中的一种或多种癌症的方法中是有用的。

[0011] 在某些实施方案中,本发明提供的是选自0-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸和(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘

啉-3-羧酸的葡糖苷酸的化合物。在一实施方案中,本发明提供的是药物组合物,其包含选自N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸、O-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸、和(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸的葡糖苷酸的化合物,以及使用该药物组合物来治疗、预防或控制一种或多种癌症的方法。

[0012] 在某些实施方案中,本发明提供的方法包括以本发明描述的组合物或药剂的形式施用N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸来治疗、预防和控制一种或多种癌症。

[0013] 采用本发明提供的方法可治疗、预防或控制的癌症类型,包括但不限于:实体瘤和血源性肿瘤。在某些实施方案中,癌症可以是皮肤组织、器官、血液、和血管的癌症,其包括但不限于:膀胱、骨或血液、脑、乳腺、宫颈、胸腔、结肠、子宫内膜、食道、眼、头、肾、肝、肺、口、颈、卵巢、胰腺、前列腺、直肠、胃、睾丸、咽喉和子宫的癌症。在某些实施方案中,所述癌症是恶性血液病,例如白血病、淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏病(也叫做霍奇金氏淋巴瘤)和骨髓瘤。在某些实施方案中,所述白血病是慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓白血病、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓白血病和急性髓细胞白血病。在某些实施方案中,所述癌症包括实体瘤。在某些实施方案中,所述癌症可以是复发性的、难治性的或对常规治疗有抗性的。在某些实施方案中,所述癌症可以是转移性的。

[0014] 本发明也提供了本发明描述的组合物和化合物的制备方法。

5. 附图说明

[0015] 图1提供了使用(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸(正方形)、N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸(倒三角形)和O-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸(三角形)进行细胞活力比较测试的结果;

[0016] 图2提供了(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸的合成方案;

[0017] 图3提供了在肝微粒体中培养后生产的N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸(方格A)的色谱,和在培养结束后采用可靠的N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸标准加标来自同一培养物的单独等分试样(方格B)的色谱;

[0018] 图4提供了(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸与人肝微粒体的体外反应的反应产物的HPLC色谱,指示两种去甲基产物,N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸和O-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啉-3-羧酸。色谱表示了与100 μ M(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-

1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的60分钟培养物(主峰指示了在有NADPH的反应中获得的产物,而小峰指示了在没有NADPH的反应中获得的产物);

[0019] 图5提供了(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的产物离子扫描和确定为主要m/z片段的结构;

[0020] 图6提供了N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的产物离子扫描和确定为主要m/z片段的结构;

[0021] 图7提供了包含大约99.2%的(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸和大约0.6%的N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的示例性组合物的HPLC色谱;

[0022] 图8显示了SNS-595水合物的X射线粉末衍射(XRPD)图(使用Cu K α 辐射测量);

[0023] 图9显示了SNS-595水合物的差示扫描量热法(DSC)和热失重分析(TGA)的热谱曲线。

[0024] 6.发明详述

[0025] 6.1定义

[0026] 除非另外定义,本发明使用的所有技术和科学术语,与本领域普通技术人员的一般理解具有同样的含义。本发明提及的所有专利、申请、申请公开文本和其它出版物均被全文引入作为参考。当本发明的某一术语存在多个定义的情况下,除非另外规定,以这一部分中的定义为准。

[0027] 如同本发明中使用的,“SNS-595”指(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸。所述化合物也称作AG-7352。本发明记载了所述化合物的化学结构。除非另外指明,SNS-595或(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸指所述化合物的对映异构体纯的形式。

[0028] 如同本发明中使用的,对映异构体纯的(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸是基本上不含(-)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的(即,以对映体过量的形式)。换言之,1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的“(+)”形式是基本上不含所述化合物的“(-)”形式的,因而,其以过量于“(-)”形式的对映体的形式存在。术语“对映异构体纯的”或“纯的对映异构体”指所述化合物包含重量比超过75%、重量比超过80%、重量比超过85%、重量比超过90%、重量比超过91%、重量比超过92%、重量比超过93%、重量比超过94%、重量比超过95%、重量比超过96%、或重量比超过97%的该对映异构体。

[0029] 如同本发明中使用的,“N-去甲基-SNS-595”或“N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸”指(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸。所述化合物的化学结构在本发明的其它部分有记载。

[0030] 如同本发明中使用的,“O-去甲基-SNS-595”或“O-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸”指(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-羟基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸。所述化合物的化学结构在本发明的其它部分有记载。

[0031] 如同本发明中使用的,除非另外指出,“化合物”或“本发明提供的化合物”指本发明提供的N-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-羟基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸、O-去甲基(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-羟基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸、或(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-羟基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸的葡糖苷酸。

[0032] 如同本发明中使用的,除非另外指出,术语“治疗”指减轻或降低疾病的严重程度、或与被治疗的疾病或状况相关的症状。

[0033] 术语“预防”包括抑制疾病或病症、或抑制特定疾病或病症的症状。在某些实施方案中,具有癌症家族病史的患者是预防方案的候选人。通常,术语“预防”指在症状发作前施用药物,特别是对有癌症风险的患者。

[0034] 如同本发明中使用的,除非另外指出,术语“控制”包括在曾经患有所述疾病的患者中预防特定疾病或病症的复发、延长曾经患有该疾病或病症的患者停留在缓解期的时间、降低患者的死亡率、和/或降低严重程度或避免与受控制的疾病或状况相关的症状。

[0035] 如同本发明中使用的,“个体”是动物,典型地是哺乳动物,包括人例如患者。

[0036] 如同本发明中使用的,术语“癌症”包括但不限于实体瘤和血源性肿瘤。在某些实施方案中,癌症可以是皮肤组织、器官、血液、和血管的癌症,包括但不限于膀胱、骨或血液、脑、乳腺、宫颈、胸腔、结肠、子宫内膜、食道、眼、头、肾、肝、肺、口、颈、卵巢、胰腺、前列腺、直肠、胃、睾丸、咽喉和子宫的癌症。在某些实施方案中,所述癌症是恶性血液病、例如白血病、淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏病(也叫做霍奇金氏淋巴瘤)和骨髓瘤。在某些实施方案中,白血病是慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓白血病、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓白血病和急性成髓细胞白血病。在某些实施方案中,所述癌症包括实体瘤。在某些实施方案中,所述癌症可以是复发性的、难治性的或对常规治疗有抗性的。在某些实施方案中,所述癌症可以是转移性的。

[0037] 术语“复发性的”指癌细胞或症状在之前经过治疗而获得癌症缓解的患者中的回复。

[0038] 术语“难治性的”或“有抗性的”指甚至在治疗或强化治疗后,体内仍然有残留的癌细胞的患者。

[0039] 如同本发明中使用的,IC₅₀指在测量应答的试验中,实现最大应答的50%抑制的具体测试化合物的量、浓度或剂量。

[0040] 如同本发明中使用的,而且除非另外说明,术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”指该量足以在疾病的治疗、预防和/或控制中产生治疗效果,延迟或最小化被治疗的疾病或与病症相关的一种或多种症状。术语“治疗有效量”和“有效量”可以包括改善总的治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强另一种治疗剂的疗效的量。

[0041] 如同本发明中使用的,除非另外指出,术语“药学上可接受的盐”包括但不限于以本发明所提供的化合物形式存在的酸性或碱性基团的盐。在某些酸性条件下,化合物可以

与各种无机和有机酸形成各类盐。可以用来制备这类碱性化合物的药学上可接受的盐的酸是能形成包含药学上可接受的阴离子的盐的那些酸,该包含药学上可接受的阴离子的盐包括但不限于:醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴盐、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯盐、溴盐、碘盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托盐(estolate)、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、海巴盐(hydrabamine)、羟基萘甲酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、麝香酸盐(muscate)、萘磺酸盐、硝酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、三乙基碘盐和双羟萘酸盐。在某些碱性条件下,化合物可以与各种药学上可接受的阳离子形成碱基盐。这类盐的非限制性实例包括碱金属或碱土金属盐,而且尤其是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0042] 如同本发明中使用的,除非另外指出,术语“水合物”指包含本发明提供的化合物或其盐或分子复合物的固体或半固体,其进一步包含可化学计量或非化学计量的水。

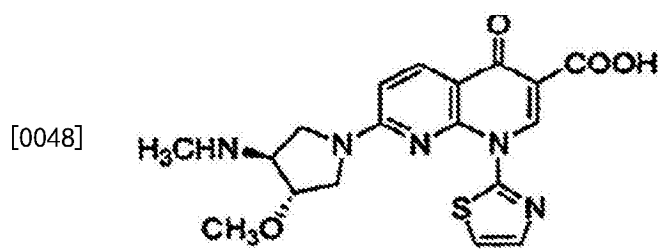
[0043] 如同本发明中使用的,除非另外指出,术语“溶剂化物”指包含本发明提供的化合物或其盐或分子复合物的固体或半固体,其进一步包含可化学计量或非化学计量的一种或多种类型的溶剂。术语“溶剂化物”包括水合物(例如半水合物、单水合物、一倍半水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0044] 术语“联合施用”和“与...联合”包括同时地、并行地或没有特定时间限制相继地施用两种治疗剂(例如SNS-595或本发明提供的组合物以及另一种抗癌剂或第二种药剂)。在一实施方案中,两种药剂同时存在于细胞中或患者体内,或同时发挥它们的生物或治疗效果。在一实施方案中,所述两种治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在另一实施方案中,所述两种治疗剂在分开的组合物或单位剂型中。

[0045] 术语“辅助治疗剂”指治疗、预防、控制、降低或避免SNS-595治疗的不良反应或不想要的效果的任何物质。

[0046] 6.2化合物和组合物

[0047] SNS-595是对映异构体纯的(+)-1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸,也称作AG-7352或SP-9595。SNS-595具有以下化学结构:



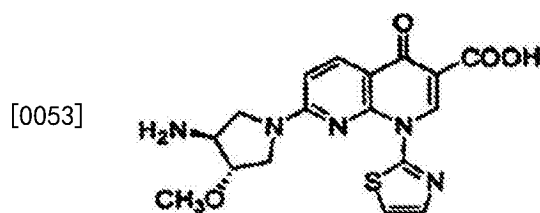
[0049] 在一实施方案中,本发明提供的是包含SNS-595的水合物。在某些实施方案中,水合物显示的X射线粉末衍射图包含2 θ 大约8.2度的峰。在另一实施方案中,水合物显示的X射线粉末衍射图进一步包含2 θ 大约6.9、11.1和18.8度的峰。在进一步的实施方案中,水合物显示的X射线粉末衍射图进一步包含2 θ 大约16.4、17.5、20.8和24.9度的峰。

[0050] 在一实施方案中,当以大约10°C/分钟从大约25°C加热至大约350°C时,水合物显

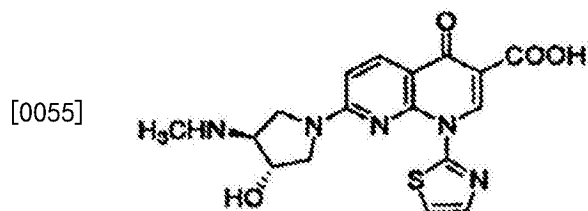
示的差示扫描量热法的热谱曲线包含一起始温度大约126.5℃的吸热事件。在另一实施方案中,水合物显示的差示扫描量热法的热谱曲线进一步包含一起始温度大约273.3℃的吸热事件。在一进一步的实施方案中,当以大约10℃/分钟从大约25℃加热到大约200℃时,水合物显示的热失重分析热谱曲线包含大约4.4%的重量损失。

[0051] 在某些实施方案中,所述水合物包含每摩尔SNS-595大约0.8至1.2摩尔当量的水。在另一实施方案中,所述水合物包含每摩尔SNS-595大约0.9至1.1摩尔当量的水。在另一实施方案中,所述水合物包含每摩尔SNS-595大约0.95至1.05摩尔当量的水。在另一实施方案中,所述水合物包含每摩尔SNS-595大约0.98至1.02摩尔当量的水。

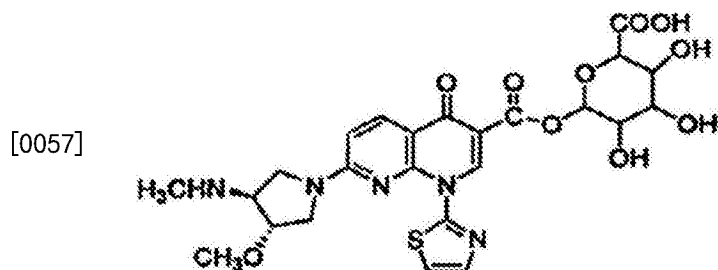
[0052] 在一实施方案中,本发明提供的是治疗、预防或改善一种或多种癌症的方法,其包括以本发明描述的组合物和药剂的形式施用N-去甲基-SNS-595或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。N-去甲基SNS-595具有以下化学结构:



[0054] 在一实施方案中,本发明提供的是选自O-去甲基-SNS-595和SNS-595的葡糖苷酸的化合物,及其药学上可接受的衍生物,例如所述化合物的盐、溶剂化物或水合物。在一实施方案中,本发明提供的是O-去甲基-SNS-595或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,以及使用其来治疗、预防或改善一种或多种癌症的方法。O-去甲基SNS-595具有以下化学结构:



[0056] 在一实施方案中,本发明提供的是SNS-595的葡糖苷酸或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,以及使用其来治疗、预防或改善一种或多种癌症的方法。SNS-595的葡糖苷酸具有以下化学结构:



[0058] 在一实施方案中,本发明提供的是包含SNS-595和N-去甲基-SNS-595的组合物。在某些实施方案中,本发明提供的组合物包含占活性成分重量至少97%的SNS-595。在一实施方案中,所述组合物包含占活性成分重量至少98%、至少98.3%、至少98.5%、至少98.7%、至少98.9%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至

少99.6%、至少99.7%、至少99.8%、至少99.9%、至少99.95%或至少99.99%的SNS-595。在某些实施方案中，SNS-595和N-去甲基-SNS-595的百分比基于两种成分的总重量。

[0059] 在某些实施方案中，本发明提供的是包含SNS-595和重量比大约0.01%到大约3%的N-去甲基-SNS-595的组合物。在一实施方案中，所述组合物包含重量比大约0.1%到大约2.5%、大约0.2%到大约2.3%、大约0.3%到大约2%、大约0.4%到大约2%、大约0.5%到大约2%、大约0.6%到大约2%、大约0.7%到大约2%、或大约0.8%到大约2%的N-去甲基-SNS-595。在另一实施方案中，所述组合物包含大约0.3%到大约1.8%、大约0.4%到大约1.5%、或大约0.6%到大约1.5%的N-去甲基-SNS-595。在其它实施方案中，基于SNS-595和N-去甲基-SNS-595的总重量，所述组合物包含大约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或2%的N-去甲基-SNS-595。

[0060] 在某些实施方案中，所述组合物包含N-去甲基-SNS-595和重量比大约99.99%到大约97%的SNS-595。在一实施方案中，所述组合物包含重量比大约99.95%到大约97.5%、大约99.9%到大约98%、大约99.7%到大约98.5%、或大约99.5%到大约99%的SNS-595。在另一实施方案中，所述组合物包含重量比大约99.7%到大约98.2%的SNS-595。在其它实施方案中，基于SNS-595和N-去甲基-SNS-595的总重量，所述组合物包含重量比大约99.9%、99.8%、99.7%、99.6%、99.5%、99.4%、99.3%、99.2%、99.1%、99%、98.9%、98.8%、98.7%、98.6%、98.5%、98.4%、98.3%、98.2%、98.1%或98%的SNS-595。

[0061] 在某些实施方案中，本发明提供的是组合物，其包含重量比大约99.99%到大约97%的SNS-595和大约0.01%到大约3%的N-去甲基-SNS-595、其中每一百分比均基于两种成分的总重量。在另一实施方案中，所述组合物包含重量比大约99.95%到大约98%的SNS-595和大约0.05%到大约2%的N-去甲基-SNS-595。在一实施方案中，所述组合物包含重量比大约99.5%到大约98%的SNS-595和大约0.5%到大约2%的N-去甲基-SNS-595。在其它实施方案中，所述组合物包含重量比大约99.9%的SNS-595和大约0.1%的N-去甲基-SNS-595、大约99.8%的SNS-595和大约0.2%的N-去甲基-SNS-595、大约99.7%的SNS-595和大约0.3%的N-去甲基-SNS-595、大约99.6%的SNS-595和大约0.4%的N-去甲基-SNS-595、99.5%的SNS-595和大约0.5%的N-去甲基-SNS-595、大约99.4%的SNS-595和大约0.6%的N-去甲基-SNS-595、大约99.3%的SNS-595和大约0.7%的N-去甲基-SNS-595、大约99.2%的SNS-595和大约0.8%的N-去甲基-SNS-595、大约99.1%的SNS-595和大约0.9%的N-去甲基-SNS-595、大约99%的SNS-595和大约1%的N-去甲基-SNS-595、大约98.9%的SNS-595和大约1.1%的N-去甲基-SNS-595、大约98.8%的SNS-595和大约1.2%的N-去甲基-SNS-595、大约98.7%的SNS-595和大约1.3%的N-去甲基-SNS-595、大约98.6%的SNS-595和大约1.4%的N-去甲基-SNS-595、大约98.5%的SNS-595和大约1.5%的N-去甲基-SNS-595、大约98.4%的SNS-595和大约1.6%的N-去甲基-SNS-595、大约98.3%的SNS-595和大约1.7%的N-去甲基-SNS-595、大约98.2%的SNS-595和大约1.8%的N-去甲基-SNS-595、大约98.1%的SNS-595和大约1.9%的N-去甲基-SNS-595、或大约98%的SNS-595和大约2%的N-去甲基-SNS-595。以上每一均为活性成分的重量比。

[0062] 在某些实施方案中，本发明提供的是组合物，包含重量比大约97%到大约99.99%的SNS-595水合物和重量比大约0.01%到大约3%的N-去甲基-SNS-595，其中每一百分比均

基于两种成分的总重量。在一实施方案中,所述组合物包含重量比大约0.8%的N-去甲基-SNS-595。在一实施方案中,所述组合物包含重量比大约1.5%的N-去甲基-SNS-595。在一实施方案中,所述组合物包含重量比大约98.5%的SNS-595水合物。在一实施方案中,所述组合物包含重量比大约99.2%的SNS-595水合物。

[0063] 在某些实施方案中,本发明提供的是测定组合物或生物样本中N-去甲基-SNS-595的量的方法。在某些实施方案中,所述组合物包含重量比大约99.99%到大约97%的SNS-595和大约0.01%到大约3%的N-去甲基-SNS-595。这样的方法可通过本领域普通技术人员已知的和本发明描述的技术来实现,例如HPLC测定。

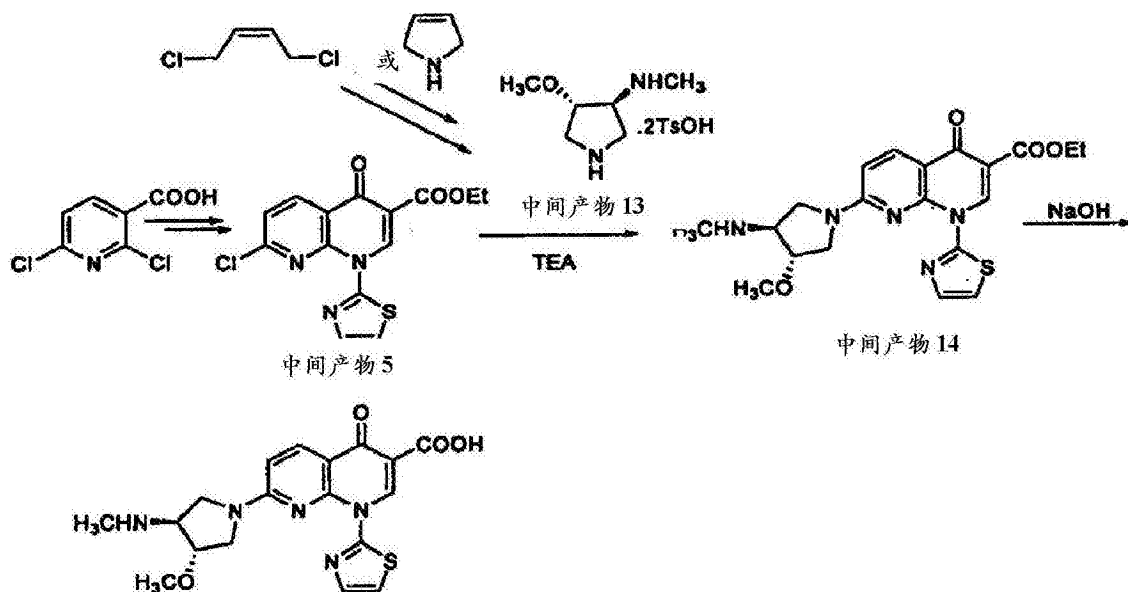
[0064] 本发明还提供药物组合物,其包含本发明公开的化合物和组合物,以及药学上可接受的载体、赋形剂或佐剂。在一实施方案中,所述药物组合物包含含有SNS-595和N-去甲基-SNS-595的组合物。在另一实施方案中,所述药物组合物包含选自N-去甲基-SNS-595、O-去甲基-SNS-595、SNS-595的葡糖苷酸及其药学上可接受的盐的化合物。在一实施方案中,所述药物组合物包含SNS-595的水合物、N-去甲基-SNS-595以及药学上可接受的载体、赋形剂或佐剂。

[0065] 5.3制备方法

[0066] 本发明提供的组合物可以采用本发明所述的技术和本领域普通技术人员已知的技术来制备,例如1998年10月6日授权的题为“Compounds, processes for the preparation thereof and anti-tumor agents”的美国专利No.5,817,669中的实施例C-1,和Chikugi等的日本专利申请昭和10-173986,其被全文引入本发明作为参考。某些示例性的包含SNS-595的药物组合物和使用该药物组合物的方法,在美国专利申请公开号2005-0203120、2005-0215583和2006-0025437中进行了记载,其被全文引入本发明作为参考。

[0067] 在示例性的制备方法中,本发明提供的组合物采用2,6-二氯烟酸和2-吡咯啉或1,4-二氯-2-丁烯按照以下图示的方案来制备(Tsuzuki等,J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004和Tomita等,J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002):

[0068]



[0069] 示例性的合成方法在实施例部分进行了描述,并且如图2中所示。

[0070] 5.4剂量

[0071] 在某些代表性的实施方案中,本发明提供的治疗、预防或控制癌症的方法包括根据体表面积对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $150\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括施用剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括施用剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述方法包括根据体表面积,施用剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $27\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0072] 施用剂量中的所述化合物或组合物的重量分别是基于活性化合物或组合物的总重量,例如SNS-595和N-去甲基SNS-595的总重量,或N-去甲基-SNS-595的总重量。

[0073] 体表面积的举例来说可以用Mosteller公式来计算,其中:

[0074] $\text{BSA}(\text{m}^2) = [(\text{身高}(\text{cm}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 3600)]$ 的平方根。

[0075] 在另一实施方案中,所述剂量是基于体表面积,大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述剂量是基于体表面积,大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述剂量基于体表面积,是大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $18\text{mg}/\text{m}^2$ 。在另一实施方案中,所述剂量是大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述剂量是基于体表面积,大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $2\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $7\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $11\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $13\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $16\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $17\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $19\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $21\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $22\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $23\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $24\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $26\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $27\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $28\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述剂量是基于体表面积,大约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $41\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $42\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $43\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $44\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $46\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $47\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $49\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $51\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $52\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $53\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $54\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $55\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $56\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $57\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $58\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $59\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $62\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $65\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $68\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $72\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $84\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述剂量是大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述剂量是基于体表面积,大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0076] 本发明提供的化合物或组合物的施用剂量,可以用 mg/m^2 以外的单位来表示。举例来说,剂量可以被表示为 mg/kg 。本领域普通技术人员可以容易地知道,对于给定的个体身高或体重或两者同时,如何把剂量从 mg/m^2 转换成 mg/kg (参见,www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。例如,对于65kg的人,剂量 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $30\text{mg}/\text{m}^2$ 大约等于 $0.026\text{mg}/\text{kg}$ – $0.79\text{mg}/\text{kg}$ 。在另一实例中,对于65kg的人,剂量 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 大约等于 $0.078\text{mg}/\text{kg}$ 。

[0077] 在某些实施方案中,本发明提供的化合物或组合物的施用剂量可以作为单一剂量给药(例如单一静脉注射)或在24小时的时间内给药(例如,随时间连续输液或随时间分开的推注剂量),并且被重复直至患者体验到疾病的稳定或消退为止,或患者体验到疾病恶化或不可接受的毒性为止。通过本领域已知的方法来测定疾病的稳定或其缺乏,例如患者症

状的评估、身体检查和其它一般接受的评估形式。

[0078] 根据本发明提供的方法施用的药物组合物的量取决于各种因素,例如被治疗的哺乳动物、病症或病症的症状的严重程度、含有的活性成分、施用方式、施用频率和开处方的医师的判断。所述的量可以由医师凭经验决定。

[0079] 在某些实施方案中,施用频率在大约每日一剂量到大约每月一剂量的范围内。在某些实施方案中,所述施用是一天一次到隔天一次,或每星期两次、每星期一次、每两星期一次、每三星期一次或每四星期一次。在一实施方案中,本发明提供的药物组合物每星期施用一次。

[0080] 在某些实施方案中,对患者循环施用本发明提供的化合物或组合物。循环治疗包括施用化合物或组合物一段时间,接着休息一段时间,并重复这一顺序施用。循环治疗可以降低对一种或多种治疗形成抗性,避免或降低治疗中的一种的副反应,和/或改善治疗效果。

[0081] 因此,在一实施方案中,本发明提供的化合物或组合物以单一或分开的剂量在三到六个星期的循环中每星期施用一次,休息时间为大约1天到大约30天。在另一实施方案中,本发明提供的化合物或组合物以单一或分开的剂量每星期施用一次,持续一星期、两星期、三星期、四星期、五星期或六星期,休息时间为1、3、5、7、9、12、14、16、18、20、21、22、24、26、28、29或30天。在某些实施方案中,等待时间为14天。在某些实施方案中,等待时间是28天。给药循环的频率、数量和长度可以被增加或降低。因此,另一实施方案包括与所述化合物或组合物被单独施用时的典型数量相比,施用本发明提供的化合物或组合物更多循环。

[0082] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少一天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0083] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少一天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0084] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少两天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。而在另一实施方案中,所述方法包括在步骤i)和iii)中施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。而在另一实施方案中,所述方法包括在步骤i)和iii)中施用剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0085] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少7天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。而在另一实施方案中,所述方法

包括在步骤i)和iii)中施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $50\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。而在另一实施方案中,所述方法包括在步骤i)和iii)中施用剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0086] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少14天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0087] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少一天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0088] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少7天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0089] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少14天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0090] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少一天时间,不对所述哺乳动物施用任何化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0091] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少一天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0092] 在另一实施方案中,所述方法包括在步骤i)和iii)中施用剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ - $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。而在另一实施方案中,所述方法包括在步骤i)和iii)中施用大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。而在另一实施方案中,所述方法包括在步骤i)和iii)中施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、大约 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ - $30\text{mg}/\text{m}^2$ 、大约 $2\text{mg}/\text{m}^2$ - $25\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ - $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0093] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)对患者施用剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物;ii)等候至少一天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)对患者施用另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。在一实施方案中,所述等待时间是6天。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。在一实施方案中,所述等待时间是7天。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。在一实施方案中,所述等待时间是14天。在一实施方案中,所述等待时间是18天。在一实

施方案中,所述等待时间是21天。

[0094] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对患者施用一次剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,和ii) 等候14天时间。在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对患者施用一次剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,和ii) 等候14天时间。在一实施方案中,步骤i)–ii) 重复多次。

[0095] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对患者施用一次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,和ii) 等候14天时间。在一实施方案中,步骤i)–ii) 重复多次。

[0096] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对患者施用一次剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,ii) 等候7天时间,和iii) 每星期对患者施用一次另一剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期。在一实施方案中,步骤ii)–iii) 重复多次。

[0097] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对患者施用一次剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,ii) 等候14天时间,和iii) 每星期对患者施用一次另一剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期。在一实施方案中,步骤ii)–iii) 重复多次。

[0098] 在一实施方案中,本发明提供的方法包括每三个星期对患者施用一次剂量为大约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,本发明提供的方法包括每三个星期对患者施用一次剂量为大约 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。在一实施方案中,本发明提供的方法用于治疗实体瘤。在一实施方案中,所述方法用于治疗平滑肌肉瘤、黑色素瘤、间皮瘤、间皮瘤、鼻咽癌、肾细胞癌、涎腺癌、肺癌、腺癌(未知起源)、卵巢癌、结肠癌、神经内分泌癌、或苗勒氏肿瘤。

[0099] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用一次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期(例如在第1、8和15天给药); ii) 等候至少28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用一次另一剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期。在一实施方案中,步骤ii)–iii) 重复多次。

[0100] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用一次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期(例如在第1、8和15天给药); ii) 等候至少28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用一次另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期。在一实施方案中,步骤ii)–iii) 重复多次。

[0101] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用一次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期(例如在第1、8和15天给药); ii) 等候28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用一次另一剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期。在一实施方案中,步骤ii)–iii) 重复多次。

[0102] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用一次剂量

为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期(例如在第1、8和15天给药); ii) 等候28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用一次另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续三个星期。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0103] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候至少7天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0104] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候至少14天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0105] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候至少28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0106] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候至少28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0107] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候至少14天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0108] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候至少28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0109] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i) 每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药); ii) 等候28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii) 每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)–iii)重复多次。

[0110] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:i)每星期对哺乳动物施用两次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药);ii)等候28天时间,不对所述哺乳动物施用所述化合物或组合物;和iii)每星期对所述哺乳动物施用两次另一剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,持续两个星期(在第1、4、8和11天给药)。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0111] 在一实施方案中,本发明提供的供治疗实体瘤的方法包括:i)每星期对患者施用一次剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,和ii)等候14天时间。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0112] 在一实施方案中,本发明提供的供治疗实体瘤的方法包括:i)每星期对患者施用一次剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物,持续三个星期,和ii)等候7天时间。在一实施方案中,步骤ii)-iii)重复多次。

[0113] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗实体瘤的方法,其包括每三个星期对患者施用一次剂量为大约 $48\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0114] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗白血病的方法,其包括每三个星期对患者施用一次剂量为大约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $72\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0115] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗白血病的方法,其包括每三个星期对患者施用一次剂量为大约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的本发明提供的化合物或组合物。

[0116] 在一实施方案中,所述白血病是急性白血病。在一实施方案中,所述白血病是复发性的和/或难治性的急性白血病。在一实施方案中,所述白血病是复发性的急性白血病。在一实施方案中,所述白血病是难治性的急性白血病。

[0117] 在另一实施方案中,所述给药方法包括每星期对哺乳动物施用两次一剂所述化合物或组合物(在第1、4、8和11天给药)。在另一实施方案中,所述给药方法包括每星期对哺乳动物施用一次一剂所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述给药方法包括每两个星期对哺乳动物施用一次一剂所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述给药方法包括每三个星期对哺乳动物施用一次一剂所述化合物或组合物。在另一实施方案中,所述给药方法包括每四个星期对哺乳动物施用一次一剂所述化合物或组合物。

[0118] 在另一实施方案中,所述给药方法包括一个循环,其中该循环包含每星期对哺乳动物施用一次一剂所述化合物或组合物,持续三个星期,接着至少14天时间不对所述哺乳动物施用任何化合物或组合物,而且其中该循环重复多次。在另一实施方案中,不施用任何化合物或组合物的时间是18天。在另一实施方案中,不施用任何化合物或组合物的时间是21天。在另一实施方案中,不施用任何化合物或组合物的时间是28天。

[0119] 在以上方法中,如果等待时间是6天,那么在第1天施用所述化合物或组合物的初始剂量(步骤i);等待六天时间(步骤ii);和在第8天施用所述化合物或组合物的接下来的剂量(步骤iii)。其它示例性的时间段包括2天、3天、5天、7天、10天、12天、13天、14天、15天、17天、20天、21天和28天。在一实施方案中,所述等待时间是直到有足够的骨髓恢复。在另一实施方案中,所述等待时间是至少2天,而且步骤ii)到iii)重复至少三次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少2天,而且步骤ii)到iii)重复至少五次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少3天,而且步骤ii)到iii)重复至少三次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少3天,而且步骤ii)到iii)重复至少五次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少6

天,而且步骤ii)到iii)重复至少三次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少6天,而且步骤ii)到iii)重复至少五次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少14天,而且步骤ii)到iii)重复至少三次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少14天,而且步骤ii)到iii)重复至少五次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少20天,而且步骤ii)到iii)重复至少三次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少20天,而且步骤ii)到iii)重复至少五次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少28天,而且步骤ii)到iii)重复至少三次。在另一实施方案中,所述等待时间是至少28天,而且步骤ii)到iii)重复至少五次。

[0120] 在另一实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,其中所述一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。在另一实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。在另一实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。在另一实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。在另一实施方案中,所述剂量为大约 $2\text{mg}/\text{m}^2$ – $40\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,每星期一次,其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。在另一实施方案中,所述剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,每星期一次,其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。在另一实施方案中,所述剂量为大约 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物,每星期一次,其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次。

[0121] 在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(例如在第1、8和15天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是至少28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(例如在第1、8和15天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是至少28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用两次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(在第1、4、8和11天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是至少28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(例如在第1、8和15天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(例如在第1、8和15天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用两次剂量为大约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ – $48\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(在第1、4、8和11天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(例如在第1、8和15天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复

至少三次,接着是至少28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用两次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(在第1、4、8和11天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是至少28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用一次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(例如在第1、8和15天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是28天的等待时间。在一些实施方案中,所述方法包括每星期对患者施用两次剂量为大约 $3\text{mg}/\text{m}^2$ – $24\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物(在第1、4、8和11天给药),其中该一星期时间包含一个治疗循环,而且该治疗循环重复至少三次,接着是28天的等待时间。所有本发明描述的方法和剂量均适用于癌症的治疗或预防。

[0122] 在一些实施方案中,本发明提供的方法包括在施用了包含SNS-595的药物组合物的个体中监测N-去甲基-SNS-595的量。该个体可以是任何可用于这类监测的个体。举例来说,检测体外生成的N-去甲基SNS-595的示例性方法在实施例部分中进行了描述。也可以采用本领域普通技术人员已知的其它方法。

[0123] 5.5第二活性剂

[0124] 在本发明提供的方法和药物组合物中,本发明提供的化合物或组合物可以与其它药学活性化合物(“第二活性剂”)一起或联合使用。某些联合被认为在具体类型的癌症的治疗中具有协同作用。本发明提供的化合物或组合物也可以具有减轻与某些第二活性剂相关的不良反应的作用,而某些第二活性剂可以用来减轻与本发明提供的化合物或组合物相关的不良反应。

[0125] 一种或多种第二活性成分或活性剂可以在本发明提供的方法和药物组合物中与本发明提供的化合物或组合物一起使用。第二活性剂可以是高分子(例如蛋白)或小分子(例如合成的无机分子、有机金属分子或有机分子)。

[0126] 高分子活性剂的实例,包括但不限于:造血生长因子、细胞因子、以及单克隆和多克隆抗体,尤其是癌症抗原的治疗抗体。典型的高分子活性剂是生物分子,例如天然存在的或人工制造的蛋白。在本发明提供的方法和组合物中特别有用的蛋白,包括在体外或体内刺激造血前体细胞和产生免疫活性的细胞的存活和/或增殖的蛋白。其它的蛋白在体外或体内刺激细胞中的定向红系祖细胞的分裂和分化。具体的蛋白包括但不限于:白细胞介素,例如IL-2(包括重组的IL-2 (“rIL2”) 和金丝雀痘的IL-2)、IL-10、IL-12、和IL-18;干扰素,例如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -I a、和干扰素 γ -I b;G-CSF(粒细胞集落刺激因子)和GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子);以及EPO(促红细胞生成素)。

[0127] 可以在所述方法和组合物中使用的具体蛋白,包括但不限于:非格司亭(filgrastim),在美国使用商标Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, 加利福尼亚州) 销售;沙莫司亭(sargramostim),在美国使用商标Leukine® (Immunex, Seattle, 华盛顿州) 销售;和重组的EPO,在美国使用商标Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, 加利福尼亚州) 销售。

[0128] GM-CSF的重组型和突变型可以按照美国专利号5,391,485、5,393,870和5,229,496中的描述来制备;它们被全部引入本发明作为参考。G-CSF的重组型和突变型可以按照美国专利号4,810,643、4,999,291、5,528,823、和5,580,755中的描述来制备;它们被全部

引入本发明作为参考。

[0129] 也提供了与本发明提供的化合物和组合物联合使用的天然的、天然存在的、和重组的蛋白。进一步包括天然存在的蛋白的突变体和衍生物(例如修饰型),它们在体内至少显示它们所基于的蛋白的某些药理学活性。突变体的实例包括但不限于具有一种或多种与蛋白的天然存在形式中对应的残基不同的氨基酸残基的蛋白。术语“突变体”也包括缺乏其天然存在形式(例如未糖基化型)中通常存在的碳水化合物部分的蛋白。衍生物的实例包括但不限于聚乙二醇的衍生物和融合蛋白,例如通过将IgG1或IgG3与蛋白或感兴趣的蛋白的活性部分融合所形成的蛋白。参见,例如,Penichet, M.L. 和Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)。

[0130] 可以与SNS-595联合使用的抗体包括单克隆和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于:曲妥珠单抗(Herceptin[®])、利妥昔单抗(Rituxan[®])、贝伐单抗(Avastin[™])、帕妥珠单抗(Omnitarg[™])、托西莫单抗(Bexxar[®])、依决洛单抗(Panorex[®])、和G250。SNS-595也可以与抗-TNF- α 抗体结合或联合使用。

[0131] 大分子活性剂可以用抗癌疫苗的形式施用。举例来说,分泌或能引起细胞因子例如IL-2、G-CSF、和GM-CSF的分泌的疫苗,可以在本发明提供的方法和药物组合物中使用。参见,例如,Emens, L.A. 等, Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001)。

[0132] 小分子的第二活性剂也可以用来减轻与施用本发明提供的化合物或组合物相关的不良反应。但是,像某些大分子一样,许多小分子被认为在与本发明提供的化合物或组合物一起(例如之前、之后或同时)施用时,能够提供协同作用。小分子第二活性剂的实例,包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂、和类固醇。

[0133] 抗癌剂的实例包括但不限于:阿西维辛、阿克拉霉素、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、醋酸阿美苄醌、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、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、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博莱霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素C、卡普唑酮、卡酯胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、塞来昔布(COX-2抑制剂)、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托、环磷酰胺、阿糖胞苷、氮烯咪胺、放线菌素D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎胍宁、甲磺酸地扎胍宁、地吡醌、多西紫杉醇、阿霉素、盐酸阿霉素、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、氯苯乙噻胺、盐酸法吡唑、法扎拉滨、芬维A胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、异丙铂、伊立替康、盐酸伊立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索苄醌、马索罗酚、美登素、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶、美妥替哌、米丁度胺、米托克星、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托苄醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、奈莫司汀、硫酸培洛霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗苄醌、普卡霉素、普洛美

坦、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素、利波腺苷、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、泰索帝、替加氟、盐酸替洛萸醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、鞣内酯、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林、替拉扎明、柠檬酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、三甲曲沙葡萄糖醛酸盐、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗新、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁、和盐酸佐柔比星。

[0134] 其它的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、阿比特龙、阿克拉霉素、酰基富烯、腺环戊醇、阿多来新、阿地白介素、全TK拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀、2,4二氯苯氧乙酸、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、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、安雷利克斯、抗背部化形态发生蛋白-1、抗雄激素、前列腺癌、抗雌激素、抗癌酮、反义寡核苷酸、甘氨酸阿非迪霉素、凋亡基因调节剂、凋亡调节剂、脱嘌呤核酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、9-[2-甲氧基-4-(甲基磺酰基氨基)苯基氨基]-N,5-二甲基-4-吡啶甲酰胺、阿他美坦、阿莫司汀、axinastatin1、axinastatin2、axinastatin3、阿扎司琼、阿扎毒素、重氮酪氨酸、浆果赤霉素III衍生物、巴兰醇(balanol)、巴马司他、BCR/ABL拮抗剂、苯并绿素类、苯甲酰基星孢菌素、β内酰胺衍生物、β-alethine、贝塔克拉霉素(betaclamycin) B、白桦脂酸、bFGF抑制剂、比卡鲁胺、比生群、二氮丙啶基精胺、双奈法德、二枸橼酸环己噻卓酯A、比折来新、布福雷(breflate)、溴匹立明、布度钛、丁硫氨酸亚砷胺、卡泊三醇、PKC抑制剂calphostin C、喜树碱衍生物、卡培他滨、甲酰胺-氨基-三唑、羧基氨基三唑、CaRest M3、CARN700、源自软骨的抑制剂、卡折来新、casein激酶抑制剂(ICOS)、栗精胺、杀菌肽B、西曲瑞克、绿素类、磺胺氯喹啉、西卡前列素、顺式-吡啶、克拉屈滨、氯米芬类似物、克霉唑、考利丝霉素(collismycin) A、考利丝霉素B、考布他汀A4、考布他汀类似物、conagenin、crambescidin816、克立那托、自念珠藻环肽8、自念珠藻环肽A衍生物、curacin A、环戊萘醌、环铂(cycloplatin)、赛可霉素(cypemycin)、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、细胞裂解因子、磷酸己烷雌酚、达昔单抗、地西他滨、脱氢的环羧酚酸肽(dehydrodidemnin) B、地洛瑞林、地塞米松、右异环磷酰胺、右雷佐生、右维拉帕米、地吡酮、环羧酚酸肽(didemnin) B、3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox)、二乙基去甲精胺、二氢-5-氮杂胞苷、二氢泰素、9-、二草霉素、联苯基螺莫司汀、多西紫杉醇、二十二烷醇、多拉司琼、去氧氟尿苷、阿霉素、屈洛昔芬、屈大麻酚、多卡霉素(duocarmycin) SA、依布硒、依考莫司汀、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、榄香烯乳、乙噻替氟、表柔比星、爱普列特、雌莫司汀类似物、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑、磷酸依托泊苷、依西美坦、法倔唑、法扎拉滨、芬维A胺、非格司亭、非那雄胺、夫拉平度、氟卓斯汀、茛菪固酮、氟达拉滨、盐酸氟道诺霉素、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、得克萨菲啉钆、硝酸镓、加洛他滨、加尼瑞克、明胶酶抑制剂、吉西他滨、谷胱甘肽抑制剂、氨基磺酸1,7庚烷二基酯、细胞因子heregulin、六亚甲基二乙酰胺、金丝桃素、伊班膦酸、伊达比星、碘昔芬、伊决孟酮、伊莫福新、伊洛马司他、伊马替尼(例如Gleevec®)、咪喹莫特、免疫刺激剂多肽、胰岛素样生长因子-1个体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白细胞介素、碘苄胍、碘阿霉素、甘薯醇、4-、伊罗普拉、伊索拉定、异邦格唑(isobengazole)、异homohalicondrin B、伊他司琼、环缩肽

jasplakinolide、环缩肽kahalalide F、三乙酸片螺素-N、兰瑞肽、雷那霉素(leinamycin)、来格司亭、硫酸香菇多糖、leptolstatin、来曲唑、白血病抑制因子、白细胞 α 干扰素、亮丙瑞林+雌激素+孕酮、亮丙瑞林、左旋咪唑、利阿唑、线形聚胺类似物、亲油的二糖肽、亲油的铂化合物、噻唑啉海洋环肽lissoclinamide7、洛铂、蚯蚓氨酸、洛美曲索、氯尼达明、洛索萘醌、洛索立宾、勒托替康、得克萨菲啉鎗、1-((R)-5-羟基己基)可可碱、裂解多肽、美坦新、mannostatin A、马立马司他、马索罗酚、maspin、基质溶解素抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、美巴龙、美替瑞林、蛋氨酸酶、甲氧氯普胺、MIF抑制剂、米非司酮、米替福新、米立司亭、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素类似物、米托蒽胺、mitotoxin成纤维细胞生长因子-皂草素、米托蒽醌、莫法罗汀、莫拉司亭、爱必妥、人绒毛膜促性腺激素、单磷酸基脂质A+分支杆菌细胞壁sk、莫哌达醇、甘露莫司汀抗癌剂、印度洋海绵B、分枝杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N-乙酰基地那林、N-取代苯甲酰胺、那法瑞林、nagrestip、纳洛酮+镇痛新、napavin、萘蒽二醇、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立磷酸、尼鲁米特、尼沙霉素(nisamycin)、一氧化氮调节剂、硝基氧抗氧化剂、nitruillyn、奥利默森(Genasense®)、0⁶-苄基鸟嘌呤、奥曲肽、okicenone、寡核苷酸、奥那司酮、昂丹司琼、昂丹司琼、双氯非那胺、口服的细胞因子诱导剂、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂、奥克萨霉素(oxaunomycin)、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、帕劳胺、棕榈酰根瘤菌素、帕米磷酸、人参三醇、帕诺米芬、六配位儿茶胺铁螯合剂副菌铁素、帕折普汀、培门冬酶、培得星、戊聚糖聚硫酸钠、喷司他丁、盘托唑(pentrozole)、潘氟隆、培磷酰胺、芥子醇、吩嗪霉素(phenazinomycin)、苯乙酸、磷酸酶抑制剂、溶链菌、盐酸匹鲁卡品、吡柔比星、吡曲克辛、placetin A、placetin B、纤溶酶原激活剂的抑制剂、铂复合物、铂化合物、铂-三胺复合物、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼松、丙基二-吡啶酮、前列腺素J2、蛋白酶体抑制剂、基于蛋白A的免疫调节剂、蛋白激酶C抑制剂、蛋白激酶C抑制剂、微藻、蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、羟基茜草素、吡唑啉吡啶、血红蛋白吡醇羟乙酯聚氧乙烯共轭物、raf拮抗剂、雷替曲塞、雷莫司琼、ras法呢基蛋白转移酶抑制剂、ras抑制剂、ras-GAP抑制剂、去甲基瑞替普汀、依替膦酸铈Re186、根瘤菌素、核酶、RII维A胺、罗希吐碱、罗莫肽、罗喹美克、rubiginoneB1、ruboxyl、沙芬戈、拓扑异构酶saintopin、SarCNU、萨科叶绿醇(sarcophytol)A、沙莫司亭、Sdi1模仿物、司莫司汀、源自衰老的抑制剂1、正义寡核苷酸、信号转导抑制剂、西佐喃、索布佐生、硼卡钠、苯乙酸钠、solverol、生长调节素结合蛋白、索纳明、磷门冬酸、斯拜可霉素(spicamycin)D、螺莫司汀、脾脏五肽、CD-螺环缩酮前体 δ -内酯1、鲨胺、stipiamide、基质溶解素抑制剂、sulfinosine、强效的血管活性肠肽拮抗剂、suradista、舒拉明、苦马豆碱、他莫司汀、他莫昔芬甲碘化物、牛磺莫司汀、他扎罗汀、替可加兰钠、替加氟、tellurapyrylium、端粒酶抑制剂、替莫泊芬、替尼泊苷、十氧化四氯、四氮胺(tetrazomine)、唐松草碱、噻可拉林、血小板生成素、血小板生成素模仿物、胸腺法新、胸腺生成素个体激动剂、胸腺曲南、促甲状腺激素、乙基锡初紫红素、替拉扎明、二氯钛烯、海洋生物碱topsentin、托瑞米芬、转译抑制剂、维A酸、三乙酰基尿苷、曲西立宾、三甲曲沙、曲普瑞林、托烷司琼、妥罗雄脲、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂tyrphostins、UBC抑制剂、乌苯美司、源自泌尿生殖窦的生长抑制因子、尿激酶个体拮抗剂、伐普肽、variolinB、维拉雷琐、藜芦胺、verdins、维替泊芬、长春瑞滨、长春磷汀、维他辛(vitaxin)、伏氯唑、扎诺特隆、折尼铂、亚苄维C、和净司他丁斯酯。

[0135] 具体的第二活性剂包括但不限于：利妥昔单抗、奥利默森 (Genasense[®])、英利昔单抗、多西紫杉醇、塞来昔布、美法仑、地塞米松 (Decadron[®])、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、丙卡巴肼、卡莫斯汀、他莫昔芬、拓扑替康、甲氨蝶呤、Arisa[®]、泰素、泰索帝、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇修饰的干扰素 α (例如PEG内含子-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、柔红霉素脂质体、阿糖胞苷、紫杉特尔、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、氮烯咪胺、长春瑞滨、唑来膦酸、十六烷膦酸 (palmitronate)、克拉霉素、白消安、泼尼松、双磷酸盐、三氧化二砷、长春新碱、阿霉素 (Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、多柔比星、雌莫司汀磷酸钠 (Emcyt[®])、舒林酸、和依托泊苷。

[0136] 在某些实施方案中，所述第二活性剂是：依托泊苷、柔红霉素、放线菌素D、丝裂霉素C、顺铂、卡铂、爱宁达 (premetrexed)、甲氨蝶呤、Ara-C、5-Fu、渥曼青霉素、吉西他滨、格尔德霉素或其组合。

[0137] 5.6与第二活性剂的联合治疗

[0138] 在某些实施方案中，本发明提供的方法包括：将本发明提供的化合物或组合物与一种或多种第二活性剂联合施用，和/或与辐射治疗或手术联合施用。所述化合物或组合物、和第二活性剂对患者的施用可以同时进行，或通过相同或不同的施用途按顺序进行。对于具体活性剂所采用的具体施用途的适宜性，将取决于活性剂本身 (例如它是否可以口服施用而在进入血流前不分解) 和被治疗的疾病。第二活性剂施用的推荐途径是本领域普通的技术人员已知的。参见，例如Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (第56版，2002)。

[0139] 在一实施方案中，所述第二活性剂被静脉或皮下施用，每天一或两次，其量为从大约1到大约1000mg、从大约5到大约500mg、从大约10到大约375mg，或从大约50到大约200mg。在一实施方案中，所述第二活性剂是利妥昔单抗、奥利默森 (Genasense[®])、GM-CSF、G-CSF、EPO、泰索帝、伊立替康、氮烯咪胺、反式视黄酸、拓扑替康、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、长春新碱、阿霉素、COX-2抑制剂、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、长春瑞滨或其组合。在一些实施方案中，第二活性剂是依托泊苷、柔红霉素、放线菌素D、丝裂霉素C、顺铂、卡铂、爱宁达、甲氨蝶呤、Ara-C (阿糖胞苷)、5-FU (氟尿嘧啶)、渥曼青霉素、格尔德霉素、吉西他滨或其组合。

[0140] 在另一实施方案中，本发明提供用于治疗、预防和/或控制恶性血液病的方法，其包括与常规治疗联合 (例如之前、期间或之后) 施用本发明提供的化合物或组合物，所述常规治疗包括但不限于：手术、免疫治疗、生物治疗、辐射治疗或其它目前用来治疗、预防或控制癌症的不基于药物的治疗。

[0141] 在某些实施方案中，所述第二活性剂与本发明提供的化合物或组合物联合施用，或延迟1-50小时施用。在某些实施方案中，先施用本发明提供的化合物或组合物，接着延迟1-50小时施用第二活性剂。在其它实施方案中，先施用第二活性剂，接着延迟1-50小时施用本发明提供的化合物或组合物。在一些实施方案中，所述延迟是24小时。

[0142] 在一实施方案中，本发明提供的化合物或组合物可以在常规治疗之前、期间或之后，以大约1到大约150mg/m²、1到大约75mg/m²、1到大约60mg/m²、1到大约48mg/m²、1到大约

24mg/m²、1到大约50mg/m²、大约1到大约40mg/m²、大约1到大约30mg/m²、大约3到大约30mg/m²、大约3到大约24mg/m²的量,单独或与本发明公开的第二活性剂(参见,例如5.6部分)联合施用。

[0143] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:a)对需要的患者施用剂量为大约1mg/m²–75mg/m²的本发明提供的化合物或组合物,和b)施用治疗有效量的辅助治疗剂。

[0144] 在另一实施方案中,本发明提供的方法包括:a)对需要的患者施用剂量为大约10mg/m²–60mg/m²的本发明提供的化合物或组合物,和b)施用治疗有效量的辅助治疗剂。

[0145] 所述辅助治疗剂是能治疗、预防、控制、避免或降低本发明提供的化合物或组合物治疗所产生的不良反应或不想要的效果的任何物质,而且根据该物质的适当给药方案来施用。举例来说,治疗恶心的不同辅助治疗剂具有不同的给药方案。某些被预防性地施用,其它的与本发明提供的化合物或组合物联合施用,而仍有一些在所述化合物或组合物的施用之后施用。辅助治疗剂的剂量和给药方案的示例性的实例在The Physician's Desk Reference中可以找到。一些示例性的辅助治疗剂在美国专利申请公开号2006-0025437中公开,它被全文引入作为参考。

[0146] 5.7药物组合物和剂型

[0147] 本发明提供的方法使用包含本发明提供的化合物或组合物的药物组合物和药学上可接受的载体例如稀释剂或佐剂,或将其与其它活性成分例如另一种抗癌剂联合使用。在临床实践中,所述化合物或组合物可以通过任何常规途径施用,包括但不限于口服、肠胃外、直肠施用或通过吸入(例如以气雾剂的形式)施用。在一实施方案中,所述化合物或组合物是通过静脉内注射施用的。

[0148] 供肠胃外施用的药物组合物可以是乳液或均相溶液。丙二醇、聚乙二醇、植物油尤其是橄榄油、或可注射的有机酯例如油酸乙酯可以被用作溶剂或载体。这些药物组合物也可以包含佐剂,尤其是润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。灭菌可以通过多种方式进行,例如使用0.2μ过滤器、通过辐射、或通过加热(参见,Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版,Mack Publishing,Easton,宾夕法尼亚州(2005))。它们也可以被制备成无菌的固体药物组合物形式,该固体药物组合物可以在使用时溶于无菌水或任何其它可注射的无菌介质。

[0149] 所述药物组合物也可以是气雾剂。对于以液体气雾剂形式的使用,所述药物组合物可以是无菌溶液,或固体药物组合物,所述固体药物组合物在使用时溶于无热原的无菌水、盐水、或任何其它药学上可接受的载体中。对于供直接吸入的干粉气雾剂的形式的使用,有效成分是精细地分开的,并与水溶性的固体稀释剂或载体例如葡聚糖、甘露醇或乳糖相结合。

[0150] 所述药物组合物可被用于制备独立的、单一单位剂型。药物组合物和剂型包含化合物和一种或多种赋形剂。

[0151] 药物组合物和剂型也可以包含一种或多种附加的活性成分。可选择的另一种或附加的活性成分的实例在本发明中公开。

[0152] 在某些实施方案中,本发明提供的药物组合物是单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的化合物或组合物,和典型的一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。术语“载体”指治疗被施用时所伴随的稀释剂、佐剂(例如

Freund's佐剂(完全的和不完全的))、赋形剂、或运载体。这样的药物载体可以是无菌液体例如水和油,包括石油、动物油、植物油、或合成来源的油,例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。在某些实施方案中,当所述药物组合物被静脉内施用,水是载体。盐溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以作为液体载体使用,特别用于可注射的溶液。合适的药物载体的实例,在E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中描述。

[0153] 典型的药物组合物和剂型包括一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药学领域的技术人员公知的,合适的赋形剂的非限制性实例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、干燥的脱脂乳、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。具体的赋形剂是否合适与药物组合物或剂型结合,取决于本领域公知的多种因素,包括但不限于剂型将被施用给个体的方式,以及剂型中具体的活性成分。药物组合物或单一单位剂型,如果需要,也可以包含较少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0154] 本发明进一步提供了包含一种或多种降低活性成分的分解速率的化合物的药物组合物和剂型。这样的化合物,本发明用“稳定剂”指代,包括但不限于抗氧化剂例如抗坏血酸、pH缓冲液、或盐缓冲液。

[0155] 药物组合物和单一单位剂型可以是溶液、悬浮液、乳液、粉末等的形式。这样的组合物和剂型将包含预防或治疗有效量的预防或治疗剂,该预防或治疗剂在某些实施方案中以纯的形式与适当量的载体一起,从而提供适合施用于个体的形式。所述制剂应该适合施用的模式。在一实施方案中,所述药物组合物或单一单位剂型是无菌的,而且是适合施用于个体的形式,所述个体例如动物个体、或哺乳动物个体、以及例如人个体。

[0156] 本发明提供的药物组合物被配制成为适合其预期施用途。施用途的实例包括但不限于肠胃外施用,例如,静脉内、皮内、皮下、肌肉内、吸入、鼻内、透皮、局部、透黏膜、肿瘤内、关节内和直肠施用。在一具体实施方案中,所述组合物按照常规方法配制成适合对人静脉内、皮下、肌肉内、鼻内或局部施用的药物组合物。在某些实施方案中,所述药物组合物按照常规方法配制成对人皮下施用。在一实施方案中,供静脉内施用的药物组合物是溶于无菌等渗含水缓冲液中的溶液。在必要时,所述药物组合物也可以包含增溶剂和局部麻醉剂例如lignocaine,以减轻注射部位的疼痛。

[0157] 剂型的实例包括但不限于:适合肠胃外施用于个体的液体剂型;以及无菌固体(例如结晶或非晶固体),其可以被重新配制以提供适合肠胃外施用于个体的液体剂型,包括冻干的固体。

[0158] 本发明提供的药物组合物、形状和剂型的类型可根据其用途典型地变化。举例来说,在疾病的初始治疗中使用的剂型,可以比相同感染的维持治疗中使用的剂型包含更大量的一种或多种它包含的活性成分。类似地,肠胃外剂型可以比用来治疗相同的疾病或病症的口服剂型包含更少量的一种或多种它包含的活性成分。本发明包括的具体剂型相互不同的这些和其它方式,对本领域普通技术人员来说是显而易见。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版,Mack Publishing,Easton,宾夕法尼亚州(2005)。

[0159] 通常,本发明提供的药物组合物的成分是分供供应的或在单位剂型中混合在一起供应的,例如,作为干燥的冻干粉或无水浓缩物,置于指示了活性剂量的紧密密封的容器例如安瓿或小袋中。当药物组合物通过输液施用时,它可以用装有无菌药品级的水或盐水的输液瓶来分散。当药物组合物通过注射施用时,可以提供一安瓿用于注射的无菌水或盐水,

从而所述成分可以在施用前混合。

[0160] 在一实施方案中,本发明提供的剂型包含化合物或组合物,范围在每天或每星期大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 到大约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 到大约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 之内,作为单一的一天一次剂量在早上给药,或作为分开的剂量全天与食物一起服用。本发明提供的具体剂型具有大约1、3、6、9、12、15、18、21、24、27或 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的所述化合物或组合物。

[0161] 5.7.1 肠胃外剂型

[0162] 肠胃外剂型可以通过各种途径施用于患者,包括但不限于皮下、静脉内(包括推注)、肌肉内、和动脉内。因为它们的施用典型地绕过了患者对污染物的自然防御,所以肠胃外剂型是无菌的或能够在施用于患者前被灭菌的。肠胃外剂型的实例,包括但不限于:注射用溶液、要溶解或悬浮在注射用药学上可接受载体中的干燥产品、注射用悬浮液、和乳液。

[0163] 可以用来提供肠胃外剂型的合适的载体是本领域普通技术人员公知的。实例包括但不限于:USP注射用水;水性载体液,例如但不限于氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、和乳酸化林格注射液;水-易混溶于载体,例如但不局限于乙醇、聚乙二醇、和聚丙二醇;以及非水性载体,例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0164] 用于增加本发明公开的一种或多种活性成分的溶解性的化合物也可以被加入到肠胃外剂型中。举例来说,环糊精和其衍生物可以被用来增加活性成分的溶解性。参见,例如,美国专利号5,134,127,其被引入本发明作为参考。

[0165] 5.7.2 局部和黏膜剂型

[0166] 在某些实施方案中,本发明提供的是透皮、局部、和黏膜剂型。本发明提供的透皮、局部、和黏膜剂型包括但不限于滴眼液、喷雾剂、气雾剂、乳膏、洗剂、油膏、凝胶、溶液、乳液、悬浮液、或其它本领域普通技术人员已知的形式。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版,Mack Publishing,Easton,宾夕法尼亚州(2005);和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第5版,Lea&Febiger,费城(1990)。适合治疗口腔内的黏膜组织的剂型可以被配制成为漱口剂或口服凝胶。此外,透皮剂型包括“储存型”或“基质型”贴片,它们可以被应用于皮肤,并可以佩戴特定的时间段以实现期望量的活性成分渗透。

[0167] 合适的赋形剂(例如载体和稀释剂)以及可以用来提供本发明包括的局部和黏膜剂型的其它材料是制药领域中的普通技术人员公知的,并且取决于给定药物组合物或剂型将应用于的具体组织。考虑到这一事实,典型的赋形剂包括但不限于水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油、及其混合物,从而形成无毒的和药学上可接受的溶液、乳液或凝胶。如果需要,保湿剂或湿润剂也可以被加入到药物组合物和剂型中。这类附加成分的实施例是本领域公知的。参见,Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版,Mack Publishing,Easton,宾夕法尼亚州(2005)。

[0168] 药物组合物或剂型的pH值也可以进行调节,以改善一种或多种活性成分的给药。类似地,可以对溶剂载体的极性、其离子强度、或张力进行调节,以改善给药。化合物例如硬脂酸盐也可以被加入到药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善给药。在这一点上,硬脂酸盐可以作为用于制剂的脂质载体、乳化剂或表面活性剂、以及给药增强剂或渗透增强剂。活性成分的不同盐、水合物或溶剂化物可以

被用来进一步调节获得的药物组合物的性质。

[0169] 5.8分析方法

[0170] 5.8.1本发明提供的组合物的分析

[0171] 包含SNS-595和N-去甲基SNS-595的组合物,包括本发明提供的组合物中的N-去甲基-SNS-595的量可采用本领域普通技术人员已知的方法例如HPLC分析来评估。在示例性的HPLC方法中,流动相是水/乙腈(0.1%TFA)梯度,用10%到80%乙腈洗脱30分钟,梯度保持7到13分钟(26%乙腈)。在275nm在反相柱(C8)上进行检测。

[0172] 图7提供了包含大约99.2%的SNS-595和大约0.6%的N-去甲基-SNS-595的示例性组合物的HPLC色谱。

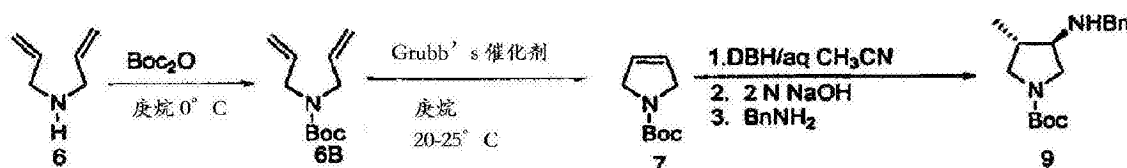
[0173] 6实施例

[0174] 要求保护的主题的某些实施方案采用以下非限制性实施例进行说明。

[0175] 实施例1:示例性的组合物的制备

[0176] 包含SNS595和N-去甲基-SNS-595的组合物是采用(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基吡咯烷二-对甲苯磺酸和乙基-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯制备的。制备起始材料的示例性方法如图2所示。在制备(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基吡咯烷二-对甲苯磺酸中使用的反式-3-苄基氨基-1-叔丁氧基羰基-4-羟基吡咯烷按如下制备。

[0177] 反式-3-苄基氨基-1-叔丁氧基羰基-4-羟基吡咯烷的制备



水溶液后,有机层用庚烷(10体积)进一步稀释,并共沸蒸馏以去除残留的水,共沸蒸馏到已知体积,并随后通过每两小时分批(各0.1mol%,2-3批)加入Grubbs催化剂(双(三环己基磷)苯基亚甲基二氯化钨(IV))来进行闭环复分解(RCM)反应。反应的进程通过HPLC分析来监测。用0.02N HCL(2×5体积)淬灭混合物。该层进一步用碳酸氢盐和水洗涤。

[0178] 通过硅结合的金属净化剂(Si-硫醇)来失活钨催化剂。含有复分解产物7的庚烷溶液被浓缩以去除大部分溶剂,并进行与乙腈(ACN)的溶剂交换。中间产物7被溶解在3体积ACN中,加入到二溴二甲基乙内酰脲(DBH)在3体积ACN和1体积水中的冷浆(0°C)中。反应完成后,用10%硫代硫酸钠水溶液(3体积)淬灭混合物,并用乙酸乙酯萃取。有机层被浓缩以去除大部分溶剂。用2N NaOH(8体积)处理得到的溴醇,以在环境温度下形成环氧化物。

[0179] 通过用苄胺(2.5当量)处理并加热到65°C14小时将环氧化物转化成外消旋的9。外消旋的中间产物9在形成时从溶液中沉淀出来,并通过过滤分离。粗产物置于冷的MTBE(10°C)中重新成浆。得到的产物纯度>99%。

[0180] 1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯的制备

[0181] 向用铝箔覆盖并且配备了顶置的搅拌器的玻璃反应器中加入(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基吡咯烷二-对甲苯磺酸(1190g)和乙腈(9.0L),并搅拌混合物。溶液被冷却,并加入三乙胺(TEA)(1560mL),保持批次的温度低于5°C。加入乙基-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1-

(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯(750g),移走冰浴,并让反应温度上升,然后搅拌另外48小时。过滤反应物,滤饼用乙腈(3×800mL)洗涤,并在真空中干燥,以提供936g呈白色固体(97.6%)的标题化合物。

[0182] 在结束反应前,将反应混合物进行HPLC分析(如5.4.1节所述),以确保中间产物乙基-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯<0.7%。

[0183] 包含1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯和N-去甲基1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯的组合物的制备

[0184] 向用铝箔覆盖并且配备了顶置的搅拌器和加热套的玻璃反应器中加入1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯(936g),1N NaOH水溶液(3463mL)和乙醇(112mL),并搅拌悬浮液。用25%乙酸(660mL)将反应调节到pH7.5,加热到60℃大约2小时,然后冷却。过滤获得的固体,用水(2×1498mL)和乙醇(3×1498mL)洗涤,并在真空中干燥。将产物转移到配备了顶置的搅拌器、加热套和填充了水的冷凝器的玻璃反应器中,然后用乙醇(无水;16.8L)稀释。悬浮液被加热到80℃大约3小时,冷却,并过滤固体,用乙醇(无水;3×1498mL)洗涤,并在真空中干燥,以获得呈白色固体(86.3%)的包含99.2%的1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯(SNS595)和0.8%的N-去甲基1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸酯(N-去甲基-SNS-595)的726g组合物。

[0185] 实施例2:SNS-595水合物的制备和表征

[0186] 制备方法

[0187] 起始材料,1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯按照如图2所述的反应方案来制备。向用铝箔覆盖并且配备了顶置的搅拌器和加热套的玻璃反应器中加入1,4-二氢-7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基氨基-1-吡咯烷基]-4-氧代-1-(2-噻唑基)-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯(2685g)、1N NaOH水溶液(9935mL)和乙醇(180mL),并搅拌得到的悬浮液。用25%乙酸(660mL)将反应调节到pH7.5,加热到60℃大约2小时,然后冷却。过滤获得的固体,用水(2×4296mL)和乙醇(3×4296mL)洗涤,并在环境温度下在真空中干燥,以得到SNS-595水合物(2054g)。

[0188] 替代的制备方法

[0189] 制备该SNS-595水合物的其它方法可以包括,例如:SNS-595在水或有机/水溶剂体系中溶解,接着沉淀该SNS-595水合物;SNS-595的固体形式在水或有机/水溶剂体系中成浆,接着转化成该SNS-595水合物;以及将SNS-595的固体形式暴露在潮湿中,加热和/或减压,从而形成该SNS-595水合物。

[0190] 表征方法

[0191] X射线粉末衍射(XRPD)分析

[0192] XRPD图在Scintag X20/0衍射仪上获得,用铜辐射在45kV和40mA操作,使用Thermo ARL Peltier冷却固相检测器。使用2和4mm的源狭缝、和0.5和0.3mm的检测器狭缝来收集数据。未粉碎的材料被放置在不锈钢样本支架上,使用玻璃的显微载物片摊平,在六位置的自动取样器上扫描。样本的粉末衍射图以1°/分钟从2°到42°2θ获得。衍射仪的校准使用硅粉

末标准来验证。原始数据文件被转化成ACS II格式, 转移到计算机上, 并在Windows的Origin®6.1中显示。

[0193] 差示扫描量热法 (DSC) 分析

[0194] 使用配备了Intracooler2P冷却装置的PerkinElmer Pyris1DSC系统进行DSC测量。Pyris1DSC用氮气填充。在分析之前, 使用铟标准以10℃/分钟的加热速率进行校准。大约2mg样本被单独放置在去皮重的PerkinElmer25-μL盖子上带洞的通用铝盘中。样本在Sartorius微量天平上称重, 并使用PerkinElmer盘卷边压力机密封。样本以大约10℃/分钟从大约25℃加热到大约350℃。

[0195] 热失重分析 (TGA)

[0196] 使用填充了氮气的PerkinElmer TGA7进行TGA测量。分别使用100-mg标准重量和镍样本验证天平和温度的校准。样本以大约10℃/分钟从大约25℃加热到大约350℃。

[0197] 水含量分析

[0198] 可采用本领域已知的许多技术来分析水合物中水的量。举例来说, 水的量可以基于TGA热谱曲线中观察到的重量损失来测定。另外, 来自TGA炉的排气可以与化学分析仪器例如质谱分析仪器或红外光谱仪器相连, 以确认在加热时放出的水蒸气的化学纯度。此外, Karl Fischer (KF) 分析可以用来分析水合物样本的水含量。水测定的库伦KF分析可以使用Mettler Toledo DL39Karl Fischer滴定仪来进行。大约14-32mg样本被放置在装有用于库伦KF滴定的HYDRANAL®-Coulomat AD试剂的KF滴定容器中, 并混合60秒, 以确保溶解。然后通过发生器电极滴定样本, 其通过电化学氧化产生碘。重复该分析, 以确保测量的可重复性。

[0199] 表征

[0200] SNS-595水合物使用以上描述的方法, 通过X射线粉末衍射 (XRPD) 来表征。该SNS-595水合物的代表性的XRPD图如图8所示。该SNS-595水合物的某些XRPD峰的2θ角 (Cu Kα辐射)、D间距值和相对强度如表1所示。

[0201] 表1

[0202]

大约峰位置 (度, 2θ)	大约峰位置 (D间距, 埃)	相对峰强度 (最大峰强度的百分比)
6.8913	12.8164	15.21
8.1556	10.8321	100.00
11.1325	7.9413	11.17
16.3550	5.4154	9.45
17.5225	5.0571	7.75
18.8469	4.7046	11.84
20.7694	4.2733	9.15
24.9131	3.5711	6.70

[0203] SNS-595水合物也使用以上描述的方法, 通过热失重分析和差示扫描量热法来表征。代表性的TGA和DSC热谱曲线如图9所示。TGA热谱曲线显示了在温度大约25℃和大约200℃之间大约4.44%的重量损失。DSC热谱曲线显示了一个吸热事件, 起始温度大约126.5℃, 峰温度大约138.8℃, 而且融合热量是大约85.1J/g。DSC热谱曲线也显示了一起始温度大约

273.3℃的吸热事件。

[0204] 该SNS-595水合物的具体样本中的总的水含量包括数值范围介为每摩尔SNS-5950.8到1.2摩尔当量的水;每摩尔SNS-5950.9到1.1摩尔当量的水;每摩尔SNS-5950.95到1.05摩尔当量的水;和每摩尔SNS-5950.98到1.02摩尔当量的水。

[0205] 实施例3:适合注射或静脉内灌注的药物组合物

[0206] 合适的药物组合物的说明性实例包含每mL4.5%山梨糖醇水溶液中的10mg SNS-595和N-去甲基-SNS-595,用甲烷磺酸调节到pH2.5。制造该溶液的一种方法包括以下用于制造100mg/10mL的示例:总计100mg的SNS-595和N-去甲基-SNS-595(大约99.2mg的SNS-595和大约0.8mg的N-去甲基-SNS-595)和450mg的D-山梨糖醇被加入到蒸馏水中;体积被补到10mL体积;用甲烷磺酸调节获得的溶液的pH值至2.5。获得的组合物也适于冷冻干燥。冻干形式然后在使用前用无菌水重悬至适当的浓度。

[0207] 实施例4:适合注射或静脉内灌注的药物组合物

[0208] 合适的药物组合物的示例性的实例包含每mL4.5%山梨糖醇水溶液中的10mg SNS-595和N-去甲基-SNS-595,用甲烷磺酸调节至pH2.5。制造该溶液的一种方法包括以下用于制造100mg/10mL的示例:总计100mg的SNS-595和N-去甲基-SNS-595(大约98.5mg的SNS-595和大约1.5mg的N-去甲基-SNS-595)和450mg的D-山梨糖醇被加入到蒸馏水中;体积被补到10mL体积;用甲烷磺酸调节获得的溶液的pH值到2.5。获得的组合物也适合冷冻干燥。冻干形式然后在使用前用无菌水重悬至适当的浓度。

[0209] 实施例5: SNS-595、N-去甲基-SNS-595和O-去甲基-SNS-595在MTT测试中的细胞毒性比较

[0210] 样本的制备

[0211] 储存溶液

[0212] MTT染色溶液:溶于无菌PBS中的5mg/mL的MTT染料(Sigma#M2128),过滤灭菌,在4℃下置于深色瓶中储存不超过1个月。

[0213] 裂解液:溶于蒸馏水中的50%的N,N-二甲基甲酰胺(Aldich#31,993-7),20%w/v十二烷基硫酸盐(37℃下搅拌加入)(Sigma#L4509),用2.5%的80%乙酸(Fisher#A490-212)和2.5%的1N HCl(Spectrum#HY105)调节pH值到4.7。

[0214] 补充RPMI培养基:500mL RPMI(Cellgro#10-040-CV)、10%FBS(Cellgro#35-011CV)和1%碳酸氢钠溶液(Cellgro#35-035-CI)、1%抗生素溶液(100×储存;Cellgro#30-004CI)。

[0215] 胰蛋白酶(Cellgro#25-053-CL)

[0216] 细胞

[0217] HCT-116细胞购于ATTC(#CCL-247)。

[0218] 对照

[0219] 背景:无细胞,总数:仅用DMSO处理的细胞。

[0220] 方法

[0221] 将96孔组织培养处理平底板(Costar#3595)以100μL/孔接种4000个经胰蛋白酶处理的细胞,并培养过夜。100×储存浓度的化合物在DMSO中制备,并在96孔的v形底聚丙烯板(Costar#3363)中在DMSO中连续稀释两倍。然后将5μL的DMSO稀释液加入到45μL补充RPMI

中,并将该混合物以10 μ L/孔加入到包含HCT-116细胞的板中。化合物的最高浓度是5 μ M。培养板在37 $^{\circ}$ C下在培养箱(5%CO₂)中培养72小时。

[0222] 培养后,向各个孔中加入20 μ L的MTT溶液,并在37 $^{\circ}$ C培养1.5小时。然后加入100 μ L裂解缓冲液,培养板在37 $^{\circ}$ C培养48小时。然后使用Biorad Benchmark Microplate Reader通过在595nm的吸光度记录细胞活力。死细胞的比例通过下式确定:

[0223] 死细胞比例=样本孔的吸光度-Avg(无细胞对照)/Avg(仅加入DMSO的对照的吸光度)-Avg(无细胞对照)。

[0224] 细胞活力测定的结果如图1所示。在该测定中,SNS-595降低细胞活力的IC₅₀值=425nM。N-去甲基-SNS-595具有的IC₅₀值=507nM。O-去甲基-SNS-595具有的IC₅₀值>>5 μ M。

[0225] 实施例7:N-去甲基SNS-595的鉴定

[0226] 如同本发明所述来监测N-去甲基SNS-595从SNS-595的体外生产。混合人肝微粒体从BD Gentest获得,而NADPH从Sigma获得。

[0227] 在(a)存在作为辅因子的NADPH、和(b)缺乏NADPH下,进行体外反应,以鉴定通过辅因子独立机制生成的任何SNS-595衍生物。

[0228] 该反应混合物由100mM磷酸钠缓冲液组成,pH7.4,包含3.3mM MgCl₂、1mg/mL肝微粒体蛋白、10或100 μ M SNS-595、和1mM NADPH,用于与NADPH反应。在NADPH正和负的反应中,向反应混合物中加入SNS-595,并在加入NADPH或等体积的缓冲液来起始反应前,平衡到37 $^{\circ}$ C 10分钟。反应以1mL体积在2mL 96孔聚丙烯测试块中进行。在起始反应后的第0和第60分钟,加入等体积的乙腈来停止反应。样本被放置在冰上,直到在4100g离心10分钟,以除去蛋白用于随后分析。

[0229] 分析

[0230] SNS-595和反应产物在连接至涡轮电喷雾离子源的API4000质谱仪上进行鉴定。MS分析前,进行色谱来实现反应预切的分离(N-去甲基-SNS-595与SNS-595具有相同的保留时间)。HPLC系统由Agilent1100二元泵、和作为检测器的单一波长的UV/Vis、以及Phenomenex Synergi Hydro-RP柱(150 $\times$ 2mm,4微米,颗粒尺寸80埃)组成。柱分离后,在质谱分析前,UV谱在350nm处收集。反应产物的质谱鉴定使用一系列的三个实验完成;MS全扫描、对MS全扫描分析中鉴定的所有反应产物的产物离子扫描、以及对理论上可能的反应产物的多重反应监测(MRM)或产物离子扫描。对于SNS-595和反应产物,产物离子扫描在50伏碰撞能量下进行。

[0231] 合成了N-去甲基SNS-595和O-去甲基SNS-595。将可靠标准的保留时间和裂解方式与反应产物峰的保留时间和裂解方式相比较,并用于验证该体外反应产物的身份。

[0232] 结果

[0233] N-去甲基SNS-595的鉴定是基于将保留时间和裂解方式与化学合成的N-去甲基参考标准的保留时间和裂解方式进行的比较。如图3所示,N-去甲基-SNS-595(峰2)是形成的主要产物。在10 μ M培养浓度,N-去甲基-SNS-595是唯一可检测到的产物。在高浓度的SNS-595培养后形成的第二产物被鉴定为O-去甲基-SNS-595(图3中的峰1)。N-去甲基SNS-595的保留时间是5.33分钟,而且在图3的两个色谱中与峰1中色谱分离(4.79分钟;在显示比例下,图A中可见的小峰在图B中不可见)。

[0234] 如图4所示,峰2色谱鉴定为N-去甲基SNS-595(保留时间5.33分钟)。峰2对应的化

合物的保留时间与化学合成的N-去甲基SNS-595标准相同,如图B所示。峰2也由O-去甲基SNS-595分拆得到,它的保留时间是4.79分钟。通过与化学合成的参考化合物的比较确认了O-去甲基SNS-595。

[0235] 过比较SNS-595的产物离子谱和峰1、2,峰1和峰2质谱鉴定为SNS-595去甲基产物。图5显示了SNS-595的产物离子谱和确定为主要m/z片段的结构。在图5中,结构A是SNS-595,而结构B和C被确定为在分子的羧酸区域分别具有18和70amu质量损失的片段。结构D被确定为m/z269片段,它不包含吡咯烷基环的3-甲氧基或4-甲基氨基部分。结构E也缺乏3-甲氧基和4-甲基氨基部分,并被确定为m/z243。

[0236] 图6是来自峰2的谱,具有包含主要片段的结构A-E(来自可靠的参考N-去甲基SNS-595标准的谱是相同的)。结构A和片段B和C显示了与SNS-595谱中的片段B和C相同的 δ 质量损失,这表明了峰2与SNS-595在结构上类似。另外,结构A、B和C比来自SNS-595谱的相应片段具有的质量少了14amu,这表明了甲基的缺失。结构D和E在峰2和SNS-595的两个谱中,共有相同的质量片段,这表明了14amu的损失是由N-去甲基引起。

[0237] 以上描述的要求保护的主题的实施方案仅仅是示例性的,而且本领域普通技术人员仅使用常规实验将认识到或将能够确定特定化合物、材料和方法的多种等同方式。所有这些等同方式将被认为是在要求保护的主体范围之内,而且包括在所附的权利要求中。

72 小时 MTT-HCT 116 细胞

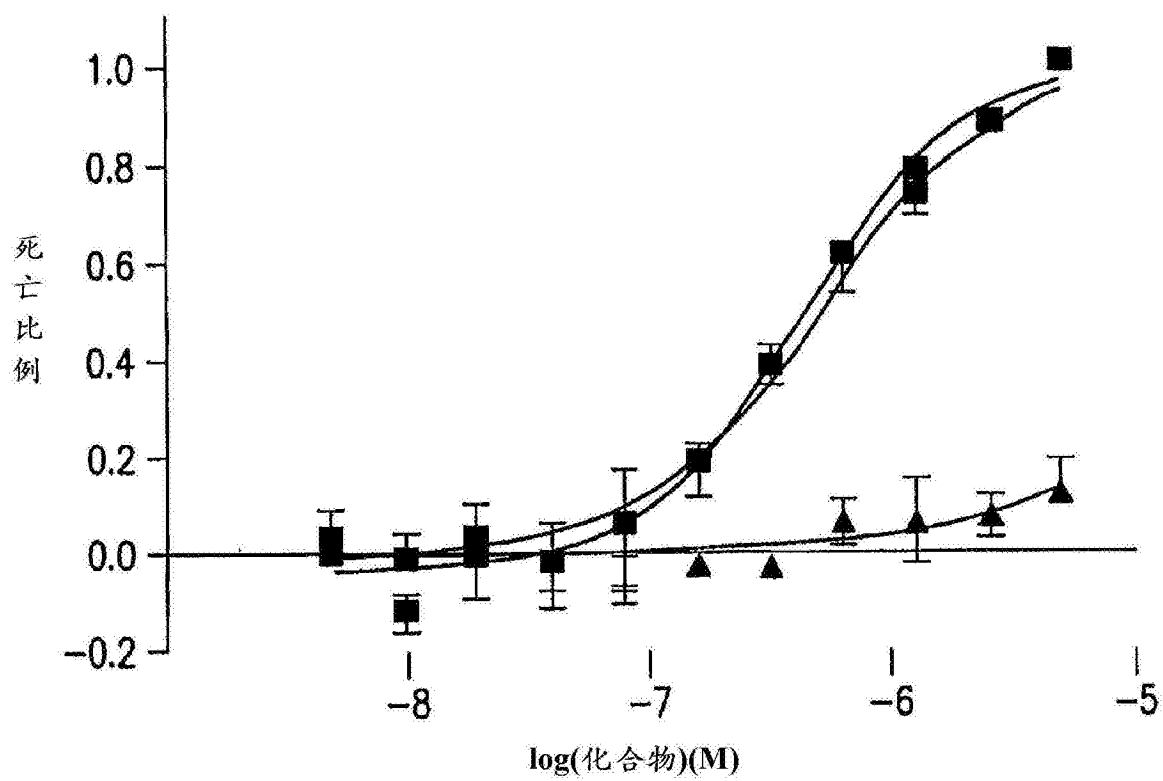


图1

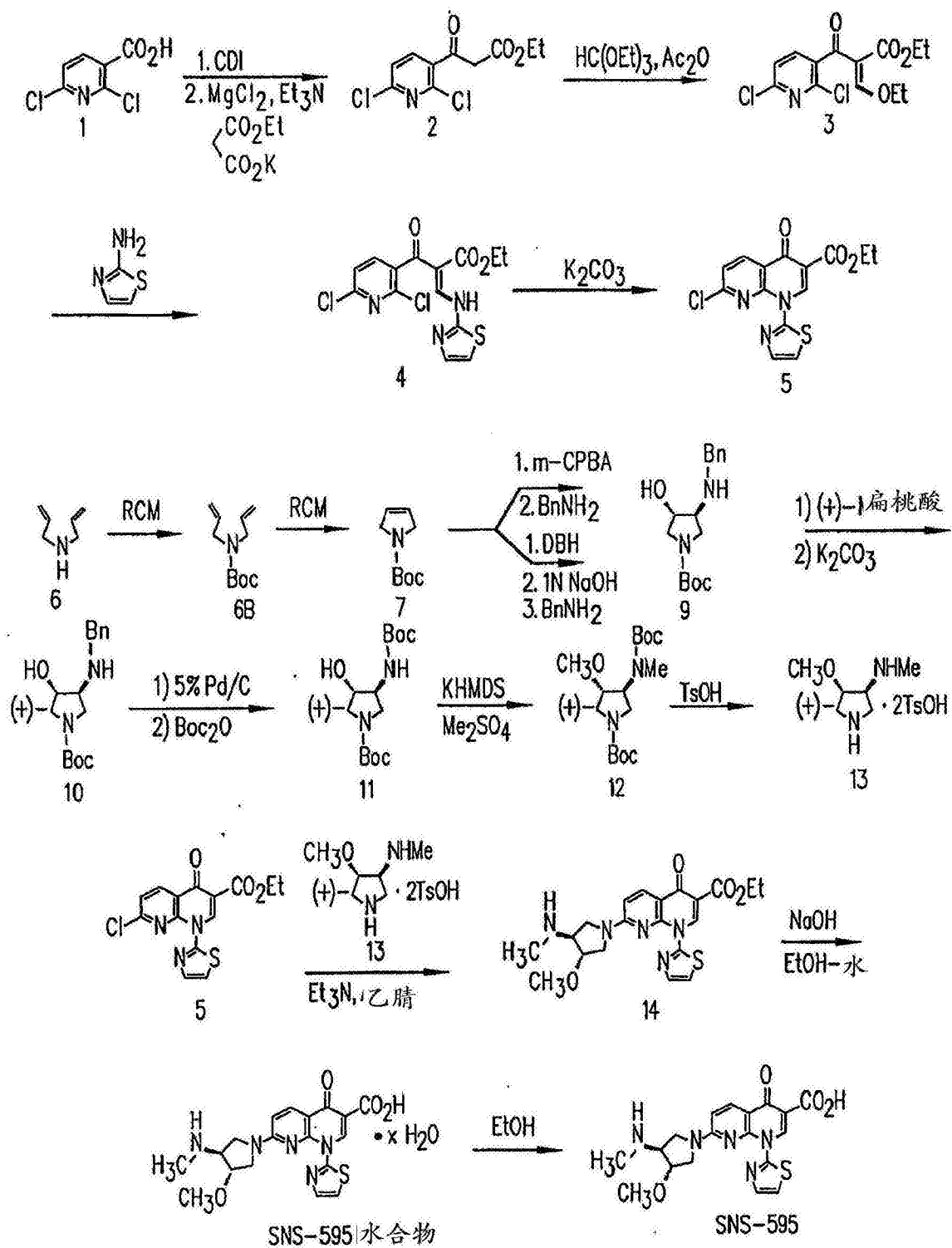


图2

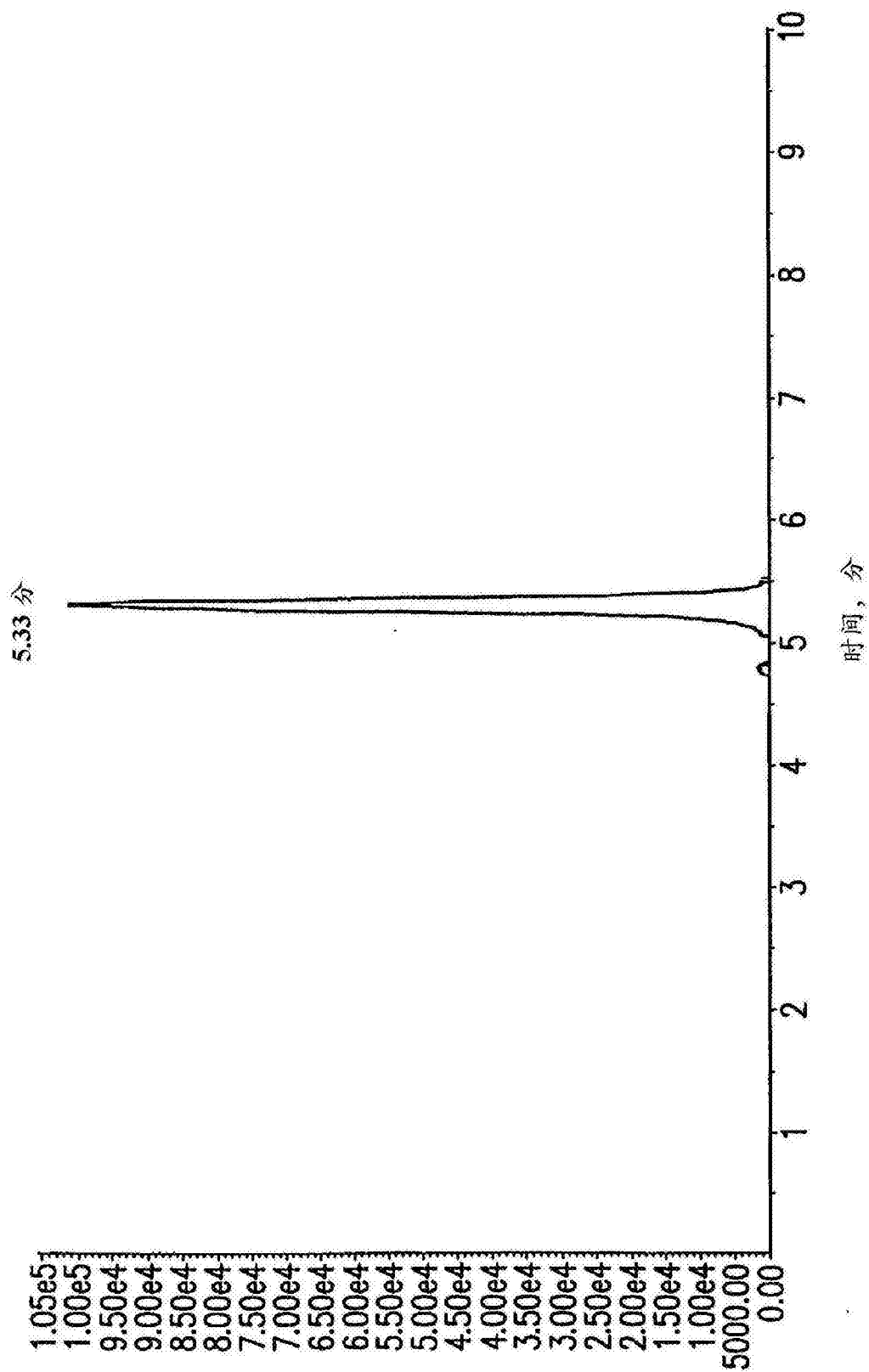


图3A

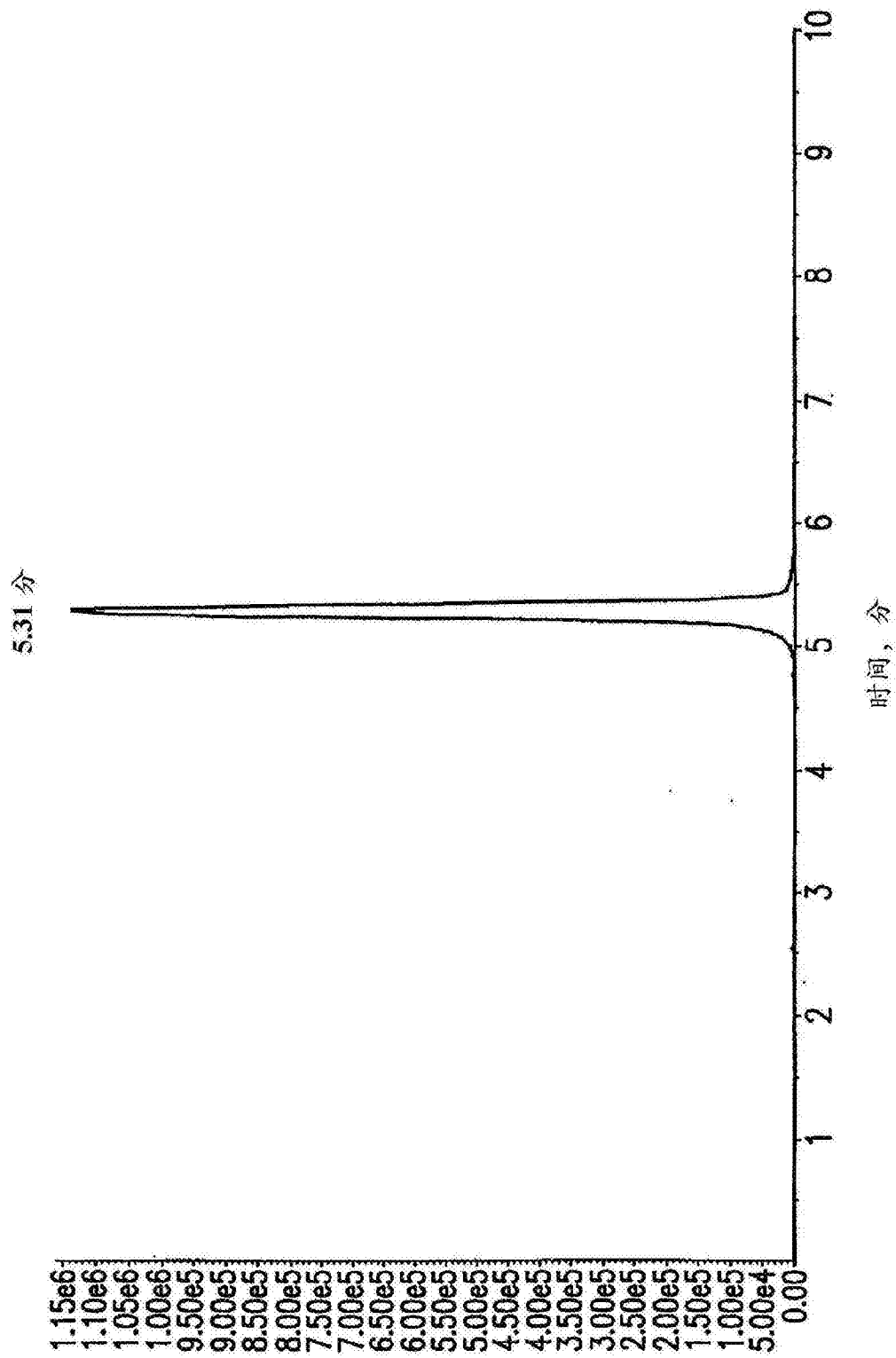


图3B

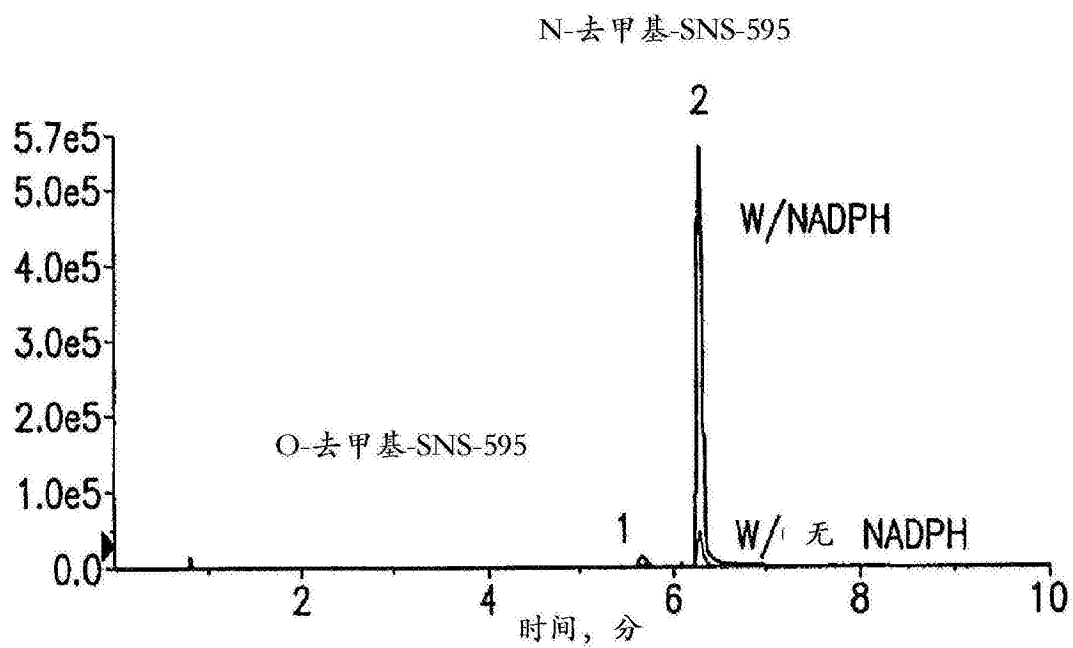


图4

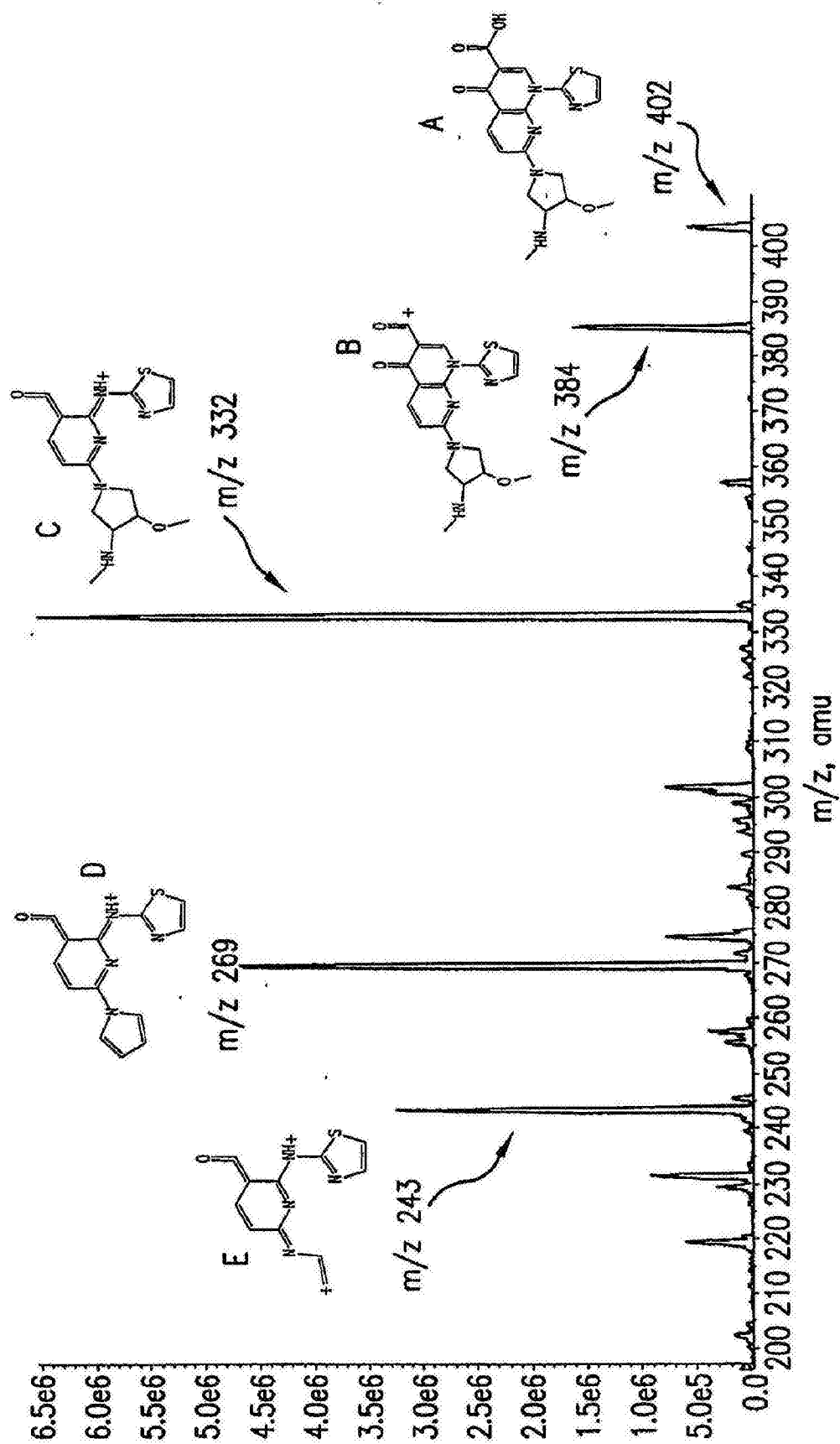


图5

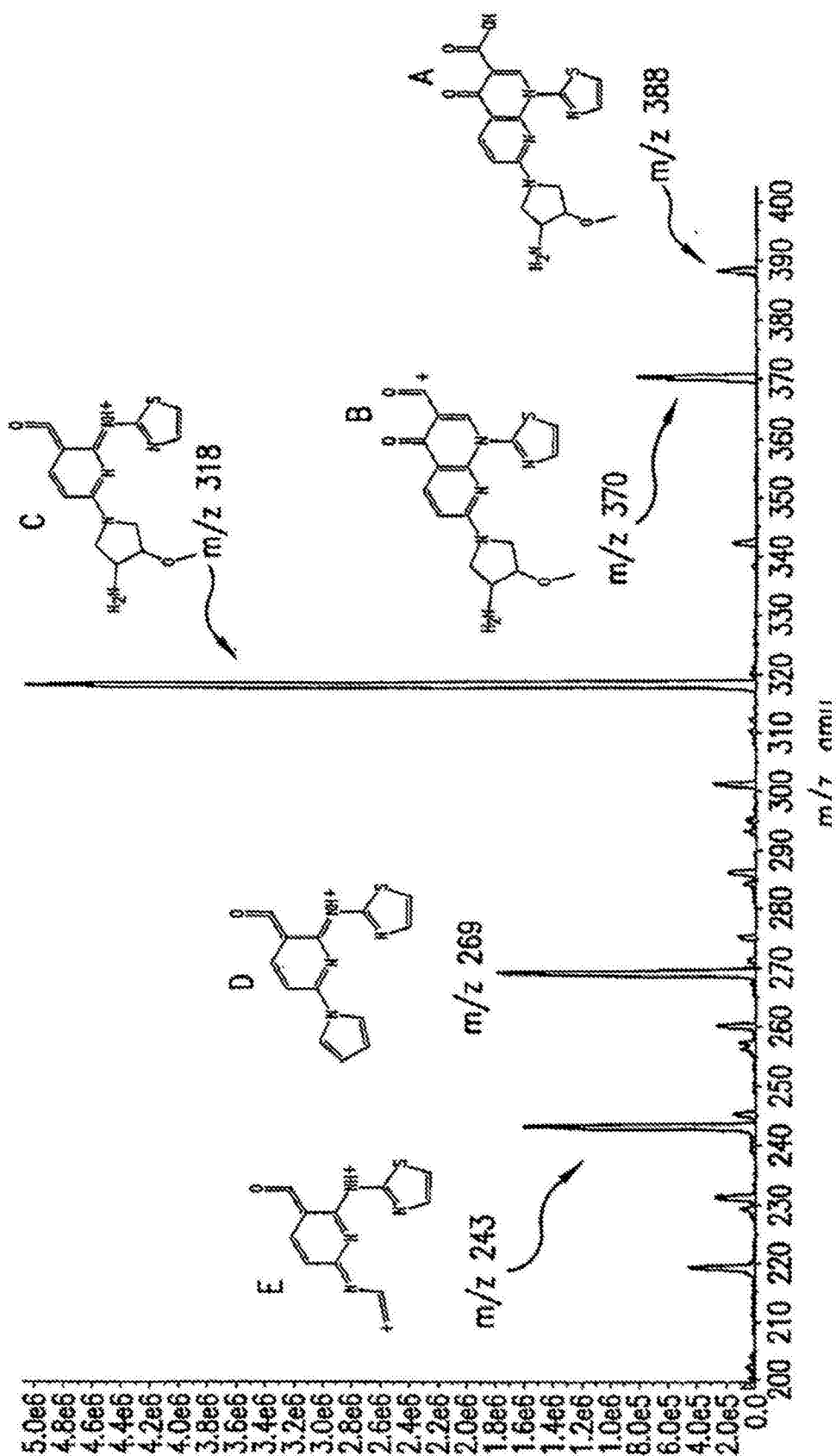


图6

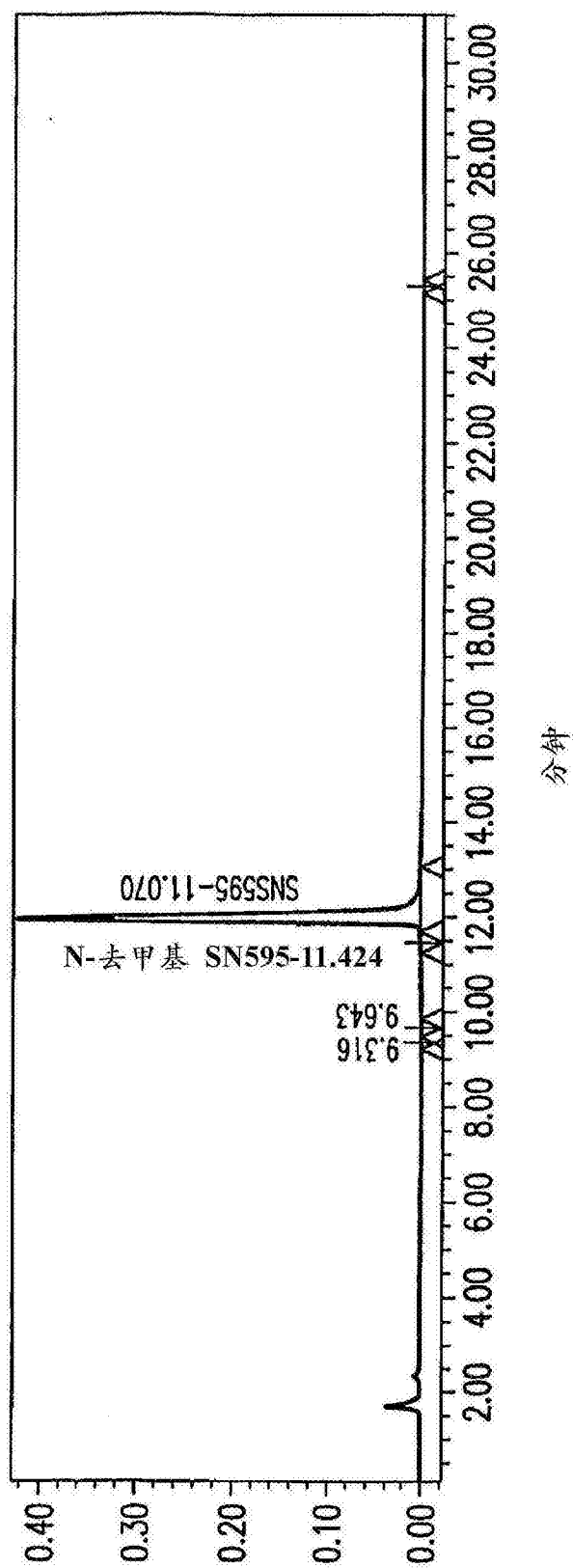


图7

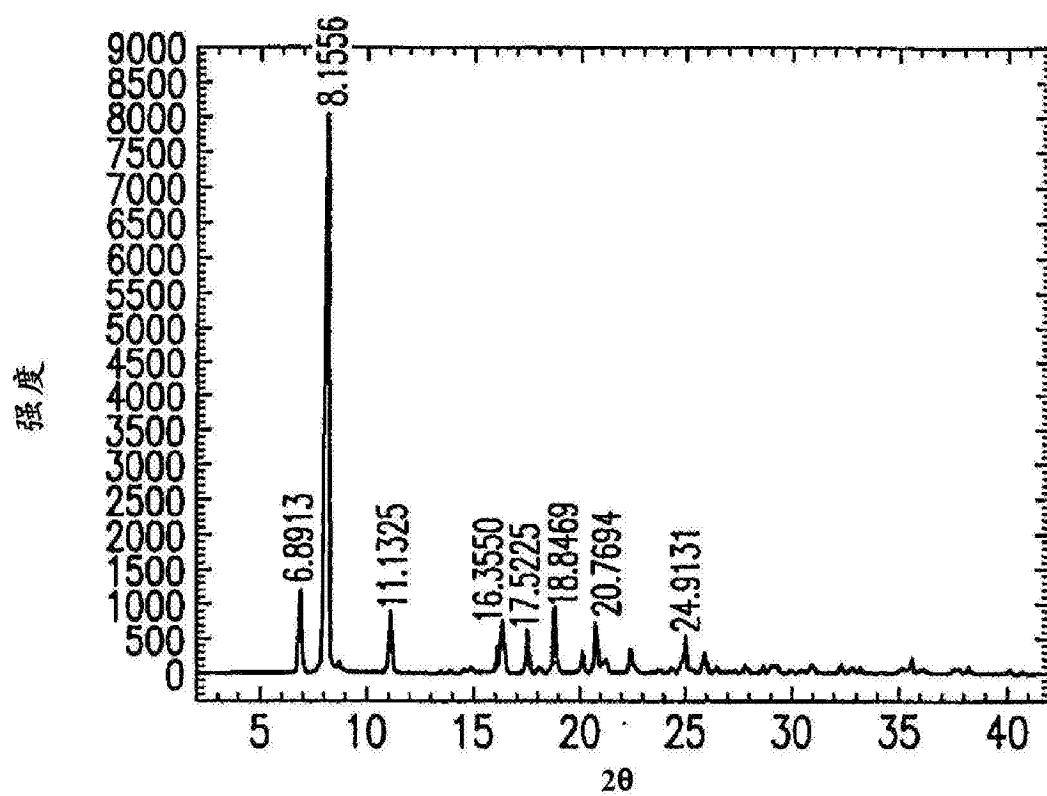


图8

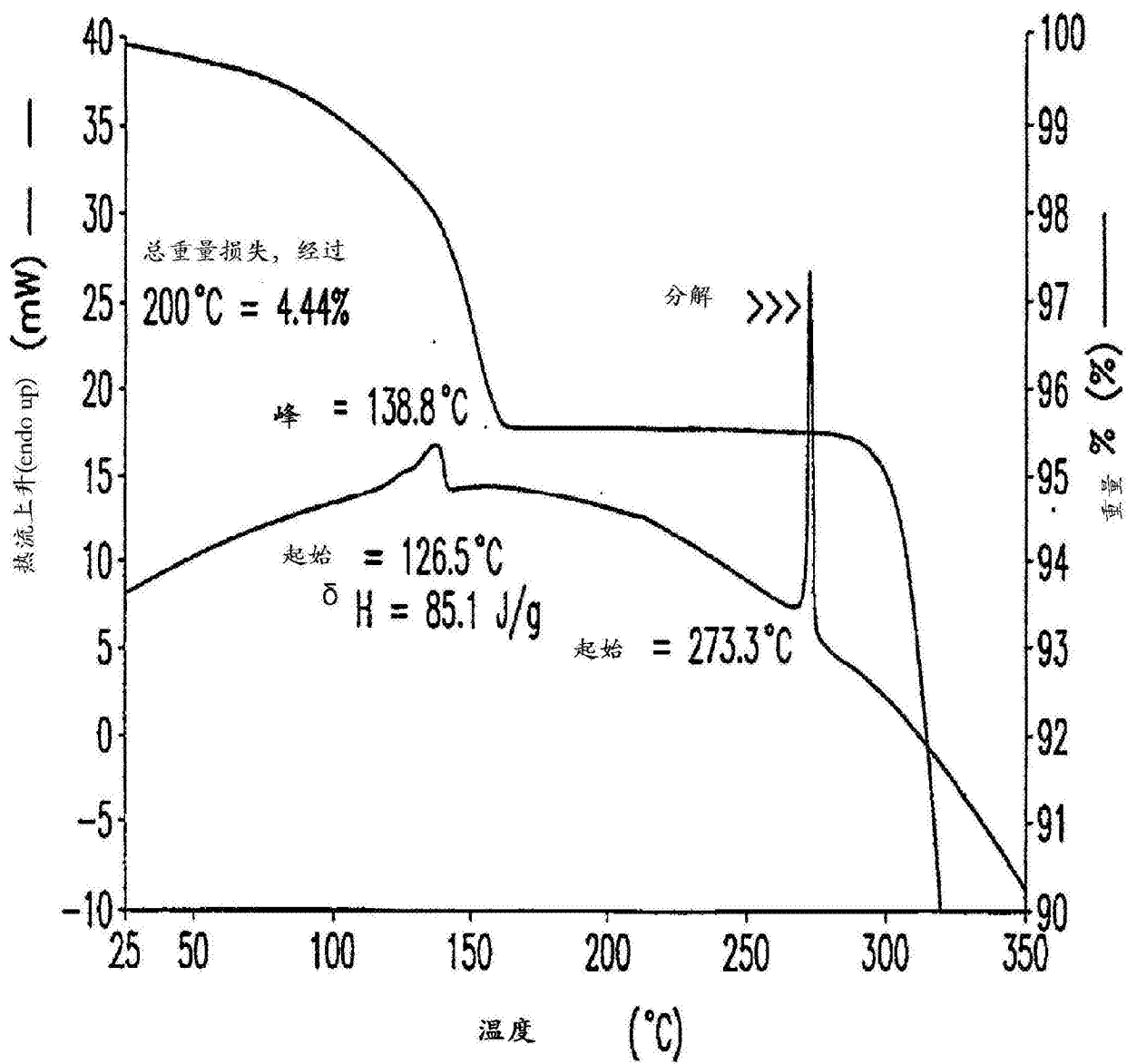


图9