



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117897175 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 16

(21) 申请号 202280044027.3

(22) 申请日 2022.04.28

(30) 优先权数据

63/181,640 2021.04.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/071967 2022.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/232808 EN 2022.11.03

(71) 申请人 美商斯布雷克萨二号公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 V·帕拉尔卡 A·P·德克丽斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 47/64 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书7页 说明书37页

序列表2页 附图2页

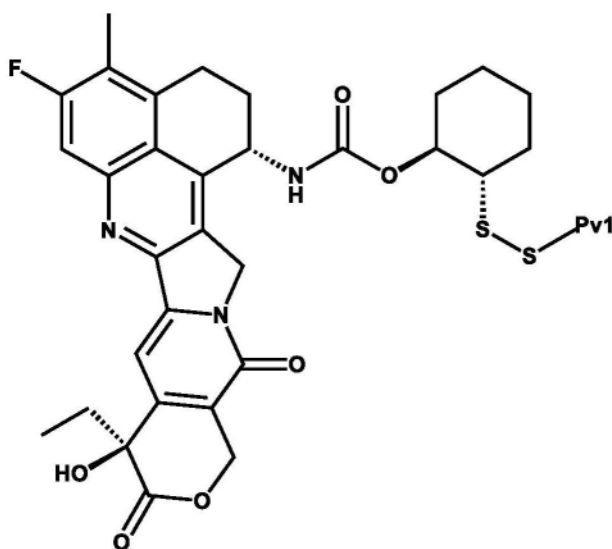
(54) 发明名称

拓扑异构酶I抑制剂的肽缀合物的给药方案

(57) 摘要

本发明涉及拓扑异构酶I抑制剂的肽缀合物(例如,所述拓扑异构酶I抑制剂依沙替康的肽缀合物)的给药方案,所述肽缀合物可用于治疗诸如癌症的疾病。

1. 一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物:
 R^1-Q-R^2 (I)
或其药学上可接受的盐,其中:
 R^1 是肽;
 R^2 是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且
Q是与部分 R^1 和 R^2 共价连接的接头;
其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。
2. 如权利要求1所述的方法,其中 R^1 是构象限制性肽。
3. 如权利要求1所述的方法或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是能够选择性地跨细胞膜递送-Q R^2 的肽,所述细胞膜具有pH小于约6.0的酸性或低氧性套膜。
4. 如权利要求1所述的方法或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是喜树碱、奥泊替康、伊立替康(CPT-11)、西拉替康(DB-67、AR-67)、考司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉马替康(ST1481)、倍罗替康(CKD-602)、卢比替康、拓扑替康、德卢替康或依沙替康的基团。
5. 一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用具有以下结构的化合物1:



化合物 1,

- 或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1);并且
其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。
6. 如权利要求5所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐经静脉内施用至所述患者。
 7. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。
 8. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。
 9. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1

的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。

10. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg的日剂量施用。

11. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.50mg/kg的日剂量施用。

12. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.75mg/kg的日剂量施用。

13. 如权利要求5或6所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.25mg/kg的日剂量施用。

14. 如权利要求5-13中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以连续给药方案施用。

15. 如权利要求5-13中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以包括一个或多个周期的间歇给药方案施用,其中每个周期包括其中施用化合物1或其药学上可接受的盐的第一连续天数时期和其中不施用化合物1或其药学上可接受的盐的第二连续天数时期。

16. 如权利要求15所述的方法,其中每个周期的总长度是7天至60天。

17. 如权利要求15所述的方法,其中每个周期的总长度是14天至30天。

18. 如权利要求15所述的方法,其中每个周期的总长度是21天。

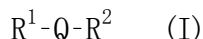
19. 如权利要求15-18中任一项所述的方法,其中所述第一时期是5天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

20. 如权利要求15-18中任一项所述的方法,其中所述第一时期是3天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

21. 如权利要求15-18中任一项所述的方法,其中所述第一时期是2天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

22. 如权利要求15-18中任一项所述的方法,其中所述第一时期是1天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

23. 一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是肽;

R^2 是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且

Q是与部分 R^1 和 R^2 共价连接的接头;

其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

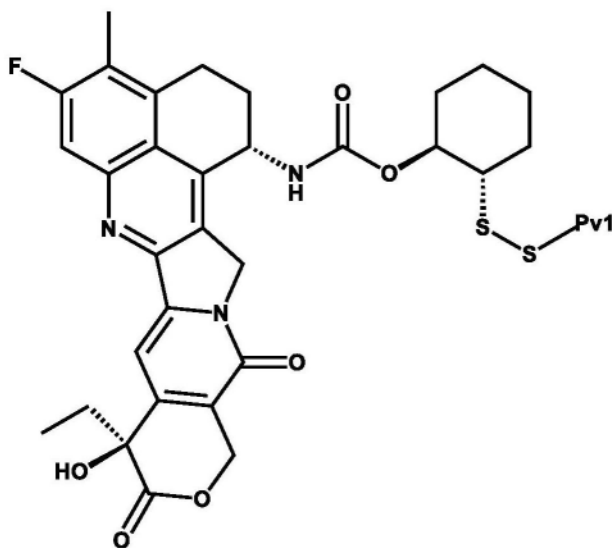
24. 如权利要求23所述的方法,其中 R^1 是构象限制性肽。

25. 如权利要求23所述的方法或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是能够选择性地跨细胞膜递送-Q R^2 的肽,所述细胞膜具有pH小于约6.0的酸性或低氧性套膜。

26. 如权利要求23所述的方法或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是喜树碱、奥泊替康、伊立替康(CPT-11)、西拉替康(DB-67、AR-67)、考司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉马替康

(ST1481)、倍罗替康 (CKD-602)、卢比替康、拓扑替康、德卢替康或依沙替康的基团。

27. 一种治疗患者的癌症的方法, 所述方法包括向所述患者施用具有以下结构的化合物1:



化合物 1,

或其药学上可接受的盐, 其中Pv1是包含以下序列的肽:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1); 并且

其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

28. 如权利要求27所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐经静脉内施用至所述患者。

29. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。

30. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。

31. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。

32. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²的日剂量施用。

33. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²的日剂量施用。

34. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约45mg/m²的日剂量施用。

35. 如权利要求27或28所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约60mg/m²的日剂量施用。

36. 如权利要求27-35中任一项所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐以连续给药方案施用。

37. 如权利要求27-36中任一项所述的方法, 其中化合物1或其药学上可接受的盐每周一次施用。

38. 如权利要求27-35中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以包括一个或多个周期的间歇给药方案施用,其中每个周期包括其中施用化合物1或其药学上可接受的盐的第一连续天数时期和其中不施用化合物1或其药学上可接受的盐的第二连续天数时期。

39. 如权利要求38所述的方法,其中每个周期的总长度是7天至60天。

40. 如权利要求38所述的方法,其中每个周期的总长度是14天至30天。

41. 如权利要求38所述的方法,其中每个周期的总长度是21天。

42. 如权利要求38-41中任一项所述的方法,其中所述第一时期是5天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

43. 如权利要求38-41中任一项所述的方法,其中所述第一时期是3天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

44. 如权利要求38-41中任一项所述的方法,其中所述第一时期是2天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

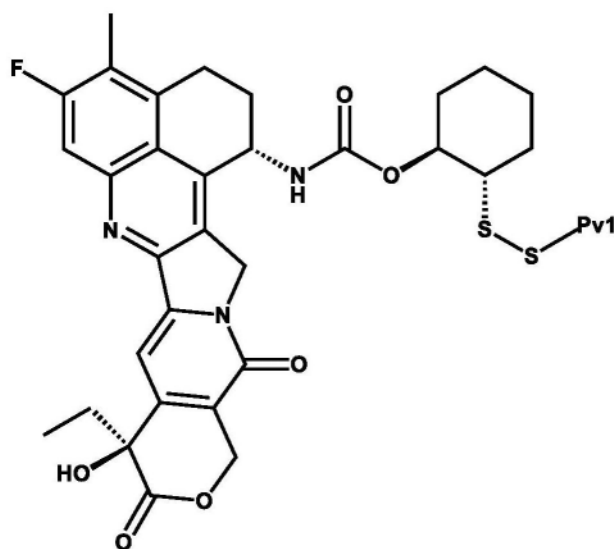
45. 如权利要求38-41中任一项所述的方法,其中所述第一时期是1天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述癌症选自卵巢癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胰腺癌、尿路上皮癌和肉瘤。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述患者的至少一种先前癌症治疗失败。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中所述方法还包括与另外的疗法组合施用化合物1或其药学上可接受的盐。

49. 一种向需要治疗的患者施用化合物1或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送具有以下结构的化合物1:



化合物 1,

或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1); 并且

其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约

0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。

50. 如权利要求49所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐经静脉内施用至所述患者。

51. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。

52. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。

53. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。

54. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg的日剂量施用。

55. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.50mg/kg的日剂量施用。

56. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.75mg/kg的日剂量施用。

57. 如权利要求49或50所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.25mg/kg的日剂量施用。

58. 如权利要求49-57中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以连续给药方案施用。

59. 如权利要求49-57中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以包括一个或多个周期的间歇给药方案施用,其中每个周期包括其中施用化合物1或其药学上可接受的盐的第一连续天数时期和其中不施用化合物1或其药学上可接受的盐的第二连续天数时期。

60. 如权利要求59所述的方法,其中每个周期的总长度是7天至60天。

61. 如权利要求59所述的方法,其中每个周期的总长度是14天至30天。

62. 如权利要求59所述的方法,其中每个周期的总长度是21天。

63. 如权利要求59-62中任一项所述的方法,其中所述第一时期是5天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

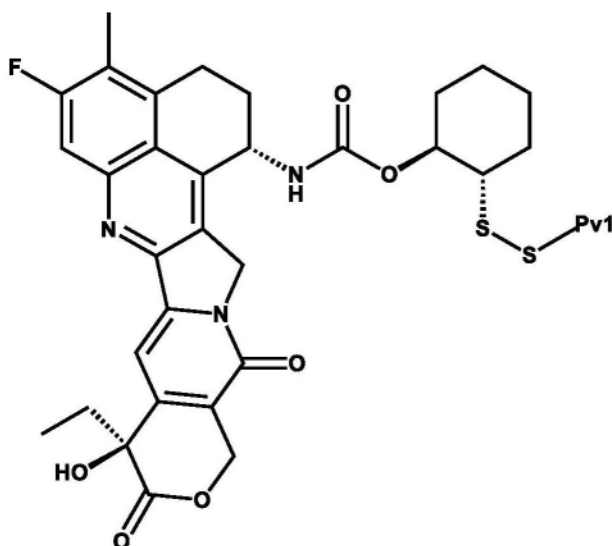
64. 如权利要求59-62中任一项所述的方法,其中所述第一时期是3天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

65. 如权利要求59-62中任一项所述的方法,其中所述第一时期是2天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

66. 如权利要求59-62中任一项所述的方法,其中所述第一时期是1天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

67. 如权利要求49-66中任一项所述的方法,其中所述方法还包括与另外的疗法组合施用化合物1或其药学上可接受的盐。

68. 一种向需要治疗的患者施用化合物1或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送具有以下结构的化合物1:



化合物 1,

或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1);并且

其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

69. 如权利要求68所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐经静脉内施用至所述患者。

70. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。

71. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。

72. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。

73. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²的日剂量施用。

74. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²的日剂量施用。

75. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约45mg/m²的日剂量施用。

76. 如权利要求68或69所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约60mg/m²的日剂量施用。

77. 如权利要求68-76中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以连续给药方案施用。

78. 如权利要求68-77中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每周一次施用。

79. 如权利要求68-76中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以包括一个或多个周期的间歇给药方案施用,其中每个周期包括其中施用化合物1或其药学上可接受的盐的第一连续天数时期和其中不施用化合物1或其药学上可接受的盐的第二连续

天数时期。

80. 如权利要求79所述的方法,其中每个周期的总长度是7天至60天。

81. 如权利要求79所述的方法,其中每个周期的总长度是14天至30天。

82. 如权利要求79所述的方法,其中每个周期的总长度是21天。

83. 如权利要求79-82中任一项所述的方法,其中所述第一时期是5天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

84. 如权利要求79-82中任一项所述的方法,其中所述第一时期是3天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

85. 如权利要求79-82中任一项所述的方法,其中所述第一时期是2天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

86. 如权利要求79-82中任一项所述的方法,其中所述第一时期是1天并且所述第二时期是所述周期的剩余部分。

拓扑异构酶I抑制剂的肽缀合物的给药方案

技术领域

[0001] 本发明涉及拓扑异构酶I抑制剂的肽缀合物(例如,所述拓扑异构酶I抑制剂依沙替康的肽缀合物)的给药方案,所述肽缀合物可用于治疗诸如癌症的疾病。

[0002] 序列表

[0003] 本申请含有序列表,所述序列表已作为名为43236-0019W01_ST25.txt的ASCII文本文件以电子方式提交。所述ASCII文本文件创建于2022年4月26日,大小为2.20千字节。ASCII文本文件中的材料特此以引用的方式整体并入。

背景技术

[0004] 癌症是一组以异常细胞生长控制为特征性疾病。仅在美国,癌症的年发病率估计就超过160万。虽然手术、放射、化学疗法和激素被用来治疗癌症,但癌症仍然是美国第二大死亡原因。据估计,每年约有600,000美国人死于癌症。

[0005] 通过全身性施用药物剂治疗人的癌症通常通过减缓或终止癌细胞所特有的不受控制的复制来发挥作用。此类剂中的一类是拓扑异构酶I抑制剂。拓扑异构酶I酶的作用是松弛超螺旋DNA,并且减轻DNA螺旋约束,并在转录调控中发挥作用。参见Li,M.,Genomics Proteomics Bioinformatics 14(2016),166-171。拓扑异构酶I由于其在DNA复制和转录中的动态功能而对于哺乳动物系统的发育至关重要。然而,由于其在转录调控中的直接作用,拓扑异构酶I功能障碍可能导致异常细胞功能。参见Li,M.,Genomics Proteomics Bioinformatics 14(2016),166-171。因此,若干人类疾病如癌症、神经变性疾病和自身免疫性疾病与拓扑异构酶I调控和活性有关。

[0006] 已开发了拓扑异构酶I的抑制剂,并且作为抗癌剂继续开发。特别地,拓扑异构酶I抑制剂广泛用于治疗结肠直肠癌、胃癌和其他癌症。参见Ogitani,Bioorg.Med.Chem.Lett.26(2016),5069-5072。尽管拓扑异构酶I抑制剂可用于治疗癌症,但所述化合物也表现出副作用,包括嗜中性粒细胞减少症和严重腹泻。优先将拓扑异构酶抑制剂递送至这些患病组织可避免这些严重副作用。拓扑异构酶I抑制剂的肽缀合物描述于美国专利申请公布号US2021/009719中。需要进一步开发拓扑异构酶抑制剂的肽缀合物及其给药方案。

发明内容

[0007] 本公开尤其提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物:

[0008] R^1-Q-R^2 (I)

[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

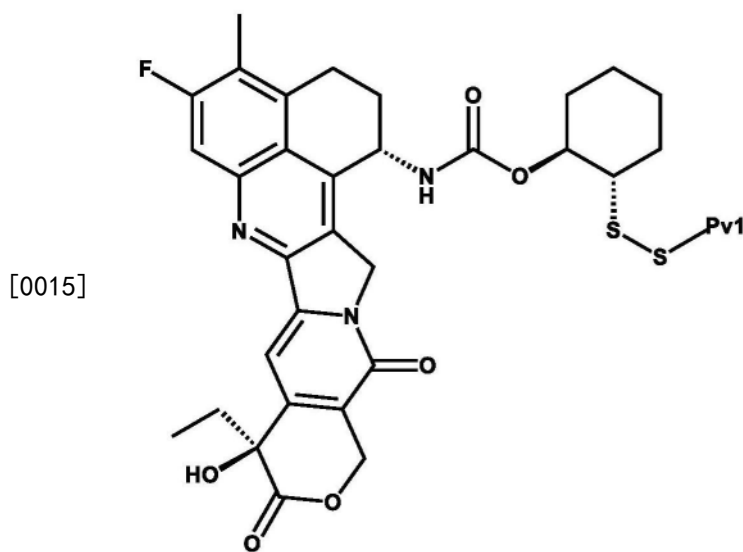
[0010] R^1 是肽;

[0011] R^2 是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且

[0012] Q是与部分 R^1 和 R^2 共价连接的接头;

[0013] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。

[0014] 本公开尤其提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用具有以下结构的化合物1:



[0016] 或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

[0017] ADDQNPNRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1);并且

[0018] 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。

[0019] 本公开进一步提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物:

[0020] R^1-Q-R^3 (I)

[0021] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0022] R^1 是肽;

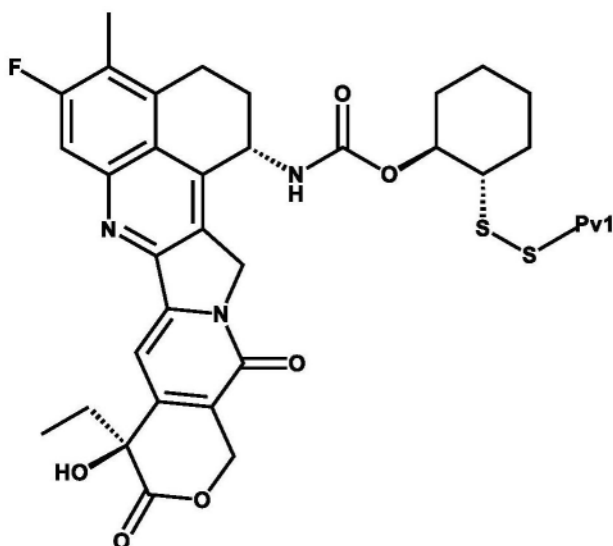
[0023] R^2 是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且

[0024] Q是与部分 R^1 和 R^2 共价连接的接头;

[0025] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

[0026] 本公开进一步提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用具有以下结构的化合物1:

[0027]



化合物 1,

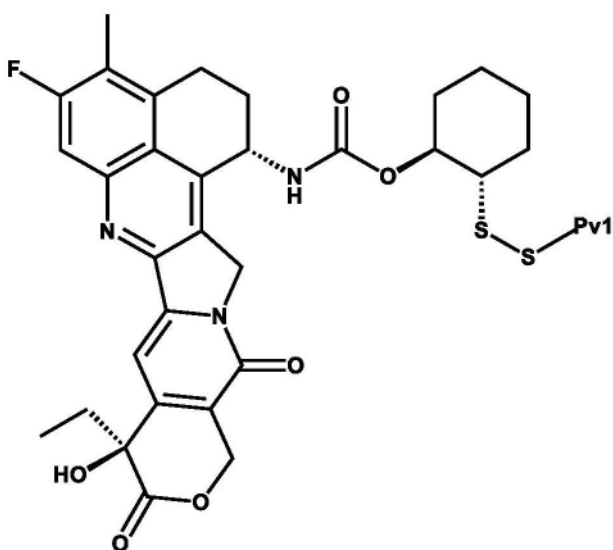
[0028] 或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

[0029] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1); 并且

[0030] 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

[0031] 本公开进一步提供了一种向需要治疗的患者施用化合物1或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送具有以下结构的化合物1:

[0032]



化合物 1,

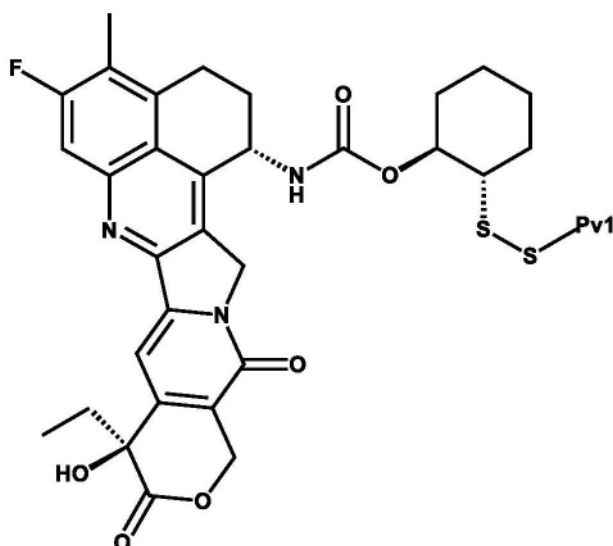
[0033] 或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

[0034] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1); 并且

[0035] 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。

[0036] 本公开进一步提供了一种向需要治疗的患者施用化合物1或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送具有以下结构的化合物1:

[0037]



化合物 1,

[0038] 或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

[0039] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1);并且

[0040] 其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

[0041] 本公开进一步提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0042] 本公开进一步提供了一种用于本文所述的任何方法中的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0043] 本公开进一步提供了式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0044] 本公开进一步提供了用于本文所述的任何方法中的化合物1或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0045] 图1A示出化合物1和依沙替康(群组A)在1天的平均血浆水平。

[0046] 图1B示出化合物1和依沙替康(群组A)在4天的平均血浆水平。

[0047] 图2A示出化合物1和依沙替康(群组B)在1天的平均血浆水平。

[0048] 图2B示出化合物1和依沙替康(群组B)在3天的平均血浆水平。

具体实施方式

[0049] 式(I)化合物的施用:

[0050] 本公开尤其提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物:

[0051] R¹-Q-R² (I)

[0052] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0053] R¹是肽;[0054] R²是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且

- [0055] Q是与部分R¹和R²共价连接的接头；
- [0056] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。
- [0057] 本公开进一步提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物:
- [0058] R¹-Q-R² (I)
- [0059] 或其药学上可接受的盐,其中:
- [0060] R¹是肽;
- [0061] R²是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;
- [0062] Q是与部分R¹和R²共价连接的接头;并且
- [0063] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。
- [0064] 本公开进一步提供了一种向需要治疗的患者施用式(I)化合物:
- [0065] R¹-Q-R² (I)
- [0066] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送所述化合物,其中:
- [0067] R¹是肽;
- [0068] R²是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且
- [0069] Q是与部分R¹和R²共价连接的接头;
- [0070] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。
- [0071] 本公开进一步提供了一种向需要治疗的患者施用式(I)化合物:
- [0072] R¹-Q-R² (I)
- [0073] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送所述化合物,其中:
- [0074] R¹是肽;
- [0075] R²是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且
- [0076] Q是与部分R¹和R²共价连接的接头;
- [0077] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。
- [0078] 本公开进一步提供了一种向需要治疗的患者施用式(I)化合物:
- [0079] R¹-Q-R² (I)
- [0080] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送所述化合物或其药学上可接受的盐,其中:
- [0081] R¹是肽;
- [0082] R²是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且
- [0083] Q是与部分R¹和R²共价连接的接头;
- [0084] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

[0085] 本公开进一步提供了一种向需要治疗的患者施用式(I)化合物:

[0086] R^1 -Q- R^2 (I)

[0087] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送所述化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0088] R^1 是肽;

[0089] R^2 是结合至拓扑异构酶I的小分子拓扑异构酶I靶向部分;并且

[0090] Q是与部分 R^1 和 R^2 共价连接的接头;

[0091] 其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。

[0092] 在一些实施方案中, R^1 的肽具有10至50个氨基酸、20至40个氨基酸、10至20个氨基酸、20至30个氨基酸或30至40个氨基酸。

[0093] 在一些实施方案中, R^1 的肽是构象限制性肽。构象限制性肽可包括例如大环肽和钉合肽。钉合肽是由两个氨基酸侧链之间的共价键约束的肽,从而形成肽大环。构象限制性肽描述于例如Guerlavais等人,Annual Reports in Medicinal Chemistry 2014,49,331-345;Chang等人,Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2013),110(36),E3445-E3454;Tesauro等人,Molecules 2019,24,351-377;Dougherty等人,Journal of Medicinal Chemistry (2019),62(22),10098-10107;以及Dougherty等人,Chemical Reviews (2019),119(17),10241-10287,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0094] 在一些实施方案中, R^1 的肽是例如描述于美国专利号8,076,451和9,289,508以及美国专利公布号2019/209580中的环境敏感性肽(其各自以引用的方式整体并入本文),但也可使用能够进行此类选择性插入的其他肽。其他合适的肽描述于例如Weerakkody,等人,PNAS 110(15),5834-5839(2013年4月9日)中,所述文献也以引用的方式整体并入本文。不受理论的束缚,据信环境敏感性肽响应于生理变化(例如pH)而经历构象变化并跨细胞膜插入。肽可靶向酸性组织并响应于低细胞外pH而使极性的细胞不可渗透性分子跨细胞膜选择性地易位。在一些实施方案中,肽能够选择性地跨细胞膜递送分子,所述细胞膜具有pH小于约6.0的酸性或缺氧性套膜(mantle)。在一些实施方案中,肽能够选择性地跨细胞膜递送分子,所述细胞膜具有pH小于约6.5的酸性或缺氧性套膜。在一些实施方案中,肽能够选择性地跨细胞膜递送分子,所述细胞膜具有pH小于约5.5的酸性或缺氧性套膜。在一些实施方案中,肽能够选择性地跨细胞膜递送分子,所述细胞膜具有pH介于约5.0与约6.0之间的酸性或缺氧性套膜。

[0095] 术语“酸性和/或缺氧性套膜”是指所讨论的患病组织中pH低于7.0且优选低于6.5的细胞环境。酸性或缺氧性套膜更优选具有约5.5的pH且最优选具有约5.0的pH。式(I)化合物以pH依赖性方式跨具有酸性和/或缺氧性套膜的细胞膜插入以将 R^2 -插入细胞中,随后二硫化物接头被裂解以递送游离 R^2 H。由于式(I)的化合物是pH依赖性的,因此它们仅在细胞周围存在酸性或缺氧性套膜的情况下优先跨细胞膜插入,而不跨没有酸性或缺氧性套膜的“正常”细胞的细胞膜插入。具有酸性或缺氧性套膜的细胞的实例是癌细胞。

[0096] 如本文中所用,术语“pH敏感性”或“pH依赖性”是指肽 R^1 或是指肽 R^1 或本发明化合物跨细胞膜的插入方式,意指所述肽对具有酸性或缺氧性套膜的细胞膜脂质双层的亲和力

高于对中性pH下的脂脂质双层的亲和力。因此,当细胞膜脂质双层具有酸性或缺氧性套膜(“患病”细胞)时,本发明的化合物优先插入穿过细胞膜以将 R^2 -插入细胞内部(并且因此如上所述递送 R^2H),但当套膜(细胞膜脂质双层的环境)不为酸性或缺氧性时(“正常”细胞),其不会插入穿过细胞膜。据信,这种优先插入是由于肽 R^1 形成螺旋构型而实现的,这有利于膜插入。

[0097] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含以下序列中的至少一个:

[0098] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO.1;Pv1),

[0099] AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO.2;Pv2);

[0100] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO.3;Pv3);

[0101] Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO.4;Pv4);和

[0102] AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID No.5;Pv5)。

[0103] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含以下序列中的至少一个:

[0104] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO.1;Pv1),

[0105] AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO.2;Pv2),和

[0106] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO.3;Pv3)。

[0107] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO.1;Pv1)。

[0108] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含序列AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO.2;Pv2)。

[0109] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO.3;Pv3)。

[0110] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含序列

[0111] Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO.4;Pv4)。

[0112] 在一些实施方案中, R^1 的肽包含序列

[0113] AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO.5;Pv5)。

[0114] 在一些实施方案中, R^1 的肽基本上由序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO.1;Pv1)组成。

[0115] 在一些实施方案中, R^1 的肽基本上由序列AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO.2;Pv2)组成。

[0116] 在一些实施方案中, R^1 的肽基本上由序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO.3;Pv3)组成。

[0117] 在一些实施方案中, R^1 的肽基本上由序列AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDAD EGKCG (SEQ ID NO.4;Pv4)组成。

[0118] 在一些实施方案中, R^1 的肽基本上由序列AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDAD EGTC (SEQ ID NO.5;Pv5)组成。

[0119] 其他肽公开于美国专利公布号US2019/209580、美国专利申请号16/925,094和美国专利申请号16/924,445中,其各自整体并入本文。

[0120] 术语“小分子拓扑异构酶I靶向部分”或“拓扑异构酶I抑制剂”是指与拓扑异构酶I结合的化学基团。小分子拓扑异构酶I靶向部分可以是源自抑制拓扑异构酶I活性的化合物

的基团。拓扑异构酶抑制剂包括喜树碱及其衍生物和类似物,如奥泊替康、伊立替康(CPT-11)、西拉替康(DB-67、AR-67)、考司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉马替康(ST1481)、倍罗替康(CKD-602)、卢比替康、拓扑替康、德卢替康和依沙替康。拓扑异构酶抑制剂描述于例如 Ogitan, Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016), 5069-5072; Kumazawa, E., Cancer Chemother Pharmacol 1998, 42: 210-220; Tahara, M, Mol Cancer Ther 2014, 13 (5): 1170-1180; Nakada, T., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2016, 26: 1542-1545 中。

[0121] 具有拓扑异构酶I靶向部分的式(I)化合物描述于美国专利申请公布号2021/0009719中。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^2 是喜树碱、奥泊替康、伊立替康(CPT-11)、西拉替康(DB-67、AR-67)、考司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉马替康(ST1481)、倍罗替康(CKD-602)、卢比替康、拓扑替康、德卢替康或依沙替康。在式(I)化合物的一些实施方案中, R^2 是依沙替康。

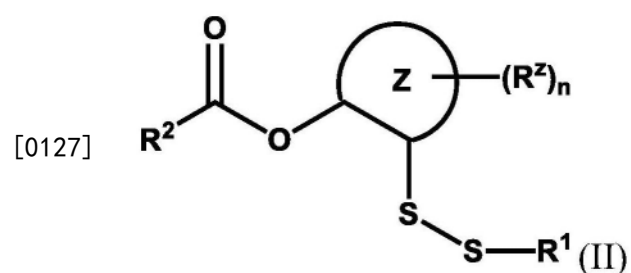
[0122] 部分Q是共价连接 R^1 和 R^2 的连接基团,其充当肽与拓扑异构酶I抑制剂之间的系链,当缀合物或其部分位于细胞内部时,所述系链可被裂解。在一些实施方案中,Q是1至40、1至30、1至25、1至20、1至15、1至10或1至5个链原子的链,其任选地被1-10个 R^q 取代基取代,并且其中Q的一个或多个链碳原子可被氧化形成羰基($C=O$),并且其中一个或多个N和S链原子可各自任选地被氧化形成氧化胺、亚砷或磺酰基;其中

[0123] 每个 R^q 独立地选自OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、卤基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)和 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂,其中 R^q 的所述 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被卤基、OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、苯基、 C_{3-10} 环烷基、5或6元杂芳基或4-6元杂环烷基取代;并且

[0124] 两个 R^q 基团与它们所连接的链原子一起可形成苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基或 C_{3-6} 环烷基环。

[0125] 在一些实施方案中, R^q 独立地选自OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、卤基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)和 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂。

[0126] 在一些实施方案中,化合物是式(II)化合物:



[0128] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0129] R^1 是肽;

[0130] R^2 是拓扑异构酶I抑制剂;

[0131] 环Z是单环 C_{5-7} 环烷基环或单环5-7元杂环烷基环;

[0132] 每个 R^Z 独立地选自 C_{1-4} 烷基、卤素、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 和 $NR^{c1}C(O)NR^{d1}$;

[0133] 或者两个相邻的 R^Z 与它们所连接的原子一起形成稠合单环 C_{5-7} 环烷基环、稠合单

环5-7元杂环烷基环、稠合C₆₋₁₀芳基环或稠合6-10元杂芳基环,其各自任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₄烷基、卤基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}和NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}的取代基取代;

[0134] R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基,其各自任选地被1、2或3个独立地选自卤基、OH、CN和NO₂的取代基取代;并且

[0135] n是0、1、2或3。

[0136] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹是包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5的序列的肽。

[0137] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹是Pv1、Pv2、Pv3、Pv4或Pv5。

[0138] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R¹经由R¹的半胱氨酸残基连接至核心,其中式II中的二硫化物部分的硫原子之一衍生自半胱氨酸残基。

[0139] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R²是喜树碱、奥泊替康、伊立替康(CPT-11)、西拉替康(DB-67、AR-67)、考司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉马替康(ST1481)、倍罗替康(CKD-602)、卢比替康、拓扑替康、德卢替康或依沙替康。

[0140] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R²是依沙替康。

[0141] 在式(II)化合物的一些实施方案中,R²通过N原子连接至核心。

[0142] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是单环C₅₋₇环烷基环。

[0143] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是环戊基环。

[0144] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是环己基环。

[0145] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是环庚基环。

[0146] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是单环5-7元杂环烷基环。

[0147] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是5元杂环烷基环。

[0148] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是6元杂环烷基环。

[0149] 在式(II)化合物的一些实施方案中,环Z是7元杂环烷基环。

[0150] 在式(II)化合物的一些实施方案中,两个相邻的R^Z与它们所连接的原子一起形成稠合单环C₅₋₇环烷基环、稠合单环5-7元杂环烷基环、稠合C₆₋₁₀芳基环或稠合6-10元杂芳基环,其各自任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₄烷基、卤基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}和NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}的取代基取代。

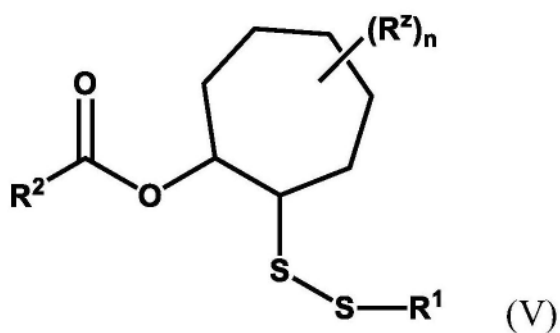
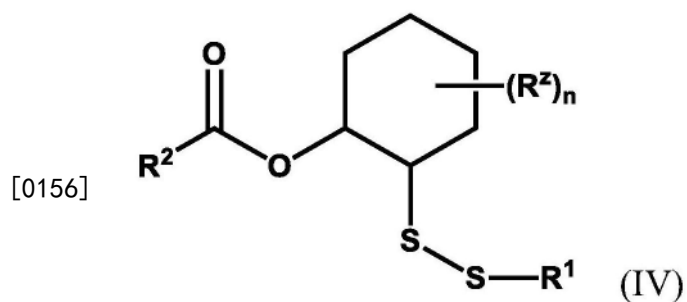
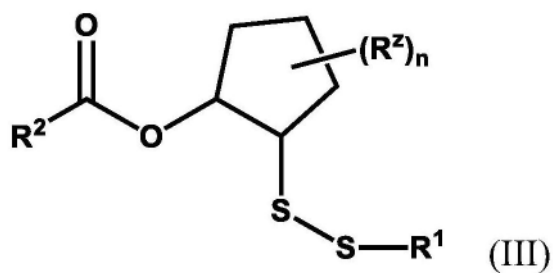
[0151] 在式(II)化合物的一些实施方案中,n是0。

[0152] 在式(II)化合物的一些实施方案中,n是1。

[0153] 在式(II)化合物的一些实施方案中,n是2。

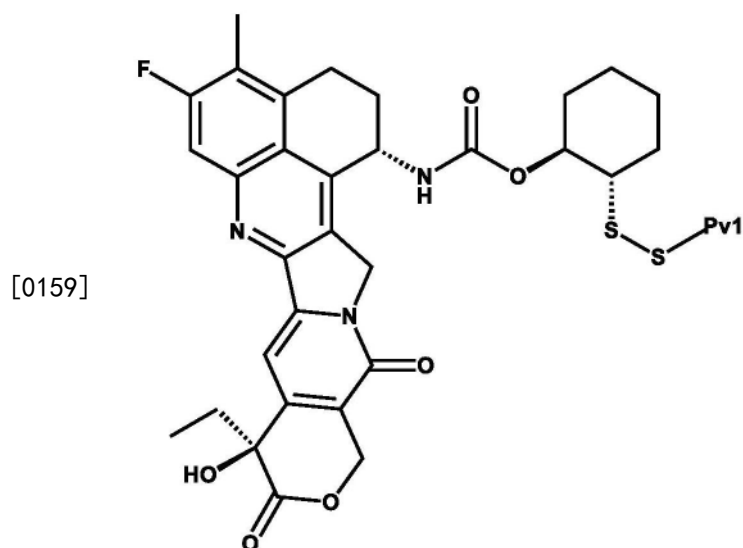
[0154] 在式(II)化合物的一些实施方案中,n是3。

[0155] 在一些实施方案中,本发明的化合物是式(III)、式(IV)或式(V)化合物:



[0157] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^Z 和 n 如以上针对式(II)的任何实施方案中所定义。

[0158] 在一些实施方案中,化合物是具有以下结构的化合物1:



[0160] 或其药学上可接受的盐,其中Pv1是包含以下序列的肽:

[0161] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG (SEQ ID NO:1)。

[0162] 在一些实施方案中,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接

受的盐,其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.50mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0163] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物,其中所述化合物以约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.1mg/kg至1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约0.50mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0164] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.0mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0165] 在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约1.0mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0166] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.25mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.0mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.75mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约

0.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg或更低的日剂量施用。

[0167] 在一些实施方案中,化合物以约1.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约1.25mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约1.0mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.75mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg或更低的日剂量施用。

[0168] 在一些实施方案中,静脉内施用化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.0mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。

[0169] 在一些实施方案中,化合物以约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.1mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg至约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。

用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约1.0mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。

[0170] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m² to about 100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。

[0171] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物,其中所述化合物以约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约5mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²至约45mg/m²的日剂量

施用。

[0172] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约60mg/m²的日剂量施用。

[0173] 在一些实施方案中,化合物以约5mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约60mg/m²的日剂量施用。

[0174] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约45mg/²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约60mg/²或更低的日剂量施用。

[0175] 在一些实施方案中,化合物以约5mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约45mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物以约60mg/m²或更低的日剂量施用。

[0176] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约5mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,

化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约20mg/m²至约30mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约30mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。

[0177] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物,其中所述化合物以约5mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约5mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以如通过所述化合物的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约20mg/m²至约30mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约10mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物以约30mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。

[0178] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以连续给药方案施用。在一些实施方案中,每周一次施用化合物或其药学上可接受的盐。

[0179] 在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐以包括一个或多个周期的间歇给药方案施用,其中每个周期包括其中施用化合物或其药学上可接受的盐的第一连续天数时期和其中不施用化合物或其药学上可接受的盐的第二连续天数时期。

[0180] 在一些实施方案中,每个周期的总长度是7天至60天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是14天至30天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是21天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是14天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是28天。

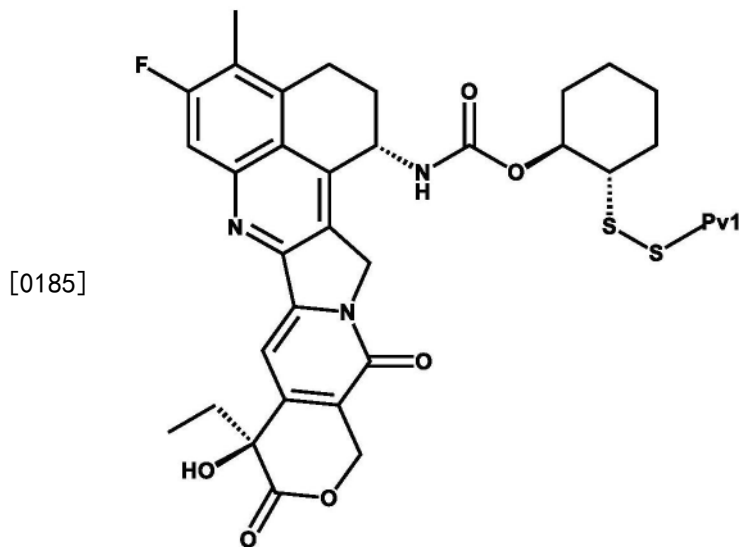
[0181] 在一些实施方案中,第一时期是6天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是5天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是4天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是3天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是2天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是1天并且第二时期是周期的剩余部分。

[0182] 在一些实施方案中,仅在21天的周期的第一天施用化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在21天的周期的第一天和第八天施用化合物或其药学上可接受

的盐。在一些实施方案中,仅在21天的周期的第一天、第八天和第十五天施用化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天施用化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天和第八天施用化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天、第八天和第十五天施用化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天、第八天、第十五天和第二十二天施用化合物或其药学上可接受的盐。

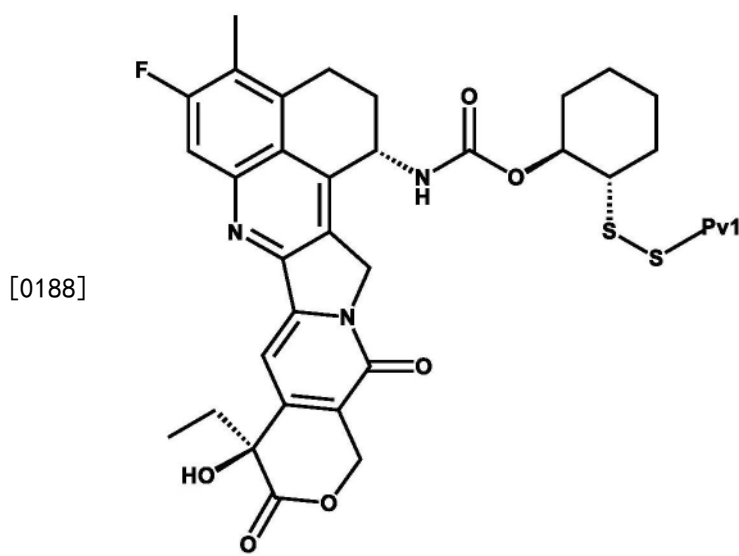
[0183] 化合物1的施用

[0184] 本申请尤其提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括施用具有以下结构的化合物1:



[0186] 或其药学上可接受的盐的中间体,其中Pv1是肽。

[0187] 本申请进一步提供了一种向需要治疗的患者施用化合物1或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向所述患者肠胃外递送具有以下结构的化合物1:



[0189] 或其药学上可接受的盐的中间体,其中Pv1是肽。

[0190] 化合物1描述于美国专利申请公布号US2021/009719中,其全部内容以引用的方式并入本文。化合物1是依沙替康的肽缀合物,依沙替康是一种拓扑异构酶I抑制剂。作为拓扑

异构酶I抑制剂的肽缀合物,化合物1可用于治疗多种疾病,如癌症。

[0191] 在一些实施方案中,Pv1是包含10-50个氨基酸序列的肽,其由天然存在的氨基酸残基和任选的一个或多个非天然存在的氨基酸组成。在一些实施方案中,Pv1是20至40、20至30个氨基酸、或30至40个残基的肽。在一些实施方案中,Pv1是环境敏感性肽。如本文所用,“环境敏感性肽”是可响应于环境(例如pH)变化而通过构象变化或二级结构中的变化跨细胞膜插入的肽。在一些实施方案中,肽能够选择性地跨细胞膜递送依沙替康部分,所述细胞膜具有pH小于约6.5的酸性或缺氧性套膜。

[0192] 在一些实施方案中,Pv1是包含以下序列的肽:

[0193] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1)。

[0194] 在一些实施方案中,Pv1是包含以下序列的肽:

[0195] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1),

[0196] 其中所述序列含有1、2、3、4或5个氨基酸置换、添加或缺失。

[0197] 在一些实施方案中,Pv1是包含以下序列的环境敏感性肽:

[0198] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1),

[0199] 其中所述序列含有1、2、3、4或5个氨基酸置换、添加或缺失,只要肽保留其环境敏感性。

[0200] 在一些实施方案中,Pv1是基本上由以下序列组成的肽:

[0201] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1)。

[0202] 在一些实施方案中,Pv1是由以下序列组成的肽:

[0203] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1)。

[0204] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.50mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0205] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物1,其中化合物1以约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.1mg/kg至1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一

些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约0.50mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0206] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.0mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0207] 在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.75mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约1.0mg/kg的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0208] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.25mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.0mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.75mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg或更低的日剂量施用。

[0209] 在一些实施方案中,化合物1以约1.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约1.25mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约1.0mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.75mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg或更低的日剂量施用。

[0210] 在一些实施方案中,静脉内施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.1mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的

量测量的约0.25mg/kg至约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.0mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。

[0211] 在一些实施方案中,静脉内施用化合物1。在一些实施方案中,化合物1以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.1mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.1mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg至约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg至约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg至约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg至约1.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.5mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约0.75mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约1.0mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约1.25mg/kg的剂量以静脉内输注形式施用。

[0212] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐,其中化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,

化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。

[0213] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物1,其中化合物1以约5mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约5mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约100mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²至约80mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²至约60mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²至约45mg/m²的日剂量施用。

[0214] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约60mg/m²的日剂量施用。

[0215] 在一些实施方案中,化合物1以约5mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约45mg/m²的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约60mg/m²的日剂量施用。

[0216] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通

过化合物1的游离形式的量测量的约45mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约60mg/m²或更低的日剂量施用。

[0217] 在一些实施方案中,化合物1以约5mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约45mg/m²或更低的日剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以约60mg/m²或更低的日剂量施用。

[0218] 在一些实施方案中,静脉内施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约5mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约20mg/m²至约30mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以如通过化合物1的游离形式的量测量的约30mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。

[0219] 本文提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用化合物1,其中化合物1以约5mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约5mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以如通过所述化合物1的游离形式的量测量的约10mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约100mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约20mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施

方案中,化合物1以约20mg/m²至约30mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约10mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²至约80mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²至约60mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。在一些实施方案中,化合物1以约30mg/m²至约45mg/m²的剂量以静脉内输注形式施用。

[0220] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以连续给药方案施用。在一些实施方案中,每周一次施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0221] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以包括一个或多个周期的间歇给药方案施用,其中每个周期包括其中施用化合物1或其药学上可接受的盐的第一连续天数时期和其中不施用化合物1或其药学上可接受的盐的第二连续天数时期。

[0222] 在一些实施方案中,每个周期的总长度是7天至60天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是14天至30天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是21天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是14天。在一些实施方案中,每个周期的总长度是28天。

[0223] 在一些实施方案中,第一时期是6天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是5天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是4天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是3天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是2天并且第二时期是周期的剩余部分。在一些实施方案中,第一时期是1天并且第二时期是周期的剩余部分。

[0224] 在一些实施方案中,仅在21天的周期的第一天施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在21天的周期的第一天和第八天施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在21天的周期的第一天、第八天和第十五天施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天和第八天施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天、第八天和第十五天施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,仅在28天的周期的第一天、第八天、第十五天和第二十二天施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0225] 在一些实施方案中,所述剂量以患者体重表示并以mg/kg为单位提供(例如,待施用的化合物的量除以患者体重)。在一些实施方案中,所述剂量以患者体表面积表示并以mg/m²为单位提供(例如,待施用的化合物的量除以患者的体表面积的平方)。可使用本领域普通技术人员已知的方法和公式来计算患者的体表面积。例如,患者的体表面积可使用Mosteller在1987年公开的公式(Mosteller RD.Simplified calculation of body-surface area.N Engl J Med.1987;317(17):1098)来计算。

[0226] 可使用所公开的方法治疗的示例性癌症是卵巢癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胰腺癌、尿路上皮癌和肉瘤。可使用所公开的方法治疗的癌症的进一步实例是阑尾癌和骨肉瘤。

[0227] 可使用本公开的方法治疗的癌症的进一步实例包括但不限于结肠直肠癌、胃癌(gastric cancer)、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌(stomach cancer)、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌(carcinoma of

the endometrium)、子宫内膜癌(endometrial cancer)、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波济氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症(包括由石棉诱导的癌症)以及所述癌症的组合。

[0228] 在一些实施方案中,可用本公开的方法治疗的癌症包括膀胱癌、骨癌、胶质瘤、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、上皮癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胰腺癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道肿瘤、头颈癌(上呼吸道消化道癌症)、肠癌、卡波济氏肉瘤、肾癌、喉癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌、腺癌)、黑素瘤、前列腺癌、直肠癌、肾透明细胞癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和子宫癌。

[0229] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包括黑素瘤(例如转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、三阴性乳腺癌、结肠癌和肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)。另外,本公开包括难治性或复发性恶性肿瘤,可使用本公开的化合物1或另一者化合物抑制其生长。

[0230] 在一些实施方案中,可使用本公开的方法治疗的癌症包括但不限于实体瘤(例如,前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液系统癌症(例如淋巴瘤、白血病如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)和所述癌症的组合。

[0231] 本公开的化合物可表现出优于拓扑异构酶I抑制剂本身的某些治疗优势。例如,与施用相应的拓扑异构酶I抑制剂(例如依沙替康)相比,施用本公开的化合物可显示降低的毒性(例如,骨髓或胃毒性)。在一些实施方案中,通过来自受试者样品的总骨髓计数(例如,小鼠股骨中的总骨髓计数)来测量骨髓毒性。在一些实施方案中,通过骨髓组织中的PARylation来测量骨髓毒性。在一些实施方案中,可根据有核骨髓细胞总数来测量毒性。在一些实施方案中,使用原位和离体拍摄的受试者(例如小鼠)的胃照片来评估胃毒性。

[0232] 与拓扑异构酶I抑制剂本身相比,化合物1可表现出某些治疗优势。例如,与施用相应的拓扑异构酶I抑制剂(例如依沙替康)相比,施用化合物1可显示降低的毒性(例如,骨髓或胃毒性)。在一些实施方案中,通过来自受试者样品的总骨髓计数(例如,小鼠股骨中的总骨髓计数)来测量骨髓毒性。在一些实施方案中,通过骨髓组织中的PARylation来测量骨髓毒性。在一些实施方案中,可根据有核骨髓细胞总数来测量毒性。在一些实施方案中,使用原位和离体拍摄的受试者(例如小鼠)的胃照片来评估胃毒性。

[0233] 在一些实施方案中,癌症是难治性的。在一些实施方案中,患者的至少一种先前癌症治疗失败。先前的癌症治疗可包括例如化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。先前治疗的化学治疗剂可包括本文列出的任何示例性化学治疗剂。

[0234] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐与另外的疗法组合施用。另外的疗法可包括例如化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。

[0235] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐与另外的疗法组合施用。另外的疗法可包括例如化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。

[0236] 示例性化学治疗剂包括例如烷化剂(包括但不限于氮芥(nitrogen mustards)、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯)诸如尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(CytosanTM)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基-蜜胺、三亚乙基硫代磷酸胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0237] 其他化学治疗剂包括:达卡巴嗪(DTIC),任选地,以及其他化学疗法药物,诸如卡莫司汀(BCNU)和顺铂;“达特茅斯方案(Dartmouth regimen)”,其由DTIC、BCNU、顺铂和他莫昔芬组成;顺铂、长春碱和DTIC的组合;或替莫唑胺。

[0238] 其他化学治疗剂包括:免疫治疗药物,包括细胞因子如干扰素 α 、白细胞介素2和肿瘤坏死因子(TNF)。

[0239] 其他化学治疗剂包括例如抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂),如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

[0240] 其他化学治疗剂包括例如某些天然产物和它们的衍生物(例如长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素),如长春花碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、道诺霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、阿糖胞苷(ara-C)、紫杉醇(TAXOLTM)、光神霉素、脱氧柯福霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其IFN- α)、依托泊苷和替尼泊苷。

[0241] 其他化学治疗剂包括例如,奈韦滨(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛沙芬、环磷酰胺、异环磷酰胺和屈洛沙芬。

[0242] 其他化学治疗剂包括例如表鬼臼毒素;抗赘生酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼;米托蒽醌;铂配位络合物,如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸;替加氟;和造血性生长因子。

[0243] 其他化学治疗剂包括抗体治疗剂,诸如曲妥珠单抗(赫赛汀),针对诸如CTLA-4、4-1BB和PD-1的共刺激分子的抗体或针对细胞因子(IL-10、TGF- α 等)的抗体。

[0244] 其他化学治疗剂包括阻断免疫细胞迁移的化学治疗剂,如针对包括CCR2和CCR4的趋化因子受体的拮抗剂。

[0245] 其他化学治疗剂包括化学疗法组合,如用于肺癌中的基于铂的双重药剂(doublet)(顺铂或卡铂加吉西他滨;顺铂或卡铂加多西他赛;顺铂或卡铂加紫杉醇;顺铂或卡铂加培美曲塞)或吉西他滨加紫杉醇结合的粒子(Abraxane[®])。

[0246] 如本文所用的术语“治疗”包括施用化合物或组合物,所述化合物或组合物在受试者中相对于未接受所述化合物或组合物的受试者,降低涉及酸性或缺氧性患病组织的疾病(诸如癌症、中风、心肌梗塞或长期神经变性疾病)的频率、延迟其发作或减少其症状的进展。这可包括以改善或稳定受试者的疾患的方式(例如,肿瘤生长的消退(对于癌症)或者在心肌梗塞、中风或类似的心血管疾病中减少或减轻心肌缺血再灌注损伤)逆转、减轻或阻止疾患的症状、临床体征或潜在病理。术语“抑制”或“减少”用于癌症,涉及与未治疗的对照群体相比,抑制或减少群体中的肿瘤生长(例如,减小肿瘤大小)的方法。

[0247] 本文采用短语“药学上可接受的”来指在合理医学判断范围内、适用于与人和动物

组织接触而无过量毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0248] 本发明还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括,母体化合物的例如由无毒无机酸或有机酸形成的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过将这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的水中或有机溶剂中或者二者的混合物中的适当碱或酸反应来制备;通常地非水性介质,如乙醚、乙酸乙酯、醇类(例如,甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)是优选的。合适的盐的列表可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,(Mack Publishing Company,Easton,1985),第1418页;Berge等人,J.Pharm.Sci.,1977,66(1),1-19和Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(Wiley,2002)中。

[0249] 出于描述和公开例如描述于公布中并且可与所描述的公开内容结合使用的构建体以及方法学的目的,本文所提及的所有公布(包括专利)均以引用的方式并入本文。在整个本文中所论述的出版物仅针对它们在本申请提交日之前的公开内容而提供。

[0250] 本文公开了几种类型的范围。当公开或要求保护任何类型的范围时,其目的是单独公开或要求保护该范围可以合理涵盖的每个可能的数字,包括该范围的端点以及其中所涵盖的任何子范围和子范围的组合。例如,当公开或要求保护活性成分的治疗有效量的范围时,其意图是单独公开或要求保护所述范围可涵盖的每个可能的数字,与本文的公开内容一致。例如,通过公开,化合物的治疗有效量可在约1mg/kg至约50mg/kg(受试者体重)的范围内。

[0251] 实施例

[0252] 实施例1.化合物1的1/2期研究

[0253] 这是一项患有晚期或转移性难治性实体瘤的受试者中化合物1的首次人体、1/2期开放标签、多中心、剂量递增、安全性、药代动力学(PK)和生物标志物研究。

[0254] 1期是研究的剂量递增部分,其中将评价化合物1的两种给药方案的安全性和耐受性。

[0255] 主要目标:

[0256] • 确定化合物1在患有晚期或转移性难治性实体瘤的受试者中在按以下时间表施用时的安全性和耐受性、最大耐受剂量(MTD)和剂量限制毒性(DLT):

[0257] o每日一次x 5,每3周(A部分)

[0258] o每日一次x 3,每3周(B部分)

[0259] • 确立每个时间表的化合物1的推荐2期剂量(RP2D)

[0260] 次级目标:

[0261] • 确定化合物1的药代动力学(PK)

[0262] • 如下基于实体瘤的反应评价标准(RECIST)1.1评价化合物1的初步抗肿瘤活性:

[0263] o客观反应率(ORR)

[0264] o反应持续时间 (DoR)

[0265] o无进展存活 (PFS)

[0266] 探索性目标

[0267] • 评价抗药物抗体 (ADA) 的发展和影响

[0268] • 评价未缀合的依沙替康的PK

[0269] • 评价化合物1的潜在生物标志物 (例如依沙替康的肿瘤内浓度)

[0270] A部分

[0271] 1期A部分将在B部分之前开放进行累积。A部分中的受试者每天一次用化合物1治疗,每周5次,每3周 (时间表A,即治疗5天,休息16天。周期长度是3周)。采用3+3设计。然而,为了最大限度地减少以潜在亚治疗剂量治疗的受试者数量,1期中的初始群组将招募单一受试者。将招募单一受试者群组,直到受试者在剂量限制毒性 (DLT) 期间 (即受试者的初始3周周期) 具有被认为可能与化合物1有关的2级不良事件 (AE),此时所述群组中将招募另外2名受试者,并且随后将采用3+3设计。允许剂量递增直至先前剂量的100%,直到在DLT期间发生被认为可能与化合物1有关的2级AE。

[0272] 随后的剂量递增可能不超过先前剂量的50%。

[0273] 在3+3设计下,三名受试者的群组将按剂量水平招募。如果三名受试者均未经历DLT,则剂量将递增至下一最高剂量水平。如果群组中的三名初始受试者之一经历了DLT,则最多将招募另外三名受试者并以相同的剂量治疗。如果另外三名受试者均未经历DLT (即群组中6名受试者中只有1名具有DLT),则剂量将递增至下一最高水平。如果同一剂量水平下最多六名受试者中的两名或两名以上具有DLT,则所述群组的招募将停止,并且所述剂量将被视为高于最大耐受剂量 (MTD)。然后剂量将减少至先前剂量水平或减少至先前评估的那些剂量水平的中间水平。如果在此剂量水平下仅招募了三名受试者,则将招募另外三名受试者并进行治疗以确认这是可耐受的剂量水平。MTD将是六分之一 (或少于 $1/3^{\text{th}}$ 的受试者,如果群组中招募了超过六名受试者) 具有DLT时所评价的最高剂量。至少5名DLT可评估受试者将被招募至被评价为可能MTD的任何剂量水平。

[0274] A部分的起始剂量是0.25mg/kg/天。

[0275] B部分

[0276] 1期B部分中的受试者将每天一次用化合物1治疗,每周3次,每3周时间表 (时间表B,即治疗3天,休息18天。周期长度是3周)。一旦A部分中的至少两个群组在DLT期间的安全性进行了评价,则B部分中的第一群组可能开放进行累积。B部分中的初始剂量将根据A部分受试者当时的安全性和耐受性来确定。如果与A部分中的化合物1有关的AE最高等级为2级,则将选择B部分中的剂量水平1,使得A部分中的新群组和B部分中的初始群组中的总剂量将每周递送相同总量的化合物1,如表1所示。例如,如果每日一次x 5时间表中A部分群组2 (例如0.50mg/kg) 中的最高AE等级为2级,并且SRC建议A部分群组3的剂量递增 (例如,至0.75mg/kg:5天内的总剂量=3.75mg/kg),则SRC可建议B部分群组1以至多1.25mg/kg/天的剂量开放,使得3天内的总剂量=3.75mg/kg)。然而,如果A部分群组2中的最高AE等级>2级,则A部分群组3和B部分群组1的日剂量将相同 (例如0.75mg/kg/天) (参见表2)。

[0277] 表1:在开放B部分之前,A部分中的最大AE≤2级

A 部分				B 部分		
群组	剂量	5 天内的 总剂量	最大 AE 等级	群组	剂量	3 天内的 总剂量
[0278] A1	0.25 mg/kg/ 天	1.25 mg/kg	Gr1			
A2	0.50 mg/kg/ 天	2.50 mg/kg	Gr2			
A3	0.75 mg/kg/ 天	3.75	***	B1	1.25	3.75
	天	mg/kg			mg/kg/ 天	mg/kg
[0279] A4	***	***	***	B2	***	***

[0280] 表2:在开放B部分之前,A部分中的最大AE>2级

A 部分				B 部分		
群组	剂量	5 天内的 总剂量	最 大 AE 等 级	群组	剂量	3 天内的 总剂量
[0281] A1	0.25 mg/kg/ 天	1.25 mg/kg	Gr1			
A2	0.50 mg/kg/ 天	2.50 mg/kg	Gr3			
A3	0.75 mg/kg/ 天	3.75 mg/kg	***	B1	0.75 mg/kg/ 天	2.25 mg/kg
A4	***	***	***	B2	***	***

[0282] 一旦B部分开放进行累积,A部分和B部分中的剂量水平将主要基于每个部分中的AE和PK。

[0283] B部分将遵循3+3设计,并且遵循如在A部分中所述的相同剂量水平递增/递减规则。1期中每个受试者的DLT期将是3周(即1个周期)。如果在A部分中受试者接受了周期1中计划的五个日剂量中的至少四个并且在B部分中如果受试者接受了周期1中的计划的三个日剂量中的两个并且可评价3周DLT期的安全性或已经经历了DLT,则认为受试者可进行DLT评价。由于除化合物1有关毒性以外的原因,在整个DLT期间无法评价安全性的研究受试者将在同一剂量群组中被替换。

[0284] 对于A部分和B部分,在群组中的所有受试者完成了DLT期间的治疗或因DLT停止治疗后,将审查所有可用的安全性数据,包括DLT和所述群组的所有可用PK数据,并作出剂量水平建议。虽然剂量水平建议的主要依据将是群组中DLT的发生,但将考虑所有可用的安全性和PK数据,包括来自较低剂量群组中治疗的受试者的长期安全性数据。

[0285] 将为每个时间表确定推荐的II期剂量(RP2D),作为MTD或低于MTD的生物活性剂

量。如果在MTD之前达到明确的生物活性(即导致确认的反应)和耐受剂量,则可在定义MTD之前停止额外的剂量递增。RP2D将在A部分和B部分中的每个中在RP2D至少评价6名受试者。

[0286] 一旦RP2D在A部分和B部分两者中均确立,则2期扩展群组就可开放。一个或两个时间表(每日一次x 3,每3周;每日一次x 5,每3周)可进入2期。一个扩展群组将招募患有铂难治性上皮性卵巢癌(包括原发性腹膜癌和输卵管癌)的受试者,并且一个扩展群组将招募患有铂耐药性SCLC的受试者。所述方案可根据来自1期或拓扑异构酶1抑制剂已证明功效的肿瘤类型中新出现的活性信号进行修改,以包括额外的扩展群组。

[0287] 受试者将接受化合物1的治疗,并通过AE评估、体检、实验室测试、放射学评估和ECG监测安全性和疾病状态。将收集PK和生物标志物样品。所有AE和严重不良事件(SAE)将使用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE) v5.0进行评估。将按照方案特定的时间间隔通过计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI)进行疾病评估。根据RECIST 1.1,只要受试者耐受治疗且没有疾病进展,他们就可继续治疗。

[0288] 所有研究受试者将在最后一剂化合物1后大约30天返回研究地点进行治疗结束(EOT)评价。未出现疾病进展的研究受试者将继续接受随访,直至疾病进展或开始新的全身性抗癌疗法。对于正在进行的化合物1有关SAE和临床显著AE,将进行额外的随访,直至消退或稳定。

[0289] 在此研究中计划纳入大约112名受试者,包括1期中的大约30名受试者和2期扩展群组各自大约41名受试者。

[0290] 剂量限制性毒性

[0291] 将评估入组1期研究的所有受试者在初始3周治疗周期(周期1, DLT期)内的DLT。在DLT期间发生的被认为至少可能与化合物1有关并满足以下标准的任何AE将被指定为DLT。如果建议对受试者进行受试者内剂量递增,并且在递增时观察到毒性,则这将被视为DLT,因为它没有在受试者的初始3周周期内发生。然而, SRC的随后剂量水平建议将考虑这一点。

[0292] 非血液学DLT:

[0293] • 任何5级AE

[0294] • 除电解质异常外的任何4级AE, 无症状且在2天内有或没有医学管理的情况下消退至□ 2级且无临床后遗症

[0295] • ≥ 3 级天冬氨酸转氨酶(AST)和胆红素 >2 倍正常上限(ULN)(和 $>35\%$ 直接胆红素), 无胆道梗阻证据

[0296] • 任何其他3级非血液学AE, 但以下例外:

[0297] - 3级AST或在3天内消退至2级的丙氨酸转氨酶(ALT)

[0298] - 在没有最佳预防的情况下发生或在3天内有或没有医学管理的情况下消退至2级的3级恶心、呕吐、腹泻或粘膜炎

[0299] - 在3天内有或没有医学管理的情况下消退至2级的3级皮疹

[0300] - 无并发症且无临床后遗症且在3天内消退至2级的3级发热

[0301] - 无症状且无临床后遗症的3级电解质异常, 在3天内有或没有医学管理的情况下消退至2级

[0302] - 在7天内消退至2级的3级疲劳或无力

- [0303] 血液学DLT
- [0304] • 任何5级AE
- [0305] • 3级或4级发热性嗜中性粒细胞减少症
- [0306] • 与发热或临床显著的感染不相关的4级嗜中性粒细胞减少症持续时间7天或有症状
- [0307] • 4级血小板减少症
- [0308] • 与临床显著出血相关的3级血小板减少症
- [0309] 受试者纳入标准
- [0310] 1. 受试者患有经组织学或细胞学诊断的晚期或转移性实体瘤,并且在针对晚期或转移性疾病施用的至少一种全身性治疗方案时或之后进展,或者不存在经批准的疗法。受试者的先前治疗应包括已证明对受试者的疾病、分期和治疗系列具有生存优势的所有批准的方案。
- [0311] 在1期,将优先考虑患有以下肿瘤类型的受试者:
- [0312] • 卵巢癌
- [0313] • SCLC
- [0314] • 非小细胞肺癌 (NSCLC)
- [0315] • 激素受体阳性 (HR+) /HER2阴性 (HER2-) 乳腺癌
- [0316] • 胃癌
- [0317] • 食道癌
- [0318] • 结肠直肠癌
- [0319] • 胰腺癌
- [0320] • 尿路上皮癌
- [0321] • 肉瘤
- [0322] • 具有BRCA1或BRCA2突变的肿瘤
- [0323] 然而,不排除患有符合资格的其他实体瘤的受试者。
- [0324] 在第2期扩展群组中,患有上皮性卵巢癌或SCLC的受试者必须在最后一剂铂化学疗法后6个月内出现疾病进展或复发。
- [0325] 2. 签署知情同意书 (ICF) 时年满18岁
- [0326] 3. 具有根据RECIST 1.1可测量的疾病
- [0327] 4. 必须从筛查期期间以及受试者最近的全身性治疗后获得的芯针活检物或切开或切除活检物中获得足够的肿瘤样品。如果以前获得的存档样品是在最近的全身性治疗后采集的,则医疗监测员可能批准所述样品用于此纳入标准。活检物可能不是来自先前接受过放射治疗的病变,除非放射疗法后所述病变出现疾病进展。最低足够肿瘤样品被定义为来自大约3个芯针活检物的等量肿瘤,其中来自4至5个核心的组织是最佳的。
- [0328] 5. 同意进行治疗中活检,优选从其获得化合物1治疗前样品的同一病变的治疗中活检,只要研究者确定这种活检可以可接受的安全性进行。应在筛查期期间鉴定可从其获得3至5个核心活检物的病变。
- [0329] 6. 提供书面知情同意书
- [0330] 7. ECOG行为状态为0或1

- [0331] 8.肝、肾、血液学、肺和凝血功能充足,如下
- [0332] a.胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN
- [0333] b.AST(SGOT)、ALT(SGPT) $\leq 3.0 \times$ ULN
- [0334] c.血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN和/或根据Cockcroft-Gault公式估计肌酐清除率 $\geq 60\text{ml/min}$
- [0335] d.绝对嗜中性粒细胞计数 $\geq 1500/\text{mm}^3$
- [0336] e.血小板计数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- [0337] f.血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$ 。允许输血以满足此资格标准
- [0338] g.国际标准化比率(INR) $\leq 1.5 \times$ ULN和活化部分凝血活酶时间(aPTT) (aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN。使用治疗剂量的抗凝药物的研究受试者必须具有INR和/或aPTT $\leq$ 预期用途的治疗范围的上限
- [0339] h.室内空气中 O_2 饱和度 $>90\%$
- [0340] i.第一剂化合物1后3天内血清钾、镁和钙或离子化钙 $\geq$ LLN。受试者可接受补充剂以满足此资格标准。
- [0341] 9.筛查期间血清妊娠试验呈阴性(针对有生育能力的女性),并且在第一剂化合物1后前周期1第1天血清或尿妊娠试验呈阴性
- [0342] 10.有生育能力的女性必须同意使用高效的避孕方法,并在研究治疗期间和最后一剂化合物1后4个月内避免捐献或保存卵子。女性被认为具有生育能力,除非她:
- [0343] a.曾接受过子宫切除术、双侧输卵管阻塞或双侧卵巢切除术;
- [0344] b.年龄 ≥ 60 岁且闭经;或者
- [0345] c.年龄 <60 岁,并且在没有服用任何诱发绝经状态的药物的情况下闭经 ≥ 12 个月(包括无月经不规则或点滴出血),并且根据机构实验室绝经后范围内的血清雌二醇和促卵泡激素水平记录了卵巢功能衰竭)。
- [0346] 11.有生育潜力的男性同意使用高效的避孕方法,并在研究治疗期间和最后一剂化合物1后4个月内避免捐献或保存精子。男性被认为具有生育潜力,除非他接受过双侧输精管切除术并有记录的无精子症或双侧睾丸切除术。
- [0347] 受试者排除标准
- [0348] 1.细胞毒性化学疗法、生物制剂、研究剂或放射疗法
- [0349] 第一剂化合物1之前 ≤ 3 周。对于仅骨放射疗法或在最后一次施用2周后预期不与AE相关的研究剂,经医疗监测批准,间隔时间可缩短至2周。
- [0350] 2.第一剂化合物1之前 ≤ 14 天小分子激酶抑制剂或激素剂
- [0351] 3.尚未恢复至基线的临床显著AE或基于NCI CTCAE v5.0 ≤ 1 级
- [0352] 4.目前正在接受任何其他抗癌剂或研究剂的受试者
- [0353] 5.第一剂化合物1之前大手术 ≤ 4 周或小手术 ≤ 14 天。需要充分的伤口愈合。
- [0354] 6.包括但不限于以下的临床上显著的并发疾病:
- [0355] a.纽约心脏协会III或IV级心力衰竭
- [0356] b.第一剂化合物1之前心肌梗塞或中风 ≤ 26 周
- [0357] c.在第一剂化合物1之前 ≤ 13 周内不稳定型心绞痛,除非基础疾病已通过程序干预(例如支架、搭桥)得到纠正并且受试者在第一剂化合物1之前4周内没有出现心绞痛

- [0358] d.严重主动脉瓣狭窄
- [0359] e.不受控制的心律失常。具有任何记录的心律失常的受试者需要获得医学监测员的批准
- [0360] f.基于来自间隔1至2分钟且全部在10分钟内获得的3个ECG的3个QTcF读数的平均值,筛查期间根据弗雷德里西亚标准 (QTcF) $QTc > 450$ 毫秒
- [0361] g.临床上显著的活动性感染,需要全身性抗生素、抗病毒或抗真菌药物受试者必须在第一剂化合物1之前 ≥ 3 天内医学上稳定、无发热且未接受抗微生物治疗(不包括患有无并发症的尿路或上呼吸道感染的受试者)。
- [0362] h.可能导致除肿瘤微环境之外的低pH组织环境的持续炎症性疾病或过程,除非得到医疗监测员的批准。
- [0363] 7.患有原发性CNS肿瘤或临床活动性CNS转移或癌性脑膜炎的受试者。如果在将计划的第一剂化合物1之前2周内获得的脑部MRI或CT扫描与至少4周之前获得的脑部MRI或CT扫描进行比较时没有进展并且受试者不需要相当于每日一次 $> 10\text{mg}$ 泼尼松剂量的类固醇、递增剂量的类固醇或在扫描之间控制脑转移的其他治疗,则认为脑转移是稳定的。
- [0364] 8.服用已知延长QT间期或与尖端扭转型室速相关的药物的受试者,除非受试者可安全地停用这些药物或更换为至少不会显著延长QT间期的类似药物
- [0365] 第一剂化合物1之前的5个半衰期或7天(以较长者为准)
- [0366] 9.服用强效CYP3A4或CYP1A2抑制剂或诱导剂的受试者,除非在第一剂化合物1之前至少5个半衰期受试者可安全地停止这些药物或更换为非CYP 3A4CYP1A2强诱导剂或抑制剂的类似药物
- [0367] 10.服用治疗指数窄的CYP3A和CYP2B6敏感底物的受试者,除非受试者可安全地停止这些药物或更换为治疗指数窄的CYP3A和CYP2B6不敏感底物的类似药物
- [0368] 11.已知的HIV感染史
- [0369] 12.活动性乙型或丙型肝炎感染
- [0370] 13.有其他恶性肿瘤病史,除非已进行潜在治愈性治疗。
- [0371] 14.妊娠或哺乳期女性。
- [0372] 15.不愿意或无法遵守此方案中要求的程序。
- [0373] 受试者退出标准
- [0374] 由于以下任何原因,受试者必须停止用化合物1进行治疗:
- [0375] • 受试者请求停止研究治疗。
- [0376] • 研究者认为,不可耐受的AE表明继续研究治疗不符合受试者的最佳利益。
- [0377] • 并发症,如继续研究治疗将使受试者面临不可接受的风险或影响他们继续遵守研究要求或自由提供知情同意的能力的并发症。
- [0378] • 不遵守研究药物治疗或方案要求,例如未能参加研究访视。
- [0379] • 使用不可接受的伴随药物,例如非方案抗癌药物。
- [0380] • 正在妊娠或哺乳的女性参与者。
- [0381] • 方案规定的治疗中止原因。
- [0382] • 赞助商终止研究。
- [0383] 研究药物和施用的说明

[0384] 化合物1在无菌条件下生产为由无菌过滤溶液制成的冻干粉饼(目标剂量20mg/小瓶,每小瓶含有21.5mg活性成分以将过剩量考虑在内)。所述产品需用注射用水(WFI)(每小瓶使用5.0mL)重构,然后转移至输液袋中进行稀释。

[0385] 初步结果

[0386] 化合物1以1小时静脉内输注的形式施用。如上所述,研究中的第一位患者用0.25mg/kg起始剂量进行治疗,所述起始剂量每天一次,每周五次,每3周进行给药(时间表A)。最初,采用加速剂量调整,其中累积单个患者群组,并且每个新群组的剂量递增至多100%,直到发生2级或更大的治疗相关不良事件(TRAЕ)。单个患者被累积至群组A1(0.25mg/kg)。对于群组A2,剂量加倍至0.5mg/kg,并且由于发生2级以上的不良事件,3名患者被累积至此群组中。来自时间表A的初始四名患者的发现结果如下:

[0387] • 化合物1的半衰期是约20小时,其比预测的半衰期(约8小时)长,导致连续五天给药后出现显著累积

[0388] • 以mg/kg为基础的给药导致群组中施用的剂量的巨大变化(例如,在一个实例中,一名患者接受的剂量是同一群组中另一名患者剂量的两倍以上)。

[0389] 值得注意的是,一名卵巢癌患者在周期1后出现部分反应(PR)。所述患者的剂量在周期2减少,并且重新分期显示完全反应(CR)且CA-125生物标志物水平正常化。

[0390] 因为时间表A的发现结果,患者被纳入以下给药方案中:

[0391] 时间表B:每日一次,每周三次,每三周,以mg/m²基础(换句话说,剂量是基于患者的体表面积计算的)

[0392] 时间表C:每周一次,以mg/m²为基础。按此时间表治疗的患者在第-14天接受前哨剂量,随后两周无治疗,以评价化合物1和依沙替康的完整PK曲线。每周一次给药在周期1第1天开始。

[0393] 图1A示出化合物1和依沙替康(群组A)在1天的平均血浆水平。

[0394] 图1B示出化合物1和依沙替康(群组A)在4天的平均血浆水平。

[0395] 图2A示出化合物1和依沙替康(群组B)在1天的平均血浆水平。

[0396] 图2B示出化合物1和依沙替康(群组B)在3天的平均血浆水平。

[0397] 下表总结了招募至时间表B和时间表C的患者的状态。

[0398]

群组/ 剂量	受试者	肿瘤 类型	有或无 TOP1 抑 制剂的 先前治 疗	治疗相关 的不良事 件	最佳 反应	状态
时间表 B: 每日一次 x 3, 每 3 周						
B1 20 mg/m ²	1-5	卵巢	是	1 级: 疲劳 2 级: 脱水	PD	因 PD 导致 2 个周期后 停止治疗
	1-6	睾丸	无	没有报告 TRAE	SD (10% 增加)	根据患者/ 医生的决 定, 2 个周 期后停止 治疗
	1-7	食道 /GEJ	无	1 级: 疲 劳、尿频 2 级: 贫血 (基线 Hgb 9.4)	NE	因 SAE-与 化合物 1 无 关的胆道 狭窄和败 血症而停 止治疗。
B2 30 mg/m ²	2-4	阑尾	是	1 级: 贫血 2 级: 恶 心、呕吐	SD (4%减 少)	周期 2 后停 止治疗。因 疾病所致

[0399]

群组/ 剂量	受试者	肿瘤 类型	有或无 TOP1 抑 制剂的 先前治 疗	治疗相关 的不良事 件	最佳 反应	状态
B3 45 mg/m ²						的小肠梗 阻 SAE。去 了临终关 怀医院。
	2-5	乳腺	是	3 级: 嗜中 性粒细胞 减少症 (C4D11)	SD (9.6% 增加)	由于临床 进展, 5 个 周期后停 止治疗
	2-6	乳腺	无	1 级: 疲 劳、恶心 2 级: 嗜中 性粒细胞 减少、 WBC 减 少	SD (29.1% 减少)	治疗中: 周 期 6
	2-8	骨肉 瘤	未知	没有报告 TRAE	NE	停止治疗。 治疗前 CT 扫描发现 大量心包 积液。ECHO 完 成 C1D2, 显示心脏 受损。在 C1D2 上有 心包窗口 并从研究 中除去。
	1-9	结肠 直肠	是	1 级: 呕 吐、腹泻 2 级: 恶 心 3 级: AST/ALT	SD (16% 减少)	因 PD 在周 期 4 停止治 疗

[0400]

群组/ 剂量	受试者	肿瘤 类型	有或无 TOP1 抑 制剂的 先前治 疗	治疗相关 的不良事 件	最佳 反应	状态
				升高 (2-3 天内消退 至 1 级)、 贫血		
	3-1	结 肠 直肠	是	1 级: 头痛 2 级: 恶 心、WBC 减少、 ANC 减 少、腹泻	SD	治疗中: 周 期 3
	2-11	卵巢	无	1 级: 恶 心、脂肪 酶增加、 脱发、 AST 升高 2 级: 贫血 (C1D1 Hgb=10.3) 3 级嗜中 性粒细胞 减少症 (2 天内消退)	SD	治疗中: 周 期 3;
B4 60 mg/m ²	5-2	结 肠 直肠	是	2 级: 呕 吐、脱水 3 级: 发热 性嗜中性 粒细胞减 少症、贫 血 4 级: 嗜中 性粒细胞 减少症、 血小板减	NE	周期 1 中停 止治疗; 患 者和家属 选择临终 关怀

[0401]

群组/ 剂量	受试者	肿瘤 类型	有或无 TOP1 抑 制剂的 先前治 疗	治疗相关 的不良事 件	最佳 反应	状态
				少症		
	2-12	乳腺	无	1 级: 呕吐 2 级: 结肠 炎 3 级: 发热 性嗜中性 粒细胞减 少症 4 级: 嗜中 性粒细胞 减少症、 血小板减 少症	待定	周期1 治疗 中, 正在等 待有关继 续治疗的 决定。
时间表 C: 每周一次						
C1 20 mg/m ²	2-1	胰腺	是	没有报告 TRAE	PD	因 PD 在周 期2 停止治 疗
	2-2	结肠	是	没有报告 TRAE	NE	PK 期后停 止治疗。 SAE: 因肺 炎死亡。无 法评估 DLT。受试 者在群组 中被替换。
	2-3	卵巢	无	2 级: 疲劳	NE	停止治疗。 疾病所致 的呼吸困 难和部分 小肠梗阻 的 SAE。无 法评估 DLT。受试

群组/ 剂量	受试者	肿瘤 类型	有或无 TOP1 抑 制剂的 先前治 疗	治疗相关 的不良事 件	最佳 反应	状态
[0402]						者在群组 中被替换。
	1-8	胰腺	是	1 级: 呕吐 2 级: 恶心	SD	治疗中: 周 期 3
	2-9	乳腺	无	没有报告 TRAE	PR (39.7% 减少)	治疗中: 周 期 3

[0403] CR=完全反应;SD=稳定疾病;PR=部分反应;PD=疾病进展;PE=有待评价;NE=不可评价

[0404] 如上表所示,参与所述研究的几名患者获得了临床益处。例如:

[0405] 患者2-5 (群组B2) 是乳腺癌患者,在使用这种疗法疾病进展前28个月接受过多线先前疗法,包括拓扑异构酶抑制剂曲妥珠单抗德卢替康。使用化合物14个周期后,患者展示稳定疾病。

[0406] 患者2-6 (群组B2) 是乳腺癌患者,其胸壁病变较大,导致疼痛。化合物1的两个周期展示胸壁病变减少了20% (与治疗前相比),疼痛得到缓解,并且许多非目标病变减少。化合物1的四个周期展示目标病变的进一步减少 (比治疗前减少29.1%) 和非目标病变的进一步减少。

[0407] 患者1-9 (群组B3) 是结肠直肠癌患者,先前疗法包括含伊立替康的FOLFIRI+贝伐单抗方案。研究人员报告,在两个周期的化合物1治疗和肠道症状消退后,目标病变减少16%。

[0408] 患者3-1 (群组B3) 是结肠直肠癌患者,先前疗法包括两种含伊立替康的方案 (FOLFURI+贝伐单抗;FOLFIRINOX+贝伐单抗)。化合物1的两个周期展示稳定疾病,癌胚抗原 (CEA) 减少。

[0409] 患者2-11 (群组B3) 是卵巢癌患者,接受过多线先前疗法。化合物1的两个周期展示稳定疾病,CA-125生物标志物水平降低。

[0410] 患者2-9 (群组C1) 是乳腺癌患者,接受过多线先前疗法。化合物1的两个周期展示部分反应。

[0411] 根据上文的描述,除本文所述的那些之外的对本发明的各种修改对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。此类修改也旨在落在所附权利要求书的范围之内。本申请中引用的每个参考文献,包括但不限于所有专利、专利申请和出版物,均通过引用整体并入本文。

序列表

<110> 美商斯布雷克萨二号公司

<120> 拓扑异构酶I抑制剂的肽缀合物的给药方案

<130> 43236-0019W01

<150> US 63/181,640

<151> 2021-04-29

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys Gly

20 25

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp

20 25 30

Glu Cys Gly

35

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 合成肽

<400> 3

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15
Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Asp Ala Asp Glu Cys Gly
 20 25 30

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 合成肽

<400> 4

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
 35

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 合成肽

<400> 5

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys
 35

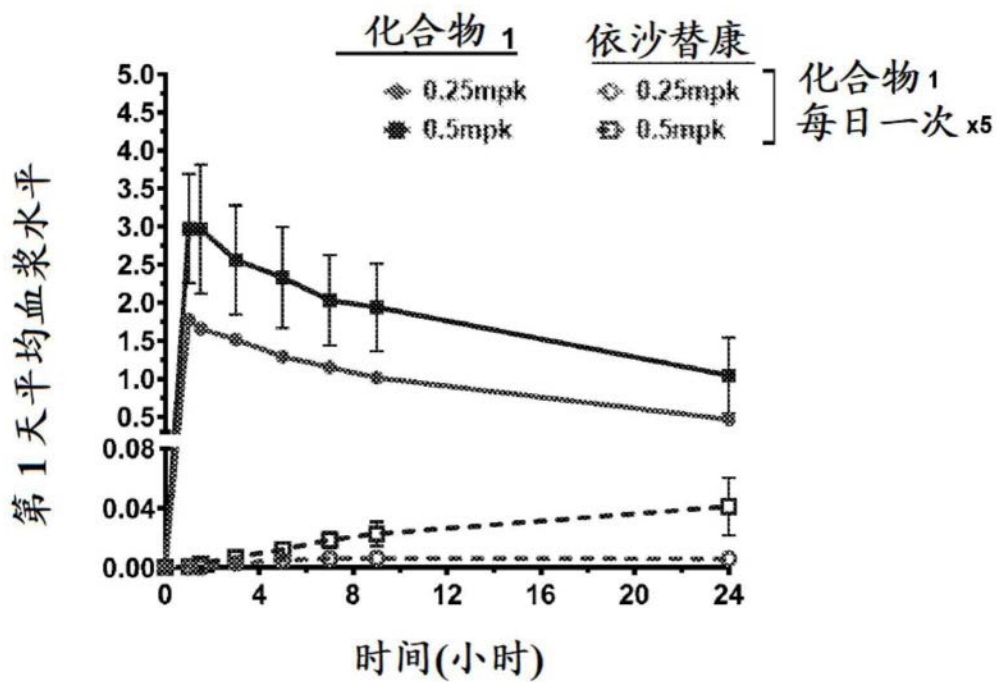


图1A

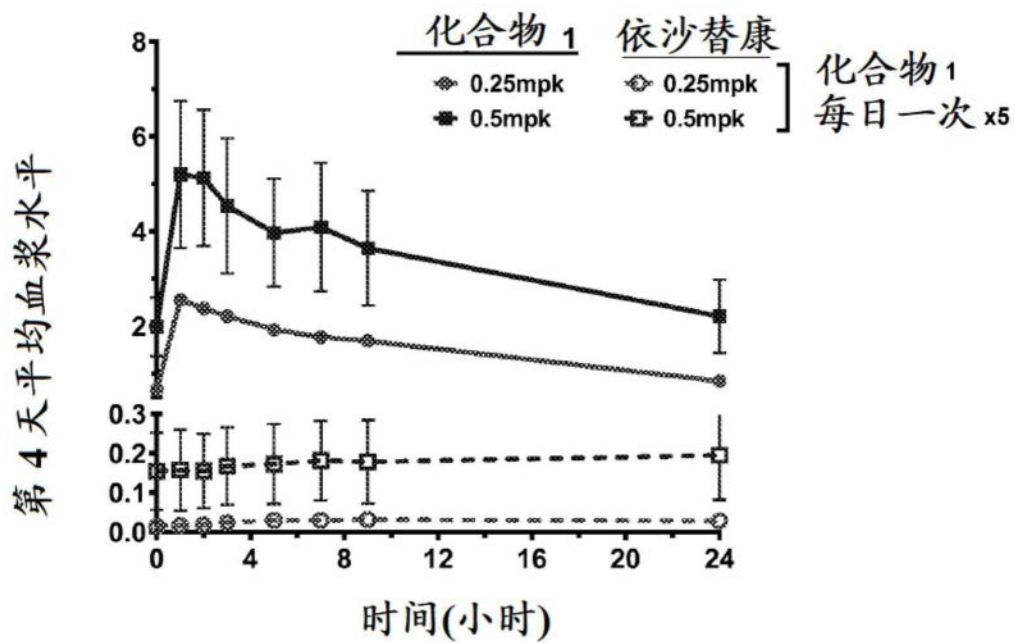


图1B

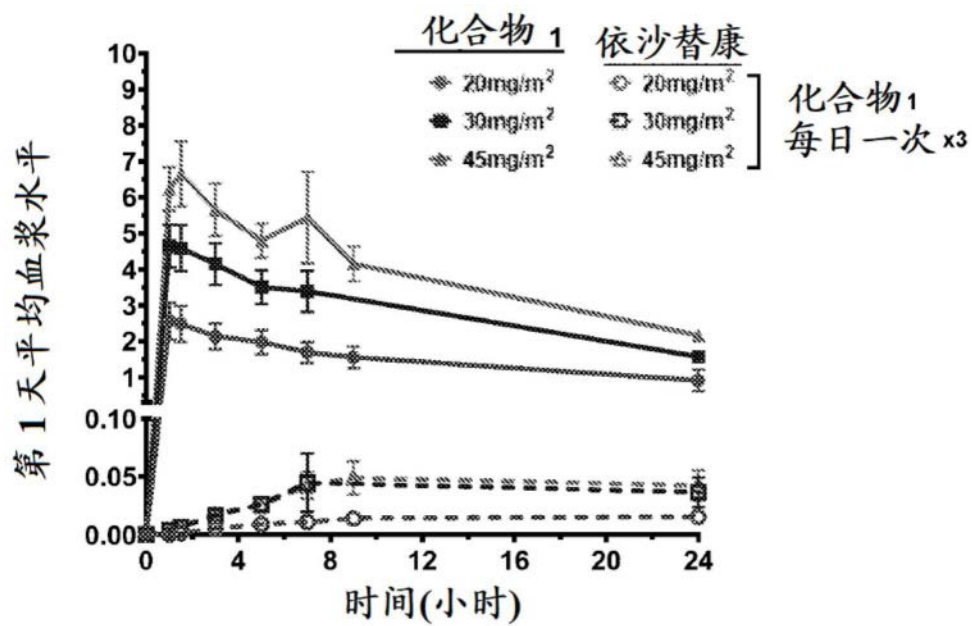


图2A

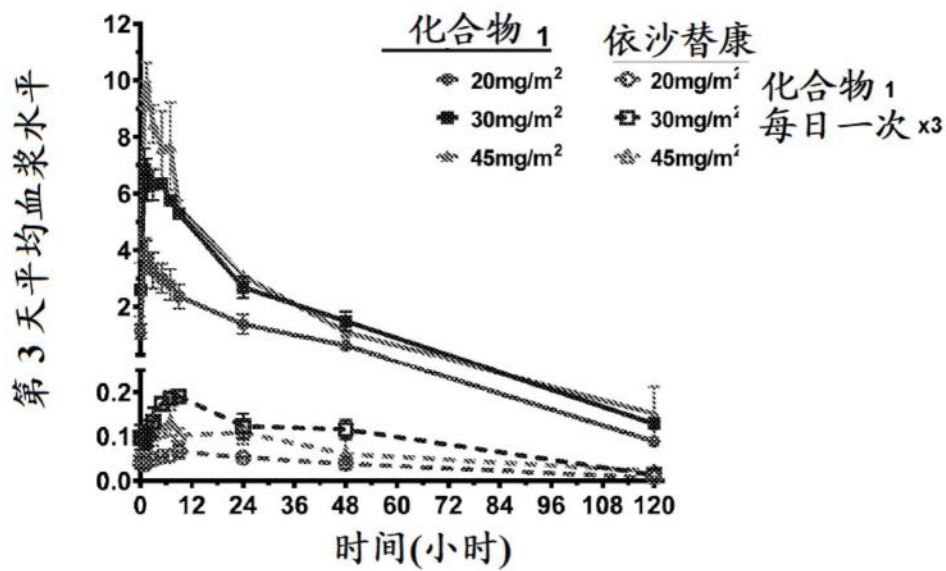


图2B