



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101687835 B

(45) 授权公告日 2015.08.19

(21) 申请号 200880022708.X

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2008.04.30

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/914,971 2007.04.30 US

WO 2006/020719 A2, 2006.02.23, 说明书
1-7页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009.12.29

WO 2006/020719 A2, 2006.02.23, 说明书
1-7页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/005656 2008.04.30

WO 96/33988 A1, 1996.10.31, 说明书7-16
页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/134088 EN 2008.11.06

审查员 吴峥

(73) 专利权人 艾科尔公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·巴替斯 E·沃尔科瓦 M·坦丹

D·洛厄 M·雷德蒙

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 周齐宏 梁谋

(51) Int. Cl.

C07D 311/92(2006.01)

A61K 31/352(2006.01)

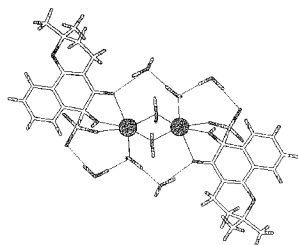
权利要求书4页 说明书19页 附图4页

(54) 发明名称

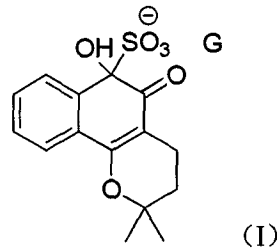
苯醌化合物的羟基磺酸盐和它们的应用

(57) 摘要

本发明提供了6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠,和它的合成方法以及在治疗癌症上的应用。



1. 式 I 化合物：



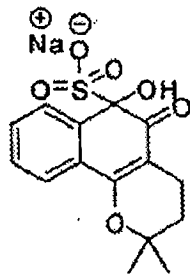
或者其药学上可接受的盐；其中，G 是一种阳离子。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，G 为金属阳离子。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，G 选自由 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、和 Ca^{2+} 所组成的组中。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，G 是 $N^+(R_1)_4$ ，其中，每种 R_1 独立地选自由 H， C_2-C_6 直链烷基， C_3-C_6 支链烷基， C_3-C_8 环烷基， C_5-C_8 环烯基， C_5-C_8 芳基和苯甲基所组成的组中。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，化合物是



或者其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，该化合物是晶体的形式或者冻干的形式。

7. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中所述 C_5-C_8 芳基为苯基。

8. 包括权利要求 1 所述化合物的水溶液。

9. 包含权利要求 1 所述化合物的药物组合物。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其中权利要求 1 所述的化合物的浓度范围为 0.01M 到 0.1M。

11. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，进一步包含药学上可接受的增溶载体分子。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中，所述增溶载体分子是环糊精。

13. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中，所述增溶载体分子是 β -环式糊精或者 γ -环式糊精。

14. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中，所述增溶载体分子是羟基丙基- β -环式糊精。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其中，HP β CD 的浓度范围是 1% 到 20%。

16. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，进一步包含一种抗氧化剂。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物，其中抗氧化剂选自由硫代硫酸钠，乙二胺四乙酸，和二丁基羟基甲苯组成的组。

18. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，进一步包含聚乙二醇或者乙醇。

19. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，进一步包含一种缓冲液。

20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中缓冲液是醋酸钠盐缓冲液。
21. 根据权利要求 9 所述的药物组合物,其中,药物组合物的 pH 为 3 到 6。
22. 与药学上可接受的载体结合的治疗有效量的权利要求 1 所述化合物或者它的药学上可接受的盐在制备用于治疗细胞增殖紊乱的药物中的应用。
23. 根据权利要求 22 所述的应用,其中,所述细胞增殖紊乱是一种癌症前期状况。
24. 根据权利要求 22 所述的应用,其中,所述细胞增殖紊乱是一种癌症。
25. 根据权利要求 24 所述的应用,其中,所述癌症是恶性腺瘤、鳞状细胞癌、肉瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、或者白血病。
26. 根据权利要求 24 所述的应用,其中,所述癌症是肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、急性白血病、慢性白血病、多重黑素瘤、卵巢癌、恶性神经胶质瘤、平滑肌肉瘤、肝细胞瘤或者头颈癌。
27. 根据权利要求 22 所述的应用,其中,所述权利要求 1 的化合物或者它的药学上可接受的盐联合辅助的化学治疗剂进行联合给药。
28. 根据权利要求 27 所述的应用,其中,所述辅助的化学治疗剂选自他莫昔芬,雷洛昔芬,阿那曲唑,依西美坦,来曲唑,顺铂,卡铂,紫杉醇,环磷酰胺,洛伐他汀,含羞草素,吉西他滨,阿糖胞苷,5-氟尿嘧啶,甲氨蝶呤,多西紫杉醇,戈舍瑞林,长春新碱,长春花碱,诺考达唑,替尼泊甙,依托泊苷,埃博霉素,去甲长春碱,喜树碱,daunorubicin,更生霉素,米托蒽醌,安吡啶,阿霉素,表阿霉素, idarubicin imatinib,吉非替尼,埃罗替尼,索拉非尼,苹果酸舒尼替尼,曲妥珠单抗,美罗华,西妥昔单抗和贝伐单抗。
29. 根据权利要求 24 所述的应用,其中,所述治疗癌症包括减少肿瘤大小,延缓肿瘤生长,病人存活的改善,或者病人生活质量的改善。
30. 根据权利要求 24 所述的应用,其中,所述癌症是原发性癌或者转移性癌症。
31. 一种合成过程,包括在水溶液中混合 β -拉巴醌和重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐。
32. 根据权利要求 31 所述的合成过程,其中,重亚硫酸盐试剂是偏重亚硫酸钠或者重亚硫酸钠。
33. 根据权利要求 31 所述的合成过程,其中,水溶液的 pH 为 7 或者更低。
34. 根据权利要求 31 所述的合成过程,其中,重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐对 β -拉巴醌的摩尔比率是 4 或者更低。
35. 根据权利要求 31 所述的合成过程,其中, β -拉巴醌是晶体形式。
36. 根据权利要求 31 所述的合成过程,在混合步骤之前,进一步包含微粒化 β -拉巴醌。
37. 根据权利要求 31 所述的合成过程,其中, β -拉巴醌以结晶颗粒的形式存在,其中,90%的颗粒具有 200 μ m 或者更低的直径。
38. 根据权利要求 31 所述的合成过程,其中所述过程进一步包括在水溶液中输入能量。
39. 根据权利要求 38 所述的合成过程,其中,能量为超声能。
40. 一种药物组合物,包含以结晶颗粒形式存在的 β -拉巴醌,其中,90%的颗粒具有 100 μ m 或者更低的直径,并且所述药物组合物还包括重亚硫酸盐试剂和连二亚硫酸盐。

41. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,进一步包含颗粒载体。
42. 根据权利要求 41 所述的药物组合物,其中,颗粒载体是乳糖或者甘露糖醇。
43. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,其中,重亚硫酸盐试剂是偏重亚硫酸钠,或者重亚硫酸钠。
44. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,其中,颗粒被灭菌。
45. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,其中,颗粒通过 γ 射线灭菌。
46. 治疗哺乳动物肿瘤的试剂盒,包括第一个包含 β -拉巴醌组合物的容器,和第二个包含重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐的容器。
47. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中, β -拉巴醌组合物包含以结晶颗粒形式存在的 β -拉巴醌,其中,90%的颗粒具有 $30\ \mu\text{m}$ 或者更低的直径。
48. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中, β -拉巴醌组合物进一步包含颗粒载体。
49. 根据权利要求 48 所述的试剂盒,其中,颗粒载体是乳糖或者甘露糖醇。
50. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中,重亚硫酸盐试剂是偏重亚硫酸钠或者重亚硫酸钠。
51. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中, β -拉巴醌组合物和重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐是灭过菌的。
52. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中,重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐溶于包括缓冲液的溶液中。
53. 根据权利要求 52 所述的试剂盒,其中,溶液进一步包含一种抗氧化剂。
54. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中, β -拉巴醌组合物通过 γ 射线灭菌。
55. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,其中,重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐通过无菌过滤或者蒸汽灭菌法进行灭菌。
56. 根据权利要求 46 所述的试剂盒,进一步包含连接第一个容器和第二个容器的导管。
57. 根据权利要求 56 所述的试剂盒,其中,导管包含阀门。
58. 根据权利要求 33 所述的合成过程,其中,水溶液的 pH 为 6 或者更低。
59. 根据权利要求 58 所述的合成过程,其中,水溶液的 pH 为 5 或者更低。
60. 根据权利要求 59 所述的合成过程,其中,水溶液的 pH 为 4 或者更低。
61. 根据权利要求 34 所述的合成过程,其中,重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐对 β -拉巴醌的摩尔比率是 3 或者更低。
62. 根据权利要求 61 所述的合成过程,其中,重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐对 β -拉巴醌的摩尔比率是 2 或者更低。
63. 根据权利要求 62 所述的合成过程,其中,重亚硫酸盐试剂或者连二亚硫酸盐对 β -拉巴醌的摩尔比率是 1 或者更低。
64. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,其中,所述的 90%的颗粒具有 $30\ \mu\text{m}$ 或者更低的直径。
65. 根据权利要求 64 所述的药物组合物,其中,所述的 90%的颗粒具有 $10\ \mu\text{m}$ 或者更低的直径。
66. 根据权利要求 47 所述的试剂盒,其中,所述的 90%的颗粒具有 $10\ \mu\text{m}$ 或者更低的

直径。

67. 根据权利要求 37 所述的合成过程, 其中, β -拉巴醌以结晶颗粒的形式存在, 其中, 90% 的颗粒具有 $100\ \mu\text{m}$ 或者更低的直径。

68. 根据权利要求 67 所述的合成过程, 其中, β -拉巴醌以结晶颗粒的形式存在, 其中, 90% 的颗粒具有 $30\ \mu\text{m}$ 或者更低的直径。

69. 根据权利要求 68 所述的合成过程, 其中, β -拉巴醌以结晶颗粒的形式存在, 其中, 90% 的颗粒具有 $10\ \mu\text{m}$ 或者更低的直径。

苯醌化合物的羟基磺酸盐和它们的应用

[0001] 交叉引用相关申请

[0002] 此申请要求 2007 年 4 月 30 日提交的美国临时专利申请第 60/914,971 号的优先权,该专利通过引证在此全部并入本文。

发明领域

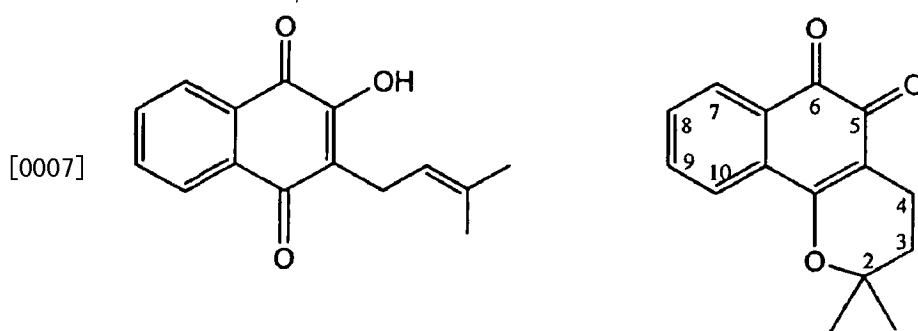
[0003] 本发明提供了 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠盐,和它的合成以及在治疗癌症上的应用。

技术背景

[0004] 苯醌是一组芳香族二氧代化合物,它源于苯或多环碳氢化合物,例如萘,蒽等等。根据它们的环系统,它们被分为苯醌,萘醌,蒽醌等等。苯醌在所有主要的群体的有机物中都被发现,组成大量的和变化的天然产物群体。苯醌具有多种医学的和工业上的应用。

[0005] 许多抗肿瘤药为苯醌(蒽环类抗生素衍生物,米托蒽醌,纳霉素),醌型衍生物(2-羟基喹啉,染料木素,bactracyclin),或者药物,例如依托泊甙,它能够通过体内氧化容易地转变成苯醌(Gantchev et al. (1997)Biochem. Biophys. Res. Comm. 237 :24-27)。苯醌现在被广泛用作抗癌,抗细菌和解痉的药物,以及杀真菌剂。苯醌的抗癌活性早在 20 多年前已经被揭示,那时候国家癌症学会发表一篇报道,该报道指出由于它们的抗癌活性,1500 种合成的和天然的苯醌被筛选出(Driscoll et al. (1974)Cancer Chemot. Reports 4 : 1-362)。

[0006] 例如,β-拉巴醌(3,4-二氢-2,2-二甲基-2H-萘并[1,2-b]吡喃-5,6-二酮)是源于拉帕醇(一种萘醌)的一种苯醌。拉帕醇可以从重蚁木(褐色钟花树)中分离得到,其中,重蚁木是梓属植物家族(紫葳科)的成员。拉帕醇和β-拉巴醌(含有编码)具有下列化学结构:



[0008] 拉帕醇

β-拉巴醌

[0009] β-拉巴醌,以及它的中间产物、衍生物和类似物在 Li, C.J. et al, (1993)J. Biol. Chem. ,268(30) :22463-22468 中有描述。作为单一药剂,β-拉巴醌在典型浓度范围 1-10 μ M(IC₅₀) 内,具有针对人类癌细胞系的显著的抗肿瘤活性。β-拉巴醌的细胞毒性在转化的细胞系中被证明,该细胞系来源于早幼粒细胞性白血病病人(Planchon et al, (1996)Cancer Res. ,55 :3706-3711),前列腺(Li, C. J. , et al, (1995)Cancer Res. ,55 :

3712-3715),恶性的神经胶质瘤 (Weller, M. et al, (1997) Int. J. Cancer, 73 :707-714), 肝细胞瘤 (Lai, CC, et al, (1998) Histol Histopathol, 13 :89-97), 结肠 (Huang, L., et al, (1999) MoI Med, 5, :711-720), 胸部 (Wuertzberger, S. M., et al, (1998) Cancer Res., 58 :1876), 卵巢 (Li, C.J. et al, (1999) Proc. Natl. Acad. Sci USA, 96 (23) :13369-13374), 胰腺 (Li, Y., et al, (2000) MoI Med, 6 :1008-1015 ; Li, Y., (1999) MoI Med, 5 :232-239), 和 β -拉巴醌在多发性骨髓瘤细胞系中, 包括抗药的细胞系 (Li, Y., (2000) MoI Med, 6 :1008-1015), 都具有细胞毒性。

[0010] β -拉巴醌通过活化DNA损伤反应/检验点途径而发挥作用, 其中包括检验点分子的不按时间点的表达, 例如E2F1, 它独立于DNA损伤和细胞周期阶段。个别研究表明 β -拉巴醌活化检验点途径和诱导源于多种组织的癌细胞的细胞死亡, 并不导致源于这些组织的正常细胞的死亡(美国专利申请公开号2002/0169135, 该申请通过引证在此并入本文)。在具有完整的调节机制的正常细胞中, 这种检验点分子的强加表达将导致瞬时表达特性, 而带来较小的影响。相反, 癌症和癌症前细胞具有缺陷的机制。药物诱导提高的检验点分子的表达, 例如E2F1, 可能引起在这些紊乱细胞中的选择性的细胞死亡。

[0011] 除 β -拉巴醌之外, 许多具有抗增殖特性的 β -拉巴醌类似物在论文中已被说明, 例如在PCT国际申请PCT/US93/07878(W094/04145)中有描述, 该申请通过引证在此并入本文, 以及美国专利第6, 245, 807号, 该专利通过引证在此并入本文, 其中, 多种取代基可能连接于 β -拉巴醌化合物的3-和4-位点。在此通过引证并入本文的PCT国际申请PCT/US00/10169(W000/61142), 揭示在 β -拉巴醌的3-位置上可能有多种取代基以及在2-位置上有取代甲基的取代基。美国专利第5, 763, 625号、第5, 824, 700号, 和第5, 969, 163号的专利通过引证在此全部并入本文。这些专利显示在2-, 3-和4-位置上的具有多种取代基的类似物和衍生物。此外, 许多杂志报道了在下列2-, 3-, 8-和/或9-位置上具有一个或多个取代基的 β -拉巴醌的类似物和衍生物, (参阅, Sabba et al, (1984) J Med Chem 27 :990-994(在2-, 8-和9-位点发生取代); (Portela and Stoppani, (1996) Biochem Pharm 51 :275-283(在2-和9-位点发生取代); Goncalves et al, (1998) Molecular and Biochemical Parasitology 1 :167-176(在2-和3-位点发生取代))。

[0012] 通过引证在此并入本文的美国专利申请公开号2004/0266857和PCT国际申请PCT/US2003/037219(WO 04/045557)的专利以及个别杂志报道描述了含硫结构在拉巴醌的“ α ”和“ β ”位置上包含杂环(Kurokawa S, (1970) Bulletin of The Chemical Society of Japan(日本化学界公报)43 :1454-1459; Tapia, RA et al, (2000) Heterocycles(杂环)53(3) :585-598; Tapia, RA et al, (1997) Tetrahedron Letters(四面体文学)38(1) :153-154; Chuang, CP et al, (1996) Heterocycles(杂环)40(10) :2215-2221; Suginome H et al, (1993) Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 9 :807-809; Tonholo J et al, (1988) Journal of the Brazilian Chemical Society(巴西化学杂志)9(2) :163-169; and Krapcho AP et al, (1990) Journal of Medicinal Chemistry(医药化学杂志)33(9) :2651-2655)。

[0013] 此外, 通过引证在此并入本文的PCT申请PCT/US06/20780公开了三环螺旋-氧硫杂环己二烯萘醌的衍生物, 这种衍生物的合成方法, 和使用这种衍生物诱导细胞死亡及抑制癌症或癌症前期细胞的扩散。本发明的萘醌衍生物与 β -拉巴醌相关。通过引证在此并

入本文的 WO 2006/128120 公开了 β -拉巴醌的硫类似物和衍生物以及它的使用方法。这些化合物可以被用于治疗或防止细胞增殖紊乱的药物混合物中。

[0014] 除了作为抗肿瘤药的使用,苯醌也具有许多其他的医学上的应用。在美国专利第 5,674,900 号的申请中,萘类化合物类型的苯醌对于治疗糖尿病也是有用的。在美国专利第 5,210,239 和 5,385,942 号中,其他的苯醌可用于治疗肝硬化及其他肝脏疾病。

[0015] 对苯二酚胺和苯醌胺对于治疗许多疾病也是有用的,其中包括脊骨的外伤和颅脑损伤。美国专利第 5,120,843。使用苯醌也能治疗退行性中枢神经系统疾病以及血管疾病,这些苯醌例如艾地苯醌 [2,3-二甲氧-5-甲基-6-(10-羟基癸)-1,4-苯醌] 和利福霉素 (S. Mordente et al (1998) Chem. Res. Toxicol. 11 :54-63 ; Rao et al (1997) Free Radic. Biol. Med 22 :439-46 ; Cortelli et al. (1997) J. Neurol. 148 :25-31 ; and Mahadik et al. (1996) Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 55 :45-54)。一种维生素 K 的类似物,6-环-辛基氨基-5,8-喹啉苯醌,显示了治疗麻疯病和肺结核的效力。(美国专利第 4,963,565 号)。对苯二酚也被用于治疗皮肤色素沉着疾病。Clarys et al (1998) J. Dermatol. 25 :412-4。丝裂霉素 C 相关药物 indoloquinone E09 具有杀死 HL-60 人类白血病细胞, H661 人肺癌细胞, 大鼠 Walker 肿瘤细胞和人 HT29 结肠癌细胞的能力 (Begleiter et al (1997) Oncol. Res. 9 :371-82 ; 以及 Bailey et al. (1997) Br. J. Cancer 76 :1596-603)。

[0016] 苯醌,例如芦荟素,一种葱醌的 C-苷衍生物,能促进乙醇氧化,而且可用于治疗急性酒精中毒 (Chung et al. (1996) Biochem. Pharmacol. 52 :1461-8 and Nanji et al (1996) Toxicol. Appl Pharmacol. 140 :101-7)。苯醌辣椒辣素和超强辣素将阻止核转录因子 NF- κ B 的活化,其中, NF- κ B 对于病毒复制,免疫调节和多种炎症的和生长调节基因的诱导是必须的 (Singh et al. (1996) J. Immunol 157 :4412-20)。抗逆转录病毒的和抗原动物的萘醌在美国专利号 5,780,514 和 5,783,598 中有描述。葱醌也被用作缓泻药 (Ashraf et al. (1994) Aliment. Pharmacol. Ther. 8 :329-36 ; and Muller-Lissner (1993) Pharmacol. 47 (Suppl. 1) :138-45)。

[0017] 因为在多种生物进程中,苯醌都发挥了关键的作用,所以开发用于各种用途包括疾病治疗的新型苯醌是有意义的。

[0018] 然而,开发作为药物使用的,包含例如 β -拉巴醌或 β -拉巴醌类似物的苯醌的药物配方,存在一个障碍,即许多苯醌化合物包括 β -拉巴醌,在药学上可接受的溶剂中的溶解度较低。有关包含苯醌的传统配方的药理动力学模型也是个障碍。

[0019] 美国专利第 6,962,944 号和第 7,074,824 号公开了包含治疗上有效剂量的 β -拉巴醌,或它的衍生物或类似物,和药学上可接受的可溶性载体分子的药物制剂,其中,可溶的载体分子可能是水溶性的载体,例如,羟基丙基- β -环糊精,或一种油的可溶性载体分子,以便提高 β -拉巴醌在水溶液中的溶解度。治疗上有效剂量的 β -拉巴醌,或它的衍生物或类似物,可以与药学上可接受的溶解性的载体分子在水溶液中混合。

[0020] WO 2006/020719 公开了苯醌的前体药物组合物和使用这种前体药物组合物的治疗方法。本发明的苯醌组分优选的为萘醌成分,例如, β -拉巴醌或 β -拉巴醌的类似物。苯醌的前体药物组合物表现出改进的溶解性,稳定性,生物药效率,和药物动力学性质,以及改进的体内等离子体的半衰期。

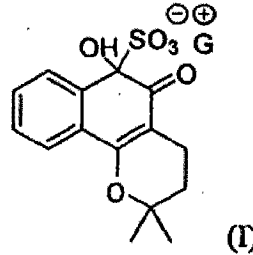
[0021] 为了药物给药,仍然需要改进苯醌化合物的配方,为了当给患者给药时,药物具备安全性和敏捷的生物药效率。

[0022] 在此引述的文献并不被认为是这里要求保护的发明的现有技术。

发明内容

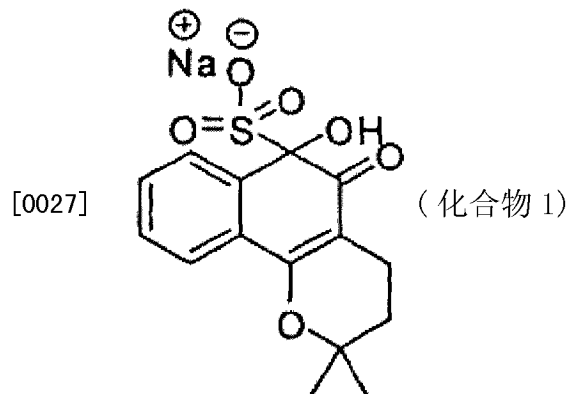
[0023] 本发明提供了式 I 化合物:

[0024]



[0025] 或其药学上可接受的盐和 / 或单独的对映结构体 / 非对映异构体;其中,G 是一种阳离子。G 可能为金属阳离子,例如, H^+ , Na^+ , K^+ , Li^+ , 或 Ca^{2+} 。可替代的,在根据权利要求 1 所述的化合物,其中 G 为 $N^+(R_1)_4$,其中每种 R_1 独立的选自由 H、 C_2-C_6 直链烷基、 C_3-C_6 支链烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_5-C_8 环烯烃基、苯基、 C_5-C_8 芳基和苯甲基所组成的组中。

[0026] 在一种具体实施方案中,式 I 的化合物是



[0028] 或其药学上可接受的盐和 / 或单独的对映结构体 / 非对映结构体。

[0029] 本发明也提供了包括式 1 化合物的药物组合物。在一种具体实施方案中,药物组合物进一步包括药学上可接受的溶解性载体分子,例如,环糊精,取代的环糊精, β -环糊精,或羟基-丙基- β -环糊精 (HP β CD)。

[0030] 本发明也提供了治疗细胞增殖紊乱的一种方法。该方法包括对所需患者给药与药学上可接受的载体相结合的治疗有效量的式 I 的化合物,或其药学上可接受的盐、前体药物或代谢物,其中细胞增殖紊乱被治疗。

[0031] 细胞增殖紊乱或者是一种癌症前期的状态或者是一种癌症,例如腺癌,鳞状细胞癌,恶性毒瘤,淋巴瘤,多发性骨髓瘤,白血病,肺癌,结肠癌,乳腺癌,胰腺癌,前列腺癌,急性白血病,慢性白血病,多发性黑色素瘤,卵巢癌,恶性胶质瘤,平滑肌肉瘤,肝癌,或头部和颈部癌症。

[0032] 式 I 化合物或它的药学上可接受的盐,前体药物或者代谢物,可以结合第二化学治疗剂联合给药。

[0033] 本发明也提供了合成过程。合成过程包括将苯醌化合物,或它的衍生物或类似物与重亚硫酸盐混合。苯醌化合物可以是一种邻醌化合物,一种四取代邻醌化合物,或 β -拉巴醌,或它的衍生物或类似物。如在此使用的,重亚硫酸盐制剂是在水溶液中重亚硫酸盐的来源,它能够在水溶液中产生 HSO_3^- 。这种重亚硫酸盐制剂可以是偏亚硫酸轻盐,重亚硫酸盐,或连二亚硫酸盐。本发明进一步提供了通过这个过程制备的化合物。

[0034] 本发明进一步提供了药物组合物,该组合物包含治疗上有效量的 β -拉巴醌,或它的衍生物或类似物和一种化学试剂,其中,化学试剂选自自由焦亚硫酸钠盐,亚硫酸氢盐和连二亚硫酸钠盐所组成的组。药物组合物可能进一步包含一种药学上可接受的增溶性的载体分子,例如 α , β , γ 环糊精,取代的环糊精样磺丁醚(SBE), β -环糊精,或HP β CD。

[0035] 本发明也提供了改进苯醌化合物溶解度的方法,该方法包括将苯醌化合物或它的衍生物或类似物与一种化学试剂混合,该化学试剂为在水溶液中的亚硫酸氢盐的来源。苯醌化合物可以是一种邻苯醌化合物,一种四取代邻醌化合物,或 β -拉巴醌,或它的衍生物或类似物。

[0036] 本发明提供了药物组合物,其中,包括以晶体微粒形式存在的 β -拉巴醌,其中,90%的微粒具有 $100\ \mu\text{m}$ 或更低, $30\ \mu\text{m}$ 或更低, $10\ \mu\text{m}$ 或更低的直径。药物组合物进一步包括颗粒载体,例如,乳糖或甘露糖。药物组合物进一步包括重亚硫酸盐试剂。 β -拉巴醌组合物可以通过例如 γ 辐射的方式进行灭菌。

[0037] 本发明提供了治疗哺乳动物肿瘤的试剂盒。试剂盒包含第一个含有 β -拉巴醌成分的容器,和第二个含有亚硫酸氢盐药剂的容器。在一种具体实施方案中, β -拉巴醌组合物是以结晶颗粒形式存在的 β -拉巴醌,其中,90%的颗粒具有 $30\ \mu\text{m}$ 或者更小的直径,或者 $10\ \mu\text{m}$ 或者更小。 β -拉巴醌组合物可能进一步包含颗粒载体,例如,乳糖或者甘露糖醇。在一种具体实施方案中,亚硫酸氢盐药剂选自自由偏亚硫酸轻盐例如焦亚硫酸钠,亚硫酸氢盐例如亚硫酸氢钠,和连二亚硫酸盐组成的群。

[0038] 在这里提供的附加说明已经清楚的介绍了本发明其他的特点和优点,包括不同的实例。在此提供的实例阐明不同的对实践本发明上有用的组成和方法。这些实例并不作为对要求保护的发明的限制。根据这里的公开,本领域技术人员能够鉴别和使用其他的在实践本发明上是有用的组成和方法。

附图说明

[0039] 图 1A 到 1C 表示重亚硫酸盐对 β -拉巴醌溶解性的影响。

[0040] 图 1A 表示偏亚硫酸氢钠的影响。

[0041] 图 1B 表示重亚硫酸钠的影响。

[0042] 图 1C 表示偏亚硫酸氢钠,重亚硫酸钠,和连二亚硫酸钠的影响。

[0043] 图 2A 显示 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸盐的 X 射线结构的单位晶胞。

[0044] 图 2B 显示用原子标记的 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠的结构。

[0045] 图 3 显示 β -拉巴醌和 β -拉巴醌的羟基磺酸盐的 UV-vis 光谱的叠加。

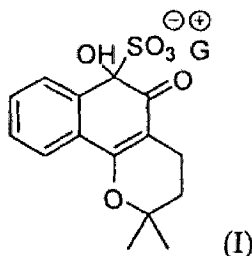
[0046] 图 4 显示甲基 β 环糊精(Me β CD)对 β -拉巴醌溶解性的影响。

具体实施方式

[0047] I、化合物

[0048] 本发明提供了式 I 化合物：

[0049]

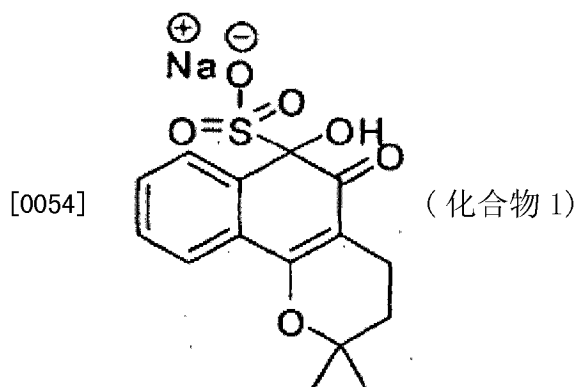


[0050] 或药学上可接受的盐和 / 或单独的对映结构体 / 非对映异构体；其中，G 是一种阳离子。

[0051] 在一种具体实施方案中，G 可能是金属阳离子。在进一步的具体实施方案中，G 可能选自由 H^+ , Na^+ , K^+ , Li^+ , 和 Ca^{2+} 组成的群。

[0052] 可替代的，G 可能是 $N^+(R_1)_4$ ，其中，每种 R_1 独立的选自由 H, C_2-C_6 直链烷基, C_3-C_6 支链烷基, C_3-C_8 环烷基, C_3-C_8 环烯基, 苯基, C_5-C_8 芳基, 和苯甲基所组成的组。

[0053] 在一种具体实施方案中，本发明的化合物为化合物 1：



[0055] 或药学上可接受的盐和 / 或它的单独的对映结构体 / 非对映异构体

[0056] 式 I 化合物或化合物 1 的纯度为 10% 或更高, 20% 或更高, 30% 或更高, 40% 或更高, 50% 或更高, 60% 或更高, 70% 或更高, 80% 或更高, 90% 或更高, 95% 或更高, 或 99% 或更高。正如在此使用的, 式 I 化合物或者化合物 1 的纯度表示为 β -拉巴醌的羟基磺酸盐在 β -拉巴醌中所占的比例 (即, β -拉巴醌的羟基磺酸盐和 β -拉巴醌)。

[0057] 式 I 的化合物或化合物 1 可以作为晶体形式, 冻干形式, 或含水形式作为固体而被分离获得。式 I 化合物或化合物 1 的晶体形式和冻干形式可以再造。

[0058] 式 I 化合物或化合物 1 在特定的条件下, 可能转变回 β -拉巴醌; 该特定条件包括在生理 pH 值条件下, 或在人或其他哺乳动物的血浆中稀释。

[0059] II. 羟基磺酸盐拉巴醌化合物的合成

[0060] 本发明也提供了合成过程。该过程包括将一种醌化合物或它的衍生物或类似物与一种亚硫酸氢盐试剂相混合。该醌化合物可以是邻醌化合物或一种四取代邻醌化合物。在一种具体实施方案中, 醌化合物是 β -拉巴醌, 或它的衍生物或类似物。在进一步的具体实

实施方案中, 醌化合物是 β -拉巴醌。

[0061] 亚硫酸氢盐试剂是一种化学试剂, 它是水溶液中亚硫酸氢盐的来源, 它能在水溶液中生成 HSO_3^- 。像在化合物 1 中, 亚硫酸氢盐试剂能够将醌转变成羟基磺酸盐。这样的亚硫酸氢盐试剂可以选自自由偏亚硫酸氢盐, 亚硫酸氢盐, 和连二亚硫酸盐组成的群。具体地, 化学试剂可以是焦亚硫酸钠或者亚硫酸氢钠。焦亚硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$, CAS 7681-57-4), 亚硫酸氢钠 (HNaO_3S , CAS7631-90-5), 和连二亚硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, CAS 7775-14-6) 已经在于几种 FDA 批准的 IV 可注射的药品中使用。

[0062] 在一种具体实施方案中, 亚硫酸氢盐试剂能够将醌化合物转变成醌化合物的羟基磺酸盐。生成的醌化合物的羟基磺酸盐比醌化合物的溶解性更高。在特定的条件下, 醌化合物的羟基磺酸盐能够转变回醌的化合物。

[0063] 在一种具体实施方案中, 制备本发明化合物的水溶液的 pH 值为 7 或更低, 6 或更低, 5 或更低, 4 或更低, 或 3 或更低。

[0064] 在一种具体实施方案中, HSO_3^- 对 β -拉巴醌的摩尔比率为 4 或更低, 3 或更低, 2 或更低, 或者 1 或更低。

[0065] 在整个说明书中, 如果组合物被描述为具有, 包括或包含特定成分, 那么该组合物也实质上包含或由列举的成分组成。类似地, 如果方法或处理过程被描述为具有, 包括, 或包含特定的处理步骤, 那么该处理过程也实质上包含或由列举的处理步骤组成。另外, 应该清楚处理步骤的顺序或施行某种动作的顺序是不重要的, 只要本发明保持可操作性。而且, 两个或更多步骤或者动作可以同时进行的。

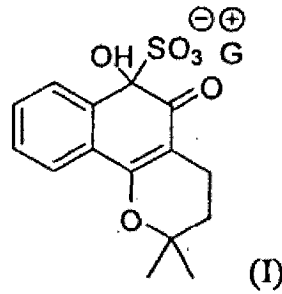
[0066] 本发明的合成过程可以允许各式各样的功能基团, 因此, 可以使用各种各样的可代替的起始材料。处理过程一般在或接近总加工过程的结尾提供需求的最终化合物, 尽管在某些情况下, 将化合物进一步转变为药学上可接受的盐, 酯, 或者它的前体药物是需要的。

[0067] 本发明的化合物可以通过多种方法制备, 其中一些方法在此领域是已知的。一般说来, 本发明的化合物可以从市场上可买到的起始材料, 在文献中已经报道的化合物或者制备好的中间物而制备获得, 其中, 制备好的中间物是通过使用标准的合成方法和程序得到的, 该合成方法和程序对于本领域普通技术人员是熟知的, 或者通过在此的教导, 对于本领域普通技术人员是显而易见的。制备有机分子和官能团转化和处理的的标准合成方法和过程可以从相关科学文献或者这个领域的标准教科书中获得。尽管没有限制于任何一种或几种资料, 通过引证在此并入本文的经典的文本, 例如, Smith, M. B. ;March, J. March' s Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed. ;John Wiley & Sons :New York, 2001 ;和 Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. ;John Wiley & Sons :New York, 1999, 是有用的, 也是在此领域公认的有机合成的参考教科书。

[0068] 以下描述的合成方法用来阐明化合物的合成方法, 但不作为对制备本发明化合物常用方法的限制。

[0069] 具有通式 (I) 的本发明化合物可以从商品化的原材料或者使用文献报道的方法制备的起始原料, 根据下列方案制备得到。这些方案显示本发明有代表性的化合物的制备。

[0070]

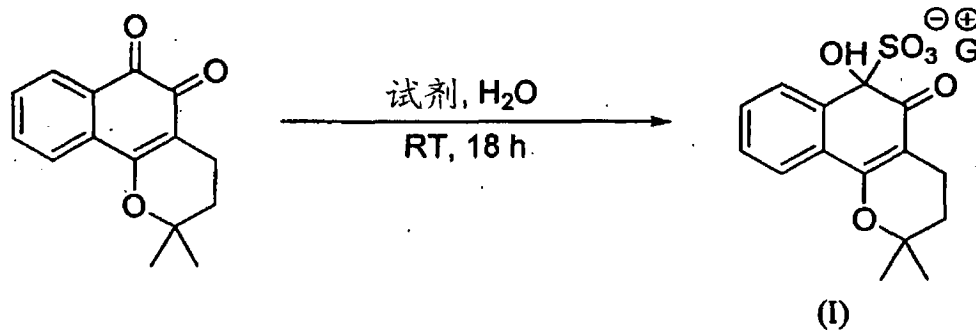


[0071] 本发明也提供了合成式 I 化合物的方法。在一种具体实施方案中,根据下列方案和实施例中的操作方法,本发明也提供了化合物合成的方法。

[0072] 在一种具体实施方案中,式 I 化合物可以通过 2,2-乙烷-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮(β -拉巴醌)与适当的中间物/商业试剂反应而获得。

[0073] 方案 1:

[0074]



[0075] 本领域普通技术人员熟知可以通过多种方法方便地制备获得 β -拉巴醌。(参阅,例如, β -拉巴醌合成的美国专利第 6,458,974 号)。羟基磺酸盐 (I) 可以方便的通过用含有亲核的亚硫酸氢盐与醌尤其邻醌反应而获得,亲核的亚硫酸氢盐包括例如焦亚硫酸钠, sodium hydrogensulf, 连二亚硫酸钠, 包含具有不同金属和取代的和非取代的铵阳离子亚硫酸氢盐源的焦亚硫酸钾。 β -拉巴醌的颗粒大小对形成化合物 1 的反应速率具有重要影响。较小颗粒的 β -拉巴醌能够通过减少 β -拉巴醌的溶解时间,而加快 β -拉巴醌与亚硫酸氢盐的反应速率。例如,当 β -拉巴醌包含大的颗粒时(例如,90%小于 400-500 μm),将需要至少 18 个小时能完成反应。然而,当 β -拉巴醌为微粒化时(例如,,90%的颗粒小于 10 μm),那么转化反应将迅速完成(例如,在大约 1 分钟之内)。

[0076] 本发明提供了一种 β -拉巴醌的混合物,该混合物包含具有小颗粒尺寸的结晶颗粒形式存在的 β -拉巴醌。在一种具体实施方案中,90%的颗粒具有 200 μm 或者更低,100 μm 或者更低,30 μm 或者更低的直径。 β -拉巴醌混合物可能进一步包含颗粒载体例如,乳糖或甘露糖。 β -拉巴醌混合物可以通过例如 γ 射线的方法进行灭菌。

[0077] β -拉巴醌的结晶体可以通过使用在此领域熟知的多种方法,例如空气喷射磨,和球磨机,进行微粒化。 β -拉巴醌的结晶体的颗粒大小可以使用在此领域熟知的装置进行测量,例如激光衍射检波器,举例来说, Mastersizer 2000 (Malvern 仪器), (参阅,例如, Kippax Park, 使用现代激光衍射技术测量颗粒大小, <http://www.analytica-world.com/articles/print.php3?cmid=61205&language:=e>)。

[0078] 转化率也依赖于用于混合的能量的量。当使用高能量时(例如,超声能),不管颗

粒的大小,转化能够在几分钟内完成。

[0079] 可以分离得到羟基磺酸盐 (I) 的结晶固体,冻干的固体,或者溶液。获得的固体粉末形式的羟基磺酸盐 (I) 可以溶于水,DMSO,乙腈/水混合物(1:1到1:3),等等。

[0080] III. 药物组合物和制剂

[0081] 本发明提供了包含本发明化合物的药物组合物,其中,本发明化合物,例如式 I 化合物或化合物 1。在一种具体实施方案中,本发明化合物的浓度范围为 0.0001M 到 0.2M,0.001M 到 0.1M,0.01M 到 0.1M,0.02M 到 0.09M,0.03M 到 0.08M,0.04M 到 0.07M,或者 0.05M 到 0.06M。

[0082] 药物组合物可以通过多种方式提供给终端使用者。

[0083] 在一种具体实施方案中,药物组合物为一种无菌溶液,该无菌溶液进一步通过用于静脉注射的可接受的液体进行稀释。药物组合物可进一步包含抗氧化剂和共同溶剂的组合。为了静脉注射,药物组合物可进一步包含一种葡萄糖溶液或者葡萄糖和一种缓冲液例如乙酸钠缓冲液的组合。药物组合物的 pH 范围为 3 到 6。在一种具体实施方案中,pH 是 5。

[0084] 抗氧化剂可以是比如硫代硫酸钠,乙二胺四乙酸 (EDTA),或者 2,6-二叔丁基对甲酚 (BHT)。

[0085] 本发明的药物组合物可以进一步包含一种药学上可接受的增溶载体分子。这种增溶载体分子可以是环糊精或者取代的环糊精。增溶载体分子也可能是 β -环糊精, γ -环糊精或者 α -环糊精。在一种具体实施方案中,增溶载体分子是 HP β CD。在进一步的具体实施方案中,HP β CD 的浓度范围是 0.1% 到 20%,0.5% 到 10%,1% 到 6%,或者 2% 到 5%。

[0086] 药物组合物也可能包含聚乙二醇 (PEG) 或者乙醇或者两者皆包含。

[0087] 在另外的具体实施方案中,药物组合物是以固体形式出现,该固体可以溶于水或缓冲液中。药物组合物包含以结晶颗粒形式出现的 β -拉巴醌和一种亚硫酸氢盐试剂,其中 90% 的 β -拉巴醌颗粒直径为 30 μ m 或者更低,或者 10 μ m 或者更低。亚硫酸氢盐试剂选自自由偏亚硫酸氢盐、亚硫酸氢盐和连二亚硫酸盐所组成的组中,其中偏亚硫酸氢盐比如偏亚硫酸钠;亚硫酸氢盐比如亚硫酸氢钠。药物组合物可能进一步包含颗粒载体,例如乳糖和甘露糖醇。作为选择,颗粒载体可以是亚硫酸氢盐试剂。药物组合物可以通过 γ 射线的方式进行灭菌。

[0088] 在选择性的具体实施方案中,产品可以是一个试剂盒,其中包括两个独立的主容器,例如小瓶。在这种情况下,两个独立的小瓶可能包含:(1) 作为微粒化或碾磨的固体与适当的赋形剂混合的 β -拉巴醌和(2) 包含试剂的溶液(也就是说亚硫酸氢盐的源溶液)。在一种缓冲液中, β -拉巴醌可以通过 γ 射线或者其他灭菌方式进行终端灭菌。亚硫酸氢盐溶液可以通过无菌过滤或者蒸汽灭菌法进行终端灭菌。在给药之前,化合物 1 的制备是通过在含有 β -拉巴醌的小瓶中,加入亚硫酸氢盐溶液,然后混合几分钟直到 β -拉巴醌完全溶解,化合物 1 将通过亚硫酸氢盐的转化而获得。

[0089] 本发明提供了治疗哺乳动物肿瘤的试剂盒。该试剂盒包含第一个含有 β -拉巴醌的容器,和第二个含有亚硫酸氢盐试剂的容器。

[0090] 在一种具体实施方案中, β -拉巴醌组合物包含以结晶颗粒形式出现的 β -拉巴醌,其中 90% 的颗粒直径为 30 μ m 或者更低,或者 10 μ m 或者更低。 β -拉巴醌组合物可能进一步包含一种颗粒载体,例如乳糖粒子或者甘露糖醇粒子。

[0091] 在一种具体实施方案中,亚硫酸氢盐试剂选自由偏亚硫酸氢盐、亚硫酸氢盐和连二亚硫酸盐所组成的组中,其中偏亚硫酸氢盐比如偏亚硫酸钠;亚硫酸氢盐比如亚硫酸氢钠。在一种具体实施方案中,亚硫酸氢盐试剂为含有缓冲液的溶液。该溶液可能进一步含有一种抗氧化剂。

[0092] β -拉巴醌和亚硫酸氢盐试剂都可以被灭菌。 β -拉巴醌组合物可以通过 γ 射线灭菌。在溶液中的亚硫酸氢盐可以通过无菌过滤或者蒸汽灭菌法进行灭菌。

[0093] 在一种具体实施方案中,试剂盒还进一步包含连接第一个容器和第二个容器的导管。该导管可以包含阀门。

[0094] 试剂盒还包含说明书,该说明书指出如何通过混合 β -拉巴醌和亚硫酸氢盐试剂而生成化合物 1,如何给药化合物 1。

[0095] 公开化合物的一种“药学上可接受的盐”或者“盐”是公开化合物包含离子键的生成物,该产物可以一般通过公开的化合物与一种酸或者碱反应而获得,该酸或碱适于对患者给药。药学上可接受的盐包括但不局限于酸加成的盐,包括盐酸盐、氢溴化物、磷酸盐、硫酸盐、氢硫酸盐、烷基磺酸盐、芳基磺酸盐醋酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、和酒石酸盐;碱性金属阳离子比如 Na、K、Li;碱土金属盐比如 Mg 或者 Ca,或者有机胺盐。

[0096] 一种“药物组合物”是包含适于对患者给药形式出现的公开化合物的制剂。

[0097] 在一种具体实施方案中,药物组合物可以以散装或者以单位剂型的形式出现。单位剂型可以有多种形式,包括,例如,一种胶囊,一种 FV 囊,一种片剂,在烟雾剂吸入器上的单一泵,或者一个小瓶。在组合物的单位剂量中的活性成分的数量(例如,公开化合物或者它的盐制剂)是指有效量,它随着包含的特别治疗而变化。本领域普通技术人员将知道有时需要根据患者的年龄和状态对剂量进行常规的改变。剂量也依赖于给药途径。可以考虑多种给药途径,包括口服给药、经肺部给药、直肠给药、非肠道给药、透皮给药、皮下给药、静脉注射、肌肉给药、腹内给药、鼻内给药、等等。通过局部或者透皮方式给药,本发明化合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、药膏剂、糊剂、乳膏剂、药水、凝胶剂、溶液、片剂和吸入剂。在一种具体实施方案中,活性物质在无菌的条件下与一种药学上可接受的载体,任意防腐剂,缓冲液或需要的助剂进行混合。

[0098] 本发明也提供了包含式 I 化合物结合至少一种药学上可接受的赋形剂或者载体的药物制剂。如在这里使用的,“药学上可接受的赋形剂”或者“药学上可接受的载体”包括任何溶剂、分散媒介、镀层、抗菌剂和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟药剂,等等,这些要与药物给药相兼容。适当的载体在“Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Edition,” Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 中有描述,该参考文献通过引证在此全部并入本文。这种载体或稀释剂的例子包括,但不限制于,水,盐水, Ringer's 溶液,葡萄糖溶液,和 5% 人血清白蛋白。脂质体和非-水媒介物比如固定油也可以被使用。为了药学活性物质使用这种媒介物和药剂在此领域是熟知的。除非使用与活性物质兼容的传统媒介物或者试剂,在药物组合物中使用该媒介物或试剂要经过考虑。辅助的活性物质也能合并入组合物中。

[0099] 配制制剂的方法简单陈述在 PCT 国际申请 PCT/US02/24262 (WO 03/011224)、美国专利申请公开号 2003/0091639 和美国专利申请公开号 2004/0071775 中,这些申请通过引

证在此全部并入本文。

[0100] 以合适剂型给药的式 I 化合物的制备是通过根据传统的制备过程（即，通过生产本发明的药物组合物），将治疗有效量的（例如，一种足够达到所需治疗效果的有效的水平，所需的治疗效果是指抑制肿瘤生长，杀死肿瘤细胞，治疗或预防细胞增殖紊乱，等等）式 I 化合物（如一种活性成分）和标准药物载体或稀释剂进行混合。这些过程可能包括混合、制粒和浓缩或者溶解成分以便适于获得所需的制备。在另外的具体实施方案中，治疗有效剂量的式 I 化合物，在不含标准药物载体或者稀释剂的情况下，以一种适当的剂型给药。

[0101] 药学上可接受的载体包括固体载体比如乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、凝胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等等。实例性的液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、水等等。类似地，载体或者稀释剂可以包括在此领域熟知的延迟的材料，比如单硬脂酸甘油酯或者甘油基硬脂酸盐，单独的或者与蜡一起使用，乙基纤维素、羟丙烷甲基纤维素、异丁烯酸甲酯等等。根据本发明，在此领域熟知的其它填料、赋形剂、香味素、及其他添加剂也包含在药物组合物中。

[0102] 包含本发明活性物质的药物组合物可以通过普遍知道的方式生产，例如，通过惯用的混合、溶解、制粒、制造外包糖衣、磨细、使乳化、装入胶囊、截留，或者升华干燥处理。药物组合物可以通过使用包含赋形剂和 / 或辅助剂的生理学上可接受的载体以惯用的方式制备获得，其中，辅助剂能够促进活性物质的加工制备过程，并能够作为药物使用。当然，适当的制剂依赖于给药途径的选择。

[0103] 在许多已知的目前用于化疗的方法中，对患者给药本发明的化合物或药物组合物。例如，为了治疗癌症，本发明的化合物可以直接注射入肿瘤，血液或者体腔或者口服或者皮肤给药。为了治疗牛皮癣，全身性给药（例如，口服），或者对感染的皮肤局部给药，是优选的给药方式。剂量选择应该足够发挥治疗效果，但是剂量太高从而造成无法接受的副作用。疾病的状态（例如，癌症、牛皮癣、等等）和病人的健康状态在治疗期间或者治疗后的合理时间内要紧密监控。

[0104] IV. 治疗方法

[0105] 像上面描述的，在某种情况下，比如与人血浆混合，式 I 化合物可以转变回 β -拉巴醌，它具有针对多种人类癌细胞的重要的抗肿瘤活性。

[0106] 本发明也提供了治疗在哺乳动物细胞内细胞增殖紊乱的方法，该方法包括对所需这种治疗的哺乳动物给药有效剂量的本发明的化合物，例如式 I 化合物。另外，本发明也提供了使用式 I 化合物制备对治疗细胞增殖紊乱有效的药剂。在一种具体实施方案中，本发明提供了治疗哺乳动物癌症或癌症前期的状态的方法，该方法包括对所需治疗的哺乳动物给药治疗上有效剂量的式 I 化合物。哺乳动物可以是例如，任何的哺乳动物，例如，人，灵长类动物，小鼠，大鼠，狗，猫，奶牛，马，猪。例如，哺乳动物为人。

[0107] 式 I 化合物的有效量被用于治疗哺乳动物中的细胞增殖紊乱，而不影响哺乳动物的正常细胞。例如，式 I 化合物的有效量被用于治疗哺乳动物癌症的方法中，该方法通过诱导哺乳动物的癌细胞的死亡，而不影响正常细胞。细胞死亡可能通过细胞程序死亡或者坏死机制。在另外一个例子中，给药式 I 化合物的治疗上的有效量能够诱导在非正常增殖细胞中的检验点分子的持续（非短暂的）的活性（例如水平的提高），而不影响正常细胞内的检验点分子的活性。例如，给药式 I 化合物的治疗上的有效量能够诱导在非正常增殖细

胞中的 E2F1 检验点通路的活化,而不影响正常细胞。在另一个例子中,给药能够诱导在癌细胞中的持续的 E2F 通路活性(例如 E2F 水平的提高)而不影响 E2F 通路在正常细胞中的活性(例如 E2F 水平)。测量诱导的 E2F 活性和 E2F 水平提高的方法在 Li et al., (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100 (5) :2674-8, 中有描述。在另一个例子中,给药式 I 化合物的治疗上的有效量能够诱导在非正常增殖细胞中的细胞死亡,而不诱导正常细胞的死亡。

[0108] 本发明也提供了通过对哺乳动物给药治疗有效量的式 I 化合物来治疗细胞增殖紊乱的方法。本发明也提供了使用式 I 化合物制备对预防细胞增殖紊乱有效的药剂。在一种具体实施方案中,为了预防哺乳动物的癌症,本发明提供了包括对所需这种治疗的哺乳动物给药治疗有效量的式 I 化合物。

[0109] 本发明的化合物以药物组合物的形式给药,例如在此描述的。

[0110] 正如在此使用的,患者可能是任何哺乳动物,例如,人,灵长类动物,小鼠,大鼠,狗,猫,奶牛,马,猪,羊,山羊,骆驼。在优选的情况下,患者为人。正如在此使用的,“所需的患者”是指具有细胞增殖紊乱的或者相对于整体来说具有高风险发展成为细胞增殖紊乱的个体。在一种情况下,其中所需的患者具有癌症前期的状况。在一种优选的情况下,其中所需的患者具有癌症。

[0111] 正如在此使用的,术语“细胞增殖紊乱”是指一种状态,在该状态下,无秩序的和/或异常的细胞生长将导致有害的状态或疾病的发展,这种疾病可以是癌症的或者非癌的,例如,牛皮癣的状况。正如在此使用的,术语“牛皮癣的状况”是指一种紊乱,该紊乱包括角质化细胞过分增殖,炎性细胞浸润,和细胞活素改变。

[0112] 在一种具体实施方案中,细胞增殖紊乱是癌症。正如在此使用的,术语“癌症”包括实性肿瘤,比如肺部肿瘤、乳房肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤、恶性黑色素瘤、非-黑色素瘤皮肤癌、以及血液的肿瘤和/或恶性肿瘤,比如儿童期白血病和淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金疾病、淋巴细胞的淋巴瘤和皮肤源性、急性和慢性白血病比如急性的成淋巴细胞白血病、急性的髓细胞白血病或者慢性粒细胞性白血病、浆细胞瘤、淋巴瘤和与 AIDS 相关的癌症。

[0113] 除了牛皮癣之外,可以通过使用本发明的化合物治疗的增殖性疾病类型为外皮的和皮样囊肿、脂肪瘤、腺瘤、毛细管和影响皮肤的血管瘤、淋巴管瘤、痣损害、畸胎瘤、肾肿瘤、肌纤维瘤、成骨肿瘤及其他混合体型等等。在一种具体实施方案中,增殖性的疾病包括相类似的发育异常和紊乱。

[0114] 如在此使用的,“单一治疗法”是指对所需患者给药单一活性或治疗性化合物。优选的,单一治疗法将包括给药治疗有效量的活性物质。例如,癌症单一治疗法是指对于所需治疗的癌症患者给药本发明的一种化合物或一种药学上可接受的盐、前体药物、代谢物,它的类似物或者衍生物。单一治疗法与联合治疗法相对应,联合治疗法是指多种活性物质联合给药,联合治疗法中的每种组分优选的都具有治疗上的有效量。在一种情况下,使用本发明一种化合物的单一治疗法比联合治疗法在诱导生成所需生物效应上更有效。

[0115] 如在此使用的,“治疗”描述了以对抗疾病,状况,或者紊乱为目的,对病人的照顾和管理,它包括给药本发明的化合物以减轻症状或者并发症,或者消除疾病,状况或者紊乱。如此在使用的“预防”是指给药本发明的化合物以阻止症状的发作或者疾病,状况,或者紊乱的并发症。

[0116] 在一种情况下,治疗癌症将会减少肿瘤的尺寸。在另外一种情况下,治疗癌症能够减少肿瘤的体积。在另外一个方面,治疗癌症将减少肿瘤的数量。在另外一个方面,治疗癌症能减少远离原发肿瘤位点的在其他组织和器官中的可转移的损害的量。在另外一个方面,相对于只接受载体的群体,接受治疗的群体,通过癌症治疗能够增加被治疗群体的平均存活时间。在另外一个方面,相对于只接受一种非本发明化合物,或者药学上可接受的盐,前体药物,代谢物,它的类似物或衍生物的单一治疗法的群体,接受治疗的群体,通过癌症治疗能够增加被治疗群体的平均存活时间。在另外一个方面,相对于只接受载体的群体,接受治疗的群体,通过癌症治疗能够降低死亡率。在另外一个方面,相对于未治疗的群体,接受治疗的群体,通过癌症治疗能够减低死亡率。在另外一种情况下,相对于只接受一种非本发明化合物,或者药学上可接受的盐,前体药物,代谢物,它的类似物或衍生物的单一治疗法的群体,接受治疗的群体,通过癌症治疗能够降低死亡列车。在另外一个方面,治疗癌症能够减少肿瘤的生长率。在另外一个方面,治疗癌症能够减少肿瘤的再生长。

[0117] 在另外一种情况下,治疗或预防细胞增殖紊乱将减少细胞增殖率。在另外一种情况下,治疗或预防细胞增殖紊乱将减少增殖细胞的比例。在另外一种情况下,治疗或预防细胞增殖紊乱将减少细胞增殖范围或区域的尺寸。在另外一种情况下,治疗或预防细胞增殖紊乱将减少具有不规则外观或者形态的细胞数量或比例。

[0118] 在另外的情况下,本发明化合物或者其药学上可接受的盐,代谢物,类似物或衍生物,可以与一种化学治疗剂联合给药。本领域普通技术人员知道示例性的化学治疗剂具有抑制细胞增殖紊乱的活性,也可以在参考文献中找到,例如Physician's DeskReference, 59th Edition, Thomson PDR(2005)。例如,化学治疗剂可以是紫杉烷、芳香酶抑制剂、蒽环类抗生素、微管目标药物、局部异构酶毒药药物、目标单克隆或多克隆抗体、分子目标或酶的抑制剂(例如,一种激酶抑制剂)、或者一种胞嘧啶核苷类似药物。在优选的情况下,化学治疗剂可以是但不局限于三苯氧胺、雷洛昔芬、阿纳托(司)唑、依西美坦、来曲唑、顺式铂氨、卡波铂、**TAXOL®** (paclitaxel)、环磷酰胺、洛弗斯特丁、含羞草素、**GEMZAR®** (gemcitabineHCl)、氟尿嘧啶 (araC)、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、氨甲喋呤 (MTX)、**TAXOTERE®** (docetaxel)、**ZOLADEX®** (性激素素阻滞药)、长春花新碱、长春灭瘟碱、噻氨酯哒唑、表鬼臼毒噻吩糖苷、鬼臼亚乙苷、埃博霉素,去甲长春碱、喜树碱、daunorubicin、更生霉素、米托蒽醌、安吡啶,亚德利亚霉素(亚德里亚霉素)、表柔比星、去甲氧柔红霉素、或者**GLEEVEC®** (imatinib)、**IRESSA®** (吉非替尼)、**TARCEVA®** (埃罗替尼)、**NEXAVAR®** (索拉非尼)、**SUTENT®** (替尼苹果酸)、**HERCEPTIN®** (曲妥珠)、**RITUXAN®** (罗华)、**ERBITUX®** (西妥昔单抗)、**AVASTIN®** (贝伐单抗)、或者列于http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp 网上的药剂。在另外的情况下, β -拉巴醌或者药学上可接受的盐、代谢物、它的类似物或衍生物可以与放射治疗进行联合给药。在另外的情况下, β -拉巴醌或者药学上可接受的盐、代谢物、它的类似物或衍生物可以和标准的化学药物治疗化合物联合给药,例如,但不局限于,CMF(环磷酰胺、氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶)、CAF(环磷酰胺、亚德里亚霉素和5-氟尿嘧啶)、AC(亚德里亚霉素和环磷酰胺)、FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星、和环磷酰胺)、ACT或者ATC(亚德里亚霉素、环磷酰胺、和紫杉醇)、或者CMFP(环磷酰胺、氨甲喋呤、5-氟尿嘧啶和强的松)。更多的化学治疗剂的实例可以在WO/2004/006849中找到。

[0119] 实施例

[0120] 下面的实施例进一步阐明了本发明的不同特点。实施例也阐明实践本发明的有用的方法。这些实施例不限制本方法的权利要求。

[0121] 实施例 1:亚硫酸氢盐改善了 β -拉巴醌在水溶液中的溶解度

[0122] 不同浓度的亚硫酸氢盐溶液在水中或 2.5% HP β CD 中制备,过量的 β -拉巴醌加入溶液生成饱和溶液。这些溶液摇晃 24 小时,通过 0.45 μ m 过滤器过滤, β -拉巴醌的浓度通过 HPLC 分析。

[0123] 在存在和缺少 HP β CD 的情况下,平衡溶解度结果列于图 1A 到 1C 中。亚硫酸氢盐可以提高 β -拉巴醌的平衡溶解度,这依赖于亚硫酸氢盐的浓度。含有 3、6、9、12 和 15mg/mL 焦亚硫酸钠或者亚硫酸氢钠的 β -拉巴醌的饱和溶液在水溶液或者 2.5-5% 羟基丙烷基环糊精中制备获得。 β -拉巴醌的溶解度跟加入的亚硫酸氢盐的数量成正比例,直到他们达到各自的饱和度(参照图 1C)。数据显示亚硫酸氢盐能够显著改善 β -拉巴醌在水溶液中的溶解度。

[0124] 实施例 2:焦亚硫酸钠能够转换 β -拉巴醌成 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸盐

[0125] NMR、FT-IR、和 UV-vis 分光光度测定法表明一种新种类的形成,和 LC-MS 分子证实 β -拉巴醌的羟基磺酸盐的存在。

[0126] 新化合物的晶形已经被分离和通过单晶 XRD 进行分析,并证实 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸盐作为钠盐的存在(参见图 2A 和 2B)。

[0127] 实施例 3:化合物 1 变回 β -拉巴醌

[0128] 在特定的条件下,化合物 1,6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠盐能够变回 β -拉巴醌。

[0129] 尽管 NMR、FT-IR、和 UV-vis 分光光度测定法和 LC-MS、HPLC 分析结果表明只存在一种类型化合物即 β -拉巴醌,即使配方的颜色依赖于所添加的亚硫酸氢盐的量而变明亮。结果表明在为 HPLC 分析而做样品制备的条件下,化合物 1 能够回复成为 β -拉巴醌。

[0130] 使用 UV-vis 分光光度测定法研究这些分子式表明,在稀释到 20-100 μ M 浓度或者更低,或者增加 pH 值到 6-7 或更高,结合稀释的条件下,化合物 1 能够转变回 β -拉巴醌。在 pH7 条件下,在稀释的血浆中,只有 β -拉巴醌一种化合物存在。因此,在高 pH 值的条件下或者与血浆混合时,化合物 1 也能转变回 β -拉巴醌。

[0131] 实施例 4:制备含有焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、和连二亚硫酸钠的 1,6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠盐

[0132] 制备不同浓度(0.01-0.1M)的化合物,依赖于添加的焦亚硫酸钠,亚硫酸氢钠或者连二亚硫酸钠的量。(参照,图 1C)。

[0133] 不同浓度的亚硫酸氢盐(焦亚硫酸钠,亚硫酸氢钠和连二亚硫酸钠)溶液在水中,醋酸盐缓冲液或者乳酸盐缓冲液或 2.5% HP β CD 或者这些的组合中制备,然后加入适当量的 β -拉巴醌而获得 10-20mg/mL 的浓度。这些溶液摇晃混合 18-24 小时,通过 0.45 μ m 过滤器过滤。相同的配方通过添加作为填充剂的 2.5-5% 甘露糖醇而制备成冻干固体形式。

[0134] 1、 β -拉巴醌和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或者 NaHSO_3 在醋酸盐缓冲液中

[0135] 600mg 的 β -拉巴醌, 在 pH5 条件下, 加入含有 15mg/mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或者 NaHSO_3 的 40mL 的 40mM 乙酸钠缓冲液中。该溶液在室温下混合 22.5 小时, 用 0.45 μm PVDF 膜过滤。

[0136] 2、 β -拉巴醌和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或者 NaHSO_3 在 5% HP β -CD 中

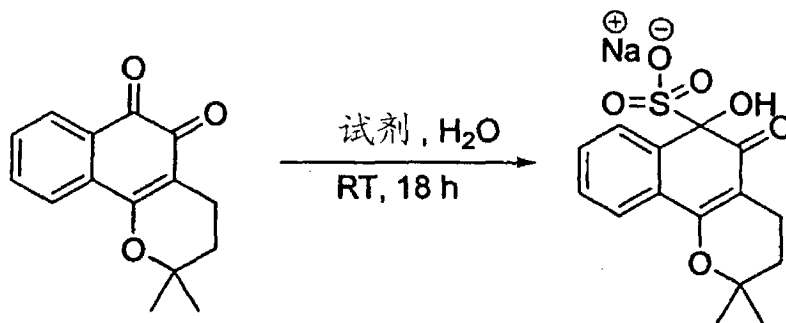
[0137] 600mg 的 β -拉巴醌, 加入到含有 15mg/mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或者 NaHSO_3 的 40mL 的 5% (wt/vol) HP β -CD (羟基丙烷基 β -环糊精) 中。该溶液在室温下混合 22.5 小时, 用 0.45 μm PVDF 膜过滤。

[0138] 3、冻干的 β -拉巴醌和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$

[0139] 750mg 的 β -拉巴醌, 加入含有 20mg/mL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和 5% 甘露糖醇的 50mL 的水液中。该溶液在室温下混合 18 小时, 用 0.45 μm PVDF 膜过滤并冻干。冻干的固体可以重溶于水或 5% 葡萄糖中。

[0140] 实施例 5: 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠盐 (化合物 1) 的合成

[0141]



[0142] 试剂: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, or NaHSO_3

[0143] 步骤 A:

[0144] 在 100mL 焦亚硫酸钠 (2.01g, 10.5mmol) 水溶液中, 加入 {0 > 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮 (1.503g, 6.2mmol)。反应混合物在室温搅拌 18 个小时, 4°C 保存 72 小时。所需求的黄色结晶产物将被分离出。上清液被过滤, 分离到的晶体被干燥。晶体被用于单晶 X-ray 衍射分析。结果列于图 2 中。在晶格中, 化合物 1 以含有两个钠原子和 8 个水分子的二聚体形式存在。

[0145] 可供选择的办法, 在 124-310mM 焦亚硫酸钠溶液或者焦亚硫酸钾 (20mL) 的溶液中, 加入 0.15 氯化钠和 0.04M 氯化钾。反应混合物在室温下搅拌 1-10 小时, 直到所需的产物通过结晶析出。晶体以悬浮液的形式存在于反应混合物中。晶体也可以通过过滤分离出。

[0146] 步骤 B:

[0147] 在溶于 5mL 乙腈的 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮 (0.217g, 0.9mmol) 溶液中加入 5mL 焦亚硫酸钠水溶液 (0.34g, 1.8mmol)。反应混合物混合并冻干。所需产物为微黄色的橙色固体。LCMS: $m/z = 323$ (ESI⁻)。ID 和 2DNMR [300MHz ¹H NMR (DMSO-d₆), 75MHz ¹³C NMR (DMSO-d₆)] 参照表 A 和 B, 图 2B。

[0148] 表 A: 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠在 DMSO-d₆ 溶液中 ¹H 化学位移

[0149]

位点	过程 B		
	ppm	多样性 (J)	#的质子
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	7.6	m	1H
7	7.34	m	1H
8	7.34	m	1H
9	7.65	m	1H
10			
A	2.36, 2.48	m	1H, 1H
B	1.66, 1.81	m	1H, 1H
C			
D,D'	1.34, 1.39	s	3H, 3H
E	5.87	s 可交换的	1H

[0150] 表 B: 6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠在 DMSO-d₆ 溶液中 ¹³C 化学位移和在 MSO-d₆ 溶液中 ¹H-¹³CHMBC 的连通性。

[0151]

位点	过程 B		HMBC 连通性		
	ppm	碳原子类型	ppm (H 位点)		
1	90.70	Q	5.87 (E)	7.65 (9)	
2	196.18	Q	5.87 (E)	2.36, 2.48 (A)	
3	108.47	Q	2.36, 2.48 (A)	1.66, 1.81 (B)	
4	161.53	Q	2.36, 2.48 (A)	7.6 (6)	
5	129.14	Q	7.34 (7)		
6	122.36	CH	7.34 (8)		
7	127.80	CH	7.65 (9)		
8	128.91	CH	7.6 (6)		
9	128.54	CH	7.34 (7)		
10	137.97	Q	7.6 (6)	7.34 (8)	
A	16.76	CH ₂	1.66, 1.81 (B)		
B	31.89	CH ₂	2.36, 2.48 (A)	1.34, 1.39 (D,D')	
C	78.01	Q	2.36, 2.48 (A)	1.66, 1.81 (B)	1.34, 1.39 (D,D')
D,D'	25.99, 27.89	CH ₃	1.34, 1.39 (D,D')		
E	-	OH			

[0152] 步骤 C:

[0153] 在 3mL 焦亚硫酸钠 (0.045g, 0.21mmol) 的水溶液中, 加入 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮 (0.045g, 0.19mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 并过滤。所需产物形成, 并储存于水溶液中。为了 NMR 研究, 反应在 D₂O 中进行。LCMS: m/z = 323 (ESI⁻)。ID NMR: [300MHz ¹H NMR (D₂O); 75MHz ¹³C NMR (D₂O)] 参见表 C 和 D; 图 2B

[0154] 步骤 D:

[0155] 在 5mL 亚硫酸氢钠的水溶液 (0.1012g, 0.97mmol) 中, 加入 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮 (0.1031g, 0.43mmol)。反应混合物在室温下搅拌直

到所有的 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮溶解。反应混合物被冻干,所需求产物为微黄色橙色固体。LCMS :m/z = 323 (ESI-)。

[0156] 步骤 E :

[0157] 在 5mL 焦亚硫酸钠 (0.019g,0.018mmol) 的水溶液中,加入 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮 (0.0424g,0.18mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时,并过滤。所需产物形成,并储存于水溶液中。为了 NMR 研究,反应在 D2O 中进行。LCMS :m/z = 323 (ESI-)。ID NMR :[300MHz 1HNMR(D2O) ;75MHz 13C NMR(D2O)] 参见表 C 和 D ;图 2B

[0158] 步骤 F :

[0159] 在 3mL 焦亚硫酸钠 (0.116g,0.67mmol) 的水溶液中,加入 2,2-二甲基-2,3-二氢-2H-苯(h)苯并吡喃-5,6-二元酮 (0.0349g,0.14mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时,并过滤。所需产物形成,并储存于水溶液中。为了 NMR 研究,反应在 D2O 中进行。LCMS :m/z = 323 (ESI-)。ID NMR :[300MHz 1H NMR(D2O) ;75MHz 13C NMR(D2O)] 参见表 C 和 D ;图 2B

[0160] 表 C :6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠在 100% D2O 溶液中 1H 化学位移

[0161]

位点	过程 C	过程 E	过程 F	多样性 (J)	#的质子
	ppm	ppm	ppm		
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	7.71	7.64	7.7	m	1H
7	7.37	7.33	7.36	m	1H
8	7.37	7.33	7.36	m	1H
9	7.59	7.57	7.59	m	1H
10	-	-	-	-	-
A	2.21, 2.38	2.19, 2.35	2.20, 2.38	m	1H, 1H
B	1.63, 1.79	1.57, 1.76	1.62, 1.79	m	1H, 1H
C	-	-	-	-	-
D,D'	1.27, 1.33	1.24, 1.31	1.27, 1.33	s	3H, 3H

[0162] 表 D :6-羟基-2,2-二甲基-5-氧代-3,4,5,6-四氢化-2H-苯(h)苯并吡喃-6-磺酸钠在 100% D2O 溶液中 13C 化学位移

[0163]

位点	碳原子类型	过程 C	过程 E	过程 F
		ppm	ppm	ppm
1	Q	91.72	91.75	91.70
2	Q	195.62	195.57	195.68
3	Q	109.31	109.28	109.34
4	Q	165.96	165.97	165.96
5	Q	129.58	129.55	129.60
6	CH	124.49	124.48	124.51
7	CH	130.24	130.24	130.25
8	CH	131.11	131.11	131.11
9	CH	127.66	127.64	127.66
10	Q	135.02	135.00	135.05
A	CH ₂	16.90	16.90	16.90
B	CH ₂	31.87	31.88	31.85
C	Q	80.78	80.77	80.80
D,D'	CH ₃	25.64, 27.73	25.59, 27.82	25.66, 27.67

[0164] 实施例 6: β -拉巴醌的羟基磺酸盐转变回 β -拉巴醌

[0165] β -拉巴醌的羟基磺酸盐在亚硫酸氢盐或其他试剂的稀释溶液中能够重新转变回 β -拉巴醌。例如,当化合物 1 的溶液用包含乙腈和磷酸盐缓冲液 (pH 值 6.8) 的流动相稀释时,通过 HPLC 分析,只检测到 β -拉巴醌。然而,通过 LC/MS 检测化合物 1 的质量可以使用短的 LC 方法获得,其中,乙腈/水流动相使用 0.1% 甲酸酸化。即使在这样的条件下,有两个峰被检测到,一个峰对应于化合物 1,另一个峰对应于从化合物中释放的 β -拉巴醌。 β -拉巴醌在水和 HP β CD 溶液中的 UV-vis 光谱显示在 256nm 有最大吸光度,在 213nm 有相对小的吸光度。化合物 1 的最大 UV 吸光度变化为 233nm 和 327nm (参阅图 3)。

[0166] 当化合物 1 的溶液用 pH 值为 7 的磷酸盐缓冲液或者人血浆稀释时,UV-vis 光谱将于 β -拉巴醌溶液相同。

[0167] pH 依赖的化合物 1 向 β -拉巴醌的转化,通过下列事实进行说明,即,转变为化合物 1 的 β -拉巴醌的最大浓度随着 pH 值的增加而减少,参阅表 E。

[0168] 表 E: β -拉巴醌在不同 pHs 下,转化为化合物 1 的最大浓度。

[0169]

亚硫酸盐试剂	亚硫酸盐浓度 (mg/mL)	转换的 β -拉巴醌的浓度 (mg/mL)	试剂的 pH 值
Na ₂ S ₂ O ₅	5	5.90	3.01
Na ₂ S ₂ O ₅	5	5.76	4.46
Na ₂ S ₂ O ₅	5	1.88	7.04
NaHSO ₃	5	5.76	3.29
NaHSO ₃	5	5.97	4.52
NaHSO ₃	5	2.23	7.04

[0170] * 适量的 NaCl 的加入, 以便维持不变的离子强度。

[0171] 实施例 7: 亚硫酸氧钠和焦亚硫酸钠对 β -拉巴醌衍生物和类似物溶解度的影响

[0172] 在含有或不含有 HP β CD 的焦亚硫酸钠或者亚硫酸氢钠的存在下, 对在 PCT/US 06/20780 公开的 β -拉巴醌的八种衍生物或类似物的溶解度进行评估。所有化合物在焦亚硫酸钠存在的条件下, 溶解度都增加而且伴随颜色的变化。相对于不含焦亚硫酸钠的溶液, 在含有焦亚硫酸钠 (10mg/mL) 溶液的条件下, 各种化合物的溶解度都增加了 5 到 348 倍; 在含有焦亚硫酸钠和 HP β CD (5%) 的溶液中, 溶解度增加了 6 到 1448 倍。

[0173] 实施例 8: Me β CD 对 β -拉巴醌溶解度的影响

[0174] 甲基 β -环糊精 (Me β CD) 是 β -环糊精的衍生物, 其在二级 0-2 位点上有 1-7 甲基取代基。 β -拉巴醌的溶解度在 Me β CD 中, 有显著的提高。平衡溶解度与 Me β CD 的量成正比, 在图 4 中显示。

[0175] 平均取代度 (DS) 对环糊精衍生物的配位能力有影响。相对于具有高 DS 的环糊精, 低 DS 的环糊精衍生物是更好的增溶剂。两种不同的取代度, 6.9 和 4.3 的 HP β CD, 根据 β -拉巴醌的溶解度进行比较。结果发现, 相对于具有 6.9DS 取代的 HP β CD, 具有低取代度的 HP β CD 的增溶效果提高了 16-17%。

[0176] 实施例 9: 化合物 1 的溶液配方

[0177]

组分	浓度
β -拉巴醌	16.0mg/mL
偏亚硫酸氢钠	16.0mg/mL
羟丙基- β -环糊精	5% w/v 或 50mg/mL
聚乙二醇 300	10% v/v 或 0.1mL/mL
硫代硫酸钠	0.1% 或 1mg/mL
醋酸钠缓冲液, pH5	100mM

[0178] 化合物 1 在下列条件下制备: 含有乙酸钠缓冲液的配方产品的 pH 是 5。 β -拉巴醌和焦亚硫酸钠或者亚硫酸氢钠的混合物的 pH 是 3。

[0179] 碾磨的 β -拉巴醌的颗粒大小通过激光衍射技术进行测量, 其中使用 AMastersizer 2000 (Malvern Instruments)。碾磨材料的 Dv (0.9) 在 140-150 μ m 的范围内。

[0180] 其他的具体实施方案包括在下列的权利要求书中。因为个别的具体实施方案已经显示和描述, 所进行的各种各样的修改将不会偏离本发明的精神和范围。

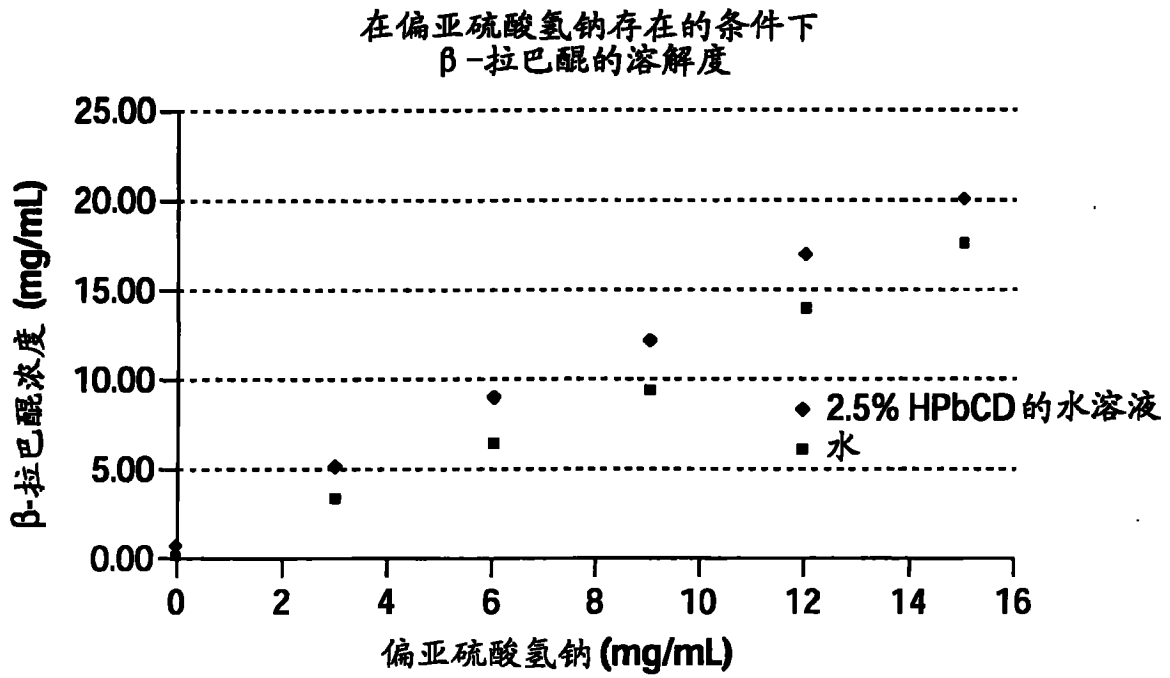


图 1A

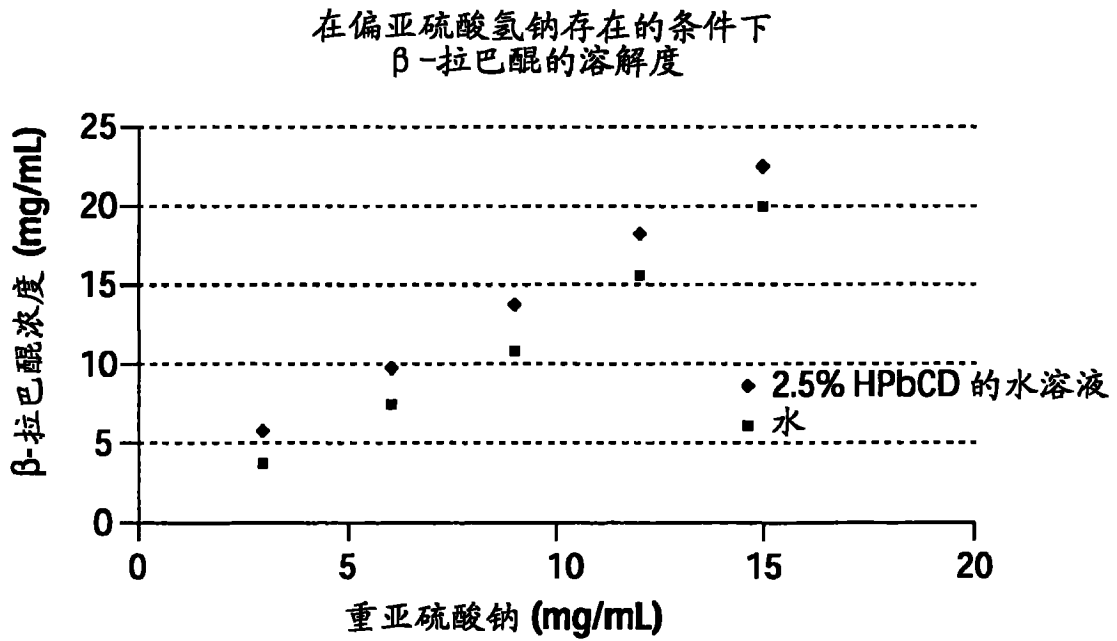
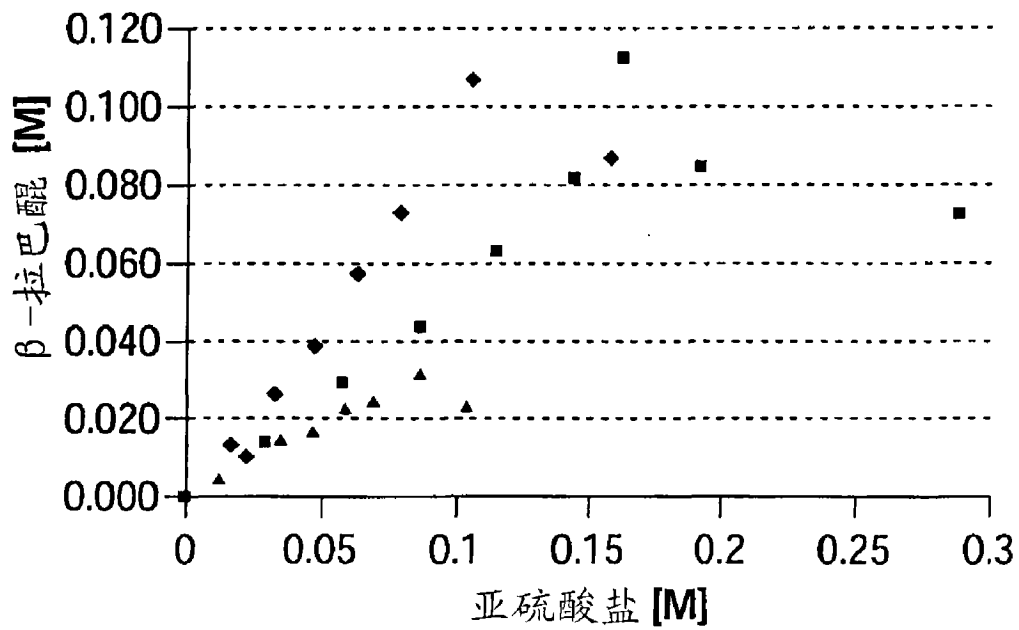


图 1B

在亚硫酸盐存在的条件下
 β -拉巴醌的溶解度



- ◆ β -拉巴醌+偏亚硫酸氢钠
- β -拉巴醌+重亚硫酸钠
- ▲ β -拉巴醌+连二亚硫酸钠

图 1C

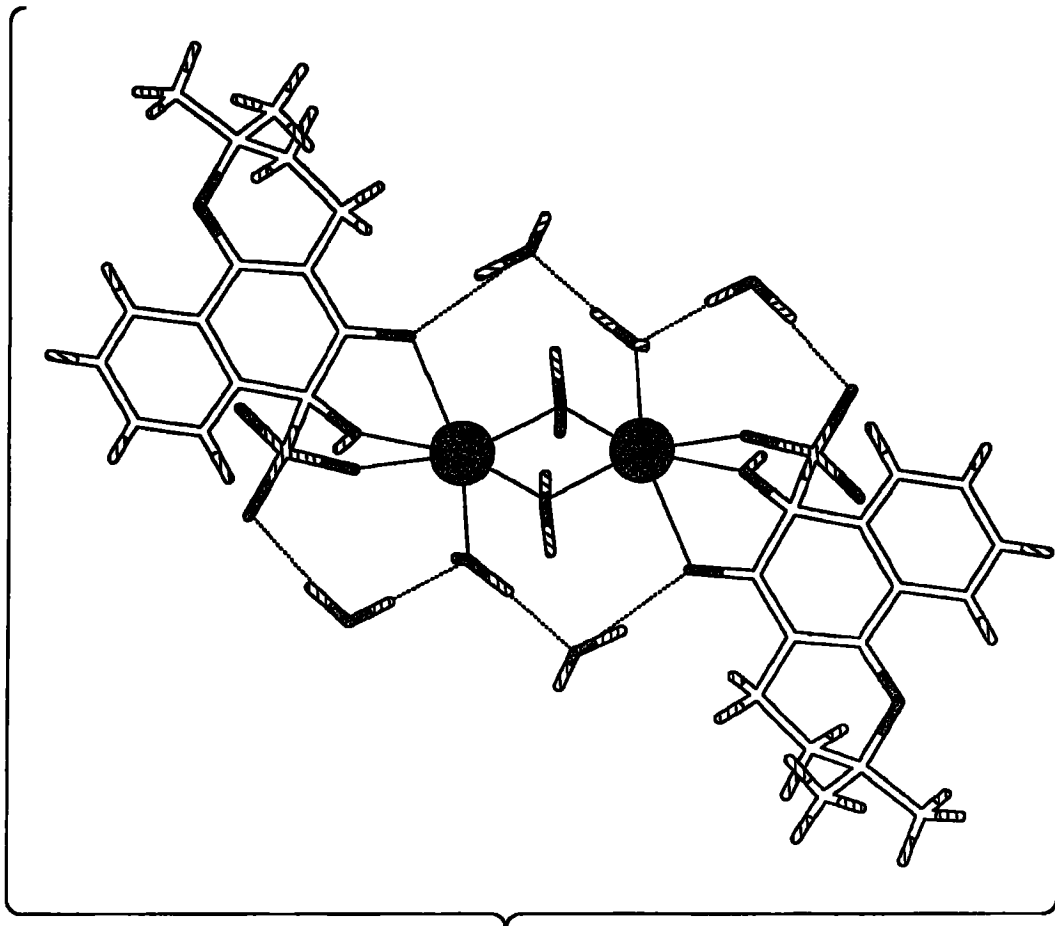


图 2A

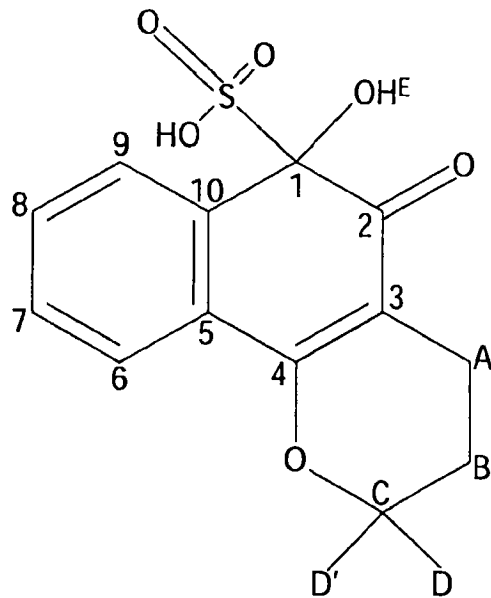


图 2B

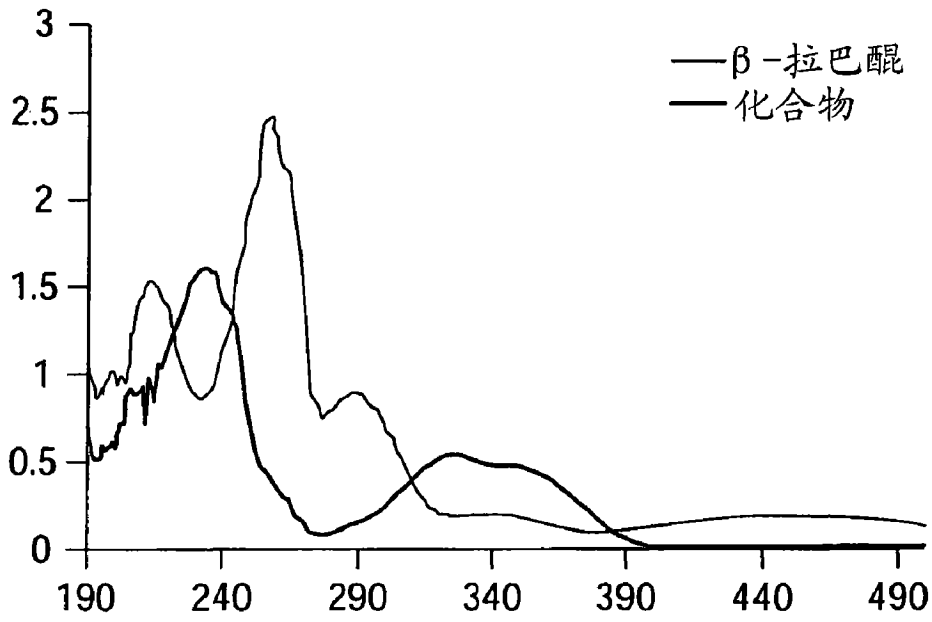


图 3

在Me β -CD存在的条件下
 β -拉巴醮的溶解度

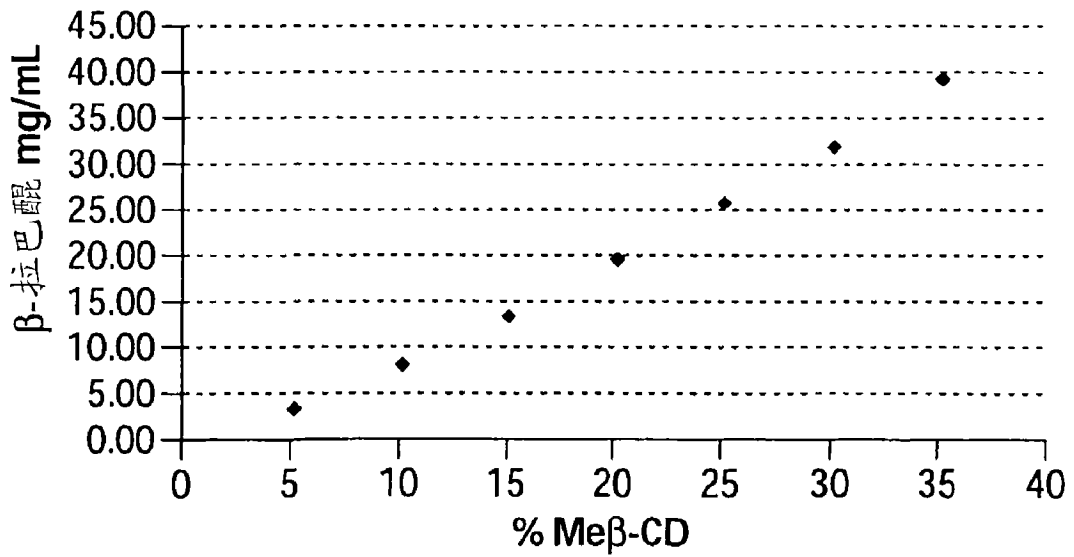


图 4