



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108366980 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680060067.1

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22)申请日 2016.10.14

代理人 郑霞

(30)优先权数据

62/242,256 2015.10.15 US

62/255,194 2015.11.13 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/136(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61K 31/704(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61K 31/7068(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/057083 2016.10.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/066599 EN 2017.04.20

(71)申请人 安吉奥斯医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 塞缪尔·V·阿格雷斯塔

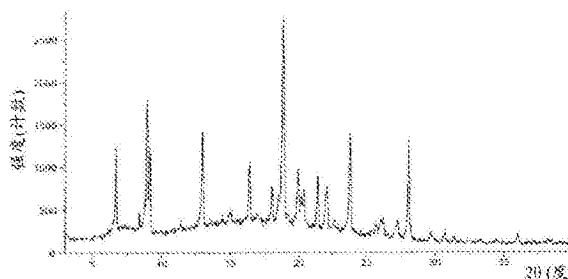
权利要求书4页 说明书38页 附图3页

(54)发明名称

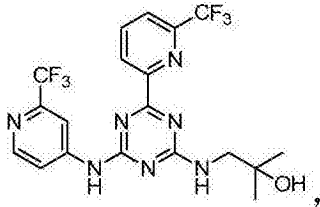
用于治疗恶性肿瘤的组合疗法

(57)摘要

提供了用于使用突变体IDH2酶抑制剂以及AML诱导和巩固疗法的组合治疗携带IDH2突变的患者中的AML的方法和组合物。

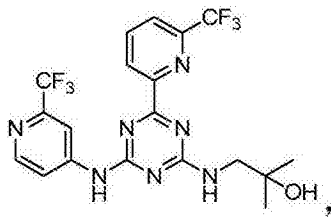


1. 一种治疗急性髓性白血病 (AML) 的方法, 其包括向对象施用治疗有效量的突变体异柠檬酸脱氢酶2 (IDH2) 抑制剂和阿糖胞苷与柔红霉素的组合作为诱导疗法, 其还包括施用阿糖胞苷作为巩固疗法, 其中所述突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-{{2-(三氟甲基)吡啶-4-基}氨基}-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇, 其具有下式:



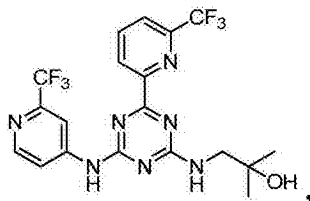
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1), 并且其中所述AML以存在IDH2的突变体等位基因为特征。

2. 一种治疗AML的方法, 其包括向对象施用治疗有效量的突变体IDH2抑制剂和阿糖胞苷与伊达比星的组合作为诱导疗法, 其还包括施用阿糖胞苷作为巩固疗法, 其中所述突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-{{2-(三氟甲基)吡啶-4-基}氨基}-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇, 其具有下式:



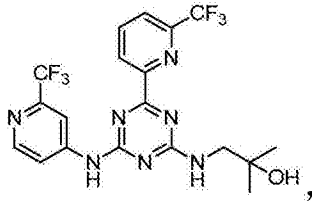
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1), 并且其中所述AML以存在IDH2的突变体等位基因为特征。

3. 一种治疗AML的方法, 其包括向对象施用治疗有效量的突变体IDH2抑制剂和阿糖胞苷与柔红霉素的组合作为诱导疗法, 其还包括施用米托蒽醌与依托泊苷的组合作为巩固疗法, 其中所述突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-{{2-(三氟甲基)吡啶-4-基}氨基}-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇, 其具有下式:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1), 并且其中所述AML以存在IDH2的突变体等位基因为特征。

4. 一种治疗AML的方法, 其包括向对象施用治疗有效量的突变体IDH2抑制剂和阿糖胞苷与伊达比星的组合作为诱导疗法, 其还包括施用米托蒽醌与依托泊苷的组合作为巩固疗法, 其中所述突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-{{2-(三氟甲基)吡啶-4-基}氨基}-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇, 其具有下式:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1),并且其中所述AML以存在IDH2的突变体等位基因为特征。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中用作诱导疗法的阿糖胞苷的剂量在约100mg/m²与约500mg/m²之间。

6.如权利要求5所述的方法,其中阿糖胞苷的剂量在约150mg/m²与约300mg/m²之间。

7.如权利要求6所述的方法,其中阿糖胞苷的剂量为约200mg/m²。

8.如权利要求1或2所述的方法,其中用作巩固疗法的阿糖胞苷的剂量在约1g/m²与约10g/m²之间。

9.如权利要求8所述的方法,其中阿糖胞苷的剂量在约1g/m²与约5g/m²之间。

10.如权利要求9所述的方法,其中阿糖胞苷的剂量为1g/m²或1.5g/m²或2g/m²或3g/m²。

11.如权利要求1或3所述的方法,其中柔红霉素的剂量在约10mg/m²与约300mg/m²之间。

12.如权利要求11所述的方法,其中柔红霉素的剂量在约30mg/m²与约150mg/m²之间。

13.如权利要求12所述的方法,其中柔红霉素的剂量为约60mg/m²。

14.如权利要求2或4所述的方法,其中伊达比星的剂量在约1mg/m²与约25mg/m²之间。

15.如权利要求14所述的方法,其中伊达比星的剂量在约3mg/m²与约15mg/m²之间。

16.如权利要求15所述的方法,其中伊达比星的剂量为约12mg/m²。

17.如权利要求3或4所述的方法,其中米托蒽醌的剂量在约1mg/m²与约25mg/m²之间。

18.如权利要求17所述的方法,其中米托蒽醌的剂量在约5mg/m²与约20mg/m²之间。

19.如权利要求18所述的方法,其中米托蒽醌的剂量为约10mg/m²。

20.如权利要求3或4所述的方法,其中依托泊苷的剂量在约50mg/m²与约500mg/m²之间。

21.如权利要求20所述的方法,其中依托泊苷的剂量在约75mg/m²与约250mg/m²之间。

22.如权利要求21所述的方法,其中依托泊苷的剂量为约100mg/m²。

23.一种治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法,其包括向对象施用治疗有效量的2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇(化合物1)和阿糖胞苷与柔红霉素的组合,其中阿糖胞苷施用7天并且柔红霉素施用3天。

24.一种治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法,其包括向对象施用治疗有效量的2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇(化合物1)和阿糖胞苷与伊达比星的组合,其中阿糖胞苷施用7天并且伊达比星施用3天。

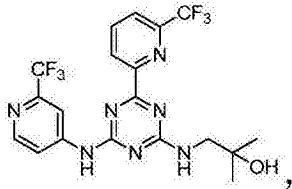
25.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中化合物1的剂量在约50mg/m²与约1000mg/m²之间。

26.如权利要求25所述的方法,其中化合物1的剂量在约150mg/m²与约300mg/m²之间。

27.如权利要求26所述的方法,其中化合物1的剂量为约200mg/m²。

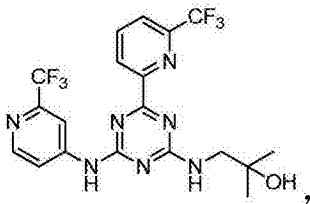
28. 如权利要求1至22中任一项所述的方法,其中AML选自新诊断的AML、未治疗的AML、由骨髓增生异常综合征产生的AML、由先前血液学病症产生的AML以及在暴露于基因毒性损伤之后产生的AML。

29. 一种突变体异柠檬酸脱氢酶2 (IDH2) 抑制剂,其在用于治疗急性髓性白血病 (AML) 的方法中使用,所述方法包括向对象施用治疗有效量的所述突变体IDH2抑制剂和阿糖胞苷与柔红霉素的组合或阿糖胞苷与伊达比星的组合作为诱导疗法,其还包括施用阿糖胞苷作为巩固疗法,其中所述突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇,其具有下式:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1),并且其中所述AML以存在IDH2的突变体等位基因为特征。

30. 一种突变体IDH2抑制剂,其在用于治疗AML的方法中使用,所述方法包括向对象施用治疗有效量的所述突变体IDH2抑制剂和阿糖胞苷与柔红霉素的组合或阿糖胞苷与伊达比星的组合作为诱导疗法,其还包括施用米托蒽醌与依托泊苷的组合作为巩固疗法,其中所述突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇,其具有下式:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1),并且其中所述AML以存在IDH2的突变体等位基因为特征。

31. 用于权利要求29或30的所述突变体IDH2抑制剂,其中用作诱导疗法的阿糖胞苷的剂量在约100mg/m²与约500mg/m²之间;优选在约150mg/m²与约300mg/m²之间;更优选约200mg/m²。

32. 用于权利要求29的所述突变体IDH2抑制剂,其中用作巩固疗法的阿糖胞苷的剂量在约1g/m²与约10g/m²之间;优选在约1g/m²与约5g/m²之间;更优选1g/m²或1.5g/m²或2g/m²或3g/m²。

33. 用于权利要求29或30的所述突变体IDH2抑制剂,其中柔红霉素的剂量在约10mg/m²与约300mg/m²之间;优选在约30mg/m²与约150mg/m²之间;更优选约60mg/m²。

34. 用于权利要求29或30的所述突变体IDH2抑制剂,其中伊达比星的剂量在约1mg/m²与约25mg/m²之间;优选在约3mg/m²与约15mg/m²之间;更优选约12mg/m²。

35. 用于权利要求29或30的所述突变体IDH2抑制剂,其中米托蒽醌的剂量在约1mg/m²与约25mg/m²之间;优选在约5mg/m²与约20mg/m²之间;更优选约10mg/m²。

36. 用于权利要求29或30的所述突变体IDH2抑制剂,其中依托泊苷的剂量在约50mg/m²

与约500mg/m²之间;优选在约75mg/m²与约250mg/m²之间;更优选约100mg/m²。

37. 一种在用于治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法中使用的化合物,其中所述化合物为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇(化合物1),并且其中所述方法包括向对象施用治疗有效量的化合物1和阿糖胞苷与柔红霉素的组合或阿糖胞苷与伊达比星的组合,其中阿糖胞苷施用7天并且柔红霉素或伊达比星施用3天。

39. 用于权利要求29至36中任一项的所述突变体IDH2抑制剂,或用于权利要求37的所述化合物,化合物1的剂量在约50mg/m²与约1000mg/m²之间;优选在约150mg/m²与约300mg/m²之间;更优选约200mg/m²。

40. 用于权利要求29至36中任一项的所述突变体IDH2抑制剂,其中AML选自新诊断的AML、未治疗的AML、由骨髓增生异常综合征产生的AML、由先前血液学病症产生的AML以及在暴露于基因毒性损伤之后产生的AML。

用于治疗恶性肿瘤的组合疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月15日提交的美国临时申请号62/242,256和2015年11月13日提交的美国临时申请号62/255,194的优先权的权益,所述美国临时申请中的每个的内容以引用的方式整体并入本文。

发明领域

[0003] 本文提供了用于治疗血液学恶性肿瘤的组合疗法。在一个实施方案中,所述血液学恶性肿瘤为急性骨髓性白血病(AML)。在一个实施方案中,所述疗法涉及用IDH2抑制剂以及AML诱导和巩固疗法进行治疗。

技术背景

[0004] 异柠檬酸脱氢酶(IDH)催化异柠檬酸到2-氧化戊二酸酯(即, α -酮戊二酸)的氧化脱羧。这些酶属于两个不同的亚类,其中的一个亚类利用NAD(+)作为电子受体,并且另一个亚类利用NADP(+)作为电子受体。已经报道了五种异柠檬酸脱氢酶:3种NAD(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶,它们位于线粒体基质;和两种NADP(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶,其中之一是线粒体的并且另一者主要是胞质的。每种NADP(+)-依赖性同功酶为同源二聚体。

[0005] IDH2(异柠檬酸脱氢酶2(NADP+),线粒体的)也被称为IDH;IDP;IDHM;IDPM;ICD-M;或mNADP-IDH。由这种基因编码的蛋白质为在线粒体中发现的NADP(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶。它在中间代谢和能量生产中起作用。这种蛋白质可与丙酮酸脱氢酶复合物紧密相关或相互作用。人IDH2基因编码452个氨基酸的蛋白质。IDH2的核苷酸和氨基酸序列可以分别以基因库条目NM_002168.2和NP_002159.2找到。14人IDH2的核苷酸和氨基酸序列也描述在例如Huh等人,提交(NOV-1992)给EMBL/基因库/DDBJ数据库;和The MGC Project Team, Genome Res.14:2121-2127(2004)。

[0006] 非突变(例如野生型)IDH2(例如)在正向反应中催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸(α -KG),由此将NAD⁺(NADP⁺)还原为NADH(NADPH):

[0007] 异柠檬酸+NAD⁺(NADP⁺) \rightarrow α -KG+CO₂+NADH(NADPH)+H⁺。

[0008] 已经发现存在于某些癌细胞中的IDH2的突变导致所述酶催化 α -酮戊二酸NADPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸(2HG)的新的能力。2HG不是由野生型IDH2形成。2HG的产生据信促成癌症的形成和进展(Dang,L等人,Nature 462:739-44,2009)。

[0009] 体细胞IDH2突变发生在一系列固体和血液学肿瘤以及癌前病变,包括急性骨髓性白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)中。约15%的AML患者群体含有IDH2基因突变,其导致产生癌代谢物(oncometabolite)2HG,2HG的积聚抑制DNA脱甲基酶的十-十一转位(TET)基团,从而导致DNA超甲基化表型。增加的DNA甲基化导致分化阻断和AML的增殖(Wang等人,Science 340:622-626,2013)。

[0010] IDH2突变酶的选择性抑制剂的开发已经为携带IDH2突变的AML患者提供了治疗益处可能性。在临床上已经对具有减少的胚细胞的人群有成功的响应,并且有利于分化的

功能性血细胞。然而,即使具有良好的总体响应,患者仍存在遗传负荷。因此,需要改进的疗法以用于治疗具有IDH2突变的AML。

[0011] 发明概述

[0012] 在一个实施方案中,通过向对象施用治疗有效量的突变体IDH2抑制剂以及AML诱导和巩固疗法的组合,本文提供了治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的急性骨髓性白血病(AML)的方法。

[0013] 在一个实施方案中,突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1)。

[0014] 在一个实施方案中,以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML为难治性或复发性AML。

[0015] 在一个实施方案中,AML诱导疗法为阿糖胞苷和柔红霉素的组合。在一个实施方案中,AML诱导疗法为阿糖胞苷和伊达比星的组合。

[0016] 在一个实施方案中,AML巩固疗法为阿糖胞苷。在一个实施方案中,AML巩固疗法为米托蒽醌和依托泊苷的组合。

[0017] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法,其包括向对象施用治疗有效量的化合物1和AML诱导疗法以及巩固疗法。

[0018] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法,其包括向对象施用包含治疗有效量的化合物1的药物组合物以及AML诱导疗法和巩固疗法。

[0019] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗AML的方法,其中AML选自新诊断的AML、未治疗的AML、由骨髓增生异常综合征(MDS)产生的AML、由先前血液学病症(AHD)产生的AML以及在暴露于基因毒性损伤之后产生的AML。在某些实施方案中,基因毒性损伤由放射和/或化学疗法引起。在一个实施方案中,本文提供了一种治疗在暴露于由放射和/或化学疗法引起的基因毒性损伤之后产生的AML的方法。

[0020] 附图描述

[0021] 图1为化合物1形式1的X射线粉末衍射图(XPRD)。

[0022] 图2为化合物1形式2的X射线粉末衍射图(XPRD)。

[0023] 图3为化合物1形式3的X射线粉末衍射图(XPRD)。

[0024] 图4为化合物1形式4的X射线粉末衍射图(XPRD)。

[0025] 图5为化合物1形式5的X射线粉末衍射图(XPRD)。

[0026] 图6为化合物1形式6的X射线粉末衍射图(XPRD)。

[0027] 具体的实施方式

[0028] 在以下描述中阐述的或在附图中说明的构造的细节和组分的布置并不旨在是限制性的。用于实践本发明的其他实施方案和不同方式被明确地包括。同样,本文所使用的措辞和术语是出于描述的目的并且不应被视为限制性的。使用“包括”、“包含”或“具有”、“含有”、“涉及”以及本文的其变化形式意指涵盖下文所列出的条目及其等效物以及另外条目。

[0029] 定义:

[0030] 术语“突变体IDH2抑制剂”或“IDH2突变体的抑制剂”意指例如多肽、肽或小分子(例如,小于1,000道尔顿的分子)或适体(aptomer)的分子,其与IDH2突变体亚单位结合并且例如通过抑制二聚体(例如突变体IDH2亚单位的同二聚体或突变体和野生型亚单位的异二聚体)的形成而抑制新活性。在一些实施方案中,与不存在突变体IDH2抑制剂时的活性相比,新活性抑制为至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%。在一个实施方案中,突变体IDH2抑制剂为化合物1。

[0031] 术语“升高的2HG水平”意指与未携带突变体IDH2等位基因的对象中所存在的相比,携带突变体IDH2等位基因的对象中存在10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500%或更多的2HG。术语“升高的2HG水平”可以指细胞、肿瘤、包含肿瘤的器官或体液内的2HG的量。

[0032] 术语“体液”包括以下中的一种或多种:围绕胎儿的羊水、眼房水、血液(例如血浆)、血清、脑脊髓液、耳垢、食糜、库伯式体液(Cowper's fluid)、女性射精、间质液、淋巴液、母乳、粘液(例如,鼻腔引流(nasal drainage)或痰)、胸膜液、脓液、唾液、皮脂、精液、血清、汗液、眼泪、尿、阴道分泌物或呕吐物。

[0033] 术语“抑制”或“预防”包括完全和部分抑制和预防二者。抑制剂可完全地或部分地抑制旨在靶标。

[0034] 术语“对象”旨在包括人和非人动物。示例性人对象包括具有病症(例如本文所描述的病症)的人患者(被称为患者)或正常对象。本发明一方面的术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(诸如鸡、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,诸如非人灵长类动物、家养的和/或农业上有用的动物,例如绵羊、狗、猫、牛、猪等。

[0035] 术语“治疗”意指减小、抑制、减弱、减少、阻止或稳定疾病/病症(例如晚期血液学恶性肿瘤,诸如急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、骨髓肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如T细胞淋巴瘤),每个的特征均在于存在IDH2的突变体等位基因)的发展或进展,减轻疾病/病症的严重程度或改善与所述疾病/病症相关的症状。在一个实施方案中,疾病或病症为以存在IDH2的突变体等位基因为特征的急性髓性白血病(AML)。在一个实施方案中,疾病或病症为以存在IDH2的突变体等位基因为特征的骨髓增生异常综合征(MDS)。在一个实施方案中,疾病或病症为以存在IDH2的突变体等位基因为特征的慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。在一个实施方案中,疾病或病症为以存在IDH2的突变体等位基因为特征的骨髓肉瘤。在一个实施方案中,疾病或病症为以存在IDH2的突变体等位基因为特征的多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,疾病或病症为以存在IDH2的突变体等位基因为特征的淋巴瘤(例如T细胞淋巴瘤)。

[0036] 有效治疗病症的化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物)的量或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指在向对象单剂量或多剂量施用之后有效治疗细胞或治愈、缓和、缓解或改善患有在不存在这种治疗时超出预期的病症的对象的化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物)的量。

[0037] 基于AML中的国际工作组响应标准,可评估白血病,尤其是AML对治疗的响应(Cheson等人Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and

reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid 白血病. J Clin Oncol 2003;21 (24) :4642-9)。

响应标准	评价时间	中性粒 (μL)	血小板 (μL)	骨髓胚 细胞 (%)	其他
早期治疗 评价	在疗法之 后 7-10 天	NA	NA	< 5	
形态学无 白血病状 态	随方案而 变化	NA	NA	< 5	流式细胞术 EMD
形态学 CR	随方案而 变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	< 5	输血 EMD
细胞遗传 学 CR (CRc)	随方案而 变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	< 5	细胞遗传学—正 常, EMD
[0038] 分子 CR (CRm)	随方案而 变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	< 5	分子—阴性, EMD
具有不完 全血液恢 复的形态 学 CR (CRi)	随方案而 变化	满足 CR 的所有标准,除残余的嗜中性粒细胞减少症(<1,000/ μL)或血小板减少症(<100,000/ μL)之外。			
部分缓解	随方案而 变化	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	减少 ≥ 50 导 致 5 至 25	如果 Auer 棒呈 阳性,则胚细胞 \leq 5%
在 CR 之 后复发	随方案而 变化	外周血中的白血病胚细胞的再现或骨髓中不可归因于任何其他原因(例如巩固疗法之后的骨髓再生)的 $\geq 5\%$ 胚细胞。			

[0039] 关键字:AML=急性髓性白血病;CR=完全缓解;EMD=髓外疾病;IWG=国际工作组;NA=不适用。

[0040] 如本文相对于另外癌症治疗剂所用的术语“共同施用”意指所述另外癌症治疗剂可以作为单一剂型(诸如包含如上所述的化合物和第二治疗剂的组合物)的一部分或作为单独的多剂型与本文提供的化合物一起施用。或者,所述另外癌症治疗剂可在施用本文提供的化合物之前、相继地或之后施用。在这种组合疗法治疗中,本文提供的化合物和所述第二治疗剂二者通过常规方法施用。向对象施用包含本文提供的化合物和第二治疗剂二者的组合物不排除在治疗过程期间的另一时间向所述对象单独施用所述相同治疗剂、任何其他第二治疗剂或本文提供的任何化合物。如本文相对于另外癌症治疗所用的术语“共同施用”意指所述另外癌症治疗可在施用本文提供的化合物之前、相继地、同时或之后发生。

[0041] 如本文所用的术语“大致上不含其他立体异构体”意指富含在一个或多个选定的立体中心处具有选定的立体化学的化合物至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的制剂。

[0042] 术语“富含”意指制剂的至少所指定的百分比是在一个或多个选定的立体中心处具有选定的立体化学的化合物。

[0043] 术语“结晶”是指具有高度规则化学结构的固体。具体地说,结晶化合物1可作为化合物1的一种或多种单晶形式产生。出于本申请的目的,术语“晶形”、“单晶形式”和“多晶型物”是同义词;所述术语区分具有不同特性(例如,不同的XRPD图案和/或不同的DSC扫描结果)的晶体。术语“多晶型物”包括假多晶型物,其通常是材料的不同溶剂化物,并且因此它们的特性彼此不同。因此,化合物1的每种不同的多晶型物和假多晶型物在本文中被认为是不同的单晶形式。

[0044] 术语“基本上结晶”是指可以是至少特定重量百分比结晶的形式。特定重量百分比为10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%与100%之间的任何百分比。在一些实施方案中,基本上结晶是指为至少70%结晶的化合物1。在其他实施方案中,基本上结晶是指为至少90%结晶的化合物1。

[0045] 术语“分离的”是指可以是化合物的特定结晶形式的至少特定重量百分比的形式。特定的重量百分比为90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或90%与100%之间的任何百分比。

[0046] 术语“溶剂化物或溶剂化的”意指本发明化合物(包括其结晶形式)与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子合并于结晶固体的晶格中时。“溶剂化物或溶剂化的”包括溶液相和可分离的溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括例如水合物、乙醇合物或甲醇合物。

[0047] 术语“水合物”是其中溶剂分子是以确定的化学计量的量存在的H₂O的溶剂化物,并且可例如包括半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。

[0048] 术语“混合物”用于指混合物的组合元素,而不管组合的相态(例如,液体或液体/结晶)。

[0049] 术语“接种”用于指添加结晶材料以引发重结晶或结晶。

[0050] 术语“反溶剂”用于指化合物(包括其结晶形式)在其中溶解性差的溶剂。

[0051] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可与本发明的一方面的化合物一起施用至对象并且在足以递送治疗量的化合物的剂量施用不会破坏其药理学活性且无毒的载体或佐剂。

[0052] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指所述术语所涉及的化合物的无毒酸或碱加成盐。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts.”J.Pharm.Sci.第66卷,第1至19页中进行了讨论。

[0053] 如本文所用,术语“急性骨髓性白血病(AML)”是指血细胞的骨髓系的癌症,其特征在于在骨髓中积累并且干扰正常血细胞产生的异常白细胞的快速生长。在一个实施方案中,AML选自新诊断的AML、未治疗的AML、由骨髓增生异常综合征(MDS)产生的AML、由先前血液学病症(AHD)产生的AML以及在暴露于基因毒性损伤之后产生的AML。

[0054] 如本文所用的术语“难治性AML”是指其中高水平的白细胞响应于治疗而不减少的AML。

[0055] 如本文所用的术语“复发性AML”是指对治疗无响应的AML。

[0056] 如本文所用,术语“AML诱导疗法”是指目标在于快速恢复正常骨髓功能,即诱导缓解而给出的疗法。

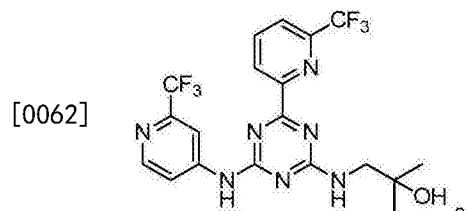
[0057] 如本文所用,术语“AML巩固疗法”是指用于维持作为诱导疗法的结果实现的缓解而给出的疗法。

[0058] 如本文所用的术语“胃肠外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内以及颅内注射或输注技术。

[0059] 术语“约”意指大致地、在...范围内、粗略地或在...左右。当结合数值范围来使用术语“约”时,它通过扩展到在所列举数值以上和以下的界限来改变所述范围。通常,本文使用术语“约”来使一个数值改变到所指出的值以上和以下的10%偏差值。

[0060] 化合物

[0061] 在一个实施方案中,化合物1为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物,其具有下式:



[0063] 化合物1还可包含一个或多个同位素取代(“同位素体”)。例如,H可处于任何同位素形式,包括¹H、²H(D或氘)和³H(T或氚);C可处于任何同位素形式,包括¹²C、¹³C和¹⁴C;O可处于任何同位素形式,包括¹⁶O和¹⁸O等。例如,化合物1富含至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的特定同位素形式的H、C和/或O。

[0064] 在某些实施方案中,化合物1还可以多种互变异构形式表示,在这种情况下,本发明一方面明确地包括本文所述的化合物1的所有互变异构形式,即使可能仅单一互变异构形式被表示(例如,酮-烯醇互变异构体)。化合物1的所有此类异构形式在本文中明确地包括。化合物1的合成在2013年7月25日公布的美国公开申请US-2013-0190287-A1中有所描述,所述文献以引用的方式整体并入。

[0065] 可方便或可期望制备、纯化和/或处理化合物1的对应盐,例如,药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts.”J.Pharm.Sci.第66卷,第1至19页中进行了讨论。

[0066] 例如,如果化合物1为阴离子或具有可为阴离子的官能团(例如,-NH-可为-N⁻),那么可用合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子,诸如Na⁺和K⁺;碱土金属阳离子,诸如Ca²⁺和Mg²⁺;及其他阳离子,诸如Al³⁺。一些合适的取代的铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨基丁三醇以及氨基酸,诸如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例为N(CH₃)₄⁺。

[0067] 如果化合物1为阳离子的或具有可为阳离子的官能团(例如,-NHR可为-NH₂R⁺),那么可用合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸以及亚磷酸。

[0068] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于来源于以下有机酸的那些：2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、草酰乙酸、羟基萘羧酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸以及戊酸。在一个实施方案中，化合物1包含2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇的甲磺酸盐。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些：鞣酸、羧甲基纤维素。

[0069] 因此，在本文提供的方法和药物组合物中使用的化合物1包括化合物1本身，以及药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物。化合物1的代谢物在专利申请公开W02015/006592中公开，所述文献全文以引用方式并入本文。可通过添加适当的官能度对本文提供的化合物1进行修饰并且将其转化成前药以增强选定的生物学特性(例如靶向特定组织)。这类修饰(即前药)为本领域所已知并且包括增加进入给定生物隔室的生物穿透(例如，血液、淋巴系统、中枢神经系统)、增加口服利用度、增加溶解度以允许通过注射施用、改变代谢以及改变排泄速率的那些。前药的实例包括酯(例如，磷酸酯、氨基酸(例如缬氨酸)酯)、氨基甲酸酯以及其他药学上可接受的衍生物，其在向对象施用之后能够提供活性化合物。

[0070] 已发现，化合物1可以多种固体形式存在。在一个实施方案中，本文提供了包括纯净晶形的固体形式。在另一个实施方案中，本文提供了包括溶剂化形式和无定形形式的固体形式。本公开提供化合物1的某些固体形式。在某些实施方案中，本公开提供包含呈本文所述形式的化合物1的组合物。在提供的组合物的一些实施方案中，化合物1以一种或多种固体形式的混合物形式存在；在提供的组合物的一些实施方案中，化合物1以单一形式存在。

[0071] 在一个实施方案中，化合物1为单晶形式或本文所述的单晶形式中的任何一种。化合物1的结晶形式的合成在2015年2月5日公布的国际申请公布W0 2015/017821和2015年2月4日提交的美国临时申请序列号61/112,127中有所描述，两者均以引用的方式整体并入本文。还提供了药物组合物，其包含至少一种药学上可接受的载体或稀释剂；和化合物1，其中化合物1为单晶形式或本文所述的晶形中的任何一种。还提供了化合物1用于制备药物组合物的用途，其中化合物1为单晶形式或本文所述的单晶形式中的任何一种。

[0072] 本文提供了用于描述化合物1的晶形的特征信息的分类。然而，应理解，对于本领域技术人员来说并不需要所有此类信息来确定这种特定形式存在于给定组合物中，但可使用本领域技术人员认为足以确定特定形式的存在的特征信息的任何部分来实现特定形式的确定，例如，对于本领域技术人员来说甚至单个区别峰值可足以理解存在这种特定形式。

[0073] 在一个实施方案中，至少特定重量百分比的化合物1是结晶。特定重量百分比可为10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%与100%之间的任何百分比。当特定重量百分比的化合物1为结晶时，化合物1的其余部分为化合物1的无定形形式。结晶化合物1的非限制性实例包括化合物1的单晶形式或不同单晶形式的混合物。在一些实施方案中，化合物1为至少75重量%结晶。在一些实施方案中，化合物1为至少80重量%

结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少83重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少85重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少87重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少90重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少93重量%结晶。在一些其他实施方案中,化合物1为至少95重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少97重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少99重量%结晶。

[0074] 在另一个实施方案中,特定重量百分比的结晶化合物1为特定单晶形式或单晶形式的组合。特定重量百分比可为10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%与100%之间的任何百分比。在一些实施方案中,化合物1为至少75重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少80重量%结晶。在一些实施方案中,化合物1为至少83重量%的单晶形式。在一些实施方案中,化合物1为至少85重量%的单晶形式。在一些实施方案中,化合物1为至少87重量%的单晶形式。在一些实施方案中,化合物1为至少90重量%的单晶形式。在一些实施方案中,化合物1为至少93重量%的单晶形式。在一些其他实施方案中,化合物1为至少95重量%的单晶形式。在一些实施方案中,化合物1为至少97重量%的单晶形式。在一些实施方案中,化合物1为至少99重量%的单晶形式。

[0075] 在以下对化合物1的描述中,本发明的实施方案可参照化合物1的特定晶形进行描述,其特征在于如本文所讨论的一种或多种特性。表征晶形的描述还可用于描述可能存在于结晶化合物1中的不同晶形的混合物。然而,化合物1的特定晶形还可通过如本文所述的结晶形式的一种或多种特征来表征,无论是否参考特定晶形。

[0076] 所述晶形通过以下给出的详细描述和说明性实例进一步说明。取决于用于获得数据的仪器,表1至6中描述的XRPD峰可变化 $\pm 0.2^\circ$ 。表1至表6中描述的XRPD峰的强度可变化10%。

[0077] 形式1

[0078] 在一个实施方案中,化合物1的单晶形式1可通过使用CuK α 辐射获得的图1中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱和表1中所示的数据来表征。在具体实施方案中,如表1所示,多晶型物可通过来自图1的峰中的一个或多个来表征。例如,多晶型物可通过表1中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0079] 表1

[0080]

角度 2θ	强度%
6.7	42.2
8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

[0081] 在另一个实施方案中,形式1可通过在8.9、13.0、18.9、23.8以及28.1°的2 θ 角处识别的峰来表征。在另一个实施方案中,形式1可通过在8.9、18.9和23.8°的2 θ 角处识别的峰来表征。

[0082] 形式2

[0083] 在一个实施方案中,化合物1的单晶形式2可通过使用CuK α 辐射获得的图2中所示的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱和表2中所示的数据来表征。在具体实施方案中,如表2所示,多晶型物可通过来自图2的峰中的一个或多个来表征。例如,多晶型物可通过表2中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0084] 表2

[0085]

角度2 θ	强度%
8.4	65.2
12.7	75.5
16.9	57.9
17.1	69.4
17.7	48.6
19.2	100.0
23.0	69.7
23.3	61.1
24.2	87.3

[0086] 在另一个实施方案中,形式2可通过在12.7、17.1、19.2、23.0以及24.2°的2 θ 角处识别的峰来表征。在另一个实施方案中,形式2可通过在12.7、19.2和24.2°的2 θ 角处识别的峰来表征。

[0087] 形式3

[0088] 在一个实施方案中,化合物1的单晶形式3可通过使用CuK α 辐射获得的图3中所示的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱和表3中所示的数据来表征。在具体实施方案中,如表3所示,多晶型物可通过来自图3的峰中的一个或多个来表征。例如,多晶型物可通过表3中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0089] 表3

[0090]

角度2 θ	强度%
6.8	35.5
10.1	30.7
10.6	53.1
13.6	46.0
14.2	63.8
17.2	26.4
18.4	34.0
19.2	100.0

23.5	3.8
------	-----

[0091] 在另一个实施方案中,形式3可通过在6.8、10.6、13.6、14.2以及19.2°的2 θ 角处识别的峰来表征。在另一个实施方案中,形式3可通过在10.6、14.2和19.2°的2 θ 角处识别的峰来表征。

[0092] 形式4

[0093] 在一个实施方案中,化合物1的单晶形式4可通过使用CuK α 辐射获得的图4中所示的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱和表4中所示的数据来表征。在具体实施方案中,如表4所示,多晶型物可通过来自图4的峰中的一个或多个来表征。例如,多晶型物可通过表4中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0094] 表4

[0095]

角度2 θ	强度%
7.2	53.3
10.1	26.7
11.5	20.5
13.6	100.0
18.5	72.0
19.3	46.9
20.3	39.4
21.9	55.4
23.5	77.5

[0096] 在另一个实施方案中,形式4可通过在7.2、13.6、18.5、19.3、21.9以及23.5°的2 θ 角处识别的峰来表征。在另一个实施方案中,形式4可通过在13.6、18.5和23.5°的2 θ 角处识别的峰来表征。

[0097] 形式5

[0098] 在一个实施方案中,化合物1的单晶形式5可通过使用CuK α 辐射获得的图5中所示的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱和表5中所示的数据来表征。在具体实施方案中,如表5所示,多晶型物可通过来自图5的峰中的一个或多个来表征。例如,多晶型物可通过表5中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0099] 表5

[0100]

角度2 θ	强度%
6.4	45.4
8.4	84.0
9.8	100.0
16.1	26.0
16.9	22.7
17.8	43.6
19.7	40.4

21.1	20.5
26.1	15.9

[0101] 在另一个实施方案中,形式5可通过在6.4、8.4、9.8、17.8以及19.7°的2 θ 角处识别的峰来表征。在另一个实施方案中,形式5可通过在8.4和9.8°的2 θ 角处识别的峰来表征。

[0102] 形式6

[0103] 在一个实施方案中,化合物1的单晶形式6可通过使用CuK α 辐射获得的图6中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱和表6中所示的数据来表征。在具体实施方案中,如表6所示,多晶型物可通过来自图6的峰中的一个或多个来表征。例如,多晶型物可通过表6中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个来表征。

[0104] 表6

[0105]

角度2 θ	强度%
8.1	97.9
11.4	24.9
14.1	51.5
15.2	28.4
16.4	85.0
17.3	100.0
20.5	54.7
24.1	88.7

[0106] 在另一个实施方案中,形式6可通过在8.1、14.1、16.4、17.3、20.5以及24.1°的2 θ 角处识别的峰来表征。在另一个实施方案中,形式6可通过在8.1、16.4、17.3以及24.1°的2 θ 角处识别的峰来表征。

[0107] 药物组合物和施用途径

[0108] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和赋形剂。在一个实施方案中,包含化合物1和赋形剂的药物组合物用于口服施用。在一个实施方案中,所述赋形剂为稀释剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、稳定剂、助流剂和/或润滑剂。在一个实施方案中,赋形剂为稀释剂。在一个实施方案中,赋形剂为结合剂。在一个实施方案中,赋形剂为崩解剂。在一个实施方案中,赋形剂为润湿剂。在一个实施方案中,赋形剂为稳定剂。在一个实施方案中,赋形剂为助流剂。在一个实施方案中,赋形剂为润滑剂。

[0109] 在一个实施方案中,稀释剂为微晶纤维素。

[0110] 在一个实施方案中,粘合剂为羟丙基纤维素。

[0111] 在一个实施方案中,崩解剂为羧甲淀粉钠。

[0112] 在一个实施方案中,润湿剂为月桂基硫酸钠。

[0113] 在一个实施方案中,稳定剂为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0114] 在一个实施方案中,助流剂为胶体二氧化硅。

[0115] 在一个实施方案中,润滑剂为硬脂酸镁。

[0116] 含有阿糖胞苷的药物组合物

[0117] 在某些实施方案中,本文提供包含阿糖胞苷和药学上可接受的载体的药物组合

物,用于在本文提供的方法中向有需要的患者施用。在某些实施方案中,药物组合物包含阿糖胞苷和稀释剂或溶剂。在某些实施方案中,包含阿糖胞苷的药物组合物用于胃肠外施用。在一个实施方案中,药物组合物包含无菌溶液中的阿糖胞苷,以用于静脉内、鞘内或皮下施用。在一个实施方案中,药物组合物包含无菌溶液中的阿糖胞苷,以用于静脉内施用。在一个实施方案中,药物组合物包含无菌溶液中的阿糖胞苷,以用于鞘内施用。在一个实施方案中,药物组合物包含无菌溶液中的阿糖胞苷,以用于皮下施用。

[0118] 在某些实施方案中,药物组合物包含含有20mg/mL阿糖胞苷的水性溶液。在某些实施方案中,药物组合物包含含有100mg/mL阿糖胞苷的水性溶液。

[0119] 在一个实施方案中,包含阿糖胞苷的药物组合物不含防腐剂。在一个实施方案中,包含阿糖胞苷的药物组合物还包含氯化钠。在一个实施方案中,基于组合物的总质量,氯化钠以约0.68%存在。在一个实施方案中,药物组合物还包含盐酸和/或氢氧化钠以将组合物的pH调节至7.2-7.8。在一个实施方案中,药物组合物还包含盐酸和/或氢氧化钠以将组合物的pH调节至7.3-7.7。在一个实施方案中,药物组合物还包含盐酸和/或氢氧化钠以将组合物的pH调节至7.4、7.6或7.7。

[0120] 在一个实施方案中,包含阿糖胞苷的药物组合物含有防腐剂。在一个实施方案中,防腐剂为苯甲醇。在一个实施方案中,基于组合物的总质量,苯甲醇的量为0.9%。在一个实施方案中,药物组合物还包含盐酸和/或氢氧化钠以将组合物的pH调节至7.6。

[0121] 在某些实施方案中,本文提供了包含阿糖胞苷的粉末,其中所述粉末适于重构。

[0122] 在某些实施方案中,所述组合物用含有0.9%*m/v*苯甲醇的水重构。

[0123] 在某些实施方案中,阿糖胞苷根据用于阿糖胞苷的包装插页来配制和施用。

[0124] 含有柔红霉素的药物组合物

[0125] 在某些实施方案中,本文提供了包含盐酸柔红霉素和药学上可接受的载体的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物包含柔红霉素和稀释剂或溶剂。在某些实施方案中,组合物用于在本文提供的方法中向有需要的患者静脉内施用。在某些实施方案中,组合物还包含氯化钠。在某些实施方案中,组合物还包含氢氧化钠和/或盐酸以将pH调节至3-7。在某些实施方案中,组合物具有3-4、4-5或4.5-6.5范围内的pH。在某些实施方案中,组合物包含相当于5mg/mL柔红霉素、9mg/mL氯化钠、氢氧化钠和/或盐酸的盐酸柔红霉素的水性溶液以将pH调节至3-4。

[0126] 在某些实施方案中,柔红霉素按照其包装插页来配制和施用。

[0127] 含有伊达比星的药物组合物

[0128] 在某些实施方案中,本文提供了包含盐酸伊达比星和药学上可接受的载体的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物包含伊达比星和稀释剂或溶剂。在某些实施方案中,组合物包含为无菌冻干粉末的盐酸伊达比星,以用于重构和静脉内施用。在某些实施方案中,组合物包含每单次使用小瓶约20mg的量的盐酸伊达比星的无菌冻干粉末。在某些实施方案中,组合物还包含乳糖NF。

[0129] 在某些实施方案中,本文提供了包含在无菌、半合成、不含防腐剂溶液中的盐酸伊达比星的药物组合物,以用于静脉内施用。在某些实施方案中,本文提供了包含在等渗肠胃外不含防腐剂的溶液中的盐酸伊达比星的药物组合物。在某些实施方案中,组合物以单次使用小瓶提供。

[0130] 在一个实施方案中,小瓶含有约5mL、10mL或20mL包含盐酸伊达比星的溶液。在某些实施方案中,每个小瓶含有1mg/mL量的盐酸伊达比星和以下非活性成分:甘油、USP 25mg/mL、水、盐酸、NF以将pH调节至约3.5。

[0131] 在某些实施方案中,每个小瓶含有约5mg盐酸伊达比星、125mg甘油、适量至5mL的注射用水和至pH 3.5的HCl。

[0132] 在某些实施方案中,每个小瓶含有约10mg盐酸伊达比星、250mg甘油、适量至10mL的注射用水和至pH 3.5的HCl。

[0133] 在某些实施方案中,伊达比星按照其包装插页来配制和施用。

[0134] 含有米托蒽醌的药物组合物

[0135] 在某些实施方案中,本文提供了包含盐酸米托蒽醌和药学上可接受的载体的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物包含米托蒽醌和稀释剂或溶剂。在某些实施方案中,盐酸米托蒽醌的药物组合物用于静脉内施用。

[0136] 在某些实施方案中,组合物以注射前需要稀释的浓缩物形式提供。在某些实施方案中,组合物为无菌水性溶液,其包含相当于2mg/mL米托蒽醌游离碱、氯化钠(约0.80%w/v)、乙酸钠(约0.005%w/v)、冰醋酸(约0.046%w/v)和水的盐酸米托蒽醌。在一个实施方案中,组合物具有3.0至4.5的pH,并且每mL含有0.14mEq钠。在某些实施方案中,组合物不含任何防腐剂。

[0137] 在某些实施方案中,米托蒽醌按照其包装插页来配制和施用。

[0138] 含有依托泊苷的药物组合物

[0139] 在某些实施方案中,本文提供了包含磷酸依托泊苷和药学上可接受的载体的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物包含依托泊苷和稀释剂或溶剂。在某些实施方案中,磷酸依托泊苷的药物组合物用于静脉内输注。在一个实施方案中,药物组合物以含有相当于约100mg依托泊苷、约32.7mg柠檬酸钠USP和约300mg葡聚糖40的磷酸依托泊苷的单剂量小瓶提供。

[0140] 在某些实施方案中,磷酸依托泊苷的药物组合物用于静脉内注射。在一个实施方案中,药物组合物以在100mg (5mL)、200mg (10mL) 或500mg (25mL) 无菌、多剂量小瓶中的20mg/mL溶液的形式提供,每mL含有约20mg依托泊苷、约2mg柠檬酸、约80mg聚山梨醇酯80、约650mg聚乙二醇300和约33.2% (v/v) 无水酒精。

[0141] 在某些实施方案中,依托泊苷按照其包装插页来配制和施用。

[0142] 可用于药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化给药系统 (SEDDS) 诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、用于药物剂型诸如吐温或其他类似聚合物递送基质的表面活性剂、血清蛋白诸如人血清蛋白、缓冲物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和的植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质诸如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精诸如 α -、 β -以及 γ -环糊精、或化学修饰的衍生物诸如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟基丙基- β -环糊精)、或其他可溶解的衍生物还可有利地用于增强本文所述的化合物1的递送。

[0143] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可经口服、胃肠外、吸入喷雾、局部、直

肠、鼻、口腔、阴道或植入贮器的形式施用,优选口服施用或注射施用。在一个实施方案中,药物组合物可含有任何无毒的常规药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些情况下,可用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节制剂的pH以增强所配制的化合物或其递送形式的稳定性。

[0144] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可以是呈无菌可注射制剂的形式,例如,作为无菌可注射水性或油性混悬液。这种混悬液可以根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂(例如像吐温80)和悬浮剂来配制。无菌注射制剂也可以是在胃肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂有甘露醇、水、林格氏溶液以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任何温和的非挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸诸如油酸及其甘油酯衍生物同天然的药学上可接受的油诸如橄榄油或蓖麻油(尤其是它们的聚氧乙烯化形式)一样适用于制备可注射剂。这些油溶液或混悬液也可包含长链醇稀释剂或分散剂、或羧甲基纤维素或通常用于药学上可接受的剂型(如乳剂和或悬浮液)的配制中的类似分散剂。其他常用的表面活性剂(如吐温或司盘)和/或其他通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型的类似乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制的目的。

[0145] 本文的具体实施方案提供为片剂或胶囊的固体口服剂型。在某些实施方案中,所述制剂为包含化合物1的片剂。在某些实施方案中,所述制剂为包含化合物1的胶囊。在某些实施方案中,本文提供的片剂或胶囊任选地包含一种或多种赋形剂,例如像助流剂、稀释剂、润滑剂、着色剂、崩解剂、成粒剂、粘合剂、聚合物和涂层剂。在某些实施方案中,所述制剂为即时释放片剂。在某些实施方案中,所述制剂为例如基本上在胃中释放活性药物成分(API)的受控释放片剂。在某些实施方案中,所述制剂为硬明胶胶囊。在某些实施方案中,所述制剂为软明胶胶囊。在某些实施方案中,所述胶囊为羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊。在某些实施方案中,所述制剂为即时释放胶囊。在某些实施方案中,所述制剂为例如基本上在胃中释放(API)的即时或受控释放胶囊。在某些实施方案中,所述制剂是在施用之后基本上溶于口中的快速崩解片剂。

[0146] 在某些实施方案中,本文实施方案涵盖化合物1用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的恶性肿瘤,其中所述组合物被制备用于口服施用。

[0147] 在某些实施方案中,本文实施方案涵盖阿糖胞苷、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌和/或依托泊苷用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的恶性肿瘤,其中所述组合物被制备用于静脉内施用。

[0148] 本文的方法涵盖施用有效量的化合物或药物组合物以实现所需或所述作用。在一个实施方案中,每天约1次至约6次或可选地以连续输注形式施用药物组合物。这类施用可用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量取决于所治疗的宿主和特定施用模式而改变。典型的制剂含有约5%至约95%活性化合物(w/w)。或者,这类制剂包含约20%至约80%活性化合物。

[0149] 可能需要低于或高于以上所列举的那些的剂量。任何具体对象的具体剂量和治疗方案取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、

饮食、施用时间、排泄率、药物组合、疾病、病状或症状的严重程度和过程、对象对疾病、病状或症状的倾向以及治疗医师的判断。

[0150] 在改善对象的病症之后,如果需要,可施用维持剂量的本文提供的化合物、组合物或组合。随之后,施用的剂量或频率、或两者随着症状的变化可减少至当所述症状已被缓和至所需水平时保持改善的病状的水平。然而,在疾病症状的任何复发时,对象可能需要长期的间歇治疗。

[0151] 使用方法

[0152] 在一个实施方案中,通过向对象施用治疗有效量的突变体IDH2抑制剂以及AML诱导和巩固疗法的组合,本文提供了治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的急性骨髓性白血病(AML)的方法。

[0153] 在一个实施方案中,突变体IDH2抑制剂为2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体、同位素体、前药、代谢物或多晶型物(化合物1)。

[0154] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法,其包括向对象施用治疗有效量的化合物1和AML诱导疗法以及巩固疗法。

[0155] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗以存在IDH2的突变体等位基因为特征的AML的方法,其包括向对象施用包含治疗有效量的化合物1的药物组合物以及AML诱导疗法和巩固疗法。

[0156] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗AML的方法,所述AML选自新诊断的AML、先前未治疗的AML、由骨髓增生异常综合征(MDS)产生的AML、由先前血液学病症(AHD)产生的AML以及在暴露于基因毒性损伤之后产生的AML。在某些实施方案中,基因毒性损伤由放射和/或化学疗法引起。在一个实施方案中,本文提供了一种治疗在暴露于由放射和/或化学疗法引起的基因毒性损伤之后产生的AML的方法。

[0157] 在一个实施方案中,本文提供一种治疗新诊断的AML的方法。

[0158] 在一个实施方案中,本文提供一种治疗先前未治疗的AML的方法。

[0159] 在一个实施方案中,本文提供一种治疗由骨髓增生异常综合征(MDS)产生的AML的方法。

[0160] 在一个实施方案中,本文提供一种治疗由先前血液学病症(AHD)产生的AML的方法。

[0161] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗在暴露于基因毒性损伤之后产生的AML的方法。

[0162] 在一个实施方案中,AML诱导疗法为阿糖胞苷和柔红霉素的组合。在一个实施方案中,AML诱导疗法为阿糖胞苷和伊达比星的组合。

[0163] 在一个实施方案中,AML巩固疗法为阿糖胞苷。在一个实施方案中,AML巩固疗法为米托蒽醌和依托泊苷的组合。

[0164] 在一个实施方案中,本文提供的治疗AML的方法包括在诱导阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用阿糖胞苷和柔红霉素,随之后在巩固阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用阿糖胞苷。

[0165] 在一个实施方案中,本文提供的治疗AML的方法包括在诱导阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用阿糖胞苷和伊达比星,随之后在巩固阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用阿糖胞苷。

[0166] 在一个实施方案中,本文提供的治疗AML的方法包括在诱导阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用阿糖胞苷和柔红霉素,随之后在巩固阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用米托蒽醌和依托泊苷。

[0167] 在一个实施方案中,本文提供的治疗AML的方法包括在诱导阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用阿糖胞苷和伊达比星,随之后在巩固阶段期间口服施用治疗有效量的化合物1并且静脉内施用米托蒽醌和依托泊苷。

[0168] 在一个实施方案中,化合物1、阿糖胞苷和柔红霉素同时施用。在一个实施方案中,化合物1、阿糖胞苷和柔红霉素顺序施用。在一个实施方案中,化合物1、阿糖胞苷和伊达比星同时施用。在一个实施方案中,化合物1、阿糖胞苷和伊达比星顺序施用。

[0169] 在一个实施方案中,待治疗的恶性肿瘤以IDH2的突变体等位基因为特征,其中IDH2突变导致所述酶在对象中催化 α -酮戊二酸NAPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新的能力。在这个实施方案的一方面,突变体IDH2具有R140X突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140Q突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140W突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140L突变。在这个实施方案的另一方面,突变体IDH2具有R172X突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变为R172K突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变为R172G突变。

[0170] 恶性肿瘤可通过对细胞样品进行测序以确定在IDH2的氨基酸140和/或172处的突变(例如,所存在的改变的氨基酸)的存在和具体性质。

[0171] 不受理论限制,申请者已经发现IDH2的突变体等位基(其中IDH2突变导致所述酶催化 α -酮戊二酸NAPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新的能力),并且具体地说IDH2的R140Q和/或R172K突变表征所有类型的癌症的亚型,而不考虑其在体内的细胞性质或位置。因此,本文提供的化合物、组合物和方法可用于治疗任何类型的以赋予这种活性的IDH2的突变体等位基因、并且具体地说存在IDH2R140Q和/或R172K突变为特征的癌症。

[0172] 在一个实施方案中,所述恶性肿瘤为肿瘤,其中在诊断或治疗时至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的肿瘤细胞携带IDH2突变,并且具体地说IDH2R140Q、R140W、或R140L和/或R172K或R172G突变。

[0173] 在一个实施方案中,恶性肿瘤治疗的功效通过测量对象中2HG的水平进行监测。通常在治疗前测量2HG的水平,其中升高的水平指示需要使用化合物1。一旦升高的水平已确立,在治疗过程期间和/或在治疗终止之后测定2HG的水平以便确立功效。在某些实施方案中,仅在治疗过程期间和/或在治疗终止之后测定2HG的水平。在治疗过程期间和治疗之后2HG水平的降低指示功效。类似地,2HG水平在治疗过程期间或治疗之后未升高的确定也指示功效。通常,2HG测量值与恶性肿瘤治疗功效的其他熟知的确定一起使用,诸如肿瘤和/或其他癌症相关的病变的数目和大小的减少、对象的一般健康状况的改善、以及与恶性肿瘤治疗功效相关的其他生物标志物中的变化。

[0174] 可在样品中通过LC/MS检测2HG。将所述样品与甲醇80:20混合,并且在3,000rpm下在4°C下离心20分钟。可收集所得上清液并且在LC-MS/MS之前将其在-80°C下保存以评估2-

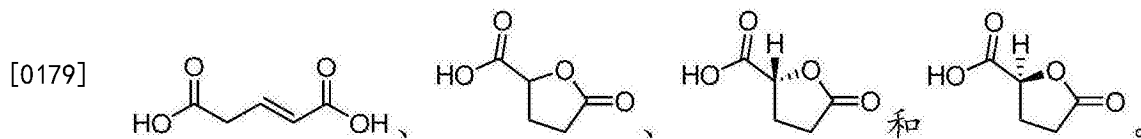
羟基戊二酸水平。可以使用多种不同的液相色谱(LC)分离方法。各方法可以通过负电喷射电离(ESI, -3.0kV)偶联到在多反应监测(MRM)模式下操作的三重-四极质谱仪,其中MS参数对于输注代谢物标准溶液优化。可以根据先前报道的方法(Luo等人, *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007)的变型,在水性流动相中通过使用10mM三丁基胺作为离子配对剂的反相色谱法来分离代谢物。一种方法允许TCA代谢物的解析: $t=0, 50\%B$; $t=5, 95\%B$; $t=7, 95\%B$; $t=8, 0\%B$, 其中B是指100%甲醇的有机流动相。另一方法对2-羟基戊二酸具有特异性,其经5分钟运行50%至95%B(如以上所定义的缓冲剂)的快速线性梯度。如上所描述,可以将Synergi Hydro-RP, 100mm×2mm, 2.1 μ m粒度(Phenomex)用作柱。可以通过与已知浓度下的纯代谢物标准物比较峰面积来量化代谢物。可以如例如Munger等人 *Nat Biotechnol* 26, 1179-86, 2008中所描述来进行来自¹³C-谷氨酰胺的代谢物通量研究。

[0175] 在一个实施方案中,直接地评价2HG。

[0176] 在另一个实施方案中,对在进行所述分析方法的过程中形成的2HG的衍生物进行评价。例如,这种衍生物可以是在MS分析中形成的衍生物。衍生物可以包括盐加合物(例如Na加合物)、水合变体或(例如)如在MS分析中形成的也是盐加合物(例如Na加合物)的水合变体。

[0177] 在另一个实施方案中,对2HG的代谢衍生物进行评价。实例包括由于2HG的存在而累积或升高或降低的物质,如将与2HG(例如R-2HG)相关的戊二酸或谷氨酸。

[0178] 示例性2HG衍生物包括脱水衍生物,如以下提供的化合物或其盐加合物:



[0180] 2HG已知在遗传性代谢病症2-羟基戊二酸尿症中积聚。这种疾病由酶2-羟基戊二酸脱氢酶中的缺陷引起,所述酶将2HG转化成 α -KG (Struys, E.A.等人 *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005))。具有2-羟基戊二酸脱氢酶缺陷的患者在脑中积聚2HG(如通过MRI和CSF分析评估的),发展脑白质病,并且具有增加的发展脑肿瘤的风险(Aghili, M., Zahedi, F.和Rafiee, *J Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E.和Hoffmann, G.F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A.T.和Dutra-Filho, C.S. *J Inher Metab Dis* 27, 427-48 (2004))。此外,升高的脑2HG水平导致增加的ROS水平(Kolker, S.等人 *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A.等人 *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)),从而潜在地促成增加的癌症风险。2HG充当NMDA受体激动剂的能力可能促进这种作用(Kolker, S.等人 *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002))。2HG还可能通过完全地抑制谷氨酸和/或利用 α KG的酶而对细胞具有毒性。这些包括允许利用谷氨酸氮用于氨基酸和核酸生物合成的氨基转移酶,和 α KG依赖性脯氨酰羟化酶,如调控Hif1- α 水平的那些。

[0181] 因此,根据另一个实施方案,本文提供了一种通过向对象施用化合物1、阿糖胞苷和柔红霉素来治疗对象中的2-羟基戊二酸酸尿症,特别是D-2-羟基戊二酸酸尿症的方法。在一个实施方案中,本文提供了一种通过向对象施用化合物1、阿糖胞苷和伊达比星来治疗对象中的2-羟基戊二酸酸尿症,特别是D-2-羟基戊二酸酸尿症的方法。

[0182] 在一个实施方案中,在用化合物1、阿糖胞苷和柔红霉素治疗之前和/或之后,所述方法还包括评估恶性肿瘤的生长、大小、重量、侵袭力、阶段和/或其他表型的步骤。在一个

实施方案中,在用化合物1、阿糖胞苷和伊达比星治疗之前和/或之后,所述方法还包括评估恶性肿瘤的生长、大小、重量、侵袭力、阶段和/或其他表型的步骤。

[0183] 在一个实施方案中,在用化合物1、阿糖胞苷和柔红霉素治疗之前和/或之后,所述方法还包括评估恶性肿瘤的IDH2基因型的步骤。在一个实施方案中,在用化合物1、阿糖胞苷和伊达比星治疗之前和/或之后,所述方法还包括评估恶性肿瘤的IDH2基因型的步骤。这可通过本领域中的普通方法实现,如DNA测序、免疫分析、和/或2HG的存在、分布或水平的评价。

[0184] 在一个实施方案中,在用化合物1、阿糖胞苷和柔红霉素治疗之前和/或之后,所述方法还包括确定对象中的2HG水平的步骤。在一个实施方案中,在用化合物1、阿糖胞苷和伊达比星治疗之前和/或之后,所述方法还包括确定对象中的2HG水平的步骤。这可通过以下来实现:光谱分析,例如基于磁共振的分析,例如MRI和/或MRS测量;体液的样品分析,诸如血清或脊髓液分析;或通过外科材料的分析,例如通过质谱。

[0185] 在一个实施方案中,取决于待治疗的疾病和对象的病状,化合物1可通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内,静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径。化合物1可以合适的剂量单位与适用于每种施用途径的药理学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制。在一个实施方案中,化合物1是口服施用。

[0186] 在一个实施方案中,在本文提供方法中施用的化合物1的量的范围可在例如,约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 与 $2000\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 与 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 与 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 与 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 与 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。

[0187] 在某些实施方案中,特定剂量为例如约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $225\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $275\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0188] 在一个实施方案中,在本文提供方法中施用的化合物1的量的范围可在例如,约 $5\text{mg}/\text{天}$ 与约 $2,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $10\text{mg}/\text{天}$ 与约 $2,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $20\text{mg}/\text{天}$ 与约 $2,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $50\text{mg}/\text{天}$ 与约 $1,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $100\text{mg}/\text{天}$ 与约 $1,000\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $100\text{mg}/\text{天}$ 与约 $500\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $150\text{mg}/\text{天}$ 与约 $500\text{mg}/\text{天}$ 之间。在一个实施方案中,所述范围在约 $150\text{mg}/\text{天}$ 与约 $250\text{mg}/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,特定剂量为例如约 $10\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $20\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $50\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $75\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $100\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $120\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,所述剂量为约 $150\text{mg}/\text{天}$ 。在一个实施方案

中,所述剂量为约200mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约250mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约300mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约350mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约400mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约450mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约500mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约600mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约700mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约800mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约900mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约1,000mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约1,200mg/天。在一个实施方案中,所述剂量为约1,500mg/天。在某些实施方案中,特定剂量例如高达约10mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约20mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约50mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约75mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约100mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约120mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约150mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约200mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约250mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约300mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约350mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约400mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约450mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约500mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约600mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约700mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约800mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约900mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约1,000mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约1,200mg/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约1,500mg/天。

[0189] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物或剂型中的化合物1的量的范围可在例如约5mg与约2,000mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约10mg与约2,000mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约20mg与约2,000mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约50mg与约1,000mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约50mg与约500mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约50mg与约250mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约100mg与约500mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约150mg与约500mg之间。在一个实施方案中,所述范围在约150mg与约250mg之间。在某些实施方案中,特定量例如,约10mg。在一个实施方案中,特定量为约20mg。在一个实施方案中,特定量为约50mg。在一个实施方案中,特定量为约75mg。在一个实施方案中,特定量为约100mg。在一个实施方案中,特定量为约120mg。在一个实施方案中,特定量为约150mg。在一个实施方案中,特定量为约200mg。在一个实施方案中,特定量为约250mg。在一个实施方案中,特定量为约300mg。在一个实施方案中,特定量为约350mg。在一个实施方案中,特定量为约400mg。在一个实施方案中,特定量为约450mg。在一个实施方案中,特定量为约500mg。在一个实施方案中,特定量为约600mg。在一个实施方案中,特定量为约700mg。在一个实施方案中,特定量为约800mg。在一个实施方案中,特定量为约900mg。在一个实施方案中,特定量为约1,000mg。在一个实施方案中,特定量为约1,200mg。在一个实施方案中,特定量为约1,500mg。在某些实施方案中,特定量例如,高达约10mg。在一个实施方案中,特定量高达约20mg。在一个实施方案中,特定量高达约50mg。在一个实施方案中,特定量高达约75mg。在一个实施方案中,特定量高达约100mg。在一个实施方案中,特定量高达约120mg。在一个实施方案中,特定量高达约150mg。在一个实施方案中,特定量高达约200mg。在一个实施方案中,特定量高达约250mg。在一个实施方案中,特定量高

达约300mg。在一个实施方案中,特定量高达约350mg。在一个实施方案中,特定量高达约400mg。在一个实施方案中,特定量高达约450mg。在一个实施方案中,特定量高达约500mg。在一个实施方案中,特定量高达约600mg。在一个实施方案中,特定量高达约700mg。在一个实施方案中,特定量高达约800mg。在一个实施方案中,特定量高达约900mg。在一个实施方案中,特定量高达约1,000mg。在一个实施方案中,特定量高达约1,200mg。在一个实施方案中,特定量高达约1,500mg。

[0190] 在一个实施方案中,化合物1可作为单剂量递送,例如像单次推注注射,或口服片剂或丸剂;或随时间推移,例如像随时间推移的连续输注或随时间推移的分次推注剂量。在一个实施方案中,如果需要,则化合物1可重复施用,例如直到患者经历稳定的疾病或退化,或直到患者经历疾病进展或不可接受的毒性。通过本领域已知的方法,例如评估患者症状、体格检查、使用X射线成像的肿瘤的可视化、CAT、PET或MRI扫描以及其他普遍接受的评估方式来确定疾病的稳定性或缺乏。

[0191] 在某些实施方案中,化合物1以循环方式施用至患者(例如,每日施用持续一周,然之后是其中不进行施用的休息期持续至多三周)。循环疗法包括施用一段时间的活性剂,随后休息一段时间,并且重复此顺序施用。循环疗法可减少对抗性的发展、避免或减少副作用和/或提高治疗的功效。

[0192] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或大于40次循环施用化合物1。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约1。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约2。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约3。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约4。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约5。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约6。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约7。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约8。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约9。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约10。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约11。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约12。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约13。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约14。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约15。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约16。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约17。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约18。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约19。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约20。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约21。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约22。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约23。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约24。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约25。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约26。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约27。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约28。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约29。在一个实施方案

中,在一组患者中施用的中值循环次数为约30。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数大于约30次循环。

[0193] 在某些实施方案中,治疗循环包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)内向有需要的对象施用多剂量的化合物1,任选地随之后进行治疗给药假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或大于28天)。在一个实施方案中,治疗循环包括持续28天向有需要的对象施用多剂量的化合物1。在一个实施方案中,治疗循环包括持续大于28天向有需要的对象施用多剂量的化合物1。

[0194] 在一个实施方案中,取决于待治疗的疾病和对象的病状,阿糖胞苷可通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内,静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径。阿糖胞苷可以合适的剂量单位与适用于每种施用途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制。在一个实施方案中,阿糖胞苷是静脉内施用。

[0195] 在某些实施方案中,治疗循环包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)内向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷,任选地随之后进行治疗给药假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或大于28天)。在一个实施方案中,治疗循环包括在2至10天内向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括在4至8天内向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续4天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续5天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续6天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续7天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续8天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续9天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续10天向有需要的对象施用多剂量的阿糖胞苷。

[0196] 本文提供的方法的合适剂量包括例如治疗有效量和预防有效量的阿糖胞苷。例如,在某些实施方案中,在本文提供方法中诱导阶段期间施用的阿糖胞苷的量的范围可在例如,约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $1,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,特定剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $175\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $225\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $275\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在某些实施方案中,特定剂量高达约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方

案中,特定剂量高达约150mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约175mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约200mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约225mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约250mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约275mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约300mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约350mg/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约400mg/m²/天。

[0197] 在某些实施方案中,在本文提供方法中巩固阶段期间施用的阿糖胞苷的量的范围可在例如,约0.1g/m²/天与约25g/m²/天之间。例如,在某些实施方案中,在本文提供方法中施用的阿糖胞苷的量的范围可在例如,约0.5g/m²/天与约15g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约1g/m²/天与约10g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约1g/m²/天与约5g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约1g/m²/天与约3g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约1g/m²/天与约2g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约1g/m²/天与约1.5g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的量在约2g/m²/天与约3g/m²/天之间。在某些实施方案中,阿糖胞苷的特定剂量为约0.1g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约0.5g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约1g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约1.5g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约2g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约2.5g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约3g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约4g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量为约5g/m²/天。在某些实施方案中,阿糖胞苷的特定剂量高达约0.1g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约0.5g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约1g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约1.5g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约2g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约2.5g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约3g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约4g/m²/天。在一个实施方案中,特定剂量高达约5g/m²/天。

[0198] 在一个实施方案中,取决于待治疗的疾病和对象的病状,柔红霉素可通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内,静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径。柔红霉素可以合适的剂量单位与适用于每种施用途径的药理学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制。在一个实施方案中,柔红霉素是静脉内施用。

[0199] 在某些实施方案中,治疗循环包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)内向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素,任选地随之后进行治疗给药假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或大于28天)。在一个实施方案中,治疗循环包括在1至8天内向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素。在一个实施方案中,治疗循环包括在2至6天内向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素。在一个实施方案中,治疗循环包括持续2天向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素。在一个实施方案中,治疗循环包括持续3天向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素。在一个实施方案中,治疗循环包括持续4天向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素。在一个实施方案中,治疗循环包括持续5天向有需要的对象施用多剂量的柔红霉素。

[0200] 本文提供的方法的合适剂量包括例如治疗有效量和预防有效量的柔红霉素。例如,在某些实施方案中,在本文提供方法中施用的柔红霉素的量的范围可在例如,约1mg/m²/天与约500mg/m²/天之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约10mg/m²/天与约300/

$\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约 $20\text{g}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $200/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $150/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约 $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $120/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $100/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $90/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,柔红霉素的量在约 $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $80/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。

[0201] 在某些实施方案中,柔红霉素的特定剂量为约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $35\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $55\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $65\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $90\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0202] 在某些实施方案中,柔红霉素的特定剂量高达约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $35\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $55\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $90\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0203] 在一个实施方案中,取决于待治疗的疾病和对象的病状,伊达比星可通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内,静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径。柔红霉素可以合适的剂量单位与适用于每种施用途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制。在一个实施方案中,柔红霉素是静脉内施用。

[0204] 在某些实施方案中,治疗循环包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)内向有需要的对象施用多剂量的伊达比星,任选地随之后进行治疗给药假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或大于28天)。在一个实施方案中,治疗循环包括在1至8天内向有需要的对象施用多剂量的伊达比星。在一个实施方案中,治疗循环包括在2至6天内向有需要的对象施用多剂量的伊达比星。在一个实施方案中,治疗循环包括持续2天向有需要的对象施用多剂量的伊达比星。在一个实施方案中,治疗循环包括持续3天向有需要的对象施用多剂量的伊达比星。在一个实施方案中,治疗循环包括持续4天向有需要的对象施用多剂量的伊达比星。在一个实施方案中,治疗循环包括持续5天向有需要的对象施用多剂量的伊达比星。

[0205] 本文提供的方法的合适剂量包括例如治疗有效量和预防有效量的伊达比星。例如,在某些实施方案中,在本文提供方法中施用的伊达比星的量的范围可在例如,约 $0.5\text{mg}/$

$\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,伊达比星的量在约 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,伊达比星的量在约 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,伊达比星的量在约 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,伊达比星的量在约 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $14\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,伊达比星的量在约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $13\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。

[0206] 在某些实施方案中,伊达比星的特定剂量为约 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $8\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $11\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $13\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $14\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $16\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $17\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $18\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $19\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0207] 在某些实施方案中,伊达比星的特定剂量高达约 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $8\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $11\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $13\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $14\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $16\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $17\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $18\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $19\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0208] 在一个实施方案中,取决于待治疗的疾病和对象的病状,米托蒽醌可通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内,静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径。米托蒽醌可以合适的剂量单位与适用于每种施用途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制。在一个实施方案中,米托蒽醌是静脉内施用。

[0209] 在某些实施方案中,治疗循环包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)内向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌,任选地随之后进行治疗给药假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或大于28天)。在一个实施方案中,治疗循环包括在1至15天内向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括在2至10天内向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续2天向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续3天向有需要的对象施用多剂量的米托

葱醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续4天向有需要的对象施用多剂量的米托葱醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续5天向有需要的对象施用多剂量的米托葱醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续6天向有需要的对象施用多剂量的米托葱醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续7天向有需要的对象施用多剂量的米托葱醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续8天向有需要的对象施用多剂量的米托葱醌。

[0210] 本文提供的方法的合适剂量包括例如治疗有效量和预防有效量的米托葱醌。例如,在某些实施方案中,在本文提供方法中施用的米托葱醌的量的范围可在例如,约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,米托葱醌的量在约 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,米托葱醌的量在约 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,米托葱醌的量在约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。

[0211] 在某些实施方案中,米托葱醌的特定剂量为约 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $8\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $11\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $13\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $14\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $16\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $17\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $18\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $19\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0212] 在某些实施方案中,米托葱醌的特定剂量高达约 $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $8\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $11\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $13\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $14\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $16\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $17\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $18\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $19\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0213] 在一个实施方案中,取决于待治疗的疾病和对象的病状,依托泊苷可通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内,静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径。依托泊苷可以合适的剂量单位与适用于每种施用途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起配制。在一个实施方案中,依托泊苷是静脉内施用。在一个实施方案中,依托泊苷是口服施用。

[0214] 在某些实施方案中,治疗循环包括在多天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)内向有需要的对象施用多剂量的依托泊苷,任选地随之后进行治疗给药

假期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或大于28天)。在一个实施方案中,治疗循环包括在1至15天内向有需要的对象施用多剂量的依托泊苷。在一个实施方案中,治疗循环包括在2至10天内向有需要的对象施用多剂量的依托泊苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续2天向有需要的对象施用多剂量的依托泊苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续3天向有需要的对象施用多剂量的依托泊苷。在一个实施方案中,治疗循环包括持续4天向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续5天向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续6天向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续7天向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。在一个实施方案中,治疗循环包括持续8天向有需要的对象施用多剂量的米托蒽醌。

[0215] 本文提供方法的合适剂量包括例如治疗有效量和预防有效量的依托泊苷。例如,在某些实施方案中,在本文提供方法中施用的依托泊苷的量的范围可在例如,约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,依托泊苷的量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,依托泊苷的量在约 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。在某些实施方案中,依托泊苷的量在约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 与约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 之间。

[0216] 在某些实施方案中,依托泊苷的特定剂量为约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $175\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量为约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0217] 在某些实施方案中,依托泊苷的特定剂量高达约 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $175\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。在一个实施方案中,特定剂量高达约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

[0218] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或大于30次循环中施用化合物1和诱导疗法。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约1。在一个实施方案中,中值循环次数为约2。在一个实施方案中,中值循环次数为约3。在一个实施方案中,中值循环次数为约4。在一个实施方案中,中值循环次数为约5。在一个实施方案中,中值循环次数为约6。在一个实施方案中,中值循环次数为约7。在一个实施方案中,中值循环次数为约8。在一个实施方案中,中值循环次数为约9。在一个实施方案中,中值循环次数为约10。在一个实施方案中,中值循环次数为约11。在一个实施方案中,中值循环次数为约12。在一个实施方案中,中值循环次数为约13。在一个实施方案中,中值循环次数为约14。在一个实施方案中,中值循环次数为约15。在一个实施方案中,中值循环次数为约16。在一个实施方案中,中值循环次数为约17。在一个实施方案中,中值循环次数为约18。在一个实施方案中,中值循环次数为约19。在一个实施方案中,中值循环次数为约20。在一个实施方案中,中值循环次数为约21。在一个实施方案中,中值循环次数为约22。在一个实施方案中,中值循环次

数为约23。在一个实施方案中,中值循环次数为约24。在一个实施方案中,中值循环次数为约25。在一个实施方案中,中值循环次数为约26。在一个实施方案中,中值循环次数为约27。在一个实施方案中,中值循环次数为约28。在一个实施方案中,中值循环次数为约29。在一个实施方案中,中值循环次数为约30。在一个实施方案中,中值循环次数大于约30次循环。

[0219] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或大于30次循环中施用化合物1和巩固疗法。在一个实施方案中,在一组患者中施用的中值循环次数为约1。在一个实施方案中,中值循环次数为约2。在一个实施方案中,中值循环次数为约3。在一个实施方案中,中值循环次数为约4。在一个实施方案中,中值循环次数为约5。在一个实施方案中,中值循环次数为约6。在一个实施方案中,中值循环次数为约7。在一个实施方案中,中值循环次数为约8。在一个实施方案中,中值循环次数为约9。在一个实施方案中,中值循环次数为约10。在一个实施方案中,中值循环次数为约11。在一个实施方案中,中值循环次数为约12。在一个实施方案中,中值循环次数为约13。在一个实施方案中,中值循环次数为约14。在一个实施方案中,中值循环次数为约15。在一个实施方案中,中值循环次数为约16。在一个实施方案中,中值循环次数为约17。在一个实施方案中,中值循环次数为约18。在一个实施方案中,中值循环次数为约19。在一个实施方案中,中值循环次数为约20。在一个实施方案中,中值循环次数为约21。在一个实施方案中,中值循环次数为约22。在一个实施方案中,中值循环次数为约23。在一个实施方案中,中值循环次数为约24。在一个实施方案中,中值循环次数为约25。在一个实施方案中,中值循环次数为约26。在一个实施方案中,中值循环次数为约27。在一个实施方案中,中值循环次数为约28。在一个实施方案中,中值循环次数为约29。在一个实施方案中,中值循环次数为约30。在一个实施方案中,中值循环次数大于约30次循环。

[0220] 在一个实施方案中,化合物1每天口服施用一次。在一个实施方案中,化合物1在每28天循环的第1-28天施用。在一个实施方案中,50mg的化合物1每天口服施用一次。在另一个实施方案中,100mg的化合物1每天口服施用一次。在又一个实施方案中,200mg的化合物1每天口服施用一次。

[0221] 在一个实施方案中,诱导疗法包括施用7天的阿糖胞苷和施用3天的柔红霉素。在一个实施方案中,诱导疗法包括施用7天的阿糖胞苷和施用3天的伊达比星。

[0222] 在一个实施方案中,在本文提供的方法中,诱导循环可不晚于先前诱导循环35天进行重复。在一个实施方案中,在本文提供的方法中,诱导循环可在骨髓抽吸/活组织检查之后不早于14天进行重复。在一个实施方案中,在本文提供的方法中,诱导循环可不晚于先前诱导循环35天开始,通过施用5天的阿糖胞苷和施用2天的柔红霉素或伊达比星进行重复。在一个实施方案中,在本文提供的方法中,诱导循环可在骨髓抽吸/活组织检查之后不早于14天开始,通过施用5天的阿糖胞苷和施用2天的柔红霉素或伊达比星进行重复。

[0223] 在一个实施方案中,巩固疗法包括施用3天的阿糖胞苷。在一个实施方案中,巩固疗法包括在循环的第1、3和5天施用阿糖胞苷。在一个实施方案中,巩固疗法包括施用5天的米托蒽醌和依托泊苷。在一个实施方案中,在本文提供的方法中,巩固循环可在28-42天内进行。

实施例

[0224] 实施例1. 化合物1和化合物2与诱导疗法和巩固疗法组合在具有IDH1和/或IDH2突变的新诊断急性骨髓性白血病患者中的阶段A阶段1、多中心、开放标签、安全性研究

[0225] 目标

[0226] 主要目标:

[0227] 确定化合物1和(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-三氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(下文称为化合物2)当与诱导和巩固疗法一起在具有异柠檬酸脱氢酶-1 (IDH1) 和/或异柠檬酸脱氢酶-2 (IDH2) 突变的新诊断急性骨髓性白血病 (AML) 患者中施用时的安全性和耐药性。

[0228] 次级目标:

[0229] 表征化合物1和化合物2当与AML诱导疗法和巩固疗法一起施用,在血浆样品中的药代动力学(PK);

[0230] 建立化合物1和化合物2当与AML诱导和巩固疗法一起施用时的推荐阶段2剂量(RP2D);

[0231] 评估血浆中的2-羟基戊二酸(2-HG)水平;

[0232] 评估化合物1与AML诱导和巩固疗法组合的临床活性。

[0233] 研究结果量度

[0234] 安全性结果量度

[0235] 安全性将通过以下评估:

[0236] 剂量限制性毒性(DLT);

[0237] 不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)和导致停止的AE;

[0238] 安全性实验室测试结果、体格检查、生命体征、12导联心电图(ECG)、左心室射血分数(LVEF)和东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态(PS);

[0239] 药物暴露,包括剂量强度和剂量变更。

[0240] 药代动力学和药效动力学结果量度

[0241] 化合物1和化合物2的PK和PD分布图将通过以下评估:

[0242] 化合物1和化合物2的血浆浓度和PK参数以及化合物1的主要代谢物;

[0243] 相对于化合物1和化合物2的血浆浓度随时间变化的2-HG的血浆浓度。

[0244] 临床活性结果量度

[0245] 化合物1和化合物2与AML诱导和巩固疗法组合的临床活性将通过以下评估:

[0246] 完全缓解率(CRR);

[0247] 目标响应率(ORR),包括完全缓解(CR)、具有不完全血液学恢复(嗜中性粒细胞和/或血小板)的CR(CR_i[包括具有不完全血小板恢复的CR(CR_p)])、部分缓解(PR)和形态学无白血病状态(MLFS);

[0248] 响应持续时间(DOR)和CR持续时间(DOCR);

[0249] 响应时间(TTR)和CR时间(TTCR);

[0250] 无事件生存(EFS);

[0251] 总体生存(OS)。

[0252] 研究设计

[0253] 在开放标签、多中心、阶段1临床试验中施用化合物1和化合物2以评估化合物1和

化合物2与AML诱导和巩固疗法组合的安全性。所述研究将在具有IDH1突变的患者中评估1个剂量水平的化合物2,并且在具有IDH2突变的患者中评估2个剂量水平的化合物1。化合物1或化合物2将与2种类型的AML诱导疗法(阿糖胞苷与柔红霉素或伊达比星)以及2种类型的AML巩固疗法(米托蒽醌与依托泊苷[ME]或阿糖胞苷)一起施用。对于具有双重IDH1和IDH2突变的患者,分配至化合物1或化合物2将基于研究者和医疗监护人决定。

[0254] 患者将如下进行治疗:

[0255] 所有患者将接受诱导疗法(7+3阿糖胞苷、柔红霉素/伊达比星)与化合物1或化合物2组合;

[0256] 在1次循环的诱导疗法之后,患者可经受按照机构实践给出的第二诱导循环(即,重复7+3或以减毒剂量或时间表重复7+3,诸如5+2阿糖胞苷、柔红霉素/伊达比星)。第二诱导循环可在第14天的骨髓抽吸/活组织检查(如果进行)之后并且不晚于第一次诱导的第1天后35天开始;

[0257] 在最多2次诱导之后未实现CR或CRi(包括CRp)的患者将停止研究;

[0258] 在诱导疗法结束时实现CR或CRi(包括CRp)的患者将继续接受巩固疗法(ME或多达4次循环的中间剂量阿糖胞苷)与化合物1或化合物2组合。巩固治疗应在最后一次诱导循环中的血液学恢复之后大约2周内开始,或不晚于第一次诱导循环的第1天之后12周开始;

[0259] 完成巩固疗法并且处于CR或CRi(包括CRp)的患者可继续维持疗法,并且从第一次诱导循环的第1天开始每日接受用化合物1或化合物2治疗长达1年,或者直到基于研究者和医疗监护人决定的复发、发展不可接受的毒性或造血干细胞移植(HSCT)。

[0260] 响应将由研究者基于国际工作组(IWG)标准进行评估。

[0261] 每位患者接受的诱导疗法和/或巩固疗法的类型将基于研究者的判断和/或开放队列。

[0262] 每种类型的诱导疗法中的招募将针对6位DLT可评估患者的第一队列,针对柔红霉素与阿糖胞苷和伊达比星与阿糖胞苷,针对化合物1和化合物2组并行完成。对于巩固疗法,最少6名可评估患者将各自接受阿糖胞苷1-1.5g/m²或ME。有良好风险细胞遗传学的患者可接受2-3g/m²阿糖胞苷;此组不需要最低数量的患者。

[0263] 剂量限制毒性的定义

[0264] 将剂量限制性毒性定义为临床上显著的,并且被研究者认为与作为单一贡献者或与柔红霉素、伊达比星或阿糖胞苷组合的化合物1或化合物2相关的以下AE中任一种。

[0265] 血液学:在不存在持续性白血病的情况下,延长的骨髓抑制,其中4级嗜中性粒细胞减少症或血小板减少症从第一次诱导循环的第1天开始持续≥42天(根据不良事件的国家癌症研究所通用术语标准[NCI CTCAE],4.03版,白血病特异性标准,即在研究药物开始的第28天或之后,骨髓细胞<5%而没有白血病的证据)。应将白血病特异性分级用于血细胞减少症(基于从基线减少的百分比:50%至75%=3级,>75%=4级)。

[0266] 非血液学:所有毒性≥3级不是由于潜在的AML或者疾病或骨髓抑制治疗的并发症,除接受化合物1的具有UGT1A1突变的对象≥3级血液胆红素增加之外。由于在接受化合物1的具有UGT1A1突变的对象中已观察到分离的血液胆红素增加,因此血液胆红素在这些对象中增加>5×正常值上限(ULN)可被认为是DLT。

[0267] DLT的定义不包括用蒽环类抗生素和阿糖胞苷治疗的预期全身性和感染性并发

症,包括但不限于:

[0268] 需要全胃肠外营养的厌食症;

[0269] 需要卧床休息的疲劳;

[0270] 胃肠道感染并发症诸如结肠炎、盲肠炎、粘膜炎、口腔炎;

[0271] 在14天内返回到基线的肝功能测试 (LFT) 升高、代谢或电解质实验室异常。

[0272] 临床研究小组,包括来自发起人、医疗监护人和与研究者的代表,还将审查DLT标准未明确定义的任何紧急毒性,以确定是否保证DLT指定。

[0273] 毒性严重程度将根据NCI CTCAE 4.03版进行分级。不能清楚地确定与化合物1或化合物2无关的所有AE将被认为与确定DLT有关,并且将由临床研究小组进行审查。

[0274] DLT-可评估患者

[0275] 将用于诱导疗法的DLT可评估患者定义为在第一剂量的诱导疗法的前28天内接受所有剂量的第一次循环的诱导化学疗法和至少75%化合物1或化合物2剂量,或者在前28天期间经历DLT的那些患者。此外,必须在第一次诱导的第1至第3天服用全部3个化合物1或化合物2剂量,并且在第4至第7天服用至少2个化合物1或化合物2剂量的患者被认为是DLT可评估的。患者日记将在门诊治疗期间用于记录关于化合物1和化合物2给药细节。

[0276] 诱导疗法的安全性评估

[0277] 本研究将对化合物1和化合物2剂量确定使用“6+6”设计,这与标准“3+3”设计类似,但随着更多患者在每个剂量水平进行评估,具有更高识别RP2D的准确性。每个剂量队列将计划招募6名DLT可评估患者,从剂量水平1开始。将针对每种类型的诱导组合疗法(即阿糖胞苷与柔红霉素或伊达比星)独立进行剂量递增或递减决定。对于化合物2,仅允许存在1次剂量递减至剂量水平-1。对于化合物1,允许存在1次剂量递增至剂量水平2,并且允许存在1次剂量递减至剂量水平-1。

[0278] 用于化合物1剂量评估的指南:

[0279] 如果6名患者中的0名或1名患者在当前剂量水平下经历DLT,则此剂量将被宣布为对此诱导方案是安全的。当在剂量水平1下时,如果确定水平1在巩固中也是安全的(参见下文),则剂量递增将进行到水平2。然后根据需要将在剂量水平1下招募大约6名另外的患者,以用于评估此剂量下的巩固并且进一步评估安全性。

[0280] 如果6名患者中的2名患者经历DLT,则所述队列将扩展6名另外的患者,在此剂量水平下总共12名患者。

[0281] 如果12名患者中的3名或更少患者经历DLT,则当前剂量水平将被宣布为对诱导是安全的。当在剂量水平1下时,如果确定水平1在巩固中也是安全的,则剂量递增将进行到水平2。

[0282] 如果12名患者中的4名或更多患者在剂量水平1下经历DLT:则剂量递减将进行到剂量水平-1。如果12名患者中的4名或更多患者在剂量水平2下经历DLT:则返回到剂量水平1。如果12名患者中的4名或更多患者在剂量水平-1下经历DLT:则此诱导方案将被禁止进一步招募。

[0283] 如果6名患者中的3名或更多患者在剂量水平1下经历DLT:则剂量递减将进行到剂量水平-1。如果6名患者中的3名或更多患者在剂量水平2下经历DLT:则返回到剂量水平1。如果6名患者中的3名或更多患者在剂量水平-1下经历DLT:则此诱导方案将被禁止进一步

招募。

[0284] 用于化合物2剂量评估的指南：

[0285] 化合物2没有剂量递增。

[0286] 如果6名患者中的0名或1名患者在剂量水平1下经历DLT，则此剂量水平将被宣布为对此诱导方案是安全的。根据需要将在此剂量水平下招募大约6名另外的患者，以用于评估此剂量下的巩固并且进一步评估安全性。

[0287] 如果6名患者中的2名患者在剂量水平1下经历DLT，则所述队列将扩展6名另外的患者，在此剂量水平下总共12名患者。

[0288] 如果12名患者中的3名或更少患者经历DLT，则剂量水平1将被宣布为对诱导是安全的。

[0289] 如果12名患者中的4名或更多患者经历DLT，则剂量递减将进行到剂量水平-1。

[0290] 如果6名患者中的3名或更多患者经历DLT，则剂量递减将进行到剂量水平-1。

[0291] 当剂量递减至剂量水平-1时，所述剂量的评估将如上所述地发生。如果6名患者中的3名或更多患者或者12名患者中的4名或更多患者在剂量水平-1下经历DLT，则此诱导方案将被禁止进一步招募。

[0292] 巩固疗法的安全性评估

[0293] 每个剂量水平下的巩固疗法的安全性将被定期审查，并且在6名患者已完成至少28天的巩固治疗或由于毒性已停止时进行评估。将评估所有可用的安全性数据，以确定剂量是否安全和可耐受。

[0294] 对于化合物1，剂量递增至200mg需要确定100mg对于诱导（柔红霉素与阿糖胞苷或伊达比星与阿糖胞苷）和巩固（阿糖胞苷1-1.5g/m²或ME）两者均是安全的。如果柔红霉素+阿糖胞苷+化合物1 100mg被认为是安全的，则柔红霉素+阿糖胞苷+化合物1 200mg诱导队列将开放，并且如果伊达比星+阿糖胞苷+化合物1 100mg被认为是安全的，则伊达比星+阿糖胞苷+化合物1 200mg诱导队列将开放。如果阿糖胞苷1-1.5g/m²（或阿糖胞苷2-3g/m²）+化合物1 100mg被认为是安全的，则阿糖胞苷1-1.5g/m²（和阿糖胞苷2-3g/m²）+化合物1 200mg巩固队列将开放，并且如果ME+化合物1 100mg被认为是安全的，则ME+化合物1 200mg巩固队列将开放。

[0295] 临时安全性审查

[0296] 在每个诱导剂量队列完成之后（即所有队列患者已完成其DLT窗口）并且在前6名可评估巩固患者已完成至少28天的治疗或由于毒性已停止时，将进行临时安全性审查。

[0297] 安全性评价包括以下：

[0298] 观察到的毒性，包括DLT；

[0299] AE/SAE的审查；

[0300] PK/PD数据；

[0301] 心脏和实验室数据的审查；

[0302] 骨髓抽吸/活组织检查。

[0303] 安全性评价将由临床研究小组进行。为了患者安全性或按照研究者与发起人进行讨论的判断，可较早进行化合物1或化合物2的剂量减少。

[0304] 研究药物

[0305] 单剂量的化合物1或化合物2将在柔红霉素/伊达比星和阿糖胞苷之前从诱导的第1天开始口服施用,并且将每日施用直到治疗停止或研究结束。化合物1或化合物2的剂量必须在每天大约同一时间在预定剂量的±4小时内服用。每个化合物1日剂量应在禁食(允许水)之后2小时服用,并且应在施用化合物1之后至少1小时避免食物摄入。建议所有患者避免葡萄柚和葡萄柚产品。

[0306] 施用至具有IDH1突变的患者的化合物2的剂量将为500mg (除非由于DLT而存在剂量减少至250mg)。施用至具有IDH2突变的患者的化合物1的剂量将取决于当患者有资格进行研究时哪个剂量队列开放招募。剂量水平提供于7中。在化合物1的诱导或巩固疗法期间,将不允许患者内剂量递增。

[0307] 在巩固后继续进行维持疗法的患者可从第一次诱导循环的第1天开始接受每日化合物1或化合物2长达1年。接受化合物2的患者将以其当前剂量继续进行治疗。接受化合物1 100mg的患者可以其当前剂量继续进行治疗,或者如果此剂量在诱导和巩固中已被证实为安全的,则可将剂量递增至200mg。在用化合物1进行维持期间,患者内剂量递增至200mg应由医疗监护人进行确认。

[0308] 当临床研究小组达成一致时,可探索化合物1或化合物2的替代给药时间表,包括在并发队列中使用不同时间表,施用相同的总日剂量。

[0309] 表7. 化合物1的剂量水平

化合物 1 (IDH2 突变)	
剂量水平	剂量
-1	50 mg
1	100 mg
2	200 mg

[0311] 表8. 化合物2的剂量水平

化合物 2 (IDH1 突变)	
剂量水平	剂量
-1	250 mg
1	500 mg

[0313] 表9. 用化合物1或化合物2的诱导时间表

治疗	第1天	第2天	第3天	第4-7天	第8-28天 ^{a,b}
IV 阿糖胞苷 200 mg/m ^{2c}	X	X	X	X	
IV 柔红霉素 60 mg/m ² ; 或 IV 伊达比星 12 mg/m ² ^c	X	X	X		
口服化合物 1 或化合物 2	X	X	X	X	X

[0315] a. 按照机构实践,患者可经受在第14天的骨髓抽吸/活组织检查(如果进行)之后并且不晚于第一次诱导的第1天后35天开始的第二次诱导循环(即,重复7+3或以减毒剂量或时间表重复7+3,诸如5+2阿糖胞苷、柔红霉素/伊达比星)。

[0316] b. 患者应在诱导循环的所有日子(即,如果诱导循环长于28天,则直到循环的最后

一天)里服用化合物1或化合物2。

[0317] C.如由处方信息所指示,可对阿糖胞苷、柔红霉素和/或伊达比星进行剂量调整。

[0318] 表10.使用化合物1或化合物2的巩固时间表

治疗	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6-28天 ^a
[0319] IV阿糖胞苷 ^b ;或米托蒽醌 10 mg/m ² 和依托泊苷 100 mg/m ² ^{c,d}	X	X	X	X	X	
口服化合物1或化合物2	X	X	X	X	X	X

[0320] a.每个巩固循环允许28至42天的窗口。患者应在巩固循环的所有日子(即,如果巩固循环长于28天,则直到循环的最后一天)里服用化合物1或化合物2。

[0321] b.阿糖胞苷将在第1-3天,以1g/m²或1g/m²与1.5g/m²IV q12h之间的剂量给出。有良好风险细胞遗传学的患者可在第1-3天或第1、3和5天,接受为2-3g/m²IV q12h或2-3g/m²IV q12h之间的剂量的更高剂量阿糖胞苷。患者可接受长达4个巩固循环的阿糖胞苷。

[0322] c.按照机构实践,米托蒽醌10mg/m²和依托泊苷100mg/m²可被选为巩固方案。

[0323] d.如由处方信息所指示,可对阿糖胞苷、米托蒽醌和/或依托泊苷进行剂量调整。

[0324] 患者的估计数量

[0325] 本研究将招募总共大约72名DLT可评估患者(每种类型的7+3诱导疗法在化合物1或化合物2的每个剂量水平下需要大约12名患者)。考虑到在DLT评估期间退出率高达20%,本研究将招募多达总共大约90名患者。另外的患者可被招募到剂量水平中以替代不能评估DLT的患者、填充巩固队列或用于进一步探索安全性、PK、PK/PD或初步临床活性。

[0326] 纳入标准

[0327] 如果患者满足以下标准,则其有资格纳入本研究:

[0328] ≥18岁;

[0329] 根据WHO标准定义的先前未治疗的AML(复发或继发性),排除APL[具有t(15;17)的AML],具有安排用于诱导疗法随后进行巩固疗法的局部记录的IDH1和/或IDH2基因突变。将继发性AML定义为在骨髓增生异常综合征(MDS)或先前血液学病症(AHD)或暴露于基因毒性损伤(包括放射疗法和/或化学疗法)之后发生的AML之后发生的AML。患者可能先前有过使用降低甲基化试剂(HMA)针对MDS的治疗;

[0330] 0至2的ECOG PS;

[0331] 足够的肝功能由以下证实:

[0332] 血清总胆红素≤1.5×ULN,除非由医疗监护人批准后考虑是由于Gilbert病、UGT1A1中的基因突变(仅用于将接受化合物1的患者)或白血病受累所致;

[0333] 天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)≤3.0×ULN,除非由医疗监护人批准后考虑是由于白血病受累所致;

[0334] 基于Cockcroft-Gault肾小球滤过率(GFR),足够的肾功能由血清肌酐≤2.0×ULN或肌酐清除率>40mL/分钟证实;

[0335] 同意系列血液和骨髓采样;

- [0336] 满足安全和正确使用本试验中涉及的诱导剂和巩固剂所必需的任何标准；
- [0337] 能够理解并且愿意签署知情同意书。如果当地的机构审查委员会 (IRB) / 独立伦理委员会 (IEC) 可接受并且批准, 则合法授权的代表可同意代表无法以其他方式提供知情同意的对象；
- [0338] 具有生殖潜能的女性对象必须同意在开始研究药物之前经受医学监督的妊娠试验。第一次妊娠试验将在筛查时进行 (在第一次研究药物施用之前7天内)。妊娠试验还应在第一次研究药物施用当天进行, 并且在给药之前以及在所有后续循环的第1天给药之前确认为阴性；
- [0339] 具有生殖潜能的女性对象在疗法开始之前7天内必须进行阴性血清妊娠试验。将具有生殖潜能的对象定义为没有经历子宫切除术、双侧卵巢切除术或输卵管阻塞, 或者至少连续24个月未自然绝经的性成熟女性。具有生殖潜能的女性以及能育男性及其为具有生殖潜能的女性的伴侣必须同意从给出知情同意的时间起、在研究期间并且持续90天在最后一次剂量的化合物1或化合物2后放弃性交或使用两种高度有效的避孕形式 (女性和男性)。将高度有效的避孕形式定义为激素口服避孕药、注射剂、贴剂、宫内避孕器、双重屏障法 (例如, 带有杀精子泡沫、乳膏或凝胶的合成避孕套、隔膜或宫颈帽) 或男性伴侣绝育。
- [0340] 排除标准
- [0341] 如果患者满足以下标准中的任一项, 则将其从本研究排除：
- [0342] 之前针对AML的化学疗法。允许羟基脲控制具有白细胞增多 (其中白细胞 [WBC] 计数 $>30,000/\mu\text{L}$) 的对象中的外周血白血病胚细胞；
- [0343] 服用具有狭窄治疗窗口的药物, 除非他们可在招募之前转移至其他药物或除非所述药物可在研究期间适当地被监测；
- [0344] 服用已知强的细胞色素P450 (CYP) 3A4诱导剂或抑制剂；
- [0345] 服用P-糖蛋白 (P-gp) 或乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 转运蛋白敏感底物药物, 除非他们可在施用化合物1或化合物2之前转移至 ≥ 5 半衰期内的其他药物, 或除非所述药物可在研究期间适当地被监测；
- [0346] 怀孕或母乳喂养；
- [0347] 不受控制的活动性感染或不受控制的侵入性真菌感染 (阳性血液或组织培养)。允许使用批准或密切监测的抗生素/抗真菌治疗来控制感染；
- [0348] 除MDS或AML之外的既往恶性肿瘤史, 除非对象在开始研究治疗之前 ≥ 1 年没有疾病。然而, 具有以下历史/并发病状的对象是被允许的：
- [0349] 皮肤的基底或鳞状细胞癌；
- [0350] 宫颈原位癌；
- [0351] 乳房原位癌；
- [0352] 前列腺癌的偶然组织学发现；
- [0353] 在研究治疗开始之前6个月内的显著活动性心脏病, 包括纽约心脏协会 (NYHA) III 或IV级充血性心力衰竭；心肌梗塞、不稳定心绞痛和/或中风；或通过研究治疗开始之前28天内获得的超声心动图 (ECHO) 或多门控采集 (MUGA) 扫描显示LVEF $<40\%$ ；
- [0354] 使用Fridericia公式 (QTcF) ≥ 450 毫秒的QTc间期或增加QT延长或心律失常事件 (例如, 心力衰竭、低钾血症、长QT间期综合征家族史) 风险的其他因素。由医疗监护人的批

准允许束支传导阻滞和QTc间期延长；

[0355] 服用已知可延长QT间期的药物,除非他们可在给药之前转移至 ≥ 5 半衰期内的其他药物(如果没有等效药物,则QTc将被密切监测)；

[0356] 已知感染人体免疫缺陷病毒(HIV)或活动性乙型肝炎或丙型肝炎；

[0357] 吞咽困难、短肠综合征、胃轻瘫或限制口服施用药物摄入或胃肠道吸收的其他病状；

[0358] 提示活跃的中枢神经系统(CNS)白血病或已知CNS白血病的临床症状。在筛查期间脑脊液(CSF)的评估仅在筛查期间存在临床怀疑白血病累及CNS时才需要；

[0359] 白血病的即刻危及生命、严重并发症,诸如不受控制的出血、缺氧或休克的肺炎和/或弥散性血管内凝血

[0360] 研究者认为可能干扰患者给出知情同意或参与研究的能力的任何其他医学或心理病状。

[0361] 治疗的持续时间和研究的结束

[0362] 治疗的持续时间

[0363] 使用化合物1或化合物2的每日治疗将在诱导疗法的第一天开始。所有患者将接受1次循环的诱导疗法。根据研究者的判断,允许患者进行第二次循环的诱导。在诱导疗法之后,实现CR或CRi(包括CRp)的患者将接受巩固疗法。

[0364] 从第一次诱导循环的第1天开始长达1年,接受诱导和巩固疗法两者的实现CR或CRi(包括CRp)的患者,可在巩固疗法之后继续接受单一药剂化合物1或化合物2直到复发、发展不可接受的毒性或HSCT。

[0365] HSCT

[0366] 在停止化合物1或化合物2之后,实现适当响应并且有资格接受HSCT的对象可进行到HSCT。接受HSCT的患者将停止本研究,并且将被跟踪生存率。

[0367] 生存率随访

[0368] 在患者停止研究治疗之后,大约每3个月将与他们联系,以收集从最后一次患者招募的时间开始长达1年的生存率数据。

[0369] 研究的结束

[0370] 将研究的结束(最后一名患者的最后一次访视)定义为当所有患者完成1年生存率随访或已死亡、停止研究、失去随访或在完成1年的随访期之前撤回同意的时间。

[0371] 统计方法

[0372] 统计分析主要将是描述性的。研究数据将总结处置、人口统计学和基线特征、安全性、PK、PD和临床活性参数。分类数据将通过频率分布(患者数量和百分比)进行总结,连续数据将通过描述性统计(平均值、标准偏差、中值、最小值和最大值)进行总结。所有数据将在患者列表中呈现。所有总结、列表、数字和分析将按剂量水平/时间表进行。

[0373] 直到所有患者已完成诱导疗法和巩固疗法(如果适用)或停止研究治疗时,将基于所有患者的数据,在主要临床研究报告(CSR)中分析和报告研究数据。一旦所有患者均停止了研究,将报告继续接受研究治疗的患者的任何另外数据,或在超过主要CSR数据截止日期的生存率随访中的数据。

[0374] 通过AE的发生率、AE的严重程度和类型以及患者的生命体征、ECOG性能评分、临床

实验室结果、ECG和LVEF数据、药物暴露以及改变来评估安全性。将使用通过剂量水平/时间表和总量的描述性统计来总结安全性。

[0375] 描述性统计将用于总结每个剂量水平以及在适当的情况下整个群体的PK参数。剂量与最大浓度 (C_{max}) 和浓度时间曲线下面积 (AUC) 两者之间的关系将以图形方式探索剂量比例性。

[0376] 描述性统计将用于总结每个剂量队列以及在适当的情况下整个群体的2-HG抑制的PD参数。将评估化合物1或化合物2与2-HG抑制的PK/PD关系。

[0377] 对治疗响应将由现场研究者使用针对AML的IWG标准进行评估。将目标响应定义为包括CR、CRi (包括CRp)、PR和MLFS的所有响应。每个时间点处的响应和最佳响应将由患者列出;将总结最佳总体响应率和ORR,并且计算响应率的双侧95%置信区间(CI)。如果适当,还将列出并且总结响应/缓解时间。

[0378] 如果适当,将使用Kaplan-Meier方法评估包括DOR、EFS和OS的事件结果时间。如果适当,将产生具有相关的95%CI的中值、3个月、6个月和1年估计值。

[0379] 在某些实施方案中,用化合物1以及AML诱导和巩固疗法(例如经历本文提供的临床方案)治疗的AML患者将显示治疗响应。在一些实施方案中,根据修改的IWG AML响应标准,治疗响应为完全响应(CR)、形态学无白血病状态(MLFS)、具有不完全嗜中性粒细胞恢复的形态学完全缓解(CRi)、具有不完全血小板恢复的形态学完全缓解(CRp)或部分缓解(PR)(Cheson等人J Clin Oncol2003;21(24):4642-9)。

[0380] 实施例2:2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇的合成

[0381] 实施例2,步骤1:6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸的制备在 N_2 气氛下将乙醚(4.32L)和己烷(5.40L)加入到反应容器中,并且冷却至 $-75^{\circ}C$ 至 $-65^{\circ}C$ 。在低于 $-65^{\circ}C$ 下,在 N_2 气氛下滴加正丁基锂(3.78L,在1.6M己烷中),随后滴加二甲氨基乙醇(327.45g,3.67mol),并且在10分钟之后滴加2-三氟甲基吡啶(360g,2.45mol)。将反应在 N_2 下搅拌,同时维持温度低于 $-65^{\circ}C$ 约2.0-2.5小时。在 N_2 下将反应混合物倒入碎干冰中,然后在搅拌(大约1.0至1.5小时)的同时升至 $0^{\circ}C$ 至 $5^{\circ}C$ 的温度,随后加入水(1.8L)。将反应混合物搅拌5-10分钟并且使其加温至 $5^{\circ}C$ - $10^{\circ}C$ 。滴加6N HCl(900mL)直到混合物达到pH 1.0至2.0,然后在 $5^{\circ}C$ - $10^{\circ}C$ 下搅拌混合物10-20分钟。将反应混合物在 $25^{\circ}C$ - $35^{\circ}C$ 用乙酸乙酯稀释,然后用盐水溶液洗涤。将反应浓缩并且用正庚烷冲洗,并且然后干燥得以产生6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸。

[0382] 实施例2,步骤2:6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯的制备。在氮气气氛下将甲醇加入到反应容器中。加入6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸(150g,0.785mol)并且在环境温度下溶解。在低于 $45^{\circ}C$ 的温度下滴加乙酰氯(67.78g,0.863mol)。将反应混合物在 $65^{\circ}C$ - $70^{\circ}C$ 下维持约2-2.5小时,并且然后在 $35^{\circ}C$ - $45^{\circ}C$ 下真空浓缩并冷却至 $25^{\circ}C$ - $35^{\circ}C$ 。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和 $NaHCO_3$ 溶液冲洗,然后用盐水溶液冲洗。将混合物在 $35^{\circ}C$ - $45^{\circ}C$ 下真空浓缩并且冷却至 $25^{\circ}C$ - $35^{\circ}C$,然后用正庚烷冲洗并且在 $35^{\circ}C$ - $45^{\circ}C$ 下真空浓缩,然后脱气以获得棕色固体,将其用正庚烷冲洗并且在 $25^{\circ}C$ - $35^{\circ}C$ 下搅拌10-15分钟。在搅拌的同时将悬浮液冷却至 $-40^{\circ}C$ 至 $-30^{\circ}C$,并且过滤并干燥以提供6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯。

[0383] 实施例2,步骤3:6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的制备。在 N_2 气氛下将1L无水乙醇装入到反应容器中,并且在低于 $50^{\circ}C$ 下在 N_2 气氛下分批加入金属

钠(11.2g,0.488mol)。将反应搅拌5-10分钟,然后加热至50℃-55℃。在50℃-55℃的温度下,在N₂气氛下,将干燥的缩二脲(12.5g,0.122mol)加入到反应容器中,并且搅拌10-15分钟。在维持50℃-55℃的同时,加入6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(50.0g,0.244mol)。将反应混合物加热至回流(75℃-80℃)并且维持1.5-2小时,然后冷却至35℃-40℃,并且在45℃-50℃下真空浓缩。加入水并且将混合物真空浓缩,然后冷却至35℃-40℃,加入更多的水并且将混合物冷却至0℃-5℃。通过缓慢加入6N HCl将pH调节至7-8,固体沉淀,将其离心并且用水冲洗并再次离心。在600mm/Hg压力下,将6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的灰白色至浅棕色固体在50℃至60℃下真空干燥8至10小时以提供6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。

[0384] 实施例2,步骤4:2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪的制备。在20℃-35℃下将POCl₃(175.0mL)加入到反应容器中,并且在低于50℃下分批加入6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮(35.0g,0.1355mol)。通过用N₂气吹扫将反应混合物脱气5-20分钟。在低于50℃下在搅拌的同时加入五氯化磷(112.86g,0.542mol),将所得浆液加热至回流(105℃-110℃)并且维持3-4小时。将反应混合物冷却至50℃-55℃,在低于55℃下浓缩,然后冷却至20℃-30℃。用乙酸乙酯冲洗反应混合物,并且在搅拌的同时将乙酸乙酯层缓慢加入到冷水(温度约5℃)中并且维持温度低于10℃。将混合物在10℃至20℃之间的温度下搅拌3-5分钟并且收集乙酸乙酯层。将反应混合物用碳酸氢钠溶液冲洗并且用无水硫酸钠干燥。将材料在低于45℃下真空干燥2-3小时以提供2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。

[0385] 实施例2,步骤5:4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺的制备。在20℃-35℃下,将THF(135mL)和2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(27.0g,0.0915mol)的混合物加入到反应容器中,然后加入4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶(16.31g,0.1006mol)和碳酸氢钠(11.52g,0.1372mol)。将所得浆液加热至回流(75℃-80℃)20-24小时。将反应冷却至30℃-40℃,并且将THF在低于45℃下减压蒸发。将反应混合物冷却至20℃-35℃,用乙酸乙酯和水冲洗,并且收集乙酸乙酯层并用0.5N HCl和盐水溶液冲洗。将有机层在低于45℃下真空浓缩,然后用二氯甲烷和己烷冲洗、过滤并且用己烷洗涤并在45℃-50℃下真空干燥5-6小时以提供4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0386] 实施例2,步骤6:2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇的制备。在20℃-35℃下,将THF(290mL)、4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(29.0g,0.06893mol)、碳酸氢钠(8.68g,0.1033mol)和1,1-二甲氨基乙醇(7.37g,0.08271mol)加入到反应容器中。将所得浆液加热至回流(75℃-80℃)16-20小时。将反应冷却至30℃-40℃,并且将THF在低于45℃下减压蒸发。将反应混合物冷却至20℃-35℃,用乙酸乙酯和水冲洗,并且收集乙酸乙酯层。将有机层在低于45℃下真空浓缩,然后用二氯甲烷和己烷冲洗、过滤并且用己烷洗涤并在45℃-50℃下真空干燥8-10小时以提供2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇。

[0387] 实施例3:2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-

基]氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇甲磺酸盐的合成:

[0388] 在20°C-35°C下,将丙酮(435.0mL)和2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇(87.0g,0.184mol)加入到反应容器中。在单独的容器中,在搅拌的同时在10分钟内将甲磺酸加入到冷(0°C-4°C)丙酮(191.4mL)中以制备甲磺酸溶液。当通过微米过滤器时,将新鲜制备的甲磺酸溶液滴加到反应混合物中。将所得浆液使用nutsche过滤器过滤并且用丙酮洗涤。使用真空将过滤的材料干燥30-40分钟以提供2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇甲磺酸盐。

[0389] 实施例4:2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇甲磺酸盐形式3的合成

[0390] 通过以下盐形成来完成得到形式3的结晶:1)将丙酮(500ml,4.17体积)装入到结晶器中,然后将混合物搅动(550rpm)10分钟,2)在45分钟内通过固体加料器将2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇(120.0g,253.5mmol)装入到结晶器中,3)将固体加料器用丙酮(100ml,0.83体积)冲洗,4)将反应搅拌(550rpm)并且加热至35°C以获得澄清溶液(在10分钟内),5)通过活塞泵在5分钟内加入MSA/丙酮溶液(0.3mol/L,18.1ml,3.8ml/分钟)的第一部分(2%),然后用丙酮(5ml,0.04体积)冲洗泵管线,6)将混合物在35°C下老化10至15分钟,同时确保溶液保持澄清,7)将2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇甲磺酸盐种子(如实施例2中产生的2.4g,2重量%)加入到澄清溶液中,8)在2小时内加入MSA/丙酮溶液(0.3mol/L,444ml,3.7ml/分钟)的第二部分(49%),9)将混合物在35°C下老化30分钟,10)在1小时内加入MSA/丙酮溶液(0.3mol/L,444ml,7.4ml/分钟)的第三部分(49%),11)将混合物在35°C下老化2小时,12)将混合物冷却至20°C1小时,13)将混合物过滤并且用丙酮(240ml两次)洗涤滤饼,17)以及在30°C下真空干燥;以提供形式3晶体。

[0391] 虽然已经以此方式描述了几个实施方案的几个方面,但应理解本领域的技术人员将容易地想到各种改变、修改和改进。此类改变、修改和改进意图是本公开的一部分,并且意图在本发明的精神和范围内。因此,前述描述和附图仅作为举例。

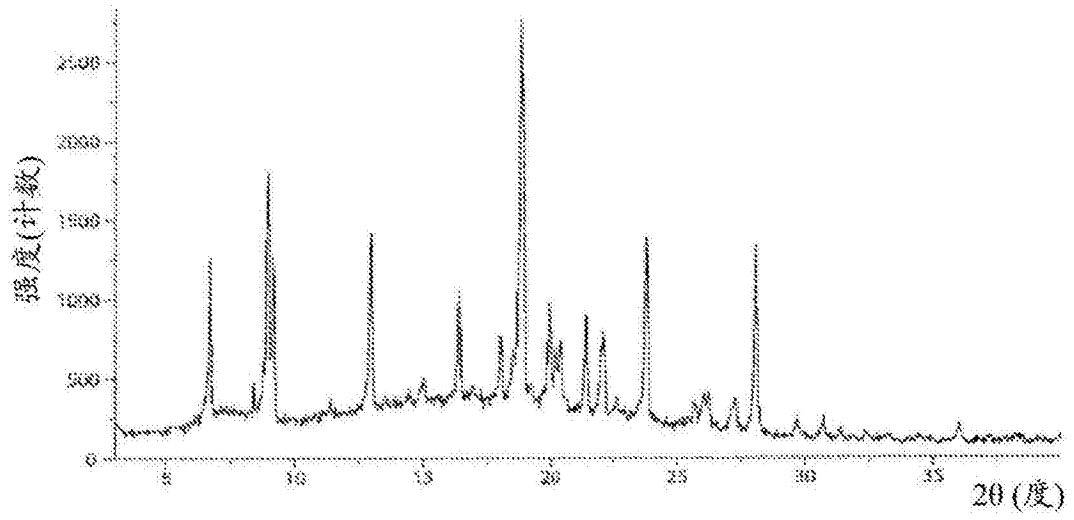


图1

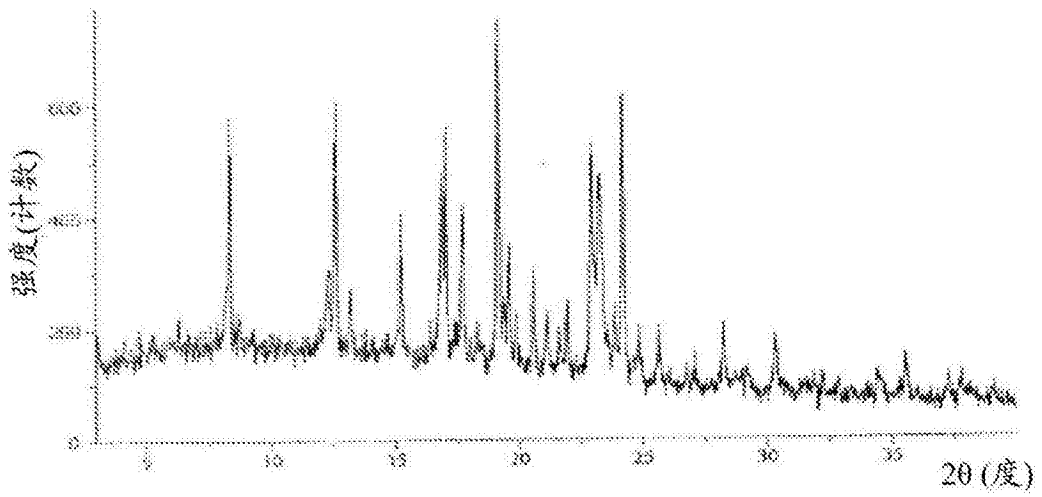


图2

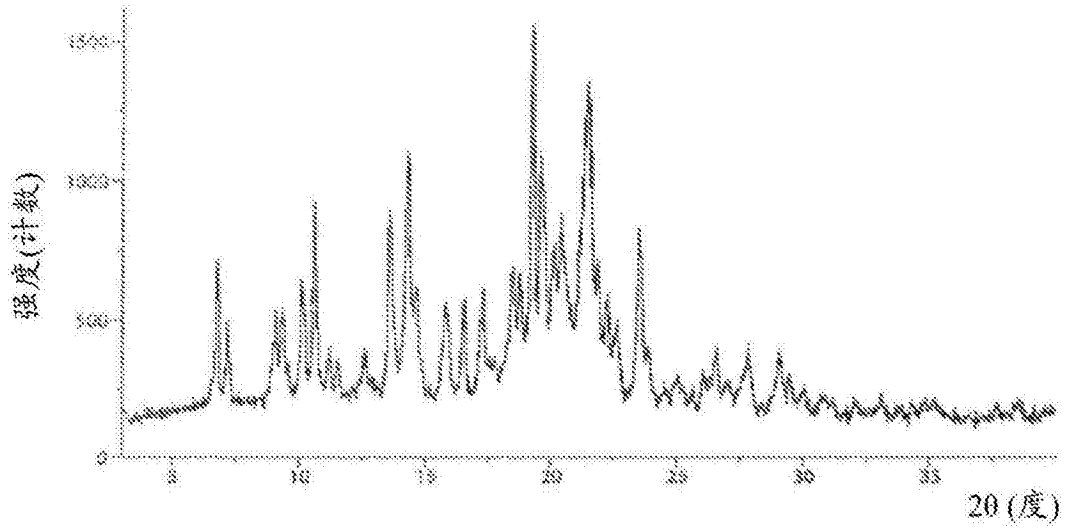


图3

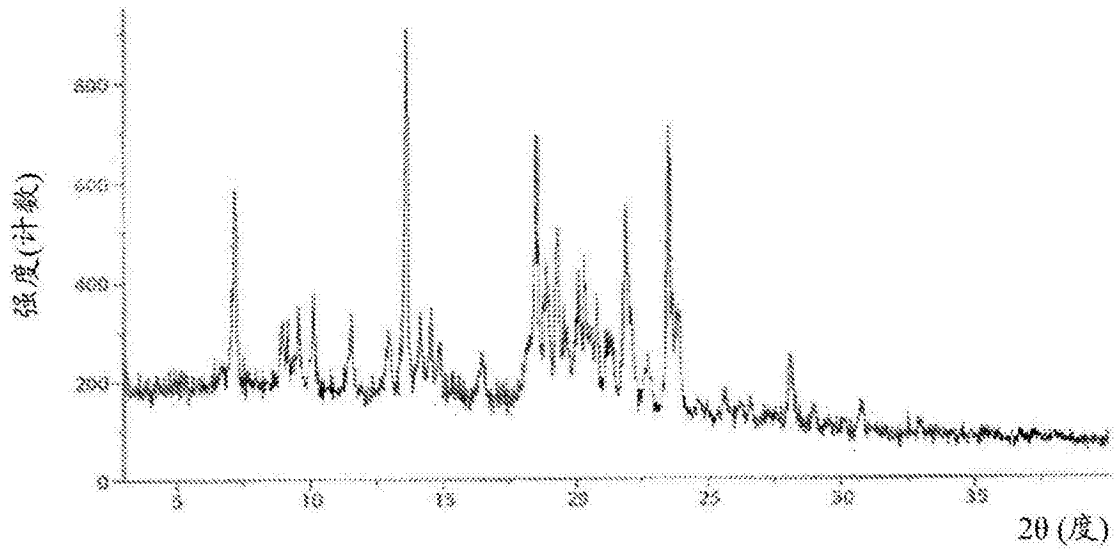


图4

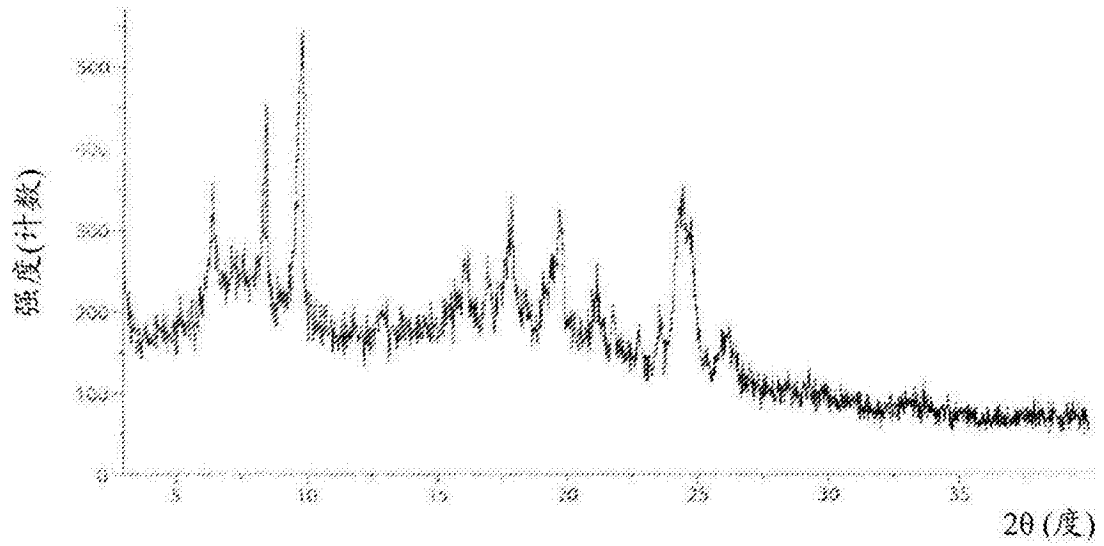


图5

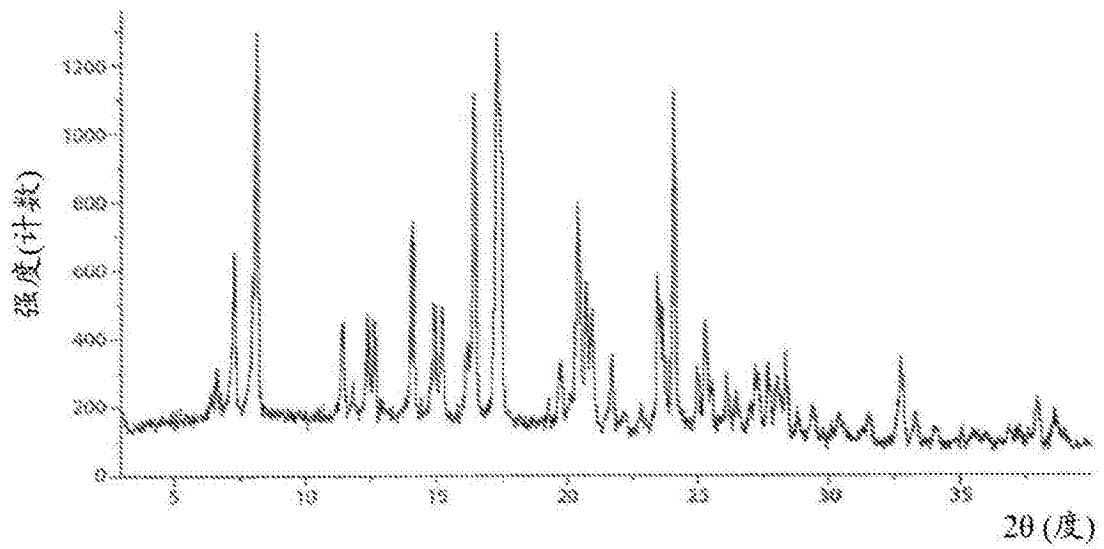


图6