



(21) 申請案號：109138879

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 06 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/505 (2006.01)**A61P37/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/11/08 中國大陸

201911097630.4

(71) 申請人：大陸商深圳微芯生物科技股份有限公司 (中國大陸) SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：山松 SHAN, SONG (CN)；余金迪 YU, JINDI (CN)；潘德思 PAN, DESI (CN)；辛利軍 XIN, LIJUN (CN)；王世剛 WANG, SHIGANG (CN)；張鈺 ZHANG, YU (CN)

(74) 代理人：林志剛

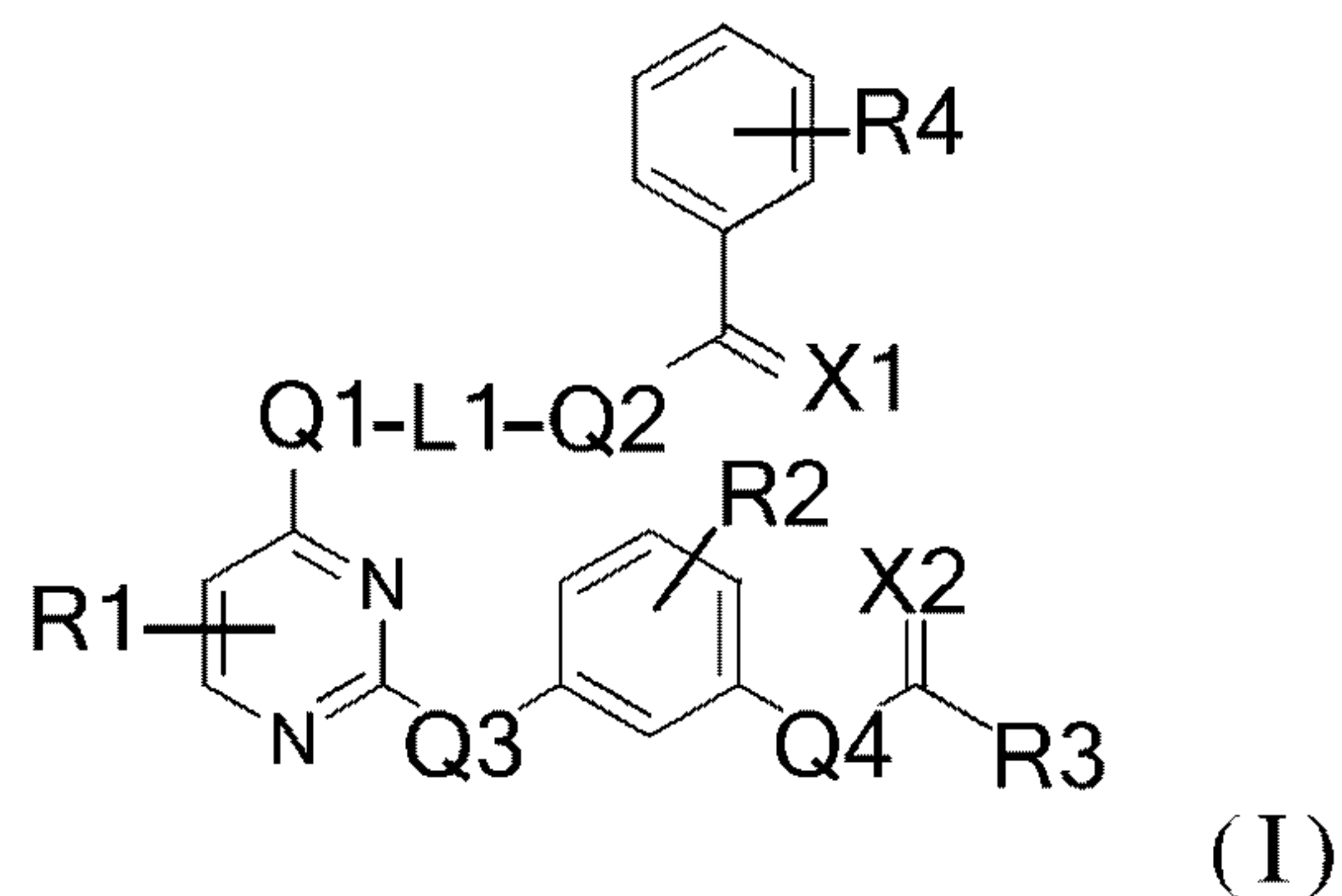
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 18 頁

(54) 名稱

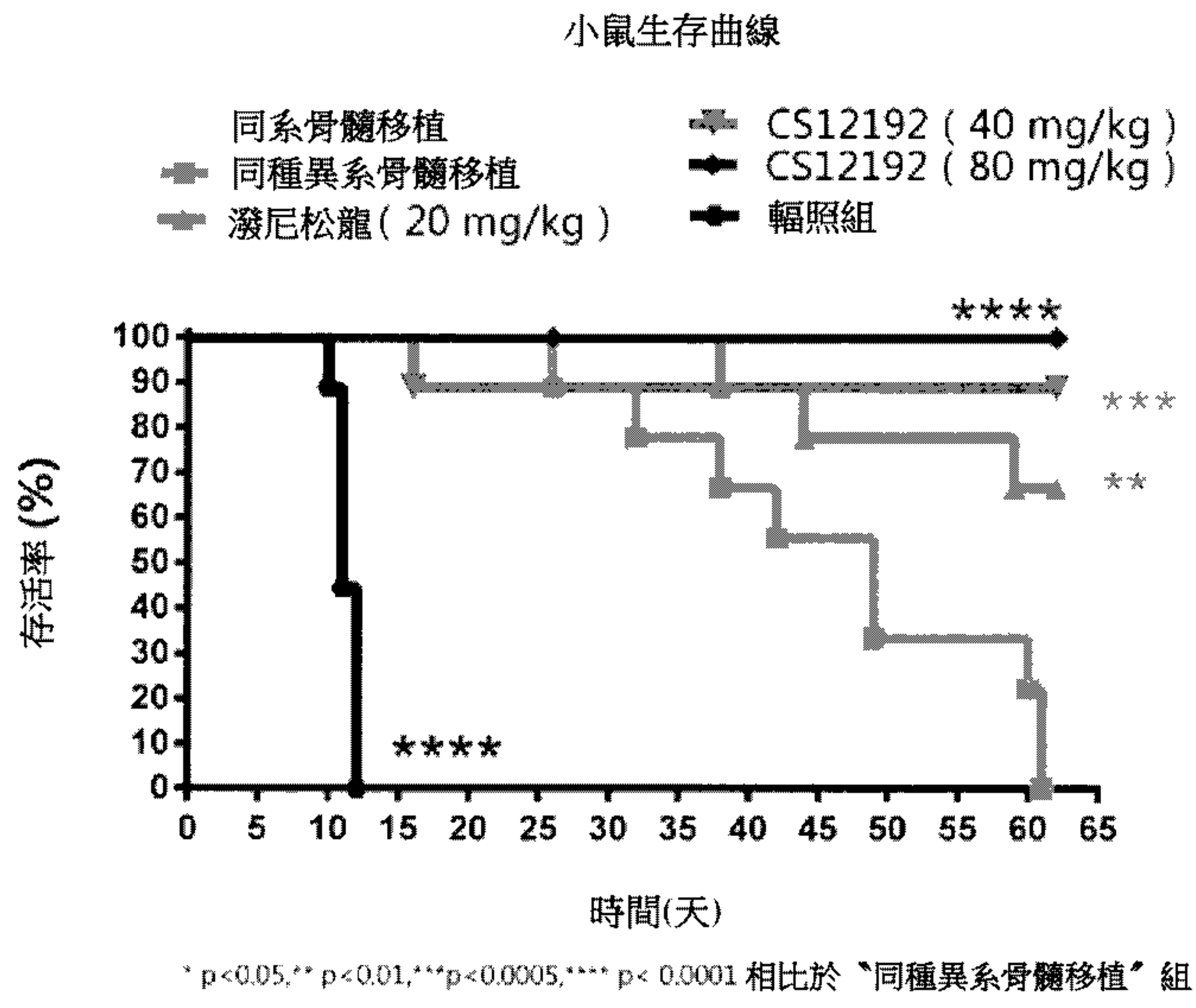
化合物用於預防或治療移植物抗宿主病的用途

(57) 摘要

本發明涉及一種化合物用於預防或治療移植物抗宿主病的用途，特別是式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的藥物中的用途。



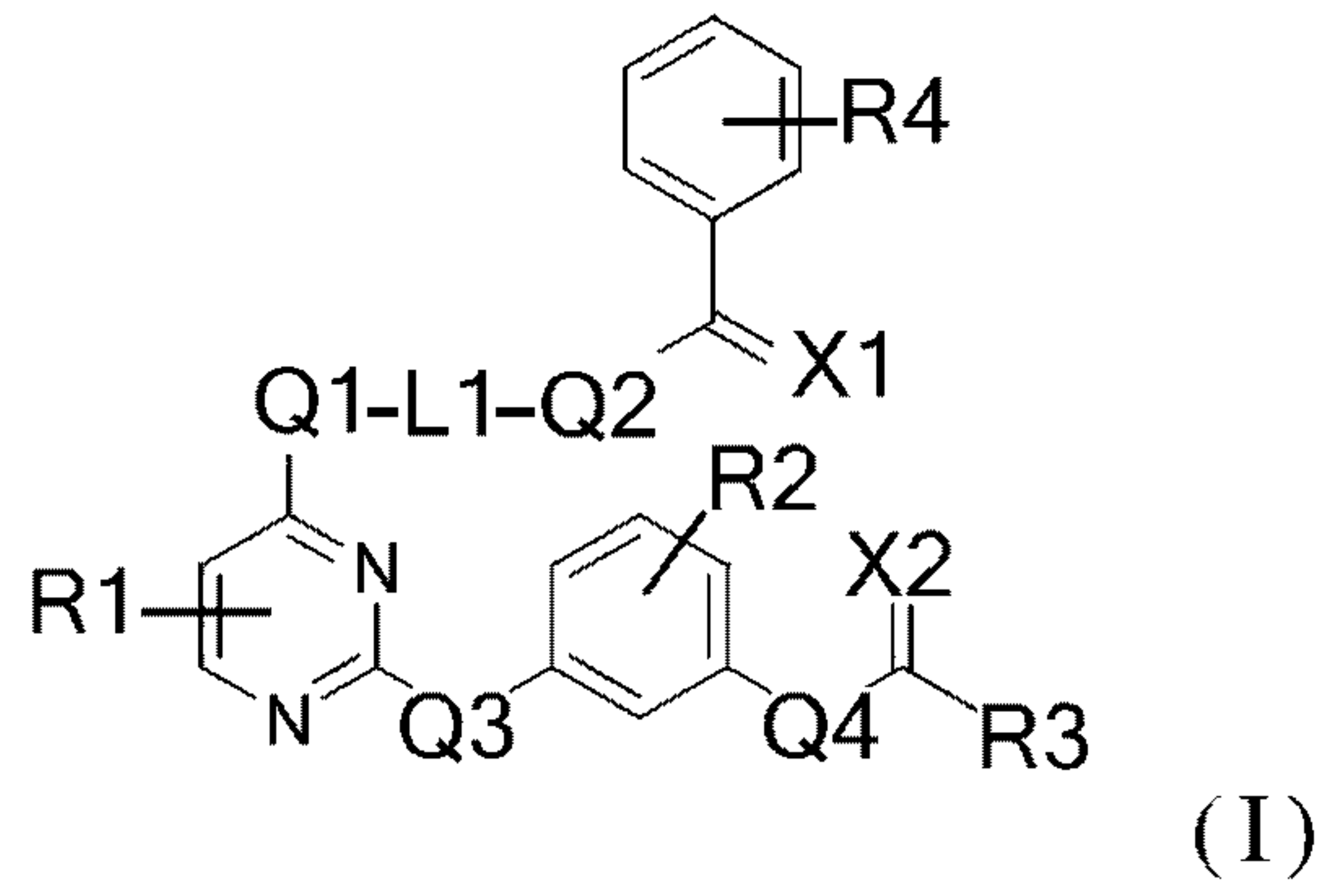
指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：

式 (I)





202120092

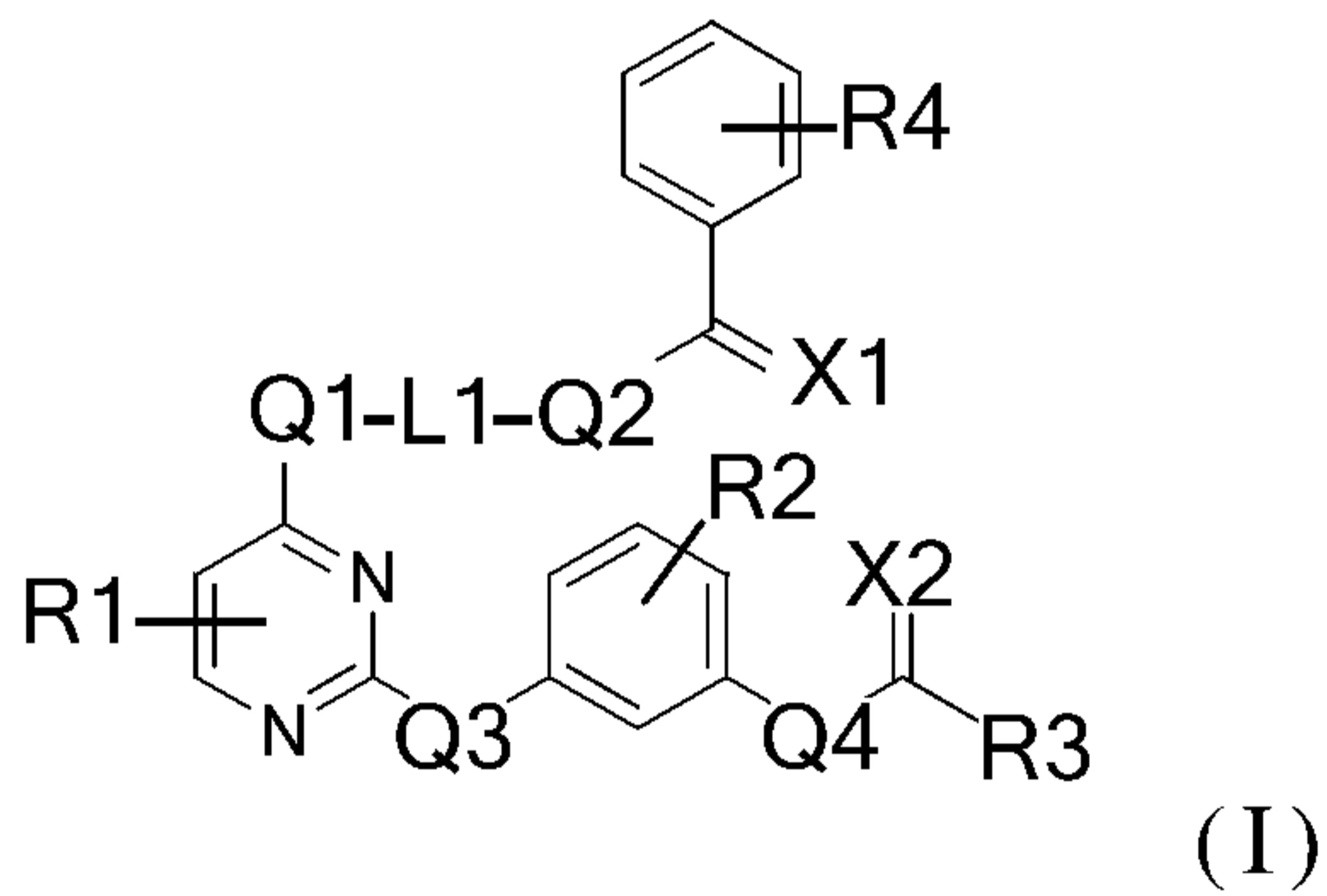
【發明摘要】

【中文發明名稱】

化合物用於預防或治療移植物抗宿主病的用途

【中文】

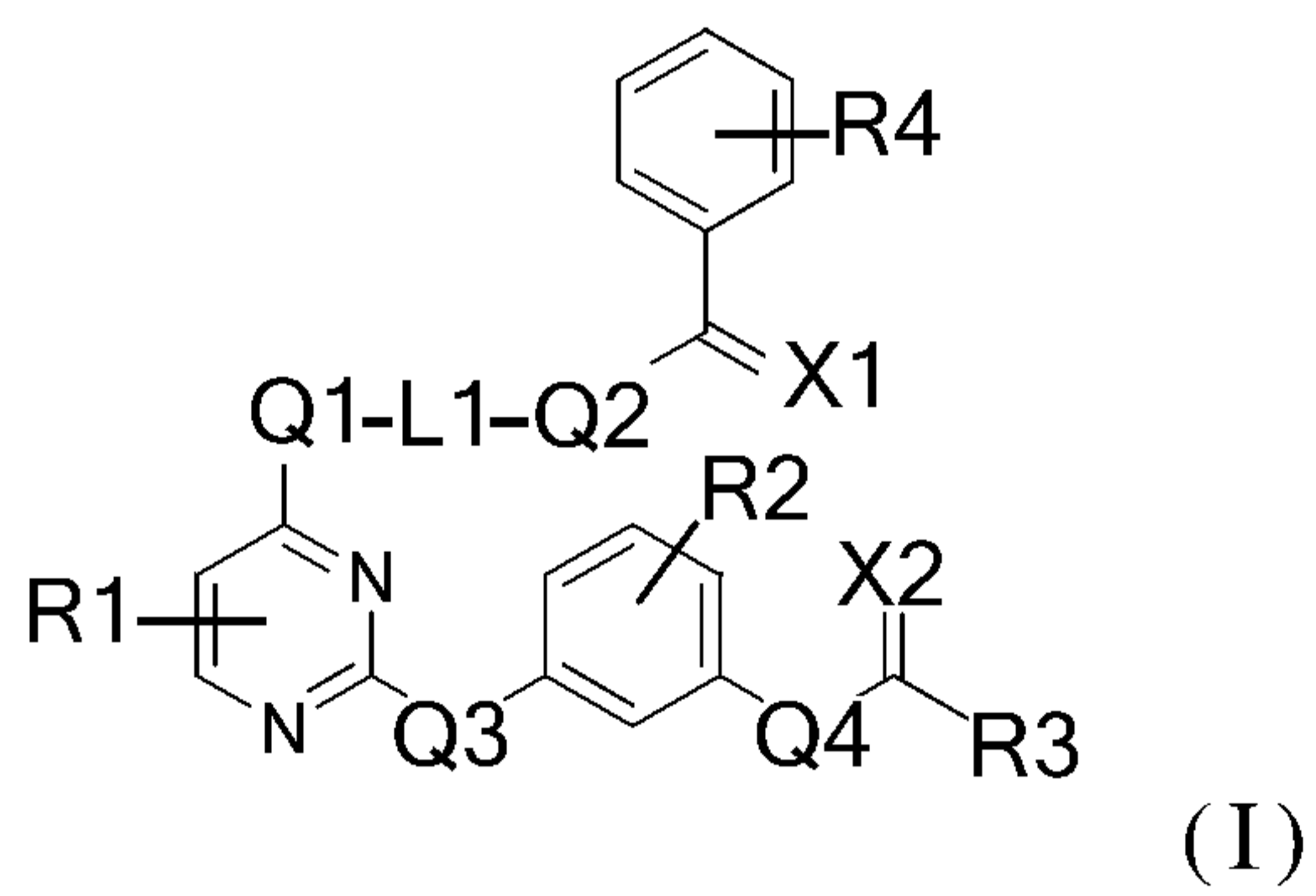
本發明涉及一種化合物用於預防或治療移植物抗宿主病的用途，特別是式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的藥物中的用途。



【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物用於預防或治療移植物抗宿主病的用途

【技術領域】

本發明涉及一種化合物在製備用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的藥物中的用途。

【先前技術】

移植物抗宿主病(GVHD)是同種異體造血幹細胞移植(HSCT)後最常見的併發症。儘管有強力的免疫抑制預防，甚至當供體是完全匹配的(HLA相同的)兄弟姐妹時，也可以發生GVHD。這是受體的抗原呈遞細胞和供體的成熟細胞之間相互作用的結果。移植物中的免疫細胞也會對宿主組織造成免疫損害，並引起非疾病復發性的死亡。GVHD在接受移植並長期生存的患者中的發生率在20-80%之間，是臨床移植手術需要關注的常見問題。根據中華醫學會血液學分會的資料，中國每年接受異基因骨髓移植的患者超過5000例，所有患者都需要接受GVHD的預防和治療。

GVHD按照發生時間通常分為急性GVHD(aGVHD)和慢性GVHD(cGVHD)。aGVHD通常發生在移植後3個月內，最遲6個月內發生，aGVHD主要涉及的三種器官是皮膚、胃腸道和肝；而在移植6個月以後的任何時間段都有可能發生cGVHD，cGVHD攻擊的屏障組織包括眼、口、

腸或生殖器黏膜區以及閉塞性細支氣管炎中涉及黏膜的上皮屏障。接受移植的患者採用免疫抑制治療的中位元時間通常需要2-3年。

aGVHD的一線治療採用腎上腺皮質激素甲基強的松龍靜脈注射，激素治療無效的患者採用二線治療包括他克莫司或麥考酚酸酯或與甲基強的松龍聯用。小分子靶向藥物JAK抑制劑Ruxolitinib最近獲批用於急性期的二線治療但是在國內還沒有上市。GVHD出現越早，預後越差，因此臨床需要積極處理。

cGVHD治療的標準一線方案為早期開始給予強的松龍和硫唑嘌呤聯用，並逐漸減量，如患者不耐受，也可採用強的松龍聯合環孢素。二線治療則可以選用他克莫司或利托昔單抗或伊馬替尼或噴司他丁等，二線藥物單藥無效時優先考慮二線藥物之間的聯合。進入三線治療選擇的藥物更少，可以採用衝擊劑量的激素治療或麥考酚酸酯或甲氨喋呤等。

T淋巴細胞活化是誘導GVHD發生、發展的首要環節，移植前接受放化療及移植後的GVHD均會造成TEC的損傷導致標準的中心耐受機制受限，無法去除反應性T、B淋巴細胞，尤其幼稚T淋巴細胞(未經歷抗原)誘導更嚴重的GVHD。aGVHD的發生可能涉及JAK/STAT及NK-κB通路對GVHD的炎症介質和T淋巴細胞亞群的調節。

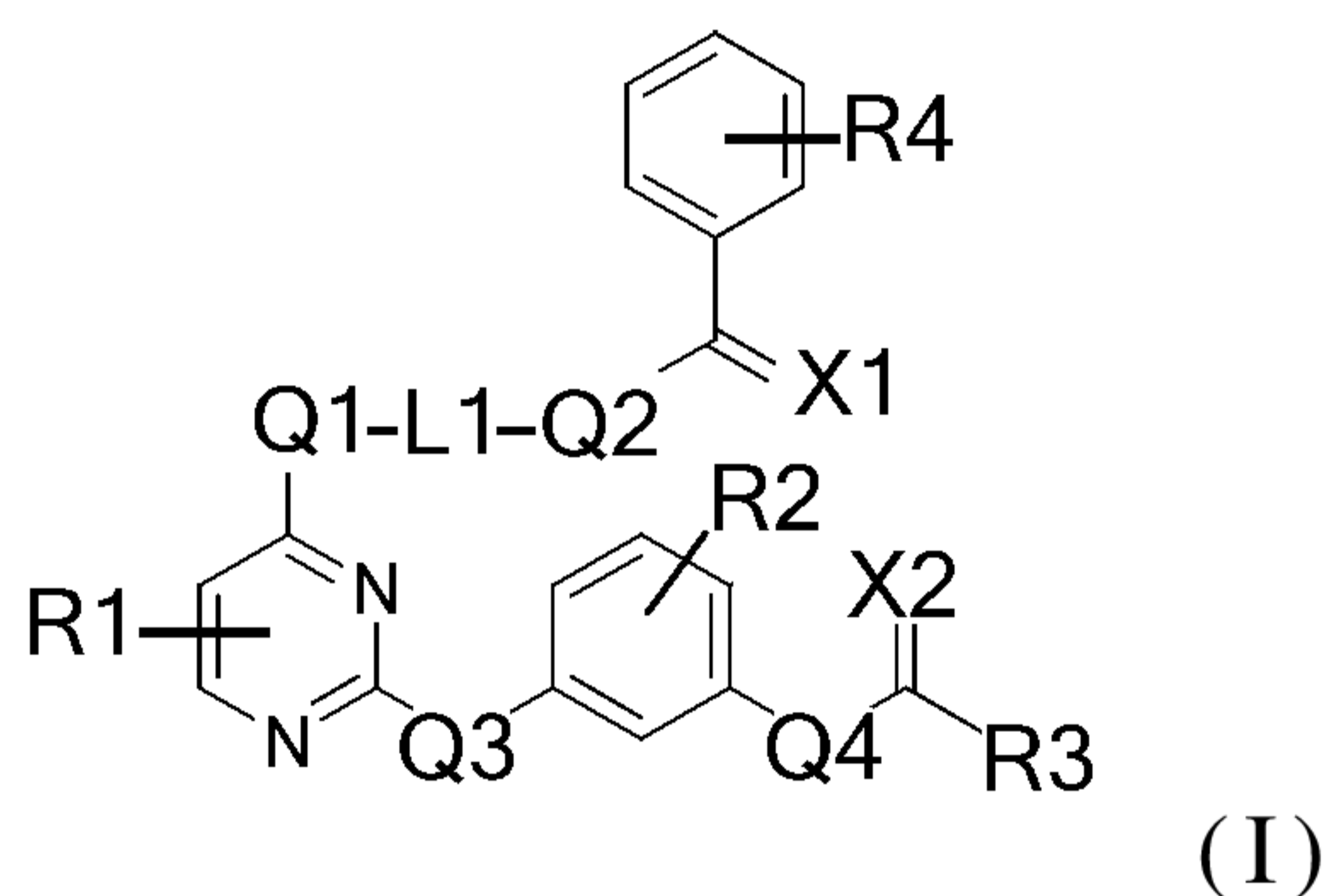
仍需要用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的藥物，尤其是用於改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的存活

率或體重的增長的藥物。

【發明內容】

本發明的目的是提供用於預防或治療移植抗宿主病(GVHD)的藥物。本發明的另一個目的是提供用於改善移植抗宿主病(GVHD)患者的存活率或體重的增長的藥物。

在一個方面，本發明涉及式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於預防或治療移植抗宿主病(GVHD)的藥物中的用途，



其中，

R1為鹵素，

R2為鹵素，

R3選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，

R4選自-CN或鹵素，

X1選自O、S、NH或CH₂，

X2選自O、S、NH或CH₂，

Q1選自NH、CH₂、O或S，

Q2選自NH、CH₂、O或S，

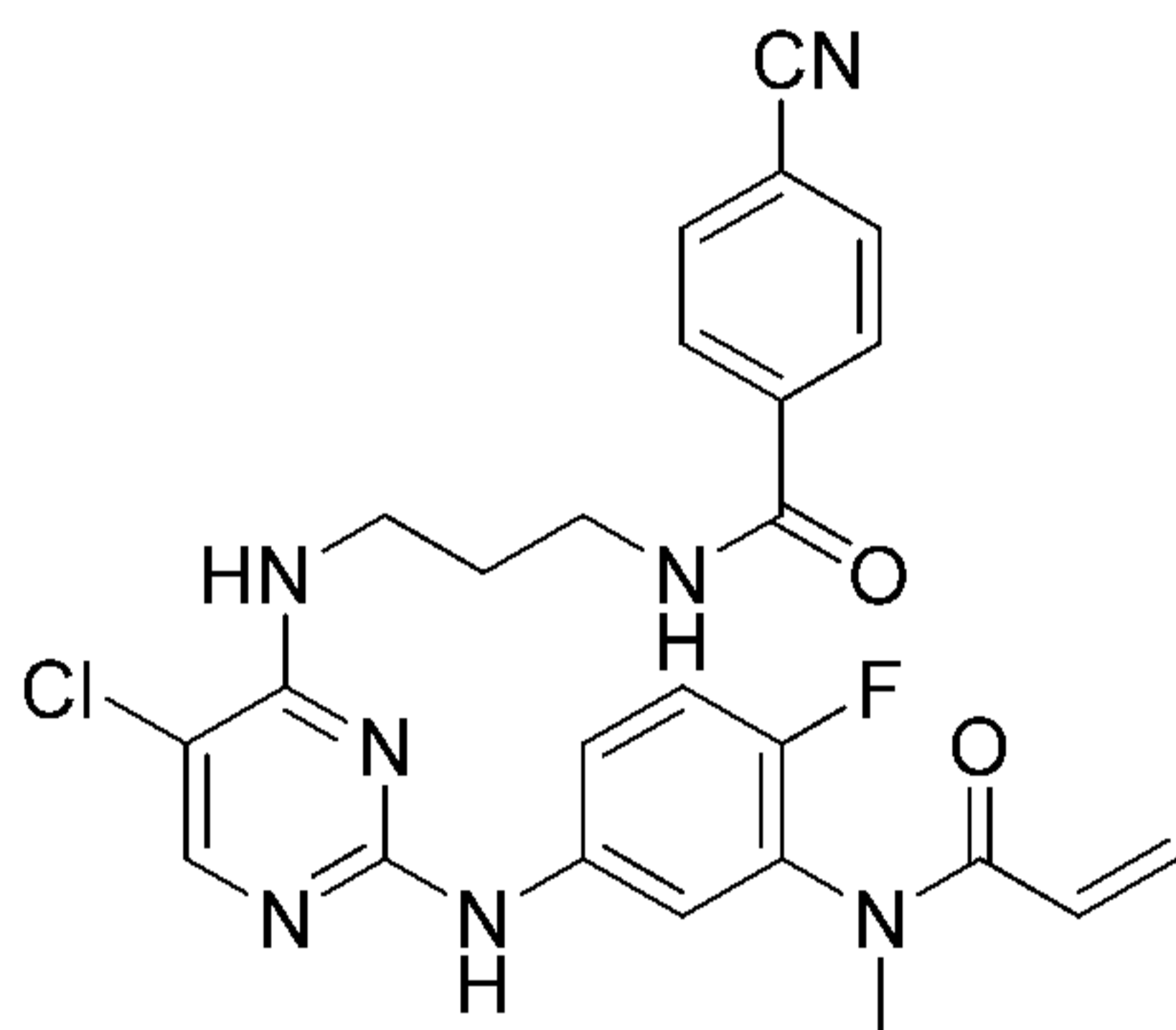
Q3選自NH、CH₂、O或S，

Q4選自N-R5或CH-R5，其中R5選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，且

L1選自C₁₋₆亞烷基、C₂₋₆亞烯基或C₂₋₆亞炔基。

在一個方面，式(I)中，R3為C₂₋₆烯基，R4為-CN，X1為O，X2為O，Q1為NH，Q2為NH，Q3為NH，Q4為N-R5，R5為C₁₋₆烷基，且L1為C₁₋₆亞烷基。

在一個方面，所述式(I)的化合物為化合物CS12192：



。

在一個方面，所述移植物抗宿主病為急性移植物抗宿主病(aGVHD)或慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。

在一個方面，所述藥物用於改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的存活率。

在一個方面，所述藥物用於改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的體重的增長。

在一個方面，所述藥物還包括用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的其它活性成分。優選地，所述其它活性成分選自糖皮質激素、鈣調神經磷酸酶抑制劑、黴酚酸酯、西羅莫司、噴司他丁、抗CD25單克隆抗體、抗TNFa單克隆抗體、環孢素、甲氨喋呤、沙利度胺或雷帕黴素。

優選地，所述糖皮質激素選自潑尼松或甲基潑尼松龍。

在一個方面，本發明涉及用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的方法，包括向有此需要的物件給予式(I)的化合物。優選地，式(I)中，R3為C₂₋₆烯基，R4為-CN，X1為O，X2為O，Q1為NH，Q2為NH，Q3為NH，Q4為N-R5，R5為C₁₋₆烷基，且L1為C₁₋₆亞烷基。更優選地，所述式(I)的化合物為化合物CS12192。優選地，所述方法可以例如改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的存活率或改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的體重的增長。優選地，所述移植物抗宿主病為急性移植物抗宿主病(aGVHD)或慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。

在一個方面，所述方法還包括向所述物件給予用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的其它活性成分。優選地，所述其它活性成分選自糖皮質激素、鈣調神經磷酸酶抑制劑、黴酚酸酯、西羅莫司、噴司他丁、抗CD25單克隆抗體、抗TNF α 單克隆抗體、環孢素、甲氨喋呤、沙利度胺或雷帕黴素。優選地，所述糖皮質激素選自潑尼松或甲基潑尼松龍。

本發明所述藥物可用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)，例如，改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的存活率或體重。

【圖式簡單說明】

[圖1]是顯示化合物CS12192對於GVHD模型中小鼠存

活率影響的圖；

[圖 2]是顯示化合物 CS12192 對於 GVHD 模型中小鼠體重影響的圖。

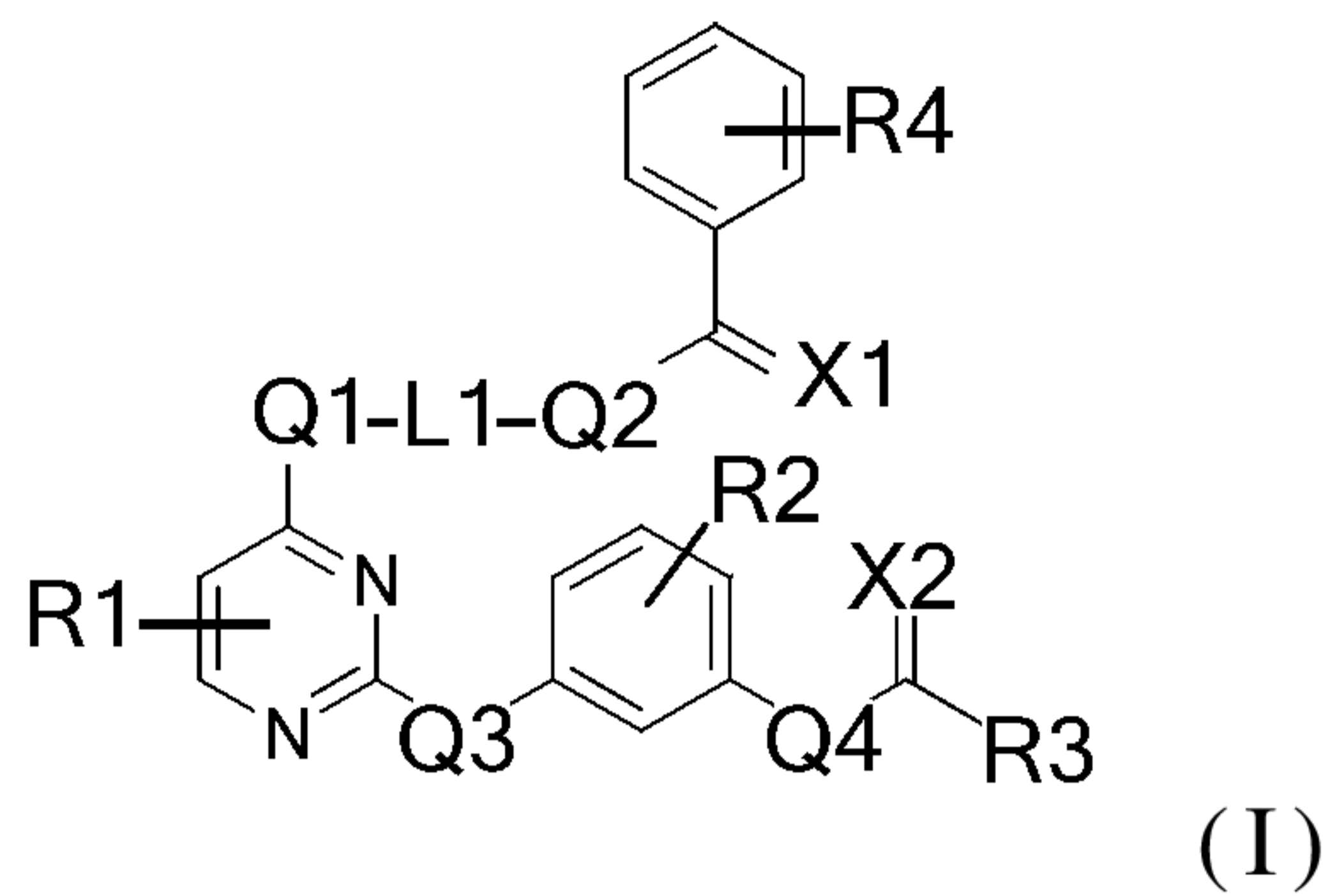
【實施方式】

除非另外定義，本文所用的所有技術和科學術語具有本領域技術人員通常理解的相同含義。在衝突的情況下，以包括定義在內的本檔為準。下面描述優選的方法和材料，但是與本文所述那些類似或等同的方法和材料可用於實施或測試本發明。本文公開的材料、方法和實例僅是說明性的，而非旨在限制。

本發明提供了用於預防或治療移植抗宿主病(GVHD)的藥物。在一個方面，本發明提供了用於改善移植抗宿主病(GVHD)患者的存活率或體重的增長的藥物。在一個方面，本發明的藥物與本領域已知的藥物相比具有更好的效果和/或更少的不良反應。

在一個方面，本發明所述式(I)化合物，特別是 CS12192，可以有效治療 GVHD，對於 GVHD 模型小鼠有著令人滿意的治療獲益率，且具有優於一線治療藥物腎上腺皮質激素的藥效活性。

在一個方面，本發明涉及式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於預防或治療移植抗宿主病(GVHD)的藥物中的用途，



其中，

R1為鹵素，

R2為鹵素，

R3選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，

R4選自-CN或鹵素，

X1選自O、S、NH或CH₂，

X2選自O、S、NH或CH₂，

Q1選自NH、CH₂、O或S，

Q2選自NH、CH₂、O或S，

Q3選自NH、CH₂、O或S，

Q4選自N-R5或CH-R5，其中R5選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，且

L1選自C₁₋₆亞烷基、C₂₋₆亞烯基或C₂₋₆亞炔基。

在一個方面，所述鹵素為例如氟、氯、溴或碘。

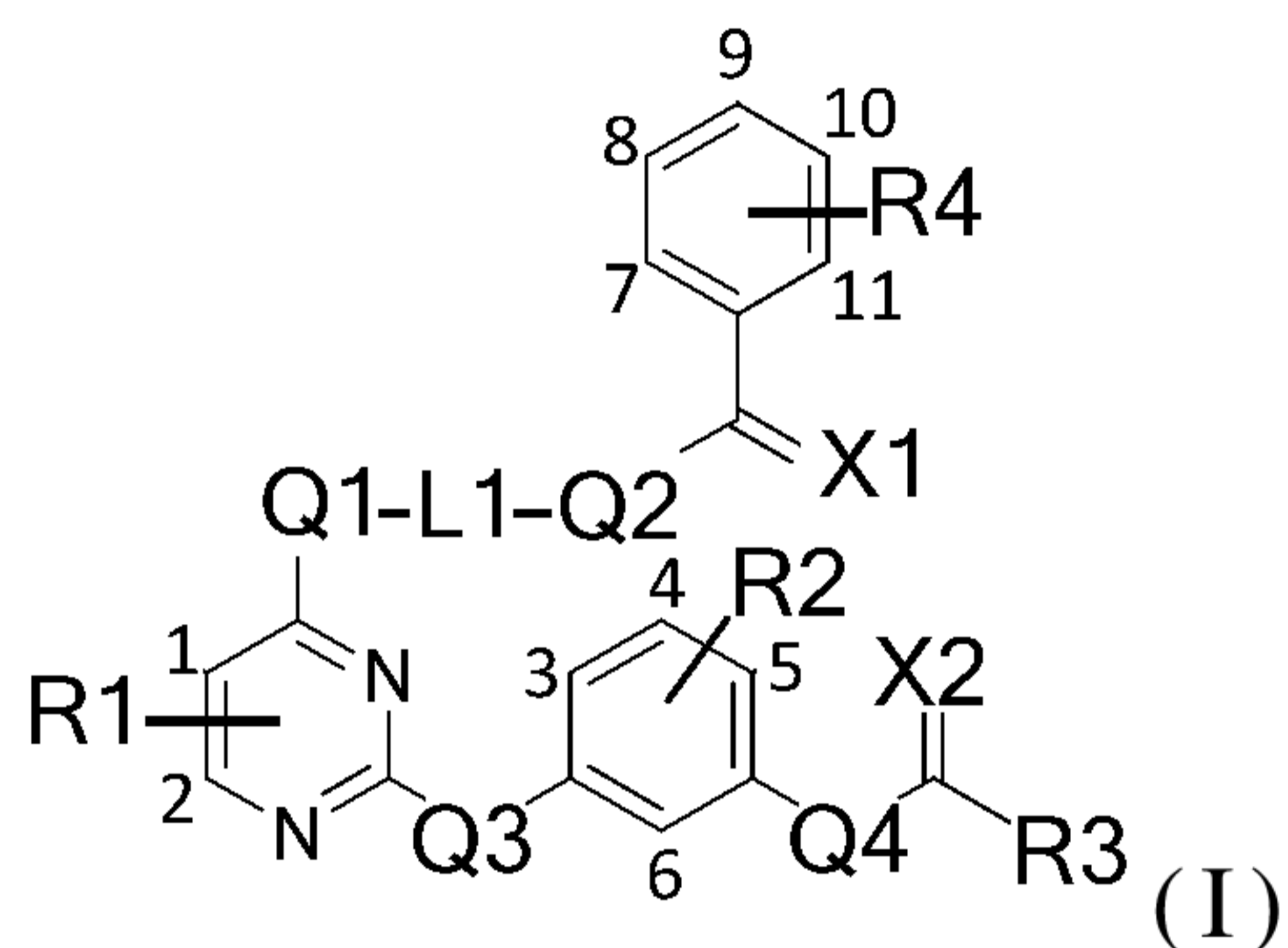
在一個方面，所述烷基為例如C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基、戊基、己基。

在一個方面，所述烯基為例如C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烯基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基。

在一個方面，所述炔基為例如 C₂、C₃、C₄、C₅或 C₆炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基。

在一個方面，當式(I)中取代基的化學鍵與環狀部分相鄰兩個環原子之間的化學鍵相交時，表示該取代基可以與該環狀部分任何可能連接的位置連接。

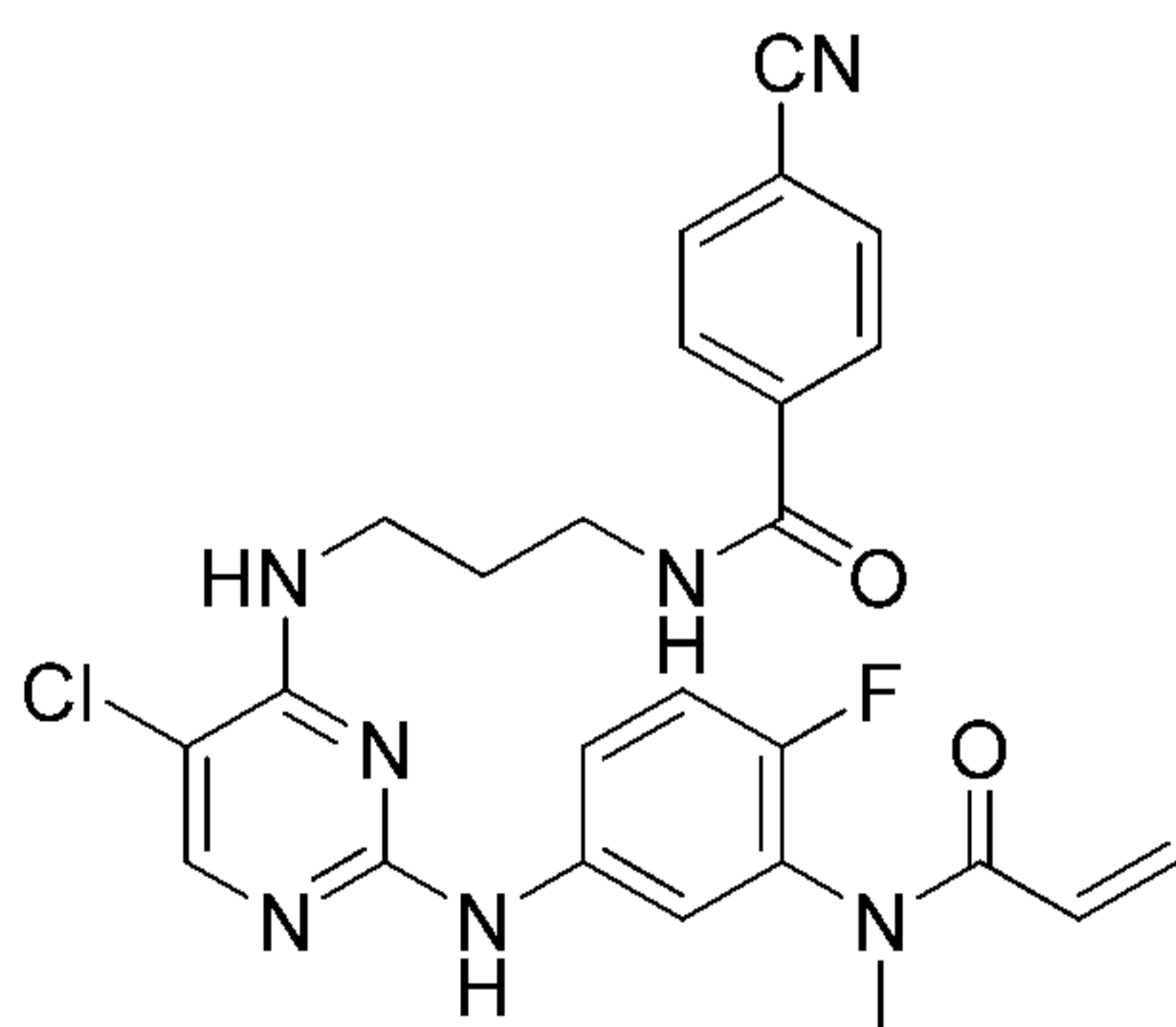
例如，在式(I)中，



R1可以和位置1或2連接，優選和位置1連接；R2可以和位置3、4、5或6連接，優選和位置5連接；R4可以和位置7、8、9、10或11連接，優選和位置9連接。

在一個方面，式(I)中，R3為C₂₋₆烯基，優選為乙烯基，R4為-CN，X1為O，X2為O，Q1為NH，Q2為NH，Q3為NH，Q4為N-R5，R5為C₁₋₆烷基，優選為甲基，且L1為C₁₋₆亞烷基，優選為亞丙基。

在一個方面，所述式(I)的化合物為化合物CS12192：



化合物CS12192的化學名為N-(3-((5-氯-2-((4-氟-3-(N-甲基丙烯醯胺基)苯基)氨基)嘓啶-4-基)氨基)丙基)-4-脞基苯甲醯胺。

中國專利CN105399685B的實施例7公開了化合物CS12192及其製備方法。

在一個方面，所述移植物抗宿主病為急性移植物抗宿主病(aGVHD)或慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。

在一個方面，所述藥物用於改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的存活率。

在一個方面，所述藥物用於改善移植物抗宿主病(GVHD)患者的體重的增長。

在一個方面，所述藥物還包括用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的其它活性成分。優選地，所述其它活性成分選自糖皮質激素、鈣調神經磷酸酶抑制劑、黴酚酸酯、西羅莫司、噴司他丁、抗CD25單克隆抗體、抗TNFa單克隆抗體、環孢素、甲氨喋呤、沙利度胺或雷帕黴素。優選地，所述糖皮質激素選自潑尼松或甲基潑尼松龍。

在一個方面，本發明涉及用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的方法，包括向有此需要的物件給予式(I)的化合物。

在一個方面，所述物件為哺乳動物，例如人。

在一個方面，本發明的藥物可以為注射劑、片劑、丸劑、錠劑、軟膠囊劑、硬膠囊劑、顆粒劑、散劑、溶液劑、混懸劑、糖漿劑以及任何其他合適的劑型。在一個方

面，本發明的藥物可口服施用。在一個方面，本發明的藥物可腸胃外施用，例如經腹膜內、肌內、動脈內、靜脈內、皮下、皮內等途徑。

在一個方面，除了活性成份之外，本發明的藥物還包含藥學上可接受的輔料。作為藥學上可接受的輔料，例如可舉出潤滑劑、黏合劑、填充劑、防腐劑、表面活性劑、著色劑、矯味劑、乳化劑、助懸劑、稀釋劑、膠凝劑、崩解劑、pH調節劑、增溶劑等。本領域技術人員知曉，這些輔料可根據合適的劑型適當選擇，並視具體需要改變其含量。

實施例

以下實施例顯示了式(I)化合物CS12192在GVHD疾病預防和治療中的應用。

本發明實施例公開了式(I)化合物CS12192在GVHD疾病預防和治療中的應用。

下面結合具體的實施例，並參照資料進一步詳細描述本發明。應理解，這些實施例只是為了舉例說明本發明，而非以任何方式限制本發明的範圍。特別需要指出的是，所有類似的替換和改動對本領域技術人員來說是顯而易見的，它們都被視為包括在本發明。在以下的實施例中，未詳細描述的各種過程和方法是本領域中公知的常規方法。

實施例 1. CS12192對小鼠異基因骨髓移植誘導的移植物抗宿主疾病模型的藥效學評價

本研究評價測試藥CS12192在小鼠異基因骨髓移植誘導的GVHD模型中的藥效學作用。在GVHD模型中，用6-8周齡的C57BL/6(H-2b)和BALB/c(H-2d)兩種雄性小鼠分別作為供體和受體動物。其中，C57BL/6小鼠為供體小鼠，BALB/c小鼠為受體小鼠。

受體小鼠在移植前一天送到輻照中心接受8.5 Gry全身性輻照，輻照結束後，根據小鼠的體重隨機分組。在第0天，3-5%異氟烷預麻醉後脫頸椎處死供體小鼠，在無菌環境下摘取脾臟，磨碎後，用無菌濾網過濾。然後用氯化銨緩衝液消化紅細胞，再用RPMI 1640培養液洗滌兩次淋巴細胞，最後重懸在含10%胎牛血清的RPMI 1640培養液中，製成淋巴細胞懸液。

將受體小鼠分為6組，每組10只。其中第一組同系對照組小鼠尾靜脈注射相同數量的BALB/c(H-2d)小鼠細胞；2-5組為同種異系骨髓移植，包括溶媒組、陽性藥組和CS12192高、低兩個劑量給藥組，每只BALB/c(H-2d)受體小鼠尾靜脈注射0.5 ml的RPMI 1640培養液，其中含同種異系C57BL/6(H-2b)供體鼠的 10×10^6 骨髓細胞和 6.25×10^6 脾細胞；輻照對照組將不進行任何細胞移植。各組分組及給藥情況見表1所示。

表 1-給藥組及給藥方案

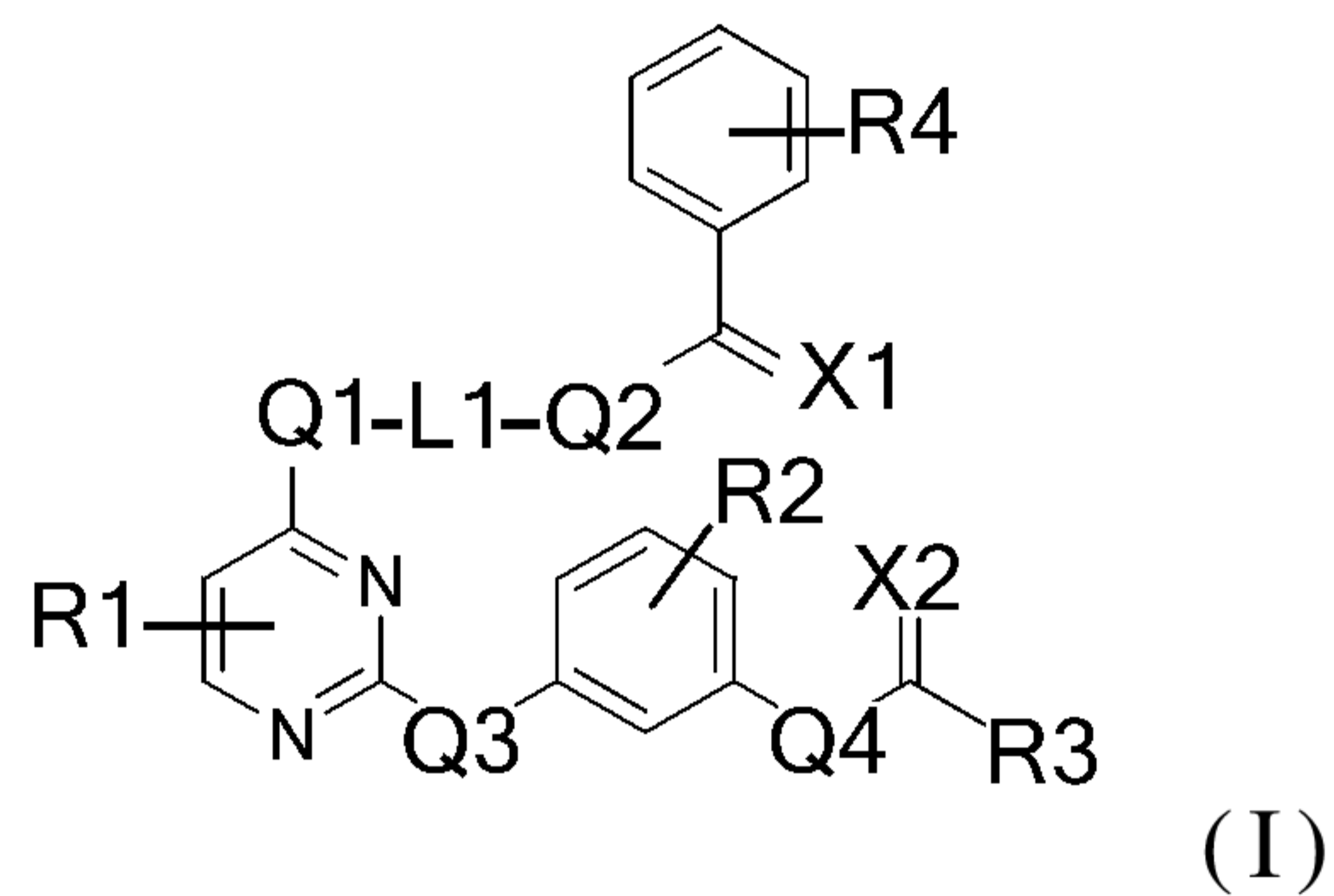
組別	測試藥物	劑量(mg/kg)	給藥方案
同系骨髓移植	溶媒	-	一天兩次
同種異系骨髓移植	溶媒	-	一天兩次
陽性藥物	潑尼松龍	20	一天一次
低劑量組	CS12192	40	一天兩次
高劑量組	CS12192	80	一天兩次
輻照組	溶媒	-	一天兩次

CS12192針對小鼠GVHD模型的試驗結果顯示(圖1)，小鼠進行同種異系骨髓移植後飼養61天，同種異系骨髓移植對照組的存活率為0，陽性藥物潑尼松龍組的存活率為67%(相對溶媒對照 $p < 0.01$)，CS12192以40和80mg/kg兩個劑量，一天兩次給藥，61天的存活率分別為89%、100%(相對溶媒對照分別 $p < 0.0005$ 和 $p < 0.0001$)；同時，CS12192兩個劑量組小鼠的體重增長也明顯優於陽性藥物潑尼松龍組，相對溶劑對照組有統計學的增長優勢(圖2)。上述試驗結果表明CS12192可以使GVHD模型小鼠大幅提高存活率，獲得綜合治療獲益，提示GVHD是CS12192的有效適應症。

雖然本發明某些特徵已經在本文中闡釋和描述，但本領域技術人員將想到許多修改、替代、變更和等同。因此，應理解的是，所附權利要求書意在涵蓋落入本發明真實精神範圍之內的所有此類修改、替代、變更和等同。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於預防或治療移植物抗宿主病(GVHD)的藥物中的用途，



其中，

R1為鹵素，

R2為鹵素，

R3選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，

R4選自-CN或鹵素，

X1選自O、S、NH或CH₂，

X2選自O、S、NH或CH₂，

Q1選自NH、CH₂、O或S，

Q2選自NH、CH₂、O或S，

Q3選自NH、CH₂、O或S，

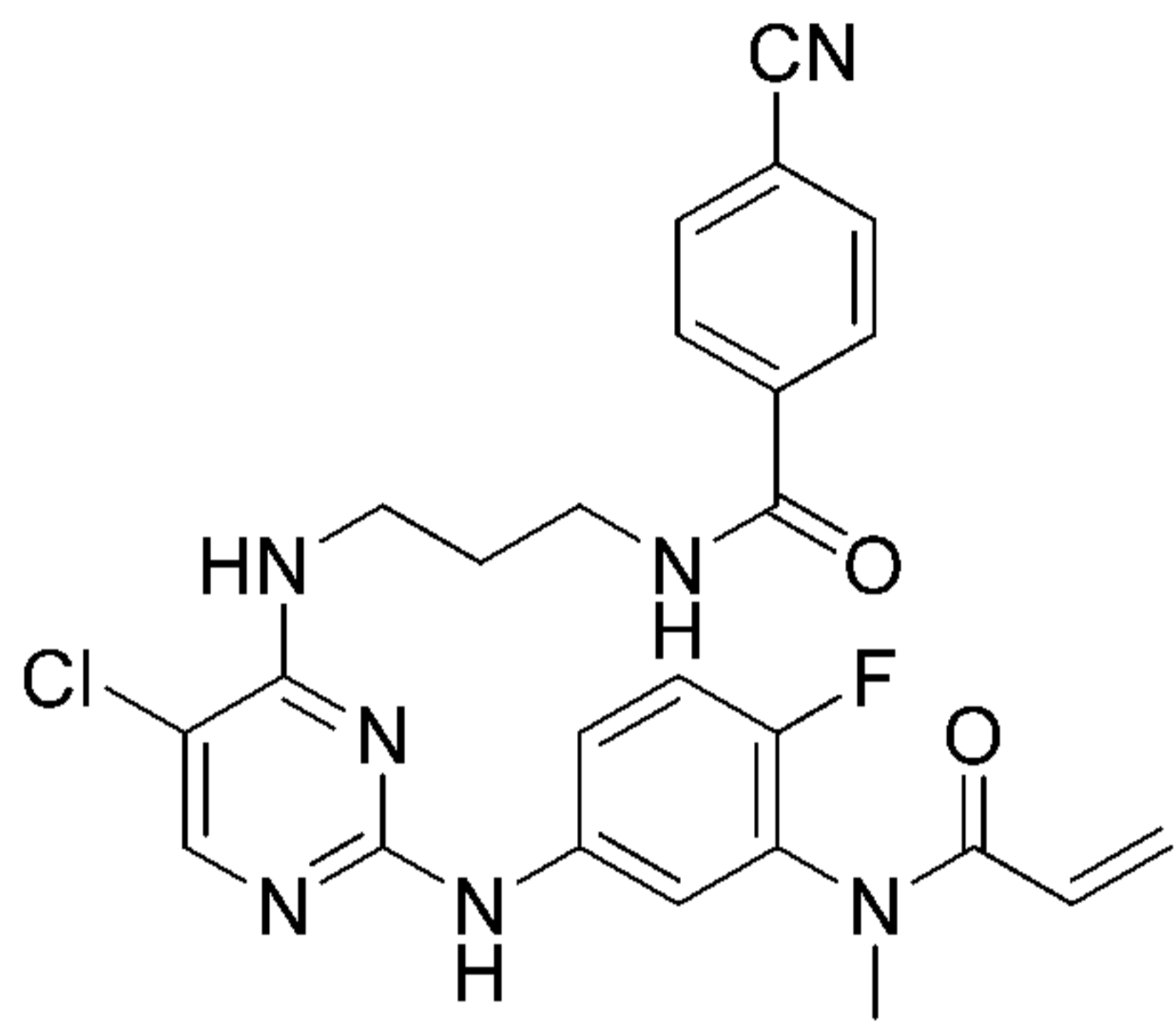
Q4選自N-R5或CH-R5，其中R5選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，且

L1選自C₁₋₆亞烷基、C₂₋₆亞烯基或C₂₋₆亞炔基。

【請求項 2】根據請求項 1所述的用途，其中，R3為C₂₋₆烯基，R4為-CN，X1為O，X2為O，Q1為NH，Q2為

NH，Q3為NH，Q4為N-R5，R5為C₁₋₆烷基，且L1為C₁₋₆亞烷基。

【請求項3】根據請求項1所述的用途，其中，所述式(I)的化合物為化合物CS12192：



【請求項4】根據請求項1所述的用途，其中，所述移植植物抗宿主病為急性移植植物抗宿主病(aGVHD)或慢性移植植物抗宿主病(cGVHD)。

【請求項5】根據請求項1所述的用途，其中，所述藥物用於改善移植植物抗宿主病(GVHD)患者的存活率。

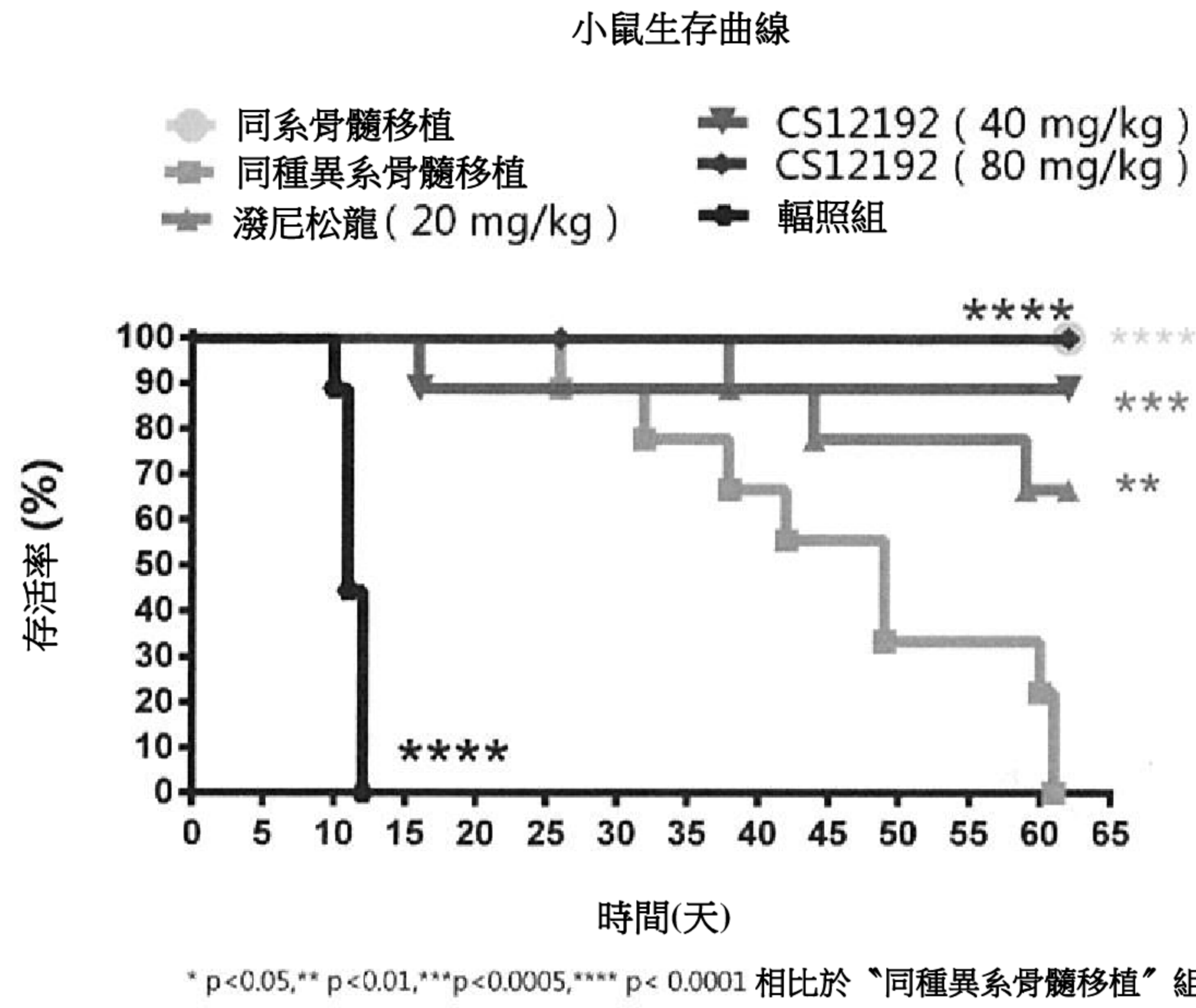
【請求項6】根據請求項1所述的用途，其中，所述藥物用於改善移植植物抗宿主病(GVHD)患者的體重的增長。

【請求項7】根據請求項1所述的用途，其中，所述藥物還包括用於預防或治療移植植物抗宿主病(GVHD)的其它活性成分。

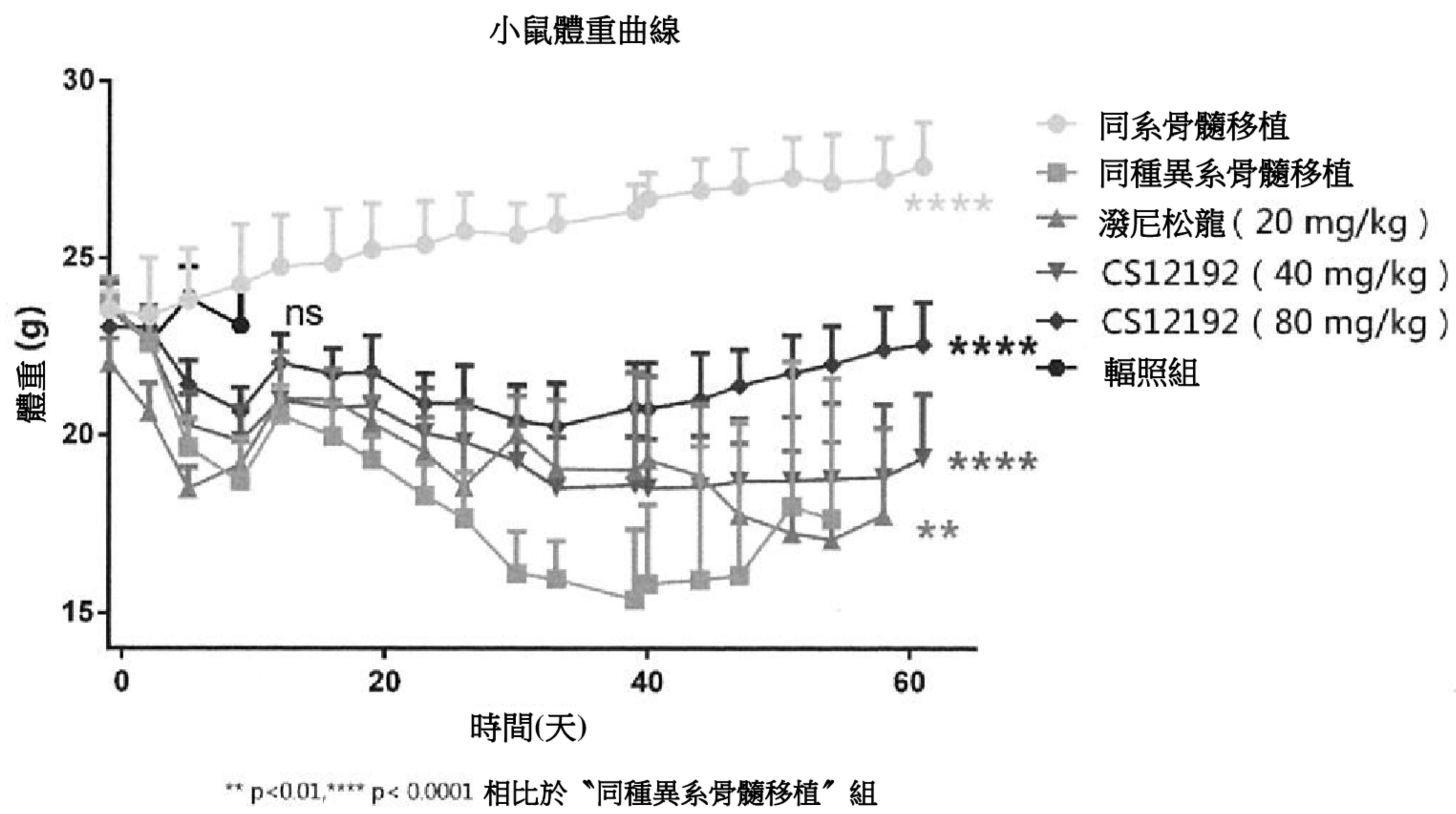
【請求項8】根據請求項7所述的用途，其中，所述其它活性成分選自糖皮質激素、鈣調神經磷酸酶抑制劑、黴酚酸酯、西羅莫司、噴司他丁、抗CD25單克隆抗體、抗TNF α 單克隆抗體、環孢素、甲氨喋呤、沙利度胺或雷帕黴素。

【請求項9】根據請求項8所述的用途，其中，所述糖皮質激素選自潑尼松或甲基潑尼松龍。

【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】