



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111757731 B

(45) 授权公告日 2024.06.25

(21) 申请号 201980014469.1

(22) 申请日 2019.02.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111757731 A

(43) 申请公布日 2020.10.09

(30) 优先权数据
PCT/US2018/018679 2018.02.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/018472 2019.02.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/164794 EN 2019.08.29

(73) 专利权人 法国施维雅药厂
地址 法国叙雷讷市

(72) 发明人 D.乌拉内特 S.E.崔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 许斐斐 邹宗亮

(51) Int.Cl.
A61K 31/4192 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2017224663 A1, 2017.08.10
WO 2017037022 A1, 2017.03.09
审查员 段炼

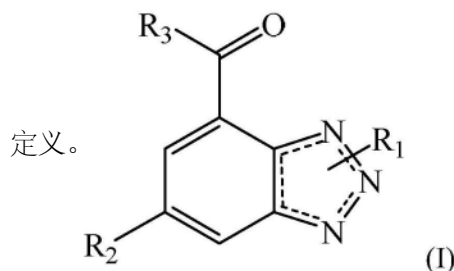
权利要求书1页 说明书19页 附图6页

(54) 发明名称

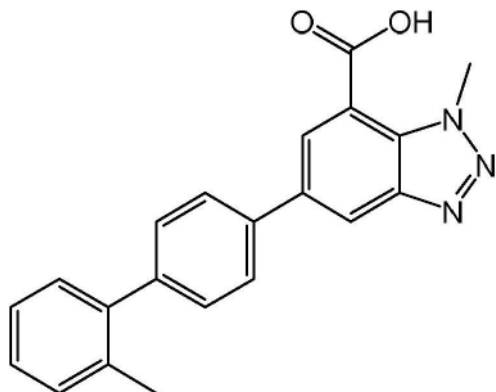
三取代苯并三唑衍生物的使用方法

(57) 摘要

本发明提供了一种在受试者中用具有式(I)的三取代苯并三唑衍生物或其药学上可接受的盐治疗癌症的方法,其中变量 R_1 、 R_2 和 R_3 如本文所



1. 化合物在制备用于治疗受试者中癌症的药物中的用途,所述癌症选自:对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病、双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤和三重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤,其中所述化合物由以下结构式表示:



或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癌症是对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病。
3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病是对阿糖胞苷耐药的急性髓细胞性白血病。
4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癌症是双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。
5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤通过在c-MYC和BCL2的基因改变进行表征。
6. 根据权利要求4所述的用途,其中所述双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤特征为在c-MYC和BCL6的基因改变。
7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癌症为三重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。

三取代苯并三唑衍生物的使用方法

[0001] 发明背景

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求于2018年2月20日提交的国际专利申请号PCT/US2018/018679的优先权,将其全部引入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及式(I)的三取代苯并三唑衍生物的使用方法,特别是使用这些化合物治疗癌症的方法。

背景技术

[0005] 淋巴瘤、白血病、骨髓瘤和骨髓增生异常综合症是血液或血液系统癌症的四个主要类别,它们进一步分为各种亚型。在美国,据估计,每三分钟就有一个人被诊断出患有血液系统癌症,同时每九分钟就有一个人死于该病。

[0006] 值得注意的是,急性单核细胞性白血病是急性髓细胞性白血病(AML)的独特亚型,其特有的临床特征是患者的骨髓中具有>20%的母细胞,在所述母细胞中>80%是单核细胞系。据报道,与AML的其他亚型相比,急性单核细胞性白血病具有不良预后,并且已表明该疾病可能在化疗暴露(尤其是表鬼臼毒素和蒽环类药物)后发展。

[0007] 急性淋巴细胞性白血病(ALL)是另一种白血病亚型,是一种侵袭性血液系统恶性肿瘤,其中淋巴母细胞的异常增殖抑制了正常的造血功能,导致进行性骨髓衰竭和死亡。这种特殊的亚型具有双峰年龄分布,在童年时期开始出现高峰,在老年人中出现第二高峰。尽管现代化疗方案改善了儿童ALL的预后,但成年人的预后仍然非常糟糕,这归因于不良的肿瘤生物学增加和治疗耐受性降低。因此,尽管初始缓解率很高,但大多数成年人注定会复发。已有申明,大多数患有复发性ALL的成年人“无法使用现有疗法获救”。这可能是由于一线治疗期间几乎使用了所有主动疗法的事实。显然,存在对ALL的其他主动疗法的需求。

[0008] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的开创性遗传评估表明,MYC和BCL2/BCL6的双重重排发生在约5%至7%的DLBCL患者中。最近将这种类型的DLBCL重新分类为“具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤”,现在通常被称为“双重打击DLBCL”或“双重打击淋巴瘤”。有时,MYC、BCL2和BCL6这3个基因在一个表型中同时重排,被称为“三重打击DLBCL”或“三重淋巴瘤”。双重打击和三重打击淋巴瘤均具有高度增生性和耐药性。所述两种表型还与标准疗法的极不良预后有关,所述标准疗法例如利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP),所有这些均是欠佳的。很少有双重打击淋巴瘤患者可以通过这种方法治愈。回顾性研究表明,进一步强化治疗诸如依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星加利妥昔单抗(EPOCH-R)可能好过标准疗法。对于无法进行移植的患者,或在干细胞移植后复发的患者,中位生存期约为6个月。

[0009] 对于占有肺癌约85%的非小细胞肺癌(NSCLC),手术是治疗的主要手段。但是,只有四分之一的患者成功切除,其中复发率为50%。晚期疾病的治疗方法包括在手术后进

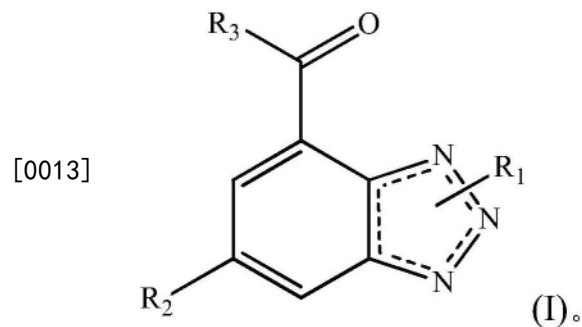
行辅助化疗和/或辅助放射疗法,而化疗作为单一疗法(一线疗法)似乎是一种效果相对较差的疗法。比较了四种常用的联合化疗方案,没有一个是更胜一筹的。应答率从15%到22%不等,其中一年生存率为31%至36%。因此,即使术前化疗似乎并未导致预期寿命的延长,但辅助化疗(如果与放疗结合使用)的确显示了预期寿命的显著增加。

[0010] 尽管数十年来晚期卵巢癌患者的中位总生存期有所改善,但所述病程是缓解和复发的其中之一,而复发需要间歇性重新治疗。浆膜腔(腹膜、胸膜和心包膜腔)积液中癌细胞的存在是晚期卵巢癌的临床表现,并且与不良的生存率有关。与大多数实体瘤不同,尤其是在原发部位,卵巢积液中的卵巢癌细胞不适合手术切除,同时其根除卵巢癌细胞失败是治疗失败的主要原因之一。

[0011] 鉴于上述情况,对更有效地治疗侵袭性淋巴瘤和白血病亚型,特别是标准疗法难以治愈的淋巴瘤类型的新药仍然存在未满足的需求。对可以治疗相对鲜为人知和理解的其他血液系统癌症(例如骨髓增生异常综合症和弥漫性混合细胞淋巴瘤)的新药也存在需求。一般而言,对于具有优异效力、特异性和耐受性的抗癌药存在持续的需求。

发明内容

[0012] 本发明涉及一种在受试者中治疗癌症的方法,所述癌症选自对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病、对阿糖胞苷耐药的急性髓细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、原发性渗出性淋巴瘤、红白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性单核细胞性白血病、双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤、三重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤、胆道癌或法特壶腹癌、非小细胞肺癌、支气管肺泡癌、肝癌、卵巢癌和上呼吸消化道癌。该方法包括以下步骤:向所述受试者给药一次或多次治疗有效量的由式(I)表示的化合物或其一种药学上可接受的盐:



[0014] 在所述结构中,环中的虚线[...]表示任选的键,该键可以以任何稳定的组合形式存在。 R_1 选自氢和烷基; R_2 是-A- R_4 ;A是亚芳基或四取代亚芳基,其中所述取代基是卤素; R_3 选自羟基和氨基; R_4 选自任选被一个或多个 R_5 取代的芳基和杂芳基;同时 R_5 选自烷基和-(CH_2) $_n$ N(R_a) R_b 。 R_a 和 R_b 彼此独立地选自氢、烷基和-C(O)烷基;或者, R_a 和 R_b 可以与它们所连接的氮原子一起形成一种4-6元杂环基,所述杂环基含有0-2个彼此独立地选自O和N的其它杂原子并且任选地被烷基取代。 n 是选自0到1的整数。

附图说明

[0015] 图1显示一纽约400个具有造血和非造血来源的人类癌细胞系对由本发明的化合物1造成的生长抑制的敏感性。

[0016] 图2显示另外一组原血红素谱系的人类癌细胞系对由本发明的化合物1造成的生长抑制的敏感性。

[0017] 图3显示使用化合物1处理的THP-1细胞系的4天和7天相对生长曲线。

[0018] 图4显示使用化合物1处理的HT细胞系的4天和7天相对生长曲线。

[0019] 图5A显示MV411、Kasumi-1、THP-1、DB、Toledo和WSU-DLCL2细胞系对不同浓度化合物1的相对生长速率对浓度敏感性曲线。

[0020] 图5B显示MV411、Kasumi-1、THP-1、DB、Toledo和WSU-DLCL2细胞系对不同浓度阿糖胞苷的相对生长速率对浓度敏感性曲线。

[0021] 图5C显示MV411、Kasumi-1、THP-1、DB、Toledo和WSU-DLCL2细胞系对不同浓度多柔比星的相对生长速率对浓度敏感性曲线。

[0022] 图6是一条显示使用不同浓度化合物1治疗96小时的OCILY18、SC-1和CARNAVAL双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的相对生长速率曲线。

[0023] 图7A显示在以下情况的CB17 SCID小鼠中的OCILY-19双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)肿瘤生长曲线:未经治疗(载体)或者每日两次使用10mg/kg的化合物1;每日两次使用30mg/kg的化合物1;每日两次使用100mg/kg的化合物1;每日一次使用200mg/kg的化合物1。所有测试经过14天的测量。

[0024] 图7B显示给药于所述CB17 SCID小鼠血浆上述图7A所述剂量的化合物1的药物动力学过程,该药物动力学过程的指定时间点接续在研究结束的最后一次剂量后。

[0025] 图7C显示在研究结束的最后一次剂量后的12小时内测量的,未治疗的(载体)OCILY-19肿瘤和用指定剂量的化合物1治疗的肿瘤中的DH0水平。

[0026] 图7D显示在研究结束的最后一次剂量后的12小时内测量的,未治疗的(载体)OCILY-19肿瘤和用指定剂量的化合物1治疗的肿瘤中的尿苷水平。

[0027] 图8显示在未经治疗(载体)或每日两次使用100mg/kg化合物1治疗的情况下,在CB17 SCID小鼠中的衍生于患者的DLBCL_1(三重打击DLBCL)肿瘤生长曲线。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明还涉及治疗受试者癌症的方法,所述癌症选自对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病、对阿糖胞苷耐药的急性髓细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、弥漫性混合细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合症、原发性渗出性淋巴瘤、红白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性单核细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤、三重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤、胆道癌或法特壶腹癌、非小细胞肺癌、支气管肺泡癌、肝癌、卵巢癌和上呼吸消化道癌,该方法包括以下步骤:向所述受试者给药治疗有效量的由式(I)表示的化合物或及其药学上可接受的盐或包含它们的药物组合物。

[0030] 在一个实施例中,用所述方法治疗的癌症是对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病。在一个实施例中,用所述方法治疗的癌症是对阿糖胞苷耐药的急性髓细胞性白血病。在一实施例中,用所述方法治疗的癌症是急性单核细胞性白血病。在一实施例中,用所述方法治疗的癌症是急性淋巴细胞性白血病。在一实施例中,用所述方法治疗的癌症是弥漫性混合细胞淋巴瘤。在一实施例中,用所述方法治疗的癌症是骨髓增生异常综合症。在一个实施例中,用所述方法治疗的癌症是原发性渗出性淋巴瘤。在一个实施例中,所述方法治疗的癌症是红白血病。在一个实施例中,所述方法治疗的癌症是慢性髓细胞性白血病。在一实施例

中,所述方法治疗的癌症是慢性单核细胞性白血病。在一个实施例中,所述方法中治疗的癌症是B细胞淋巴瘤。在一实施例中,所述方法治疗的癌症是胆道癌或法特壶腹癌。在一个实施例中,所述方法治疗的癌症是非小细胞肺癌。在一个实施例中,所述方法治疗的癌症是支气管肺泡癌。在一个实施例中,所述方法治疗的癌症是肝癌。在一实施例中,所述方法治疗的癌症是卵巢癌。在一个实施例中,所述方法治疗的癌症是上呼吸消化道癌症。

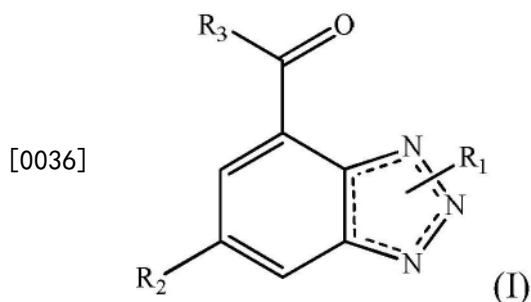
[0031] 如本文所使用,“对化疗有抗性的急性髓细胞性白血病”是指对急性髓细胞性白血病的标准化疗具有耐药性或难以治愈的一种急性髓细胞性白血病类型。在一个实施方案中,用于急性髓细胞性白血病的标准化学疗法包括一种或多种批准的化疗剂,所述化疗剂选自阿糖胞苷、多柔比星、柔红霉素(道诺霉素)、伊达比星、克拉屈滨(Leustatin®)、2-CdA)、氟达拉滨(Fludara®)、托泊替康、依托泊苷(VP-16)、6-硫鸟嘌呤或6-TG、羟基脲(Hydrea®)、皮质类固醇(例如泼尼松或地塞米松(Decadron®)、甲氨蝶呤或MTX,6-巯基嘌呤或6-MP、氮杂胞苷(Vidaza®)、地西他滨(Dacogen®)。

[0032] 如本文所使用,“对阿糖胞苷耐药的急性髓细胞性白血病”是指以阿糖胞苷治疗(单独或与一种或多种其他治疗剂组合)的疾病具有耐药性或难以治愈的一种急性髓细胞性白血病类型。

[0033] 如本文所使用,“双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤”是一种淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤类型,其中所述淋巴瘤细胞有两个癌基因发生突变,即c-MYC和BCL2或BCL6。在一个实施例中,双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤经所述方法治疗,其特征在于c-MYC和BCL2的基因突变。在另一个实施例中,双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤经所述方法治疗,其特征在于c-MYC和BCL6的基因突变。

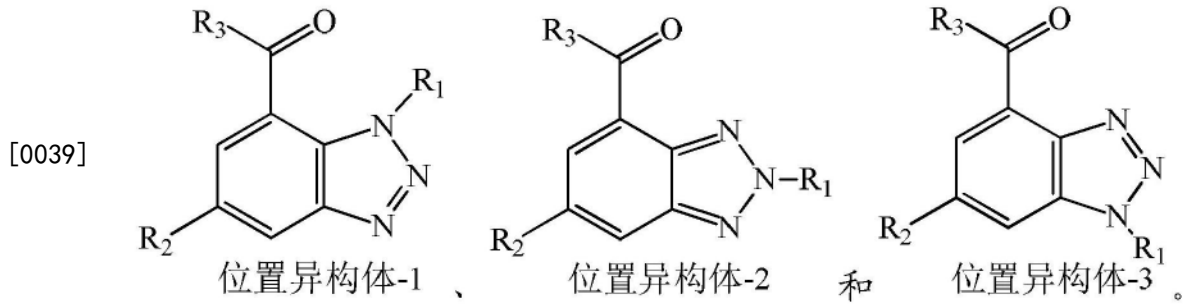
[0034] 如本文所使用,“三重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤”是一种淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤类型,其中所述淋巴瘤细胞有三个癌基因发生突变,即c-MYC、BCL2和BCL6。在一个实施例中,三重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤经所述方法治疗。

[0035] 根据本发明,用于所述治疗方法的化合物由式(I)表示:



[0037] 或药学上可接受的盐。在所述结构中,环中的虚线[...]表示任选的键,该键可以以任何稳定的组合形式存在。 R_1 选自氢和烷基; R_2 是-A- R_4 ;A是亚芳基或四取代亚芳基;其中所述取代基是卤素; R_3 选自羟基和氨基; R_4 选自任选被一个或多个 R_5 取代的芳基和杂芳基;并且 R_5 选自烷基和 $-(CH_2)_nN(R_a)R_b$ 。 R_a 和 R_b 彼此独立地选自氢、烷基和-C(O)烷基;或者, R_a 和 R_b 可以与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环基,所述杂环基含有0-2个彼此独立地选自O和N的其它杂原子并且任选地被烷基取代。 n 是选自0到1的整数。

[0038] 本文所述的式(I)表示的化合物包括具有以下任一结构的位置异构体:

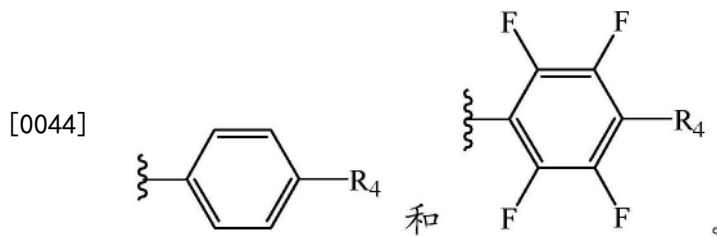


[0040] 因为位置异构体的药物活性可能不同,所以需要使用特定的位置异构体或位置异构体混合物。在这种情况下,位置异构体可以通过本领域技术人员甚至在此合成中的雇员熟知的一种或多种方法,在任何可能的阶段作为中间体或终产物分离得到。

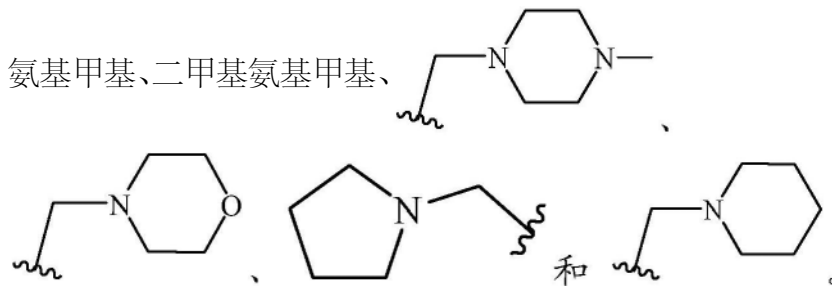
[0041] 根据一个实施例,提供了由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁为烷基,特别地,烷基为甲基。

[0042] 根据另一个实施例,提供了由式(I)表示的化合物,其中R₂为-A-R₄,所述-A-选自亚芳基和四取代亚芳基。

[0043] 根据另一个实施例,提供了由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₂选自



[0045] 根据另一个实施例,提供了由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₄选自任选取代的苯基,所述所述任选的取代基选自甲基、乙酰氨基、异丙基氨基甲基、甲基

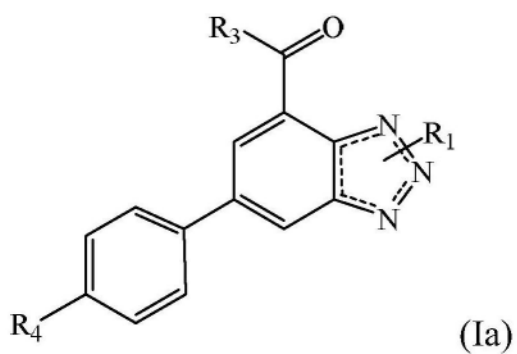


[0046] 根据另一个实施例,提供了由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₄选自2,5-二甲基-1H-吡咯。

[0047] 根据另一个实施例,提供了由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₃为-OH和-NH₂。

[0048] 根据另一个特定的实施例,本发明的化合物是由式(Ia)表示的化合物:

[0049]

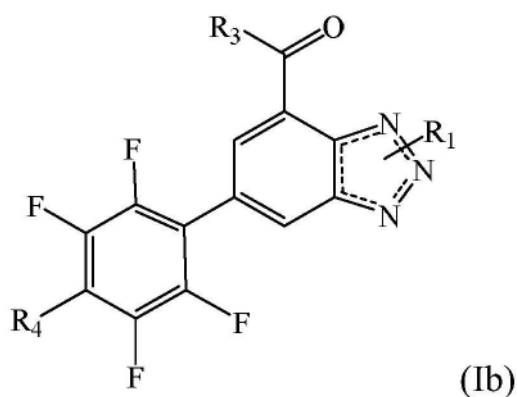


(Ia)

[0050] 或其药学上可接受的盐,其中虚线[---]、R₁、R₃和R₄与式(I)的定义相同。

[0051] 根据另一个特定的实施方案,本发明的化合物是由式(Ib)表示的化合物:

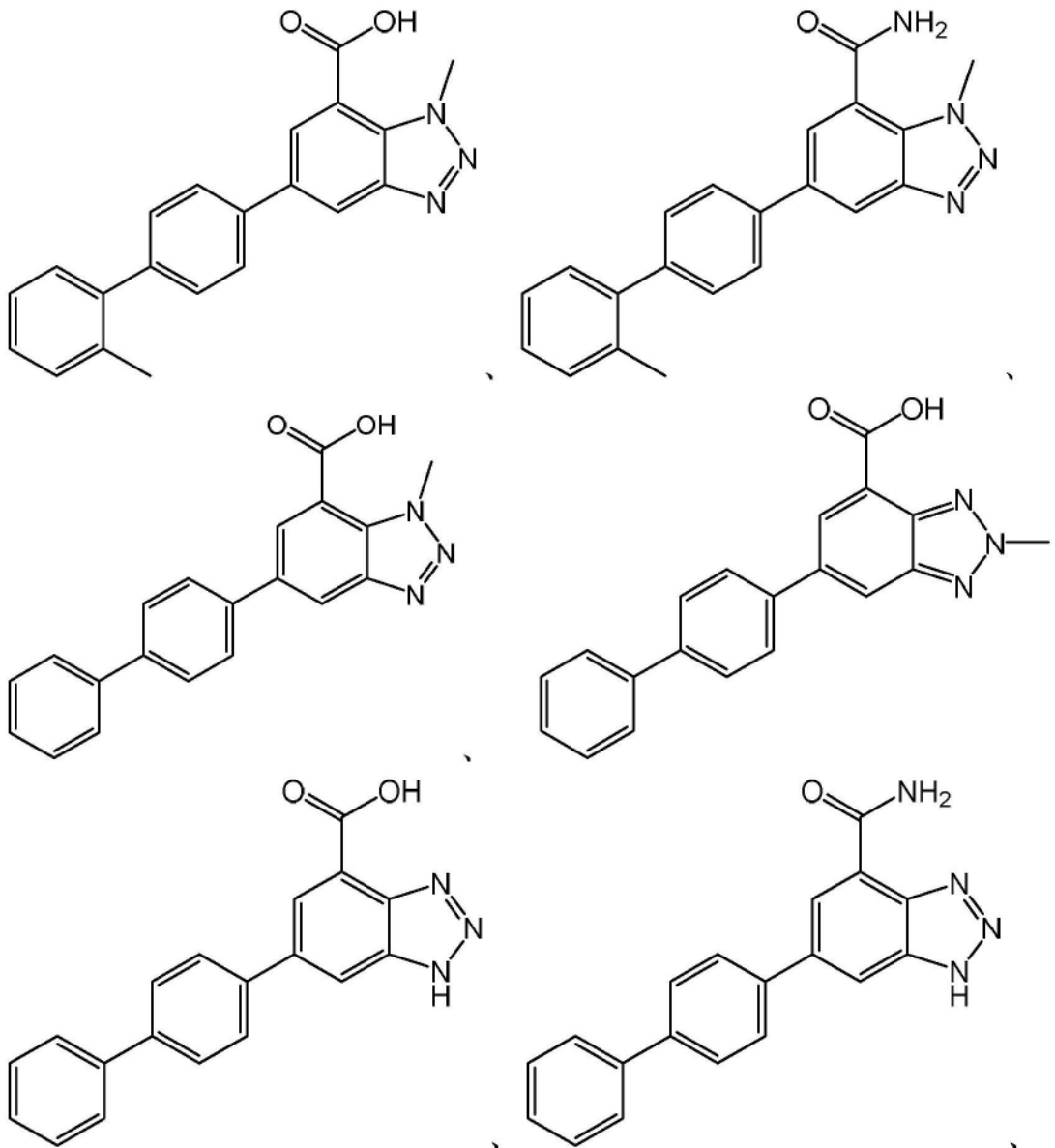
[0052]

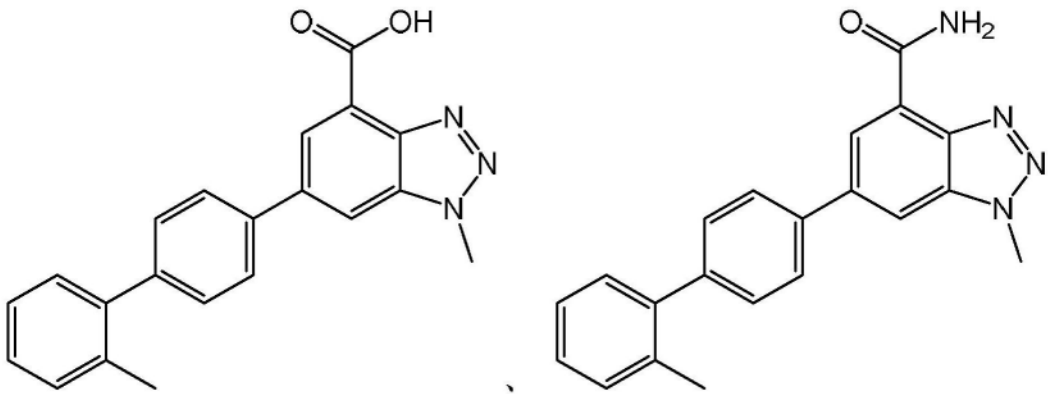
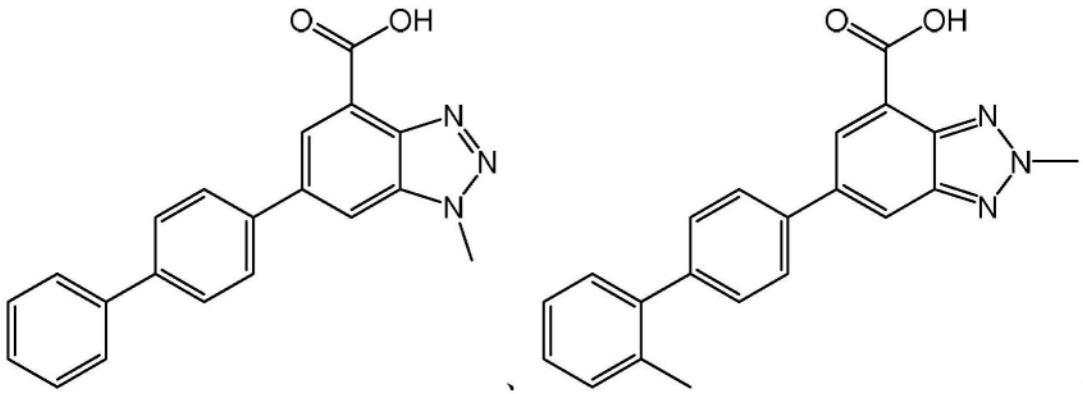


(Ib)

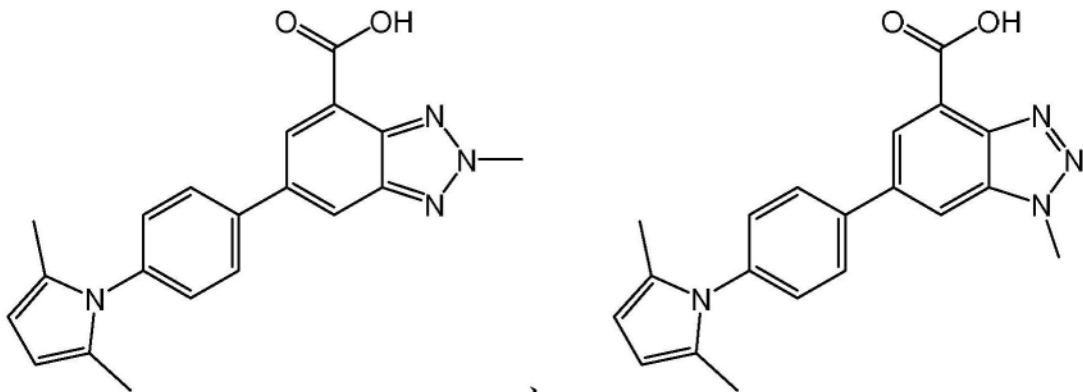
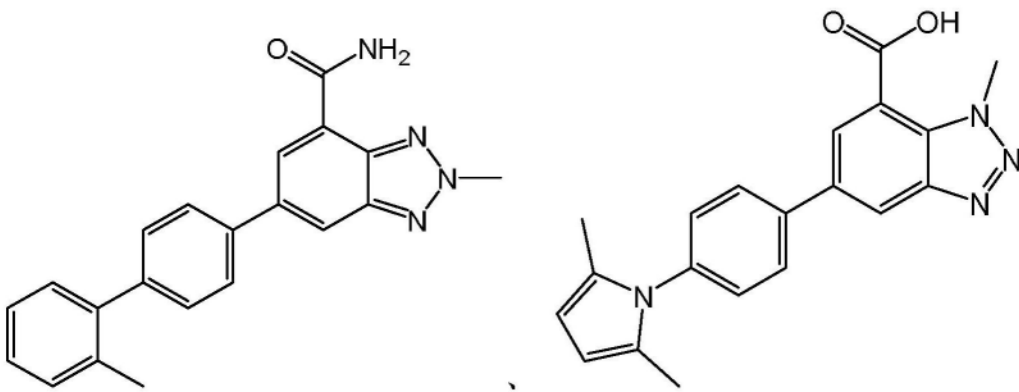
[0053] 或其药学上可接受的盐,其中虚线[---]、R₁、R₃和R₄与式(I)的定义相同。可用于所述公开的治疗方法的化合物实例包括:

[0054]

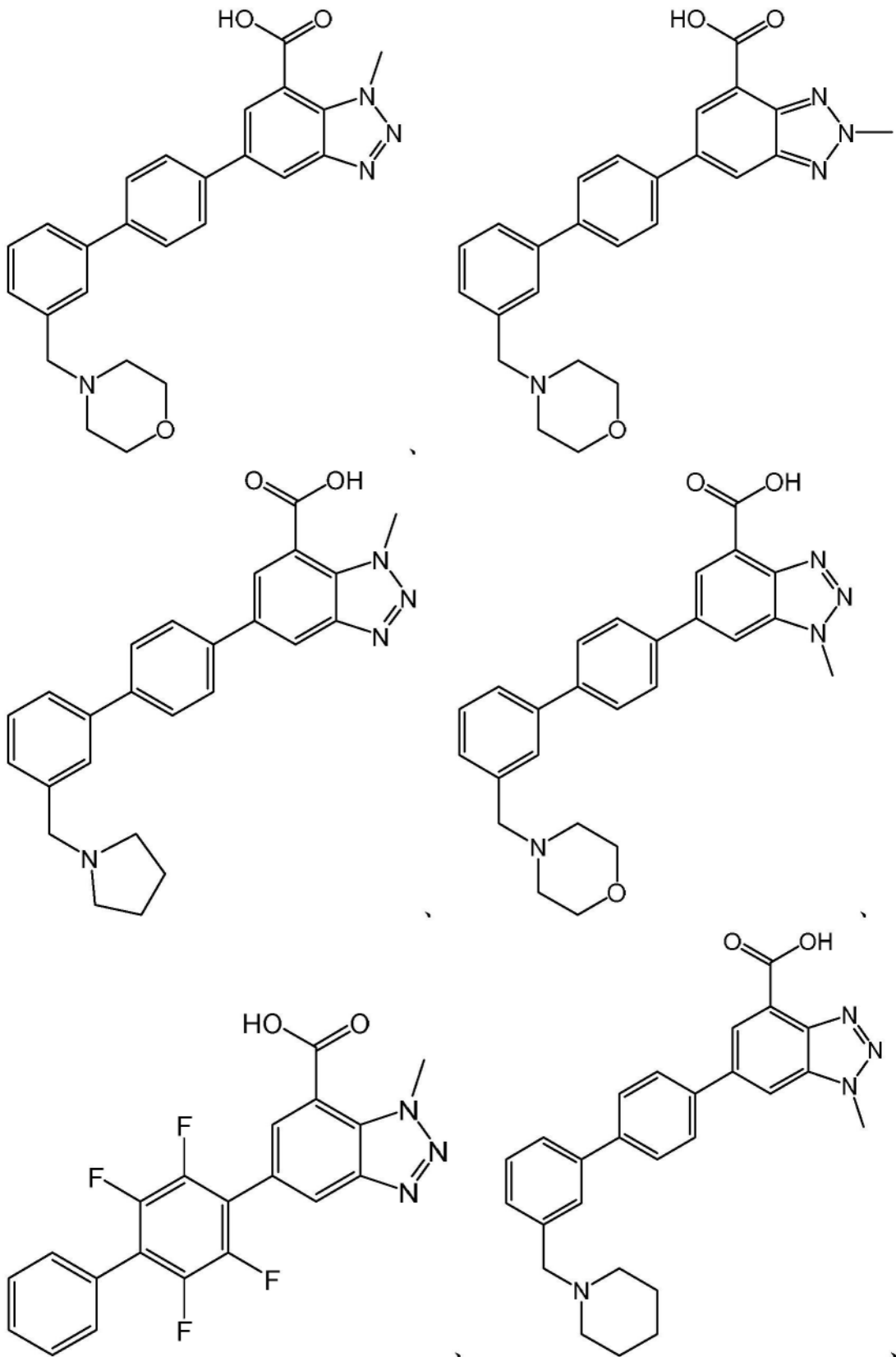


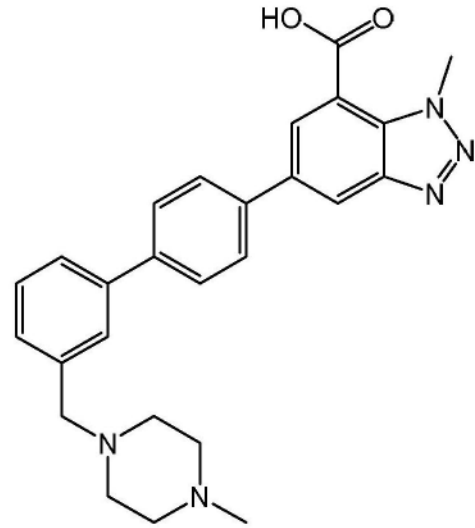
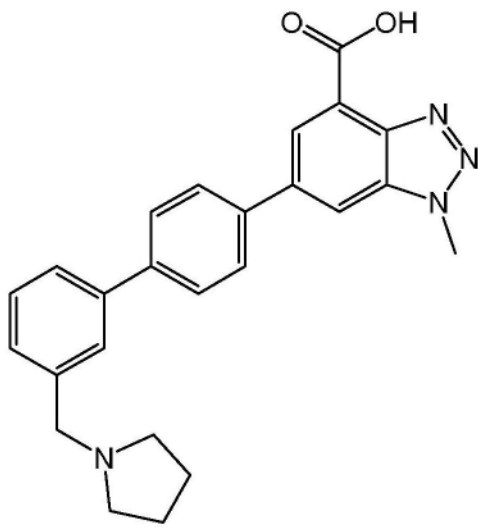


[0055]

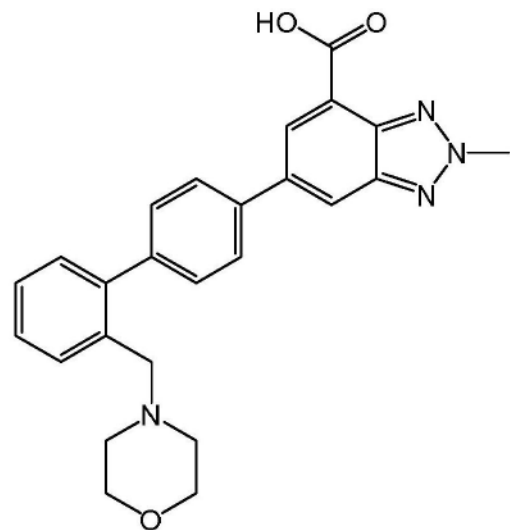
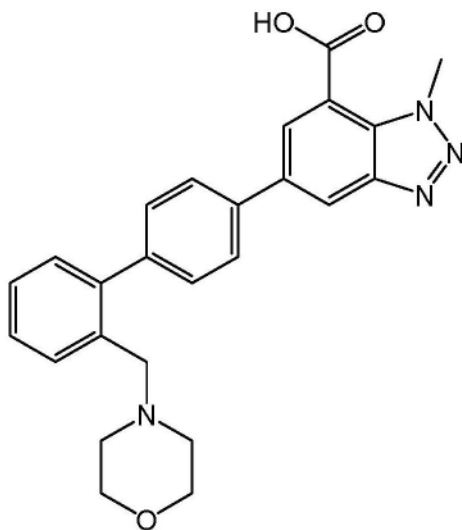
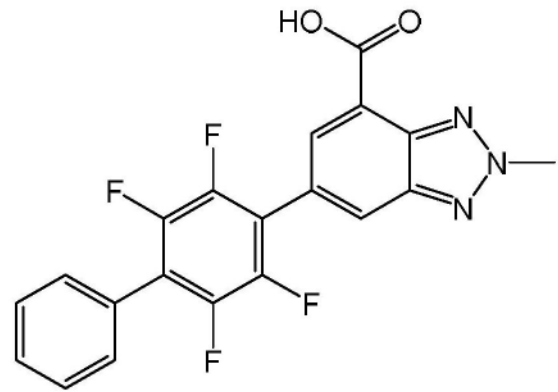
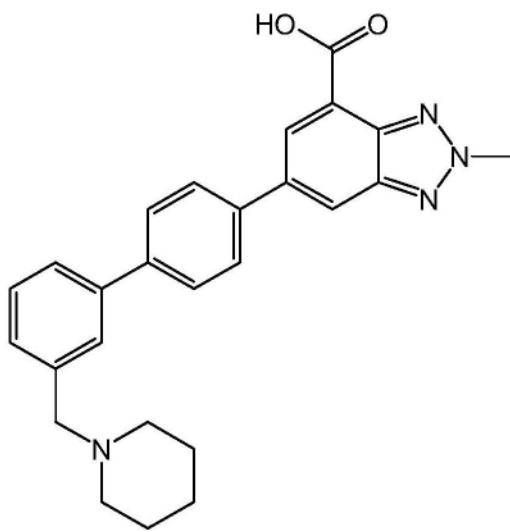


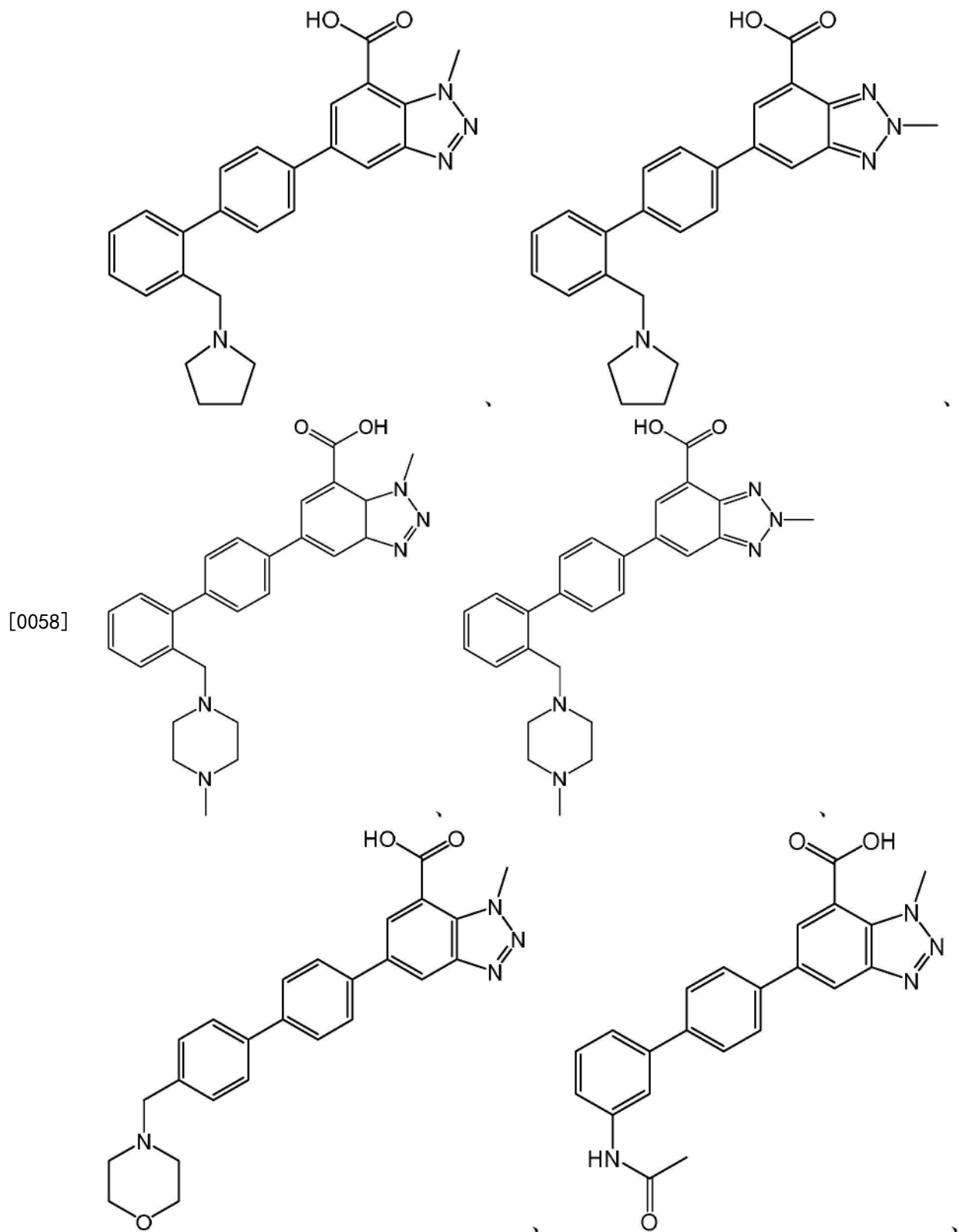
[0056]

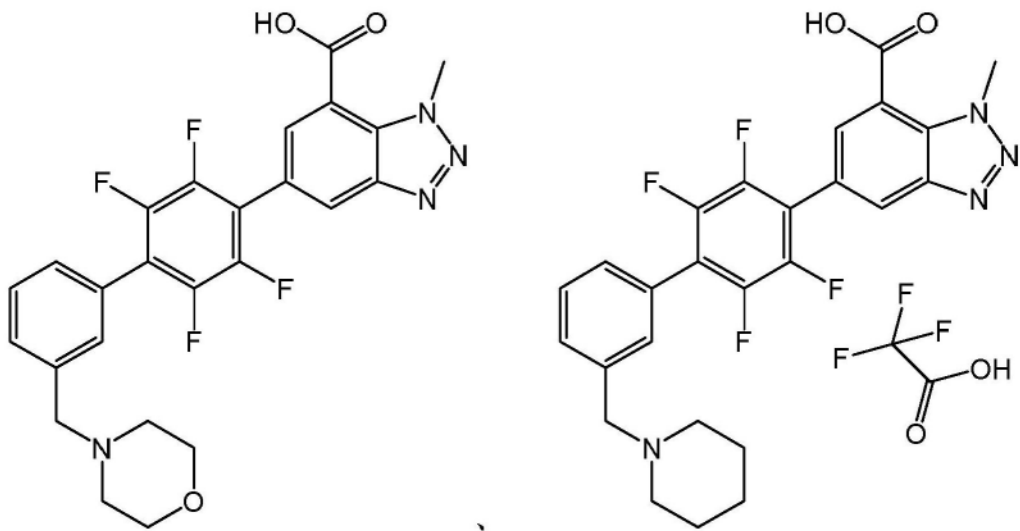




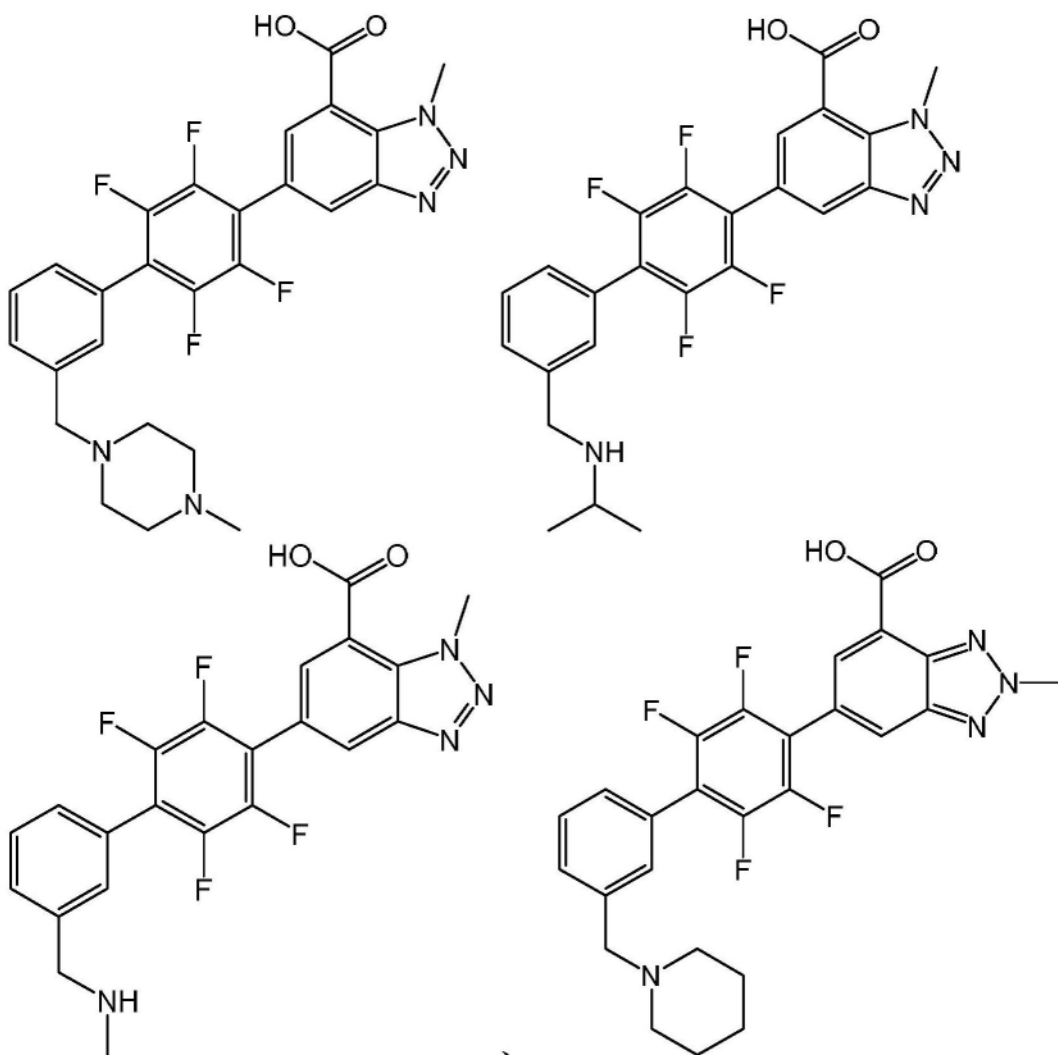
[0057]

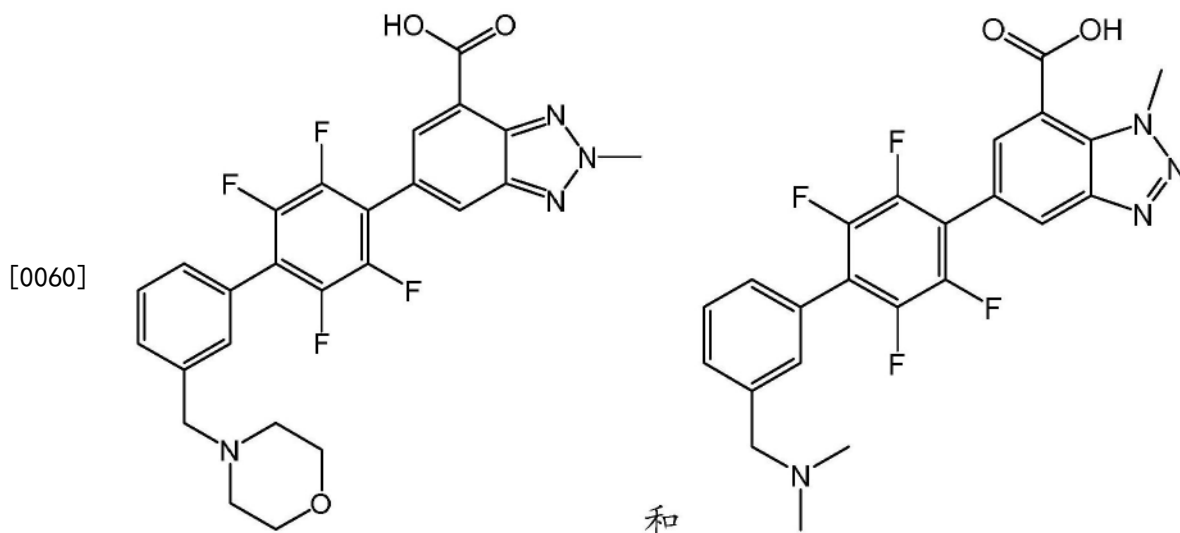






[0059]





[0061] 或者其药学上可接受的盐。

[0062] 如本文所使用,“烷基”是指可以是直链或支链的烃链,其包含指定数目的碳原子,例如, C_1 - C_6 烷基可以具有1至6个(包括)碳原子。 C_1 - C_4 和 C_1 - C_6 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基和异己基。烷基可以是未取代或被一个或多个合适的基团取代。

[0063] 如本文所使用,“氨基”是指-N-基团,所述基团的氮原子连接至氢、烷基、环烷基、芳基、杂环基或任何合适的基团。氨基的代表性实例包括但不限于-NH₂、-NHCH₃和-NH-环丙基。氨基可以是未取代或被一个或多个合适的基团取代。

[0064] 如本文所使用,“芳基”是指任选取代的具有约6至14个碳原子的单环、双环或多环芳族碳环系统。 C_6 - C_{14} 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、联苯、蒽基、四氢萘基、茆基、茆满基、亚联苯基和茆基。芳基可以是未取代或被一个或多个合适基团取代。

[0065] 如本文所使用,“亚芳基”表示具有6至14个碳原子的二价单环或双环,饱和、不饱和或芳族碳环,其可以是未取代或被一个或多个合适的基团取代。

[0066] 如本文所使用,“卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴或碘。

[0067] 如本文所使用,“羟基”是指-OH基团。

[0068] 如本文所使用,“杂环基”包括“杂环烷基”和“杂芳基”的定义。术语“杂环烷基”是指具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH和C(O)的杂原子或杂基团的非芳族、饱和或部分饱和的单环或3至10元的多环系统。示例性的杂环烷基包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己烷基等。杂环烷基可以是未取代或被一个或多个合适的基团取代。

[0069] 如本文所使用,“杂芳基”是指含有至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的不饱和、单环、双环或多环芳环体系。 C_5 - C_{10} 杂芳基的例子包括呋喃、噻吩、吡咯、氮杂吡咯、噁唑、噻唑、噻二唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、N-甲基咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、吡咯、N-甲基吡咯、吡唑、N-甲基吡唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1H-四唑、1-甲基四唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并异噁唑、苯并咪唑、N-甲基苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、吡唑、喹啉、喹啉和异喹啉。双环杂芳基包括以下那些,其中苯基、吡啶、嘧啶或吡嗪环与5或6元单环杂环稠合,该杂环中具有一个或两个氮原子、该杂环中具有一个氮原子与一个氧原子或一

个硫原子、或一个O或S环原子。杂芳基可以是未取代的或者被一个或多个合适的基团取代。

[0070] 如本文所使用,“杂原子”是指硫、氮或氧原子。

[0071] 如本文所使用,“任选地被取代或被取代”是指任选取代的基团中的至少一个氢原子已经被适当取代基取代,例如但不限于卤素、硝基、氰基、羟基、氧代(=O)、硫代(=S)、-N(C₁-C₃烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(环烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(杂环基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)H、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH(环烷基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)NH(杂芳基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)NH(环烷基)、-S(O)₂NH(环烷基)、羧基、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆烷基)、=N-OH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的杂环。

[0072] 如本文所使用,“药学上可接受的盐”是指活性成分,其包含一种盐形式的式(I)化合物,特别是如果该盐形式与活性成分的游离形式或较早使用的任何其他盐形式的活性成分相比,在活性成分上具有改善的药代动力学性质。所述活性成分的药学上可接受的盐形式还可以首次为该活性成分提供所需的药代动力学特性,所述药代动力学特性在早前不具备。同时,所述活性成分的药学上可接受的盐类型甚至可以就其治疗功效对该活性成分在体内的药效学产生积极影响。

[0073] 如本文所使用,术语“受试者”和“患者”可以互换使用,并且是指需要治疗的哺乳动物,例如伴侣动物(例如狗、猫等),家畜(例如牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,受试者是需要治疗的人。

[0074] 如本文所使用,术语“治疗”是指获得期望的药理和/或生理作用。该作用可以是治疗性的,包括部分或大体上获得以下一项或多项结果:部分或完全减少所述疾病、病症或综合症的程度;改善或改进与所述疾病相关的临床症状或指标;以及延迟、抑制或降低所述疾病、病症或综合症进展的可能性。

[0075] 术语“治疗有效量”是指当给药于受试者时,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量(例如0.1mg至1000mg/kg体重),导致有益的或期望的结果,包括临床结果,即通过式(I)化合物或其药学上可接受的盐的治疗逆转、减轻、抑制、减少或减慢疾病或病症的进展,通过式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗降低疾病或病症复发的可能性,例如与对照组相比,临床症状确定的一种或多种症状。表述“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

[0076] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指无毒的载体、稀释剂、佐剂、载体或赋形剂,其不会对与其配制的化合物的药理活性造成不利影响,并且也安全地供人类使用。可用于本发明的组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、硬脂酸镁、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质(例如微晶纤维素,羟丙基甲基纤维素,乳糖一水合物,月桂基硫酸钠和交

叉羧甲基纤维素钠)、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。

[0077] 药物制剂可适于通过任何期望的合适方法给药,例如通过口服(包括颊或舌下)、直肠、鼻、局部(包括颊、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)方法。可以使用药学领域已知的所有方法,例如通过将活性成分与一种或多种赋形剂或佐剂结合起来制备此类制剂。

[0078] 适于口服给药的药物制剂可以作为单独的单元给药,例如胶囊或片剂、粉末或颗粒、在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液、食用泡沫或泡沫食品、或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0079] 例如,在以片剂或胶囊形式口服给药的情况下,活性成分组分可以与例如乙醇,甘油,水等口服、无毒且药学上可接受的惰性赋形剂组合。通过将化合物粉碎至合适的细小尺寸并将其与以类似方式粉碎的药物赋形剂混合来制备粉末,所述药物赋形剂如可食用的碳水化合物(例如淀粉或甘露醇)。可能也存在调味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0080] 通过制备如上所述的粉末混合物,并且随后用其填充成型的明胶壳来制备胶囊。在填充操作之前,可以将固态的助流剂和润滑剂,例如高度分散的硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或聚乙二醇,加入到粉末混合物中。可能还加入崩解剂或增溶剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以便在服用所述胶囊后提高药物的利用率。

[0081] 此外,如果需要或必要,可以将合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料也掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、由玉米制成的甜味剂、天然和合成橡胶(例如阿拉伯胶、薯胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的所述润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。所述崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。所述片剂是通过例如制备粉末混合物,将所述混合物制粒或干压,添加润滑剂和崩解剂并将整个混合物压制成片来配制的。通过将使用适当方式粉碎的如上所述化合物与稀释剂或基质混合,以及任选地与粘合剂(例如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解抑制剂(例如,石蜡、吸收促进剂(例如季盐),和/或吸收剂(例如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。所述粉末混合物可以使用粘合剂(例如糖浆,淀粉糊,阿拉伯胶或纤维素或聚合物材料的溶液)润湿并使其通过筛子而制粒。作为制粒的替代方法,所述粉末混合物可以通过压片机,得到形状不均匀的块,将其破碎形成颗粒。所述颗粒可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油进行润滑,以防止其粘附到片剂铸模上。所述润滑混合物随后压制成片剂。所述活性成分也可以与自由流动的惰性赋形剂混合,然后直接压制成片剂,而无需进行制粒或干压步骤。一种由虫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡的光泽层组成的透明或不透明的保护层是可以存在的。可以将染料添加到这些包衣中以便能够区分不同的剂量单位。

[0082] 口服液(例如溶液、糖浆和酏剂)可以以剂量单位的形式制备,以便获得包括预设量的化合物的给定剂量。糖浆可以通过将化合物溶解在具有适当风味的水溶液中来制备,而酏剂则使用无毒的醇载体来制备。悬浮液可以通过将化合物分散在无毒的载体中来配制。同时可以添加增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味剂(例如薄荷油或天然甜味剂或糖精,或其他人工甜味剂等)。

[0083] 如果需要,用于口服给药的剂量单位制剂可以封装在微胶囊中。制剂也可以通过

此类方法(例如通过将颗粒物质包衣或包埋在聚合物、蜡等中)制备以缓释或阻释。

[0084] 式(I)代表的化合物或其药学上可接受的盐可以使用美国专利号9,630,932中描述的方法和程序来制备,所述专利以引用的方式结合在本文中。

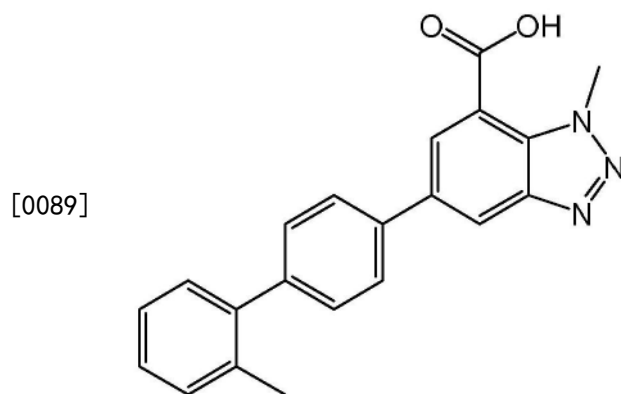
[0085] 尽管通过下面的某些实施例对本发明进行了说明,但不应将其理解为对本发明的限制。但是,本发明涵盖了上文所公开的一般领域。在不脱离其精神和范围的情况下,可以进行各种修改和实施例。

实施例

[0086] 实施例1

[0087] 化合物1对多种人类癌细胞系的体外生长抑制

[0088] 进行了肿瘤细胞系组的筛选,其目的是确定对用化合物1抑制DHODH特别敏感的肿瘤细胞亚群。化合物1由以下结构式表示:



[0090] 这些细胞系用化合物1处理共72小时。

[0091] 72个小时处理后的肿瘤生长速率评估如图1和表1所示,显示了细胞系的一个独特亚群(图1中用灰色点表示)对化合物1敏感。尽管一些实体瘤株也表现出高敏感性(表1),但是造血来源的大部分细胞系对化合物1表现出高敏感性。为了得到图1,敏感细胞系被定义为表现出 $\geq 75\%$ 的最大生长抑制和对数 GI_{50} 值 $< 1.5\mu M$ 。在表1中,最大抑制为100代表完全生长抑制;最大抑制值 > 100 的代表细胞杀伤。

[0092] 在4天的生长测定中,后续筛选在原血红素株细胞系的扩大组合上进行。生长是通过Cell-Titer Glo测量在第0天和第4天进行评估。正如图2所示,筛选出的25%原血红素系(20/80)表现出对化合物1的敏感性。在所述后续筛查中对化合物1具有中等敏感性(定义为 $> 50\%$ 且 $< 75\%$ 生长抑制率)或不敏感(定义为 $< 50\%$ 生长抑制率)的所述原血红素系的亚群接受了扩展的生长测定,以评估是否增加的处理时间调节了它们的敏感性。具体而言,将这些原血红素系在指定浓度下用化合物1预处理3天,然后重新铺板以在新鲜培养基/药物中进行标准的4天生长测定。在处理7天后,绝大多数经过重新测试的原血红素系对化合物1表现出较强的敏感性(表2、图3和图4显示了经化合物1处理的THP-1和HT细胞系各自的4天和7天相对生长曲线。生长速率是使用公式 $\ln(T_{96}/T_0)/\text{time (hrs)}$ 进行计算,并且相对于DMSO处理的细胞进行绘图。在此测定法中,由于对AML标准疗法药物阿糖胞苷(Ara-C)具有耐药性,THP-1细胞对化合物1的强敏感性特别令人关注,据报道是由于SAMHD1的高表达使活性代谢产物Ara-CTP失活。换句话说,THP-1细胞高表达SAMHD1,这与阿糖胞苷耐药性的机制相关

(Schneider等人,Nature Medicine,2017,23(2),250-254;Herold等人,Cell Cycle,2017,16(11):1029-1038)。然而,细胞系在7天的测试中显示对化合物1敏感,因此,化合物1可以在治疗对标准化疗剂发展出耐药性的AML患者具有特别的优势。

[0093] 表1.使用化合物1处理的多个细胞系的GI₅₀和最大生长抑制

细胞系	原发部位	疾病	GI ₅₀ (μ M)	最大生长抑制
SNU478	胆道	胆管癌或法特壶腹癌	0.05	75.4
[0094] NCIH460	肺部	非小细胞肺癌	0.07	96.6
NCIH1155	肺部	非小细胞肺癌	0.11	171.4
NCIH1666	肺部	非小细胞肺癌	0.13	118.7
BICR22	上消化道	上消化道(舌)癌	0.21	78.9
HLF	肝脏	肝癌(原发性肝细	0.36	85.8
		胞癌)		
LCLC103H	肺部	非小细胞肺癌	0.64	87.8
[0095] NCIH1581	肺部	非小细胞肺癌	1.13	94.4
NCIH1435	肺部	非小细胞肺癌	1.25	117.0
OAW42	卵巢	卵巢癌	1.31	77.6

[0096] 表2.使用化合物1处理的多个原血红素细胞系的4天和7天敏感性

细胞系	疾病	敏感性	
		4 天	7 天
NALM-1	慢性髓细胞性白血病(慢性单核细胞性白血病)	**	***
HT	B 细胞淋巴瘤/弥漫性混合细胞淋巴瘤	*	***
F36P	急性髓细胞性白血病(骨髓增生异常综合征继发)	**	***
THP-1	急性髓细胞性白血病/急性单核细胞性白血病	**	***
AML-193	急性髓细胞性白血病/急性单核细胞性白血病	**	***
NALM-16	急性淋巴细胞性白血病(儿童b-急性淋巴细胞性白血病)	**	***
BCP-1	B-细胞淋巴瘤/原发性渗出性淋巴瘤	*	***
TF1	急性髓细胞性白血病/红白血病	*	***
HEL	急性髓细胞性白血病/红白血病	**	***
* - 不敏感 ** - 中度敏感 *** - 敏感			

[0097] 实施例2

[0099] 化合物1的敏感性曲线与阿糖胞苷及多柔比星的敏感性曲线进行比较

[0100] 将化合物1对血红素株的亚群的敏感性曲线与用作血红素恶性肿瘤标准疗法(SOC)的其他药物的敏感性曲线进行了比较。化合物1(图5A)显示出不同于阿糖胞苷(图5B)和多柔比星(图5C)的敏感性曲线,从而表明化合物1的作用机理不同于阿糖胞苷和多柔比星的作用机理。

[0101] 实施例3

[0102] 使用化合物1的双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤人癌细胞系的体外生长抑制

[0103] 在96小时的生长测定中,被归类为双重打击DLBCL的三种源自患者的DLBCL淋巴瘤细胞系,即OCILY18、SC-1和CARNAVAL,发现对化合物1的抑制高度敏感(图6)。

[0104] 实施例4

[0105] 化合物1在源自患者的双重打击DLBCL移植瘤模型中有效地阻止肿瘤的生长

[0106] 在OCILY-19双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)移植瘤模型中,使用化合物1观察到了体内肿瘤生长的强烈阻止。将 7×10^6 个OCILY-19细胞植入CB17 SCID小鼠皮下。一旦肿瘤达到平均 $\sim 150\text{mm}^3$,就以指示的剂量/频率用载体或化合物1处理小鼠($n=15-18/$

组)。在最后一次剂量后的指定时间点收集组织,用于药物动力学和生物标志物分析。

[0107] 已证实途径调节的程度和肿瘤生长抑制是剂量和方案依赖性的(图7A)。与10和30mg/kg每日两次剂量组相比,100mg/kg每日两次给药方案产生了更高的功效,这与肿瘤DH0的较大增长(图7C)以及总肿瘤尿苷库降低有关(图7D)。由于化合物1在小鼠中的短半衰期,所以200mg/kg每日一次的给药方案疗效不如100mg/kg每日两次的方案,导致使用每日一次剂量的更低的谷底药物浓度(参见图7B)。

[0108] 实施例5

[0109] 化合物1在源自患者的三重打击DLBCL移植瘤模型中有效地阻止肿瘤的生长

[0110] 评估化合物1在源自患者的三重打击DLBCL移植瘤模型(DLBCL_1)中的功效,作为在血液来源的PDX模型中,较大的敏感性筛查的一部分。用载体或每日两次口服100mg/kg的化合物1治疗荷瘤小鼠(n=3/组)。

[0111] 如图8所示,在测试的DLBCL_1模型中,观察到化合物1的抗肿瘤活性具有>70%的TGI。

化合物1在整个细胞系组中的敏感性

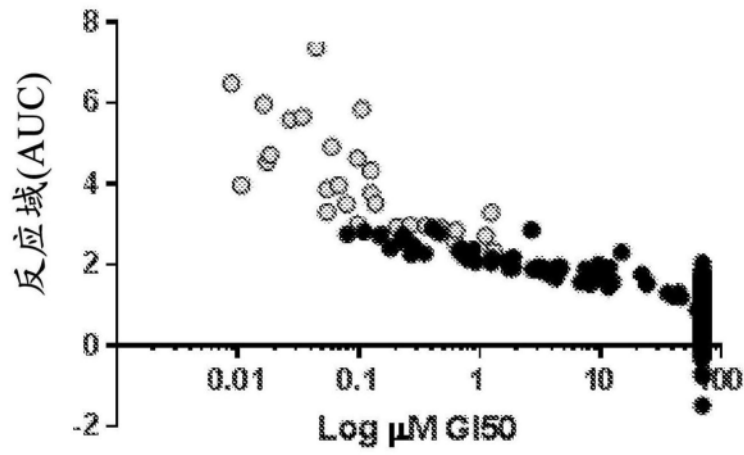


图1

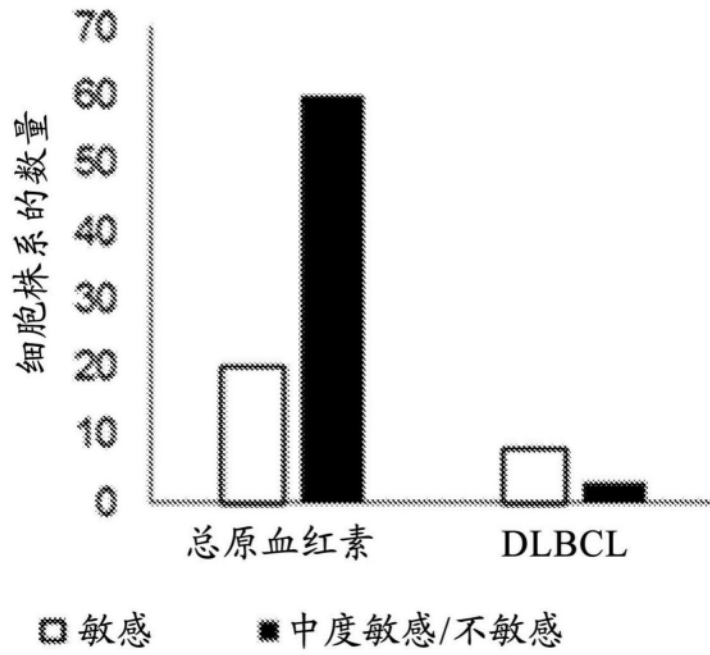


图2

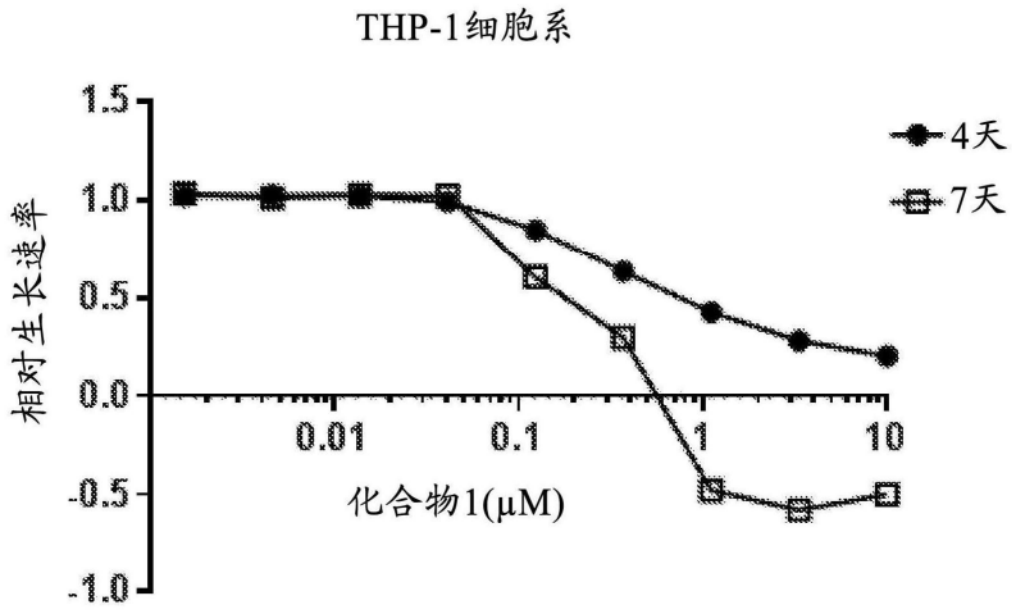


图3

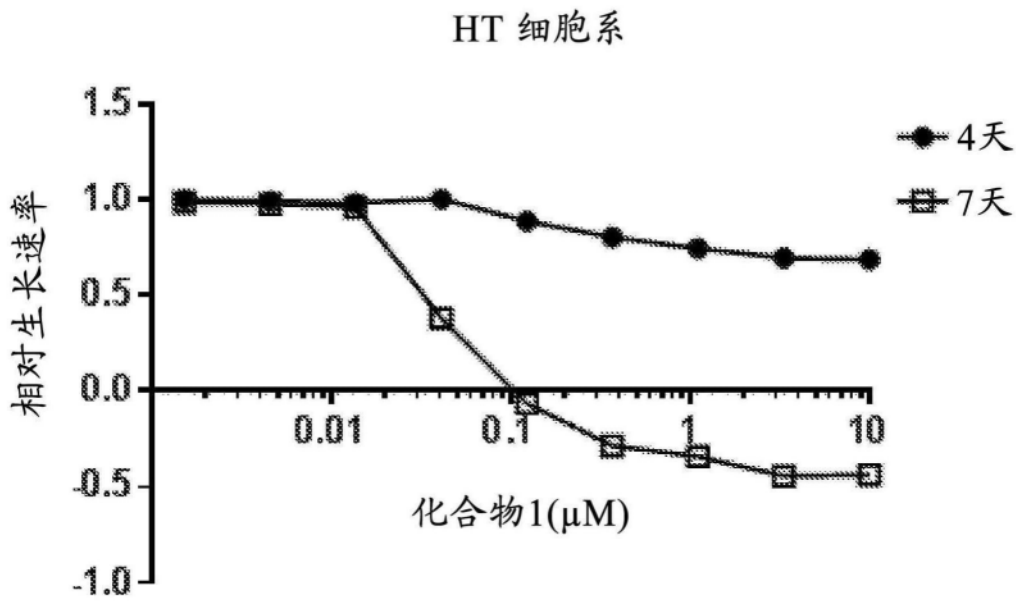


图4

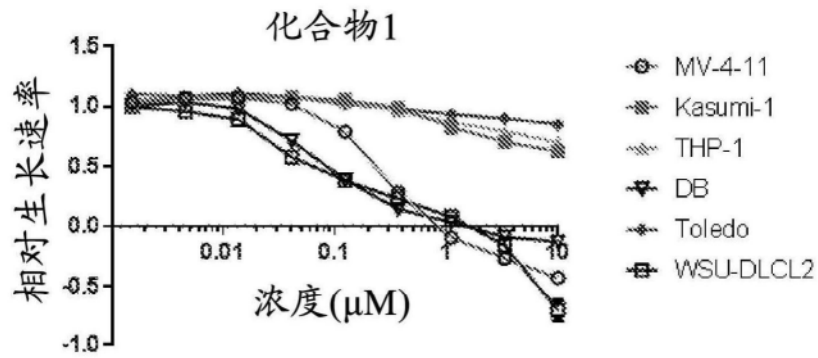


图5A

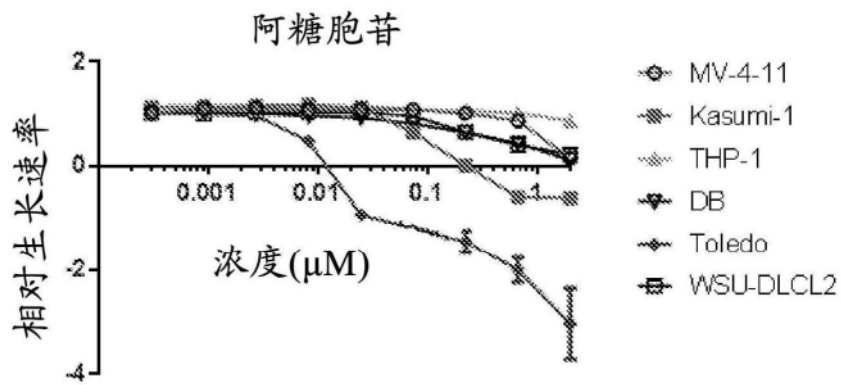


图5B

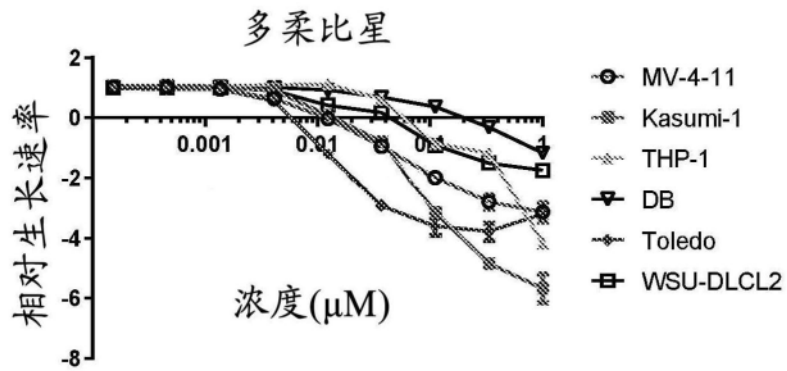


图5C

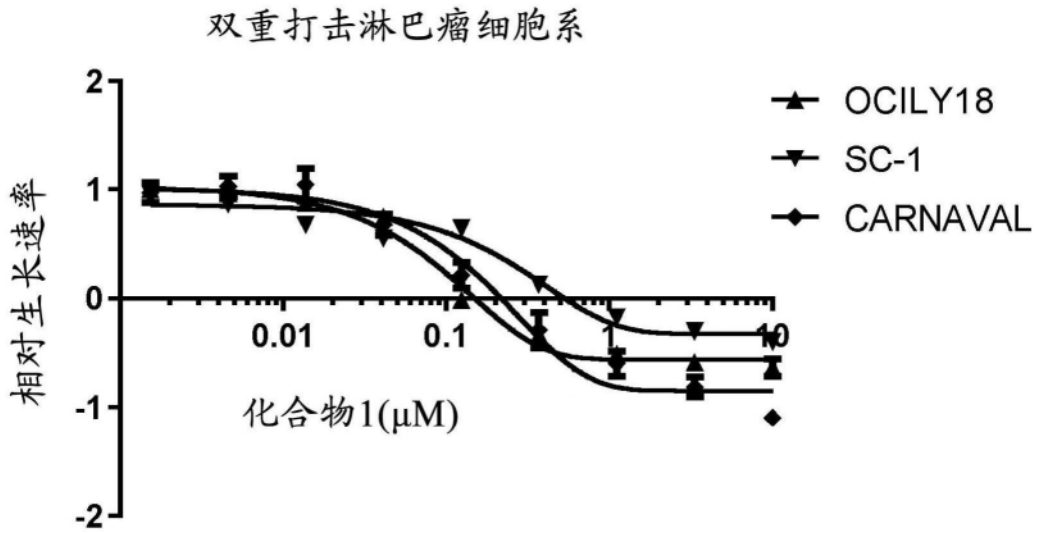


图6

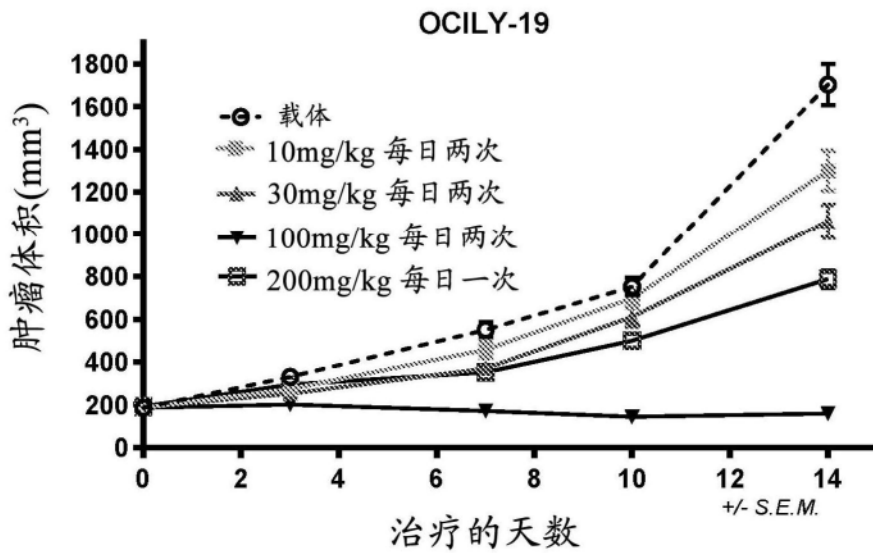


图7A

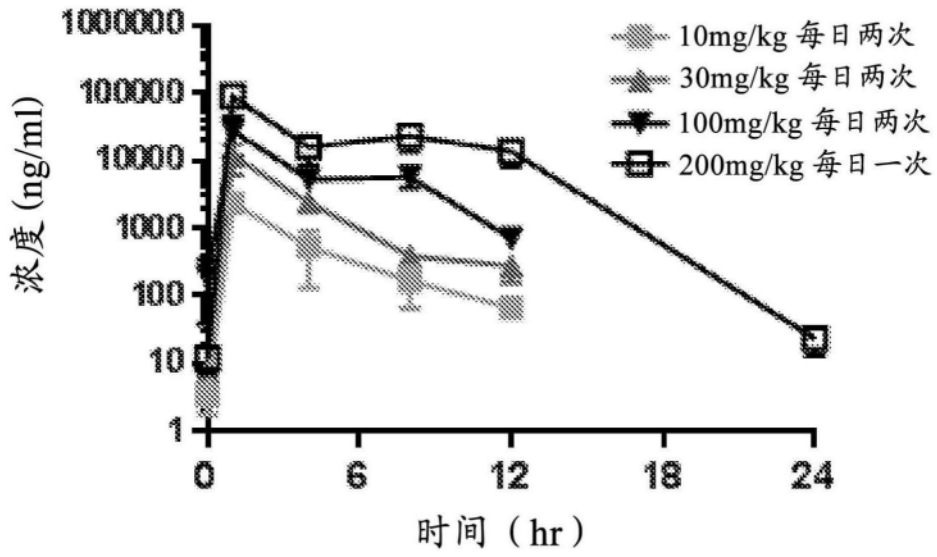


图7B

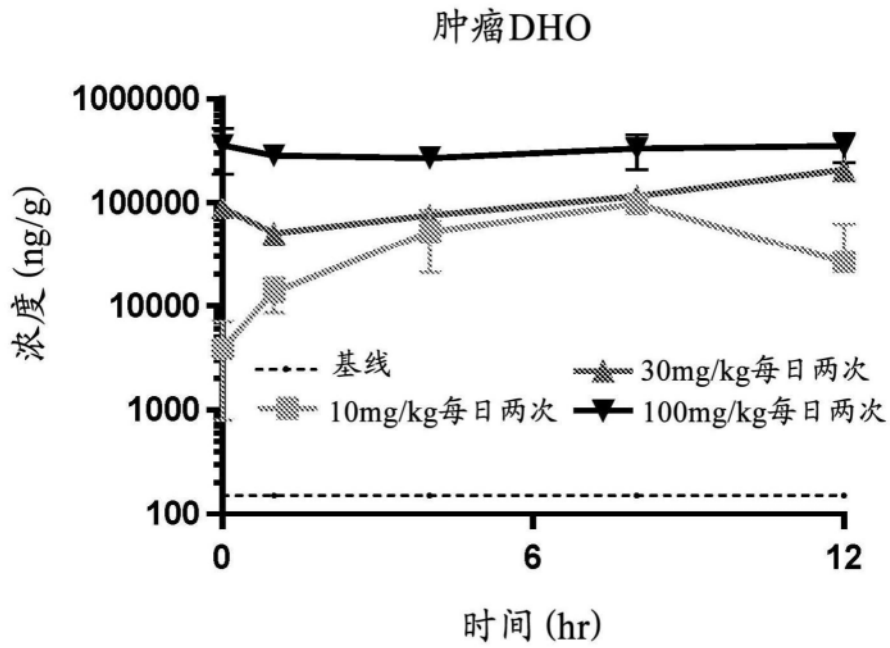


图7C

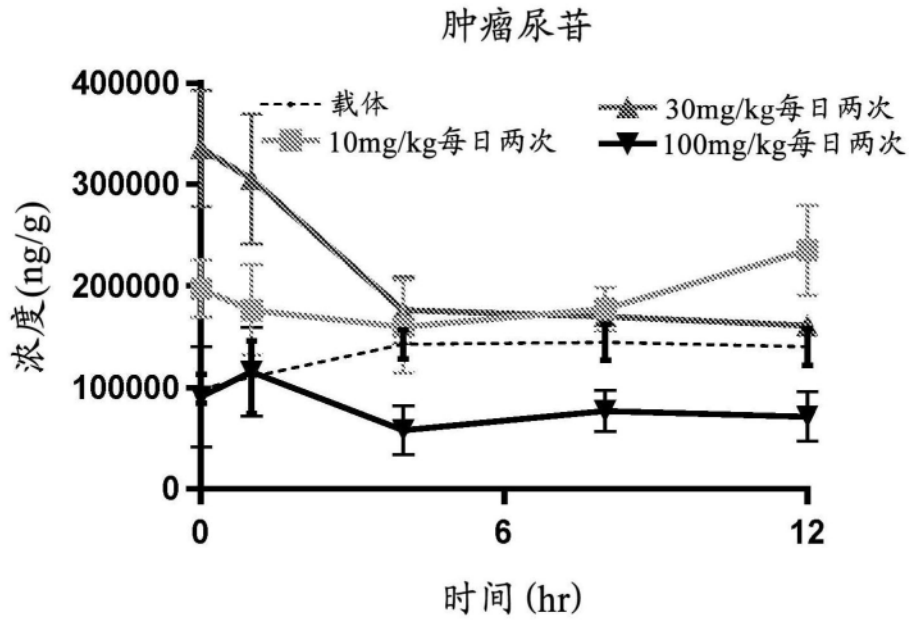


图7D

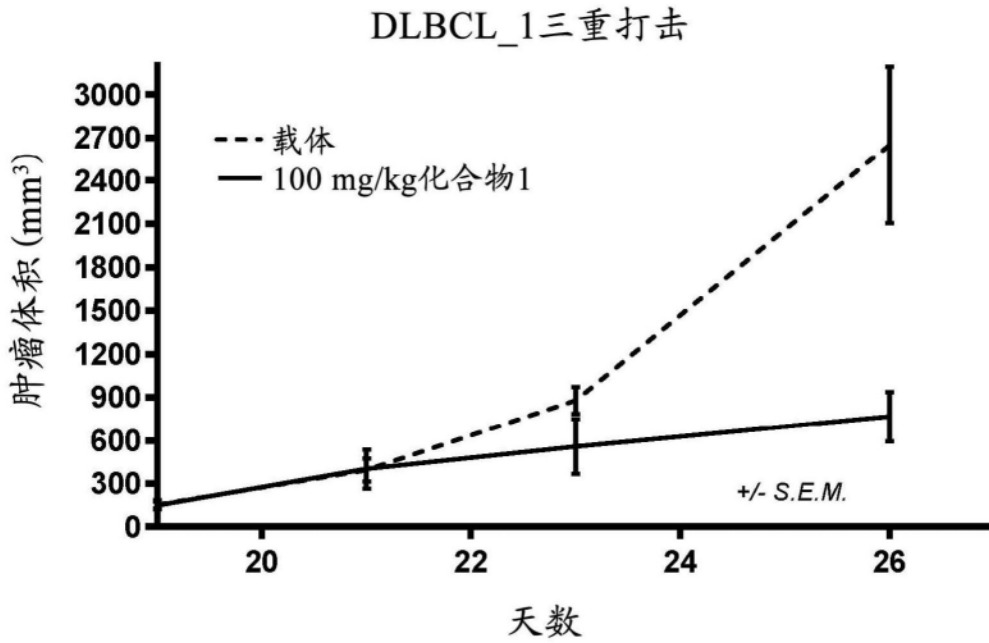


图8