(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118139625 A
(43)申请公布日 2024.06.04

(21)申请号 202280064571.4
(22)申请日 2022.10.11
(30)优先权数据
63/262,466 2021.10.13 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/046291 2022.10.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/064282 EN 2023.04.20
(71)申请人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 费尔南多·多纳特 胡曼·伊扎迪 艾哈迈德·阿卜迪·萨玛塔 布伦特·克莱顿·博伦 凯文·杜安·邦克 黄琴华
(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
专利代理师 刘明海 胡彬
(51)Int.Cl.
A61K 31/522(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

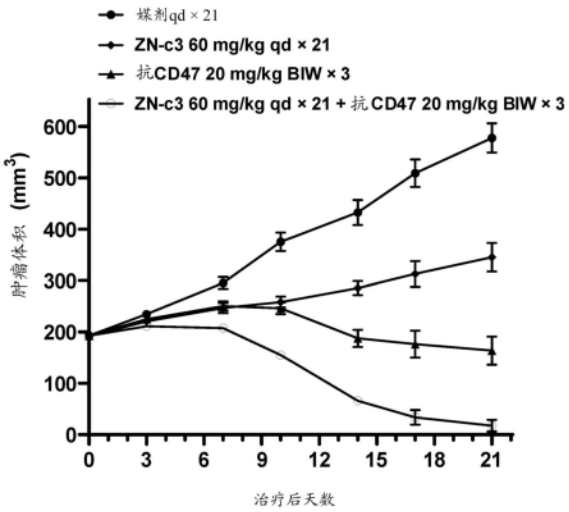
权利要求书3页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

WEE1抑制剂和抗CD47抗体的组合

(57)摘要

本文公开了用于治疗诸如癌症的疾病或病症的化合物的组合。该组合可包含WEE1抑制剂，诸如ZN-c3,和抗CD47抗体。



CN 118139625 A

1.一种用于治疗疾病或病症的化合物的组合的用途,其中所述组合包含有效量的化合物(A)和有效量的化合物(B)或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中化合物(A)是WEE1抑制剂;并且化合物(B)是抗CD47抗体。

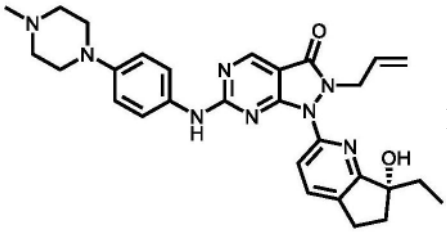
2.根据权利要求1所述的用途,其中所述WEE1抑制剂提供于以下申请中的任一者或多者:WO 2019/074979、WO 2020/210383、WO 2020/210375、WO 2020/210377、WO 2020/210380、WO 2020/210381、WO 2022/082174、U.S.2022/0162229、U.S.2022/0168313、U.S.

2022/0169646、U.S.2022/0220115、U.S.11,332,473、WO 2019/173082、WO 2019/011228、WO 2019/138227、WO 2018/162932、WO 2018/011570、WO 2018/011569、US2022/0194947、WO 2018/090939、WO 2015/092431、WO 2015/019037、WO 2014/167347、WO 2007/126122、WO 2011/034743、U.S.2007/0254892、WO 2008/133866、U.S.2016/0060258、U.S.2019/0308984、U.S.2020/0131192、WO 2021/073491、US11,345,710、US11,345,711WO 2019/085933、WO 2020/221358、EP 3712150、WO 2018/133829、WO 2021/047627、US 2021/0403451、WO 2020/083404、WO 2019/037678、WO 2018/171633、CN 113387962、WO 2019/165204、WO 2012/161812、WO 2013/012681、WO 2013/013031、WO 2013/059485、WO 2013/126656、U.S.

2012/0220572、U.S.2013/0018045、KR 2016035878、KR 2020016567、WO 2018/056621、WO 2017/075629、WO 2019/169065、WO 2019/134539、WO 2020/028814、US2021/0309630、WO 2020/069105、WO 2020/192581、U.S.2022/0194960、CN 114831993、CN 111718348、WO 2022/188802、WO 96/34867、WO 2008/153207、WO 2010/067888、WO 2009/054332、WO 2021/073491、WO 2021/074251、CN 112142763、WO 2020/259724、U.S.2022/0259210、WO 2019/096322、CN 112142747、CN 112142747、WO 2021/043152、WO2021/254389、WO 2022/171088、WO 2022/171126、WO 2022/171128、WO 2022/174765、WO 2022/174796、CN 112442049、CN 114072411、CN 113402520、CN113387962、KR 2022081171、WO 2022/124748、WO 2022/155202、CN 114591334和WO 2021/074251。

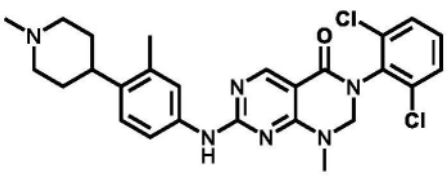
3.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述WEE1抑制剂选自由以下项组成的组:AZD1775、SC0191、PD0166285、NUV-569、SDR-7995、SDR-7778、IMP7068、Debio 0123、SY-4835、SPH-6162和ATRN-W1051或它们的任何组合。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述WEE1抑制剂是



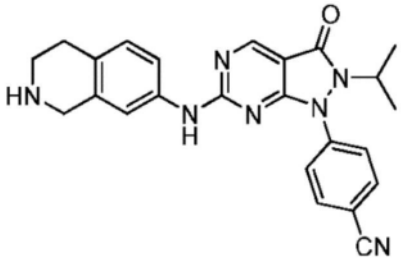
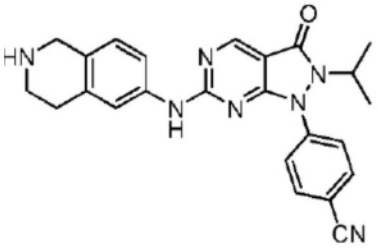
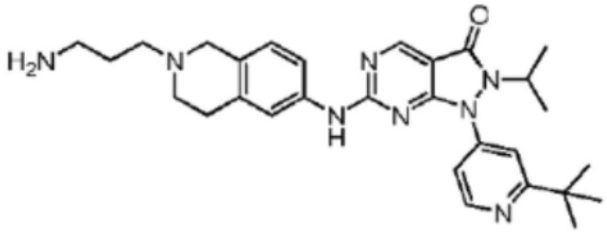
或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述WEE1抑制剂是

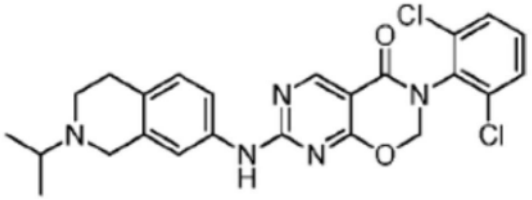
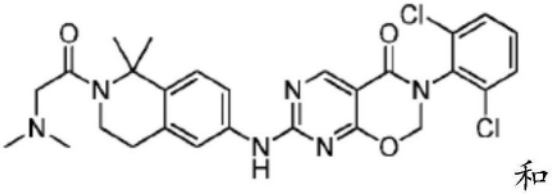
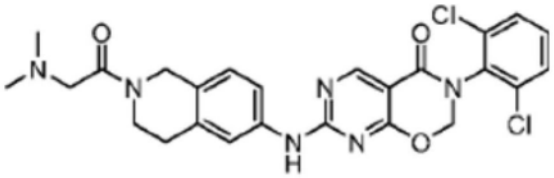


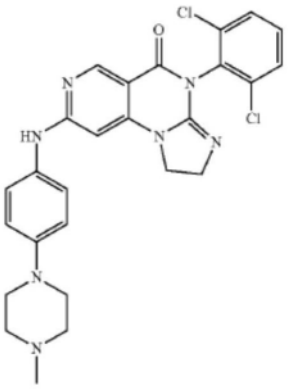
或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述WEE1抑制剂选自由以下项组成的

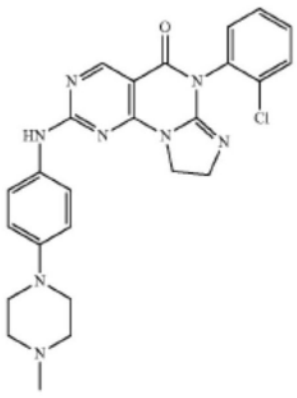
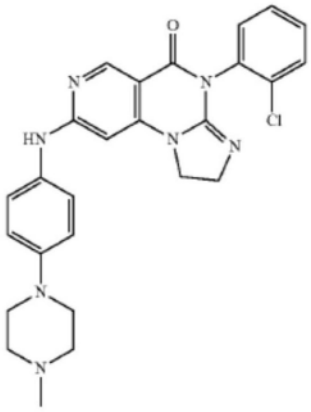
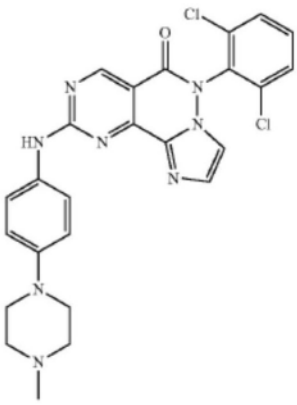
组：、和或

前述中的任一者的药学上可接受的盐。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述WEE1抑制剂选自由以下项组成的组：、和或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述WEE1抑制剂是或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述WEE1抑制剂选自由以下项组成的组：


、

和

或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的用途,其中所述抗CD47抗体选自由以下项组成的组:STI-6643(Sorrento therapeutics)、Magrolimab(Gilead)、DSP107(KAHR)、IBI-188(Innovent Biologics)、AK117(Akeso)、ALX148(ALX Oncology)、AO-176(Arch Oncology)、HX009(Waterstone Hanxbio)、来佐利单抗(Abbvie/I-Mab)、SRF231(Surface Oncology)、ZL-1201(Zai Lab)和TTI-621(Pfizer)。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的用途,其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组:胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、其它脑癌、头颈癌、白血病、AML(急性骨髓性白血病)、CLL(慢性淋巴细胞性白血病)、ALL(急性淋巴细胞性白血病)、骨髓增生异常综合征(MDS)、皮肤癌、肾上腺癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、眼癌、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、血液肿瘤、卡波西氏肉瘤、肾癌、喉头和下咽癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、间皮瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、骨肉瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胰腺癌、垂体癌、视网膜母细胞瘤、唾液腺癌、胃癌、小肠癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、子宫浆液性癌、阴道癌、外阴癌、华氏巨球蛋白血症、威尔姆氏肿瘤(Wilms tumor)、实体肿瘤和液体肿瘤。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的用途,其中所述疾病或病症是非霍奇金氏淋巴瘤。

WEE1抑制剂和抗CD47抗体的组合

[0001] 通过引用任何优先申请并入

[0002] 例如在与本申请一起提交的申请数据表或请求中确定了外国或本国优先权要求的任何和所有申请均根据37CFR 1.57以及规则4.18和20.6特此通过引用并入本文,包括于2021年10月13日提交的美国临时申请第63/262,466号,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学的领域。更具体地,本文公开了组合疗法和使用本文中所述的组合疗法来治疗疾病和/或病症的方法。

背景技术

[0004] 癌症是一种涉及异常细胞生长的疾病家族,该异常细胞生长有可能侵犯或扩散至身体其它部位。现今的癌症治疗包括手术、激素疗法、辐射疗法、化学疗法、免疫疗法、标靶疗法和它们的组合。存活率随癌症类型和诊断出的癌症阶段而有不同。在2021年,大约有190万人将会诊断出癌症,并且估计在美国将会有600,000人死于癌症。因此,对于有效的癌症治疗仍存在需求。

发明内容

[0005] 本文中所述的一些实施方案涉及化合物的组合,其可包含有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的化合物(B)或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0006] 本文中所述的一些实施方案涉及化合物的组合用于治疗疾病或病症的用途,其中该组合包含有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的化合物(B)或前述中的任一者的药学上可接受的盐。本文中所述的其它实施方案涉及化合物的组合在制造用于治疗疾病或病症的药剂的用途,其中该组合包含有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的化合物(B)或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0007] 在一些实施方案中,该疾病或病症可以是本文中所述的癌症。

附图说明

[0008] 图1提供WEE1抑制剂的结构。

[0009] 图2显示在RPMI-8226非霍奇金氏淋巴瘤异种移植模型中,单独或组合使用WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐和抗CD47抗体对肿瘤体积的效应。

具体实施方式

[0010] 定义

[0011] 除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与所属技术领域的普通技术人员所共同理解的相同含义。除非另有说明,本文所引用的所有专利、申请、公开申请和其它出版物的全文均以引用的方式并入本文中。如果在本文中的术语具有多个定

义,除非另有说明,否则以此节的定义为主。

[0012] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其所施用至的生物体造成显著刺激并且不会使化合物的生物活性和性质无效化的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐是化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸反应而获得,无机酸例如氢卤酸(例如,氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如2,3-二羟丙基磷酸二氢盐)。药物盐还可通过使化合物与有机酸反应而获得,有机酸例如脂肪族或芳香族羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-侧氧戊二酸或萘磺酸。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐而获得,盐例如铵盐、碱金属盐(诸如钠盐、钾盐或锂盐)、碱土金属盐(诸如钙盐或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如二环己基胺、N-甲基-D-还原葡糖胺、三(羟甲基)甲基胺、C_1-C_7烷基胺、环己基胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如精氨酸和赖氨酸)的盐。所属技术领域的技术人员理解,当盐是通过基于氮的基团(例如,NH_2)的质子化形成时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如,NH_2可变成NH_3^+),并且该正电荷可由带负电荷的抗衡离子(诸如Cl^-)平衡。

[0013] 应理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确指示绝对立体化学,那么每个中心可独立地具有R-构型或S-构型或其混合物。因此,本文中所提供的化合物可以是对映异构地纯的、对映异构地富集的外消旋混合物、非对映异构地纯的、非对映异构地富集的或立体异构的混合物。此外,应当理解,在具有一个或多个双键产生几何异构体(可定义为E或Z)的任何本文中所述化合物中,每个双键可独立地为E或Z或其混合。同样地,应理解,在任何所述化合物中,还打算将所有互变异构形式包括在内。

[0014] 应理解,在本文中公开的化合物具有未填满价数时,那么价数应以氢或其同位素填满,例如氢-1(氕)和氢-2(氘)。

[0015] 应理解,本文所述的化合物可经同位素标示。以例如氘的同位素取代可得到由较高代谢稳定性带来的某些治疗优点,例如体内半衰期增长或剂量需求降低。在化合物结构中表示的每种化学元素可包括该元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可明确公开或理解成存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处,氢原子可以是氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,在本文中参照的化合物涵盖所有潜在同位素形式,除非上下文清楚另行表明。

[0016] 应理解,本文所述的方法和组合包括结晶形式(也称为多晶型物,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物以与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。在其它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)在结晶程序期间形成。当溶剂是水时即形成水合物,当溶剂是醇时即形成醇化物。此外,本文中所提供的化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来说,针对本文中所提供的化合物和方法的目的,将溶剂化形式视为等同于非溶剂化形式。

[0017] 当提供数值的范围时,应理解范围的上限和下限以及在上限和下限之间的每个介入数值皆涵盖于实施方案之中。

[0018] 除非另外明确说明,否则本申请中所使用的术语和短语以及它们的变化(尤其在

随附权利要求书中)应理解为开放式的而非限制性的。作为前述者的实例,术语“包括”应解读为意指“包括但不限于”等;如本文中所使用的术语“包含”与“包括”、“含有”或“其特征在于”是同义词,并且是包含式或开放式并且不排除额外、未列举的元件或方法步骤;术语“具有”应解读为“具有至少”;术语“包括”应解读为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供讨论项目的示范性例子而非它们的详尽或限制性列表;并且术语如“优选地”、“优选的”、“所需的”和类似意义文字的使用,不应理解为暗示某些特征对于结构或功能来说是关键、必要或甚至重要的,反而只是意图强调可在一个具体实施方案中利用或不利用的替代或额外特征。此外,术语“包含”应与短语“至少具有”或“至少包括”同义地解释。当用于化合物、组合物或装置的上下文中时,术语“包含”意指化合物、组合物或装置至少包括所列举特征或组分,但也可包括额外特征或组分。

[0019] 关于在本文中使用大体上任何复数和/或单数术语,所属技术领域的技术人员可视适合上下文和/或应用的情况,从复数转换成单数和/或从单数转换成复数。各种单数/复数排列组合可在本文中明确阐述以求清晰。不定冠词“一”并不排除复数。在互不相同的附属权利要求中列举某些措施的单纯事实,并不表示这些措施的组合无法有益地使用。权利要求书中的任何元件符号不应解读为范围限制。

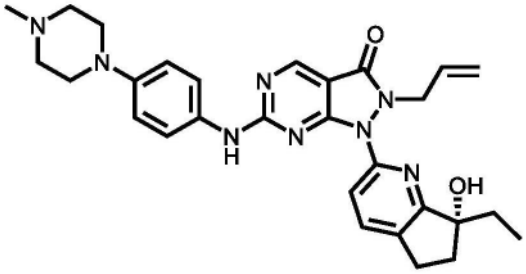
[0020] 化合物

[0021] 本文中所公开的一些实施方案涉及化合物的组合用于治疗疾病或病症的用途,其中该组合可包含有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的化合物(B)或前述的任一者的药学上可接受的盐,其中化合物(A)是WEE1抑制剂;并且化合物(B)是抗CD47抗体。

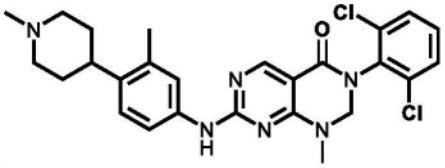
[0022] 化合物(A)的合适的WEE1抑制剂的实例包括描述于以下公开案者:WO 2019/074979、WO 2020/210383、WO 2020/210375、WO 2020/210377、WO 2020/210380、WO 2020/210381、WO 2022/082174、U.S.2022/0162229、U.S.2022/0168313、U.S.2022/0169646、U.S.2022/0220115、U.S.11,332,473、WO 2019/173082、WO 2019/011228、WO 2019/138227、WO 2018/162932、WO 2018/011570、WO 2018/011569、US2022/0194947、WO 2018/090939、WO 2015/092431、WO 2015/019037、WO 2014/167347、WO 2007/126122、WO 2011/034743、U.S.2007/0254892、WO 2008/133866、U.S.2016/0060258、U.S.2019/0308984、U.S.2020/0131192、WO 2021/073491、US11,345,710、US11,345,711WO 2019/085933、WO 2020/221358、EP 3712150、WO 2018/133829、WO 2021/047627、US2021/0403451、WO 2020/083404、WO 2019/037678、WO 2018/171633、CN 113387962、WO 2019/165204、WO 2012/161812、WO 2013/012681、WO 2013/013031、WO 2013/059485、WO 2013/126656、U.S.2012/0220572、U.S.2013/0018045、KR 2016035878、KR 2020016567、WO 2018/056621、WO 2017/075629、WO 2019/169065、WO 2019/134539、WO 2020/028814、US2021/0309630、WO 2020/069105、WO 2020/192581、U.S.2022/0194960、CN 114831993、CN 111718348、WO 2022/188802、WO 96/34867、WO 2008/153207、WO 2010/067888、WO 2009/054332、WO 2021/073491、WO 2021/074251、CN 112142763、WO 2020/259724、U.S.2022/0259210、WO 2019/096322、CN 112142747、CN 112142747、WO 2021/043152、WO2021/254389、WO 2022/171088、WO 2022/171126、WO 2022/171128、WO 2022/174765、WO 2022/174796、CN 112442049、CN 114072411、CN 113402520、CN113387962、KR 2022081171、WO 2022/124748、WO 2022/

155202、CN 114591334和WO 2021/074251。

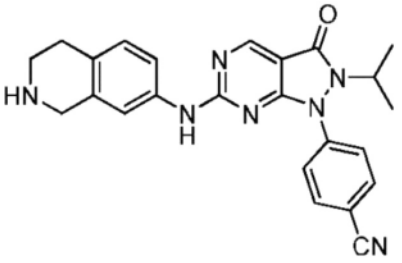
[0023] 在一些实施方案中,WEE1抑制剂可选自AZD1775、SC0191、PD0166285、NUV-569、SDR-7995、SDR-7778、IMP7068、Debio 0123、SY-4835、SPH-6162和ATRN-W1051或它们的任何组合。关于WEE1抑制剂的进一步细节提供于图1中。在其它实施方案中,WEE1抑制剂可以是



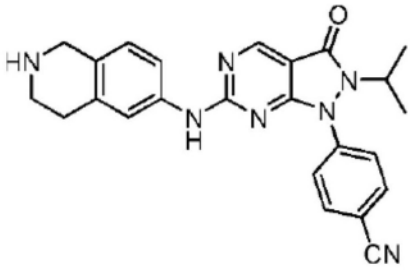
(ZN-c3)或其药学上可接受的盐。在又其它实施方案中,WEE1抑制剂可以是



或其药学上可接受的盐或N-氧化物。在又其它实施方案中,WEE1抑制剂可选自

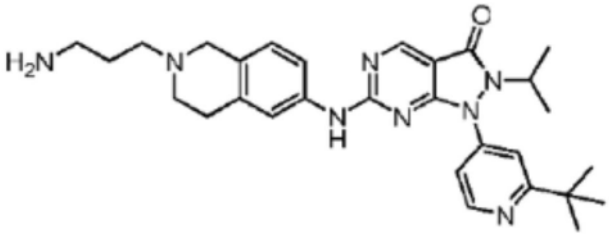


、

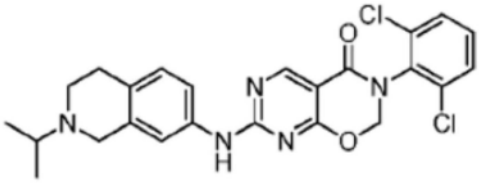


和

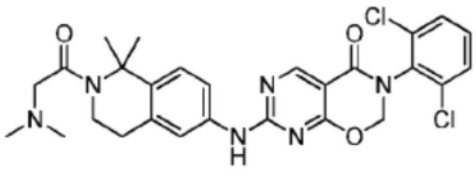
[0024]



或前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,WEE1抑制剂可选自

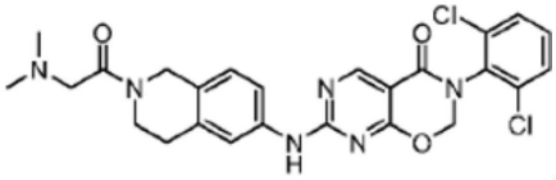


、

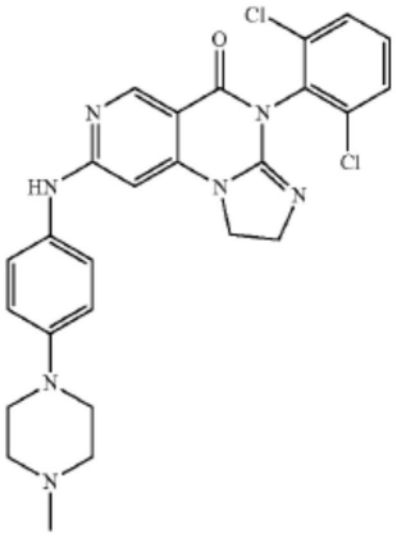


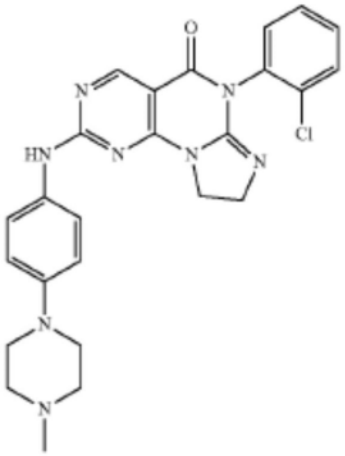
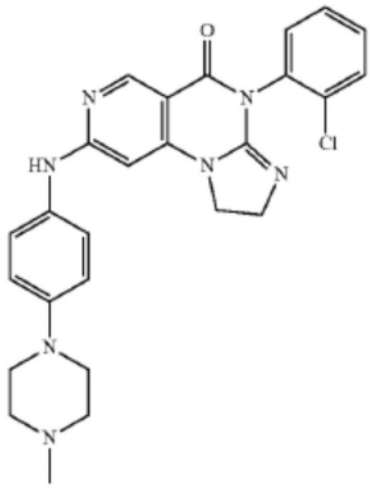
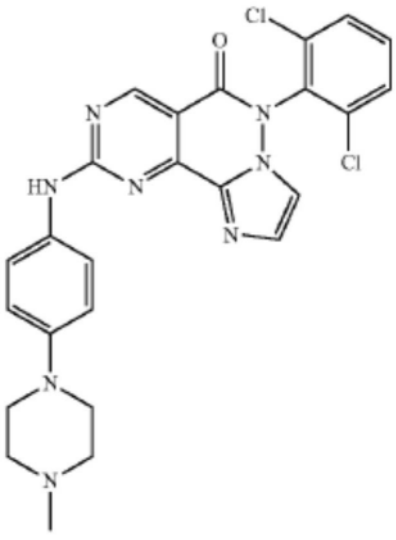
和

[0025]



或前述中的任一者的药学上可接受的

盐。在其它实施方案中,WEE1抑制剂可以是  或其药学上可接受的盐。在又其它实施方案中,WEE1抑制剂可选自

[0026]  、  和 

[0027] 或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0028] 示范性抗CD47抗体包括下列:STI-6643(Sorrento therapeutics)、Magrolimab(Gilead)、DSP107(KAHR)、IBI-188(Innovent Biologics)、AK117(Akeso)、ALX148(ALX Oncology)、AO-176(Arch Oncology)、HX009(Waterstone Hanxbio)、来佐利单抗(Abbvie/I-Mab)、SRF231(Surface Oncology)、ZL-1201(Zai Lab)和TTI-621(Pfizer)。

[0029] 本文中所述的组合中化合物的施用顺序可有所变化。在一些实施方案中,化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可在化合物(B)(或其药学上可接受的盐)之前施用。在其它实施方案中,化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可与化合物(B)(或其药学上可接受的盐)一起施用。在又其它实施方案中,化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可在化合物(B)(或其药学上可接受的盐)施用之后施用。

[0030] 使用本文中所述的化合物的组合可能有数种益处。例如,相较于当将组合的化合物作为单一疗法使用时,组合同时攻击数个路径的化合物在治疗癌症(诸如本文中所述的那些)上可能是更有效的。

[0031] 在一些实施方案中,如本文中所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的组合可减少可归因于本文中所述的化合物(诸如化合物(B)或其药学上可接受的盐)的副作用的数目和/或严重性。

[0032] 使用本文中所述的化合物的组合可导致累加、协同或强烈协同效应。如本文中所述的化合物的组合可导致非拮抗性的效应。

[0033] 在一些实施方案中,如本文中所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的组合可导致累加效应。在一些实施方案中,如本文中所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的组合可导致协同效应。在一些实施方案中,如本文中所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的组合可导致强烈协同效应。在一些实施方案中,如本文中所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的组合是非拮抗性的。

[0034] 如本文中所使用,术语“拮抗性”意指化合物的组合的活性低于组合中化合物的活性(当每种化合物的活性个别确定时,即作为单一化合物)的总和。如本文中所使用,术语“协同效应”意指化合物的组合的活性高于组合中化合物的个别活性(当每种化合物的活性个别确定时)的总和。如本文中所使用,术语“累加效应”意指化合物的组合的活性约等于组合中化合物的个别活性的总和(当每种化合物的活性个别确定时,即作为单一化合物)。

[0035] 使用如本文中所述的组合的一个可能益处可在于,相较于当每种化合物作为单一疗法施用时,对于治疗本文中所公开的病症有效的化合物的所需量有所降低。例如,本文中所述的组合中所使用的化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的量可低于达到当化合物(B)(或其药学上可接受的盐)作为单一疗法施用时的相同疾病标记(例如,肿瘤大小)降低所需的化合物(B)(或其药学上可接受的盐)的量。采用本文中所述的组合的另一个可能益处在于,使用两种或更多种具有不同作用机制的化合物,相较于当将化合物作为单一疗法施用时,可对于抗性出现创造出更高的屏障。利用如本文所描述的组合的额外优点可包括本文所描述的组合的化合物之间几乎没有交叉抗性;用于消除本文所述的组合的化合物的不同途径;和/或本文所述的组合的化合物之间几乎没有重叠毒性。

[0036] 药物组合物

[0037] 化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可在药物组合物中提供。同样地,化合物(B)(包括其药学上可接受的盐)可在药物组合物中提供。

[0038] 术语“药物组合物”是指本文中所公开的一种或多种化合物和/或盐与其它化学组分(诸如稀释剂、载体和/或赋形剂)的混合物。药物组合物促进化合物向生物体的施用。药

物组合物也可通过使化合物与无机或有机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将针对特定意图施用途径设计。

[0039] 如本文中所使用,“载体”是指促进化合物并入细胞或组织中的化合物。例如(但不限于),二甲基亚砜(DMSO)是经常利用的载体,其促进许多有机化合物被摄入受试者的细胞或组织中。

[0040] 如本文中所使用,“稀释剂”是指药物组合物中缺乏明显药理学活性但可能为药学上必需或所需的成分。例如,稀释剂可用于增加质量过小而无法用于制造和/或施用的有效药物的体积。其也可以是用于溶解将通过注射、摄取或吸入施用的药物的液体。所属技术领域中常见形式的稀释剂为缓冲水溶液,例如但不限于模拟人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0041] 如本文中所使用,“赋形剂”是指基本上惰性的物质,其经添加至药物组合物中以向该组合物提供(但不限于)体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等。举例来说,例如抗氧化剂和金属螯合剂的稳定剂是赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合剂。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0042] 在一些实施方案中,化合物(B)(连同其药学上可接受的盐)可在包含化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)的药物组合物中提供。在其它实施方案中,化合物(B)(连同其药学上可接受的盐)可在与包含化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)的药物组合物分开的药物组合物中施用。

[0043] 在本文中描述的药物组合物本身可向人类患者施用,或可以其中那些与其它活性成分(如在组合疗法中)或载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合混合的药物组合物向人类患者施用。适当配方取决于选择的施用途径。用于本文所述的化合物的配方和施用的技术是所属技术领域的技术人员已知的。

[0044] 在本文中公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如通过常规的混合、溶解、造粒、糖衣锭制造、研调、乳化、囊封、包封或制锭程序。此外,所含有的活性成分的量可有效实现其意图目的。在本文中公开的药物组合中使用的许多化合物可提供为含有药学上相容的抗衡离子的盐。

[0045] 所属技术领域存在多种施用化合物、盐和/或组合物的技术,包括但不限于口服、直肠、肺、外用、气溶胶、注射、输注和肠胃外递送,包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内和眼内注射。在一些实施方案中,化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可经口服施用。在一些实施方案中,化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可通过与化合物(B)(连同其药学上可接受的盐)相同的施用途径提供至受试者。在其它实施方案中,化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)可通过与化合物(B)(连同其药学上可接受的盐)不同的施用途径提供至受试者。

[0046] 也可以局部而非全身方式施用化合物、盐和/或组合物,例如通过将通常呈贮剂或持续释放配方的化合物直接注射或植入至感染区域中。另外,可以标靶药物递送系统(诸如涂布组织特异性抗体的脂质体)施用化合物。脂质体将靶向器官并且由器官选择性吸收。例如,可能需要鼻内或肺递送以靶向呼吸疾病或病症。

[0047] 需要时,组合物可呈现于可含有一个或多个(含有活性成分的)单位剂型的包装或

分配装置中。包装可例如包含金属或塑料箔,例如泡壳包装。包装或分配器装置可随附施用说明。包装或分配器也可随附与该容器相关联的通知来规范药品的制造、使用或销售,通知的形式由政府机构规定,该通知反映该机构核准该药物形式用于人类或兽医施用。举例来说,该通知可以是美国食品与药品管理局批准用于处方药的标签或产品说明书。也可制备可包含在相容药物载体中配制的本文描述的化合物和/或盐的组合物、置于适当容器中并且标示用来治疗所指示的病症。

[0048] 治疗用途和方法

[0049] 如本文中所提供,在一些实施方案中,包含有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐)和有效量的化合物(B)(或前述中的任一者的药学上可接受的盐)的化合物的组合可用以治疗疾病或病症。

[0050] 在一些实施方案中,疾病或病症可选自胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、其它脑癌、头颈癌、白血病、AML(急性骨髓性白血病)、CLL(慢性淋巴细胞性白血病)、ALL(急性淋巴细胞性白血病)、骨髓增生异常综合征(MDS)、皮肤癌、肾上腺癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌(诸如结肠腺癌)、子宫内膜癌、食道癌、眼癌、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、血液肿瘤、卡波西氏肉瘤、肾癌、喉头和下咽癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、间皮瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、骨肉瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胰腺癌、垂体癌、视网膜母细胞瘤、唾液腺癌、胃癌、小肠癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、子宫浆液性癌、阴道癌、外阴癌、华氏巨球蛋白血症、威尔姆氏肿瘤(Wilms tumor)、实体肿瘤和液体肿瘤。在一些实施方案中,癌症可以是非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症可以是结直肠癌(例如,结肠腺癌)。

[0051] 在一些情况下,在癌症治疗后,受试者可能复发或有癌症再发。如本文中所使用,术语“复发”和“再发”如所属技术领域的技术人员所理解以它们的正常意义使用。因此,癌症可以是再发性癌症。

[0052] 如本文中所使用,“受试者”是指作为治疗、观察或实验的目标的动物。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物,例如鱼、甲壳类动物、爬行类和特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、犬、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类动物,诸如猴、黑猩猩和猿,并且特别是人类。在一些实施方案中,受试者可以是人。在一些实施方案中,受试者可以是儿童和/或婴儿。在其它实施方案中,受试者可以是成人。

[0053] 如本文中所使用,术语“治疗”和“疗法”不必然意指完全治愈或消除疾病或病症。可将疾病或病症的任何非所需的体征或症状有任何程度的任何减轻视为治疗和/或疗法。另外,治疗可包括可使受试者对福祉或外观的整体感觉恶化的行动。

[0054] 术语“有效量”是用于指示引发指示生物或药物反应的活性化合物或药物制剂的量。例如,化合物、盐或组合物的有效量可以是预防、减轻或改善疾病或病症的症状或延长所治疗受试者的存活所需的量。此反应可以在组织、系统、动物或人类中发生,并且包括减轻所治疗疾病或病症的体征或症状。鉴于在本文中提供的公开,有效量的确定完全在所属技术领域的技术人员的能力范围以内。作为剂量所需的本文中所公开的化合物的有效量将取决于施用途径、所治疗的动物(包括人类)类型和所考虑的特定动物的身体特征。可调整剂量以达到所需的效果,但是取决于例如体重、饮食、并用药物和所属医学领域的技术人员

将认识到的其它因素的因素。

[0055] 例如,有效量的化合物或辐射是导致以下的量:(a)由癌症引起的一种或多种症状减少、减轻或消失,(b)肿瘤大小减小,(c)肿瘤消除,和/或(d)肿瘤的长期疾病稳定(生长停滞)。

[0056] 用于治疗所需的化合物、盐和/或组合物的量将不仅随着所选特定化合物或盐而变化,并且也随着施用途径、所治疗的疾病或病症的性质和/或症状以及患者的年龄和病症而变化,而最终将由主治医师或临床医师来决定。在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可以游离碱计算。所属技术领域的技术人员将理解,在某些情况下,可能需要以超过或甚至远超过本文所述剂量范围的量施用本文中所公开的化合物,以有效并且积极地治疗特别是侵袭性疾病或病症。

[0057] 如所属技术领域的技术人员将显而易知的,欲施用的有用体内剂量和特定施用模式将视年龄、体重、病痛严重性和所治疗哺乳动物物种、所采用的特定化合物和所采用的这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平(即,达到所需效果所需的剂量水平)的确定可由所属技术领域的技术人员使用常规方法来实现,例如,人体临床试验、体内研究和体外研究。例如,化合物(A)和/或(B)或前述者的药学上可接受的盐的有用剂量可通过比较它们的体外活性和在动物模型中的体内活性来确定。这种比较可通过与已建立的药物(诸如顺铂和/或吉西他滨)比较来进行。

[0058] 剂量和时间间隔可经个别地调节,以提供足以维持调节效应的活性部分的血浆水平或最小有效浓度(MEC)。每种化合物的MEC将有所不同,但可从体内和/或体外数据估计。实现MEC所需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而,可使用HPLC测定或生物测定来确定血浆浓度。剂量时间间隔也可使用MEC值来确定。组合物应使用维持血浆水平高于MEC达10%至90%的时间、优选地介于30%至90%之间的时间并且最优选的是介于50%至90%之间的时间的方案施用。在局部施用或选择性吸收的情况下,药物的局部有效浓度可能与血浆浓度无关。

[0059] 应注意,主治医师会了解如何和何时因毒性或器官功能异常而终止、中断或调整施用。相反地,主治医师也会知道如果临床反应不充足(排除毒性),那么将治疗调整至较高水平。管理所关注病症时施用剂量的量值将随所治疗疾病或病症的严重性和施用途径而异。疾病或病症的严重程度可例如部分地依据标准预后评估方法来评估。另外,剂量和可能的给药频率也将根据个别患者的年龄、体重和反应而异。与以上讨论的程序类似的程序可用于兽医学。

[0060] 可使用已知方法评估本文中所公开的化合物、盐和组合物的疗效和毒性。例如,特定化合物或共享某些化学部分的化合物亚组的毒物学可通过确定对细胞系(诸如哺乳动物并且优选人类细胞系)的体外毒性来建立。此类研究的结果通常可预测在动物(诸如哺乳动物)或更具体来说在人类中的毒性。替代地,可使用已知方法确定动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔、狗或猴)中特定化合物的毒性。特定化合物的疗效可使用数种公认方法(诸如体外方法、动物模型或人体临床试验)来建立。当选择模型来确定疗效时,所属领域的技术人员可由目前最佳技术的引导以选择适当模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0061] 实施例

[0062] 额外实施方案在下列实施例中进一步详细公开,其并非以任何方式意图限制权利

要求书的范围。

[0063] 在小鼠右侧腹皮下接种RPMI-8226细胞,其使用95%活肿瘤细胞(1×107)于100μL无血清的RPMI 1640Matrigel混合物(比例1:1)中的单细胞悬浮液,以供肿瘤发展。当平均肿瘤大小达到大约200mm^{3}时开始治疗,个别肿瘤大小范围在185mm^{3}至235mm^3。将动物随机分配至每组10只动物的治疗组中,并且以图2和表1中所示的指示剂量和频率用媒剂和指示化合物给药。在图2中,具有圆圈的底线是ZN-c3 60mg/kg p.o.qd×21+抗CD4720mg/kg ip BIW×3。抗CD47获自Bio X细胞(B6.H12株,目录编号BE0019-1)。每周评估肿瘤体积两次,以计算随时间的肿瘤体积,并且将小鼠每周称重两次作为毒性迹象的替代品。肿瘤生长抑制(TGI)使用下列方程式计算:TGI=(1-(Td-T0)/(Cd-C0))×100%。Td和Cd是经治疗动物和对照组动物的平均肿瘤体积,而T0和C0是经治疗动物和对照组动物在实验开始时的平均肿瘤体积。肿瘤消退定义为个别肿瘤体积(TV)缩小(终点TV相对于初始TV)。肿瘤消退百分比使用下式计算:(1-(Td/T0))×100%。图2和表1说明60mg/kg的ZN-c3的单剂治疗导致61%的肿瘤生长抑制,而抗CD47 20mg/kg ip BIW×3的单剂治疗导致108%的疗效和15%消退。ZN-c3(60mg/kg)与抗CD47 20mg/kg ip BIW×3的组合展现出显著的TGI,并且在第21天导致10个肿瘤中的8个完全消退。

[0064] 表1

[0065]

化合物	TGI% (第 21 天)	肿瘤消退% (第 21 天)	完全消退 (第 21 天)
ZN-c3 (60mg/kg)	61	-	-
抗 CD47 (20mg/kg)	108	15	0/10
ZN-c3 (60mg/kg) + 抗 CD47 (20mg/kg)	109	91	8/10

[0066] 此外,虽然前述已通过说明和示例的方式稍微详细地描述以达清晰和理解的目的,所属技术领域的技术人员将理解可进行各种修改而不背离本公开的精神。因此,应清楚理解在本文中公开的形式仅用以说明,并且并非打算限制本公开的范围,而是还涵盖符合本公开的真实范围和精神的所有修改和替代方案。

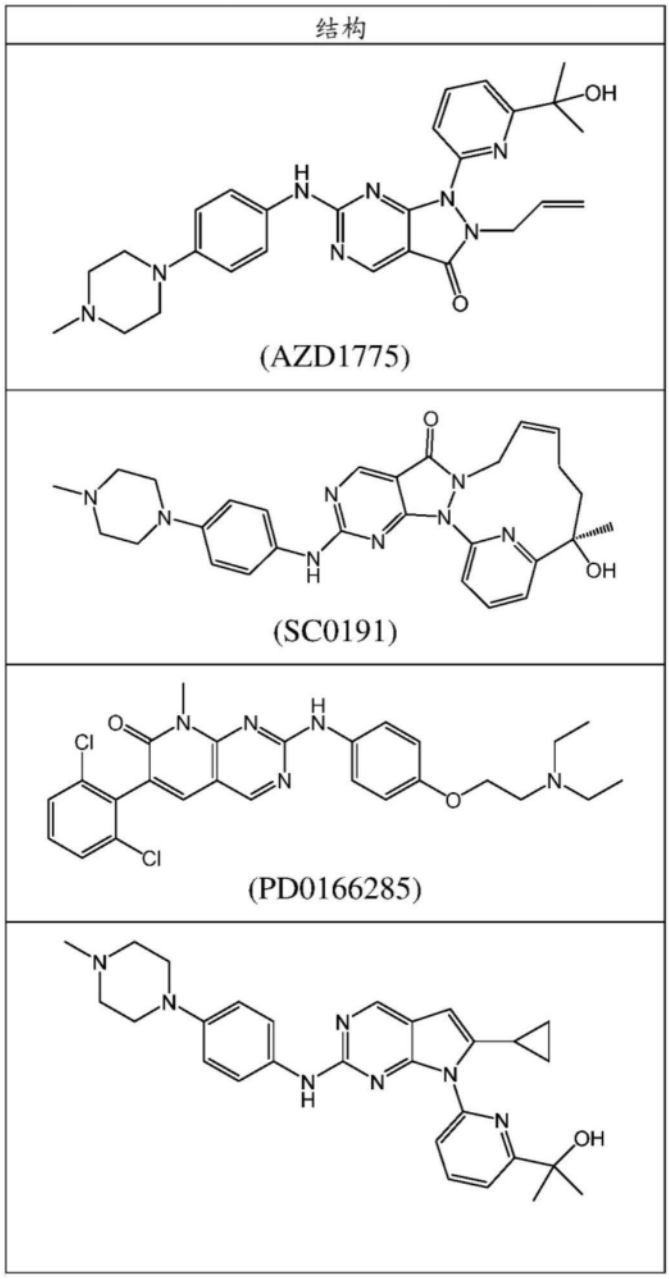


图1

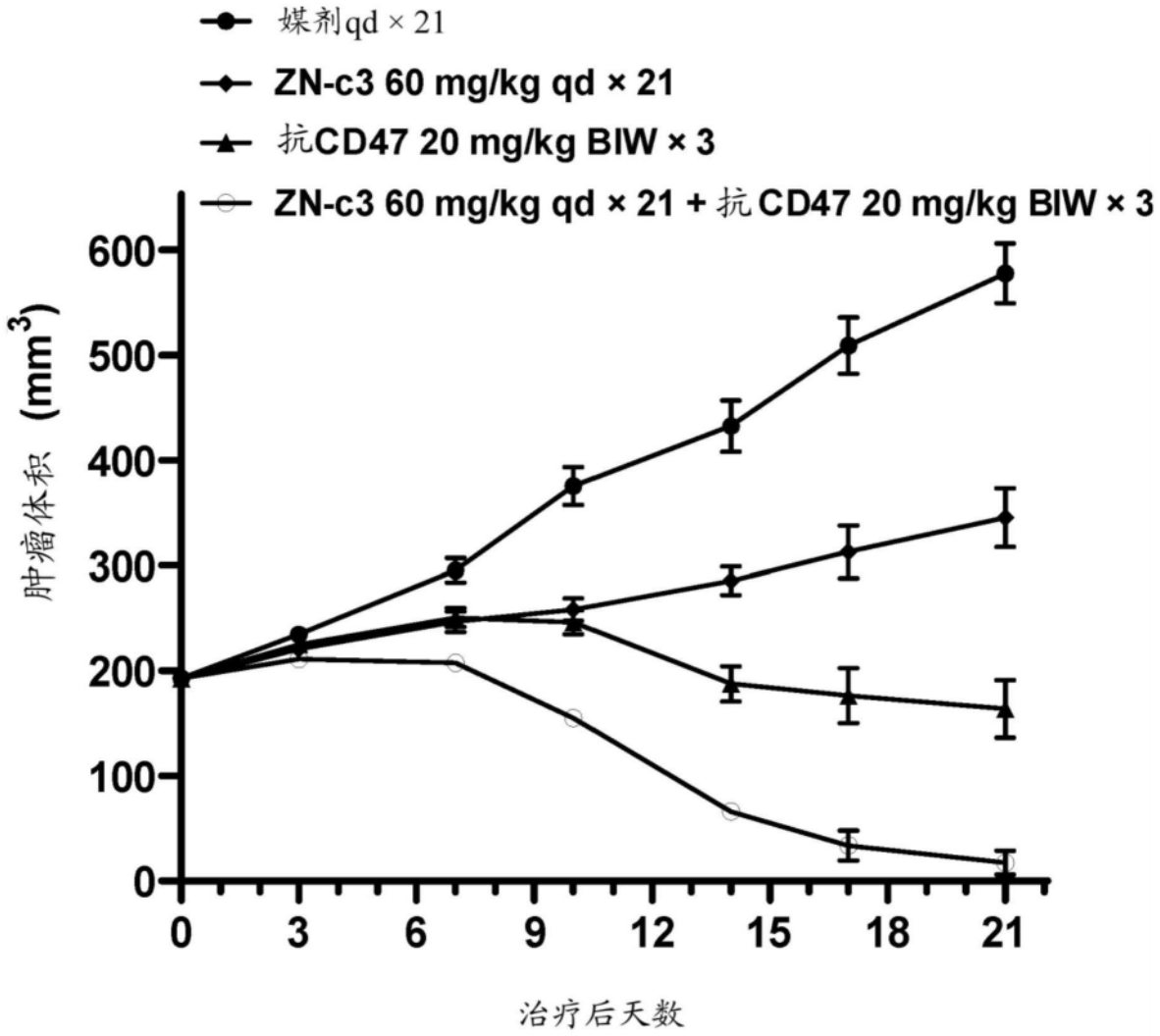

媒剂qd × 21
ZN-c3 60 mg/kg qd × 21
抗CD47 20 mg/kg BIW × 3
ZN-c3 60 mg/kg qd × 21 + 抗CD47 20 mg/kg BIW × 3
肿瘤体积 (mm3)
600
500
400
300
200
100
0
0
3
6
9
12
15
18
21
治疗后天数

图2