



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107072989 B

(45)授权公告日 2020.07.03

(21)申请号 201580062750.4

(73)专利权人 活跃生物技术有限公司

(22)申请日 2015.11.05

地址 瑞典隆德

(65)同一申请的已公布的文献号

(72)发明人 H.埃里克斯森 L.斯文斯森
M.特恩格伦

申请公布号 CN 107072989 A

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(43)申请公布日 2017.08.18

代理人 徐晶 周李军

(30)优先权数据

14193776.3 2014.11.19 EP

(51)Int.Cl.

A61K 31/4704(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/02(2006.01)

2017.05.18

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/EP2015/075769 2015.11.05

CN 103796654 A, 2014.05.14,

(87)PCT国际申请的公布数据

审查员 高旭

W02016/078921 EN 2016.05.26

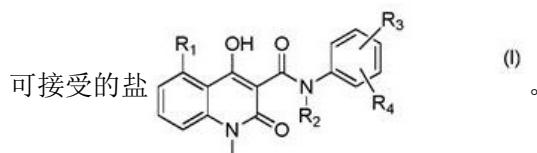
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗白血病的喹啉甲酰胺

(57)摘要

用于治疗白血病的式(I)化合物或其药学上



1. 化合物4-羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(他喹莫德(Tasquinimod))或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自急性淋巴母细胞白血病和急性骨髓性白血病的白血病的药物中的用途。
2. 根据权利要求1的用途,其中所述药物用于口服给予。
3. 根据权利要求1的用途,其中所述药物包含适用于给予的每kg体重0.001 mg/天至0.2 mg/天的量的所述化合物或相应量的所述药学上可接受的盐。
4. 根据权利要求1的用途,其中每天给予所述药物1-3次。
5. 根据权利要求2的用途,其中所述药物为固体或半固体剂型。
6. 根据权利要求5的用途,其中所述固体剂型为胶囊、片剂或丸剂。
7. 根据权利要求1的用途,其中所述药物包含溶解或悬浮在液体媒介物中的所述化合物或盐。
8. 根据权利要求1至7中任一项的用途,其中所述白血病为急性淋巴母细胞白血病。
9. 根据权利要求1至7中任一项的用途,其中所述白血病为急性骨髓性白血病。

用于治疗白血病的喹啉甲酰胺

发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗白血病的某些喹啉甲酰胺。更具体地，本发明涉及用于治疗白血病的化合物4-羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(他喹莫德(Tasquinimod))或其药学上可接受的盐。

[0002] 发明背景

[0003] 各种治疗活性的喹啉甲酰胺及其制备方法描述于国际申请号PCT/SE99/00676(以WO 99/55678公开)和PCT/SE99/01270(以WO 00/03991公开)中，这些申请公开了这些化合物用于治疗由自身免疫引起的疾病，如多发性硬化、胰岛素依赖性糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病和牛皮癣，以及病理性炎症起主要作用的疾病，如哮喘、动脉粥样硬化、中风和阿尔茨海默病。

[0004] 用于制备治疗活性的喹啉甲酰胺的方法也已描述于国际申请号PCT/SE2003/000780(以WO 03/106424公开)和国际申请号PCT/EP2011/061490(以WO 2012/004338公开)中。国际申请号PCT/EP2012/061798(以WO 2012/175541公开)中描述了喹啉甲酰胺的氘化形式。

[0005] 在国际申请号PCT/EP2005/050485(以WO 2005/074899公开)中描述了包含在长期室温储存期间具有增强稳定性的喹啉甲酰胺盐的药物组合物、制造这种组合物的方法、喹啉甲酰胺的结晶盐和制备喹啉甲酰胺的结晶盐的方法。

[0006] 在国际申请号PCT/SE00/02055(以WO 01/30758公开)中公开了各种喹啉甲酰胺用于治疗癌症、更特别是实体癌(例如前列腺癌和乳腺癌)的用途。已经发现这些化合物结合到免疫调节蛋白(S100A9)并抑制免疫调节蛋白(S100A9)的相互作用，该免疫调节蛋白促进肿瘤发展、影响肿瘤微环境中的抑制性促血管生成细胞并参与转移前微环境(pre-metastatic niches)的建立。

[0007] 通用术语“癌症”涵盖了大量的恶性疾病，其可以通过两种方式分类：通过癌症起源的组织的类型(组织学类型)和通过原发部位(即，癌症首先发展的身体位置)。组织学分类和命名的国际标准是肿瘤学疾病的国际分类(the International Classification of Diseases for Oncology)，第三版(ICD-0-3)。从组织学的角度来看，癌症可以分为六种主要类型，即癌(carcinoma)、肉瘤(sarcoma)、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤和所谓的混合型。

[0008] 现在众所周知的事实是，血管生成在实体瘤的生长、发展和转移中起重要作用(Joyce J. A.等人,Nature Reviews Cancer 9, 239-252(2009年4月))。例如，已被证明是有效的抗血管生成剂(Isaacs J.等人,Prostate 66:1768-1778, 2006)的他喹莫德(Tasquinimod)目前正在转移到骨的去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的口服治疗的III期临床研发。

[0009] 血液恶性肿瘤是影响血液、骨髓和淋巴结的癌症类型。与实体瘤相反，通常认为血液恶性肿瘤的疾病进展不依赖于血管生成。

[0010] 血液恶性肿瘤可源自两种主要血细胞系中的任一种：骨髓细胞系和淋巴细胞系。骨髓细胞系通常产生粒细胞、红细胞、血小板、巨噬细胞和肥大细胞，而淋巴细胞系产生B、

T、NK和血浆细胞。淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤)、淋巴细胞白血病和骨髓瘤源自淋巴系,而急性和慢性骨髓性白血病(AML,CML)、骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性疾病源自骨髓。由于血液、骨髓和淋巴结通过免疫系统密切相关,影响一种血液系统的疾病也可能影响其他两种。

[0011] 白血病是影响血液、骨髓和淋巴系统的肿瘤的更广泛集合的一部分,被称为造血和淋巴组织的肿瘤。在白血病骨髓中,在骨髓中产生大量被称为母细胞或白血病细胞的异常白血细胞。2012年,全球352,000人得了白血病,造成265,000人死亡。

[0012] 白血病的四种主要类型是急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML)。还有一些较不常见的白血病形式,不属于任何上述主要类型。

[0013] ALL是幼儿最常见的白血病类型,也影响成人,特别是老年人。标准治疗包括化疗和放疗。亚型包括前体B急性淋巴母细胞白血病、前体T急性淋巴母细胞白血病、伯基特氏白血病(Burkitt's leukemia)和急性双表型白血病。

[0014] CLL最常影响超过55岁的成年人(主要是男性)。CLL的侵袭性亚型是B-细胞幼淋巴细胞白血病。毛细胞白血病(HCL)有时也被认为是CLL的亚型。

[0015] AML也在男性中比在女性中更常见。除亚型急性幼淋巴细胞白血病(APL)(其五年存活率超过90%)之外,AML的五年存活率低至40%。除急性幼淋巴细胞白血病之外的AML的亚型是急性粒细胞白血病和急性成巨核细胞白血病。

[0016] 血液恶性肿瘤的治疗模式通常涉及使用常规化学治疗剂,如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、长春新碱等,通常以与其他类型药物如抗代谢药物或皮质激素的多药治疗方案,或与放射和/或骨髓移植联合。此外,酪氨酸激酶抑制剂如伊马替尼(Imatinib)用于治疗白血病,主要是CLL。然而,仍然需要进一步的治疗选项。

[0017] 已经研究了用于治疗各种癌症疾病包括血液恶性肿瘤的罗喹美克(Roquinimex)(利诺胺(Linomide)),即4-羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0018] 因此,在Bone Marrow Transplant.,2000年6月,25(11):1121-7中报道了一项研究,在该研究中278例AML患者在自体骨髓移植(ABMT)之后接受罗喹美克(Roquinimex)0.2mg/kg体重或安慰剂,每周两次,持续2年。跟踪幸存患者达6.9年。然而,该研究显示罗喹美克(Roquinimex)相对于安慰剂在ABMT缓解AML之后的复发或存活方面没有益处。

[0019] 在Cancer Immunol Immunother.,2002年12月,51(11-12):596-602中,研究了罗喹美克(Roquinimex)在接种B-细胞白血病(BCL1)细胞的BALB/c小鼠中的作用,并且发现该化合物对移植物存活或移植物抗白血病(GVL)效应没有影响。

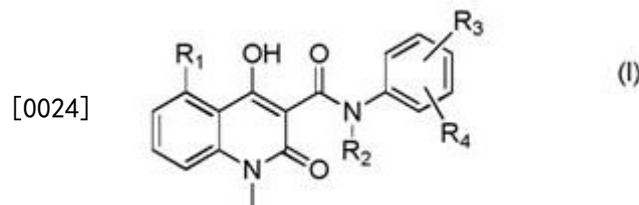
[0020] 因此,已经对将喹啉甲酰胺罗喹美克(Roquinimex)用于治疗白血病进行了试验,但已发现是无效的。事实上,在题为Biotic Type Antioxidants: The Prospective Search Area for Novel Chemical Drugs(生物型抗氧化剂:新型化学药物的前瞻性探索区域)(VSP BV, 2000; ISBN 90-6764-308-4)"中,提到了罗喹美克(Roquinimex)的基于抗血管生成的作用是该化合物缺乏抗白血病活性的可能的解释。

[0021] 国际申请WO 2012/175541(见上文)提到了氘化的他喹莫德(Tasquinimod)可用于治疗各种恶性过度增殖性疾病或自身免疫疾病。虽然提到白血病为一种这样的疾病,但是没有为这种疾病提供数据。另一方面,提到该化合物能够通过涉及抗血管生成反应的机制

抑制前列腺肿瘤生长。

[0022] 发明概述

[0023] 本发明人现在已经发现,如本文所定义的式(I)化合物对白血病特别是急性白血病表现出意外的有益效果。因此,本文提供了用于治疗白血病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



[0025] 其中

[0026] R₁选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基;

[0027] R₂是C1-C4烷基;

[0028] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基;

[0029] R₄选自氢、氟和氯,条件是仅当R₃选自氟和氯时,R₄选自氟和氯。

[0030] 在一些实施方案中,所述治疗通过给予哺乳动物受试者(例如人)每kg体重0.001 mg/天至0.2 mg/天的量的式(I)化合物或相应量的其药学上可接受的盐

[0031] 优选地,所述给予是口服,但也可以是例如直肠或肠胃外,例如通过注射,诸如皮下、肌肉内或静脉内注射。

[0032] 在一些实施方案中,所述治疗还包括放射治疗。在一些实施方案中,所述治疗还包括干细胞移植。

[0033] 在第二方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗白血病的药物中的用途。

[0034] 另一方面是一种治疗白血病的方法,其包括向需要这种治疗的哺乳动物受试者、特别是人受试者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0035] 在一些实施方案中,式(I)化合物是4-羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧化-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(他喹莫德(Tasquinimod))或其药学上可接受的盐。

[0036] 附图简述

[0037] 图1图示了只用媒介物治疗的对照组(n=11)的小鼠和用他喹莫德(Tasquinimod)治疗的组(n=14)的小鼠的骨髓中的肿瘤细胞的频率。

[0038] 图2图示了接种人ALL细胞并且只用媒介物治疗或用他喹莫德(Tasquinimod)(30 mg/kg)治疗的小鼠的存活百分率与接种之后天数的函数关系。

[0039] 图3图示了接种人ALL细胞并且只用媒介物治疗或用他喹莫德(Tasquinimod)(30 mg/kg)治疗的小鼠的肿瘤负荷(tumor burden)生长与接种之后天数的函数关系。

[0040] 发明详述

[0041] 定义

[0042] 为了本发明的目的,术语白血病通常是指白血病的各种类型和亚型,即,淋巴母细

胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML),和这些的任何亚型,以及任何其他较不常见类型的白血病。

[0043] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以但不是必需发生,并且该描述包括该事件或情况发生的情况以及不发生的情况。

[0044] “药学上可接受的”是指可用于制备药物组合物,所述药物组合物通常是安全无毒的,既非生物学不合需要也非其它方面不合需要,并且包括兽医用途可接受以及人类药物用途可接受。

[0045] 药学上可接受的盐的实例包括与(作为抗衡离子的)碱金属离子(例如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+)或与碱土金属离子(例如 Mg^{2+} 或 Ca^{2+})或与任何其他药学上可接受的金属离子(例如 Zn^{2+} 或 Al^{3+})的盐;或与有机碱(例如二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺或氨基丁三醇)形成的药学上可接受的盐。

[0046] “治疗有效量”是指当给予受试者来治疗疾病状态(这里为白血病)时,足以实现疾病状态的这种治疗的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量。“治疗有效量”将根据例如被治疗受试者的年龄和相对健康、白血病进展状态、给药途径和形式、其他药物的可能额外使用(例如联合治疗)等变化。

[0047] 如本文所用,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是获得有益或期望的结果(包括临床结果)的方法。有益或期望的临床结果可以包括但不限于缓解或改善白血病(“所述疾病”)的一种或多种症状、减轻疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、预防疾病的传播、延迟或减缓疾病的进展、改善或减轻疾病状态以及缓解(不管是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。该术语还可以意味着与未治疗的预期存活相比延长的存活。

[0048] 白血病的症状包括疲劳;不适;食欲不振;体重减轻;发热;贫血;出血;频繁感染;呕吐;头痛;喉咙痛;盗汗;骨或关节疼痛;颈部、腋下、腹股沟中或锁骨上方淋巴结肿大;腹部不适或饱腹感;视力问题;眼睛痛;以及睾丸肿胀。

[0049] 术语“哺乳动物”是指人或任何哺乳动物,例如,灵长类动物、农场动物、宠物动物或实验动物。优选地,所述哺乳动物是人。

[0050] 可以根据本发明适当治疗的哺乳动物(例如人)受试者可以是患有白血病或有发展白血病(增加的)风险的哺乳动物。

[0051] 术语“C1-C4烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的支链或非支链烷基,即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0052] 术语甲氧基是指基团(moiety) MeO^- 即 CH_3O^- 。

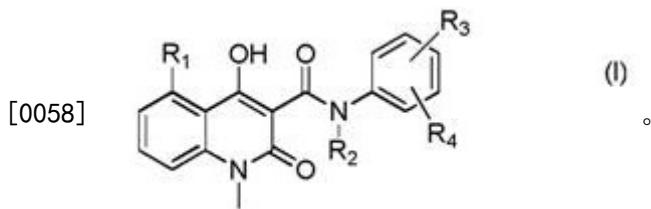
[0053] 术语乙氧基是指基团 EtO^- 即 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ 。

[0054] 术语氟、氯和溴也可以由F、Cl和Br表示。

[0055] 术语三氟甲基是指基团 CF_3^- 。

[0056] 术语三氟甲氧基是指基团 CF_3O^- 。

[0057] 如上所述,根据本发明的用途的化合物是如上定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



[0059] 在式(I)化合物中，R₁选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基。在一些实施方案中，R₁选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基。在一些其它实施方案中，R₁选自乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基。在其它实施方案中，R₁选自乙基、甲氧基、氯和三氟甲基。在一些具体实施方案中，R₁是甲氧基。

[0060] 基团R₂是C1-C4烷基，该基团可以是支链或直链的。在一些实施方案中，R₂是C1-C3烷基。在一些实施方案中，R₂是甲基或乙基。在一些具体实施方案中，R₂是甲基。

[0061] 基团R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基。在一些实施方案中，R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基。在一些具体实施方案中，R₃是三氟甲基。

[0062] R₄选自氢、氟和氯，条件是仅当R₃选自氟和氯时，R₄选自氟和氯。在一些实施方案中，R₄是氢或氟。在一些具体实施方案中，R₄是氢。

[0063] 在一些具体实施方案中，在式(I)的化合物中，

[0064] R₁和R₄如上文所定义；

[0065] R₂是甲基或乙基，特别是甲基；且

[0066] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0067] 在一些其它具体实施方案中，在式(I)的化合物中，

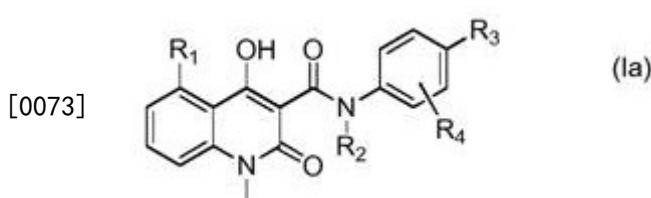
[0068] R₁如上文所定义；

[0069] R₂是甲基或乙基，特别是甲基；

[0070] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基；且

[0071] R₄是H。

[0072] 在一些实施方案中，R₃在对位，即，如本文定义的用途的化合物可以由式(Ia)表示，



[0074] 其中R₁、R₂、R₃和R₄如上文所定义。

[0075] 例如，在式(Ia)化合物的一些实施方案中，

[0076] R₁和R₄如上文所定义；

[0077] R₂是甲基或乙基，特别是甲基；且

[0078] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0079] 在一些其它具体实施方案中，在式(Ia)化合物中，

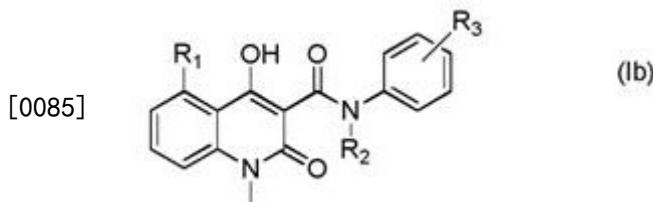
[0080] R₁如上文所定义；

[0081] R₂是甲基或乙基，特别是甲基；

[0082] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基；且

[0083] R₄是H。

[0084] 如上所述，在一些实施方案中，R₄是氢。在这些实施方案中，式(I)化合物可以由式(Ib)表示，



[0086] 其中R₁、R₂和R₃如上文所定义。

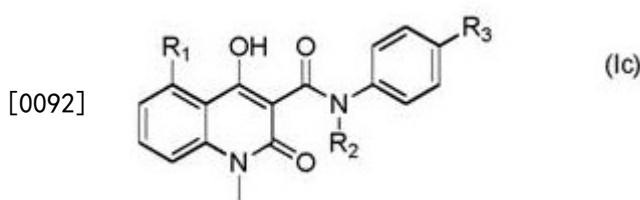
[0087] 例如，在式(Ib)化合物的一些实施方案中，

[0088] R₂是甲基或乙基，特别是甲基；

[0089] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基；

[0090] 并且R₁如上文所定义。

[0091] 在式(I)化合物的一些具体实施方案中，R₃在对位且R₄为H，并且本文定义的用途的化合物则可由式(Ic)表示，



[0093] 其中R₁、R₂和R₃如上文所定义。

[0094] 在式(Ic)化合物的一些具体实施方案中，

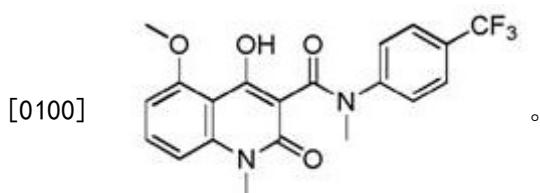
[0095] R₂是甲基或乙基，特别是甲基；

[0096] R₃选自甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基；且

[0097] R₁如本文所定义。

[0098] 对于本发明的目的，除非另有规定或者从上下文显而易见，否则对式(I)化合物的任何提及也应被理解为对式(Ia)、(Ib)和(Ic)化合物中任何一个的提及。

[0099] 在一个实施方案中，式(I)化合物是具有如下结构式的4-羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧化-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(他喹莫德(Tasquinimod))：



[0101] 如上所述，式(I)化合物、其药学上可接受的盐、其氘化形式、其结晶盐和包含所述化合物及其盐的药物组合物以及制备这些化合物、其盐、氘化形式和包含所述化合物及其

盐的药物组合物的方法已经描述于WO 99/55678、WO 00/03991、WO 03/106424、WO2005/074899、WO 2012/004338和WO 2012/175541(见上文),这些文献通过全文引用结合到本申请中。

[0102] 在一些实施方案中,对式(I)化合物的任何提及也涵盖其氘化形式。如上所述,WO 2012/175541中描述了他喹莫德(Tasquinimod)的氘化形式。本领域普通技术人员将能够通过遵循所述WO小册子中的描述来制备类似的氘化式(I)化合物。因此,在一些实施方案中,式(I)化合物在式(I)的基团R₂中具有至少70%、更优选至少90%的氘富集。例如,在一些实施方案中,R₂是具有至少70%、更优选至少90%的氘富集的甲基。

[0103] 在一些具体实施方案中,式(I)化合物是在酰胺-N甲基中具有至少70%、更优选至少90%的氘富集的他喹莫德(Tasquinimod)。

[0104] 在一些其它实施方案中,式(I)化合物是非氘化的,其氘含量对应于氘的天然丰度。

[0105] 本发明包括用于治疗白血病的任选地与药学上可接受的赋形剂(例如载体)一起配制在药物组合物中的式(I)化合物或其药学上可接受的盐(其药学上可接受的盐)。

[0106] 所述白血病可以是任何类型的白血病,例如属于或不属于这四个主要类型中的任何一个。

[0107] 在一些实施方案中,所述白血病是急性白血病。在一些其它实施方案中,所述白血病是慢性白血病。

[0108] 在一些实施方案中,所述白血病是骨髓性白血病。在一些其它实施方案中,所述白血病是淋巴细胞白血病或淋巴母细胞白血病。

[0109] 在一些实施方案中,所述白血病是急性淋巴母细胞白血病。在一些实施方案中,所述白血病是急性骨髓性白血病。在一些实施方案中,所述白血病是慢性淋巴细胞白血病。在一些实施方案中,所述白血病是慢性骨髓性白血病。

[0110] 所述药物组合物可适用于经肠给予(例如直肠或口服给予)或肠胃外给予哺乳动物(特别是人),并且包含作为活性成分的治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,任选地与药学上可接受的赋形剂(例如药学上可接受的载体)组合。所述活性成分的治疗有效量如上文所定义,并且取决于例如哺乳动物的种类、体重、年龄、个体状况、个体药代动力学数据和给予模式。

[0111] 对于经肠(例如口服)给予,式(I)化合物可以配制成各种各样的剂型。所述药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是还可以充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的一种或多种物质。在粉剂中,所述载体通常是细碎的固体,其是与细碎的活性组分的混合物。在片剂中,所述活性成分通常以合适的比例与具有必需的粘合能力的载体混合,并压实成所需形状和尺寸。合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

[0112] 适于口服给予的其它形式包括液体形式制剂,包括乳液剂、糖浆、酏剂、水溶液、水混悬液,或在临使用前有意转化为液体形式制剂的固体形式制剂。乳液剂可以在溶液中制备,例如在丙二醇水溶液中,或者可以包含乳化剂,例如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或

阿拉伯树胶。水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。水性混悬液可以通过将细碎的活性成分分散在具有如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它众所周知的悬浮剂的粘性物质的水中来制备。固体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳液剂，且除了活性组分外，还可以包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0113] 用于直肠给予的示例性组合物包括栓剂，栓剂可以包含例如在常温下是固体但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物的合适的非刺激性赋形剂，例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇。

[0114] 式(I)化合物也可肠胃外给予，例如，通过注射或输注，例如通过静脉内、动脉内、骨内、肌肉内、脑内、脑室内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内(intraleisional)、颅内、肿瘤内、皮内和皮下注射或输注。因此，对于肠胃外给予，所述药物组合物可以是无菌可注射或可输注制剂的形式，例如为无菌水性或油性混悬液。该混悬液可以根据本领域已知技术使用合适的分散剂或润湿剂(例如Tween 80)和悬浮剂来配制。无菌的可注射或可输注制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射或可输注溶液或混悬液。例如，所述药物组合物可以是在1,3-丁二醇中的溶液。可用于本发明组合物中的可接受的媒介物和溶剂的其它实例包括但不限于甘露醇、水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发性油，包括合成的单甘油酯或甘油二酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂中，同样可用的有天然的药学上可接受的油例如橄榄油或蓖麻油、特别是其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或混悬液也可以包含长链醇稀释剂或分散剂。

[0115] 肠胃外使用的溶液也可以包含合适的稳定剂，并且如果需要，可以包含缓冲物质。合适的稳定剂包括抗氧化剂，例如单独或组合的硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸，柠檬酸及其盐和EDTA钠。肠胃外溶液还可以包含防腐剂，例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

[0116] 用于选择和制备合适的药物制剂的常规方法描述于例如“*Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Design* (制药学-剂型设计科学)”, M. B. Aulton, Churchill Livingstone, 第2版, 2002 (ISBN 0443055173, 9780443055171) 中。合适的药物赋形剂(例如载体)和制备药物剂型的方法也描述在*Remington's Pharmaceutical Sciences* (雷明顿药物科学), Mack Publishing Company中，其为药物制剂领域的标准参考文献。

[0117] 所述药物组合物可以包含约1%至约95%、优选约20%至约90%的式(I)化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。通常，式(I)化合物将以治疗有效量通过用于起相似效用药物的任何被接受的给药方式给予。

[0118] 尽管如果需要例如可以考虑注射或直肠给予式(I)化合物，但是口服给予通常被认为是最方便的。

[0119] 剂量水平和频度通常由治疗医师确定，同时适当考虑诸如治疗受试者的性别、年龄、体重和相对健康、白血病进展状态、所选择的给药途径和形式、额外使用的其他药物(例如在联合疗法中)的因素。

[0120] 通常，日剂量范围从0.001 mg/kg体重或0.002 mg/kg体重或0.005 mg/kg体重或0.01 mg/kg体重至最大0.2 mg/kg体重或0.1 mg/kg体重或0.05 mg/kg体重或0.02mg/kg体

重。

[0121] 在一个实施方案中,式(I)化合物以0.05至0.15 mg/天、或0.08至0.1 mg/天、例如0.1 mg/天的量给予。

[0122] 在一个实施方案中,式(I)化合物以0.1至0.3 mg/天、或0.15至0.25 mg/天、例如0.2 mg/天的量给予。

[0123] 在一个实施方案中,式(I)化合物以0.1至1 mg/天、或0.2至0.8mg/天、例如0.5 mg/天的量给予。

[0124] 在一个实施方案中,式(I)化合物以0.2至1.5mg/天、或0.4至1.2mg/天、例如0.8 mg/天的量给予。

[0125] 在一个实施方案中,式(I)化合物以0.5至2 mg/天、或0.8至1.2mg/天、例如1 mg/天的量给予。

[0126] 在一个实施方案中,式(I)化合物以0.8至3 mg/天、或1至2.5 mg/天、例如2 mg/天的量给予。

[0127] 在一个实施方案中,式(I)化合物以1至6 mg/天、或2至4 mg/天、例如3 mg/天的量给予。

[0128] 在一些实施方案中,可以逐步调整剂量以达到最佳结果,所谓的剂量滴定(dosage titration)。例如,剂量滴定可以包括从例如0.25 mg的低日剂量开始并维持该剂量水平1或2周。如果没有遇到提高剂量可能禁忌的显著副作用,则可以增加水平,例如增加至0.5mg/天,持续1或2周,在该时段之后可以考虑另一次增加,以达到1 mg的日剂量等等。在这种方法中,如果在剂量的递增式增加之后发生任何显著的副作用,则可以再次将剂量降低到先前的水平。

[0129] 可能发生的副作用包括在这种类型的治疗中通常可能遇到的认为与剂量有关的那些,例如胃肠道问题、疲劳和流感样综合征。

[0130] 式(I)化合物优选以天为基础给予,例如每天1-3次,或每天1-2次,例如每日1次。在一些实施方案中,所述药物以较不频繁的基础给予,例如每两天一次、每周一次等。

[0131] 还应注意的是,如果给予式(I)化合物的药学上可接受的盐,则等价剂量将得自非盐形式的该化合物的指定剂量。

[0132] 除非特别指出或从上下文中显而易见,否则上述信息和实施方案通常也适用于式(I)化合物的药学上可接受的盐。

实施例

[0133] 在下文中,本发明将通过多个非限制性实施例来进一步说明,其中在三个不同的鼠异种移植急性白血病模型中对他喹莫德(Tasquinimod)进行试验。

[0134] 实施例1

[0135] 急性骨髓性白血病(AML)

[0136] U937模型-将一千万个U937细胞(单核细胞人细胞系,ATCC® CRL-1593.2TM)静脉内注射到雌性C.B.-17SCID小鼠的尾静脉中。然后将小鼠随机分配成10-14只小鼠的组,并接受用随意地(ad lib)在饮用水中的媒介物或他喹莫德(Tasquinimod)治疗。从注射U937细胞的当天开始,一组小鼠用他喹莫德(Tasquinimod)治疗,30mg/kg/天,一组小鼠用媒介

物治疗。在第21天终止各组，在肿瘤负荷(tumor burden)的临床症状(clinical sign)之前，使用荧光染料标记的抗人CD45抗体通过流式细胞术在骨髓中分析肿瘤负荷。他喹莫德(Tasquinimod)治疗组(n=14)和对照组(n=11)中在骨髓中发现的肿瘤细胞的频率分别在图1中示出。

[0137] 实施例2

[0138] 急性淋巴细胞白血病(ALL)

[0139] 在由Crown Bioscience In. (www.crownbio.com) 提供的人源性异种移植植物(Patient Derived Xenograft (PDX))模型AL-7015中对他喹莫德(Tasquinimod)进行测试。使用源自患有B-细胞ALL患者的细胞。在第0天，每只NOD/SCID小鼠静脉内接种 70×10^6 个AL-7015-P2白血病细胞。从第1天到终点，用随意地(*ad lib*)在饮用水中的他喹莫德(Tasquinimod)治疗小鼠，30mg/kg/天。一旦发现任何发病症状，小鼠就被终止。媒介物组的中位存活时间为51天，而治疗组为99天($p<0.0001$) (图2)。在治疗组中，肿瘤负荷保持接近零持续至少10周，在媒介物组已经达到100%肿瘤负荷之后长时间(图3)。

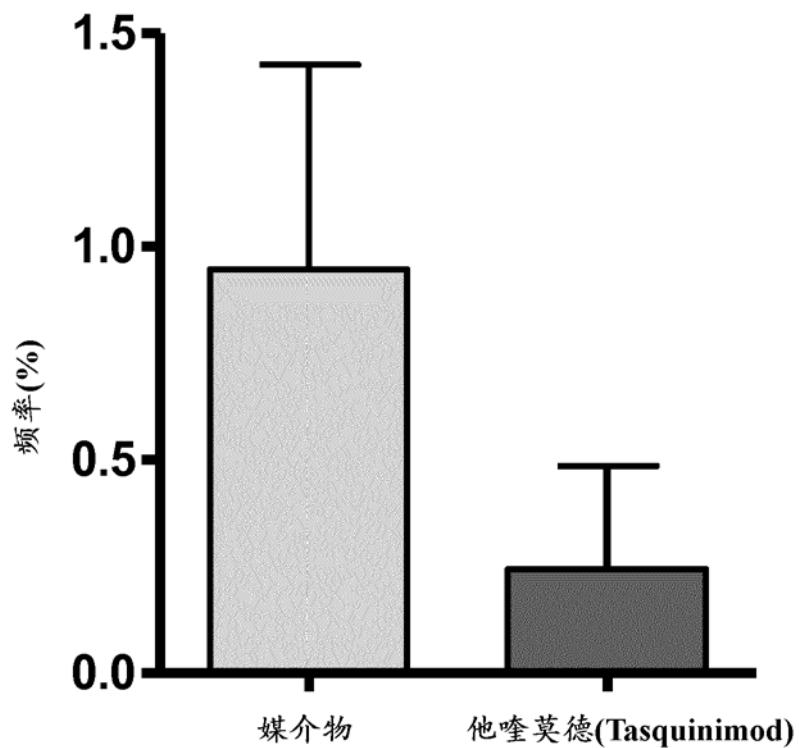


图 1

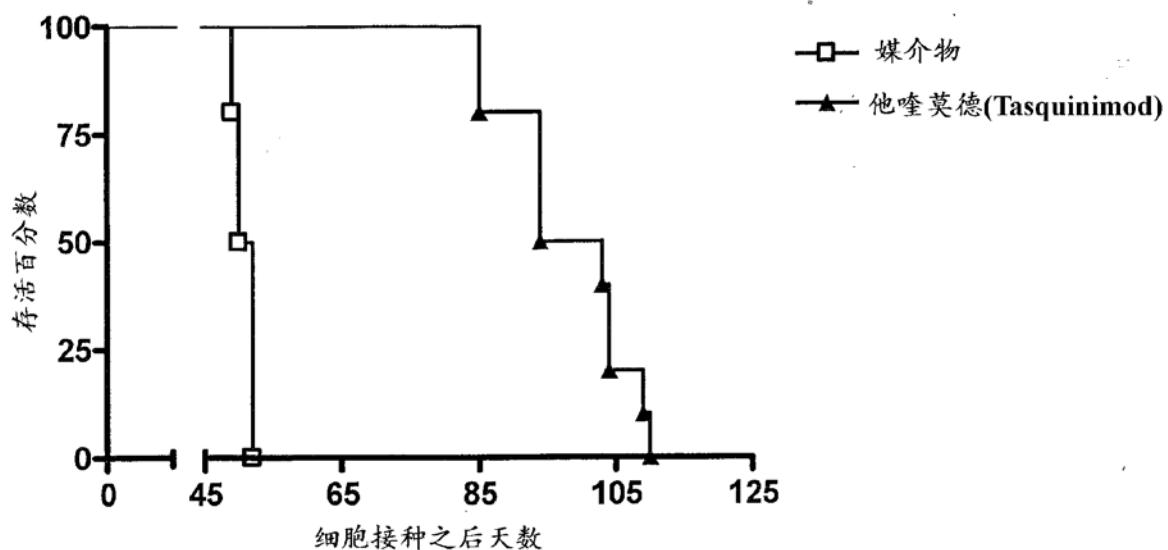


图 2

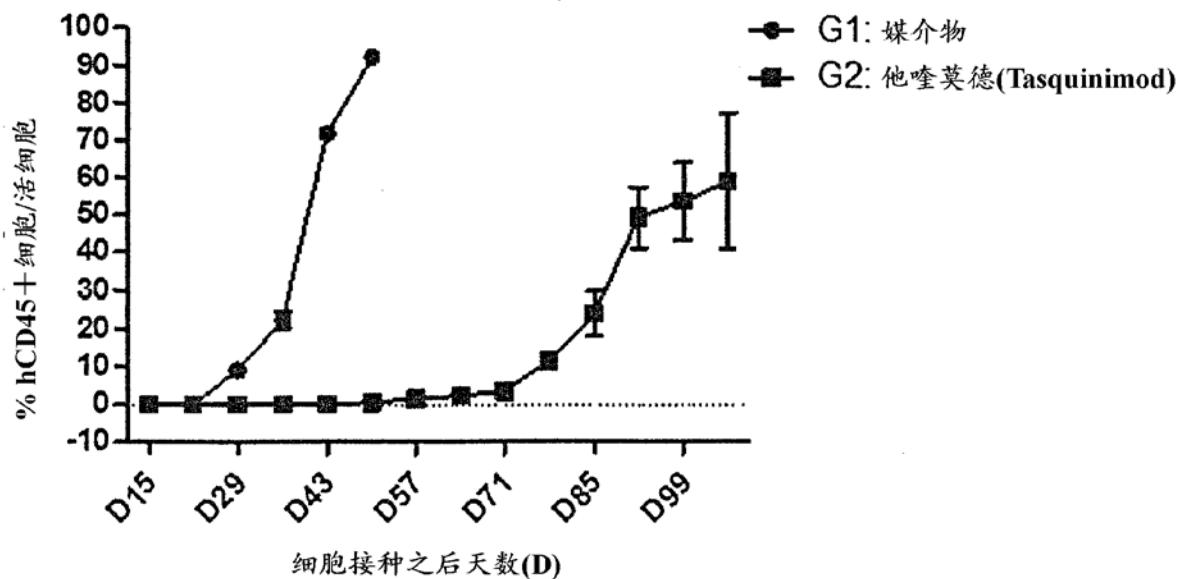


图 3