



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110461329 A

(43)申请公布日 2019.11.15

(21)申请号 201780063382.4

(22)申请日 2017.08.18

(30)优先权数据

62/376,749 2016.08.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/047578 2017.08.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/035446 EN 2018.02.22

(71)申请人 因特克林治疗股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 C·曼特佐罗斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 张静 陈文青

(51)Int.Cl.

A61K 31/47(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

C07H 21/04(2006.01)

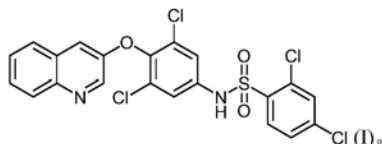
权利要求书3页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

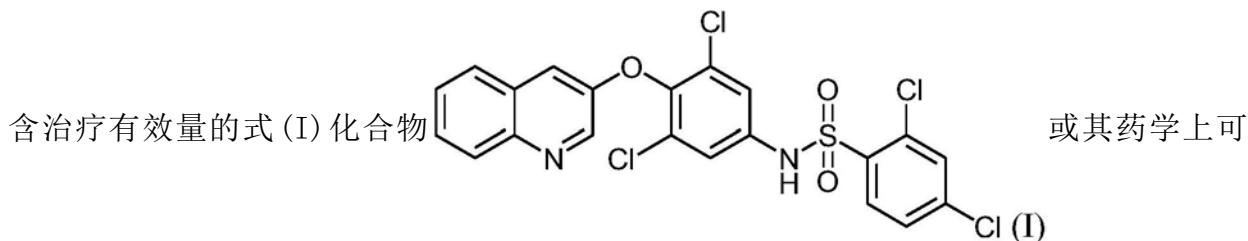
治疗血癌的PPAR γ 激动剂

(57)摘要

用称为INT131的式(I)化合物治疗包括白血病和骨髓瘤在内的血癌的方法：



1. 一种治疗有需要的对象中选自白血病和骨髓瘤的血癌的方法,包括给予所述对象包



接受的盐、前药或异构体的药物组合物。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述血癌是白血病。

3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,所述白血病选自:急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述血癌是骨髓瘤。

5. 如权利要求4所述的方法,其特征在于,所述骨髓瘤选自:多发性骨髓瘤、局限性骨髓瘤、浆细胞瘤和髓外骨髓瘤。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述式 (I) 化合物是苯磺酸盐的形式。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约0.1至约10毫克。

8. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约1至约4毫克。

9. 如权利要求8所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约2至约3毫克。

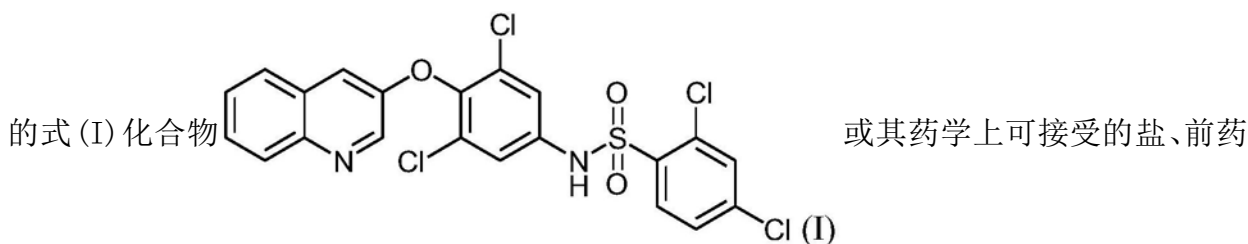
10. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约3毫克。

11. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天两次,每天,每隔一天,每周三次,每周两次,每周,每隔一周,每月两次或每月给予所述对象。

12. 如权利要求11所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象。

13. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象并且所述化合物的治疗有效量为约3毫克。

14. 一种治疗有需要的对象的白血病症状的方法,包括给予所述对象包含治疗有效量



或异构体的药物组合物。

15. 如权利要求14所述的方法,其特征在于,所述白血病选自:急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病。

16. 如权利要求21所述的方法,其特征在于,所述式 (I) 化合物是苯磺酸盐的形式。

17. 如权利要求21所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约0.1至约10毫克。

18. 如权利要求17所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约1至约4毫克。

19. 如权利要求18所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约2至约3毫克。

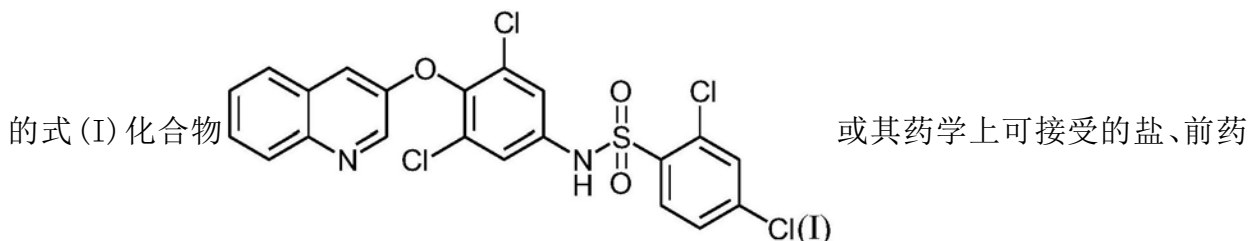
20. 如权利要求19所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约3毫克。

21. 如权利要求21所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天两次,每天,每隔一天,每周三次,每周两次,每周,每隔一周,每月两次或每月给予所述对象。

22. 如权利要求21所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象。

23. 如权利要求21所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象并且所述化合物的治疗有效量为约3毫克。

24. 一种治疗有需要的对象的骨髓瘤症状的方法,包括给予所述对象包含治疗有效量



或异构体的药物组合物。

25. 如权利要求24所述的方法,其特征在于,所述骨髓瘤选自:多发性骨髓瘤、局限性骨髓瘤、浆细胞瘤和髓外骨髓瘤。

26. 如权利要求42所述的方法,其特征在于,所述式(I)化合物是苯磺酸盐的形式。

27. 如权利要求42所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约0.1至约10毫克。

28. 如权利要求27所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约1至约4毫克。

29. 如权利要求28所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约2至约3毫克。

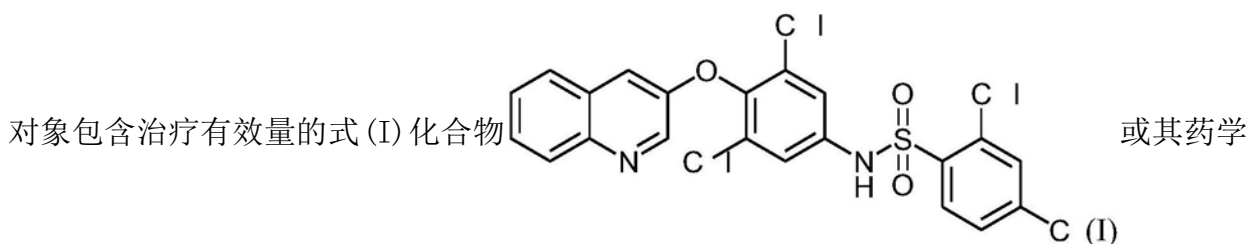
30. 如权利要求29所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约3毫克。

31. 如权利要求42所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天两次,每天,每隔一天,每周三次,每周两次,每周,每隔一周,每月两次或每月给予所述对象。

32. 如权利要求31所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象。

33. 如权利要求42所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象并且所述化合物的治疗有效量为约3毫克。

34. 一种治疗有需要的对象中选自白血病和骨髓瘤的血癌的方法,包括通过给予所述



上可接受的盐、前药或异构体的药物组合物来增加对象的血清脂联素水平。

35. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述血癌是白血病。

36. 如权利要求35所述的方法,其特征在于,所述白血病选自:急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病。

37. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述血癌是骨髓瘤。

38. 如权利要求37所述的方法,其特征在于,所述骨髓瘤选自:多发性骨髓瘤、局限性骨

髓瘤、浆细胞瘤和髓外骨髓瘤。

39. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述式(I)化合物是苯磺酸盐的形式。

40. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约0.1至约10毫克。

41. 如权利要求40所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约1至约4毫克。

42. 如权利要求41所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约2至约3毫克。

43. 如权利要求42所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约3毫克。

44. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天两次,每天,每隔一天,每周三次,每周两次,每周,每隔一周,每月两次或每月给予所述对象。

45. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象。

46. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象并且所述化合物的治疗有效量为约3毫克。

47. 如权利要求63所述的方法,其特征在于,所述对象中的脂联素水平增加至少约30%,至少约68%,至少约175%,或至少约200%。

48. 如权利要求47所述的方法,其特征在于,所述对象中的脂联素水平增加至少约175%。

49. 一种治疗有需要的对象中选自白血病和骨髓瘤的血癌的方法,包括通过每天给予



药上可接受的盐、前药或异构体的药物组合物来增加对象的血清脂联素水平。

50. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,所述血癌是白血病。

51. 如权利要求50所述的方法,其特征在于,所述白血病选自:急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病。

52. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,所述血癌是骨髓瘤。

53. 如权利要求52所述的方法,其特征在于,所述骨髓瘤选自:多发性骨髓瘤、局限性骨髓瘤、浆细胞瘤和髓外骨髓瘤。

54. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,所述式(I)化合物是苯磺酸盐的形式。

55. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约2至约3毫克。

56. 如权利要求55所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约3毫克。

57. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象并且所述化合物的治疗有效量为约3毫克。

58. 如权利要求63所述的方法,其特征在于,所述对象中的脂联素水平增加至少约30%,至少约68%,至少约175%,或至少约200%。

59. 如权利要求58所述的方法,其特征在于,所述对象中的脂联素水平增加至少约175%。

治疗血癌的PPAR γ 激动剂

发明领域

[0001] 本发明涉及治疗包括白血病和骨髓瘤在内的血癌的方法。

背景技术

[0002] 血癌是由功能失调的血细胞过度产生引起的。有三种主要类型的血癌,称为白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。每年,美国有超过170,000人和全球70万人被诊断出患有某种形式的血癌。

[0003] 白血病是白细胞(“WBC”,即白细胞)的前体细胞的癌症,其最常见地存在于骨髓中。本质上,白血病是恶性的并且导致畸形的白细胞,其抑制正常血细胞的产生并且可以容易地扩散到各种器官,导致功能降低和功能丧失。有几种类型的白血病可以根据受影响的WBC类型和疾病进展的速度进行划分。

[0004] 白血病特异性地影响淋巴样或骨髓样类型的前体细胞,因此被命名为淋巴母细胞性(淋巴细胞性(a.k.a.lymphocytic))或髓细胞性白血病。白血病也可能快速或缓慢进展,因此可分为急性或慢性白血病。因此,存在四种主要类型的白血病,称为急性髓细胞性白血病(“AML”),慢性髓细胞性白血病(“CML”),急性淋巴细胞性白血病(“ALL”)和慢性淋巴细胞性白血病(“CLL”)。还存在其他罕见类型的白血病,例如毛细胞性白血病。可以根据患者的年龄(例如青少年和成人白血病)进行进一步的划分。全世界每年约有352,000人被诊断患有白血病。这些人中约有62,000人生活在美国。

[0005] CLL是最常见的白血病类型,在60岁以上的人群中最常见而在40岁以下的人群中很少见。CLL是异常B淋巴细胞过多的结果。这种累积的发生是因为异常的B淋巴细胞比一般的B淋巴细胞活得更长,因此随着时间的推移会出现突兀数量的功能失调的B淋巴细胞。这些功能失调的B淋巴细胞不能防止感染,还导致红细胞减少而引起贫血,导致血小板减少而引起血液凝固问题,导致正常白细胞减少而引起严重的感染。

[0006] ALL可以发生在成人或儿童身上。ALL与CLL不同,因为ALL是异常B淋巴母细胞而非淋巴细胞过量产生的结果。顾名思义,这些淋巴母细胞能够自行分裂,导致异常B淋巴母细胞数量呈指数增长。这种功能失调的B淋巴母细胞过多的结果与CLL相似,但是,由于疾病的快速生长速度,受影响的个体如果不进行诊断和治疗,可能只能活几个月。

[0007] 与CLL一样,CML最常发生在成人身上。CML是异常骨髓细胞,包括嗜中性粒细胞,嗜酸性粒细胞,嗜碱性粒细胞及其前体细胞过多的结果。CML表现出与其他类型白血病相似的症状,包括疲劳,体重减轻,头晕,发烧,频繁出血或瘀伤,频繁感染,盗汗和食欲不振。

[0008] 与CML一样,AML是异常骨髓样细胞过多的结果。与ALL一样,由于功能失调的细胞的指数生长,AML进展迅速。目前AML的治疗选择包括观察等待,放射,化疗,抗体,干细胞移植和手术。这些治疗方案也适用于其他类型的白血病。

[0009] 骨髓瘤是B浆细胞的癌症,其是一种特殊类型的B淋巴细胞,通常只能存活几天并分泌抗体。骨髓瘤有几种以其位置特征化的类型,主要包括多发性骨髓瘤和局限性骨髓瘤,浆细胞瘤和髓外骨髓瘤。多发性骨髓瘤是在几个不同区域同时发生的B浆细胞癌。浆细胞瘤

是在特定区域中作为肿瘤发生的B浆细胞癌。局限性骨髓瘤是一种发生在特定区域、但包括邻近区域的某些部分的B浆细胞癌。髓外骨髓瘤是一种发生在骨髓以外的区域(例如皮肤、肌肉和肺部)的B浆细胞癌。

[0010] 脂联素在血流中循环并表现出有益效果,包括抗炎、抗增殖和促凋亡特性。Ak1 HK等,脂联素在慢性淋巴细胞性白血病中的作用(Role of adiponectin in chronic lymphocytic leukemia),Egyptian J Haematology,2012,37(4),187-192。与具有相似年龄、性别和体重指数的非癌症患者相比,AML和ALL患者的血清脂联素水平降低,并且被认为是白血病的可能生物标志物。Aref S等,血清脂联素和瘦素水平对急性白血病的影响(Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia),Hematology,2013Jul,18(4):198-203。脂联素也被发现是CLL中的抗血管生成因子。Molica S等,脂联素是否作为B细胞慢性淋巴细胞性白血病的抗血管生成因子?(Does adiponectin act as an antiangiogenic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia?),Adv Hematol.2009,2009:287974。此外,发现用干扰素治疗CML可抑制炎症细胞因子并增加脂联素水平,这表明脂联素水平不仅可能是白血病的生物标志物,而且也可能是一种治疗方法。Ferit A等,血浆脂联素浓度与慢性淋巴细胞性白血病和慢性骨髓增生性疾病的关系(Plasma Adiponectin Concentrations in Relation to Chronic Lymphocytic Leukemia and Chronic Myeloproliferative Diseases),Blood,2004,104(11),4743。

[0011] 血清脂联素水平降低与超重和肥胖人群中多发性骨髓瘤的风险增加有关。Hofmann JN等人,低水平循环脂联素与超重和肥胖个体的多发性骨髓瘤风险相关(Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals),Cancer Res,2016Apr 1,76(7),1935-1941。此外,发现外源脂联素在相同的小鼠模型中诱导骨髓瘤细胞死亡。Fowler JA等人,宿主衍生的脂联素是肿瘤抑制性的并且是多发性骨髓瘤和相关骨病的新治疗靶标(Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease),Blood,2011Nov 24,118(22),5872-5882。

[0012] 尽管存在各种已经批准用作白血病和骨髓瘤的化学治疗剂的治疗选择和药物方案,但是在美国,白血病五年存活率仅为约60%,骨髓瘤为约50%。因此,本领域需要开发用于白血病的进一步治疗。

[0013] INT131(也称为CHS-131)是一种新型的、首选的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的调节剂。PPAR γ 是属于类固醇/甲状腺/类视黄醇受体超家族的转录因子。迄今为止,PPAR γ 激动剂已成为肥胖症、糖尿病和血脂异常等疾病的治疗剂。

[0014] INT131在结构上与其他PPAR γ 激动剂不同。INT131缺乏罗格列酮和吡格列酮的TZD(格列酮)骨架。因此,INT131结合AF2(转录激活功能2)螺旋而不接触螺旋12。结果,INT131选择性地激活PPAR γ 功能。

[0015] PPAR γ 蛋白功能通过差异性辅因子/共抑制因子募集以配体依赖性、辅因子依赖性方式调节靶基因转录。由于这些复杂的组合化学机制和INT131的独特结构,PPAR γ 选择性激活的效果难以预测。例如,已经显示给予INT131的对象不存在TZD导致的不良事件。因此,INT131影响的转录激活不同于其他PPAR γ 激动剂。因此,其他PPAR γ 激动剂对患者的影响不能预测INT131的功效。

[0016] 发明概述

[0017] 现已发现PPAR γ 激动剂INT131 (也称为CHS-131) 可有效治疗包括白血病和骨髓瘤在内的血癌。

[0018] 一方面, 本发明提供了治疗白血病或骨髓瘤及其症状的方法。该方法通常包括给予有需要的对象治疗有效量的美国专利7,601,841中描述的化合物INT131。INT131在PPAR γ 激动剂中是独特的, 因为它是数量非常有限的PPAR γ 途径的选择性激活剂。其中, INT131敏感途径是包括由激素脂联素调节的那些途径在内的代谢途径。

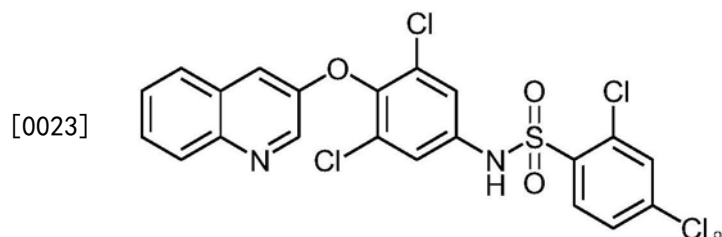
[0019] 作为这种选择性激活的结果, 给予患者INT131导致比其他PPAR γ 激动剂更少的副作用。例如, INT131在降低HbA1c水平方面与45mg吡格列酮同样有效, 但服用INT131的对象比服用吡格列酮的对象经历更少的水肿、体重增加和血液稀释。参见DePaoli等人, *Diabetes Care*. 2014年6月; 37 (7) : 1918-23。因此, 可以给予INT131来治疗血癌, 同时限制副作用。限制副作用是有利的, 因为它有助于保持服用药物的对象的生活质量并且能够改善对象服用药物的顺应性。

附图说明

[0020] 图1是给予INT131后脂联素水平的柱形图。

[0021] 发明详述

[0022] 具体说, 已发现化合物 (I) 对包括白血病和骨髓瘤在内的血癌具有出乎意料的效果:



[0024] 该化合物也称为INT131和CHS-131。

[0025] 定义

[0026] 术语“治疗”和“处理”是指减轻或消除疾病和/或其伴随症状的方法。

[0027] 术语“治疗有效量”是指给予的化合物的量足以防止所治疗的病症或障碍的一种或多种症状发展或在一定程度上缓解。

[0028] 术语“对象”在本文中定义为包括动物, 例如哺乳动物, 包括但不限于灵长类动物 (例如人), 牛, 绵羊, 山羊, 马, 狗, 猫, 兔, 大鼠, 小鼠等。在优选实施方式中, 对象是人。

[0029] 术语“药学上可接受的盐”意指包括根据本文所述化合物上发现的具体取代基, 用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时, 可通过将这种化合物的中性形式接触足量的所需碱 (纯的或在合适的惰性溶剂中) 获得碱加成盐。药学上可接受碱加成盐的示例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐, 或类似盐。当本发明所述的化合物含有相对碱性的官能团时, 可通过将这种化合物的中性形式接触足量的所需酸 (纯的或在合适的惰性溶剂中) 获得酸加成盐。药学上可接受酸加成盐的示例包括: 衍生自无机酸的盐, 所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等, 以及衍生自相对无毒有机酸的盐,

所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、草酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括如精氨酸等的氨基酸的盐,和如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的有机酸的盐(参见例如,Berge,S.M.等,“《药用盐》(Pharmaceutical Salts)”,*Journal of Pharmaceutical Science*,1977年,66,1-19)。本发明的某些特定化合物含有允许该化合物转化为碱或酸加成盐的碱性和酸性官能团。

[0030] 所述化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以传统方式将母体化合物分离进行再生。所述化合物的母体形式在某些物理性质(例如,在极性溶剂中的溶解度)与多种盐形式不同,但其它情况下所述盐等同于用于本发明目的的化合物的母体形式。

[0031] 除盐形式以外,本发明还提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下易于经历化学变化以提供本发明所述的化合物的那些化合物。此外,前药可通过化学或生物化学方法在活体外环境中转化成本发明所述的化合物。例如,当放置在含有合适酶或化学试剂的透皮贴片贮器中时,前药可缓慢转化为本发明所述的化合物。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可能比母体药物更容易给药。它们可以通过口服给药是生物可利用的,而母体药物则不是。与母体药物相比,前药在药理学组合物中的溶解度也可提高。本领域已知多种前药衍生物,例如依赖于前药的水解裂解或氧化活化的那些。前药的一个实例(但不限于此)是作为酯(“前药”)给予的本发明的化合物,但随后代谢水解成羧酸,即活性实体。另外的实例包括本发明化合物的肽基衍生物。

[0032] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,应涵盖在本发明范围内。本发明的某些化合物可以多晶或无定形式存在。通常,在本发明所考虑的应用中所有物理形式是等同的,并且旨在于在本发明的范围内。

[0033] 某些本发明化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物,非对映异构体,几何异构体和单独的异构体都包括在本发明的范围内。

[0034] 本发明所述的化合物在组成该化合物的一个或多个原子上也可含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素(例如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C))进行放射性标记。无论是否有具有放射性,本发明所述的化合物的所有同位素变体均包括在本发明的范围内。

具体实施方式

[0035] 现已发现调节PPAR γ 的已知化合物的新用途。

[0036] 本发明还涉及在有需要的对象中治疗选自白血病和骨髓瘤或其症状的血癌的方法,包括给予所述对象包含治疗有效量的INT131或其药学上可接受的盐、前药或异构体的药物组合物。

[0037] 在一个实施方案中,白血病选自:急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性淋巴细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,毛细胞性白血病,骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病。

[0038] 在另一个实施方案中,骨髓瘤选自:多发性骨髓瘤(包括复发性或难治性多发性骨髓瘤),局限性骨髓瘤,浆细胞瘤和髓外骨髓瘤。

[0039] 在另一个实施方案中,INT131是苯磺酸盐的形式。

[0040] 在另一个实施方案中,治疗有效量为约0.1至约10毫克,优选约0.5至约5毫克,更优选约1至约3毫克。在另一个实施方案中,治疗有效量为至少约0.5毫克,约1毫克,约2毫克,约3毫克,约4毫克,约5毫克,约6毫克,约7毫克,8毫克,约9毫克或约10毫克。

[0041] 在另一个实施方案中,将包含治疗有效量的INT131的组合物以包括但不限于每天两次,每天,每隔一天,每周三次,每周两次,每周,每隔一周,每月两次,每月和每隔一月的间隔给予有需要的对象。

[0042] 在一个实施方案中,与安慰剂或血癌的护理标准相比,给予INT131改善了总体存活。在另一个实施方案中,给予INT131导致总响应率(ORR),根据2008年改良的慢性淋巴细胞白血病国际研讨会(IWCLL)国家癌症研究所赞助的工作组(NCI-WG)肿瘤响应指南,表明治疗效果。在另一个实施方案中,与安慰剂或血癌的护理标准相比,给予INT131导致改善的无进展存活(PFS)。

[0043] 在一个实施方案中,给予INT131导致患有血癌的对象中的脂联素水平增加。在另一个实施方案中,给予患有血癌的对象INT131导致脂联素水平增加和血癌的治疗。在另一个实施方案中,通过给予对象INT131使得患有血癌的对象中的脂联素水平增加。在另一个实施方案中,通过给予INT131以增加对象的脂联素水平来治疗患有血癌的对象。在另一个实施方案中,通过增加脂联素水平来治疗患有血癌的对象,其中通过给予INT131来增加脂联素水平。

[0044] 在另一个实施方案中,将包含治疗有效量的INT131的组合物口服给予对象。在又一个实施方案中,该组合物与美国公开2013-0243865中公开的组合物基本相同,其公开内容明确地通过引用并入本文。

[0045] 实施例

[0046] 实施例1

[0047] 在脂联素水平降低的患者中INT131是有效的脂联素上调剂

[0048] 方法

[0049] 进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的为期24周的研究,其中测量了脂联素水平。该研究有2周的导入期,24周的双盲治疗期和2周的随访期。367名2型糖尿病(TD2)(即患者脂联素水平降低的疾病)的患者被随机分配每天接受0.5,1,2或3毫克的INT131苯磺酸盐,45毫克吡格列酮或安慰剂,为期24周。为了测量脂联素水平,在第0周,第2周,第6周,第12周和第24周抽取血液。

[0050] 该研究的结果表明,与安慰剂相比,1,2和3毫克剂量的INT131导致HbA_{1c}水平的统计学显著降低。此外,该研究表明,2毫克和3毫克剂量的INT131降低了HbA_{1c}水平,至少与45毫克吡格列酮一致,其中,吡格列酮是FDA批准的TD2治疗药物。参见DePaoli等人,Diabetes Care 2014;37:1918-1923。因此,2毫克和3毫克剂量的INT131将有效治疗TD2。

[0051] 脂联素结果

[0052] 在基线(第0周),平均脂联素水平为1.94微克/毫升($\mu\text{g/mL}$)。基线和第24周的平均脂联素水平以及从基线(第0周)到第24周的脂联素水平的平均变化在下表1中显示。每组中测试样品的标准偏差列于(括号)中。治疗组的平均基线脂联素值相似。

[0053] 表1:脂联素血清水平的变化

[0054]

| 平均脂联素 ($\mu\text{g/mL}$) | 安慰剂 | 0.5 mg INT131 | 1 mg INT131 | 2 mg INT131 | 3 mg INT131 | 45 mg 吡格列 酮 |
|-------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| n | 56 | 56 | 59 | 60 | 60 | 57 |
| 第 0 周 | 1.85 (1.153) | 1.73 (1.190) | 1.87 (1.217) | 1.87 (1.098) | 2.00 (1.215) | 2.32 (2.185) |
| 第 24 周 | 1.9 (1.510) | 2.28 (1.540) | 3.15 (2.533) | 5.14 (3.650) | 5.83 (4.826) | 5.28 (3.222) |
| 平均变化 | 0.05 (0.680) | 0.56 (0.906) | 1.28 (1.882) | 3.27 (3.002) | 3.83 (4.313) | 2.96 (2.618) |

[0055] 1毫克、2毫克和3毫克剂量的INT131与安慰剂治疗相比具有统计学显著性 ($p \leq 0.0109$)。这表明用INT131治疗导致患有脂联素水平降低的疾病(例如TD2)的患者中脂联素水平的统计学显著增加。因此,INT131在治疗患有脂联素水平降低的疾病(例如血癌)的患者中具有治疗效果。

[0056] 另外,0.5毫克、1毫克和3毫克剂量的INT131与45毫克吡格列酮的治疗相比具有统计学显著性 ($p \leq 0.0408$)。因此,INT131对脂联素水平的剂量依赖性增加与吡格列酮导致的增加无关。

[0057] 结论

[0058] 评估治疗对血清脂联素的影响,使得能够更直接地比较INT131和45毫克吡格列酮作为选择性PPAR γ 调节剂的相对效力。使用LOCF(结果最后一次观察),脂联素从基线到第24周的平均变化对于安慰剂组为0.05 $\mu\text{g/mL}$,对于INT131 0.5mg组为0.56 $\mu\text{g/mL}$,对于INT131 1mg组为1.28 $\mu\text{g/mL}$,2mg组为3.27 $\mu\text{g/mL}$,INT131 3mg组为3.83 $\mu\text{g/mL}$,吡格列酮45mg组为2.96 $\mu\text{g/mL}$ 。因此,以与HbA_{1c}的作用定量不同的方式,其中INT131剂量大致相当于45mg吡格列酮的剂量在2mg至3mg之间,对于增加脂联素而言1mg至2mg的INT131剂量相当于吡格列酮45mg。

[0059] 令人惊讶的是,给予2或3mg的INT131导致血清脂联素水平的上调比给予剂量至少大22倍的吡格列酮的上调更大。与其他也会增加脂联素水平的药物相比,少量的INT131在治疗脂联素水平降低的疾病中至少同样有效。

[0060] 给予1、2或3mg INT131能够治疗患有脂联素水平降低的疾病的患者。

[0061] 实施例2

[0062] INT131是健康对象中脂联素的有效上调剂

[0063] 方法

[0064] 进行了一项研究以确定INT131对血清脂联素水平的影响。随机选择30名健康对象,每天接受安慰剂,0.1mg INT131,1mg INT131或4mg INT131,持续14天。为了测量脂联素水平,在第1,4,8和14天抽取血液。

[0065] 结果

[0066] 从第1天到第14天,给予安慰剂和0.1mg INT131血清脂联素水平没有显著变化,进一步给予0.1mg INT131导致脂联素水平与安慰剂相比没有显著变化。参见图1。然而,给予1mg或4mg INT131导致血清脂联素水平相对于安慰剂的显著变化以及从第1天到第14天的

显著变化。因此,给予INT131能够上调健康个体中的脂联素。

[0067] INT131是脂联素的有效上调剂,无论对象是否患有TD2或任何脂联素水平降低的疾病。因此,INT131能够在所有对象中增加脂联素水平,尤其适用于治疗脂联素水平降低的任何疾病。因此,INT131在治疗血癌(例如白血病和骨髓瘤)方面是有效的,因为患有这些疾病的这些个体具有降低的脂联素水平。

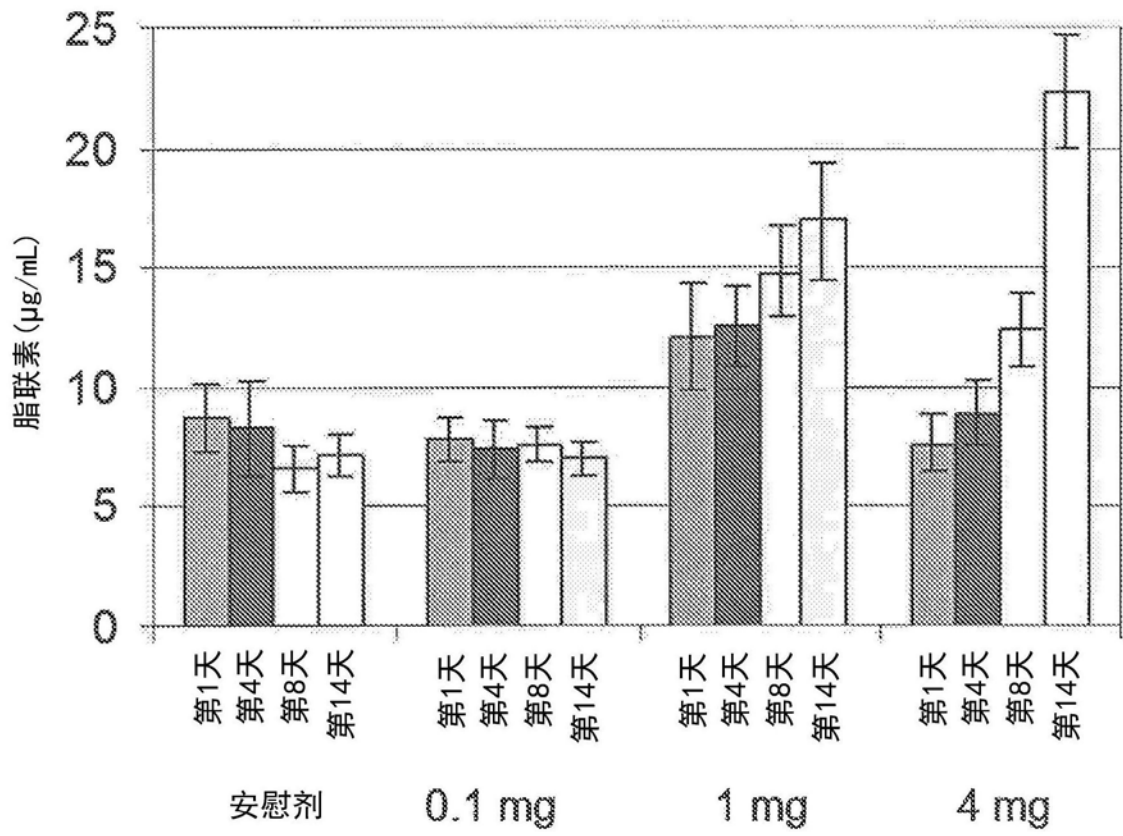


图1