



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110461318 A

(43)申请公布日 2019.11.15

(21)申请号 201780069826.5

(72)发明人 B·芬克 R·兹瓦迪诺夫 H·唐

(22)申请日 2017.09.13

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(30)优先权数据

62/394,046 2016.09.13 US

62/436,356 2016.12.19 US

62/460,868 2017.02.19 US

62/491,071 2017.04.27 US

代理人 陶家蓉 杨昀

(51)Int.Cl.

A61K 31/18(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/051414 2017.09.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/053040 EN 2018.03.22

(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

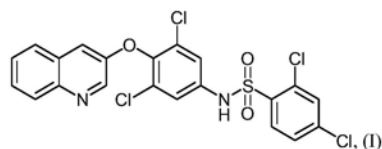
权利要求书4页 说明书15页 附图7页

(54)发明名称

用CHS-131治疗多发性硬化

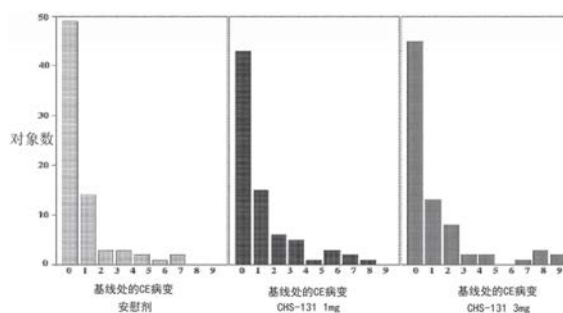
(57)摘要

在人中,尤其在女性中治疗多发性硬化(MS)的方法,包括施用下式(I)的CHS-131:

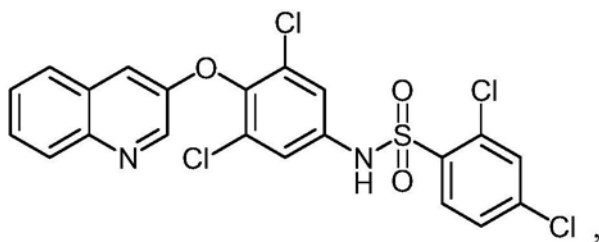


或CHS-131的药

学上可接受的盐、前药或异构体。



1. 一种在女性中治疗多发性硬化的方法,包括对女性以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

2. 如权利要求1所述的方法,其中多发性硬化是复发缓解型多发性硬化。

3. 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。

4. 如权利要求1所述的方法,其中,定期给药间隔是每天一次。

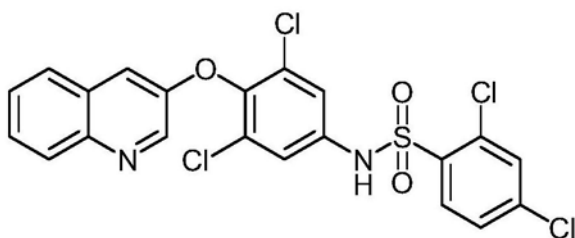
5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约5至约10毫克。

6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约5毫克。

7. 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女性并且所述化合物的治疗有效量为约5毫克。

8. 如权利要求1所述的方法,其中该方法在六个月期间使该女性中新的钆CE T1-权重的病变减少至少约45%,至少约50%,至少约60%,至少约65%,至少约70%或至少约80%。

9. 一种减少患有多发性硬化的对象皮质萎缩的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

10. 如权利要求9所述的方法,其中多发性硬化是复发缓解型多发性硬化。

11. 如权利要求9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。

12. 如权利要求9所述的方法,其中,定期给药间隔是每天一次。

13. 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至约10毫克。

14. 如权利要求13所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为约3毫克。

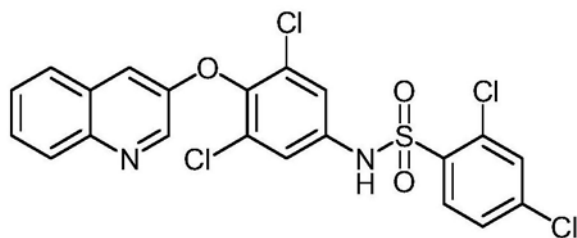
15. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,所述药物组合物每天给予所述对象并且所述化合物的治疗有效量为约3毫克。

16. 如权利要求9所述的方法,其中该方法减少MS相关功能障碍。

17. 如权利要求16所述的方法,其中MS相关功能障碍由扩展残疾状态评级 (EDSS) 或多

发性硬化功能综合 (MSFC) 确定。

18. 一种减少患有多发性硬化的对象的皮质体积损失的方法, 包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物, 其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

19. 如权利要求18所述的方法, 其中多发性硬化是复发缓解型多发性硬化。

20. 如权利要求18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。

21. 如权利要求18所述的方法, 其中, 定期给药间隔是每天一次。

22. 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3至约10毫克。

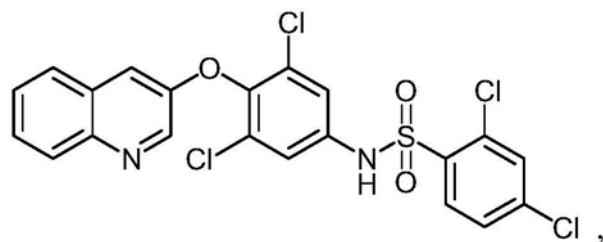
23. 如权利要求22所述的方法, 其特征在于, 所述治疗有效量为约3毫克。

24. 如权利要求18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。

25. 如权利要求18所述的方法, 其中该方法减少MS相关功能障碍。

26. 如权利要求25所述的方法, 其中MS相关功能障碍由扩展残疾状态评级 (EDSS) 或多发性硬化功能综合 (MSFC) 确定。

27. 一种在对象中治疗多发性硬化的方法, 包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物, 其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐、前药或异构体, 其中患者的皮质体积损失减少, 且患者的MS相关功能障碍减轻。

28. 如权利要求27所述的方法, 其中多发性硬化是复发缓解型多发性硬化。

29. 如权利要求27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。

30. 如权利要求27所述的方法, 其中, 定期给药间隔是每天一次。

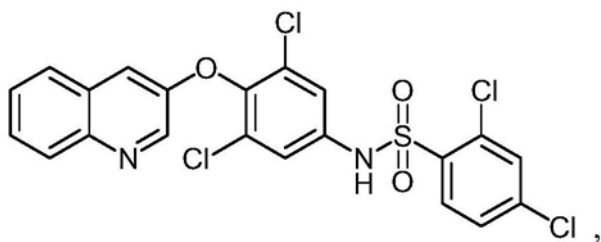
31. 如权利要求27所述的方法, 其特征在于, 所述治疗有效量为约3至约10毫克。

32. 如权利要求31所述的方法, 其特征在于, 所述治疗有效量为约3毫克。

33. 如权利要求27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. 如权利要求27所述的方法, 其中MS相关功能障碍由扩展残疾状态评级 (EDSS) 或多发性硬化功能综合 (MSFC) 确定。

35. 一种在对象中治疗多发性硬化的方法, 包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物, 其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐、前药或异构体, 其中患者的皮质体积损失减少, 且患者的CE病变数量减少。

36. 如权利要求35所述的方法, 其中多发性硬化是复发缓解型多发性硬化。

37. 如权利要求35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。

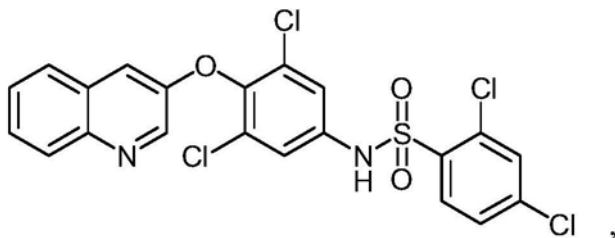
38. 如权利要求35所述的方法, 其中, 定期给药间隔是每天一次。

39. 如权利要求35所述的方法, 其特征在于, 所述治疗有效量为约3至约10毫克。

40. 如权利要求39所述的方法, 其特征在于, 所述治疗有效量为约3毫克。

41. 如权利要求35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。

42. 一种在对象中治疗多发性硬化的方法, 包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物, 其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物,



(I)

或其药学上可接收的盐、前药或异构体, 其中该对象比起未施用包含治疗有效量的式 (I) 化合物的药物组合物的对象具有更少的CE病变或T2病变。

43. 如权利要求42所述的方法, 其中多发性硬化是复发缓解型多发性硬化。

44. 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。

45. 如权利要求42所述的方法, 其中, 定期给药间隔是每天一次。

46. 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至约10毫克。

47. 如权利要求46所述的方法, 其特征在于, 所述治疗有效量为约3毫克。

48. 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。

49. 如权利要求42所述的方法, 其中施用了包含治疗有效量的式 (I) 化合物的药学组合

物的对象比起未施用包含治疗有效量的式 (I) 化合物的药学组合物的对象具有更少的CE病变和T2病变。

## 用CHS-131治疗多发性硬化

### 背景技术

[0001] 多发性硬化或MS是一种影响大脑和脊索的疾病,导致肌肉控制、视觉、平衡、感觉(例如麻木)或思考能力的丧失。

[0002] 在MS中,部分大脑和脊索(其合起来构成中枢神经系统)被认为是外来物并被其自身免疫系统攻击。在细胞水平CNS由神经元、神经系统的“思考细胞”以及神经胶质细胞组成,其行使各种各样的重要机能。神经元的细胞体彼此由轴突连接,其如同电线一样将神经元网络联系在一起。CNS中有数十亿轴突,其如同铜缆线一样需要绝缘,以防止信号传导丢失,增强信号传导的速度并防止信号干扰。CNS的绝缘材料称作髓磷脂,是一种神经胶质细胞的专有细胞器,其将髓磷脂包裹在轴突周围。在MS中,髓磷脂的元件被认为是外来物,并被个体自身免疫系统攻击。这些免疫攻击导致髓磷脂被破坏,往往相关的轴突也受损,导致死亡。这是一个反复过程,间隔有髓鞘再生时期。然而,虽然髓磷脂可以再形成,最终可产生髓磷脂的细胞库耗竭,导致慢性CNS脱髓鞘的区域最终形成疤痕,其也称作斑块,其形成称作硬化。当该硬化过程反复时,所得的MS行使称作复发/缓解型MS。也有更少见的MS形式,称作原发性进行性MS,其不发生缓解。任何一种形式中,当没有髓磷脂,大脑和脊髓中传播的电信号则中断或停止。然后,大脑受影响的部位变得难于准确发送和接收信息。正是这种通讯的瓦解导致了MS症状。

[0003] 有许多可以在一些MS病人中减少MS症状的频率或严重性的药物。症状可分为三类:一级、二级和第三级。一级症状是脱髓鞘过程的直接结果。其妨碍电信号传输至肌肉(使其正确运动)和身体器官(使其正常行使功能)。症状包括虚弱、震颤、刺痛、麻木、平衡丧失、视觉受损、瘫痪和膀胱和肠问题。

[0004] 二级症状是由一期症状导致的。例如,瘫痪(一种主要症状)可导致褥疮(压疮),膀胱或尿道失禁问题可导致频繁和复发的尿路感染。这些症状是可以治疗的,但理想的目标是通过治疗一级症状来避免它们。

[0005] 三级症状是与一级和二级症状相关的社会、心理学和职业并发症。例如,抑郁是MS病人中常见的问题。

[0006] 多发性硬化的进程是高度变化的。特别是该病最早期可能在某种程度上不可预测。由于这种不确定性,医生常常会告知病人其“很可能”或“可能”患上MS。诊断基于临床表征、核磁共振显影(MRI)和其他测试的发现,以及复发模式。现在还没有方法预测每个病人的疾病如何进展。在可确诊MS之前常常需要很长的一段时间。MS有三种主要进程:

[0007] 复发-缓解型MS(“RRMS”)的特征是不可预测的急性发作,称作“加剧”,症状越来越严重,随后一些功能全部、部分或完全不恢复。这些发作可能在数天或数周内发展。从发作恢复需要数周,有时数月。在发作之间,该疾病不会变严重。该模式常常在大部分病人MS进程的早期发生。

[0008] 原发-进展型MS的特征是残疾稳定发展,而没有任何明显的复发或缓解。这种疾病形式仅占有MS病人的15%,在40岁后发病的病人中更常见;和

[0009] 继发-进展型MS,其最初有复发-缓解过程,但后来则演化成进展性疾病。疾病的进

展部分可能在MS发病后不久开始,或可在数年甚至数十年后发生。

[0010] MS的真正加剧是由大脑和脊索系统神经炎症(即肿胀)区域导致的,随后伴有脱髓鞘,其破坏髓磷脂。髓磷脂是围绕和保护神经纤维的脂肪鞘。MS的加剧可能是轻微的,不导致可知觉的功能损伤,或可显著影响病人的日常生活。如不治疗,加剧可持续数日至数周,而也可长达数月。

[0011] 皮质萎缩或体积减少已知是多发性硬化的关键组成。萎缩在疾病早期存在。体积损失并不被认为是简单由于水分损失和组织随之收缩造成,而是由于功能性组织的丧失引起。因此,其与MS病人中的临床(尤其是认知)功能障碍有关。由于MS的潜在机制仍然是未知的,需要能够延缓、停止或逆转皮质体积损失,并延缓、停止或逆转MS导致的临床功能障碍的治疗。

[0012] 已用几种方法诊断和确定多发性硬化对病人的冲击。用McDonald标准基于临床和与MS一致的MRI病损诊断多发性硬化。扩展残疾状态评级(EDSS)将残疾定为八个功能系统(FS),使神经学家能对其中每一个指派功能系统评分(FSS)。多发性硬化功能综合体(MSFC)是对功能的三部分标准化的定量评估。MSFC的三部分测定腿部功能/走动,臂部/手部功能和认知功能。EDSS和MSFC评分用于确定药物是否改善或阻止MS病人的认知或生理功能丧失。如果药物降低病人的EDSS或MSFC评分,则认为其减少SM相关的功能障碍。

[0013] CHS-131(也称作INT-131)是一种新型的、首选的PPAR  $\gamma$  选择性调节剂,其跨越血脑屏障并在中枢神经系统中发挥强大的抗炎作用,且没有明显的系统性免疫抑制。已在具有多种指征的600个病人中研究了CHS-131,其也在实验性自身免疫性脑脊髓炎的动物模型中显示改善的临床和神经病理学结果。

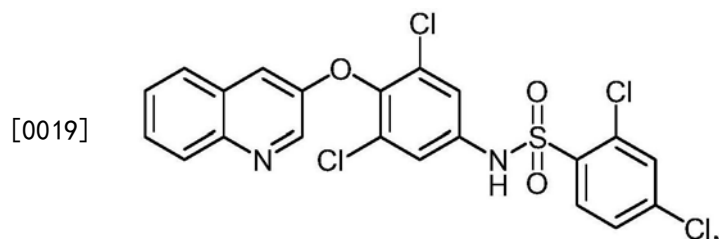
[0014] CHS-131在结构上与其他PPAR  $\gamma$  激动剂不同。CHS-131缺乏罗格列酮和吡格列酮的TZD(格列酮)支架。因此,CHS-131结合AF2(转录激活功能2)螺旋而不接触螺旋12。结果,CHS-131选择性地激活PPAR  $\gamma$  功能。

[0015] PPAR  $\gamma$  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CHS-131的独特结构,PPAR  $\gamma$  选择性激活的效果难以预测。例如,已经显示给予CHS-131的对象不存在TZD导致的不良事件。因此,CHS-131影响的转录激活不同于其他PPAR  $\gamma$  激动剂。结果,不能假设CHS-131对病人如其他PPAR  $\gamma$  激动剂一样有效。

[0016] 虽然CHS-131化合物先前已被提出用于治疗MS(见美国专利号9,061,020),确定CHS-131能否减少皮质体积的损失和CHS-131能否改善或预防MS病人的皮质损失或生理功能仍是重要的。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明涉及一种减少患有多发性硬化的对象皮质萎缩的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,



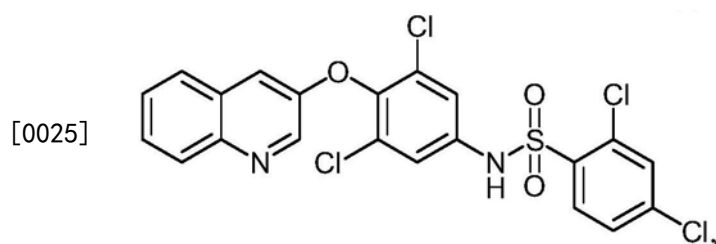
[0020] 或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

[0021] 在一个实施方式中,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。

[0022] 本发明还涉及一种减少患有多发性硬化的个体皮质体积损失的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

[0023] 在一个实施方式中,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。

[0024] 本发明还涉及一种在女性中治疗多发性硬化的方法,包括对女性以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,



[0026] 或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

[0027] 在一个实施方式中,药物组合物每天给予所述女性并且所述化合物的治疗有效量为约5毫克。

[0028] 在一个实施方式中,该方法在所述女性中,在六个月期间使新的钇CE T1-权重的病变减少了至少约45%,至少约50%,至少约60%,至少约65%,至少约70%或至少约80%。

[0029] 本发明还涉及一种治疗对象内多发性硬化的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或异构体,其中患者的皮质体积损失减少,且患者的MS-相关功能障碍减轻。

[0030] 本发明还涉及一种治疗对象内多发性硬化的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或异构体,其中患者的皮质体积损失减少,且患者的CE病变数减少。

[0031] 本发明还涉及一种在对象中治疗多发性硬化的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,

[0032] 或其药学上可接收的盐、前药或异构体,其中该对象比起未施用包含治疗有效量的式(I)化合物的药物组合物的对象具有更少的CE病变或T2病变。

[0033] 在一个实施方式中,施用了包含治疗有效量的式(I)化合物的药学组合物的对象比起未施用包含治疗有效量的式(I)化合物的药学组合物的对象具有更少的CE病变和T2病变。

[0034] 在任一上述实施方式中,多发性硬化可以是复发-缓解型多发性硬化。

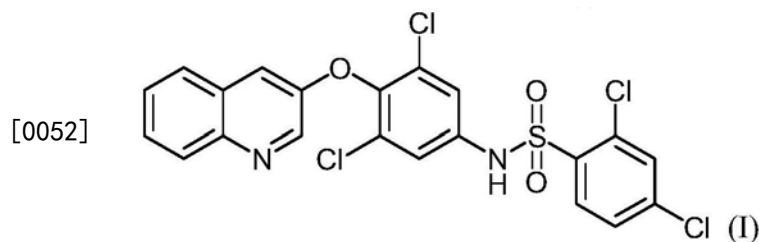
[0035] 在任一上述实施方式中,式(I)的化合物可以是苯磺酸盐形式。

[0036] 在任一上述实施方式中,定期给药间隔可以是一天一次。

[0037] 在任一上述实施方式中,治疗有效量可大于约1毫克,约至少3毫克,约至少5毫克,从约1至约3毫克,从约3至约10毫克,从约3至约5毫克,约3毫克,约4毫克,约5毫克,从约5至约7毫克,从约5至约10毫克,约6毫克,约7毫克,8毫克,约9毫克或约10毫克。



- [0038] 在任一上述实施方式中,方法可减轻MS相关功能障碍。
- [0039] 在任一上述实施方式中,MS相关功能障碍可由扩展残疾状态评级(EDSS)或多发性硬化功能综合(MSFC)确定。
- [0040] 附图简要说明
- [0041] 图1.对象的基线CE病变。
- [0042] 图2.6个月时累积CE病变的减少。
- [0043] 图3.6个月时新的或扩大的T2病变的减少。
- [0044] 图4.6个月时对全脑体积损失的保护。
- [0045] 图5.3个月时皮质体积的改变和EDSS评分。
- [0046] 图6.6个月时皮质体积的改变和EDSS评分。
- [0047] 图7.6个月时新皮质相对基线的百分数变化,对比6个月期间整体的新GAD CE T1病变。
- [0048] 发明详述
- [0049] 缩写和定义
- [0050] 本文所用的缩写是常规的,除非另外指明。
- [0051] 术语CHS-131或INT-131指式(I)的化合物



- [0053] CHS-131先前在美国专利号US 7,041,691;US 6,200,995;US 6,583,157和US 6,653,332中公开和描述,其完整在此引入以供参考。
- [0054] 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。
- [0055] 术语“预防”、“预防性”和“防止”指一种减少或根除所涉疾病的可能性的方法。
- [0056] 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。
- [0057] 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。
- [0058] 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、碳酸氢、磷酸、磷酸氢、磷酸二氢、硫酸、硫酸氢、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。

[0059] 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。

[0060] 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。

[0061] 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。

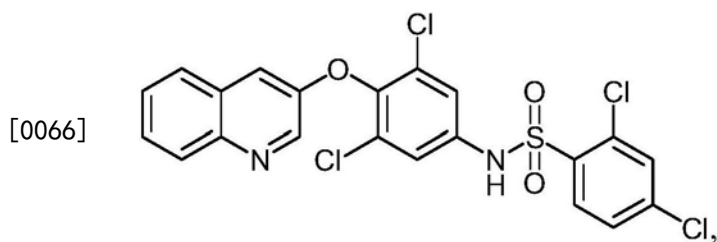
[0062] 某些本发明化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物,非对映异构体,几何异构体和单独的异构体都包括在本发明的范围内。

[0063] 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( $^3\text{H}$ ),碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ))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。

[0064] 本发明还包括用适合施给个体的包含CHS-131的药物组合物治疗有需要的对象的方法。适用于本发明的方法的CHS-131的药物组合物包括但不限于包含CHS-131的固体、凝胶和液体组合物。药物组合物可通过例如局部给药、口腔给药、或胃肠外给药(例如皮下、静脉内)施用。这些分类中的给药的具体途径是本领域技术人员已知的。CHS-131制剂的非限制性例子公开于US9,675,603,其在此完整引入以供参考。

## 具体实施方式

[0065] 本发明涉及一种减少患有多发性硬化的对象皮质萎缩或皮质体积损失的方法,包括对个体以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,



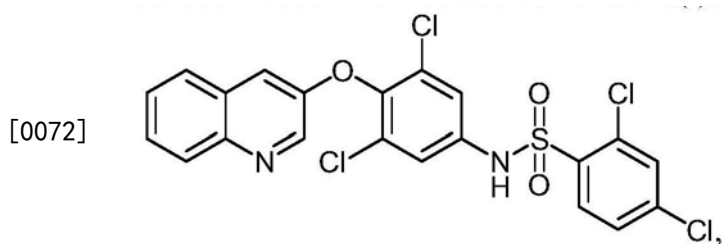
[0067] 或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

[0068] 在一个实施方式中,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。

[0069] 本发明还涉及一种减少患有多发性硬化的对象皮质体积损失的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

[0070] 在一个实施方式中,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。

[0071] 本发明还涉及一种在女性中治疗多发性硬化的方法,包括对女性以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,



[0073] 或其药学上可接受的盐、前药或异构体。

[0074] 在一个实施方式中,药物组合物每天给予所述女性并且所述化合物的治疗有效量为约5毫克。

[0075] 在一个实施方式中,该方法在六个月期间使该女性中新的钆CE T1-权重的病变减少了至少约45%,至少约50%,至少约60%,至少约70%或至少约80%。

[0076] 本发明还涉及一种治疗个体内多发性硬化的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或异构体,其中患者的皮质体积损失减少,且患者的MS-相关功能障碍减轻。

[0077] 本发明还涉及一种治疗对象内多发性硬化的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或异构体,其中患者的皮质体积损失减少,且患者的CE病变数减少。

[0078] 本发明还涉及一种在对象中治疗多发性硬化的方法,包括向对象以定期给药间隔施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物,

[0079] 或其药学上可接收的盐、前药或异构体,其中该对象比起未施用包含治疗有效量的式(I)化合物的药物组合物的对象具有更少的CE病变或T2病变。

[0080] 在一个实施方式中,施用了包含治疗有效量的式(I)化合物的药学组合物的对象比起未施用包含治疗有效量的式(I)化合物的药学组合物的对象具有更少的CE病变和T2病变。

- [0081] 在任一上述实施方式中,多发性硬化可以是复发-缓解型多发性硬化。
- [0082] 在任一上述实施方式中,式(I)的化合物可以是苯磺酸盐形式。
- [0083] 在任一上述实施方式中,定期给药间隔可以是一天一次。
- [0084] 在任一上述实施方式中,治疗有效量可大于约1毫克,约至少3毫克,约至少5毫克,从约1至约3毫克,从约3至约10毫克,从约3至约5毫克,约3毫克,约4毫克,约5毫克,从约5至约7毫克,从约5至约10毫克,约6毫克,约7毫克,8毫克,约9毫克或约10毫克。
- [0085] 在任一上述实施方式中,方法可减轻MS相关功能障碍。
- [0086] 在任一上述实施方式中,MS相关功能障碍可由扩展残疾状态评级(EDSS)或多发性硬化功能综合(MSFC)确定。
- [0087] 现在通过以下非限制性实施例进一步说明本发明。
- [0088] 实施例
- [0089] 实施例1-多发性硬化病人的2期研究
- [0090] 对多发性硬化(MS)治疗进行CHS-131的2期随机双盲的多中心临床试验,以安慰剂作为对照。最初终点是6个月期间每月MRI的新钆对比度增强(CE) T1-权重病变的数量。
- [0091] 研究招募疾病复发和缓解过程(RRMS)的MS病人,其在招募3年内被确诊。病人先前未经治疗,在招募12个月内具有 $\geq 1$ 钆阳性病变,且在筛选时具有0-6的扩展残疾状态评级(EDSS)。
- [0092] 第1部分是双盲平行组的6个月的研究。在俄罗斯境内的21个地点,以1:1:1的比例随机对病人分组口服3mg或1mg CHS-131或安慰剂。以盲测方式在布法罗神经显像和分析中心(布法罗,纽约,USA)对每月MRI进行读片。第2部分是开放性的6个月安全性延展研究,其中每个对象改为每天摄取1mg CHS-131,以评估临床反应,MRI上的CE病变以及安全性。
- [0093] 下文表1和表2总结了病人的倾向和基线特征。
- [0094] 表1. 倾向
- [0095]

	<b>3 mg CHS-131</b>	<b>1 mg CHS-131</b>	<b>安慰剂</b>
<b>随机分组并给药</b>	<b>76</b>	<b>76</b>	<b>75</b>
<b>第 1 部分的完整效果数据</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>69</b>
<b>完成第 1 部分</b>	<b>73 (96.1%)</b>	<b>74 (97.4%)</b>	<b>72 (96.0%)</b>
<b>停止</b>	<b>3 (3.9%)</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>3 (4.0%)</b>
<b>怀孕或缺乏节育</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>撤回同意书</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>丢失跟踪</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>其他</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

[0096] 表2. 基线处的病人特征

	<b>3 mg CHS-131</b>	<b>1 mg CHS-131</b>	<b>安慰剂</b>
随机分组并给药	76	76	75
女性:	60.5%	60.5%	74.3%
高加索人:	100%	100%	100%
平均年龄(岁)	30.5	30.8	31.9
年龄范围(岁)	19-47	19-49	19-50
平均身体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	23.4	23.5	24.2
平均 EDSS	2.2	2.0	2.1

[0098] 在3mg、1mg和安慰剂组之间基线特征没有显著差异。图1显示了各组在具有CE病变数的对象数目分布上是相似的。各组在年龄、性别、身体质量指数 (BMI)、EDSS和疾病持续时间的基线处也是相似的。

#### [0099] 2期研究结果

##### [0100] 对比度增强病变

[0101] 用CHS-131治疗导致CE病变减少。6个月期间新CE病变的平均累积数量为:对于3mg CHS131 (n=70) 为4.2 (LS均值3.10), 对于1mg CHS131 (n=70) 为7.6 (LS均值5.15), 和对于安慰剂 (n=69) 为7.8 (LS均值6.49)。反应是剂量依赖性的。基于恰当的统计学建模 (例如具有完整效应数据的病人), 3mg CHS-131的新CE病变发生率比起安慰剂显著更低 (52%降低) ( $p=0.003$ ), 而采用1mg CHS-131的发生率相对于安慰剂低21%。图2提供了这些LS均值数据的图像。

##### [0102] T2病变

[0103] 用CHS-131治疗导致新的和扩大的T2病变减少。

[0104] 6个月期间新的和扩大的病变的平均数量为:对于3mg CHS131 (n=76) 为3.43, 对于1mg CHS131 (n=76) 为4.21, 和对于安慰剂 (n=74) 为4.89。反应是剂量依赖性的。基于LS均值分析, 用3mg CHS-131治疗与安慰剂相比导致T2病变减少30% ( $p=0.0767$ )。用1mg CHS-131治疗与安慰剂相比导致T2病变减少14%。图3提供了这些数据的图像。

[0105] T2病变的减少表明用CHS-131治疗提供了神经保护。

##### [0106] 扩展残疾状态评级 (EDSS) 评分

[0107] 下表对于全部分析群体报道了EDSS评分。

##### [0108] 表3. EDSS评分

		CHS-131 3mg (N=76)	CHS-131 1mg (N=76)	安慰剂 (N=74)
基线	n	76	76	74
	平均	2.18	2.04	2.12
	(SD)	(0.851)	(0.944)	(0.823)
第 3 月	n	74	74	74
	平均	2.17	2.03	2.15
	(SD)	(0.945)	(0.961)	(0.913)
第 6 月	从基线的 改变%	-0.46%	-0.49%	1.42%
	n	73	74	73
	平均	2.08	1.98	2.19
	(SD)	(0.846)	(0.974)	(0.949)
	从基线的 改变%	-4.59%	-2.94%	3.30%

[0110] 接受安慰剂的病人的EDSS评分随时间增加。然而，每日接受1mg或3mgCHS-131的病人在3个月和6个月的时间点EDSS评分降低。这表明服用CHS-131的MS病人的功能障碍减轻。

[0111] 年化确定复发率 (ARR)

[0112] 与安慰剂 (0.35) 相比，在3mg CHS-131 (0.26) 和1mg (0.28) 中ARR都更低。因此，施用CHS-131减少了恶化的神经功能 (例如爆发和加剧) 的反复发生的比例。换言之，施用CHS-131使得复发之间的时间变长。

[0113] 安全性

[0114] 最常见 (<总体2%) 的治疗紧急不良事件 (AE) 是呼吸道感染、呼吸道感染和头痛。在研究的最早6个月内，在3mg CHS-131、1mgCHS-131和安慰剂组的病人中分别有34.2%、26.3%和37.3%的AE报道。在3mg CHS-131、1mgCHS-131和安慰剂组的病人中分别有10.5%、3.9%和8.0%的治疗相关AE报道。由于在研究12个月期间肝功能测试升高而终止了一名对象。对于CHS-131未检测到新的安全性信号。没有采用PPAR  $\gamma$  完全激动剂所观察到的免疫抑制、心血管或其他常见毒性的证据。

[0115] 结论

[0116] 该研究显示用3mg CHS-131治疗，新CE病变发病率相较于安慰剂在6个月期间有统计学显著的下降。施用CHS-131还导致新的和扩大的T2病变减少。此外，CHS-131减少了MS病人中的AAR。CHS-131一般良好耐受，没有免疫抑制的证据。

[0117] 实施例2. 基于性别的CHS-131给药

[0118] 如实施例1所述的6个月测试期结束后,在整个研究群体内,并单独在男性和女性中评估新钆CE T1-权重病变的数量。下文表4报道了研究中所有观察到的新钆CE T1-权重病变的数据。

[0119] 表4.各剂量组的6个月期间新钆CE T1-权重病变基于每月MRI的平均数量

[0120]

	男性和女性		男		女	
剂 量 (mg)	病变平均#	相对安慰剂的 改变百分数	病变平均#	相对安慰剂的 改变百分数	病变平均#	相对安慰剂的 改变百分数
0	7.96		8.53		7.76	
1	7.19	-9.6%	5.93	-30.4%	8.01	3.2%
3	4.51	-43.3%	3.81	-55.4%	4.97	-36.0%

[0121] 通过最小二乘均数 (LS均值) 分析评估病变中的改变比例。在该分析中,可考虑多种因素,包括类别(例如治疗、中心、性别)和连续协变量(例如基线测量值)。

[0122] 表5.各剂量组的6个月期间新钆CE T1-权重病变基于每月MRI的平均数的最小二乘均数分析

[0123]

	男性和女性		男		女	
剂 量 (mg)	病变的 LS 均值#	相对安慰剂 的改变百分 数* (p 值)	病变的 LS 均值#	相对安慰剂 的改变百分 数* (p 值)	病变的 LS 均值#	相对安慰剂 的改变百分 数* (p 值)
0	6.49		8.35		5.79	
1	5.15	-21% (0.3049)	4.31	-48% (0.0827)	5.48	-5% (0.8481)
3	3.10	-52% (0.0016)	2.42	-71% (0.0012)	4.18	-28% (0.2516)

[0124] \*治疗:安慰剂的LS均值比例的倒数。

[0125] 这些数据显示总体上研究剂量减少了新T1病变数量,其中3mg剂量导致所有人群中统计学显著的53%的降低。

[0126] 数据还显示男性对于1mg和3mg剂量相较女性有更好的反应。即,当每日摄取1mg或3mg CHS-131时,男性中新钆CE T1权重病变的平均数减幅更大。每日1mg CHS-131在女性中并不导致新钆CE T1权重病变的平均数有显著减少。然而,摄取3mg CHS-131的女性显示病变显著减少。

[0127] 由于对CHS-131观察到剂量依赖应答,而且女性对象在较高的研究剂量显示反应,

预期高于每日3mg CHS-131的剂量将对女性提供更好的治疗益处。

[0128] 分析

[0129] 为了测试女性能受益于更高剂量的CHS-131的假说以及鉴定对于女性的有效CHS-131剂量,计算了剂量反应曲线。计算剂量反应曲线来确定对于男性和女性各种CHS-131每日剂量的效果。假设剂量反应曲线具有以下形式:

[0130]  $R_{\text{剂量}} = \alpha \exp \beta \cdot \text{剂量} + \gamma$

[0131] 用观察到的6个月期间总的新GAD CE病变和剂量数值0、1和3mg从负二项回归确定参数 $\beta$ 。用最小二乘法对于6个月观察到的平均总新GAD CE病变确定参数 $\alpha$ 和 $\gamma$ 。

[0132] 表6. 剂量反应曲线参数

[0133]

参数	总计	男	女
$\alpha$	7.94	8.66	7.92

[0134]

$\beta$	-0.20	-0.26	-0.16
$\gamma$	0.26	-0.36	0.38

[0135] 根据临床实验数据,我们计算出对于每日范围为1-10mg的CHS-131剂量,新钆CE T1权重病变的预测数值。下文表7提供了与0mg剂量的病变数相比,下降百分数的表格报道。

[0136] 表7. 与0mg剂量的病变数相比,CHS-131剂量对6个月期间新钆CE T1权重病变的预测下降



[0137]

	男性和女性		男性		女性	
CHS-131 剂量 (mg)	病变数 #	减少百分数	病变数 #	减少百分数	病变数 #	减少百分数
0	8.20	0.00%	8.30	0.00%	8.30	0.00%
1	6.79	17.20%	6.33	23.73%	7.14	13.98%
2	5.63	31.34%	4.81	42.05%	6.15	25.90%
3	4.67	43.05%	3.64	56.14%	5.31	36.02%
4	3.89	52.56%	2.73	67.11%	4.59	44.70%
5	3.24	60.49%	2.03	75.54%	3.97	52.17%
6	2.71	66.95%	1.49	82.05%	3.45	58.43%
7	2.27	72.32%	1.07	87.11%	3.00	63.86%
8	1.92	76.59%	0.74	91.08%	2.62	68.43%
9	1.62	80.24%	0.49	94.10%	2.29	72.41%
10	1.38	83.17%	0.30	96.39%	2.01	75.78%

[0138] 这些数据显示,提高剂量将减少MS病人中新病变的数目。表7未计入任何安慰剂效果,在治疗组中显示相对减少。基于这些数据,在男性中每日3mg的剂量在观察数据中是统计学显著的,且在新病变数量上将有56%的减少。在女性中,表7显示每日5mg的剂量导致新病变数量有52%的减少,其与男性中每日3mg类似。因此,预期用至少每日5mg CHS-131治疗患有MS的女性。

[0139] 为了计算安慰剂效果,表8显示了对CHS-131剂量在6个月期间新钆CE T1权重病变数量的改变百分数。

[0140] 表8. CHS-131剂量相对于安慰剂组对于六个月期间新钆CE T1-权重病变的预期减少

[0141]

	男性和女性	男性	女性
--	-------	----	----

[0142]

INT-131 剂量 (mg)	病变数#	相对安慰剂的 改变百分数	病变数 #	相对安慰剂的改 变百分数	病变数#	相对安慰剂的改 变百分数
0	8.20	-17.2%	8.30	-23.7%	8.30	-13.9%
1	6.79	-31.4%	6.33	-42.0%	7.14	-25.9%
2	5.63	-43.0%	4.81	-56.1%	6.15	-36.0%
3	4.67	-52.6%	3.64	-67.1%	5.31	-44.7%
4	3.89	-60.5%	2.73	-75.5%	4.59	-52.1%
5	3.24	-66.9%	2.03	-82.1%	3.97	-58.5%
6	2.71	-72.3%	1.49	-87.1%	3.45	-63.9%
7	2.27	-76.6%	1.07	-91.0%	3.00	-68.5%
8	1.92	-80.2%	0.74	-94.1%	2.62	-72.4%
9	1.62	-83.2%	0.49	-96.4%	2.29	-75.8%
10	1.38	-100.0%	0.30	-100.0%	2.01	-100.0%

[0143] 即使在安慰剂效应被考虑时,表8显示的结果表明在女性中每日5mg的剂量与安慰剂相比将导致病变56%的减少。这接近每日剂量摄取5mg的男性的计算后减少(67%) (其在观察到的数据中显示统计学显著减少)。

[0144] 在研究分析中每日3mg CHS-131剂量的男性中新T1病变统计学显著的71%的减少与表8剂量反应曲线中新病变中67%的减少一致。基于这些数据的相似性,剂量反应曲线提供了建立CHS-131剂量有效性的良好手段。另外,已在临床研究中报道CHS-131是安全的。因此,预期可安全地向对象施用高于每日3mg的CHS-131剂量,以提高治疗益处。

[0145] 由于3mg CHS-131在男性中提供了统计学显著的新病变减少,预期在女性中也可将类似的新病变减少百分数与有效量的CHS-131联系起来。因此,基于剂量反应曲线,至少每日5mg的CHS-131将治疗女性中的MS。剂量反应曲线还支持这样的结论,即至少每日6mg、每日7mg、每日8mg、每日9mg、和每日10mg的CHS-131剂量在治疗女性的MS中都是有效的。

[0146] 实施例3.CHS-131减少皮质和全脑体积损失

[0147] 完成如实施例1所述的六个月的试验期后,评估新皮质体积和全脑体积的改变。

[0148] 下文表9报道了3个月和6个月时,3mg和安慰剂组相对于基线的新皮质体积改变。

[0149] 皮质体积

[0150] 每日用CHS-131治疗抵抗皮质体积损失。

[0151] 表9.3个月期间和6个月期间的皮质体积改变

[0152]

CHS-131 3mg (N=76)	CHS-131 1mg (N=76)	安 慰 剂 (N=74)
--------------------------	--------------------------	-----------------

[0153]	从基线到 3 个月的改变百分数	n	61	57	57
		平均值	-0.297	-0.706	-0.517
		± SD	(1.4133)	(1.5465)	(1.1400)
		中值	-0.325	-0.746	-0.449
	从基线到 6 个月的改变百分数	n	56	50	45
		平均值	-0.709	-1.350	-1.077
		± SD	(1.4809)	(1.6398)	(1.2227)
		中值	-0.832	-1.428	-1.144

[0154] 对于头部尺寸标准化基线体积。用SIENAX-多时间点 (MTP3) 算法计算改变百分数。计算平均体积改变的差异,以确定CHS-131治疗的影响。结果记录于下表10中。

[0155] 表10.3个月和6个月时的皮质体积改变

[0156]	CHS-131 3mg 皮质体积损失比例	安慰剂皮质 体积损失率	CHS-131 对 皮质体积损失 的减少
	3 个月	-0.297	-0.517
	6 个月	-0.709	-1.077
			42.6%

[0157] 令人惊讶的是,这些数据显示用3mg CHS-131治疗与安慰剂相比在3个月时使皮质体积损失减少42.6%,在6个月时减少了34.2%。在用1mg CHS-131治疗的病人中未观察到皮质体积损失有减少。

[0158] 该结果是出乎意料的,因为与安慰剂相比,1mg CHS-131减少CE病变数,3mg剂量也是。因此,令人惊讶的是仅3mg每日剂量的CHS-131减少MS病人的皮质体积损失。因此,需要高于1mg每日剂量的CHS-131来减少皮质体积损失,而至少3mg的每日剂量显示皮质体积损失的下降。

[0159] 全脑体积

[0160] 在该研究中评估了基线和6个月的全脑体积。用连续MRI连续测定脑体积来测量神经萎缩。

[0161] 每日用1mg CHS-131治疗的病人的神经体积损失比安慰剂少13%。相反,每日用3mg CHS-131治疗的病人比起安慰剂治疗组实质性萎缩少50%。在实际情况下,安慰剂组和1mg/日CHS-131治疗组分别在6个月期间丧失0.16%和0.14%的脑体积,而在相同的时间段内,用3mg/日CHS-131治疗组损失0.08%脑体积。图4提供了这些数据的图像。安慰剂组中神经萎缩的程度与RRMS病人中所报道的脑萎缩一致。

[0162] 这些数据表明,每日口服CHS-131的治疗抵抗神经萎缩。甚至当CHS-131缺乏其他PPAR  $\gamma$  激动剂(例如罗格列酮和吡格列酮)的TZD(格列酮)支架,而且选择性激活AF2,在每

日口服3mg治疗的组中观察到的神经保护数据与显示PPAR  $\gamma$  激动剂的神经保护活性的出版物报道也是一致的。因此,用CHS-131治疗可抵抗神经萎缩,而没有TZD治疗常见的不良事件。

#### [0163] 实施例4.皮质体积损失和EDSS评分

[0164] 为了评估皮质体积损失和功能障碍之间的联系,将体积损失减少与MS病人的EDSS评分比较。图5和6分别显示了3个月时和6个月时皮质体积的改变和EDSS评分之间的关系。

[0165] 在3个月时间点(图5)时,趋势线显示摄取3mg CHS-131的病人在所有EDSS评分上显示皮质体积损失的减少,而在具有增加的EDSS评分的安慰剂病人中观察到更高的皮质体积损失。类似地,在6个月时间点(图6)时,趋势线显示摄取3mg CHS-131的病人在所有EDSS评分上显示皮质体积损失的减少,而在具有增加的EDSS评分的安慰剂病人中观察到更高的皮质体积损失。

[0166] 在6个月时间点中,在CHS-131 1mg剂量与安慰剂趋势线之间稍有不同,其斜率分别为-0.138和-0.167。然而,CHS-131 3mg剂量具有0.080的趋势线斜率。这是出乎意料的,因为在3个月时间点时,CHS-131的1mg剂量趋势线相对于安慰剂趋势线显示了改善。这些结果表明,每天摄取3mg的CHS-131的病人在所有EDSS评分上都有皮质体积损失的减少。这些结果显示,CHS-131影响病人的生理改善(即减少皮质体积损失)和功能上的改善(即如EDSS测量,减少功能障碍——改善的或非增加的EDSS评分)。

[0167] 基于这些结果,至少3mg的CHS-131每日剂量减少多发性硬化病人中的皮质体积损失。而且摄取至少3mgCHS-131的病人具有较少的临床功能障碍。残疾评分(例如EDSS和MSFC)中的改善显示了临床功能障碍的减少或提高的功能。摄取3mg CHS-131的病人对于全部EDSS评分显示皮质体积损失的减少,而在具有增加的EDSS评分的安慰剂病人中观察到更高的皮质体积损失。因此预期摄取至少每日剂量3mgCHS-131的多发性硬化对象将具有不增加的EDSS或MDFC评分,或有改善的EDSS或MSFC评分。高于1mg,至少3mg,4mg,5mg,6mg,7mg,8mg,9mg,和10mg的每日CHS-131剂量将有效减少皮质体积的损失和改善EDSS或MSFC评分。

#### [0168] 实施例5.皮质体积损失和CE病变的减少

[0169] 为了评估皮质体积损失的减少与CHS-131治疗之间的联系,将皮质体积与MS病人中观察到的CE病变比较。图7显示了所有病例中6个月时新皮质相对基线的百分数变化,对比6个月期间整体的新GAD CE T1病变。

[0170] 对安慰剂组(n=69)、CHS-131 1mg/日组(n=70)和CHS-131 3mg/日组(n=70)绘制作6个月时CE病变数函数的六个月时的皮质萎缩斜率。对于安慰剂、1mg/日和3mg/日组斜率为:分别是-0.040391,-0.019631和-0.001783。比较作为CE病变数函数的皮质萎缩斜率,显示CHS-131对于保护新皮质体积有清楚的、剂量依赖的效果。因此,作为CHS-131治疗的结果,CE病变减少与MS病人中皮质体积损失的减少相关。

[0171] 基于这些结果,至少3mg的CHS-131每日剂量减少多发性硬化病人中的皮质体积减少。由于减少是剂量依赖型的,至少3mg,4mg,5mg,6mg,7mg,8mg,9mg,和10mg的每日CHS-131剂量将有效减少皮质体积损失,并减少MS病人的CE病变数。

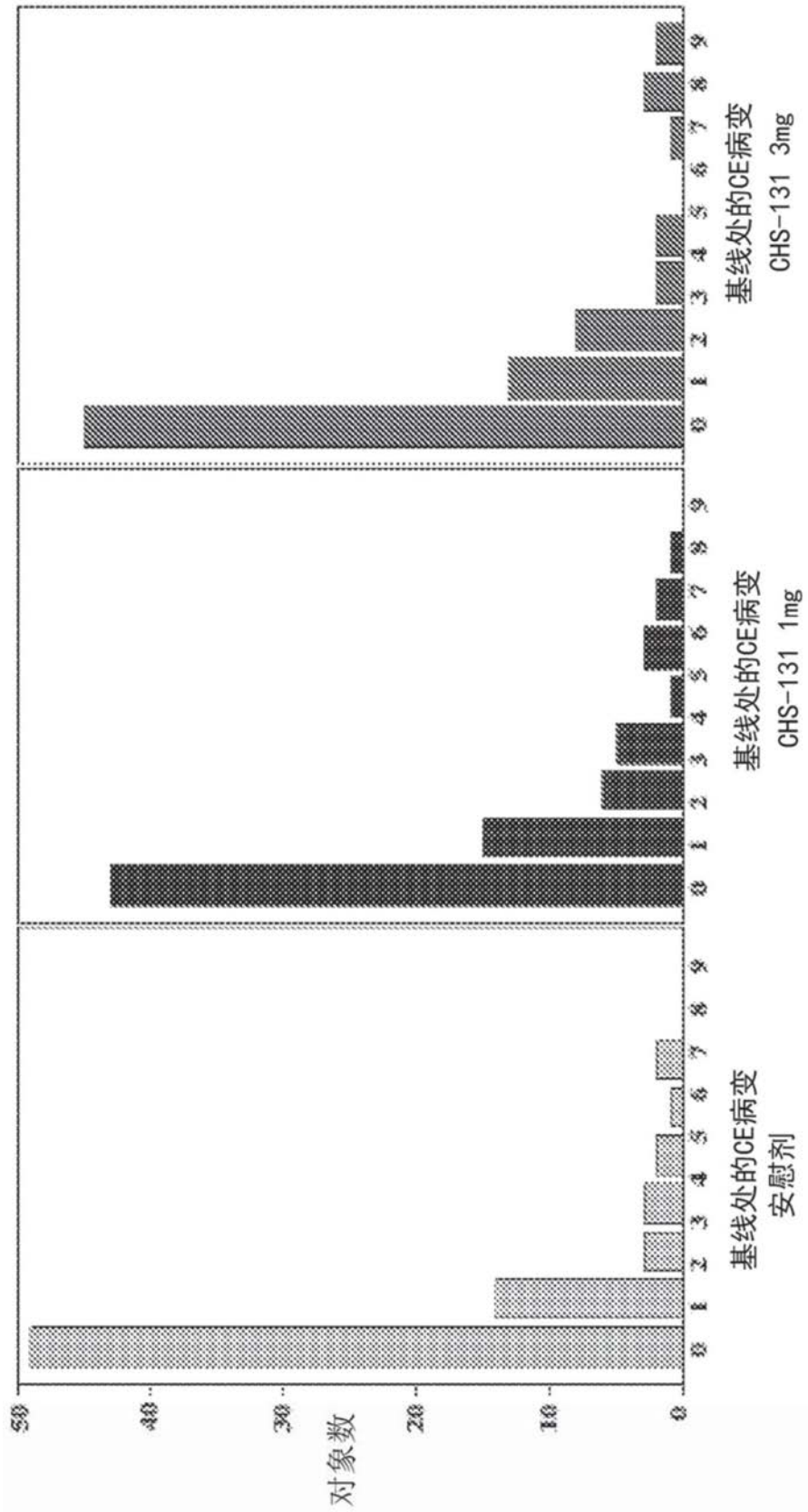


图1

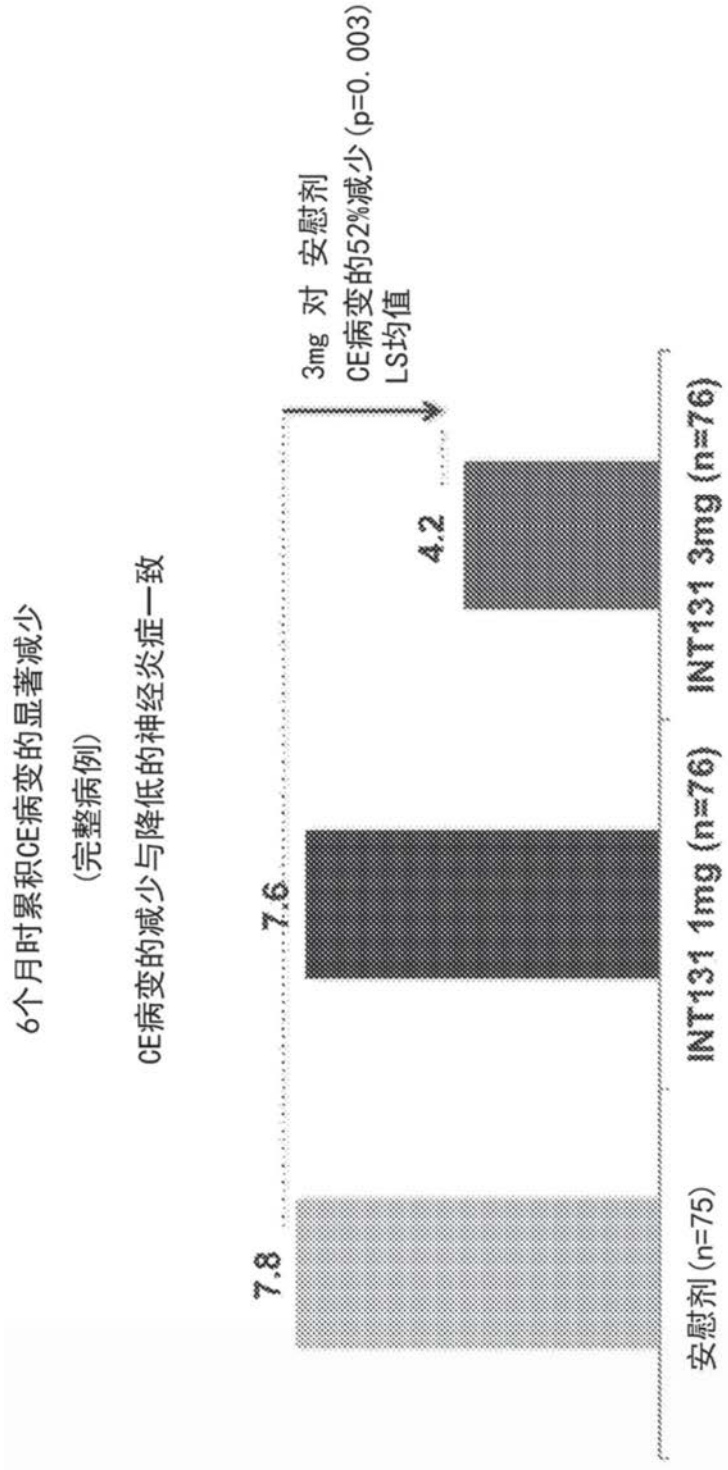


图2

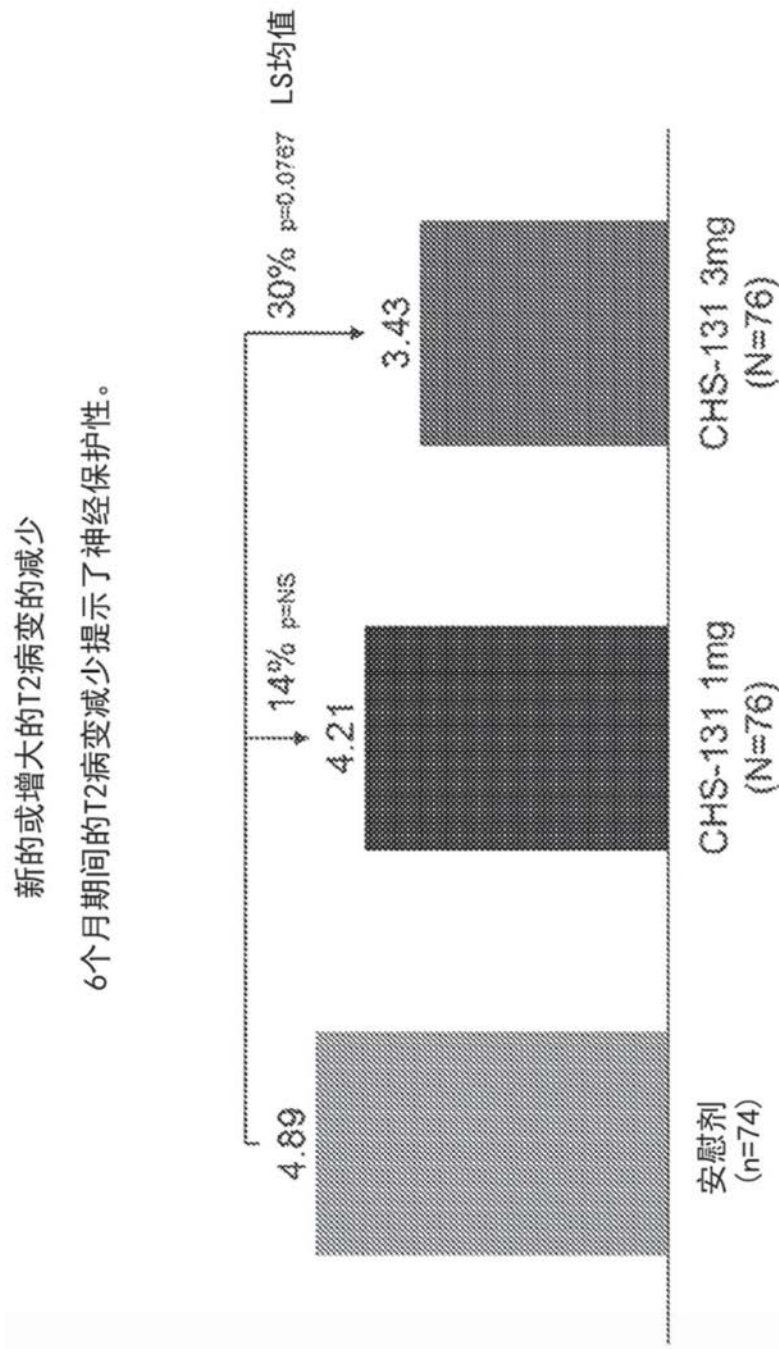


图3



3mg CHS-131的每日治疗抵抗6个月时的全脑体积损失  
从基线的大脑体积损失百分数

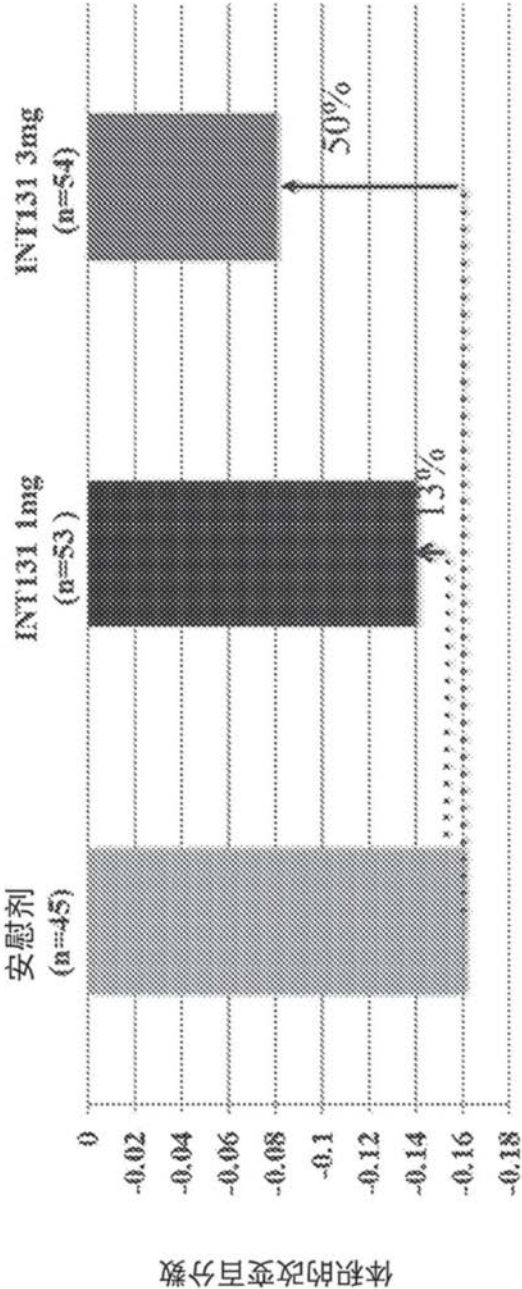


图4



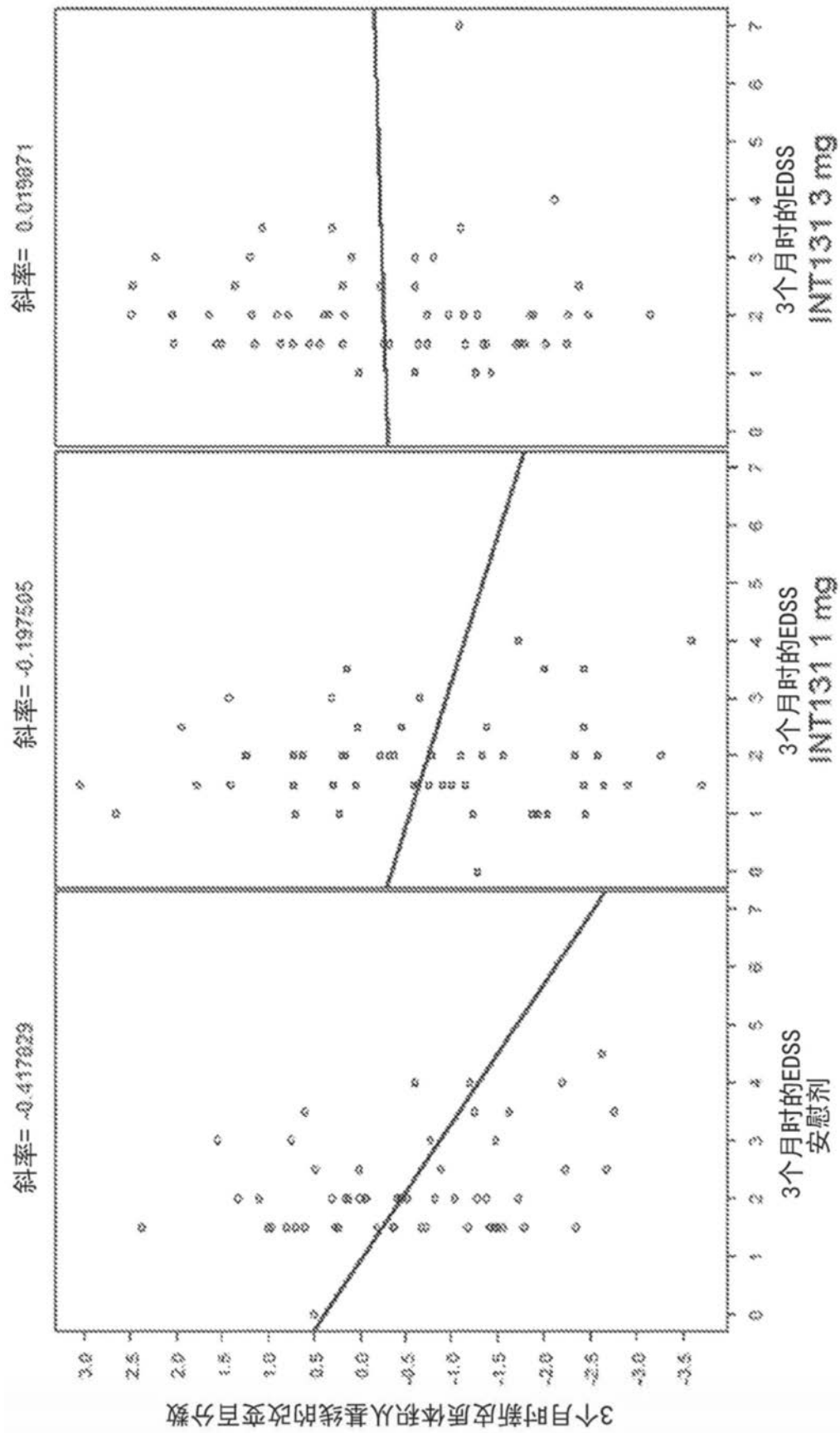


图5

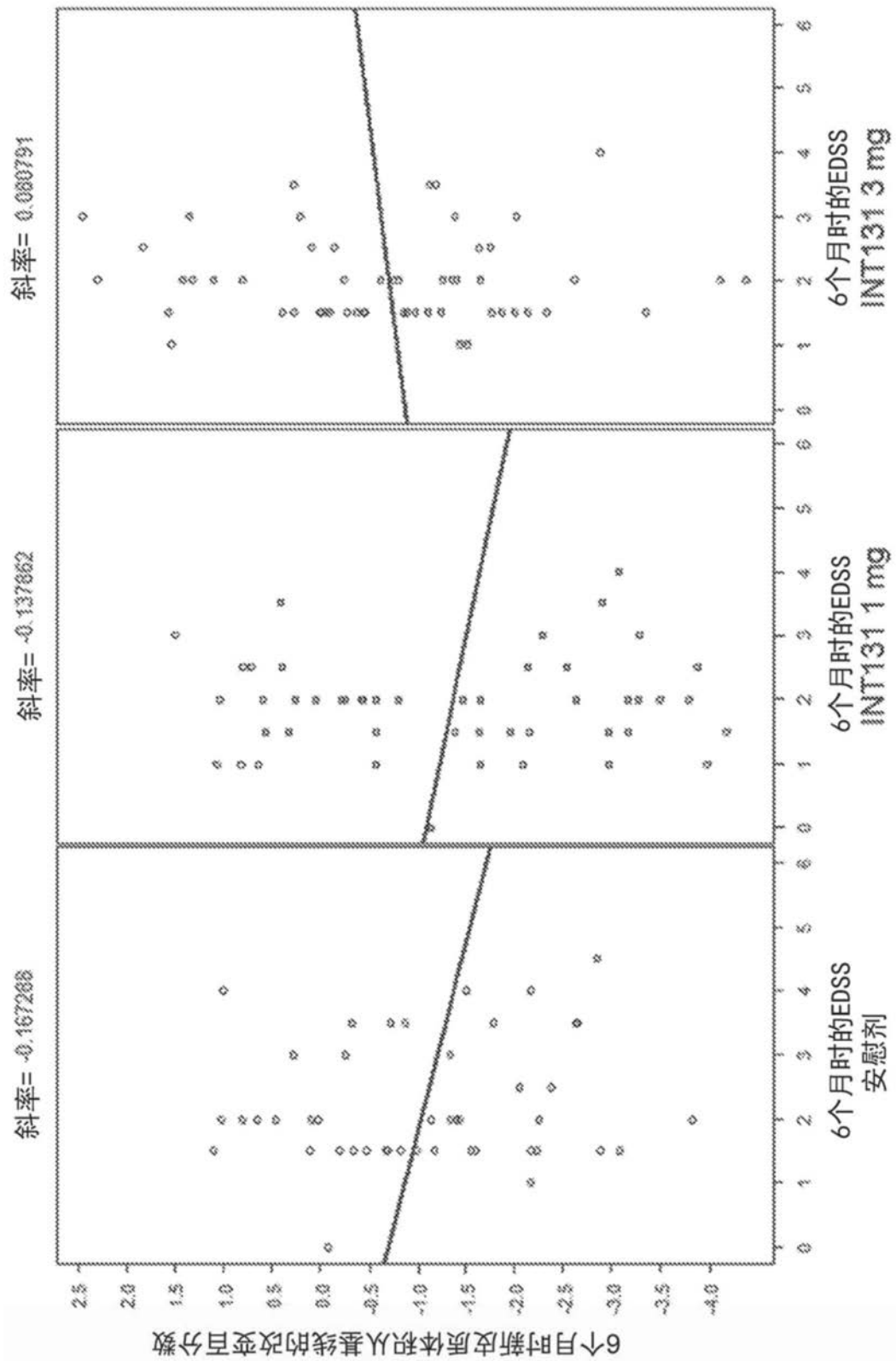


图6

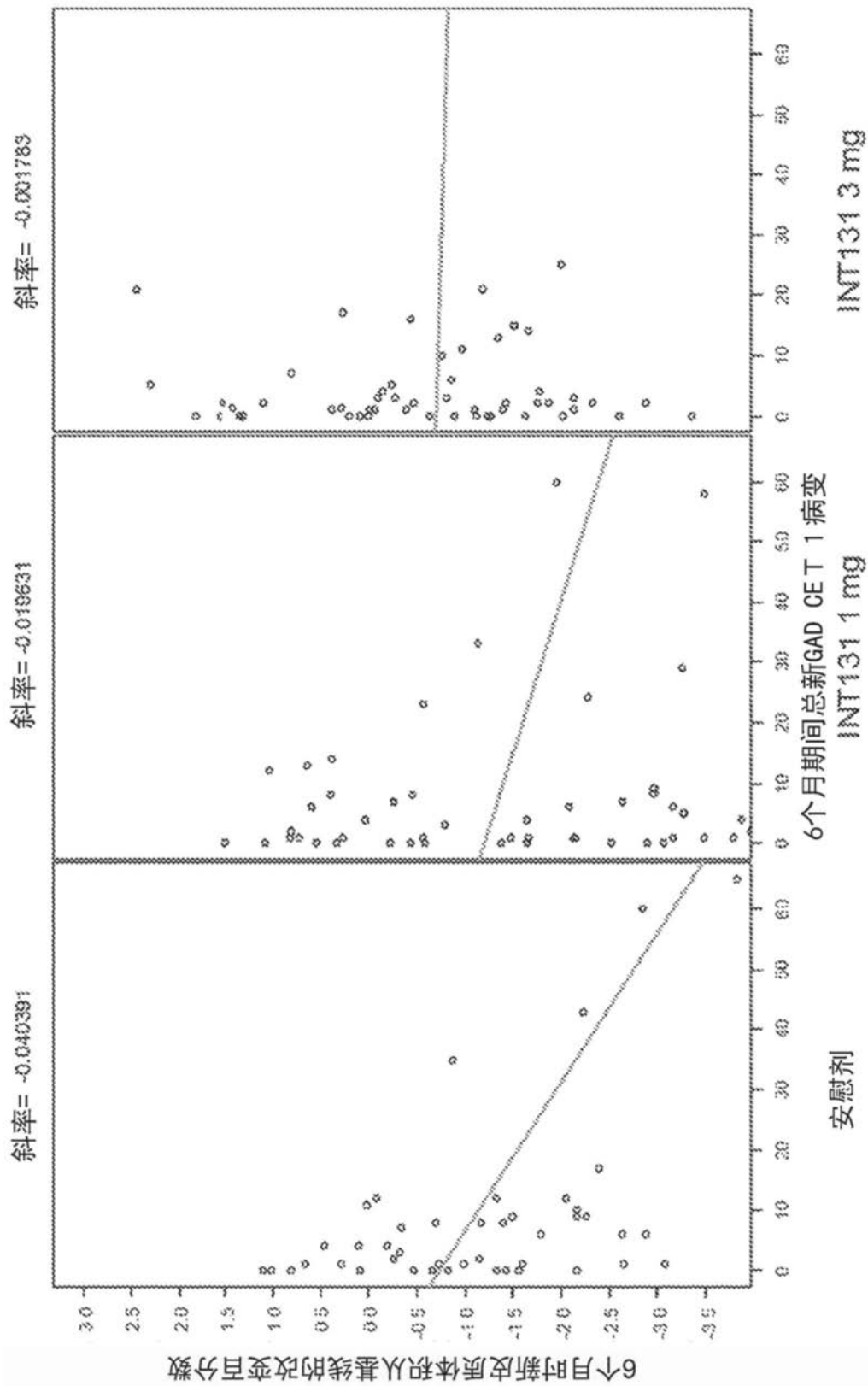


图7