



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201642865 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：105109282

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 24 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

G01N33/53 (2006.01)

C12Q1/68 (2006.01)

(30)優先權：2015/03/24

歐洲專利局

15160587.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：舒爾茨 阿恩 SCHOLZ, ARNE (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 48 頁

(54)名稱

4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基) 甲基] 苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺於治療胃癌之用途

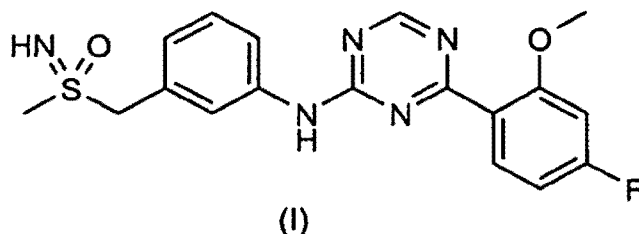
USE OF 4-(4-FLUORO-2-METHOXYPHENYL)-N-{3-[(S-METHYLSULFONIMIDOYL)METHYL] PHENYL}-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINE FOR TREATING GASTRIC CANCERS

(57)摘要

本發明係關於 4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基) 甲基] 苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺(化合物 A)、更具體而言(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基) 甲基] 苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺(化合物 A')用於治療胃癌、較佳其中細胞具有 C-MYC 基因擴增之胃癌之用途。

The present invention relates to the use of 4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (compound A), more particularly (+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (compound A'), for treating gastric cancer, preferably gastric cancers in which cells have an amplification of the C-MYC gene.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105109282

※ 申請日：105.3.24

※IPC 分類：

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

【發明名稱】

4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-

1,3,5-三吡-2-胺於治療胃癌之用途

USE OF 4-(4-FLUORO-2-METHOXYPHENYL)-N-{3-[(S-

METHYLSULFONIMIDOYL)METHYL]PHENYL}-1,3,5-

TRIAZIN-2-AMINE FOR TREATING GASTRIC CANCERS

【中文】

本發明係關於4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)、更具體而言(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')用於治療胃癌、較佳其中細胞具有C-MYC基因擴增之胃癌之用途。

【英文】

The present invention relates to the use of 4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (compound A), more particularly (+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (compound A'), for treating gastric cancer, preferably gastric cancers in which cells have an amplification of the C-MYC gene.

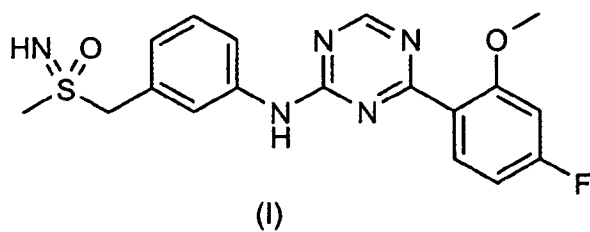
【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-
1,3,5-三吡-2-胺於治療胃癌之用途

USE OF 4-(4-FLUORO-2-METHOXYPHENYL)-N-{3-[(S-METHYLSULFONIMIDOYL)METHYL]PHENYL}-1,3,5-
TRIAZIN-2-AMINE FOR TREATING GASTRIC CANCERS

本發明係關於4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)、更具體而言(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')用於治療胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之用途。

週期蛋白依賴型激酶(CDK)蛋白質之家族係由為細胞分裂週期之關鍵調節子之成員(細胞週期CDK)、涉及調節基因轉錄之成員(轉錄CDK)及具有其他功能之成員組成。CDK需要與調節性週期蛋白亞單元締合以激活。細胞週期CDK CDK1/週期蛋白B、CDK2/週期蛋白A、CDK2/週期蛋白E、CDK4/週期蛋白D及CDK6/週期蛋白D以依序順序激活以驅動細胞進入並通過細胞分裂週期。轉錄CDK CDK9/週期蛋白T及CDK7/週期蛋白H經由羧基末端結構域(CTD)之磷酸化來調節RNA聚合酶II之活性。正轉錄因子b (P-TEFb)係CDK9與四種週期蛋白配偶體週期蛋白T1、週期蛋白K、週期蛋白T2a或T2b中之一者之異二聚體。

然而CDK9 (NCBI GenBank Gene ID 1025)排他地涉及轉錄調節，

5

CDK7另外作為CDK激活激酶(CAK)參與細胞週期調節。

藉由RNA聚合酶II之基因轉錄係藉由啟動子區域處組裝起始前複合物及藉由CDK7/週期蛋白H磷酸化CTD之Ser5及Ser7來起始。對於大部分基因而言，RNA聚合酶II在其沿DNA模板移動20-40個核苷酸之後停止mRNA轉錄。RNA聚合酶II之此啟動子近側暫停係藉由負性延長因子介導且其認為調節因應於各種刺激之快速誘導之基因之表現之主要控制機制(Cho等人，Cell Cycle 2010, 9, 1697)。P-TEFb關鍵性地涉及藉由CTD之Ser2之磷酸化以及藉由負性延長因子之磷酸化及失活來克服RNA聚合酶II之啟動子近側暫停及至生產性延長狀態之轉換。

P-TEFb本身之活性係藉由若干機制來調節。大約一半之細胞P-TEFb存在於與7SK核小RNA (7SK snRNA)、La相關蛋白7 (LARP7/PIP7S)及六亞甲基雙乙醯胺可誘導蛋白1/2 (HEXIM1/2，He等人，Mol. Cell 2008, 29, 588)之無活性複合物中。剩餘一半之P-TEFb存在於含有溴結構域蛋白Brd4之活性複合物中(Yang等人，Mol. Cell 2005, 19, 535)。Brd4藉助與乙醯化組織蛋白相互作用將P-TEFb募集至準備基因轉錄之染色質區域。P-TEFb藉助交替地與其正調節子及負調節子相互作用來維持功能平衡：結合至7SK snRNA複合物之P-TEFb表示可根據細胞轉錄及細胞增殖之需求自其釋放活性P-TEFb之儲存庫(Zhou及Yik，Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006, 70, 646)。此外，P-TEFb之活性係藉由包括磷酸化/去磷酸化、泛素化及乙醯化之轉譯後修飾來調節(在Cho等人，Cell Cycle 2010, 9, 1697中綜述)。

P-TEFb異二聚體之失調CDK9激酶活性與多種人類病理學環境相關，該等環境係例如過度增殖性疾病(例如癌症)、病毒誘導之傳染病或心血管疾病。

認為癌症係藉由增殖及細胞死亡(細胞凋亡)之不平衡介導之過度

增殖性病變。高含量之抗細胞凋亡Bcl-2-家族蛋白見於各種人類腫瘤中且導致腫瘤細胞之延長存活及療法抗性。P-TEFb激酶活性之抑制顯示降低RNA聚合酶II之轉錄活性，導致短壽命抗細胞凋亡蛋白、尤其Mcl-1及XIAP之下降，重新設置腫瘤細胞經歷細胞凋亡之能力。與經轉化腫瘤表型相關之多種其他蛋白質(例如Myc、NF- κ B反應基因轉錄物、有絲分裂激酶)係短壽命蛋白質或係由短壽命轉錄物編碼，該等短壽命轉錄物對由P-TEFb抑制介導之降低之RNA聚合酶II活性敏感(在Wang及Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 2008, 29, 302中綜述)。

許多病毒依賴於宿主細胞之轉錄機構以轉錄其自身基因體。在HIV-1之情形中，RNA聚合酶II募集至病毒LTR內之啟動子區域。病毒轉錄活化子(Tat)蛋白質結合至初生病毒轉錄物並藉由募集P-TEFb(其進而促進轉錄延伸)來克服啟動子近側RNA聚合酶II暫停。此外，Tat蛋白質藉由替代7SK snRNA複合物內之P-TEFb抑制蛋白HEXIM1/2來增加活性P-TEFb之分數。最近數據已顯示P-TEFb之激酶活性之抑制在對宿主細胞無細胞毒性之激酶抑制劑濃度下足以阻斷HIV-1複製(在Wang及Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 2008, 29, 302中綜述)。同樣地，對於其他病毒已報道藉由病毒蛋白募集P-TEFb之，該等病毒係例如B-細胞癌症相關之艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)，其中細胞核抗原EBNA2蛋白與P-TEFb相互作用(Bark-Jones等人，Oncogene 2006, 25, 1775)；及人類嗜T淋巴球病毒1型(HTLV-1)，其中轉錄活化子Tax募集P-TEFb(Zhou等人，J. Virol. 2006, 80, 4781)。

心肥大(即對機械過載及壓力(血液動力學壓力，例如高血壓、心肌梗塞)之心臟適應性反應)長期可導致心臟衰竭及死亡。心肥大顯示與心肌細胞中增加之轉錄活性及RNA聚合酶II CTD磷酸化相關。發現P-TEFb藉由自無活性7SK snRNA/HEXIM1/2複合物解離而激活。該等發現表明P-TEFb激酶活性之藥理學抑制可作為療法途徑用以治療心

肥大(在Dey等人，Cell Cycle 2007, 6, 1856中綜述)。

總之，多個證據線表明P-TEFb異二聚體(=CDK9及四種週期蛋白配偶體週期蛋白T1、週期蛋白K、週期蛋白T2a或T2b中之一者)之CDK9激酶活性之選擇性抑制代表用於治療諸如癌症、病毒疾病及/或心臟疾病等疾病之新途徑。CDK9屬至少13種密切相關激酶之家族，其中細胞週期CDK之亞組在調節細胞增殖中履行多種作用。因此，預期細胞週期CDK (例如CDK1/週期蛋白B、CDK2/週期蛋白A、CDK2/週期蛋白E、CDK4/週期蛋白D、CDK6/週期蛋白D)與CDK9之共抑制影響正常增殖組織，例如腸黏膜、淋巴及造血器官及生殖器官。為最大化CDK9激酶抑制劑之治療邊際，因此需要對CDK9具有高選擇性之分子。

概言之，CDK抑制劑以及CDK9抑制劑闡述於多個不同公開案中：

概言之，WO2008129070及WO2008129071二者皆闡述2,4取代之胺基嘧啶作為CDK抑制劑。其亦分別宣稱該等化合物中之一些可用作選擇性CDK9抑制劑(WO2008129070)及CDK5抑制劑(WO2008129071)，但沒有呈現特定CDK9 IC₅₀ (WO2008129070)或CDK5 IC₅₀ (WO2008129071)數據。

WO2008129080揭示4,6取代之胺基嘧啶且展示該等化合物顯示對諸如CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6及CDK9等多種蛋白激酶之蛋白激酶活性之抑制效應，其中較佳用於CDK9抑制(實例80)。

EP1218360 B1闡述作為激酶抑制劑之三吡啶衍生物，但沒有揭示有效或選擇性CDK9抑制劑。

WO2008079933揭示胺基吡啶及胺基嘧啶衍生物及其作為CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8或CDK9抑制劑之用途。

WO2011012661 闡述可用作CDK抑制劑之胺基吡啶衍生物。

Wang等人(Chemistry & Biology 2010, 17, 1111-1121)闡述2-苯胺基-4-(噻唑-5-基)嘧啶轉錄CDK抑制劑，其在動物模型中顯示抗癌活性。

WO2004009562 揭示經取代之三吡激酶抑制劑。對於所選化合物，呈現CDK1及CDK4測試數據，但沒有CDK9數據。

WO2004072063 闡述雜芳基(嘧啶、三吡)取代之吡咯，其作為諸如ERK2、GSK3、PKA或CDK2等蛋白激酶之抑制劑。

WO2010009155 揭示三吡及嘧啶衍生物，其作為組織蛋白去乙酰酶及/或週期蛋白依賴型激酶(CDK)之抑制劑。對於所選化合物，闡述CDK2測試數據。

WO2003037346 (對應於 US7618968B2、US7291616B2、US2008064700A1、US2003153570A1)係關於芳基三吡及其用途，包括抑制溶血磷脂酸鹽基轉移酶 β (LPAAT- β)活性及/或諸如腫瘤細胞等細胞之增殖。

WO2008025556 闡述具有嘧啶核之胺甲鹽基磺鹽亞胺(carbamoyl sulfoximide)，其可用作激酶抑制劑。沒有呈現CDK9數據。

WO2002066481 闡述作為週期蛋白依賴型激酶抑制劑之嘧啶衍生物，沒有提及CDK9且沒有呈現CDK9數據。

WO2008109943 涉及苯基胺基吡(嘧)啶化合物及其作為激酶抑制劑、具體而言作為JAK2激酶抑制劑之用途。特定實例著重於具有嘧啶核之化合物。

WO2009032861 闡述作為JNK激酶抑制劑之經取代嘧啶基胺。特定實例著重於具有嘧啶核之化合物。

WO2011046970 涉及作為TBKL及/或IKK ϵ 之抑制劑之胺基嘧啶化合物。特定實例著重於具有嘧啶核之化合物。

WO2012160034本發明之化合物。其揭示化合物抑制HeLa細胞(子宮頸癌)、HeLa/MaTu/ADR細胞(子宮頸癌)、NCI-H460細胞(非小細胞肺癌)、DU145細胞(激素依賴性人類前列腺癌)、Caco-2細胞(結腸直腸癌)及B16F10細胞(黑色素瘤)之細胞增殖。

本發明之目標為改良胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之治療。

胃癌之治療

胃癌係侵襲性疾病且在全世界係癌症相關死亡率之第二主要原因(Jemal A等人, Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69–90)。飲食改良及由於抗生素之使用所致的幽門螺旋桿菌(*H. pylori*)感染之減少已使得胃癌之發病率及死亡率穩定下降, 然而在西方國家中胃癌患者之預後仍較差(Lordick F. Unmet needs and challenges in gastric cancer: The way forward. Can Treat Rev 2014; 40: 692–700)。此與日本之胃癌患者之總體五年存活率形成鮮明對比, 在日本導致早期診斷之定期篩選已使得70%患者存活(European Union Network of Excellence (EUNE) for Gastric Cancer Steering Group. Gastric Cancer in Europe. Br J Surg 2008; 95:406–408)。不幸地, 早期胃癌很少呈現不能由其他因素解釋之症狀且因此直至其已進展至晚期轉移階段時才能診斷出。

用於局部晚期胃癌之單一治癒性療法係外科切除術, 其中腫瘤移除結合廣泛淋巴結清掃及長期隨訪導致增加之效能。由表柔比星(epirubicin)、順鉑(cisplatin)及卡培他濱(capecitabine) (或其他鉑/氟嘧啶組合)組成之手術前化學療法亦已證明在改良總體存活率中係有益的且在歐洲已廣泛用作標準護理(Waddell等人, Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Radiotherapy and Oncology 2014; 110:189–

194)。在不能手術、復發或轉移癌症之情形中，化學療法及最佳支持性護理提供增強之生活品質及經改良之患者預後。然而，對一線化學治療劑之反應仍較差。

與順鉑及氟嘧啶組合導致增強之總體存活之曲妥珠單抗(Trastuzumab) (抗HER2 (表皮生長因子受體激酶2)抗體)在2010年獲得FDA批准用以治療患有HER2過表現轉移胃癌之患者。重要地，曲妥珠單抗係在腫瘤之分子表徵中之進步可如何轉化成成功及可靶向治療劑之極好實例(Bang YJ等人，Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial, Lancet 2010;376 (9742): 687–697)。

胃癌中之*C-MYC*擴增

在胃癌中，通常反覆出現基因體畸變包括*TP53*、*PIK3CA*、*ErbB2*、*ErbB3*、*KRAS*、*MET*及*MYC* (Yang W等人，Targeted therapy for gastric cancer: Molecular pathways and ongoing investigations. Biochimica et Biophysica Acta 2014; 1846: 232–7)。

失調之*MYC*表現成為許多人類腫瘤之發病機制之基礎，且似乎為誘致癌作用中所涉及之許多重要路徑及過程之交叉(Fletcher S等人，Small-molecule inhibitors of the Myc oncoprotein. Biochim. Biophys. Acta 2014)。*C-MYC*基因係*MYC*原致癌基因家族之重要成員且若干研究已展示*C-MYC*表現與胃癌之間之關聯。*C-MYC*過表現已在超過40%之胃癌(Milne AN等人，Early onset gastric cancer: on the road to unravelling gastric carcinogenesis. Curr Mol Med 2007; 7(1):15–28)及腸型及彌漫型胃腺癌二者中闡述(Calcagno DQ等人，Interrelationship between chromosome 8 aneuploidy, *C-MYC*₅

amplification and increased expression in individuals from northern Brazil with gastric adenocarcinoma. World J Gastroenterol 2006; 12(38):6207–6211)。較高*C-MYC*表現亦與轉移相關聯(Kozma L等人，*C-MYC* amplification and cluster analysis in human gastric carcinoma. Anticancer Res 2001; 21(1B):707–710；Onoda N等人，Overexpression of *C-MYC* messenger RNA in primary and metastatic lesions of carcinoma of the stomach. J Am Coll Surg 1996; 182(1):55–59)且與差的預後相關聯(Han S等人，*C-MYC* expression is related with cell proliferation and associated with poor clinical outcome in human gastric cancer. J Korean Med Sci 1999; 14(5):526–530；De Souza C等人，MYC Deregulation in Gastric Cancer and Its Clinicopathological Implications. Plos One 2013; 8(5):e64420)。

總之，增加之證據表明*C-MYC*擴增可係胃癌及疾病進展之重要煽動者(instigator)，此可能係由於此轉錄因子在細胞增殖及細胞凋亡之調節中之基礎作用。

***C-MYC*基因擴增之檢測**

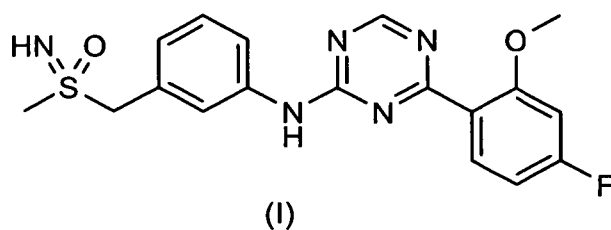
基因擴增(亦稱為基因複製或染色體複製)係其中產生基因之多重拷貝之細胞過程。該等拷貝中之每一者上之基因可經轉錄並翻譯，此導致過度產生對應經擴增基因之mRNA及蛋白質。基因擴增係許多晚期癌症之重要特徵且在臨床癌症治療中具有預後以及治療意義(Myllykangas S, Knuutila S. Manifestation, mechanisms and mysteries of gene amplifications. Cancer Lett 2006; 232(1):79-89)。

多種方法可用於檢測臨床試樣中之基因擴增。在該等方法中，臨床試驗中通常採用習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)及次世代定序(NGS)以測定患者試樣中之拷貝數改變(Myllykangas S、Knuutila S. Manifestation,

mechanisms and mysteries of gene amplifications. *Cancer Lett* 2006; 232(1):79-89)。儘管不存在檢測*C-MYC*擴增之標準方法，但所有上文所提及之技術以及多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列及傳統南方印漬及狹縫印漬法已在使用且受到若干出版物之強烈支持(Deming SL等人，C-myc amplification in breast cancer: a meta-analysis of its occurrence and prognostic relevance. *Br J Cancer* 2000;83(12): 1688–1695；Setoodeh R等人，Double-hit mantle cell lymphoma with MYC gene rearrangement or amplification: a report of four cases and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(2):155-67；Balko JM等人，Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. *Cancer Discov* 2014;4(2):232-45；Kim S等人，High-throughput sequencing and copy number variation detection using formalin fixed embedded tissue in metastatic gastric cancer. *PLoS One* 2014;9(11):e111693；Minca EC等人，Genomic microarray analysis on formalin-fixed paraffin-embedded material for uveal melanoma prognostication. *Cancer Genet* 2014;207(7-8):306-15；Poddighe PJ等人，Genomic amplification of MYC as double minutes in a patient with APL-like leukemia, *Mol Cytogenet* 2014;7(1):67；Vogt N等人，Amplicon rearrangements during the extrachromosomal and intrachromosomal amplification process in a glioma. *Nucleic Acids Res* 2014;42(21):13194-205；Baykara O等人，Amplification of chromosome 8 genes in lung cancer. *J Cancer* 2015;6(3):270-5；Ooi A等人，Semi-comprehensive analysis of gene amplification in gastric cancers using multiplex ligation-dependent

probe amplification and fluorescence in situ hybridization. Mod Pathol 2015; doi: 10.1038/modpathol.2015.33 ; Verbeke SL等人， Array CGH analysis identifies two distinct subgroups of primary angiosarcoma of bone. Genes Chromosomes Cancer 2015;54(2):72-81)。

現已發現化合物4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A，式(I))或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



(I)
化合物A

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之一者，

作用於先前尚未涵蓋之特定腫瘤類型中，亦即胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)係經選擇之磺醯亞胺取代之苯胺基嘧啶衍生物，其可分離為兩種立體異構物，亦即：

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')及

(-)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A'')。

化合物A'係較佳的且在臨床研究中作為BAY1143572。

在下文提及化合物A之情形中，由此意指純立體異構物A'及A''以

及該二者之任何混合物二者。

本發明係關於4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺醯基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺醯基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者之用途，其

用於治療及/或預防胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

較佳者為化合物A'用於治療及/或預防其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之用途。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本申請案進一步係關於4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺醯基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、

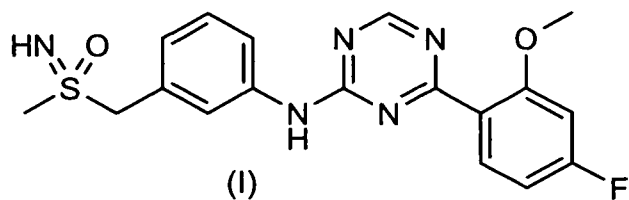
更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺醯基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者之用途，其

用於製備治療胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之藥劑。

本發明之另一態樣係

式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者

在製造用於治療個體之癌症之藥劑中之用途，其中該藥劑經製造用於治療胃癌。

較佳者係化合物A'在製造用於治療其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之藥劑中之用途。

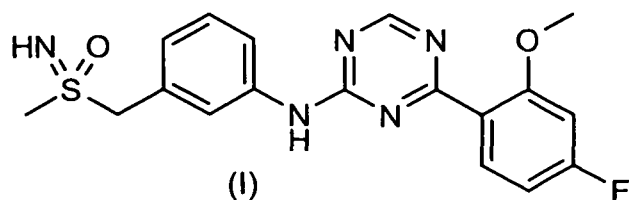
用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本申請案進一步提供

式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺

(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者之用途，其

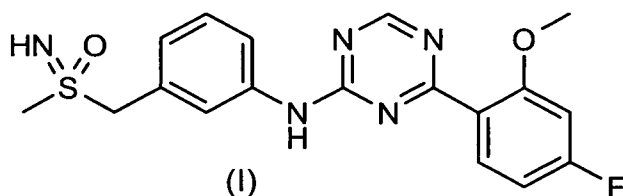
用於治療胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

較佳者係化合物A'用於治療其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之用途。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本發明亦係關於式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者之用途，其

用於治療及/或預防胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之方法中。

較佳者係化合物A'用於治療及/或預防其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌之方法中之用途。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本發明之另一態樣係式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者之用途，其用於治療經診斷患有以*C-MYC*擴增為特徵之胃癌之人類患者之方法中

該方法包含以下步驟：

a)分析自患者之腫瘤試樣，及

b)測定*C-MYC*基因是否經擴增，及

c)若如步驟b中所定義檢測到*C-MYC*擴增，則投與治療有效量之式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者。

本發明之另一態樣係

治療胃癌之方法，其包含以下步驟：

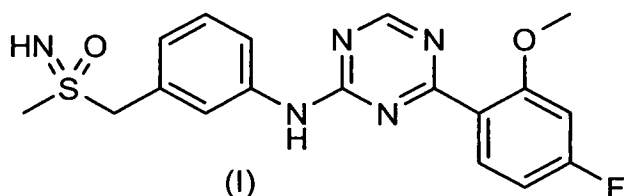
a)分析自患者之腫瘤試樣，及

b)測定*C-MYC*基因是否經擴增，及

c)若如步驟b中所定義*C-MYC*基因經擴增，則投與治療有效量之

式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、較佳(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者。

本發明之另一態樣係治療及/或預防胃癌、較佳其中細胞具有C-MYC基因擴增之胃癌之方法，該方法使用有效量之式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者



更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者來實施。

較佳治療方法係使用有效量之化合物A'來治療及/或預防其中細胞具有C-MYC基因擴增之胃癌之方法。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

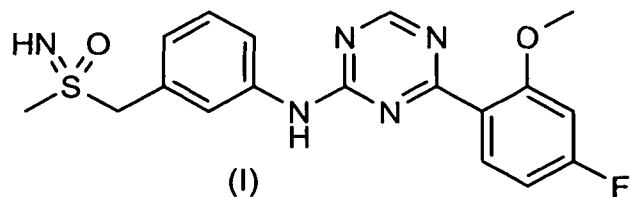
本申請案進一步提供醫藥組合物，其含有4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者，

其用於治療胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

本發明亦係關於醫藥組合物，其包含式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、



更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者

及至少一種惰性、無毒、醫藥上適宜之佐劑，其用於治療及/或預防胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

較佳醫藥組合物係包含化合物A'之醫藥組合物，其用於治療其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本申請案進一步提供

4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺、

更具體而言

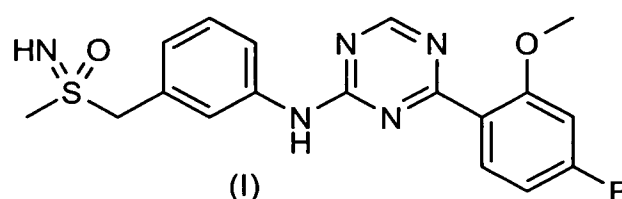
(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}

基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')

與至少一種其他活性成份之組合，其用於治療胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

本發明亦係關於醫藥組合，其
包含

式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A)或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者、

及至少一或多種其他活性成份，其用於治療及/或預防胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

較佳醫藥組合係包含化合物A'之醫藥組合，其用於治療其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本發明之另一態樣係用於鑑別傾向於有利地對CDK9抑制劑用於治療胃癌有反應之患者的方法，

其中CDK9抑制劑係化合物A且

其中該方法包含檢測來自患者之組織試樣中腫瘤細胞中 *C-MYC* 基因擴增。

較佳者係用於鑑別傾向於有利地對 CDK9 抑制劑用於治療胃癌有反應之患者的方法，

其中 CDK9 抑制劑係化合物 A' 且

其中該方法包含檢測來自患者之組織試樣中腫瘤細胞中 *C-MYC* 基因擴增且

其中彼等患者鑑別為使用 CDK9 抑制劑治療胃癌，該等患者之腫瘤細胞具有 *C-MYC* 基因擴增。

本發明之另一態樣係鑑別傾向於有利地對

式(I)之 4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺(化合物 A') 或其生理上可接受之鹽中之一者

用於治療胃癌有反應之患者的方法，

其中該方法包含檢測來自患者之組織試樣中之腫瘤細胞中之 *C-MYC* 擴增且

其中彼等患者鑑別為使用 CDK9 抑制劑治療胃癌，該等患者之腫瘤細胞具有 *C-MYC* 基因擴增。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於 PCR 之方法(例如定量 PCR (qPCR) 及數位 PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

本發明之另一態樣係預測患者是否對使用式(I)之 4-(4-氟-2-甲氧

苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者、

更具體而言

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺(化合物A')或其生理上可接受之鹽中之一者之治療有反應之方法，

其中該方法包含檢測來自患者之組織試樣中之腫瘤細胞中之C-MYC擴增。

用於檢測此擴增之方法包括(但不限於)

習用細胞遺傳學(染色體顯帶)、染色體比較基因體雜交(CGH)、螢光原位雜交(FISH)、次世代定序(NGS)、多重連接依賴探針擴增(MLPA)、基於PCR之方法(例如定量PCR (qPCR)及數位PCR)、單核苷酸多型性(SNP)陣列、南方印漬及狹縫印漬法。

化合物A之生理上可耐受鹽之使用同樣應視為由本發明涵蓋。

化合物A之生理上安全之鹽涵蓋礦物酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如以下酸之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸。

化合物A之生理上安全之鹽亦涵蓋慣用鹼之鹽，例如作為實例且較佳地鹼金屬鹽(例如鈉鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)；及衍生自氨或具有1個至16個C原子之有機胺之銨鹽，例如以下作為實例且較佳地乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺及N-甲基六氫吡啶。

本發明進一步提供含有化合物A及至少一或多種其他活性成份之

藥物，其用於治療胃癌、較佳其中細胞具有*C-MYC*基因擴增之胃癌。

化合物A可具有全身及/或局部活性。出於此目的，其可以適宜方式投與，例如經口、非經腸、經由肺途徑、經鼻、經舌下、經舌、經頰、經直腸、經陰道、經真皮、經皮膚、經結膜、經眼或以植入物或支架形式。

對於該等投與途徑，本發明化合物A可以適宜投與形式來投與。

根據先前技術起作用且快速及/或以經修改方式遞送本發明化合物A且包含呈結晶及/或非晶形及/或溶解形式之本發明化合物A之適用於經口投與形式，例如錠劑(未包衣或經包衣錠劑，例如具有耐受胃液或延遲溶解或不溶並控制釋放本發明化合物之包衣)、在口腔中快速崩解之錠劑、或膜/薄片、膜/凍乾劑、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖包衣錠劑、小粒、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。

非經腸投與可在避免吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心臟內、脊椎內或腰內)或包括吸收(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)之情形下實現。適用於非經腸投與之投與形式尤其係呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾劑或無菌粉劑形式之注射及輸注用製劑。

適用於其他投與途徑之實例係用於吸入之醫藥形式[尤其粉末吸入器、霧化器]、滴鼻劑、溶液、噴霧；欲經舌、舌下或經頰投與之錠劑、膜/薄片或膠囊、栓劑；用於眼及耳之製劑、洗眼液、眼插入件、滴耳劑、耳用粉劑、洗耳劑、耳用棉塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪合劑(*mixturae agitandae*))、親脂性懸浮液、軟膏、乳霜、經皮治療系統(例如貼劑)、乳狀物、糊劑、泡沫、散佈劑、植入物或支架。

化合物A可轉化為所述的投與形式。此可以本身已知之方式藉由與惰性、無毒、醫藥上適宜之佐劑混合來實現。該等佐劑尤其包括

- 填充劑及賦形劑(例如纖維素、諸如Avicel®等微晶纖維素、乳糖、甘露醇、澱粉、諸如Di-Cafos®等磷酸鈣)，
- 軟膏基質(例如石油膠、石蠟、甘油三酯、蠟、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇)，
- 用於栓劑之基質(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂)
- 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中等鏈長甘油三酯脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，
- 表面活性劑、乳化劑、分散劑或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉、卵磷脂、磷脂、諸如Lanette®等脂肪醇、諸如Span®等去水山梨醇脂肪酸酯、諸如Tween®等聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、諸如Cremophor®等聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、諸如Pluronic®等泊洛沙姆(poloxamer))，
- 緩衝液以及酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺基丁三醇、三乙醇胺)
- 等滲劑(例如葡萄糖、氯化鈉)，
- 吸附劑(例如高分散二氧化矽)
- 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙炔基吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、諸如Carbopol®等聚丙烯酸、海藻酸鹽、明膠)，
- 崩解劑(例如經修飾之澱粉、羧甲基纖維素鈉、諸如Explotab®等羥基乙酸澱粉鈉、交聯之聚乙炔基吡咯啉酮、諸如AcDiSol®等交聯羧甲基纖維素鈉)，
- 流動調節劑、潤滑劑、助流劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、諸如Aerosil®等高分散二氧化矽)，

- 包衣材料(例如糖、蟲膠)及用於快速或以經修改方式溶解之膜或擴散膜之膜形成劑(例如，諸如Kollidon®等聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙醇醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚丙烯酸酯、諸如Eudragit®等聚甲基丙烯酸酯)，
- 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素)，
- 合成聚合物(例如聚乳酸、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、諸如Eudragit®等聚甲基丙烯酸酯、諸如Kollidon®等聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙醇醇、聚乙酸乙酯、聚氧化乙烯、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，
- 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二丁酯)，
- 滲透促進劑，
- 穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基茴香醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，
- 防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯、山梨酸、鄰乙汞硫基苯酸鈉、苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、乙酸氯己定、苯甲酸鈉)，
- 著色劑(例如無機顏料，例如氧化鐵、二氧化鈦)，
- 調味料、甜味劑、氣味及/或臭味掩蓋劑。

此外，本發明係關於包含至少一種本發明化合物、通常連同一或多種惰性無毒之醫藥上適宜之佐劑之藥劑且係關於其用於上文所提及目的之用途。

劑量及治療方案

劑量及治療方案可以且必須端視癌類型及治療目標而變化。

每日劑量係通常介於20 mg與850 mg之間且可分成複數個相同或不同之劑量單元、較佳2個劑量單元，其可同時或根據某一時間表服

用。

具體而言，每日劑量係介於30 mg與500 mg之間且可分為複數個相同或不同之劑量單元、較佳2個劑量單元，其可同時或根據某一時間表服用。

較佳每日劑量係介於20 mg與400 mg之間且可分為複數個相同或不同之劑量單元、較佳2個劑量單元，其可同時或根據某一時間表服用。

更具體而言，每日劑量係介於40 mg與300 mg之間，且可分為複數個相同或不同劑量單元、較佳2個，其可同時或根據某一時間表服用。

更佳每日劑量係介於20 mg與200 mg之間且可分為複數個相同或不同劑量單元、較佳2個，其可同時或根據某一時間表服用。

甚至更佳每日劑量係介於50 mg與180 mg之間且可分為複數個相同或不同劑量單元、較佳2個，其可同時或根據某一時間表服用。

此應用於單一療法及與其他抗過度增殖、細胞生長抑制或細胞毒性物質一起之組合療法二者，組合療法可需要減少劑量。

治療可以規律地重複之週期實施。治療週期可具有變化之持續時間，例如21天或28天，其中劑量係連續或間歇給與。較佳者係28天之週期長度，其中劑量係連續或間歇給與。

連續時間表涉及每日投藥，例如，21天週期中之21個每日劑量或28天週期中之28個每日劑量。較佳連續時間表係28天週期中之28個每日劑量。

間歇時間表涉及治療時期、隨後非治療時期，例如在21天週期或28天週期中。間歇時間表之較佳週期持續時間係28天。

治療時期在既定之治療週期中可重複多於一次。

治療時期可係(例如) 1天至21天，更佳3天至14天。

甚至更佳間歇時間表涉及治療3天、隨後非治療4天，以此方式每週重複，完成28天治療週期。

當至少疾病穩定且出現的不利效應達容易治療但至少容易接受之程度時，治療係成功的。因此，所施加之治療週期數可根據治療反應及耐受性在患者之間變化。

當至少疾病穩定且出現的不利效應達容易治療但至少容易接受之程度時，治療係成功的。

化合物A可單獨或若需要與一或多種其他藥理學上有效之物質組合使用，前提條件係該組合不會導致不期望及不可接受之不利效應。因此，本發明進一步提供含有本發明化合物A及一或多種其他活性成份之藥物，其具體而言用於治療及/或防止上文所提及之疾病。

舉例而言，化合物A可與已知抗過度增殖、細胞生長抑制或細胞毒性物質組合用以治療癌症。本發明化合物A與用於癌症療法中之其他物質或者與放射療法組合係尤其可取的。

用於組合目的之適宜活性成份之實例包括：

白蛋白結合型紫杉醇(abraxane)、癌伏妥(afinitor)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖膦酸(alendronic acid)、阿發隆(alfaferone)、阿利維A酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、別嘌醇鈉(aloprim)、帕洛諾司瓊(aloxi)、六甲蜜胺、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺磷汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、多拉司瓊(anzmet)、安然愛斯普(aranesp)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷、阿諾新(aromasin)、5-氮雜胞苷、硫唑嘌呤、BCG或泰斯BCG (tice-BCG)、苯丁抑制素(bestatin)、乙酸倍他米松(betamethasone acetate)、倍他米松磷酸鈉、貝沙羅汀(bexarotene)、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)、溴尿苷、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、降鈣素、阿侖單抗(campath)、卡培他濱、卡鉑

(carboplatin)、康士得(casodex)、賽孚松(cefesone)、西莫白介素(celmoleukin)、柔紅黴素(cerubidine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、柔紅黴素脂質體(daunoxome)、地塞米松(decadron)、磷酸地塞米松、戊酸雌二醇(delestrogen)、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、狄波美(depo-medrol)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、己烯雌酚、大扶康(diflucan)、多西他賽(docetaxel)、去氧氟尿苷、多柔比星(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、艾裡咖(eligard)、埃立特(elitek)、艾倫斯(ellence)、止敏吐(emend)、表柔比星、阿法依伯汀(epoetin alfa)、依普定(epogen)、依鉑(eptaplatin)、左咪唑(ergamisol)、雌二醇(estrace)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥磷酸鈉、乙炔雌二醇、阿米福汀(ethyol)、艾提壯酸(etidronic acid)、凡畢複(etopophos)、依託泊苷(etoposide)、法屈唑(fadrozole)、法樂通(farston)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、非格司亭(fligrastim)、氟尿苷、氟康唑(fluconazole)、氟達拉濱(fludarabine)、單磷酸5-氟脫氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、福美司坦(formestane)、福思他濱(fosteabine)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、伽馬加爾(gammagard)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、格列衛(gleevec)、格立得(gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、鹽酸格拉司瓊(granisetron hydrochloride)、組胺瑞林(histrelin)、托泊替康(hycamtin)、氫可酮(hydrocortone)、赤式-羥基王基腺嘌呤、羥基脲、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺、干擾素 α 、干擾素 $\alpha 2$ 、干擾素 $\alpha 2\alpha$ 、干擾素 $\alpha 2\beta$ 、干擾素 $\alpha n1$ 、干擾素 $\alpha n3$ 、干擾素 β 、干擾素 $\gamma 1a$ 、白介素2、內含

子A、易瑞沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、凱特瑞(kytril)、拉帕替尼(lapatinib)、硫酸香菇多糖、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸、亮丙瑞林(leuprolide)、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左亞葉酸鈣鹽、左甲狀腺素鈉(levothroid)、立渥克(levoxyl)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、屈大麻酚(marinol)、氮芥、甲鈷胺(mecobalamin)、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、美法侖(melphalan)、美尼斯特(menest)、6-巯嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺蝶呤、美特維克(metvix)、米替福新(miltefosine)、米諾環素(minocycline)、絲裂黴素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、妥溫諾(modrenal)、美斯特(myocet)、奈達鉑(nedaplatin)、紐拉思塔(neulasta)、紐密伽(neumega)、優保津(neupogen)、尼魯米特(nilutamide)、諾瓦得士(nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奧曲肽(octreotide)、鹽酸昂丹司瓊(ondansetron hydrochloride)、歐瑞培德(orapred)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、佩蒂普瑞德(pediapred)、培門冬酶(pegaspargase)、派羅欣(pegasys)、噴司他丁(pentostatin)、必醫你舒(picibanil)、鹽酸匹魯卡品(pilocarpine hydrochloride)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、潑尼莫司汀(prednimustine)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、倍美力(premarin)、丙卡巴肼(procarbazine)、普羅克裡特(procrit)、雷替曲塞(raltitrexed)、RDEA119、利比(rebif)、依替膦酸銻-186(rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅擾素(roferon-A)、羅莫肽(romurtide)、舒樂津(salagen)、善得定(sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、司莫司汀(semustine)、西左喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甲強龍(solu-medrol)、鏈脲佐佐菌素(streptozocin)、氯化鋇-89、辛思羅德(synthroid)、他莫昔芬(tamoxifen)、坦洛新(tamsulosin)、他索那敏

(tasonermin)、罌內酯(tastolactone)、泰索帝(taxotere)、替西白介素(teceleukin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、丙酸罌酮、罌酮(testred)、硫鳥嘌呤、塞替派(thiotepa)、促甲狀腺素、替魯膦酸(tiludronic acid)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸、甲胺蝶呤(trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙(trimetrexate)、乙酸曲普瑞林(triptorelin acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林、UFT、尿苷、戊柔比星(valrubicin)、維司力農(vesnarinone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維茹利金(virulizin)、辛卡德(zinecard)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、樞複寧(zofran)；ABI-007、阿考比芬(acolbifene)、阿替米尼(actimmune)、阿非他克(affinitak)、胺基蝶呤、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿索立尼(asoprisnil)、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentan)、BAY 43-9006 (索拉非尼(sorafenib))、癌思停(avastin)、CCI-779、CDC-501、西樂葆(celebrex)、西妥昔單抗(cetuximab)、克立那托(crisnatol)、乙酸環丙孕酮、地西他濱(decitabine)、DN-101、多柔比星MTC (doxorubicin MTC)、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、艾特卡林(edotecarin)、依洛尼塞(eflornithine)、依沙替康(exatecan)、芬維A胺(fenretinide)、二鹽酸組胺、組胺瑞林水凝膠植入物(histrelin hydrogel implant)、欽-166 DOTMP、伊班膦酸(ibandronic acid)、干擾素 γ 、內含子-PEG、伊沙匹隆(ixabepilone)、鑰孔蟲血蘭素(keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、蘭瑞肽(lanreotide)、拉索昔芬(lasofexifene)、利布拉(libra)、洛那法尼(lonafarnib)、米潑昔芬(miproxifen)、米諾膦酸(minodronate)、MS-209、脂質體MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、癌立消(neovastat)、諾拉曲塞

(nolatrexed)、奧利默森(oblimersen)、onco-TCS、奧西德(osidem)、聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel polyglutamate)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、PN-401、QS-21、誇西洋(quazepam)、R-1549、雷洛昔芬(raloxifene)、豹蛙酶(ranpirnase)、13-順-視黃酸、沙鉑(satraplatin)、西奧骨化醇(seocalcitol)、T-138067、得舒緩(tarceva)、他昔普辛(taxoprexin)、胸腺素 $\alpha 1$ 、噻唑呋林(tiazofurine)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉紫明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifene)、transMID-107R、伐司朴達(valsopodar)、伐普肽(vapreotide)、瓦他拉尼(vatalanib)、維替泊芬(verteporfin)、長春氟寧(vinflunine)、Z-100、唑來膦酸(zoledronic acid)及其組合。

在較佳實施例中，本發明化合物A可與以下活性成份組合：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素、阿侖珠單抗(alemtuzumab)、阿利維A酸、六甲蜜胺、胺魯米特、胺柔比星、安吡啶、阿那曲唑、阿格拉賓、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紫胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、BAY 80-6946、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博來黴素、硼替佐米、布舍瑞林(buserelin)、白消安、卡巴他賽(cabazitaxel)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱、卡鉑、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞來昔布(celecoxib)、西莫白介素、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、順鉑、克拉屈濱、氯膦酸、克羅拉濱(clofarabine)、克立他酶(crisantaspase)、環磷醯胺、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪、更生黴素、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素2、地

諾單抗(denosumab)、地洛瑞林、二溴螺氯銨(dibrospidium chloride)、多西他賽、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、依庫珠單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋銨(elliptinium acetate)、伊屈潑帕(eltrombopag)、內皮他丁(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、表柔比星、環硫雄醇、阿法依伯汀、倍他依泊汀、依鉑、艾日布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、雌二醇、雌氮芥、依託泊苷、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法倔唑、非格司亭、氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟他胺、福美司坦、福莫司汀、氟維司群、硝酸鎂、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱、吉妥珠單抗、氧化型麩胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林、組胺二鹽酸鹽、組胺瑞林、羥基脲、I-125粒子、伊班膦酸、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康、伊沙匹隆、蘭瑞肽、拉帕替尼、來那度胺(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖、來曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、利舒脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀、氯尼達明、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥孕酮、甲地孕酮、美法侖、美雄烷(mepitiostane)、巯嘌呤、甲胺蝶呤、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、甲基羥固酮、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新、米鉑(miriaplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素、米托坦、米托蒽醌、奈達鉑、奈拉濱(nelarabine)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、硝胺丙吡啶、奧法木單抗(ofatumumab)、奧美拉唑(omeprazole)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙利鉑、p53基因療法、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、鉀-103粒子、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑

帕尼(pazopanib)、培門冬酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、噴他佐辛(pentazocine)、噴司他丁、培洛黴素(peplomycin)、培磷醯胺(perfosfamide)、沙培林(picibanil)、吡柔比星、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、多糖-K、吡吩姆鈉、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀、丙卡巴肼、喹高利特(quinagolide)、氯化鐳-223、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀(ranimustine)、雷佐生(razoxane)、瑞法米替尼(refametinib)、瑞格非尼(regorafenib)、利塞麟酸(risedronic acid)、利妥昔單抗、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、沙格司亭、西普魯塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃、索布佐生、甘胺雙唑鈉、索拉非尼、鏈脲佐菌素、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬、他索那敏、替西白介素、替加氟(tegafur)、替加氟+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺、替西羅莫司(temsirrolimus)、替尼泊苷、羰酮、替曲麟(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、塞替派、胸腺法新(thymalfasin)、硫鳥嘌呤、托珠單抗(tocilizumab)、托泊替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗、曲奧舒凡、維A酸、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林、曲磷胺(trofosfamide)、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、戊柔比星、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽、威羅非尼(vemurafenib)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟甯、長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)、伏氯唑(vorozole)、釷-90玻璃微球體、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁斯酯、唑來麟酸、佐柔比星(zorubicin)。

預計化合物A亦可與生物治療劑組合，例如抗體，例如癌思停、瑞圖宣(rituxan)、爾必得舒(erbitux)、賀癌平(herceptin)、西妥昔單

抗)及重組蛋白質。

化合物A亦可與對抗血管生成之其他治療劑組合來達成積極效應，例如，與癌思停、阿西替尼(axitinib)、瑞格非尼、西地尼布(recentin)、索拉非尼或舒尼替尼組合。與蛋白酶體及mTOR之抑制劑以及抗激素及類固醇代謝酶抑制劑之組合尤其有用，此乃因其具有有利的副作用型態。

一般而言，化合物A與其他細胞生長抑制或細胞毒性劑之組合使得可實現以下目標：

- 與使用個別活性成份治療相比，在減緩腫瘤生長、減小其大小或甚至完全消除其方面之經改良效能；
- 採用以低於單一療法情形下之劑量使用之化學治療劑之可能性；
- 與個別投與相比，達成更具耐受性療法且具有較少副作用之可能性；
- 治療更廣範圍之腫瘤疾病之可能性；
- 達成對療法之更高反應率；
- 與當前標準療法相比，更長之患者存活時間。

此外，本發明化合物A亦可結合放射療法及/或外科手術使用。

實例

1. 化合物A之製備

化合物A'係根據闡述於WO2012/160034之實例4中之程序來製備。

2. 增殖分析

表1：所研究細胞系及增殖分析結果之列表。

	實例	化合物A'
腫瘤指徵	細胞系	IC ₅₀ [nmol/l]

胃癌， <i>C-MYC</i> 經擴增	Snu-16	340
胃癌	AGS	540
胃癌， <i>C-MYC</i> 經擴增	HGC-27	580
胃癌	KatoIII	630
胃癌	NUGC-4	760
胃癌	Hs746T	1100
胃癌	MKN-1	1100
胃癌	Snu-1	1500
胃癌	MKN-45	1800
胃癌	NCI-N87	1900
胃癌	Snu-5	2400

[#]與物質一起培育72小時之後

3. 活體內實驗

本實現之目的係評價化合物A'在單一療法及與太平洋紫杉醇或順鉑之組合在皮下植入NMRI nu/nu小鼠之兩個胃癌模型中之活體內效能及耐受性。

3.1 縮寫字及縮略語

表2：縮寫字及縮略語

BW	體重
BW ₀	第0天之個別體重
BW _x	第X天之個別體重
BWL	體重減少
GXA	胃癌異種移植物，亞洲(Asia)
GXF	胃癌異種移植物，弗萊堡(Freiburg)
i.p.	腹膜內
i.v.	靜脈內
n/a	不可適用
NMRI	海軍醫學研究所(Naval Medical Research Institute)

NMRI nu/nu	NMRI背景下之無胸腺免疫缺陷突變體
p.o.	經口(Per os, orally)
T/C	治療對對照比率
RTV	相對腫瘤體積

3.2 設計

研究包括使用具有 *C-MYC* 擴增之皮下胃癌異種移植植物之雌性 NMRI nu/nu 小鼠之兩個活體內效能實驗。以一個劑量含量在單一療法及與太平洋紫杉醇及順鉑之組合療法中評價化合物 A'。使用媒劑對照組作為參照來評價所有組之抗腫瘤活性及耐受性。

組編號	療法	總日劑量 [mg/kg/天]	時間表 [投藥日]	施加 途徑	動物 數量
1	媒劑	10 mL/kg/天	1-28	p.o.	10
2	化合物 A'	25	1-28	p.o.	10
3	太平洋紫杉醇	12	1、8、15、22	i.v.	10
4	順鉑	2	1、4、7、10、13、16、19、 22、25、28	i.p.	10
5	化合物 A'// 太平洋紫杉醇	25	1-28	p.o.	10
		//	//	//	
		12	1、8、15、22	i.v.	
6	化合物 A'// 順鉑	25	1-28	p.o.	10
		//	//	//	
		2	1、4、7、10、13、16、19、 22、25、28	i.p.	

3.3 實驗程序

3.3.1. 特定動物資訊

小鼠品系、性別： NMRI nu/nu，雌性

動物供應： Harlan

小鼠總數

效能測試(植入/隨機化)： 280/120

移植時之大約週齡： 5-7週

隨機化時之大約週齡： 7.5-13週

圈養條件

動物係圈養在個別通風之籠中。每天兩次監測動物。所有材料在使用之前均經高壓滅菌。隨意提供食物及水。

3.3.2 腫瘤資訊

3.3.2.1 測試腫瘤之表徵

用於此研究中之患者源性GXF 251腫瘤模型係自癌症患者之外科樣本獲得。GXA SCH LX係細胞系源性癌症模型(Oncotest, Freiburg, Germany)。該等胃癌異種移植物皆展現*C-MYC*擴增。

3.3.2.2 腫瘤移植

胃癌腫瘤碎片係自在裸小鼠中之連續世代之異種移植物獲得且置於含有10%青黴素/鏈黴素之PBS中。然後將腫瘤碎片(每隻動物一個碎片；3-4 mm邊緣長度)在異氟烷麻醉下皮下植入NMRI nu/nu受體小鼠之腹脇部中。

3.3.3 隨機化

每日監測動物及腫瘤植入物直至最大數目之植入物顯示開始實體腫瘤生長之清晰跡象為止。隨機化時，初始測定正生長腫瘤之體積。根據研究方案，考慮到群組腫瘤體積之可比的中值及平均值為約100-120 mm³，將具有一個體積為50-250 mm³、較佳80-200 mm³之腫瘤的動物分配於實驗組中。記錄並維持隨機化之結果以及實驗數據。未隨機化之動物執行安樂死。將隨機化的當日指定為實驗之第0天。

3.3.4. 測試試劑

媒劑化合物A'： 80% (m/V) PEG400於注射用水中

媒劑太平洋紫杉醇及順鉑： 0.9%鹽水

化合物A'： 每週一次藉由將化合物A'粉末以

0.25% (w/v)稀釋於媒劑中來製備投藥溶液(2.5 mg/ml)；在4℃ 儲存投藥溶液；投藥體積10 ml/kg

太平洋紫杉醇： 將1.6 ml儲積溶液與6.4 ml媒劑混合以獲得投藥溶液。

順鉑： 將1.6 mg順鉑懸浮於8 ml媒劑中以獲得投藥溶液。

3.3.5. 觀察及計算

3.3.5.1 死亡率

在例行監測期間每日實施死亡率檢查。

3.3.5.2 體重

小鼠每週稱重兩次。個別小鼠之相對體重(以%表示)係根據下式藉由將第X天之個別體重(BW_x)除以第0天之個別體重(BW_0)乘以100來計算：

$$\text{相對體重(第x天) [\%]} = \frac{BW_x}{BW_0} \times 100$$

同樣地，計算組中值相對體重，僅考慮在所討論的當日活的小鼠之重量。

3.3.5.3 腫瘤體積

在隨機化的當日(第0天)且然後每週兩次(即在小鼠稱重之同一天)使用卡尺藉由二維量測來測定腫瘤體積。根據下式計算腫瘤體積：

$$\text{腫瘤體積} = (a \times b^2) \times 0.5$$

其中 a 表示最大腫瘤直徑且 b 表示正交腫瘤直徑。

藉由將第x天之絕對個別腫瘤體積(T_x)除以第0天之同一腫瘤之絕對個別腫瘤體積(T_0)乘以100%來計算第x天之個別腫瘤之相對體積(RTV)：

$$RTV_x [\%] = (T_x / T_0) \times 100$$

3.3.5.4 抗腫瘤活性

抗腫瘤活性係評估為相對媒劑對照組之最大腫瘤體積抑制。

3.3.5.5 腫瘤抑制，以%表示之測試/對照值

自測試組相對於對照組之RTV中值之比率乘以100來計算具體日期之腫瘤抑制(T/C%)。

$$T/C(\text{第 } x \text{ 天})[\%] = \frac{\text{第 } x \text{ 天測試組之相對腫瘤體積中值}}{\text{第 } x \text{ 天對照組之相對腫瘤體積中值}} = 100$$

在實驗期間針對具體測試組所記錄之最小(或最佳) T/C%值表示各別治療之最大抗腫瘤活性。若一組中至少4個隨機化動物在討論當日活著，則計算T/C值。

3.3.5.6 效能準則

群組最佳T/C值(%)如下用於活性等級評定：

表3：效能準則

-	無活性	T/C ≥65%
+/-	邊界活性	50% ≤T/C < 65%
+	中等活性	25% ≤T/C <50%
++	高活性	10% ≤T/C <25%
+++	極高活性	5% ≤T/C <10%
++++	完全緩解	T/C <5%

3.4 結果

3.4.1 化合物A’在具有異種移植物小鼠中之抗腫瘤效能

在一個劑量含量下在單一及與太平洋紫杉醇或順鉑之組合療法中在兩個皮下植入NMRI nu/nu小鼠中之胃癌模型中評價化合物A’。兩個胃癌異種移植物模型GXA SCH LX及GXF 251展現C-MYC擴增。

在GXA SCH LX腫瘤模型中，化合物A’、太平洋紫杉醇或順鉑單一療法顯示中等抗腫瘤活性，其中最大T/C值分別為44.6%、36.2%及39.7%。化合物A’與太平洋紫杉醇或順鉑之組合增加各別單一療法之

抗腫瘤效能，使得最佳T/C值分別為22.0% (高活性)及27.7% (中等活性)。

與各別媒劑對照組相比，GXA SCH LX之腫瘤生長藉由化合物A'之組合治療而顯著降低，如藉由非參數克魯斯卡爾-瓦利斯測試(non-parametric Kruskal-Wallis test)、隨後鄧恩事後測試(Dunn's post-test)所測定。

在GFX 251腫瘤模型中，化合物A'單一療法產生邊界抗腫瘤活性，其中最佳T/C值為59.9%，而太平洋紫杉醇或順鉑作為單一試劑並未顯示抗腫瘤效能。然而，化合物A'與太平洋紫杉醇或順鉑之組合增加各別單一療法之抗腫瘤效能，使得最佳TC值分別為18.0% (高活性)及38.1% (中等活性)。

與各別媒劑對照組及單獨的太平洋紫杉醇或順鉑單一療法相比，GFX 251之腫瘤生長藉由化合物A'組合治療顯著降低，如藉由克魯斯卡爾-瓦利斯測試、隨後鄧恩事後測試所測定。

表4-化合物A'抗腫瘤效能總結

組編號	療法	劑量量 [mg/kg/天]	時間表	Min. T/C [%] (天)	活性 等級
GXA SCH LX					
1	媒劑	10 mL/kg/天	1-28	n/a	n/a
2	化合物A'	25	1-28	44.6 (21) (14)	+
3	太平洋紫杉醇	12	1、8、15、22	36.2 (25)	+
4	順鉑	2	1、4、7、10、13、16、 19、22、25、28	39.7 (21)	+
5	化合物A'	25	1-28	22 (28)	++
	//	//	//		
	太平洋紫杉醇	12	1、8、15、22		

6	化合物A' // 順鉑	25 // 2	1-28 // 1、4、7、10、13、16、 19、22、25、28	27.7 (18)	+
GXF 251					
1	媒劑	10 mL/kg/天	1-28	n/a	n/a
2	化合物A'	25	1-28	59.9 (25)	+/-
3	太平洋紫杉醇	12	1、8、15、22	97.9 (4)	-
4	順鉑	2	1、4、7、10、13、16、 19、22、25、28	97.0 (11)	-
5	化合物A' // 太平洋紫杉醇	25 // 12	1-28 // 1、8、15、22	18.0 (25)	++
6	化合物A' // 順鉑	25 // 2	1-28 // 1、4、7、10、13、16、 19、22、25、28	38.1 (28)	+

*媒劑化合物A'：80% PEG400於注射用水中；

媒劑太平洋紫杉醇及順鉑：0.9%鹽水

總之，該等數據指示在患有顯示*C-MYC*擴增之胃癌之患者中，化合物A'與太平洋紫杉醇或順鉑組合具有顯著及有意義的抗腫瘤活性。

3.4.2. 存活及體重改變

在腫瘤模型GXA SCH LX及GXF 251中觀察到無或中等組之BWL中值高達7.9%。接受對照媒劑、順鉑或太平洋紫杉醇單一療法之組顯示100%之存活率。接受化合物A'單一或組合治療之組展現80-90%範圍內之存活率，只是在模型GXASCHLX中接受化合物A'與太平洋紫杉醇之組合之動物顯示70%之存活率。

總之，在兩種具有*C-MYC*擴增之胃癌異種移植植物之小鼠中，化合物A'顯示可接受的耐受性型態。

3.5. 總結及結論

在單一及與太平洋紫杉醇或順鉑之組合療法中在兩個皮下移植之胃癌異種移植模型中評價Bayer Healthcare之研究化合物化合物A'之活體內效能及耐受性。將展現*C-MYC*擴增之兩種胃癌異種移植模型GXA SCH LX及GXF 251皮下植入雌性NMRI nu/nu小鼠中。以一個劑量(25 mg/kg/天)每天一次經口投與化合物A'且皮下腫瘤一經建立即起始治療。媒劑處理之對照組包括於各實驗中。組大小係10隻小鼠/組。使用媒劑對照組作為參照來評價所有組之抗腫瘤活性(腫瘤生長抑制)及耐受性。

在GXA SCH LX腫瘤模型中，化合物A'、太平洋紫杉醇或順鉑單一療法顯示中等抗腫瘤活性，其中最小T/C值分別為44.6%、36.2%及39.7%。使用化合物A'與順鉑組合在GXA SCH LX及GFX 251胃癌模型二者中亦觀察到中等抗腫瘤活性，其中最小T/C值分別為27.7%及38.1%。使用化合物A'與太平洋紫杉醇在GXA SCH LX及GFX 251胃癌模型二者中觀察到高抗腫瘤活性，其中最小T/C值分別為22%及18%。在所有該等情形中，與各別媒劑對照組相比，腫瘤生長藉由化合物A'與太平洋紫杉醇或順鉑之組合而顯著減弱(克魯斯卡爾-瓦利斯測試、隨後鄧恩事後測試)。在GXA SCH LX及GXF 251腫瘤模型中觀察到無組或中等組之中值BWL高達7.9%。總之，該等數據指示在患有較佳具有*C-MYC*擴增之胃癌之患者中，化合物A'與太平洋紫杉醇或順鉑之組合具有顯著及有意義的抗腫瘤活性。

【圖式簡單說明】

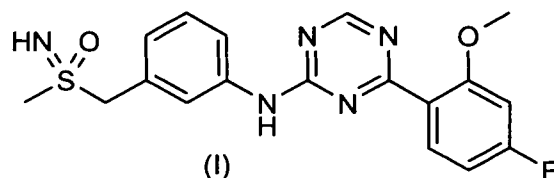
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者之用途，



其用於製造用於治療個體之癌症的藥劑，

其中該藥劑經製造用於治療胃癌。

2. 如請求項1中任一項之式(I)化合物之用途，

其中使用該鏡像異構物(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。

3. 如請求項1或2之用途，其中

該欲治療之個體係在來自該個體之含有腫瘤細胞之組織試樣中已檢測到*C-MYC*擴增者。

4. 如請求項3之用途，其中該*C-MYC*擴增係藉由以下來檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。

5. 一種用於鑑別患者傾向於有利地對CDK9抑制劑有反應以治療胃癌之方法，

其中該CDK9抑制劑係如請求項1或請求項2之式I化合物，且

其中該方法包含檢測來自該患者之組織試樣中腫瘤細胞中之*C-MYC*擴增，且

其中彼等患者經鑑別為使用CDK9抑制劑治療胃癌，該等患者之腫瘤細胞具有該*C-MYC*基因擴增。

6. 如請求項5之用於鑑別患者傾向於有利地對

式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者有反應以治療胃癌之方法，

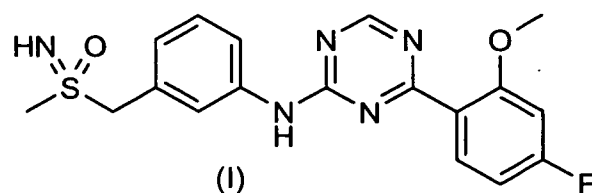
其中該方法包含檢測來自該患者之組織試樣中腫瘤細胞中之*C-MYC*擴增，且

其中彼等患者經鑑別為使用式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺治療胃癌，該等患者之腫瘤細胞具有該*C-MYC*基因擴增。

7. 如請求項6之方法，其中該*C-MYC*擴增

係藉由以下來檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。

8. 一種式I化合物4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，

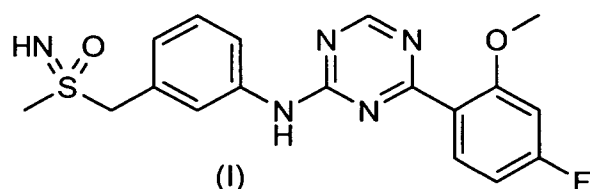


其用於治療胃癌。

9. 如請求項8之化合物，其中使用該鏡像異構物

(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。

10. 如請求項8或9之化合物，其中欲治療之個體係來自該個體之含有腫瘤細胞之組織試樣中已檢測到*C-MYC*擴增者。
11. 如請求項10之化合物，其中該*C-MYC*擴增係藉由以下來檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。
12. 一種式I化合物4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



其用於治療及/或預防胃癌之方法中。

13. 如請求項12中任一項之化合物，其中使用該鏡像異構物
(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。
14. 如請求項12或13之化合物，其中欲治療之個體係來自該個體之含有腫瘤細胞之組織試樣中已檢測到*C-MYC*擴增者。
15. 一種式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，其用於治療經診斷患有以*C-MYC*擴增為特徵之胃癌之人類患者之方法中，

該方法包含以下步驟：

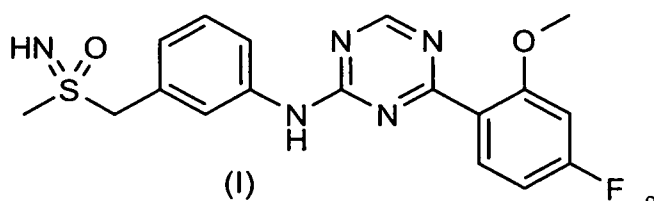
- a) 分析來自該患者之腫瘤試樣，及
- b) 測定*C-MYC*基因是否經擴增，及
- c) 若如步驟b中所界定檢測到*C-MYC*擴增，則投與治療有效量

之式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者。

16. 一種治療胃癌之方法，其包含以下步驟：

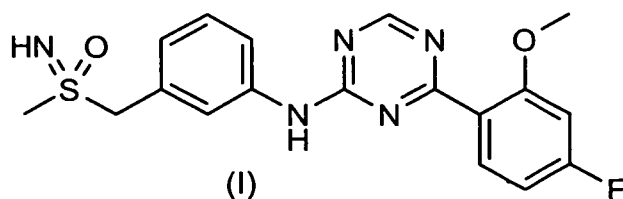
- a) 分析來自該患者之腫瘤試樣，及
- b) 測定*C-MYC*是否經擴增，及
- c) 若如步驟b中所界定*C-MYC*經擴增，則投與治療有效量之

式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者



17. 如請求項16之方法，其中在步驟c)中投與(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。

18. 一種式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者之用途，

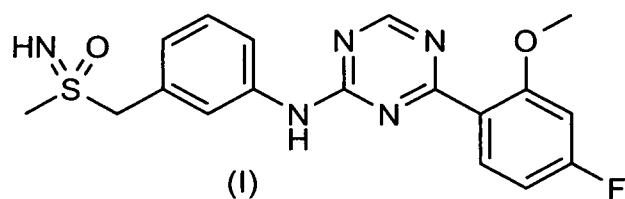


其用於治療及/或預防胃癌。

19. 如請求項18之式(I)化合物之用途，其中使用該鏡像異構物

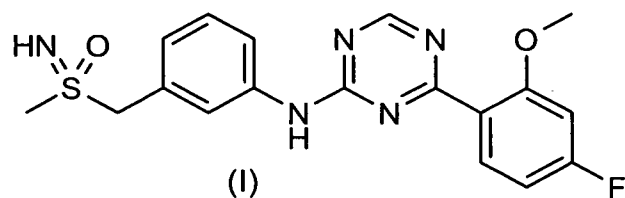
(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。

20. 如請求項18或19之用途，其中欲治療之個體係來自該個體之含有腫瘤細胞之組織試樣中已檢測到*C-MYC*擴增者。
21. 如請求項20之用途，其中該*C-MYC*擴增係藉由以下來檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。
22. 一種醫藥組合，其包含如請求項1中所定義之式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



及至少一或多種其他活性成份，其用於治療及/或預防胃癌。

23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1中所定義之式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者，



及至少一種惰性、無毒、醫藥上適宜的佐劑，其用於治療及/或預防胃癌。

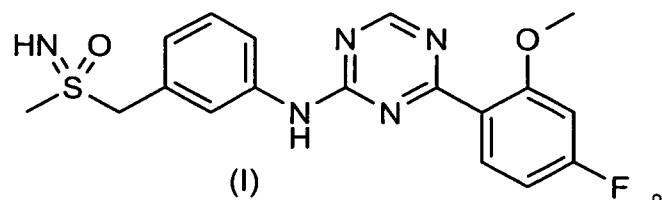
24. 如請求項22或23之醫藥組合或醫藥組合物，

其中包含(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。

25. 如請求項22至24中任一項之醫藥組合或醫藥組合物，其中欲治

療之個體係來自該個體之含有腫瘤細胞之組織試樣中已檢測到 *C-MYC* 擴增者。

26. 如請求項25之醫藥組合或醫藥組合物，其中該 *C-MYC* 擴增係藉由以下檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、如定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。
27. 一種如請求項22至26中任一項之醫藥組合或醫藥組合物之用途，其用於治療及/或預防胃癌。
28. 一種治療及/或預防胃癌之方法，其使用有效量之式I之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之一者



29. 如請求項28之治療方法，其中使用該鏡像異構物
(+)-4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽中之一者。
30. 如請求項28或29之治療方法，其中欲治療之個體係來自該個體之含有腫瘤細胞之組織試樣中已檢測到 *C-MYC* 擴增者。
31. 如請求項30之治療方法，其中該 *C-MYC* 擴增係藉由以下來檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。
32. 一種預測患者是否對使用
式(I)之4-(4-氟-2-甲氧苯基)-N-{3-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]苯基}-1,3,5-三吡啶-2-胺或其生理上可接受之鹽或鏡像異構物中之

一者進行治療有反應之方法，

其中該方法包含檢測來自該患者之組織試樣中腫瘤細胞之 *C-MYC* 擴增。

33. 如請求項32之方法，其中該 *C-MYC* 擴增

係藉由以下來檢測：習用細胞遺傳學、染色體比較基因體雜交、螢光原位雜交、次世代定序、多重連接依賴探針擴增、定量PCR或數位PCR、單核苷酸多型性陣列、南方印漬或狹縫印漬法。