



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119317435 A

(43) 申请公布日 2025.01.14

(21) 申请号 202380045230.7

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2023.04.07

专利代理师 肖传馨 彭昶

(30) 优先权数据

63/329010 2022.04.08 US

63/345736 2022.05.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/017805 2023.04.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/196545 EN 2023.10.12

(71) 申请人 美国安进公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 B·贝尔蒙特斯 E·L·Y·陈

P·休斯 K·斯莱蒙斯 J·孙

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

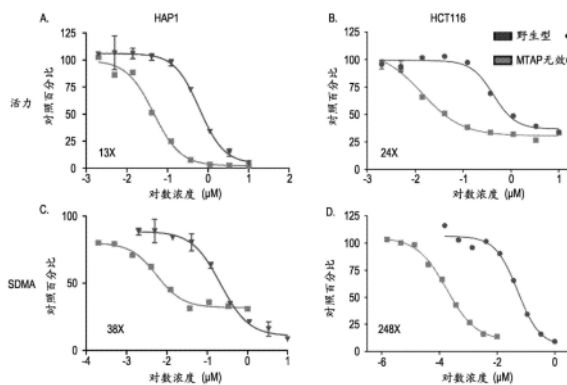
权利要求书4页 说明书35页 附图20页

(54) 发明名称

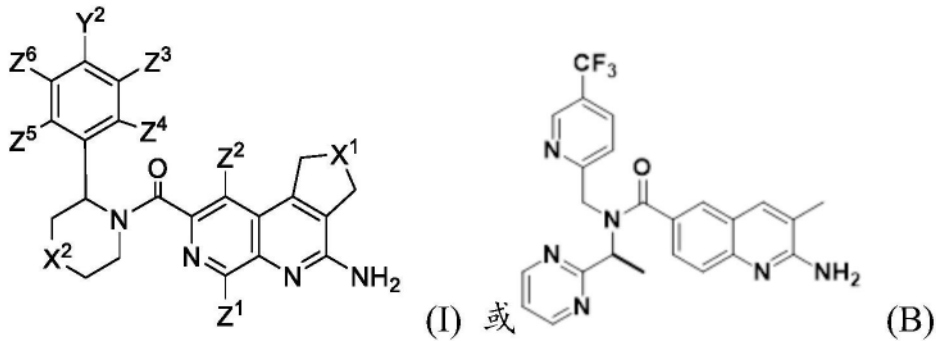
利用MTA协作的PRMT5抑制剂的癌症治疗

(57) 摘要

本文描述了治疗患者的癌症的方法,这些方法包括施用PRMT5抑制剂。还提供了治疗患者的癌症的方法,这些方法包括施用PRMT5抑制剂和标准治疗疗法。



1. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含具有<式I>的化合物、或化合物(B)、或其药学上可接受的盐:



其中

$X^1$ 是NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O或S;

$X^2$ 是N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O、或S;

$Y^2$ 是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基;

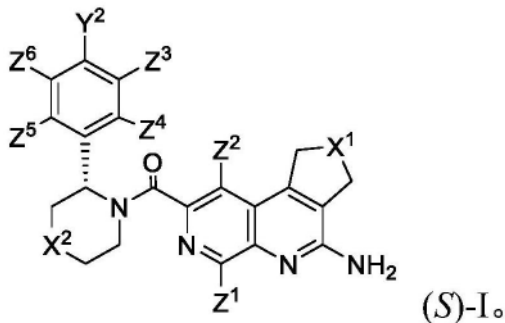
$Z^1$ 和 $Z^2$ 中的每一个独立地是H、F、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

$Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 中的每一个独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氯化物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中该癌症是MTAP无效癌症,任选地其中该MTAP无效癌症是胶质母细胞瘤、间皮瘤、软组织肉瘤、食道癌、黑色素瘤、淋巴瘤/白血病、头颈癌、胆管癌、胃癌、胶质瘤、胸腺瘤、腺样囊性癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、肝癌或膀胱癌。

3. 如权利要求2所述的方法,其中该肺癌是非鳞状细胞肺癌(NSCLC)。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂具有式(S)-I的结构、或其药学上可接受的盐:



5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中:

$X^1$ 是O;

$Z^1$ 和 $Z^2$ 各自是H;

$X^2$ 是O;

$Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 和 $Z^6$ 各自是H;

$Y^2$ 是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基;并且

$Y^2$ 是CF<sub>3</sub>。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用紫杉醇,任选地向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) 75mg/m<sup>2</sup>-135 mg/m<sup>2</sup>紫杉醇。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用卡铂,任选地向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) AUC5-AUC6卡铂。

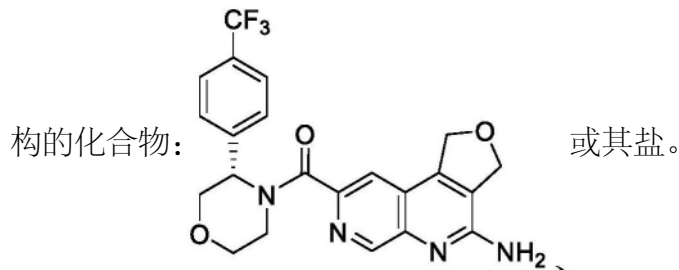
8. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用吉西他滨,任选地向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) 1000mg/m<sup>2</sup>-1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。

9. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用伊立替康,任选地向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) 150mg/m<sup>2</sup>-180mg/m<sup>2</sup>伊立替康。

10. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用5-氟尿嘧啶,任选地向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) 400mg/m<sup>2</sup>-1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶。

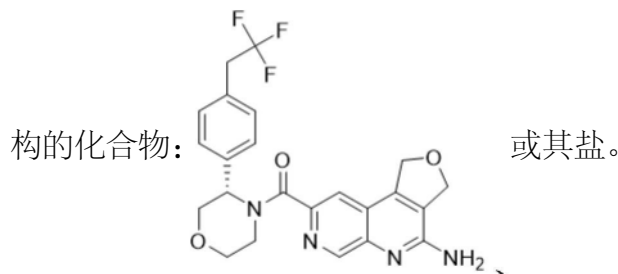
11. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用培美曲塞,任选地向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) 500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含具有化合物G的结



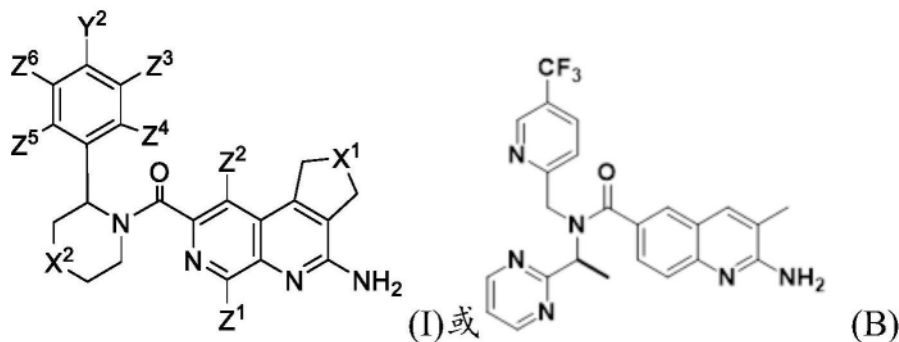
13. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含化合物B或其盐。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含具有化合物A的结



15. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用:

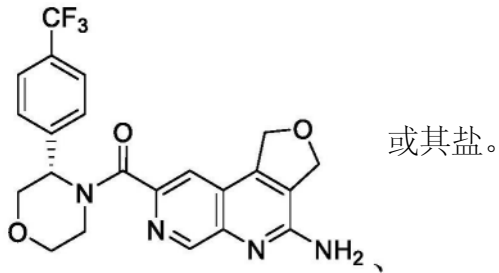
(a) 40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含<式1>所示的化合物、或化合物B、或其药学上可接受的盐;





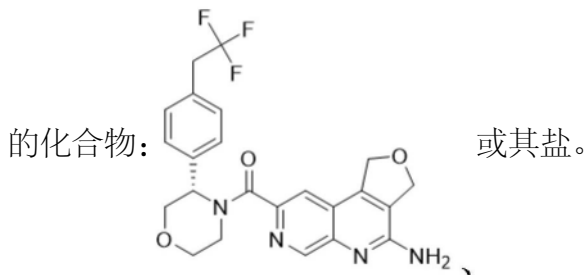
24. 如权利要求16-18中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括培美曲塞,并且该方法任选地包括向该受试者施用:(a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及(b) 500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞。

25. 如权利要求15-24中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含具有化合物G的结构



26. 如权利要求15-24中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含化合物B、或其盐。

27. 如权利要求15-24中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂是具有化合物A的结构



28. 如权利要求15-27中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂和该标准治疗疗法同时施用。

29. 如权利要求15-27中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂和该标准治疗疗法依次施用。

## 利用MTA协作的PRMT5抑制剂的癌症治疗

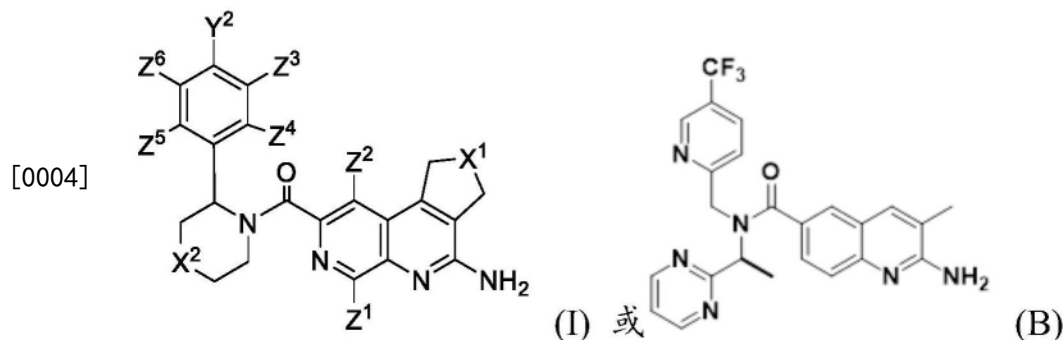
### 背景技术

[0001] 基因表达的表观遗传调控是蛋白质生产和细胞分化的重要生物学决定因素,并在许多人类疾病中起到重要的病原性作用。表观遗传调控涉及遗传物质的可遗传修饰,而不改变其核苷酸序列。典型地,通过对DNA和蛋白质(例如,组蛋白)进行选择性的且可逆的修饰(例如,甲基化)来介导表观遗传调控,该修饰控制染色质的转录活性态与非活性态之间的构象转变。这些共价修饰可以通过酶如甲基转移酶(例如,PRMT5)来控制,其中,许多酶与可能引起人类疾病的特定遗传改变相关。PRMT5在疾病(例如增生性障碍、代谢障碍和血液障碍)中起作用。

[0002] 肿瘤抑制基因的纯合性缺失是癌症的关键驱动因子,通常导致位于紧邻肿瘤抑制因子的基因组中乘客基因(passenger gene)的附带丢失。这些乘客基因的缺失可以产生肿瘤细胞特有的治疗上易处理的漏洞。染色体9p21基因座(携带熟知的肿瘤抑制因子CDKN2A(细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A))的纯合性缺失发生在所有肿瘤的15%中,并通常包括乘客基因MTAP(甲基硫腺苷磷酸化酶,一种在甲硫氨酸和腺嘌呤补救途径中的关键酶)。MTAP的缺失导致其底物甲基硫腺苷(MTA)的累积。MTA与S-腺苷甲硫氨酸(SAM)(II型甲基转移酶PRMT5的底物甲基供体)共享紧密的结构相似性。由MTAP的丢失驱动的升高的MTA水平选择性地与SAM竞争与PRMT5的结合,这使甲基转移酶处于亚等位基因状态,易受到进一步的PRMT5抑制。在大型肿瘤细胞系组中进行的多重基因组规模shRNA退出筛选(drop out screen)已经鉴定出MTAP丢失与细胞系对PRMT5的依赖性之间的强相关性,进一步突出了这种代谢漏洞的强度。然而,PRMT5是一种已知的细胞必需基因,并且条件性PRMT5敲除和siRNA敲低研究表明,重大负担(例如,全血细胞减少症、不育症、骨骼肌损失、心脏肥大等)可能与在正常组织中抑制PRMT5相关。因此,需要新策略来利用这种代谢漏洞,并优先靶向MTAP无效肿瘤中的PRMT5,同时不妨碍正常组织(MTAP WT)中的PRMT5。用MTA协作小分子抑制剂靶向PRMT5可以优先靶向在MTAP无效肿瘤细胞中富集的PRMT5的MTA结合态,同时提供了超过正常细胞(其中MTAP完整且MTA水平低)的改善的治疗指数。

### 发明内容

[0003] 在一个方面,本文描述了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含具有<式I>的化合物、或化合物B、或其药学上可接受的盐:



[0005] 其中

[0006]  $X^1$ 是NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O或S；

[0007]  $X^2$ 是N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O、或S；

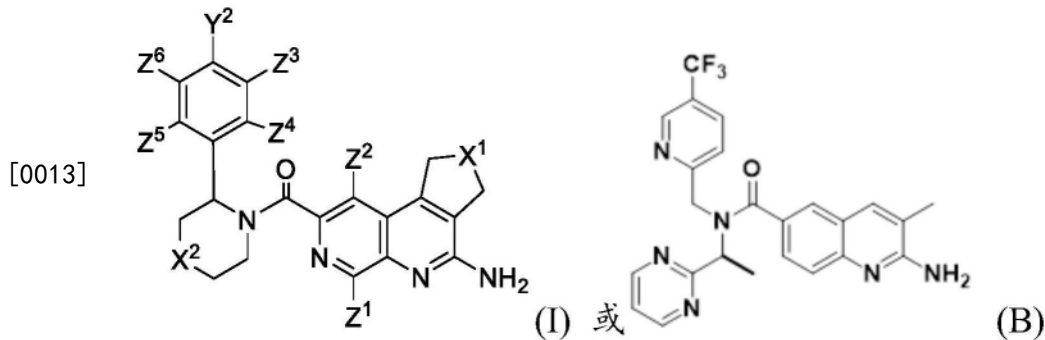
[0008]  $Y^2$ 是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基；

[0009]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 中的每一个独立地是H、F、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；并且

[0010]  $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 中的每一个独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氯化物。

[0011] 在另一个方面,本文描述了治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用:

[0012] (a) 40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含<式1>所示的化合物、或化合物(B)、或其药学上可接受的盐;



[0014] 其中

[0015]  $X^1$ 是NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O或S；

[0016]  $X^2$ 是N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O、或S；

[0017]  $Y^2$ 是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基；

[0018]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 中的每一个独立地是H、F、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；并且

[0019]  $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 中的每一个独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氯化物；以及

[0020] (b) 用于治疗癌症的标准治疗疗法。

## 附图说明

[0021] 图1. 暴露于化合物B后的MTAP无效或野生型HAP1 (A/C) 和HCT116 (B/D) 细胞的活力 (A和B) 和SDMA信号传导 (C和D)。用化合物B或仅DMSO对照处理WT和MTAP无效细胞6天。通过CellTiter-Glo测量活力,并如下确定协同性:协同性=WT IC<sub>50</sub>/MTAP无效IC<sub>50</sub>。(平均值±SD, n=3);用化合物B处理3天后,通过ELISA测定评估HAP1 WT和MTAP无效整体SDMA水平;用化合物B处理4天后,通过细胞内成像测定评估HCT116 WT和MTAP无效整体SDMA水平。

[0022] 图2:HCT116 MTAP WT和HCT116 MTAP无效对侧肿瘤细胞的ELISA分析。向雌性无胸腺裸小鼠给药媒介物或化合物B。共向小鼠给予4剂,并在最后一剂后4小时收集肿瘤。相对于匹配的媒介物报告抑制百分比。数据代表平均值±SD,每组n=3。STATS:单方向方差分析w/与对照的Dunnnett比较, p=0.0213\*, p<0.0001\*\*\*\*

[0023] 图3:化合物B在内源性MTAP无效的胰腺 (A) 和食道 (B) 患者来源的异种移植物中实现显著的抗肿瘤生长抑制。向雌性NOD/SCID小鼠植入PA5415 (胰腺肿瘤) 或ES11082 (食道肿瘤)。在研究期间一天一次口服 (p.o.) 施用媒介物和化合物B。数据表示组平均值±SEM,每

组n=10。B.) STATS:P值通过与对照的Dunnett比较借助线性混合效应模型确定;\*\*\*\*p<0.0001

[0024] 图4:在化合物B的存在下,各内源性MTAP无效患者来源的异种移植物模型的肿瘤生长抑制,从左到右为:胰腺;食道;食道;胰腺;黑色素瘤;肺;苗勒氏混合瘤(mixed mullerian);肺;黑色素瘤;肺;胰腺;肺;卵巢;肺;胆囊;肺;黑色素瘤;黑色素瘤;肺;黑色素瘤;胰腺;黑色素瘤;胰腺;脑;和胰腺。针对每个模型,向6只雌性NOD/SCID小鼠植入PDX。每个分组的平均肿瘤体积在100-200mm<sup>3</sup>之间。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以100mg/kg的媒介物或化合物B开始给药。绘图数据代表TGI(肿瘤生长抑制),每组n=3。

[0025] 图5:HCT116 MTAP无效异种移植物(A)与HCT116野生型异种移植物(B)的化合物B抗肿瘤活性比较。向雌性无胸腺裸小鼠植入HCT116 MTAP无效或MTAP WT肿瘤。在研究期间一天一次口服(p.o.)施用媒介物和化合物B。数据表示组平均值±SEM,n=10。任一研究中未观察到对体重的影响。STATS:P值通过与对照的Dunnett比较借助线性混合效应模型确定。A.)\*\*p<0.01,\*\*\*\*p<0.0001。B.)p=NS。

[0026] 图6.化合物B在内源性MTAP无效肿瘤细胞系中展示出优先活性。一组用MTA协作的PRMT5抑制剂化合物B处理的内源性野生型(n=11)或MTAP无效(n=15)细胞系的平均IC50的瀑布图。细胞接种于96孔板中以获得最佳对数期生长,孵育过夜,随后用经过3倍、9-pt系列稀释的化合物处理,用于6天活力测定(Cell-Titer-Glo;普洛麦格公司(Promega))。将稀释系列的信号强度归一化为DMSO对照(0.1%),并利用两个生物重复取均值的四参数插值IC50模型(Prism)计算IC50。

[0027] 图7中图显示植入H292 NSCLC异种移植物时,化合物G和紫杉醇的组合对比单独的任一单药剂产生显著的抗肿瘤活性。

[0028] 图8中图显示植入H292 NSCLC异种移植物时,化合物B和紫杉醇的组合对比单独的任一单药剂产生显著的抗肿瘤活性。

[0029] 图9.相比于野生型DLBCL细胞系(A)、胰腺癌细胞系(B)、和肺癌细胞系(C),化合物B优先抑制内源性MTAP无效细胞系的细胞活力。用系列稀释的化合物B处理6天的WT和MTAP无效的DLBCL、胰腺和NSCLC癌症肿瘤细胞系的代表性剂量响应曲线。测试的最高浓度是10μM(DLBCL细胞系为1uM),其中共九个1:3系列稀释步骤,仅DMSO作对照。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。(平均值±SD,n=3)。

[0030] 图10.化合物B在DOHH-2(A和B)和BxPC-3(C和D)内源性MTAP无效异种移植物中表现出显著的抗肿瘤活性。向雌性SCID小鼠植入DOHH-2或BxPC-3肿瘤。在研究期间一天一次口服(p.o.)施用媒介物和化合物B。数据表示组平均值±SEM,n=10。收集末期的DOHH-2或BxPC-3肿瘤用于SDMA ELISA分析。数据代表平均值±SD,每组n=5。STATS:P值通过与对照的Dunnett比较借助线性混合效应模型确定;\*\*p<0.01,\*\*\*\*p<0.0001。

[0031] 图11.化合物B使DOHH-2肿瘤出现细胞周期停滞和DNA损伤响应增加,而对循环血细胞没有影响。向(A-D.)雌性SCID小鼠植入DOHH-2肿瘤。一旦肿瘤体积达到200mm<sup>3</sup>,用媒介物或化合物B以100mg/kg治疗小鼠。向小鼠口服(p.o.)给药,每天一次,持续十天。数据表示组平均值±SEM,n=10。A.)末期的DOHH-2肿瘤体积。B.)对用媒介物或化合物B处理的BrdU(4h)脉冲小鼠的分离肿瘤进行DAPI共染色,并在流式细胞仪上分析。C.)对分离的肿瘤进行γH2AX、MFI(平均荧光强度)染色。D.)对心脏出血进行ADVIA分析。

[0032] 图12是显示化合物B与紫杉醇组合的组合指数(CI)得分的剂量矩阵。

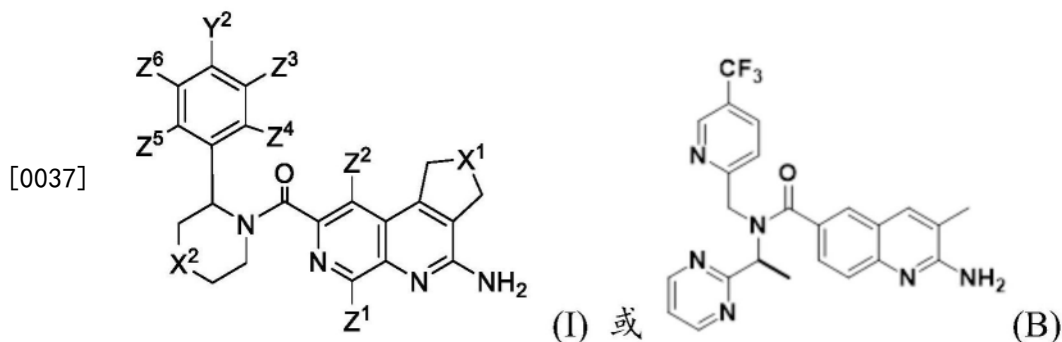
[0033] 图13是显示化合物B与卡铂组合的组合指数(CI)得分的剂量矩阵。

[0034] 图14A和14B中图显示在NSCLC (H292) 细胞系中,与单独的紫杉醇或卡铂相比,化合物B和紫杉醇的组合(图14A)以及化合物B和卡铂的组合(图14B)实现显著的抗肿瘤细胞生长活性。

[0035] 图15A和15B中图显示在H292 NSCLC异种移植物中,与单独的紫杉醇或卡铂相比,化合物B和紫杉醇的组合(图15A)以及化合物B和卡铂的组合(图15B)实现显著的抗肿瘤活性。

### 具体实施方式

[0036] 本披露提供了治疗患者癌症的方法,该方法包括施用PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含具有<式I>的化合物或化合物(B)或其药学上可接受的盐:



[0038] 其中

[0039]  $X^1$ 是NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O或S;

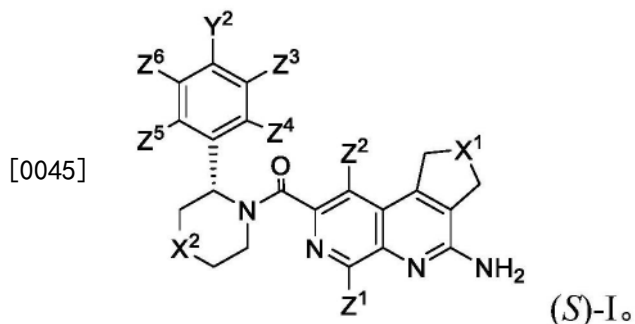
[0040]  $X^2$ 是N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O、或S;

[0041]  $Y^2$ 是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基;

[0042]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 中的每一个独立地是H、F、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

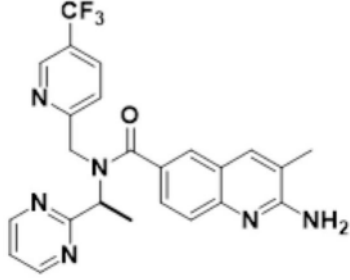
[0043]  $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 中的每一个独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氯化物。

[0044] 在一些实施例中,PRMT5抑制剂具有式(S)-I的结构、或其药学上可接受的盐:

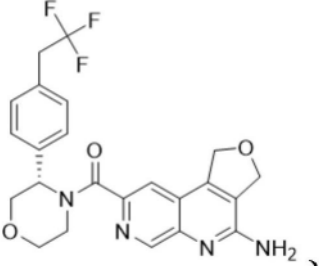


[0046] 在一些实施例中, $X^1$ 为O。在一些实施例中, $Z^1$ 和 $Z^2$ 各自是H。在一些实施例中, $X^2$ 是O。在一些实施例中, $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 各自是H。在一些实施例中, $Y^2$ 是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在一些实施例中, $Y^2$ 是CF<sub>3</sub>。

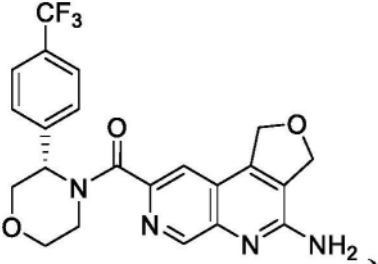
[0047] 在一些情况下,PRMT5抑制剂是具有以下结构的化合物:

[0048] 化合物B:  或其盐。

[0049] 在一些实施例中,PRMT5抑制剂是具有化合物A的结构化合物:

[0050]  或其盐。

[0051] 在一些实施例中,PRMT5抑制剂是具有化合物G的结构化合物:

[0052]  或其盐。

[0053] 本文所述化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适合的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的那些盐。

[0054] 组合疗法

[0055] 在一些实施例中,方法进一步包括给患者施用标准治疗疗法作为组合疗法。如本文所用的术语“组合疗法”是指施用两种或更多种治疗剂(例如,本文描述的PRMT5抑制剂和标准治疗疗法(例如,化学疗法))来治疗癌症。这种施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,如以具有固定比率的活性成分的单个胶囊施用。可替代地,这种施用涵盖在多个容器中或在每种活性成分的独立容器(例如,片剂、胶囊、粉末和液体)中共同施用。粉末和/或液体可以在施用前重构或稀释至所需剂量。另外,这种施用也涵盖在大致相同的时间或在不同的时间依次使用每种类型的治疗剂。

[0056] 在一些实施例中,化学疗法是基于铂的化学疗法,即,使用铂剂。铂剂(例如卡铂、奥沙利铂、顺铂、奈达铂(nedaplatin)、赛特铂(satraplatin)、洛巴铂(lobaplatin)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、吡铂(picoplatin)、ProLindac™(AP5346)、阿洛铂(aroplatin)、和菲铂(phenanthriplatin))是广泛使用的抗肿瘤药物,作为单加成物造成DNA交联、链间交联、链内交联或DNA蛋白质交联。

[0057] 卡铂是共价结合到DNA并通过产生链间DNA交联干涉DNA功能的铂化合物烷化剂。对于没有基因组EGFR或ALK肿瘤异常的晚期或转移性非鳞状NSCLC患者,基于铂的化学疗法结合或不结合免疫疗法是一线治疗方案。可以与铂组合的示例性化学疗法剂典型地包括但

不限于,培美曲塞、紫杉烷(紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇或多西他赛)、和依托泊苷,或任何前述的组合。

[0058] 卡铂是水溶性铂复合物,其分子式为 $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ 并且分子量为373.26。卡铂分配的CAS登记号为41575-94-4,并作为**PARAPLATIN®**、

**BLASTOCARB®**、**BLASTOPLATIN®**、**CARBOKEM®**、

[0059] **CARBOMAX®**、**PARAPLATIN®**、**CARBOPA®**、**KARPLAT®**等可商购。关于卡铂制备、配药、剂量和施用计划的完整信息可参见本地包装说明书(对于美国,参见,例如卡铂注射液(CARBOplatin Injection),美国处方信息(U.S.Prescribing Information),费森尤斯(Fresenius)KABI,苏黎世湖(Lake Zurich),伊利诺伊州(Illinois),60047(2021年5月修订),通过引用以其全文并入本文)。

[0060] 在一些实施例中,化学疗法是抗叶酸化疗剂。在一些实施例中,化学疗法是培美曲塞或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,化学疗法是培美曲塞。在一些实施例中,化学疗法是培美曲塞二钠。培美曲塞(N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸)是一种叶酸类似物代谢抑制剂,会破坏细胞复制所必需的叶酸依赖性代谢过程。FDA批准培美曲塞与派姆单抗(pembrolizumab)和铂化学疗法组合作为无EGFR或ALK肿瘤基因组异常的转移性非鳞状NSCLC患者的初始治疗。还批准培美曲塞与顺铂组合用于局部晚期或转移性非鳞状NSCLC患者的初始治疗。在维持环境下,批准培美曲塞作为单药剂治疗局部晚期或转移性非鳞状NSCLC患者,这些患者的疾病在四个为期三周的基于铂的一线化学疗法周期后没有进展。培美曲塞还被批准作为单药剂治疗既往化学疗法后复发的转移性非鳞状NSCLC患者。培美曲塞作为**ALIMTA®**可商购。关于培美曲塞配药、剂量和施用计划的完整信息可参见本地包装说明书(对于美国,参见例如**ALIMTA®**,美国处方信息,美国礼来有限责任公司(Lilly USA,LLC),印第安纳波利斯(Indianapolis),印第安纳州(Indiana)46285(2019年1月修订),通过引用以其全文并入本文)。

[0061] 在一些实施例中,化学疗法是紫杉烷。示例性紫杉烷包括但不限于:紫杉醇(**TAXOL®**);紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇的不含克列莫佛(cremophor)的白蛋白工程化纳米颗粒配制品(**ABRAXANE®**);和多西他赛(docetaxel)(**TAXOTERE®**)。

[0062] 紫杉醇是半合成的紫杉烷,是一类结合 $\beta$ 微管蛋白的抗癌剂,从而稳定微管并诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。与卡铂组合的紫杉醇 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 每3周一次在3小时内静脉内施用是治疗具有良好体能状态的晚期或转移性、先前未接受治疗的NSCLC患者的标准治疗选择(Schiller JH等人,2002)。多西他赛是半合成的紫杉烷,是一类结合 $\beta$ 微管蛋白的抗癌剂,从而稳定微管并诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛作为单药疗法每3周一次在1小时内静脉内施用获得FDA批准,用于治疗在既往基于铂的化学疗法失败后的局部晚期或转移性的NSCLC患者。

[0063] 关于紫杉醇(**TAXOL®**)的制备、配药、剂量和施用计划的完整信息可参见本地包装说明书(对于美国,参见例如**TAXOL®**(紫杉醇)INJECTION,美国处方信息,百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Company),新泽西州普林斯顿(Princeton,New Jersey),08543(2011年4月修订),通过引用以其全文并入本文)。关于白蛋白结合型紫杉醇

(ABRAXANE®)制备、配药、剂量和施用计划的完整信息可参见本地包装说明书(对于美国,参见,例如ABRAXANE®,美国处方信息,百时美施贵宝公司,新泽西州,08543(2020年8月修订),通过引用以其全文并入本文)。关于多西他赛制备、配药、剂量和施用计划的完整信息可参见本地包装说明书(对于美国,参见例如多西他赛注射液(Docetaxel Injection),美国处方信息,山德士公司(Sandoz),新泽西州普林斯顿,08540(2012年3月修订),通过引用以其全文并入本文)。

[0064] 在一些实施例中,化疗剂是多西他赛、紫杉醇、卡铂、吉西他滨、伊立替康、5-氟尿嘧啶或培美曲塞。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用卡铂。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用多西他赛。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用紫杉醇。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用培美曲塞。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用吉西他滨。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用伊立替康。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用5-氟尿嘧啶。

[0065] 给药方案

[0066] PRMT5抑制剂的“治疗有效量”意指有效治疗或预防正在被治疗的受试者的已有症状的发展或减轻已有症状的量。尤其根据本文所提供的详细披露,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。通常,“治疗有效量”是指本文描述的促使实现所需效果的PRMT5抑制剂的量。例如,与对照相比,本文描述的治疗有效量的PRMT5抑制剂将MTAP活性降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

[0067] 虽然个体需求不同,但化合物的有效量的最佳范围的确定是在本领域技术范围的。对于在本文所鉴别的病症和障碍的治疗中施用至人类,例如,本文所披露的化合物的典型剂量可以是约0.05mg/kg/天至约50mg/kg/天,例如至少0.05mg/kg、至少0.08mg/kg、至少0.1mg/kg、至少0.2mg/kg、至少0.3mg/kg、至少0.4mg/kg或至少0.5mg/kg,例如50mg/kg或更少、40mg/kg或更少、30mg/kg或更少、20mg/kg或更少或10mg/kg或更少,其可以是约2.5mg/天(0.5mg/kg x 5kg)至约5000mg/天(50mg/kg x 100kg)。例如,化合物的剂量可以是约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.07mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.09mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约1mg/kg/天至约10mg/kg/天、约1mg/kg/天至约5mg/kg/天、约1mg/kg/天至约3mg/kg/天、约1mg/天至约2000mg/天、约20mg/天至约1800mg/天、约40mg/天至约800mg/天、约20mg/天至约700mg/天、约30mg/天至约600mg/天、约40mg/天至约500mg/天、约50mg/天至约400mg/天、约60mg/天至约300mg/天、约70mg/天至约200mg/天、或约80mg/天至约100mg/天。

[0068] 在特定实施例中,将本文描述的PRMT5抑制剂每天一次口服施用给有需要的患者。预期给药的“患者”或“受试者”包括但不限于人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年人))和/或非人类动物,例如,哺乳动物如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施例中,受试者是人类。在某些实施例中,受试者是非人类动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0069] 在一些实施例中,患者接受了先前疗法线的治疗,即,本文披露的方法中的疗法是二线(或更高)疗法。在一些实施例中,在用PRMT5抑制剂治疗之前,患者先前接受过化学疗法治疗(如本文方法中所披露的)。在一些实施例中,在用PRMT5抑制剂治疗之前,患者先前接受过PD1抑制剂治疗(如本文方法中所披露的)。在一些实施例中,在用PRMT5抑制剂治疗之前,患者先前接受过PDL1抑制剂治疗(如本文方法中所披露的)。

[0070] 在一些情况下,给患者施用的PRMT5抑制剂的日总量是40mg、120mg、240mg、480mg、800mg、960mg、1600mg或2000mg。

[0071] 在一些实施例中,这些方法包括施用本文描述的40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂。在一些实施例中,这些方法包括给患者每天一次施用40mg、120mg、240mg、480mg、800mg、960mg、1600mg或2000mg的PRMT5抑制剂。

[0072] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用多西他赛。在一些实施例中,这些方法包括每三周一次通过IV施用75mg/m<sup>2</sup>多西他赛。在一些实施例中,本文所述的方法包括施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂,和(b)75mg/m<sup>2</sup>多西他赛,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂,和(b)75mg/m<sup>2</sup>多西他赛,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括施用:(a)每天240mg PRMT5抑制剂,和(b)75mg/m<sup>2</sup>多西他赛,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂,和(b)75mg/m<sup>2</sup>多西他赛,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂,和(b)75mg/m<sup>2</sup>多西他赛,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂,和(b)75mg/m<sup>2</sup>多西他赛,通过IV施用,每三周一次。

[0073] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用卡铂。在一些实施例中,这些方法包括每三周一次通过IV施用AUC 5(或AUC6)卡铂。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;(b)AUC 5(或AUC6)卡铂,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;(b)AUC 5(或AUC6)卡铂,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天240mg PRMT5抑制剂;(b)AUC 5(或AUC6)卡铂,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂;(b)AUC 5(或AUC6)卡铂,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;(b)AUC 5(或AUC6)卡铂,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;(b)AUC 5(或AUC6)卡铂,通过IV施用,每三周一次。

[0074] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用紫杉醇。在一些实施例中,这些方法包括每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用:(a)每天240mg PRMT5抑制

剂;和(b)每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。在一些实施例中,这些方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)每周通过IV施用100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇(或每三周一次通过IV施用135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇)。

[0075] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用培美曲塞。在一些实施例中,这些方法包括每三周一次通过IV施用500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天240mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞,通过IV施用,每三周一次。

[0076] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用吉西他滨。在一些实施例中,这些方法包括在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注施用1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个28天周期的第1天、第8天和第15天在30分钟内静脉内输注1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。

[0077] 在一些实施例中,这些方法包括在每个21天周期的第1天和第8天在30分钟内静脉内输注施用1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个21天周期的第1天和第8天在30分钟内IV输注1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个21天周期的第1天和第8天在30分钟内IV输注1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个21天周期的第1天和第8天在30分钟内IV输注1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个21天周期的第1天和第8天在

30分钟内IV输注1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个21天周期的第1天和第8天在30分钟内IV输注1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)在每个21天周期的第1天和第8天在30分钟内IV输注1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。

[0078] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用伊立替康。在一些实施例中,这些方法包括每两周一次通过IV施用180mg/m<sup>2</sup>伊立替康。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)180mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)180mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)180mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂;和(b)180mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)180mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)180mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。

[0079] 在一些实施例中,这些方法包括每两周一次通过IV施用150mg/m<sup>2</sup>伊立替康。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)150mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)150mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)150mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天480mg PRMT5抑制剂;和(b)150mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)150mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)150mg/m<sup>2</sup>伊立替康,通过IV施用,每两周一次。

[0080] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用5-氟尿嘧啶。在一些实施例中,这些方法包括IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶46小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天40mg PRMT5抑制剂;和(b)IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 46小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天80mg PRMT5抑制剂;和(b)IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 46小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天120mg PRMT5抑制剂;和(b)IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 46小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天240mg PRMT5抑制剂;和(b)IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 46小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天800mg PRMT5抑制剂;和(b)IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 46小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a)每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b)IV推注施用400mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶,然后连续IV输注2400-3000mg/m<sup>2</sup> 46

小时。

[0081] 在一些实施例中,这些方法包括给患者施用5-氟尿嘧啶。在一些实施例中,这些方法包括通过IV连续输注施用1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶44小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a) 每天40mg PRMT5抑制剂;和(b) 通过IV连续输注施用1200mg/m<sup>2</sup>5-氟尿嘧啶44小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a) 每天80mg PRMT5抑制剂;和(b) 通过IV连续输注施用1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶44小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a) 每天120mg PRMT5抑制剂;和(b) 通过IV连续输注施用1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶44小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a) 每天480mg PRMT5抑制剂;和(b) 通过IV连续输注施用1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶44小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a) 每天800mg PRMT5抑制剂;和(b) 通过IV连续输注施用1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶44小时。在一些实施例中,本文所述的方法包括给患者施用:(a) 每天2000mg PRMT5抑制剂;和(b) 通过IV连续输注1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶44小时。

[0082] 癌症

[0083] 在一些实施例中,癌症是MTAP缺陷型和/或MTA积累型癌症。“MTAP缺陷型相关”或“MTAP缺陷”或“MTAP缺陷型”疾病(例如,增殖性疾病,如癌症)或“与MTAP缺陷相关的”疾病(例如增殖性疾病,如癌症)或“以MTAP缺陷为特征”的疾病(例如,增殖性疾病,如癌症)等是指其中大量细胞为MTAP缺陷型细胞的疾病(例如,增殖性疾病,如癌症)。例如,在MTAP缺陷型相关疾病中,一种或多种疾病细胞可具有显著降低的MTAP的翻译后修饰、产生、表达、水平、稳定性和/或活性。MTAP缺陷型相关疾病的实例包括但不限于,癌症,包括但不限于:胶质母细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、食道癌(例如,食道鳞状细胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(例如,膀胱尿道上皮癌)、胰腺癌(例如,胰腺腺癌)、间皮瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC,例如,肺鳞状癌或肺腺癌)、星形细胞瘤、未分化的多形性肉瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、头颈癌、胃腺癌、粘液纤维肉瘤、胆管癌、脑癌、胃癌、肾癌、乳腺癌、子宫内膜癌、尿路癌、肝癌、软组织癌、胸膜癌和大肠癌或肉瘤。在患有MTAP缺陷型相关疾病的患者中,一些疾病细胞(例如,癌细胞)可能是MTAP缺陷型细胞,而其他疾病细胞不是。类似地,一些疾病细胞可能是MTA积累型细胞,而其他疾病细胞不是。因此,本披露涵盖涉及这些组织、或任何其他组织的疾病的治疗方法,其中MTAP缺陷型和/或MTA积累型细胞的增殖可通过施用PRMT5抑制剂来抑制。一些MTAP缺陷型癌细胞也缺乏CDKN2A;CDKN2A基因或其产物的翻译后修饰、产生、表达、水平、稳定性和/或活性在这些细胞中衰减。MTAP和CDKN2A的基因在染色体9p21上非常接近;MTAP位于CDKN2A的大约100kb端粒处。许多癌细胞类型含有CDKN2A/MTAP丢失(两种基因都丢失)。因此,在一些实施例中,MTAP缺陷型细胞也缺乏CDKN2A。

[0084] 在一些实施例中,癌症是急性髓系白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干细胞胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎瘤、胚细胞瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤、颅外胚细胞瘤、性腺外胚细胞瘤、眼

癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胚细胞瘤、妊娠滋养细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、嘴唇和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、转移性伴隐匿性原发性鳞状颈癌、中线癌、口癌、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、脊髓发育不良/骨髓增生肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌(oral cancer)、嘴唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、涎腺癌、皮肤癌、胃(stomach/gastric)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、滋养细胞瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱发的癌症。在一些情况下,癌症是胰腺癌;食道癌;黑色素瘤;肺癌;苗勒氏混合癌;卵巢癌;或胆囊癌。

[0085] 在一些实施例中,癌症是胶质母细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、食道癌(例如,食道鳞状细胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(例如,膀胱尿道上皮癌)、胰腺癌(例如,胰腺腺癌)、间皮瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC,例如,肺鳞状癌或肺腺癌)、星形细胞瘤、未分化的多形性肉瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、头颈癌、胃腺癌、粘液纤维肉瘤、胆管癌、脑癌、胃癌、肾癌、乳腺癌、子宫内膜癌、尿路癌、肝癌、软组织癌、胸膜癌和大肠癌或肉瘤。

[0086] 药物配制品和施用途径

[0087] 含有本文所述的PRMT5抑制剂的药物组合物能以常规方式来制造,例如通过常规混合、溶解、造粒、糖衣丸制备、磨细、乳化、囊封、捕集或冻干方法。适当的配制品取决于所选的施用途径。

[0088] 监测治疗功效

[0089] 给定的癌症治疗方法的功效可以由熟练的临床医生确定。然而,在用本文所述的药剂治疗后,如果例如肿瘤的任何一种或所有体征或症状发生有益改变、或其他临床可接受的症状得到改善或甚至减轻了例如至少10%,则认为治疗是如本文所用的术语“有效治疗”。功效还可以通过住院或需要医疗干预而评估的个体未恶化(例如,疾病进展停止)来衡量。衡量这些指标的方法是本领域技术人员已知的和/或本文描述的。

[0090] 本披露的实施例的描述并不旨在是穷尽性的或旨在将本披露局限于所披露的精确形式。虽然为了说明的目的,本文描述了本披露的特定实施例和实例,但是如相关领域的技术人员将认识到的,在本披露的范围内可以进行各种等效修改。本文所提供的披露的教导可以适当地应用于其他程序或方法。本文所述的各种实施例可以组合以提供另外的实施例。如果需要,可以修改本披露的方面,以采用上述参考文献和申请的组成、功能和概念来提供本披露的另外的实施例。根据此详细描述,可以对本披露进行这些和其他改变。

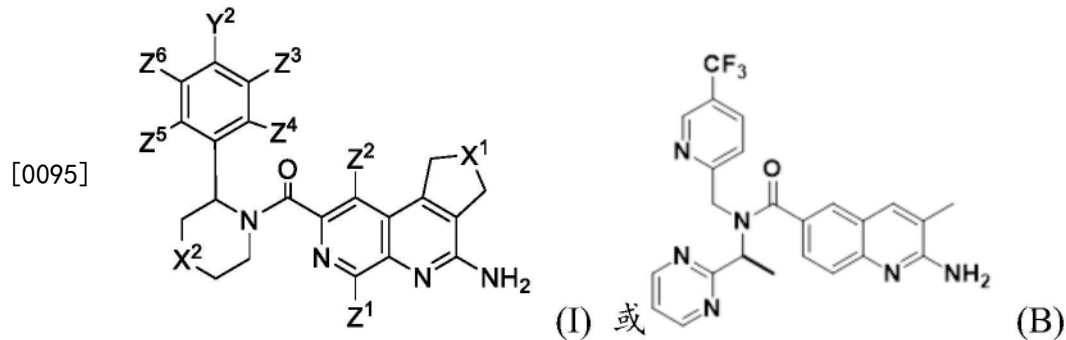
[0091] 任何前述实施例的特定元素可以组合或替换为其他实施例中的元素。此外,虽然在这些实施例的上下文中描述了与本披露的某些实施例相关的优点,但其他实施例也可以表现出这样的优点,并且并非所有实施例都必须表现出这样的优点才能属于本披露的范

围。

[0092] 所标识的所有专利和其他出版物通过引用明确并入本文,以描述和披露例如在此类出版物中描述的可能与本发明结合使用的方法。仅提供这些出版物在本申请的提交日期之前的披露内容。

[0093] 实施例

[0094] 1. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含具有<式I>的化合物、或化合物(B)、或其药学上可接受的盐:



[0096] 其中

[0097]  $X^1$ 是NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O或S;

[0098]  $X^2$ 是N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O、或S;

[0099]  $Y^2$ 是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基;

[0100]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 中的每一个独立地是H、F、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

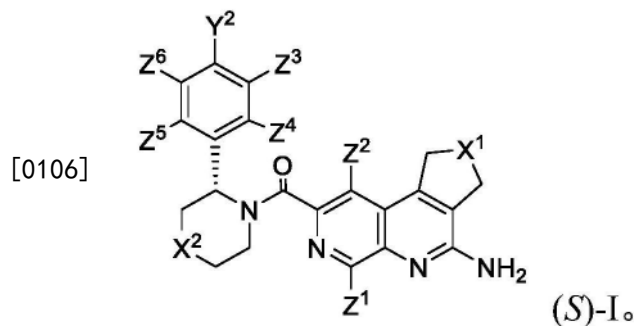
[0101]  $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 中的每一个独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氯化物。

[0102] 2. 如实施例1所述的方法,其中该癌症是MTAP无效癌症。

[0103] 3. 如实施例2所述的方法,其中该MTAP无效癌症是胶质母细胞瘤、间皮瘤、软组织肉瘤、食道癌、黑色素瘤、淋巴瘤/白血病、头颈癌、胆管癌、胃癌、胶质瘤、胸腺瘤、腺样囊性癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、肝癌或膀胱癌。

[0104] 4. 如实施例3所述的方法,其中该肺癌是非鳞状细胞肺癌(NSCLC)。

[0105] 5. 如实施例1-4中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂具有式(S)-I的结构、或其药学上可接受的盐:

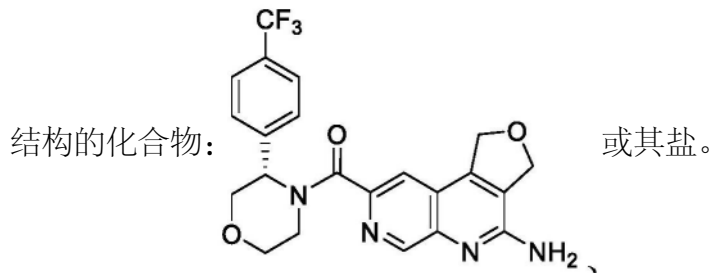


[0107] 6. 如实施例1-5中任一项所述的方法,其中:

[0108]  $X^1$ 是O;

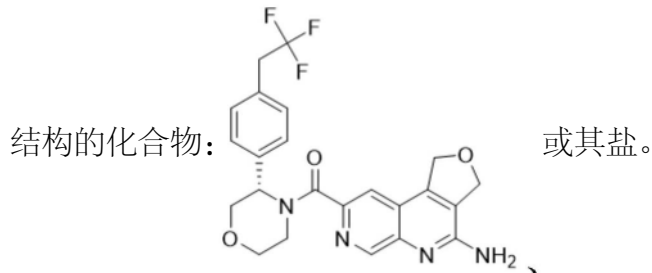
[0109]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 各自是H;

- [0110]  $X^2$ 是0;
- [0111]  $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 和 $Z^6$ 各自是H;
- [0112]  $Y^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基;并且
- [0113]  $Y^2$ 是 $CF_3$ 。
- [0114] 7.如实施例1-6中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用紫杉醇。
- [0115] 8.如实施例7所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0116] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0117] (b) 75mg/m<sup>2</sup>紫杉醇。
- [0118] 9.如实施例7所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0119] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0120] (b) 100mg/m<sup>2</sup>紫杉醇。
- [0121] 10.如实施例7所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0122] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0123] (b) 135mg/m<sup>2</sup>紫杉醇。
- [0124] 11.如实施例1-6中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用卡铂。
- [0125] 12.如实施例11所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0126] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0127] (b) AUC5-AUC6卡铂。
- [0128] 13.如实施例1-6中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用吉西他滨。
- [0129] 14.如实施例13所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0130] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0131] (b) 1000mg/m<sup>2</sup>-1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。
- [0132] 15.如实施例1-6中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用伊立替康。
- [0133] 16.如实施例15所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0134] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0135] (b) 150mg/m<sup>2</sup> -180mg/m<sup>2</sup>伊立替康。
- [0136] 17.如实施例1-6中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用5-氟尿嘧啶。
- [0137] 18.如实施例17所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0138] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0139] (b) 400mg/m<sup>2</sup>-1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶。
- [0140] 19.如实施例1-6中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用培美曲塞。
- [0141] 20.如实施例19所述的方法,该方法包括向该受试者施用
- [0142] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及
- [0143] (b) 500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞。
- [0144] 21.如实施例1-20中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含具有化合物G的



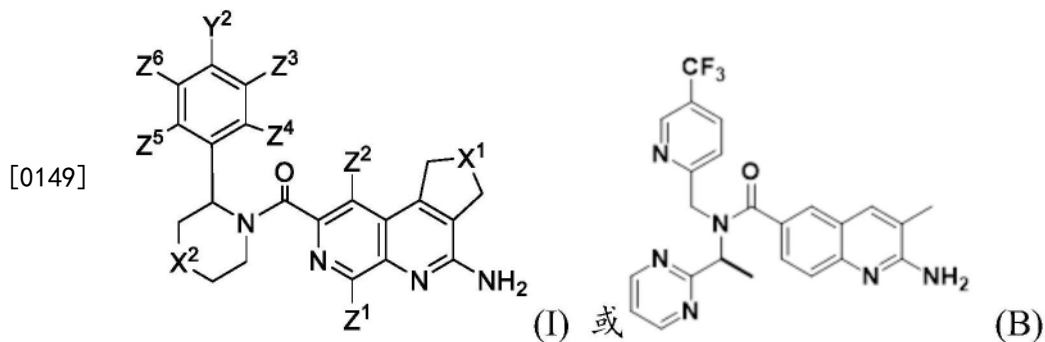
[0145] 22. 如实施例1-20中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含化合物B或其盐。

[0146] 23. 如实施例1-20中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含具有化合物A的



[0147] 24. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用

[0148] (a) 40mg至2000mg范围的量的PRMT5抑制剂,其中该PRMT5抑制剂包含<式1>所示的化合物、或化合物B、或其药学上可接受的盐;



[0150] 其中

[0151]  $X^1$ 是NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O或S;

[0152]  $X^2$ 是N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、O、或S;

[0153]  $Y^2$ 是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基;

[0154]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 中的每一个独立地是H、F、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

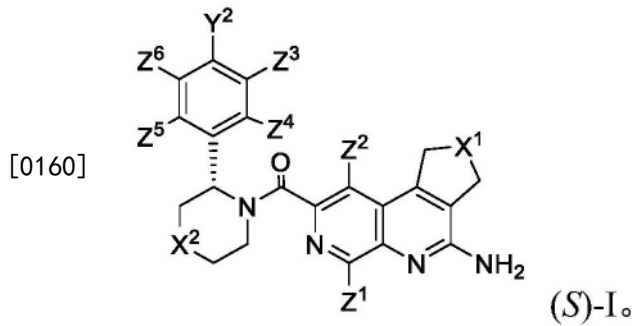
[0155]  $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、和 $Z^6$ 中的每一个独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或氯化物;以及

[0156] (b) 用于治疗癌症的标准治疗疗法。

[0157] 25. 如实施例24所述的方法,其中该标准治疗疗法包括化学疗法。

[0158] 26. 如实施例25所述的方法,其中该化学疗法包括紫杉醇、卡铂、吉西他滨、伊立替康、5-氟尿嘧啶或培美曲塞或其组合。

[0159] 27. 如实施例24-26中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂具有式(S)-I的结构、或其药学上可接受的盐:



[0161] 28. 如实施例24-27中任一项所述的方法,其中

[0162] X<sup>1</sup>是O;

[0163] Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>各自是H;

[0164] X<sup>2</sup>是O;

[0165] Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>和Z<sup>6</sup>各自是H;

[0166] Y<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基;并且

[0167] Y<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>。

[0168] 29. 如实施例25-28中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括紫杉醇。

[0169] 30. 如实施例29所述的方法,该方法包括向该受试者施用

[0170] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及

[0171] (b) 75mg/m<sup>2</sup>-135 mg/m<sup>2</sup>紫杉醇。

[0172] 31. 如实施例25-28中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括卡铂。

[0173] 32. 如实施例31所述的方法,该方法包括向该受试者施用

[0174] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及

[0175] (b) AUC5-AUC6卡铂。

[0176] 33. 如实施例25-28中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括吉西他滨。

[0177] 34. 如实施例33所述的方法,该方法包括向该受试者施用

[0178] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及

[0179] (b) 1000mg/m<sup>2</sup> - 1250mg/m<sup>2</sup>吉西他滨。

[0180] 35. 如实施例25-28中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括伊立替康。

[0181] 36. 如实施例35所述的方法,该方法包括向该受试者施用

[0182] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及

[0183] (b) 150mg/m<sup>2</sup>-180 mg/m<sup>2</sup>伊立替康。

[0184] 37. 如实施例25-28中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括5-氟尿嘧啶。

[0185] 38. 如实施例37所述的方法,该方法包括向该受试者施用

[0186] (a) 40-800mg的PRMT5抑制剂;以及

[0187] (b) 400mg/m<sup>2</sup>-1200mg/m<sup>2</sup> 5-氟尿嘧啶。

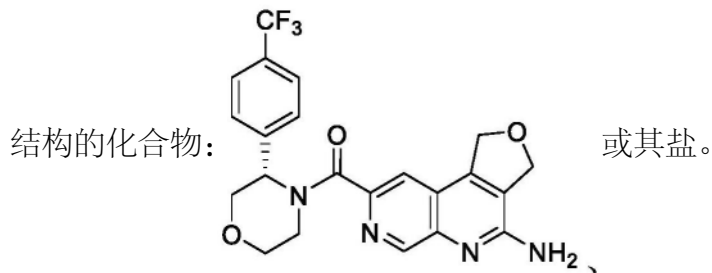
[0188] 39. 如实施例25-28中任一项所述的方法,其中该化学疗法包括培美曲塞。

[0189] 40. 如实施例39所述的方法,该方法包括向该受试者施用

[0190] (a) 40-2000mg的PRMT5抑制剂;以及

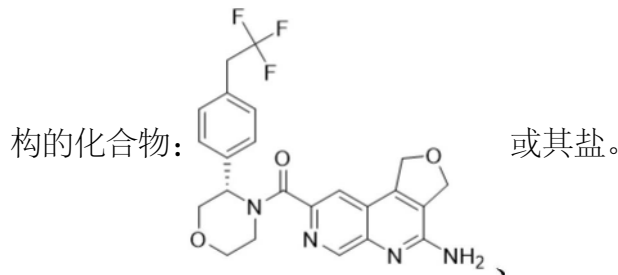
[0191] (b) 500mg/m<sup>2</sup>培美曲塞。

[0192] 41. 如实施例24-40中任一项所述的方法,其中该PRMT5抑制剂包含具有化合物G的



[0193] 42. 如实施例24-40中任一项所述的方法, 其中该PRMT5抑制剂包含化合物B或其盐。

[0194] 43. 如实施例24-40中任一项所述的方法, 其中该PRMT5抑制剂是具有化合物A的结



[0195] 44. 如实施例24-43中任一项所述的方法, 其中该PRMT5抑制剂和该标准治疗疗法同时施用。

[0196] 45. 如实施例24-43中任一项所述的方法, 其中该PRMT5抑制剂和该标准治疗疗法依次施用。

[0197] 实例

[0198] 实例1-甲基硫腺苷 (MTA) 协作的PRMT5抑制剂和化学疗法组合用于晚期甲基硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 无效实体瘤患者

[0199] 化合物G是MTA协作的PRMT5i, 其优先靶向富集在MTAP无效肿瘤中的PRMT5的MTA结合态, 因此代表了增强此类抑制剂治疗优势的新策略。

[0200] 将纳入如下符合条件的患者 ( $\geq 18$ 岁), 这些患者患有经组织学证实不适合手术和/或放疗的局部晚期/转移性ST、纯合性MTAP和/或CDKN2A缺失 (通过局部下一代测序)、ST的MTAP蛋白丢失 (通过中央免疫组织化学)、可测量疾病, ECOGPS 0-1, 具有足够的造血、肾、肝、肺、心脏、凝血功能和葡萄糖控制。该研究有3部分, 每个部分带有子部分。此处, 我们描述患有鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) (1c)、腺-NSCLC (1d)、胆管癌 (1e)、头颈鳞状细胞癌 (1f)、胰腺腺癌 (1g)、排除原发性脑瘤和淋巴瘤的其他ST (1h)、以及NSCLC (2a/b) 的患者中的部分1c-h (化合物G剂量扩展) 和部分2 (化合物G+多西他赛剂量探索[a]和扩展[b])。主要终点包括剂量限制性毒性、不良事件、ECG、实验室异常和生命体征。次要终点包括单剂量或多剂量后的C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>和AUC, 达响应时间、疾病稳定、无进展生存期、总生存期、客观响应、疾病控制和响应持续时间。此研究将在部分1和2中分别招募约290名和50名参与者 (pt)。

[0201] 以上临床研究将重复使用化合物G组合几种其他化疗剂 (例如, 紫杉醇、卡铂、吉西他滨、伊立替康、5-氟尿嘧啶或培美曲塞)。

[0202] 实例2-PRMT5抑制剂在MTAP无效细胞系中的作用

[0203] 以下实例评估了PRMT5抑制剂 (例如, 化合物B和化合物G) 在MTAP无效 (HTAP和H116) 细胞系中的作用。使用相同的方案评估化合物A。

[0204] 细胞以优化的细胞密度铺板在90 $\mu$ L生长培养基中的96孔黑壁、透明底部组织培养板中。细胞在室温下孵育30分钟,之后放在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>的培养箱过夜。第二天,PRMT5抑制剂(例如化合物B和化合物G)在96孔V形底板中以1:3的稀释因子在DMSO中系列稀释。通过向297 $\mu$ L培养基中添加3 $\mu$ L初次稀释液,在96孔V形底板中进行培养基中的二次化合物稀释(1:100)。最后,将10 $\mu$ L二次化合物稀释液一式三份(1:10稀释;最终DMSO浓度为0.1%)添加到细胞中。添加完成后,将板在37 $^{\circ}$ C和5% CO<sub>2</sub>孵育。处理6天后,通过CellTiter-Glo发光测定测量细胞活力。对照百分比(POC)值计算如下:POC=100\*(处理/媒介物)。然后计算每种处理条件下的平均POC值,并用于使用GraphPad Prism 7中的四参数逻辑曲线拟合剂量响应曲线。

[0205] 处理3天后,通过ELISA测定评估HAP1 WT和MTAP无效整体SDMA水平。结果见图1C。

[0206] 处理4天后,通过细胞内成像测定评估HCT116 WT和MTAP无效整体SDMA水平。结果见图1D。

[0207] 用化合物B处理后,与HCT116 MTAP-WT细胞(IC<sub>50</sub>=0.0002 $\mu$ M)相比,HAP1-和HCT116 MTAP无效细胞(IC<sub>50</sub>=0.050 $\mu$ M)中的SDMA水平更低。参见图1C和1D。与HCT116 MTAP-WT细胞相比(IC<sub>50</sub>=0.63 $\mu$ M),化合物B还选择性地抑制HAP1-和HCT116MTAP无效细胞的增殖(IC<sub>50</sub>=0.027 $\mu$ M)。参见图1A和1B。化合物B在扩大的肿瘤细胞系组中的分析表明,化合物B抑制大多数MTAP无效细胞的增殖,对MTAP-WT细胞的影响最小。最后,体外作用机制研究表明,用化合物B处理诱导了MTAP无效细胞的DNA损伤(如H2AX磷酸化增加所说明的)和细胞周期的G2/M期停滞(数据未显示)。在体内,与HCT116 MTAP-WT异种移植植物相比,口服施用化合物B选择性地抑制HCT116 MTAP无效肿瘤异种移植植物中的SDMA和肿瘤生长。参见图2。

[0208] 实例3-PRMT5抑制剂和紫杉醇的组合用于NSCLC细胞系

[0209] 用PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)和紫杉醇的组合处理NSCLC细胞系(H292, A549)6天。PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生8x 10的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。原始发光值通过以下等式转换为受影响的分數(Fa):

$$[0210] \quad Fa = 1 - \left( \frac{\text{处理}}{\text{媒介物平均值}} \right)$$

[0211] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定CI得分。结果如下表1-4所示。\*CI值(Calculusyn):强协同作用:0.1-0.3;协同作用:0.3-0.7;中等协同作用:0.7-0.85;轻度协同作用:0.85-0.9;近累加:0.9-1.1。

[0212] 表1.代表性化合物G和紫杉醇浓度以及H292细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

H292 组合指数 (CI) 确定			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 G ( $\mu\text{M}$ )	紫杉醇 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
[0213] 0.437382	0.0025	0.974	0.94
0.437382	0.0019	0.957	0.85
0.437382	0.0015	0.9417	0.749
0.437382	0.0011	0.8929	0.704
[0214] 0.437382	0.0009	0.8617	0.658
0.437382	0.0007	0.7749	0.728
0.437382	0.0005	0.6656	0.92

[0215] 表2. 代表性化合物B和紫杉醇浓度以及H292细胞中的相应的组合Fa和CI得分。CalcuSyn软件用于产生CI得分。

H292 组合指数 (CI) 确定			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 B ( $\mu\text{M}$ )	紫杉醇 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
[0216] 0.2916	0.0025	0.9674	0.928
0.2916	0.0019	0.9568	0.8
0.2916	0.0015	0.9425	0.697
0.2916	0.0011	0.8932	0.724
0.2916	0.0009	0.8302	0.757
0.2916	0.0007	0.7796	0.758
0.2916	0.0005	0.7127	0.84

[0217] 表3. 代表性化合物G和紫杉醇浓度以及A-549细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>A549 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>紫杉醇 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.437382	0.0025	0.9687	0.869
0.437382	0.0019	0.95	0.759
0.437382	0.0015	0.9048	0.736
0.437382	0.0011	0.7817	0.77
0.437382	0.0009	0.7048	0.786
0.437382	0.0007	0.6087	0.863
0.437382	0.0005	0.6362	0.639

[0218] [0219] 表4. 代表性化合物B和紫杉醇浓度以及A-549细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>A549 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>紫杉醇 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.1535	0.0025	0.9692	0.898
0.1535	0.0019	0.9387	0.867
0.1535	0.0015	0.9023	0.786
0.1535	0.0011	0.8365	0.745
0.1535	0.0009	0.7578	0.716
0.1535	0.0007	0.7177	0.64
0.1535	0.0005	0.7030	0.545

[0220] [0221] 如表1-4所示, 大部分的CI得分处于中等协同作用和轻度协同作用范围内。

[0222] 实例4-PRMT5抑制剂和紫杉醇的组合用于NSCLC细胞系

[0223] 用PRMT5抑制剂(即, 化合物A)和紫杉醇的组合处理NSCLC细胞系(H292, A549)6天。PRMT5抑制剂(化合物A)以1.9倍稀释系列进行, 且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行, 以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵, 包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。

[0224] 实例5-PRMT5抑制剂和吉西他滨的组合用于胰腺细胞系

[0225] 用PRMT5抑制剂(即, 化合物B或化合物G)和吉西他滨的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即, 化合物B或化合物G)以1.9倍稀释系列进行, 且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行, 以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵, 包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。原始发光值通过以下等式转换为受影响的分数

(Fa) :

$$[0226] \quad Fa = 1 - \left( \frac{\text{处理}}{\text{媒介物平均值}} \right)$$

[0227] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定CI得分。结果示于下表5-8中。\*CI值 (Calculusyn) :强协同作用:0.1-0.3;协同作用:0.3-0.7;中等协同作用:0.7-0.85;轻度协同作用:0.85-0.9;近累加:0.9-1.1。

[0228] 表5.代表性化合物G和吉西他滨浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 G ( $\mu\text{M}$ )	吉西他滨 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
0.831	0.008	0.993	0.981
[0229] 0.831	0.005926	0.989	0.826
0.831	0.00439	0.969	0.825
0.831	0.003252	0.93	0.793
0.831	0.002409	0.787	0.962
0.831	0.001784	0.66	1.094
0.831	0.001322	0.599	1.117

[0230] 表6.代表性化合物B和吉西他滨浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 B ( $\mu\text{M}$ )	吉西他滨 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
[0231] 0.2916	0.011	0.985	1.007
0.2916	0.007857	0.97	0.895
0.2916	0.005612	0.931	0.843
0.2916	0.004009	0.824	0.866
0.2916	0.002863	0.711	0.823

[0232]	0.2916	0.002045	0.514	1.006
	0.2916	0.001461	0.567	0.7

[0233] 表7.代表性化合物G和吉西他滨浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 G ( $\mu\text{M}$ )	吉西他滨 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
0.0404	0.005	0.976	1.397
[0234] 0.0404	0.003571	0.967	1.122
0.0404	0.002551	0.933	1.051
0.0404	0.001822	0.86	1.064
0.0404	0.001302	0.657	1.393
0.0404	0.00093	0.554	1.454
0.0404	0.000664	0.431	1.706

[0235] 表8.代表性化合物B和吉西他滨浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 B ( $\mu\text{M}$ )	吉西他滨 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
0.022375	0.011	0.989	1.337
[0236] 0.022375	0.007857	0.986	1.079
0.022375	0.005612	0.985	0.8
0.022375	0.004009	0.965	0.886
0.022375	0.002863	0.937	0.881
0.022375	0.002045	0.836	1.177
0.022375	0.001461	0.594	2.081

[0237] 如表5-8所示,大部分的CI得分处于中等协同作用范围内。

[0238] 实例6-PRMT5抑制剂和吉西他滨的组合用于胰腺细胞系

[0239] 用PRMT5抑制剂(即,化合物A)和吉西他滨的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天.PRMT5抑制剂(即化合物A)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀

释系列进行,以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。

[0240] 实例7-PRMT5抑制剂和卡铂的组合用于胰腺细胞系

[0241] 用PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)和卡铂的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2,PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。原始发光值通过以下等式转换为受影响的分數(Fa):

$$[0242] \quad Fa = 1 - \left( \frac{\text{处理}}{\text{媒介物平均值}} \right)$$

[0243] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定CI得分。结果示于下表9-12中。\*CI值(Calculusyn):强协同作用:0.1-0.3;协同作用:0.3-0.7;中等协同作用:0.7-0.85;轻度协同作用:0.85-0.9;近累加:0.9-1.1。

[0244] 表9.代表性化合物G和卡铂浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>卡铂 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.831	15	0.966	0.396
0.831	11.1111	0.963	0.313
0.831	8.23045	0.939	0.322
0.831	6.09663	0.881	0.402
0.831	4.51602	0.832	0.437
0.831	3.3452	0.766	0.521
0.831	2.47793	0.711	0.599

[0247] 表10.代表性化合物B和卡铂浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>卡铂 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.4374	15	0.943	0.32
0.4374	11.1111	0.932	0.269
0.4374	8.23045	0.869	0.326
0.4374	6.09663	0.82	0.331
0.4374	4.51602	0.771	0.339
0.4374	3.3452	0.712	0.377
0.4374	2.47793	0.653	0.442

[0248]

[0249] 表11. 代表性化合物G和卡铂浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>卡铂 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.0404	3	0.9676	0.739
0.0404	2.14286	0.9439	0.726
0.0404	1.53061	0.9146	0.696
0.0404	1.09329	0.879	0.678
0.0404	0.780925	0.7473	0.997
0.0404	0.557803	0.7022	1.013
0.0404	0.398431	0.6699	1.016

[0250]

[0251]

[0252] 表12. 代表性化合物B和卡铂浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (μM)</b>	<b>卡铂 (μM)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.0384	3	0.957	0.547
0.0384	2.14286	0.878	0.813
0.0384	1.53061	0.817	0.919
0.0384	1.09329	0.701	1.259
0.0384	0.780925	0.648	1.376
0.0384	0.557803	0.671	1.187
0.0384	0.398431	0.688	1.057

[0253]

[0254] 如表10-12所示,大部分的CI得分处于协同作用范围内。

[0255] 实例8-PRMT5抑制剂和卡铂的组合用于胰腺细胞系

[0256] 用PRMT5抑制剂(即,化合物A)和卡铂的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即化合物A)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生8x 10的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。

[0257] 实例9-PRMT5抑制剂和培美曲塞的组合用于NSCLC细胞系

[0258] 用PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)和培美曲塞的组合处理NSCLC癌细胞系(H292, A549)6天。PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生8x 10的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。原始发光值通过以下等式转换为受影响的分数(Fa):

$$[0259] \quad Fa = 1 - \left( \frac{\text{处理}}{\text{媒介物平均值}} \right)$$

[0260] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定CI得分。结果示于下表13-16中。\*CI值(Calculusyn):强协同作用:0.1-0.3;协同作用:0.3-0.7;中等协同作用:0.7-0.85;轻度协同作用:0.85-0.9;近累加:0.9-1.1。

[0261] 表13.代表性化合物G和培美曲塞浓度以及H292细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>H292 组合指数 (CI) 确定</b>			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 G ( $\mu\text{M}$ )	培美曲塞 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
0.437382	2	0.904	0.235
0.437382	1.17647	0.885	0.216
0.437382	0.692042	0.827	0.342
0.437382	0.407083	0.741	0.64
0.437382	0.239461	0.678	0.914
0.437382	0.140859	0.63	1.184
0.437382	0.082858	0.602	1.359

[0263] 表14. 代表性化合物B和培美曲塞浓度以及H292细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>H292 组合指数 (CI) 确定</b>			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 B ( $\mu\text{M}$ )	培美曲塞 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
0.1535	1.5	0.8508	0.385
0.1535	1	0.8703	0.216
0.1535	0.666667	0.8438	0.215
0.1535	0.444444	0.7887	0.309
0.1535	0.296296	0.7484	0.401
0.1535	0.197531	0.7032	0.587
0.1535	0.131687	0.6769	0.73

[0266] 表15. 代表性化合物G和培美曲塞浓度以及A549细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>A549 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>培美曲塞 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.437382	2	0.948	0.087
0.437382	1.17647	0.918	0.132
0.437382	0.692042	0.834	0.363
0.437382	0.407083	0.712	0.922
0.437382	0.239461	0.693	0.882
0.437382	0.140859	0.651	1.064
0.437382	0.082858	0.669	0.846

[0267] [0268] 表16. 代表性化合物B和培美曲塞浓度以及A549细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>A549 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>培美曲塞 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.1535	1	0.8717	0.139
0.1535	0.666667	0.8303	0.235
0.1535	0.444444	0.7384	0.639
0.1535	0.296296	0.6761	1.033
0.1535	0.197531	0.6484	1.172
0.1535	0.131687	0.6629	0.936
0.1535	0.087792	0.6401	1.06

[0270] 如表13-16所示, 大部分的CI得分处于协同作用范围内。

[0271] 实例10-PRMT5抑制剂和培美曲塞的组合用于NSCLC细胞系

[0272] 用PRMT5抑制剂(即, 化合物A)和培美曲塞的组合处理NSCLC癌细胞系(H292)6天。PRMT5抑制剂(即化合物A)以1.9倍稀释系列进行, 且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行, 以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵, 包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。

[0273] 实例11-PRMT5抑制剂和伊立替康的组合用于胰腺细胞系

[0274] 用PRMT5抑制剂(即, 化合物B或化合物G)和伊立替康的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即, 化合物B或化合物G)以1.9倍稀释系列进行, 且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行, 以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵, 包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。原始发光值通过以下等式转换为受影响的分数

(Fa) :

$$[0275] \quad Fa = 1 - \left( \frac{\text{处理}}{\text{媒介物平均值}} \right)$$

[0276] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定CI得分。结果示于下表17-20中。\*CI值 (Calculusyn) :强协同作用:0.1-0.3;协同作用:0.3-0.7;中等协同作用:0.7-0.85;轻度协同作用:0.85-0.9;近累加:0.9-1.1。

[0277] 表17.代表性化合物G和伊立替康浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定			
剂量, 固定	剂量, 可变	组合	计算的
化合物 G ( $\mu\text{M}$ )	伊立替康 ( $\mu\text{M}$ )	Fa	CI 值*
0.83102	0.5	0.9854	0.649
0.83102	0.4	0.9677	0.655
0.83102	0.32	0.9132	0.729
0.83102	0.256	0.8794	0.677
0.83102	0.2048	0.8028	0.72
0.83102	0.16384	0.7359	0.751
0.83102	0.131072	0.718	0.691

[0280] 表18.代表性化合物B和伊立替康浓度以及MIAPAC2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>伊立替康 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.4374	0.5	0.982	0.682
0.4374	0.4	0.962	0.672
0.4374	0.32	0.928	0.647
0.4374	0.256	0.885	0.602
0.4374	0.2048	0.827	0.571
0.4374	0.16384	0.774	0.545
0.4374	0.131072	0.731	0.531

[0282] 表19. 代表性化合物G和伊立替康浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>伊立替康 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.0213	0.4	0.9731	0.916
0.0213	0.266667	0.9402	0.836
0.0213	0.177778	0.8505	0.852
0.0213	0.118519	0.6137	1.087
0.0213	0.079012	0.4649	1.168
0.0213	0.052675	0.3585	1.28
0.0213	0.035117	0.4007	0.981

[0285] 表20. 代表性化合物B和伊立替康浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (μM)</b>	<b>伊立替康 (μM)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.0202	0.3	0.9634	0.956
0.0202	0.2	0.9412	0.8
0.0202	0.133333	0.8783	0.8
0.0202	0.088889	0.7988	0.806
0.0202	0.059259	0.7542	0.744
0.0202	0.039506	0.6339	0.899
0.0202	0.026337	0.4601	1.319

[0286]

[0287] 如表17-20所示,MIAPACA2T2的大部分CI得分处于协同作用范围内,PSN1的大部分CI得分处于中等协同作用范围内。

[0288] 实例12-PRMT5抑制剂和伊立替康的组合用于胰腺细胞系

[0289] 用PRMT5抑制剂(即,化合物A)和伊立替康的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即化合物A)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生8x 10的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。

[0290] 实例13-PRMT5抑制剂和5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合用于胰腺细胞系

[0291] 用PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)和5-FU的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即,化合物B或化合物G)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生8x 10的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。原始发光值通过以下等式转换为受影响的分数(Fa):

$$[0292] \quad Fa = 1 - \left( \frac{\text{处理}}{\text{媒介物平均值}} \right)$$

[0293] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定CI得分。结果如下表21-24所示。\*CI值(Calculusyn):强协同作用:0.1-0.3;协同作用:0.3-0.7;中等协同作用:0.7-0.85;轻度协同作用:0.85-0.9;近累加:0.9-1.1。

[0294] 表21.代表性化合物G和5-FU浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。CalcuSyn软件用于产生CI得分。

<b>MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>5-FU (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.83102	5	0.9246	0.834
[0295] 0.83102	3.57143	0.9193	0.632
0.83102	2.55102	0.8941	0.555
0.83102	1.82216	0.85	0.529
0.83102	1.30154	0.8099	0.482
0.83102	0.929672	0.7511	0.477
0.83102	0.664052	0.7114	0.445

[0296] 表22. 代表性化合物B和5-FU浓度以及MIAPACA2T2细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>MIAPACA2T2 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>5-FU (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
[0297] 0.4374	5	0.918	0.704
0.4374	3.57143	0.911	0.54
0.4374	2.55102	0.885	0.48
[0298] 0.4374	1.82216	0.856	0.428
0.4374	1.30154	0.818	0.404
0.4374	0.929672	0.799	0.347
0.4374	0.664052	0.746	0.386

[0299] 表23. 代表性化合物G和5-FU浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 G (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>5-FU (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.0213	6	0.869	2.903
[0300] 0.0213	3.75	0.836	2.158
0.0213	2.34375	0.789	1.668
0.0213	1.46484	0.74	1.282
0.0213	0.915527	0.669	1.055
0.0213	0.572205	0.416	1.404
0.0213	0.357628	0.3	1.422

[0301] 表24. 代表性化合物B和5-FU浓度以及PSN1细胞中的相应的组合Fa和CI得分。

<b>PSN1 组合指数 (CI) 确定</b>			
<b>剂量, 固定</b>	<b>剂量, 可变</b>	<b>组合</b>	<b>计算的</b>
<b>化合物 B (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>5-FU (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>Fa</b>	<b>CI 值*</b>
0.0202	6	0.9075	0.674
[0302] 0.0202	3.75	0.8588	0.717
0.0202	2.34375	0.7273	1.056
0.0202	1.46484	0.6551	1.047
[0303] 0.0202	0.915527	0.5174	1.305
0.0202	0.572205	0.453	1.299
0.0202	0.357628	0.5061	0.932

[0304] 如表21-24所示, MIAPACA2T2的大部分CI得分处于协同作用范围内, PSN1的大部分CI得分处于累加范围内。

[0305] 实例14-PRMT5抑制剂和5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合用于胰腺细胞系

[0306] 用PRMT5抑制剂(即, 化合物A)和5-FU的组合处理胰腺癌细胞系(MIAPACA2T2, PSN1)6天。PRMT5抑制剂(即化合物A)以1.9倍稀释系列进行, 且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行, 以产生 $8 \times 10$ 的剂量矩阵, 包括仅DMSO对照在内。细胞活力通过CellTiter-Glo发光测定测量。

[0307] 实例15-PRMT5抑制剂抑制多种MTAP无效肿瘤异种移植物模型的生长

[0308] 向6只雌性NOD/SCID小鼠植入胰腺癌、卵巢癌、食道癌、黑色素瘤、肺癌、脑癌、苗勒氏混合瘤或胆囊癌的患者来源的肿瘤异种移植物 (PDX) 模型。每个分组的平均肿瘤体积在100-200mm<sup>3</sup>之间。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以100mg/kg的媒介物或化合物B开始给药,每天一次口服。绘图数据代表TGI (肿瘤生长抑制),每组n=3。

[0309] 此外,用化合物B的处理抑制多种MTAP无效肿瘤异种移植物模型,即BXPC3 (PDAC) 和DOHH2 (DLBCL) 的生长(图3)。针对一组超过20个PDX模型对化合物B进行分析(图6),在大多数MTAP基因缺失的PDX模型中观察到超过50%的肿瘤生长抑制(图4)。

[0310] 本文提供的数据表明,与MTA协作选择性地靶向PRMT5的PRMT5抑制剂可以代表用于治疗MTAP无效癌症的令人信服的新治疗策略。

[0311] 实例16-PRMT5抑制剂抑制多种MTAP无效肿瘤异种移植物模型的生长

[0312] 向雌性NOD/SCID小鼠植入胰腺癌、卵巢癌、食道癌、黑色素瘤、肺癌、脑癌、苗勒氏混合瘤或胆囊癌的患者来源的肿瘤异种移植物 (PDX) 模型。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以100mg/kg的媒介物或化合物A开始给药,每天一次口服。肿瘤体积随时间进行评估,并绘制成图以提供肿瘤生长抑制 (TGI)。

[0313] 实例17-PRMT5抑制剂和紫杉醇的组合抑制NSCLC动物模型的肿瘤体积

[0314] 向10只雌性NOD/SCID小鼠植入H292 NSCLC肿瘤异种移植物。每个分组的平均肿瘤体积在100-200mm<sup>3</sup>之间。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以媒介物或化合物G (100mg/kg) 或化合物B (100mg/kg) 组合紫杉醇 (20mg/kg) 开始给药,每天一次口服。绘图数据代表TGI (肿瘤生长抑制),每组n=10。

[0315] 结果显示,植入H292 NSCLC异种移植物时,化合物G和紫杉醇的组合对比单独的任一单药剂产生显著的抗肿瘤活性。参见图7。实例18-PRMT5抑制剂和紫杉醇的组合抑制NSCLC动物模型的肿瘤体积

[0316] 向雌性NOD/SCID小鼠植入H292 NSCLC肿瘤异种移植物。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以媒介物或化合物A (100mg/kg) 组合紫杉醇 (20mg/kg) 开始给药,每天一次口服。肿瘤体积随时间进行评估,并绘制成图以提供肿瘤生长抑制 (TGI)。实例19-PRMT5抑制剂和紫杉醇的组合抑制H292 NSCLC动物模型的肿瘤体积

[0317] 向10只雌性NOD/SCID小鼠植入H292肿瘤异种移植物。每个分组的平均肿瘤体积在100-200mm<sup>3</sup>之间。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以媒介物或化合物G (100mg/kg) 组合紫杉醇 (20mg/kg) 开始给药,每天一次口服。紫杉醇于第10天开始腹腔内 (IP) 施用,随后每隔一天给药,总共五剂。绘图数据代表TGI (肿瘤生长抑制),每组n=10。

[0318] 结果显示,植入H292 NSCLC异种移植物时,化合物G和紫杉醇的组合对比单独的任一单药剂产生显著的抗肿瘤活性。参见图7。类似地,植入H292 NSCLC异种移植物时,化合物B和紫杉醇的组合对比单独的任一单药剂产生显著的抗肿瘤活性。参见图8。

[0319] 实例20-PRMT5抑制剂和紫杉醇的组合抑制H292 NSCLC动物模型的肿瘤体积

[0320] 向雌性NOD/SCID小鼠植入H292异种移植物。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以媒介物或化合物A (100mg/kg) 开始给药,每天一次口服,组合紫杉醇。肿瘤体积随时间进行评估,并绘制成图以提供肿瘤生长抑制 (TGI)。

[0321] 实例21-转移性或局部晚期MTAP无效实体瘤成人患者中的PRMT5抑制剂单药疗法

[0322] 将进行以下研究来评价转移性或局部晚期MTAP无效实体瘤成人患者中PRMT5抑制

剂单药疗法的安全性、耐受性,并确定最大耐受剂量 (MTD) 或推荐2期剂量 (RP2D)。将对 PRMT5抑制剂单药疗法的药代动力学 (PK) 进行评估。此外,将评价以下内容:MTAP无效实体瘤成年患者中PRMT5抑制剂的客观响应率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、响应持续时间 (DoR)、达响应时间 (TTR)、疾病稳定持续时间 (SD)、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。

[0323] 该研究分3部分实施,每个部分带有子部分。部分1a/b (剂量探索,5个剂量水平) 将招募患有任何符合条件的肿瘤类型的约30名患者。

[0324] 治疗将持续,直至病情进展或撤回 (同意)。安全性随访是在最后一剂PRMT5抑制剂后约30 ( $\pm$ 3) 天,或在开始其他疗法前,以先发生者为准。对于所有未撤回同意的患者,长期随访为从首次给药开始每6个月一次,持续长达2年。

[0325] 允许患者内剂量递增。完成剂量限制性毒性 (DLT) 期的患者可以进入更高的剂量水平,不超过剂量水平审查小组 (DLRT) 认为安全的最高剂量水平,前提是在DLT期完成期间或之后没有报告患者出现DLT,并且患者在治疗期间没有出现任何 $\geq$ 2级的不良事件 (研究者认为与治疗相关的不良事件)。

[0326] 剂量探索将使用贝叶斯逻辑回归模型 (BLRM) 设计来估计MTD。在每个群组完成时,DLRT将推荐下一个剂量水平,如下:(1) 来自BLRM的剂量水平推荐,通过评价可用的安全性数据、实验室结果和PK信息;(2) 在达到MTD之前,可以根据出现的安全性、功效、PK、和PD数据确定RP2D。

[0327] 在进入剂量扩展之前,本研究的剂量探索部分要求至少6名DLT可评价患者进行单药疗法RP2D治疗。

[0328] 1a/b期研究终点

	终点
[0329] 主要	DLT、TEAE、SAE、生命体征变化、ECG和临床实验室测试
次要	单剂量和多剂量后的PRMT5抑制剂的PK参数,包括Cmax、Tmax和AUC

[0330] \*DLT=剂量限制性毒性;TEAE=治疗期出现的不良事件;ECG=超声心动图

[0331] 终点定义

[0332] -客观响应 (定义为根据RECIST v1.1的确认的完全响应或部分响应的最佳总体响应),利用研究者肿瘤评估得出。

[0333] -疾病控制,定义为根据RECIST v1.1的确认的客观响应或疾病稳定 (SD)。

[0334] -响应持续时间 (DoR),根据RECIST v1.1,定义为从首次记录随后确认的客观响应到首次记录疾病进展或任何原因导致的死亡 (以先发生者为准) 的时间。

[0335] -达响应时间,根据RECIST v1.1,定义为从招募到首次记录随后确认的客观响应的的时间。

[0336] -SD持续时间,根据RECIST v1.1,定义为从第一剂PRMT5抑制剂到首次记录射线照相疾病进展或任何原因导致的死亡 (以先发生者为准) 的时间。

[0337] -无进展生存期 (PFS),定义为从第一剂PRMT5抑制剂到首次记录放射学疾病进展或任何原因导致的死亡 (在不存在后续抗癌疗法的情况下,以先发生者为准) 的时间。PFS将

在后续抗癌疗法之前的最后一次可评价的基线后肿瘤评估时进行审查;否则,在第一剂PRMT5抑制剂时进行审查。进展将会根据RECIST v1.1利用研究者肿瘤评估得出。

[0338] 总生存期(OS),定义为从第一剂PRMT5抑制剂到任何原因导致死亡的时间。OS在直到数据截止日期的最后一个已知存活日期进行审查。

[0339] 实例22-PRMT5抑制剂和紫杉醇或卡铂的组合用于NSCLC细胞系

[0340] 用PRMT5抑制剂(即,化合物B)和紫杉醇或卡铂的组合处理NSCLC细胞系(H292)6天。PRMT5抑制剂(化合物B)以1.9倍稀释系列进行,且其组合伴侣以1.2至1.7倍稀释系列进行,以产生8x10的剂量矩阵,包括仅DMSO对照在内。

[0341] 使用CalcuSyn软件进行协同作用分析,并根据所用药物浓度和相应的Fa值确定组合指数(CI)得分。CI<1表明协同作用。CI=1表明累加效应。CI>1表明拮抗作用。结果见图12和13。

[0342] 为了评估组合治疗后的细胞生长,10天内在IncuCyte活细胞成像仪上进行核计数。结果显示在NSCLC(H292)细胞系中,与单独的紫杉醇或卡铂相比,化合物B和紫杉醇的组合(图14A)以及化合物B和卡铂的组合(图14B)实现显著的抗肿瘤细胞生长活性。

[0343] 实例23-PRMT5抑制剂和紫杉醇或卡铂的组合抑制H292 MTAP无效NSCLC异种移植物的肿瘤体积

[0344] 向10只雌性NOD/SCID小鼠植入H292肿瘤异种移植物。每个分组的平均肿瘤体积在100-200mm<sup>3</sup>之间。根据肿瘤体积将小鼠分到2个不同的研究组,并以媒介物或化合物B(100mg/kg)组合紫杉醇(20mg/kg)或卡铂(60mg/kg)开始给药,每天一次口服。紫杉醇于第10天开始腹腔内(IP)施用,随后每隔一天给药,总共五剂。卡铂于第10天开始腹腔内(IP)施用,随后以1x/周给药,总共3剂。绘图数据代表TGI(肿瘤生长抑制),每组n=10。

[0345] 结果显示在H292 NSCLC异种移植物中,与单独的紫杉醇或卡铂相比,化合物B和紫杉醇的组合(图15A)以及化合物B和卡铂的组合(图15B)实现显著的抗肿瘤活性。

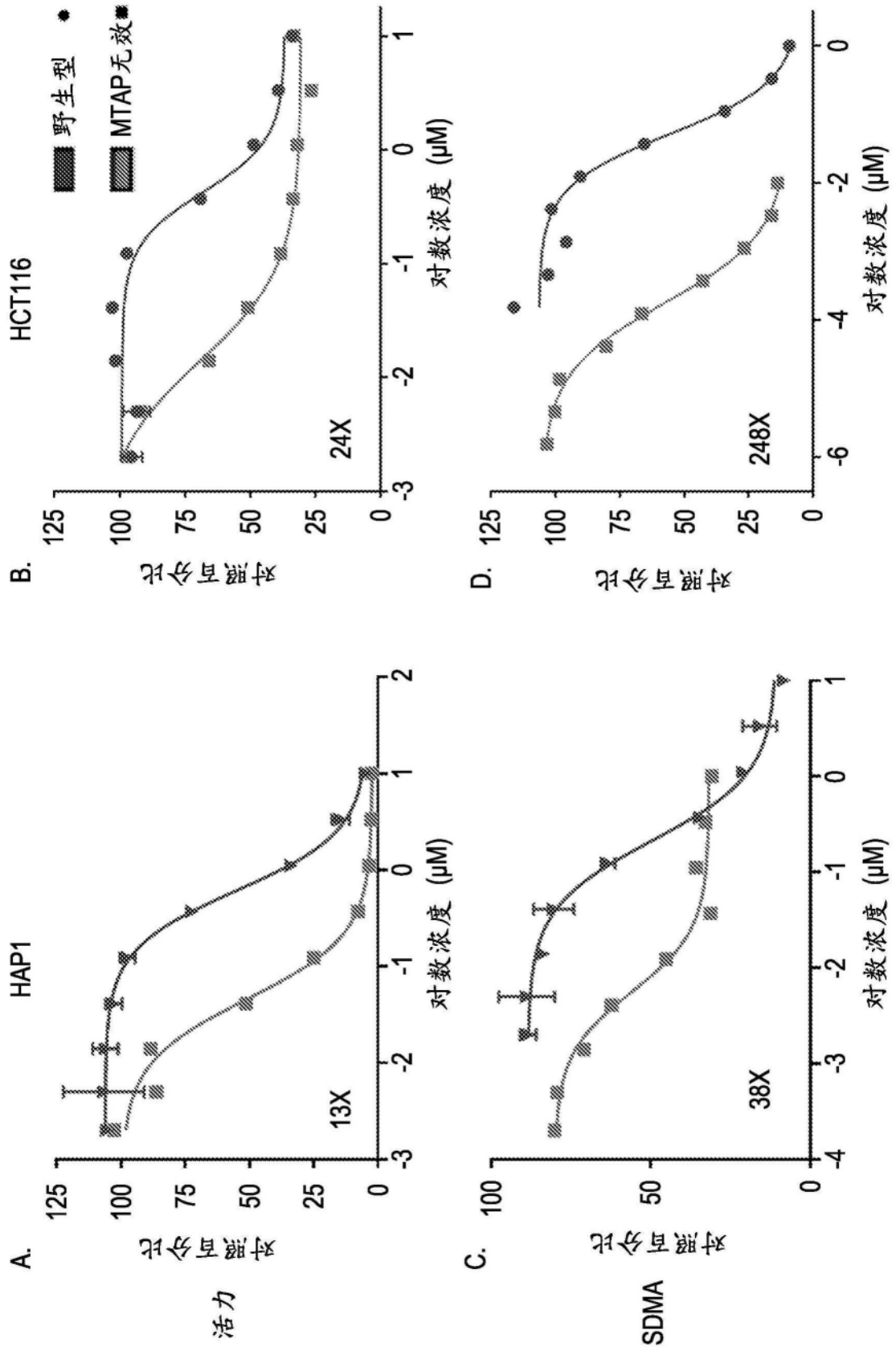


图1

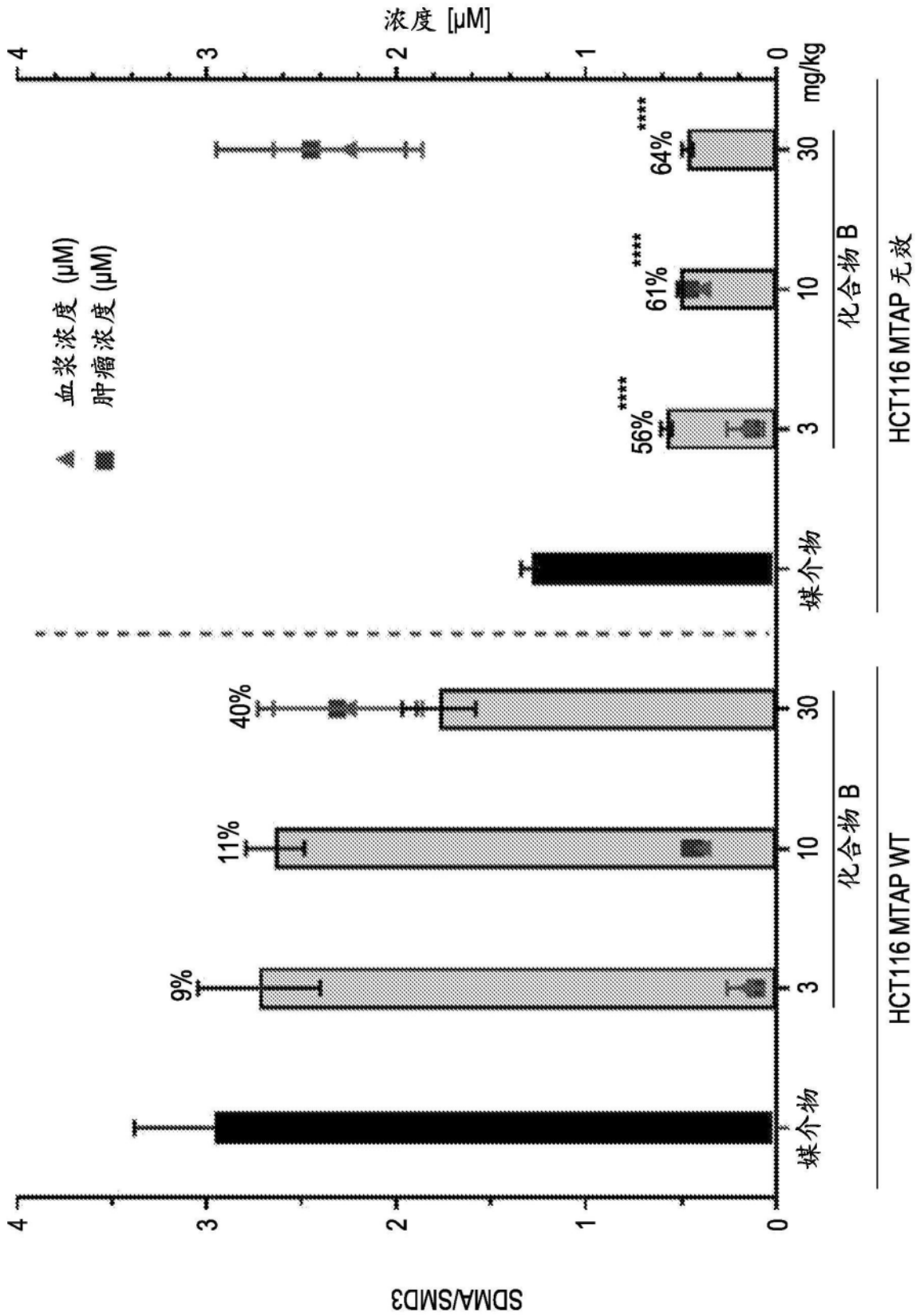


图2

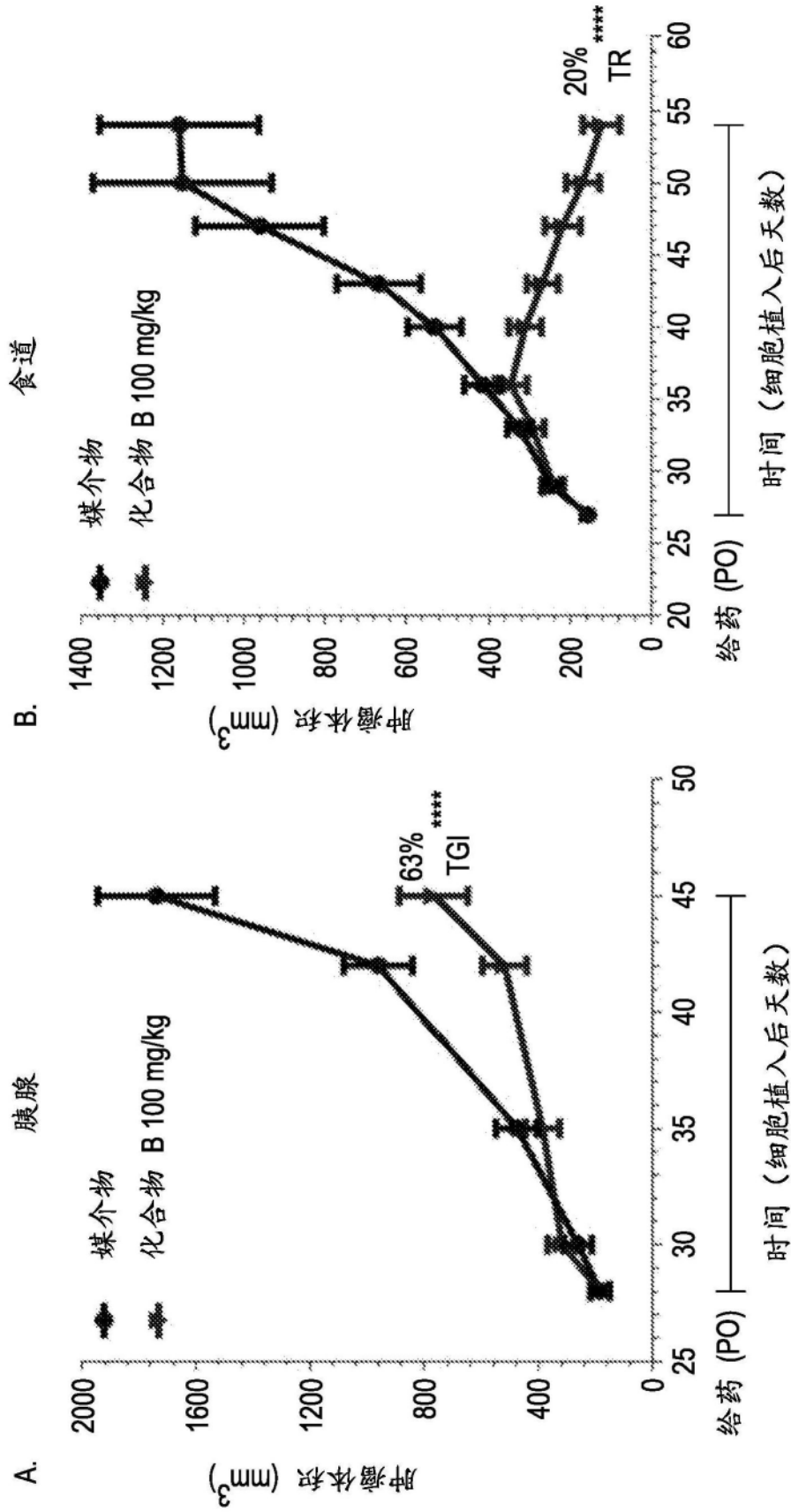


图3

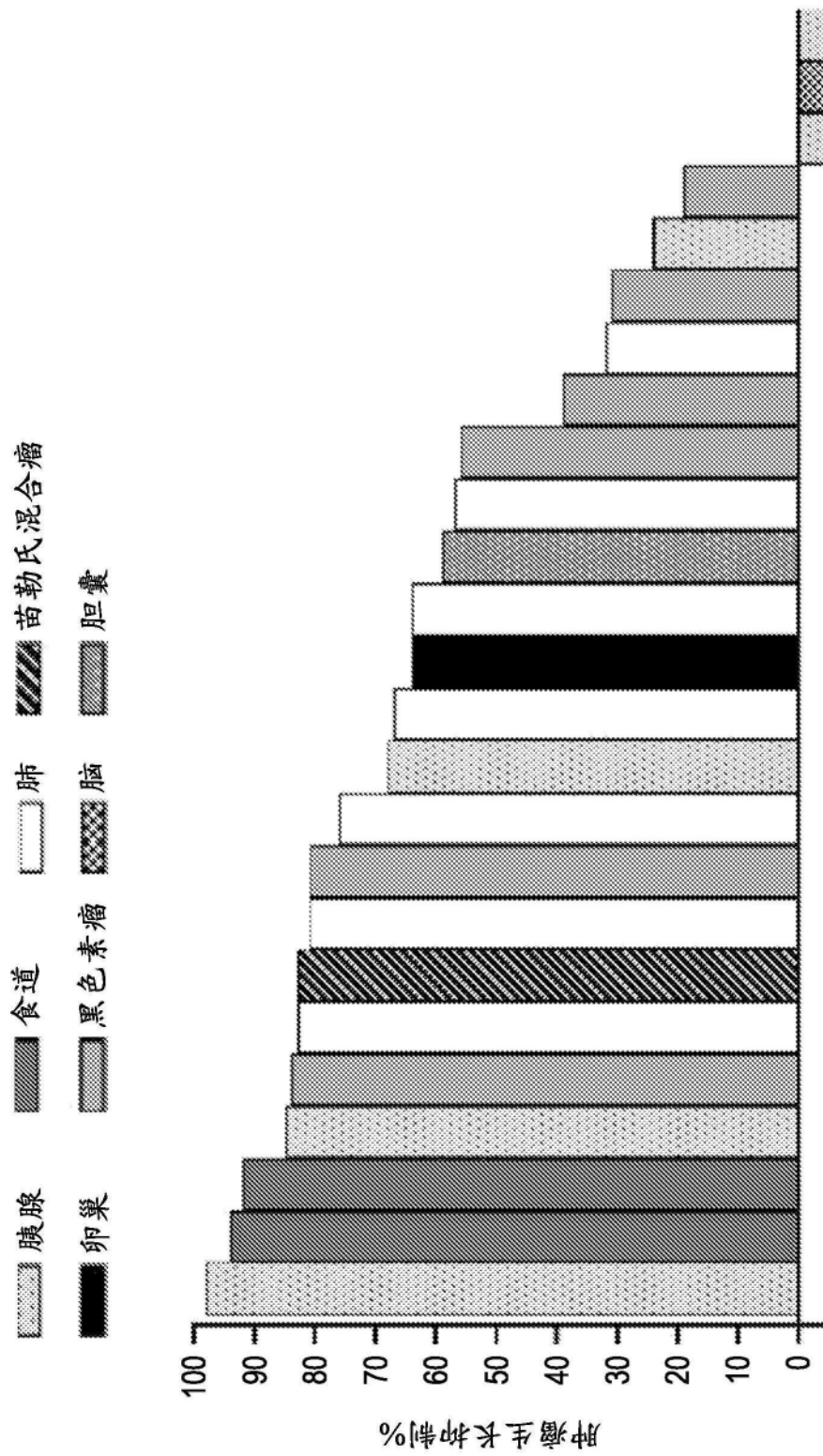


图4

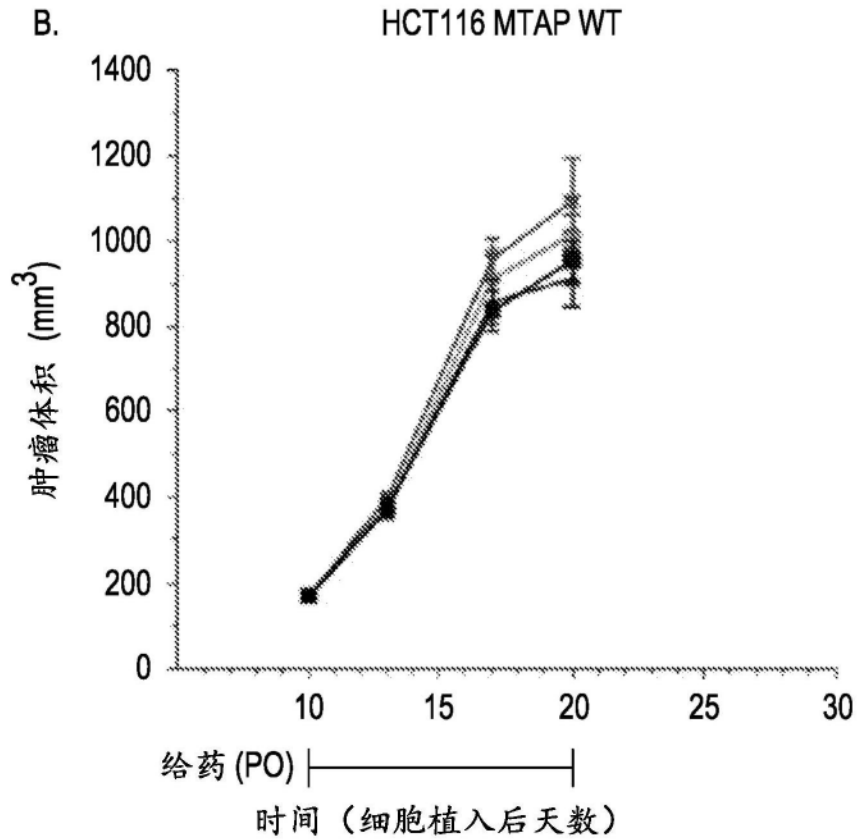
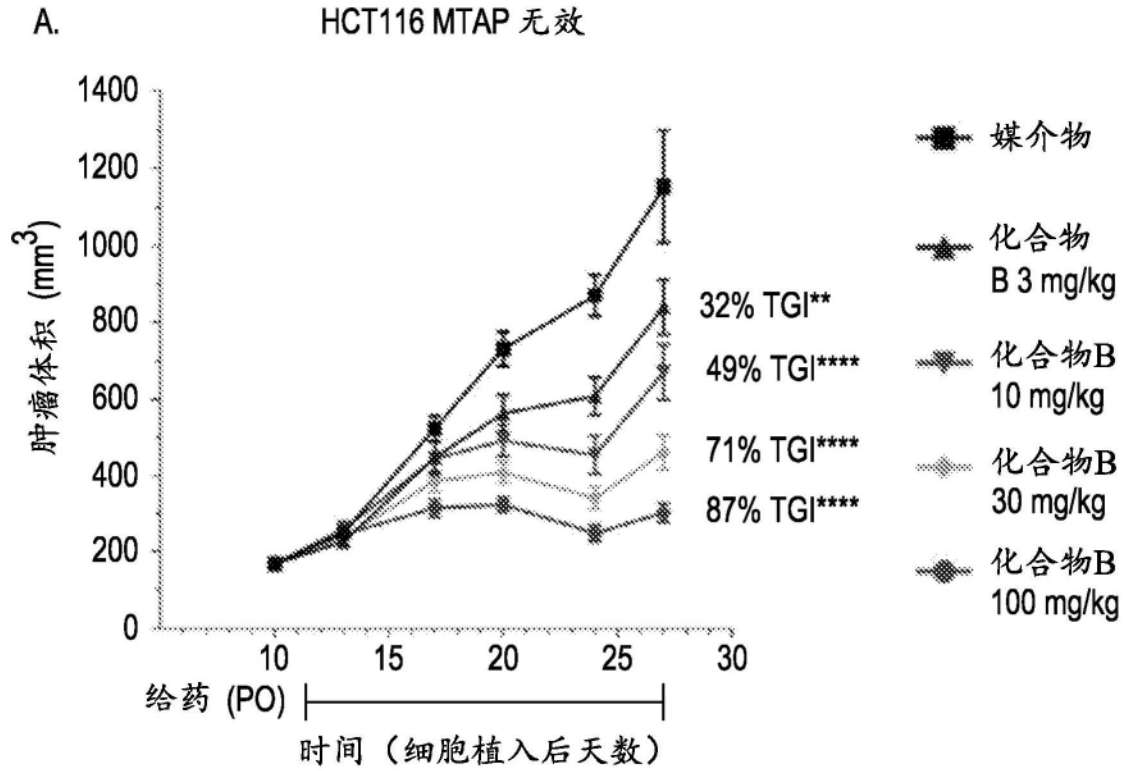


图5

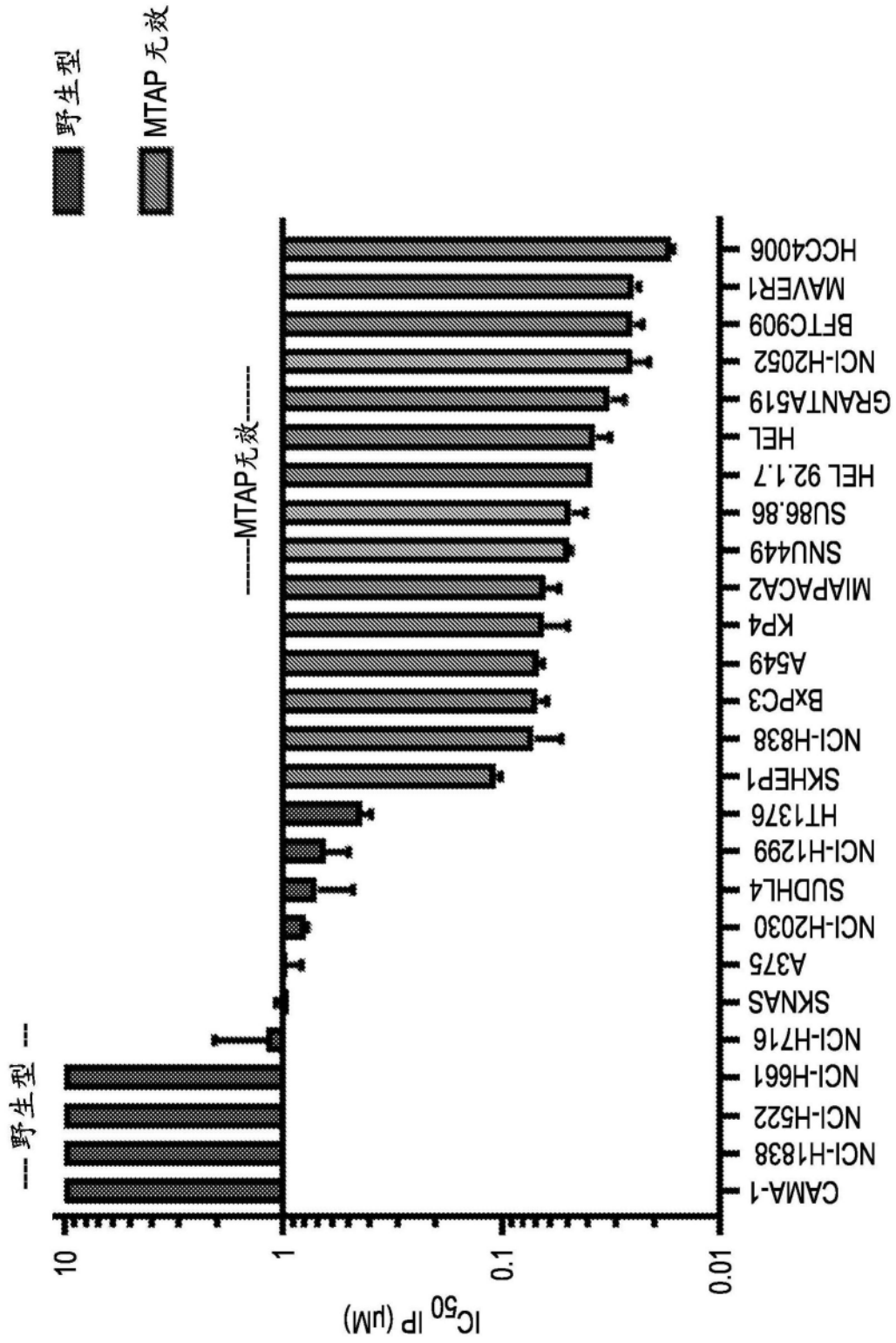


图9

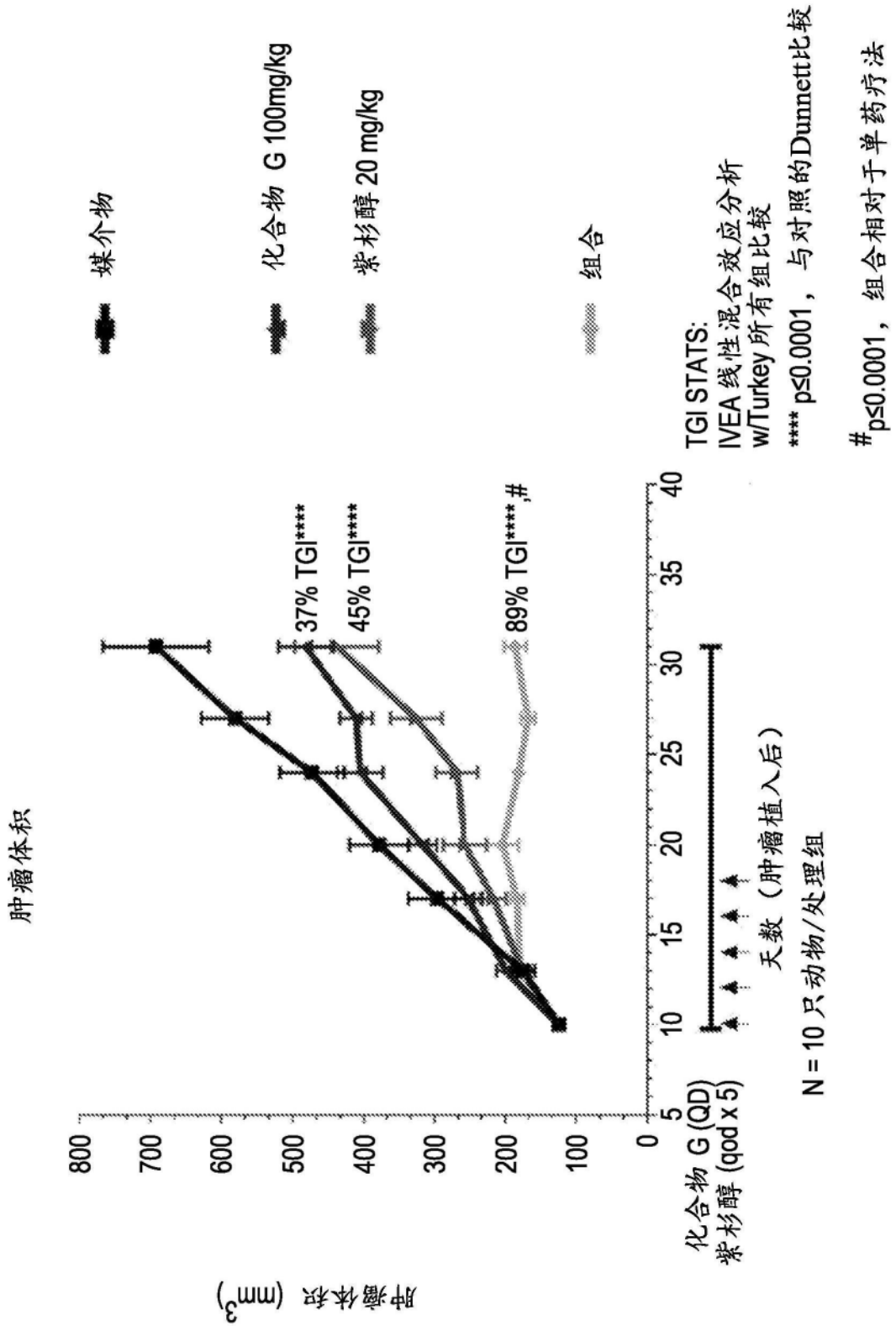


图7

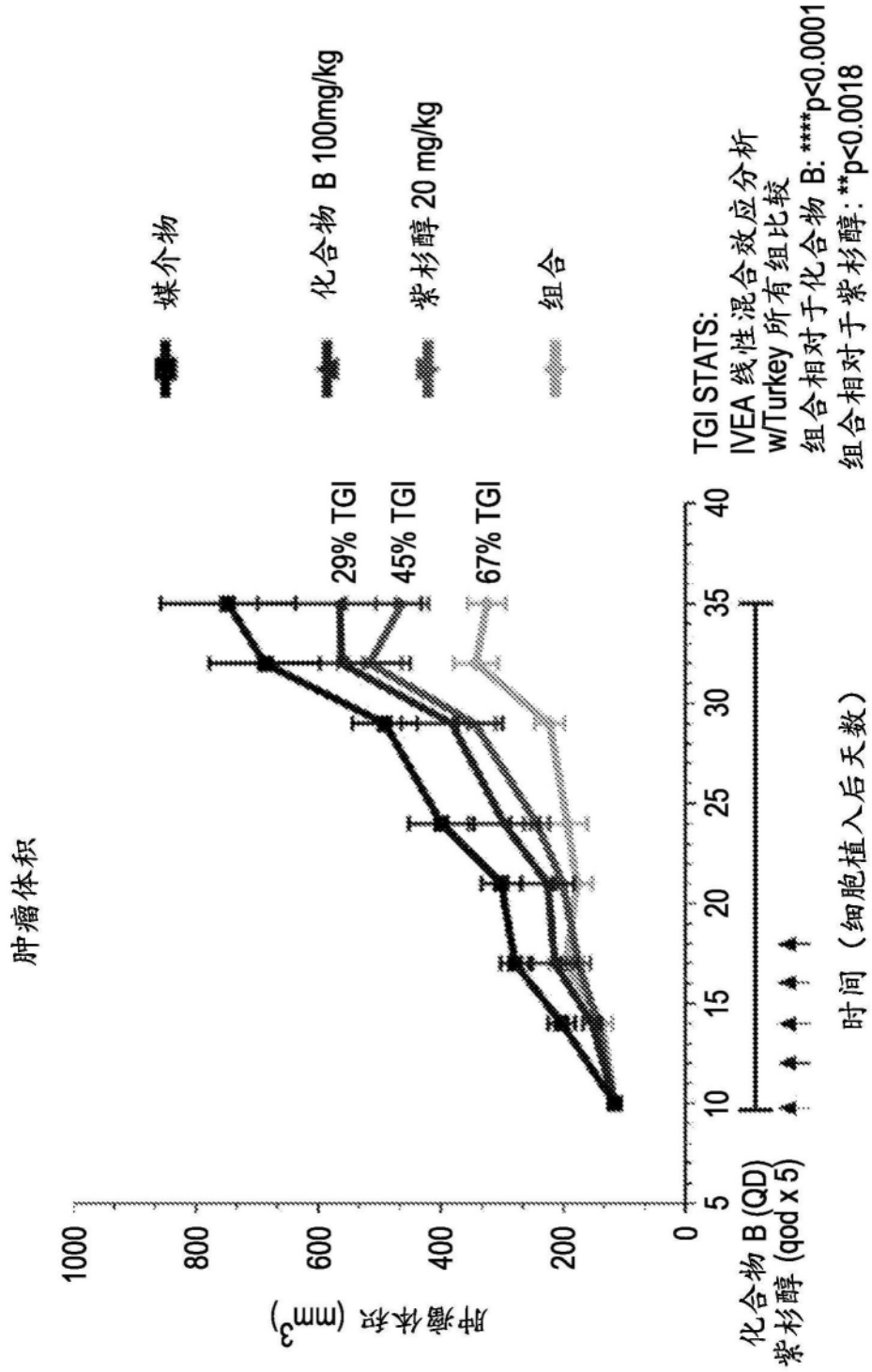
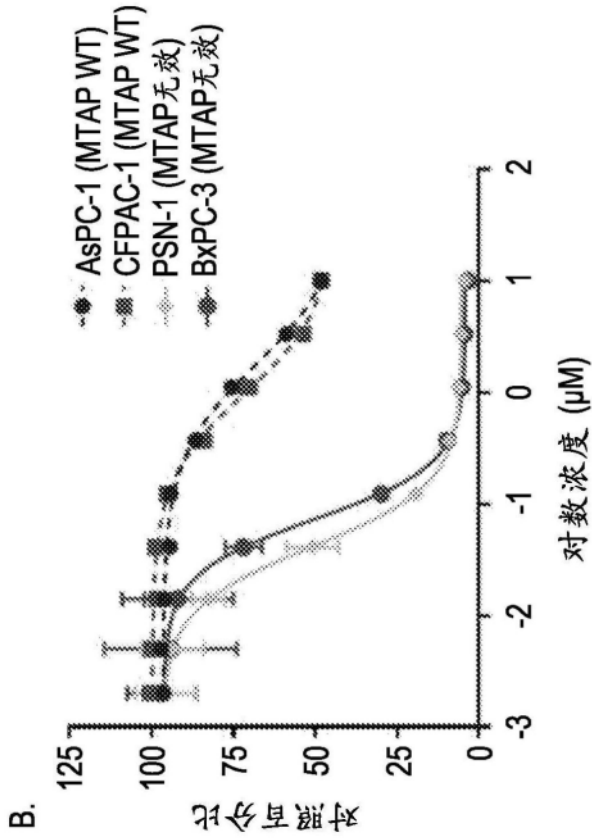
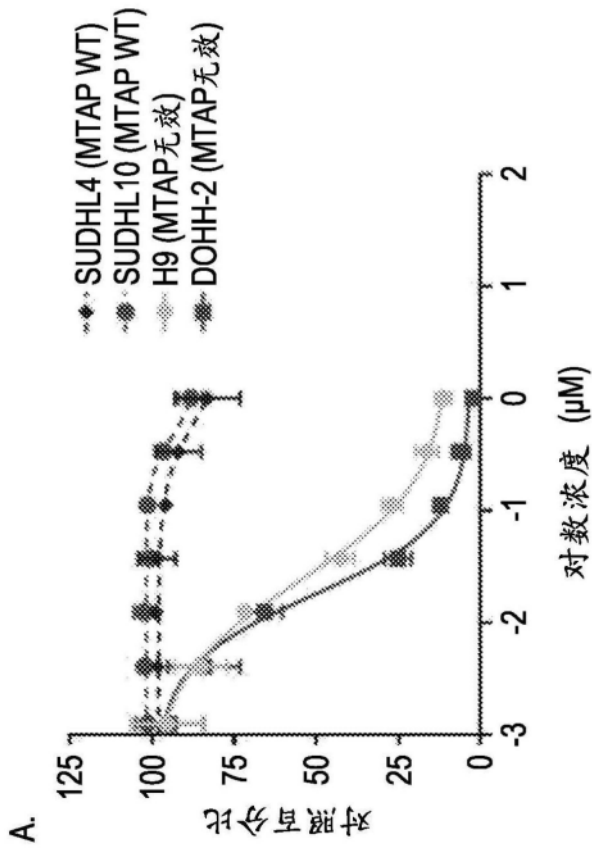


图8

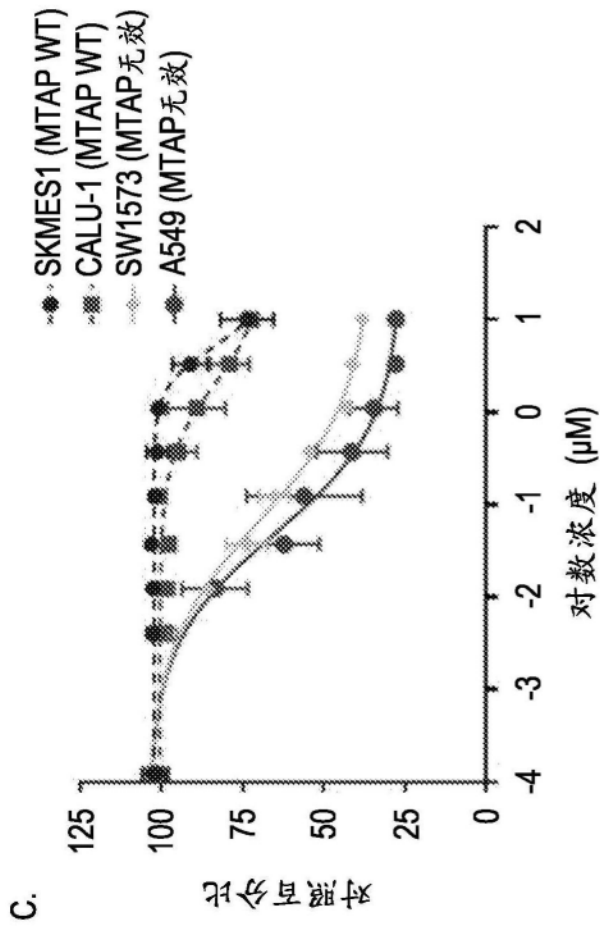


胰腺	MTAP 状态	IC <sub>50</sub> 转运 (μM)
AsPC-1	WT	7.841
CFPAC-1	WT	6.241
PSN-1	无效	0.042
BxPC-3	无效	0.073



DLBCL	MTAP 状态	IC <sub>50</sub> 转运 (μM)
SUDHL4	WT	4
SUDHL10	WT	10
H9	无效	0.026
DOHH-2	无效	0.018

图9



肺	MTAP 状态	IC <sub>50</sub> 转运 ( $\mu\text{M}$ )
SKMES1	WT	4.938
CALU-1	WT	1.955
SW1573	无效	0.067
A549	无效	0.048

图9(续)

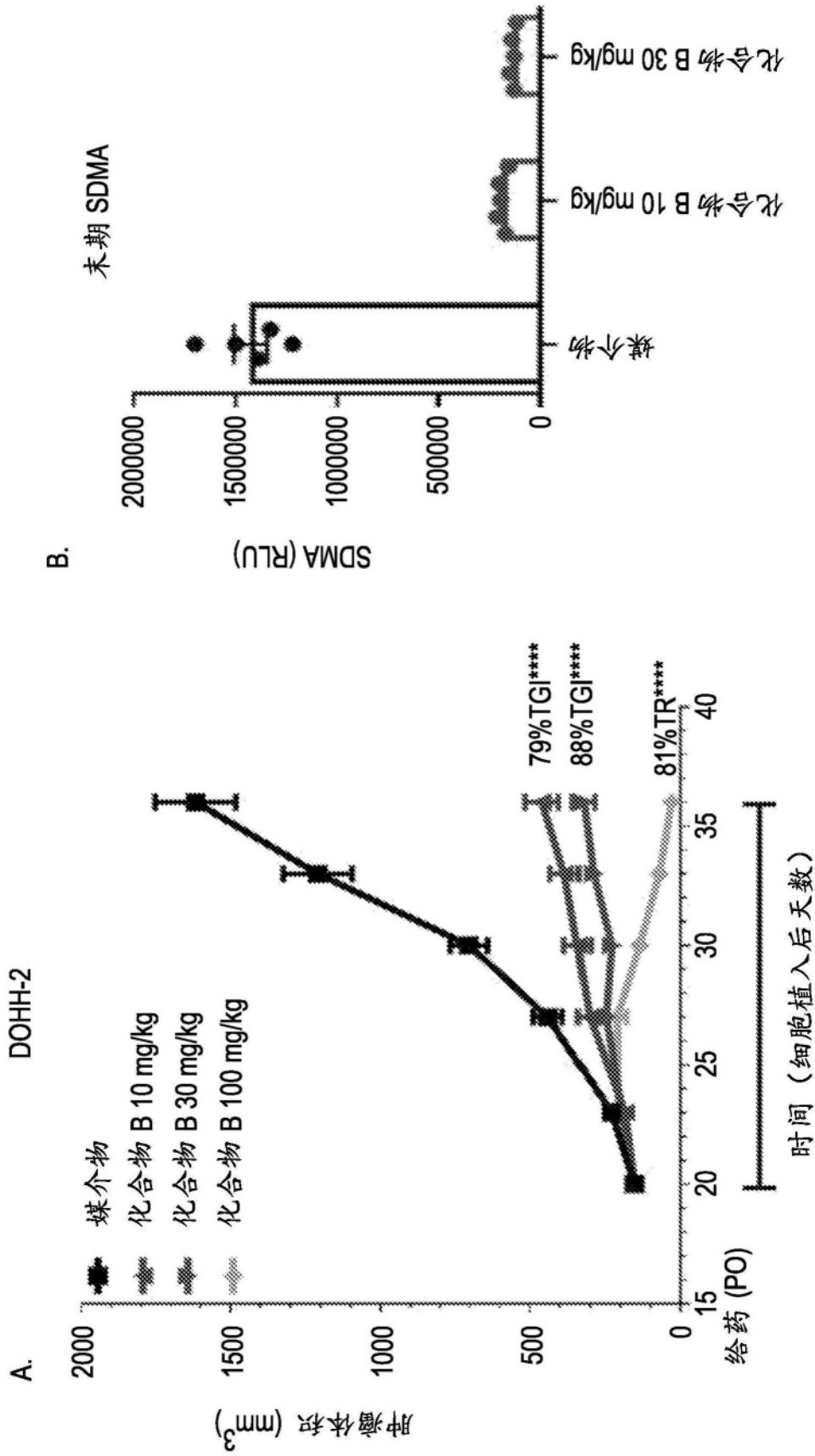


图10

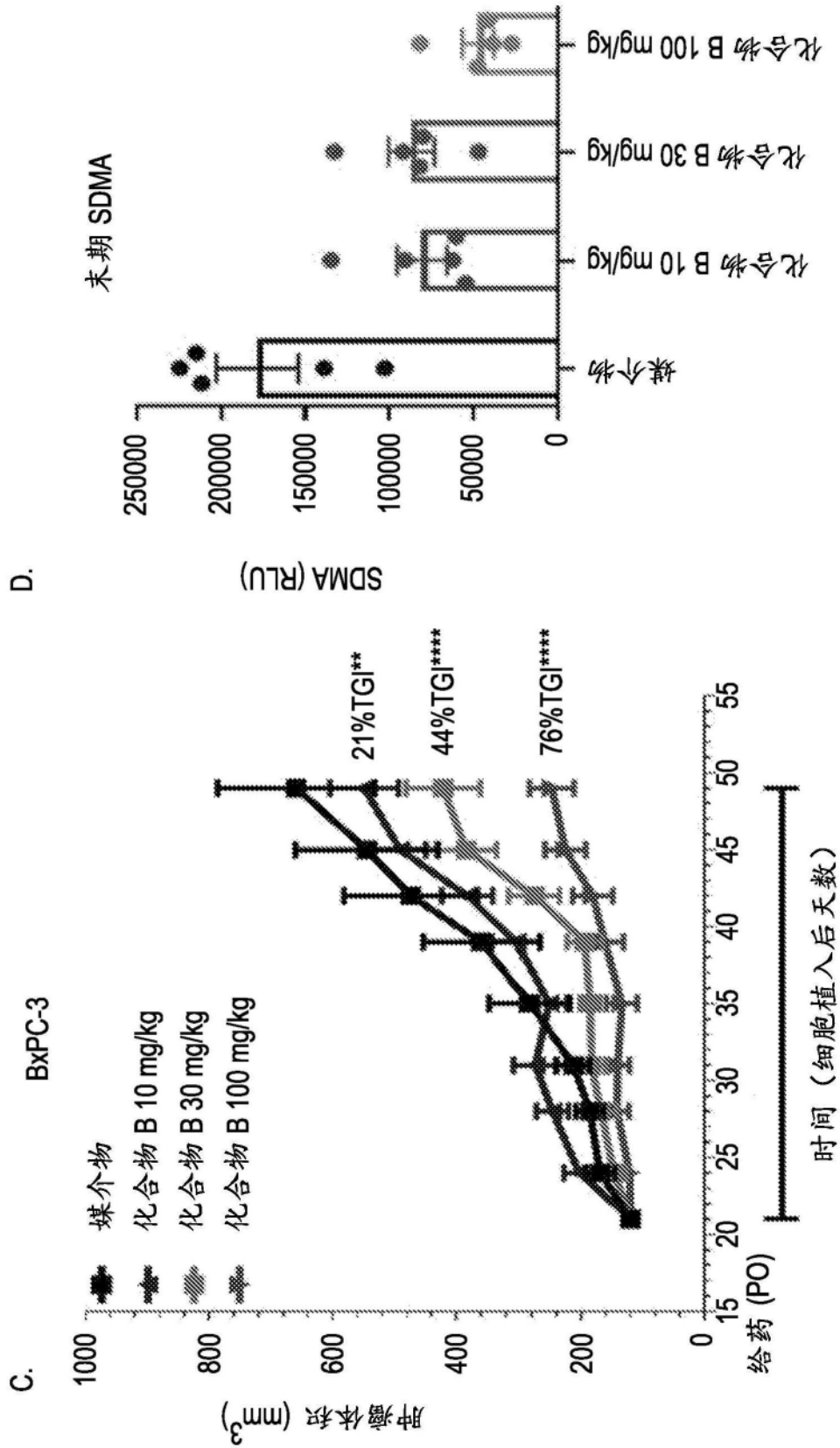


图10(续)

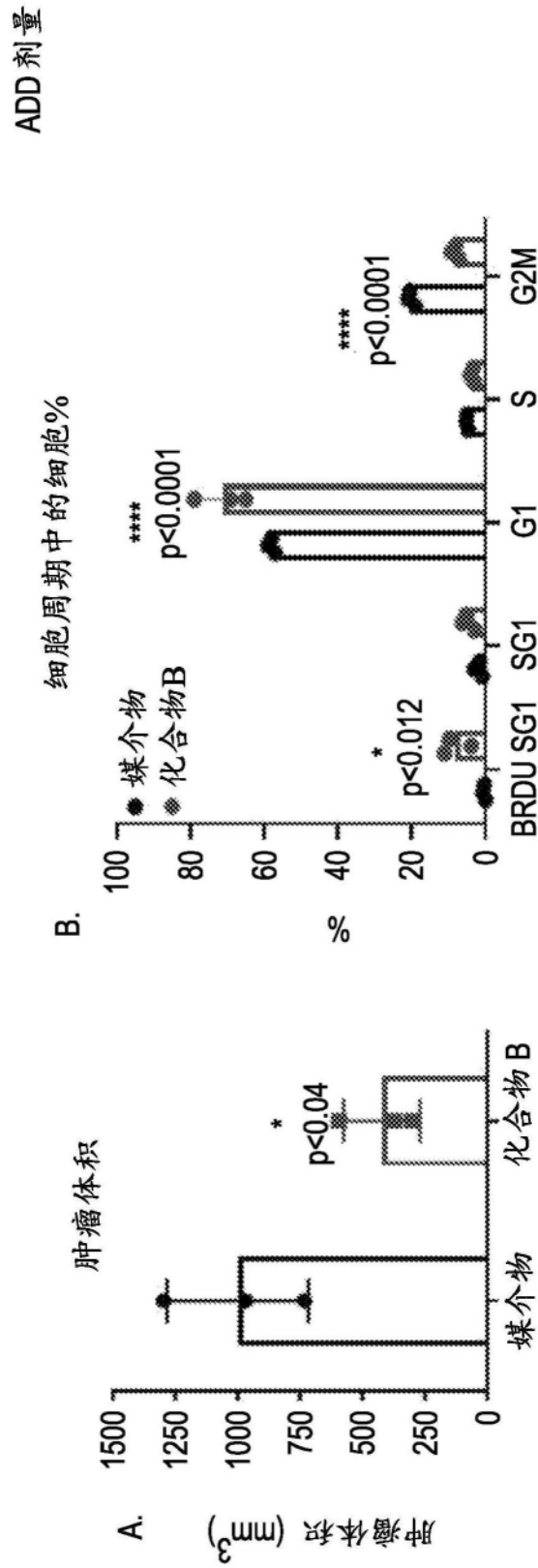


图11

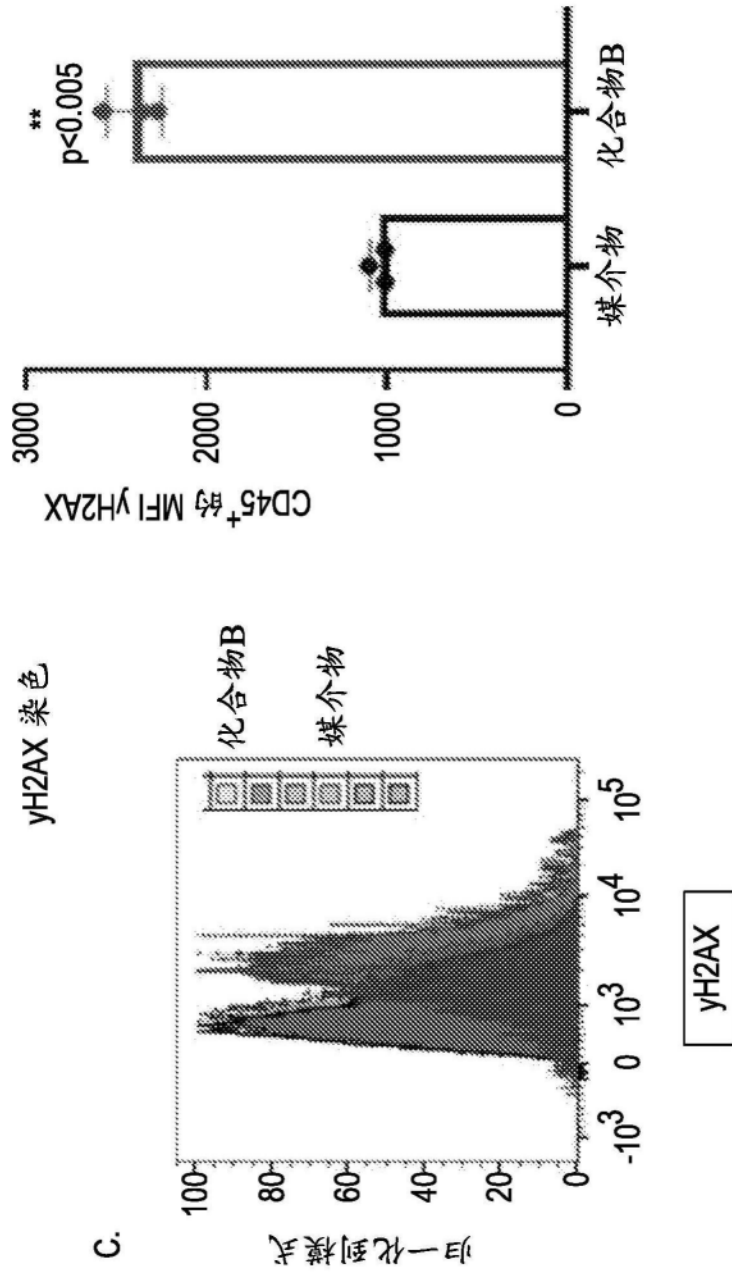


图11(续)

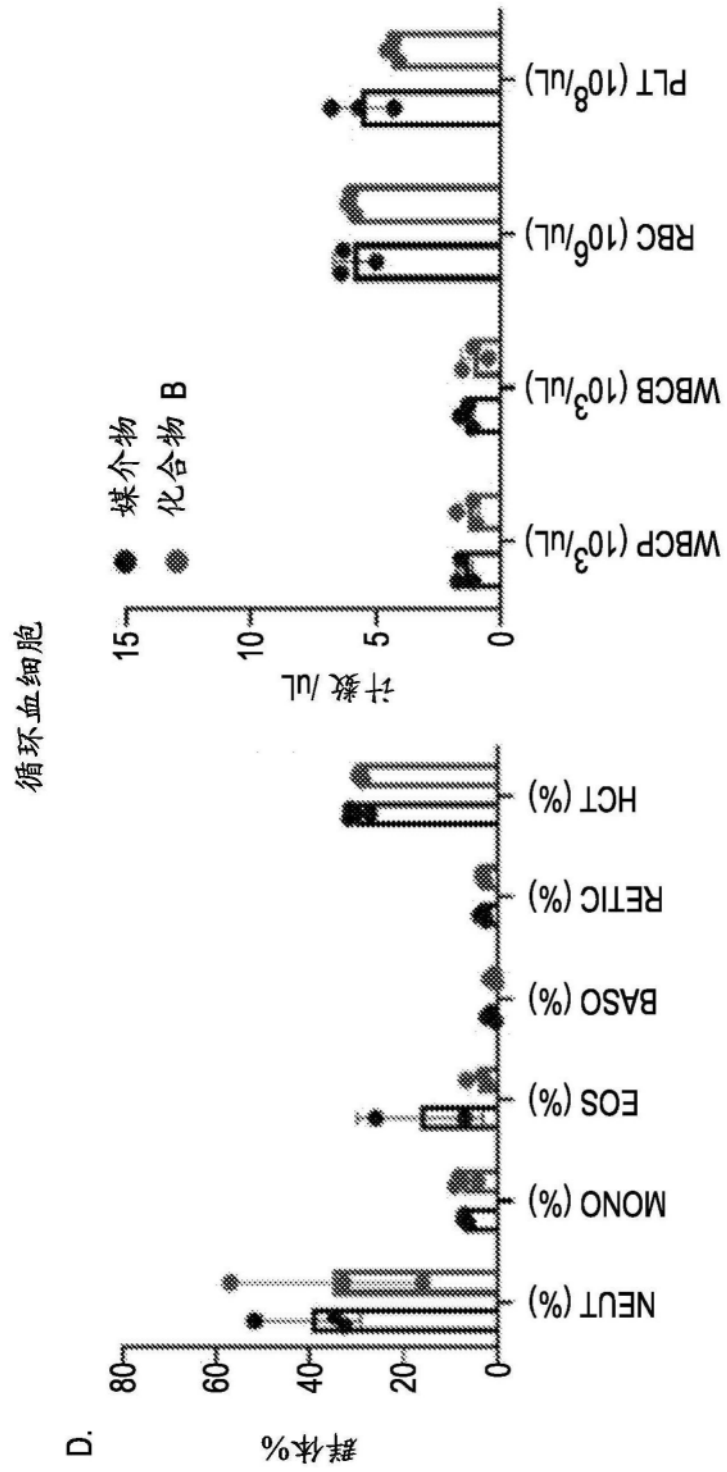


图11(续)

H292 紫杉醇组合指数得分									紫杉醇 (nM)
0.88	0.84	0.87	0.93	0.91	1.04	0.96	0.96	0.99	2.50
0.87	0.82	0.83	0.80	0.85	0.88	0.88	0.92	0.92	1.92
0.86	0.75	0.68	0.70	0.76	0.78	0.85	0.83	0.85	1.48
0.99	0.75	0.78	0.72	0.76	0.90	0.82	0.97	0.90	1.14
1.12	0.94	0.70	0.76	0.74	1.18	0.86	0.97	0.93	0.88
1.73	1.13	0.89	0.76	0.78	0.89	0.80	0.96	0.94	0.67
2.15	1.15	1.03	0.84	0.88	0.91	1.03	1.09	1.03	0.52

化合物 B 2    1.053   0.554   0.292   0.153   0.081   0.043   0.022   0.012  
( $\mu\text{M}$ )

图12

H292 卡铂组合指数得分									卡铂 ( $\mu\text{M}$ )
0.74	0.74	0.69	0.77	0.66	0.63	0.60	0.63	0.79	15
1.20	0.89	0.68	0.57	0.50	0.52	0.69	0.64	0.84	11.11
1.15	0.86	0.61	0.45	0.54	0.49	0.52	0.65	0.82	8.23
1.25	0.93	0.61	0.56	0.46	0.48	0.62	0.58	0.75	6.10
1.48	1.01	0.64	0.62	0.46	0.46	0.62	0.70	0.78	4.52
1.82	0.88	0.57	0.64	0.53	0.48	0.65	0.65	0.67	3.35
2.23	1.08	0.66	0.67	0.44	0.62	0.63	0.84	0.58	2.48

化合物 B 1    0.526   0.277   0.146   0.077   0.040   0.021   0.011   0.006  
( $\mu\text{M}$ )

图13

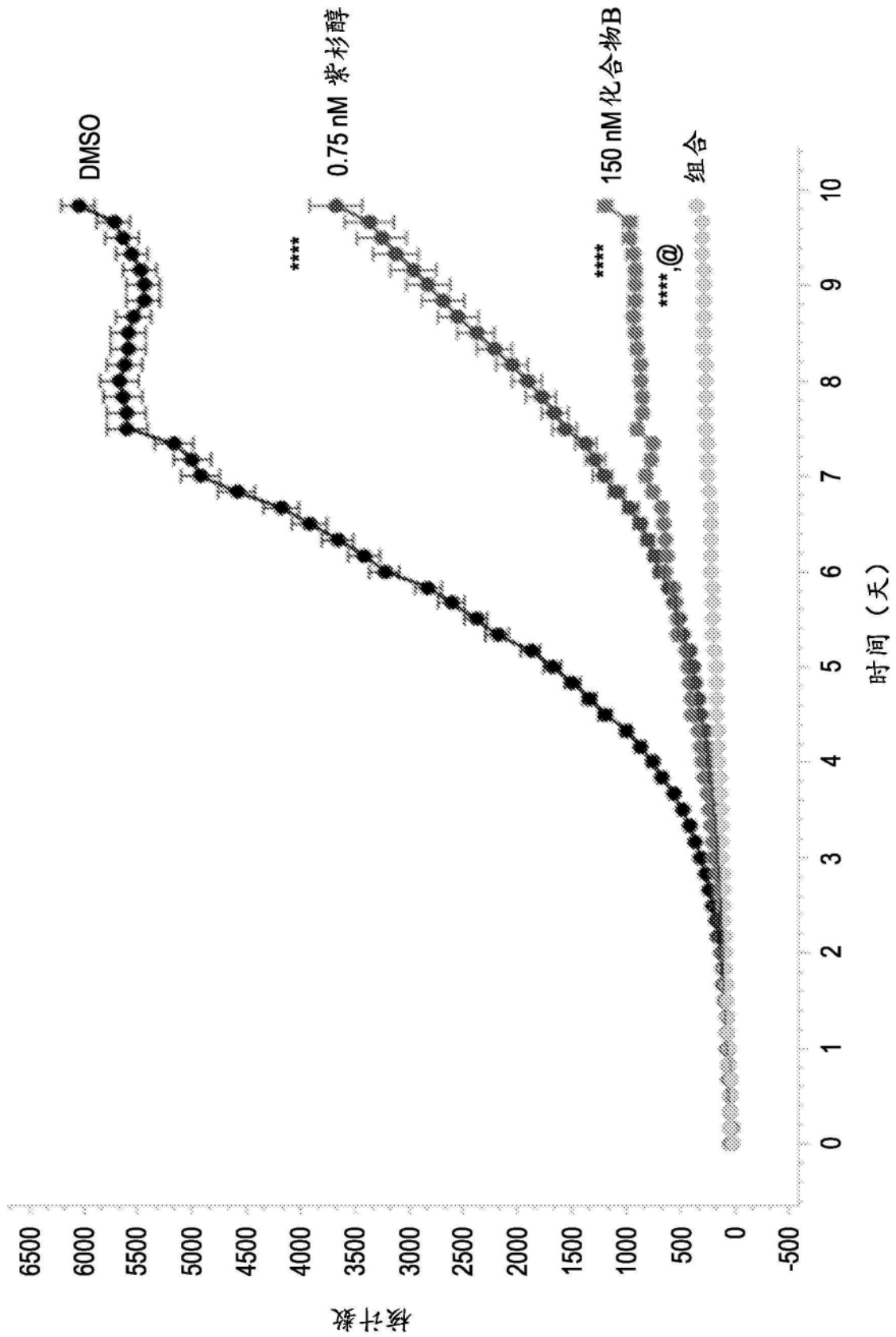


图14A

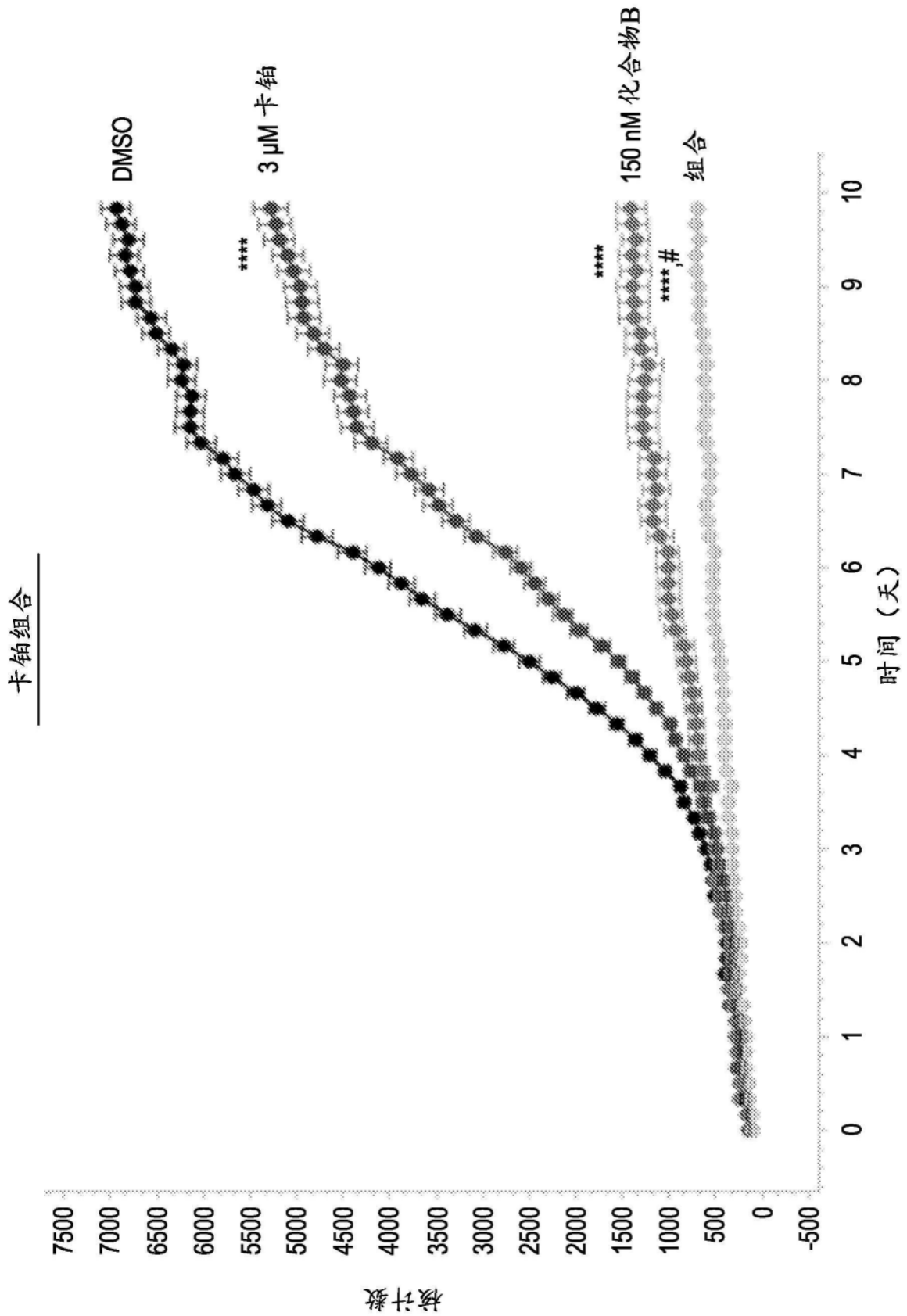


图14B

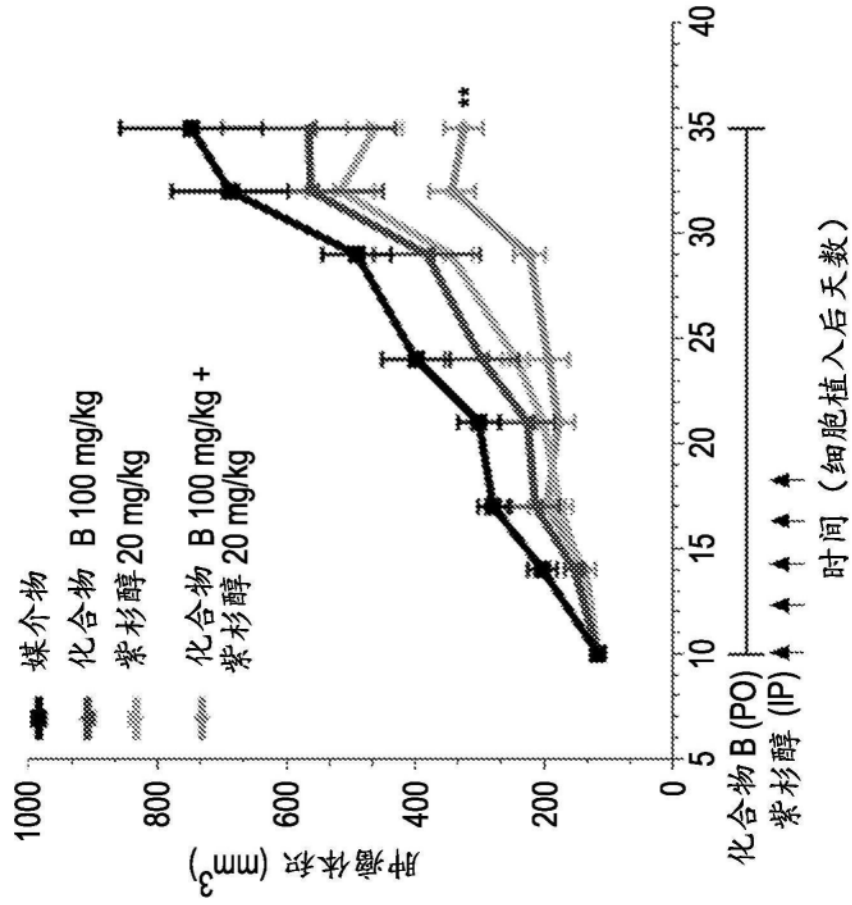


图15A

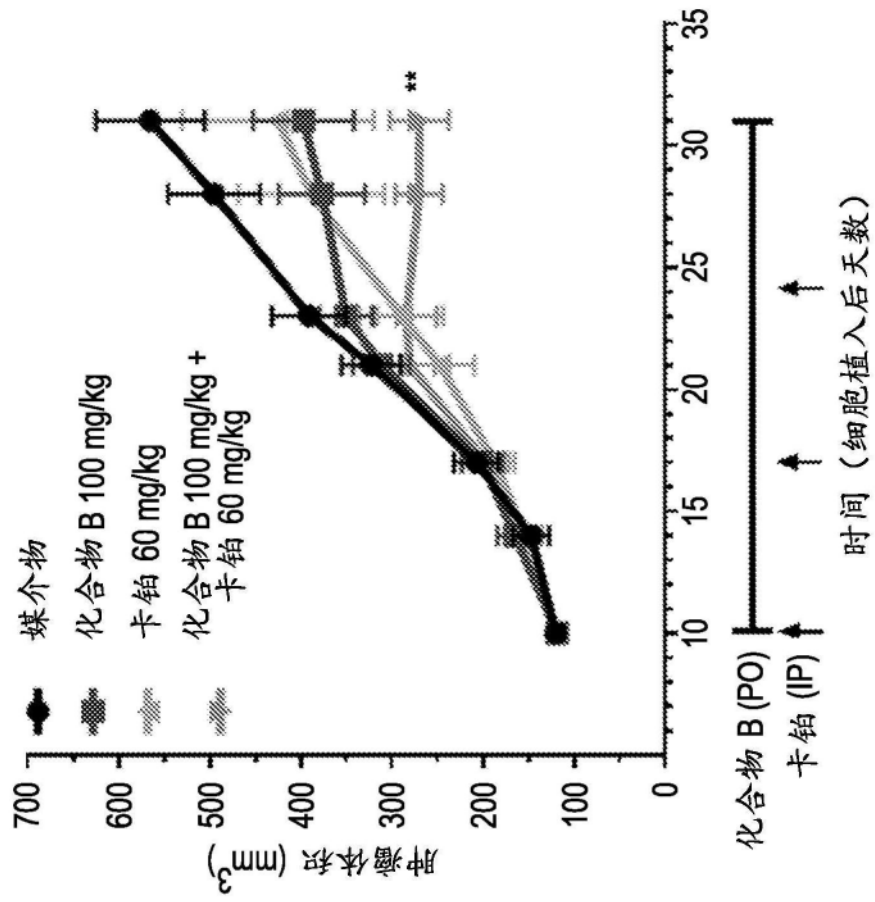


图15B