



(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 202304416 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：111110367

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 21 日

(51) Int. Cl.：

*A61K31/137 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/04/08

歐洲專利局

21382301.6

2021/07/23

歐洲專利局

21382676.1

(71) 申請人：西班牙商奧萊松基因組股份有限公司 (西班牙) ORYZON GENOMICS, S. A. (ES)
西班牙(72) 發明人：瑪耶斯 塔瑪拉 MAES, TAMARA (BE)；薩西洛托 娜塔莉亞 SACILOTTO,
NATALIA (IT)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：1 共 55 頁

(54) 名稱

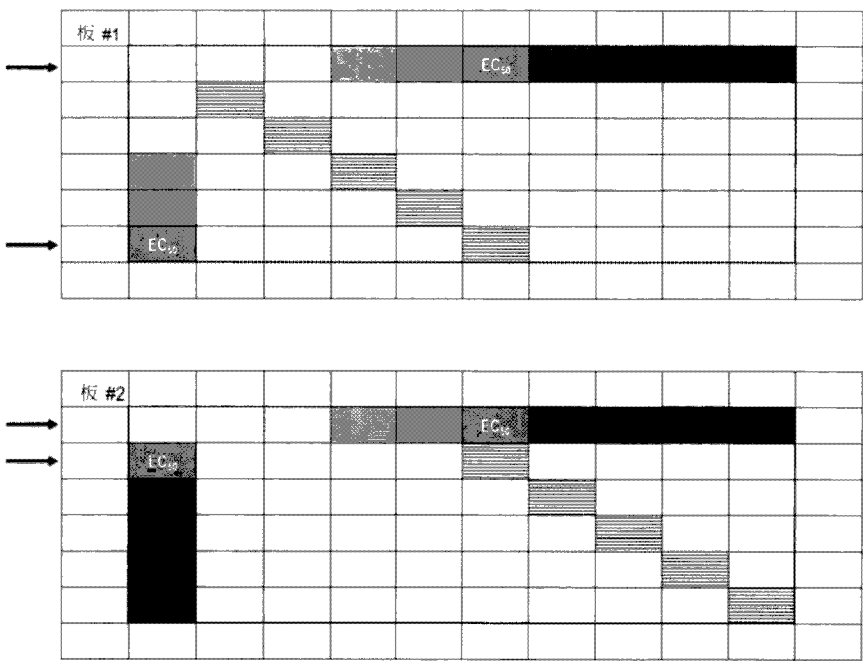
用於治療骨髓癌的 LSD1 抑制劑的組合

(57) 摘要

本發明關於 LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)的組合。該組合特別可用於治療骨髓癌，例如急性髓細胞性白血病或骨髓增生異常綜合症。

The instant invention relates to combinations of LSD1 inhibitors (or pharmaceutically acceptable salts thereof) and gilteritinib (or a pharmaceutically acceptable salt thereof). The combinations are particularly useful for treating myeloid cancers, such as acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療骨髓癌的LSD1抑制劑的組合

【英文發明名稱】 COMBINATIONS OF LSD1 INHIBITORS FOR
TREATING MYELOID CANCERS

【中文】

本發明關於 LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)的組合。該組合特別可用於治療骨髓癌，例如急性髓細胞性白血病或骨髓增生異常綜合症。

【英文】

The instant invention relates to combinations of LSD1 inhibitors (or pharmaceutically acceptable salts thereof) and gilteritinib (or a pharmaceutically acceptable salt thereof). The combinations are particularly useful for treating myeloid cancers, such as acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療骨髓癌的LSD1抑制劑的組合

【英文發明名稱】 COMBINATIONS OF LSD1 INHIBITORS FOR
TREATING MYELOID CANCERS

【技術領域】

【0001】 本發明關於 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼的組合。該組合可用於治療骨髓癌，特別是急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【先前技術】

【0002】 急性髓細胞性白血病(AML)是一種侵襲性髓細胞性癌，其引起未分化造血細胞(原始細胞)的不受控制的生長和積聚，從而導致骨髓衰竭、影響正常血細胞生成，除非接受治療，否則其最終將導致患者在診斷後數月死亡。AML 是成人中最常見的急性白血病，並且主要是年齡較大的人群的疾病，診斷時的中位年齡為 68 歲。隨著全球人口的增長和壽命的延長，每年有更多的患者被診斷為 AML。事實上，AML 占有新癌症診斷的 1.1%，並且在 2019 年全世界有約 135,000 例 AML 新診斷病例。

【0003】 對 60 歲以下人群的 AML 治療是標準的，其採用強化學療法以誘導緩解，從而能夠進行後續的骨髓移植，這是被認為對這些患者具有治癒作用的唯一治療方法。然而，老年患者或健康狀況差的患者可能不能耐受這種治療，並且他們的治療選擇限於非治癒性方法，例如低強度化學療法，例如單獨使用阿紫

胞苷或與維奈托克(venetoclax)(後者僅在美國獲批)聯用，或限於針對具有某些突變的特定亞群的某些藥物。

【0004】 AML 預後較差，60 歲以下成人的存活率為 35-40%，老年患者的存活率低至 5-15%。估計 25%的 AML 患者是難治性的，估計超過 50%的 AML 患者在用目前的療法治療後復發。當一線治療的患者復發或無法從治療中受益時，他們會繼續使用二線治療方案，而二線治療方案的標準化和效率要低得多；事實上，鑑於缺乏有效的治療，這些患者中有許多被置於臨床試驗中。即使採用積極治療，這些復發/難治(R/R)患者的預後也很差，中位存活期為 6 個月。該 R/R 人群的很大一部分(所有 R/R AML 病例的 30-50%)表現出 FMS 樣酪胺酸激酶 3 (FLT3)基因的突變，這被認為是預後不良的標誌。

【0005】 骨髓增生異常綜合症(MDS)是骨髓癌的另一種類型，其中血液前體細胞的分化受損，並且在骨髓細胞中發生凋亡性細胞死亡的水平顯著增加。隨著時間的推移，所有 MDS 病例的約三分之一發展成 AML。在 MDS 中也發現了 FLT3 突變。

【0006】 吉瑞替尼是 FLT3 抑制劑，其被批准用於治療具有 FLT3 突變的 R/R AML 患者，並且正在 MDS 的臨床試驗中進行評價。然而，在吉瑞替尼治療之後，結果仍然很差，並且當用吉瑞替尼治療時，僅有 21%的 R/R AML 患者顯示完全緩解，並且無復發存活期僅為約 4 個月。

【0007】 因此，對於骨髓癌，特別是 AML 和 MDS 的新的改進的治療選擇存在強烈且未滿足的需求，這些方案解決了對當前治療的耐藥性和缺乏響應的問題。本發明解決了這些和其它需要。

【發明內容】

【0008】 本發明基於出乎意料的發現，即如本文所述的 LSD1 抑制劑與吉瑞替尼的組合與單獨使用 LSD1 抑制劑或單獨使用吉瑞替尼的治療相比，在抑制骨髓癌細胞生長方面表現出優異的活性。因此，本發明關於藉由使用 LSD1 抑制劑與吉瑞替尼組合治療骨髓惡性腫瘤如 AML 和 MDS 的新組合。

【0009】 因此，本發明提供了一種組合產品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0010】 本發明還提供了一種醫藥組成物，其包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【0011】 本發明還提供了一種製品(或“藥盒”)，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0012】 本發明還關於用於治療(或用作藥物/藥品)的上述組合產品、醫藥組成物或製品。因此，本發明特別提供了一種用於治療的組合產品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0013】 本發明還提供一種用於治療骨髓癌的組合產品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【0014】 本發明還提供了在有需要的患者中治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的方法，包括向該患者施用治療有效量的上述組合產品、醫藥組成物或製品。特別地，本發明提供了在有需要的患者中治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的方法，包括向該患者施用治療有效量的組合產品，該組合產品在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0015】 本發明還提供了一種在有需要的患者中治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的方法，該方法包括向患者施用治療有效量的 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和治療有效量的吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0016】 本發明還提供了包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合在製備用於治療骨髓癌的藥物中的用途，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【0017】 本發明還提供了包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合用於治療骨髓癌的用途，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【0018】 在較佳的實施方案中，LSD1 抑制劑為亞達司他或其藥學上可接受的鹽(例如，亞達司他二鹽酸鹽)。

【圖式簡單說明】

【0019】

圖 1 顯示了用於確定本發明組合的協同效應的矩陣測定的平板配置，如實施例 1 中所述。

【實施方式】

發明詳述

【0020】 如上所述，本發明基於如下令人驚奇的發現：如本文所述，LSD1 抑制劑和吉瑞替尼可以聯合用於治療骨髓惡性腫瘤，其抗癌功效優於單獨使用 LSD1 抑制劑或單獨使用吉瑞替尼所獲得的抗癌功效，如下文和實施例中更詳細解釋的。

【0021】 根據本發明，“LSD1 抑制劑”是指降低、減少、阻斷或抑制 LSD1 的基因表達、活性或功能的化合物。其實例在下面標題“LSD1 抑制劑”下提供。較佳的 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽(例如，亞達司他二鹽酸鹽)。

【0022】 詳細地說，本發明提供了一種組合產品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。因此，LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)可以存在於單一藥物製劑中(即在同一藥物製劑中)，或者它們可以各自以不同的(分開的)藥物製劑提供。

【0023】 本發明還提供了一種醫藥組成物，其包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【0024】 本發明還提供一種製品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0025】 本發明還提供了一種用於治療(或用作藥物/藥品)的組合產品，其同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。本發明同樣關於用於治療(或用作藥物/藥品)的上述醫藥組成物或製品。

【0026】 本發明還提供了上述組合產品、醫藥組成物或製品，其用於治療癌症，較佳用於治療骨髓癌，例如急性髓細胞性白血病或骨髓增生異常綜合症。

【0027】 因此，本發明特別提供了一種組合產品，其同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，用於治療骨髓癌，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【0028】 本發明還提供 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)，其中 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合使用。因此，本發明提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)，其中 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽組合施用。LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)可以在同一藥物製劑中提供，或者它們可以在分開的藥物製劑中提供。

【0029】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，其用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)，其中吉瑞替尼或

其藥學上可接受的鹽與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽聯合使用。因此，本發明提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，其用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)，其中該吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽組合施用。吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)和 LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)可以在同一藥物製劑中提供，或者它們可以在分開的藥物製劑中提供。

【0030】 本發明還提供了在有需要的患者中治療癌症，特別是骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的方法，包括向患者施用治療有效量的上述組合產品、醫藥組成物或製品。

【0031】 特別地，本發明提供了在有需要的患者治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的方法，包括向患者施用治療有效量的組合產品，該組合產品在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0032】 本發明還提供了一種在有需要的患者中治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的方法，該方法包括向患者施用治療有效量的 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和治療有效量的吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)可以在同一藥物製劑中提供/施用，或者它們可以在分開的藥物製劑中提供/施用。

【0033】 本發明還提供了包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合在製備用於治療骨髓癌的藥物中的用途，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【0034】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合在製備用於治療骨髓癌的藥物中的用途，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症，該藥物在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和該吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0035】 本發明進一步提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合在製備用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物中的用途，其中該藥物在同一藥物製劑中或在分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0036】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽在製備與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽組合使用的用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物中的用途。

【0037】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合用於製備治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物的用途。

【0038】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物中的用途，其中製備該藥物用於與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合使用(或組合使用)。

【0039】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在製備與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽組合使用的用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物中的用途。

【0040】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽聯合用於製備治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物的用途。

【0041】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的藥物中的用途，其中製備該藥物用於與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽聯合使用(或組合使用)。

【0042】 本發明還提供了包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合用於治療骨髓癌的用途，該骨髓癌較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【0043】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和該吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在同一藥物製劑中或在分開的藥物製劑中提供。

【0044】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途，其與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽組合使用。

【0045】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途。

【0046】 本發明還提供了 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途，其中 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽組合施用。

【0047】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途，其與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽組合使用。

【0048】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽聯合用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途。

【0049】 本發明還提供了吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽用於治療骨髓癌(其較佳選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症)的用途，其中該吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽組合施用。

【0050】 在根據本發明的方法和用途中，患者是人或動物(例如，非人哺乳動物)，較佳是人。

【0051】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑是小分子。

【0052】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他(Pulrodestat (CC-90011))、博美德司他(Bomedemstat)、塞利得司他(Seclidemstat)、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷

甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽(即，上述試劑中任一種的藥學上可接受的鹽)。

【0053】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑選自亞達司他、Pulrodemstat (CC-90011)、Bomedemstat 及其藥學上可接受的鹽。

【0054】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑為 Pulrodemstat (CC-90011)或其藥學上可接受的鹽。

【0055】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑為 Bomedemstat 或其藥學上可接受的鹽。

【0056】 較佳 LSD1 抑制劑為亞達司他或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【0057】 在一些實施方案中，骨髓癌是急性髓細胞性白血病。

【0058】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【0059】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是復發性急性髓細胞性白血病。

【0060】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是難治性急性髓細胞性白血病。

【0061】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有影響(例如，增加)FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的急性髓細胞性白血病。特別地，急性髓細胞性白血病可以是具有 FLT3 突變和/或影響(例如，增加)FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的急性髓細胞性白血病。在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變和/或導致 FLT3

表達水平增加或 FLT3 活性增加的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的急性髓細胞性白血病，其中該 FLT3 表達水平增加或該 FLT3 活性增加導致不受控制的細胞增殖。

【0062】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的急性髓細胞性白血病。

【0063】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有影響(例如，增加) FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的復發性或難治性急性髓細胞性白血病。例如，急性髓細胞性白血病可以是具有 FLT3 突變和/或影響(例如，增加) FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【0064】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【0065】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有影響(例如，增加) FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的復發性急性髓細胞性白血病。例如，急性髓細胞性白血病可以是具有 FLT3 突變和/或影響(例如，增加) FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的復發性急性髓細胞性白血病。

【0066】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的復發性急性髓細胞性白血病。

【0067】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有影響(例如，增加) FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的難治性急性髓細胞性白血病。例如，急性髓細胞性白血病可以是具有 FLT3 突變和/或影響(例如，

增加) FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的難治性急性髓細胞性白血病。

【0068】 在一些實施方案中，急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的難治性急性髓細胞性白血病。

【0069】 在一些實施方案中，FLT3 突變是活化 FLT3 突變，特別是導致配體非依賴性 FLT3 二聚化和 FLT3 組成型活化的突變。

【0070】 在一些實施方案中，FLT3 突變是近膜結構域的內部串聯重複突變(FLT3-ITD)或酪胺酸激酶結構域的點突變或缺失(FLT3-TKD)。在一些實施方案中，FLT3 突變是 FLT3-ITD。在一些實施方案中，FLT3 突變是 FLT3-TKD。在一些實施方案中，FLT3 突變是 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD。

【0071】 在一些實施方案中，FLT3 突變是酪胺酸激酶結構域(FLT3-TKD)中的突變，特別是影響(或涉及)野生型 FLT3 的 835 位天冬胺酸殘基(D835)或 D835 缺失的點突變(例如核苷酸取代)，和/或影響(或涉及)野生型 FLT3 的 836 位異亮胺酸殘基(I836)或 I836 缺失的點突變(例如核苷酸取代)。因此，FLT3 突變可以是(或可以包括)，例如，D835 突變、I836 突變或 D835/I836 突變。特別地，D835 突變可以是，例如，D835Y 突變(即，其中 835 位的天冬胺酸(D)殘基(D835)被酪胺酸(Y)殘基替代/置換的 FLT3 突變)、D835V 突變、D835H 突變、D835G 突變、D835N 突變或 D835 缺失。在一些實施方案中，FLT3 突變是(或包括)D835Y 突變。此外，FLT3 突變還可以是(或可以包括)影響/涉及野生型 FLT3 的 842 位酪胺酸殘基(Y842)或 Y842 缺失的點突變、影響/涉及野生型 FLT3 的 663 位賴胺酸殘基(K663)或 K663 缺失的點突變，和/或影響/涉及野生型 FLT3 的 592 位纈胺

酸殘基(V592)或 V592 缺失的點突變，例如 Y842C 突變、K663Q 突變或 V592A 突變，或其任意組合。

【0072】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)用作復發性或難治性急性髓細胞性白血病的二線治療或三線治療。

【0073】 在一些實施方案中，該骨髓癌是骨髓增生異常綜合症。在一些實施方案中，該骨髓癌是具有影響(例如，增加)FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的骨髓增生異常綜合症。特別地，骨髓癌可以是具有 FLT3 突變和/或影響(例如，增加)FLT3 表達和/或 FLT3 活性的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的骨髓增生異常綜合症。在一些實施方案中，骨髓癌是具有 FLT3 突變(例如，上述任何示例性 FLT3 突變)和/或導致 FLT3 表達水平增加或 FLT3 活性增加的遺傳、表觀遺傳或轉錄後改變的骨髓增生異常綜合症，其中該 FLT3 表達水平增加或該 FLT3 活性增加導致不受控制的細胞增殖。在一些實施方案中，骨髓癌是具有 FLT3 突變(例如上述任何示例性 FLT3 突變)的骨髓增生異常綜合症。

【0074】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)以分開的藥物製劑的形式施用。為此，LSD1 抑制劑(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)以分開的藥物製劑形式提供。

【0075】 較佳 LSD1 抑制劑，例如亞達司他(或其藥學上可接受的鹽)經口服施用。下面進一步更詳細地描述可以藉由口服攝入給藥的示例性製劑。

【0076】 較佳地，吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)經口服施用。下面進一步更詳細地描述可以藉由口服攝入給藥的示例性製劑。

【0077】如實施例中所述，在本發明的背景下意外地發現 LSD1 抑制劑與吉瑞替尼的組合在抑制骨髓癌如 AML 的生長中顯示強的協同效應。如實施例 1 中所解釋的那樣，使用兩種結構上不相關、不相似的 LSD1 抑制劑，即亞達司他，一種不可逆的基於環丙基胺的 LSD1 抑制劑，和 Pulrodemstat (CC-90011)，一種可逆的非環丙基胺類 LSD1 抑制劑，用 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼的組合治療，在抑制不同遺傳背景的 AML 細胞系的生長中顯示出協同增效作用。在 FLT3-突變型 AML 細胞系 MOLM-13 和 MV(4;11)中觀察到亞達司他加吉瑞替尼的組合和 Pulrodemstat (CC-90011)加吉瑞替尼的組合的強協同作用。值得注意的是，如實施例 1 中所述，在 FLT3-野生型(即沒有 FLT3 突變) AML 細胞系 OCI-AML3 和 TF-1a 中也觀察到協同作用，而這些細胞系對用吉瑞替尼或其它目前的 AML 療法如維奈托克的治療具有抗性或反應性差。這些發現表明 LSD1 抑制劑如亞達司他(或其藥學上可接受的鹽)和吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)的組合對於治療 AML 和其它骨髓癌如 MDS 特別有用，無論有或沒有 FLT3 突變，甚至在對其它治療不顯療效或復發的那些患者中也是如此。

【0078】LSD1 抑制劑和吉瑞替尼的組合治療骨髓癌如 AML 的治療效果可在另外的體外或體內實驗中以及在人的臨床試驗中進一步證實，這可由藥物開發領域的技術人員容易地建立。

【0079】LSD1 抑制劑

如前所述，本文所用的“LSD1 抑制劑”是指降低、減少、阻斷或抑制 LSD1 的基因表達、活性或功能的化合物。作為 LSD1 抑制劑的化合物是本領域已知的。任何起 LSD1 抑制劑作用的分子在原則上均可用於本發明的組合、方法和用途。較佳 LSD1 抑制劑是小分子。已經描述了不可逆和可逆的 LSD1 抑制劑並且

可以在本發明的背景下使用，如以下使用吉瑞替尼與不可逆和可逆 LSD1 抑制劑的組合的實施例中所述的結果所示。典型的不可逆的 LSD1 抑制劑是基於環丙基胺的化合物如亞達司他，本文實施例中使用的 LSD1 抑制劑之一。可逆的 LSD1 抑制劑的代表性實例是化合物 Pulrodemstat (CC-90011)，在本文的實施例中也使用了該化合物。較佳地，LSD1 抑制劑是選擇性 LSD1 抑制劑；如本文所用，“選擇性 LSD1 抑制劑”是指這樣的 LSD1 抑制劑，其對 LSD1 的選擇性是對其它 FAD 依賴性單胺氧化酶，特別是 MAO-A 和 MAO-B 的至少 10 倍。

【0080】 下表中提供了小分子 LSD1 抑制劑的示例性列表：

化學名稱	通用名稱/代碼	國際非專有名稱 (INN)
(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基環丙基)環己烷-1,4-二胺	ORY-1001	亞達司他
4-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-4-基]-2-氟苄腈	CC-90011	pulrodemstat
N-[(2S)-5-{{[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙基]胺基}-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧戊烷-2-基}-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲醯胺	IMG-7289	Bomedemstat
(E)-N'-(1-(5-氯-2-羥基苯基)亞乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基)苯甲醯肼	SP-2577	Seclidemstat
1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸		
3-(氟基甲基)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺		
5-(((1R,2S)-2-(4-(苄氧基)苯基)環丙基)胺基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺	ORY-2001	法非得司他 (vafidemstat)
N-((反式)-2-苯基環丙基)哌啶-4-胺	OG-668，也稱為 GSK-LSD1	
N-[4-[(反式)-2-[(環丙基甲基)胺基]環丙基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺	T-3775440	
1-嗎啉代-3-(4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)哌啶-1-基)丙-1-酮	MRTX1519	
4-[[4-[[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基]甲基]-1-哌啶基]甲基]-苯甲酸	GSK2879552	
4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-苯基丁-1-烯-2-基)環丙基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙醇		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-苯基丁-1-烯-2-基)環丙基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙烷-1,3-二醇		

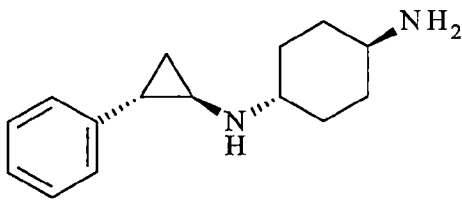
【0081】 因此，用於本發明的 LSD1 抑制劑可以是例如上表中列出的任一具體化合物或這些化合物中任一種的藥學上可接受的鹽。

【0082】 在一些實施方案中，該 LSD1 抑制劑是本領域已知的 LSD1 抑制劑，包括例如在 WO2010/043721、WO2010/084160、WO2010/143582、WO2011/035941、WO2011/042217、WO2011/131576、WO2011/131697、WO2012/013727、WO2012/013728、WO2012/045883、WO2012/135113、WO2013/022047、EP2743256A1、WO2013/025805、WO2013/057320、WO2013/057322、WO2014/058071、EP2907802A1、WO2014/084298、EP2927212A1、WO2014/086790、WO2014/164867、WO2014/194280、WO2014/205213、WO2015/021128、WO2015/031564、WO2015/089192、WO2015/120281、WO2015/123408、WO2015/123424、WO2015/123437、WO2015/123465、WO2015/134973、WO2015/168466、WO2015/181380、WO2015/200843、WO2016/003917、WO2016/004105、WO2016/007722、WO2016/007727、WO2016/007731、WO2016/007736、WO2016/034946、WO2016/037005、WO2016/123387、WO2016/130952、WO2016/161282、WO2016/172496、WO2016/177656、WO2017/004519、WO2017/027678、WO2017/079476、WO2017/079670、WO2017/090756、EP3381896A1、WO2017/109061、WO2017/116558、WO2017/149463、WO2017/157322、EP3431471A1、WO2017/184934、WO2017/195216、WO2017/198780、WO2017/215464、EP3486244A1、WO2018/081342、WO2018/081343、WO2018/137644、EP3575285A1、WO2018/213211、WO2018/216800、EP3632897A1、WO2018/226053、WO2018/234978、WO2019/009412、

WO2019/034774 、 WO2019/054766 、 WO2019/217972 、 WO2019/222069 、 WO2020/015745 、 EP3825309A1 、 WO2020/047198 、 WO2020/052647 、 WO2020/052649 、 EP3851440A1 、 WO2020/138398 、 WO2020/159285 、 EP3907225A1 、 WO2021/058024 、 WO2021/095835 、 WO2021/175079 、 US2017-0283397 、 US2022-0064126 、 CN103054869 、 CN103319466 、 CN104119280 、 CN105541806 、 CN105924362 、 CN105985265 、 CN106045862 、 CN106045881 、 CN106432248 、 CN106478639 、 CN106831489 、 CN106928235 、 CN107033148 、 CN107174584 、 CN107176927 、 CN107459476 、 CN107474011 、 CN107501169 、 CN107936022 、 CN108530302 、 CN109265462 、 CN109293664 、 CN109535019 、 CN110204551 、 CN110478352 、 CN111072610 、 CN111454252 、 CN112110936 、 CN112409310 、 CN112920130 、 CN113087712 、 CN113105479 、 CN113264903 、 CN113582906 、 CN113599380 、 KR20190040763 或 KR20190040783 中公開的化合物中的任何一種，這些文獻各自藉由引用的方式全文併入本文(尤其包括這些文獻中的每一個的實施例部分中描述的化合物)。因此，LSD1 抑制劑可以是例如上述文獻中任一文獻(包括例如這些文獻中任一文獻的實施例部分)中公開的化合物，其中該化合物可以非鹽形式或藥學上可接受的鹽的形式使用。

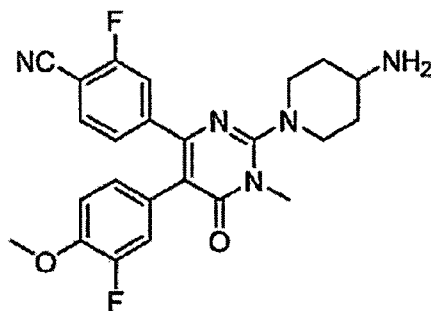
【0083】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑是選自下列的化合物：亞達司他、Pulrodestat (CC-90011)、Bomedemstat、Seclidemstat、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【0084】 亞達司他是選擇性且不可逆的 LSD1 抑制劑。亞達司他是下式化合物的 INN：



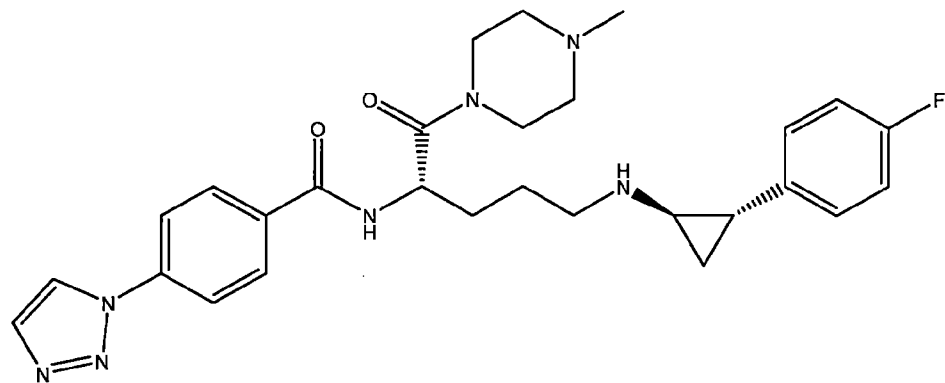
【0085】 [CAS 註冊號 1431304-21-0]，其也稱為 ORY-1001 或(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基環丙基)環己烷-1,4-二胺。亞達司他已經在例如 WO2013/057322 的實施例 5 中描述。其中還描述了其藥學上可接受的鹽，包括鹽酸鹽。

【0086】 Pulrodestat 是一種可逆的 LSD1 抑制劑



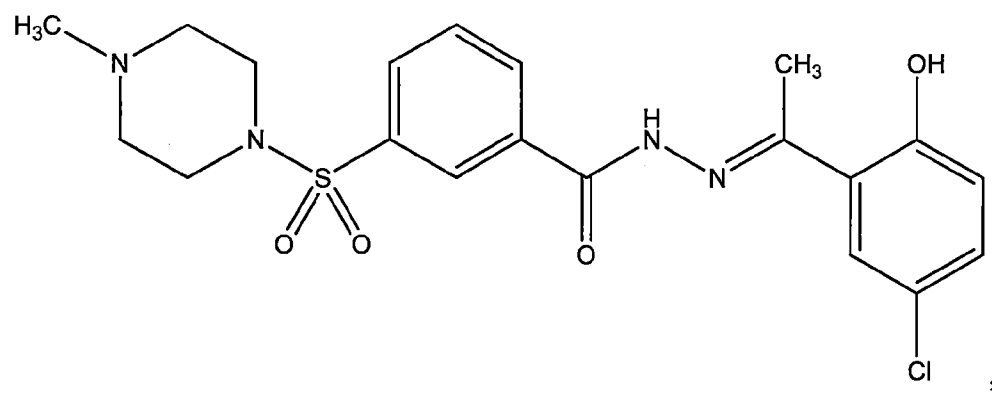
【0087】 [CAS 註冊號 1821307-10-1]，也稱為 CC-90011，化學名稱為 4-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-4-基]-2-氟苄腈。例如在 WO2015/168466 和 WO2017/79670 中描述了 Pulrodestat (CC-90011)。其中還描述了其藥學上可接受的鹽，包括苯磺酸鹽。

【0088】 Bomedemstat 是一種不可逆的 LSD1 抑制劑



【0089】 [CAS 註冊號 1990504-34-1]，也稱為 IMG-7289，化學名稱為 N-[(2S)-5-{[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙基]胺基}-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧戊烷-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲醯胺。Bomedemstat 已經在例如 WO2016/130952 和 WO2018/35259 中描述。其中還描述了其藥學上可接受的鹽，包括雙-甲苯磺酸鹽。

【0090】 Seclidemstat 是一種下式的 LSD1 抑制劑

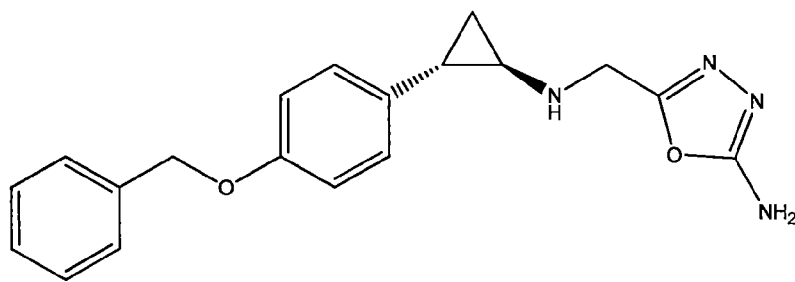


【0091】 [CAS 註冊號 1423715-37-0]，也稱為 SP-2577，化學名稱為(E)-N'-(1-(5-氯-2-羥基苯基)亞乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基)苯甲醯肼。Seclidemstat 已經在例如 WO2013/025805 和 WO2014/205213 中描述。

【0092】 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸是一種不可逆的 LSD1 抑制劑，例如描述於 WO2015/123465 和 WO2017/27678 中。其中還描述了其藥學上可接受的鹽，包括對甲苯磺酸鹽。

【0093】 3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺是一種不可逆的 LSD1 抑制劑，例如在 WO2020/047198 中描述。其中還描述了其藥學上可接受的鹽。

【0094】 Vafidemstat 是下式的不可逆的 LSD1 抑制劑：



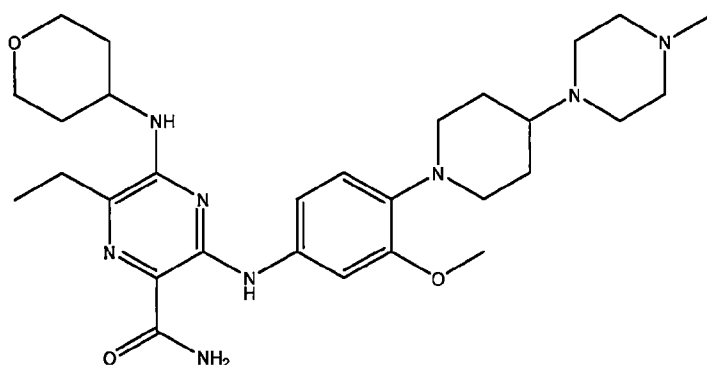
【0095】 其也被稱為 ORY-2001、5-((((1R,2S)-2-(4-(苄氧基)苯基)環丙基)胺基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺或(-)-5-((((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)環丙基)胺基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。Vafidemstat 已經在例如 WO2012/13728 的實施例 35 中描述。

【0096】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑選自亞達司他、Pulrodemstat (CC-90011)、Bomedemstat 及其藥學上可接受的鹽。

【0097】 特別佳的 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，使用亞達司他二鹽酸鹽。

【0098】 吉瑞替尼

吉瑞替尼是下式化合物的 INN：



【0099】 [CAS 註冊號 1254053-43-4]，其也稱為 ASP2215 或 6-乙基-3-[[3-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪基)哌啶-1-基]苯基]胺基]-5-[(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺。吉瑞替尼是 FLT3 抑制劑，特別是 I 型 FLT3 抑制劑，並且相應的藥品以商品名 Xospata® 出售。較佳使用吉瑞替尼富馬酸鹽。

【0100】 除非另有明確說明，否則本說明書和申請專利範圍中對 LSD1 抑制劑(例如亞達司他)的任何提及均包括非鹽形式的這種 LSD1 抑制劑及其任何藥學上可接受的鹽。當 LSD1 抑制劑是亞達司他時，其較佳以藥學上可接受的鹽的形式使用，較佳鹽酸鹽，更佳二鹽酸鹽。

【0101】 同樣，在本說明書和申請專利範圍中對吉瑞替尼的任何提及均包括吉瑞替尼(非鹽形式)及其任何藥學上可接受的鹽。較佳地，吉瑞替尼以藥學上可接受的鹽的形式使用，較佳富馬酸鹽。

【0102】 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼組合的施用可以包括以任何有用的形式施用組成物。例如，本發明的組合可以使用每種活性成分的分開的藥物製劑(即 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼的分開的製劑)給藥，或者可以使用同時包含 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼的藥物製劑給藥。當使用分開的製劑時，例如包含 LSD1 抑制劑的第一製劑和包含吉瑞替尼的第二製劑，可以以任何順序施用製劑，無論是順序施用還是同時施用，其中較佳存在兩個(或所有)活性劑同時發揮其生物活性的時間段。

【0103】 在一些實施方案中，可以將一種或多種另外的治療劑施用給患者。該另外的治療劑可以包括一種或多種另外的抗癌劑，包括用於治療骨髓癌、特別是 AML 的任何藥劑，包括 FDA 的橙皮書或列出在其它國家批准的藥物的其它參考著作中列出的任何相應藥劑。另外的治療劑還可包括一種或多種止吐

劑，例如 5-HT₃ 拮抗劑(例如帕洛諾司瓊、雷莫司瓊、阿洛司瓊、昂丹司瓊、托烷司瓊、格拉司瓊或多拉司瓊)、奧氮平、皮質類固醇(例如甲潑尼龍或地塞米松)或丙氯拉嗪。

【0104】 藥物製劑

用於本文所述組合的 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼以及包含本發明組合的本文所述醫藥組成物可藉由任何適於待治療病症的途徑施用。合適的途徑包括口服、胃腸外(包括皮下、肌內、靜脈內、動脈內、吸入、皮內、鞘內、硬膜外和輸注技術)、經皮、直腸、鼻、局部(包括含服和舌下)、陰道、腹膜內、肺內和鼻內。較佳地，口服施用當分開配製時的組合的兩種組分(LSD1 抑制劑和吉瑞替尼)或當兩種活性成分配製在單一制劑中時的組合。

【0105】 用於本文所述組合的 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼以及包含本發明組合的本文所述醫藥組成物可以任何方便的醫藥組成物或製劑形式施用，例如片劑、散劑、膠囊、溶液、分散液、混懸液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。這樣的組成物/製劑可以包含藥物製劑中常規的組分，例如稀釋劑、載體、pH 調節劑、防腐劑、增溶劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於改變滲透壓的鹽、緩衝劑、掩蔽劑、抗氧化劑和/或其它活性劑。它們還可以包含其它治療活性或治療上有價值的物質。

【0106】 典型的製劑藉由將 LSD1 抑制劑或吉瑞替尼或如本文所述的組合與一種或多種藥學上可接受的賦形劑混合來製備。合適的賦形劑是所屬技術領域具有通常知識者公知的，並且詳細描述於例如“Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems” (2004) Lippincott, Williams & Wilkins，費城；

“Remington: The Science and Practice of Pharmacy” (2000) Lippincott, Williams & 99483

Wilkins，費城；和“Handbook of Pharmaceutical Excipients” (2005) Pharmaceutical Press，芝加哥。製劑還可以包含一種或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、助懸劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、矯味劑、稀釋劑和/或其它已知的添加劑，以提供藥物(即，本發明的化合物或其醫藥組成物)的優雅呈現或有助於藥物產品(即，藥劑)的製造。

【0107】 對於口服遞送，可將化合物摻入劑製劑中，該劑製劑包含藥學上可接受的載體，例如黏合劑(例如明膠、纖維素、黃耆膠)、賦形劑(例如澱粉、乳糖)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、二氧化矽)、崩解劑(例如藻酸鹽、Primogel 和玉米澱粉)和甜味劑或矯味劑(例如葡萄糖、蔗糖、糖精、水楊酸甲酯和薄荷)。劑製劑可以口服遞送，例如以封閉的明膠膠囊或壓縮片劑的形式遞送。膠囊和片劑可以藉由任何常規技術製備。膠囊和片劑也可以用本領域已知的各種種包衣進行包衣，以改便膠囊和片劑的風味、味道、鹽色和形狀。此外，液體載體如脂肪油也可以包含在膠囊中。

【0108】 合適的口服劑製劑還可以是混懸劑、糖漿劑、口香糖、糯米紙囊劑、酏劑等形式。如果需要，也可以包含用於改遍風味、味道、顏色和特殊形式的形狀的常規試劑。此外，為了在不能吞咽的患者中藉由腸飼管方便地給藥，可將活性化合物溶解在可接受的親脂性植物油載體如橄欖油、玉米油和紅花油中。

【0109】 化合物也可以以溶液或混懸液的形式胃腸外給藥，或者以能夠在使用前轉化成溶液或混懸液形式的凍乾形式給藥。在這樣的劑製劑中，可以使用稀釋劑或藥學上可接受的載體，例如無菌水和生理鹽水緩衝液。其它常規溶劑、pH 緩衝劑、穩定劑、抗菌劑、表面活性劑和抗氧化劑都可以包括在內。例如，

有用的組分包括氯化鈉、乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽緩衝液、甘油、葡萄糖、不揮發油、對羥基苯甲酸甲酯、聚乙二醇、丙二醇、硫酸氫鈉、苯甲醇、抗壞血酸等。胃腸外劑製劑可以除存在任何常規容器中，例如小瓶和安瓿。

【0110】 用於持續釋放化合物的皮下植入也可以是合適的給藥途徑。這需要將任何合適劑製劑形式的活性化合物植入皮下空間，例如前腹壁下的外科手術。參見，例如，Wilson 等人(1984)*J. Clin. Psych.* 45:242-247。水凝膠可用作持續釋放活性化合物的載體。水凝膠在本領域中是廣泛已知的。它們通常藉由將高分子量的生物相容性聚合物交聯成網來製備，其在水中溶脹形成凝膠狀材料。較佳地，水凝膠是可生物降解的或生物可吸收的。對於本發明的目的，可以使用由聚乙二醇、膠原或聚(乙醇酸-共-L-乳酸)製成的水凝膠。參見，例如，Phillips 等人(1984)*J. Pharmaceut. Sci.*, 73: 1718-1720。

【0111】 要物組成物，如口服和胃腸外組成物，可以配製成單位劑型以便於施用和劑量的均勻性。本文所用的“單位劑型”是指適合作為單位劑量施用於個體的物理上離散的單位，每個單位含有經計算產生所需治療效果的預定量的活性成分以及一種或多種合適的藥用載體。

【0112】 用於亞達司他的合適的口服劑型公開於例如 WO2019/211491A1 中。

【0113】 特別地，亞達司他可以以片劑的形式提供。或者，亞達司他也可以以口服水溶液的形式提供(其可以例如由用於重構的粉末製備)。如上所述，較佳亞達司他以亞達司他二鹽酸鹽的形式使用。

【0114】 可以用於本發明的吉瑞替尼的合適口服劑型包括例如以名稱 Xospata®銷售的那些。吉瑞替尼以含有 40 mg 吉瑞替尼(富馬酸鹽)的薄膜包衣片

劑市售。這種用於口服的片劑可以使用甘露醇(E421)、羥丙基纖維素、羥丙基纖維素(低取代)和硬脂酸鎂作為片芯的賦形劑，羥丙甲纖維素、滑石、聚乙二醇、二氧化鈦和氧化鐵黃(E172)作為膜包衣的賦形劑來製備，例如，如 Xospata®的產品特性摘要中所述，其全部內容以引用的方式併入本文(特別是 2021 年 4 月 1 日提供的最新版本)。因此，在一些實施方案中，以片劑形式提供吉瑞替尼(例如，含有 40 mg 吉瑞替尼，較佳富馬酸鹽形式的吉瑞替尼的片劑)。

【0115】 在治療應用中，本發明的組合和藥物組成物以適於待治療疾病的方式施用，如由醫學領域的技術人員所確定的。適當的劑量和合適的給藥持續時間和頻率可以在很寬的範圍內變化，並且將由諸如患者的狀況、疾病的類型和嚴重程度、活性成分的具體形式、給藥方法等因素決定。通常，合適的劑量和給藥方案以足以提供治療益處的量提供本發明組合的活性成分，例如改善的臨床結果，例如更頻繁的完全或部分緩解，或更長的無病和/或總存活期，或症狀嚴重程度的減輕，或臨床醫生注意到的任何其他客觀可識別的改善。治療有效劑量通常可以使用實驗模型進行評估或推斷，例如來自體外或動物模型測試系統或來自人體臨床試驗的劑量反應曲線。

【0116】 作為實例，吉瑞替尼的適合的劑量可以是目前臨床實踐中在 AML 治療中使用的劑量。作為單一療法用於 R/R AML 治療的吉瑞替尼的當前推薦劑量是每天 120 mg，其可以增加到每天 200 mg。因此，吉瑞替尼可以例如以每日約 120 mg 的劑量口服施用。其它劑量也是可能的，例如由於新確定的吉瑞替尼與 LSD1 抑制劑的組合的聯合作用(協同作用)，可以降低吉瑞替尼的劑量。本文反映的吉瑞替尼的劑量涉及相應量的吉瑞替尼游離鹼。

【0117】 LSD1 抑制劑的合適劑量和給藥方案將取決於所用的具體 LSD1 抑制劑、其 LSD1 抑制效力、其藥物代謝動力學特性和其它因素，如所屬技術領域具有通常知識者所熟知的。

【0118】 亞達司他是一種高效的活性藥物成分(HPAPI)。因此，預期的日劑量非常低，例如低於 1 mg/天。因此，固體形式的藥物載量也將非常低，例如，每 100 mg 片劑小於 1 mg API。通常，在口服施用(例如，作為片劑或作為口服水溶液)的情況下，如本文所述的亞達司他的約 50 ug 至約 300 ug，較佳約 75 ug 至約 300 ug (例如，約 75 ug、約 100 ug、約 125 ug、約 150 ug、約 175 ug、約 200 ug、約 225 ug、約 250 ug、約 275 ug 或約 300 ug，或前述日劑量中的任何兩個之間的任何範圍)的日劑量應當是合適的，儘管必要時可以調整這些限值。如本文所用，術語“ug”是指微克，並且與術語“μg”同義使用。

【0119】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑為亞達司他(或其藥學上可接受的鹽，例如二鹽酸亞達司他)，且每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。

【0120】 在一些實施方案中，LSD1 抑制劑為亞達司他(或其藥學上可接受的鹽，例如亞達司他二鹽酸鹽)，且以約 50 ug 至約 300 ug、較佳約 75 ug 至約 300 ug (例如約 100 ug 至約 300 ug)的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。如本文反映的關於亞達司他的劑量涉及相應量的亞達司他游離鹼。在一些實施方案中，亞達司他以約 75μg 的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。在一些實施方案中，亞達司他以約 100μg 的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。在一些實施方案中，亞達司他以約 150μg 的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。在一些實施方案中，亞達司他以約 200μg 的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。在一些實施方案中，亞達司他以約

250 μ g 的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。在一些實施方案中，亞達司他以約 300 μ g 的日劑量口服施用，每週給藥五天/停藥兩天(5/2)。

【0121】 製品

本發明的組合和藥物組成物可以與給藥說明書一起包含在容器、包裝或分配器中。

【0122】 在本發明的另一個實施方案中，提供了含有本文該組合的製品或“藥盒”。

【0123】 在一些實施方案中，製品或藥盒包含容器和如本文所述的本發明的組合。

【0124】 在一些實施方案中，製品或藥盒包含：a)包含 LSD1 抑制劑製劑(或其藥學上可接受的鹽)的容器，和 b)包含吉瑞替尼(或其藥學上可接受的鹽)的容器。

【0125】 製品或藥盒還可包含標籤或包裝插頁。術語“包裝插頁”用於指通常包含在治療產品的商業包裝中的說明書，其包含關於關於使用此類治療產品的適應症、用法、劑量、施用、禁忌症和/或警告的信息。合適的容器包括例如泡罩包裝、瓶、小瓶、注射器等。容器可以由各種材料形成，例如玻璃或塑料。容器可以容納對治療病症有效的組合或其製劑，並且可以具有無菌接入端口(例如，容器可以是靜脈內溶液袋或具有可被皮下注射針刺穿的塞子的小瓶)。標籤或包裝插頁指明該組成物用於治療選擇的病症，例如 AML。或者，或額外地，製品可進一步包括第二容器，其包含藥學上可接受的緩衝液，例如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。它還可以包括從商業和用戶觀點來看所希望的其它材料，包括其它緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針和注射器。

【0126】 藥盒可以進一步包括施用組合的說明書，和如果存在的話，第二藥物製劑。例如，如果該藥盒包含含有 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽的第一醫藥組成物/製劑和含有吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的第二醫藥組成物/製劑，則該藥盒還可包含向有需要的患者同時、序貫或分別施用第一和第二醫藥組成物/製劑的說明。

【0127】 在另一個實施方案中，藥盒適於遞送固體口服形式的組合，例如片劑或膠囊。這樣的藥盒較佳包括多個單位劑量。這種藥盒可以包括一張卡片，其劑量按其預期用途的順序排列。這種藥盒的一個實例是“泡罩包裝”。泡罩包裝在包裝工業中是眾所周知的，並且廣泛用於包裝藥物單位劑型。如果需要，可以提供記憶輔助，例如以數字、字母或其它標記的形式或帶有日曆插入物，指明可以施用劑量的治療方案中的天數。

【0128】 根據一個實施方案，藥盒可包含(a)其中含有 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽的第一容器；(b)含有吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的第二容器；和(c)其中含有第三藥物製劑的第三容器，其中該第三藥物製劑包含另一種具有抗癌活性的化合物。或者，或額外地，藥盒可包含另一容器，其包含藥學上可接受的緩衝液，例如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。它還可以包括從商業和用戶觀點來看所希望的其它材料，包括其它緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針和注射器。

【0129】 當該藥盒包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽的組成物和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組成物時，該藥盒可包含用於容納分開的組成物的容器，例如分開的瓶子或分開的箔包裝，然而，該分開的組成物也可包含在單一的、未分開的容器中。典型地，藥盒包括用於施用分開的組分的說明書。當

分開的組分較佳以不同劑型(例如口服和胃腸外)給藥、以不同劑量間隔給藥時，或當處方醫師需要滴定組合的單個組分時，藥盒形式是特別有利的。

【0130】 定義

除非另有定義，本文所用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬技術領域具有通常知識者通常理解的相同的含義。

【0131】 除非另有明確說明，否則以下定義適用於整個本說明書和申請專利範圍。

【0132】 用於本發明目的的“患者”或“個體”包括人和其它動物，特別是哺乳動物。因此，本發明的方法和用途可應用於人類治療和獸醫應用。在較佳的方面，個體或患者是哺乳動物，在最佳的方面，個體或患者是人(例如男性或女性)。

【0133】 本文所用的術語“治療”等通常是指獲得所需的藥理學和/或生理學效果。這包括部分或完全治癒或改善疾病(即癌症)和/或歸因於疾病的症狀或副作用，或者部分或完全停止疾病和/或歸因於疾病的症狀或副作用的進展。如本文所用的術語“治療”涵蓋患者中疾病(即癌症)的任何治療，並且包括但不限於抑制癌症，即阻止、延遲或減緩其發展/進展；或緩解癌症，即引起癌症的(完全或部分)消退、矯正或減輕。本發明具體且明確地關於這些治療形式中的每一種。

【0134】 如本文所用，術語本發明化合物或組合的“治療有效量”或“有效量”是指足以及在個體中產生所需生物效應(例如治療效果或益處)的量。因此，化合物或組合的治療有效量可以是張施用至患有或易患疾病(即癌症)的個體時足以治療該疾病和/或延遲疾病的發作或進展和/或減輕疾病的一種或多種症狀的量。治療有效量將根具化合物、所治療的疾病狀態、所治療疾病的嚴重程度、個

體的年齡和相對健康狀況、給藥途徑和形式、主治醫師或獸醫的判斷和其它因素而變化。

【0135】術語“藥學上可接受的”表示用於製備醫藥組成物的材料的屬性，其通常是安全的、無毒的，並且在生物學上或其它方面都不是不期望的，並且對於獸醫和/或人類藥物用途是可接受的。

【0136】本文所用的“藥學上可接受的鹽”是指保留特定化合物的游離酸和/或鹼的生物學有效性並且在生物學上或其它方面不是不希望的鹽。化合物可以具有足夠酸性的官能團、足夠鹼性的官能團或同時具有這兩種官能團，因此與許多無機或有機鹼和無稽或有機酸中的任一種反應，形成藥學上可接受的鹽。示例性的藥學上可接受的鹽包括藉由本發明的化合物例如亞達司他與無稽酸或有機酸反應製備的鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽(或甲磺酸鹽)、乙烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、扁桃酸鹽、丙酮酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽或水楊酸鹽。當化合物攜帶酸性部分時，其合適的藥學上可接受的鹽可

有機配體例如胺、烷基胺、羥烷基胺、賴胺酸、精胺酸、N-甲基葡萄糖胺、普魯卡因等形成的鹽。藥學上可接受的鹽是本領域公知的。

【0137】 術語“醫藥組成物”和“藥物製劑”(或“製劑”)可互換使用，並且表示待施用於有需要的哺乳動物(例如人)的包含治療有效量的本發明的活性藥物成分或組合以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑的混合物或溶液。

【0138】 術語“藥學上可接受的賦形劑”或“藥學上可接受的載體”可互換使用，並且表示醫藥組成物中的任何藥學上可接受的成分，其不具有治療活性並且對施用的個體無毒，例如用於配製藥物產品的崩解劑、黏合劑、填充劑、溶劑、緩衝劑、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、表面活性劑、載體、稀釋劑、潤滑劑等。根據既定的政府標準，包括美國食品和藥品管理局和/或歐洲藥品管理局頒佈的標準，它們通常對人類給藥是安全的。藥學上可接受的載體或賦形劑是所屬技術領域具有通常知識者公知的。

【0139】 本文所用的術語“抑制劑”表示以任何方式競爭、降低、阻斷、抑制、消除或干擾特定配體與特定受體或酶的結合和/或以任何方式降低、阻斷、抑制、消除或干擾特定蛋白質例如受體或酶的活性或功能的化合物。

【0140】 如本文所用，“小分子”是指分子量等於或低於 900 道爾頓，較佳低於 500 道爾頓的有機化合物。分子量是分子的質量，其計算方法是分子式中每個組成元素的原子量乘以該元素的原子數的總和。

【0141】 除非另外明確指出或與上下文矛盾，如本文所用的術語“包含”(或“含有”)具有“含有，尤其是”的含義，即“除其它視需要元素外，含有……”。除此之外，該術語还包括“基本上由……組成”和“由……組成”的較窄含義。例如，術語“A 包含 B 和 C”具有“A 尤其包含 B 和 C”的含義，其中 A 可包含其它

視需要的元素(例如“A 包含 B、C 和 D”也將被包括在內)，但該術語也包括“A 基本上由 B 和 C 組成”的含義和“A 由 B 和 C 組成”的含義(即，A 中不含 B 和 C 以外的其它組分)。

【0142】如本文所用，不定冠词“一個”、“一種”和定冠词“該”包括複數以及單數指示物，除非上下文另外明確指出。

【0143】術語“約”或“大約”是指由所屬技術領域具有通常知識者確定的特定值的可接受誤差，其部分取決於該值是如何測量或確定的。在某些實施方案中，術語“約”或“大約”是指在 1、2、3 或 4 個標準偏差內。在某些實施方案中，術語“約”或“大約”是指在給定值或範圍的 25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或 0.05%內。對結合術語“約”提供的術值或範圍的引用也包括對相應的具體值或範圍的引用。

【0144】本文提及的所有出版物、專利申請、專利和其它參考文獻均全文引入作為參考。

實施例

【0145】提供以下實施例用於說明本發明。它們僅僅是本發明的代表，而不應被認為是限制本發明的範圍。

【0146】實施例 1- 用於在 AML 細胞系中測定 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼之間的協同作用的矩陣測定

該測定的目的是確定 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼之間存在的協同作用。作為第一步，在設置矩陣實驗以確定協同作用之前，將感興趣的化合物作為單一藥劑進行評估。

【0147】 1.1 實驗設計

【0148】 1.1.1 細胞系和培養條件

在 37°C 下，在具有受控的 5% CO₂ 氣氛的加濕培養箱中，將不含支原體的 AML 細胞系維持在 RPMI 10% FBS 培養基中。按照 ATCC 的建議進行細胞冷凍和解凍。所用細胞系的遺傳圖譜見表 1。

【0149】 表 1

細胞系	原始組織組	突變狀態
MV(4;11)	急性單核細胞白血病(M5b)	MLL-AF4 重排，FLT3-ITD
OCI-AML3	急性髓細胞性白血病(M4)	MLL wt, NPM1 mut, DNMT3a mut
MOLM-13	急性單核細胞白血病(M5a)	MLL-AF9，FLT3-ITD
TF1a	急性紅白血病(M6)	CBFA2T3-ABHD12 融合

【0150】 1.1.2 單一藥劑存活力測定(96 小時)

將細胞以最佳密度接種在 96 孔板中，以確保在整個測定中在 50µL 培養基中線性生長(對於於 MV (4;11)為 8000 個細胞/孔，對於於 MOLM-13 和 OCI-AML3 為 4000 個細胞/孔，對於於 TF1a 為 2000 個細胞/孔)。每個實驗條件都進行三次技術重複測試，包括分別用於背景校正和標準化的培養基和載體處理的對照。接種後，將含有 9 個系列稀釋度(1:3)的 2 倍濃度的化合物的 50 µL 培養基添加到細胞中，以獲得 100 µL 含有 1 倍濃度的每個稀釋度的化合物的細胞。然後在 37°C 在受控的 5% CO₂ 氣氛中培養細胞 96 小時，然後使用 alamarBlue™ 細胞活力試劑(ThermoFisher Scientific, Waltham, MA/USA)評價細胞活力。AlamarBlue™ 是一種細胞活力指示劑，其利用活細胞的天然還原能力將刃天青轉化為螢光分子試滷靈。簡而言之，將 alamarBlue™ 儲備溶液在培養基中以 1:20

稀釋，並在溫育 3 小時後，使用 TECAN Infinity 2000 讀板儀(Tecan Group 有限公司，Männedorf, CH；540-570nm 激發波長，580-610nm 發射波長)測量螢光。對於於每種條件，從 3 次技術重複計算平均螢光；從僅有培養基的對照的螢光計算背景校正。使用 GraphPad PRISM9.0.1 版本(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA/USA)分析數據，以計算最佳擬合曲線和 EC_{50} 值。

【0151】 1.1.3 9×9 矩陣存活率測定(96 小時)

每個矩陣測定按照圖 1 所示的方案分布在 2 個板上，其中一種化合物從左到右以遞增的濃度加入，另一種化合物從上到下以遞增的濃度加入。

【0152】 對於於該測定，將細胞以前面章節中規定的最佳密度接種在 96 孔板的 50 μ L 培養基中；板邊員的孔僅加入 100 μ L 培養基用於於背景校正。將兩種化合物各自以 4 倍濃度以 25 μ L 加入，得到 100 μ L 的最終體積和每種稀釋度的 1 倍最終濃度。如圖 1 所示，設計矩陣，使 LSD1 抑制劑的濃度從左到右增加，而吉瑞替尼的濃度從上到下增加。1 號板的第一行和最後一行在 2 號板中重複(由圖 1 中的箭頭指示)，以確認兩個板之間的再現性。兩種化合物的測試濃度覆蓋了藉由總共 9 次 1:3 稀釋獲得的 6561 倍範圍，該稀釋設計為兩種化合物的 EC_{50} 在矩陣上水平和垂直居中(LSD1 抑制劑和吉瑞替尼的 EC_{50} 分別對應於於從右邊和從底部起的第 5 個孔，如圖 1 所示)。這樣，板對角線上的孔(在圖 1 中用水平線標記)對應於於兩種化合物之間的固定 EC_{50} 比。在矩陣測定中測試的化合物的 EC_{50} 值預先藉由如 1.1.2 節中詳述的單一藥劑測定或得。

【0153】 然後按照 1.1.2 節的描述用 alamarBlue™ 染色在至少兩個獨立的生物學重複(N =2)中測定活力。

【0154】 1.1.3.1 9×9 矩陣活力測定(數據分析)

對於每個矩陣測定，將數據相對於載體處理的對照(在左上角， $\leq 0.5\%$ DMSO)標準化，以根據下式獲得相對殘餘活力的百分比值：

$\% \text{相對殘餘活力} = \text{背景校正的 RFU 處理的細胞} / \text{背景校正的 RFU 載體對照} \times 100$

【0155】然後使用 GraphPad PRISM® 9.0.1 版本(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA/USA)分析剩餘活力的百分比值，以計算最佳擬合曲線和單一藥劑的 EC_{50} 值。

【0156】此時，使用下式：

$$Fa = 1 - (\% \text{相對殘餘活力} / 100)$$

【0157】計算以下條件的受影響的部分(Fa)，也稱為影響分數(Fractional Effect)

- 用連續稀釋的 LSD1 抑制劑作為單一藥劑處理的細胞(各矩陣測定的第一和第二板的第一行的平均值)
- 用連續稀釋的吉瑞替尼作為單一藥劑處理的細胞(在矩陣測定的第一列中)
- 用 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼以對應於 EC_{50} 值的比例的固定比例處理的細胞(矩陣測定的對角線中%相對殘餘活力的值；在圖 1 中突出顯示)。

【0158】CalcuSyn 軟體 (<http://www.biosoft.com/w/calculus.htm>, Biosoft, Cambridge, UK)設計為藉由計算組合指數(CI)來確定兩種化合物之間相互作用的性質(協同、相加或拮抗)。該分析基於 Chou-Talalay 方法(T.C. Chou, Pharmacol Rev. 2006; 58(3): 621-681)描述的中值效應原理和組合指數定理，其中所得 $CI < 1$ 表示協同效應， $CI = 1$ 表示相加效應，而 $CI > 1$ 表示拮抗效應。在協

同效應的情況下(CI < 1)，CI 值越小，協同作用越強。此外，藥物相互作用的強度可以根據 CI 範圍進一步分類，如表 2 所示。

【0159】 表 2

協同 相加 拮抗	CI	分類
	<0,1	+++++
	0,1-0,3	++++
	0,3-0,7	+++
	0,7-0,85	++
	0,85-0,9	+
	0,9-1,1	+/-
	1,1-1,20	-
	1,20-1,45	—
	1,45-3,3	—
	3,3-10	—
	>10	—

【0160】 為了產生能提供有用信息且一致的結果，用 Calcosyn 處理的數據 (對於單一藥劑和藥物組合兩者)需要符合中值效應原理和組合指數定理理論模型。為此，刪除可能的異常值和特徵在於與中值效應原理匹配差的數據點至關重要(T.C. Chou, Pharmacol Rev. 2006;58(3):621-681)。為了實現這一點，採用以下策略進行數據過濾：

【0161】 在第一步中，減少數據分散，除去具有以下特徵的點：

- 1) Fa < 0.1
- 2) 與前一點相比，Fa 的增加 < 0.03 (如果 Fa > 0.9)。

【0162】 這些條件限定了劑量反應曲線的平臺，其中細胞已經用非常低或非常高濃度的化合物(或組合)處理，導致活力降低接近 0%或 100% (分別相當於

Fa 值接近 0 或 1)。要注意的是，在劑量-響應曲線的這些區域中，**alamarBlue™** 信號的變化非常小，並且很可能是由於具有非常小的生物學顯著性的隨機噪聲。

【0163】 接下來，對於每個數據點，計算 $\text{Log}_{10}(\text{濃度})$ 和 $\text{Log}_{10}(\text{Fa}/(1-\text{Fa}))$ ，並且產生點圖，在 x 軸上報告前者的值，在 y 軸上報告後者。然後用 Excel 得到回歸線(對應於中值效應方程)。

【0164】 此時，使用以下方程式計算每個數據點與回歸線的距離：

$$\text{距離}(ax+by+c=0; X,Y) = (aX + bY + c) / \sqrt{(a^2 + b^2)}$$

【0165】 使用 Grubbs 檢驗，根據離中值效應方程的距離來識別異常值。對於每個數據點，根據以下公式對距離的絕對值進行 Grubbs 檢驗(需要注意，Grubbs 檢驗的變量可以被可互換地稱為 G 或 Z)：

$$G = (X_n - X_{\text{平均值}})/s$$

【0166】 其中 X_n 代表每個點到回歸線的距離的絕對值； $X_{\text{平均值}}$ 代表所有 X_n 值的平均值，s 代表標準偏差。高於 G_{crit} 的 G 值(計算 $\alpha=0.2$ ，如下所示)識別不符合中值效應方程的異常值。此類數據點已被刪除，以便使用 CalcuSyn 成功計算組合指數。

$$G_{\text{crit}} = \frac{(n-1)t_{\text{crit}}}{\sqrt{n(n-2+t_{\text{crit}}^2)}}$$

【0167】 在可能的情況下，重複檢驗一次以上以刪除多個異常值，直到：

- 1. 沒有進一步的異常值被識別，或
- 2. $R^2 > 0.95$ 。為了衡量數據質量，R 值也藉由 CalcuSyn 軟體計算(好的數據的特徵在於 R 值大於 0.95)。

【0168】 1.1.3.2 CalcuSyn 輸出

CalcuSyn 結果以實驗影響分數(稱為 Fa)和相關的組合指數(CI)提供，實驗影響分數表示組合治療在其固定 EC_{50} 比率下所影響的細胞的分數(在細胞毒性處理的情況下，影響分數對應於與載體對照相比的活力降低，其中 $Fa=1$ 等於 100% 活力降低)。如上面的表 2 所示，CI 值表示化合物相互作用的性質和強度，其中低於 1 的值表示協同相互作用(值越接近 0，協同效應越強)，等於 1 的值表示相加性相互作用，高於 1 的值表示拮抗相互作用。

【0169】 1.2 結果

【0170】 1.2.1 單一藥劑的活力：亞達司他、Pulrodestat (CC-90011)、吉瑞替尼、Bomedemstat

接種 MV(4;11)、OCI-AML3、MOLM-13 和 TF1a 細胞系並與載體(DMSO 0.05%)或亞達司他的如 1.1.2 節所述的系列 1:3 稀釋液(濃度範圍為 0.0014-9 nM)一起溫育。在所有情況下，亞達司他在至少兩個生物學重複中誘導大於 20% 的活力降低(與載體對照相比)， EC_{50} 值在次奈米莫耳範圍內。對於 CC-90011，用載體(DMSO 0.05%)或如 1.1.2 節所述的系列 1:3 稀釋液(濃度範圍為 0.045-300 nM)處理 MV(4;11)和 MOLM-13 細胞。在所有情況下，CC-90011 在至少兩個生物學重複中誘導大於 20% 的活力降低(與載體對照相比)， EC_{50} 值在奈米莫耳範圍內。對於吉瑞替尼 EC_{50} 測定，將 MV(4;11)、OCI-AML3、MOLM-13 和 TF1a 細胞系與載體(DMSO 0.45%)或如 1.1.2 節所述的系列 1:3 稀釋液(MOLM-13 和 MV(4;11)的濃度範圍為 0.014 至 90nM，TF1a 和 OCI-AML3 的濃度範圍為 1.4 至 9000 nM)一起溫育。在具有 FLT3-ITD 的細胞系 MOLM-13 和 MV(4;11)中，吉瑞替尼在兩種細胞系中均顯示了接近 100% 的顯著活力降低， EC_{50} 在奈米莫耳範圍內。在沒有 FLT3 突變的細胞如 TF1a 或 OCI-AML3 細胞中，吉瑞替尼誘導活力

降低>70%，對兩種細胞系的 EC₅₀在微莫耳範圍內。對於 Bomedemstat，用載體 (DMSO 0.05%)或如 1.1.2 節所述的系列 1:3 稀釋液(濃度範圍為 0.045-300 nM)處理 MV(4;11)和 MOLM-13 細胞。在所有情況下，Bomedemstat 誘導大於 20%的活力降低(與載體對照相比)，EC₅₀值在奈米莫耳範圍內。實驗至少在兩個生物學重複中進行。

【0171】 表 3 顯示了在特定細胞系中與亞達司他、CC-90011、吉瑞替尼和 Bomedemstat 一起溫育 96 小時後實驗測定的 EC₅₀ 值。

表 3

	EC ₅₀ (nM)			
	MOLM-13	MV(4;11)	OCI-AML3	TF-1a
亞達司他	0.39	0.43	0.38	0.35
CC-90011	1.49	2.30	未測試	未測試
吉瑞替尼	2.91	0.77	1157.00	1023.00
Bomedemstat	6.08	3.73	未測試	未測試

【0172】 1.2.2 LSD1 抑制劑亞達司他+吉瑞替尼的組合

如 1.1.3 節所述，用吉瑞替尼(對於 MOLM-13 和 MV(4;11)濃度範圍為 0.014-90 nM，對於 TF1a 和 OCI-AML3 濃度範圍為 1.4-9000 nM)和共價且不可逆的 LSD1 抑制劑亞達司他(對於所有四種細胞系濃度範圍為 0.0014-9 nM)進行矩陣處理。如 1.1.3.1 節所述進行數據分析和組合指數的計算。表 4 中顯示了從亞達司他和吉瑞替尼的組合獲得的與特定的影響分數(Fa)相關的組合指數(CI)和相應分類(如表 2 中所述)的結果。

【0173】 總之，在攜帶 FLT3 突變的吉瑞替尼敏感細胞系(MOLM-13, N=3 和 MV(4;11), N=2)中，亞達司他+吉瑞替尼組合在寬範圍的影響分數(Fa)內顯示

出強協同作用。重要的是，在對單一藥劑吉瑞替尼反應性差的沒有 FLT3 突變的細胞系(WT FLT3)中也觀察到強協同作用(OCI-AML3，N =2，TF1a，N =3)。這些細胞系也對其它目前的 AML 療法有抗性。特別地，OCI-AML3 和 TF1a 細胞對維奈托克具有抗性($EC_{50} > 10\mu M$ ，按照上述方法測試)。這些結果為在具有或不具有 FLT3 突變的 AML 患者或難治性/復發性 AML 患者中成功地將 LSD1 抑制劑如亞達司他與吉瑞替尼組合提供了可能性。

【0174】 表 4

細胞系	亞達司他 + 吉瑞替尼								
	實驗 1			實驗 2			實驗 3		
	Fa	CI	分類	Fa	CI	分類	Fa	CI	分類
MOLM-13	0.1990	0.76	++	0.17062	0.08	+++++	0.1724	0.62	+++
	0.2229	1.39	--	0.19469	0.20	++++	0.2579	0.97	+/-
	0.5115	0.85	++	0.25044	0.38	+++	0.5807	0.59	+++
	0.6813	0.78	++	0.30029	0.82	++	0.8633	0.35	+++
	0.9840	0.03	+++++	0.94306	0.30	++++	0.9559	0.30	++++
				0.98860	0.13	++++			
MV(4;11)	0.3092	0.26	++++	0.11055	1.21	--			
	0.3140	0.76	++	0.13838	1.31	--			
	0.7449	0.49	+++	0.33238	0.29	++++			
	0.7995	0.94	+/-	0.45164	0.50	+++			
	0.9553	0.26	++++	0.70006	0.56	+++			
	0.9833	0.19	++++	0.90462	0.45	+++			
OCI-AML3	0.1601	0.48	+++						
	0.1537	1.75	---				0.1010	3.07	---
	0.3427	0.47	+++				0.2128	1.52	---
	0.5942	0.62	+++				0.5285	0.77	++
	0.8423	0.72	++				0.8053	0.73	++
	0.9546	0.78	++				0.9285	0.83	++
TF-1a	0.3535	0.89	+	0.61136	0.45	+++	0.5695	0.45	+++
	0.8311	0.14	++++	0.88147	0.11	++++	0.8510	0.10	++++
	0.8639	0.30	++++	0.89317	0.27	++++	0.8460	0.33	+++
	0.9008	0.55	+++	0.92790	0.40	+++	0.8991	0.44	+++

【0175】 1.2.3 LSD1 抑制劑 Pulrodemstat (CC-90011) + 吉瑞替尼的組合

使用另一種 LSD1 抑制劑，具體而言是一種結構不相關的可逆的 LSD1 抑制劑 CC-90011，進一步證實了 1.2.2 節中描述的 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼之間的協同作用。如 1.1.3 節所述，用吉瑞替尼(對於 MOLM-13 和 MV(4;11)濃度範圍為 0.014 至 90 nM)和 CC-90011 (對於兩種細胞系濃度範圍為 0.045 至 300 nM)進行

矩陣處理。如 1.1.3.1 節所述進行數據分析和組合指數的計算。表 5 中顯示了從 CC-90011 和吉瑞替尼的組合獲得的與特定的影響分數(Fa)相關的組合指數(CI)和相應分類(如表 2 中所述)的結果。

【0176】 總之，CC-90011+吉瑞替尼組合在測試的細胞系(MOLM-13，N=2 和 MV(4;11)，N=2)中在寬範圍的影響分數(Fa)內也顯示出強協同作用。

【0177】 表 5

細胞系	CC-90011 +吉瑞替尼					
	實驗 1			實驗 2		
	Fa	CI	分類	Fa	CI	分類
MOLM-13	0.19	0.49	+++	0.12	0.59	+++
	0.39	0.49	+++	0.22	0.29	++++
	0.78	0.86	+/-	0.27	0.53	+++
	0.95	0.57	+++	0.52	0.39	+++
				0.70	0.51	+++
				0.90	0.31	+++
				0.96	0.28	++++
MV(4;11)	0.18	0.97	+/-	0.14	0.59	+++
	0.17	3.36	----	0.16	1.03	+/-
	0.44	0.67	++	0.41	0.43	+++
	0.72	0.38	+++	0.70	0.57	+++
	0.88	0.27	++++	0.93	0.57	+++
	0.95	0.21	++++	0.99	0.57	+++

【0178】 1.2.4 LSD1 抑制劑 Bomedemstat+吉瑞替尼的組合

使用另一種 LSD1 抑制劑 Bomedemstat 進一步證實了在 1.2.2 和 1.2.3 節中描述的 LSD1 抑制劑和吉瑞替尼之間的協同效應。

【0179】 如 1.1.3 節所述，用吉瑞替尼(對於 MOLM-13 和 MV(4;11)的濃度範圍為 0.014 至 90 nM)和 Bomedemstat (對於兩種細胞系的濃度範圍為 0.045 至 300 nM)進行矩陣處理。如 1.1.3.1 節所述進行數據分析和組合指數的計算。表 6

中顯示了從 Bomedemstat 和吉瑞替尼的組合獲得的與特定的影響分數(Fa)相關的組合指數(CI)和相應分類(如表 2 中所述)的結果。

【0180】 總之，Bomedemstat + 吉瑞替尼的組合在測試的細胞系(MOLM-13，N=2 和 MV(4;11)，N=2)中在寬範圍的影響分數(Fa)內顯示出協同作用。

【0181】 表 6

細胞系	Bomedemstat +吉瑞替尼					
	實驗 1			實驗 2		
	Fa	CI	分類	Fa	CI	分類
MOLM-13	0.14	0.93	+/-	0.18	0.47	+++
	0.15	2.63	---	0.23	0.97	+/-
	0.43	1.32	--	0.37	1.34	--
	0.77	0.73	++	0.61	1.27	--
	0.96	0.25	++++	0.83	1.00	+/-
				0.97	0.28	++++
MV(4;11)	0.26	0.46	+++	0.13	0.98	+/-
	0.40	0.58	+++	0.25	0.86	+
	0.50	1.06	+/-	0.44	0.95	+/-
	0.71	1.03	+/-	0.65	1.02	+/-
	0.91	0.53	+++	0.88	0.66	+++
	0.97	0.27	++++	0.98	0.22	++++

【0182】 使用實施例 1 所述的方法，可以證實其它 LSD1 抑制劑製劑與吉瑞替尼組合的優異治療效果。

【0183】 同樣，使用與實施例 1 中所述相似的方法，可以證實 LSD1 抑制劑與吉瑞替尼組合在其它骨髓惡性腫瘤如 MDS 中的優異治療效果。

【0184】 雖然已經結合其具體實施方案對本發明進行了描述，但是應當理解，可以對本發明進行進一步的修改，本專利或專利申請旨在覆蓋本發明的任何變化、應用或修改並且如所附的申請專利範圍中所述，這些變化、應用或修改通

常遵循本發明的原理並且包括與本揭露內容的偏離，這些偏離屬本發明所屬領域內的已知或慣常實踐範圍內，並且可應用於上文闡述的基本特徵。

【符號說明】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組合產品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項2】 如請求項 1 所述的組合產品，其中該 LSD1 抑制劑是小分子。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的組合產品，其中該 LSD 1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他(Pulrodestat)、博美德司他(Bomedestat)、塞利得司他(Seclidestat)、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【請求項4】 如請求項 1 所述的組合產品，其中該 LSD 1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。

【請求項5】 如請求項 4 所述的組合產品，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的組合產品，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在相同的藥物製劑中提供。

【請求項7】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的組合產品，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在分開的藥物製劑中提供。

【請求項8】 一種醫藥組成物，其包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【請求項9】 如請求項 8 所述的醫藥組成物，其中該 LSD1 抑制劑是小分子。

【請求項10】 如請求項 8 或 9 所述的醫藥組成物，其中該 LSD1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他、博美德司他、塞利得司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【請求項11】 如請求項 8 所述的醫藥組成物，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。

【請求項12】 如請求項 8 所述的醫藥組成物，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【請求項13】 一種製品，其在同一藥物製劑或分開的藥物製劑中包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項14】 如請求項 13 所述的製品，其中該 LSD1 抑制劑是小分子。

【請求項15】 如請求項 13 或 14 所述的製品，其中該 LSD1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他、博美德司他、塞利得司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【請求項16】 如請求項 13 所述的製品，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。

【請求項17】 如請求項 13 所述的製品，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【請求項18】 如請求項 1 至 7 中任一項所述的組合產品或如請求項 13 至 17 中任一項所述的製品，其用於治療。

【請求項19】 如請求項 1 至 7 中任一項所述的組合產品或如請求項 8 至 12 中任一項所述的醫藥組成物或如請求項 13 至 17 中任一項所述的製品，其用於治療骨髓癌。

【請求項20】 一種用於治療骨髓癌的化合物，該化合物為 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽用於與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽組合使用。

【請求項21】 一種用於治療骨髓癌的化合物，該化合物為吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽，其中吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽用於與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽組合使用。

【請求項22】 如請求項 20 或 21 所述的化合物，其中該 LSD1 抑制劑是小分子。

【請求項23】 如請求項 20 或 21 所述的化合物，其中該 LSD1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他、博美德司他、塞利得司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【請求項24】 如請求項 20 或 21 所述的化合物，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。

【請求項25】 如請求項 24 所述的化合物，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【請求項26】 如請求項 19 所述的組合產品、如請求項 19 所述的醫藥組成物、如請求項 19 所述的製品、或如請求項 20 至 25 中任一項所述的化合物，其中該骨髓癌選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【請求項27】 如請求項 19 所述的組合產品、如請求項 19 所述的醫藥組成物、如請求項 19 所述的製品或如請求項 20 至 25 中任一項所述的化合物，其中該骨髓癌是急性髓細胞性白血病。

【請求項28】 如請求項 27 所述的組合產品、如請求項 27 所述的醫藥組成物、如請求項 27 所述的製品或如請求項 27 所述的化合物，其中該急性髓細胞性白血病是復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【請求項29】 如請求項 27 或 28 所述的組合產品、如請求項 27 或 28 所述的醫藥組成物、如請求項 27 或 28 所述的製品或如請求項 27 或 28 所述的化合物，其中該急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的急性髓細胞性白血病。

【請求項30】 如請求項 27 所述的組合產品、如請求項 27 所述的醫藥組成物、如請求項 27 所述的製品或如請求項 27 所述的化合物，其中該急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【請求項31】 一種在有需要的患者中治療骨髓癌的方法，其包括向該患者施用治療有效量的如請求項 1 至 7 中任一項所述的組合產品或如請求項 8 至 12 中任一項所述的醫藥組成物。

【請求項32】 一種在有需要的患者中治療骨髓癌的方法，其包括向該患者施用治療有效量的 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，和治療有效量的吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項33】如請求項 31 或 32 所述的方法，其中該 LSD1 抑制劑是小分子。

【請求項34】如請求項 31 或 32 所述的方法，其中該 LSD1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他、博美德司他、塞利得司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基]哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【請求項35】如請求項 31 或 32 所述的方法，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。

【請求項36】如請求項 35 所述的方法，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【請求項37】如請求項 31 至 36 中任一項所述的方法，其中該骨髓癌選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【請求項38】如請求項 31 至 36 中任一項所述的方法，其中該骨髓癌是急性髓細胞性白血病。

【請求項39】如請求項 38 所述的方法，其中該急性髓細胞性白血病是復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【請求項40】如請求項 38 或 39 所述的方法，其中該急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的急性髓細胞性白血病。

【請求項41】如請求項 38 所述的方法，其中該急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【請求項42】 如請求項 31 至 41 中任一項所述的方法，其中待治療的患者是人。

【請求項43】 如請求項 31 至 42 中任一項所述的方法，其中 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在同一藥物製劑中施用。

【請求項44】 如請求項 31 至 42 中任一項所述的方法，其中 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在分開的藥物製劑中施用。

【請求項45】 一種包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合在製備用於治療骨髓癌的藥物中的用途。

【請求項46】 一種 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療骨髓癌的藥物中的用途，該藥物用於與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合使用。

【請求項47】 一種吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療骨髓癌的藥物中的用途，該藥物用於與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽聯合使用。

【請求項48】 一種包含 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽的組合用於治療骨髓癌的用途。

【請求項49】 一種 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽用於治療骨髓癌的用途，其用於與吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽聯合使用。

【請求項50】 一種吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽用於治療骨髓癌的用途，其用於與 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽聯合使用。

【請求項51】 如請求項 45 至 50 中任一項所述的用途，其中該 LSD1 抑制劑是小分子。

【請求項52】 如請求項 45 至 50 中任一項所述的用途，其中該 LSD1 抑制劑選自亞達司他、普羅德司他、博美德司他、塞利得司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺及其藥學上可接受的鹽。

【請求項53】 如請求項 45 至 50 中任一項所述的用途，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他或其藥學上可接受的鹽。

【請求項54】 如請求項 53 所述的用途，其中該 LSD1 抑制劑是亞達司他二鹽酸鹽。

【請求項55】 如請求項 45 至 54 中任一項所述的用途，其中該骨髓癌選自急性髓細胞性白血病和骨髓增生異常綜合症。

【請求項56】 如請求項 45 至 55 中任一項所述的用途，其中該骨髓癌是急性髓細胞性白血病。

【請求項57】 如請求項 56 所述的用途，其中該急性髓細胞性白血病是復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【請求項58】 如請求項 56 或 57 所述的用途，其中該急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的急性髓細胞性白血病。

【請求項59】 如請求項 56 所述的用途，其中該急性髓細胞性白血病是具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性髓細胞性白血病。

【請求項60】 如請求項 19 或 26 至 30 中任一項所述的組合產品、如請求項 19 或 26 至 30 所述的製品、如請求項 20 至 30 中任一項所述的化合物、如請求項 31 至 44 中任一項所述的方法或如請求項 45 至 59 中任一項所述的用途，其中

LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽口服施用。

【請求項61】 如請求項 19、26 至 30 或 60 中任一項所述的組合產品、如請求項 19、26 至 30 或 60 所述的製品、如請求項 20 至 30 或 60 中任一項所述的化合物、如請求項 31 至 42 或 60 中任一項所述的方法或如請求項 45 至 60 中任一項所述的用途，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽使用分開的藥物製劑來施用。

【請求項62】 如請求項 61 所述的組合產品、如請求項 61 所述的製品、如請求項 61 所述的化合物、如請求項 61 所述的方法或如請求項 61 所述的應用，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽使用分開的藥物製劑同時施用。

【請求項63】 如請求項 61 所述的組合產品、如請求項 61 所述的製品、如請求項 61 所述的化合物、如請求項 61 所述的方法或如請求項 61 所述的用途，其中該 LSD1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽和吉瑞替尼或其藥學上可接受的鹽使用分開的藥物製劑順序施用。

【發明圖式】

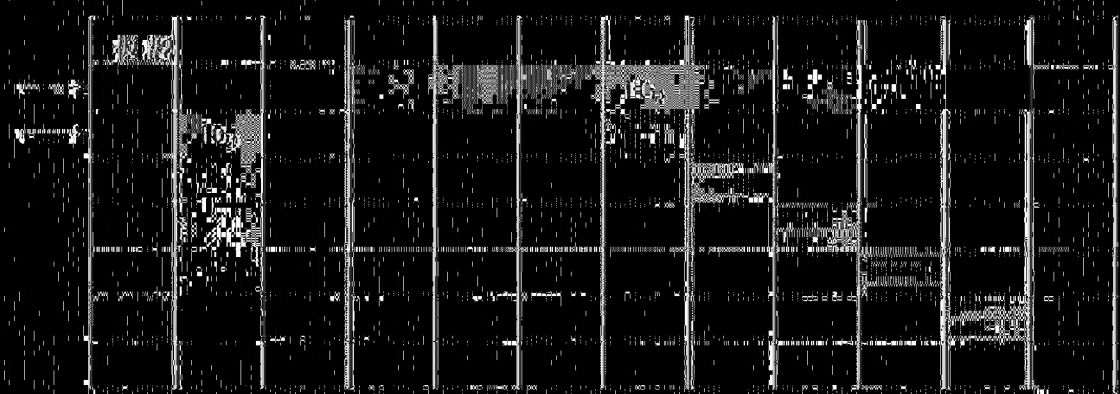
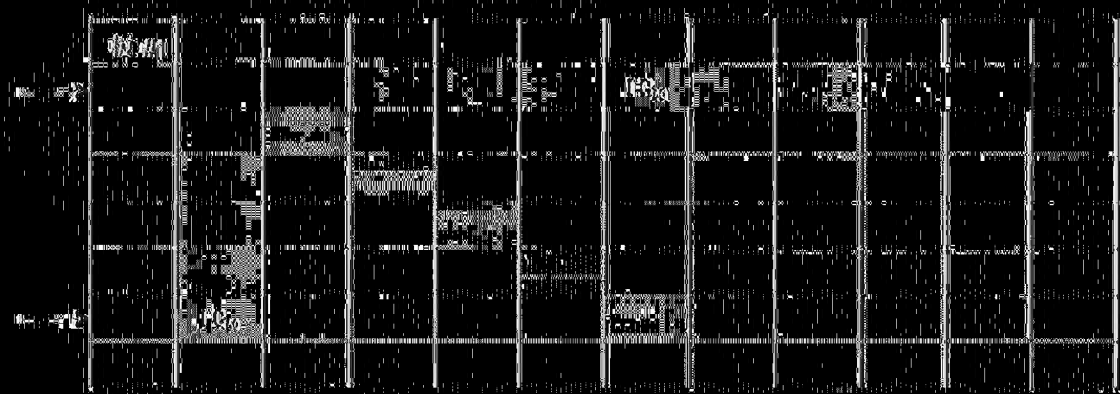


圖 1