



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I845482 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107131410

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5377(2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/08 美國

62/555,718

(71)申請人：加拿大健康網路大學(加拿大) UNIVERSITY HEALTH NETWORK (CA)
加拿大(72)發明人：曼森 賈桂林 M MASON, JACQUELINE M. (CA)；布雷 馬克 R BRAY,
MARK R. (CA)；馬柯 塔克 瓦 MAK, TAK WAH (CA)；佛勒雀 葛漢
FLETCHER, GRAHAM (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 2017 年 04 月 13 日，The Summit for Cancer Immunotherapy
(Summit4CI), June, 26-29, 2016 Halifax, Canada, Cancer Immunol
Immunother (2017) 66:811-818

審查人員：張子威

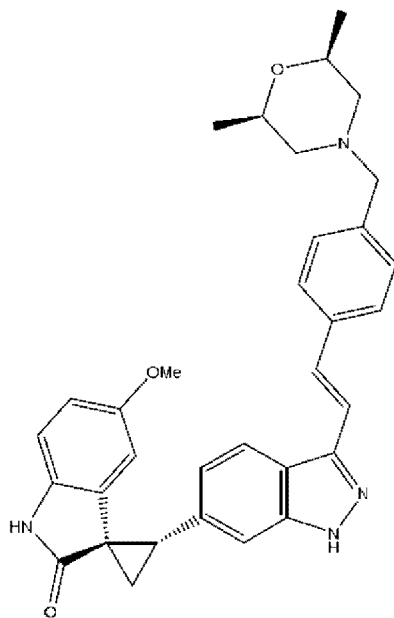
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：3 共 36 頁

(54)名稱

用於抑制類 POLO 激酶 4 之組合療法

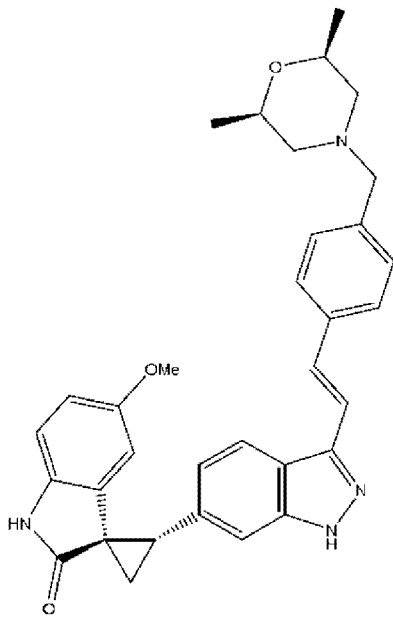
(57)摘要

本發明提供使用有效量之由下式表示之化合物：



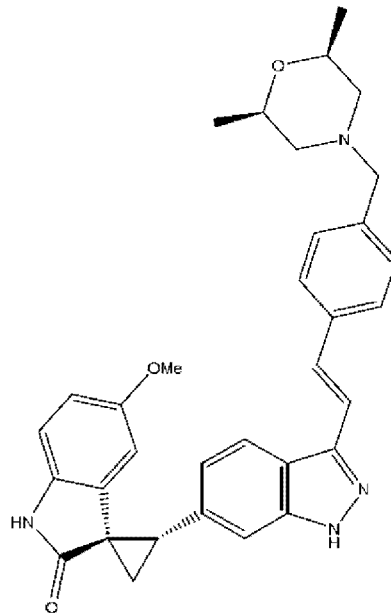
或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之免疫檢查點抑制劑治療癌症的方法。亦提供包含由以上所示之化學式表示的相同化合物或其醫藥學上可接受之鹽及免疫檢查點抑制劑的組合物。

Provided herein are methods of treating cancer using an effective amount of a compound represented by the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of an immune checkpoint inhibitor. Also provided are compositions comprising the same compound represented by the formula shown above or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an immune checkpoint inhibitor.

特徵化學式：





I845482

【發明摘要】

【中文發明名稱】

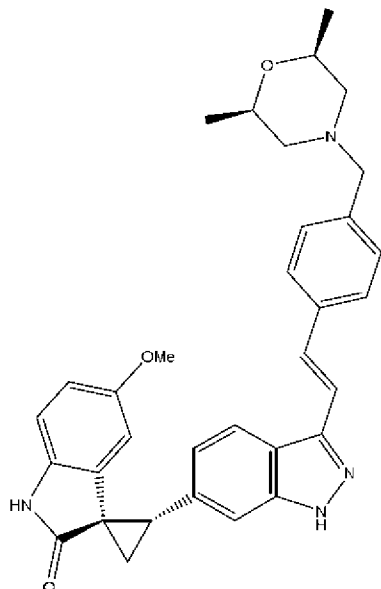
用於抑制類POLO激酶4之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR INHIBITION OF POLO-LIKE
KINASE 4

【中文】

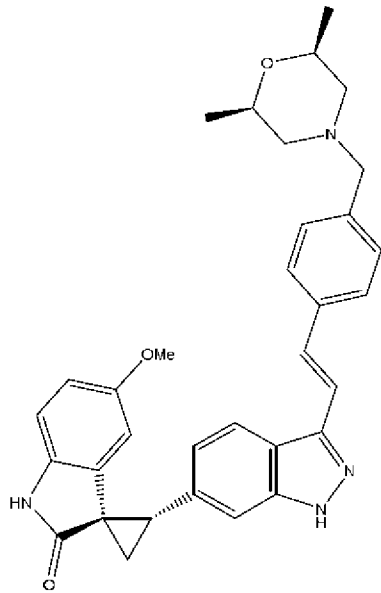
本發明提供使用有效量之由下式表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之免疫檢查點抑制劑治療癌症的方法。亦提供包含由以上所示之化學式表示的相同化合物或其醫藥學上可接受之鹽及免疫檢查點抑制劑的組合物。

【英文】

Provided herein are methods of treating cancer using an effective amount of a compound represented by the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of an immune checkpoint inhibitor. Also provided are compositions comprising the same compound represented by the formula shown above or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an immune checkpoint inhibitor.

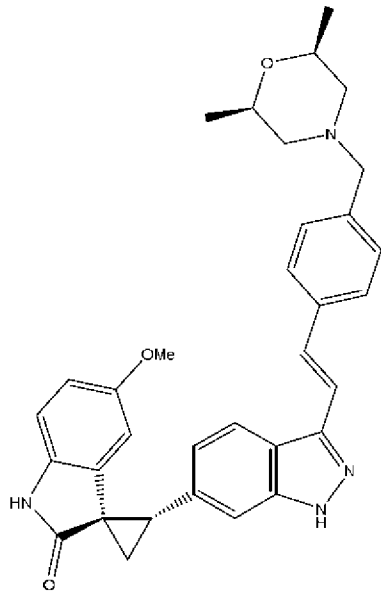
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制類POLO激酶4之組合療法

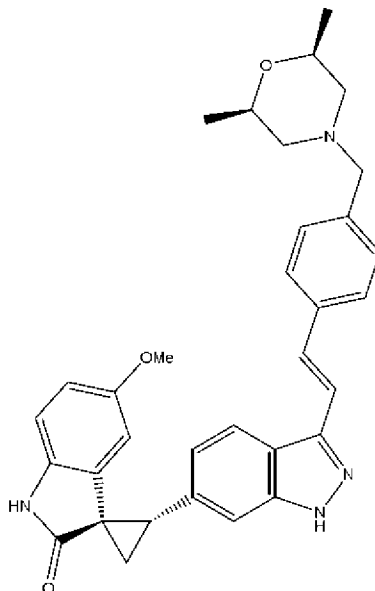
【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR INHIBITION OF POLO-LIKE
KINASE 4

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 CFI-400945為由下式表示之



抑制類Polo激酶4 (PLK4)活性的化合物。PLK4為中心粒複製之保守性關鍵調節因子，且在若干人類腫瘤中異常表現。PLK4表現之調節異常引起中心體數字整合性喪失，此促進基因組不穩定性，但亦可使得癌細胞耐受其效應。藉由抑制PLK4活性進一步破壞中心粒複製可加重癌細胞中的基因組不穩定性且迫使其死亡。

【0002】 CFI-400945為目前正在與患有晚期癌症之患者經歷I階段臨床試驗(ClinicalTrials.gov ID NCT01954316)。鑒於CFI-400945在抑制

重要有絲分裂調節酶中之效能及選擇性，將有利的是進一步增強此候選藥物在癌症治療中之功效。

【發明內容】

【0003】 本申請案之發明人現已發現協同地投與化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及免疫檢查點抑制劑來治療癌症。參見例如圖1D、1F、1H，該等圖說明在投與不同劑量的化合物CFI-400945之醫藥學上可接受之鹽及大鼠IgG2a抗PD-1抗體的組合後在同基因型CT26小鼠結腸癌模型中的完全腫瘤消退。

【0004】 重要地，當已出現完全腫瘤消退的動物藉由接種相同的癌細胞經再刺激時，腫瘤並不在此等動物中之任一者中生長，由此指示已藉由CFI-400945-抗PD-1抗體組合療法產生對癌細胞之免疫。此外，經受此組合療法之動物並不遭受任何顯著的體重耗損，由此指示至少投與劑量下之兩種藥劑為良好耐受的。

【0005】 基於此等結果，本文提供藉由向個體投與有效量之化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之如本文所描述之免疫檢查點抑制劑來治療個體之癌症的方法。

【0006】 本文亦提供包含化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及如本文所描述之免疫檢查點抑制劑的醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1A說明接受大鼠IgG2a同型對照之在第-7天或第36天接種有CT26細胞的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。

【0008】 圖1B說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 μ g大鼠IgG2a抗PD-1抗體之Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。

【0009】 圖1C說明接受每天一次6.5 mg/kg之CFI-400945並持續21天的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。

【0010】 圖1D說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 µg大鼠IgG2a抗PD-1抗體與每天一次6.5 mg/kg之CFI-400945並持續21天之組合的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。已出現完全腫瘤消退之動物藉由在如由箭頭指示之第36天接種CT26細胞來再刺激。

【0011】 圖1E說明接受每週兩次(2天給藥/5天停藥) 13 mg/kg之CFI-400945並持續21天之Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。已出現完全腫瘤消退之動物藉由在如由箭頭指示之第36天接種CT26細胞來再刺激。

【0012】 圖1F說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 µg大鼠IgG2a抗PD-1抗體與每週兩次(2天給藥/5天停藥)13 mg/kg之CFI-400945並持續21天之組合的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。已出現完全腫瘤消退之動物藉由在如由箭頭指示之第36天接種CT26細胞來再刺激。

【0013】 圖1G說明接受每週一次52 mg/kg之CFI-400945並持續21天的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。已出現完全腫瘤消退之動物藉由在如由箭頭指示之第36天接種CT26細胞來再刺激。

【0014】 圖1H說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 µg大鼠IgG2a抗PD-1抗體與每週一次52 mg/kg之CFI-400945並持續21天之組合的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。已出現完全腫瘤消退之動物藉由在如由箭頭指示之第36天接種CT26細胞來再刺激。

【0015】 圖1I說明接受在第0天及第14天104 mg/kg之CFI-400945的

Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。

【0016】 圖1J說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 μg 大鼠IgG2a抗PD-1抗體與在第0天及第14天104 mg/kg之CFI-400945之組合的Balb/cJ小鼠中CT26腫瘤體積的變化。已出現完全腫瘤消退之動物藉由在如由箭頭指示之第36天接種CT26細胞來再刺激。

【0017】 圖2A說明接受大鼠IgG2a同型對照之C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【0018】 圖2B說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 μg 大鼠IgG2a抗PD-1抗體之C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【0019】 圖2C說明接受每天一次6.5 mg/kg之CFI-400945並持續21天之C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【0020】 圖2D說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 μg 大鼠IgG2a抗PD-1抗體與每天一次6.5 mg/kg之CFI-400945並持續21天之組合的C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【0021】 圖3A說明接受大鼠IgG2a同型對照之C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【0022】 圖3B說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 μg 大鼠IgG2a抗PD-1抗體之C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【0023】 圖3C說明接受每天一次6.5 mg/kg之CFI-400945並持續21天之C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

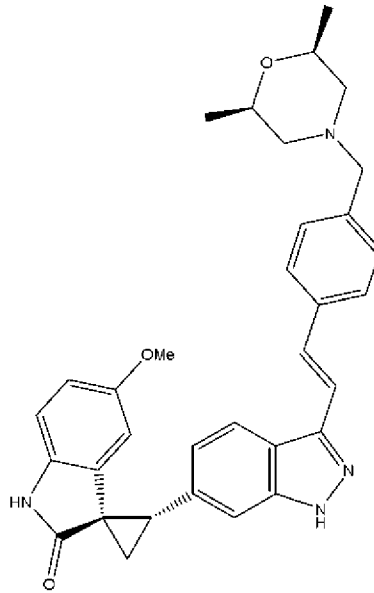
【0024】 圖3D說明接受在第0天、第3天、第6天及第10天150 μg 大鼠IgG2a抗PD-1抗體與每天一次6.5 mg/kg之CFI-400945並持續21天之組合的C57BL/6小鼠中MC38腫瘤體積的變化。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0025】 本申請案主張2017年9月8日提交之美國臨時專利申請案第62/555,718號之優先權，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0026】 在一個態樣中，本發明提供一種治療個體之癌症的方法，其包含步驟：向個體投與有效量之由下式表示之化合物CFI-400945：



或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之免疫檢查點抑制劑。

【0027】 應理解除非另外規定，否則本文中所描述之投藥包括在投與本文中所描述之免疫檢查點抑制劑之前、與投與本文中所描述之免疫檢查點抑制劑並行地，或在投與本文中所描述之免疫檢查點抑制劑之後投與所描述之化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽。因此，同時投藥不為治療目的所必需的。然而，在一個實施例中，化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽與免疫檢查點抑制劑並行地投與。

【0028】 本文中所描述之化合物CFI-400945具有鹼性胺基且因此可與一或多種醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。因此，如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本文中所描述之化合物CFI-

400945的任何適合之醫藥學上可接受之酸加成鹽，其包括(但不限於)無機酸(例如，氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硝酸及硫酸)之鹽類及有機酸(諸如乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸及對甲苯磺酸)之鹽類。此類鹽之其他實例包括氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、反丁烯二酸鹽及與諸如麩胺酸之胺基酸形成的鹽。

【0029】 如本文中所使用，「免疫檢查點抑制劑」或簡稱「檢查點抑制劑」係指直接地或間接地降低在免疫細胞(例如，T細胞、B細胞等)之表面上發現之免疫檢查點受體蛋白的含量或抑制該免疫檢查點受體蛋白之功能的任何化合物。可替代地，免疫檢查點抑制劑為直接地或間接地降低在免疫細胞-抑制性細胞(例如，調節T細胞、耐受性抗原呈遞細胞(APC)、骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)、腫瘤相關巨噬細胞(TAM)、癌症相關之纖維母細胞(CAF)、其他癌細胞及APC等)之表面上之配位體含量或抑制該配位體之功能或由免疫細胞-抑制性細胞分泌的化合物。此配位體通常能夠結合免疫細胞之免疫檢查點受體蛋白。免疫檢查點受體蛋白-配位體配對之非限制性實例為PD-1/PD-L1。PD-1為在T細胞上發現之免疫檢查點受體蛋白。通常由癌細胞過度表現之PD-L1結合於PD-1且幫助該等癌細胞避開主體免疫系統攻擊。因此，免疫檢查點抑制劑藉由阻斷T細胞上之PD-1(亦即PD-1抑制劑)或癌細胞上之PD-L1(亦即PD-L1抑制劑)來防止或逆轉此PD-1/PD-L1結合，由此保持或恢復抗腫瘤T細胞活性或阻斷T細胞-抑制性細胞活性。另外，免疫檢查點抑制劑係指如美國專利申請公開案第US 2017/0190675號及第US 2016/0185870號，及國際專利申請公開案第WO 2015/112900號、第WO 2010/027828號及第WO 2010/036959

號中所描述之化合物。

【0030】 根據本發明之免疫檢查點抑制劑可為小分子有機化合物或諸如肽或核酸之大分子。在至少一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體或其抗原結合片段。在至少一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體或其抗原結合片段。

【0031】 如本文所使用，術語「抗體」意謂經由免疫球蛋白分子之可變區內的至少一個抗原識別位點識別且特異地結合於靶標(諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或前述之組合)的免疫球蛋白分子。如本文所使用，術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段)、單鏈Fv (scFv)突變體、諸如雙特異性抗體之多特異性抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分之融合蛋白及包含抗原識別位點之任何其他經修飾之免疫球蛋白分子，只要抗體呈現所需生物活性。抗體基於其重鏈恆定域之標識(分別稱作 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ)可具有五種主要類別之免疫球蛋白中之任一者：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其子類別(同型)(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。免疫球蛋白之不同類別具有不同且熟知之子單元結構及三維組態。抗體可為裸抗體或與諸如毒素、放射性同位素等其他分子結合。

【0032】 在一些實施例中，抗體為非天然存在之抗體。在一些實施例中，抗體自天然組分純化。在一些實施例中，抗體以重組方式產生。在一些實施例中，抗體由融合瘤產生。

【0033】 術語「抗體片段」係指完整抗體之一部分且係指完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括(但不限於)Fab、Fab'、F(ab')₂

及F_v片段、直鏈抗體、單鏈抗體及由抗體片段形成之多特異性抗體。術語抗體之「抗原結合片段」包括保留特異性結合抗原之能力的抗體之一或多個片段。已展示抗體之抗原結合功能可藉由全長抗體之特定片段來執行。涵蓋在術語抗體之「抗原結合片段」內的結合片段之實例包括(但不限於)：(i) Fab片段，一種由V_L、V_H、C_L及C_{H1}結構域組成之單價片段(例如，由木瓜蛋白酶分解之抗體產生三個片段：兩個抗原結合Fab片段及一個不結合抗原之Fc片段)；(ii) F(ab')₂片段，一種包含由鉸鏈區處之二硫橋鍵鍵聯之兩個Fab片段的二價片段(例如，由胃蛋白酶分解之抗體產生兩個片段：二價抗原結合F(ab')₂片段及不結合抗原之pFc'片段)及其相關F(ab')單價單元；(iii)由V_H及C_{H1}結構域組成之F_d片段(亦即包括於Fab中之重鏈部分)；(iv)由抗體之單臂之V_L及V_H結構域組成之F_v片段，及相關二硫鍵聯之F_v；(v)由V_H結構域組成之dAb (結構域抗體)或sdAb (單結構域抗體)片段(Ward等人，*Nature* 341:544-546, 1989)；及(vi)經分離互補決定區(CDR)。

【0034】 如本文中所使用，「單株抗體」係指涉及單一抗原決定子或抗原決定基之高度專一性識別及結合的均質抗體群。此與多株抗體形成對比，多株抗體典型地包括針對不同抗原決定子之不同抗體。術語「單株抗體」涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(例如，Fab、Fab'、F(ab')₂、F_v)、單鏈(scFv)突變體、包含抗體部分之融合蛋白質，及包含抗原識別位點之任何其他經修飾之免疫球蛋白分子。此外，「單株抗體」係指以多種方法產生之此類抗體，該等方式包括(但不限於)藉由融合瘤、噬菌體選擇、重組表現及轉殖基因動物。

【0035】 術語「人類化抗體」係指非人類(例如鼠類)抗體之形式，

其為特定免疫球蛋白鏈、嵌合免疫球蛋白或其含有最少非人類(例如鼠類)序列之片段。通常地，人類化抗體為其中來自互補決定區(CDR)之殘餘物經來自非人類物種(例如，小鼠、大鼠、兔、倉鼠)之CDR的殘餘物置換的具有所需特異性、親和力及能力之人類免疫球蛋白(Jones等人, *Nature* 321:522-525, 1986; Riechmann等人, *Nature* 332:323-327, 1988; Verhoeyen等人, *Science* 239:1534-1536, 1988)。

【0036】 免疫檢查點抑制劑之非窮盡性實例清單提供如下：CD40L抑制劑、DR3抑制劑、TL1A抑制劑、GITR抑制劑、GITRL抑制劑、4-1BB抑制劑、4-1BBL抑制劑、OX40抑制劑、OX40L抑制劑、CD27抑制劑、CD70抑制劑、TMIGD2抑制劑、HHLA2抑制劑、ICOS抑制劑、ICOSL抑制劑、B7RP1抑制劑、CD28抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PD-L2抑制劑、CTLA-4抑制劑、CD80抑制劑、CD86抑制劑、KIR抑制劑、TCR抑制劑、LAG3抑制劑、MHCI抑制劑、MHCII抑制劑、CD80抑制劑、TIM-3抑制劑、GAL9抑制劑、BTLA抑制劑、HVEM抑制劑、CD160抑制劑、CD137抑制劑、CD137L抑制劑、LIGHT抑制劑、磷脂醯絲胺酸抑制劑、VISTA抑制劑、BTNL2抑制劑、B7-H3抑制劑及B7-H4抑制劑。在某些實施例中，在本發明之癌症治療方法中應用的免疫檢查點抑制劑為選自前述實例中之一或多者。

【0037】 在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為選自PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑及CTLA-4抑制劑之一或多者。

【0038】 在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1抑制劑。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1抑制劑。

【0039】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為選自以下之一或多

者：帕博利珠單抗(pembrolizumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、納武單抗(nivolumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)及德瓦魯單抗(durvalumab)。

【0040】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為選自以下之一或多者：JS001、SHR-1210、BGB-A317、IBI-308、REGN2810、JS003、SHR-1316、KN035、BMS-936559、LAG525、BMS-986016、MBG453、MEDI-570、OREG-103/BY40及利瑞路單抗(lirilumab)。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為選自CJS001、SHR-1210、BGB-A317、IBI-308及REGN2810之一或多者。在一替代實施例中，免疫檢查點抑制劑為選自JS003、SHR-1316、KN035及BMS-936559之一或多者。

【0041】 如本文中所使用，如本文所描述，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解、減輕、抑制或減緩癌症之進展，降低癌症或其一或多種症狀復發之可能性。藉由本發明之方法及組合物治療的癌症之例示性類型包括(但不限於)乳癌(包括轉移性乳癌)；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；肺癌(包括小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌，及肺鱗狀癌)；腹膜癌；胃癌；胃腸癌；子宮頸癌；肝癌；膀胱癌；肝癌；卵巢癌；子宮內膜癌或子宮癌；前列腺癌；睪丸癌；白血病；淋巴瘤；血液惡性病；腦癌(包括神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤及神經母細胞瘤)；頭頸癌；胰臟癌；黑素瘤；肝細胞癌；腎臟癌；陰門癌；甲狀腺癌；肝臟癌；肛門癌；陰莖癌；梅克爾細胞癌(Merkel cell cancer)；蕈樣黴菌病；食道癌；膽道腫瘤；唾液腺癌；肉瘤；視網膜母細胞瘤；脂肪肉瘤；滑膜細胞肉瘤；神經內分泌腫瘤；胃泌素瘤；胰島細胞癌；間皮瘤；神經鞘瘤；聽神經瘤；腦

膜瘤；腺癌；鱗狀細胞癌及上皮鱗狀細胞癌。在另一實施例中，藉由本發明之方法及組合物治療的癌症為胰臟癌、肺癌、乳癌、結腸癌、腦癌、神經母細胞瘤、前列腺癌、黑素瘤、多形性膠質母細胞瘤、卵巢癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、肉瘤、伴腫瘤(paraneoplasia)、骨肉瘤、胚細胞瘤、神經膠質瘤或間皮瘤。在又另一實施例中，癌症為腎細胞癌、非小細胞肺癌、尿道上皮癌、頭頸癌、卵巢癌、淋巴瘤、黑素瘤、胰臟癌、骨髓瘤、急性骨髓白血病、膀胱癌及霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)。

【0042】 術語「有效量」意謂投與個體時產生有益或所需結果的量，所需結果包括臨床結果，亦即逆轉、緩解、抑制或減緩癌症之進展，降低癌症或其一或多種症狀之復發可能性，例如藉由與對照者相比個體之臨床症狀、癌細胞或腫瘤之量或體積所測定。

【0043】 在一實施例中，本文中所教示之化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽在每天投與時的有效量介於約0.1至約1000mg/kg體重，可替代地約1至約500mg/kg體重，且在另一替代例中約1至約100mg/kg體重，且在又一替代例中約1至約50 mg/kg，且在又一替代例中約0.1至約10mg/kg體重，且在又一替代例中約1至約7mg/kg體重或約1至約6.5mg/kg體重範圍內。在一實施例中，本文中所教示之免疫檢查點抑制劑的有效量介於約0.01至約1000 μ g/kg體重，可替代地約0.05至約500 μ g/kg體重範圍內。熟習此項技術者應瞭解，某些因素可影響有效地治療遭受癌症之個體或降低癌症復發之可能性所需的劑量。此等因子包括(但不限於)個體之疾病或病症之分類及/或嚴重度、先前治療、一般健康及/或年齡及其他疾病存在。

【0044】 在另一態樣中，包含化合物CFI-400945或其醫藥學上可接

受之鹽及免疫檢查點抑制劑的醫藥組合物亦包括於本發明中。

【0045】 亦包括化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽在製造待與如本文所描述之免疫檢查點抑制劑組合使用以治療本文中所描述之一或多種癌症的藥物中之用途。本文中亦包括在製造供用於治療本文中所描述之一或多種癌症之藥物中，包含化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及如本文所描述之免疫檢查點抑制劑，視情況以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。亦包括供與如本文所描述之免疫檢查點抑制劑組合使用以治療患有癌症之個體的化合物CFI-400945。另外包括供用於治療本文中所描述之一或多種癌症的包含化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及如本文中所描述之免疫檢查點抑制劑，視情況以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。另外包括供用於治療本文中所描述之一或多種癌症的包含化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及如本文所描述之免疫檢查點抑制劑，視情況以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0046】 術語「醫藥學上可接受之載劑」係指不有害地影響經調配且對人類使用亦安全的化合物之藥理學活性的無毒性載劑、稀釋劑、佐劑、媒劑或賦形劑。可用於本發明之組合物中的醫藥學上可接受之載劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物性脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素類物質(例如，微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、單水合乳糖、月桂基硫酸鈉及交聯羧甲基纖維素鈉)；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物、聚乙

二醇及羊毛脂。

【0047】亦可包括其他賦形劑，諸如調味劑；甜味劑；及防腐劑，諸如對羥苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯及丁酯。合適的賦形劑之更完整清單可發現見於Handbook of Pharmaceutical Excipients (第5版，Pharmaceutical Press (2005))中。熟習此項技術者將知道如何製備適用於各種類型投藥途徑之調配物。用於選擇及製備適合之調配物之習知程序及成分描述於例如Remington's Pharmaceutical Sciences (2003年，第20版)中及於1999年出版的美國藥典：國民處方集 (The United States Pharmacopeia: The National Formulary) (USP 24 NF19) 中。

【0048】可例如藉由經口、非經腸、舌下、局部、直腸、經鼻、經頰、經陰道、經皮、以貼片、泵送投藥或經由植入式貯器投與化合物CFI-400945或其醫藥學上可接受之鹽及免疫檢查點抑制劑或本發明教示之組合物。非經腸投藥包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、經上皮、經鼻、肺內、鞘內、經直腸及局部模式投藥模式。可藉由在所選時段內之連續輸注進行非經腸投予。

【0049】本發明中包括之其他形式之投藥如描述於WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142及WO 2015/023915中，該等文獻之內容以引用之方式併入本文中。

範例

【0050】雖然吾等已經描述本發明之多個實施例，但顯而易知，可以改變吾等之基礎實例以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非由已藉助於實例

表示之特定實施例界定。

【0051】 貫穿本申請案所引用之所有參考文獻(包括文獻參考、頒予之專利、公開之專利申請案及同在申請中之專利申請案)之全部內容在此以全文引用之方式明確地併入本文中。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術術語及科學術語與一般熟悉此項技術者通常已知之含義一致。

實例1

材料

【0052】 化合物CFI-400945之鹽形式使用美國專利第8,269,596號；第8,481,533號；第8,921,545號；第9,139,563號及第9,579,327號；國際專利申請公開案第WO 2015/054793號及Sampson等人. (2015) *J. Med. Chem.* 58(1):147-169中所描述之程序中的一或多者來製備。在本文中所描述之所有研究中使用化合物CFI-400945之反丁烯二酸根鹽形式。

【0053】 大鼠IgG2a抗PD-1抗體(純系RMP1-14；目錄號BE0146)及大鼠IgG2a同型對照(純系2A3；目錄號BE0089)由Bio X細胞獲得。

【0054】 BALB/cJ小鼠由傑克遜實驗室(Jackson Laboratory)獲得。C56BL/6小鼠自大學健康網路之安大略癌症研究所(the Ontario Cancer Institute of the University Health Network) (多倫多，加拿大)之動物群落獲得。六至八週齡雌性動物用於本文中所描述之所有研究且允許不受限制的獲取食物及水。所有動物程序經大學健康網路(University Health Network)之機構動物照顧和使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee) (多倫多，加拿大)審查通過。

【0055】 CT26為衍生自BALB/c小鼠主鼠類結腸癌細胞株，且由美國菌種保存中心(American Type Culture Collection；ATCC)獲得且根據

供應商之說明書保持。MC38為衍生自C57BL/6小鼠之鼠類結腸癌細胞株，且由合作者(多倫多，加拿大)獲得且根據供應商之說明書保持。

【0056】短串聯重複序列(STR)分佈用於驗證細胞株之真實性。十六個STR基因座應用在應用基因組學之中心(The Centre for Applied Genomics) (多倫多)在多重PCR中同時擴增，且當可能的細胞株常規地測試黴漿菌且以低繼代數(<15)使用時ATCC資料庫用於比較。

實例2

方法

【0057】BALB/cJ小鼠經皮下接種 1×10^6 個CT26細胞，且C57BL/6小鼠經皮下接種 0.5×10^6 個MC38細胞。隨後將小鼠隨機分組。每天監測動物重量，且每週三次量測腫瘤體積。

【0058】腫瘤體積(以立方公釐或 mm^3 為單位)定義為 $100 \times [1 - (TV_{f, treated} - TV_{i, treated}) / (TV_{f, control} - TV_{i, control})]$ ，其中 TV_f 為在研究結束時之平均腫瘤體積且 TV_i 為治療開始時之平均腫瘤體積。在出現腫瘤消退之情況下，腫瘤消退之百分比定義為 $100 \times [1 - (TV_{f, treated} / TV_{i, treated})]$ 。在完成各研究時，藉由過度劑量之麻醉劑殺死小鼠，且去除腫瘤組織用於進一步分析。

【0059】當腫瘤體積達至 $\sim 60 \text{ mm}^3$ 之平均尺寸時開始治療。為治療確定之CT26或MC38腫瘤，首先將動物分配至各組，亦即接受大鼠IgG2a同型對照之對照組，接受化合物CFI-400945單一療法之組，接受大鼠IgG2a抗PD-1抗體單一療法之組及接受組合療法之組。

【0060】化合物CFI-400945及媒劑(水)藉由口服管飼(PO)以以下劑量中之一者投與：(i) 每天一次(QD) 6.5 mg/kg 並持續21天；(ii)每週兩次

(BIW或2給藥/5停藥) 13 mg/kg並持續21天；(iii)每週一次(QW) 52 mg/kg並持續21天；及(iv)兩次給藥(在第0天及第14天) 104 mg/kg。

【0061】 抗PD-1抗體或同型對照藉由腹膜內(IP)注射投與。150 µg 抗PD-1抗體在四次給藥(亦即在第0天、第3天、第6天及第10天)中投與。

實例3

經組合CFI-400945及抗PD-1抗體治療之CT26腫瘤的完全消退

【0062】 繪製各治療組內之各個別CT26腫瘤之大小(參見圖1A至1J)。如圖1A中可見，經媒劑治療之對照組中之腫瘤快速生長，且平均腫瘤在治療之第11天 $>1500 \text{ mm}^3$ 。

【0063】 如圖1B中所示，在經抗PD-1抗體治療的單一藥劑組中存在腫瘤生長延遲。在第0天、第3天、第6天及第10天投與150 µg之抗PD-1抗體劑量為良好耐受的，如由不存在任何顯著的體重耗損(資料未展示)或任何動物死亡所指示。然而，儘管在抗PD-1抗體單療法組中存在腫瘤生長抑制，但不存在觀測到完全消退的個例。

【0064】 類似地，圖1C中之經CFI-400945治療的單一藥劑組指示腫瘤生長延遲。此等曲線圖中每天投與6.5 mg/kg CFI-400945每日劑量並持續21天為良好耐受的，如由不存在任何顯著的體重耗損(資料未展示)或任何動物死亡指示。然而，儘管在此等CFI-400945單療法組中存在腫瘤生長抑制，但不存在觀測到完全消退的個例。

【0065】 出人意料地，在圖1D之組合抗PD-1抗體及CFI-400945治療組中，八個腫瘤中有兩個完全地消退了(CFI-400945劑量=每天一次6.5 mg/kg並持續21天)。

【0066】 在CFI-400945劑量為每週兩次13 mg/kg並持續21天時，在

進行單一療法之八個腫瘤中的一個中觀測到消退(圖1E)。相對較地且值得注意地，當相同的CFI-400945劑量與抗PD-1-抗體組合時在八個腫瘤中的六個中觀測到消退(圖1F)。

【0067】 在CFI-400945劑量為每週兩次52 mg/kg並持續21天時(劑量良好耐受)，在進行單一療法之八個腫瘤中的一個中觀測到消退(圖1G)。相對較地且值得注意地，當相同的CFI-400945劑量與抗PD-1-抗體組合時在八個腫瘤中的四個中觀測到消退(圖1H)。

【0068】 在發現兩個動物死亡的情況下，發現在第0天及第14天104 mg/kg之CFI-400945劑量不為良好耐受的。針對單獨或與抗PD-1抗體組合之第0天及第14天104 mg/kg之CFI-400945劑量的繪製治療組分別提供於圖1I及1J中。

實例4

CFI-400945及抗PD-1-抗體產生腫瘤免疫

【0069】 關於腫瘤體積量測，如上文所描述之藉由CFI-400945單一療法或藉由IgG2a抗PD-1抗體-CFI-400945組合療法的已出現完全消退之動物藉由在第36天接種CT26細胞來再刺激，如圖1D (6.5 mg/kg QD CFI-400945 +抗PD-1抗體)、1E (13 mg/kg BIW CFI-400945)、1F (13 mg/kg BIW CFI-400945 +抗PD-1抗體)、1G (52 mg/kg QW CFI-400945)、1H (52 mg/kg QW CFI-400945 +抗PD-1抗體)及1J (第0天及第14天之104 mg/kg CFI-400945 +抗PD-1抗體)中所示。除其中CFI-400945之劑量為第0天及第14天104 mg/kg的組合療法(圖1J)之外，任何小鼠中之腫瘤並不生長，從而指示已產生對CT26細胞之免疫。同時，如所預期，對照實驗中之CT26腫瘤當用相同的細胞再刺激時亦呈現無免疫性(圖1A)。

實例5

MC38實驗

【0070】 針對不同的單一療法及組合療法測試所確定之MC38腫瘤。

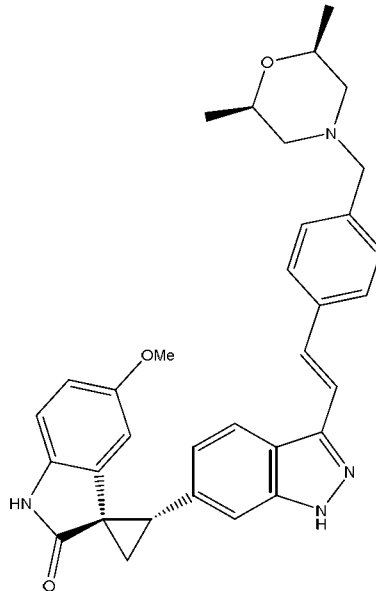
【0071】 在第一批MC38實驗(圖2A至2D)中，發現抗PD-1抗體單一療法有效使得八個腫瘤中之四個完成消退(圖2B)。除了IgG2a抗PD-1抗體-CFI-400945組合療法(圖2D)之外，在CFI-400945單一療法中亦觀測到消退(圖2C)。

【0072】 然而，在第二分批式MC38實驗(圖3A至3D)中，在經設計之單一療法及組合療法中之任一者中未觀測到腫瘤消退。

【0073】 雖然申請人已描述本發明之多個實施例，但顯而易見可改變此等基礎實例以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非藉助於實例表示之特定實施例界定。

【第6項】

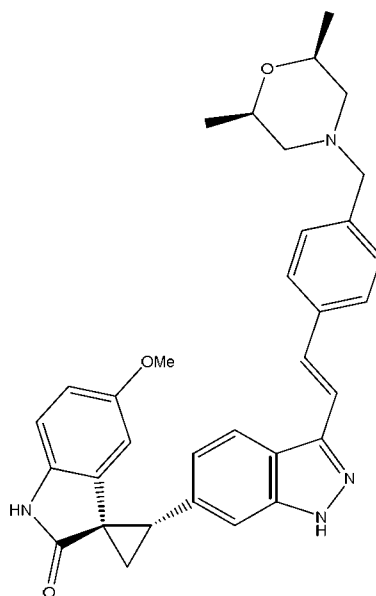
一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，



該藥物係與帕博利珠單抗(pembrolizumab)組合使用以用於治療結腸癌。

【第7項】

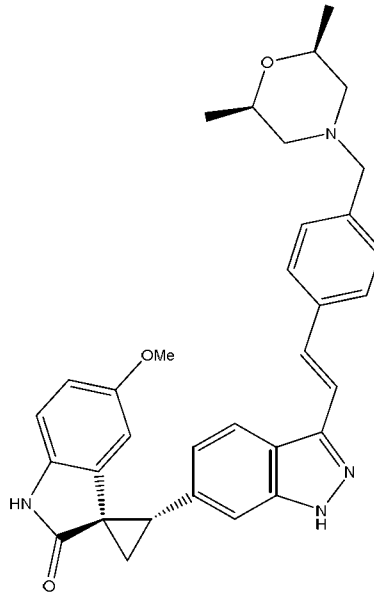
一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，



該藥物係與納武單抗(nivolumab)組合使用以用於治療結腸癌。

【第8項】

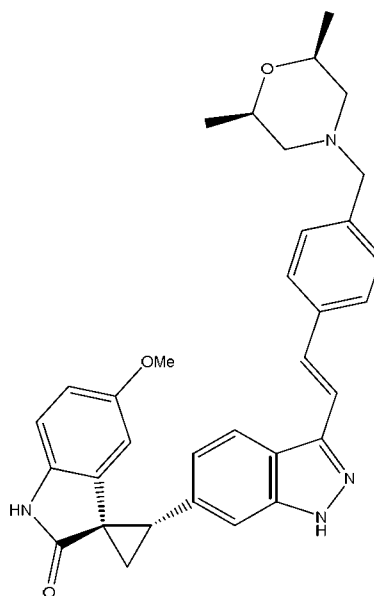
一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，



該藥物係與德瓦魯單抗(durvalumab)組合使用以用於治療結腸癌。

【第9項】

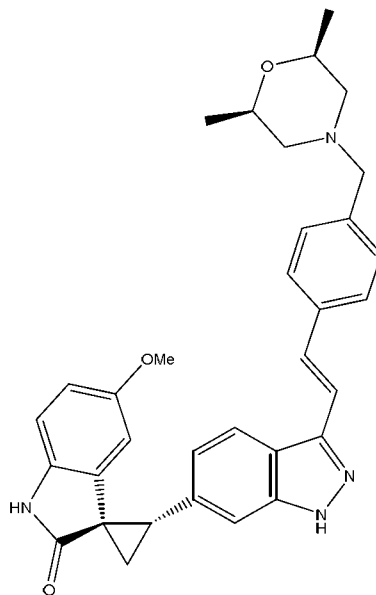
一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，



該藥物係與BGB-A317組合使用以用於治療結腸癌。

【第12項】

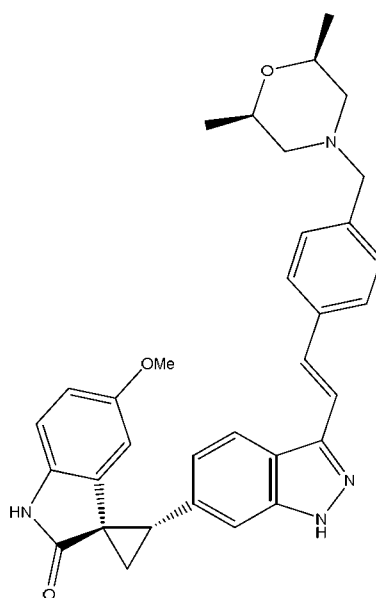
一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，



該藥物係與IBI-308組合使用以用於治療結腸癌。

【第13項】

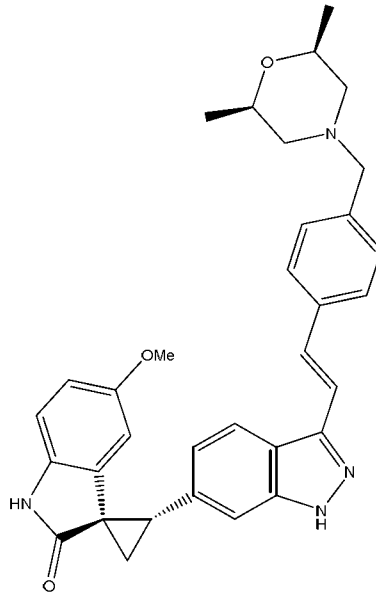
一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，



該藥物係與REGN2810組合使用以用於治療結腸癌。

【第14項】

一種由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物之用途，

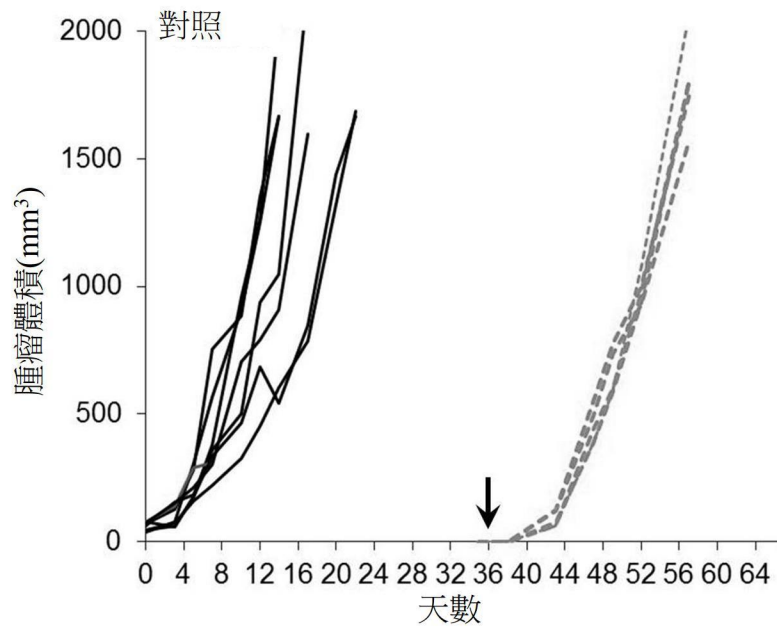


該藥物係與PD-L1抑制劑組合使用以用於治療結腸癌。

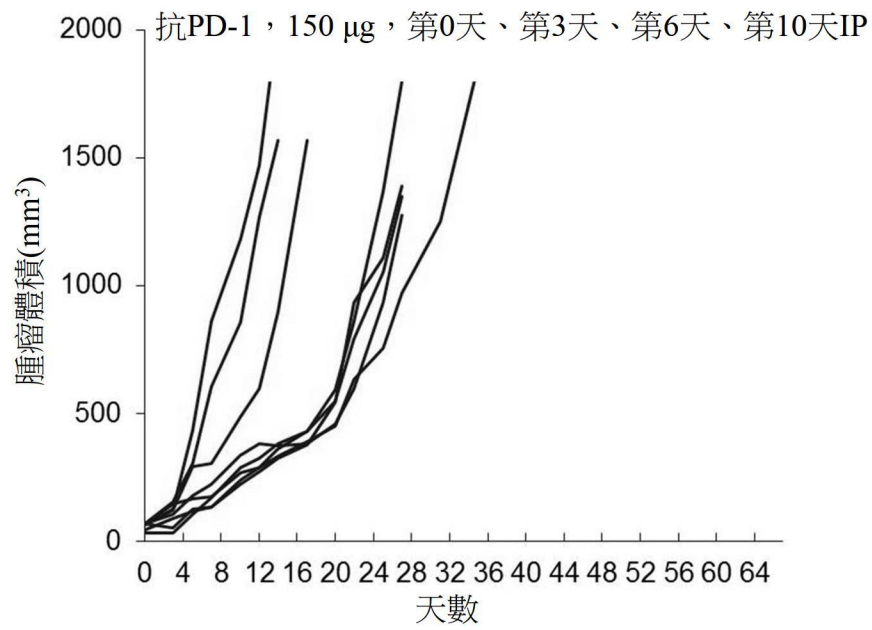
【第15項】

如請求項14之用途，其中該PD-L1抑制劑係選自以下之一者：
JS003、SHR-1316、KN035及BMS-936559。

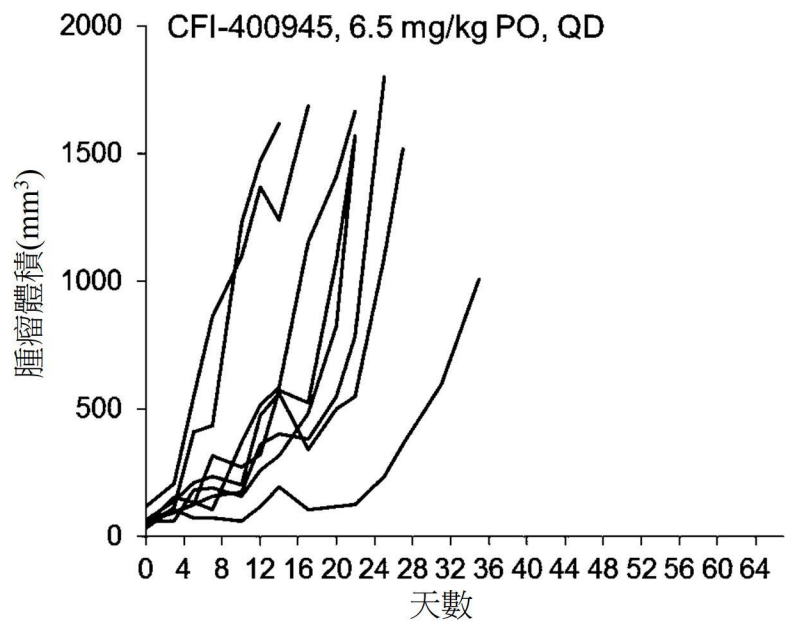
【發明圖式】



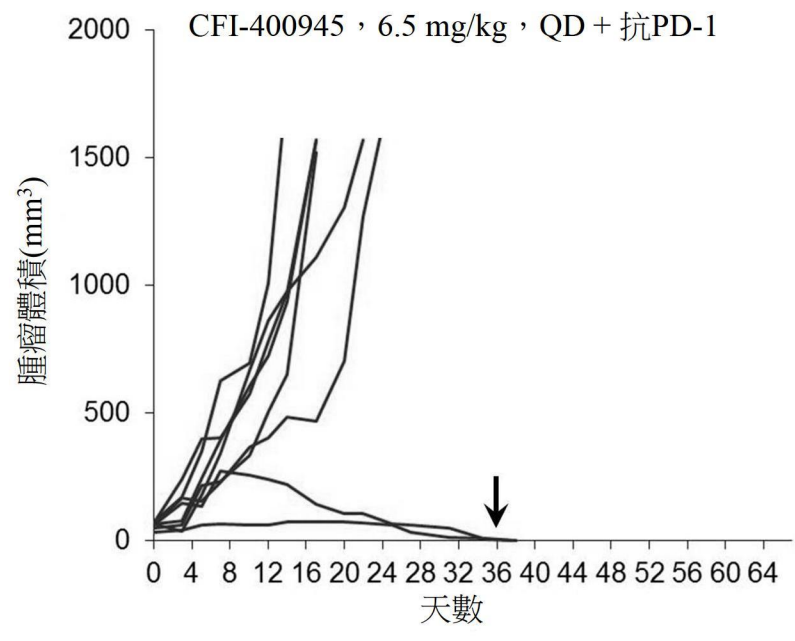
【圖1A】



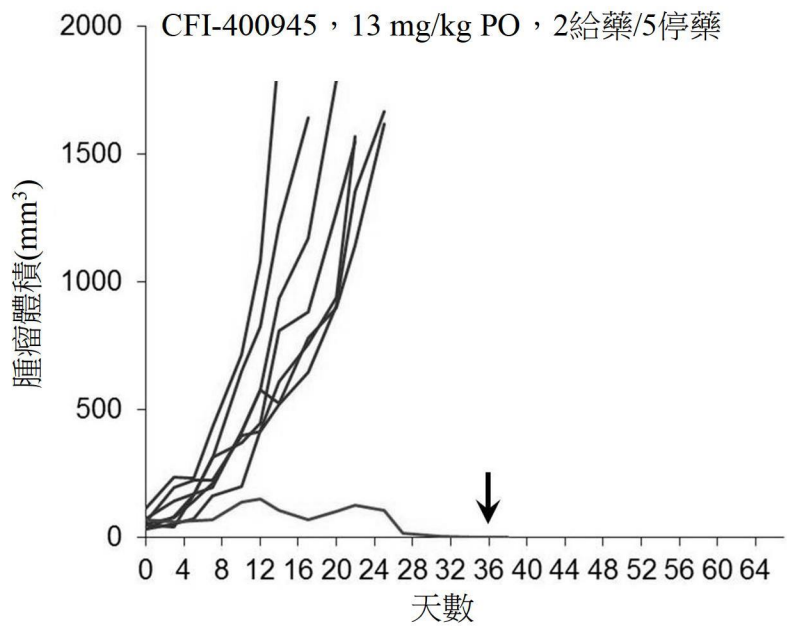
【圖1B】



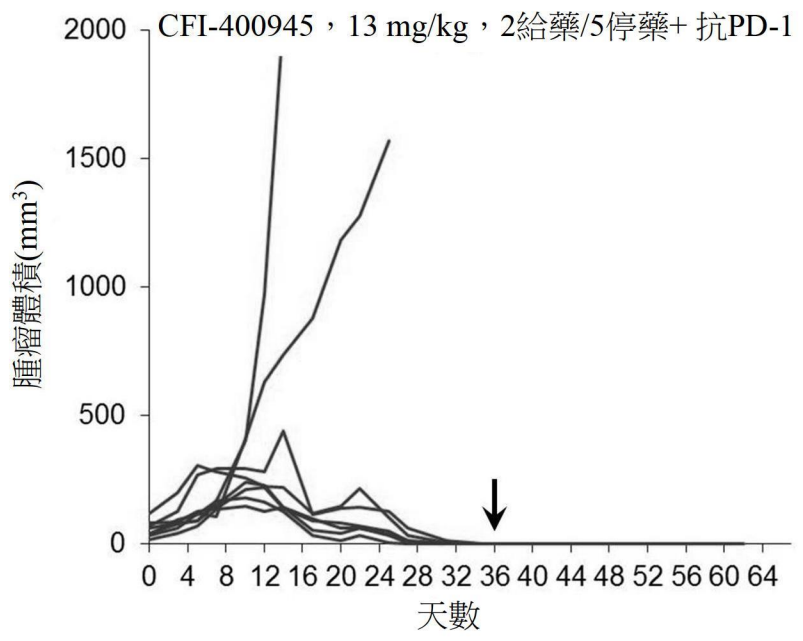
【圖1C】



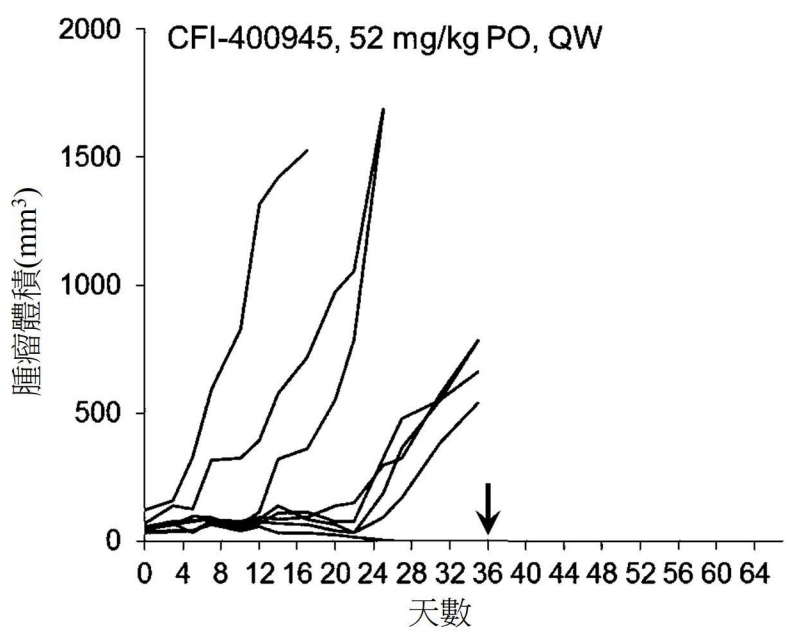
【圖1D】



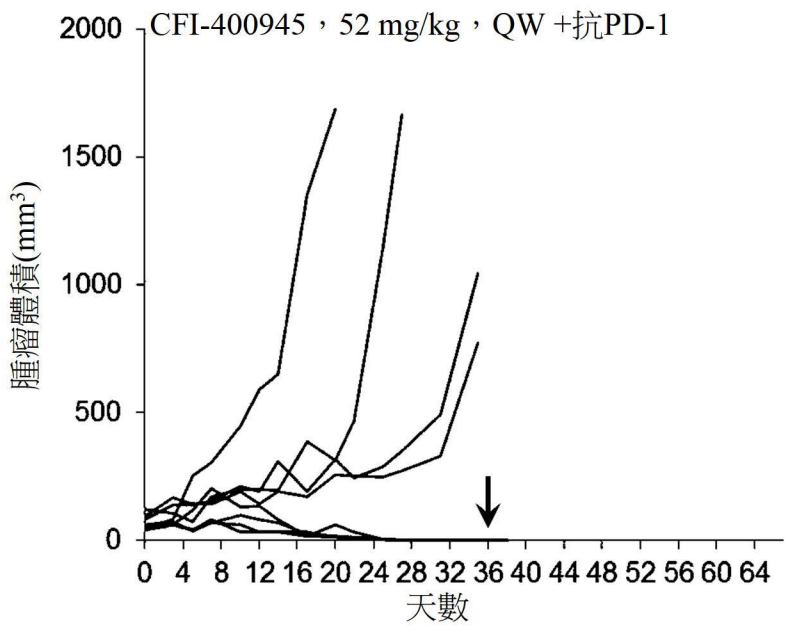
【圖1E】



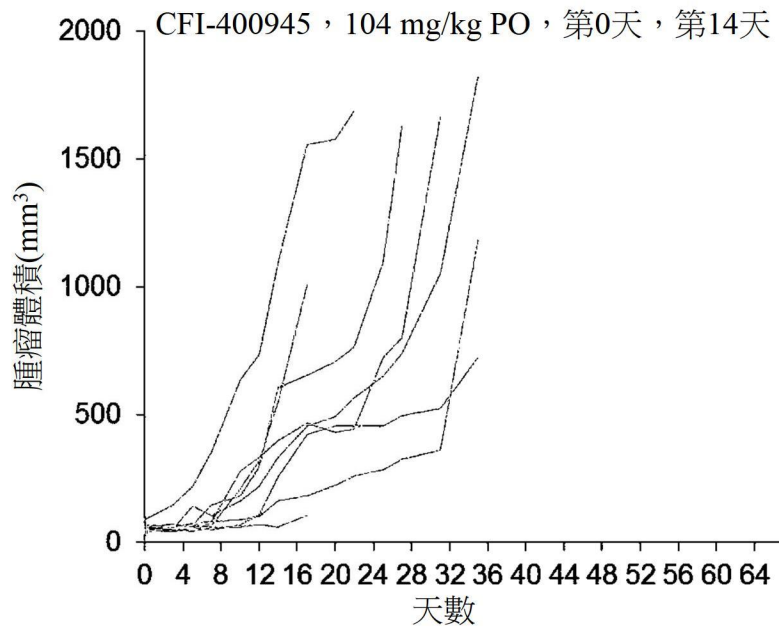
【圖1F】



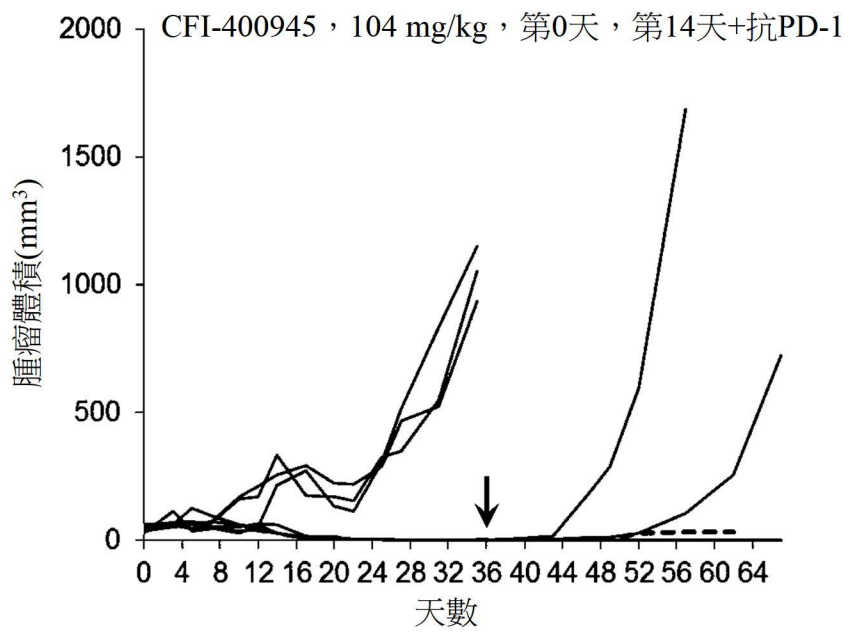
【圖1G】



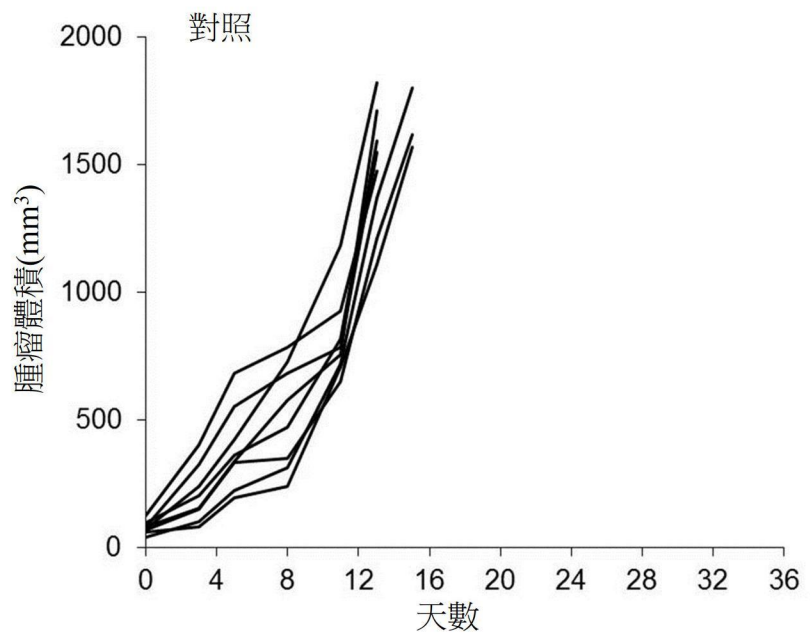
【圖1H】



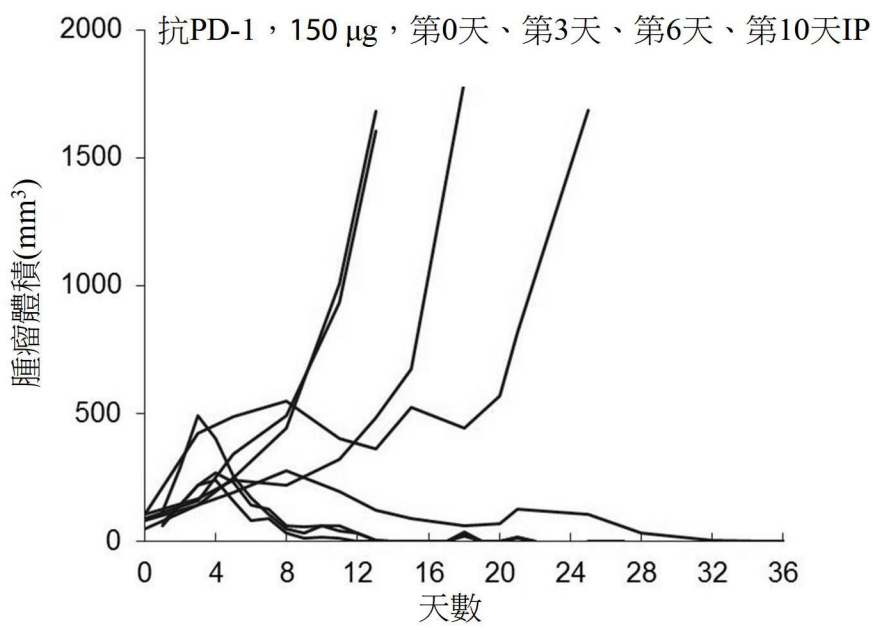
【圖1I】



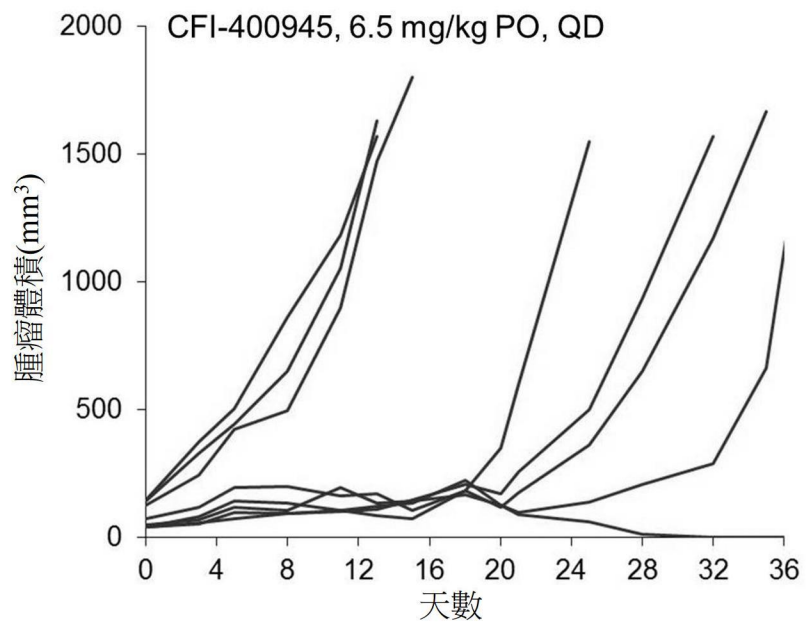
【圖1J】



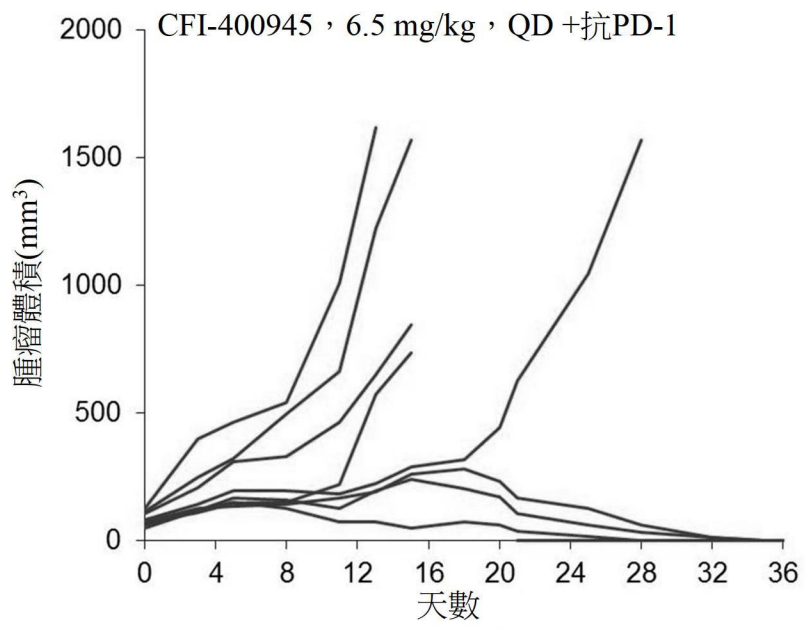
【圖2A】



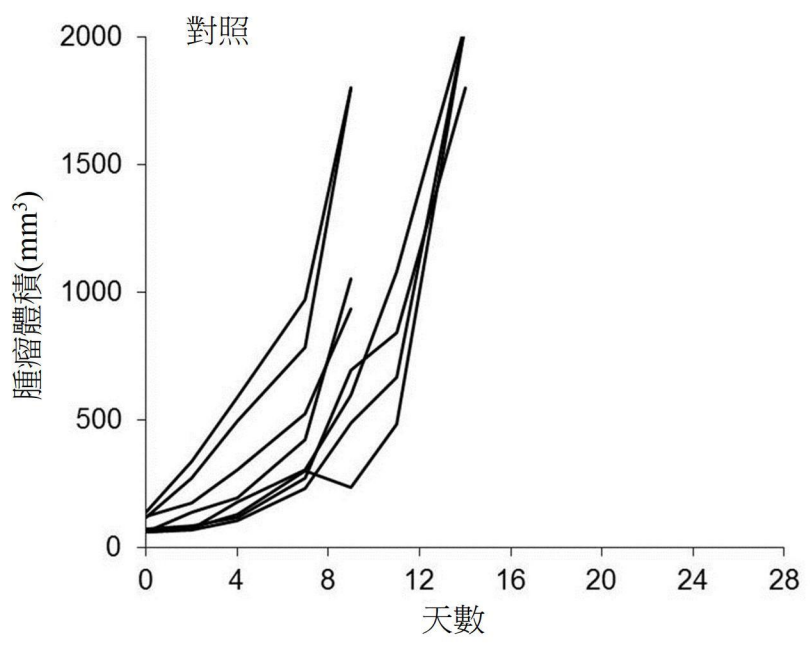
【圖2B】



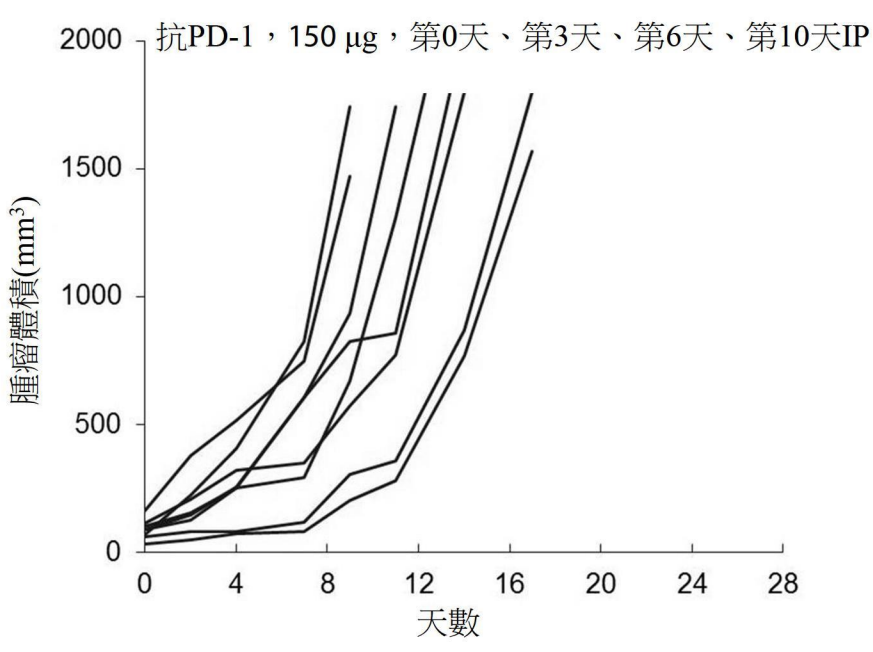
【圖2C】



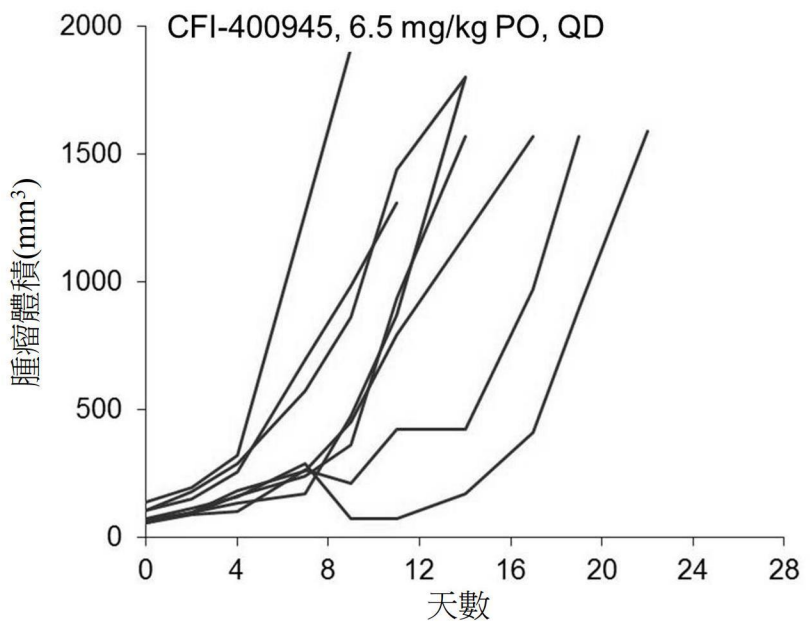
【圖2D】



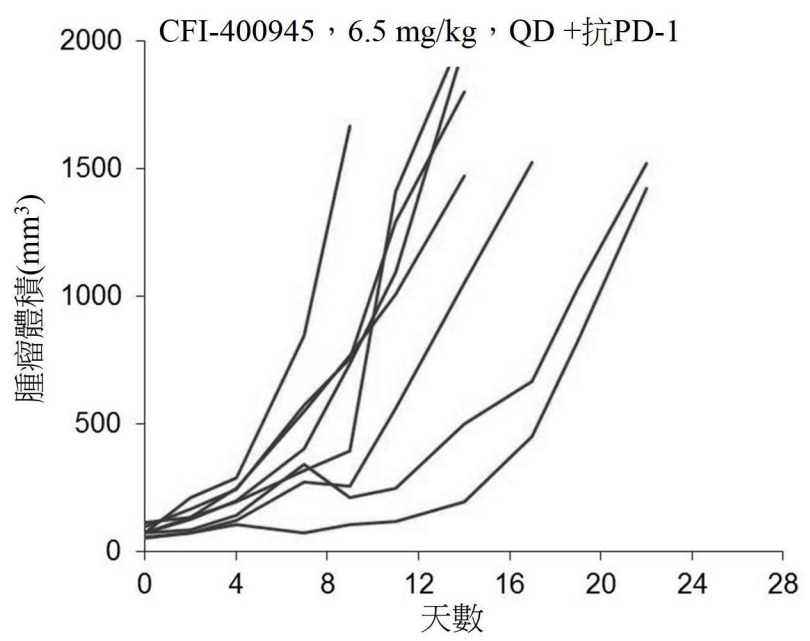
【圖3A】



【圖3B】



【圖3C】



【圖3D】