



(21)申請案號：109144273

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/519 (2006.01)**

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/18 美國

62/949,688

2020/08/17 美國

63/066,755

2020/11/02 美國

63/108,745

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：李 萌 LI, MENG (US)；廖 鎧信 LIAO, KAI-HSIN (US)；山崎慎司 YAMAZAKI, SHINJI (JP)

(74)代理人：林志剛

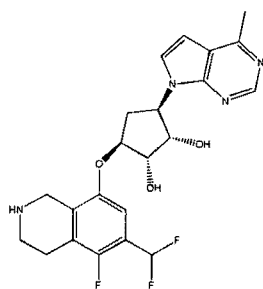
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：8 共 83 頁

(54)名稱

使用蛋白精胺酸甲基轉移酶 5 (PRMT5) 抑制劑之每日一次癌症治療方案

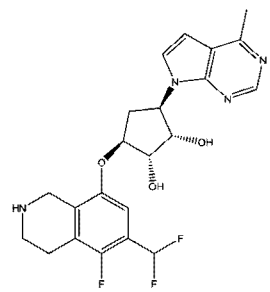
(57)摘要

一種治療癌症之方法，該癌症包括胰臟癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、泌尿上皮癌、食道癌及其他癌症，該方法包含向有此需要之患者投予治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇：



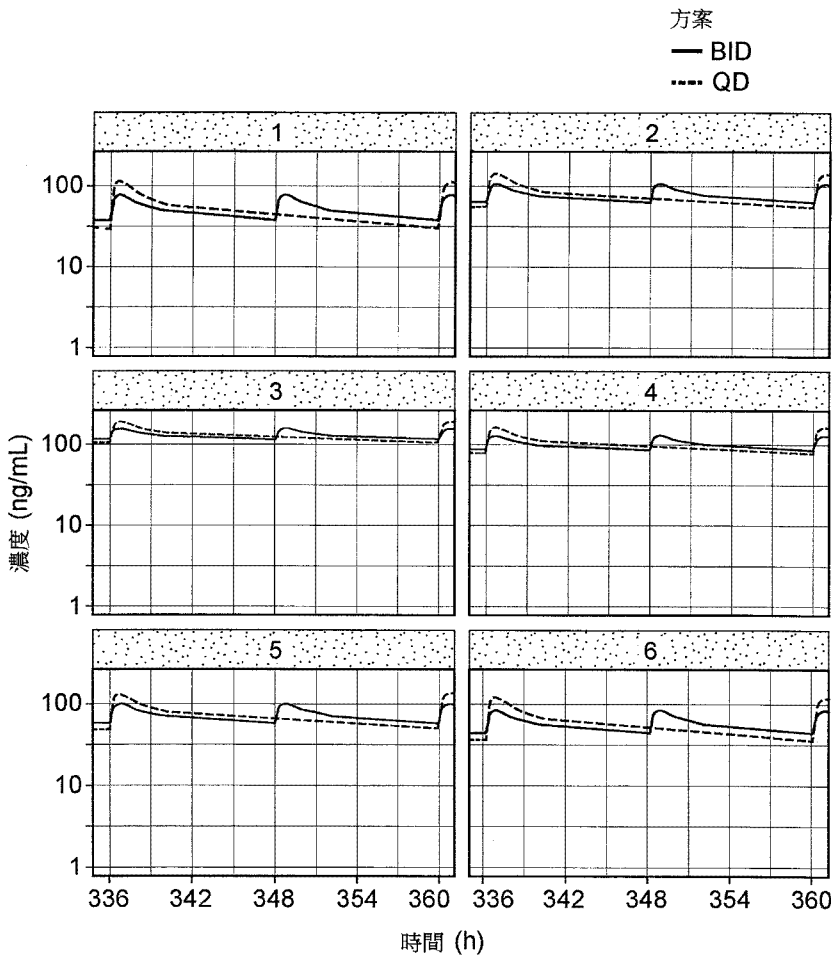
或其醫藥上可接受之鹽每日一次。

A method of treating cancers, including pancreatic cancer, endometrial cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), endometrial cancer, cervical cancer, bladder cancer, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), urothelial carcinoma, esophageal cancer, and other cancers, the method comprising once-daily administration, to a patient in need thereof, of a therapeutically effective amount of (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluoromethyl)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentane-1,2-diol having the structure:



,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

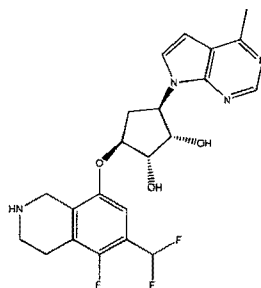
指定代表圖：



【圖 3】

特徵化學式：

式 (1)





202128176

【發明摘要】

【中文發明名稱】

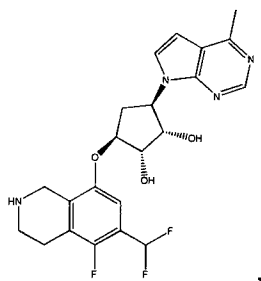
使用蛋白精胺酸甲基轉移酶 5 (P R M T 5) 抑制劑
之每日一次癌症治療方案

【英文發明名稱】

ONCE DAILY CANCER TREATMENT REGIMEN WITH A PRMT5
INHIBITOR

【中文】

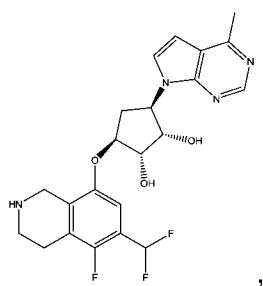
一種治療癌症之方法，該癌症包括胰臟癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、泌尿上皮癌、食道癌及其他癌症，該方法包含向有此需要之患者投予治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇：



或其醫藥上可接受之鹽每日一次。

【 英文 】

A method of treating cancers, including pancreatic cancer, endometrial cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), endometrial cancer, cervical cancer, bladder cancer, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), urothelial carcinoma, esophageal cancer, and other cancers, the method comprising once-daily administration, to a patient in need thereof, of a therapeutically effective amount of (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluoromethyl)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentane-1,2-diol having the structure:

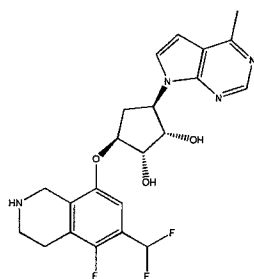


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【指定代表圖】第(3)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(1)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

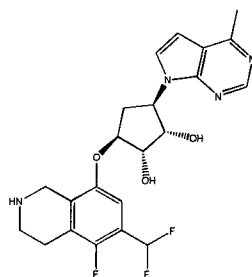
使用蛋白精胺酸甲基轉移酶 5 (P R M T 5) 抑制劑
之每日一次癌症治療方案

【英文發明名稱】

ONCE DAILY CANCER TREATMENT REGIMEN WITH A PRMT5
INHIBITOR

【技術領域】

本發明係關於每日投予一次其具有下式結構之 PRMT5 抑制劑 (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物 1)：

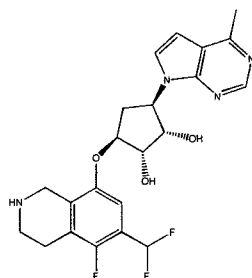


或其醫藥上可接受之鹽，其單獨作為單一療法或與一或多
種治療劑組合投予以治療癌症。

【先前技術】

美國專利第 10,220,037 號揭示各種已知抑制 PRMT5 且

治療各種癌症適應症之化合物及組成物。美國專利第10,220,037號描述的這些化合物當中一者係(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇：



(化合物1)及其醫藥上可接受之鹽。

評估化合物1之PK輪廓的臨床前資料顯示在人可接受的經預測之PK輪廓。簡言之，分別預測自人肝臟微粒體及肝細胞的人活體內血漿廓清率(CL)係約3及約0.6 mL/min/kg。自人肝臟微粒體之約3 mL/min/kg的保守值係用來作為經預測之CL。基於自大鼠及犬換算之平均未結合V_{ss}，考慮人血漿蛋白質結合，預測在人的穩態分布體積(V_{ss})為1.6 L/kg。預測半衰期(t_{1/2})為約6 h，其藉由以下方程式計算： $t_{1/2} = 0.693 * V_{ss} / CL$ 。

再者，基於化合物1約6小時的預測半衰期，預測在人每天兩次(BID)投藥之後的可能尖峰對谷底比例(約4)低於每日一次(QD)投藥(約8或超過8)。較低尖峰對谷底比例通常更為所欲，因為它們可能有助於最小化潛在C_{max}相關不良反應(若有的話)，同時維持治療效應。

這些計算及特別是半衰期預測被併入設計化合物1的

第I期臨床試驗 [NCT03854227研究；第1期研究以評估[化合物1](PRMT抑制劑)之增量劑量於患有晚期或轉移性非小細胞肺癌、頭頸鱗狀細胞癌、食道癌、子宮內膜癌、子宮頸癌及膀胱癌之參與者的安全性、藥物動力學及藥效動力學；首次發布2019年2月26日]，其包括0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、16 mg、30 mg及60 mg化合物1之BID(每天兩次)投藥。有鑑於化合物1經預測之約6小時半衰期，為了限制(即，縮小)化合物1的預測尖峰對谷底比例，所有認為具有潛在治療性之劑量皆實施BID(每天兩次)投藥。

此化合物1的BID(每天兩次)投藥方案耐受良好，但如果每天一次方案是可能的，患者方便性及順從性將大幅改善。就此而言，注意到化合物1的主要適應症係各種癌症類型，隨之而來的通常是患者在執行自我照護上的身體及情緒障礙。再者，許多癌症適應症隨著年齡增長變得更盛行且通常伴隨記憶力下降。每天一次方案將特別有用的是增強這些患者及他們的健康照護提供者的順從性及方便性。

PRMT5(蛋白精胺酸甲基轉移酶5)蛋白質在細胞核及細胞質中均有發現，其具有多個蛋白受質諸如組蛋白、轉錄因子及剪接體蛋白質。PRMT5具有結合併Mep50(甲基轉移酶複合體蛋白質50)且作用於多個蛋白質複合體中。PRMT5係與染色質重塑複合體(SWI/SNF, NuRD)相關聯，且經由組蛋白的甲基化非遺傳性的控制涉及發育、細胞增

生及分化的基因，包括腫瘤抑制子 (Karkhanis, V. *et al.*, Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, *Trends Biochem Sci* 36(12) 633-641 (2011))。PRMT5亦經由與蛋白質複合體相關聯來控制基因表現，該蛋白質複合體招募PRMT5以甲基化數個轉錄因子p53 (Jansson, M. *et al.*, Arginine Methylation Regulates the p53 Response, *Nat. Cell Biol.* 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. *et al.*, Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, *Mol Cell* 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. *et al.*, HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, *Mol. Cell. Biol.* 32(7):1202-1213 (2012)); 及 NFκB (Wei, H. *et al.*, PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NFκB, *PNAS* 110(33), 13516-13521 (2013))。在細胞質中，PRMT5具有各式各樣涉及其他細胞性功能的受質，包括RNA剪接(Sm蛋白質)、高基氏體裝配(gm130)、核糖體生體合成(RPS10)、piRNA媒介之基因靜默(Piwi蛋白)及EGFR傳訊(Karkhanis, 2011)。

PRMT5過度表現於許多癌症，且已在包括B細胞淋巴瘤及白血病之患者樣本及細胞系(Wang, 2008)及下列實體腫瘤中觀察到：胃(Kim 2005)、食道(Aggarwal, 2010)、乳房(Powers, 2011)、肺部(Gu, 2012)、前列腺(Gu, 2012)、黑色素瘤(Nicholas 2012)、結腸(Cho, 2012)及卵巢(Bao,

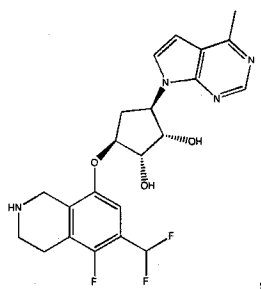
2013)。在許多這些癌症中，過度表現PRMT5與不良預後有關。

【發明內容】

本發明來自於意外發現，即化合物1的QD(每日一次)投藥係可能的且QD投藥將導致患者的尖峰對谷底比例實質上低於先前基於臨床前資料所預測者。

此外，本發明來自於經設計為以QD時程給藥之化合物1單一劑型的發現。

因此，在一態樣中，本發明提供一種治療個體的異常細胞生長之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該投予不超過每日一次(例如，一天一次)。

在一些實施態樣中，治療該異常細胞生長係藉由抑制該個體的蛋白精胺酸甲基轉移酶5 (PRMT5)蛋白質之活性。在一些實施態樣中，異常細胞生長係癌症。在一些實

施態樣中，癌症係選自由下列所組成之群組：肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚黑色素瘤、眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區之癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌、輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤及腦下垂體腺瘤。在一些實施態樣中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、食道癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、泌尿上皮癌或胰臟癌。

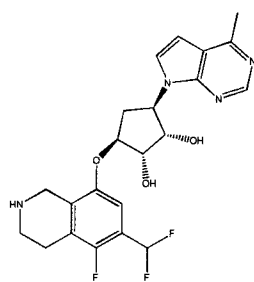
在一些實施態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽係以選自一或多個錠劑、一或多個膠囊、液體溶液、液體懸浮液或漿料之劑型投予。在一些實施態樣中，化合物1的投予發生達七個連續日。

在一些實施態樣中，投予發生達一個週期，該一個週期包含二十八個連續日。在一些實施態樣中，投予發生達1至24個週期，諸如4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，化合物1係以約1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18

mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg或150 mg每日一次的劑量向個體投予。

在另一態樣中，本發明進一步提供一種治療個體的異常細胞生長之方法，該方法包含向該個體口服投予治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該投予不超過每日一次(例如，一天一次)，及投予有效量的第二或更多治療劑。在一些實施態樣中，第二治療劑係化學治療劑(例如，太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多西紫杉醇(docetaxel))。

在一些實施態樣中，第二治療劑係經靜脈內、皮下或口服投予。在一些實施態樣中，第二治療劑係與化合物1同時(simultaneously)、同期(concurrently)或依序向個體投予。

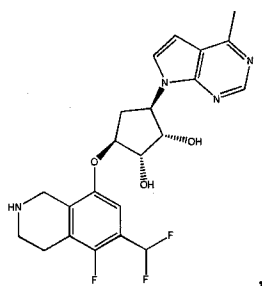
在一些實施態樣中，第二治療劑係以 75 mg/m²靜脈內每 21 天一次投予(例如，在包含 21 天之週期的第 1 天的 1 小時內投予)之多西紫杉醇。

在一些實施態樣中，第二治療劑係生物治療劑，諸如抗體。在一些實施態樣中，抗體係 PD-1 或人 PD-L1 抗體。

在一些實施態樣中，經本文所述之治療方法治療之個體在治療之前係以皮質類固醇進行前驅用藥。

在一些實施態樣中，經本文所述之治療方法治療之癌症係復發、難治性或轉移性。

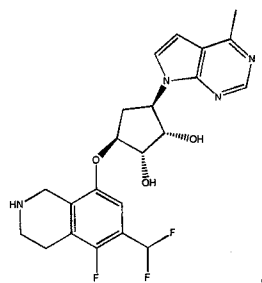
在另一態樣中，本發明進一步提供一種藥劑(在本文中亦稱為醫藥組成物)，其包含治療有效量的具有下式結構之 (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物 1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該藥劑用於治療個體的異常細胞生長不超過每日一次(例如，一天一次)。

在另一態樣中，本發明進一步提供一種藥劑(在本文中亦稱為醫藥組成物)，其包含治療有效量的具有下式結構之 (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異

喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽及有效量的第二治療劑，該藥劑用於治療個體的異常細胞生長不超過每日一次(例如，一天一次)。

【圖式簡單說明】

[圖 1]描繪以 2 mg BID給藥之化合物1的第1天中位數PK輪廓。

[圖 2]描繪以 2 mg BID給藥之化合物1的「穩態」(第15天)中位數PK輪廓。

[圖 3]描繪實例1所述之模擬穩態PK輪廓(QD及BID)。

[圖 4]描繪使用化合物1之單一療法及組合療法的臨床研究示意圖。

[圖 5]描繪以 4 mg QD給藥之化合物1的穩態(第15天)中位數PK輪廓。

[圖 6]描繪以 6 mg QD給藥之化合物1的穩態(第15天)中位數PK輪廓。

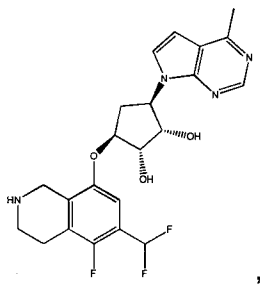
[圖 7]描繪以 8 mg QD給藥之化合物1的穩態(第15天)中

位數PK輪廓。

[圖 8]描繪化合物 1 抑制血液藥效動力學(PD)標記 SDMA(對稱性二甲基精胺酸)。

【實施方式】

在本文中揭示之本發明係關於治療個體的異常細胞生長(例如，癌症)之方法，該方法包含投予治療有效量的 PRMT5 抑制劑。因此，在一態樣中，本發明提供一種治療個體的異常細胞生長之方法，該方法包含向該個體投予(例如，口服)治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物 1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該投予不超過每日一次(例如，一天一次)。

在一些實施態樣中，本文所述之方法進一步包含投予有效量的第二或更多治療劑，諸如化學治療劑或生物治療劑。

定義

本發明可藉由參照下列包括於本文中之本發明的較佳實施態樣之實施方式及實施態樣更清楚地了解。應了解的是，本文所使用之用語僅係為了說明特定實施態樣，而無意加以限制。進一步應了解的是，除非於本文中特別定義，否則本文中所使用之用語被給予其在相關領域中已知之慣用意義。

本文中所使用之單數形式「一(a, an)」及「該(the)」包括複數引用，除非另外說明。舉例來說，「一」取代基包括一或多個取代基。

用語「約(about)」係用於修飾數值定義參數，表示該參數可變化超過或低於所述之該參數數值至多10%，即 $\pm 10\%$ 。例如，「約5 mg/kg」的劑量應理解為表示「5 mg/kg $\pm 10\%$ 」，即該劑量可介於4.5 mg/kg與5.5 mg/kg之間變化，除非另行指明。

用語「患者(patient)」或「個體(subject)」係指任何需要療法或參與臨床試驗、流行病學研究或用來作為對照組之單一個體，包括人及哺乳動物獸醫病患，諸如牛、馬、犬及貓。在某些較佳實施態樣中，個體係人。

如本文中所使用之用語「治療(treat/treating)」癌症或相關病況或疾病是指向患有癌症或相關病況或疾病之個體投予根據本發明之療法以達成至少一個正面治療效應。本文中所使用之用語「治療(treatment)」除非另有指示，係指前句定義之「治療」的治療動作。用語「治療」亦包

括個體的佐劑及新型佐劑(neo-adjuvant)治療。

如本文中所使用，「投予(administering)」係指使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何各種方法及遞送系統將治療劑遞送至個體。例示性投予途徑包括之靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊椎或其他腸胃外投予途徑，例如藉由注射或輸注。如本文中所使用之用語「腸胃外投予(parenteral administration)」係指除經腸及局部投予以外之通常藉由注射之投予模式，包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、脊椎鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眼眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。治療劑可經由非腸胃外途徑或口服投予。其他非腸胃外途徑包括局部、表皮或黏膜投予途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。投予亦可實施態樣如一次、複數次及/或在一或多個延長的期間內實施。

用語「**BID**」(或「**bid**」或「**b.i.d.**」)是指藥物係投予一天兩次(二次)。例如，8 mg **BID**代表每日劑量16 mg以第一及第二每日8 mg劑量投予。

用語「**QD**」(或「**qd**」或「**q.d.**」)是指藥物係投予一天一次(1次)。

用語「治療方案(treatment regimen)」、「投藥計畫(dosing protocol)」及「投藥方案(dosing regimen)」可互換使用，以指本發明之組合中各治療劑的投予劑量及時

間。

「改善(ameliorating)」係指以本文所述之組合治療後一或多種症狀相較於未投予組合時減輕或改善。「改善」亦包括縮短或減少症狀之持續時間。

如本文中所使用，藥物、化合物或醫藥組成物的「有效劑量(effective dosage)」或「有效量(effective amount)」係足以致效任一或多種有益或所欲者的量，包括疾病、其併發症及在疾病發展期間所呈現的中間病理表型之生化、組織學及/或行為症狀。以治療用途而言，「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指經投予將緩解所欲治療之病症的一或多種症狀至某些程度之化合物的量。有效劑量可分一或多次投予。以本發明之目的而言，藥物、化合物或醫藥組成物之有效劑量係足以直接或間接完成預防性或治療性治療的量。如在臨床脈絡所了解的，藥物、化合物或醫藥組成物之有效劑量可能與或可能不與另一藥物、化合物或醫藥組成物組合達成。

醫藥上可接受係指該些性質及/或物質以藥理/毒理觀點來看係患者可接受，且有關組成物、調配物、穩定性、患者接受性及生體可用率以物理/化學觀點來看係製造醫藥化學家可接受。

尖峰對谷底比例係指所觀察到之化合物1的最大濃度(C_{max})對最小濃度(C_{min})之比例。對本發明重要的是在「穩態」(第15天)下在投藥間隔期間的尖峰對谷底比例。

半衰期例如，化合物1的半衰期係指化合物1的血漿濃

度降低 50%所需的時間，藉由以下方程式計算之： $0.693 * V_{ss}/CL$ ，其中 V_{ss} 係穩態分布體積且 CL 係血漿廓清率。

「化學治療劑(chemotherapeutic agent)」係可用於治療癌症及/或癌症相關疾病之化學化合物。化學治療劑之類型包括但不限於：烷化劑、抗代謝物、激酶抑制劑、紡錘體毒劑植物生物鹼、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、光敏劑、抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、抗助孕素、雌激素受體下調劑(ERD)、雌激素受體拮抗劑、促黃體釋放激素促效劑、抗雄性激素、芳香酶抑制劑、EGFR抑制劑、VEGF抑制劑及抑制已知涉及異常細胞增生或腫瘤生長之基因的表現之反義寡核苷酸。化學治療劑係進一步描述於本文。

如本文中所使用之「化學療法(chemotherapy)」係指如上定義之用於治療癌症及/或癌症相關疾病之化學治療劑或二、三或四種化學治療劑之組合。當化學療法係由超過一種化學治療劑組成時，化學治療劑可在相同治療週期的相同日或不同日向患者投予。

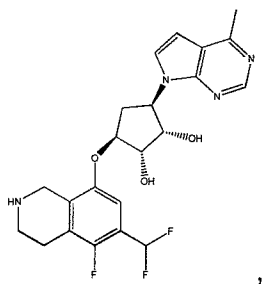
示範性方法及材料係於此處敘述，不過與此處所述之方法及材料類似或相等者亦可被用於實施或檢測本發明。該等材料、方法及實施態樣僅用來示例而非意圖限制。

方法、用途及藥劑

本發明之治療方法係關於向有此需要之個體投予 PRMT 5 抑制劑及其醫藥上可接受之鹽，以治療異常細胞

生長諸如癌症。這些癌症一般而言係實體腫瘤癌，例如，胰臟癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、食道癌、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)及其他癌症。

因此，本發明所提供之實施態樣包括一種治療個體的異常細胞生長之方法，該方法包含向該個體投予口服治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該投予不超過每日一次(例如，一天一次)。

化合物1之醫藥上可接受之鹽包括乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、重碳酸鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氫鹽、氫溴酸鹽/溴酸鹽、氫碘酸鹽/碘酸鹽、2-羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲硫酸鹽、萘酸鹽(naphthylate)、2-萘磺

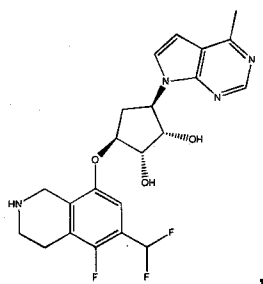
酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/氫磷酸鹽/二氫磷酸鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽、鋁、精胺酸、苺星(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、胺基丁三醇、甲苯磺酸鹽及鋅鹽。有關合適鹽的回顧，見“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)，其揭露全文以引用方式併入本文中。

在本發明一些實施態樣中，治療該異常細胞生長係藉由抑制該個體的蛋白精胺酸甲基轉移酶5 (PRMT5)蛋白質之活性。在一些實施態樣中，異常細胞生長係選自由下列所組成之群組的癌症：肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚黑色素瘤、眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區之癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌、輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤及腦下垂體腺瘤。

在其他實施態樣中，由本發明之方法治療之適應症包

括選自非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、食道癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、泌尿上皮癌或胰臟癌之癌症。

在另一態樣中，提供一種治療個體的異常細胞生長(例如，癌症)之方法，該方法包含向該個體口服投予治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該投予不超過每日一次(例如，一天一次)，且進一步包含投予有效量的第二治療劑。

在一些實施態樣中，第二治療劑可包含化學治療劑、生物治療劑、免疫調節劑、蛋白酶體抑制劑及皮質類固醇中之一或多者。用於本發明之組合療法的進一步治療劑包括癌症疫苗、免疫細胞療法(例如，CAR-T基於細胞療法)、放射療法、疫苗、細胞介素療法(例如，免疫刺激細胞介素，包括各種刺激免疫反應之傳訊蛋白質，諸如干擾素、介白素及造血生長因子)、標靶細胞介素、其他免疫抑制途徑抑制劑、血管生成抑制劑、T細胞活化劑、代謝途徑抑制劑、mTOR(雷帕黴素(rapamycin)的機械標靶)抑

制劑(例如,雷帕黴素、雷帕黴素衍生物、西羅莫司(silrolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)及蒂佛洛利莫司(deforolimus))、腺苷途徑抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑(例如,尼羅格司他(nirogacestat))、酪胺酸激酶抑制劑包括但不限於INLYTA[®]、ALK(退行性淋巴瘤激酶)抑制劑(例如,克唑替尼(crizotinib)、色瑞替尼(ceritinib)、艾樂替尼(alectinib)及舒尼替尼(sunitinib))、BRAF抑制劑(例如,威羅菲尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib))、PI3K抑制劑、HPK1抑制劑、非遺傳性修飾劑、Treg細胞及/或骨髓來源抑制細胞之抑制劑或耗盡劑、JAK(Janus激酶)抑制劑(例如,魯索替尼(ruxolitinib)及托伐替尼(tofacitinib)、維力替尼(varicitinib)、非戈替尼(filgotinib)、甘多替尼(gandotinib)、他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib)、帕瑞替尼(pacritinib)及烏帕替尼(upadacitinib))、STAT(信號轉導子及轉錄活化子)抑制劑(例如,STAT1、STAT3及STAT5抑制劑諸如氟達拉濱(fludarabine))、週期蛋白依賴性激酶(CDK)或其他細胞週期抑制劑、免疫原性劑(例如,減弱的癌細胞、腫瘤抗原、抗原呈現細胞諸如經腫瘤衍生性抗原或核酸脈衝之樹突細胞)、MEK抑制劑(例如,曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、畢尼替尼(binimetinib)及司美替尼(selumetinib))、GLS1抑制劑、PARP抑制劑(例如,他拉帕瑞(talazoparib)、奧拉帕瑞(olaparib)、盧卡帕瑞

(rucaparib)、尼拉帕瑞(niraparib))、溶瘤病毒、基因療法(包括直接或藉由腺相關病毒(AAV)或奈米粒子遞送之DNA、RNA)、先天免疫反應調節劑(例如，TLR、KIR、NKG2A)、IDO(吡咯胺-吡咯2,3-二氧酶)抑制劑、PRR(模式辨識受體)促效劑、及經編碼免疫刺激細胞介素(諸如但不限於GM-CSF)之基因轉染之細胞。

本文所述之治療方法可包含投予一或多種化學治療劑。化學治療劑之實例包括烷化劑，諸如塞替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；烷基磺酸酯，諸如白消安(thiotepa)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮環丙烷，諸如苯多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、甲基優瑞多巴(meturedopa)及優瑞多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三亞乙基三聚氰胺(triethylenemelamine)、三乙烯硫磷醯胺(triethylenethiophosphoramidate)、三乙烯硫磷醯胺(triethylenethiophosphoramidate)及三羥甲基三聚氰胺(trimethylolomelamine)；番荔枝內酯(acetogenin)(特別是布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成的類似物托泊替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycin)(特別是念珠藻素1及念珠藻素8)；海兔毒素(dolastatin)；雙聯黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI)；

艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；珊瑚素(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustard)諸如氯芥苯丁酸(chlorambucil)、蔡氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌二醇氮芥(estramustine)、依弗醯胺(ifosfamide)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、鹽酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、黴法蘭(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽甾醇苯乙酸氮芥(phenesterine)、松龍苯芥(prednimustine)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲(nitrosourea)，諸如卡莫司汀(carmustine)、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼氮芥(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡利奇黴素(calicheamicin)，特別是卡利奇黴素 γ II及卡利奇黴素phiII，見例如Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲黴素(authramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉星(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素

(chromomycin)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星 (doxorubicin)(包括 N-嗎啉基-多柔比星、氰基 N-嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、伊索比星 (esorubicin)、伊達比星 (idarubicin)、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素 (mitomycin) 諸如絲裂黴素 C、黴酚酸 (mycophenolic acid)、諾加黴素 (nogalamycin)、橄欖黴素 (olivomycin)、培洛黴素 (peplomycin)、波弗黴素 (porfiromycin)、嘌呤黴素 (puromycin)、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黑黴素 (streptonigrin)、鏈佐星 (streptozocin)、殺結核菌素 (tubercidin)、烏苯美司 (ubenimex)、淨司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤 (methotrexate) 及 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸 (denopterin)、甲胺蝶呤、蝶羅呤 (pteropterin)、三甲喋呤 (trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱 (ancitabine)、6-硫唑脲嘧啶 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依諾他濱 (enocitabine)、氟尿苷；雄性激素，諸如卡普甾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、硫雄甾醇 (epitiostanol)、美雄烷

(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；FOLFOX包括醛葉酸(folinic acid)、5-FU及奧沙利鉑(oxaliplatin)；醋葡萄糖內酯；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基酮戊酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯特氮芥(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatrexate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾弗尼辛(elformithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依托格魯(etoglucid)；硝酸鎂；脛基尿素；香菇糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；類美坦素(maytansinoid)，諸如美坦素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙醯肼；甲基苄肼(procarbazine)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；新月毒素(trichothecene)(特別是T-2毒素、韋拉庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及安奎定(anguidine))；烏拉坦

(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；伽托辛(gacytosine)；阿糖胞苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；塞替派；類紫杉醇(taxoid)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西紫杉醇(docetaxel)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺蝶呤；鉑類似物，諸如卡鉑(carboplatin)；順鉑(cisplatin)；長春鹼(vinblastine)；鉑；依托泊苷(etoposide)(VP-16)；依弗醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺喋呤(aminopterin)；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；及醫藥上可接受之鹽、酸或上述任一者之衍生物。

本文所述之方法可包含投予一或多種生物治療劑，諸如抗體。抗體實例包括但不限於：抗CTLA-4抗體、抗CD3抗體、抗CD4抗體、抗CD8抗體、抗4-1BB抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗TIM3抗體、抗LAG3抗體、抗TIGIT抗體、抗OX40抗體、抗IL-7R α (CD127)抗體、抗IL-8抗體、抗IL-15抗體、抗HVEM抗體、抗BTLA抗體、抗

CD38抗體、抗CD40抗體、抗CD40L抗體、抗CD47抗體、抗CSF1R抗體、抗CSF1抗體、抗IL-7R抗體、抗MARCO抗體、抗CXCR4抗體、抗VEGF抗體、抗VEGFR1抗體、抗VEGFR2抗體、抗TNFR1抗體、抗TNFR2抗體、抗CD3雙特異性抗體、抗CD19抗體、抗CD20、抗Her2抗體、抗EGFR抗體、抗ICOS抗體、抗CD22抗體、抗CD52抗體、抗CCR4抗體、抗CCR8抗體、抗CD200R抗體、抗VISG4抗體、抗CCR2抗體、抗LILRB2抗體、抗CXCR4抗體、抗CD206抗體、抗CD163抗體、抗KLRG1抗體、抗FLT3抗體、抗B7-H4抗體、抗B7-H3抗體、KLRG1抗體、BTN1A1抗體、BCMA抗體、抗SLAMF7抗體、抗avb8抗體、抗CD80抗體、或抗GITR抗體。

在一些實施態樣中，第二治療劑係抗PD-1抗體抗PD-L1抗體。抗PD-1及抗PD-L1抗體之實例包括但不限於：阿特珠單抗(atezolizumab)(TECENTRIQ®, MPDL3280A, Roche Holding AG)、德瓦魯單抗(durvalumab)(IMFINZI®, AstraZeneca PLC)、尼沃魯單抗(nivolumab)(OPDIVO®, ONO-4538, BMS-936558, MDX1106, Bristol-Myers Squibb Company)、派姆單抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA®, MK-3475, 來伯里茲單抗(lambrolizumab), Merck & Co., Inc.)、BCD-100 (BIOCAD Biopharmaceutical Company)、替雷利珠單抗(tislelizumab)(BGB-A317, BeiGene Ltd./Celgene Corporation)、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501, CBT Pharmaceuticals)、CBT-502 (CBT

Pharmaceuticals)、GLS-010 (Harbin Gloria Pharmaceuticals Co., Ltd.)、信迪利單抗(sintilimab) (IBI308, Innovent Biologics, Inc.)、WBP3155 (CStone Pharmaceuticals Co., Ltd.)、AMP-224 (GlaxoSmithKline plc)、BI 754091 (Boehringer Ingelheim GmbH)、BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb Company)、CA-170 (Aurigene Discovery Technologies)、FAZ053 (Novartis AG)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001, Novartis AG)、LY3300054 (Eli Lilly & Company)、MEDI0680 (AstraZeneca PLC)、PDR001 (Novartis AG)、薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591, Pfizer Inc.)、賽米單抗(cemiplimab) (LIBTAYO®, REGN2810, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210, Incyte Corporation)、TSR-042 (Tesaro, Inc.)、AGEN2034 (Agenus Inc.)、CX-072 (CytomX Therapeutics, Inc.)、JNJ-63723283 (Johnson & Johnson)、MGD013 (MacroGenics, Inc.)、AN-2005 (Adlai Nortye)、ANA011 (AnaptysBio, Inc.)、ANB011 (AnaptysBio, Inc.)、AUNP-12 (Pierre Fabre Medicament S.A.)、BBI-801 (Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)、BION-004 (Aduro Biotech)、CA-327 (Aurigene Discovery Technologies)、CK-301 (Fortress Biotech, Inc.)、ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings, Inc.)、FPT155 (Five Prime Therapeutics, Inc.)、FS118 (F-star Alpha Ltd.)、hAb21 (Stainwei Biotech, Inc.)、J43

(Transgene S.A.)、JTX-4014 (Jounce Therapeutics, Inc.)、KD033 (Kadmon Holdings, Inc.)、KY-1003 (Kymab Ltd.)、MCLA-134 (Merus B.V.)、MCLA-145 (Merus B.V.)、PRS-332 (Pieris AG)、SHR-1316 (Atridia Pty Ltd.)、STI-A1010 (Sorrento Therapeutics, Inc.)、STI-A1014 (Sorrento Therapeutics, Inc.)、STI-A1110 (Les Laboratoires Servier) 及 XmAb20717 (Xencor, Inc.)。

用於本發明所述方法之第二治療劑可針對或標靶例如，5T4；A33； α -葉酸受體1(例如，米維妥昔單抗索拉文辛(mirvetuximab soravtansine))；Alk-1；BCMA(例如見WO2016166629及在本文中揭示之其它者)；BTN1A1(例如見WO2018222689)；CA19-9；CA-125(例如，阿巴伏單抗(abagovomab))；碳酸酐酶IX；CCR2、CCR4(例如，莫格利珠單抗(mogamulizumab))；CCR5(例如，勒隆利單抗(leronlimab))；CCR8；CD3 [例如，蘭妥莫單抗(blinatumomab)(CD3/CD19 雙特異性)、PF-06671008(CD3/P-鈣黏素雙特異性)、PF-06863135(CD3/BCMA雙特異性)]；CD19(例如，蘭妥莫單抗、MOR208)；CD20(例如，替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、歐福杜單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、烏妥昔單抗(ublrituximab))；CD22(英妥珠單抗奧米欣(inotuzumab ozogamicin)、莫昔土莫單抗帕蘇多托克斯(moxetumomab pasudotox))；CD25；CD28；CD30(例如，布吐西單抗維多汀(brentuximab vedotin))；CD33(

例如，吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin))；
 CD38(例如，達拉單抗(daratumumab)、達拉單抗
 (daratumumab)及玻璃酸酶及伊沙妥單抗(isatuximab))、
 CD40；CD-40L；CD44v6；CD47(例如，Hu5F9-G4、CC-
 90002、SRF231、B6H12)；CD52(例如，阿來組單抗
 (alemtuzumab))；CD56；CD63；CD79(例如，保納珠單抗
 維多汀(polatuzumab vedotin))；CD80；CD86；CD123；
 CD276/B7-H3(例如，奧姆單抗(omburtamab))；CDH17；
 CEA；ClhCG；CTLA-4(例如，伊匹單抗(ipilimumab)、曲
 美木單抗(tremelimumab))、CXCR4；橋粒黏蛋白4；DLL3
 (例如，洛伐妥珠單抗特西林(rovalpituzumab tesirine))；
 DLL4；E-鈣黏素；EDA；EDB；EFNA4；EGFR(例如，西
 妥昔單抗(cetuximab)、德帕妥昔珠單抗莫福汀
 (depatuxizumab mafodotin)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)
 、帕尼單抗(panitumumab))；EGFRvIII；內皮唾液酸蛋白
 (Endosialin)；EpCAM(例如，奧普珠單抗莫那毒素
 (oportuzumab monatox))；FAP；胎兒乙醯膽鹼受體；
 FLT3(例如見WO2018/220584)；4-1BB (CD137) [例如，烏
 圖木單抗(utomilumab)/PF-05082566(見WO2012/032433)或
 烏瑞魯單抗(urelumab)/BMS-663513]、GD2(例如，迪奴圖
 單抗(dinutuximab)、3F8)；GD3；GITR(例如，TRX518)；
 GloboH；GM1；GM2；HER2/neu [例如，馬格土希單抗
 (margetuximab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、曲妥珠單抗
 (trastuzumab)；ado-曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab

emtansine)、曲妥珠單抗度卡瑪辛(trastuzumab duocarmazine)、PF-06804103(見US8828401)]; HER3; HER4; ICOS; IL-10; ITG-A α B6; LAG-3(例如, 瑞拉單抗(relatlimab)、IMP701); Lewis-Y; LG; Ly-6; M-CSF [例如, PD-0360324(見US7326414)]; (膜結合型)IgE; MCSP; 間皮素(mesothelin); 第II型MIS受體; MUC1; MUC2; MUC3; MUC4; MUC5AC; MUC5B; MUC7; MUC16; 缺口1(Notch1); 缺口3; 連接蛋白-4(例如, 因福土單抗維多汀); OX40 [例如, PF-04518600(見US7960515)]; P-鈣黏素(P-Cadherin) [例如, PF-06671008(見WO2016/001810)]; PCDHB2; PD-1 [例如, BCD-100、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、賽米單抗(cemiplimab)、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501)、MEDI0680、尼沃魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、薩善利單抗(sasanlimab)(PF-06801591, 見WO2016/092419)、信迪利單抗(sintilimab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、STI-A1110、替雷利珠單抗、TSR-042、及在本文中揭示之其他者]; PD-L1(例如, 阿特珠單抗、德瓦魯單抗、BMS-936559 (MDX-1105)、LY3300054、及在本文中揭示之其他者); PDGFRA(例如, 奧拉單抗(olaratumab)); 漿細胞抗原; PolySA; PSCA; PSMA; PTK7 [例如, PF-06647020(見US9409995)]; Ror1; SAS; SLAMF7(例如, 埃洛妥珠單抗(elotuzumab)); SHH; SIRPa(例如, ED9、Effi-DEM); STEAP; sTn; TGF- β ; TIGIT; TIM-3; TMPRSS3;

TNF- α 前驅物；TROP-2(例如，薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan))；TSPAN8；VEGF(例如，貝伐珠單抗(bevacizumab)、布羅盧西珠單抗(brolucizumab))；VEGFR1(例如，蘭比珠單抗(ranibizumab))；VEGFR2(例如，雷莫蘆單抗(ramucirumab)、蘭比珠單抗)；及Wue-1。

治療

本文所述之治療方法中的各治療劑(例如，化合物1及一或多種額外治療劑)根據標準醫藥實務可單獨或於藥劑(在本文中亦稱為醫藥組成物)中投予，該藥劑包含治療劑及一或多個醫藥上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑。

本文所述之方法中的各治療劑可單獨作為單一療法或與一或多種額外治療劑組合藉由任何合適經腸途徑或腸胃外投予途徑投予。投予的用語「經腸途徑(enteral route)」係指經由消化道之任何部分投予。經腸途徑之實例包括經口、經黏膜、經頰、經直腸或胃內途徑。投予的「腸胃外途徑(parenteral route)」係指除經腸途徑以外之投予途徑。腸胃外投予途徑之實例包括靜脈內、肌肉內、皮內、腹膜內、腫瘤內、經膀胱、動脈內、脊椎鞘內、囊內、眼眶內、心內、經氣管、關節內、囊下、蜘蛛膜下腔、脊椎內、硬膜外、胸骨內、皮下或局部投予。本揭露之治療劑可使用任何適當之方法投予，諸如藉由經口攝取、鼻胃管、胃管、注射、輸注、植入式輸注幫浦及滲透泵。適當投予途徑及方法可視多種因素而定，諸如所使用之特定治

療劑、所欲之吸收速度、所使用之特定調配物或劑型、所治療之病症的種類或嚴重性、特定之作用部位及患者之病況。

治療劑之固體劑型的口服投予可以例如離散單位呈現，諸如硬式或軟式膠囊、丸劑、扁囊劑、菱形錠或錠劑，各含有預定量的至少一種治療劑。在另一態樣中，口服投予可呈粉末或顆粒形式。在另一態樣中，口服劑型係舌下，諸如例如菱形錠。在此類固體劑型中，治療劑通常與一或多種佐劑組合。此類膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑或可以腸溶衣製備。

在另一態樣中，治療劑之口服投予可呈液體劑型。用於口服投予之液體劑型包括例如含有在所屬技術領域中經常使用的惰性稀釋劑(例如水)之醫藥上可接受之乳劑、溶液、懸浮液、漿料及酏劑。此類組成物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或香料劑。

因此，例如，在一些實施態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽係以選自一或多個錠劑、一或多個膠囊、液體溶液、液體懸浮液或漿料之劑型做為單一療法投予。在一些實施態樣中，劑型係一或多個錠劑，較佳地單一錠劑。

在一些態樣中，治療劑係以腸胃外劑型投予。「腸胃外投予(parenteral administration)」包括例如，皮下注

射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射及輸注。注射用製劑(即無菌注射用水性或油性懸浮液)可根據已知領域使用合適分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑調配，且包括貯劑調配物。

例如，在一些實施態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽係以選自一或多個錠劑、一或多個膠囊、液體溶液、液體懸浮液或漿料之劑型投予，且第二治療劑(例如，化學治療劑諸如多西紫杉醇或生物治療劑諸如PD-1或PD-L1抗體)係經靜脈內投予。

在一些態樣中，治療劑係以局部劑型投予。「局部投予(topical administration)」包括例如經皮投予(諸如經由經皮貼片或離子電滲裝置)、眼內投予或鼻內或吸入投予。用於局部投予之組成物亦包括例如局部凝膠、噴霧、軟膏及乳膏。局部調配物可包括增強活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或穿透之化合物。當治療劑係藉由經皮裝置投予時，投予將使用具有貯槽及多孔膜類型或具有固體基質種類之貼布完成。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳膏、軟膏、撒布劑、敷料、泡沫、膜、皮膚貼片、片(wafer)、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳劑。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液態石蠟、白色石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可納入穿透增強劑；見例如 Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999)。

治療劑亦可使用醫藥領域中已知之其他載劑材料及投

予模式。上述有關有效調配物及投予程序之考量係所屬技術領域中廣知且描述於標準教科書。藥物調配物係於例如，Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3.sup.rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999中討論。

以組合治療而言，選擇本文所述之方法的給藥方案(在本文中亦稱為投予方案)可取決於多項因素，包括實體之血清或組織代謝率、症狀程度、實體之免疫原性及所治療之個體的目標細胞、組織或器官之易接近性。較佳地，給藥方案在符合可接受之不良反應下最大化遞送至患者之各治療劑的量。因此，組合中之各治療劑或化學治療劑的劑量及投藥頻率部分取決於特定治療劑、所欲治療之癌症的嚴重性及患者特徵。選擇抗體、細胞介素及小分子之適當劑量的指引係可得的。見例如，Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al.

(2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002)。適當給藥方案可由臨床醫師例如使用在所屬技術領域中已知或疑似影響治療或預測影響治療之參數或因素判定，且將取決於例如患者的臨床病史(例如，先前療法)、所欲治療之癌症的類型及階段及對組合療法中一或多個治療劑之反應的生物標記。

在一些態樣中，個體可經投予約或至少約 0.05 μg 、0.2 μg 、0.5 μg 、1 μg 、10 μg 、100 μg 、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、75

mg、80 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、350 mg、700 mg、750 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、或1500 mg或高於1500 mg之固定劑量的各治療劑(例如，單一療法中的化合物1或組合療法中的化合物1與一或多種額外治療劑，諸如化學治療劑或生物治療劑)。固定劑量可以例如每日、每隔日、每週三次、或每週、二週、三週、每個月一次、每2個月一次、每3個月一次、每4個月一次等之間隔投予。

在一些態樣中，本文所述之治療方法中的各治療劑(例如，單一療法中的化合物1或組合療法中的化合物1與一或多種額外治療劑，諸如化學治療劑或生物治療劑)可以約0.05 µg/kg至約1000 mg/kg、約2 mg/kg至約900 mg/kg、約3 mg/kg至約800 mg/kg、約4 mg/kg至約700 mg/kg、約5 mg/kg至約600 mg/kg、約6 mg/kg至約550 mg/kg、約7 mg/kg至約500 mg/kg、約8 mg/kg至約450 mg/kg、約9 mg/kg至約400 mg/kg、約5 mg/kg至約200 mg/kg、約2 mg/kg至約150 mg/kg、約5 mg/kg至約100 mg/kg、約10 mg/kg至約100 mg/kg、或約10 mg/kg至約60 mg/kg之劑量向個體投予。例如，第二治療劑可以至少約0.05 µg/kg、0.2 µg/kg、0.5 µg/kg、1 µg/kg、10 µg/kg、100 µg/kg、0.2 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、3.0 mg/kg、5.0 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg體重或

超過 50 mg/kg體重的劑量向個體投予。見例如，Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144。

在一些態樣中，本文所述之治療方法中的各治療劑(例如，單一療法中的化合物1或組合療法中的化合物1與一或多種額外治療劑，諸如化學治療劑或生物治療劑)可以約 1 mg/m²至約 3000 mg/m²、約 2 mg/m²至約 2000 mg/m²、約 3 mg/m²至約 1000 mg/m²、約 4 mg/m²至約 750 mg/m²、約 5 mg/m²至約 600 mg/m²、約 6 mg/m²至約 550 mg/m²、約 7 mg/m²至約 500 mg/m²、約 8 mg/m²至約 450 mg/m²、約 9 mg/m²至約 mg/m²之劑量向個體投予。例如，第二治療劑可以至少約 5 mg/m²、10 mg/m²、15 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、35 mg/m²、40 mg/m²、45 mg/m²、50 mg/m²、55 mg/m²、60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、80 mg/m²、85 mg/m²、90 mg/m²、95 mg/m²、100 mg/m²、105 mg/m²、110 mg/m²、115 mg/m²、120 mg/m²、130 mg/m²、135 mg/m²、140 mg/m²、145 mg/m²、150 mg/m²、155 mg/m²、160 mg/m²、165 mg/m²、170 mg/m²、175 mg/m²、180 mg/m²、185 mg/m²、190 mg/m²、195 mg/m²、或 200 mg/m²之劑量向個體投予。

在一些態樣中，本文所述之第二治療劑可以口服、IV(靜脈內)或SC(皮下)劑量投予至少一天一次、一天兩次、

一天三次、一天四次、每二天一次、每三天一次、一週一次、每二週一次、每三週一次、每四週一次、每30天一次、每五週一次、每六週一次、一個月一次、每二個月一次、每三個月一次或每四個月一次。

本文所述之治療方法可持續，只要負責患者照護的臨床醫師認為治療方法有效。指示治療方法有效之非限制性參數包括下列任一或多者：腫瘤縮小(就重量及/或體積方面)；個別腫瘤群落數量降低；腫瘤清除；及無進展存活期。腫瘤大小的變化可藉由任何合適方法諸如成像測定。可採用所屬技術領域中廣知的各種診斷成像模式，諸如電腦斷層攝影(CT掃描)、雙能量CDT、正子發射斷層攝影、超音波、CAT掃描及MRI。在一些態樣中，本發明之組合療法係用於治療大到可藉由觸診或藉由所屬技術領域中廣知的成像技術(諸如MRI、超音波或CAT掃描)發現的腫瘤。

與療程相關聯的例示性時間長度包括約一週；約二週；約三週；約四週；約五週；約六週；約七週；約八週；約九週；約十週；約十一週；約十二週；約十三週；約十四週；約十五週；約十六週；約十七週；約十八週；約十九週；約二十週；約二十一週；約二十二週；約二十三週；約二十四週；約七個月；約八個月；約九個月；約十個月；約十一個月；約十二個月；約十三個月；約十四個月；約十五個月；約十六個月；約十七個月；約十八個月；約十九個月；約二十個月；約二十一個月；約二十二

個月；約二十三個月；約二十四個月；約三十個月；約三年；約四年及約五年。

因此，在一些實施態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽係單獨作為單一療法或與一或多種額外治療劑(例如，化學治療劑或生物治療劑)組合投予達七個連續日。

在一些實施態樣中，本文所述之治療劑可投予達一個週期，該一個週期包含七個連續日、十四個連續日、二十一個連續日、二十八個連續日、三十五個連續日、四十二個連續日、四十九個連續日、五十六個連續日、六十三個連續日或七十個連續日。在一些實施態樣中，投予發生達至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或超過30個週期。在一些實施態樣中，各新週期始於先前週期結束之後的該日。在其他實施態樣中，各新週期始於先前週期之後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、1個月、2個月、3個月或4個月。

在一些實施態樣中，各治療劑在一個週期中可具有不同天數。例如，化合物1或其醫藥上可接受之鹽係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些這些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽係投予達一個週期作為單一療法，該一個週期包含二十八個連續日。在一些這些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。在一些實施態樣中，各新週期始於先前週期結束之後的該日。在其他實施態樣中，各新週期始於先前週期之後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、1個月、2個月、3個月或4個月。

在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、32 mg、60 mg、120 mg或超過120 mg的化合物1 QD(每日一次)。

在一些實施態樣中，化合物1的投予發生在患者空腹時。在其他實施態樣中，化合物1的投予發生在患者飽食時。

在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予1 mg的化

合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 2 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 4 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 6 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 8 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 12 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 16 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 30 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 32 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 60 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。在本發明之某些實施態樣中，患者係經投予 120 mg 的化合物 1 QD(每日一次)。

在一些實施態樣中，患者係經投予 1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg 或 120 mg 的化合物 1 QD(每日一次)，及 60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、80 mg/m²、85 mg/m²、90 mg/m²、95 mg/m² 或 100 mg/m² 的第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)每 21 天一次(例如，在包含 21 天之週期的第 1 天的 1 小時內投予)。在一些實施態樣中，化合物 1 係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、

13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，患者係經投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD(每日一次)達包含二十八天的一個週期，及60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、80 mg/m²、85 mg/m²、90 mg/m²、95 mg/m²或100 mg/m²的第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)。

在一些實施態樣中，患者係經投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD(每日一次)達包含二十八天的一個週期，及60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、80 mg/m²、85 mg/m²、90 mg/m²、95 mg/m²或100 mg/m²的第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且投予發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期。

在一些實施態樣中，患者係經投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD(每日一次)及第二治療劑(諸如，PD-1或PD-L1抗體)。

在一些態樣中，第一治療劑(即，化合物1)可與第二(或更多)治療劑同時(即，在相同藥劑中)、同期(即，在分

開藥劑中以任何順序一個緊接另一個投予)或以任何順序依序投予。依序投予係特別有用於當治療劑係呈不同劑型(例如，化合物1係錠劑或膠囊且第二治療劑係無菌液體)及/或係以不同投藥時程投予時。例如，化合物1係投予每日一次且第二治療劑係較不頻繁投予，諸如每週一次、每二週一次或每三週一次。

在一些態樣中，在本文所述之方法中的第二治療劑可使用當該劑用來作為治療相同癌症之單一療法時所一般採用的相同給藥方案(治療的劑量、頻率及持續時間)投予。在其他態樣中，個體可接受比起當治療劑中至少一者用來作為單一療法時較低總量的該劑，例如較小劑量、較不頻繁劑量及/或較短治療持續時間。

在一些實施態樣中，在患有局部晚期或轉移性乳癌之患者中(例如，在化學療法失敗之後)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD，及靜脈內投予60 mg/m²至100 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)。在一些實施態樣中，化合物1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物1及多西紫杉醇的投予發生達4

個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有局部晚期或轉移性乳癌之患者中(例如，在化學療法失敗之後)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD達包含二十八天的一個週期，及靜脈內投予60 mg/m²至100 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且化合物1及多西紫杉醇的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有乳癌之患者中(例如，可切除結節陽性乳癌)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD，及在多柔比星50 mg/m²及環磷醯胺500 mg/m²之後靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)。在一些實施態樣中，化合物1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物1的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期，且多西紫杉醇、多柔比星及環磷醯胺達6個週期(例如，每週期21天)。

在一些實施態樣中，在患有乳癌之患者中(例如，可切除結節陽性乳癌)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD達包含二十八天的一個週期，及在多柔比星50 mg/m²及環磷醯胺500 mg/m²之後靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且化合物1的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期，且多西紫杉醇、多柔比星及環磷醯胺達6個週期(例如，每週期21天)。

在一些實施態樣中，在患有局部晚期或轉移性NSCLC之患者中(例如，在鉑療法失敗之後)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD，及靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)。在一些實施態樣中，化合物1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物1及多西紫杉醇兩者的投予皆發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有局部晚期或轉移性NSCLC

之患者中(例如，在鉑療法失敗之後)，該患者係經口服投予 1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物 1 QD達包含二十八天的一個週期，及靜脈內投予 75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且化合物 1及多西紫杉醇兩者的投予皆發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有無法切除、局部晚期或轉移性未經治療 NSCLC 之患者中(例如，未接受過化學療法)，該患者係經口服投予 1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物 1 QD，及靜脈內投予 75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且隨後進一步投予順鉑 75 mg/m²。在一些實施態樣中，化合物 1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物 1及多西紫杉醇的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有無法切除、局部晚期或轉移性未經治療 NSCLC 之患者中(例如，未接受過化學療法)，該患者係經口服投予 1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8

mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD達包含二十八天的一個週期，及靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且隨後進一步投予順鉑75 mg/m²，且化合物1及多西紫杉醇的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有頭頸癌鱗狀細胞癌(SCCHN)之患者中(例如，局部晚期)，該患者係經投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD(每日一次)，及靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且隨後進一步靜脈內投予順鉑75 mg/m²，隨後在第1至5天(始於順鉑輸注結束時)每天投予氟尿嘧啶750 mg/m² 作為24-hr IV。在一些實施態樣中，化合物1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物1的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期，且多西紫杉醇、順鉑及氟尿嘧啶達4個週期(例如，每週期21天)。

在一些實施態樣中，在患有頭頸癌鱗狀細胞癌(SCCHN)之患者中(例如，局部晚期)，該患者係經投予1

mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD(每日一次)達包含二十八天的一個週期，及靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，且隨後進一步靜脈內投予順鉑75 mg/m²，隨後在第1至5天(始於順鉑輸注結束時)每天投予氟尿嘧啶750 mg/m² 作為24-hr IV，且化合物1的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期，且多西紫杉醇、順鉑及氟尿嘧啶達4個週期(例如，每週期21天)。

在一些實施態樣中，在患有荷爾蒙難治型前列腺癌(HRPC)之患者中(例如，雄性激素非依賴性(荷爾蒙難治型)轉移性前列腺癌)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD，靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)及連續5 mg潑尼松(prednisone)一天二次。在一些實施態樣中，化合物1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物1、多西紫杉醇及潑尼松的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有荷爾蒙難治型前列腺癌(HRPC)之患者中(例如，雄性激素非依賴性(荷爾蒙難治型)轉移性前列腺癌)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD達包含二十八天的一個週期，靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)及連續5 mg潑尼松一天二次，且化合物1、多西紫杉醇及潑尼松的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有胃腺癌(GC)之患者中(未經治療、晚期GC，包括胃食道接合處)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD，靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，隨後投予順鉑75 mg/m²每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天投予)，隨後在第1至5天(始於順鉑輸注結束時)每天投予氟尿嘧啶750 mg/m²作為24小時IV。在一些實施態樣中，化合物1係投予達包含二十八天的一個週期，且第二治療劑(諸如，多西紫杉醇)係投予達包含二十一天的一個週期。在一些實施態樣中，投予發生達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28個週期。在一些實施態樣中，化合物1、多西紫杉醇、順鉑及氟尿嘧啶的投予發生達4個週期、

6個週期、12個週期、或24個週期。

在一些實施態樣中，在患有胃腺癌(GC)之患者中(未經治療、晚期GC，包括胃食道接合處)，該患者係經口服投予1 mg、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、12 mg、16 mg、30 mg、32 mg、60 mg或120 mg的化合物1 QD達包含二十八天的一個週期，靜脈內投予75 mg/m²的多西紫杉醇每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天的1小時內投予)，隨後投予順鉑75 mg/m²每21天一次(例如，在包含21天之週期的第1天投予)，隨後在第1至5天(始於順鉑輸注結束時)每天投予氟尿嘧啶750 mg/m² 作為24小時IV，且化合物1、多西紫杉醇、順鉑及氟尿嘧啶的投予發生達4個週期、6個週期、12個週期或24個週期。

在一些態樣中，本文所述之治療方法可用於移除腫瘤之手術之前或之後，且可用於放射療法之前、之期間或之後。

在一些態樣中，本文所述之治療方法係投予至先前未經治療劑或化學治療劑治療的患者(即未接受過治療)。在其他態樣中，組合療法係投予至在治療劑或化學治療劑的先前療法之後無法達成持續反應的患者(即有治療經驗)。在一些態樣中，個體已接受治療腫瘤之先前療法且腫瘤係再發性、轉移性或難治性。

因此，例如，在一些實施態樣中，接受本文所述之治療方法的患有NSCLC之患者在至少第一線檢查點抑制劑(諸如，PD-1或PD-L1抑制劑，諸如伊匹單抗、尼沃魯單

抗、派姆單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗(avelumab)、德瓦魯單抗或賽米單抗-rwlc)及第一線基於鉑之化學療法(第二線+(2L+))之後已進展。在一些實施態樣中，接受本文所述之治療方法的患有泌尿上皮癌之患者在至少第一線標準照護全身性化學療法(順鉑/卡鉑+吉西他濱；或甲胺喋呤/長春鹼硫酸鹽/多柔比星鹽酸鹽/順鉑)及檢查點抑制劑(2L+)之後已進展。在一些實施態樣中，接受本文所述之治療方法的患有HNSCC之患者在至少第一線標準照護全身性化學療法及第一線檢查點抑制劑(2L+)之後已進展。

在一些實施態樣中，患者在本文所述之治療方法之前係以其他治療劑(例如，皮質類固醇諸如地塞米松)進行前驅用藥。例如，患者在接受本文所述之治療方法(例如，單一療法或組合療法)之前1天，開始以口服皮質類固醇諸如地塞米松每天16 mg(例如，8 mg BID)進行前驅用藥3天。

本文提供之本發明所涵蓋的亦包括具有累加效力或累加治療效應，同時減少或避免非所要或不良反應之組合療法。本發明亦涵蓋協同性組合，其中治療療效係高於累加，同時減少或避免非所要或不良反應。在某些態樣中，本文提供之方法及組成物允許治療或預防疾病及病症，其中治療係藉由使用組合療法中較低及/或較不頻繁劑量的至少治療劑的增強抗腫瘤反應而改善，以達成下列至少一者：i)減少因分開投予治療劑所造成之非所要或不良反應的發生率，同時至少維持治療療效；ii)增加患者順從性，

及iii)改善抗腫瘤治療之療效。

套組

本文所述之治療方法的治療劑可方便地呈用於投予組成物之套組的形式。

在一些實施態樣中，套組包含容器及包裝仿單。容器含有至少一個劑量的化合物1，且包裝仿單/標籤包含使用化合物1治療患者的癌症及/或癌症相關疾病的指示。容器可包含特定形狀(例如，小瓶、注射器及瓶)及/或材料(例如，塑膠或玻璃)。套組可進一步包含可用於投予化合物1之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋子及管線、針頭及注射器。

在一些實施態樣中，套組包含至少第一容器及第二容器及包裝仿單。第一容器含有至少一個劑量的化合物1，且第二容器含有至少一個劑量的組合療法之第二治療劑。包裝仿單/標籤包含使用治療劑治療患者的癌症及/或癌症相關疾病的指示。第一及第二容器可包含相同或不同形狀(例如，小瓶、注射器及瓶)及/或材料(例如，塑膠或玻璃)。套組可進一步包含可用於投予治療劑之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋子及管線、針頭及注射器。

實例

無須進一步闡述，據信所屬技術領域中具有通常知識者使用前述說明可完整實踐本發明。下列詳細實例描述如

何製備本發明之各種化合物及/或實施各種過程，且僅應解讀為說明性，不應在無論任何方面被解讀為前述揭露之限制。所屬技術領域中具有通常知識者將立即自程序辨識出反應物的適當變異及反應條件及技術的適當變異。

比較例 1

測定化合物 1 BID投藥的第 1 天及第 15 天 PK 輪廓

用於表徵 PK 輪廓之血液樣本係於第 1 天(單一劑量)及第 15 天(穩態)在給藥前及後收集，且使用經驗證之液相層析法偶合串聯質譜法(LC-MS/MS)檢定分析化合物 1。檢定的定量下限係 0.250 ng/mL。以 2 mg BID 給藥之化合物 1 的代表性第 1 天中位數 PK 輪廓係提供於圖 1。以 2 mg BID 給藥之化合物 1 的代表性穩態(第 15 天)中位數 PK 輪廓係提供於圖 2。(下)表 1 描繪以 2 mg BID 給藥之化合物 1 在「穩態」(第 15 天)下的代表性平均最大(C_{max})及最小(C_{min})每日濃度。

表 1			
劑量	N	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
2 mg BID	2	26.9	14.6

實例 1

測定 QD 及 BID 之穩態濃度輪廓

族群藥物動力學(PK)模型係基於來自 6 位口服接受至多 2 mg BID 劑量之化合物 1 的患者在穩態下之初步 PK 資料

產製。在 NCT03854227 臨床試驗中觀察到 BID 投藥之化合物 1 在穩態下 (在此，投藥 15 天) 的實際平均尖峰對谷底比例係約 2，實質上低於先前基於臨床前資料所預測者 (BID 係約 4)。另外，基於此族群 PK 模型，使用這 6 位患者各自的個別 PK 參數比較在 QD 對比 BID 投藥之後 (使用 16 mg 總每日劑量作為實例) 的穩態 PK 輪廓。結果提供於圖 3，且顯示 QD 投藥在穩態下產生低尖峰對谷底比例 (約 4 倍或低於 4 倍)。

實例 2

以 32 mg 化合物 1 QD 投藥患者「A」

在將化合物 1 投予及提供給患者「A」之前，計劃主持人證實已維持適當溫度及儲存條件。檢查記錄以確保化合物 1 儲存在安全、環境受控、且受監測的限制存取區域。指示患者「A」關於欲在家投予之化合物 1 的適當儲存。

化合物 1 係以錠劑 (供應於分開標示瓶之 1 mg、5 mg 及 25 mg 錠劑) 提供給患者「A」用於口服投予。由於患者「A」接受 32 mg QD，因此他被指示在每天早上相同時間，在空胃下以至少 8 oz (240 mL) 的水整顆吞服 (即，不壓碎或咀嚼) 一顆 25 mg 錠劑、一顆 5 mg 錠劑及二顆 1 mg 錠劑。每次劑量投予之前 2 小時及之後 1 小時，不應攝取食物或除水以外的液體。由於患者「A」每週回診，因此在每次回診時，門診藥局提供給他一週份量的化合物 1。患者「A」在家 QD 口服如上述之化合物 1 達四個週期 (一週期係

28天)。患者每週回診以評估化合物1的抗癌活性及不良反應。

實例 3

以 60 mg 化合物 1 QD 投藥患者「B」

在將化合物1投予及提供給患者「B」之前，計劃主持人證實已維持適當溫度及儲存條件。檢查記錄以確保化合物1儲存在安全、環境受控、且受監測的限制存取區域。指示患者「B」關於欲在家投予之化合物1的適當儲存。

化合物1係以錠劑(供應於分開標示瓶之 5 mg 及 25 mg 錠劑)提供給患者「B」用於口服投予。由於患者「B」接受 60 mg QD，因此她被指示在每天早上相同時間，在空胃下以至少 8 oz (240 mL) 的水整顆吞服(即，不壓碎或咀嚼)二顆 25 mg 錠劑及二顆 5 mg 錠劑。每次劑量投予之前 2 小時及之後 1 小時，不應攝取食物或除水以外的液體。由於患者「B」每週回診，因此在每次回診時，門診藥局提供給她一週份量的化合物1。患者「B」在家 QD 口服如上述之化合物1達十二個週期(一週期係 28 天)。患者每週回診以評估化合物1的抗癌活性及不良反應。

實例 4

以 120 mg 化合物 1 QD 投藥患者「C」

在將化合物1投予及提供給患者「C」之前，計劃主持人證實已維持適當溫度及儲存條件。檢查記錄以確保化合

物1儲存在安全、環境受控、且受監測的限制存取區域。指示患者「C」關於欲在家投予之化合物1的適當儲存。

化合物1係以錠劑(供應於分開標示瓶之5 mg及25 mg錠劑)提供給患者「C」用於口服投予。由於患者「C」接受120 mg QD，因此她被指示在每天早上相同時間，在空胃下以至少8 oz (240 mL)的水整顆吞服(即，不壓碎或咀嚼)四顆25 mg錠劑及四顆5 mg錠劑。每次劑量投予之前2小時及之後1小時，不應攝取食物或除水以外的液體。由於患者「C」每週回診，因此在每次回診時，門診藥局提供給她一週份量的化合物1。患者「C」在家QD口服如上述之化合物1達二十四個週期(一週期係28天)。患者每週回診以評估化合物1的抗癌活性及不良反應。

實例5

第1期、開放標籤、多中心、劑量增量及劑量擴增研究以評估化合物1作為單一劑及組合在患有選定之局部晚期或轉移性實體腫瘤適應症之參與者的安全性、藥物動力學、藥效動力學及抗腫瘤活性。

研究分成2個部分：劑量增量(第1部分)及隨後的劑量擴增(第2部分)。整體研究設計描繪於圖4。第1部分劑量增量進一步分成第1A及1B部分。第1A部分含有劑量增量作為單一劑以測定MTD(最大耐受劑量)及RP2D(建議第2期劑量)，參與者患有局部晚期或轉移性頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、食道癌、子宮內膜

癌、子宮頸癌或膀胱癌，其對於標準療法具抗性或不耐或無可用的標準療法。第1B部分含有化合物1與多西紫杉醇之組合於局部晚期或轉移性NSCLC之劑量尋找。

第1A部分(劑量增量)具有大約9個研究世代且收案大約40位參與者。貝氏邏輯迴歸模型(BLRM)係用於測定MTD。參與者接受始於0.5 mg QD之增量劑量的化合物1。劑量限制性毒性(DLT)在第1週期(28天)結束時評估以告知劑量增量及測定MTD。研究世代大小係大約3位參與者，每研究世代在前3個劑量水準有至少1位DLT可評估參與者，且剩餘研究世代中每研究世代有至少2位DLT可評估參與者。化合物1係作為單一劑在連續基礎上口服投予，在第一研究世代的28天週期期間每日一次，後續研究世代一天兩次(BID)或一天一次(QD)，直到疾病進展、參與者拒絕或不可接受的毒性。其他投藥方案(例如，劑量中斷方案以允許自某些不良事件恢復)可包括於研究中，如果受到新臨床資料的進一步支持。治療的估計長度係大約2年。任何超過2年的額外治療尚待考慮。

第2部分(劑量擴增)評估化合物1單一療法以單一劑RP2D於3個擴增研究世代的安全性及抗腫瘤活性：局部晚期或轉移性NSCLC(第2A部分，20位參與者)、泌尿上皮癌(第2B部分，20位參與者)及HNSCC(第2C部分，20位參與者)。若國家、當地及機構政策允許，強烈建議每組收集至多5位參與者的治療中活體組織切片。

另外，化合物1與多西紫杉醇之組合係於局部晚期或

轉移性 NSCLC 中評估 (第 1B 部分組合劑量尋找及第 2D 部分組合劑量擴增)。在第 1B 部分，化合物 1 與多西紫杉醇之組合係於患有局部晚期或轉移性 NSCLC 之參與者中評估，該參與者在至少 1 種線上檢查點抑制劑及基於鉑之化學療法 (2L+) 之後已進展。經特別設計用於 EWOC (增量合併過量控制) 原則引導的組合之 BLRM 係用於劑量尋找。化合物 1 始於低於單一劑 RP2D 1 個劑量水準 (RP2D-1) 合併按照標準照護固定劑量的多西紫杉醇。此外，取決於在第 1A 部分的安全性發現及是否預期組合有顯著重疊毒性，化合物 1 的起始劑量可進一步增量或去增量，但不超過單一劑 RP2D。參與者係經收案於大約 3 位參與者的研究世代，其中至少 3 位係 DLT (劑量限制性毒性) 可評估。大約 6 至 9 位參與者係收案於第 1B 部分。

一旦決定了用於組合的 RP2D，額外 NSCLC 參與者係收案於第 2D 部分組合擴增研究世代，直到總共 20 位參與者已經組合 RP2D 評估 (以組合 RP2D 給藥之第 1B 部分參與者係經計入總共 20 位參與者)。若國家、當地及機構政策允許，強烈建議每組收集至多 5 位參與者的治療中活體組織切片。

大約 80 位參與者係收案於第 2 部分。參與者族群簡短描述於下。以下列出單一療法擴增研究世代第 2A、2B 及 2C 部分：

- 第 2A 部分：患有 NSCLC 之參與者 (n=20) 在至少 1 種線上檢查點抑制劑及 1 種線上基於鉑之化學療

法(2L+)之後已進展。

- 第2B部分：患有泌尿上皮癌之參與者(n=20)在至少1種線上標準照護全身性化學療法(順鉑/卡鉑+吉西他濱；或甲胺喋呤/長春鹼硫酸鹽/多柔比星鹽酸鹽/順鉑[MVAC])及檢查點抑制劑(2L+)之後已進展。
- 第2C部分：患有HNSCC之參與者(n=20)在至少1種線上標準照護全身性化學療法及1種線上檢查點抑制劑(2L+)之後已進展。

以下列出組合擴增研究世代第2D部分(化合物1與多西紫杉醇之組合)：

- 第2D部分：患有NSCLC之參與者(n=20)在至少1種線上檢查點抑制劑及1種線上基於鉑之化學療法(2L+)之後已進展。
- 第1部分及第2部分的所有參與者：
- 在進入研究之前經歷至多28天的篩選。
- 接受28天週期口服連續投予之化合物1的劑量至多2年(以與多西紫杉醇之組合而言，使用21天週期以符合多西紫杉醇的投藥時程)。任何超過2年之化合物1的額外治療應由試驗委託者討論及核准。
- 化合物1的治療持續直到疾病進展、參與者的決定(撤回同意或不願意再參與)、計劃主持人的決定、或不可接受的毒性(以先發生者為準)。

- 治療結束後至少28天但不超過35天經歷安全性追蹤回診。
- 此外，每12週以電話聯絡一次第1B部分及第2部分劑量擴增研究世代的參與者以收集存活資料直到試驗結束(最後一位參與者第一劑後2年)。

參與者被認為已完成研究，如果他/她已完成研究的所有分期，包括整體存活期(OS)。OS追蹤在研究結束之後不持續。

食物效應子研究

食物對於建議第2期劑量及方案(BID或QD)之化合物1之PK的效應係於第2B部分的至少6位參與者(但不超過15位參與者)評估，以告知在後續臨床試驗中化合物1是否可在無食物限制下投予。利用固定順序單因子交叉設計以評估化合物1分別在第1週期第15天及第16天之空腹及飽食條件下的PK，之後在空胃條件下重複投藥(每次劑量之前2小時及之後1小時，不攝取食物或除水以外的液體)。

除了食物效應評估的研究回診(第1週期第15天及第16天)以外，參與者在空胃條件下(即，每次劑量之前2小時及之後1小時，不攝取食物或除水以外的液體)接受連續口服劑量的化合物1(QD或BID)。在第1週期第15天，參與者在空腹條件下(隔夜空腹至少10小時；可以喝水)接受口服劑量的化合物1。在第1週期第16天，參與者在隔夜空腹(可以喝水)10小時之後隨高脂、高卡路里餐食(早餐)接受

另一個口服劑量的化合物 1。在第 15 天及第 16 天的各劑量之後收集連續 PK 樣本。後續，參與者在空胃條件下接受剩餘藥物治療。做過胃切除術或具有飲食或其他限制而無法 10 小時隔夜空腹(可以喝水)或攝取高脂、高卡路里餐食的參與者不需要參與此評估。

納入標準

只有適用所有下列標準的參與者才符合納入本研究之資格：

1. 年齡 $\geq$ 18歲的女性及/或男性參與者。
2. 以第 1 部分劑量增量而言，參與者必須具有晚期/轉移性實體腫瘤之組織學或細胞學診斷，參與者對下列腫瘤類型的標準治療不耐或對標準療法具抗性*：
 - NSCLC；
 - HNSCC；
 - 食道；
 - 子宮內膜；
 - 子宮頸；
 - 膀胱。

*研究收案必須記載對先前療法的不耐或進展。

3. 以第 2 部分單一劑劑量擴增而言，NSCLC 參與者：
 - 經組織學或細胞學證實局部晚期或轉移性

NSCLC，包括鱗狀細胞癌或腺癌；

- 以沒有可用的 1L 標靶療法之 NSCLC 而言 (EGFR、ALK、ROS1、BRAF 及 NTRK 陰性)，2L+ NSCLC 在轉移性環境中至少 1 種線上檢查點抑制劑 (CPI) 及 1 種線上基於鉑之化學療法方案一起或依序給予之後已進展；
- 以有可用的 1L 標靶療法之 NSCLC 而言 (EGFR、ALK、ROS1、BRAF 或 NTRK 陽性)，2L+ NSCLC 在至少 1 種線上標靶療法之後已進展；
- 在轉移性環境中不應接受超過 3 種線上全身性療法；
- 在最近治療期間或之後放射線學進展。

4. 以第 2 部分與多西紫杉醇之組合擴增而言，NSCLC 參與者：

- 經組織學或細胞學證實局部晚期或轉移性 NSCLC，包括鱗狀細胞癌及腺癌兩者；
- 以沒有可用的 1L 標靶療法之 NSCLC 而言 (EGFR、ALK、ROS1、BRAF 及 NTRK 陰性)，2L+ NSCLC 在轉移性環境中至少 1 種線上檢查點抑制劑 (CPI) 及 1 種線上基於鉑之化學療法方案一起或依序給予之後已進展；
- 以有可用的 1L 標靶療法之 NSCLC 而言 (EGFR、ALK、ROS1、BRAF 或 NTRK 陽

性)，2L+ NSCLC在至少1種線上標靶療法之後已進展；

- 在局部晚期或轉移性環境中尚未經紫杉烷化學療法(多西紫杉醇或太平洋紫杉醇)治療；
- 在轉移性環境中不應接受超過2種線上全身性療法；
- 在最近治療期間或之後放射線學進展。

5. 以第2部分泌尿上皮癌參與者而言：

- 經組織學或細胞學證實膀胱、腎盂、輸尿管或尿道的局部晚期或轉移性泌尿上皮癌；
- 2L+泌尿上皮癌在轉移性環境中在至少1種線上標準照護化學療法(順鉑/卡鉑+吉西他濱；或MVAC)及1種線上檢查點抑制劑之後已進展；
- 在轉移性環境中不應接受超過3種線上全身性療法；
- 在最近治療期間或之後放射線學進展。

6. 以第2部分HNSCC參與者而言：

- 經組織學或細胞學證實局部晚期或轉移性HNSCC；
- 2L+ HNSCC在轉移性環境中在至少1種線上標準照護全身性化學療法及一種線上檢查點抑制劑之後已進展；
- 在轉移性環境中不應接受超過3種線上全身

性療法；

- 在最近治療期間或之後放射線學進展。
7. 必須提供強制封存的經福馬林固定之石蠟包埋 (FFPE) 腫瘤組織塊。如果無法獲得封存的 FFPE 組織，重新 (即，新鮮) 腫瘤樣本應根據當地機構的腫瘤活體組織切片實務獲得。
 8. 參與者必須具有至少 1 個先前未經輻照之如實體腫瘤反應評估標準所定義之可測量的病灶 (先前未經輻照)。
 9. 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 (PS) 0 或 1。
 10. 適當骨髓功能，包括：
 - a. 絕對嗜中性球數 (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 或 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ；
 - b. 血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 或 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ；
 - c. 血紅素 $\geq 9 \text{ g/dL}$ 。在與試驗委託者的醫療監測員討論之後，允許有限輸血以達到此值。過去近期 (大約 3 個月) 不應有輸血的慢性需求。
 11. 適當腎功能，包括
 - a. 血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ 正常上限值 (ULN) 或使用機構標準方法所計算之估計肌酸酐廓清率 $\geq 50 \text{ mL/min}$ 。在模糊病例中，可使用 24 小時尿液收集測試以更正確地估計肌酸酐廓清率；
 - b. 以患有泌尿上皮癌之參與者而言，估計肌酸

酞廓清率 ≥ 40 mL/min。

12. 適當肝功能，包括：

以第1A、2A、2B及2C部分單一療法而言

- a. 以化合物1單一療法而言，總血清膽紅素 ≤ 1.5 x 正常上限值(ULN)(除非參與者具有記載的Gilbert氏症候群)；
- b. 以化合物1單一療法而言，天冬胺酸及丙胺酸轉胺酶(AST及ALT) ≤ 2.5 x ULN； ≤ 5.0 x ULN(若腫瘤涉及肝臟)；以化合物1與多西紫杉醇之組合而言，AST及ALT ≤ 1.5 x ULN

以第1B及2D部分與多西紫杉醇之組合而言

- c. 以化合物1與多西紫杉醇之組合而言，總膽紅素 $\leq$ ULN；
- d. 以化合物1與多西紫杉醇之組合而言，天冬胺酸及丙胺酸轉胺酶(AST及ALT) ≤ 1.5 x ULN；鹼性磷酸酶(ALP) ≤ 2.5 x ULN。

13. 任何先前療法之急性效應緩解至基線嚴重性或CTCAE等級 ≤ 1 ，計劃主持人判斷不構成安全性風險之AE除外。正接受劑量 < 15 mg/天之潑尼松等效物之患有起因於穩定荷爾蒙補充療法免疫治療之垂體低能症之甲狀腺低能症的參與者及患有腎上腺功能不全的參與者係符合資格。

14. 願意且能夠遵守遵從所有排定的回診、治療計畫、實驗室測試、生活型態考慮及其他研究程序的參與者。
15. 能夠如所述給出簽名的知情同意，包括遵從知情同意書文件(ICD)及本試驗計畫書中列出的要求及限制。

劑型及包裝

化合物1係提供為用於口服投予之錠劑。0.5 mg、1 mg及5 mg係供應於分開的瓶子且根據當地法規要求標示。

多西紫杉醇係市售品且係根據US包裝仿單(USPI)使用。

投予

參與者完整吞服研究性產品，且在吞服之前不操作(例如，壓碎)或咀嚼研究性產品。無法整顆吞服錠劑之參與者可將他們的劑量在口服注射器中溶解，以允許口服或經由NG(鼻胃)管投予懸浮液。

化合物1起初係QD口服投予，接著後續研究世代在連續基礎上BID或QD。若有新資料的支持，可考慮替代性間歇投藥方案。以單一療法研究世代而言，週期係定義為連續投藥28天(不論遺漏劑量或劑量延遲)。以研究世代1B及2D而言(化合物1與多西紫杉醇之組合)，週期係定義為21天(以符合多西紫杉醇的治療週期及投藥時程)。

以BID投藥方案而言，在化合物1的早上劑量因為特定研究回診而暫緩的日子，當天的第二劑的服用不應早於當天第一劑之後8小時且不晚於16小時(可允許的治療窗 ± 4 小時)。以每日一次投藥方案而言，可允許的治療窗係 ± 4 小時。

化合物1係在空胃下口服投予，每一週期不根據身體大小調整。參與者被指示在每天大約相同時間服用他們的藥物且在任何時間皆不服用超過處方劑量。如果參與者遺漏治療劑量或治療日，他們必須被指示不要「補吃」，而是恢復如處方的後續劑量。此外，如果參與者在服用劑量之後任何時間嘔吐，他們必須被指示不要「補吃」，而是恢復如處方的後續劑量。最後，如果參與者在一天內意外多服用1個劑量，則參與者不應服用下一劑化合物1。

化合物1錠劑亦可溶解成懸浮液，若有需要可口服或經由鼻胃(NG)管投予懸浮液。

在第1週期第15天及第16天，參與食物效應評估之第2部分參與者將在研究單位中分別在空腹及飽食條件下接受化合物1且收集用於PK表徵之血液樣本。

多西紫杉醇投予

以第1B及2D部分的參與者而言，多西紫杉醇係在每個21天週期的第1天的1小時內以75 mg/m²靜脈內投予，直到疾病進展、不可接受的毒性、參與者拒絕(以先發生者為準)。為了減少液體滯留的發生率及嚴重性以及過敏反

應的嚴重性，所有參與者應於多西紫杉醇投予之前1天，開始以口服皮質類固醇諸如地塞米松每天16 mg(例如，8 mg BID)進行前驅用藥3天。密切觀察參與者的過敏反應，特別是在第一及第二輸注期間。

實例 6

以 4 mg、6 mg及 8 mg的化合物 1 QD投藥患者

在向三個研究世代的患者投予化合物 1 之前 (4 mg QD、6 mg QD及 8 mg QD)，計劃主持人證實已維持適當溫度及儲存條件。檢查記錄以確保化合物 1 儲存在安全、環境受控、且受監測的限制存取區域。

化合物 1 係以供應於分開標示瓶之錠劑提供給三個研究世代的患者((1) 1 mg錠劑(用於以 4 mg QD給藥之患者)；及 2) 1 mg及 5 mg錠劑(用於以 6 mg QD及 8 mg QD給藥之患者))用於口服投予。由於患者分別接受 4 mg QD、6 mg QD及 8 mg QD，他們各自被指示在每天早上相同時間，在空胃下以至少 8 oz (240 mL)的水整顆吞服(即，不壓碎或咀嚼)：1)四顆 1 mg錠劑(用於 4 mg QD研究世代(N=3))；2)一顆 5 mg錠劑及一顆 1 mg錠劑(用於 6 mg研究世代(N=6))；及 3)一顆 5 mg錠劑及三顆 1 mg錠劑(用於 8 mg研究世代(N=2))。每次劑量投予之前2小時及之後1小時，不應攝取食物或除水以外的液體。這些研究世代的患者 QD口服如上述之化合物 1 達四個週期(一週期係 28 天)。患者每週回診以評估化合物 1 的抗癌活性及不良反應。圖 5、圖 6 及圖 7

分別顯示 4 mg QD、6 mg QD 及 8 mg QD 之第 15 天穩態中位數濃度-時間曲線。在 QD 投藥之後，在穩態下觀察到低尖峰對谷底比例(中位數=3.1)。低尖峰對谷底比例係為所欲，因為它們有助於最小化潛在 C_{max} 相關不良反應(若有的話)，同時維持治療效應。在 QD 投藥之後觀察到的低尖峰對谷底比例建議 QD 投藥方案係可行且亦較佳地增強癌症患者及他們的健康照護提供者的順從性及方便性。

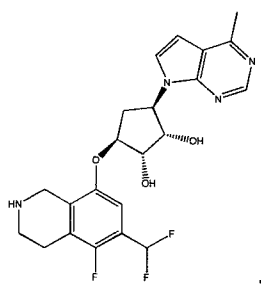
實例 7

化合物 1 抑制血液藥效動力學生物標記 SDMA

血漿 SDMA(對稱性二甲基精胺酸)水準係用來作為藥效動力學生物標記(PD)以監測化合物 1 的抑制效應。選擇 SDMA 血液 PD 生物標記，因為 PRMT5 催化 SDMA 在一些細胞核及細胞質蛋白質的形成，且 PRMT5 抑制將導致 SDMA 降低。SDMA 的定量測定係使用液相層析法質譜法(LC-MS/MS)檢定實施，其係非常敏感且特異的分析技術，可精確測定樣本內之化合物(諸如 SDMA)的身份及濃度。檢定已經血漿 1 至 500 ng/ml 驗證。圖 8 顯示不同劑量水準的化合物 1 隨時間減少 60 至 80% SDMA。前二個研究世代(各研究世代 N=1)(包括 0.5 mg QD 及 0.5 mg BID)的血漿 SDMA 抑制係約 60%。研究世代 3 至研究世代 9(包括 1 mg BID (N=2)、2 mg BID (N=3)、4 mg BID (N=3)、6 mg BID (N=4)、4 mg QD (N=5)、6 mg QD (N=6) 及 8 mg QD (N=3)) 的血漿 SDMA 抑制係約 80%。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療個體的異常細胞生長之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽，該投予不超過每日一次。

【請求項2】如請求項1之方法，其中治療該異常細胞生長係藉由抑制該個體的蛋白精胺酸甲基轉移酶5 (PRMT5)蛋白質之活性。

【請求項3】如請求項1或2之方法，其中該異常細胞生長係癌症。

【請求項4】如請求項3之方法，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚黑色素瘤、眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區之癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前

列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌、輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤及腦下垂體腺瘤。

【請求項5】如請求項3之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、食道癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、泌尿上皮癌或胰臟癌。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之方法，其中該化合物1或其醫藥上可接受之鹽係以選自一或多個錠劑、一或多個膠囊、液體溶液、液體懸浮液或漿料之劑型投予。

【請求項7】如請求項6之方法，其中該劑型係一或多個錠劑。

【請求項8】如請求項7之方法，其中該劑型係單一錠劑。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之方法，其中該投予發生達7個連續日。

【請求項10】如請求項1至8中任一項之方法，其中該投予發生達一個週期，該一個週期包含28個連續日。

【請求項11】如請求項10之方法，其中該投予發生達1至24個週期。

【請求項12】如請求項11之方法，其中該投予發生達4個週期。

【請求項13】如請求項11之方法，其中該投予發生達

6個週期。

【請求項14】如請求項11之方法，其中該投予發生達12個週期。

【請求項15】如請求項11之方法，其中該投予發生達24個週期。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之方法，其中該化合物1係以約1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg或150 mg每日一次的劑量向個體投予。

【請求項17】如請求項16之方法，其中該化合物1係以約4 mg每日一次的劑量向個體投予。

【請求項18】如請求項16之方法，其中該化合物1係以約6 mg每日一次的劑量向個體投予。

【請求項19】如請求項16之方法，其中該化合物1係以約8 mg每日一次的劑量向個體投予。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之方法，其中該方法進一步包含投予有效量的第二治療劑。

【請求項21】如請求項20之方法，其中該第二治療劑係化學治療劑。

【請求項22】如請求項21之方法，其中該化學治療劑係太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多西紫杉醇(docetaxel)。

【請求項23】如請求項20之方法，其中該第二治療劑係抗體。

【請求項24】如請求項23之方法，其中該抗體係PD-1或PD-L1抗體。

【請求項25】如請求項20至24中任一項之方法，其中該第二治療劑係經靜脈內、皮下或口服投予。

【請求項26】如請求項20至25中任一項之方法，其中該第二治療劑與化合物1係同時向該個體投予。

【請求項27】如請求項20至25中任一項之方法，其中該第二治療劑與化合物1係同期向該個體投予。

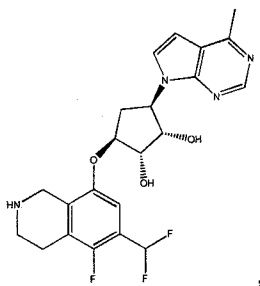
【請求項28】如請求項20至25中任一項之方法，其中該第二治療劑與化合物1係依序向該個體投予。

【請求項29】如請求項22之方法，其中多西紫杉醇係以75 mg/m²靜脈內每21天一次投予。

【請求項30】如請求項1至22中任一項之方法，其中該個體在該治療之前係以皮質類固醇進行前驅用藥。

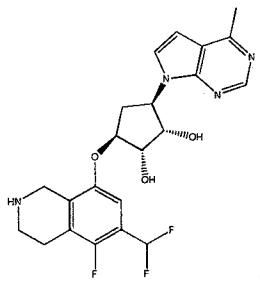
【請求項31】如請求項3至30中任一項之方法，其中該癌症係復發、難治性或轉移性。

【請求項32】一種藥劑，其包含治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：



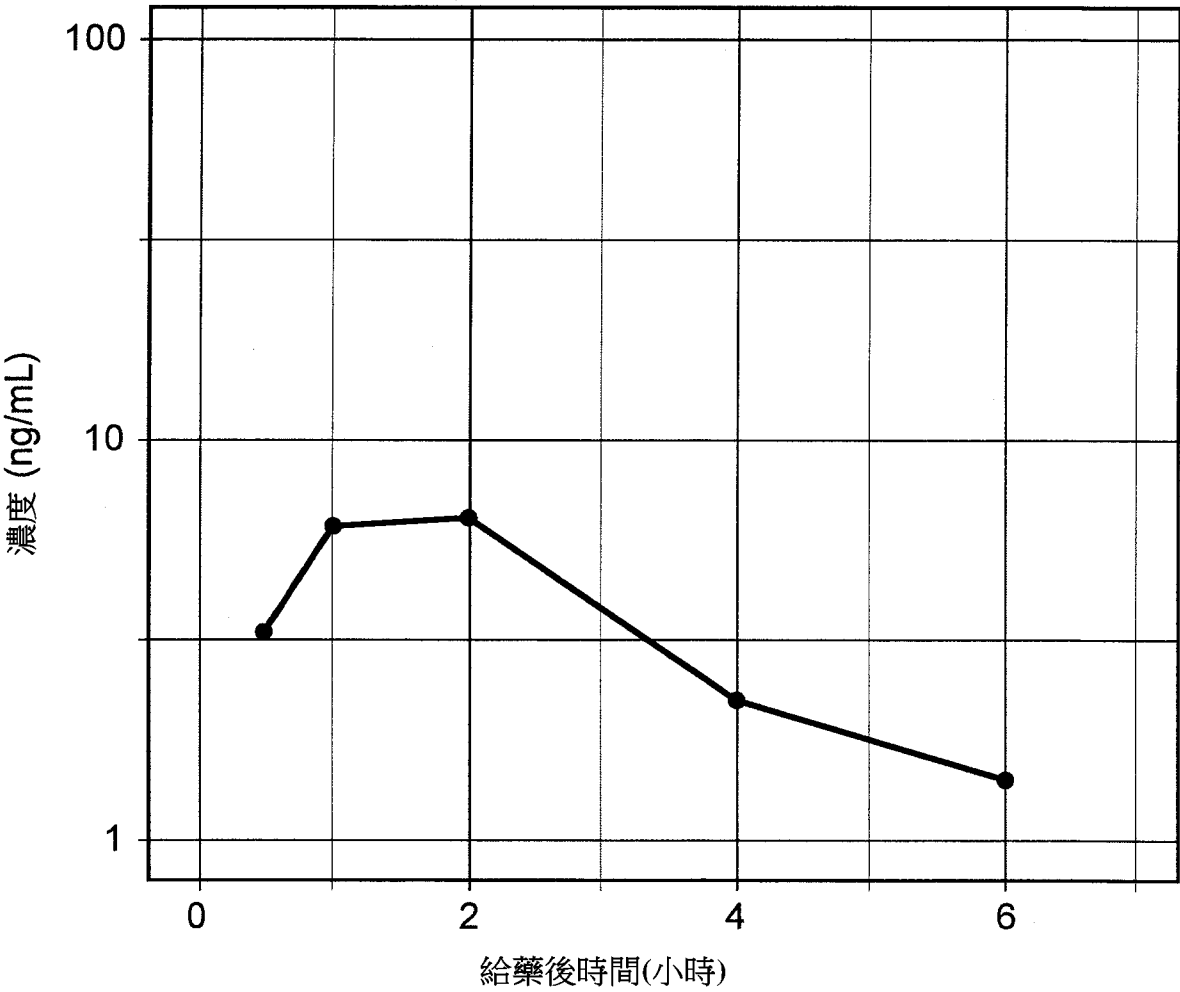
或其醫藥上可接受之鹽，該藥劑用於治療個體的異常細胞生長不超過每日一次。

【請求項33】一種藥劑，其包含治療有效量的具有下式結構之(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(二氟甲基)-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇(化合物1)：

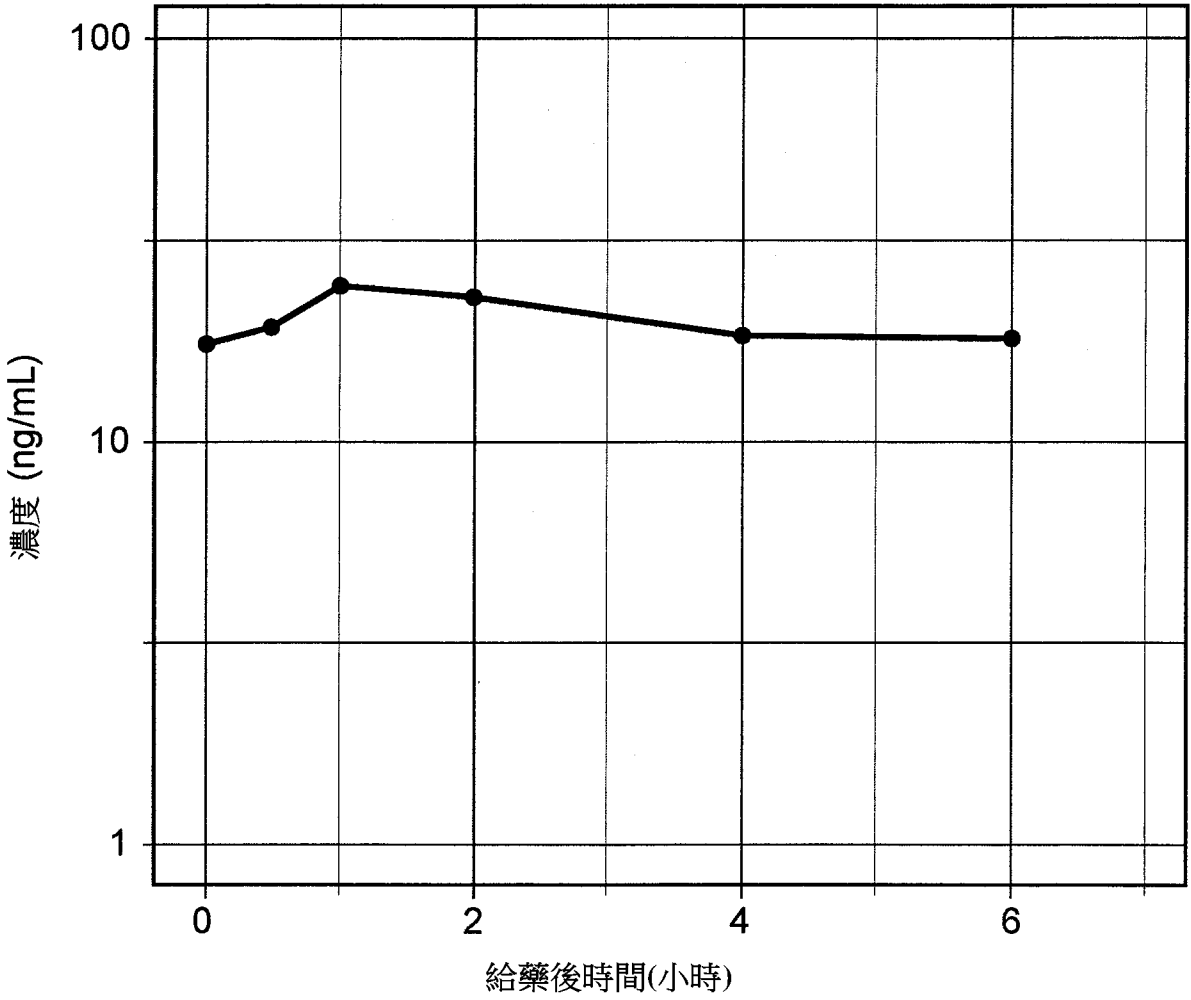


或其醫藥上可接受之鹽及有效量的第二治療劑，該藥劑用於治療個體的異常細胞生長不超過每日一次。

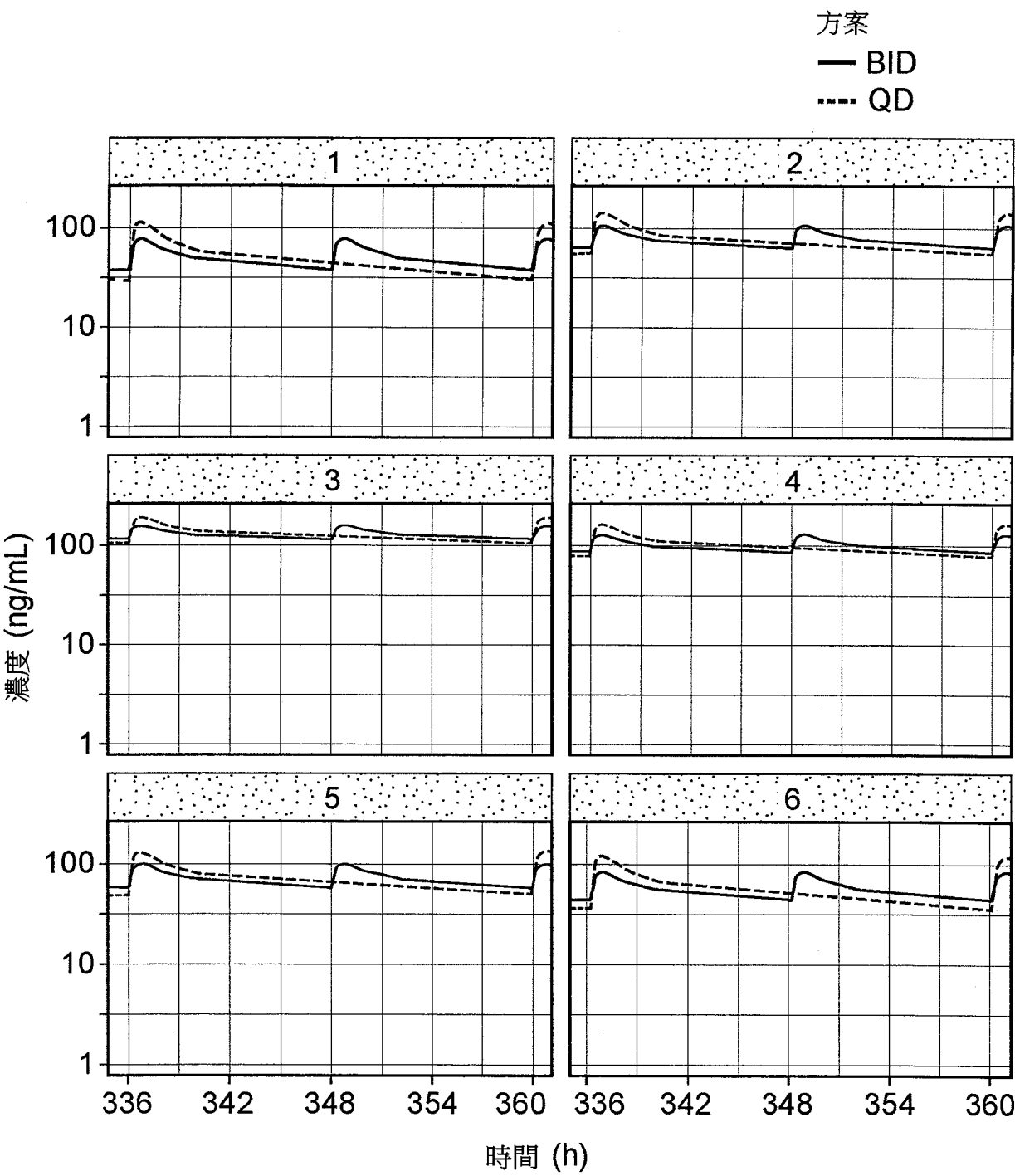
【發明圖式】



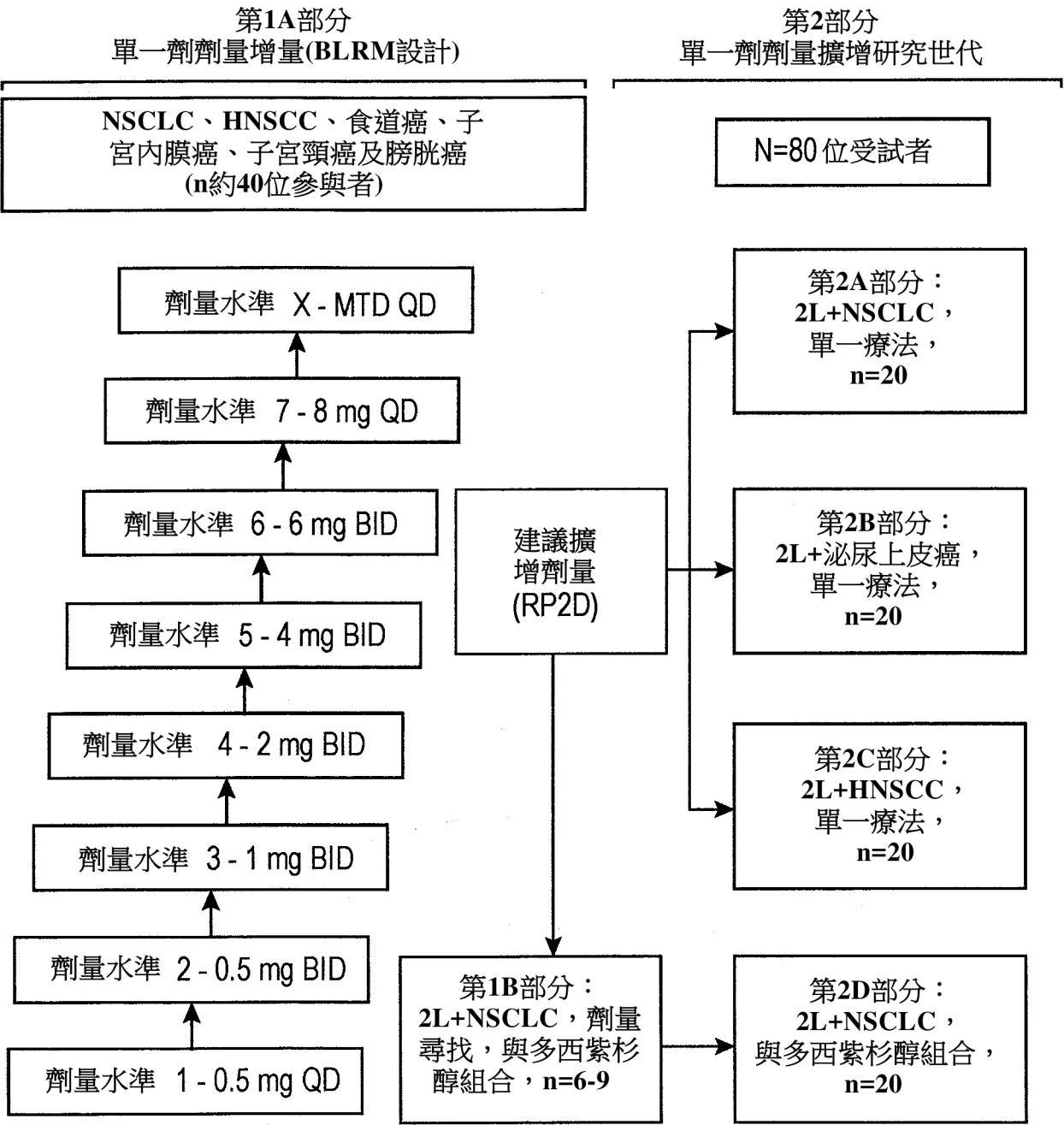
【圖 1】



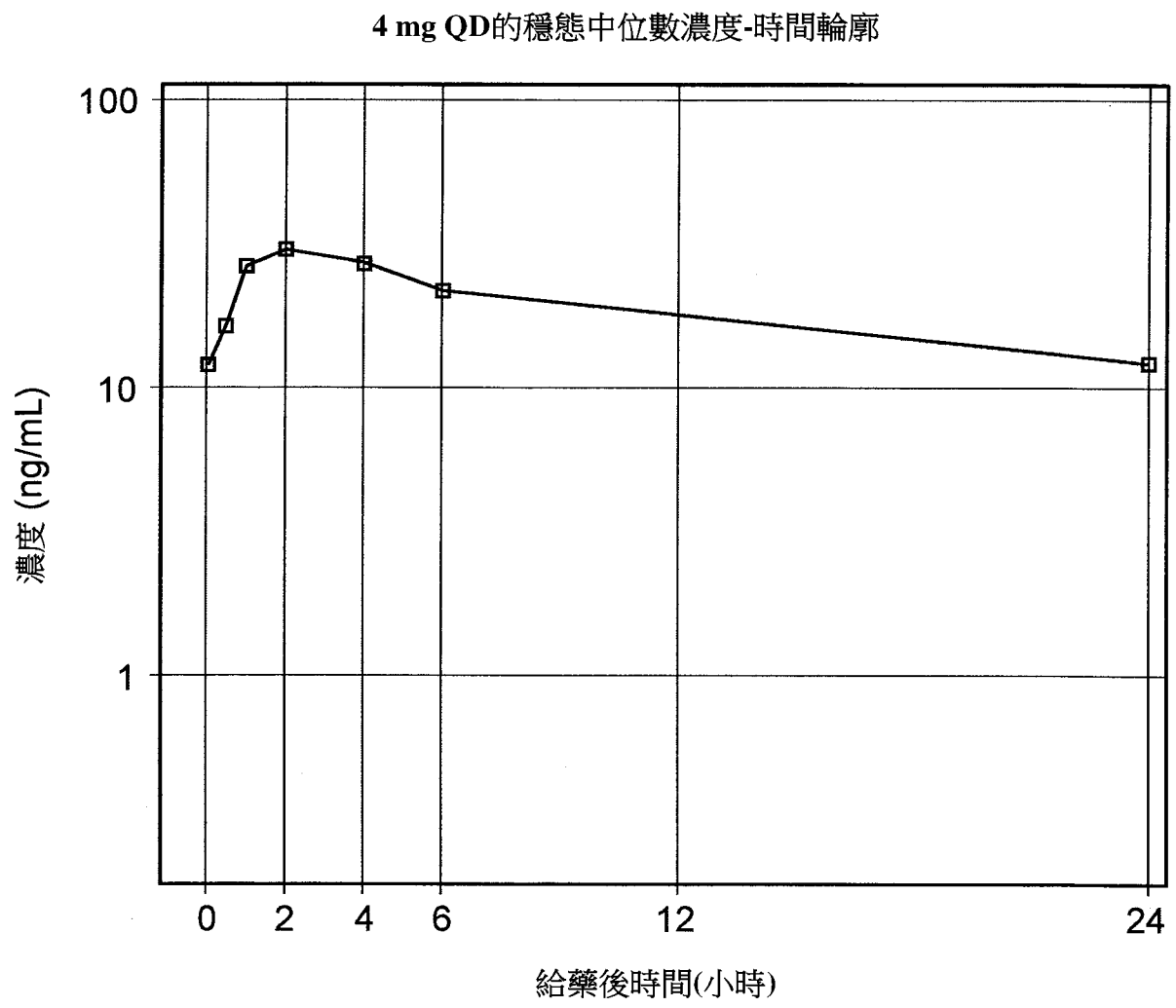
【圖 2】



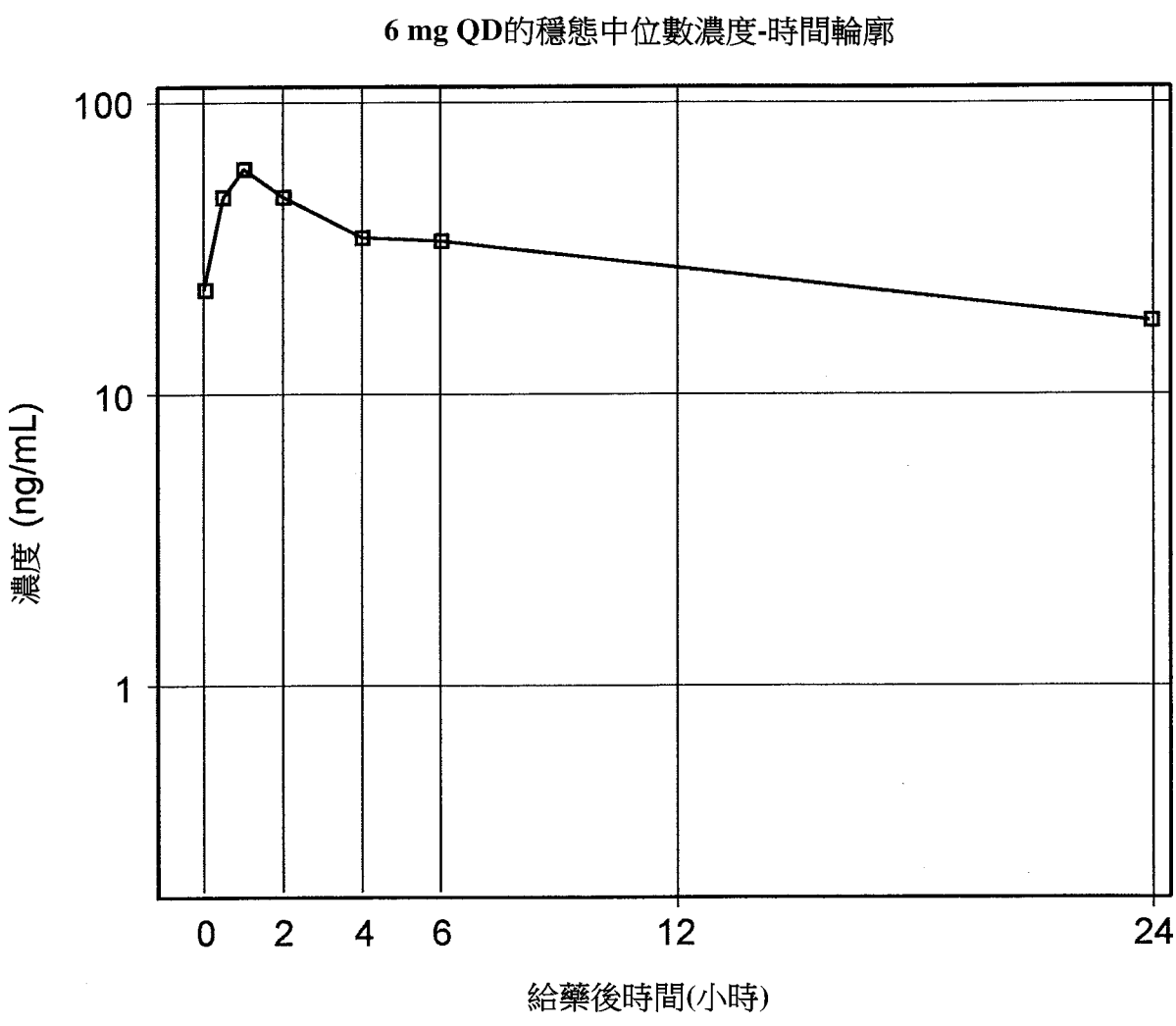
【圖 3】



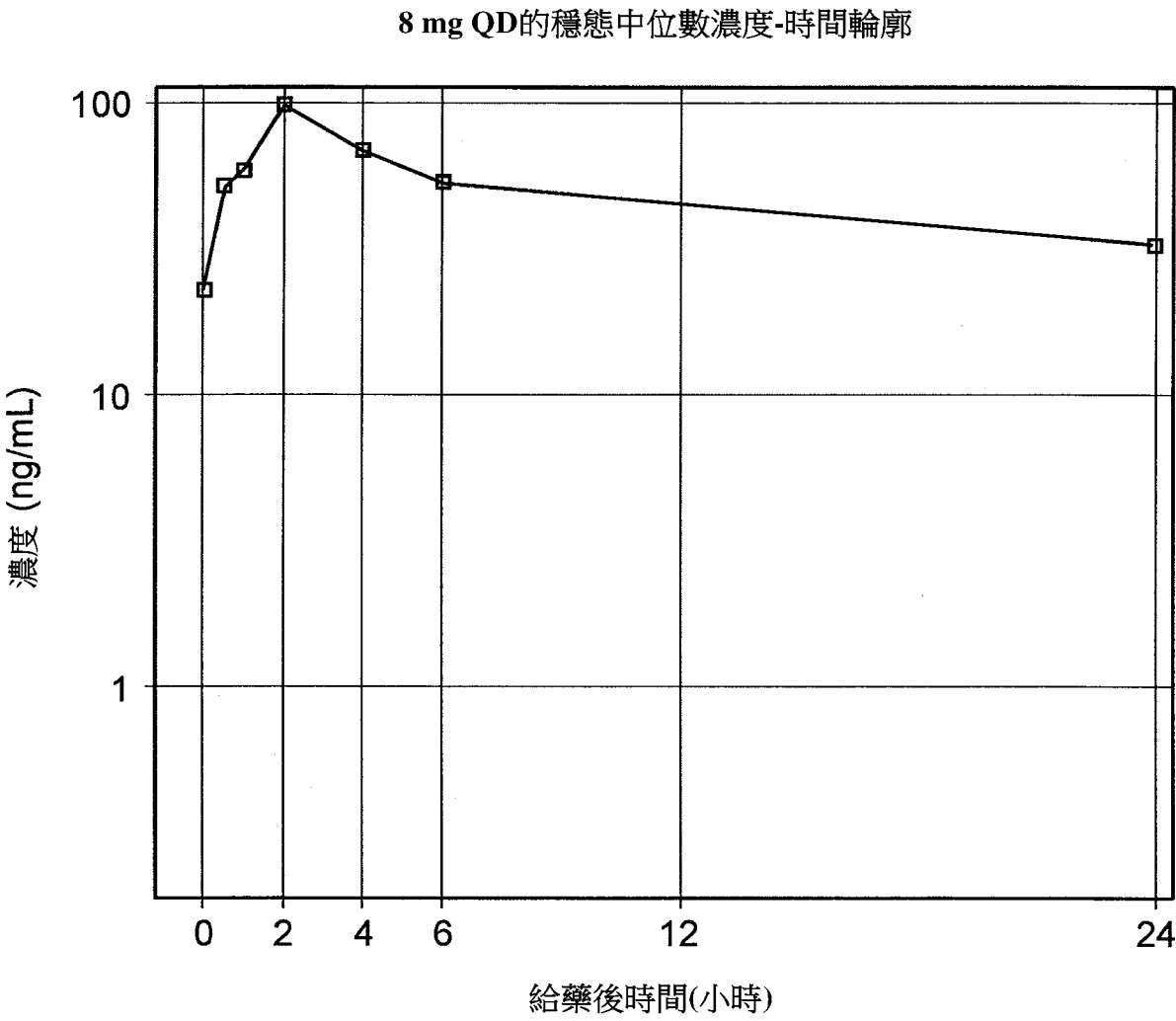
【圖 4】



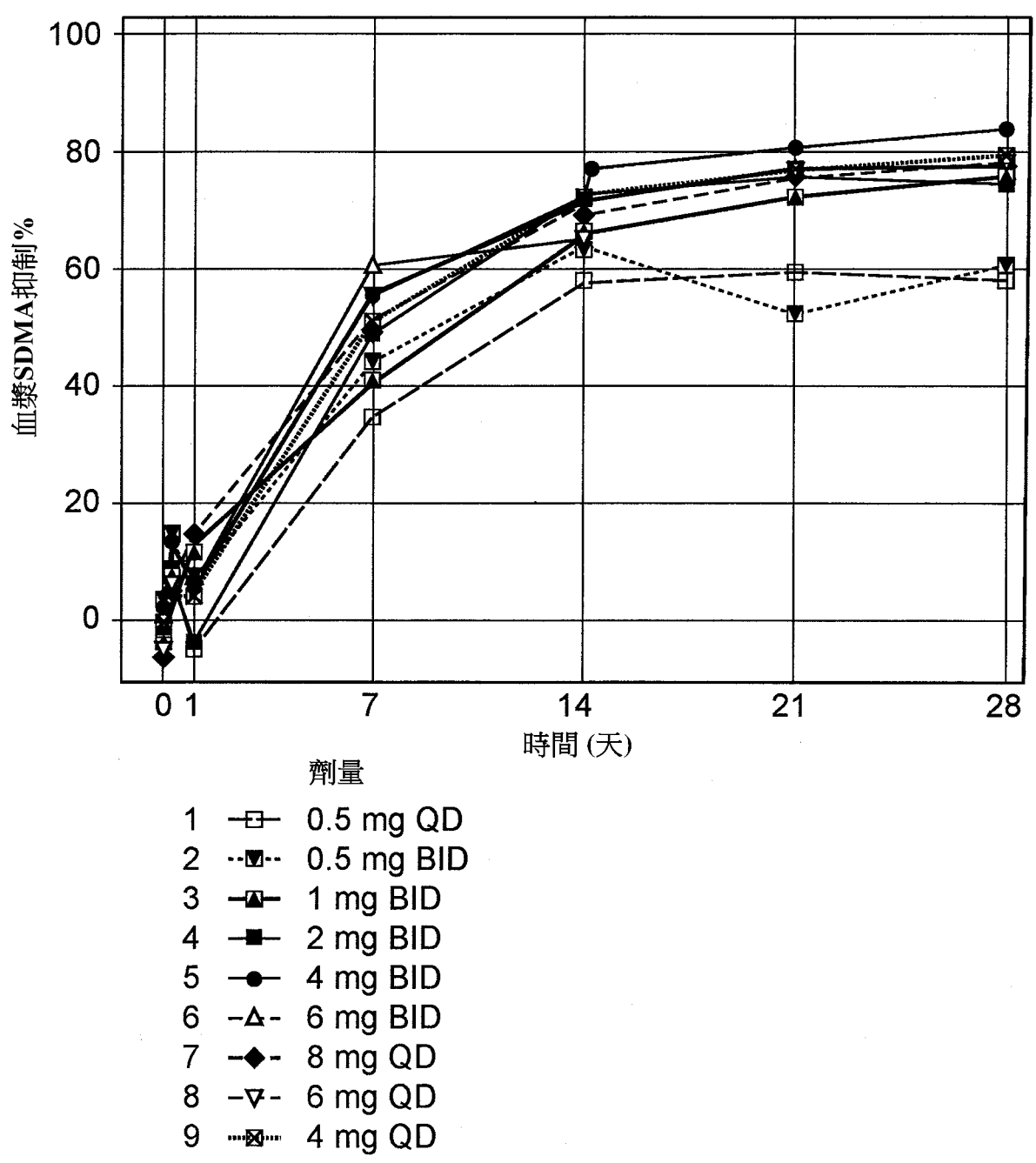
【圖 5】



【圖 6】



【圖 7】



【圖 8】