



(21) 申請案號：111116202 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 28 日

(51) Int. Cl. : A61K47/64 (2017.01) A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/04/29 美國 63/181,640

(71) 申請人：美商斯布雷克薩二號公司 (美國) CYBREXA 2, INC. (US)
美國(72) 發明人：帕羅卡 維斯瓦斯 PARALKAR, VISHWAS (US)；德克立斯 亞瑟 P DECILLIS,
ARTHUR P. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：2 共 87 頁

(54) 名稱

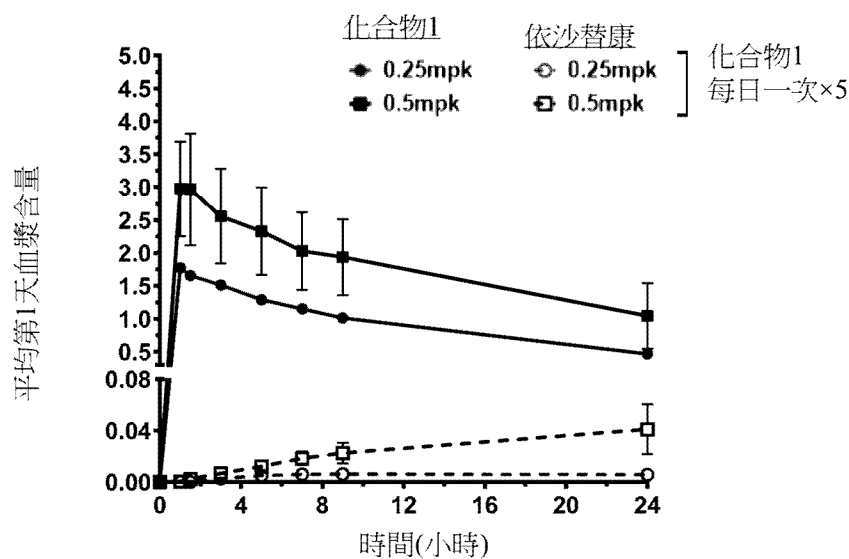
拓撲異構酶 I 抑制劑之肽結合物之給藥方案

(57) 摘要

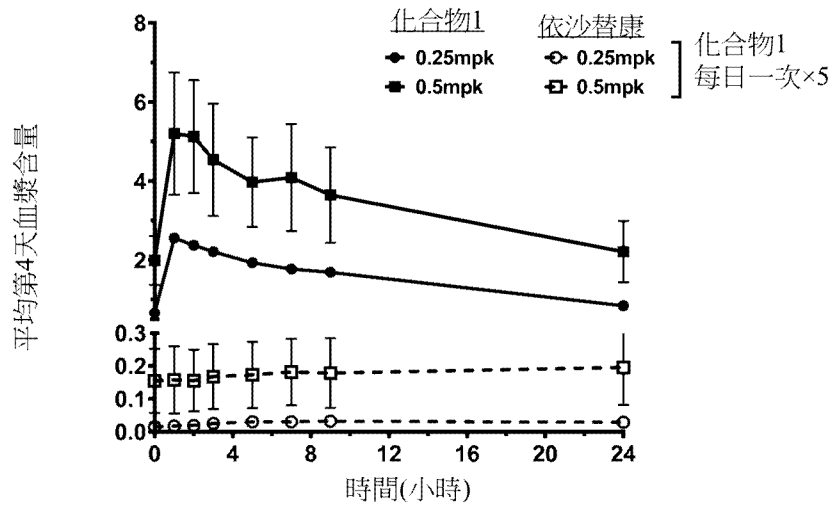
本發明係關於拓撲異構酶 I 抑制劑之肽結合物(例如，拓撲異構酶 I 抑制劑依沙替康(exatecan)之肽結合物)之給藥方案，其適用於治療諸如癌症之疾病。

The present invention relates to dosing regimens of peptide conjugates of topoisomerase I inhibitors (e.g., a peptide conjugate of the topoisomerase I inhibitor exatecan), which is useful for the treatment of diseases such as cancer.

指定代表圖：

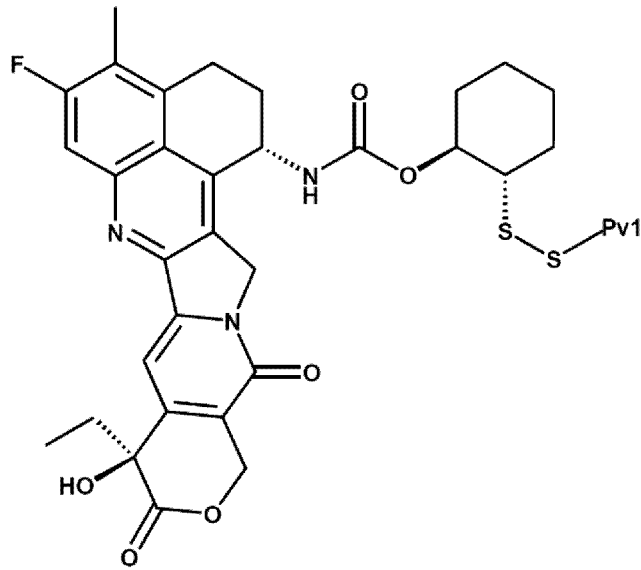


【圖1A】



【圖1B】

特徵化學式：



化合物1

【發明摘要】

【中文發明名稱】

拓撲異構酶I抑制劑之肽結合物之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSING REGIMENS OF PEPTIDE CONJUGATES OF
TOPOISOMERASE I INHIBITORS

【中文】

本發明係關於拓撲異構酶I抑制劑之肽結合物(例如，拓撲異構酶I抑制劑依沙替康(exatecan)之肽結合物)之給藥方案，其適用於治療諸如癌症之疾病。

【英文】

The present invention relates to dosing regimens of peptide conjugates of topoisomerase I inhibitors (e.g., a peptide conjugate of the topoisomerase I inhibitor exatecan), which is useful for the treatment of diseases such as cancer.

【指定代表圖】

圖1A及1B

【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】

拓撲異構酶I抑制劑之肽結合物之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSING REGIMENS OF PEPTIDE CONJUGATES OF TOPOISOMERASE I INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於拓撲異構酶I抑制劑之肽結合物(例如，拓撲異構酶I抑制劑依沙替康(exatecan)之肽結合物)之給藥方案，其適用於治療諸如癌症之疾病。

【先前技術】

【0002】 癌症為一組以細胞生長之異常控制為特徵之疾病。僅在美國，癌症之年發病率估計超過160萬。雖然手術、輻射、化學療法及激素已用於治療癌症，但其仍為美國第二主要死亡原因。據估計每年約600,000名美國人將死於癌症。

【0003】 藉由全身投與醫藥劑來治療人類之癌症通常藉由減緩或終止作為癌細胞之特徵的不受控複製來起作用。一類此藥劑為拓撲異構酶I抑制劑。拓撲異構酶I酶類用於鬆弛超螺旋DNA且緩解DNA螺旋限制，並且在轉錄調節中起作用。參見Li, M., Genomics Proteomics Bioinformatics 14 (2016), 166-171。拓撲異構酶I由於其在DNA複製及轉錄中之動態功能而對於哺乳動物系統之發育至關重要。然而，由於其在轉錄調節中之直接作用，拓撲異構酶I功能障礙可導致細胞功能異常。參見Li, M., Genomics Proteomics Bioinformatics 14 (2016), 166-171。因此，



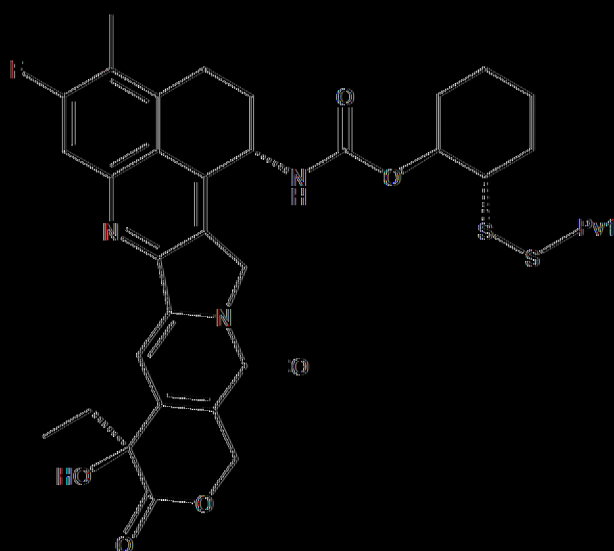
化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLEFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)；且

其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

〔0009〕本發明進一步提供一種向需要治療之患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含向該患者非經腸遞送具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLEFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)；且

其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

〔0010〕 本發明進一步提供一種向需要治療之患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含向該患者非經腸遞送具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)；且

其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

〔0011〕 本發明進一步提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療癌症所用之藥劑。

〔0012〕 本發明進一步提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於本文所描述之方法中之任一者中。

〔0013〕 本發明進一步提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療癌症所用之藥劑。

〔0014〕 本發明進一步提供化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其

可包括例如巨環肽及訂書肽(stapled peptide)。訂書肽為由兩個胺基酸側鏈之間的共價鍵約束從而形成肽巨環之肽。構形受限型肽描述於例如 Guerlavais等人, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2014, 49, 331-345 ; Chang等人, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2013), 110(36), E3445-E3454 ; Tesauro等人, *Molecules* 2019, 24, 351-377 ; Dougherty等人, *Journal of Medicinal Chemistry* (2019), 62(22), 10098-10107 ; 及Dougherty等人, *Chemical Reviews* (2019), 119(17), 10241-10287中, 其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0024】 在一些實施例中, R^1 -之肽為例如美國專利第8,076,451號及第9,289,508號以及美國專利公開案第2019/209580號(其中之每一者以全文引用之方式併入本文中)中所描述之環境敏感型肽, 但亦可使用具有此類選擇性插入能力的其他肽。其他適合的肽描述於例如 Weerakkody等人, *PNAS* 110 (15), 5834-5839 (2013年4月9日)中, 其亦以全文引用之方式併入本文中。在不受理論束縛的情況下, 咸信環境敏感型肽回應於生理變化(例如pH)而經歷構形變化且插入穿過細胞膜。肽可靶向酸性組織且回應於低細胞外pH而選擇性地使極性、細胞不可滲透的分子易位穿過細胞膜。在一些實施例中, 肽能夠選擇性地將分子遞送穿過具有pH小於約6.0之酸性或缺氧套膜的細胞膜。在一些實施例中, 肽能夠選擇性地將分子遞送穿過具有pH小於約6.5之酸性或缺氧套膜的細胞膜。在一些實施例中, 肽能夠選擇性地將分子遞送穿過具有pH小於約5.5之酸性或缺氧套膜的細胞膜。在一些實施例中, 肽能夠選擇性地將分子遞送穿過具有pH在約5.0與約6.0之間的酸性或缺氧套膜的細胞膜。

【0025】 術語「酸性及/或缺氧套膜」係指所討論之病變組織中具有低於7.0且較佳低於6.5之pH的細胞環境。酸性或缺氧套膜更佳具有約5.5之pH且最佳具有約5.0之pH。式(I)化合物以pH依賴性方式插入穿過具有酸性及/或缺氧套膜之細胞膜以將R²-插入至細胞中，隨後二硫化物連接子裂解以遞送游離R²H。由於式(I)化合物為pH依賴性的，因此其僅在細胞周圍存在酸性或缺氧套膜之情況下優先插入穿過細胞膜，且不插入穿過不具有酸性或缺氧套膜之「正常」細胞的細胞膜。具有酸性或缺氧套膜之細胞之實例為癌細胞。

【0026】 如本文提及肽R¹或提及肽R¹或本發明化合物穿過細胞膜之插入模式所使用的術語「pH敏感性」或「pH依賴性」意謂肽對具有酸性或缺氧套膜之細胞膜脂質雙層的親和力高於其對中性pH之膜脂質雙層的親和力。因此，本發明化合物在細胞膜脂質雙層具有酸性或缺氧套膜(「患病」細胞)時，優先插入穿過細胞膜以將R²-插入至細胞內部(且因此如上文所描述遞送R²H)，但在套膜(細胞膜脂質雙層之環境)不為酸性或缺氧(「正常」細胞)時，不插入穿過細胞膜。咸信此優先插入係由於肽R¹形成有助於膜插入之螺旋組態而實現的。

【0027】 在一些實施例中，R¹之肽包含以下序列中之至少一者：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1 ; Pv1) ,

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2 ; Pv2) ;

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3 ; Pv3) ;

Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDEGKCG

(SEQ ID NO. 4 ; Pv4) ; 及

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDEGTC (SEQ ID

No. 5 ; Pv5) 。

【0028】 在一些實施例中，R¹之肽包含以下序列中之至少一者：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1 ;

Pv1) ，

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDECG (SEQ ID NO.

2 ; Pv2) ， 及

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO.

3 ; Pv3) 。

【0029】 在一些實施例中，R¹之肽包含序列
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1 ; Pv1) 。

【0030】 在一些實施例中，R¹之肽包含序列
AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDECG (SEQ ID NO. 2 ;
Pv2) 。

【0031】 在一些實施例中，R¹之肽包含序列
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3 ;
Pv3) 。

【0032】 在一些實施例中，R¹之肽包含序列Ac-
AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDEGKCG (SEQ ID
NO. 4 ; Pv4) 。

【0033】 在一些實施例中，R¹之肽包含序列

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDEGTC (SEQ ID NO. 5 ; Pv5)。

【0034】 在一些實施例中，R¹之肽基本上由以下序列組成：
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1 ; Pv1)。

【0035】 在一些實施例中，R¹之肽基本上由以下序列組成：
AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDECG (SEQ ID NO. 2 ; Pv2)。

【0036】 在一些實施例中，R¹之肽基本上由以下序列組成：
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3 ; Pv3)。

【0037】 在一些實施例中，R¹之肽基本上由以下序列組成：
AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDEGKCG (SEQ ID NO. 4 ; Pv4)。

【0038】 在一些實施例中，R¹之肽基本上由以下序列組成：
AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADDEGTC (SEQ ID NO. 5 ; Pv5)。

【0039】 額外肽揭示於美國專利公開案第US 2019/209580號、美國專利申請案第16/925,094號及美國專利申請案第16/924,445號中，其中之每一者之全文併入本文中。

【0040】 術語「小分子拓撲異構酶I靶向部分」或「拓撲異構酶I抑制劑」係指結合至拓撲異構酶I之化學基團。小分子拓撲異構酶I靶向部分可為衍生自抑制拓撲異構酶I之活性的化合物之基團。拓撲異構酶抑制劑包括喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物及類似物，諸如奧波替康

(opotecan)、伊立替康(irinotecan) (CPT-11)、司拉替康(silatecan) (DB-67、AR-67)、可司替康(cositecan) (BNP-1350)、勒托替康(lurtotecan)、吉馬替康(gimatecan) (ST1481)、貝洛替康(belotecan) (CKD-602)、盧比替康(rubitecan)、拓撲替康(topotecan)、德魯替康(deruxtecan)及依沙替康。拓撲異構酶抑制劑描述於例如Ogitani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (2016), 5069-5072 ; Kumazawa, E., *Cancer Chemother Pharmacol* 1998, 42: 210-220 ; Tahara, M, *Mol Cancer Ther* 2014, 13(5): 1170-1180 ; Nakada, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2016, 26: 1542-1545中。

【0041】 具有拓撲異構酶I靶向部分之式(I)化合物描述於美國專利申請公開案第2021/0009719號中。在式(I)化合物之一些實施例中，R²為喜樹鹼、奧波替康、伊立替康(CPT-11)、司拉替康(DB-67、AR-67)、可司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉馬替康(ST1481)、貝洛替康(CKD-602)、盧比替康、拓撲替康、德魯替康或依沙替康。在式(I)化合物之一些實施例中，R²為依沙替康。

【0042】 部分Q為共價連接R¹及R²之連接基團，其充當肽與拓撲異構酶I抑制劑之間的繫鏈，該繫鏈可在結合物或其部分在細胞內部時裂解。在一些實施例中，Q為1至40個、1至30個、1至25個、1至20個、1至15個、1至10個或1至5個鏈原子之鏈，其視情況經1-10個R^q取代基取代，且其中Q之一或多個鏈碳原子可經氧化以形成羰基(C=O)，且其中一或多個N及S鏈原子可各自視情況經氧化以形成氧化胺、亞砷或磺醯基；其中

各R^q獨立地選自OH、CN、-COOH、NH₂、鹵基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷硫基、苯基、5至6員雜芳基、4

合單環5至7員雜環烷基環、稠合C₆₋₁₀芳環或稠合6至10員雜芳環，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}及NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}各自獨立地選自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、OH、CN及NO₂；且

n為0、1、2或3。

【0045】 在式(II)化合物之一些實施例中，R¹為包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5之序列的肽。

【0046】 在式(II)化合物之一些實施例中，R¹為Pv1、Pv2、Pv3、Pv4或Pv5。

【0047】 在式(II)化合物之一些實施例中，R¹經由R¹之半胱胺酸殘基連接至核，其中式II中之二硫化物部分的硫原子中之一者係衍生自半胱胺酸殘基。

【0048】 在式(II)化合物之一些實施例中，R²為喜樹鹼、奧波替康、伊立替康(CPT-11)、司拉替康(DB-67、AR-67)、可司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉馬替康(ST1481)、貝洛替康(CKD-602)、盧比替康、拓撲替康、德魯替康或依沙替康。

【0049】 在式(II)化合物之一些實施例中，R²為依沙替康。

【0050】 在式(II)化合物之一些實施例中，R²經由N原子連接至核。

【0051】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為單環C₅₋₇環烷基環。

【0052】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為環戊基環。

【0053】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為環己基環。

【0054】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為環庚基環。

【0055】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為單環5至7員雜環烷基環。

【0056】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為5員雜環烷基環。

【0057】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為6員雜環烷基環。

【0058】 在式(II)化合物之一些實施例中，環Z為7員雜環烷基環。

【0059】 在式(II)化合物之一些實施例中，兩個相鄰R^Z與其所連接之原子一起形成稠合單環C₅₋₇環烷基環、稠合單環5至7員雜環烷基環、稠合C₆₋₁₀芳環或稠合6至10員雜芳環，其中之每一者視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄烷基、鹵基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}及NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}。

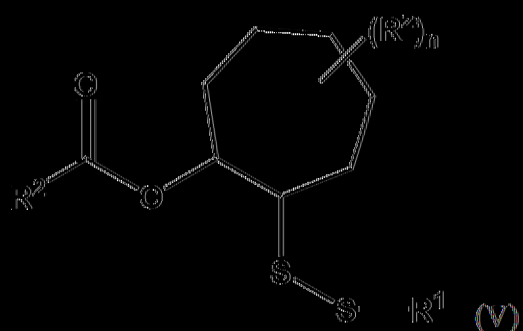
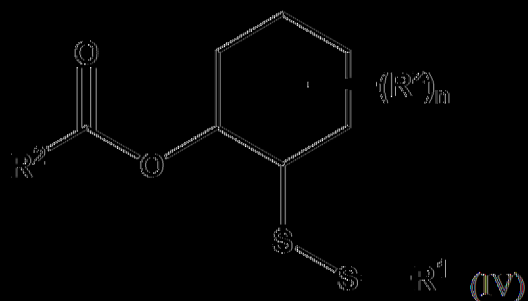
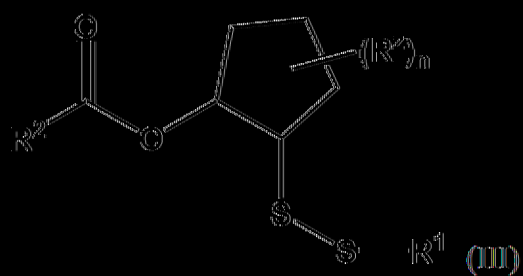
【0060】 在式(II)化合物之一些實施例中，n為0。

【0061】 在式(II)化合物之一些實施例中，n為1。

【0062】 在式(II)化合物之一些實施例中，n為2。

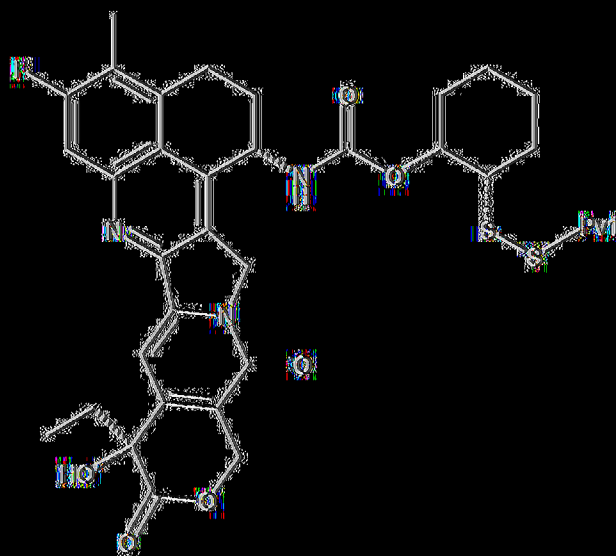
【0063】 在式(II)化合物之一些實施例中，n為3。

【0064】 在一些實施例中，本發明化合物為式(III)、式(IV)或式(V)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 m 如上文關於式(II)之實施例中之任一者中所定義。

[0065] 在一些實施例中，化合物為具有以下結構之化合物1：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $Pv1$ 為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)。

【0066】 在一些實施例中，該方法包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約0.50 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0067】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物，其中該化合物以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.1 mg/kg至1.25 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑

量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.25 mg/kg至約0.50 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與。

【0068】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約1.0 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0069】 在一些實施例中，該化合物以約0.25 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.5 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.75 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約1.0 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約1.25 mg/kg之日劑量投與。

【0070】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約1.5 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約1.25 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例

中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約1.0 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.75 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0071】 在一些實施例中，該化合物以約1.5 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約1.25 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約1.0 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.75 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.5 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約0.25 mg/kg或更低之日劑量投與。

【0072】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽經靜脈內投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg

之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.75 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約1.0 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0073】 在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸

注形式以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約0.75 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約1.0 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約1.25 mg/kg之劑量投與。

【0074】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至

約80 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約30 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0075】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物，其中該化合物以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約10 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約5 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約10 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係

以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物以約20 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約20 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約20 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約20 mg/m²至約30 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約10 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約10 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約30 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約30 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約30 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與。

【0076】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0077】 在一些實施例中，該化合物以約5 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約10 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例

中，該化合物以約20 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約30 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約45 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約60 mg/m²之日劑量投與。

【0078】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約45 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0079】 在一些實施例中，該化合物以約5 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約10 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約20 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約30 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約45 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，該化合物以約60 mg/m²或更低之日劑量投與。

【0080】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可

接受之鹽以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約30 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【0081】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物，其中該化合物以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約30 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，該化合物以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與。

【0082】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以連續給藥時程投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽每週投與一次。

【0083】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以間歇性給藥時程投與，該間歇性給藥時程包含一或多個週期，其中各週期包

含投與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的第一連續日時段及不投與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的第二連續日時段。

【0084】 在一些實施例中，各週期之總長度為7天至60天。在一些實施例中，各週期之總長度為14天至30天。在一些實施例中，各週期之總長度為21天。在一些實施例中，各週期之總長度為14天。在一些實施例中，各週期之總長度為28天。

【0085】 在一些實施例中，第一時段為6天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為5天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為4天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為3天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為2天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為1天，且第二時段為週期之剩餘天數。

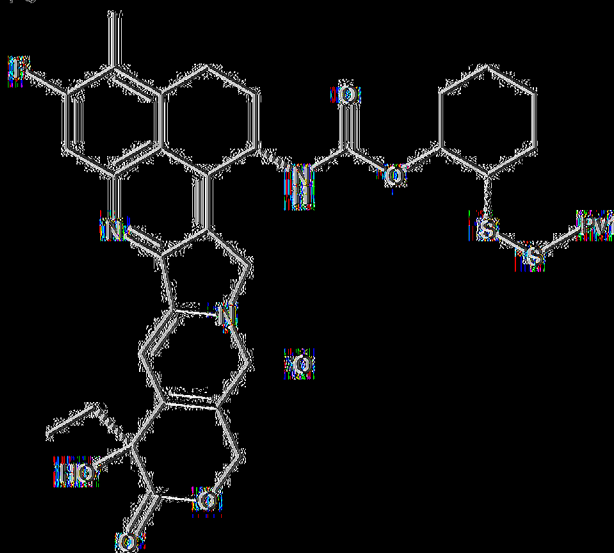
【0086】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在21天週期之第一天投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在21天週期之第一天及第八天投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在21天週期之第一天、第八天及第十五天投與。

【0087】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天及第八天投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天、第八天及第十五天投與。在一些實施例中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天、第八天、第十五天及第二十二天投與。

【0088】

化合物1之投與

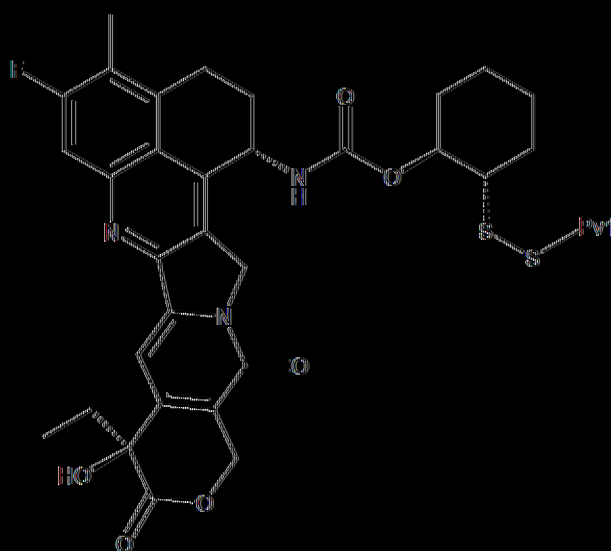
本申請案尤其提供一種治療患者之癌症的方法，其包含投與具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中P_v1為肽。

〔0089〕本申請案進一步提供一種向需要治療之患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含向該患者非經腸遞送具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中P_v1為肽。

〔0090〕化合物1描述於美國專利申請公開案第US 2021/009719號

中，其全文以引用之方式併入本文中。化合物1為拓撲異構酶I抑制劑依沙替康之肽結合物。作為拓撲異構酶I抑制劑之肽結合物，化合物1適用於治療諸如癌症之各種疾病。

【0091】 在一些實施例中，Pv1為包含10至50個胺基酸之序列的肽，該序列由天然存在之胺基酸殘基及視情況一或多個非天然存在之胺基酸構成。在一些實施例中，Pv1為20至40個、20至30個胺基酸、或30至40個殘基之肽。在一些實施例中，Pv1為環境敏感型肽。如本文所使用，「環境敏感型肽」為可經由回應於環境(例如pH)變化之構形變化或二級結構變化而插入穿過細胞膜的彼等肽。在一些實施例中，肽能夠選擇性地將依沙替康部分遞送穿過具有pH小於約6.0之酸性或缺氧套膜的細胞膜。

【0092】 在一些實施例中，Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)。

【0093】 在一些實施例中，Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)，

其中該序列含有1、2、3、4或5個胺基酸置換、添加或缺失。

【0094】 在一些實施例中，Pv1為包含以下序列之環境敏感型肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)，

其中該序列含有1、2、3、4或5個胺基酸置換、添加或缺失，只要該肽保持其環境敏感性即可。

【0095】 在一些實施例中，Pv1為基本上由以下序列組成之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)。

【0096】 在一些實施例中，Pv1為由以下序列組成之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)。

【0097】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約0.50 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0098】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物1，其中化合物1以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.1 mg/kg至1.25 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與。

在一些實施例中，化合物1以約0.25 mg/kg至約0.50 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與。

【0099】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.0 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0100】 在一些實施例中，化合物1以約0.25 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.5 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.75 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約1.0 mg/kg之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約1.25 mg/kg之日劑量投與。

【0101】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.5 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.25 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.0 mg/kg或更低之日劑量投與。

與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.75 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.5 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0102】 在一些實施例中，化合物1以約1.5 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約1.25 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約1.0 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.75 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.5 mg/kg或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約0.25 mg/kg或更低之日劑量投與。

【0103】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽經靜脈內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，

化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約0.75 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約1.0 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約1.25 mg/kg之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0104】 在一些實施例中，化合物1經靜脈內投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化

合物1以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.1 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg至約0.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約0.75 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.25 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.5 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約0.75 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約1.0 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約1.25 mg/kg之劑量投與。

【0105】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約80 mg/m²

之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約30 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0106】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物1，其中化合物1以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約10 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約5 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約10 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係以

游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1以約20 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約20 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約20 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約20 mg/m²至約30 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約10 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約10 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約30 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約30 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約30 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與。

【0107】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0108】 在一些實施例中，化合物1以約5 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約10 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，

化合物1以約20 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約30 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約45 mg/m²之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約60 mg/m²之日劑量投與。

【0109】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約45 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg/m²或更低之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0110】 在一些實施例中，化合物1以約5 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約10 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約20 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約30 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約45 mg/m²或更低之日劑量投與。在一些實施例中，化合物1以約60 mg/m²或更低之日劑量投與。

【0111】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽經靜脈內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式

的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約30 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與，其係以

游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【0112】 本文提供一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與化合物1，其中化合物1以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約5 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約100 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約20 mg/m²至約30 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約10 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約80 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約60 mg/m²之劑量投與。在一些實施例中，化合物1以靜脈內輸注形式以約30 mg/m²至約45 mg/m²之劑量投與。

【0113】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以連續給藥時程投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽每

週投與一次。

【0114】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以間歇性給藥時程投與，該間歇性給藥時程包含一或多個週期，其中各週期包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第一連續日時段及不投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第二連續日時段。

【0115】 在一些實施例中，各週期之總長度為7天至60天。在一些實施例中，各週期之總長度為14天至30天。在一些實施例中，各週期之總長度為21天。在一些實施例中，各週期之總長度為14天。在一些實施例中，各週期之總長度為28天。

【0116】 在一些實施例中，第一時段為6天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為5天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為4天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為3天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為2天，且第二時段為週期之剩餘天數。在一些實施例中，第一時段為1天，且第二時段為週期之剩餘天數。

【0117】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在21天週期之第一天投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在21天週期之第一天及第八天投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在21天週期之第一天、第八天及第十五天投與。

【0118】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天及第八天投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天、第八天及第十五天投與。

在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽僅在28天週期之第一天、第八天、第十五天及第二十二天投與。

【0119】 在一些實施例中，所述劑量依據患者之體重表示，且以mg/kg (例如待投與之化合物之量除以患者之體重)為單位提供。在一些實施例中，所述劑量依據患者之體表面積表示，且以mg/m² (例如待投與之化合物之量除以患者之體表面積平方)為單位提供。患者之體表面積可使用一般熟習此項技術者已知之方法及公式來計算。舉例而言，患者之體表面積可使用Mosteller所發佈之1987公式來計算(Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987; 317(17):1098)。

【0120】 可使用所揭示之方法治療的實例癌症為卵巢癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳癌、胃癌、食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、尿道上皮癌及肉瘤。可使用所揭示之方法治療的癌症之其他實例為闌尾癌及骨肉瘤。

【0121】 可使用本發明之方法治療的癌症之其他實例包括(但不限於)大腸直腸癌、胃癌(gastric cancer)、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌(stomach cancer)、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌瘤、子宮內膜癌瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌瘤、陰道癌瘤、外陰癌瘤、霍奇金氏疾病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病)、兒童實體腫瘤、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌瘤、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋

巴瘤、腫瘤血管生成、脊柱軸腫瘤(spinal axis tumor)、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌(epidermoid cancer)、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導之癌症(包括由石棉誘導之彼等癌症)，及該等癌症之組合。

【0122】 在一些實施例中，可用本發明之方法治療的癌症包括膀胱癌、骨癌、神經膠質瘤、乳癌(例如，三陰性乳癌)、子宮頸癌、大腸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、上皮細胞癌、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰臟癌、膽囊癌、胃癌、胃腸道腫瘤、頭頸癌(上呼吸消化癌)、腸癌、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉癌、肝癌(例如，肝細胞癌瘤)、肺癌(例如，非小細胞肺癌、腺癌)、黑色素瘤、前列腺癌、直腸癌、腎透明細胞癌瘤、皮膚癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。

【0123】 在一些實施例中，可用本發明之方法治療的癌症包括黑色素瘤(例如，轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如，透明細胞癌瘤)、前列腺癌(例如，激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、三陰性乳癌、大腸癌及肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本發明包括可使用本發明之化合物1或另一化合物抑制其生長之難治性或復發性惡性病。

【0124】 在一些實施例中，可使用本發明之方法治療的癌症包括(但不限於)實體腫瘤(例如，前列腺癌、大腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如，淋巴瘤、白血病(諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括復發性或難治性NHL及復發性濾泡)、霍奇金

淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0125】 本發明化合物相比於拓撲異構酶I抑制劑本身可展現某些治療優點。舉例而言，與投與對應拓撲異構酶I抑制劑(例如，依沙替康)相比，投與本發明化合物可展示降低之毒性(例如，骨髓或胃毒性)。在一些實施例中，骨髓毒性係藉由個體樣品之總骨髓計數(例如，小鼠股骨中之總骨髓計數)來量測。在一些實施例中，骨髓毒性係藉由骨髓組織中之PAR基化來量測。在一些實施例中，骨髓毒性係根據總有核骨髓細胞來量測。在一些實施例中，胃毒性係使用原位及離體拍攝的個體(例如，小鼠)之胃的照片來評定。

【0126】 化合物1相比於拓撲異構酶I抑制劑本身可展現某些治療優點。舉例而言，與投與對應拓撲異構酶I抑制劑(例如，依沙替康)相比，投與化合物1可展示降低之毒性(例如，骨髓或胃毒性)。在一些實施例中，骨髓毒性係藉由個體樣品之總骨髓計數(例如，小鼠股骨中之總骨髓計數)來量測。在一些實施例中，骨髓毒性係藉由骨髓組織中之PAR基化來量測。在一些實施例中，骨髓毒性係根據總有核骨髓細胞來量測。在一些實施例中，胃毒性係使用原位及離體拍攝的個體(例如，小鼠)之胃的照片來評定。

【0127】 在一些實施例中，癌症為難治性的。在一些實施例中，患者已經歷至少一種針對癌症之先前治療的失敗。針對癌症之先前治療可包括例如化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或輻射療法。先前治療之化學治療劑可包括本文所列之任何例示性化學治療劑。

【0128】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與額外療法組合投與。該額外療法可包括例如化學治療劑、靶向癌症療法、

免疫療法或輻射療法。

【0129】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與額外療法組合投與。該額外療法可包括例如化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或輻射療法。

【0130】 例示性化學治療劑包括例如烷基化劑(包括(但不限於)氮芥(nitrogen mustard)、伸乙亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(Cytoxan™)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0131】 其他化學治療劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況連同其他化學療法藥物，諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑(cisplatin)；「Dartmouth方案」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼(vinblastine)及DTIC之組合；或替莫唑胺。

【0132】 其他化學治療劑包括：免疫療法藥物，包括細胞介素，諸如干擾素 α 、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0133】 其他化學治療劑包括例如抗代謝物(包括(但不限於)葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0134】 其他化學治療劑包括例如某些天然產物及其衍生物(例如，

長春花生物鹼(vinca alkaloid)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴激素及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)，諸如長春鹼、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、ara-C、紫杉醇(TAXOLTM)、光神黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其IFN-a)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0135】 其他化學治療劑包括例如諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、瑞洛薩芬(reloxafine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosamide)及著洛薩芬(droloxafine)。

【0136】 其他化學治療劑包括例如表葉毒素(epidophyllotoxin)；抗腫瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑(carboplatin)；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；喃氟啶(tegafur)；及造血生長因子。

【0137】 其他化學治療劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab) (賀癌平(Herceptin))；針對共刺激分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)之抗體；或針對細胞介素(IL-10、TGF- α 等)之抗體。

【0138】 其他化學治療劑包括阻斷免疫細胞遷移之彼等化學治療劑，諸如針對趨化激素受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0139】 其他化學治療劑包括化學療法組合，諸如用於肺癌及其他實體腫瘤之基於鉑之雙聯體(順鉑或卡鉑加吉西他濱；順鉑或卡鉑加多西

他賽(docetaxel)；順鉑或卡鉑加紫杉醇；順鉑或卡鉑加培美曲塞(pemetrexed)或吉西他濱加紫杉醇結合顆粒(Abraxane®)。

【0140】 如本文所使用之術語「治療」包括投與化合物或組合物，相對於未接受該化合物或組合物之個體，該化合物或組合物降低個體中涉及酸性或缺氧病變組織之疾病(諸如癌症、中風、心肌梗塞或長期神經退化性疾病)的症狀之頻率、延遲其發作或減少其惡化。此可包括以改善或穩定個體病況(例如，使腫瘤生長消退，改善或穩定癌症，或減少或改善心肌梗塞、中風或類似心血管疾病中之心肌缺血再灌注損傷)之方式逆轉、減少或抑制病況之症狀、臨床病徵或潛在病變。術語「抑制」或「減少」用於癌症係指與未經治療對照群體相比，抑制或減少群體中之腫瘤生長(例如，減小腫瘤大小)之方法。

【0141】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0142】 本發明亦包括本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式而經修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；以及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機或有機酸形成之母體化合物之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼

形式與化學計算量的適當鹼或酸於水或有機溶劑或兩者之混合物中反應而製備；一般而言，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)為較佳的。適合的鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第1418頁；Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19；及Stahl等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)中。

【0143】 本文所提及之所有公開案(包括專利)均以引用之方式併入本文中，以達成描述及揭示例如公開案中所描述之構築體及方法之目的，該等構築體及方法可結合本文所描述之揭示內容使用。貫穿本文所論述之公開案僅提供在本申請案之申請日之前的揭示內容。

【0144】 本文揭示若干類型之範圍。當揭示或主張任何類型之範圍時，意欲單獨地揭示或主張該範圍可合理涵蓋的每一個可能的數目，包括範圍之端點以及其中涵蓋之任何子範圍及子範圍之組合。當揭示或主張活性成分之治療有效量之範圍時，例如意欲單獨地揭示或主張該範圍可涵蓋的與本文揭示內容一致的每一個可能的數目。舉例而言，揭示化合物之治療有效量可介於約1 mg/kg至約50 mg/kg (個體之體重)之範圍內。

【0145】

實例

實例1. 化合物1之1/2期研究

此為化合物1在患有晚期或轉移性難治性實體腫瘤之受試者中的人體首次、1/2期開放標記、多中心、劑量遞增、安全性、藥物動力學(PK)及生物標記研究。

【0146】 1期為研究之劑量遞增部分，其中將評估化合物1之兩個給藥時程的安全性及耐受性。

【0147】

主要目標：

- 確定化合物1在按以下時程投與時在患有晚期或轉移性難治性實體腫瘤之受試者中的安全性及耐受性、最大耐受劑量(MTD)及劑量限制性毒性(DLT)：

- 每日一次 × 5，每3週(A部分)
- 每日一次 × 3，每3週(B部分)
- 確立各時程之化合物1之2期建議劑量(RP2D)

【0148】

次要目標：

- 確定化合物1之藥物動力學(PK)
- 基於如下實體腫瘤反應評估準則(RECIST) 1.1評估化合物1之初步抗腫瘤活性：

- 客觀反應率(ORR)
- 反應持續時間(DoR)
- 無惡化存活期(PFS)

【0149】

探究性目標

- 評估抗藥物抗體(ADA)之研發及影響
- 評估未結合的依沙替康之PK
- 評估化合物1之潛在生物標記(例如，依沙替康之腫瘤內濃度)

【0150】**A部分**

1期A部分將在B部分之前開放累積。A部分中之受試者用化合物1治療，每日一次、一週5次、每3週(時程A，亦即服藥5天、停藥16天；週期長度3週)。利用3 + 3設計。然而，為了將以潛在未達治療劑量之劑量治療的受試者數目減至最少，1期中之初始小組將招募單一受試者。單一受試者小組將參與，直至受試者在劑量限制性毒性(DLT)時段(亦即，受試者之初始3週週期)期間出現認為可能與化合物1相關之2級不良事件(AE)，此時2個額外受試者將參與該小組中，且隨後將利用3 + 3設計。允許劑量遞增直至先前劑量之100%，直至在DLT時段期間出現認為可能與化合物1相關之2級AE。

【0151】 後續劑量遞增可不超過先前劑量之50%。

【0152】 根據3 + 3設計，三名受試者之小組將以某一劑量水準參與。若三名受試者中無一者經歷DLT，則劑量將遞增至下一最高劑量水準。若小組中之三個初始受試者中之一者經歷DLT，則至多三個額外受試者將參與且以相同劑量治療。若額外三名受試者中無一者經歷DLT (亦即，小組中6名受試者中僅1者具有DLT)，則劑量將遞增至下一最高水準。若在某一劑量水準下至多六名受試者中之兩者或更多者具有DLT，則將停止該小組之招募且將認為該劑量超過最大耐受劑量(MTD)。接著將劑量降低至先前劑量水準或降低至在先前評估之劑量水準中間的水準。若僅三名受試者已參與此劑量水準，則三個額外受試者將參與且經治療，以確認此劑量水準為可耐受的劑量水準。MTD將為所評估之最高劑量，在此劑量下六名受試者中之一者(或在多於六名受試者參與小組中的情況下，

少於1/3受試者)具有DLT。最少五個DLT可評估的受試者將參與經評估為可能MTD之任何劑量水準。

【0153】 A部分中之起始劑量將為0.25 mg/kg/d。

【0154】

B部分

1期B部分中之受試者將用化合物1治療，每日一次、一週三次、每3週時程(時程B，亦即服藥3天、停藥18天；週期長度3週)。一旦已評估A部分中之至少兩個小組在整個DLT時段中之安全性，則B部分中之第一小組可開放累積。B部分中之初始劑量將基於A部分受試者對該點之安全性及耐受性來確定。若A部分中與化合物1相關之最大AE級別為2級，則B部分中之劑量水準1將經選擇，使得A部分中之新小組及B部分中之初始小組中的總劑量將遞送相同週總劑量之化合物1，如表1中所示。舉例而言，若遵循每日一次×5時程的A部分小組2(例如0.50 mg/kg)中之最大AE級別為2級，且SRC建議A部分小組3之劑量遞增(例如，遞增至0.75 mg/kg：5天總劑量= 3.75 mg/kg)，則SRC可建議B部分小組1以至多1.25 mg/kg/d之劑量開放，使得3天之總劑量= 3.75 mg/kg。然而，若A部分小組2中之最大AE級別> 2級，則A部分小組3及B部分小組1之日劑量將相同(例如0.75 mg/kg/d)(參見表2)。

表1：在開放B部分之前A部分中之最大AE ≤ 2級

A部分				B部分		
小組	劑量	5天之總劑量	最大AE級別	小組	劑量	3天之總劑量
A1	0.25 mg/kg/d	1.25 mg/kg	Gr1			
A2	0.50 mg/kg/d	2.50 mg/kg	Gr2			
A3	0.75 mg/kg/d	3.75 mg/kg	***	B1	1.25 mg/kg/d	3.75 mg/kg
A4	***	***	***	B2	***	***

表2：在開放B部分之前A部分中之最大AE > 2級

A部分				B部分		
小組	劑量	5天之總劑量	最大AE級別	小組	劑量	3天之總劑量
A1	0.25 mg/kg/d	1.25 mg/kg	Gr1			
A2	0.50 mg/kg/d	2.50 mg/kg	Gr3			
A3	0.75 mg/kg/d	3.75 mg/kg	***	B1	0.75 mg/kg/d	2.25 mg/kg
A4	***	***	***	B2	***	***

【0155】 一旦B部分開放累積，則A部分及B部分中之劑量水準將主要基於各部分中之AE及PK。

【0156】 B部分將遵循3 + 3設計，且遵循與A部分中所描述相同的劑量水準遞增/遞減規則。1期中各受試者之DLT時段將為3週(亦即1個週期)。若在A部分中受試者接受第1週期中計劃的五次日劑量中之至少四次且在B部分中若受試者接受第1週期中計劃的三次日劑量中之兩次，且可評估3週DLT時段內之安全性或已具有DLT，則認為受試者可評估DLT。出於除化合物1相關毒性以外之原因而在整個DLT時段不可評估安全性之研究受試者將在相同劑量小組中被替換。

【0157】 對於A部分及B部分，在小組中之所有受試者已完成DLT時段之治療或由於DLT而中斷治療之後，將審查所有可獲得的安全性資料，包括DLT及該小組之所有可獲得的PK資料，且進行劑量水準建議。雖然劑量水準建議之主要依據將為小組中DLT之出現，但將考慮所有可獲得的安全性及PK資料，包括來自在較低劑量小組中治療之受試者的長期安全性資料。

【0158】 對於各時程，將確定作為MTD或低於MTD之生物活性劑量的II期建議劑量(RP2D)。若在MTD之前達到明確的生物活性(亦即，引起已確認的反應)及可耐受劑量，則可在界定MTD之前停止額外劑量遞

增。將在A部分及B部分中之每一者中在RP2D下評估最少六名受試者。

【0159】 一旦已在A部分及B部分兩者中確立RP2D，則可開放2期擴展小組。一個或兩個時程(每日一次×3，每3週；每日一次×5，每3週)可進行至2期。一個擴展小組將招募患有鉑難治性上皮卵巢癌(包括原發性腹膜及輸卵管癌)之受試者，且一個擴展小組將招募患有鉑耐藥性SCLC之受試者。可基於來自1期或在拓撲異構酶1抑制劑已顯示功效之腫瘤類型中新出現的活性信號來修改方案以包括額外擴展小組。

【0160】 受試者將接受化合物1治療，且藉由AE評定、體檢、實驗室測試、放射學評定及ECG來監測受試者之安全性及疾病狀態。將收集PK及生物標記樣品。所有AE及嚴重不良事件(SAE)將使用國家癌症研究所不良事件通用術語準則(NCI CTCAE) v5.0來評定。藉由電腦斷層掃描(CT)或磁共振成像(MRI)進行之疾病評定將以方案特定時間間隔進行。受試者可繼續治療，只要該等受試者對治療耐受且無基於RECIST 1.1之疾病惡化即可。

【0161】 所有研究受試者將在其最後一次給藥化合物1之後大約30天返回研究地點以進行治療結束(EOT)評估。將繼續追蹤尚未出現疾病惡化的研究受試者，直至惡化或開始新的全身性抗癌療法。對於持續存在的化合物1相關SAE及臨床顯著AE，將進行額外隨訪，直至消退或穩定。

【0162】 計劃約112名受試者納入此研究中，包括1期中約30名受試者及2期擴展小組中之每一者中約41名受試者。

【0163】

劑量限制性毒性

將評定參與1期之所有受試者在其初始3週治療週期(第1週期，DLT

時段)內之DLT。在DLT時段期間出現的認為至少可能與化合物1相關且符合下文準則的任何AE將稱為DLT。若建議受試者之受試者自身劑量遞增且在遞增後觀測到毒性，則其不會被視為DLT，因為其並非在受試者之初始3週週期內出現。然而，將在SRC之後續劑量水準建議中考慮此毒性。

【0164】

非血液學DLT：

- 任何5級AE
- 除沒有症狀並且在有或無醫學管理的情況下在2天內消退至□□2級且無臨床後遺症的電解質異常以外的任何4級AE
- 高於2×正常上限(ULN) (及高於35%直接膽紅素)之≥ 3級天冬胺酸胺基轉移酶(AST)及膽紅素，無膽道阻塞跡象
- 任何其他3級非血液學AE，以下除外：
 - 在3天內消退至2級的3級AST或丙胺酸胺基轉移酶(ALT)
 - 在沒有最佳預防的情況下出現或在有或無醫學管理的情況下在3天內消退至2級的3級噁心、嘔吐、腹瀉或黏膜炎
 - 在有或無醫學管理的情況下在3天內消退至2級的3級皮疹
 - 在3天內消退至2級的輕症且無臨床後遺症的3級發熱
 - 在有或無醫學管理的情況下在3天內消退至2級的沒有症狀且無臨床後遺症的3級電解質異常
 - 在7天內消退至2級的3級疲勞或無力

【0165】

血液學DLT

- 任何5級AE

- 3級或4級發熱性嗜中性白血球減少症
- 與發熱或臨床顯著感染無關的持續7天或有症狀的4級嗜中性白血球減少症

球減少症

- 4級血小板減少症
- 與臨床顯著出血相關的3級血小板減少症

【0166】

受試者納入準則

1. 受試者患有組織學或細胞學診斷之實體腫瘤，該實體腫瘤為晚期或轉移性的，且該實體腫瘤在投與針對晚期或轉移性疾病之至少一種全身性治療方案時或之後惡化，或該實體腫瘤不存在經批准之療法。受試者之先前治療應包括針對受試者之疾病、階段及治療線展現存活優勢的所有經批准方案。

在1期中，將優先選擇具有以下腫瘤類型之受試者：

- 卵巢癌
- SCLC
- 非小細胞肺癌(NSCLC)
- 激素受體陽性(HR+)/HER2陰性(HER2-)乳癌
- 胃癌
- 食道癌
- 大腸直腸癌
- 胰臟癌
- 尿道上皮癌
- 肉瘤

- 具有BRCA1或BRCA2突變之腫瘤

然而，不排除滿足合格性的患有其他實體腫瘤的受試者。

在2期擴展小組中，患有上皮卵巢癌或SCLC之受試者必須在其最後一次給藥鉑化學療法6個月內出現疾病惡化或復發。

2. 在簽署知情同意書(ICF)時年齡為18歲

3. 具有根據RECIST 1.1可量測之疾病

4. 足夠腫瘤樣品必須獲自在篩選期期間及在受試者之最近全身性療法之後獲得的核心穿刺活檢體或切口或切除活檢體。若在最近全身性療法之後獲取樣品，則先前獲得之歸檔樣品可由醫學監測者批准用於此納入準則。活檢體可不來自先前照射之病灶，除非在輻射療法之後該病灶中出現疾病惡化。最少足夠腫瘤樣品定義為來自大約3個核心穿刺活檢體之腫瘤等效量，來自4至5個核心之組織係最佳的。

5. 同意對自其獲得化合物1治療前樣品之較佳同一病灶進行治療時活檢，只要研究者確定此類活檢可在可接受之安全性下進行即可。應在篩選期期間鑑別可獲得3至5個核心活檢體之病灶。

6. 已提供書面知情同意書

7. ECOG機能狀態為0或1

8. 足夠的肝、腎、血液學、肺及凝血功能，如下

- a. 膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

- b. AST (SGOT)、ALT (SGPT) $\leq 3.0 \times \text{ULN}$

- c. 血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，及/或基於Cockcroft-Gault公式，估計肌酸酐清除率 $\geq 60 \text{ ml/min}$

- d. 絕對嗜中性白血球計數 $\geq 1500/\text{mm}^3$

- e. 血小板計數 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - f. 血紅蛋白 $\geq 9 \text{ g/dL}$ 。准許輸注以滿足此合格性準則
 - g. 國際標準化比值(INR) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 且活化部分凝血活酶時間(aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 。服用治療劑量之抗凝藥物的研究受試者必須具有 \leq 用於預期用途之治療範圍之上限的INR及/或aPTT
 - h. 在室內空氣下之 O_2 飽和度 $> 90\%$
 - i. 在第一次給藥化合物1之3天內血清鉀、鎂及鈣或離子鈣 $\geq \text{LLN}$ 。受試者可接受補充物以滿足此合格性準則。
9. 在篩選期間血清妊娠測試呈陰性(針對具有生育能力之女性)且在第一次給藥化合物1之前在第1週期第1天之血清或尿液妊娠測試呈陰性
10. 具有生育能力之女性必須同意在研究治療期間及在最後一次給藥化合物1之後4個月內使用高效避孕方法且避免卵子捐贈或保存。除以下情形外將女性視為具有生育能力：
- a. 已進行子宮切除、兩側輸卵管阻塞或兩側卵巢切除；
 - b. 年齡 ≥ 60 歲且已閉經；或
 - c. 年齡 < 60 歲且在未服用任何誘導絕經狀態之藥物的情況下閉經 ≥ 12 個月(不包括不規律月經或點滴出血)，且藉由在機構實驗室絕經後範圍內之血清雌二醇及促卵泡激素水準而具有有記錄證明的卵巢衰竭。
11. 具有生育能力之男性同意在研究治療期間及在最後一次給藥化合物1之後4個月內使用高效避孕方法且避免精子捐贈或保存。除非男性具有有記錄證明的無精子症之雙側輸精管切除或具有雙側睪丸切除，否則將男性視為具有生育能力的。

【0167】

受試者排除準則

1. 在第一次給藥化合物1之前，細胞毒性化學療法、生物劑、研究性藥劑或輻射療法≤ 3週。在醫學監測者批准的情況下，對於僅骨頭輻射療法或預期不與最後一次投藥2週後之AE相關的研究性藥劑，時間間隔可減少至2週。

2. 在第一次給藥化合物1之前，小分子激酶抑制劑或激素藥劑≤ 14天

3. 基於NCI CTCAE v5.0，尚未恢復至基線或≤ 1級之臨床顯著AE

4. 當前正接受任何其他抗癌劑或研究性藥劑的受試者

5. 在第一次給藥化合物1之前，大手術≤ 4週或小手術≤ 14天。要求充分的傷口癒合。

6. 臨床顯著的間加病，包括(但不限於)：

a. 紐約心臟協會III或IV級心臟衰竭

b. 在第一次給藥化合物1之前，心肌梗塞或中風≤ 26週

c. 在第一次給藥化合物1之前≤ 13週內出現過不穩定絞痛症，除非潛在疾病已藉由程序性介入(例如血管內支架、分流)加以矯正，且受試者已在第一次給藥化合物1之前4週內未出現過絞痛症

d. 嚴重主動脈瓣狹窄

e. 不受控制的心律不整。具有任何記錄證明的心律不整的受試者需要經醫學監測者批准

f. 在篩選期間依據Fredericia準則(QTcF)，QTc > 450毫秒，其係基於來自3次ECG之3次QTcF讀數的平均值，該等ECG間隔1至2分鐘獲得且全部在10分鐘內獲得

g. 需要全身性抗生素、抗病毒或抗真菌藥物的臨床顯著活動性感染。在第一次給藥化合物1之前 ≥ 3 天內，受試者必須病情穩定、無發熱且未採用抗微生物治療(不包括患有輕症泌尿道感染或上呼吸道感染之受試者)。

h. 持續存在的可引起除腫瘤微環境外之低pH組織環境的發炎性疾病或過程，除非醫學監測者批准。

7. 患有原發性CNS腫瘤或臨床活動性CNS轉移或癌性腦膜炎之受試者。若比較在計劃第一次給藥化合物1前2週內獲得的腦MRI或CT掃描與至少4週前獲得的彼等掃描時不存在惡化，且受試者在該等掃描之間不需要給藥等效於每日 >10 mg之普賴蘇(prednisone)的類固醇、遞增劑量之類固醇或其他治療來控制腦轉移，則認為腦轉移為穩定的。

8. 服用已知延長QT間隔或與尖端扭轉型室性心動過速相關之藥物的受試者，除非受試者可在第一次給藥化合物1之前至少5個半衰期或7天(以較長者為準)安全地停用此等藥物或改變為不顯著延長QT間隔之類似藥物

9. 服用強力CYP3A4或CYP1A2抑制劑或誘導劑之受試者，除非受試者可在第一次給藥化合物1之前至少5個半衰期安全地停用此等藥物或改變為並非CYP 3A4或CYP1A2之強力誘導劑或抑制劑的類似藥物

10. 服用具有狹小治療指數的CYP3A及CYP2B6之敏感受質的受試者，除非受試者可安全地停用此等藥物或改變為並非具有狹小治療指數的CYP3A及CYP2B6之敏感受質的類似藥物

11. 已知HIV感染病史

12. 活動性B型或C型肝炎感染

13. 另一惡性病之病史，除非已進行潛在的治癒性治療。
14. 哺乳期女性之懷孕。
15. 不願意或不可能遵守此方案中所要求之程序。

【0168】

受試者退出準則

出於以下原因中之任一者，受試者必須中斷化合物1之治療：

- 受試者要求停止研究治療。
- 依研究者之意見指示繼續研究治療無法在受試者中取得最佳益處的不能忍受的AE。
- 使得繼續研究治療將使受試者處於不可接受之風險或影響受試者繼續遵循研究要求或自由提供知情同意書之能力的間發疾病。
- 不遵守研究藥物治療或方案要求，例如無法參加研究問診。
- 使用不可接受的伴隨藥物，例如非方案抗癌藥物。
- 懷孕或哺乳期之女性受試者。
- 治療停止之方案特定原因。
- 研究之贊助者終止。

【0169】

研究藥物及投與之描述

化合物1以無菌方式製造為由經無菌過濾之溶液產生之凍乾粉餅(目標劑量20 mg/小瓶，其中各小瓶含有21.5 mg活性劑以考慮過量)。產品意欲用注射用水(WFI) (每小瓶使用5.0 mL)復原，接著轉移至輸注袋中以進行稀釋。

【0170】

初步結果

化合物1以1小時IV輸注之形式投與。如上文所闡述，研究之第一患者用0.25 mg/kg之起始劑量治療，其以每日一次、一週五次、每3週(時程A)之方式給藥。最初，利用加速劑量滴定，其中單一患者小組經累積，且各新小組之劑量遞增直至100%，直至出現2級或更高級之治療相關不良事件(TRAЕ)。單一患者累積至小組A1 (0.25 mg/kg)。小組A2之劑量加倍至0.5 mg/kg，且3名患者由於出現高於2級程度之不良事件而累積至此小組。來自遵循時程A之初始四名患者之研究結果為：

- 化合物1之半衰期為約20小時，其比預測的半衰期(約8小時)更長，導致在五日連續給藥的情況下出現大量積聚
- 以mg/kg為單位進行給藥導致小組中投與之劑量之較大變化(例如在一種情況下，一名患者接受之劑量超過同一小組中另一患者所接受劑量之兩倍)。

【0171】 值得注意地，一名卵巢癌患者在第1週期之後注意到有部分反應(PR)。該患者之劑量在第2週期減少，且再分級展現出完全反應(CR)及CA-125生物標記水準之標準化。

【0172】 由於時程A之研究結果，患者接著參與以下給藥時程：

時程B：每日一次、一週三次、每三週，以mg/m²為單位(換言之，基於患者之體表面積計算劑量)

時程C：每週一次，以mg/m²為單位。根據此時程治療之患者在第-14天時接受前哨給藥且隨後2週不接受治療，以評估化合物1及依沙替康之完整PK特性。自第1週期第1天開始進行每週一次給藥。

【0173】 圖1A展示1天時化合物1及依沙替康(小組A)之平均血漿含

量。

【0174】 圖1B展示4天時化合物1及依沙替康(小組A)之平均血漿含

量。

【0175】 圖2A展示1天時化合物1及依沙替康(小組B)之平均血漿含

量。

【0176】 圖2B展示3天時化合物1及依沙替康(小組B)之平均血漿含

量。

【0177】 下表概述參與時程B及時程C之患者的狀態。

小組/ 劑量	受試 者	腫瘤類 型	含TOP1抑制 劑之先前治療	治療相關不良 事件	最佳反應	狀態
<i>時程B：每日一次×3，每3週</i>						
B1 20 mg/m ²	1-5	卵巢癌	是	Gr 1：疲勞 Gr 2：脫水	PD	2個週期後由於 PD而停止治療
	1-6	睪丸癌	否	未報告TRAE	SD (10%增 加)	2個週期後由於 患者/醫師決定 而停止治療
	1-7	食道癌 /GEJ癌	否	Gr 1：疲勞、尿 頻 Gr 2：貧血(基 線Hgb 9.4)	NE	由於與化合物1 無關之SAE (膽 管狹窄及敗血 症)而停止治療
B2 30 mg/m ²	2-4	闌尾癌	是	Gr 1：貧血 Gr 2：噁心、嘔 吐	SD (4%減少)	在第2週期後停 止治療。 SAE：由疾病 引起之小腸梗 阻。去臨終關 懷醫院。
	2-5	乳癌	是	Gr 3：嗜中性白 血球減少症 (C4D11)	SD (9.6%增 加)	5個週期後由於 臨床惡化而停 止治療
	2-6	乳癌	否	Gr 1：疲勞、噁 心 Gr 2：嗜中性白 血球減少症、 WBC降低	SD (29.1%減 少)	治療中：第6週 期
B3 45 mg/m ²	2-8	骨肉瘤	未知	未報告TRAE	NE	停止治療。在 治療前CT掃描 時注意到大量

小組/ 劑量	受試 者	腫瘤類 型	含TOP1抑制 劑之先前治療	治療相關不良 事件	最佳反應	狀態
						心包積液。在C1D2進行之ECHO表明心肌受損。在C1D2進行心包開窗術且自研究移除。
	1-9	大腸直腸癌	是	Gr 1：嘔吐、腹瀉 Gr 2：噁心 Gr 3：AST/ALT升高(在2至3天內消退至Gr 1)、貧血	SD (16%減少)	在第4週期中由於PD而停止治療
	3-1	大腸直腸癌	是	Gr 1：頭痛 Gr 2：噁心、WBC降低、ANC降低、腹瀉	SD	治療中：第3週期
	2-11	卵巢癌	否	Gr 1：噁心、脂肪酶增加、脫髮、AST升高 Gr 2：貧血(C1D1 Hgb=10.3) Gr 3嗜中性白血球減少症(2天內消退)	SD	治療中：第3週期；
B4 60 mg/m ²	5-2	大腸直腸癌	是	Gr 2：嘔吐、脫水 Gr 3：發熱性嗜中性白血球減少症、貧血 Gr 4：嗜中性白血球減少症、血小板減少症	NE	在第1週期中停止治療；患者及家人選擇臨終關懷護理
	2-12	乳癌	否	Gr 1：嘔吐 Gr 2：大腸炎 Gr 3：發熱性嗜中性白血球減少症 Gr 4：嗜中性白血球減少症、	待定	第1週期治療中，未決定是否繼續治療。

小組/ 劑量	受試 者	腫瘤類 型	含TOP1抑制 劑之先前治療	治療相關不良 事件	最佳反應	狀態
				血小板減少症		
<i>時程C：每週一次</i>						
C1 20 mg/m ²	2-1	胰臟癌	是	未報告TRAE	PD	在第2週期中由於PD而停止治療
	2-2	結腸癌	是	未報告TRAE	NE	在PK時段之後停止治療。SAE：由肺炎引起之死亡。不可評估DLT。替換小組中之受試者。
	2-3	卵巢癌	否	Gr 2：疲勞	NE	停止治療。SAE：由疾病引起之呼吸困難及部分小腸梗阻。不可評估DLT。替換小組中之受試者。
	1-8	胰臟癌	是	Gr 1：嘔吐 Gr 2：噁心	SD	治療中：第3週期
	2-9	乳癌	否	未報告TRAE	PR (39.7%減少)	治療中：第3週期

CR = 完全反應；SD = 穩定疾病；PR = 部分反應；PD = 進行性疾病；PE = 待評估；NE = 不可評估

【0178】如上表中所示，參與研究之若干患者獲得臨床益處。舉例而言：

【0179】患者2-5 (小組B2)為採用此療法之乳癌患者，其在疾病惡化前28個月已採用多條線之先前療法，包括拓撲異構酶抑制劑曲妥珠單抗德魯替康(trastuzumab deruxtecan)。服用化合物1 4個週期之後，患者疾病穩定。

【0180】 患者2-6 (小組B2)為乳癌患者，其具有導致疼痛之較大胸壁病變。服用化合物1兩個週期展現胸壁病變減少20% (相對於治療前)、疼痛消退且許多非目標病變減少。服用化合物1四個週期展現目標病變之進一步減少(與治療前相比減少29.1%)及非目標病變之進一步減少。

【0181】 患者1-9 (小組B3)為大腸直腸癌患者，其已採用先前療法，包括FOLFIRI + 貝伐單抗(bevacizumab)之含伊立替康方案。據研究者報告，在用化合物1治療兩個週期之後目標病變減少16%，且腸道症狀消退。

【0182】 患者3-1 (小組B3)為大腸直腸癌患者，其已採用先前療法，包括兩條線之含伊立替康方案(FOLFURI + 貝伐單抗；FOLFIRINOX + 貝伐單抗)。服用化合物1兩個週期展現穩定疾病，癌胚抗原(CEA)逐漸減少。

【0183】 患者2-11 (小組B3)為卵巢癌患者，其已採用多條線之先前療法。服用化合物1兩個週期展現穩定疾病，CA-125生物標記水準逐漸降低。

【0184】 患者2-9 (小組C1)為乳癌患者，其已採用多條線之先前療法。服用化合物1兩個週期展現部分反應。

【0185】 除本本文所描述之彼等修改以外，熟習此項技術者根據前述描述將顯而易知本發明之各種修改。此類修改亦意欲處於所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻(包括(但不限於)所有專利、專利申請案及公開案)以全文引用之方式併入本文中。

【序列表】

<110> 美商斯布雷克薩二號公司(Cybrexa 2, Inc.)

<120> 拓撲異構酶I抑制劑之肽結合物之給藥方案

<130> 43236-0019W01

<150> US 63/181,640

<151> 2021-04-29

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys Gly
 20 25

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
 20 25 30

Glu Cys Gly
35

<210> 3
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Asp Ala Asp Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 4
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 4

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 5

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys
 35

一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)；且

其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

〔請求項6〕

如請求項5之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽經靜脈內向該患者投與。

〔請求項7〕

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

〔請求項8〕

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之

量所量測。

【請求項9】

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項10】

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項11】

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.50 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項12】

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項13】

如請求項5或6之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項14】

如請求項5至13中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以連續給藥時程投與。

【請求項15】

如請求項5至13中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以間歇性給藥時程投與，該間歇性給藥時程包含一或多個週期，其中

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為肽；

R^2 為小分子拓撲異構酶I靶向部分，其結合至拓撲異構酶I；且

Q為連接子，其共價連接至部分 R^1 及 R^2 ；

其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物之量所量測。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中 R^1 為構形受限型肽。

【請求項25】

如請求項23之方法，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為能夠選擇性地將-QR²遞送穿過具有pH小於約6.0之酸性或缺氧套膜之細胞膜的肽。

【請求項26】

如請求項23之方法，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為喜樹鹼、奧波替康、伊立替康(CPT-11)、司拉替康(DB-67、AR-67)、可司替康(BNP-1350)、勒托替康、吉馬替康(ST1481)、貝洛替康(CKD-602)、盧比替康、拓撲替康、德魯替康或依沙替康之基團。

【請求項27】

一種治療患者之癌症的方法，其包含向該患者投與具有以下結構之化合物1：

如請求項27或28之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項32】

如請求項27或28之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項33】

如請求項27或28之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項34】

如請求項27或28之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項35】

如請求項27或28之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項36】

如請求項27至35中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以連續給藥時程投與。

【請求項37】

如請求項27至36中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽每週投與一次。

【請求項38】

如請求項27至35中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受

之鹽以間歇性給藥時程投與，該間歇性給藥時程包含一或多個週期，其中各週期包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第一連續日時段及不投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第二連續日時段。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中各週期之總長度為7天至60天。

【請求項40】

如請求項38之方法，其中各週期之總長度為14天至30天。

【請求項41】

如請求項38之方法，其中各週期之總長度為21天。

【請求項42】

如請求項38至41中任一項之方法，其中該第一時段為5天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

【請求項43】

如請求項38至41中任一項之方法，其中該第一時段為3天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

【請求項44】

如請求項38至41中任一項之方法，其中該第一時段為2天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

【請求項45】

如請求項38至41中任一項之方法，其中該第一時段為1天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之方法，其中該癌症係選自卵巢癌、小細胞

肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳癌、胃癌、食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、尿道上皮癌及肉瘤。

〔請求項47〕

如請求項1至46中任一項之方法，其中該患者已經歷至少一種針對癌症之先前治療的失敗。

〔請求項48〕

如請求項1至47中任一項之方法，其中該方法進一步包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，與額外療法之組合。

〔請求項49〕

一種向需要治療之患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含向該患者非經腸遞送具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)；且

其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其餘以游離形式的化合物1之量所量測。

〔請求項50〕

如請求項49之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽經靜脈內向該患者投與。

【請求項51】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.5 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項52】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項53】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項54】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項55】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.50 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項56】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約0.75 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項57】

如請求項49或50之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約1.25 mg/kg之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項58】

如請求項49至57中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以連續給藥時程投與。

【請求項59】

如請求項49至57中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以間歇性給藥時程投與，該間歇性給藥時程包含一或多個週期，其中各週期包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第一連續日時段及不投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第二連續日時段。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中各週期之總長度為7天至60天。

【請求項61】

如請求項59之方法，其中各週期之總長度為14天至30天。

【請求項62】

如請求項59之方法，其中各週期之總長度為21天。

【請求項63】

如請求項59至62中任一項之方法，其中該第一時段為5天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

【請求項64】

如請求項59至62中任一項之方法，其中該第一時段為3天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

〔請求項65〕

如請求項59至62中任一項之方法，其中該第一時段為2天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

〔請求項66〕

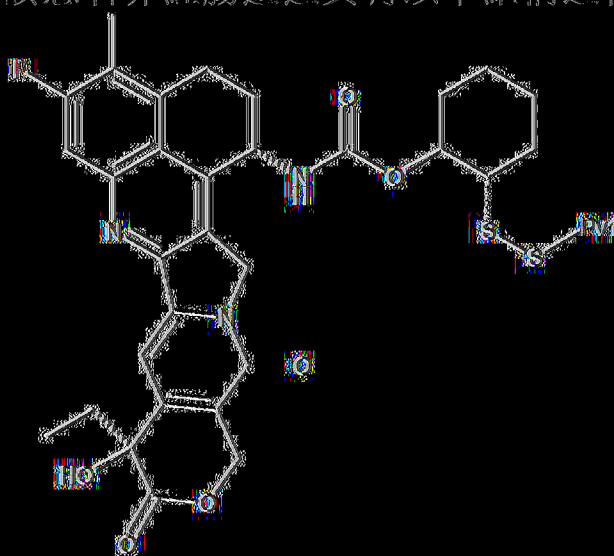
如請求項59至62中任一項之方法，其中該第一時段為1天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

〔請求項67〕

如請求項49至66中任一項之方法，其中該方法進一步包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，與額外療法之組合。

〔請求項68〕

一種向需要治療之患者投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含向該患者非經腸遞送具有以下結構之化合物1：



化合物1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Pv1為包含以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1)；且

其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約5 mg/m²至約100 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽經靜脈內向該患者投與。

【請求項70】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約10 mg/m²至約80 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項71】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項72】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²至約45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項73】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約20 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項74】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項75】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約

45 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項76】

如請求項68或69之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以約60 mg/m²之日劑量投與，其係以游離形式的化合物1之量所量測。

【請求項77】

如請求項68至76中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以連續給藥時程投與。

【請求項78】

如請求項68至77中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽每週投與一次。

【請求項79】

如請求項68至76中任一項之方法，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽以間歇性給藥時程投與，該間歇性給藥時程包含一或多個週期，其中各週期包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第一連續日時段及不投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的第二連續日時段。

【請求項80】

如請求項79之方法，其中各週期之總長度為7天至60天。

【請求項81】

如請求項79之方法，其中各週期之總長度為14天至30天。

【請求項82】

如請求項79之方法，其中各週期之總長度為21天。

【請求項83】

如請求項79至82中任一項之方法，其中該第一時段為5天，且該第二

時段為該週期之剩餘天數。

【請求項84】

如請求項79至82中任一項之方法，其中該第一時段為3天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

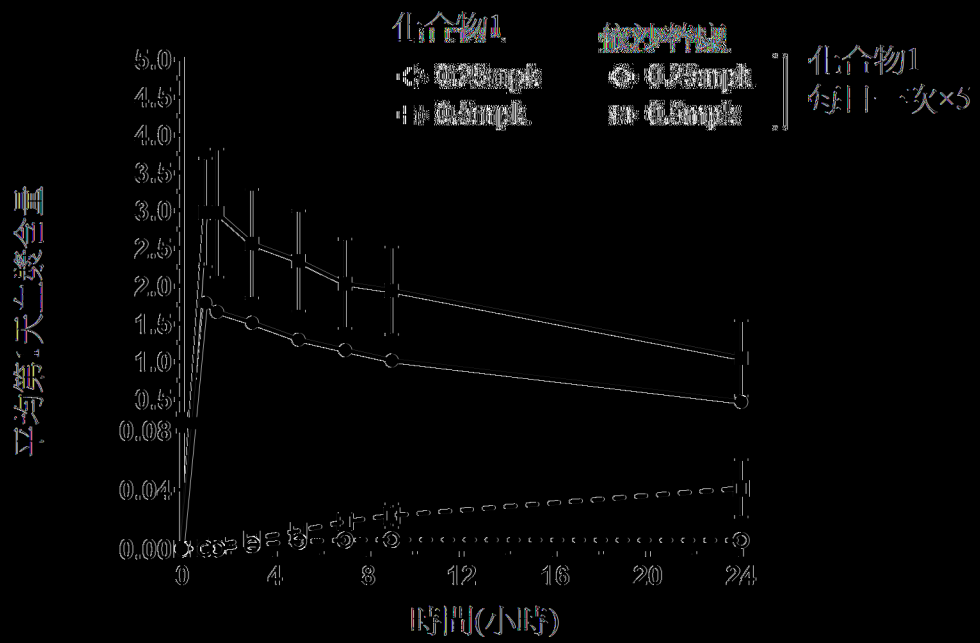
【請求項85】

如請求項79至82中任一項之方法，其中該第一時段為2天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

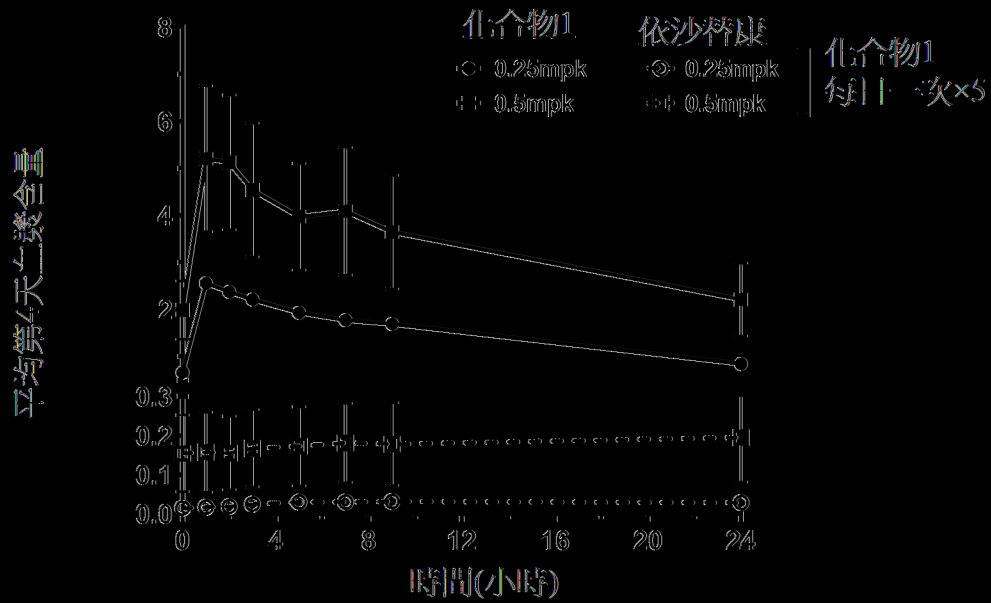
【請求項86】

如請求項79至82中任一項之方法，其中該第一時段為1天，且該第二時段為該週期之剩餘天數。

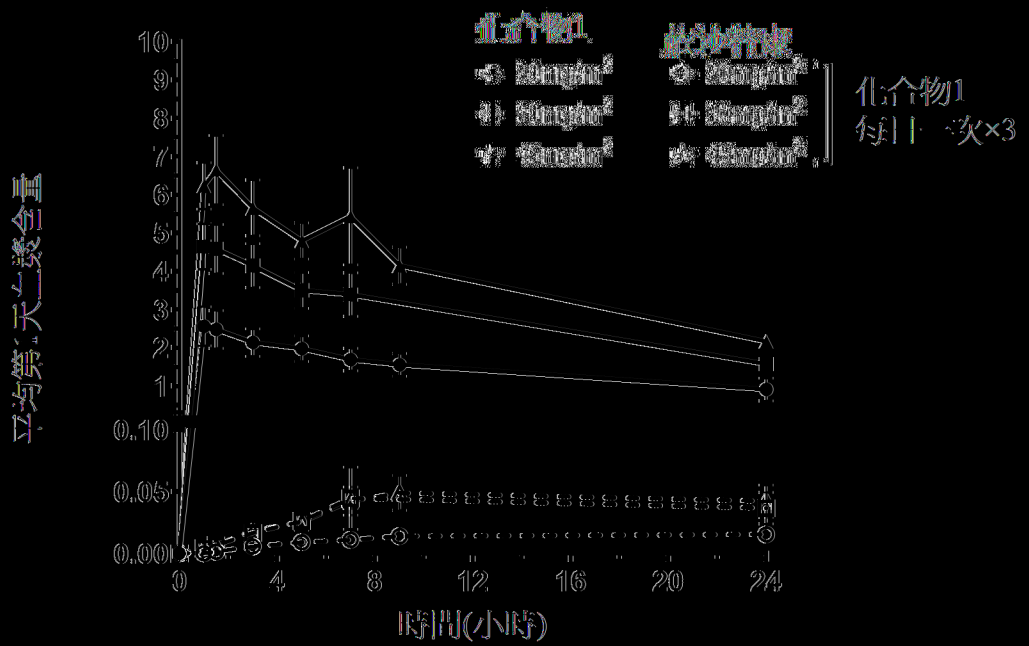
(發明圖式)



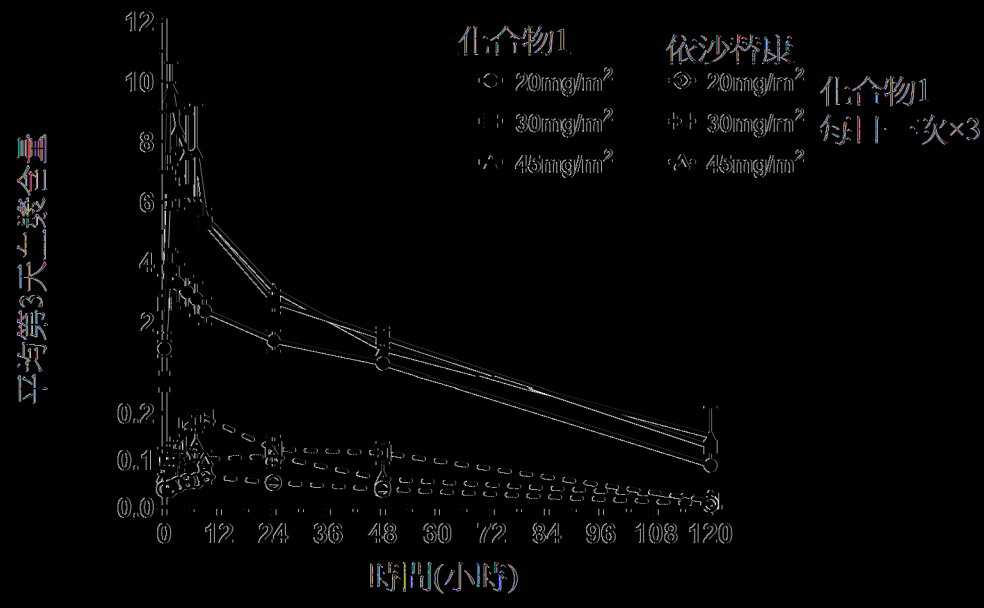
(圖1A)



(圖1B)



[(圖)2A]



[(圖)2B]