



(21)申請案號：111133168

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4025(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/01 美國

63/239,506

(71)申請人：瑞士商諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：沙波 埃米莉 CHAPEAU, EMILIE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：2 共 24 頁

(54)名稱

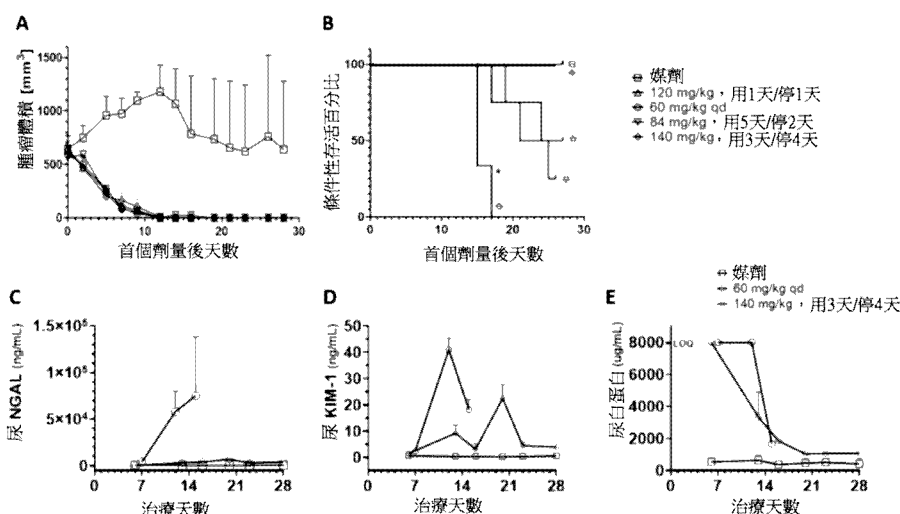
TEAD抑制劑的給藥方案

(57)摘要

本發明關於用於在癌症的治療中使用的 TEAD 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其中在 7 天治療週期的前 3 天的每一天投與該 TEAD 抑制劑，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

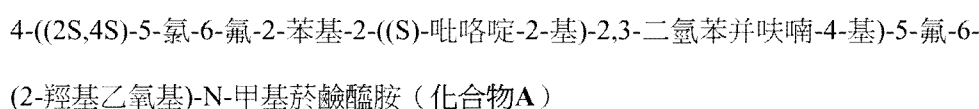
The invention relates to a TEAD inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of cancer, wherein the TEAD inhibitor is administered on each of the first 3 days of a 7 day treatment cycle, and wherein the treatment comprises at least two treatment cycles.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 TEAD抑制劑的給藥方案

【英文發明名稱】 Dosing Regimen for a TEAD inhibitor

【中文】

本發明關於用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其中在7天治療週期的前3天的每一天投與該TEAD抑制劑，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【英文】

The invention relates to a TEAD inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of cancer, wherein the TEAD inhibitor is administered on each of the first 3 days of a 7 day treatment cycle, and wherein the treatment comprises at least two treatment cycles.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】

4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺（化合物A）

【發明說明書】

【中文發明名稱】 TEAD抑制劑的給藥方案

【英文發明名稱】 Dosing Regimen for a TEAD inhibitor

【技術領域】

【0001】 本發明關於TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，用於在癌症的治療中以及在特定給藥方案（例如，在7天治療週期的前3天的每一天投與TEAD抑制劑）下使用，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【先前技術】

【0002】 正常組織的生長以及組織的修復和重塑都需要特異性控制轉錄活性和調節其平衡。轉錄輸出通過多種關鍵傳訊模組進行協調，其中一種就是河馬途徑（Hippo pathway）。在果蠅屬和哺乳動物中的遺傳研究定義了一種保守的核心傳訊盒，其由Mst1/2和Lats1/2激酶組成，可抑制轉錄共激活因子YAP和TAZ（官方基因名稱：WWTR1）。

【0003】 激活河馬途徑使YAP和TAZ被磷酸化並且在細胞質中螯合/降解。在河馬途徑失活後，YAP和TAZ易位至細胞核並與轉錄因子（即TEAD家族成員（TEAD1-4））結合。YAP/TAZ-TEAD複合物進而促進參與細胞增殖、死亡和分化的下游基因的轉錄。雖然YAP和TAZ也可以與許多其他因子相互作用，但普遍認為TEAD係YAP和TAZ促進生長和致瘤潛力的關鍵介質（途徑綜述於：Yu等人, 2015；Holden和Cunningham, 2018）。

【0004】 因此，在幾種人類癌症中通常觀察到YAP和/或TAZ的過度活化（以及隨後的YAP/TAZ-TEAD轉錄複合物的過度活化）。這藉由許多腫瘤（包括乳癌、肺癌（例如，非小細胞；NSCLC）、卵巢癌、結直腸癌、胰臟癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、肝癌和骨癌（肉瘤））中YAP/TAZ水平和核定位升高而得到證實（Steinhardt等人, 2008；Harvey等人, 2013；Moroishi等人, 2015；廣泛綜述於Zanconato等人, 2016，以及其中的參考文獻）。

【0005】 雖然迄今為止在主要樣本中僅以有限的頻率檢測到核心河馬途徑部分的遺傳改變，但與NF2或Lats1/2中失活突變以及相關的YAP/TEAD過度活化相關聯的最突出的癌症惡性腫瘤係惡性胸膜間皮瘤（MPM）（綜述於Sekido, 2018）。類似地，許多人類腫瘤的特徵在於11q22.1基因座處的YAP擴增（例如，肝細胞癌、髓母細胞瘤、食管鱗狀細胞癌）、3q25.1基因座處的TAZ（WWTR1）擴增（例如，橫紋肌肉瘤、三陰性乳癌）、或涉及YAP或TAZ的基因融合（上皮樣血管內皮瘤、室管膜腫瘤）（綜述於Yu等人, 2015，以及其中的參考文獻）。與MPM一樣，預期此類腫瘤也依賴於其升高的YAP/TAZ-TEAD活性。

【0006】 破壞YAP/TAZ-TEAD PPI（作為河馬途徑最遠端的效應器節點）有望消除這種複合物的致癌潛力。將本發明之化合物設計和優化為結合TEAD並選擇性地破壞它們與YAP和TAZ的相互作用，這被認為可產生能用於治療上述癌症的藥物。特別地，此類癌症的特徵在於（但不限於）一些所描述的畸變。

【0007】 值得注意的是，具有活化的YAP/TAZ-TEAD的腫瘤細胞顯示出針對化學治療藥物的抗性，這可能與賦予癌症幹細胞樣特徵的YAP/TAZ有關。此外，YAP/TAZ-TEAD活化還賦予了針對分子靶向療法（例如，BRAF、MEK或EGFR抑制劑）的抗性，如多種遺傳和藥理學篩選的結果所報導的（Kapoor等人，

2014；Shao等人，2014；Lin等人，2015）。這反過來表明，抑制YAP/TAZ-TEAD活性（與其他癌症治療並行地或相繼地進行）可藉由減少對其他治療有抗性的腫瘤生長而提供有益的治療效果。

【0008】 用上述LMW化合物進行PPI破壞後，YAP/TAZ-TEAD活性的抑制也可能減弱腫瘤逃避免疫監視。這藉由例如關於以下的報導數據而得到證實：YAP促進趨化因子CXCL5表現，這導致募集了抑制T細胞的髓樣細胞（Wang等人，2016）。Treg（調節性T細胞）中的YAP也被證明可經由活化素傳訊和Treg功能來支持FOXP3表現。因此，YAP缺乏導致Treg功能失調，從而無法再抑制抗腫瘤免疫力。因此，藉由防止Treg功能，選擇性抑制YAP/TEAD活性可以有助於增強抗腫瘤免疫力（Ni等人，2018）。最近的文獻還顯示，YAP上調了PD-L1表現，並藉由這種機制直接介導了（例如在對BRAF抑制劑具有抗性的黑色素瘤細胞中）細胞毒性T細胞免疫反應的逃逸（Kim等人，2018）。出於治療目的，上述YAP/TAZ-TEAD PPI化合物可與癌症免疫療法藥物如免疫檢查點抑制劑（例如抗PD-1抗體）組合使用。

【0009】 TEAD抑制劑4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啶-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺（化合物A），以及製備所述抑制劑之方法描述於國際專利申請PCT/IB2021/052136中，其藉由引用併入。

【0010】 腎臟毒性，特別是腎小管變性，被認為是與某些TEAD抑制劑相關的安全/毒性風險，特別是在長期治療的情況下。因此，本領域仍需要導致安全性譜改善的TEAD抑制劑給藥方案。

參見例如：

【0011】 Yu, F-X., Zhao, B. 和Guan, K.-L. (2015).Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer [器官大小控制、組織穩態和癌症中的河馬途徑]. Cell [細胞], 163, 811-828.

【0012】 Holden, J.K. 和 Cunningham, C.N. (2018). Targeting the Hippo pathway and cancer through the TEAD family of transcription factors [通過TEAD轉錄因子家族靶向河馬途徑和癌症]. Cancers (Basel) [癌症（巴塞爾）], 10, E81.

【0013】 Steinhardt, A.A., Gayyed, M.F., Klein, A.P., Dong, J., Maitra, A., Pan, D., Montgomery, E.A., Anders, R.A. (2008). Expression of Yes-associated protein in common solid tumors [Yes相關蛋白在常見實性瘤中的表現]. Hum. Pathol. [人類病理學], 39, 1582-1589.

【0014】 Harvey, K.F., Zhang, X., 和Thomas, D.M. (2013). The Hippo pathway and human cancer [河馬途徑和人類癌症]. Nat. Rev. Cancer [自然綜述-癌症], 13, 246-257.

【0015】 Moroishi, T., Hansen, C.G., 和Guan, K.-L. (2015). Nat. Rev. Cancer [自然綜述-癌症], 15, 73-79.

【0016】 Zanconato, F., Cordenonsi, M., 和Piccolo, S. (2016).YAP/TAZ at the roots of cancer [癌症的根結處的YAP/TAZ]. Cancer Cell [癌細胞], 29, 783-803.

【0017】 Sekido, Y. (2018). Cancers (Basel) [癌症（巴塞爾）], 10, E90.

【0018】 Kapoor, A., Yao, W., Ying, H., Hua, S., Liewen, A., Wang, Q., Zhong, Y., Wu, C.J., Sadanandam, A., Hu, B. 等人 (2014).Yap1 activation enables bypass of oncogenic Kras addiction in pancreatic cancer [Yap1激活使得可以繞過胰臟癌中的致癌Kras成癮]. Cell [細胞], 158, 185-197.

【0019】 Shao, D.D., Xue, W., Krall, E.B., Bhutkar, A., Piccioni, F., Wang, X., Schinzel, A.C., Sood, S., Rosenbluh, J., Kim, J.W., 等人 (2014). KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival [KRAS和YAP1會聚以調節EMT和腫瘤存活]. Cell[細胞], 158, 171-184.

【0020】 Lin, L., Sabnis, A.J., Chan, E., Olivas, V., Cade, L., Pazarentzos, E., Asthana, S., Neel, D., Yan, J.J., Lu, X.等人 (2015). The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies [河馬效應器YAP促進對RAF和MEK靶向癌症治療的抵抗力]. Nat. Genet. [自然遺傳學], 47, 250-256.

【0021】 Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C.C., Jiang, S., Fang, Z., Zhao, K., Konaparthi, R., Hua, S., 等人 (2016). Cancer Discov. [癌症發現], 6, 80-95.

【0022】 Ni, X., Tao, J., Barbi, J., Chen, Q., Park B.V., Li, Z., Zhang, N., Lebid, A., Ramaswamy, A., Wei, P., 等人 (2018). YAP is essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity [YAP對於Treg介導的抗腫瘤免疫抑制至關重要]. Cancer Discov. [癌症發現], 8, 1026-1043.

【0023】 Kim, M.H., Kim, C.G., Kim, S.K., Shin, S.J., Choe, E.A., Park, S.H., Shin, E.C., 和 Kim, J. (2018). Cancer Immunol Res. [癌症免疫研究], 6, 255-266.

【發明內容】

【0024】 開發TEAD抑制劑的目標之一係找到一種確保功效但同時與不良副作用（例如腎毒性）減少相關的給藥方案。

【0025】 已經出人意料地發現，與連續的每日給藥方案相比，本發明之給藥方案與降低的腎毒性有關。

【0026】 具體地，本發明單獨或組合地提供以下方面、有利特徵和具體實施方式，如以下編號的實施方式中所列。

【0027】 實施方式1. 一種用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其中在7天治療週期的前3天的每一天投與該TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【0028】 實施方式2. 一種在有需要的受試者中治療癌症之方法，其中該方法包括在7天治療週期的前3天的每一天向該受試者投與治療有效量的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【0029】 實施方式3. 一種降低接受TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽治療的受試者的蛋白尿和/或腎毒性之方法，其中該方法包括在7天治療週期的前3天的每一天向該受試者投與治療有效量的該TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【0030】 實施方式4. 如實施方式1所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式2或實施方式3所述之方法，其中該TEAD抑制劑係YAP/TAZ-TEAD蛋白/蛋白相互作用抑制劑，或其藥學上可接受的鹽。

【0031】 實施方式5. 如實施方式1或實施方式4所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式2至4中任一項所述之方法，其中該TEAD抑制劑或其鹽係4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺或其藥學上可接受的鹽。

【0032】實施方式6. 如實施方式1、4和5中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式2至5中任一項所述之方法，其中每個投與日的日劑量係15 mg至100 mg。

【0033】實施方式6a. 如實施方式1、4和5中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式2至5中任一項所述之方法，其中每個投與日的日劑量係15 mg至500 mg，例如60 mg至300 mg，例如60 mg至240 mg。

【0034】實施方式7. 如實施方式6所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式6所述之方法，其中每個投與日的日劑量係15 mg、30 mg、45 mg、60 mg、75 mg、90 mg或100 mg。

【0035】實施方式8. 如實施方式1和4至7中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式2至7中任一項所述之方法，其中該癌症係TEAD依賴性癌症（例如其中該癌症具有河馬途徑失調）或者係具有NF2/LATS1/LATS2突變的實性瘤。

【0036】實施方式9. 如實施方式1和4至8中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，或如實施方式2至8中任一項所述之方法，其中該癌症選自乳癌、肺癌、卵巢癌、腎癌、子宮癌、結直腸癌、間皮瘤例如惡性胸膜間皮瘤、胰臟癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、肝癌、成神經管細胞瘤、頭頸癌、肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、室管膜瘤和骨癌，例如其中該癌症係間皮瘤，例如其中該癌症係惡性胸膜間皮瘤。

【0037】如附圖和實例所示，本發明之給藥方案提供降低的腎毒性。

【圖式簡單說明】

【0038】 在下文中，參照附圖詳細描述本發明，在附圖中：

【0039】 [圖1]顯示了化合物A在MSTO-211H s.c.異種移植大鼠模型中使用每週劑量420 mg/kg p.o.遵循四種不同化合物A給藥方案之一或媒劑對照的 (A) 抗腫瘤活性、(B) 存活和 (C-E) 尿腎損傷標誌物評估。

【0040】 [圖2]顯示了化合物A在攜帶 (A) MSTO-211H和 (B) NCI-H226間皮瘤腫瘤的裸鼠中每日或間歇方案時的比較性抗腫瘤功效和耐受性。值為平均值 $\pm$ SEM；樣本量：n = 5。* $p < 0.05$ ，與媒劑對照組相比具有顯著抑制作用（單向ANOVA，連同對耐受性數據的Dunnett多重比較檢驗）。(C) 化合物A的尿腎損傷標誌物評估，來自MSTO-211H和NCI-H226 s.c.異種移植大鼠模型的兩個實驗的結果相組合，值係平均值 $\pm$ SEM；樣本量：n = 4-6。* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ ，與媒劑對照組相比具有顯著抑制作用（單向ANOVA，連同Dunnett多重比較檢驗）。

【實施方式】

【0041】 如上所述，開發TEAD抑制劑的目標之一係找到一種確保功效但同時與不良副作用（例如腎毒性）減少相關的給藥方案。

【0042】 因此，本發明提供了用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其中在7天治療週期的前3天的每一天投與TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中治療由至少兩個治療週期構成。如實例和附圖中所解釋的，已發現這在功效方面等同於QD給藥，但同時導致存活改善和腎毒性降低，從而導致更大的治療窗口。

【0043】應理解「在7天治療週期的前3天的每一天投與」係指TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽在7天治療週期的前3天的每一天投與，並且在7天治療週期的隨後4天不投與。

【0044】較佳的是，該至少兩個治療週期係連續的，即第二治療週期緊接在第一治療週期之後。例如，本發明因此包括以下：

第1-3天：每天投與TEAD抑制劑；

第4-7天：不投與TEAD抑制劑；

第8-10天：每天投與TEAD抑制劑；和

第11-14天：不投與TEAD抑制劑。

【0045】在此實例中，第1-3天和第8-10天係投與天數。因此，「投與日」係指對患者投與TEAD抑制劑的任何一天。

【0046】當存在時，第三（第四等）治療週期較佳的是緊接在前一個治療週期之後。因此，在具有三個治療週期的實施方式中，本發明包括以下：

第1-3天：每天投與TEAD抑制劑；

第4-7天：不投與TEAD抑制劑；

第8-10天：每天投與TEAD抑制劑；

第11-14天：不投與TEAD抑制劑；

第15-17天：每天投與TEAD抑制劑；和

第18-21天：不投與TEAD抑制劑。

【0047】在實施方式中，存在三個或更多個治療週期，例如四個或更多治療週期，例如五個或更多治療週期，例如六個或更多治療週期，例如八個或更多治療週期，例如十個或更多治療週期。

【0048】 TEAD抑制劑可以作為游離分子或其藥學上可接受的鹽存在。較佳的是，TEAD抑制劑以游離形式存在（即不是鹽），並且視需要被溶劑化。

【0049】 術語「TEAD抑制劑」表示藉由時間分辨螢光能量轉移(TR-FRET) 測定以 IC_{50} 小於 $10\ \mu M$ ，較佳的是小於 $1\ \mu M$ ，更較佳的是小於 $0.1\ \mu M$ ，甚至更較佳的是小於 $0.01\ \mu M$ 抑制TEAD蛋白的任何化合物。

【0050】 如本文所用，術語「YAP/TAZ-TEAD PPII」或「YAP/TAZ-TEAD 蛋白質-蛋白質相互作用抑制劑」或「YAP/TAZ-TEAD PPI抑制劑」係指能夠抑制i) TEAD和 ii) YAP和/或TAZ之間相互作用的化合物，例如藉由與TEAD結合，從而選擇性地破壞TEAD與YAP和/或TAZ的相互作用。在實施方式中，藉由時間分辨螢光能量轉移（TR-FRET）測定， IC_{50} 小於 $10\ \mu M$ ，較佳的是小於 $1\ \mu M$ ，更較佳的是小於 $0.1\ \mu M$ ，甚至更較佳的是小於 $0.01\ \mu M$ 。

【0051】 如本文所用，術語「日劑量」係指在一天24小時內投與給個體的總劑量。

【0052】 當提及本文中的TEAD抑制劑的劑量時，例如以mg（毫克）表示，它係指游離形式的TEAD抑制劑的（當量）量（即不包括例如鹽或共晶伴侶以及任何存在的溶劑）。

【0053】 如本文所用，術語「鹽」或「多種鹽」係指本發明軛合物的酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特別包括「藥學上可接受的鹽」。術語「藥學上可接受的鹽」係指保留本發明軛合物的生物有效性和特性，並且通常地不是生物學上或其他方面不希望的鹽。在許多情況下，由於胺基和/或羧基基團或與其類似的基團的存在，本發明之軛合物能夠形成酸鹽和/或鹼鹽。當在同一分子中存在鹼性基團和酸性基團兩者時，本發明軛合物還可以形成內鹽，例如兩性離子型分子。

【0054】 可以用無機酸和有機酸形成藥學上可接受的酸加成鹽。

【0055】 可以衍生出鹽的無機酸包括，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

【0056】 可以衍生出鹽的有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸等。

【0057】 可以用無機鹼和有機鹼形成藥學上可接受的鹼加成鹽。

【0058】 可以衍生成鹽的無機鹼包括例如銨鹽和元素週期表中I-XII欄的金屬。在某些實施方式中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅和銅；特別合適的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0059】 可以衍生出鹽的有機鹼包括例如一級胺、二級胺和三級胺，經取代的胺（包括天然存在的經取代的胺），環胺，鹼性離子交換樹脂等。某些有機胺包括異丙胺、苄星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啶和胺丁三醇。

【0060】 在另一個方面，本發明提供了呈以下形式的本發明之軀合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽（chlorthephyllonate）、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚

酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三苯乙酸鹽（trifenatate）、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽形式。

【0061】較佳的是，藥物投與係藉由口服遞送，即口服投與，經口服（p.o.）進行。

【0062】將藥物較佳的是以口服劑型的形式、更較佳的是以固體口服劑型（例如膠囊或片劑）的形式提供。

【0063】較佳的是，將藥物與一杯水一起服用但不咀嚼膠囊或片劑。

【0064】如果將患者分配為需要服用多個膠囊/片劑的劑量水平，則應在盡可能短的時間間隔內（例如5分鐘內）連續服用膠囊/片劑。

【0065】較佳的是，藥物在每個投與日大致相同的時間投與。較佳的是，藥物在每個投與日每天投與一次。更較佳的是，將藥物在早上投與。

【0066】較佳的是，將藥物在空腹狀態下，即餐前至少1小時或餐後至少2小時投與。

【0067】如本文所用，術語「藥物」係指TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

【0068】TEAD抑制劑可以藥物組成物的形式遞送至受試者。

【0069】使用的口服劑型例如是片劑、膠囊、小袋、微丸、顆粒等。除了Mdm2i 之外，口服劑型還可以包含用於藥物的其他常規載劑或賦形劑。此類載劑或賦形劑的實例包括但不限於崩散劑、黏結劑、潤滑劑、助流劑、穩定劑和填充劑、稀釋劑、著色劑、風味劑和防腐劑。熟悉該項技術者可以藉由常規實驗且無需任何不當負擔關於劑型的特定所需特性來選擇前述載體中的一或多種。所

使用的每種載體的量可以在本領域的常規範圍內變化。以下參考文獻揭露了用於配製口服劑型的技術和賦形劑。參見 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* [藥用輔料手冊], 第 4 版, Rowe 等人編輯, American Pharmaceuticals Association [美國藥師協會] (2003)；以及 *Remington: the Science and Practice of Pharmacy* [雷明頓：藥學的科學與實踐], 第 20 版, Gennaro 編輯, Lippincott Williams & Wilkins [威爾金斯出版公司] (2003)。例如藉由混合、製粒、壓製、壓實、填充、篩分、混合和/或壓片來製備劑型。

【0070】 如本文所用，術語「受試者」係指動物。較佳的是，該動物係哺乳動物。受試者指例如靈長類動物（例如人）、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥等。在一個較佳的實施方式中，該受試者係人。

【0071】 如本文所用，術語「TEAD依賴性癌症」係指已知其中TEAD（即TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4）或其突變體或變體係相關的任何癌症，例如在其中河馬通路係遺傳改變的癌症中。

【0072】 如本文所用，術語「抑制（inhibit、inhibition或inhibiting）」係指減少或抑制給定的病症、症狀或障礙、或疾病，或在生物活性或過程的基線活性方面的顯著降低。

【0073】 如本文所用，術語任何疾病或障礙的「治療（treat、treating或treatment）」係指減輕或改善疾病或障礙（即，減慢或阻止疾病或其臨床症狀中的至少一種的發展）；或者減輕或改善與該疾病或障礙相關聯的至少一種物理參數或生物標誌物，包括針對患者可能無法辨別的那些物理參數或生物標誌物。

【0074】 如本文所使用的，術語任何疾病或障礙的「預防」係指疾病或障礙的預防性治療；或延遲疾病或障礙的發作或進展。

【0075】如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則這樣的受試者係「需要」這種治療的。

【0076】如本文所用，術語「降低腎毒性」尤其包括減少尿腎損傷生物標誌物NGAL和/或KIM-1。

【0077】本揭露化合物的術語「治療有效量」係指將引起受試者的生物學或醫學反應（例如酶或蛋白質活性的降低或抑制）或改善症狀，減輕病症，減慢或延遲疾病進展，或預防疾病等的本揭露化合物的量。在一個非限制性實施方式中，術語「治療有效量」係指本揭露之化合物的量，當投與於受試者時，其有效地(1) 至少部分地緩解、抑制、預防和/或改善與 (i) YAP/TAZ-TEAD複合物過度活化 (ii) 由YAP過表現和/或YAP擴增介導或 (iii) 與YAP活性相關，或 (iv) 以YAP的活性（正常或異常）為特徵相關的病症、障礙或疾病；或 (2) 減少或抑制YAP和/或TAZ與TEAD的相互作用。在另一個非限制性實施方式中，術語「治療有效量」係指本揭露化合物的如下量：當投與至細胞、或組織、或非細胞生物材料、或介質時，該量有效地至少部分地降低或抑制YAP和/或TAZ與TEAD的相互作用。

【0078】如本文所使用的，術語「一個/種」、「該/該等」以及在本發明之上下文中使用的類似術語（尤其是在請求項之上下文中）應被解釋為涵蓋單數和複數兩者，除非本文另外說明或與上下文明顯矛盾。

【0079】術語「包含」涵蓋「包括」以及「由.....組成」；例如，包含X的組成物可以僅由X組成，或者可以包括另外的，例如X和Y。

【0080】在實施方式中，TEAD抑制劑係YAP/TAZ-TEAD蛋白/蛋白相互作用抑制劑，或其藥學上可接受的鹽。YAP/TAZ-TEAD蛋白質/蛋白質相互作用抑

制劑藉由破壞YAP1/WWTR1和所有四種TEAD同種型之間的蛋白質-蛋白質相互作用發揮作用，從而消除調節參與增殖和存活的關鍵基因的複合物的轉錄活性，如以下中所述：

Dupont S, Morsut L, Aragona M, Enzo E, Giulitti S, Cordenonsi M, Zanconato F, Le Digabel J, Forcato M, Bicciato S, 等人 (2011). Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [YAP/TAZ 在機械轉導中的作用]. Nature [自然] 474, 179-183,

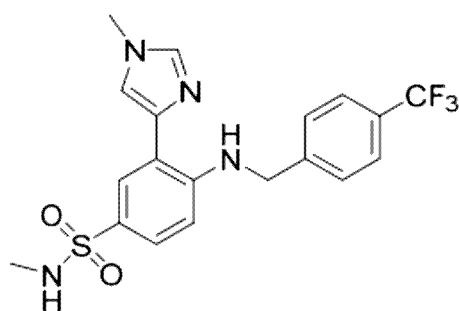
Lai D, Ho KC, Hao Y, 和 Yang X (2011). Taxol resistance in breast cancer cells is mediated by the hippo pathway component TAZ and its downstream transcriptional targets Cyr61 and CTGF [乳癌細胞中的紫杉醇抗性由河馬通路組分 TAZ 及其下游轉錄靶標 Cyr61 和 CTGF 介導]. Cancer Res. [癌症研究] 71, 2728-2738, 和

Zhao B, Ye X, Yu J, Li L, Li W, Li S, 等人 (2008) TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control [TEAD 介導 YAP 依賴性基因誘導和生長控制]. Genes Dev. [基因與發育]; 22(14):1962-71。

【0081】 在實施方式中，TEAD抑制劑係4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啶-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺或其藥學上可接受的鹽。

【0082】 在實施方式中，TEAD抑制劑（例如4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啶-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺）的日劑量為15 mg至100 mg，例如從15 mg到75 mg，例如15 mg、30 mg、45 mg、60 mg、75 mg、90 mg或100 mg（以游離藥物表示）。

【0083】在一個替代實施方式中，TEAD抑制劑係



。該抑制劑揭露於 WO2022/159986 和 WO2020/243415。

【0084】在實施方式中，癌症係TEAD依賴性癌症，或選自以下的癌症：乳癌（例如三陰性乳癌）、肺癌、卵巢癌、腎癌、子宮癌、結直腸癌、惡性胸膜間皮瘤、胰臟癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、肝癌、成神經管細胞瘤、頭頸癌、肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、室管膜瘤和骨癌。

【0085】在實施方式中，TEAD抑制劑與另外的藥學活性藥物（組合伴侶）一起投與。如果存在組合伴侶，則較佳的是給TEAD抑制劑提供用於組合使用的說明。組合中的化合物可以完全分開投與。化合物可為完全獨立的藥物劑型。組合伴侶可為彼此獨立銷售的藥物組成物，並且在包裝設備中僅提供它們組合使用的說明，例如傳單等，或在例如提供給醫生和醫務人員（例如口頭交流、書面交流等）的其他資訊中，用於針對聯合活性的同時或順序使用。TEAD抑制劑和其他藥物活性藥物可以作為活性成分的固定或非固定組合提供。術語「固定組合」意指活性成分以單個實體或劑量的形式同時都投與於患者。換句話說：活性成分存在於一種劑型中，例如在一個片劑或一個膠囊中。術語「非固定組合」意指將活性成分以不同的實體同時、並行或無特定時間限制地投與於患者，其中此類投與在患者體內提供了這兩種化合物的治療有效的水平。

【0086】 化合物A（4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺）的合成最初描述於PCT/IB2021/052136（WO2021/186324），其內容藉由引用併入。

實例

【0087】 以下實例說明（但不旨在限制）本發明：

實例1

化合物A在MSTO-211H s.c.異種移植大鼠模型中的抗腫瘤活性、存活和尿腎損傷標誌物評估

【0088】 用化合物A或媒劑對照治療攜帶MSTO-211H皮下異種移植物的雌性裸鼠總共4週的時間。用化合物A治療的所有大鼠口服給予每週總劑量420 mg/kg化合物A，儘管是以四個不同的佇列：

- i) 60 mg/kg QD
- ii) 84 mg/kg，用5天/停2天
- iii) 120 mg/kg，用1天/停1天
- iv) 140 mg/kg，用3天/停4天

從大鼠樣本中收集與抗腫瘤活性（圖1A）、存活（圖1B）和尿腎損傷標誌物評估相關的數據，即NGAL（圖1C）、KIM-1（圖1D）和白蛋白（圖1E）。

【0089】 A) 化合物A的抗腫瘤活性：當大鼠免疫系統從亞致死輻射中恢復時，媒劑腫瘤中的一些會自發消退。值為平均值±SEM；樣本量，（n=3-4隻大鼠/組）。化合物A給藥方案在減少腫瘤體積方面相似地有效。

【0090】 B) 動物存活*： $p < 0.05$ ，與媒劑對照組相比有顯著抑制作用（對數秩Mantel Cox檢驗）。化合物A的毒性被證明是時間表依賴性的，這一發現表明，當以60 mg/kg QD方案按給予時，每週劑量420 mg/kg/週係致命的，但當在用3天/停4天的方案中在長時間中斷給藥的情況下投與相同的每週劑量時，所有大鼠都存活，並且NGAL和KIM-1腎尿生物標誌物水平較低，表明腎小管損傷較少。

【0091】 尿液分析物。C) NGAL、D) KIM-1和E) 白蛋白從在指定日期收集的大鼠樣本中進行定量。樣本量 $n = 1-4$ /組，表示平均值 $\pm$ SEM。定量上限（LOQ）用於尿白蛋白水平。在60 mg/kg QD佇列中觀察到尿腎標誌物升高，這導致動物在連續治療14至18天後被處死。對NGAL、KIM-1和白蛋白的尿液定量分析表明，腎小管損傷和蛋白丟失性腎病在裸鼠中構成劑量限制性毒性。

實例2

【0092】 在攜帶MSTO-211H和NCI-H226間皮瘤腫瘤的裸鼠中每日或間歇方案情況下化合物A的比較性抗腫瘤活性。

【0093】 在MSTO-211H和NCI-H226大鼠模型中，使用105或210 mg/kg的每週劑量進行QD（平直線）或用3天/停4天間歇方案（虛線）情況下化合物A口服投與3或4週治療的功效研究。攜帶MSTO-211H或NCI-H226 s.c.異種移植物的雌性裸鼠用媒劑對照或化合物A治療。用化合物A治療的大鼠被分成四個獨立佇列：

- i) 15 mg/kg qd
- ii) 35 mg/kg，用3天/停4天
- iii) 30 mg/kg qd；和
- iv) 70 mg/kg，用3天/停4天

收集了功效（圖2A、B，左側）和耐受性（圖2A、B，右側）數據。與QD給藥相比，間歇給藥的使用對MSTO-211H或NCI-H226間皮瘤腫瘤模型中的抗腫瘤功效沒有影響。210 mg/kg的每週總劑量係非致命的，並且在所有方案情況下（包括30 mg/kg Qd（與實例1中測試的60 mg/kg QD給藥方案不同））都具有良好的耐受性。然而，如圖2C所示，與30 mg/kg QD方案時處於或接近基線水平相比，70 mg/kg用3天/停4天間歇給藥方案仍然減少了蛋白尿和尿腎損傷標誌物NGAL和KIM-1，表明即使在耐受性給藥水平下，與每日給藥相比，用3天/停4天方案可能會降低對腎臟的毒性。

實例3

【0094】 將進行一項研究，表徵化合物A在患有河馬途徑失調的間皮瘤和其他實性瘤患者中的安全性和耐受性，以評估化合物A的安全性、耐受性、PK和PD。在該研究中，將在7天治療週期的前3天的每一天投與化合物A，並且治療將包括至少兩個治療週期。

【符號說明】

【0095】 無

【生物材料寄存】

【0096】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，其中在7天治療週期的前3天的每一天投與該TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【請求項2】 一種在有需要的受試者中治療癌症的方法，其中該方法包括在7天治療週期的前3天的每一天向該受試者投與治療有效量的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【請求項3】 一種降低接受TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽治療的受試者的蛋白尿和/或腎毒性之方法，其中該方法包括在7天治療週期的前3天的每一天向該受試者投與治療有效量的該TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽，並且其中該治療包括至少兩個治療週期。

【請求項4】 如請求項1所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項2或請求項3所述之方法，其中該TEAD抑制劑係YAP/TAZ-TEAD蛋白/蛋白相互作用抑制劑，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項5】 如請求項1或請求項4所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項2至4中任一項所述之方法，其中該TEAD抑制劑或其鹽係4-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯啶-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-N-甲基菸鹼鹽胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項6】 如請求項1、4和5中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項2至5中任一項所述之方法，其中每個投與日的日劑量係15 mg至500 mg。

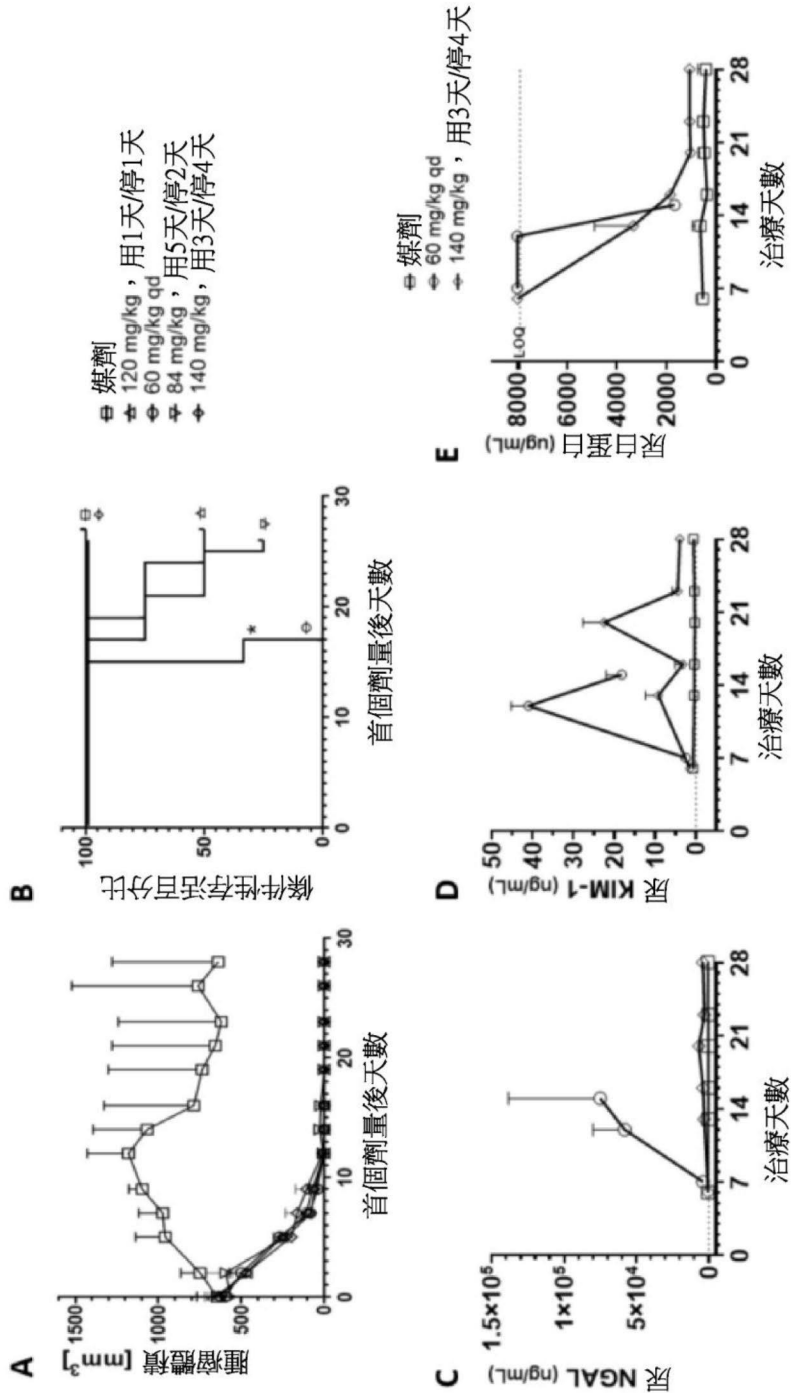
【請求項7】 如請求項6所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項6所述之方法，其中每個投與日的日劑量係15 mg至100 mg。

【請求項8】 如請求項6所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項6所述之方法，其中每個投與日的日劑量係15 mg、30 mg、45 mg、60 mg、75 mg、90 mg或100 mg。

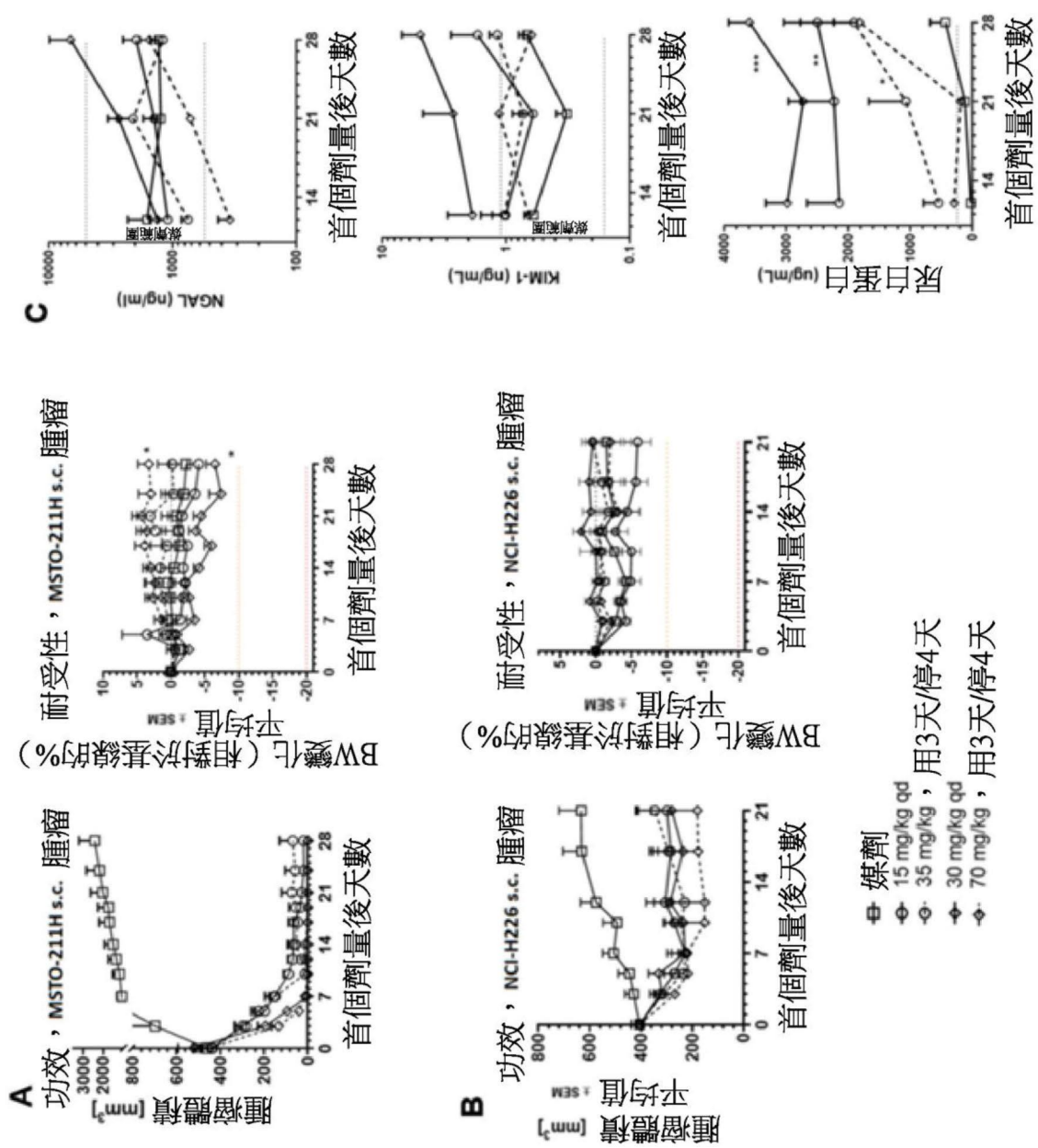
【請求項9】 如請求項1和4至8中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項2至8中任一項所述之方法，其中該癌症係TEAD依賴性癌症或者係具有NF2/LATS1/LATS2突變的實性瘤。

【請求項10】 如請求項1和4至9中任一項所述之用於在癌症的治療中使用的TEAD抑制劑或其藥學上可接受的鹽、或如請求項2至9中任一項所述之方法，其中該癌症選自乳癌、肺癌、卵巢癌、腎癌、子宮癌、結直腸癌、間皮瘤例如惡性胸膜間皮瘤、胰臟癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、肝癌、成神經管細胞瘤、頭頸癌、肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、室管膜瘤和骨癌，例如其中該癌症係間皮瘤，例如其中該癌症係惡性胸膜間皮瘤。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】