



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201919634 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107134114

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/519 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/27

美國

62/563,991

2017/11/17

美國

62/587,886

2018/06/21

美國

62/688,079

(71)申請人：美商藍治療公司 (美國) LAM THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：利辰斯登 翰睿 LICHENSTEIN, HENRI (US)；彼翰瑞 尼爾 BEEHARRY, NEIL (US)；藍德瑞特 尚恩 LANDRETTE, SEAN (US)；蓋爾 蘇菲亞 GAYLE, SOPHIA (US)；果茲科 傑夫 GROTZKE, JEFF (US)；赫南德茲 馬利蘭斯 HERNANDEZ, MARYLENS (US)；楊 彼得 R YOUNG, PETER R. (US)；羅斯貝格 喬納森 M ROTHBERG, JONATHAN M. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：85 項 圖式數：30 共 126 頁

(54)名稱

HSP90 抑制劑相關的治療方法

THERAPEUTIC METHODS RELATING TO HSP90 INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供使用 HSP90 抑制劑 MPC-0767 作為單藥療法及與其他活性劑呈組合療法治療包括但不限於造血癌及肺癌之癌症的方法，該等其他活性劑包括但不限於 Bcl-2 之抑制劑、EZH2 抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK 路徑抑制劑、檢查點抑制劑、DNMT 抑制劑、ATO 及化學治療劑。本發明亦提供相關組成物及使用方法。

The disclosure provides methods for treating cancer, including but not limited to, hematopoietic and lung cancers, using the HSP90 inhibitor, MPC-0767, as monotherapy and in combination therapy with additional active agents, including but not limited to, inhibitors of Bcl-2, EZH2 inhibitors, Ras/Raf/MEK/ERK pathway inhibitors, checkpoint inhibitors, DNMT inhibitors, ATO and chemotherapeutic agents. The disclosure also provides related compositions and methods of use.

指定代表圖：

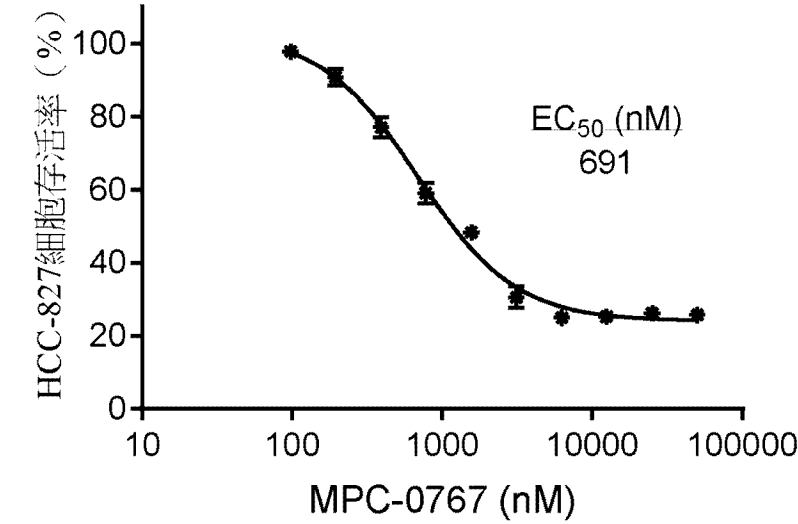


圖1A

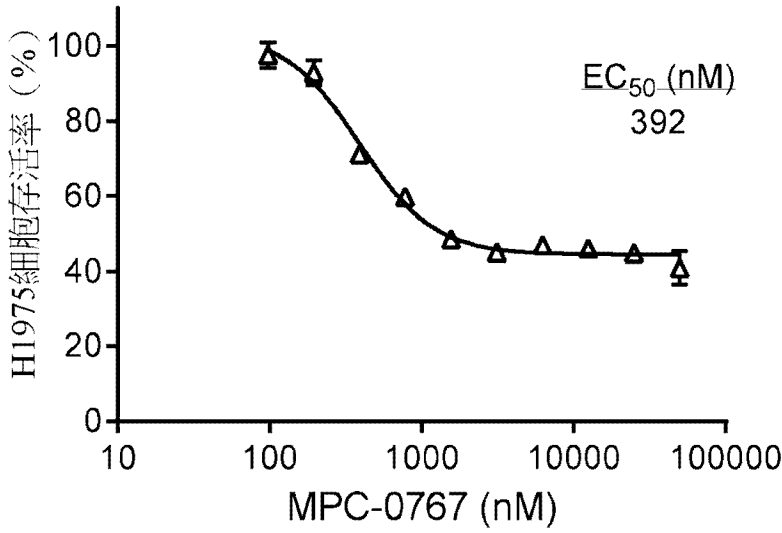


圖1B

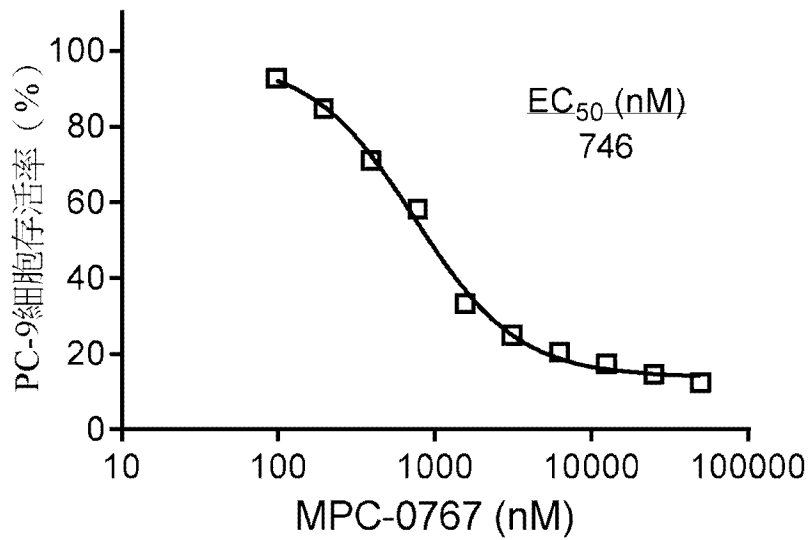


圖 1C

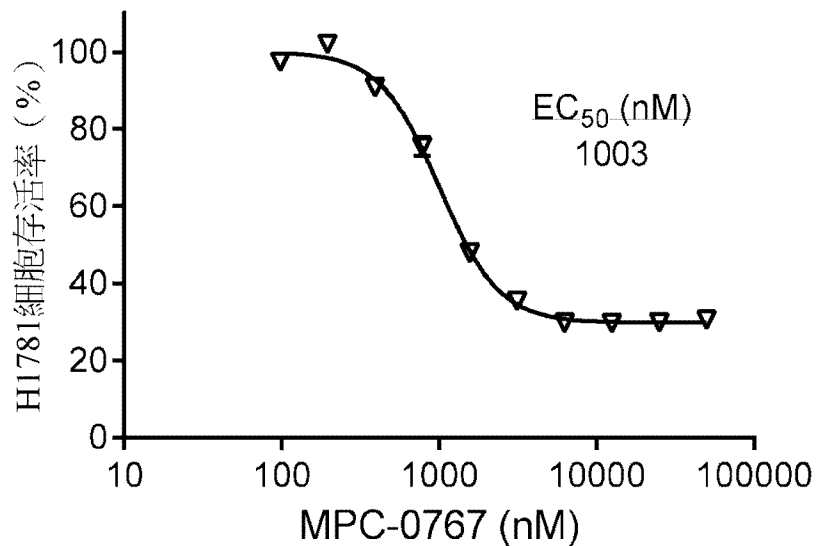


圖 1D

【發明說明書】

【中文發明名稱】 HSP90抑制劑相關的治療方法

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC METHODS RELATING TO HSP90
INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於HSP90抑制劑用於治療癌症之用途。

【先前技術】

【0002】 熱休克蛋白（Heat shock protein；HSP）為一類伴隨蛋白，其參與多種細胞過程，諸如溫度升高、外部應力及營養剝奪。其作為伴隨蛋白之基本作用為在此類應激下穩定蛋白質以及促進受質蛋白之正確摺疊。

【0003】 HSP90為高度保守、普遍表現之分子伴隨蛋白，其在調節轉譯後摺疊、穩定性及細胞蛋白質（常常稱為「受質蛋白」）之功能，尤其對應激之響應方面起重要作用（Whitesell及Lindquist, Nature Rev. Cancer 2005 5:761）。受質蛋白之摺疊依賴於HSP90之ATP酶活性，且與ATP位點結合之HSP90抑制劑可導致受質蛋白經由泛素-蛋白酶體路徑降解。

【0004】 HSP90由於其包括各種致癌基因之受質蛋白而與癌症顯著相關（參見例如Shrestha等人，2016）。一些受質蛋白尤其對HSP90抑制劑響應且經歷快速降解。（Biamonte等人 J. Med. Chem 2010 53, 3-17）。最敏感的受質蛋白包括HER2、野生型EGFR及突變EGFR、RAF-1、AKT、突變BRAF、FLT3及突變FLT3。

【0005】 HSP90之表現常常在腫瘤中升高（Valbuena等人，Mod. Pathology 2005 18: 1343；Guo等人，2017），且與不良預後相關（Pick等人，Cancer Res. 2007；

Wang, J.等人，PLoS One 2013 8: e62876）。許多腫瘤細胞亦表現已知驅動腫瘤生長之蛋白質之突變或變化形式，且此等蛋白質經由與HSP90締合而穩定且依賴於此締合發揮功能。此締合導致在細胞內形成大蛋白複合物，其對HSP90抑制劑之親和力提高（Goldstein等人，J. Clin. Invest. 2015 125(12): 4559-71；Rodina等人，Nature 2016 538: 397）。因此，腫瘤細胞保留較高含量之HSP90抑制劑且HSP90抑制劑之投予導致強效受質蛋白降解以及增殖及存活降低，對正常細胞更加有限之活性（Barrott及Haystead, FEBS J. 2013 280:1381）。

【0006】 已在涉及各種癌症之臨床前及早期臨床研究中測試HSP90抑制劑，該等癌症包括乳癌、結腸直腸癌、胃腸癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌及腎臟癌。已在臨床試驗中研究至少18種HSP90抑制劑，包括BIIB021、IPI-493、MPC-3100、Debio0932、DS-2248、HSP990、XL888、SNX5422、TAS-116、BIIB028、IPI-504、KW-2478、阿螺旋黴素、坦螺旋黴素、AT13387、AUY922、PU-H71及加尼特皮（ganetespib）。參見Bhat等人，J. Med. Chem 2014 57:8718-8728；Neckers及Workman Clin. Cancer Res. 2012, 18, 64之綜述。迄今，此等化合物中無一者經批准用於人類，且尚未在以基因方式界定之人群中測試HSP90抑制劑。

【0007】 新出現之證據表明E1SP90亦可影響腫瘤免疫。一些非臨床研究已表明，高E1SP90抑制劑劑量可抑制對於腫瘤清除可能至關重要之免疫系統之各種組分（Bae等人，J. Immunol. 2007 178: 7730；Bae等人，J. Immunol. 2013 190:1360；Tukaj等人，J. Inflammation 2014 11:10）。另外，許多腫瘤細胞在其表面中表現檢查點抑制劑蛋白質死亡配位體1（PD-L1），其可抑制局部細胞毒性T細胞活性。舉例而言，PD-L1表現發現於患者AML細胞上，隨疾病進展及在復發期間增加（Salih等人，Exp. Hematol. 2006 34:888；Chen等人，Cancer Biol. Ther. 2008 7:622；Berthon等人，Cancer Immunol. Immunother 2010 59:1839）且與較差

之總存活率相關（Brodska等人，Blood 2016 128:5229）。PD-L1 cell surface expression on AML tumor cells may be induced by IFN- γ which is known to be expressed in the immunologically active tumor microenvironment (Berthon *et al*, Cancer Immunol. Immunother. 2010 59:1839; Rronig *et al*, Eur. J. Hematol. 2013 92:195). AML腫瘤細胞上之PD-L1細胞表面表現可由IFN- γ 誘導，已知該IFN- γ 在免疫活性腫瘤微環境中表現（Berthon等人，Cancer Immunol. Immunother. 2010 59:1839；Kronig等人，Eur. J. Hematol. 2013 92:195）。

【0008】 仍然需要改進的治療及藥物組合，用於治療癌症，尤其用於治療難以用當前療法治療之癌症，或在治療之後復發之癌症，諸如基於蛋白質酪氨酸激酶抑制劑之彼等。本發明使用HSP90抑制劑解決此需求。

【發明內容】

【0009】 本發明提供關於使用HSP90抑制劑治療需要治療癌症之個體，較佳人類個體之癌症的組成物及方法。該等方法大體關於將MPC-0767用於治療癌症，且更尤其用於治療以下癌症：其細胞生長及/或存活特徵為由活化之蛋白激酶信號傳導路徑驅動或依賴於活化之蛋白激酶信號傳導路徑，及/或難以用利用治療劑之治療進行治療，或在用治療劑治療之後復發之癌症。如下文更詳細地描述，MPC-0767在單獨使用時展現對某些癌症之強效抗癌活性，以及與其他治療劑組合展現出人意料之功效。

【0010】 本發明提供用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在具體實例中，醫藥組成物包含MPC-0767之甲磺酸鹽。在具體實例中，醫藥組成物包含選自以下之MPC-0767之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、丁二酸鹽或

順丁烯二酸鹽。在具體實例中，需要治療之個體為其癌症難以用至少一種治療劑治療，或在用至少一種治療劑治療之後復發的個體。在具體實例中，癌症難以用至少一種治療劑治療，或在用至少一種治療劑治療之後復發。在具體實例中，治療劑為蛋白激酶抑制劑。在具體實例中，治療劑為Bcl-2抑制劑或Bcl-2路徑抑制劑。在具體實例中，治療劑選自埃羅替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、達可替尼(dacomitinib)、吉非替尼(gefitinib)、AP32788、波齊奧替尼(pozotinib)、奧希替尼(osimertinib)及EGF816。在其他具體實例中，治療劑選自吉列替尼(gilteritinib)、坦度替尼(tandutinib)、克諾拉尼(crenolanib)、索拉非尼(sorafenib)、米哌妥林(midostaurin)及喹替尼(quizartinib)。在具體實例中，治療劑為吉列替尼。在具體實例中，治療劑為米哌妥林。在具體實例中，治療劑為索拉非尼。在具體實例中，治療劑為坦度替尼。

【0011】 在具體實例中，癌症特徵為在選自以下之至少一種蛋白激酶中具有一或多種活化突變：表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor；EGFR)、人類表皮生長因子受體2(human epidermal growth factor receptor 2；HER2)及fms樣酪氨酸激酶3(fms-like tyrosine kinase 3；FLT3)。在具體實例中，一或多種活化突變為EGFR或HER2外顯子20插入突變(ins20)。在具體實例中，一或多種活化突變為FLT3內部串聯重複(FLT3 internal tandem duplication；ITD)。

【0012】 在具體實例中，癌症為惡性血液病或實體腫瘤。

【0013】 在具體實例中，癌症選自胃癌、結腸癌、前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer；NSCLC)、卵巢癌、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia；AML)、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia；CLL)、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、胃腸基質瘤、慢性骨

髓性白血病、多形性膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、乳癌及胰臟癌。在具體實例中，癌症為NSCLC。在具體實例中，癌症為AML。在具體實例中，癌症為CLL。在具體實例中，癌症特徵為在選自EGFR及HER之至少一種蛋白激酶中具有一或多種活化突變且癌症為NSCLC。在具體實例中，癌症特徵為在FLT3中具有一或多種活化突變且癌症為AML。

【0014】 根據前述具體實例中之任一者，個體為人類。

【0015】 根據前述具體實例中之任一者，醫藥組成物適合用於口服、頰內或非經腸投藥。

【0016】 根據前述具體實例中之任一者，該方法進一步包含向個體投予一或多種其他活性醫藥成分（active pharmaceutical ingredient；API）。

【0017】 在具體實例中，一或多種其他API為蛋白激酶抑制劑（protein kinase inhibitor；PKI）、anFLT3抑制劑、aPD-1/PD-L1抑制劑、aCTLA-4抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑、Bcl-2路徑抑制劑或EZH2抑制劑。

【0018】 在具體實例中，一或多種其他API為PKI。在具體實例中，PKI為EGFR或HER2靶向之PKI。在具體實例中，PKI選自埃羅替尼、阿法替尼、拉帕替尼、達可替尼、吉非替尼、AP32788、波齊奧替尼、奧希替尼及EGF816。根據具體實例之任一者，其中API為PKI，在另一具體實例中，癌症為NSCLC。

【0019】 在具體實例中，一或多種其他API為FLT3抑制劑。在具體實例中，FLT3抑制劑選自坦度替尼、克諾拉尼、吉列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。根據具體實例之任一者，其中API為FLT3抑制劑，在另一具體實例中，癌症為AML。

【0020】 在具體實例中，一或多種其他API為PD-1/PD-L1抑制劑。在具體實例中，PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗（atezolizumab）、艾維路單抗（avelumab）、

BGB-A317、BMS936559、德瓦魯單抗（durvalumab）、JTX-4014、納武單抗（nivolumab）、派立珠單抗（pembrolizumab）及SHR-1210。根據具體實例之任一者，其中API為PD-1/PD-L1抑制劑，在另一具體實例中，癌症為AML。

【0021】 在具體實例中，Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑為曲美替尼（trametinib）。

【0022】 在具體實例中，一或多種其他API為Bcl-2路徑抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯（navitoclax）、奧巴克拉（obatoclax）、撒不妥克拉斯（sabutoclax）、維奈托克（venetoclax）、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665及S641315。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克，較佳地為維奈托克。根據具體實例之任一者，其中API為Bcl-2路徑抑制劑，在另一具體實例中，癌症為AML或CLL。

【0023】 在具體實例中，一或多種其他API為EZH2抑制劑。在具體實例中，EZH2抑制劑選自EPZ6438、CPI-1205、GSK343、GSK2816126、MAK-683及PF-06821497。

【0024】 在具體實例中，一或多種其他API為化學治療劑。在具體實例中，化學治療劑選自三氧化二砷或氮雜胞苷。

【0025】 在具體實例中，化學治療劑選自多西他賽（docetaxel）、卡鉑、順鉑及培美曲塞（pemetrexed）。在API為化學治療劑之一具體實例中，癌症為NSCLC。

【0026】 在具體實例中，一或多種其他API選自道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。在具體實例中，其中一或多種其他API選自道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷，癌症

為AML。

【0027】 在具體實例中，一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。在具體實例中，其中一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克，癌症為AML。

【0028】 本發明亦提供用於治療有需要之個體之急性骨髓性白血病（AML）的方法，該方法包含向個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在具體實例中，醫藥組成物包含MPC-0767之甲磺酸鹽。在具體實例中，醫藥組成物包含選自以下之MPC-0767之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、富馬酸鹽、丁二酸鹽或順丁烯二酸鹽。在具體實例中，AML難以用至少一種蛋白激酶抑制劑（PKI）治療，或在用至少一種蛋白激酶抑制劑（PKI）治療之後復發。在具體實例中，AML難以用米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼中之一或多者治療，或在用其治療之後復發。在具體實例中，AML難以用以下中之一或多者治療，或在用其治療之後復發：吉列替尼、克諾拉尼、索拉非尼、米哌妥林、道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。在具體實例中，AML特徵為在FLT3中具有一或多種活化突變。在具體實例中，該FLT3中之一或多種活化突變選自FLT3 ITD突變、FLT3 D835處之點突變、FLT3 I836處之點突變、點突變FLT3 N676K及點突變F691L。在具體實例中，FLT3中之一或多種活化突變為FLT3 ITD突變。

【0029】 在一具體實例中，AML特徵為FLT3之野生型且無活化Ras突變。

【0030】 在具體實例中，用於治療AML之方法進一步包含向個體投予一或多種其他活性醫藥劑（API）之步驟。在具體實例中，一或多種其他API為蛋白激酶抑制劑（PKI）、化學治療劑、anFLT3抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑、Bcl -2

路徑抑制劑或EZH2抑制劑。在具體實例中，FLT3抑制劑選自坦度替尼、克諾拉尼、吉列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。在具體實例中，PD-1/PD-L1抑制劑選自AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗、艾維路單抗、BGB-A317、BMS936559、德瓦魯單抗、JTX-4014、納武單抗、派立珠單抗及SHR-1210。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665及S641315。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。在具體實例中，EZH2抑制劑選自EPZ6438、CPI-1205、GSK343、GSK2816126、MAK-683或PF-06821497。

【0031】 在具體實例中，一或多種其他API選自道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。

【0032】 在具體實例中，一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。

【0033】 在具體實例中，一或多種其他API為維奈托克。

【0034】 在具體實例中，一或多種其他API為Raf/Ras/MAPK路徑抑制劑。

【0035】 在具體實例中，一或多種其他API為選自三氧化二砷（ATO）、氮雜胞苷及地西他濱（decitabine）之化學治療劑。

【0036】 本發明亦提供醫藥組成物，其包含MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0037】 本發明亦提供醫藥組成物，其包含MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，以用於根據本文所描述之方法治療AML。

【0038】 本發明亦提供包含MPC-0767及一或多種其他API之醫藥組成

物。在具體實例中，一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。在具體實例中，一或多種其他API選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。在具體實例中，一或多種其他API為維奈托克。

【0039】 在具體實例中，本發明提供用於治療有需要之個體之急性骨髓性白血病（AML）的方法，其包含向個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳地甲磺酸鹽，及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，其中AML難以用Bcl-2路徑抑制劑治療，或在用Bcl-2路徑抑制劑治療之後復發。在具體實例中，AML在用維奈托克治療之後復發。在具體實例中，該方法進一步包含向個體投予一或多種其他活性醫藥劑（API）。在具體實例中，一或多種其他API選自蛋白激酶抑制劑（PKI）、化學治療劑、FLT3抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑及Bcl-2路徑抑制劑。在具體實例中，FLT3抑制劑選自克諾拉尼、吉列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。在具體實例中，PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗、艾維路單抗、BGB-A317、BMS936559、德瓦魯單抗、JTX-4014、納武單抗、派立珠單抗及SHR-1210。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665及S641315。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。在具體實例中，一或多種其他API選自由以下組成之群：道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。在具體實例中，一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。在具體實例中，一或多種其他API為維奈托克。

【0040】 在具體實例中，本發明提供用於治療有需要之個體之急性骨髓性

白血病（AML）的方法，該等方法包含向個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳地甲磺酸鹽，及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，在組合療法方案中進一步包含投予Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑。在具體實例中，RAS路徑抑制劑選自：Raf抑制劑，諸如維羅非尼（vemurafenib）、索拉非尼（sorafenib）或達拉非尼（dabrafenib）；MEK抑制劑，諸如AZD6244（司美替尼（Selumetinib））、PD0325901、GSK1120212（曲美替尼（Trametinib））、U0126-EtOH、PD184352、RDEA119（拉法替尼（Rafametinib））、PD98059、BIX 02189、MEK162（畢尼替尼（Binimetinib））、AS-703026（皮馬瑟替（Pimasertib））、SL-327、BIX02188、AZD8330、TAK-733、考比替尼（cobimetinib）或PD318088，及ERK抑制劑，諸如LY3214996、BVD-523或GDC-0994。

【0041】 在具體實例中，本發明提供用於治療有需要之個體之急性骨髓性白血病（AML）的方法，該等方法包含向個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳地甲磺酸鹽，及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，在組合療法方案中進一步包含投予EZH2抑制劑，諸如EPZ6438、CPI-1205、GSK343、GSK2816126、MAK-683或PF-06821497。

【0042】 在具體實例中，本發明提供用於治療有需要之個體之急性骨髓性白血病（AML）的方法，該等方法包含向個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳地甲磺酸鹽，及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，在組合療法方案中進一步包含投予選自三氧化二砷（ATO）、氮雜胞苷及地西他濱之化學治療劑。

【0043】 在具體實例中，本發明提供醫藥組成物，該醫藥組成物包含MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳地甲磺酸鹽，及視需要選用之醫藥學

上可接受之載劑或賦形劑，其用於根據本文中所描述之MPC-0767單藥療法或組合療法之方法中的任一者治療AML。

【0044】 本發明亦提供用於預測需要治療AML之個體對MPC-0767之治療反應的方法，該方法包含確定獲自個體之AML癌細胞樣品中之FLT3及RAS狀態，其中FLT3正常/非FLT3-ITD及RAS突變之狀態表明預測該等癌細胞對MPC-0767單藥療法具有抗性且對使用MPC-0767及Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑之組合療法作出響應；且FLT3-ITD之狀態表明預測該等癌細胞對MPC-0767單藥療法作出響應。

【0045】 本發明亦提供用於治療需要AML治療之個體之AML的方法，該方法包含確定來自該個體之AML癌細胞之樣品中的FLT3及RAS突變狀態，及用包含MPC-0767及Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑之組合療法治療個體，其中該狀態為FLT3正常或非FLT3-ITD及RAS突變。

【0046】 根據前述方法，Ras突變之狀態可藉由在NRAS或KRAS中存在一或多種活化突變確定。在具體實例中，NRAS或KRAS中之一或多種活化突變為編碼RAS蛋白質之多核苷酸序列中之突變，其導致選自由以下組成之群的胺基酸變化：KRAS之A146T及G13D；或NRAS之Q61L、Q61H及G12D。

【0047】 本發明亦提供用於預測需要治療AML之個體對MPC-0767之治療反應的方法，該方法包含確定或接收來自該個體之AML癌細胞之樣品中的EZH2狀態，其中EZH2功能缺失突變表明預測該等癌細胞對MPC-0767療法作出響應，而EZH2功能獲得型突變表明預測該等癌細胞對MPC-0767療法具有抗性。在具體實例中，MPC-0767療法為單藥療法或組合療法。

【0048】 本發明亦提供用於治療需要AML治療之個體之AML的方法，該方法包含確定或接收來自該個體之AML之生物樣品中的AML之EZH2狀態，及用MPC-0767療法治療該個體，其中該狀態為EZH2功能缺失突變，或用包含

MPC-0767及EZH2抑制劑之組合療法治療該個體，其中該EZH2狀態為正常或功能獲得型EZH2突變。在具體實例中，MPC-0767療法為單藥療法或組合療法。

【0049】 本發明亦提供用於預測需要治療AML之個體對MPC-0767之治療反應的方法，該方法包含確定或接收獲自個體之AML癌細胞之樣品中的KDM6A狀態，其中KDM6A功能缺失突變表明預測癌細胞對MPC-0767療法具有抗性。在具體實例中，MPC-0767療法為單藥療法或組合療法。

【圖式簡單說明】

【0050】 圖1A-D：MPC-0767抑制在EGFR或HER2中具有突變之非小細胞肺癌細胞系之存活性。圖1A：HCC-827；圖1B：H1975；圖1C：PC-9；圖1D：H1781。

【0051】 圖2：MPC-0767誘導H1975細胞中之細胞死亡。

【0052】 圖3A-B：MPC-0767降低H1975細胞（A）及PC-9細胞（B）中之細胞表面EGFR表現。用MPC-0767（1 μ M）將細胞處理24小時，之後收集且藉由流式細胞量測術測定EGFR之細胞表現。

【0053】 圖4A-B：MPC-0767劑量依賴性地降低（A）在處理24小時之後BaF3細胞中之EGFR WT及EGFR Exon20突變（V769_D770insASV）的細胞表面表現及（B）在處理72小時之後表現EGFR Exon20突變（V769_D770insASV）之親本BaF3或BaF3之細胞存活率。

【0054】 圖5A-C：MPC-0767在具有FLT3-ITD之AML細胞中具有細胞毒性。（A）FLT3野生型細胞ME-1及（B）具有FLT3-ITD之MV-4-11細胞之細胞存活率，（C）展示來自經處理72小時之AML細胞系及原始AML細胞之EC₅₀值的概述資料。

【0055】 圖6：在處理72小時之後，MPC-0767誘導具有FLT3-ITD之原始AML細胞中之劑量依賴型細胞死亡。樣品Y1265獲自其AML在用吉列替尼治療

之後復發之患者。

【0056】 圖7A-B：MPC-0767在AML FLT3-ITD之小鼠異種移植模型（MV-4-11細胞）中展現抗腫瘤活性。在腫瘤接種七天後，對小鼠（n=10/組）經口投予單獨媒劑，或MPC-0767 200 mg/kg QD × 2天隨後降低至150 mg/kg QD × 15天。展示腫瘤尺寸（mm³）（A）及體重變化（B）。在MPC-0767治療組中發現五個腫瘤消退且發現治療之顯著性P<0.0001（學生t檢驗）。

【0057】 圖8A-C：產生對米哌妥林細胞毒性具有抗性之AML FLT3-ITD細胞（MOLM-13-R-PKC412，各圖中為黑線）對米哌妥林，2100 nM（A）及克諾拉尼，0.2-100 nM（B）具有抗性，但對MPC-0767，20-10000 nM不具有抗性。各圖中之灰線為MOLM-13-LUC。在評估存活性之前將細胞處理72小時。

【0058】 圖9A-C：在賦予對FLT3抑制劑之抗性之基質條件下，MPC-0767保留細胞毒活性。在非基質培養基（各圖中為黑線）或基質培養基（各圖中為灰線）中用吉列替尼（A）、克諾拉尼（B）或MPC-0767（C）處理MOLM-14細胞。在評估存活性之前將細胞處理72小時。

【0059】 圖10A-D：MPC-0767降低FLT3（A，B）之細胞表面表現且接著降低下游標靶S6（10C，10D）之磷酸化。用媒劑或MPC-0767將MV-4-11細胞（A，C）或MOLM-13細胞（B，D）處理24小時。

【0060】 圖11A-C：MPC-0767除去BaF3細胞中之經轉染之野生型及突變FLT3的細胞表面表現（A）。在細胞毒性分析中，表現FLT3-ITD（各圖中為灰線）且具有F691L突變（各圖中為黑線）之經工程改造之BaF3細胞系對克諾拉尼（B）具有抗性但保留對MPC-0767（C）之敏感性。

【0061】 圖12：MPC-0767降低六個原始AML患者樣品中之干擾素-γ誘導之PD-L1細胞表面表現。用人類IFN-γ（50 ng/ml）及/或MPC-0767（1 μM）將細胞處理24小時。

【0062】 圖13A-E：MPC-0767在MV-4-11細胞中與道諾黴素（A）、阿糖胞苷（B）、克諾拉尼（C）、索拉非尼（D）及維奈托克(E)組合展示協同細胞毒活性。

【0063】 圖14：MPC-0767與維奈托克組合展示強效抗腫瘤活性。使用具有MOLM-13 FLT3-ITD之AML細胞系進行全身存活異種移植研究。展示用媒劑（灰線）、MPC-0767（虛線）100-60 mg/kg QD、維奈托克（點線）45-33.84 mg/kg QD或MPC-0767與維奈托克之組合（實線）處理之小鼠的存活曲線。組合相對於單獨MPC-0767、單獨維奈托克，或相對於單獨媒劑 $P < 0.001$ ，對數秩（Mantel Cox）測試。

【0064】 圖15：親本及抗維奈托克（Ven-R）MOLM-13及MV-4-11細胞中MPC-0767（左側四個條柱）或維奈托克（右側四個條柱）之 EC_{50} 值。用MPC-0767或維奈托克將細胞處理72 h且使用CTG分析測定細胞存活率。一式兩份地最少進行獨立的2次實驗，且展示平均化資料 $\pm SD$ 。

【0065】 圖16A-B：（A）用MPC-0767（580 nM）、維奈托克（2500 nM）或組合處理24小時之MV-4-11抗維奈托克細胞的西方墨點分析。用PARP之抗體探測溶解產物且將黏著斑蛋白用作內參考物。上箭頭及下箭頭分別表示全長PARP及裂解PARP。代表性資料展示2個獨立實驗。（B）在使用CellTiter-Glo®進行存活性分析之前，用MPC-0767及維奈托克之組合處理72小時之兩種抗維奈托克細胞系之ED75處的正規化等效線圖。各資料點為針對各細胞系一式兩份地進行之2個獨立實驗之平均值。

【0066】 圖17A-B：（A）用MPC-0767（1 μM ）、維奈托克（20 nM）或組合處理24小時之MOLM-14細胞之西方墨點分析。用指定抗體探測溶解產物。使用黏著斑蛋白作為內參考物。代表性墨點展示2個獨立實驗。（B）用MPC-0767（580 nM）、維奈托克（2500 nM）或組合處理24小時之MV-4-11抗維奈托克細

胞的西方墨點分析。用AKT及MCL-1之抗體探測溶解產物。使用黏著斑蛋白作為內參考物。代表性資料展示2個獨立實驗。

【0067】 **圖18**：具有野生型FLT3之AML細胞之MPC-0767靈敏性。用MPC-0767處理72 h，之後使用CellTiter-Glo®進行存活性測定之AML細胞系及原始AML樣品的EC₅₀值之點圖。各一式兩份地進行2次獨立的使用細胞系之實驗，同時一式兩份地一次分析原始AML胚細胞。藉由水平線展示幾何平均值。

【0068】 **圖19A-B**：CRISPR將表觀遺傳調節鑑別為MPC-0767靈敏性之關鍵決定因素。（A）頂部20 sgRNA之基因本體分析。（B）散點圖，展示來自組合之A及B GeCKO子庫之經媒劑及MPC-0767處理的CRISPR庫中之KDM6A之正規化sgRNA讀段計數的富集。用於靶向KDM6A之6個個體sgRNA展示於黑圈中。

【0069】 **圖20A-B**：MOLM-14及MV-4-11細胞系中之具有三種獨立sgRNA之KDM6A的CRISPR介導之靶向賦予對MPC-0767之抗性。用MPC-0767（1 μM）處理之具有指定之非靶向sgRNA或KDM6A sgRNA的MOLM-14（A）或MV-4-11（B）細胞之存活率。在72小時處理之後，使用CTG評估細胞存活率。所呈現之資料為一式兩份地進行兩次之針對各細胞系±SD之個體sgRNA的平均值。

【0070】 **圖21**：用EZH2抑制劑EPZ6438或CPI-1205處理4天，之後用EZH2抑制劑及MPC-0767之組合處理額外72小時，之後使用CellTiter-Glo®分析存活率之具有細胞系（MV-4-11）的FLT3-ITD之EC處之正規化等效線圖。各資料點為針對各細胞系一式兩份地進行之3個獨立實驗之平均值。

【0071】 **圖22**：長條圖，展示用MPC-0767（527 nM）、三氧化二砷（ATO）（1250 nM）或組合處理72小時之MOLM-14細胞之存活率。證實組合之CI值測定為有協同作用的（亦即<1）。

【0072】 **圖23**：用MPC-0767（800 nM）、ATO（625 nM）或組合處理24小時之MOLM-13細胞中之FLT3、pERK、pS6含量的定量。

【0073】 圖24：進一步補充有IL-3或未補充IL-3且用FLT3抑制劑克諾拉尼及吉列替尼或用MPC-0767處理72小時之表現FLT3-ITD之BaF3細胞的EC₅₀值。此後，使用CTG測定細胞存活率且測定EC₅₀值。圖為各自一式兩份地進行之2個獨立研究之平均值±SD。

【0074】 圖25：MPC-0767與5'阿紮胞苷組合展現提高之抗腫瘤活性。使用具有MOLM-13 FLT3- ITD之AML細胞系進行全身存活異種移植研究。展示用媒劑（灰線）、MPC-0767（虛線）75 mg/kg（QD×5；停止1天；QD×26）、5'阿紮胞苷（點線）2 mg/kg（QD×4）或MPC-0767與5'阿紮胞苷之組合（實線）處理之小鼠的存活曲線。組合相對於單獨MPC-0767、單獨5'阿紮胞苷，或相對於單獨媒劑P<0.001，對數秩（Mantel Cox）測試。

【0075】 圖26：用MPC-0767預處理之OCI-AML2細胞對T細胞介導之殺滅更敏感。使用DMSO作為媒劑對照。條柱表示2個獨立實驗之平均值+/- SD。

【0076】 圖27A-D：MPC-0767展現小鼠同基因型模型（MC38細胞）中之抗腫瘤活性。在腫瘤接種十一天後，小鼠（n=6/組）經口投予單獨媒劑，或150 mg/kg MPC-0767 QD × 17。展示腫瘤尺寸（mm³），P=0.01（學生t檢驗）（A）及體重變化%（B）。（C）在150 mg/kg MPC-0767給藥7天之後，在MC38腫瘤浸潤性白血球（CD45⁺，CD3）中所量測之PD-L1水準，P<0.05（學生t檢驗）。（D）MC38腫瘤中之CD4:TREG（左側）及CD8:TREG（右側）比值* P<0.05，** P<0.01（學生t檢驗）。CD4 T細胞定義為CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺；CD8 T細胞定義為CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺，且TREG定義為CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺、FOXP3⁺。

【0077】 圖28：長條圖，展示用MPC-0767（351 nM）、曲美替尼（25 nM）或組合處理72小時之MOLM-13細胞之存活率。證實組合之CI值測定為有協同作用的（亦即<1）。

【0078】 圖29A-D：PD-L1表現之MPC-0767抑制增加T細胞活化。條形圖

展示具有抗CD3之Jurkat報告子細胞之活化（A）及在IFN γ 處理之後T細胞活化之PD-L1依賴性抑制（B）。A&B中之條柱表示一式三份孔之平均值 $\pm$ SD且表示三個獨立實驗。C&D中之條形圖展現MPC-0767降低PD-L1之細胞表面表現（C，相比於單獨IFN γ 在1 μ M下 $p=0.0113$ 且在2 μ M下 <0.0001 ）且亦降低T細胞活化之抑制（D，相比於單獨IFN γ 在1 μ M下 $p=0.0198$ 且在2 μ M下0.0323）。C&D中之條柱表示三個獨立實驗之平均值 $\pm$ SD。

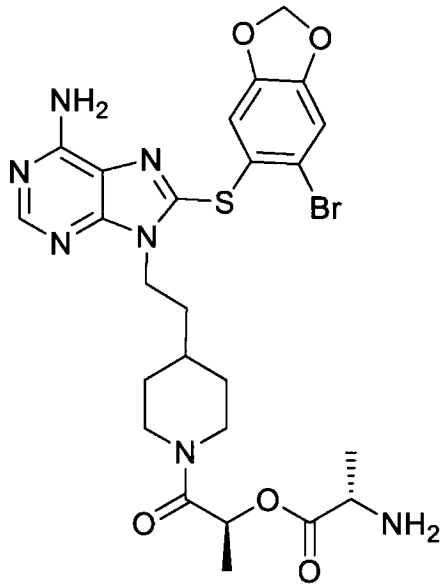
【0079】 圖30：MPC-0767展現全身活體內AML模型中之抗腫瘤活性。MOLM-13全身模型之卡本-麥爾存活分析，其中小鼠經口給藥媒劑或MPC-0767（每日75或150 mg/kg）。使用對數秩（Mantel-Cox）測試計算統計顯著性。MPC-0767 75 mg/kg及150 mg/kg相對於媒劑， $P<0.01$ 。

【實施方式】

【0080】 本發明提供關於使用MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽治療需要治療癌症之個體，較佳人類個體中之癌症的組成物及方法。

【0081】 WO 2011/060253描述MPC-0767之母體化合物MPC-3100，包括其在人體內之口服生物可用性。MPC-3100可被標識為(2S)-1-[4-(2-{6-胺基-8-[(6-溴-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)硫基]-9H-嘌呤-9-基}乙基)哌啶-1-基]-2-羥基丙-1-酮且描述於Kim等人，*J. Med. Chem.* 2012 55, 7480 7501中。如2014年評論中所提及，MPC-3100不再處於積極開發中（Bhat等人*J. Med. Chem.* 2014 57:8718-8724）。儘管MPC-3100成功地完成I期臨床研究，其進一步臨床開發受不良溶解度阻礙（Kim等人*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25:5254-5257）（2015）。MPC-0767為MPC-3100之前藥，其經開發以解決母體化合物之此問題。MPC-0767展示改進水溶解度、足夠化學穩定性及快速生物轉化。*Id.* MPC-0767及相關化合物揭示於WO 2012/148550中，其以全文引用之方式併入本文中。MPC-0767主要藉由酶介導之

裂解方法轉化為其母體化合物。當在2%羧甲基纖維素中調配時，其口服生物可用性類似於母體化合物（40% Captisol™）。在N-87異種移植腫瘤模型中，MPC-0767亦展示與母體化合物類似之功效。N-87細胞為人類HER2陽性胃癌細胞。MPC-0767之結構展示如下。



【0082】 在本文所描述之組成物及方法的具體實例中，MPC-0767之醫藥學上可接受之鹽為甲磺酸鹽。因此，在具體實例中，本發明提供治療需要治療癌症之個體，較佳人類個體中之癌症的方法，該等方法包含向個體投予有效量之MPC-0767之甲磺酸鹽。在具體實例中，MPC-0767之甲磺酸鹽呈醫藥組成物形式。在具體實例中，醫藥組成物不包含環糊精。包含MPC-0767及其鹽之醫藥組成物及調配物在下文中更詳細地描述。

【0083】 本發明涵蓋用MPC-0767治療癌症之單藥療法及組合療法方法。組合療法在下文中論述。在MPC-0767單藥療法之情況下，在一些(但非所有)具體實例中需要治療之個體為患有對「標準護理（standard-of-care）」或一線治療劑不反應或難以用其治療或在用其治療之後復發之癌症的個體。在此上下文中，術語「非反應性」及「難治性」在本文中可互換使用且係指個體對療法之反應不為臨床上充分的，例如使一或多種實體腫瘤穩定或減少一或多種實體腫

瘤之大小，減緩腫瘤進展，預防、減少或降低新腫瘤轉移之發生率或緩解與癌症相關之一或多個症狀。難以用尤其藥物療法治療之癌症亦可描述為抗藥性癌症。在癌症之標準療法中，難治性癌症包括儘管積極治療仍在進展之疾病而「復發性」癌症包括在不存在任何當前療法之情況下但在成功初始療法之後進展之癌症。

【0084】 因此，在具體實例中，個體為已經歷利用一或多種「標準護理」治療劑之一或多種先前療法方案的個體。在此等情況中，個體之癌症可視為難治性或復發性。在具體實例中，癌症難以用蛋白激酶抑制劑（PKI）治療，或在用其治療之後復發。在具體實例中，癌症難以用針對以下中之一或多種激酶靶向之PKI治療，或在用其治療之後復發：斷點叢集區-阿貝爾森（breakpoint cluster region-Abelson；BCR-ABL）、B-快速加速纖維肉瘤（B-rapidly accelerated fibrosarcoma；B-RAF）、表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor；EGFR）、人類表皮生長因子受體2（human epidermal growth factor receptor 2；HER2）、fms樣酪胺酸激酶3（fms-like tyrosine kinase 3；FLT3）、Janus激酶2（Janus kinase 2；JAK2）、間葉細胞-上皮細胞轉變因子（mesenchymal-epithelial transition factor；MET）及多形性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase；ALK）。在具體實例中，癌症難以用針對EGFR、HER2及FLT3中之一或多者靶向之PKI治療或在用其治療之後復發。在具體實例中，癌症難以用針對BCR-ABL、B-RAF、JAK2、MET及ALK中之一或多者靶向之PKI治療或在用其治療之後復發。

【0085】 在具體實例中，癌症難以用針對FLT3靶向之PKI治療或在用其治療之後復發。在具體實例中，癌症難以用針對EGFR或HER2靶向之PKI治療或在用其治療之後復發。在具體實例中，癌症難以用選自由以下組成之群之治療劑治療，或在用其治療之後復發：埃羅替尼、阿法替尼、拉帕替尼、達可替尼、

吉非替尼、AP32788、波齊奧替尼、奧希替尼及EGF816。在具體實例中，癌症難以用選自由以下組成之群之治療劑治療，或在用其治療之後復發：吉列替尼、坦度替尼、克諾拉尼、索拉非尼、米哌妥林及喹雜替尼。在具體實例中，癌症為藉由一或多種FLT3中之活化突變特徵化之急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia；AML）。在具體實例中，FLT3中之一或多種活化突變選自外顯子14或外顯子15中之FLT3內部串聯重複（internal tandem duplication；ITD）突變、守門基因殘基中之FLT3 D835處之點突變、I836處之點突變、點突變FLT3 N676K及點突變F691L。在具體實例中，FLT3中之一或多種活化突變為FLT3 ITD突變。在具體實例中，AML難以用阿糖胞苷、道諾黴素及米哌妥林中之一或多者治療，或在用其治療之後復發。關於AML之其他具體實例在下文中所描述。

【0086】 在具體實例中，癌症難以用5'阿糖胞苷或地西他濱治療，或在用其治療之後復發。在具體實例中，癌症難以用單獨的阿糖胞苷或與蔥環黴素組合之阿糖胞苷治療，或在用其治療之後復發。

【0087】 在具體實例中，需要治療之個體為癌症經特徵化為具有選自EGFR及HER2之蛋白激酶中之一或多種活化突變的個體。在具體實例中，藉由本文中所描述之方法治療之癌症藉由EGFR或HER2之過度表現特徵化。在具體實例中，癌症為藉由一或多種EGFR ins20突變或一或多種HER2 ins20突變或兩者特徵化之非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer；NSCLC）。

【0088】 在具體實例中，EGFR中之一或多種活化突變選自由以下組成之群：L858R，其可含有或可不含有守門基因突變T790M。在具體實例中，EGFR突變選自外顯子20插入突變（ins20）。在具體實例中，EGFR ins20突變選自以下中之一或多者：E746_A750del、D761_E762insEAFQ、A763_Y764insFQEA、Y764_V765insHH、M766_A767insAl、A767_V769dupASV、A767_S768insTLA、S768_D770dupSVD、S768_V769insVAS、S768_V769insAWT、

V769_D770insASV、V769_D770insGV、V769_D770insCV、V769_D770insDNV、
V769_D770insGSV、V769_D770insGW、V769_D770insMASVD、
D770_N771insSVD、D770_N771insNPG、D770_N771insAPW、D770_N771insD、
D770_N771insDG、D770_N771insG、D770_N771insGL、D770_N771insN、
D770_N771insDPH、D770_N771insSVP、D770_N771insSVG、
D770_N771insMATP、delN770insGY、N771_PinsH、N771_P772insN、
A771_H773dupNPH、delN771insGW、delN771insGF、P772_H773insPR、
P772_H773insYNP、P772_H773insX、P772_H773insDPH、P772_H773insDNP、
P772_H773insGV、P772_H773insN、P772_H773insV、H773_V774insNPH、
H773_V774insH、H773_V774insPH、H773_V774insGNPH、
H773_V774insdupHV、H773_V774insG、H773_V774insGH及V774_C775insHV。

【0089】 在具體實例中，HER2中之一或多種活化突變選自ins20突變。在具體實例中，HER2 ins20突變選自A775_G776insYVMA、G776>VC、G776_V777insCG及P781_Y782insGSP。

【0090】 在具體實例中，個體為患有選自由以下組成之群之難治性或復發性癌症的個體：胃癌、結腸癌、前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer；NSCLC）、卵巢癌、淋巴瘤、急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia；AML）、慢性淋巴球性白血病（chronic lymphocytic leukemia；CLL）、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、胃腸基質瘤、慢性骨髓性白血病、多形性膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、乳癌及胰臟癌。

【0091】 在具體實例中，個體為患有選自由以下組成之群之難治性或復發性癌症的個體：急性顆粒球性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病（AML）、腎上腺皮質癌、腎上腺腫瘤、闌尾癌、B細胞淋巴瘤、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、子宮頸增生、絨膜癌、慢性顆粒球性白血病、慢性淋巴

球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、膽囊癌、胃癌、胃腸癌、泌尿生殖癌、神經膠瘤、毛細胞白血病、頭部或頸部癌、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、白血病、肺癌、惡性類癌樣癌（malignant carcinoid carcinoma）、惡性高鈣血症、惡性黑素瘤、惡性胰島素瘤、套細胞淋巴瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓增生性腫瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌腫瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌（NSCLC）、骨原性肉瘤、卵巢癌（ovarian cancer）、卵巢上皮癌（ovarian carcinoma）、胰腺癌、陰莖癌、垂體腫瘤、真性紅血球增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性骨髓纖維化、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、胃癌、T細胞淋巴瘤、睪丸癌（testicular cancer）、睪丸上皮癌（testicular carcinoma）、甲狀腺癌、甲狀腺腫瘤及威耳姆士瘤（Wilms'tumor）。

【0092】 根據本文中所描述之方法，「個體」包括哺乳動物。哺乳動物可為例如任何哺乳動物，例如人類、靈長類動物、小鼠、大鼠、犬、貓、牛、馬、山羊、駱駝、羊或豬。個體較佳為人類。術語「患者」係指人類個體。

組合療法

【0093】 本發明亦提供包含組合療法之方法。如本文中所使用，「組合療法」或「輔助療法」包括與至少一種在本文中亦被稱作「活性醫藥成分」（「API」）之其他活性劑一起投予治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽作為治療方案之部分，該治療方案意欲提供來自MPC-0767與其他活性劑之共同作用的有益效果。根據下文所描述之具體實例，「其他API」應理解為係指在在組合療法方案中與MPC-0767一起投予之至少一種其他API。此外，應理解多於一種下文所描述之其他API可用於方案中。術語「組合療法」或「組合療法方案」並

不意欲涵蓋作為偶然地且任意地引起非期望或預測之有益效果的獨立單藥療法方案之部分的兩種或兩種以上治療學化合物之投予。

【0094】 較佳地，將包含MPC-0767之組成物與如本文所論述之一或多種其他API組合投予提供經處理之個體中之協同反應。在此背景下，術語「協同（synergistic）」係指比單獨單一療法之累加作用更有效之組合的功效。

【0095】 協同效應藉由試管內及全身存活異種移植研究中針對腫瘤細胞系之MPC-0767與維奈托克之組合例示，如在下文更詳細地論述。其他實例包括MPC-0767與以下組合之協同活性：5'阿紫胞苷、三氧化二砷（ATO）、阿糖胞苷、蔥環黴素（例如道諾黴素）、FLT3酪胺酸激酶抑制劑（例如克諾拉尼及吉特利尼（gilterinib））、EZH2抑制劑及Ras/RAF/MEK/ERK路徑抑制劑（例如曲美替尼），例如如以下實施例10（道諾黴素、阿糖胞苷、克諾拉尼、索拉非尼、吉特利尼及維奈托克）、實施例15（三氧化二砷）、實施例17（5'阿紫胞苷）及實施例20（曲美替尼）中所示。

【0096】 本發明之組合療法的協同效應可允許與至少一種試劑在組合外之劑量及/或頻率相比，較低劑量之使用及/或較不頻繁之投予。組合之額外有益效用可顯現為避免或減少與組合中任一療法單獨使用（亦稱為單藥療法）相關之有害或不必要副作用。

【0097】 在組合療法之情況下，MPC-0767組成物之投予可與一或多種其他活性劑或API之投予同時或依序進行。在另一具體實例中，投予組合療法之不同組分可在不同頻率下。

【0098】 在一些態樣中，組合療法涵蓋與增強患者之內源性免疫系統之抗腫瘤細胞毒活性的治療劑組合之MPC-0767組成物的投予。此類劑可例如藉由增強自然殺手細胞及/或細胞毒性T細胞之抗腫瘤活性作用。不受任何特定理論束縛，下文展示之資料表明MPC-0767降低癌細胞系及原發癌細胞中之細胞表面

PD-L1表現，引起針對癌細胞之T細胞活化增加。此外，MPC-0767治療使癌細胞對T細胞介導之細胞毒性敏感。因此，在具體實例中本發明提供藉由投予與增強抗腫瘤免疫之治療劑組合之MPC-0767組成物用於治療癌症之方法，該治療劑例如涉及程式性死亡1（programmed death 1；PD-1）受體及/或其配位體(PD-L1/2)之檢查點信號傳遞路徑的抑制劑，且可包括具有接合T細胞或自然殺手細胞之多種特異性的治療性抗體或其片段。在具體實例中，此等可包括雙特異性抗體、BiTE（雙特異性T細胞接合子；bispecific T cell engager）、scBsTaFv（單鏈雙特異性串聯可變片段；single-chain bispecific tandem fragment variable）、bsscFv（雙特異性單鏈Fv；bispecific single-chain Fv）、BiKE（雙特異性殺手細胞接合子；bispecific killer-cell engager）、DART（雙親和性再靶向；Dual-Affinity ReTargeting）、TandAb（串聯雙功能抗體；Tandem Diabodies）sctb（單鏈Fv三體；Single-chain Fv Triplebody）B1f（雙特異性scFv免疫融合；bispecific scFv Immunofusion）及DVD-Ig（雙重可變域免疫球蛋白；DualVariable-Domain Immunoglobulin）。

【0099】 在具體實例中，本發明提供藉由投予與增強抗腫瘤免疫之治療劑組合的MPC-0767組成物用於治療血液癌之方法，該治療劑例如針對CD3及CD 19（Blinxto、MGD011）、CD3及BCMA（EM801）或CD3及CD20（REGN1979）之雙特異性治療性抗體或其片段。在具體實例中，其中癌症為AML，雙特異性治療性抗體或其片段可涵蓋針對CD3及CD33（AMG-330、AMG-673、AMV-654）、CD3及CD 123(MGD006/S80880、JNJ-63709178)CD3及CLL-1或CD3及WT1之抗體或其片段。在包括非小細胞肺癌（NSCLC）及乳癌之實體腫瘤情況下，雙特異性治療性抗體或其片段可涵蓋針對CD3及EGFR（EGFRBi-aATC）、CD3及HER2（鄂托默單抗（ertumaxomab））或CD3及EpCAM（卡托莫西單抗（Catumaxomab）、MT110/AMG 110/索利托單抗（Solitomab））之抗體或其片

段。

【0100】 在具體實例中，其他API可經調配用於與MPC-0767組成物以單一劑型共同投予。其他API亦可與包含MPC-0767之劑型分開投予。當其他活性劑與MPC-0767分開投予時，其可藉由相同或不同的投藥途徑及/或在相同或不同時間下投予。

【0101】 在具體實例中，用於與MPC-0767之組合療法的其他API選自化學治療劑、蛋白激酶抑制劑（PKI）、FLT3抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑、Bcl-2路徑抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑、EZII2抑制劑、三氧化二砷（ATO）及DNA甲基轉移酶抑制劑（DNA methyltransferase inhibitor；DNMT）。

【0102】 在具體實例中，化學治療劑為基於鉑之抗腫瘤劑、拓撲異構酶抑制劑、核苷代謝抑制劑、烷化劑、嵌入劑、微管蛋白接合劑、DNA修復之抑制劑及其組合。在具體實例中，化學治療劑選自多西他賽、卡鉑、順鉑及培美曲塞。

【0103】 在具體實例中，PKI為EGFR或HER2靶向之PKI。在具體實例中，PKI選自埃羅替尼、阿法替尼、拉帕替尼、達可替尼、吉非替尼、AP32788、波齊奧替尼、奧希替尼及EGF816及其組合。

【0104】 在具體實例中，FLT3抑制劑選自克諾拉尼、坦度替尼、吉列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。

【0105】 在具體實例中，PD-1/PD-L1抑制劑為抑制PD-1及其配位體PD-L1/2之信號傳導的試劑，且選自AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗（Tenectriq®, MPDL3280A）、艾維路單抗（MSB0010718C）、BGB-A317、BMS936559、測米匹單抗（cemiplimab）（REGN2810）、德瓦魯單抗（MEDI-4736）、JTX-4014、納武單抗（Opdivo®, BMS-936558）、派立珠單抗（Keytruda®, MK-3475）

及SHR-1210。

【0106】 在具體實例中，CTLA-4抑制劑為伊匹單抗 (Ipilimumab) (Yervoy®)。

【0107】 在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、AT-101 (棉子酚)、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克、S 55746及WEHI-539。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自AMG-176、MIK665及S641315。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為維奈托克。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自TW-37 (Wang等人，*J Med Chem.* 2006 Oct 19;49(21):6139-42)及HA14-1 (Wang等人，*Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Jun 20;97(13):7124-9)。

【0108】 在具體實例中，Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑選自：Raf抑制劑，諸如維羅非尼、索拉非尼或達拉非尼；MEK抑制劑，諸如AZD6244 (司美替尼)、PD0325901、GSK1120212 (曲美替尼)、U0126-EtOH、PD184352、RDEA119 (拉法替尼)、PD98059、BIX 02189、MEK162 (畢尼替尼)、AS-703026 (皮馬瑟替)、SL-327、BIX02188、AZD8330、TAK-733、考比替尼或PD318088，及ERK抑制劑，諸如LY3214996、BVD-523或GDC-0994。

【0109】 在具體實例中，EZH2抑制劑選自EPZ6438、CPI-1205、GSK343、GSK2816126、MAK-683及PF-06821497。

【0110】 在具體實例中，用於與MPC-0767之組合療法的其他API為三氧化二砷 (ATO)。

【0111】 在具體實例中，DNA甲基轉移酶抑制劑 (DNMT) 為5'阿紮胞苷。

【0112】 在具體實例中，用於與MPC-0767之組合療法的其他API選自

CTLA-4抑制劑、HD AC抑制劑、ImiD、VEGF抑制劑（諸如抗VEGFR抗體）、mTOR抑制劑（諸如依維莫司（everolimus）或坦羅莫司（temsirolimus））、DNA甲基化抑制劑、類固醇激素促效劑或拮抗劑、代謝酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、抗CD20抗體、腺苷受體2A拮抗劑、鐸受體促效劑或拮抗劑及免疫刺激細胞介素。

【0113】 在具體實例中，用於與MPC-0767之組合療法的其他API選自道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷及其組合。在具體實例中，其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。在具體實例中，其他API為維奈托克。

【0114】 在具體實例中，用於與MPC-0767之組合療法的其他API選自mTOR路徑之抑制劑、PI3K抑制劑、雙PI3K/mTOR抑制劑、SRC抑制劑、VEGF抑制劑、Janus激酶（JAK）抑制劑、Raf抑制劑、ERK抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑、Akt抑制劑、法尼基轉移酶（farnesyltransferase）抑制劑、c-MET抑制劑、組蛋白調節抑制劑、抗有絲分裂的劑、酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor；TKI）抑制劑、聚醚抗生素、CTLA-4抑制劑、多抗藥性外排抑制劑、多抗藥性外排抑制劑及治療性細胞介素，諸如介白素-2（interleukin-2；IL-2）。

【0115】 在具體實例中，mTOR抑制劑選自由以下組成之群：雷帕黴素（rapamycin）（亦被稱作西羅莫司（sirolimus））、依維莫司、坦羅莫司、地磷莫司（ridaforolimus）、烏米莫司（umirolimus）、佐他莫司（zotarolimus）、AZD8055、INK128、WYE-132、托林-1（Torin-1）、吡唑并嘧啶類似物PP242、PP30、PP487、PP121、KU0063794、KU-BMCL-200908069-1、Wyeth-BMCL-200910075-9b、INK-128、XL388、AZD8055、P2281及P529。參見例如Liu等人*Drug Disc. Today Ther. Strateg.*, 6(2): 47-55 (2009)。

【0116】 在具體實例中，mTOR抑制劑為反-4-[4-胺基-5-(7-甲氧基-1H-吡啶-2-yl)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基]環己烷羧酸（亦被稱作OSI-027）及其任何

鹽、溶劑合物、水合物及其他結晶或非晶形物理形式。參見US 2007/0112005。OSI-027可根據以引用之方式併入本文中之US 2007/0112005製備。在一個具體實例中，mTOR抑制劑為OXA-01。參見例如WO 2013152342 A1。

【0117】 在具體實例中，PI3K抑制劑選自由以下組成之群：GS-1101（艾德昔布（Idelalisib））、GDC0941（皮克昔布（Pictilisib））、LY294002、BKM120（布帕昔布（Buparlisib））、PI-103、TGX-221、IC-87114、XL 147、ZSTK474、BYL719、AS-605240、PIK-75、3-甲基腺嘌呤、A66、PIK-93、PIK-90、AZD6482、IPI-145（杜維昔布（Duvelisib））、TG100-115、AS-252424、PIK294、AS-604850、GSK2636771、BAY 80-6946（考班昔布（Copanlisib））、CH5132799、CAY10505、PIK-293、TG100713、CZC24832及HS-173。

【0118】 在具體實例中，雙PI3K/mTOR抑制劑選自由以下組成之群：GDC-094、WAY-001、WYE-354、WAY-600、WYE-687、Wyeth-BMCL-200910075-16b、Wyeth-BMCL-200910096-27、KU0063794及KUBMCL-200908069-5、NVP-BEZ235、XL-765、PF-04691502、GDC-0980（阿托昔布（Apatolisib））、GSK1059615、PF-05212384、BGT226、PKI-402、VS-558及GSK2126458。參見例如以引用之方式併入本文中之Liu等人Drug Disc. Today Ther. Strateg., 6(2): 47-55 (2009)。

【0119】 在具體實例中，mTOR路徑抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至mTOR路徑中之蛋白（或編碼蛋白之核酸）且抑制蛋白（或編碼蛋白之核酸）之表現水準或活性。舉例而言，多肽或核酸抑制mTOR複合物1（mTOR Complex 1；mTORC1）、mTOR之監管相關蛋白（regulatory-associated protein of mTOR；Raptor）、哺乳動物致死性SEC 13蛋白8（mammalian lethal with SEC 13 protein 8；MLST8）、40 kDa之富脯胺酸Akt受

質 (proline-rich Akt substrate of 40 kDa ; PRAS40) 、含DEP域mTOR相互作用蛋白 (DEP domain-containing mTOR-interacting protein ; DEPTOR) 、mTOR複合物2 (mTOR Complex 2 ; mTORC2) 、mTOR之雷帕黴素不敏感伴侶 (rapamycin-insensitive companion of mTOR ; RICTOR) 、G蛋白 β 次單位狀 (G protein beta subunit-like ; G β L) 、哺乳動物應激活化蛋白激酶相互作用蛋白1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1 ; mSIN1) 、樁蛋白、RhoA、Ras相關C3肉毒桿菌毒素受質1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 ; Rac1) 、細胞分裂控制蛋白42同系物 (Cell division control protein 42 homolog ; Cdc42) 、蛋白激酶C α (protein kinase C α ; PKC α) 、絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶Akt、磷酸肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase ; PI3K) 、p70S6K、Ras及/或真核轉譯始動因子4E (eukaryotic translation initiation factor 4E ; eIF4E) 結合蛋白 (4EBP) 或編碼此等蛋白質中之一者之核酸。

【0120】 在具體實例中，SRC抑制劑選自由以下組成之群：伯舒替尼 (bosutinib) 、塞卡替尼 (saracatinib) 、達沙替尼 (dasatinib) 、普納替尼 (ponatinib) 、KX2-391、XL-228、TGI 00435/TGI 00855及DCC2036。參見例如 Puls等人Oncologist. 2011 May; 16(5): 566-578。在一個具體實例中，SRC抑制劑為多肽 (例如抗體或其片段) 或核酸 (例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、鎖核酸或適體) ，該多肽或核酸結合至SRC蛋白或編碼SRC蛋白之核酸且抑制SRC蛋白或編碼SRC蛋白之核酸之表現水準或活性。

【0121】 在具體實例中，VEGF抑制劑選自阿西替尼 (axitinib) 、貝伐單抗 (bevacizumab) 、卡波贊尼 (cabozantinib) 、樂伐替尼 (lenvatinib) 、莫替沙尼 (motesanib) 、帕佐泮尼 (pazopanib) 、瑞戈非尼 (regorafenib) 、索拉非尼及舒尼替尼 (sunitinib) 。在具體實例中，VEGF抑制劑為多肽 (例如抗體或其片段) 或核酸 (例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸) 。

酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至VEGF蛋白、VEGF受體蛋白或編碼此等蛋白中之一者之核酸且抑制VEGF蛋白、VEGF受體蛋白或編碼此等蛋白中之一者之核酸的表現水準或活性。舉例而言，VEGF抑制劑為可溶性VEGF受體（例如可溶性VEGF-C/D受體（sVEGFR-3））。

【0122】 在具體實例中，JAK抑制劑選自法西替尼（facitinib）、盧佐替尼（ruxolitinib）、巴瑞替尼（baricitinib）、CYT387（CAS編號1056634-68-4）、來妥替尼（lestaurtinib）、帕瑞替尼（pacritinib）及TG101348（CAS編號936091-26-8）。在一個具體實例中，VEGF抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至JAK（例如JAK1、JAK2、JAK3或TYK2）或編碼JAK蛋白之核酸且抑制JAK或編碼JAK蛋白之核酸的表現水準或活性。

【0123】 在具體實例中，Raf抑制劑選自PLX4032（維羅非尼）、索拉非尼、PLX-4720、GSK2118436（達拉非尼）、GDC-0879、RAF265、AZ 628、NVP-BHG712、SB90885、ZM 336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496及LGX818（恩拉菲尼（Encorafenib））。在具體實例中，Raf抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至Raf（例如A-Raf、B-Raf、C-Raf）或編碼Raf蛋白之核酸且抑制Raf或編碼Raf蛋白之核酸的表現水準或活性。

【0124】 在具體實例中，ERK抑制劑選自LY3214996、BVD-523及GDC-0994。

【0125】 在具體實例中，Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑為如上文所描述之Raf抑制劑或ERK抑制劑。在具體實例中，Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑為MEK

抑制劑，其選自AZD6244（司美替尼）、PD0325901、GSK1120212（曲美替尼）、U0126-EtOH、PD184352、RDEA119（拉法替尼）、PD98059、BIX 02189、MEK 162（畢尼替尼）、AS-703026（皮馬瑟替）、SL-327、BIX02188、AZD8330、TAK-733、考比替尼及PD318088。在具體實例中，MEK抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至MEK（例如MEK-1、MEK-2）或編碼MEK蛋白之核酸且抑制MEK或編碼MEK蛋白之核酸的表現水準或活性。

【0126】 在具體實例中，Akt抑制劑選自MK-2206、KRX-0401（哌立福新（perifosine））、GSK690693、GDC-0068（伊巴替布（Ipatasertib））、AZD5363、CCT128930、A-674563、PHT-427。在具體實例中，Akt抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至Akt（例如Akt-1、Akt-2、Akt-3）或編碼Akt蛋白之核酸且抑制Akt或編碼MEK蛋白之核酸的表現水準或活性。

【0127】 在具體實例中，法尼基轉移酶抑制劑選自LB42708或替匹法米（tipifamib）。在一個具體實例中，法尼基轉移酶抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至法尼基轉移酶或編碼法尼基轉移酶蛋白之核酸且抑製法尼基轉移酶或編碼法尼基轉移酶蛋白之核酸的表現水準或活性。

【0128】 在具體實例中，c-MET抑制劑選自克唑替尼（crizotinib）、提瓦替尼（tivantinib）、卡博替尼（cabozantinib）、弗雷替尼（foretinib）。在一個具體實例中，c-MET抑制劑為多肽（例如抗體或其片段，由奧那組單抗

(onartuzumab) 例示) 或核酸 (例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體), 該多肽或核酸結合至c-MET或編碼c-MET蛋白或HGF配位體 (諸如費拉妥珠單抗 (ficlatuzumab) 或里樂木單抗 (rilotumumab)) 之核酸且抑制c-MET或編碼c-MET蛋白或HGF配位體之核酸的表現水準或活性。

【0129】 在具體實例中, 組蛋白調節抑制劑選自漆樹酸、C646、MG 149 (組蛋白乙醯基轉移酶)、GSK J4 Hcl (組蛋白去甲基酶)、MAK-683 (PRC2抑制劑)、BIX 01294 (組蛋白甲基轉移酶)、MK0683 (伏立諾他 (Vorinostat))、MS275 (恩替諾特 (Entinostat))、LBH589 (帕比諾他 (Panobinostat))、曲古黴素A (Trichostatin A)、MGCD0103 (莫塞諾他 (Mocetinostat))、他喹莫德 (Tasquinimod)、TMP269、柰圖拉他 (Nexturastat A)、RG2833及PDX101 (貝林諾他 (Belinostat))。在具體實例中, 組蛋白調節為EZH2抑制劑, 其選自GSK343、EPZ6438 (塔澤托他 (Tazemetostat))、CPI-1205、GSK2816126及PF-06821497。

【0130】 在具體實例中, 抗有絲分裂劑選自灰黃黴素、長春瑞賓酒石酸鹽、太平洋紫杉醇、多西他賽、長春新鹼、長春鹼、埃坡黴素A、埃坡黴素B、ABT-751、CYT997 (魯西比林 (Lexibulin))、長春氟寧酒石酸鹽 (vinflunine tartrate)、福斯比林 (Fosbretabulin)、GSK461364、ON-01910 (瑞戈斯替 (Rigosertib))、Ro3280、BI2536、NMS-P937、BI 6727 (維拉斯替 (Volasertib))、HMN-214及MLN0905。

【0131】 在具體實例中, 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 選自維曲特 (Votrient)、阿西替尼、硼替佐米 (Bortezomib)、伯舒替尼、卡非佐米 (Carfilzomib)、克唑替尼、達拉非尼、達沙替尼、埃羅替尼、吉非替尼、伊布替尼 (Ibmtinib)、伊馬替尼 (Imatinib)、拉帕替尼、尼羅替尼 (Nilotinib)、派加替尼 (Pegaptanib)、

普納替尼、瑞戈非尼、盧佐替尼、索拉非尼、舒尼替尼、曲美替尼、凡德他尼（Vandetanib）、維羅非尼及維莫德吉（Vismodegib）。

【0132】 在一個具體實例中，聚醚抗生素選自莫能菌素鈉（sodium monensin）、尼日利亞菌素（nigericin）、纈胺黴素（valinomycin）、鹽黴素（salinomycin）。

【0133】 在具體實例中，CTLA -4抑制劑選自特立單抗（tremlimumab）及伊匹單抗。

【0134】 在具體實例中，至少一種其他API為檢查點抑制劑。用此等化合物進行之治療藉由靶向充當免疫反應之制衡的分子起作用。藉由阻斷此等抑制性分子或替代地激活刺激性分子，此等治療設計成釋放或增強預先存在之抗癌免疫反應。在具體實例中，檢查點抑制劑可選自抗體，諸如抗CD27抗體、抗B7-H3抗體、抗KIR抗體、抗LAG-3抗體、抗4-1BB/CD137抗體、抗GITR抗體（例如TRX518、MK-4166）、派立珠單抗（Keytruda™，PD-1抗體）、MPDL3280A（aPD-L1抗體）、瓦里木單抗（varlilumab）（CDX-1127，抗CD27抗體）、MGA217（靶向B7-H3之抗體）、利瑞路單抗（lirilumab）（KIR抗體）、BMS-986016（LAG-3抗體）、烏瑞魯單抗（urelumab）（4-1BB/CD137抗體）、抗TIM3抗體、MEDI-0562（OX40抗體）、SEA-CD40（抗CD40抗體）、曲美單抗（tremelimumab）（抗CTLA4抗體）、抗OX40抗體及抗CD73抗體。在具體實例中，檢查點抑制劑選自CD73之小分子抑制劑（如例如Cancer Immunol Res 2016;4 (11 Suppl): Abstract nr PR10中所描述）。在具體實例中，檢查點抑制劑選自瓦里木單抗、MGA217、利瑞路單抗、BMS-986016、烏瑞魯單抗、MEDI-0562、SEA-CD40、TRX518或MK-4166。

【0135】 在具體實例中，其他API為DNA修復抑制劑，其選自歐拉帕瑞（olaparib）、如卡帕瑞（rucaparib）、尼拉帕尼（niraparib）、塔拉佐帕瑞（talazoparib）維利帕尼（veliparib）、CEP-9722及CEP-8983。

【0136】 在具體實例中，其他API選自ddAC、帕比諾他、依西美坦（exemestane）、來曲唑（letrozole）、埃薩替尼（esartinib）、梅瑞替尼（merestinib）、莫塞諾他、恩替諾特、莫托莫特（motolimod）、伊布替尼、來那度胺（lenalidomide）、艾德昔布、恩雜魯胺（enzalutamide）、普賴松（prednisone）、地塞米松（dexamethasone）、長春氟寧、伏立諾他、高倫替布（galunisertib）、苯達莫司汀（bendamustine）、奧賽力鉑（oxaliplatin）、甲醯四氫葉酸、瓜達西汀（guadecitabine）、曲美替尼、維羅非尼、達卡巴嗪（dacarbazine）、阿帕替尼（apatinib）、泊利度胺（pomalidomide）、卡非佐米、索拉非尼、5-氟尿嘧啶、CB-839、CB-1158、GDC-0919、LXH254、AZD4635、AZD9150、PLX3397、LCL161、PBF-509、Sym004、曲妥珠單抗（trastuzumab）、奧濱尤妥珠單抗（obinutuzumab）、B-701、烏圖木單抗（utomilumab）、利妥昔單抗（rituximab）、NKTR-214、PEG干擾素2A、R07009789、MEDI9447、MK-1248、LY2510924、ARRY-382、MEDI0562、LAG525、NIS793、GWN323、JTX-2011、TSR-022及 REGN3767。

【0137】 在具體實例中，其他API引向靶向療法，其中治療靶向癌症之特定基因、蛋白質或有助於癌症生長及存活之組織環境。此類型之處理阻斷癌細胞之生長及擴散而限制對健康細胞之損傷。在具體實例中，至少一種其他API引向抗血管生成療法，其中治療聚焦於遏止血管生成，血管生成為製造新血管之過程。因為腫瘤需要藉由血管輸送之營養物以生長及擴散，抗血管生成療法之目標為使腫瘤「挨餓」。已展示一種抗血管生成藥物貝伐單抗（癌思停（Avastin））減緩患有轉移性腎癌之人的腫瘤生長。與干擾素組合之貝伐單抗減緩腫瘤生長及擴散。

【0138】 在具體實例中，其他API引向亦被稱作生物療法之免疫療法，其設計成增強身體之天然防禦以對抗癌症。其使用藉由身體產生或在實驗室中製

備之材料改善、靶向或恢復免疫系統功能。舉例而言，介白素-2 (IL-2) 以及 AM0010 及介白素-15 為已用於治療腎癌之藥物。其為由白血球產生之被稱作細胞介素之細胞激素，且在包括破壞腫瘤細胞之免疫系統功能中係重要的。 α 干擾素為用於治療已擴散之腎癌的另一類型之免疫療法。干擾素似乎改變癌細胞表面上之蛋白質且減緩其生長。對於晚期腎癌患者，多種與化療組合之 IL-2 及 α 干擾素的組合療法比單獨 IL-2 或干擾素更有效。

【0139】 在具體實例中，其他 API 為癌症疫苗，其設計成誘發針對腫瘤特異性或腫瘤相關抗原之免疫反應，促進免疫系統攻擊帶有此等抗原之癌細胞。在具體實例中，癌症疫苗為 AGS-003、DCVax、NY-ESO-1 或來源於患者之癌細胞的個體化疫苗。

【0140】 在具體實例中，其他 API 為免疫刺激劑，諸如重組蛋白，其用於激活免疫系統以攻擊癌細胞。在具體實例中，免疫刺激劑為得尼考新 (denenickin) (重組 IL-21)。

【0141】 在具體實例中，其他 API 為調節免疫系統以促進癌細胞之消除的小分子。在具體實例中，小分子為艾帕斯塔 (epacadostat) 或那伏莫德 (navoximod) (均為 IDO 抑制劑) 或 PLX3397 (CSF-1R 之抑制劑)。

【0142】 在具體實例中，其他 API 可為患者之自身免疫細胞，其已自患者移除，經基因修飾或經化學品處理以增強其活性，且隨後再引入至患者中從而改善免疫系統之抗癌反應。

【0143】 「組合療法」亦涵蓋進一步與非藥物療法 (例如手術或輻射治療) 組合之 MPC-0767 的投予。在組合療法進一步包含非藥物治療的情況下，非藥物治療可在任何適合之時間進行，只要治療化合物與非藥物治療之組合的協同作用達成有益效果即可。舉例而言，在適當情況下，當非藥物療法暫時自治療化合物投予中移除 (可能隔數日或甚至數週) 時，仍達成有益效果。

【0144】 非藥物治療可選自化療、放射療法、激素療法、抗雌激素療法、基因療法、手術（例如根治性腎切除、部分腎切除、腹腔鏡及機器手術）、射頻消融及冷凍消融（cryoablation）。舉例而言，非藥物療法為移除卵巢（例如以降低體內雌激素含量）、胸腔穿刺術（例如以自胸部移除流體）、放液穿刺術（例如以自腹部移除流體）、移除或縮小血管肌脂瘤之手術、肺移植（且視需要使用抗生素以預防由移植產生之感染）或氧療法（例如經由含有兩個小塑膠管之鼻部套管或置於兩個鼻孔中之尖頭、經由罩在鼻及嘴巴上之面部遮罩或經由經頸前部插入氣管中的小管，亦稱為經氣管氧療法）。

用於診斷及治療之生物標記測定

【0145】 在具體實例中，本發明提供可用於預測癌症對用HSP90抑制劑進行之治療之敏感性，且特定言之對MPC-0767之敏感性的生物標記。在此上下文中，「敏感性」係指對療法之反應，或與治療癌症（例如如描述於以下題為「治療癌症」之部分中）相關聯之治療反應。在對諸如MPC-0767之抗癌療法反應之情況下的術語「反應性」與對用諸如MPC-0767之抗癌療法進行之治療的敏感性之情況下的「敏感性」在本文中可互換使用。

【0146】 在具體實例中，本發明提供用於治療癌症之方法或預測癌症對用HSP90抑制劑進行之治療之反應性，且特定言之對MPC-0767之敏感性的方法，該等方法包含確定或接收MPC-0767抗性或敏感性之一或多種生物標記的狀態。舉例而言，如本文所揭示，攜帶FLT3中之活化突變，且特定言之FLT3-ITD突變之AML癌細胞對MPC-0767之細胞毒活性高度敏感。因此，本發明提供用於治療AML之方法及用於預測對用HSP90抑制劑進行之治療之反應性，且特定言之對MPC-0767之敏感性的方法，該等方法包含確定或接收AML之FLT3狀態。

【0147】 在另外的實施例中，MPC-0767抗性或敏感性之一或多種生物標

記為具有正常或野生型FLT3狀態之AML細胞中之NRAS或KRAS中之活化突變。在此上下文中，術語「正常」與「野生型」可互換使用以指代產生具有正常活性之蛋白之基因的野生型對偶基因。如本文中所描述，具有正常FLT3狀態之AML細胞中之NRAS或KRAS中之活化突變指示癌細胞可能對用MPC-0767進行之治療具有抗性，但可能對用包含MPC-0767及Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑之組合療法進行之治療作出響應。

【0148】 在另外的實施例中，MPC-0767抗性或敏感性之一或多種生物標記為FLT3-ITD突變或FLT3酪胺酸激酶域（FLT3 tyrosine kinase domain；FLT3-TKD）突變。

【0149】 在另外的實施例中，MPC-0767抗性或敏感性之一或多種生物標記為KDM6A或EZH2。如本文中所描述，KDM6A中之功能缺失突變指示癌細胞可能對用MPC-0767進行之治療具有抗性，但可能對用包含MPC-0767及EZH2抑制劑之組合療法進行之治療作出響應。在具體實例中，預測EZH2功能缺失突變導致響應於MPC-0767單藥療法之癌症且預測EZH2功能獲得型突變導致對MPC-0767單藥療法具有抗性之癌症。

【0150】 本發明提供表明癌細胞對MPC-0767之細胞毒性作用之高敏感性的生物標記。在具體實例中，本發明提供呈編碼基因（例如FLT3、NRAS、KRAS、KDM6A及EZF12）之多核苷酸序列中之一或多個變異體形式之遺傳生物標記。在具體實例中，聚核苷酸變異體可導致所編碼蛋白質中之胺基酸變化。在具體實例中，生物標記為基因表現（例如mRNA或蛋白質豐度）之標記，例如KRAS或NRAS之表現水準。

【0151】 在具體實例中，NRAS或KRAS中之一或多種活化突變為編碼RAS蛋白質之多核苷酸序列中之突變，其導致選自由以下組成之群的胺基酸變化：KRAS之A146T及G13D；或NRAS之Q61L、Q61H及G12D。在具體實例中，

KRAS中之一或多種活化突變選自KRAS G12(V,C,S,R,D,N,A)、G13(D,C)、Q22K、Q61(H,L,R)及K117NA146(T/V)，其中字母標記係指由IUPAC-IUB生物化學命名法委員會（IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission）建議之單字母胺基酸符號。

【0152】 在具體實例中，一或多種變異體為作為分子信號傳導或合成路徑，例如Ras/Raf/MEK/ERK路徑、Bcl-2路徑或組蛋白甲基轉移酶/去甲基酶路徑之一部分的基因之多核苷酸序列中之變異體。

【0153】 在具體實例中，本文中所描述之方法可包括在來自個體之癌細胞的生物樣品中確定本文中所揭示之生物標記中之一或多者的存在。如上所指出，生物標記可為呈多核苷酸序列中之一或多種變異體形式之遺傳生物標記，其可導致所編碼蛋白質中之胺基酸變化。因此，本文中所描述之方法可包括在多核苷酸序列中偵測一或多種變異體之步驟。在變異體處於編碼蛋白之基因外顯子中時，可在癌細胞之基因組DNA或RNA中偵測到變異體。

【0154】 在具體實例中，方法可包含測定個體之基因型以偵測遺傳生物標記中之一或多者的存在。可藉由此項技術中已知之技術測定基因型，該等技術例如基於PCR之方法、DNA定序、5'核酸外切酶螢光分析、藉由探針雜交之定序、斑點印跡及寡核苷酸陣列雜交分析，例如高通量或低密度陣列技術（亦被稱作微陣列及基因晶片）及其組合。其他特定技術可包括動態對偶基因特異性雜交、分子信標、基於限制性片段長度多態性（restriction fragment length polymorphism；RFLP）之方法、基於片狀核酸內切酶之方法、引子延伸、基於5'-核酸酶之方法、寡核苷酸連接酶分析、單股構形多形性分析（single-stranded conformation polymorphism assay；SSCP）、溫度梯度凝膠電泳、改性高效液相層析（denaturing high-performance liquid chromatography；HPLC）、高解析度熔融分析、DNA錯配結合方法、毛細電泳法及次世代定序（next-generation

sequencing ; NGS) 方法。即時PCR方法可用於偵測SNP，包括例如基於塔克曼 (Taqman) 或分子信標之分析 (美國專利第5,210,015號；第5,487,972號；及PCT WO 95/13399) 。基因型分析技術亦可自例如公司，諸如Applied Biosystems, Inc (加利福尼亞州福斯特城 (Foster City, CA)) 商購。

【0155】 在具體實例中，基因型可藉由選自以下之方法測定：直接手動定序、自動式螢光定序、單股構形多形性分析 (SSCP) 、夾緊改性凝膠電泳 (clamped denaturing gel electrophoresis ; CDGE) 、改性梯度凝膠電泳 (denaturing gradient gel electrophoresis ; DGGE) 、遷移率變動分析、限制酶分析、異雙螺旋分析、化學錯配裂解 (chemical mismatch cleavage ; CMC) 及RNA酶保護分析。

【0156】 在具體實例中，偵測生物標記之存在的方法可包含使一組SNP特异性引子與從來自個體之癌細胞中提取之樣品之DNA接觸的步驟，使引子結合至DNA，且使用聚合酶連鎖反應擴增含SNP之DNA區。

【0157】 在具體實例中，本文中所描述之方法可包含在電腦系統中接收患者之基因型以用於本文中所描述之生物標記中之一或多者。在一個具體實例中，使用者在電腦系統中鍵入患者之基因型。在一個具體實例中，直接自用於測定患者之基因型之設備接收基因型。

【0158】 在另外的實施例中，生物標記可為基因表現，例如mRNA或蛋白質豐度之標記。用於偵測本文中所描述之生物標記之基因表現的適合方法包括包含微陣列表現分析之方法、基於PCR之方法、原位雜交、北方免疫墨點法及相關探針雜交技術、單分子成像技術 (諸如nCounter®) 或次世代定序方法 (諸如RNA-seq™ (Life Technologies) 及SAGE technologies™) 以及前述之組合。在具體實例中，方法可包含使用包含以下中之一或多者之適合方法偵測蛋白質表現：免疫組織化學分析、質量分光光度法、流式細胞量測術、酶聯免疫吸附分析、西方免疫墨點法及相關探針雜交技術、多重免疫測定 (例如Luminex®、

MesoScale™ Discovery、SIMOA™)、單分子成像技術(諸如nCounter®)及基於適體之多重蛋白質組技術(諸如SOMAscan®)。

【0159】 在具體實例中，方法可進一步包含例如藉由活組織檢查程序自需要治療之個體獲得癌細胞之生物樣品。在此上下文中，活組織檢查程序包含自個體抽取包含癌細胞之癌細胞或組織的樣品。可以例如切開式活組織檢查、芯活組織檢查或針吸式活組織檢查，例如細針穿刺形式進行活組織檢查。

【0160】 在具體實例中，方法可進一步包含自全血獲得癌細胞之生物樣品。

急性骨髓性白血病(AML)

【0161】 AML為具有顯著未滿足之醫學需要及有限療法選項之造血癌症。已鑑定出促成AML中疾病異質性且可能闡明開發新靶向療法之歷史困難的多種遺傳損傷。參見例如Cancer Genome Atlas Research Network, NEJM 2013 368: 2059; Grimwade等人, Blood 2016 129:29; Papaemmanuil等人, NEJM 2016; 374: 2209; Breitenbuecher等人, Blood 2009 113:4074; Kindler等人, Blood 2005 105:335。細胞表面受體fms樣酪胺酸激酶(FLT3)之突變在約30%之AML患者中發現，且與顯著較差預後相關(Papaemmanuil等人, NEJM 2016;374: 2209)。FLT3突變分為兩大類別。第一類為在引起組成型活化之酪胺酸激酶域之活化迴路內，例如在D835處出現之點突變。引起組成型活性FLT3之特定點突變包括在殘基F691、D835、N676、I836及Y842處之突變(Kindler等人Blood 2005)。第二類為在受體之近膜域中或鄰近於受體之近膜域出現之內部串聯重複(FLT3 ITD)。此等突變之尺寸可在3至大於400個鹼基對範圍內變化。由於其總以3之倍數出現，因此讀框得到保持。此等重複通常含於外顯子14內，接近於FLT之殘基590-600。亦在激酶域內觀測到ITD(Breitenbuecher等人, Blood 2009)。攜載

FLT3 ITD突變之受體組成型自身磷酸化，且因此為組成型活性的。FLT3路徑激活涉及細胞存活及細胞增生之下游激酶，包括JAK2、STAT3、STAT5、PI3-K及AKT。PKI米哌妥林經FDA批准用於治療AML。FLT3為HSP90之受質蛋白且HSP90使FLT3 ITD突變蛋白穩定。較高HSP90含量與在誘導療法之後AML患者之較差存活相關聯。

【0162】 AML之標準護理治療為利用阿糖胞苷及蒽環黴素（諸如道諾黴素）之初始誘導療法與隨後利用其他細胞毒性劑（諸如阿糖胞苷、米托蒽醌及/或依託泊苷（etoposide））之鞏固療法之組合。參見Ramos等人*J. Clin. Med.* 2015 6: 665；Pratz及Levis *Blood* 2017 129:565。最近，米哌妥林已經美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration）批准作為與「標準護理」、阿糖胞苷及蒽環黴素誘導組合之一線療法。其他FLT3抑制劑處於臨床開發中（Stone等人*NEJM* 2017 377: 454），但大體上如同蛋白酪胺酸激酶抑制劑，對FLT3抑制劑之抗性的出現仍為一個問題。參見例如Weisberg等人，*Oncogene* 2010 19: 5120。抗藥性之一個關鍵機制為減少抑制劑結合之FLT3中之獲得性突變。舉例而言，歸因於在激酶域內位置N676K處之突變，經米哌妥林治療之FLT3 ITD患者產生抗性（Fleidel等人，*Blood*. 2006），且FLT3 D835及守門基因F691L突變帶來對喹雜替尼及索拉非尼之抗性。此外，來自難以用克諾拉尼治療之患者之AML胚細胞含有F691L突變，且對此等胚細胞之活體外分析證實對克諾拉尼及吉列替尼之抗性（Lee等人，*Blood* 2017）。此等發現支持F691L突變降低克諾拉尼及吉列替尼之效力的觀點。另一產生抗藥性之機制為諸如響應於細胞微環境中之基質因子，經由其他信號傳導路徑之活化。

【0163】 如在以下實施例中更詳細地描述，具有FLT3 ITD突變之AML細胞出乎意料地在試管內及活體內對用MPC-0767進行之治療敏感。值得注意地，經由多種不同機制（例如獲取FLT3中之突變及經由基質信號傳導）產生對其他

蛋白酪胺酸激酶抑制劑抗性之AML細胞亦保持對MPC-0767敏感。此外，MPC-0767消除原始AML細胞中干擾素 γ 誘導之PD-L1表現。此外，MPC-0767與數種用於治療AML之其他活性劑，包括道諾黴素、維奈托克、阿糖胞苷、克諾拉尼、吉列替尼及索拉非尼協同作用。MPC-0767亦展示在使用FLT3-ITD AML細胞之全身異種移植研究中與維奈托克協同作用之出人意料的能力且顯著改進動物存活。綜合而言，此處展示之結果支持MPC-0767作為用於以單藥療法形式及與其他API組合治療AML及其他癌症之有吸引力的新療法。

【0164】 因此，本發明提供藉由向個體投予治療有效量之MPC-0767治療有需要之個體之AML的方法。在具體實例中，有需要之個體為其AML藉由具有一或多種選自以下的FLT3中之活化突變特徵化之個體：FLT3 ITD突變、FLT3 D835、FLT3 I836及FLT3 N676K或守門基因殘基F691處之突變。在具體實例中，AML復發/難以用蛋白激酶抑制劑治療。在具體實例中，AML復發/難以用FLT3蛋白激酶抑制劑治療。在具體實例中，AML復發/難以用以下中之一或多者治療：吉列替尼、克諾拉尼、坦度替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。

【0165】 在具體實例中，本發明亦提供包含與AML之標準護理治療組合之MPC-0767之組合療法的方法。在具體實例中，在利用阿糖胞苷及蒽環黴素之初始誘導療法之後投予MPC-0767。在具體實例中，在初始誘導療法之後單獨或與以下中之一或多者組合投予MPC-0767：米哌妥林、喹雜替尼、吉列替尼、克諾拉尼、坦度替尼、維奈托克及索拉非尼。在具體實例中，MPC-0767與維奈托克一起投予。

【0166】 在具體實例中，在包含諸如5'阿糖胞苷或地西他濱之DNA甲基轉移酶抑制劑的初始療法之後投予MPC-0767。在具體實例中，單獨或與DNA甲基轉移酶抑制劑組合投予MPC-0767。

【0167】 在具體實例中，本發明亦提供包含與選自以下之一或多種其他

API組合之MPC-0767之組合療法的方法：蒽環黴素，諸如道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌及艾達黴素；阿糖胞苷；酪胺酸激酶抑制劑（TKI），諸如米哌妥林、索瑞非尼（sorefenib）、克諾拉尼、喹雜替尼、坦度替尼、吉列替尼、來妥替尼、多韋替尼（dovitinib）、帕瑞替尼及XL999；依託泊苷、氟達拉賓（fludarabine）、G-CSF、氮胞苷、地西他濱、維奈托克、ABT-737、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、S 55746、AT-101（棉子酚）及APG-1252及前述任一者之組合。

【0168】 在具體實例中，用於在組合療法中與MPC-0767一起投予之一或多種其他API選自三氧化二砷（三氧化砷）、柔紅黴素（鹽酸道諾黴素）、克拉芬（clafen）（環磷醯胺）、環磷醯胺、阿糖胞苷（塔拉濱PFS）、賽德薩U（cytosar-U）（阿糖胞苷）、賽特杉（cytoxan）（環磷醯胺）、鹽酸道諾黴素（紅比黴素）、鹽酸阿黴素、甲磺酸恩斯得尼（enasidenib mesylate）、艾達米星（idamycin）（鹽酸艾達黴素）、鹽酸艾達黴素艾得法（idarubicin hydrochloride idhifa）（甲磺酸恩斯得尼）、米哌妥林（瑞達普（Rydapt））、鹽酸米托蒽醌、尼歐薩（neosar）（環磷醯胺）、硫鳥嘌呤（塔布洛（Tabloid））、硫酸長春新鹼（文卡薩PFS（vincasar PFS））、氮雜胞苷及地西他濱及前述任一者之組合。

【0169】 在具體實例中，其他API為PD-1/PD-L1抑制劑或Bcl-2路徑抑制劑。在具體實例中，PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗（MPDL3280A）、艾維路單抗（MSB0010718C）、BGB-A317、BMS936559、測米匹單抗（REGN2810）、德瓦魯單抗（MEDI-4736）、JTX-4014、納武單抗（BMS-936558）、派立珠單抗（克珠達（Keytruda），MK-3475）及SHR-1210。

【0170】 在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、

奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克、S 55746及WEHI-539。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自AMG-176、MIK665及S641315。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為維奈托克。

【0171】 在具體實例中，Raf抑制劑選自PLX4032（維羅非尼）、索拉非尼、PLX-4720、GSK2118436（達拉非尼）、GDC-0879、RAF265、AZ 628、NVP-BHG712、SB90885、ZM 336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496及LGX818（恩拉菲尼）。在具體實例中，Raf抑制劑為多肽（例如抗體或其片段）或核酸（例如雙股短小干擾RNA、短髮夾RNA、微RNA、反股寡核苷酸、N-嗎啉基、鎖核酸或適體），該多肽或核酸結合至Raf（例如A-Raf、B-Raf、C-Raf）或編碼Raf蛋白之核酸且抑制Raf或編碼Raf蛋白之核酸的表現水準或活性。

【0172】 在具體實例中，EZH2抑制劑選自GSK343、EPZ6438（塔澤托他）、CPI-1205、GSK2816126及PF-06821497。

【0173】 在具體實例中，AML藉由FLT3-ITD突變特徵化且方法包含維奈托克作為其他API。

【0174】 在具體實例中，需要治療之個體為其癌症難以用吉列替尼、米哌妥林或索拉非尼治療或在用吉列替尼、米哌妥林或索拉非尼治療之後復發之個體。

慢性淋巴球性白血病（CLL）

【0175】 CLL為成人白血病之最常見類型中之一種。其藉由異常淋巴球之進展性積聚特徵化。約10%之未經治療之CLL患者攜帶去除腫瘤抑制劑活性之17p染色體缺失。此突變在約20%之患有復發性CLL之患者中存在。美國食品藥

物管理局已批准口服維奈托克用於治療患有復發性或難治性癌症且攜帶17p突變之患者的CLL。

【0176】 如上文所論述且在下文中更詳細地展示，與維奈托克組合之MPC-0767展示顯著協同活性。此等結果表明當與Bcl-2抑制劑組合投予時，MPC-0767可尤其有效。如上文所提及，且如在實施例中進一步描述，MPC-0767亦消除原始AML細胞中干擾素 γ 誘導之PD-L1表現，表明與PD-1/PD-L1抑制劑組合之MPC-0767亦可尤其有效。因此，本發明亦提供藉由向個體投予與一或多種其他API組合之治療有效量之MPC-0767治療有需要之個體之CLL的方法。在具體實例中，其他API為PD-1/PD-L1抑制劑或Bcl-2路徑抑制劑。在具體實例中，PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗（MPDL3280A）、艾維路單抗（MSB0010718C）、BGB-A317、BMS936559、測米匹單抗（REGN2810）、德瓦魯單抗（MEDI-4736）、JTX-4014、納武單抗（BMS-936558）、派立珠單抗（克珠達，MK-3475）及SHR-1210。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克、S 55746及WEHI-539。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自AMG-176、MIK665及S641315。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。在具體實例中，Bcl-2路徑抑制劑為維奈托克。

非小細胞肺癌（NSCLC）

【0177】 EGFR及HER2為引發調節細胞分化、增殖、運動性及存活之胞內信號轉導路徑的跨膜蛋白激酶受體。此等受體之異常活化可經由點突變、缺失或插入產生，導致由受體進行之組成型信號傳導及伴隨路徑之活化。此等受體

之異常活化與包括NSCLC之各種類型之癌症中之瘤形成直接相關。

【0178】 EGFR及HER2亦為HSP90之客戶蛋白。已展示EGFR及HER2各自在用HSP90抑制劑治療後，即以蛋白酶體依賴性方式分解。

【0179】 約4%至20%之NSCLC藉由EGFR ins20突變特徵化。具有此等突變之癌症一般亦難以用EGFR靶向療法治療，或在包括EGFR靶向PKI之此類療法之後復發。

【0180】 因此，本發明提供經由使用HSP90之藥理學抑制，試圖利用特定NSCLC癌症對HSP90之依賴性以使突變EGFR及HER穩定的方法。特定言之，該等方法利用攜帶EGFR及/或HER2之exon20中之突變之NSCLC腫瘤的易感性。

【0181】 在具體實例中，本發明提供治療需要治療NSCLC之個體之NSCLC的方法，該等方法包含向個體投予MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽。在具體實例中，個體為患有對「標準護理」或一線治療劑不反應或難以用其治療或在用其治療之後復發之癌症的個體。

【0182】 在具體實例中，本發明亦提供基於如上文所論述之利用MPC-0767與一或多種其他API之組合療法治療NSCLC之方法。在具體實例中，其他API選自阿法替尼、AP32788、波齊奧替尼、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、布拉加替尼（bragatinib）、達可替尼、拉帕替尼、AP32788、克唑替尼、布加替尼（brigatinib）、色瑞替尼（ceritinib）、艾樂替尼（alectinib）、AP26113、PF-06463922、X-396、RXDX-101、達拉非尼、特米替尼（tremetinib）、尼達尼布（nintedanib）、阿貝馬昔布（abemaciclib）、ABP 215、貝伐單抗、雷莫蘆單抗（ramucirumab）、萊西單抗（necitumumab）、伊匹單抗、德諾單抗（denosumab）、曲美單抗、巴維昔單抗（bavituximab）、尼沃魯單抗（nivolumab）、阿特唑單抗、派立珠單抗、艾維路單抗、德瓦魯單抗、卡鉑、順鉑、多西他賽、吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇（Nab-paclitaxel）、太平洋紫杉醇（紫杉醇）、

培美曲塞、長春瑞賓、依託泊苷、阿多柔比星（aldoxorubicin）、拓朴替康（topotecan）、伊立替康（irinotecan）及前述任一者之組合。

MPC-0767之治療有效量

【0183】 在本文中所描述之方法之情況下，向個體投予之MPC-0767的量為治療有效量。術語「治療有效量」係指一個量，其足以治療經治療之疾病或病症，改善其症狀，降低其嚴重程度或縮短其持續時間，或在組合療法之情況下，其亦可包括能夠提高另一療法或活性醫藥成分之治療效果的量。在本發明之情況下，治療有效量為足以治療如本文中所描述之需要治療癌症之個體之癌症的量。

【0184】 在具體實例中，以人類個體之總體重計，MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量在每日0.01 mg/kg至100 mg/kg範圍內，呈單一劑量或分次劑量形式。在具體實例中，範圍為10 mg至1000 mg或50 mg至500 mg，每日遞送一次、兩次或三次。

【0185】 在具體實例中，治療有效量為約10 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約250 mg、約500 mg、約750 mg或約1000 mg，每日遞送一次、兩次或三次。

【0186】 在具體實例中，治療有效量為約50 mg、約75 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg或約500 mg，每日遞送一次、兩次或三次。

【0187】 在具體實例中，MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳甲磺酸鹽之治療有效量為一個量，其足以在每日給藥之個體中實現在1,500 ng/ml至30,000 ng/ml範圍內，較佳6,000 ng/ml至30,000 ng/ml或6,000 ng/ml至15,000 ng/ml之血漿C_{max}。

治療癌症

【0188】 如本文所用，「治療 (treatment)」，「治療 (treating)」或「治療 (treat)」描述出於對抗疾病、病狀或病症之目的，對患者之管理及護理，且包括投予MPC-0767以緩解疾病、病狀或病症之症狀或併發症，或消除疾病、病狀或病症。

【0189】 在包括利用MPC-0767之單藥療法及利用一或多種其他API之組合療法的本文中所描述之方法中之任一者的具體實例中，MPC-0767或其組合之投予引起經治療之癌症之症狀或併發症的消除，但癌症之消除並不必需。在一個具體實例中，症狀嚴重程度降低。在癌症之情況下，此類症狀可包括嚴重程度或進展之臨床標記，包括腫瘤分泌生長因子、降解胞外基質、變為血管化、損失與相鄰組織之黏著力或轉移之程度以及癌轉移之數目及腫瘤尺寸及/或體積減少。

【0190】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起腫瘤尺寸減少。腫瘤尺寸減少亦可稱為「腫瘤消退」。較佳地，在治療後，相對於在治療前之尺寸，腫瘤尺寸減小5%或更大；更佳地，腫瘤尺寸減小10%或更大；更佳地，減小20%或更大；更佳地，減小30%或更大；更佳地，減小40%或更大；甚至更佳地，減小50%或更大；且最佳地，減小超過75%或更大。腫瘤尺寸可由任何可再現之量測方式量測。腫瘤尺寸可量測為腫瘤直徑。

【0191】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起腫瘤體積減小。較佳地，在治療後，相對於在治療前之尺寸，腫瘤體積減小5%或更大；更佳地，腫瘤體積減小10%或更大；更佳地，減小20%或更大；更佳地，減小30%或更大；更佳地，減小40%或更大；甚至更佳地，減小50%或更大；且最佳地，減小超過75%或更大。腫瘤體積可由任何可再現之量測方式量測。

【0192】 根據本文所描述之方法治療癌症可減少腫瘤數目。較佳地，在治

療後，相對於在治療前之數目，腫瘤數目減少5%或更大；更佳地，腫瘤數目減少10%或更大；更佳地，減少20%或更大；更佳地，減少30%或更大；更佳地，減少40%或更大；甚至更佳地，減少50%或更大；且最佳地，減少超過75%。腫瘤數目可由任何可再現之量測方式量測。腫瘤數目可藉由計數裸眼或在指定放大率下可見之腫瘤來量測。較佳地，指定放大率為2×、3×、4×、5×、10×或50×。對於血液癌，計數可為血液樣品中與癌症相關之細胞（例如淋巴瘤或白血病細胞）的數目。

【0193】 根據本文所描述之方法治療癌症可減少遠離原發性腫瘤部位之其他組織或器官中轉移性病變數目。較佳地，在治療後，相對於在治療前之數目，轉移性病變數目減少5%或更大；更佳地，轉移性病變數目減少10%或更大；更佳地，減少20%或更大；更佳地，減少30%或更大；更佳地，減少40%或更大；甚至更佳地，減少50%或更大；且最佳地，減少超過75%或更大。轉移性病變數目可由任何可再現之量測方式量測。轉移性病變數目可藉由計數裸眼或指定放大率下可見之轉移性病變來量測。較佳地，指定放大率為2×、3×、4×、5×、10×或50×。

【0194】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起經治療個體之群體與接受單獨載劑之群體相比平均存活時間增加。較佳地，平均存活時間增加大於30日；更佳地，增加大於60日；更佳地，增加大於90日；且最佳地，增加大於120日。群體平均存活時間之增加可由任何可再現方式量測。群體平均存活時間之增加可例如藉由對群體計算在治療開始後的平均存活長度量測。群體平均存活時間之增加亦可例如藉由對群體計算在完成第一輪治療後的平均存活長度量測。

【0195】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起經治療個體之群體與未經治療個體之群體相比平均存活時間增加。較佳地，平均存活時間增加大於30

日；更佳地，增加大於60日；更佳地，增加大於90日；且最佳地，增加大於120日。群體平均存活時間之增加可由任何可再現方式量測。群體平均存活時間之增加可例如藉由對群體計算在治療開始後的平均存活長度量測。群體平均存活時間之增加亦可例如藉由對群體計算在完成第一輪治療後的平均存活長度量測。

【0196】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起經治療個體之群體與接受利用並非MPC-0767之藥物之單藥療法的群體相比平均存活時間增加。較佳地，平均存活時間增加大於30日；更佳地，增加大於60日；更佳地，增加大於90日；且最佳地，增加大於120日。群體平均存活時間之增加可由任何可再現方式量測。群體平均存活時間之增加可例如藉由對群體計算在治療開始後的平均存活長度量測。群體平均存活時間之增加亦可例如藉由對群體計算在完成第一輪治療後的平均存活長度量測。

【0197】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起經治療個體之群體與接受單獨載劑之群體相比死亡率降低。根據本文所描述之方法治療病症、疾病或病狀可引起經治療個體之群體與未經治療之群體相比死亡率降低。根據本文所描述之方法治療病症、疾病或病狀可引起經治療個體之群體與接受利用並非MPC-0767之藥物之單藥療法的群體相比死亡率降低。較佳地，死亡率降低大於2%；更佳地，降低大於5%；更佳地，降低大於10%；且最佳地，降低大於25%。經治療個體之群體的死亡率降低可由任何可再現方式量測。群體死亡率降低可例如藉由對群體計算在治療開始後的每單位時間疾病相關死亡之平均數目量測。群體死亡率降低亦可例如藉由對群體計算在完成第一輪治療後的每單位時間疾病相關死亡之平均數目量測。

【0198】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起腫瘤生長率降低。較佳地，在治療後，相對於在治療前之數目，腫瘤生長率降低至少5%；更佳地，腫

瘤生長率降低至少10%；更佳地，降低至少20%；更佳地，降低至少30%；更佳地，降低至少40%；更佳地，降低至少50%；甚至更佳地，降低至少50%；且最佳地，降低至少75%。腫瘤生長率可由任何可再現之量測方式量測。腫瘤生長率可根據每單位時間腫瘤直徑之變化量測。在一個具體實例中，治療後腫瘤生長率可為約零且經測定保持相同尺寸，例如腫瘤已停止生長。

【0199】 根據本文所描述之方法治療癌症可引起腫瘤再生降低。較佳地，治療後，腫瘤再生小於5%；更佳地，腫瘤再生小於10%；更佳地，小於20%；更佳地，小於30%；更佳地，小於40%；更佳地，小於50%；甚至更佳地，小於50%；且最佳地，小於75%。腫瘤再生可由任何可再現之量測方式量測。腫瘤再生例如藉由量測在先前治療後腫瘤縮小之後的腫瘤直徑增加量測。腫瘤再生降低由腫瘤在治療後不再次出現之失效指示。

醫藥組成物及調配物

【0200】 本發明提供醫藥組成物，其包含單獨或與其他API組合之一一定量的MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳甲磺酸鹽。根據本文中所描述之具體實例中之任一者，醫藥組成物可適合用於口服、頰內或非經腸投藥。在具體實例中，醫藥組成物可適合用於經肺投藥，例如藉由吸入。在具體實例中，醫藥組成物適合用於經口投藥。在具體實例中，醫藥組成物經調適用於非經腸投藥。

【0201】 在具體實例中，MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽，較佳甲磺酸鹽與至少一種額外API在單一劑型中組合。在具體實例中，至少一種額外API選自與使用組合療法之治療方法相關的前述試劑。

【0202】 「醫藥組成物」為含有本文所述之化合物的調配物，其呈適合於投予個體之醫藥學上可接受之形式。如本文所用，片語「醫藥學上可接受」係

指彼等化合物、材料、組成物、載劑及/或劑型在合理醫學判斷之範疇內，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/風險比率相匹配。

【0203】 「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂適用於製備通常為安全、無毒及既非生物學上亦非其他方面非所要之醫藥組成物的賦形劑且包括對於獸醫學使用以及人類醫藥使用為可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括（但不限於）無菌液體、水緩衝鹽水、乙醇、多元醇（例如丙三醇、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物）、油、清潔劑、懸浮劑、碳水化合物（例如葡萄糖、乳糖、蔗糖或聚葡萄糖）、抗氧化劑（例如抗壞血酸或麩胱甘肽）、螯合劑、低分子量蛋白質或其適合混合物。

【0204】 醫藥組成物可以散裝或單位劑型提供。就投予之容易性及劑量之均勻性而言，將醫藥組成物調配成單位劑型尤其有利。如本文所用，術語「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於待治療之個體的實體離散單位；各單位含有與所需醫藥載劑結合之經計算以產生所要治療效果的預定量之活性化合物。本發明之單位劑型的規格藉由及直接視活性化合物之獨特特徵及待實現之特定治療作用而規定。單位劑型可為安瓿、小瓶、栓劑、糖衣藥丸、錠劑、膠囊、靜脈內袋或氣霧劑吸入器上之單泵。

【0205】 在治療應用中，劑量視藥劑、接受患者之年齡、體重及臨床病狀以及投予療法之臨床醫師或執業醫生之經驗及判斷以及影響所選劑量之其他因素而變化。一般而言，劑量應為治療有效量。劑量可以毫克/公斤/日之量測單位提供（其劑量可對以kg為單位之患者重量、以 m^2 為單位之身體表面積及以歲為單位之年齡調節）。醫藥組成物之有效量為提供如臨床醫師或其他合格觀測者所述之客觀可鑑別之改善的量。例如緩解病症、疾病或病狀之症狀。如本文所用，術語「劑量有效方式」指醫藥組成物在個體或細胞中產生所需生物作用之

量。

【0206】 舉例而言，單位劑型可包含1奈克至2毫克或0.1毫克至2公克；或10毫克至1公克，或50毫克至500毫克或1微克至20毫克；或1微克至10毫克；或0.1毫克至2毫克。

【0207】 醫藥組成物可採用藉由任何所需途徑（例如肺部、吸入、鼻內、經口、經頰、舌下、非經腸、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸膜內、鞘內、經皮、經黏膜、直腸及其類似途徑）投予的任何適合之形式（例如液體、氣霧劑、溶液、吸入劑、噴霧、噴霧劑；或固體、散劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、貼片及其類似物）。舉例而言，本發明之醫藥組成物可呈水溶液或粉末形式用於藉由吸入或吹入（經由口或鼻）進行氣霧劑投予，呈錠劑或膠囊形式用於經口投予；呈適合於藉由直接注射或藉由添加至用於靜脈內輸注之無菌輸注液進行投予的無菌水溶液或分散液形式；或呈洗劑、乳膏、泡沫、貼片、懸浮液、溶液或栓劑形式用於經皮或經黏膜投予。

【0208】 醫藥組成物可呈經口可接受之劑型形式，包括（但不限於）膠囊、錠劑、經頰形式、糖衣錠、口含錠及呈乳液、水性懸浮液、分散液或溶液形式之經口液體。膠囊可含有本發明化合物與以下之混合物：惰性填充劑及/或稀釋劑，諸如醫藥學上可接受之澱粉（例如玉米、馬鈴薯或木薯澱粉）；糖；人工甜味劑；粉末纖維素，諸如結晶及微晶纖維素；麵粉；明膠；樹膠等。在用於經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦可添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式經口投予，適用的稀釋劑包括乳糖及無水玉米澱粉。當經口投予水性懸浮液及/或乳液時，本發明化合物可懸浮或溶解於油相中，與乳化劑及/或懸浮劑組合。若需要，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

【0209】 醫藥組成物可呈錠劑形式。錠劑可包含單位劑量之本發明化合物

以及惰性稀釋劑或載劑，諸如糖或糖醇，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇或甘露糖醇。錠劑可進一步包含非糖來源之稀釋劑，諸如碳酸鈉、磷酸鈣、碳酸鈣；或纖維素或其衍生物，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素；及澱粉，諸如玉米澱粉。錠劑可進一步包含結合劑及成粒劑，諸如聚乙烯吡咯啉酮、崩解劑（例如可膨脹交聯聚合物，諸如交聯羧基甲基纖維素）、潤滑劑（例如硬脂酸酯）、防腐劑（例如對羥苯甲酸酯）、抗氧化劑（例如BHT）、緩衝劑（例如磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝液）及發泡劑（諸如檸檬酸鹽/碳酸氫鹽混合物）。

【0210】 錠劑可為包衣錠劑。包衣可為保護膜包衣（例如蠟或清漆）或經設計以控制活性劑釋放之包衣，例如延遲釋放（在服用後的預定滯後時間之後釋放活性劑）或在胃腸道中特定位置釋放。後者可例如使用腸膜包衣，諸如以品牌名稱Eudragit®出售之腸膜包衣實現。

【0211】 錠劑調配物可藉由習知壓縮、濕式粒化或乾式粒化方法製備且利用醫藥學上可接受之稀釋劑、結合劑、潤滑劑、崩解劑、表面改質劑（包括界面活性劑）、懸浮或穩定劑，包括（但不限於）硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、月桂基硫酸鈉、微晶纖維素、羧基甲基纖維素鈣、聚乙烯吡咯啉酮、明膠、褐藻酸、阿拉伯膠、黃原膠、檸檬酸鈉、複合矽酸鹽、碳酸鈣、甘胺酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、滑石、乾澱粉及糖粉。較佳表面改質劑包括非離子及陰離子型表面改質劑。表面改質劑之代表性實例包括（但不限於）泊洛沙姆188（poloxamer 188）、氯化苯甲烴銨、硬脂酸鈣、鯨蠟硬脂醇、聚西托醇乳化蠟、脫水山梨糖醇酯、膠態二氧化矽、磷酸鹽、十二烷基硫酸鈉、矽酸鎂鋁及三乙醇胺。

【0212】 醫藥組成物可呈硬或軟明膠膠囊形式。根據此調配物，本發明化合物可呈固體、半固體或液體形式。

【0213】 醫藥組成物可呈適合於非經腸投予之無菌水溶液或分散液形

式。如本文所用，術語非經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

【0214】 醫藥組成物可呈適合於藉由直接注射或藉由添加至用於靜脈內輸注之無菌輸注液進行投予的無菌水溶液或分散液形式，且包含溶劑或分散介質，該溶劑或分散介質含有水、乙醇、多元醇（例如丙三醇、丙二醇及液體聚乙二醇）、其適合混合物或一或多種植物油。呈自由鹼或藥理學上可接受之鹽形式的本發明化合物之溶液或懸浮液可於水中適當與界面活性劑混合來製備。以下給出適合界面活性劑之實例。分散液亦可例如於丙三醇、液體聚乙二醇及其於油中之混合物中製備。

【0215】 用於本發明之方法的醫藥組成物可進一步包含除存在於調配物中之任何載劑或稀釋劑（諸如乳糖或甘露糖醇）之外的一或多種添加劑。該一或多種添加劑可包含一或多種界面活性劑或由一或多種界面活性劑組成。界面活性劑典型地具有一或多個長脂族鏈，諸如能夠直接插入細胞脂質結構中以增強藥物滲透及吸收之脂肪酸。常用於表徵界面活性劑之相對親水性及疏水性的實驗參數為親水性親脂性平衡（「HLB」值）。具有較低HLB值之界面活性劑更具疏水性，且在油中具有更大溶解性，而具有較高HLB值之界面活性劑更具親水性，且在水溶液中具有更大溶解性。因此，一般認為親水性界面活性劑為HLB值超過約10之彼等化合物，且疏水性界面活性劑一般為HLB值小於約10之界面活性劑。然而，此等HLB值僅僅為指導，因為對於許多界面活性劑HLB值可相差多達約8個HLB單位，視選擇用來測定HLB值之實驗方法而定。

【0216】 用於本發明組成物中之界面活性劑中有聚乙二醇（PEG）-脂肪酸及PEG-脂肪酸單酯及二酯、PEG丙三醇酯、醇-油酯基轉移產物、聚甘油基脂肪酸、丙二醇脂肪酸酯、固醇及固醇衍生物、聚乙二醇脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇烷基醚、糖及其衍生物、聚乙二醇烷基酚、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯

(polyoxyethylene-polyoxypropylene, POE-POP) 嵌段共聚物、脫水山梨糖醇脂肪酸酯、離子界面活性劑、脂溶性維生素及其鹽、水溶性維生素及其兩親媒性衍生物、胺基酸及其鹽以及有機酸及其酯及酸酐。

【0217】 本發明亦提供包含醫藥組成物之包裝及套組，其用於本發明方法中。套組可包含一或多種選自由以下組成之群的容器：瓶、小瓶、安瓿、泡殼包裝及注射器。套組可進一步包括治療及/或預防本發明之疾病、病狀或病症之使用說明書、一或多個注射器、一或多個施用器或適合於復原本發明之醫藥組成物之無菌溶液中之一或多者。

【0218】 除非另外指明，否則本文所用之所有百分比及比率均以重量計。本發明之其他特徵及優點自不同實施例顯而易見。所提供的實施例說明適用於實施本發明之不同組分及方法。該等實施例不限制所主張之本發明。基於本發明，熟習此項技術者可識別且採用適用於實施本發明之其他組分及方法。

實施例

【0219】 如下文所描述之實施例中所展示，用MPC-0767治療AML細胞或肺癌細胞引起細胞存活率降低及關鍵致癌受體之去穩定。在試管內及小鼠異種移植模型中，MPC-0767展現對表現FLT3中之活化突變之AML細胞系及原始細胞與不具有活化突變之細胞相比較佳的細胞毒性。此外，以下實驗展示儘管來自基質細胞，用經調節之培養基培養之AML細胞變得對各種FLT3抑制劑具有抗性，但其保持對MPC-0767敏感。由於抗藥性之產生為一般蛋白激酶抑制劑療法，且尤其FLT3抑制劑療法之關鍵限制，因此抗性AML細胞對MPC-0767之敏感性指示MPC-0767為用於治療AML之令人激動的新選項。本文中所提供之資料展示諸如MPC-0767之HSP90抑制劑可在患有攜帶FLT3中之活化突變之AML的患者中具有臨床功效。此外，在歸因於FLT3自身中第二突變或不同信號傳導路徑

之活化對FLT3抑制劑具有抗性之AML細胞中，MPC-0767保持細胞毒活性。此指示諸如MPC-0767之HSP90抑制劑可在患有用FLT3抑制劑治療後復發，或難以用FLT3抑制劑治療之AML的患者中具有臨床功效。MPC-0767亦展示與已確立或仍經研究用於治療AML之療法的協同作用。在使用FLT3-ITD AML細胞之全身存活異種移植研究中，MPC-0767亦展示與維奈托克在試管內在多種細胞系中出人意料之高度協同活性及強效組合活性。綜合而言，此等結果支持MPC-0767作為用於以單藥療法形式及與其他API組合治療AML及其他癌症之有吸引力的新療法。

實施例1：MPC-0767抑制攜載EGFR及HER2中之突變之NSCLC細胞系的細胞存活率

【0220】 將NSCLC細胞系HCC-827 (EGFR L858R) 、HI975 (EGFR L858R/T790M) PC-9 (EGFR Del E746_A750) 及HI781 (HER2 G7776insV G/C) 用濃度為98 - 50000 nM之範圍的MPC-0767處理3日，其後使用CellTiter-Glo®反應劑測定細胞存活率。圖1展示HCC-827 (圖1A) 、H1975 (圖1B) 、PC-9 (圖1C) 及H1781 (圖1D) 細胞系之劑量反應曲線。所有EC₅₀值在臨床可實現濃度內。

【0221】 為驗證細胞存活率損失之機制，將H1975細胞用MPC-0767 (0.7 μM) 處理72小時。此後，用分別為細胞膜完整性及細胞凋亡之標記的7-胺基放線菌素D (7-amino-actinomycin; 7-AAD) 及磷脂結合蛋白V將細胞染色。如圖2中所示，用MPC-0767 (0.7 μM) 處理H1975細胞引起活細胞百分比降低 (7-AAD陰性且磷脂結合蛋白V陰性) 及呈現細胞死亡在標記的細胞百分比增加，具體而言死亡 (僅7-AAD陽性) 、早期凋亡 (僅磷脂結合蛋白V陽性) 或後期凋亡/壞死 (7-AAD及磷脂結合蛋白V陽性) 。

【0222】 圖3展示在處理24小時時，MPC-0767 (1 μM) 減少H1975 (A)

及PC-9 (B) 細胞之細胞表面上的突變EGFR。此等發現證實MPC-0767靶向肺癌細胞系中之EGFR且使其降解。

【0223】 為確定MPC-0767是否亦可促進EGFR exon20ins突變之降解，使用BaF3鼠細胞系（Wannuth等人，Curr Opin Oncol., 200719: 55-60）。此細胞系依賴於外生性IL-3以便存活/生長但在引入癌基因後，該等細胞不再依賴於外生性IL-3，且實際上存活由所引入之癌基因驅動。因此，靶向所引入之癌基因的藥物將降低BaF3細胞存活率，提供針對臨床中出現之相關致癌突變篩選小分子之機制。

【0224】 用濃度增加之MPC-0767處理攜帶EGFR野生型（WT）或EGFR exon20 V769_D770insASV突變之BaF3細胞24小時。此後，收集細胞以進行流式細胞量測術來評估細胞表面EGFR表現（識別WT及突變蛋白之偵測的抗體）。如圖4A中所示，MPC-0767能夠降低EGFR WT ($EC_{50} = 1 \mu M$)，但對EGFR exon20 V769_D770insASV突變更有效 ($EC_{50} = 0.2 \mu M$)。吾人進一步測試此發現是否轉化成表現EGFR突變之BaF3細胞中存活縮短。用濃度增加之MPC-0767處理親本BaF3細胞（無突變）或攜帶EGFR exon20 V769_D770insASV之細胞72小時，其後使用CellTiter-Glo®測定細胞存活率。圖4B展示攜帶EGFR exon20 V769_D770insASV突變之BaF3細胞較依賴於HSP90，此係因為其比親本細胞對MPC-0767敏感約3倍（親本 $EC_{50} = 753 \text{ nM}$ ，EGFR exon20 V769_D770insASV突變 $EC_{50} = 236 \text{ nM}$ ）。

【0225】 總體而言，資料表明經由關鍵致癌驅動子之降解，MPC-0767對由EGFR或HER2之異常活化驅動之NSCLC有效。此外，鑒於對HSP90上之突變蛋白之依賴增加，MPC-0767在突變EGFR上更具活性，引起降解及抗腫瘤活性增強。

實施例2：MPC-0767顯示在攜帶FLT3-ITD之AML細胞中的強效抗白血病活性

【0226】 對按指數律生長之細胞系計數，且以每孔90 μ l之最終體積將其接種至96孔透明平底聚苯乙烯微量滴定盤。對於原始AML樣品，將細胞在每孔27 μ l之最終體積中 2×10^4 個細胞之密度下接種至384孔培養盤。為分別處理細胞系或原始樣品，隨後將10 μ l或3 μ l之 $10 \times$ 濃度MPC-0767添加至細胞中，得到10000 nM、5000 nM、2500 nM、1250 nM、625 nM、313 nM、156 nM、78 nM、39及20 nM之最終濃度。為了比較，將細胞用FLT3抑制劑吉列替尼（100 nM、50 nM、25 nM、12.5 nM、6.3 nM、3.1 nM、1.6 nM、0.8 nM、0.4及0.2 nM）處理。將細胞接種且對其處理，重複兩次。在培育三天之後，藉由對96孔培養盤向各孔添加100 μ l或對384孔培養盤向各孔添加30 μ l使用CellTiter-Glo®測定系統藉由量測胞內ATP含量測定細胞存活率。使用盤讀取器偵測到發光。

【0227】 藉由將暴露於測試化合物之細胞的ATP含量（每秒發光計數）與暴露於單獨媒劑（DMSO）之細胞的彼等進行比較計算藥物對細胞存活率之影響。使用R DRC包裝（R Core Team, 2017）測定各細胞系之半最大有效濃度（EC₅₀）。簡言之，根據（Eq-1）將劑量反應曲線用四參數邏輯回歸模型（LL.4）擬合，且使用0.95之信賴區間估計絕對EC₅₀。

【0228】 圖5A展示細胞系（ME1）之代表性劑量-反應曲線，其表現野生型（WT）fms樣酪胺酸激酶3（FLT3）蛋白，而圖5B展示細胞系（MV-4-11）之代表性劑量-反應曲線，其攜帶FLT3內部串聯重複（FLT3 ITD）。為進一步說明MPC-0767在攜帶FLT3-ITD之AML細胞中具有比在攜帶FLT3 WT之AML細胞中更大的功效，測定來源於細胞系（n=10）及原始樣品（n=9）之MPC-0767的抗白血病活性（EC₅₀值）。圖5C展示此分析之輸出，其中與FLT3-ITD細胞（n=8）之576 nM相比，FLT3 WT細胞（n = 11）之幾何平均EC₅₀值為1525 nM。此等資料表明MPC-0767顯示對攜帶FLT3-ITD之AML細胞及一小類具有WT FLT3之

AML細胞增強的活性。

實施例3：MPC-0767在攜帶FLT3-ITD之原始AML細胞中具有細胞毒性

【0229】 為測試MPC-0767之抗白血病效果是否因誘導細胞死亡所致，將4個原始AML樣品（均攜帶FLT3-ITD）用濃度增加之MPC-0767處理72小時。隨後處理樣品，以對磷脂結合蛋白V及7AAD陽性之細胞藉由流式細胞量測術進行定量。此等標記允許偵測細胞死亡，具體而言死亡（僅7AAD陽性）、早期凋亡（僅磷脂結合蛋白V陽性）或後期凋亡/壞死（7AAD及磷脂結合蛋白V陽性），將群體組合以得到細胞死亡之讀數。

【0230】 如圖6中所示，用MPC-0767處理之原始AML樣品展示細胞死亡之劑量依賴型增加。值得注意的，樣品中之一者（Y1265）自吉列替尼之復發患者獲得。

【0231】 此等發現展現MPC-0767經由誘導細胞凋亡，在攜帶FLT3-ITD之原始AML樣品中誘導細胞死亡。此外，MPC-0767在患者之腫瘤在吉列替尼治療後復發的情況下具有活性。

實施例4：MPC-0767展現活體內功效

【0232】 為展現MPC-0767之活體內功效，使用MV-4-11細胞系進行異種移植研究。將每一小鼠在右側腹皮下接種於0.1 ml PBS/Mat基質膠（1:1）中之 5×10^6 個腫瘤細胞。當平均腫瘤體積到達 91 mm^3 之尺寸時，將小鼠隨機分為2組，每組10隻。隨後小鼠經口給藥媒劑或MPC-0767 200 mg/kg QD $\times$ 2日，隨後減少至150 mg/kg QD $\times$ 15日。在指定日進行腫瘤量測（卡尺）。如圖7中所示，MPC-0767誘導84%之腫瘤消退（圖7A），其中在不對體重顯著影響之情況下5/10動物中腫瘤完全消退（圖7B）。使用學生t檢驗評估此等組之間偏差的統計顯著性 $P < 0.0001$ 。

【0233】 此資料證實MPC-0767顯示活體內強效抗腫瘤活性。

實施例5：MPC-0767在FLT3抑制劑（米哌妥林）抗性細胞系中有效

【0234】 在臨床中，靶向FLT3之酪胺酸激酶抑制劑初始展示陽性反應，但歸因於經由各種機制之抗藥物的出現，患者不可避免地復發。為解決MPC-0767是否可在此抗藥性之情況下有效的問題，吾人利用已經米哌妥林連續處理之細胞系（MOLM-13）以產生如先前所描述之抗米哌妥林細胞系，命名為MOLM-13-R-PKC412（Weisberg等人，PLoS One, 2011）。將經對照質體轉染之親本MOLM-13細胞（MOLM-13-LUC）及MOLM-13-R-PKC412細胞用用於驗證抗性之米哌妥林（2 - 100 nM）、克諾拉尼（0.2 - 100 nM）、另一種FLT3抑制劑或MPC-0767（20 - 10000 nM）處理72小時。使用CellTiter-Glo®評估細胞存活率，且藉由使用等式1（如上文所描述）將在變化濃度之藥物存在下之細胞存活率與設定成100%的在媒劑（DMSO）存在下之存活率進行比較測定米哌妥林、克諾拉尼及MPC-0767之 EC_{50} 值。如圖8A中所示，抗米哌妥林細胞展示與對照細胞系相比對米哌妥林之抗性增加（約2.5倍：MOLM-13-LUC EC_{50} = 44 nM對MOLM-13-R-PKC412 EC_{50} = 112 nM）。此外，如圖8B中所示，抗米哌妥林細胞亦顯示對另一種FLT3抑制劑克諾拉尼之交叉抗性（約3倍：MOLM-13-LUC EC_{50} = 9 nM對MOLM-13-R-PKC412 EC_{50} = 25 nM）。對比而言，如圖8C中所示，在對照細胞與抗米哌妥林細胞之間MPC-0767之 EC_{50} 值小於1.5倍（MOLM-13-LUC EC_{50} = 496 nM對MOLM-13-R-PKC412 EC_{50} = 727 nM）。

【0235】 綜合而言，此等資料展現在獲得對FLT3抑制劑之抗性的細胞中，MPC-0767保持抗白血病活性。

實施例6：MPC-0767在賦予對FLT3抑制劑之抗性之條件下有效

【0236】 為確定MPC-0767是否展現針對經由其他機制（非突變），諸如基質誘導之信號傳導獲得抗性之AML細胞的功效，將MOLM-14細胞系（攜帶FLT3-ITD）接種於常規培養基（RPMI；非基質）或HS-5細胞系條件培養基中。HS-5為分泌足以支持造血祖細胞生長（由此模仿基質條件）之各種生長因子的人類骨髓基質細胞系（Roecklein等人，Blood, 1995）。隨後將細胞用FLT3抑制劑吉列替尼（0.2 - 100 nM）或克諾拉尼（0.2 - 100 nM）或MPC-0767（20 - 10000 nM）處理72小時。使用CellTiter-Glo®評估細胞存活率，且藉由使用等式1（如上文所描述）將在變化濃度之藥物存在下之細胞存活率與設定成100%的在媒劑（DMSO）存在下之存活率進行比較，測定在非基質培養基或基質狀態培養基中之米哌妥林、克諾拉尼及MPC-0767的EC₅₀值。

【0237】 如圖9中所示，相比於在非基質培養基中生長，當在基質培養基中生長時，MOLM-14細胞對FLT3抑制劑吉列替尼（圖9A）及克諾拉尼（圖9B）具有抗性（吉列替尼：基質介質EC₅₀ > 100 nM對非基質介質EC₅₀ = 6 nM。克諾拉尼：基質介質EC₅₀ > 100 nM對非基質介質EC₅₀ = 3 nM）。對比而言，如圖9C中所示，MPC-0767在基質及非基質條件下保留抗增生活性（基質介質EC₅₀ = 627 nM對非基質介質EC₅₀ = 423 nM）。

【0238】 此等資料展現當在致使FLT3抑制劑低效之基質條件下生長時，AML FLT3-ITD細胞保留對MPC-0767之敏感性。

實施例7：在AML細胞系中MPC-0767使FLT3-ITD降解

【0239】 為確定MPC-0767是否可促進FLT3-ITD之降解且消除下游信號傳導，將MV-4-11及MOLM-13細胞用媒劑或MPC-0767（1 μM）處理24小時。收集細胞以進行流式細胞量測術以評估細胞表面FLT3蛋白豐度。此外，將對關鍵磷酸化位點S6（磷酸S6）之量測值用作致癌FLT3-ITD信號傳導之標記

(Zimmerman等人, Blood. 2013 122(22): 3607-3615)。實際上, 在用MPC-0767處理之MV-4-11及MOLM-13細胞中存在細胞表面FLT3之> 65%的減少(對應圖10A及圖10B)及磷酸S6之> 70%的減少(對應圖10C及圖10D)。

【0240】 此等發現證實MPC-0767使FLT3-ITD降解, 其隨後減弱致癌信號傳導, 如由磷酸-S6信號減少證明。

實施例8：MPC-0767誘導FLT3突變之降解

【0241】 吾人接下來試圖確定MPC-0767是否亦可促進據報導已賦予對FLT3抑制劑之抗性之其他FLT3突變的降解。為進行此操作, 吾人再次利用向其中轉染以下FLT3突變之BaF3鼠細胞系：FLT3野生型、FLT3-ITD、D835V、FLT3-ITD D835V、D835Y、FLT3-ITD D835Y、D835H、FLT3-ITD D835H、F691L或FLT3-ITD F691L。

【0242】 在嘌呤黴素選擇之後, 將細胞用濃度增加之MPC-0767 (20 - 10000 nM) 處理24小時, 且隨後對FLT3 (及突變) 之細胞表面表現染色且藉由流式細胞量測術對信號表現中值進行定量。

【0243】 如圖11 A中所示, MPC-0767降低FLT3 WT之細胞表面表現。此外, 針對FLT3突變MPC-0767具有較大效力(與FLT3 WT相比約5×), 表明此等突變蛋白質對HSP90依賴較大。

【0244】 下一步驟為確定在BaF3細胞中各種突變FLT3蛋白之MPC-0767誘導降解是否具有任何功能相關性。先前已展示克諾拉尼有效抑制FLT3-ITD, 但守門基因殘基F691L之突變降低克諾拉尼功效(Zimmerman等人, Blood, 2013 122(22): 3607-3615)。因此, 測試MPC-0767針對抗TKI FLT3-ITD F691L突變之功效。將攜帶FLT3-ITD及FLT3-ITD F691L之BaF3細胞接種且用克諾拉尼(0.2 - 100 nM)或用MPC-0767(20 - 10000 nM)處理72小時, 隨後使用CellTiter-Glo®

評估細胞存活率。使用等式1（如上文所描述）計算 EC_{50} 值。圖11B展示與攜帶FLT3-ITD之細胞相比，攜帶FLT3-ITD-F691L突變之細胞賦予約23倍的對克諾拉尼之抗性（FLT3-ITD $EC_{50} = 4 \text{ nM}$ 對FLT3-ITD-F691L $EC_{50} = 90 \text{ nM}$ ）。對比而言，圖11C展示針對兩種FLT3-ITD突變細胞系MPC-0767具有類似抗白血病活性（FLT3-ITD $EC_{50} = 497 \text{ nM}$ 對FLT3-ITD-F691L $EC_{50} = 391 \text{ nM}$ ）。

【0245】 綜合而言，此等資料展現MPC-0767對靶向FLT3之抗激酶突變有效。

實施例9：原始AML樣品中MPC-0767阻斷IFN- γ 誘導之PD-L1表現

【0246】 干擾素 γ （Interferon gamma；IFN- γ ）已展示在各種癌細胞類型中誘導程式化死亡配位體1（programmed death-ligand 1；PD-L1）之蛋白表現，由此提供另一機制，藉由該機制腫瘤細胞可避開免疫系統。

【0247】 為研究MPC-0767是否阻斷IFN- γ 誘導之PD-L1表現，將六個攜帶FLT3 WT（n=2）或FLT3-ITD（n=4）之AML患者樣品用單獨的人類IFN- γ （50 ng/ml）、單獨MPC-0767（1 μM ）或兩者之組合處理24小時。隨後收集細胞以藉由流式細胞量測術評估PD-L1細胞表面表現。亦將細胞用AML胚細胞標記CD34或CD45染色（以控制胚細胞群體）且用存活率染色劑染色以控制活細胞。如圖12中所示，所有患者樣品藉由其細胞表面上PD-L1之量增加（5-25倍）對IFN- γ 處理作出響應。儘管單獨MPC-0767並不顯著降低基本PD-L1細胞表面表現，但與IFN- γ 組合MPC-0767顯著降低IFN- γ 誘導之PD-L1細胞表面表現（ $P=0.04$ ）。

【0248】 此資料展示MPC-0767除具有針對FLT3-ITD AML之細胞毒活性（參見上文）之外，MPC-0767亦具有在原始AML樣品中經由消除IFN- γ 誘導之PD-L1表現的免疫調節活性。

實施例10：MPC-0767展現協同細胞毒活性

【0249】 為確定MPC-0767是否展現與其他藥物之協同抗增生活性，吾人將其與經批准或臨床上評估用於治療AML之藥物組合測試。

【0250】 三種攜帶FLT3-ITD之細胞系用於藥物組合研究（MV-4-11、MOLM-13及MOLM-14）。將細胞用8種濃度之單獨MPC-0767（78 - 10000 nM）、8種濃度之單獨AML藥物（濃度範圍在下文中）或兩者之組合（8×8）處理。經測試之AML組合藥物為：道諾黴素（0.8 - 100 nM）；阿糖胞苷（78 - 10000 nM）；吉列替尼（0.8 - 100 nM）；克諾拉尼（0.8 - 100 nM）；索拉非尼（0.8 - 100 nM）；米哌妥林（0.8 - 100 nM）；或維奈托克（0.8 - 100 nM）。

【0251】 將細胞用藥物（單一藥劑或組合）處理72小時。藉由首先用CellTiter-Glo®量測細胞存活率，隨後使用R DRC包裝（R Core Team, 2017）計算對應於單一藥劑活性之EC₅₀測定藥物組合活性。基於在所有測試濃度中單獨及組合之每一藥物之存活率，使用Chou-Talalay方法（Chou T, Cancer Research., 2010 70(2): 440-6.）計算組合指數（combination index；CI）值。簡言之，CI被定義為：

$$CI = \frac{D1}{\text{單獨}D1} + \frac{D2}{\text{單獨}D2} \quad (\text{等式2})$$

其中：

- D1及D2為產生存活率V之組合治療中藥物1及藥物2（各自）的劑量。
- 單獨D1及單獨D2為將產生與組合相同之存活率V的呈單一藥劑形式之藥物1及藥物2（各自）的劑量。

根據希爾方程（Hill's equation）估計單獨D1及單獨D2：

$$\text{單獨}D = EC_{50} * \left(\frac{1 - V}{V} \right)^{\frac{1}{\text{希爾}}} \quad (\text{等式3})$$

其中EC₅₀及希爾為對應於藥物1及藥物2擬合存活率曲線之EC₅₀及希爾斜率。

【0252】 CI值>1之藥物組合視為拮抗，CI值=1視為相加，而CI值<0.9視為

協同。作為額外標準，僅考量存活率為0.25或更低之CI值。隨後基於觀測存活率及最低CI值與預期之最大差值選擇呈現協同作用之最佳組合治療。

【0253】 圖13展示經與道諾黴素（圖13A）、阿糖胞苷（圖13B）、克諾拉尼（圖13C）、索拉非尼（圖13D）及維奈托克（圖13E）組合之MPC-0767處理之MV-4-11細胞系的代表性協同資料。各曲線圖展示經媒劑（DMSO，設定成100%）、單獨MPC-0767、單獨AML藥物及MPC-0767+AML藥物之組合處理的細胞存活率。

【0254】 表1展示MV-4-11、MOLM-13及MOLM-14細胞系中MPC-0767之協同活性（平均CI值）（各細胞系n=2獨立實驗，除其中由星號指示n=1外）。在MV-4-11細胞中，MPC-0767與道諾黴素（CI = 0.6）及維奈托克（CI = 0.7）高度協同且與阿糖胞苷、克諾拉尼及索拉非尼協同。在MOLM-13細胞中，MPC-0767與維奈托克（CI = 0.3）高度協同，且與道諾黴素、克諾拉尼及吉列替尼較不協同。在MOLM-14細胞中，MPC-0767與維奈托克、道諾黴素及阿糖胞苷協同。

表1：在AML FLT3-ITD細胞系中與AML藥物組合之MPC-0767的協同活性

	MV-4-11	MOLM-13	MOLM-14
道諾黴素	CI = 0.6	CI = 0.9	CI = 0.8*
阿糖胞苷	CI = 0.8		CI = 0.9*
克諾拉尼	CI = 0.7	CI = 0.9	
索拉非尼	CI = 0.8		
吉列替尼		CI = 0.9	
維奈托克	CI = 0.7	CI = 0.3	CI = 0.6

【0255】 綜合而言，此等資料展現在攜帶FLT3 ITD突變之AML細胞中HSP90抑制劑MPC-0767展現細胞毒活性。此外，在攜帶FLT3 ITD突變之AML細胞中MPC-0767展示與FLT3抑制劑之協同活性。因此，在患有攜帶FLT3中之活化突變之AML的患者中，諸如單獨MPC-0767或呈組合形式之HSP90抑制劑可具有臨床功效。

實施例11：與維奈托克組合之MPC-0767展現強效抗腫瘤活性

【0256】 為測試活體內MPC-0767與維奈托克之組合活性，使用攜帶AML細胞系之MOLM-13 FLT3-ITD進行全身存活異種移植研究。在腫瘤細胞接種之前，將NOD/SCID小鼠用每日腹膜內注射100 mg/kg環磷醯胺預處理2天以便於人類MOLM-13腫瘤細胞之移植。在注射環磷醯胺之後，在用人類MOLM-13腫瘤細胞接種之前使動物恢復24小時。每一小鼠隨後經由靜脈內尾部靜脈注射接種於100 μ L PBS中之 1×10^7 個MOLM-13細胞。接下來將小鼠隨機分為4組，每組6隻。在腫瘤接種三天之後，對小鼠用媒劑、MPC-0767 100-60 mg/kg QD $\times$ 24 (100 mg/kg QD $\times$ 6、87.5 mg/kg QD $\times$ 4、75 mg/kg QD $\times$ 3、67.5 mg/kg QD $\times$ 1、60 mg/kg QD $\times$ 10)、維奈托克45-33.8 mg/kg QD $\times$ 24 (45 mg/kg QD $\times$ 6、39.4 mg/kg QD $\times$ 4、33.8 mg/kg QD $\times$ 14) 或MPC-0767與維奈托克之組合給藥且監測存活。每日監測存活率及體重損失。在研究過程期間，在組合組中平均體重損失不超過11%。如圖14中所示，呈單一藥劑形式之MPC-0767顯著增加存活中值3.5日 ($P < 0.001$ ，對數秩，(Mantel Cox) 測試)。重要的是，MPC-0767與維奈托克之組合引起100%存活，由此提供與媒劑及兩種單一藥劑目標相比顯著增加之存活中值 ($P < 0.001$ ，對數秩，(Mantel Cox) 測試)。此資料在一起展現MPC-0767與維奈托克活體內有效力地組合。

實施例12：FLT3-ITD AML細胞中對維奈托克之獲得性抗性不會減少對MPC-0767之敏感性

【0257】 歸因於MCL-1蛋白表現增加，可出現對Bcl-2特異性抑制劑維奈托克的抗性 (Pan等人，2017 *Cancer Cell* 32(6): p. 748-760 e6)，由此限制其臨床功效。為測試對維奈托克之獲得性抗性對MPC-0767敏感性之影響，吾人測試

由如由Pan等人，2017所描述之兩種親本FLT3-ITD AML細胞系產生的抗維奈托克細胞系。親本細胞系為MOLM-13及MV-4-11細胞。在圖15中抗維奈托克細胞系分別命名為MOLM-13 Ven-R及MV-4-11 Ven-R。如圖中所示，與親本細胞相比，MOLM-13 Ven-R及MV-4-11 Ven-R細胞對維奈托克具有高度抗性，如由在72小時處理之後存活率測定中其EC₅₀值增加證明。對比而言，親本及抗維奈托克細胞對MPC-0767具有類似敏感性。此等結果表明賦予對維奈托克抗性之因子不會減少細胞對MPC-0767之細胞毒活性的敏感性。

【0258】 吾人接下來檢查MV-4-11 Ven-R細胞中細胞凋亡之分子標記PARP裂解。將細胞用MPC-0767、維奈托克或MPC-0767與維奈托克之組合處理24小時且隨後藉由對細胞凋亡之標記，全長PARP及裂解PARP進行西方分析檢測溶解產物。如圖16A中所示，西方墨點分析僅在用MPC-0767與維奈托克之組合處理的細胞中偵測到完全PARP裂解。此等資料表明在此等抗維奈托克細胞中組合可有效誘導細胞凋亡。

【0259】 使用等效線圖分析（Tallarida, 2006 J Pharmacol Exp Ther, 319(1): 1-7）證實組合之協同效應。將抗性細胞系MOLM-13 Ven-R及MV-4-11 Ven-R用MPC-0767、維奈托克或MPC-0767與維奈托克之組合處理72小時，且使用CellTiter-Glo®測定評估存活率。使用正規化等效線圖以描繪在75%之劑量效應（EC75）下跨不同細胞系及條件之藥物相互作用。簡言之，使用R包裝DRC計算每一單一藥劑及藥物組合之絕對EC75。（Ritz, C.等人，2015 PLoS One 10(12):e0146021；及Team R. C. 2017 *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, 奧地利維也納(Vienna, Austria), 2017)。相對於相應單一藥劑EC75值將藥物組合之EC75正規化。在當單一藥劑處理未達到EC75時之情況下，隨後基於擬合藥物響應曲線之計劃值使用相對EC75。當相對EC75高於最大測試濃度時，吾人使用最大測試濃度作為默認值以

允許跨所有藥物及條件之分析。如圖16B中所示，兩種抗維奈托克細胞系之資料點在相加線（對角線）以下，表明組合指數值 <1 且證實組合治療之協同作用。

【0260】 為探究MPC-0767與維奈托克協同作用之潛在機制，吾人聚焦於MCL-1，此係由於其增加的豐度賦予對維奈托克之抗性。經由表示為絲胺酸9（S9）之殘基的磷酸化，AKT調節GSK3 β 之活性。當此位點由AKT磷酸化時，GSK3 β 活性受抑制。然而，AKT之抑制阻止S9磷酸化，引起GSK3 β 活化及MCL-1之後續降解（Lu等人，2015 *Med Oncol*, 2015. 32(7): p. 206）。在用MPC-0767、維奈托克或MPC-0767與維奈托克之組合處理的MOLM-14及MV-4-11細胞系中，檢測此等蛋白及其磷酸化狀態。圖17A展示用MPC-0767（1 μ M）、維奈托克（20 nM）或組合處理24小時之MOLM-14細胞。僅組合治療引起pAKT^(S473)之損失、AKT之降解及GSK3 β ^(Ser9)磷酸化之後續損失。此等發現與吾人之方案一致，該方案靶向BCL-2（例如用維奈托克）且同時靶向MCL-1（用MPC-0767），引起FLT3-ITD AML細胞中之協同細胞死亡。此外，在用單獨MPC-0767、單獨維奈托克或組合處理之MV-4-11抗維奈托克細胞系中，亦存在由MPC-0767與維奈托克之組合引起之AKT及MCL-1表現減少（圖17B），證實MPC-0767與維奈托克之觀測協同作用的一致作用機制。

實施例13：在AML中MPC-0767功效之生物標記

【0261】 為測定針對非FLT3-ITD AML細胞MPC-0767是否有效，吾人測試一組FLT3野生型（FLT3-WT）AML細胞系及原始AML胚細胞對MPC-0767之敏感性。將細胞用MPC-0767處理72小時，隨後使用CellTiter-Glo®測定確定細胞存活率。對所有樣品測定EC₅₀值且在圖18中展示。吾人定義敏感性截止值為1 μ M，其中具有1 μ M以下之EC₅₀值細胞系視為敏感，且1 μ M以上之EC₅₀值視為抗性。實際上，6/12細胞系及2/4原始細胞系顯示敏感性（EC₅₀值小於1 μ M）。

【0262】 為探究是否有任何突變與MPC-0767敏感性相關，吾人在FLT3-WT AML細胞系之所有突變基因中進行基於費雪精確測試（Fisher's exact test）之統計分析。自COSMIC Cell Line Project資料庫提取經處理外顯子組定序資料且包括至少一個細胞株中之突變基因。對在敏感及抗性FLT3-WT AML細胞系中觀測到之突變及野生型對偶基因的頻率應用費雪精確測試。基於含有特定基因之突變或野生型對偶基因之敏感或抗性細胞系之數目計算頻率。此呈現4×4列聯表，該列聯表用於測試突變基因是否與FLT3-WT AML細胞系之MPC-0767敏感性相關聯之假設。

【0263】 來自此分析之結果展示RAS突變以在統計學上顯著方式與抗性FLT3-WT AML細胞系相關聯（費雪測試p值= 0.0019）。FLT3-WT AML細胞系獲得NRAS及KRAS中之活化突變（表2），其中特定突變此前據報導刺激MAPK信號傳導。

表2：在處理72h後測試MPC-0767敏感性且使用CellTiter-Glo®測定細胞存活率之AML細胞系的概述。測試細胞系中NRAS或KRAS突變之細節經展示

細胞系	EC50 (nM)	MPC-0767 敏感性	NRAS 突變?	KRAS 突變?
MOLM16	367	敏感	-	-
TUR	550	敏感	-	-
OCIAML2	633	敏感	-	-
ML2	1031	抗性	-	p.A146T
NOMO1	1449	抗性	-	p.G13D
OCIAML3	1809	抗性	p.Q61L	-
HL60	1957	抗性	p.Q61L	-
ME1	3425	抗性	p.Q61H	-
THP1	10000	抗性	p.G12D	-

【0264】 此等發現表明諸如RAS之關鍵蛋白質中之突變影響對MPC-0767之敏感性，且進一步表明MPC-0767與RAS信號傳導抑制劑，例如Raf抑制劑、MEK抑制劑及ERK抑制劑之組合可解決AML細胞中之其他抗性路徑。此等發現

暗示可解決抗性路徑且恢復對MPC-0767之敏感性的合理藥物組合。

實施例14：全基因組CRISPR篩選將表觀遺傳調節標識為MPC-0767敏感性之決定因素

【0265】 為識別在後缺失後賦予對MPC-0767之抗性的基因，吾人在1 μ M MPC-0767存在下生長之MOLM-14細胞系中進行CRISPR介導之全基因組功能缺失篩選。吾人使用GeCKO V2資料庫（Shalem, O.等人2014 *Science* 343(6166):84-87）以進行此遺傳篩選。對自存活細胞收集之基因組DNA進行分析以識別在GeCKO子資料庫中之富集單引導RNA（sgRNA）。在GeCKO子資料庫中之頂部20富集命中之基因本體分析將表觀遺傳調節、染色質組織及染色質改質酶標識為經受住MPC-0767處理之池中的最高濃化路徑（圖19A）。

【0266】 來自篩選之最富集基因為組蛋白H3K27去甲基酶KDM6A（Lee等人，2007 *Science* 318 (5849): 447-50）（圖19B）。在FLT3-ITD AML中觀測到KDM6A之功能缺失突變（Garg等人，2015 *Blood* 126 (22):2491-501）。MOLM-14及MV-4-11細胞系中之具有三種獨立sgRNA之KDM6A的CRISPR介導之靶向賦予對MPC-0767之抗性（圖20A-B）。為在治療學上利用此發現，吾人假設抑制在功能上對抗KDM6A之組蛋白H3K27甲基轉移酶EZH2將增強對MPC-0767之敏感性。為測試此假設，使用FLT3-ITD細胞系（MV-4-11）且將其用兩種臨床階段EZH2抑制劑EPZ-6438及CPI-1205以8種不同濃度處理4日。在此之後，對細胞計數，再接種且用8種濃度之單獨EZH2抑制劑、8種濃度之單獨MPC-0767或兩者之組合（64種總組合）處理。在組合治療3日之後，使用CellTiter-Glo®測定細胞存活率。進行等效線圖分析且EPZ-6438與MPC-0767之組合及CPI-1205與MPC-0767之組合的資料點在相加線（對角線）以下，表明組合指數值<1且證實組合治療之協同作用（圖21）。此等發現展現表觀遺傳調節子可影響MPC-0767

敏感性，此類基因中之功能缺失突變可適用作MPC-0767活性之生物標記及可將靶向表觀遺傳調節子之臨床階段化合物與MPC-0767組合用於治療用途。

實施例15：在AML細胞系中MPC-0767與三氧化二砷之協同作用

【0267】 急性前髓細胞性白血病（acute promyelocytic leukemia；APL）為攜帶特徵染色體易位t（15；17）急性骨髓性白血病之子型，其產生前髓細胞性白血病（promyelocytic leukemia；PML）與網膜酸受體 α （retinoic acid receptor- α ；RAR α ）之融合（PML-RAR α ）。所得融合蛋白質具有引起細胞分化阻斷之改變轉錄概況。使異常融合蛋白質降解之試劑包括全反式網膜酸且已證實三氧化二砷（ATO）對APL有效（評述於McCulloch等人，2017中）。引起興趣地，在不攜帶PML-RAR α 之細胞中，ATO展現抗增生活性，表明其可發揮引起癌細胞死亡之其他活性（Miller等人，2002）。由此在數種不攜帶PML-RAR α 之血紅素適應症中評估ATO（Bonati等人，2006）。近期研究已證明在FLT3-ITD AML細胞系中ATO與索拉非尼之組合具有協同性（Wang等人，2018）。觀測到之協同作用的一個機理解釋為ATO減少FLT3-ITD與HSP90之間的相互作用。因此，FLT3-ITD經受消除FLT3-ITD致癌信號傳導之降解且腫瘤細胞死亡（Wang等人，2018）。因此，經由直接抑制（索拉非尼）及降解（ATO），與索拉非尼（FLT3抑制劑）之組合應引起FLT3信號傳導之較完全消除。此外，使用探索ATO與第1代HSP90抑制劑之濃度關係的半機理藥力學模型，Wetzler及同事（Wetzler等人，2007）證明在AML細胞系中與組成型STAT3之協同作用。

【0268】 為測試MPC-0767與ATO之組合是否具有協同性，吾人測試一組AML細胞系。細胞系包括攜帶FLT3-ITD（MOLM-13、MOLM-14及MV-4-11）或FLT3 WT（ME-1、THP-1、OCI-AML-2、HL60、NOMO-1、TUR及ML-2）之彼等。將細胞系用8種濃度之單獨MPC-0767（234 - 4000 nM；1.5倍稀釋）、8種

濃度之單獨ATO（78 - 10000 nM；2倍稀釋）或2者之組合（64個資料點）處理。

【0269】 在組合治療3日之後，使用CellTiter-Glo®測定細胞存活率。使用Chou-Talalay方程計算各細胞系之組合指數（CI）值，其中CI值 < 1 表示協同，CI=1表示相加且CI > 1 表示拮抗。圖22中展示實施例，其中將MOLM-14細胞用MPC-0767（527 nM）、ATO（1250 nM）或組合（組合）處理。重要的是，組合降低大於單獨試劑之相加效應的存活率且所擷取之CI值為0.56，證實協同作用。表3展示所有測試細胞系及MPC-0767及ATO之特定濃度的CI值。在所有測試細胞系中觀測到協同作用。此等發現確定在AML細胞中MPC-0767與ATO之組合具有協同性。此外，在攜帶及不攜帶FLT3-ITD突變之細胞系中在MPC-0767之臨床相關濃度下觀測到協同作用。

【0270】 吾人接下來探索MPC-0767與ATO之協同活性是否歸因於FLT3-ITD致癌信號傳導之較完全消除。將MOLM-13細胞用MPC-0767（800 nM）、ATO（625 nM）或組合處理24小時。此後收集細胞以藉由流式細胞量測術評估細胞表面FLT3表現。為進一步量測FLT3之消除效果，吾人評估磷酸ERK（pERK）及磷酸S6（pS6），因為此等為兩種已知下游效應子。如圖23中所示，呈單一藥劑形式之MPC-0767及ATO減少FLT3、pS6且輕度減少pERK。然而，與單獨藥劑相比，組合引起各蛋白或磷蛋白之較大減少。此等發現表明在FLT3-ITD AML細胞系中觀測到之協同抗增生效應至少部分經由FLT3致癌信號傳導之較完全抑制體現。

表3.在所有測試AML細胞系中針對MPC-0767與ATO之組合獲得之組合指數(CI)值的概述。CI值<1表示協同作用。

細胞系	FLT3-ITD?	組合		
		MPC-0767 濃度 (nM)	ATO 濃度 (nM)	CI 值
MOLM-13	是	790	625	0.65
MOLM-14	是	527	1250	0.56
MV-4-11	是	790	625	0.71
OCI-AML-2	否	790	1250	0.67
NOMO-1	否	1185	2500	0.69
ML2	否	790	1250	0.54
TUR	否	527	5000	0.66
HL-60	否	790	5000	0.85
ME-1	否	1185	10000	0.21
THP-1	否	2667	10000	0.12

實施例16：MPC-0767克服賦予對FLT3抑制劑之抗性的替代路徑活化。

【0271】 模仿骨髓中之基質信號傳導的條件可經由替代細胞表面受體之活化賦予對FLT3抑制劑之抗性（Karjalainen等人，2017）。使用BaF3細胞系統測試在賦予對FLT3抑制劑之抗性之條件下的MPC-0767功效。BaF3細胞需要補充IL-3以活化IL-3生長受體。然而，在經FLT3-ITD轉染的BaF3細胞中，細胞不再需要IL3，因為存活由致癌FLT3信號傳導單獨驅動。按此，在不存在IL-3之情況下，FLT3-ITD表現細胞對藉由FLT3抑制劑吉列替尼或克諾拉尼引起之FLT3抑制敏感（圖24）。然而，添加IL3使替代性非FLT3依賴性促存活路徑活化，從而致使細胞對FLT3抑制劑具有抗性（Sung等人，2017）。對比而言，表現FLT3-ITD且經或不經外生性IL3處理之BaF3同樣對MPC-0767敏感（圖24）。此等發現展現MPC-0767可抑制多個促存活路徑。

實施例17：與5'阿紮胞苷組合之MPC-0767展現增強之抗腫瘤活性。

【0272】 為測試活體內與5'阿紮胞苷組合之MPC-0767，使用攜帶AML細胞系之MOLM-13 FLT3-ITD進行全身存活異種移植研究。在腫瘤細胞接種之前，

將NOD/SCID小鼠用每日腹膜內注射100 mg/kg環磷醯胺預處理2天以便於人類MOLM-13腫瘤細胞之移植。在注射環磷醯胺之後，在用人類MOLM-13腫瘤細胞接種之前使動物恢復24小時。每一小鼠隨後經由靜脈內尾部靜脈注射接種於100 μ L PBS中之 1×10^7 個MOLM-13細胞。接下來將小鼠隨機分為4組，每組6隻小鼠。在腫瘤接種三天之後，對小鼠用媒劑、MPC-0767 75 mg/kg (QD $\times$ 5；1日停藥；QD $\times$ 26 p.o.)；5'阿紮胞苷2 mg/kg (QD $\times$ 4 i.p.) 或MPC-0767與5'阿紮胞苷之組合（視為單一藥劑）給藥且監測存活。每日監測存活率及體重損失。在研究過程期間，在組合組中平均體重損失不超過11%。如圖25中所示，呈單一藥劑形式之MPC-0767及5'阿紮胞苷分別顯著增加小鼠存活中值5.5日及8日（分別 $P < 0.01$ 及 $P < 0.001$ ，對數秩，（Mantel Cox）測試）。重要的是，與媒劑及兩種單一藥劑目標相比，MPC-0767與5'阿紮胞苷之組合引起顯著增加的存活中值（ $P < 0.001$ ，對數秩，（Mantel Cox）測試）。此等發現展現MPC-0767與5'阿紮胞苷之組合具有抗白血病活性且可為FLT3-ITD AML患者之有效療法。

實施例18：MPC-0767增強T細胞介導之AML細胞殺滅

【0273】 在試管內T細胞介導之殺滅測定中確定MPC-0767增加T細胞殺滅之能力。將OCI-AML2 AML細胞系用細胞染色染料CFSE標記且用MPC-0767（2 μ M）及人類細胞巨大病毒pp65肽隔夜處理。清洗OCI-AML2細胞以移除MPC-0767及肽且隨後與pp65特異性CD8⁺ T細胞富集之T細胞系在2.5:1（T細胞:OCI-AML2）之比率下共培養。在4小時共培養之後，收集細胞、固定、透化且用半胱天冬酶3之活性形式染色作為凋亡性細胞死亡之直接讀數。圖26中展示在所有CFSE⁺細胞（僅OCI-AML-2細胞）中之活性半胱天冬酶3⁺的百分比。在MPC-0767與pp65富集之CD8⁺ T細胞之情況下觀測到凋亡細胞之協同增加（組合指數（CI）為0.53）。此等發現展現MPC-0767可改變腫瘤細胞，致使其較易受T

細胞介導之殺滅影響。

【0274】 CI為用於判定藥物對之組合效應為協同、相加或拮抗之定量量測值。CI按 $CI=(E1+E2)/E12$ 計算，其中E12為藥物A與藥物B之組合的正規化生物反應（例如半胱天冬酶3+細胞%），且E1及E2分別為對於各單一藥物處理之量測響應。小於1之CI表明協同作用，其中效應之程度由協同作用分值比1小多少指示。此關係之更詳細的數學處理描述於Shin等人2018中。

實施例19：MPC-0767展現在具有免疫能力之MC38同基因型模型中之活體內功效。

【0275】 為展現MPC-0767在具有完整免疫系統之活體內模型中之功效，使用鼠MC38結腸癌細胞系進行同基因型研究。將每一C57BL/6小鼠在右側腹皮下接種於0.1 ml PBS中之 2.5×10^5 個腫瘤細胞。當平均腫瘤體積到達73 mm³尺寸時，將小鼠隨機分為2組，每組6隻。隨後對小鼠用煤劑或150 mg/kg MPC-0767 QD×17經口給藥。在指定日進行腫瘤量測（卡尺）。如圖27中所示，MPC-0767誘導69.5%之腫瘤生長抑制（圖27A），而不顯著影響體重（圖27B）。使用學生t檢驗評估此等組之間偏差的統計顯著性，P=0.01。此資料證實在活體內同基因型模型中MPC-0767顯示抗腫瘤活性。

【0276】 為測試除直接細胞毒活性之外MPC-0767是否可誘導抗腫瘤免疫反應，在相同MC38同基因型模型中量測PD-L1之下調及效應子/監管T細胞比率。在第21日，當平均腫瘤體積為372 mm³之尺寸時，將第二組小鼠（n=6）用150 mg/kg MPC-0767 QD×7處理。在最後劑量一日後（接種後第28天）自煤劑及150 mg/kg MPC-0767 QD×7組收集腫瘤。藉由流式細胞量測術在解離腫瘤內分析腫瘤浸潤性白細胞（CD45⁺、CD3⁺）以得到PD-L1表現。觀測到PD-L1顯著減少，表明MPC-0767可活體內阻遏此免疫抑止性配位體（圖27C）。為測定在MC38腫

瘤內此對於免疫細胞群體之壓製的效果，亦流式細胞量測術評估 $CD4^+$ ($CD45^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$)將 $CD8^+$ T細胞 ($CD45^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$)與監管T細胞 ($CD45^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $FOXP3^+$) 之比率。在MPC-0767處理組中觀測到CD4:TREG及CD8:TREG比率之顯著增加(圖27D)，其暗示抗腫瘤免疫反應。此資料在一起支持MPC-0767抗腫瘤活性涉及誘導抗腫瘤免疫反應。

實施例20：在AML細胞系中MPC-0767與MAPK路徑抑制劑之協同作用

【0277】 有絲分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase；MAPK) 路徑為至關重要的整合點，其在細胞存活下連接外部刺激且將外部刺激轉導至調節分化、存活及增生之胞內信號。實際上，由選擇性MAPK抑制劑靶向之AML細胞引起細胞存活減少 (Milella等人，2001)。在一組AML細胞系中測試MPC-0767與曲美替尼之組合，曲美替尼為已批准用於治療腫瘤攜帶BRAF V600E之黑素瘤患者的臨床階段MEK抑制劑。細胞系包括攜帶FLT3-ITD (MOLM-13、MOLM-14及MV-4-11) 或FLT3 WT + RAS WT (OCI-AML-2) 或FLT3 WT + RAS突變 (ML-2) 之彼等。將細胞系用8種濃度之單獨MPC-0767 (234 - 4000 nM；1.5倍稀釋)、8種濃度之單獨ATO (0.8 - 100 nM；2倍稀釋) 或二者之組合 (64個資料點) 處理。

【0278】 在組合治療3日之後，使用CellTiter-Glo®測定細胞存活率。使用Chou-Talalay方程計算各細胞系之組合指數 (CI) 值，其中CI值<1表示協同，CI=1表示相加且CI > 1表示拮抗。圖28中展示實施例，其中將MOLM-13細胞用MPC-0767 (351 nM)、曲美替尼 (25 nM) 或組合 (組合) 處理。重要的是，組合降低大於單獨試劑之相加效應的存活率且所擷取之CI值為0.55，證實協同作用。表4展示所有測試細胞系及MPC-0767及曲美替尼之特定濃度的CI值。此外，在攜帶及不攜帶FLT3-ITD之細胞系中，或在攜帶RAS突變之細胞系中在

MPC-0767之臨床相關濃度下觀測到協同作用。

表4.在所有測試AML細胞系中針對MPC-0767與曲美替尼之組合獲得之組合指數（CI）值的概述。CI值<1表示協同作用。

細胞系	FLT3 及 RAS 狀態	組合		
		MPC-0767 濃度 (nM)	曲美替尼濃度 (nM)	CI 值
MOLM-13	FLT3-ITD ; RAS WT	351	25	0.55
MOLM-14	FLT3-ITD ; RAS WT	790	6.3	0.62
MV-4-11	FLT3-ITD ; RAS WT	527	6.3	0.67
OCI-AML-2	FLT3 WT ; RAS WT	790	0.78	0.64
ML2	FLT3 WT ; RAS 突變	790	100	0.32

實施例21：PD-L1表現之MPC-0767抑制增加T細胞活化

【0279】 添加阻斷PD-1/PD-L1路徑之抗體刺激試管內、臨床前動物模型中及癌症患者中T細胞反應增加。此可引起患者之腫瘤消退或腫瘤清除。為檢查MPC-0767對PD-L1及T細胞活化之效果，吾人使用模型系統，其中在NFAT啟動子（普洛麥格（Promega），以下稱為Jurkat報告子細胞）控制下PD-1+ JurkatT細胞表現螢光素酶。當經由T細胞受體（T cell receptor；TCR）刺激T細胞時，NFAT路徑之活化驅動螢光素酶之表現。因此，在此模型系統中螢光素酶為T細胞活化之替代標記。

【0280】 如圖29A中所示，用Jurkat報告子細胞及低劑量抗CD3（10 ng/ml）培育THP-1 AML細胞6小時引起歸因於TCR驅動之Jurkat報告子細胞之活化的螢光素酶表現。圖29B展示用IFN γ （50 ng/ml）處理THP-1細胞24小時降低活化T細胞之能力（螢光素酶減少）。此可歸因於IFN γ 介導之PD-L1的上調，因為PD-L1

阻斷抗體（阿特唑立單抗（atezolizumab），5 μ g/ml）之添加將T細胞活化恢復至未經處理之水準。

【0281】 吾人接下來確定MPC-0767減少PD-L1是否可增加類似於抗PD-L1阻斷抗體之T細胞刺激。在存在或不存在MPC-0767（1 μ M或2 μ M）之情況下將THP-1細胞用IFN γ 隔夜處理。洗滌THP-1細胞且保存一部分以進行對PD-L1表現之流式細胞量測術分析。將其餘細胞與Jurkat報告子細胞及抗CD3（10 ng/ml）一起培育6小時。MPC-0767以劑量依賴性方式減少THP-1細胞上之PD-L1表現（圖29C）。MPC-0767亦能夠以劑量依賴性方式減少對T細胞活化之抑制（圖29D），表明由MPC-0767調節PD-L1表現對T細胞活性具有功能性結果。

實施例22：MPC-0767展現全身活體內AML模型中之抗腫瘤活性。

【0282】 為進一步測試MPC-0767活體內活性，使用攜帶AML細胞系之MOLM-13 FLT3-ITD進行全身存活異種移植研究。在腫瘤細胞接種之前，將NOD/SCID小鼠用每日腹膜內注射100 mg/kg環磷醯胺預處理2天以便於人類MOLM-13腫瘤細胞之移植。在注射環磷醯胺之後，在用人類MOLM-13腫瘤細胞接種之前使動物恢復24小時。每一小鼠隨後經由靜脈內尾部靜脈注射接種於100 μ L PBS中之 1×10^7 個MOLM-13細胞。接下來將小鼠隨機分為3組，每組6隻。在腫瘤接種三天之後，對小鼠用媒劑、75 mg/kg MPC-0767或150 mg/kg MPC-0767一日一次給藥且監測存活。每日監測存活率及體重損失。在所有三組中恰好在發病之前觀測到顯著體重損失及/或臨床症狀（麻痺、體溫過低或呼吸急促）。如圖30中所示，MPC-0767顯著增加存活中值，在75 mg/kg下增加1.5日且在150 mg/kg下增加10日（ $P < 0.01$ ，對數秩（Mantel Cox）測試）。總體而言，MPC-0767展現顯著劑量依賴型抗腫瘤活性。

【符號說明】

無



201919634

【發明摘要】

【中文發明名稱】 HSP90抑制劑相關的治療方法

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC METHODS RELATING TO HSP90
INHIBITORS

【中文】

本發明提供使用HSP90抑制劑MPC-0767作為單藥療法及與其他活性劑呈組合療法治療包括但不限於造血癌及肺癌之癌症的方法，該等其他活性劑包括但不限於Bcl-2之抑制劑、EZH2抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑、檢查點抑制劑、DNMT抑制劑、ATO及化學治療劑。本發明亦提供相關組成物及使用方法。

【英文】

The disclosure provides methods for treating cancer, including but not limited to, hematopoietic and lung cancers, using the HSP90 inhibitor, MPC-0767, as monotherapy and in combination therapy with additional active agents, including but not limited to, inhibitors of Bcl-2, EZH2 inhibitors, Ras/Raf/MEK/ERK pathway inhibitors, checkpoint inhibitors, DNMT inhibitors, ATO and chemotherapeutic agents. The disclosure also provides related compositions and methods of use.

【指定代表圖】 圖1A-D

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【第2項】如請求項1所述之方法，其中該癌症難以用至少一種治療劑治療，或在用至少一種治療劑治療之後復發。

【第3項】如請求項1或2所述之方法，其中該醫藥組成物包含MPC-0767之甲磺酸鹽。

【第4項】如請求項2或3所述之方法，其中該至少一種治療劑選自由以下組成之群：埃羅替尼（erlotinib）、阿法替尼（afatinib）、拉帕替尼（lapatinib）、達可替尼（dacomitinib）、吉非替尼（gefitinib）、AP32788、波齊奧替尼（poziotinib）、奧希替尼（osimertinib）及EGF816。

【第5項】如請求項2或3所述之方法，其中該至少一種治療劑選自由以下組成之群：吉列替尼（gilteritinib）、克諾拉尼（crenolanib）、坦度替尼（tandutinib）、索拉非尼（sorafenib）、米哌妥林（midostaurin）及喹雜替尼（quizartinib）。

【第6項】如請求項1至5中任一項所述之方法，其中該癌症特徵為在選自以下之至少一種蛋白激酶中具有一或多種活化突變：表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor；EGFR）、人類表皮生長因子受體2（human epidermal growth factor receptor 2；HER2）及fms樣酪胺酸激酶3（fms-like tyrosine kinase 3；FLT3）。

【第7項】如請求項6所述之方法，其中該一或多種活化突變為EGFR或HER2外顯子20插入突變（ins20）。

【第8項】如請求項6所述之方法，其中該一或多種活化突變為FLT3內部串聯重複（internal tandem duplication；ITD）。

【第9項】如請求項1至8中任一項所述之方法，其中該癌症選自胃癌、結腸

癌、前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)、卵巢癌、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia; AML)、急性前髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia; CLL)、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、胃腸基質瘤、慢性骨髓性白血病、多形性膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、乳癌及胰臟癌。

【第10項】如請求項7所述之方法，其中該癌症為NSCLC。

【第11項】如請求項8所述之方法，其中該癌症為AML。

【第12項】如請求項9所述之方法，其中該癌症為CLL。

【第13項】如請求項1至12中任一項所述之方法，其中該個體為人類。

【第14項】如請求項1至13中任一項所述之方法，其中該醫藥組成物適合用於口服、頰內或非經腸投藥。

【第15項】如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該方法進一步包含向該個體投予一或多種其他活性醫藥成分(active pharmaceutical ingredient; API)。

【第16項】如請求項15所述之方法，其中該一或多種其他API為蛋白激酶抑制劑(protein kinase inhibitor; PKI)、化學治療劑、FLT3抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑、Bcl-2路徑抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑、檢查點抑制劑、促進抗腫瘤免疫之治療劑或EZH2抑制劑。

【第17項】如請求項16所述之方法，其中該PKI為EGFR或HER2靶向PKI。

【第18項】如請求項17所述之方法，其中該PKI選自埃羅替尼、阿法替尼、拉帕替尼、達可替尼、吉非替尼、AP32788、波齊奧替尼、奧希替尼及EGF816。

【第19項】如請求項16所述之方法，其中該化學治療劑選自多西他賽(docetaxel)、卡鉑、順鉑及培美曲塞(pemetrexed)。

【第20項】如請求項16所述之方法，其中該FLT3抑制劑選自克諾拉尼、坦度替尼、吉列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。

【第21項】如請求項16所述之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗（atezolizumab）、艾維路單抗（avelumab）、BGB-A317、BMS936559、德瓦魯單抗（durvalumab）、JTX-4014、納武單抗（nivolumab）、派立珠單抗（pembrolizumab）及SHR-1210。

【第22項】如請求項16所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯（navitoclax）、奧巴克拉（obatoclax）、撒不妥克拉斯（sabutoclax）、維奈托克（venetoclax）、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665及S641315。

【第23項】如請求項16所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。

【第24項】如請求項22或23所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。

【第25項】如請求項15所述之方法，其中該一或多種其他API選自由以下組成之群：道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。

【第26項】如請求項15所述之方法，其中該一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。

【第27項】如請求項15所述之方法，其中該一或多種其他API為維奈托克。

【第28項】如請求項17至19中任一項所述之方法，其中該癌症為NSCLC。

【第29項】如請求項20至27中任一項所述之方法，其中該癌症為AML。

【第30項】如請求項24或27所述之方法，其中該癌症為CLL。

【第31項】一種用於治療有需要之個體之急性骨髓性白血病（acute myelogenous leukemia；AML）的方法，該方法包含向該個體投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【第32項】如請求項31所述之方法，其中該醫藥組成物包含MPC-0767之甲磺酸鹽。

【第33項】如請求項31或32所述之方法，其中該AML難以用至少一種蛋白激酶抑制劑（PKI）治療，或在用至少一種蛋白激酶抑制劑（PKI）治療之後復發。

【第34項】如請求項33所述之方法，其中該AML難以用米哌妥林、喹雜替尼、坦度替尼及索拉非尼中之一或多者治療，或在用其治療之後復發。

【第35項】如請求項31或32所述之方法，其中該AML難以用吉列替尼、克諾拉尼、索拉非尼、米哌妥林、道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷中之一或多者治療，或在用其治療之後復發。

【第36項】如請求項31至35中任一項所述之方法，其中該AML特徵為在FLT3中具有一或多種活化突變。

【第37項】如請求項36所述之方法，其中該FLT3中之一或多種活化突變選自FLT3 ITD突變、FLT3 D835處之點突變、FLT3 I836處之點突變、點突變FLT3 N676K及點突變F691L。

【第38項】如請求項37所述之方法，其中該FLT3中之一或多種活化突變為FLT3 ITD突變。

【第39項】如請求項31至38中任一項所述之方法，其進一步包含向該個體投予一或多種其他活性醫藥劑（API）之步驟。

【第40項】如請求項39所述之方法，其中該一或多種其他API為蛋白激酶抑制劑（PKI）、化學治療劑、FLT3抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑、Bcl-2路徑抑制劑、檢查點抑制劑、促進抗腫瘤免疫之治療劑或EZH2抑制劑。

【第41項】如請求項40所述之方法，其中該FLT3抑制劑選自克諾拉尼、吉

列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。

【第42項】如請求項40所述之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗、艾維路單抗、BGB-A317、BMS936559、德瓦魯單抗、JTX-4014、納武單抗、派立珠單抗及SHR-1210。

【第43項】如請求項40所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665及S641315。

【第44項】如請求項40所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、BCLXL或MCL1之抑制劑。

【第45項】如請求項40所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。

【第46項】如請求項39所述之方法，其中該一或多種其他API選自由以下組成之群：道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。

【第47項】如請求項39所述之方法，其中該一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。

【第48項】如請求項39所述之方法，其中該一或多種其他API為維奈托克。

【第49項】一種醫藥組成物，其包含MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【第50項】如請求項49所述之醫藥組成物，其用於根據如請求項31至48中任一項所述之方法治療AML。

【第51項】一種醫藥組成物，其包含MPC-0767及一或多種其他API。

【第52項】如請求項51所述之方法，其中該一或多種其他API選自由以下組

成之群：克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。

【第53項】如請求項51所述之醫藥組成物，其中該一或多種其他API選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。

【第54項】如請求項53所述之醫藥組成物，其中該一或多種其他API為維奈托克。

【第55項】如請求項31或32所述之方法，其中該AML難以用Bcl-2路徑抑制劑治療，或在用其治療之後復發。

【第56項】如請求項55所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑為維奈托克。

【第57項】如請求項55或56所述之方法，其進一步包含向該個體投予一或多種其他活性醫藥劑（API）。

【第58項】如請求項57所述之方法，其中該一或多種其他API為蛋白激酶抑制劑（PKI）、化學治療劑、FLT3抑制劑、PD-1/PD-L1抑制劑或Bcl-2路徑抑制劑。

【第59項】如請求項58所述之方法，其中該FLT3抑制劑選自克諾拉尼、吉列替尼、米哌妥林、喹雜替尼及索拉非尼。

【第60項】如請求項58所述之方法，其中該PD-1/PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、阿特唑單抗、艾維路單抗、BGB-A317、BMS936559、德瓦魯單抗、JTX-4014、納武單抗、派立珠單抗及SHR-1210。

【第61項】如請求項58所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑選自由以下組成之群：ABT-737、AT-101（棉子酚）、APG-1252、A1155463、A1210477、納維克拉斯、奧巴克拉、撒不妥克拉斯、維奈托克（venetoclax）、S 55746、WEHI-539、AMG-176、MIK665及S641315。

【第62項】如請求項58所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑為BCL2、

BCLXL或MCL1之抑制劑。

【第63項】如請求項58所述之方法，其中該Bcl-2路徑抑制劑選自ABT-737、納維克拉斯及維奈托克。

【第64項】如請求項57所述之方法，其中該一或多種其他API選自由以下組成之群：道諾黴素、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、艾達黴素及阿糖胞苷。

【第65項】如請求項57所述之方法，其中該一或多種其他API選自克諾拉尼、阿糖胞苷、道諾黴素、吉列替尼、索拉非尼及維奈托克。

【第66項】如請求項57所述之方法，其中該一或多種其他API為維奈托克。

【第67項】如請求項31或32所述之方法，其進一步包含投予Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑。

【第68項】如請求項67所述之方法，其中該RAS路徑抑制劑選自：Raf抑制劑，諸如維羅非尼（vemurafenib）、索拉非尼或達拉非尼（dabrafenib）；MEK抑制劑，諸如AZD6244（司美替尼（Selumetinib））、PD0325901、GSK1120212（曲美替尼（Trametinib））、U0126-EtOH、PD184352、RDEA119（拉法替尼（Rafametinib））、PD98059、BIX 02189、MEK162（畢尼替尼（Binimetinib））、AS-703026（皮馬瑟替（Pimasertib））、SL-327、BIX02188、AZD8330、TAK-733、考比替尼（cobimetinib）或PD318088，及ERK抑制劑，諸如LY3214996、BVD-523或GDC-0994。

【第69項】如請求項49所述之醫藥組成物，其用於根據如請求項55至68中任一項所述之方法治療AML。

【第70項】一種用於預測需要治療AML之個體對MPC-0767之治療反應的方法，該方法包含確定獲自該個體之AML癌細胞樣品中之FLT3及RAS狀態，其中FLT3正常/非FLT3-ITD及RAS突變之狀態表明預測該等癌細胞對MPC-0767單藥療法具有抗性且對使用MPC-0767及Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑之組合療法

作出響應；且FLT3-ITD之狀態表明預測該等癌細胞對MPC-0767單藥療法作出響應。

【第71項】一種用於治療需要AML治療之個體之AML的方法，該方法包含確定來自該個體之AML癌細胞之樣品中的FLT3及RAS突變狀態，及用包含MPC-0767及Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑之組合療法治療該個體，其中該狀態為FLT3正常/非FLT3-ITD及RAS突變。

【第72項】如請求項69或70所述之方法，其中RAS突變之狀態藉由在NRAS或KRAS中存在一或多種活化突變確定。

【第73項】如請求項71所述之方法，其中該NRAS或KRAS中之一或多種活化突變為編碼RAS蛋白質之多核苷酸序列中之突變，其導致選自由以下組成之群的胺基酸變化：KRAS之A146T及G13D；或NRAS之Q61L、Q61H及G12D。

【第74項】如請求項31或32所述之方法，其進一步包含投予EZH2抑制劑。

【第75項】一種用於預測需要治療AML之個體對MPC-0767之治療反應的方法，該方法包含確定或接收來自該個體之AML癌細胞之樣品中的EZH2狀態，其中EZH2功能缺失突變表明預測該等癌細胞對MPC-0767療法作出響應，而EZH2功能獲得型突變表明預測該等癌細胞對MPC-0767療法具有抗性。

【第76項】一種用於治療需要AML治療之個體之AML的方法，該方法包含確定或接收來自該個體之該AML之生物樣品中的該AML之EZH2狀態，及用MPC-0767療法治療該個體，其中該狀態為EZH2功能缺失突變，或用包含MPC-0767及EZH2抑制劑之組合療法治療該個體，其中該EZH2狀態為正常或功能獲得型EZH2突變。

【第77項】一種用於預測需要治療AML之個體對MPC-0767之治療反應的方法，該方法包含確定或接收自該個體之AML癌細胞之樣品中的KDM6A狀態，其中KDM6A功能缺失突變表明預測該等癌細胞對MPC-0767療法具有抗性。

【第78項】如請求項31或32所述之方法，其進一步包含投予EZH2抑制劑。

【第79項】如請求項78所述之方法，其中該EZH2抑制劑選自GSK343、EPZ6438（塔澤托他）、CPI-1205、GSK2816126及PF-06821497。

【第80項】一種醫藥組成物，其包含MPC-0767或其醫藥學上可接受之鹽及視需要選用之醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，其用於治療癌症。

【第81項】如請求項80所述之醫藥組成物，其中該癌症為惡性血液病或實體腫瘤。

【第82項】如請求項80或81所述之醫藥組成物，其與選自以下之其他治療劑組合使用：化學治療劑、促進抗腫瘤免疫之試劑、檢查點抑制劑、Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑。

【第83項】如請求項82所述之醫藥組成物，其中該化學治療劑選自三氧化二砷或氮雜胞苷。

【第84項】如請求項82所述之醫藥組成物，其中該Ras/Raf/MEK/ERK路徑抑制劑為曲美替尼。

【第85項】如請求項82所述之醫藥組成物，其中該檢查點抑制劑為PD-1/PD-L1信號傳導之抑制劑或CTLA-4抑制劑。

