



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I871287 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：108129532

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/17 美國

62/719,526

(71)申請人：美商 P T C 治療公司 (美國) PTC THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

美國哥倫比亞大學紐約市信託會 (美國) THE TRUSTEES OF COLUMBIA

UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK (US)

美國

(72)發明人：韋塔爾 馬里亞 L WEETALL, MARIA L. (US)；曹 良弦 CAO, LIANGXIAN

(US)；戴維斯 湯瑪士 W DAVIS, THOMAS W. (US)；唐寶 莫里沙 L

DUMBLE, MELISSA L. (AU)；安博爾 辛格 賈姆 A EBERLE-SINGH, JAIME

A. (US)；奧利佛 肯尼斯 P OLIVE, KENNETH P. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/081906A2

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：12 共 89 頁

(54)名稱

用於治療胰臟癌的方法

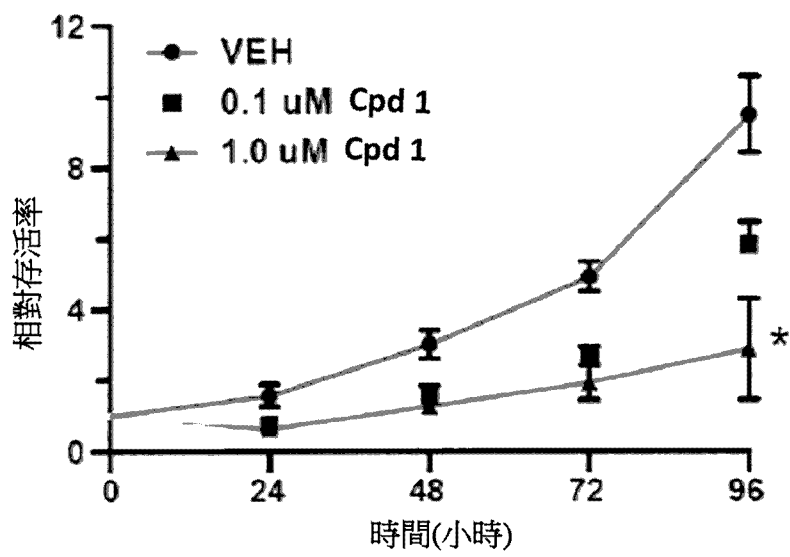
(57)摘要

本發明闡述用於治療有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向該個體投與有效量之微管蛋白聚合抑制劑化合物。更具體而言，本發明闡述用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含將有效量之經取代之反向嘧啶微管蛋白聚合抑制劑化合物單獨或與其他化學治療劑組合投與給該個體。

A method for treating pancreatic cancer in a subject in need thereof comprising, administering to the subject an effective amount of a tubulin polymerization inhibitor compound is described herein. More particularly, a method for treating pancreatic ductal adenocarcinoma in a subject in need thereof comprising, administering to the subject an effective amount of a substituted reverse pyrimidine tubulin polymerization inhibitor compound alone or in combination with other chemo-therapeutic agents is described herein.

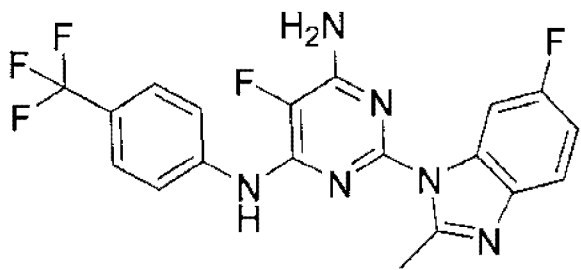
指定代表圖：

符號簡單說明：
無



【圖1a】

特徵化學式：



式(I)



I871287

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療胰臟癌的方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING PANCREATIC CANCER

【中文】

本發明闡述用於治療有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向該個體投與有效量之微管蛋白聚合抑制劑化合物。更具體而言，本發明闡述用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含將有效量之經取代之反向嘧啶微管蛋白聚合抑制劑化合物單獨或與其他化學治療劑組合投與給該個體。

【英文】

A method for treating pancreatic cancer in a subject in need thereof comprising, administering to the subject an effective amount of a tubulin polymerization inhibitor compound is described herein. More particularly, a method for treating pancreatic ductal adenocarcinoma in a subject in need thereof comprising, administering to the subject an effective amount of a substituted reverse pyrimidine tubulin polymerization inhibitor compound alone or in combination with other chemo-therapeutic agents is described herein.

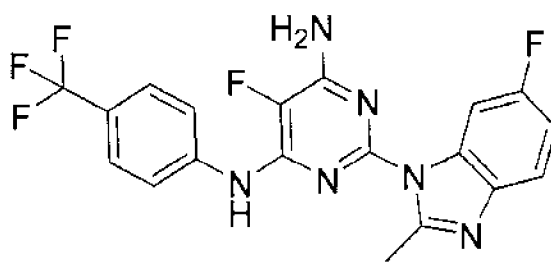
【指定代表圖】

圖1a

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療胰臟癌的方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING PANCREATIC CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明闡述用於治療有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向該個體投與有效量之微管蛋白聚合抑制劑化合物。更具體而言，本發明闡述用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含將有效量之經取代之反向嘧啶微管蛋白聚合抑制劑化合物單獨或與其他化學治療劑組合投與給該個體。

【先前技術】

【0002】 據估計，2018年有55,440名美國人診斷患有胰臟癌，此係癌症相關死亡率之第五大最常見原因；該等數字預計在未來十年內上升。胰臟導管腺癌(PDA)係高度抗化學治療之癌症，每年導致超過45,000例死亡，佔胰臟腫瘤之約93%。儘管近年來已取得一些可衡量之進步，但PDA仍然係在很大程度上難治之癌症，其中中值存活少於六個月，5年存活率僅為8.7%。

【0003】 若干因素導致此較差預後。大多數患者(85%)呈現為晚期疾病，此阻礙該等患者接受一種有效干預：手術切除。然而，即使在患有局部侷限性疾病且已進行手術之彼等患者中，由於高復發率，5年及10年存活率亦分別僅為25%及8% (A. Richter等人，World J Surg 27, 324，2003年3月)。對於該等剩餘85%患者以及患有復發性疾病之彼等患者，幾

乎沒有可用治療。國家標準照護療法吉西他濱(gemcitabine)將存活略延長幾週，其主要批准用於改良生活品質指標(H. A. Burris, 3rd等人，J Clin Oncol 15, 2403，1997年6月)。FDA批准之用於晚期PDA之唯一另一藥劑係得舒緩(Tarceva)，其與吉西他濱組合時提供平均僅10天之額外益處。儘管已進行60次以上不同藥劑及組合之臨床試驗(H. Q. Xiong, K. Carr, J. L. Abbruzzese, Drugs 66, 1059, 2006)，但尚未鑑別出其他有效療法。

【0004】 PDA之最顯著特徵之一係存在擴張之促結締組織增生性基質，其調節局部微環境，從而產生高間隙液壓、差的血管供應及減少之組織灌注及擴散。因此，藥物至胰臟腫瘤之遞送效率低於正常組織，此導致此疾病所特有的廣泛原發性化學抗性。PDA對細胞毒性療法之廣泛抗性部分地係由於此種對藥物遞送之生物物理障壁而造成的。

【0005】 化學治療劑在KPC (KrasLSL.G12D/+ ; p53R172H/+ ; PdxCretg/+)遺傳工程化小鼠模型中之臨床前測試表明，針對PDA之藥物開發努力應專注於半衰期長且治療指數大(效能與毒性之間的濃度範圍)之藥劑作為改良藥物暴露之手段。同樣，在針對PDA之新的方案之設計中亦應考慮藥物穩定性及在腫瘤細胞內之滯留。

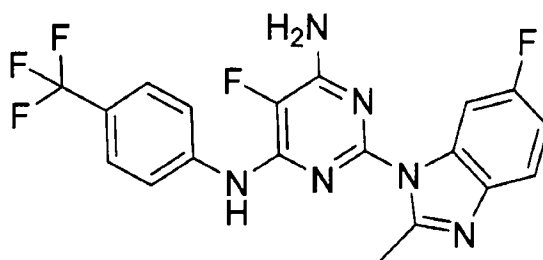
【0006】 不幸的是，大多數傳統細胞毒性劑自循環迅速清除，對正常增生性組織具有急性毒性，代謝快速或主動自腫瘤細胞輸出。一個資訊性反例為nab-太平洋紫杉醇(Abraxane、Celgene)，即微管穩定劑太平洋紫杉醇之白蛋白結合形式，其經FDA批准與吉西他濱組合用於轉移性胰臟癌患者。Nab-太平洋紫杉醇在循環中之終末半衰期為27小時且毒性較未經修飾之太平洋紫杉醇低。此方案之成功有助於證實藥理學在胰臟癌藥物開發中之重要性，且展現將吉西他濱(去氧胞苷類似物)與微管靶向藥劑組

合之益處。

【0007】 因此，業內仍需要克服PDA生物物理障壁以產生至腫瘤組織中之有效生物分佈、具有必要之藥效學性質且與其他用於治療胰臟癌之化學治療劑協同組合之化學治療劑。

【發明內容】

【0008】 化合物1係小分子抗癌劑，其可用於抑制微管蛋白聚合及BMI-1蛋白功能(參見WO2014/081906)，稱為5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺，具有式(I)之結構：



式(I)，

或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0009】 化合物1已展現出藥理學性質，包括較長之循環半衰期及缺乏P-醣蛋白(PGP)受質活性以及至腫瘤組織中之有效生物分佈。此外，已顯示化合物1在多個PDA細胞系中誘導有絲分裂停滯及細胞凋亡。

【0010】 經由機理研究而不受限於任一特定理論，化合物1已展現起微管聚合抑制劑之作用。另外，化合物1與標準臨床方案(例如吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇中之任一者或兩者)協同組合以改良在患者源異種移植模型(PDX)中之效能，從而產生強效且耐久之癌症消退。此外，在高度抗化學治療之遺傳工程化KPC PDA小鼠模型中，化合物1與吉西他濱組

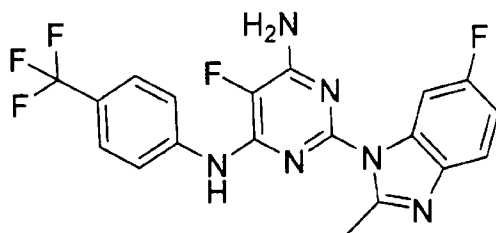
合已展現出效能。

【0011】 該等資料及化合物1作為抗癌劑在臨床開發中所展現之安全性概況展現開發化合物1與標準照護化學療法之組合用於PDA之明確理論基礎。

【0012】

說明

本文所闡述之一個態樣包括用於治療有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1，即5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺，其具有式(I)之結構：



式(I)，

或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0013】 另一態樣包括用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0014】 本文所闡述之一個態樣包括用於治療有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物與有效量之一或多種化學治療劑之組合。

【0015】 另一態樣包括用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥

組合物與有效量之一或多種化學治療劑之組合。

【0016】 本文所闡述之一個態樣包括用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物與有效量之吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇中之任一者或兩者之組合。

【0017】 另一態樣包括用於治療有需要個體之胰臟導管腺癌的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物與有效量之吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇中之任一者或兩者之組合。

【圖式簡單說明】

【0018】

圖1a係在利用媒劑或化合物1 (0.1 μ M或1.0 μ M)處理後，Aspc1細胞相對存活率隨時間變化之圖表。結果顯示相對於媒劑，化合物1展現人類PDA細胞存活率呈劑量及時間依賴性降低。

圖1b繪示來自經媒劑或化合物1 (0.1 μ M或1.0 μ M)處理之Aspc1細胞之DNA含量之代表性直方圖，其係藉由針對7-AAD螢光之流式細胞術所量測。

圖1c係在利用媒劑(DMSO)、化合物1 (0.1 μ M、1.0 μ M)或0.1 μ M諾考達唑(nocodazole)(NOC，陽性對照)處理24小時後，處於G0/G1期、S期及G2/M期之Aspc1細胞百分比之圖表。

圖1d係在利用DMSO、化合物1 (0.1 μ M或1.0 μ M)或0.1 μ M諾考達唑(NOC)處理24小時後，處於有絲分裂中之Aspc1細胞百分比(PH3⁺/4N DNA含量)之圖。圖1b、1c及1d顯示，在人類PDA細胞中，化合物1在細

胞週期停滯方面展現劑量及時間依賴性效應。

圖2a繪示在經媒劑或化合物1 (1.0 μM)處理之Aspc1細胞中在24小時、48小時及72小時時間點藉由DAPI螢光量測之DNA含量之代表性直方圖。

圖2b係在利用DMSO或化合物1 (0.1 μM 或1.0 μM)處理後在24小時、48小時、72小時時間點DNA含量 $>4\text{N}$ 之Aspc1細胞百分比之圖表。圖2a及2b顯示，化合物1展現受多倍性影響之人類PDA細胞之量呈劑量及時間依賴性增加。

圖3a繪示代表性流式細胞術散佈圖，其顯示在利用DMSO處理24小時後或利用1.0 μM 化合物1處理在72小時時Aspc1細胞中細胞凋亡之誘導。對未固定之細胞進行活性半胱天冬酶3及DAPI染色以區分活細胞(左下)與早期細胞凋亡(左上)、晚期細胞凋亡(右上)及壞死(右下)。

圖3b係對於DMSO或化合物在24小時、48小時及72小時時間點經量化總凋亡Aspc1細胞(活性半胱天冬酶3⁺)之圖表。圖3a及3b顯示相對於媒劑，化合物1展現細胞生物標記物呈時間依賴性增加，此指示細胞凋亡相應增加。

圖4a係小鼠中化合物1之血漿含量之圖表，其係藉由在基線或在化合物1之單次經口劑量(10 mg/kg)後2小時、4小時、7小時、24小時或48小時之質譜所量測。圖4a展現化合物1具有較長之血漿半衰期且穿透CNS並分佈至腦組織中。

圖4b係MDCK-P-gp相對MDCK-WT細胞利用化合物1、化合物2、氯丙嗪、嘌呤黴素(puromycin)、長春鹼(vinblastine)、多柔比星(doxorubicin)、太平洋紫杉醇及長春新鹼(vincristine)處理之 CC_{50} 值比率

之圖。圖4b顯示，與引起細胞週期停滯之其他化學治療劑相比，化合物1、化合物2及氯丙嗪不起PGP受質之作用。

圖5a係在化合物1 (10 mg/kg)單獨或與吉西他濱(100 mg/kg)組合之單次經口劑量後24小時，來自KPC小鼠之血漿、四頭肌及PDA組織中之化合物1濃度之圖。圖5a顯示組合之效能改良不係由於藥物動力學藥物-藥物相互作用引起。

圖5b係經10 mg/kg化合物1治療之KPC小鼠之腫瘤上週期蛋白B1之西方墨點(western blot)。在第一劑量之前48小時獲取腫瘤生檢樣品(Bx)，且將其與在第三劑量後24小時屍檢時所獲取之樣品(Nx)進行比較。

圖5c係量化來自圖5b之週期蛋白B1 (CYCLIN B1, CycB1)之圖表，其正規化至黏著斑蛋白(VINCULIN, Vinc)。圖5a顯示化合物1分佈於PDA組織中；且圖5b及5c顯示，化合物1展現週期蛋白B1相對於黏著斑蛋白持續降低，此表明相對於黏著斑蛋白誘導之細胞凋亡，由週期蛋白B1之降低誘導之PDA細胞有絲分裂進展減小。

圖6a係經化合物1與吉西他濱之組合治療的KPC小鼠之體重隨時間變化之圖。

圖6b係經媒劑(VEH)、吉西他濱(GEM, 100 mg/kg b.i.w.)、化合物1 (Cpd 1, 17 mg/kg b.i.w.)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd/GEM)治療的KPC小鼠之存活隨時間變化之圖。

圖6c係在經媒劑(VEH)、吉西他濱(GEM)、化合物1 (Cpd 1)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd/GEM)治療之KPC小鼠中，自縱向腫瘤體積計算之腫瘤生長速率計算值之圖。

圖6d係磷酸化組織蛋白H3 (PH3)細胞之免疫組織化學量化之圖，其

顯示在經媒劑(VEH)、吉西他濱(GEM)、化合物1 (Cpd 1)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd/GEM)治療之KPC小鼠中，在屍檢後每個腫瘤超過10個視野之平均陽性細胞數/40X視野。

圖6e係磷酸化裂解之半胱天冬酶-3 (CC3)細胞之免疫組織化學量化之圖，其顯示在經媒劑(VEH)、吉西他濱(GEM)、化合物1 (Cpd 1)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/GEM)治療的KPC小鼠中，在屍檢後每個腫瘤超過10個視野之平均陽性細胞數/40X視野。圖6a、6b、6c、6d及6e顯示，化合物1與吉西他濱組合在KPC小鼠模型中協同地增加總體存活；其中，圖6a顯示化合物1與吉西他濱組合維持相對KPC小鼠體重；圖6b顯示相對於媒劑、單獨之吉西他濱或單獨之化合物1，化合物1與吉西他濱組合在相對於單獨之每一藥劑協同地增加總體存活的同時，同時降低腫瘤體積；圖6c、6d及6e顯示，相對於媒劑、單獨之吉西他濱或單獨之化合物1，化合物1與吉西他濱組合展現PDA細胞之生長速率及某些細胞生物標記物之總體降低。

圖7a係藉由高解析度3D超音波量測之經媒劑(veh)或化合物1 (Cpd 1)治療的KPC小鼠之腫瘤體積之圖。

圖7b係藉由高解析度3D超音波量測之經媒劑(veh)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/gem)治療的KPC小鼠之腫瘤體積之圖。圖7a顯示相對於媒劑，化合物1展現KPC小鼠模型PDA腫瘤體積呈時間依賴性降低；且圖7b顯示，相對於單獨之吉西他濱或單獨之化合物1，化合物1與吉西他濱之組合展現KPC小鼠PDA腫瘤體積呈加性時間依賴性降低。

圖8a係在經媒劑(VEH)、化合物1 (Cpd 1)、吉西他濱(GEM)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/GEM)治療的KPC小鼠中，藉由7天之體積

變化百分比量測之腫瘤生長之圖。

圖8b係在經媒劑(V)、化合物1 (Cpd 1+V)、吉西他濱(G)或化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1+G)治療的KPC小鼠中，患有肝轉移之小鼠百分比之圖。圖8a顯示相對於媒劑、單獨之吉西他濱或單獨之化合物1，化合物1與吉西他濱之組合展現KPC小鼠PDA腫瘤生長之降低；且圖8b顯示，相對於媒劑及單獨之吉西他濱，化合物1與吉西他濱之組合展現KPC小鼠PDA驅動之肝轉移之降低。

圖9a係來自經吉西他濱(GEM)治療的KPC小鼠之經染色腫瘤切片。

圖9a係來自經化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/GEM)治療的KPC小鼠之經染色腫瘤切片之影像。圖9a顯示吉西他濱誘導之細胞凋亡細胞群體；且圖9b顯示化合物1與吉西他濱之組合誘導之細胞凋亡細胞群體；其中化合物1與吉西他濱之組合展現細胞凋亡細胞群體之顯著增加，此表明細胞凋亡誘導之協同增加。

圖10a係一系列西方墨點，其顯示相對於黏著斑蛋白(VINC)加載對照，經媒劑(VEH)、0.1 μ M諾考達唑(NOC)、0.1 μ M化合物1 (0.1)或1.0 μ M化合物1 (1.0)處理24小時之Aspc1、MiaPaCa-2及Panc1細胞中之BMI-1含量。圖10a顯示相對於媒劑及黏著斑蛋白表現，化合物1在各種細胞類型中展現BMI-1蛋白表現之持續降低。

圖10b係經媒劑(VEH)、0.1 μ M化合物1 (Cpd 1)或1.0 μ M化合物1 (Cpd 1)處理的J1002VEH及J1002TAM細胞在96小時內之相對存活率之圖表。圖10b顯示相對於媒劑及J1002之存在，化合物1展現依賴於BMI-1蛋白表現之細胞存活率呈劑量及時間依賴性降低。

圖10c係經化合物1處理72小時之J1002VEH及J1002TAM細胞的劑量

反應曲線之圖表。圖10c顯示相對於經媒劑處理之細胞，在J1002存在下，化合物1展現對降低BMI-1蛋白表現具有低於 μM 之活性。

圖10d繪示經媒劑(VEH)或 $1.0\ \mu\text{M}$ 化合物1 (Cpd 1)處理24小時之J1002VEH細胞之代表性DNA直方圖。

圖10e係在利用媒劑(VEH)或 $1.0\ \mu\text{M}$ 化合物1 (Cpd 1)處理24小時後，處於G0/G1期、S期及G2/M期之J1002VEH細胞百分比之圖表。

圖10f繪示經媒劑(VEH)或 $1.0\ \mu\text{M}$ 化合物1 (Cpd 1)處理24小時之J1002TAM細胞之代表性DNA直方圖。

圖10g係在利用媒劑(VEH)或 $1.0\ \mu\text{M}$ 化合物1 (Cpd 1)處理24小時後，處於G0/G1期、S期及G2/M期之J1002TAM細胞百分比之圖表。圖10d、10e、10f及10g顯示相對於媒劑及J1002之存在，化合物1展現受多倍性影響之BMI-1依賴性細胞之量呈劑量及時間依賴性增加；其中，整體資料表明化合物1間接地由於有絲分裂停滯而誘導BMI-1過度磷酸化。

圖11a係在8小時、16小時及24小時時間點上積分之藉由對經DMSO或 $1\ \mu\text{M}$ 化合物1 (Cpd 1)處理之Aspc1細胞進行RNA-seq量測之差異表現基因之圖。

圖11b係顯示來自經媒劑(VEH)、 $3.0\ \mu\text{M}$ 化合物1 (Cpd 1)、 $1.0\ \mu\text{M}$ 秋水仙鹼(COL)或 $1.0\ \mu\text{M}$ 太平洋紫杉醇(TAX)處理2小時之Aspc1細胞之游離微管蛋白之西方墨點。處理後，藉由離心使細胞溶解物分級以自微管分離游離微管蛋白。LSP = 低速糰粒($1,000 \times g$, 5 min)，HSP = 高速糰粒($100,000 \times g$, 1小時)，HSS = 高速上清液($100,000 \times g$, 1小時)。圖11a及11b顯示相對於媒劑、COL (卡鉑(carboplatin))及TAX (他莫昔芬(tamoxifen))，化合物1在防止微管蛋白形成方面展現顯著之倍數變化增

加。

圖11c係經媒劑(VEH)處理24小時之Aspc1細胞中微管蛋白及DAPI之影像。

圖11d係經化合物1 (Cpd 1)處理24小時之Aspc1細胞中微管蛋白及DAPI之影像。圖11c及11d顯示相對於媒劑，化合物1展現微管蛋白形成之顯著降低。

圖11e係對於經媒劑(DMS)、他莫昔芬(TAX)、卡鉑(COL)及化合物1 (0.12 μ M、0.37 μ M、1.11 μ M、3.33 μ M及10 μ M)處理之細胞，微管蛋白聚合分析隨時間變化之圖表。

圖11f係圖11e中所表示之螢光單位/分鐘之圖表。圖11e及11f顯示相對於媒劑、COL (卡鉑)及TAX (他莫昔芬)，化合物1展現微管蛋白聚合呈劑量依賴性降低；其中，整體資料表明化合物1直接抑制微管形成。

圖12a係源自經媒劑(veh)、吉西他濱(gem)、nab-太平洋紫杉醇(nabP)、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合(gm/nabP)、化合物1 (Cpd 1)、化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/gem)、化合物1與nab-太平洋紫杉醇之組合(Cpd 1/nabP)及化合物1、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合(Cpd 1/gem/nabP)治療的人類PDA之皮下患者源異種移植物之平均腫瘤體積隨時間變化之圖表。

圖12b係經媒劑(veh)、吉西他濱(gem)、nab-太平洋紫杉醇(nabP)、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合(gm/nabP)、化合物1 (Cpd 1)、化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/gem)、化合物1與nab-太平洋紫杉醇之組合(Cpd 1/nabP)及化合物1、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合(Cpd 1/gem/nabP)治療的小鼠之體重隨時間變化之圖表。

圖12c繪示經吉西他濱(gem)、nab-太平洋紫杉醇(nabP)及化合物1 (Cpd 1)治療之腫瘤之生長及衰減常數。

圖12d係經媒劑(veh)、吉西他濱(gem)、nab-太平洋紫杉醇(nabP)、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合(gm/nabP)、化合物1 (Cpd 1)、化合物1與吉西他濱之組合(Cpd 1/gem)、化合物1與nab-太平洋紫杉醇之組合(Cpd 1/nabP)及化合物1、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合(Cpd 1/gem/nabP)治療的每一小鼠之腫瘤反應之圖。圖12a、12b、12c及12d顯示，在PDA之人類源異種移植物模型中，化合物1與nab-太平洋紫杉醇之雙重組合以及化合物1與吉西他濱及nab-太平洋紫杉醇之三重組合之任一者或兩者協同地降低腫瘤體積及總體腫瘤生長；其中，圖12a顯示相對於媒劑、單獨之吉西他濱、單獨之化合物1、單獨之nab-太平洋紫杉醇、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合及吉西他濱與化合物1之組合，化合物1與nab-太平洋紫杉醇之雙重組合以及化合物1與吉西他濱及nab-太平洋紫杉醇之三重組合之任一者或兩者協同地降低腫瘤體積；圖12b顯示相對於媒劑、單獨之吉西他濱、單獨之化合物1、單獨之nab-太平洋紫杉醇、吉西他濱與nab-太平洋紫杉醇之組合及吉西他濱與化合物1之組合、化合物1與nab-太平洋紫杉醇之組合及化合物1與吉西他濱及nab-太平洋紫杉醇二者之組合，所有組合均協同地維持相對KPC小鼠體重；圖12c顯示相對於吉西他濱、化合物1及nab-太平洋紫杉醇中任一者之存在或不存在，化合物1與吉西他濱及nab-太平洋紫杉醇中之任一者或兩者之組合顯著地降低腫瘤生長之總體速率，同時增加腫瘤體積之衰減速率；且圖12d顯示相對於吉西他濱、化合物1及nab-太平洋紫杉醇中任一者之存在或不存在，化合物1與吉西他濱及nab-太平洋紫杉醇中之任一者或兩者之組合顯著地降

低初始腫瘤體積。

【實施方式】

【0019】

定義

如本文所使用，術語「約」意指給定值左右之範圍，其中所得值與明確列舉之值實質上相同。在一個態樣中，「約」意指在給定值或範圍之25%內。舉例而言，片語「約70重量%」包含自52重量%至88重量%之至少所有值。在另一態樣中，術語「約」意指在給定值或範圍之10%內。舉例而言，片語「約70重量%」包含自63重量%至77重量%之至少所有值。在另一態樣中，術語「約」意指在給定值或範圍之7%內。舉例而言，片語「約70重量%」包含自65重量%至75重量%之至少所有值。

【0020】 濃度、量、細胞計數、百分比及其他數值可在本文中以範圍格式呈現。應理解，僅為方便及簡潔起見而使用此範圍格式，且此範圍格式應靈活地解釋為不僅包括明確列舉為對範圍之限制之數值，且亦包括涵蓋在該範圍內之全部個別數值或子範圍如同每一數值及子範圍均被明確列舉。

【0021】 如本文所使用，術語「療法(therapies及therapy)」可係指可用於預防、治療、管控或改善病狀或病症或其一或多種症狀(例如胰臟癌或與其相關之一或多種症狀或一或多種病狀)之任何方案、方法、組合物、調配物及/或藥劑。

【0022】 在某些態樣中，術語「療法(therapies及therapy)」係指可用於治療、管控、預防或改善病狀或病症或其一或多種症狀(例如胰臟癌或與其相關之一或多種症狀或一或多種病狀)之藥物療法(例如化學療

法)、輔助療法、輻射、手術、生物療法、支持療法、抗病毒療法及/或其他療法。在某些態樣中,術語「療法」係指除化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物以外之療法。在具體態樣中,「額外療法(additional therapy及additional therapies)」係指除使用化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之治療以外之療法。在具體態樣中,療法包括使用化合物1作為輔助療法。舉例而言,將化合物1與可用於治療、管控、預防或改善病狀或病症或其一或多種症狀(例如胰臟癌或與其相關之一或多種症狀或一或多種病狀)之藥物療法(例如化學療法)、生物療法、手術、支持療法、抗病毒療法及/或其他療法結合使用。

【0023】如本文所使用,術語「人類嬰兒」係指新生兒至1歲人類。

【0024】如本文所使用,術語「人類學步兒」係指1歲至3歲之人類。

【0025】如本文所使用,術語「人類兒童」係指1歲至18歲之人類。

【0026】如本文所使用,術語「人類成人」係指18歲或更年長之人類。

【0027】如本文所使用,術語「中年人」係指年齡介於30歲與64歲之間的人類。

【0028】如本文所使用,術語「老人」係指65歲或更年長之人類。

【0029】如本文所使用,術語「個體」係指投與如本文所闡述之療法之個體。在具體態樣中,個體係人類。

【0030】如本文所使用,術語「胰臟癌」通常係指如本文所闡述之

胰臟癌。在具體態樣中，一般術語胰臟癌可係指胰臟導管腺癌(PDA)，而不明確使用該術語。

【0031】 如本文所使用，在向患有胰臟癌之個體投與化合物1之背景中，術語「有效量」係指產生有益或治療效應之化合物1之劑量。在具體態樣中，化合物1之「有效量」係指足以達成以下有益或治療效應中之至少一者、兩者、三者、四者或更多者之化合物1之量：(i) 抑制胰臟癌；(ii) 使胰臟癌消退；(iii) 根除、切除或完全緩解胰臟癌；(iv) 預防與胰臟癌相關之一或多種症狀之發展或發作；(v) 降低或改善與胰臟癌相關之一或多種症狀之嚴重程度；(vi) 降低與胰臟癌相關之一或多種症狀之數量；(vii) 改善與胰臟癌相關之一或多種症狀之嚴重程度；(viii) 減少與胰臟癌相關之一或多種症狀之持續時間；(ix) 預防與胰臟癌相關之增生或一或多種症狀之復發；(x) 死亡率降低；(xi) 個體存活率增加；(xii) 無復發存活延長；(xiii) 緩解期胰臟癌個體數量增加；(xiv) 個體住院減少；(xv) 住院時間縮短；(xvi) 住院率降低；(xvii) 個體存活增加；(xviii) 胰臟癌個體之無症狀存活延長；(xix) 個體胰臟癌緩解期之長度增加；(xx) 生活品質(QOL)改良，如藉由業內所熟知之方法評價，例如QOL問卷及諸如此類；(xxi) 在利用另一化學治療劑治療之前，投與化合物1降低增生；(xxii) 在利用另一化學治療劑治療之後，投與化合物1降低增生；(xxiii) 在組合療法中，投與化合物1與另一化學治療劑降低增生；(xxiv) 在組合療法中，投與化合物1與另一化學治療劑具有加性抗增生效應；(xxv) 在組合療法中，投與化合物1與另一化學治療劑具有協同抗增生效應；(xxvi) 在輻射療法之前，投與化合物1降低增生；(xxvii) 在輻射療法之後，投與化合物1降低增生；(xxviii) 投與化合物1與輻射之組合療法降低

增生；(xxix) 在手術治療之前，投與化合物1降低增生；(xxx) 投與化合物1與手術之組合治療降低增生；(xxxi) 投與化合物1與姑息性療法增強或改良治療效應；(xxxii) 患有胰臟癌之個體之BMI-1血漿濃度降低；(xxxiii) 患有胰臟癌之個體之血漿中循環增生細胞減少；(xxxiv) 患有胰臟癌之個體中胰臟癌生物標記物(例如BMI-1、微管蛋白聚合、細胞凋亡標記物或組織及諸如此類)之血漿濃度改變(例如減少或增加)；(xxxv) 來自患有胰臟癌之個體之生物試樣(例如血漿、血清、尿液或任何其他生物流體)中之BMI-1濃度降低；(xxxvi) 在投與如本文所闡述之療法後，如藉由熟習此項技術者可用之習用方法所量測，增生細胞計數得以維持，該等習用方法係例如磁共振成像(MRI)、動態對比增強MRI (DCE-MRI)、X射線、電腦斷層攝影術(CT)掃描、正電子發射斷層攝影術(PET)掃描、7-AAD螢光或DAPI螢光；(xxxvii) 在投與如本文所闡述之療法後，如藉由熟習此項技術者可用之習用方法所量測，增生細胞計數降低，該等習用方法係例如磁共振成像(MRI)、動態對比增強MRI (DCE-MRI)、X射線、電腦斷層攝影術(CT)掃描、正電子發射斷層攝影術(PET)掃描、7-AAD螢光或DAPI螢光；或(xxxviii) 在投與如本文所闡述之療法後，如藉由熟習此項技術者可用之習用方法所量測，增生細胞計數不會增加或增加低於預期，該等習用方法係例如磁共振成像(MRI)、動態對比增強MRI (DCE-MRI)、X射線、電腦斷層攝影術(CT)掃描或正電子發射斷層攝影術(PET)掃描、7-AAD螢光或DAPI螢光。

【0032】 如本文所使用，術語「在24小時時期內」係指在此期間狀態得以維持之時間段；例如，當達成化合物1之平均血漿濃度且維持複數個24小時時期時，鑑別出化合物1之有效量。換言之，化合物1之平均血

漿濃度可在適宜時間內達到，其可多於或少於24小時。

【0033】如本文所使用，術語「如本文所闡述之療法」係指使用化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物作為BMI-1功能之抑制劑，藉由靶向抑制微管蛋白聚合來治療或改善有需要個體的胰臟癌之方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1。

【0034】在一個態樣中，胰臟癌係胰臟導管腺癌。在本文所闡述療法之另一態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之使用方法包含與具有協同抗增生活性之其他化學治療劑之組合。在一個態樣中，其他化學治療劑抑制BMI-1功能活性。在另一態樣中，其他化學治療劑抑制微管蛋白聚合。

【0035】如本文所使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼以及有機酸及鹼)製備之鹽；例如，參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)或*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第19版，Mack Publishing, Easton PA (1995)。

【0036】如本文所使用，術語「化合物1」通常係指5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺化合物及其醫藥上可接受之鹽。「化合物1」可為實質上純(例如約90%、約95%、約98%、約99%或約99.9%純)。在各個態樣中，術語「化合物1」係指國際公開案第WO2014/081906中所揭示之化合物109，該國際公開案係以全文引用的方式併入本文中。

【0037】

使用方法

如本文所展現，化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物係微管蛋白聚合及BMI-1功能之抑制劑，其用於治療或改善有需要個體之胰臟癌，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0038】 在一個態樣中，胰臟癌係胰臟導管腺癌。

【0039】 在另一態樣中，化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之使用方法包含化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物與一或多種其他化學治療劑之組合，其中該組合展現協同抗增生活性。在一個態樣中，其他化學治療劑抑制BMI-1功能活性。在另一態樣中，其他化學治療劑抑制微管蛋白聚合。然而，尚無已知或經批准之BMI-1功能活性或微管蛋白聚合任一者或兩者之抑制劑用於治療胰臟癌。因此，強效及選擇性活性、有利之醫藥性質及廣泛之臨床經驗表明化合物1係治療胰臟癌之可用藥劑。

【0040】 在一個態樣中，本文闡述抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能以誘導增生細胞或細胞系中細胞週期停滯之方法。

【0041】 在另一態樣中，用於抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能以誘導增生細胞或細胞系中細胞週期停滯的方法包含使化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物與增生細胞或細胞系接觸，該增生細胞或細胞系可係初始細胞或已顯示受微管蛋白聚合及BMI-1功能抑制或降低之影響。

【0042】 在另一態樣中，此等細胞或細胞系之非限制性實例係選自HL-60、HeLa、HT1080、HCT116、HEK293、NCI H460、U-87MG、ASPC-1、PL-45、HPAF-2、PC-3、MDA-MB-231、MDA-MB-468、

A431、SNU-1、AGS、Kato III、A549、Calu-6、A375、SY5Y、SKOV3、Capan-1、sNF96.2、TIVE-L1、TIVE-L2、LNCaP細胞及諸如此類。在更具體態樣中，細胞或細胞系可係胰臟癌細胞。

【0043】在一個態樣中，用於抑制或降低患有胰臟癌之有需要個體之微管蛋白聚合及BMI-1功能的方法包含向如本文所闡述之該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0044】在具體態樣中，個體診斷為患有能夠藉由抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能治療之胰臟癌。

【0045】在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前之微管蛋白聚合及BMI-1功能，如本文所闡述之用於抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能之方法將微管蛋白聚合及BMI-1功能抑制或降低約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0046】在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前之微管蛋白聚合及BMI-1功能，如本文所闡述之用於抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能之方法以以下範圍抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能：約5%至約20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%或約40%至約100%或其間之任何範圍，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0047】在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前之活體外或活體內增生細胞或細胞系群體，本文所闡述之用於抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能之方法將使活體外或活體內增生細胞或細胞系群體之

增生抑制或使其降低約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0048】 在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前之活體外或活體內增生細胞或細胞系群體，如本文所闡述之用於抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能之方法以以下範圍抑制增生或降低活體外或活體內增生細胞或細胞系群體：約5%至約20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%或約40%至約100%或其間之任何範圍，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0049】 在各個態樣中，如本文所闡述之用於抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能之方法降低個體中BMI-1之血漿濃度，如藉由業內所熟知之方法(例如ELISA)評價。

【0050】 在一個態樣中，本文闡述用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，其包含投與有效抑制或降低該個體中之微管蛋白聚合及BMI-1功能之量的化合物1。

【0051】 在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前之微管蛋白聚合及BMI-1功能，如本文所闡述之用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法將微管蛋白聚合及BMI-1功能抑制或降低約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0052】 在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前之微管蛋白聚合及BMI-1功能，如本文所闡述之用於預防、治療或改善有需要個

體之胰臟癌的方法以以下範圍抑制或降低微管蛋白聚合及BMI-1功能：約5%至約20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至99%或約40%至約100%或其間之任何範圍，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0053】 在各個態樣中，如本文所闡述之用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法降低個體中BMI-1之濃度，如藉由業內所熟知之方法(例如ELISA)評價。

【0054】 在一個態樣中，本文闡述用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，其包含投與有效抑制個體中之增生或降低活體外或活體內增生細胞或細胞系群體之量的化合物1。

【0055】 在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前個體中之增生或活體外或活體內增生細胞或細胞系群體，本文所闡述之用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法將使個體中活體外或活體內增生細胞或細胞系群體之增生抑制或使其降低約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、80%、85%、90%、95%或100%，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0056】 在具體態樣中，相對於在向個體投與化合物1之前個體中之增生或活體外或活體內增生細胞或細胞系群體，如本文所闡述之用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法以以下範圍抑制個體中之增生或降低活體外或活體內增生細胞或細胞系群體：約5%至約20%、10%至30%、15%至40%、15%至50%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、30%至60%、30%至70%、30%至80%、30%至90%、30%至95%、30%至

99%或約40%至約100%或其間之任何範圍，如藉由業內所熟知之方法評價。

【0057】 在各個態樣中，如本文所闡述之用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法抑制該個體中之增生或降低活體外或活體內增生細胞或細胞系群體，如藉由業內所熟知之方法(例如ELISA)評價。

【0058】 在一個態樣中，本文闡述用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向有需要個體投與有效抑制該個體中之增生或降低活體外或活體內增生細胞或細胞系群體之量的化合物1與另一療法(例如一或多種不包含化合物1或包含不同抗增生劑之額外療法)之組合。

【0059】 此等方法可涉及在投與額外療法之前、與其同時或在其之後投與化合物1。在某些態樣中，此等方法具有加性或協同效應。

【0060】 在具體態樣中，本文呈現用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，其包含向有需要個體投與有效量之化合物1及有效量之另一療法。

【0061】 可根據本文所提供之方法預防、治療或改善之癌症之具體實例包括(但不限於)胰臟癌，例如(但不限於)胰臟導管腺癌。

【0062】 在某些態樣中，可根據本文所提供之方法預防、治療或改善之胰臟癌係選自胰臟導管腺癌。

【0063】 在一個態樣中，本文呈現用於預防、治療或改善胰臟癌之方法，其包含：(a) 向有需要個體投與一或多個劑量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物；及(b) 在步驟(a)之前及/或之後監測某些生物標記物之濃度。

【0064】 在具體態樣中，監測步驟(b)係在投與化合物1或其醫藥上

可接受之鹽或醫藥組合物之一定劑量數(例如1個、2個、4個、6個、8個、10個、12個、14個、15個或29個劑量或更多個劑量；2至4個、2至8個、2至20個或2至30個劑量)或一定時間段(例如1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天；或1週、2週、3週、4週、5週、10週、15週、20週、30週、40週、45週、48週或50週)之前及/或之後進行。

【0065】 在具體態樣中，該等監測參數中之一或多者係在向個體投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之前檢測。

【0066】 在具體態樣中，在投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之後，活體外或活體內增生細胞或細胞系群體增生之減少指示療程有效用於預防、治療或改善胰臟癌。

【0067】 在具體態樣中，在投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之後，活體外或活體內增生細胞或細胞系群體增生之改變可指示可以調整化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之投與劑量、頻率及/或時間長度(例如增加、降低或維持)。

【0068】 在具體態樣中，在涉及向個體投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物的針對胰臟癌之療程之前、在其期間及/或在其之後監測個體之生物試樣中某些生物標記物之濃度。

【0069】 向個體投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之劑量、頻率及/或時間長度可由於活體外或活體內增生細胞或細胞系群體之增生而修改。或者，該等監測參數(例如某些生物標記物之濃度)之變化可指示，涉及投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之療程有效預防、治療或改善胰臟癌。

【0070】 個體中某些生物標記物之濃度可藉由熟習此項技術者已知

之任何技術來檢測。在某些態樣中，用於檢測個體之某些生物標記物之濃度的方法包含自該個體獲得已經受某些類型之處理(例如離心)之生物樣品(例如組織或流體樣品)且檢測該生物樣品(例如來自血漿、血清、尿液或任何其他生物流體)中該等生物標記物之濃度，且藉由使用免疫技術(例如ELISA)進行檢測。

【0071】 在具體態樣中，可使用如本文所闡述之ELISA分析來檢測已經受某些類型之處理(例如離心)之生物樣品(例如來自血漿、血清、尿液或任何其他生物流體)中生物標記物之濃度。業內已知之可用於檢測生物樣品中之生物標記物之濃度的其他技術包括多工或蛋白質體學分析。

【0072】 在具體態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法緩和或管控與胰臟癌相關之一種、兩種或更多種症狀。緩和或管控胰臟癌之一種、兩種或更多種症狀可用作用於預防、治療或改善胰臟癌之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之效能之臨床終點。在一些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法降低與胰臟癌相關之一或多種症狀之持續時間及/或嚴重程度。在一些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法抑制與胰臟癌相關之一或多種症狀之發作、進展及/或復發。在一些態樣中，本文所提供之用於治療胰臟癌的方法降低與胰臟癌相關之症狀數量。

【0073】 在某些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法延長或延遲細胞週期之G1/S或G1/S晚期(即，晚期檢查點(靜止或DNA前體合成期)與早期DNA合成期之間的時期)。在其他態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法延長或延遲細胞週期之S或G2/M期(即，DNA合成與早期分裂期之間的時期)。

【0074】 在一些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法降低、改善或緩和胰臟癌及/或其一或多種症狀之嚴重程度。在其他態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法減少診斷患有胰臟癌之個體之住院(例如住院之頻率或持續時間)。

【0075】 在某些態樣中，本文所提供之方法延長診斷患有胰臟癌之個體之存活。在具體態樣中，本文所提供之方法將診斷患有胰臟癌之個體之存活延長約6個月或更長時間、約7個月或更長時間、約8個月或更長時間、約9個月或更長時間或約12個月或更長時間。

【0076】 在特定態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法抑制或降低胰臟癌或與其相關之一或多種症狀之進展。在具體態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法增強或改良另一療法(例如抗癌劑、輻射、藥物療法(例如化學療法)、抗雄激素療法或手術)之治療效應。在某些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法涉及使用化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物作為輔助療法。

【0077】 在特定態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法降低診斷患有胰臟癌之個體之死亡率。在某些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法增加緩解期個體數量或降低住院率。在其他態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法預防與胰臟癌相關之一或多種症狀之發展、發作或進展。

【0078】 在特定態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法延長胰臟癌個體之無症狀存活。在一些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法不會治癒個體之胰臟癌，但預防該疾病

之進展或惡化。在一些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法改良個體之生活品質。

【0079】 在某些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法增加診斷患有癌症之個體之無癌症存活率。在一些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法延長無復發存活。在某些態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法增加緩解期個體數量。在其他態樣中，本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法增加個體之緩解之時間長度。

【0080】

治療群體

在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係患有或診斷患有胰臟癌之人類。在其他態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係傾向於或易於發生胰臟癌之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係處於發生胰臟癌風險下之人類。

【0081】 在一個態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係人類嬰兒。在另一態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係人類學步兒。在另一態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係人類兒童。在另一態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係人類成人。在另一態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係中年人。在另一態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係老人。

【0082】 在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療癌症之個體患有轉移至身體之其他部位(例如骨、肺及肝)之胰臟癌。在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體自胰臟癌緩解。在一些態樣中，根

據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體之胰臟癌復發。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行治療之個體正在經歷與胰臟癌相關之一或多種症狀之復發。

【0083】 在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係約1歲至約5歲、約5歲至10歲、約10歲至約18歲、約18歲至約30歲、約25歲至約35歲、約35歲至約45歲、約40歲至約55歲、約50歲至約65歲、約60歲至約75歲、約70歲至約85歲、約80歲至約90歲、約90歲至約95歲或約95歲至約100歲或其間之任何年齡之人類。

【0084】 在具體態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係18歲或更年長之人類。在特定態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係介於1歲至18歲之間的人類兒童。在某一態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係介於12歲與18歲之間的人類。在某一態樣中，個體係男性。在另一態樣中，個體係女性。在一個態樣中，個體係不處於孕期或哺乳期之女性。在一個態樣中，個體係懷孕或將/可能懷孕或處於哺乳期之女性。

【0085】 在特定態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係處於免疫受損狀態或免疫抑制狀態之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係正在接受免疫抑制療法或自其恢復之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係患有胰臟癌或處於患有胰臟癌風險下之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係經歷、將要經歷或已經歷手術、藥物療法(例如化學療法)、激素療法及/或放射療法之人類。

【0086】 在一些態樣中，在發生對除化合物1以外之療法之任何不

良效應或不耐受性之前，向根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物或組合療法。在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係難治性個體。在某些態樣中，難治性個體係對於標準療法(例如手術、輻射及/或藥物療法(例如化學療法))難治之個體。在某些態樣中，在胰臟癌尚未顯著根除及/或一或多種症狀尚未顯著緩和時，患有胰臟癌之個體對於療法難治。可在活體內或活體外藉由業內已知用於分析胰臟癌之治療有效性之任何方法，使用此一背景中之「難治」之業內公認含義確定個體是否具有難治性。

【0087】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係已證明對於除利用化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之治療以外之療法難治，但已不再進行該等療法之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係已接受一或多種習用抗癌療法之人類，該一或多種習用抗癌療法係例如手術、藥物療法(例如化學療法)、抗雄激素療法或輻射。在該等個體中，有難治性個體、對於習用療法過於年幼之個體及儘管利用現有療法治療但胰臟癌復發之個體。

【0088】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係易於對習用療法發生不良反應之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係在投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之前尚未接受諸如藥物療法(例如化學療法)、手術、抗雄激素療法或放射療法等療法之人類。在其他態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係在投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之前已接受療法之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法治療胰臟癌之個體係已經歷對先前療法之不良副作用或由於對人類不可接受之毒性程度而

中斷先前療法之人類。

【0089】

劑量及投與

根據本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法，可藉由多種途徑以產生有益或治療效應之量向有需要個體投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。根據本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法，化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物可經口投與有需要之個體。化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之經口投與可有助於需要此治療之個體遵從服用化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之方案。因此，在具體態樣中，向有需要個體經口投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。在另一態樣中，本文所提供之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物可與食物或水一起或不與食物或水一起經口投與。

【0090】 其他投與途徑包括(但不限於)靜脈內、真皮內、鞘內、肌內、皮下、鼻內、吸入、經皮、經局部、經黏膜、顱內、硬膜外及滑膜內。在一個態樣中，以全身方式(例如非經腸)向有需要個體投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。在一個態樣中，經由允許化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物穿過血腦障壁之途徑(例如經口)投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0091】 根據本文所提供之涉及投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物與一或多種額外療法之組合之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法，可藉由相同投與途徑或不同途徑投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物及一或多種額外療法。

【0092】 根據本文所提供之用於預防、治療或改善胰臟癌的方法，投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之劑量及頻率至需要治療之個體將係有效的，同時使任何副作用最小化。執業醫師可根據與需要治療之個體相關之因素來確定投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之確切劑量及頻率。

【0093】 可慮及之因素包括疾病狀態之嚴重程度、個體之一般健康狀況、個體之年齡、體重及性別、飲食、投與時間及頻率、藥物組合、反應敏感性及對療法之耐受性/反應。可隨時間調整化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物之投與劑量及頻率以提供有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物或維持期望效應。

【0094】 如本文所闡述，本文所呈現之用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物，其中該有效量係在不同日期每週兩次向個體投與之劑量，其中一週中之第二劑量係在第一劑量後三天，且其中下一週中之第一劑量係在前一週中之第二劑量後四天。

【0095】 在具體態樣中，有效量係投與個體之劑量，可視個體反應增加或降低。

【0096】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物，其中該有效量係選自在以下範圍內之劑量之劑量：約50 mg至約200 mg、約100 mg至約200 mg、約150 mg至約200 mg及諸如此類或其間之任何範圍，其每週兩次經口投與。

【0097】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟

癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物，其中該有效量係選自約50 mg、約100 mg、約150 mg或約200 mg及諸如此類或其間之任何範圍之劑量，其每週兩次經口投與。

【0098】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物，其中該有效量係約50 mg之劑量，其每週兩次經口投與。

【0099】 在一些態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係表示為mg/平方米(mg/m^2)之劑量。化合物1之 mg/m^2 可(例如)藉由將動物之換算因數乘以以mg/公斤(mg/kg)計之動物劑量來確定以獲得以 mg/m^2 計之人類劑量當量之劑量。出於調控目的，可使用以下換算因數：小鼠= 3、倉鼠= 4.1、大鼠= 6、天竺鼠= 7.7。(基於Freireich等人，Cancer Chemother. Rep. 50(4):219-244 (1966))。應用博伊德氏體表面積公式(Boyd's Formula of Body Surface Area)，可使用人類之身高及體重來計算人類體表面積。在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係在約 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 至約 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 範圍內或其間之任何範圍內之量。

【0100】 在一個態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係在患有胰臟癌之個體或患有預先確立之胰臟癌之動物模型中達成化合物1之目標平均血漿濃度之劑量。

【0101】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟

癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係在患有胰臟癌之個體或患有預先確立之胰臟癌之動物模型中在24小時時期內達成在以下範圍內之化合物1之平均血漿濃度之劑量：大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約70小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約60小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約50小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約40小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約30小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約20小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 至大約10小時· $\mu\text{g/mL}$ 及諸如此類或其間之任何範圍。

【0102】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係在患有胰臟癌之個體或患有預先確立之胰臟癌之動物模型中在24小時時期內達成以下化合物1之平均血漿濃度之劑量：大約3小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約10小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約20小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約30小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約40小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約50小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約60小時· $\mu\text{g/mL}$ 、大約70小時· $\mu\text{g/mL}$ 及諸如此類或其間之任何範圍。

【0103】 為達成此等血漿濃度，可投與本文所闡述劑量之化合物1或其醫藥組合物。在某些態樣中，可基於投與個體之一個劑量之化合物1或其醫藥組合物所達成之化合物1之平均血漿濃度來相應地調整化合物1或其醫藥組合物之後續劑量。

【0104】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係在患有胰臟癌之個體或患有預先確立之胰臟癌之動物模型中達成一或多種生物標記物之目標平均血漿濃度降低之劑量。

【0105】 在特定態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中該有效量係在患有胰臟癌之個體或患有預先確立之胰臟癌之動物模型中達成化合物1或其醫藥組合物之期望組織對平均血漿濃度比率之劑量，該等組織對平均血漿濃度比率係如(例如)藉由業內已知之任何成像技術來測定。

【0106】 在一些態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物，其中每一劑量之有效量可相同或可不同。在特定態樣中，在第一時段內向有需要之個體投與第一(即，初始)劑量之化合物1或其醫藥組合物，之後在第二時段內向該個體投與第二(即，速效)劑量之化合物1或其醫藥組合物，且隨後在第三時段內向該個體投與第三(即，維持)劑量之化合物1或其醫藥組合物。該第一劑量可多於該第二劑量，或該第一劑量可少於該第二劑量。同樣，化合物1或其醫藥組合物之第三劑量可多於或少於第二劑量並多於或少於第一劑量。

【0107】 在一些態樣中，本文所闡述之劑量係指所投與之總量；亦即，若投與一種以上化合物，則在一些態樣中，劑量對應於所投與之總量。在具體態樣中，口服組合物含有約5重量%至約95重量%之化合物1。

【0108】 根據用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物之時間長度係由無癌症存活或無症狀所決定之時間段。在某些態樣中，本文所呈現之用於治療胰臟癌的方法包含投與化合物1或其醫藥組合物一段時間，直至與胰臟癌相關之一或多種症狀之嚴重程度及/或數量降低為止。

【0109】 在一些態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟

癌的方法包含投與化合物1或其醫藥組合物長達48週。在其他態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含投與化合物1或其醫藥組合物長達4週、8週、12週、16週、20週、24週、26週(0.5年)、52週(1年)、78週(1.5年)、104週(2年)或130週(2.5年)或更長時間。

【0110】 在某些態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含投與化合物1或其醫藥組合物達不確定之時段。在一些態樣中，本文所呈現之用於治療胰臟癌的方法包含投與化合物1或其醫藥組合物一段時間，之後為停藥期(即，其中不投與化合物1或其醫藥組合物之時期)，之後繼續投與化合物1或其醫藥組合物。

【0111】 在具體態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含以週期投與化合物1或其醫藥組合物，例如1週週期、2週週期、3週週期、4週週期、5週週期、6週週期、8週週期、9週週期、10週週期、11週週期或12週週期。在此等週期中，化合物1或其醫藥組合物可每週投與一次或兩次。在每週週期之具體態樣中，化合物1或其醫藥組合物可每週投與兩次。在此一每週週期之具體態樣中，化合物1或其醫藥組合物可每天投與一次。

【0112】 在具體態樣中，化合物1或其醫藥組合物之投與時期可由一或多個監測參數(例如某些生物標記物之濃度)決定。

【0113】 在特定態樣中，化合物1或其醫藥組合物之投與時期可基於一或多個監測參數(例如生物標記物之濃度)進行調整。

【0114】 在某些態樣中，根據用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，在進餐(例如早餐、午餐或晚餐)之前、與其同時或在進餐之後向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物。在具體態樣中，根據本

文所呈現之用於治療胰臟癌的方法，在上午(例如介於5 am與12 pm之間)向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物。

【0115】 在某些態樣中，根據用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法，在中午(即，12 pm)向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物。在特定態樣中，根據本文所呈現之用於治療胰臟癌的方法，在下午(例如介於12 pm與5 pm之間)、晚上(例如介於5 pm與就寢時間之間)及/或在就寢前向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物。

【0116】 在具體態樣中，每天一次及每週兩次向個體投與一個劑量之化合物1或其醫藥組合物。

【0117】

組合療法

本文呈現用於治療胰臟癌之組合療法，其涉及向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物與一或多種額外療法之組合。在具體態樣中，本文呈現用於治療胰臟癌之組合療法，其涉及向有需要個體投與有效量之化合物1或其醫藥組合物與有效量之另一療法之組合。

【0118】 在投與化合物1或其醫藥組合物之背景中，如本文所使用，術語「組合」係指在投與一或多種額外療法(例如藥劑、手術或輻射)之前、與其同時或在其之後投與化合物1或其醫藥組合物以用於治療胰臟癌。術語「組合」之使用並不限制向個體投與一或多種治療劑及一或多種額外療法之次序。在具體態樣中，投與化合物1或其醫藥組合物與投與一或多種額外療法之間的時間間隔可為約1-5分鐘、1-30分鐘、30分鐘至60分鐘、1小時、1-2小時、2-6小時、2-12小時、12-24小時、1-2天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8

週、9週、10週、15週、20週、26週、52週、11-15週、15-20週、20-30週、30-40週、40-50週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、1年、2年或其間之任何時段。在某些態樣中，化合物1或其醫藥組合物及一或多種額外療法係以間隔短於1天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月、6個月、1年、2年或5年投與。

【0119】 在一些態樣中，本文所提供之組合療法涉及每天投與化合物1或其醫藥組合物，且每週一次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每個月一次、每2個月(例如大約8週)一次、每3個月(例如大約12週)一次或每4個月(例如大約16週)一次投與一或多種額外療法。在某些態樣中，週期性地向個體投與化合物1或其醫藥組合物及一或多種額外療法。週期性療法包含投與化合物1或其醫藥組合物一段時間，之後投與一或多種額外療法一段時間，且重複此依序投與。在某些態樣中，週期性療法亦可包括停藥期，其中不投與化合物1或其醫藥組合物或額外療法達一段時間(例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週、10週、20週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、2年或3年)。在一態樣中，所投與之週期數為1至12個週期、2至10個週期或2至8個週期。

【0120】 在一些態樣中，用於預防、治療或改善有需要個體之胰臟癌的方法包含投與化合物1或其醫藥組合物作為單一藥劑達一段時間，之後投與化合物1或其醫藥組合物與額外療法之組合。在某些態樣中，本文所提供之用於治療胰臟癌的方法包含單獨投與額外療法達一段時間，之後投與化合物1或其醫藥組合物與該額外療法之組合。

【0121】 在一些態樣中，根據本文所呈現之方法，相對於投與單獨之化合物1或其醫藥組合物或一或多種額外療法，投與化合物1或其醫藥組合物及該一或多種額外療法具有加性效應。在一些態樣中，根據本文所呈現之方法，相對於投與單獨之化合物1或其醫藥組合物或一或多種額外療法，投與化合物1或其醫藥組合物及該一或多種額外療法具有協同效應。

【0122】 如本文所使用，術語「協同」係指投與化合物1或其醫藥組合物與一或多種額外療法(例如藥劑)之組合之效應，該組合較任兩種或更多種單一療法(例如藥劑)之加性效應更有效。

【0123】 在具體態樣中，組合療法之協同效應允許使用較低劑量(即，次最佳劑量)之化合物1或其醫藥組合物或額外療法及/或向個體較少頻率地投與化合物1或其醫藥組合物或額外療法。

【0124】 在某些態樣中，在胰臟癌之治療中，能夠利用較低劑量之化合物1或其醫藥組合物或額外療法及/或較少頻率地向個體投與化合物1或其醫藥組合物或該額外療法分別降低與投與化合物1或其醫藥組合物或該額外療法相關之毒性，而不會分別降低化合物1或其醫藥組合物或該額外療法之效能。

【0125】 在一些態樣中，協同效應改良化合物1或其醫藥組合物及該等額外療法中之每一者在治療胰臟癌中之效能。在一些態樣中，化合物1或其醫藥組合物與一或多種額外療法之組合之協同效應避免或減少與使用任一單一療法相關之不良或不期望之副作用。

【0126】 化合物1或其醫藥組合物與一或多種額外療法之組合可以同一醫藥組合物向個體投與。或者，化合物1或其醫藥組合物及一或多種額外療法可以分開之醫藥組合物同時向個體投與。化合物1或其醫藥組合

物及一或多種額外療法可以分開之醫藥組合物依序向個體投與。化合物1或其醫藥組合物及一或多種額外療法亦可藉由相同或不同投與途徑向個體投與。

【0127】 本文所提供之組合療法涉及向有需要個體投與化合物1或其醫藥組合物與用於治療胰臟癌之習用或已知療法之組合。用於胰臟癌或與其相關之病狀之其他療法旨在控制或減輕一或多種症狀。因此，在一些態樣中，本文所提供之組合療法涉及向有需要個體投與鎮痛藥或旨在緩和或控制與胰臟癌或與其相關之病狀相關之一或多種症狀之其他療法。

【0128】 可與化合物1或其醫藥組合物組合使用以用於治療胰臟癌之抗癌劑之具體實例包括：激素藥劑(例如芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及雌激素受體拮抗劑)、化學治療劑(例如微管拆解阻斷劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑及DNA交聯劑或損傷劑)、抗血管生成劑(例如VEGF拮抗劑、受體拮抗劑、整聯蛋白拮抗劑、血管靶向劑(VTA)/血管破壞劑(VDA))、放射療法及習用手術。

【0129】 可與化合物1或其醫藥組合物組合使用以用於治療胰臟癌之激素藥劑之非限制性實例包括芳香酶抑制劑、SERM、及雌激素受體拮抗劑。作為芳香酶抑制劑之激素藥劑可係類固醇或非類固醇。非類固醇激素藥劑之非限制性實例包括來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、法曲唑(fadrozole)及伏氯唑(vorozole)。類固醇激素藥劑之非限制性實例包括諾曼癌素(aromasin)(依西美坦(exemestane))、福美坦(formestane)及睪內酯。作為SERM之激素藥劑之非限制性實例包括他莫昔芬(以Nolvadex[®]為商標/銷售)、阿非昔芬(afimoxifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、氯米芬

(clomifene)、芬嗎瑞樂(femarelle)、拉索昔芬(lasofloxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、雷洛昔芬(raloxifene)及托瑞米芬(toremifene)。作為雌激素受體拮抗劑之激素藥劑之非限制性實例包括氟維司群(fulvestrant)。其他激素藥劑包括(但不限於)阿比特龍(abiraterone)及洛那立生(lonaprisan)。

【0130】 可與化合物1或其醫藥組合物組合使用以用於治療癌症之化學治療劑之非限制性實例包括微管拆解阻斷劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑及DNA交聯劑或損傷劑。

【0131】 作為微管拆解阻斷劑之化學治療劑包括(但不限於)紫杉烷類(taxene) (例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(以TAXOL[®]為商標/銷售)、多西他賽(docetaxel)、nab-太平洋紫杉醇(奈米粒子白蛋白結合型太平洋紫杉醇，以ABRAXANE[®]為商標/銷售)、拉洛他賽(larotaxel)、奧他賽(ortataxel)及替司他賽(tesetaxel))；埃博黴素(epothilone)(例如伊沙匹隆(ixabepilone))；及長春花生物鹼(例如長春瑞濱(vinorelbine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春新鹼(vincristine)(以ONCOVIN[®]為商標/銷售))。

【0132】 作為抗代謝物之化學治療劑包括(但不限於)葉酸抗代謝物(例如胺甲喋呤(methotrexate)、胺喋呤(aminopterin)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed))；嘌呤抗代謝物(例如克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、巯嘌呤、噴司他汀(pentostatin)、硫鳥嘌呤)；嘧啶抗代謝物(例如5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capcitabine)、吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR[®])、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷、替加氟(tegafur))；及去氧

核糖核苷酸抗代謝物(例如羥基脲)。

【0133】 作為拓撲異構酶抑制劑之化學治療劑包括(但不限於) I類(喜樹屬(camptotheca))拓撲異構酶抑制劑(例如托泊替康(topotecan)(以HYCAMTIN[®]為商標/銷售)、伊立替康(irinotecan)、盧比替康(rubitecan)及貝洛替康(belotecan))；II類(鬼臼屬(podophyllum))拓撲異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)或VP-16及替尼泊苷(teniposide))；蒽環(例如多柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、多克希爾(Doxil)、阿柔比星(aclarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、伊達比星(idarubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、戊柔比星(valrubicin)及佐柔比星(zorubicin))；及蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone)及匹杉瓊(pixantrone))。

【0134】 作為DNA交聯劑(或DNA損傷劑)之化學治療劑包括(但不限於)烷基化劑(例如環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、異環磷醯胺(以IFEX[®]為商標/銷售)、曲磷胺(trofosfamide)、氮芥苯丁酸、美法侖(melphalan)、潑尼莫司汀(prednimustine)、苯達莫司汀(bendamustine)、烏拉莫司汀(uramustine)、雌氮芥、卡莫司汀(carmustine)(以BiCNU[®]為商標/銷售)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、福莫司汀(fotemustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、白消安(busulfan)、甘露舒凡(mannosulfan)、曲奧舒凡(treosulfan)、卡波醌(carboquone)、N,N',N'-三仲乙基硫代磷醯胺、三亞胺醌、三仲乙基三聚氰胺)；烷基化樣劑(例如卡鉑(以PARAPLATIN[®]為商標/銷售)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑、沙鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin))；非典型DNA交聯劑

(例如丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)(以TEMODAR[®]為商標/銷售)、六甲蜜胺(altretamine)、二溴甘露醇)；及嵌入劑(例如放線菌素(actinomycin)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)及普卡黴素(plicamycin))。

【0135】可與化合物1或其醫藥組合物組合使用以用於治療胰臟癌之抗血管生成劑之非限制性實例包括VEGF拮抗劑、受體拮抗劑、整聯蛋白拮抗劑(例如維他辛(vitaxin)、西侖吉肽(cilengitide)及S247)及VTA/VDA(例如福他布林(fosbretabulin))。VEGF拮抗劑包括(但不限於)抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗(bevacizumab)(以AVASTIN[®]為商標/銷售)及蘭尼單抗(ranibizumab)(以LUCENTIS[®]為商標/銷售))、VEGF陷阱(例如阿柏西普(aflibercept))、VEGF反義或siRNA或miRNA及適配體(例如哌加他尼(pegaptanib)(以MACUGEN[®]為商標/銷售))。作為受體拮抗劑之抗血管生成劑包括(但不限於)抗體(例如雷莫蘆單抗(ramucirumab))及激酶抑制劑(例如舒尼替尼(sunitinib)、索拉菲尼(sorafenib)、西地尼布(cediranib)、潘唑尼布(panzopanib)、凡德他尼(vandetanib)、阿西替尼(axitinib)及AG-013958)，例如酪胺酸激酶抑制劑。抗血管生成劑之其他非限制性實例包括ATN-224、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(以RETAANE[®]為商標/銷售)、微管解聚抑制劑(例如考布他汀A4(combretastatin A4)前藥)及蛋白質或蛋白質片段(例如膠原18(內皮抑素))。

【0136】可與化合物1或其醫藥組合物組合投與個體以用於治療胰臟癌之其他療法之非限制性實例包括：

- (1) 他汀類(statin)，例如洛伐他汀(lovostatin)(例如以MEVACOR[®]

為商標/銷售)；

(2) mTOR抑制劑，例如西羅莫司(sirolimus)，其亦稱為雷帕黴素(Rapamycin)(例如以RAPAMUNE[®]為商標/銷售)、替西羅莫司(temsirolimus)(例如以TORISEL[®]為商標/銷售)、依維莫司(everolimus)(例如以AFINITOR[®]為商標/銷售)及地伏莫司(deforolimus)；

(3) 法尼基轉移酶抑制劑，例如替吡法尼(tipifarnib)(例如以ZARNESTRA[®]為商標/銷售)；

(4) 抗纖維變性劑，例如吡非尼酮(pirfenidone)；

(5) 聚乙二醇化干擾素，例如PEG-干擾素 α -2b；

(6) CNS刺激劑，例如哌醋甲酯(methylphenidate)(以RITALIN[®]為商標/銷售)；

(7) HER-2拮抗劑，例如抗HER-2抗體(例如曲妥珠單抗(trastuzumab))及激酶抑制劑(例如拉帕替尼(lapatinib))；

(8) IGF-1拮抗劑，例如抗IGF-1抗體(例如AVE1642及IMC-A11)或IGF-1激酶抑制劑；

(9) EGFR/HER-1拮抗劑，例如抗EGFR抗體(例如西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab))或EGFR激酶抑制劑(例如厄洛替尼(erlotinib)(例如以TARCEVA[®]為商標/銷售)、吉非替尼(gefitinib))；

(10) SRC拮抗劑，例如伯舒替尼(bosutinib)；

(11) 週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑，例如塞利西利(seliciclib)；

(12) 傑納斯激酶2 (Janus kinase 2)抑制劑，例如來他替尼(lestaurtinib)；

- (13) 蛋白酶體抑制劑，例如硼替佐米(bortezomib)；
- (14) 磷酸二酯酶抑制劑，例如阿那格雷(anagrelide)；
- (15) 肌苷一磷酸去氫酶抑制劑，例如噻唑呋林(tiazofurine)；
- (16) 脂肪加氧酶抑制劑，例如馬索羅酚(masoprocol)；
- (17) 內皮素拮抗劑；
- (18) 類視色素受體拮抗劑，例如維A酸(tretinoin)或阿曲諾英(alitretinoin)；
- (19) 免疫調節劑，例如雷利竇邁(lenalidomide)、泊馬竇邁(pomalidomide)或沙利竇邁(thalidomide)(例如以THALIDOMID[®]為商標/銷售)；
- (20) 激酶(例如，酪胺酸激酶)抑制劑，例如伊馬替尼(imatinib)(例如以GLEEVEC[®]為商標/銷售)、達沙替尼(dasatinib)、厄洛替尼、尼羅替尼(nilotinib)、吉非替尼、索拉菲尼、舒尼替尼(例如以SUTENT[®]為商標/銷售)、拉帕替尼、AEE788或TG100801；
- (21) 非類固醇抗發炎劑，例如塞來昔布(celecoxib)(以CELEBREX[®]為商標/銷售)；
- (22) 人類顆粒球群落刺激因子(G-CSF)，例如非格司亭(filgrastim)(以NEUPOGEN[®]為商標/銷售)；
- (23) 醛葉酸或甲醯四氫葉酸鈣；
- (24) 整聯蛋白拮抗劑，例如整聯蛋白 $\alpha 5\beta 1$ -拮抗劑(例如JSM6427)；
- (25) 核因子 $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)拮抗劑，例如OT-551，其亦係抗氧化劑；
- (26) hedgehog抑制劑，例如CUR61414、環巴胺(cyclopamine)、

GDC-0449或抗hedgehog抗體；

(27) 組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑，例如SAHA (亦稱為伏立諾他(vorinostat)(以ZOLINZA[®]為商標/銷售))、PCI-24781、SB939、CHR-3996、CRA-024781、ITF2357、JNJ-26481585或PCI-24781；

(28) 類視色素，例如異維A酸(例如以AC CUTANE[®]為商標/銷售)；

(29) 肝細胞生長因子/擴散因子(HGF/SF)拮抗劑，例如HGF/SF單株抗體(例如AMG 102)；

(30) 合成化學品，例如抗癌酮(antineoplaston)；

(31) 抗糖尿病劑，例如馬來酸羅格列酮(rosiglitazone maleate)(例如以AVANDIA[®]為商標/銷售)；

(32) 抗瘧疾及殺阿米巴藥物，例如氯喹(例如以ARALEN[®]為商標/銷售)；

(33) 合成緩激肽，例如RMP-7；

(34) 血小板源生長因子受體抑制劑，例如SU-101；

(35) Flk-1/KDR/VEGFR2、FGFR1及PDGFR β 之受體酪胺酸激酶抑制劑，例如SU5416及SU6668；

(36) 抗發炎劑，例如磺胺塞拉金(sulfasalazine)(例如以AZULFIDINE[®]為商標/銷售)；及

(37) TGF- β 反義療法。

【0137】可與化合物1或其醫藥組合物組合投與個體以用於治療胰臟癌之其他療法之非限制性實例包括：天然促性腺激素釋放激素之合成九肽類似物，例如乙酸柳培林(leuprolide acetate)(以LUPRON[®]為商標/銷售)；非類固醇抗雄激素，例如氟他胺(flutamide)(以EULEXIN[®]為商標/銷售)；

售)或尼魯米特(nilutamide)(以NILANDRON[®]為商標/銷售)；非類固醇雄激素受體抑制劑，例如比卡魯胺(bicalutamide)(以CASODEX[®]為商標/銷售)；類固醇激素，例如助孕酮；抗真菌劑，例如酮康唑(Ketoconazole)(以NIZORAL[®]為商標/銷售)；糖皮質激素，例如普賴松(prednisone)；雌氮芥磷酸鈉(以EMCYT[®]為商標/銷售)；及雙膦酸鹽，例如帕米膦酸鹽(pamidronate)、阿侖膦酸鹽(alendronate)及利塞膦酸鹽(risedronate)。

【0138】可與化合物1或其醫藥組合物組合使用以用於治療胰臟癌之療法之其他具體實例包括(但不限於)與癌症免疫療法(例如細胞介素、介白素及癌症疫苗)相關之藥劑。

【0139】緩和與胰臟癌相關之副作用且可用作與化合物1或其醫藥組合物之組合療法之藥劑的具體實例包括(但不限於)：止吐藥，例如鹽酸昂丹司瓊(Ondansetron hydrochloride)(以ZOFRAN[®]為商標/銷售)、鹽酸格拉司瓊(Granisetron hydrochloride)(以KYTRIL[®]為商標/銷售)、勞拉西泮(Lorazepam)(以ATIVAN[®]為商標/銷售)及地塞米松(Dexamethasone)(以DECADRON[®]為商標/銷售)。

【0140】在某些態樣中，本文所提供之用於治療胰臟癌之組合療法包含投與化合物1或其醫藥組合物與一或多種用於治療及/或管控副作用之藥劑之組合，該副作用係例如出血(通常為短暫、低度之鼻出血)、動脈及靜脈血栓形成、高血壓、傷口癒合延遲、無症狀性蛋白尿、鼻中隔穿孔、與高血壓相關之可逆性後部腦白質病症候群、輕度頭痛、共濟失調、頭痛、聲音嘶啞、噁心、嘔吐、腹瀉、疹、皮下出血、骨髓發育不良症候群、骨髓抑制、疲勞、甲狀腺功能減退、QT間隔延長或心臟衰竭。

【0141】 在某些態樣中，化合物1或其醫藥組合物不與主要由CYP2D6代謝之藥物(例如抗抑鬱藥(例如，三環抗抑鬱藥、選擇性血清素再攝取抑制劑及諸如此類)、抗精神病藥、 β -腎上腺素受體阻斷劑或某些類型之抗心律失常藥)組合使用以治療胰臟癌。

【0142】

套組

本文提供包含一或多個填充有化合物1或其醫藥組合物之容器之醫藥包裝或套組。另外，該醫藥包裝或套組中亦可包括可用於治療胰臟癌之一或多種其他療法或其他相關藥劑。本文亦提供包含一或多個填充有本文所闡述醫藥組合物之一或多種成分之容器之醫藥包裝或套組。視情況，此等容器可附帶有監管醫藥或生物產品之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告反映該機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。

【0143】 不管本文中所引用之文件是否明確地且個別地指示為以引用的方式併入，出於任何及所有目的，本文中所提及之所有文件均係以引用的方式併入至本申請案中，其併入程度如同每一個別參考文獻完全陳述於本文中一般。

【0144】 現已充分闡述申請專利範圍之標的物，熟習此項技術者將理解，在不影響本文所闡述之標的物或態樣之範圍之情形下，可在等效形式之廣泛範圍內實施相同操作。隨附申請專利範圍意欲解釋為包括所有此等等效形式。

【0145】

實例

以下實例意欲說明本發明之各種方法，但決不限制本發明之範圍。

【0146】 以下實例中所使用之材料及方法係自商業來源獲得或藉由熟習此項技術者已知之方法遵循已知程序或所指示參考文獻中所闡述之程序來獲得。

【0147】 化合物1係根據國際公開案第WO2014/081906號中所闡述之程序來製備。

【0148】 化合物2係指6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺，其為BMI-1功能之已知抑制劑，根據國際公開案第WO2015/076800號中所闡述之程序來製備。

【0149】

細胞系、細胞培養及存活率分析

已驗證之人類細胞系係購自ATCC，在最初購買之30次累積傳代內使用。產生鼠類KPC系且在30次累積傳代內使用。自KPBBR小鼠產生J1002細胞且在15次累積傳代內使用。在整個實驗期內，使用MycoAlert黴漿菌檢測套組(Lonza; LT07-318)，所有細胞系對黴漿菌之測試始終為陰性。將細胞維持在37°C及5% CO₂之標準條件下，且在補充有青黴素及鏈黴素(Corning, 30-003-CI)及10% FBS (Life Technologies, 10438-034)之DMEM (Life Technologies, 12430-054)中生長。

【0150】 對於增殖曲線，將細胞平鋪於96孔板(Corning, 3603)中且使其接種過夜。由於存活率量測係終點程序，因此在每一時間點對重複板進行平鋪。第二天，利用指示濃度之化合物處理細胞且利用最高使用濃度(始終低於0.003%)之DMSO處理。將細胞處理96小時，且每24小時使用AlamarBlue試劑(BioRad, BUF012B)測定存活率。簡言之，將10 µL

AlamarBlue添加至每一孔(100 μ L)，短暫混合，且使其在37°C及5% CO₂下培育4小時。培育後，在Promega多模式微量板讀數儀上量測螢光。對於分析，自原始結果減去背景值，然後將其正規化至表示為與在第0天經DMSO處理之細胞相比之倍數變化。每個實驗每個處理組之所有分析均係以至少一式三份進行4-8次技術重複。(圖1a及圖10b)

【0151】 對於劑量反應曲線，將細胞平鋪於96孔板(Corning, 3603)中且使其接種過夜。第二天，利用化合物1處理細胞。劑量反應曲線以10 μ M開始，以3倍增量減少，且以最高使用濃度(始終低於0.03%)之DMSO結束。將細胞處理72小時，且然後使用AlamarBlue試劑(BioRad, BUF012B)測定存活率。簡言之，將10 μ L AlamarBlue添加至每一孔(100 μ L)，短暫混合，且使其在37°C及5% CO₂下培育4小時。培育後，在Promega多模式微量板讀數儀上量測螢光。對於分析，自原始結果減去背景值，然後將其正規化至表示為經DMSO處理之細胞之百分比。每個實驗之所有分析均係以至少一式三份進行4-8次技術重複。(圖10c)

【0152】

細胞週期分析

將細胞接種至12孔或6孔板中，使得16小時後，其將鋪滿大約30%-50%。然後利用DMSO (< 0.003%)、化合物1 (100 nM或1 μ M)或100 nM諾考達唑(Sigma, M1404)將細胞處理24小時。處理後，收穫細胞且將其固定於冰冷70%乙醇中達最少1小時。固定後，將細胞重新懸浮於PBS + 2% FBS + 3 μ M DAPI (BioLegend, 422801)或0.25 μ g 7-AAD (BD Pharmingen, 559925)中，且在MACSQuant[®]分析儀10 (Miltenyi Biotec)或BD LSR II[™]上進行分析。對於細胞週期分析時程實驗，如上文所闡述

製備細胞，唯處理24小時、48小時或72小時。使用FlowJo軟體分析資料。使用FlowJo軟體提供之單變量細胞週期平臺鑑別處於G2/M中之群體百分比。藉由門控高於4N之經DMSO處理之細胞群體來測定>4N之群體百分比。(圖1b、圖1c、圖2a、圖2b、圖10e及圖10g)

【0153】

針對細胞內蛋白質之流式細胞術

對於磷酸組織蛋白H3 (PH3)染色，將細胞固定且根據製造商說明書使用eBioscience Foxp3/轉錄因子染色緩衝液組套(ThermoFisher, 00-5523-00)進行可滲透化處理。利用Fc Block (BD Biosciences, 564220)將細胞封阻，且使用每百萬個細胞5 uL PH3 (Ser10)抗體(BioLegend, 650805)進行染色(45 min，室溫，黑暗)。將樣品在BD Fortessa™上分析，且藉由FlowJo軟體進行分析。(圖1d及圖3a)

【0154】 對於活性半胱天冬酶-3 (ActCasp3)染色，根據製造商說明書使用半胱天冬酶3 (活性) FITC染色套組(Abcam, ab65613)。將細胞接種於12孔板中，使得約16小時後，其將鋪滿大約50%-60%。然後利用指示濃度之藥物或DMSO媒劑將細胞處理24小時，此時將其收穫，用FITC-DEVD-FMK染色(1 µL/樣品，1小時，室溫，黑暗)，洗滌，且然後用DAPI染色以供分析。將樣品在BD LSR II™上分析，且藉由FlowJo軟體進行分析。(圖3a及圖3b)

【0155】

西方墨點法

對自經處理細胞分離之溶解物實施西方墨點法。使用補充有cOmplete™ 不含EDTA之蛋白酶抑制劑混合液(Sigma, 11836170001)及

Halt™磷酸酶抑制劑混合液(ThermoFisher, 78420)之RIPA緩衝液(50 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl、1% Nonidet P-40、0.1% SDS、0.5%去氧膽酸鹽)溶解細胞。使用Pierce BCA蛋白質分析套組(ThermoFisher, 23227)量化溶解物，於SDS樣品緩衝液中稀釋，藉由SDS-PAGE (15-30 µg/樣品)解析，且轉移至PVDF膜上。利用於TBS-T (0.1% Tween20)中之5% w/v脫脂奶粉將膜封阻，且將一級抗體在4℃下培育過夜，以指示濃度於TBS-T中之5% BSA中稀釋。將偶聯HRP之二級抗體在室溫下於封阻緩衝液中培育1小時，之後使用Super Digital-ECL™受質溶液(Kindle Biosciences, R1002)進行檢測。(圖5b、圖10a及圖11b)

【0156】

西方墨點抗體：

Bmi1：Cell Signaling，編號5856，1:1000

黏著斑蛋白：Cell Signaling，編號4650S，1:1000

β-微管蛋白：Cell Signaling，編號2146S，1:1000

P-醣蛋白受質活性實驗

MDCKII-mdr1 及 MDCKII-wt 細胞係購自 Netherlands Cancer Institute, NKI-AVL。使細胞於補充有10% FBS及1% Penn-Strep之杜貝克氏改良必需培養基(Dulbecco's modified essential medium, DMEM)中培養，且在介於第3代與第9代之間使用。將細胞以 3×10^3 個細胞/孔之密度接種於96孔組織培養處理之板中。在使細胞附著4小時後，在存在或不存在P-醣蛋白抑制劑Valspodar之情形下，利用測試化合物處理細胞。將板在37℃、5% CO₂下培育72小時，且使用CellTiter-Glo®試劑(Promega)經由發光量測ATP。(圖4b)

【0157】

RNA測序

每個樣品大約1.75 µg總RNA經歷多-A下拉以用於mRNA富集，其然後用作Illumina TruSeq RNA prep套組之輸入。使用Beckmann-Coulter Roboter及SPRIworks片段文庫套組I製備用於Illumina HiSeq 4000平臺之樣品。使用KAPA PCR擴增套組進行PCR。然後由哥倫比亞基因體中心(Columbia Genome Center)對文庫進行測序以產生30百萬個100 bp長度之單端讀段。(圖11a)

【0158】

RNA-Seq分析

使用STAR aligner (2.4.2 版)將讀段映射至人類參考基因體(NCBI/build 37.2) (Dobin A、Davis CA、Schlesinger F等人，STAR: Ultrafast Universal RNA-Seq Aligner, Bioinformatics 2013; 29:15-21)，且使用R包「GenomicAlignments」之*summarizeOverlaps*函數(Lawrence M、Huber W、Pages H等人，Software for computing and annotating genomic ranges, PLoS Computational Biology 2013;9:e1003118)以及R包「TxDb.Hsapiens.UCSC.hg19.knownGene」之基因注釋資訊(Carlson M, Maintainer BP. TxDb.Hsapiens.UCSC.hg19.knownGene: Annotation Package for TxDb Object(s). 2015)在基因層面上進行量化。將RNA-seq資料寄存至GEO (ID: GSE118441)。(圖11a)

【0159】

差異基因表現(DEG)

使用執行R包「limma」之*voom-limma*框架進行指示條件之間的差異

基因表現分析(Ritchie ME、Phipson B、Wu D等人，Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies, Nucleic Acids Research 2015;43:e47)。使用計及處理及時間點二者之多變量設計來評價與DMSO相比化合物1處理之總體效應。

【0160】

基因集合富集

使用單一樣本GSEA之R執行，即具有預設參數之基因集合變異分析(Hanzelmann S, Castelo R, Guinney J. GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data, BMC Bioinformatics 2013;14:7)。將來自RNA測序之原始計數正規化以計及不同文庫大小，且藉由將離差擬合至如DESeq2 R包中所執行之負二項式分佈來穩定方差(Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2, Genome Biol 2014;15:550)。自MSigDb v6.0 模組 HALLMARK、C2 典型路徑及 C6 致癌印跡檢索基因集合(Subramanian A、Tamayo P、Mootha VK等人，Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles, Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:15545-50及Liberzon A、Subramanian A、Pinchback R等人，Molecular signatures database (MSigDB) 3.0, Bioinformatics 2011;27:1739-40)。使用limma R包進行DMSO與化合物1處理之間的該等基因集合之差異富集分析(Ritchie ME、Phipson B、Wu D等人，limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies, Nucleic Acids Res 2015;43:e47)，且偽發現率(FDR) < 0.1視為顯著的。

使用 pheatmap R 包 (<http://CRAN.R-project.org/package=pheatmap> R package version 2017;1:2)將所選路徑之單樣本富集結果繪示於熱圖中。
(圖11a)

【0161】 基因集合印跡：

縮寫	全稱
Cyc B 之 APC/c deg.	REACTOME_APC_C_CDC20_MEDIATED_DEGRADATION_OF_CYCLIN_B
APC/c後期	REACTOME_CONVERSION_FROM_APC_C_CDC20_TO_APC_C_CDH1_IN_LATE_ANAPHASE
APC/c之磷酸化	REACTOME_PHOSPHORYLATION_OF_THE_APC_C
NEK2A 之 APC/c deg.	REACTOME_APC_CDC20_MEDIATED_DEGRADATION_OF_NEK2A
有絲分裂之調控	REACTOME_REGULATION_OF_MITOTIC_CELL_CYCLE
POL切換	REACTOME_POL_SWITCHING
DNA延伸	REACTOME_DNA_STRAND_ELONGATION
G1/S期	SA_G1_AND_S_PHASES
G1/S轉錄	REACTOME_G1_S_SPECIFIC_TRANSCRIPTION
DNA解旋	REACTOME_UNWINDING_OF_DNA

【0162】

無細胞之微管蛋白聚合分析

根據製造商之推薦，使用來自Cytoskeleton (編號BK011P)之基於螢光之微管蛋白聚合分析套組進行分析，該套組使用來自豬腦之>99%純微管蛋白。將所使用之所有藥物均溶解於DMSO中，且然後於超純水中稀釋至10×最終濃度。對於所有樣品，DMSO之最終百分比保持恆定。藉由以2 mg/mL重新懸浮於80 mM PIPES pH 6.9、2.0 mM MgCl₂、0.5 mM

EGTA、1.0 mM GTP、15%甘油及10 μ M螢光報告物中來製備微管蛋白。將所有藥物樣品(10 $\times$)以一式兩份添加至預熱之半區96孔板(Corning Costar, 3686)，且然後升溫至37 $^{\circ}$ C持續1 min。然後將微管蛋白(50 μ L/孔)添加至所有孔，且將板置於預熱至37 $^{\circ}$ C之讀板儀中。將板用培養基混合，定軌振盪5秒，且在BioTek Synergy 2讀板儀中每60秒量測螢光達90分鐘(激發：340-360 $\pm$ 20 nm，發射：410-460 nm $\pm$ 20 nm)。藉由量測聚合曲線之生長期之線性部分之最大斜率(藉由線性回歸)來測定聚合速率(螢光單位/分鐘)。(圖11e及圖11f)

【0163】

游離微管蛋白含量之分析

根據製造商之推薦，使用微管/微管蛋白活體內分析生物化學套組(Cytoskeleton，編號BK038)自併入至微管中之微管蛋白分離游離異二聚體微管蛋白。將細胞接種於12孔板中，使得約16小時後，其將鋪滿大約50%-60%。利用指示濃度之藥物或DMSO媒劑將細胞處理2小時，此時將其用PBS洗滌一次並收穫。此分析之所有步驟均係在37 $^{\circ}$ C下進行以保持微管團。將細胞溶解於補充有0.1 mM GTP、1.0 mM ATP及1 $\times$ 蛋白酶抑制劑混合液(編號PIC02)之Cytoskeleton之溶解及微管穩定緩衝液(LMS01)中。將樣品在37 $^{\circ}$ C下以1,000 $\times$ g離心5分鐘。小心地收集上清液以進行超速離心，且將低速糰粒(LSP)懸浮於SDS樣品緩衝液(SDS01)中並在-20 $^{\circ}$ C下冷凍以供藉由西方墨點進行後續分析。將低速上清液在37 $^{\circ}$ C下以100,000 $\times$ g離心60分鐘。小心地收集上清液(高速上清液，HSS)，重新懸浮於SDS樣品緩衝液中，且在-20 $^{\circ}$ C下冷凍以供藉由西方墨點進行後續分析。將糰粒(高速糰粒，HSP)首先溶解於1 $\times$ 微管解聚緩衝液(BUF01)中達

15分鐘，重新懸浮於SDS樣品緩衝液中，且在-20℃下冷凍以供藉由西方墨點進行後續分析。(圖11b)

【0164】

免疫細胞化學

在12孔板中將細胞接種至玻璃蓋玻片上。藉由於1 N HCl中浸泡(60℃，6小時)，於70%乙醇中洗滌，且根據製造商之說明書用聚-L-離胺酸(Sigma, P5899)塗覆來準備蓋玻片。接種細胞，使得在第二天其將鋪滿約50%。然後利用媒劑(DMSO, <0.003%)或1 μM化合物1處理細胞，且培育24小時。處理後，利用TBS洗滌細胞，且利用補充有4 mM EGTA及0.5% Triton-X之Brinkley緩衝液1980 (80 mM PIPES pH 6.8、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA)提取游離微管蛋白(30秒)。提取後，使細胞在補充有0.32 M蔗糖之Cytoskeleton緩衝液(10 mM MES pH 6.1、138 mM KCl、3 mM MgCl₂、2 mM EGTA)中稀釋之4%甲醛中固定20分鐘。固定後，利用TBS洗滌細胞，且然後在TBS-T (0.1% Triton-X) + 2% BSA + 22.52 mg/mL甘胺酸中封阻30分鐘。將β-微管蛋白抗體(Abcam179513, 1:1000)在4℃下培育過夜，之後使用1:500之山羊抗兔594二級抗體(Life Technologies, A11012)在室溫下與二級抗體一起培育1小時。利用TBS-T進行所有洗滌，且所有封阻及抗體培育均係在TBS-T (0.1% Triton-X) + 2% BSA + 22.52 mg/mL甘胺酸中進行。染色後，將細胞與300 nM DAPI (BioLegend, 422801)一起培育5 min，洗滌，且利用ProLong Diamond抗褪色封固劑(Invitrogen, P36965)封固。使載玻片在室溫下乾燥24小時，且然後在4℃下於黑暗中儲存直至影像採集。

【0165】 使用附接在Eclipse Ti顯微鏡座上之A1雷射掃描共焦，使

用 60×/1.49 ApoTIRF 油浸物鏡及標準雷射以及濾波器組 (Nikon Instruments, Melville, NY) 實施共焦成像。將針孔直徑設定為 1 個艾裡單位 (Airy unit)，且在細胞之基底面附近獲取單一光學切片以使對微管之檢測最大化。所有成像條件均保持恆定。使用 ImageJ 之 Fiji 分佈對影像進行可視化、分析並準備發佈 (Schindelin J、Arganda-Carreras I、Frise E 等人，Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. Nature Methods 2012;9:676-682)。(圖 10d 及圖 10f)

【0166】

動物育種及基因分型

藉由將以下具有混合遺傳背景之工程化品系進行雜交來產生遺傳工程化模型：

Kras^{LSL.G12D} - 報導於 Tuveson DA、Shaw AT、Willis NA 等人，Endogenous oncogenic K-ras(G12D) stimulates proliferation and widespread neoplastic and developmental defects, Cancer Cell 2004;5:375-87 中。

【0167】 Tp53^{LSL.R172H} - 報導於 Olive KP、Tuveson DA、Ruhe ZC 等人，Mutant p53 gain of function in two mouse models of Li-Fraumeni syndrome, Cell 2004;119:847-60 中。

【0168】 Pdx1-Cre^{tg} - 報導於 Hingorani SR、Petricoin EF、Maitra A 等人，Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse, Cancer Cell 2003;4:437-50 中。

【0169】 Tp53^{Flox} - 報導於 Jonkers J、Meuwissen R、van der Gulden H 等人，Synergistic tumor suppressor activity of BRCA2 and

p53 in a conditional mouse model for breast cancer, Nat Genet 2001;29:418-25中。

【0170】 Kras^{FSF.G12D} -Jackson Laboratory，貨號008653。

【0171】 Tp53^{R172H} -此品系係藉由將Tp53^{LSL.R172H}品系與Deleter-Cre雜交以誘導種系重組，且然後將Cre等位基因雜交出而產生。此誘導Tp53^{LSL.R172H}等位基因中Lox-STOP-LOX盒之重組，從而產生在內含子1中具有單一外源性LoxP位點之種系Tp53^{R172H}等位基因。

【0172】 Pdx1-FlpO^{tg} -將Pdx1-Cre轉基因之近端6 kb啟動子與經哺乳動物密碼子最佳化之熱穩定Flp重組酶(FlpO)之起始密碼子融合，隨後將FlpO開放閱讀框之5'端與hGH多聚腺苷酸化信號序列融合。

【0173】 Bmi1^{Flox} -闡述於Mich JK、Signer RA、Nakada D等人，Prospective identification of functionally distinct stem cells and neurosphere-initiating cells in adult mouse forebrain, Elife 2014;3:e02669中。

【0174】 Rosa26^{Cre-ERT2} - 闡述於 Ventura A、Kirsch DG、McLaughlin ME等人，Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo, Nature 2007;445:661-5中。

【0175】 如 Hingorani SR、Wang L、Multani AS等人，Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice, Cancer Cell 2005;7:469-83 中所闡述利用 Kras^{LSL.G12D/+}; p53^{LSL.G12D/+}; Pdx1-Cre^{tg/+} (KPC)小鼠及相關模型。J1002細胞係源自 Kras^{FSF.G12D/+}; p53^{R172H/+}; Pdx1-FlpO^{tg/+}; Bmi1^{F1/F1}; Rosa26^{CreERT2/+}

(KPFBR)小鼠中之原發性胰臟腫瘤，該腫瘤係在cerulean治療(以加速腫瘤發展)後但在他莫昔芬治療前出現。由Transnetyx (Cordova, TN)實施基因分型。研究利用雄性及雌性動物二者。為動物提供標準飼料且在12小時明/暗週期下圈養。

【0176】

KPFBR原代腫瘤細胞系之產生

藉由在冰冷的腫瘤消化緩衝液(5 mL/樣品)中利用無菌剪刀切碎最短5分鐘將一小片腫瘤(約30 mg)以機械方式解離。腫瘤消化緩衝液係由稀釋於無菌PBS中之75 µg/mL DNase I (ThermoScientific, EN0521)、80 µg/mL分散酶II (ThermoFisher, 17105041)及1 mg/mL膠原酶V (Sigma Aldrich, C9263)組成。切碎後，將解離之腫瘤在37°C下於消化緩衝液中培育20分鐘。消化後，使用40 mL冰冷的PBS來稀釋經消化之腫瘤，且經由70 µm無菌篩網過濾器過濾全部45 mL。使單細胞懸浮液旋轉沉降(300 × g, 5 min)，用PBS洗滌一次，重新懸浮於無血清導管培養基(SFDM，下文配方)中且平鋪於經膠原塗覆之6孔板(Corning, 354400)之1-2個孔中。使細胞在膠原塗覆板上之SFDM中擴增，且轉換至標準DMEM (10% FBS、1% Pen-Strep、1% L-麩醯胺酸)及標準組織培養板(無膠原)。

【0177】

SFDM配方：

DMEM/F-12培養基(ThermoFisher, 12634010)

1.22 mg/mL菸鹼醯胺(Sigma, N3376)

5 mg/mL葡萄糖(Sigma, G6152)

5% ITS+ (BD Biosciences, 354352)

2.5 ug/mL兩性黴素B (Amphotericin B)(ThermoFisher, 15290018)

5% Nu-serum IV (Corning, 392-0321)

25 ug/mL牛垂體提取物(Sigma, 1476)

20 ng/mL EGF (ThermoFisher, PMG8041)

50 nM 3,3',5'-三碘-L-甲狀腺胺酸(Sigma, 564605)

1 uM地塞米松(Sigma, D1756)

100 ng/mL霍亂毒素(Quadrant, 100)

【0178】

Bmi1缺失之評價

為評價J1002細胞中條件性*Bmi1*等位基因之重組，對藉由苯酚-氯仿-異戊醇提取分離之DNA實施PCR。將細胞在55°C下於補充有1 mg/mL蛋白酶K (New England BioLabs, P8107S)之溶解緩衝液(10 mM Tris pH 7.5、10 mM EDTA、10 mM NaCl及0.5%十二烷基肌胺酸鈉)中消化過夜。第二天，藉由將溶解物與50%苯酚、48%氯仿及2%異戊醇之混合物合併且在16,000 × g下離心30分鐘來分離DNA。將含有DNA之頂層去除，且利用2.5體積之100%乙醇沈澱並洗滌。使用ThermoScientific™ NanoDrop 2000分光光度計量測DNA濃度。使用GoTaq® Green混合母液 (Promega, M712B)、1 ng DNA及250 nM每一引子進行PCR反應。使用三個引子(DN437、DN438、DN946)，其在單一反應中擴增所有野生型*Bmi1* (*Bmi1*^{WT})、具有插入之loxP位點之*Bmi1* (*Bmi1*^{fl/fl})及重組*Bmi1* (*Bmi1*^Δ)。在PCR後，在補充有SYBR™ Safe DNA Gel Stain (ThermoFisher, S33102)之2%瓊脂糖凝膠上解析經擴增之DNA，且使用UV光進行可視化。

【0179】

引子：

DN437：gctagcattcctggttttgc

DN438：ggcacagtgatgaggtgttg

DN946：cacgaggtgcttctttcctc

【0180】

循環條件：

1.95°C，2 min

2.95°C，15 sec

3.51.4°C，15 sec

4.68°C，45 sec

(重複步驟2-4 30次)

5.68°C，5 min

6.4°C，永久

【0181】

預期之擴增子：

野生型 *Bmi1* (*Bmi1*^{WT}) = 400 bp

Floxed *Bmi1* (*Bmi1*^{fl/fl}) = 500 bp

重組 *Bmi1* (*Bmi1*^Δ) = 300 bp

【0182】

PDX模型干預研究

將來自Champions模型CTG-1462之早期傳代腫瘤片段皮下植入 *nu/nu* 小鼠中，且然後在腫瘤達到150 - 300mm³後隨機化至治療臂。用以

下七個臂中之一者治療小鼠(n= 5隻/組)：媒劑、吉西他濱(50 mg/kg, q.w., IP)、nab-太平洋紫杉醇(10 mg/kg, IV, q.w. ×3)、化合物1 (12.5 mg/kg, b.i.w. ×4, PO)或吉西他濱+ nab-太平洋紫杉醇、吉西他濱+化合物1、nab-太平洋紫杉醇+化合物1或吉西他濱+ nab-太平洋紫杉醇+化合物1之全劑量組合。終點為當腫瘤達到1500 mm³時或研究90天後。使用數位卡尺量測腫瘤之長度(L)及寬度(W)直徑，且每週兩次對小鼠進行稱重。腫瘤體積計算為 $(L \times W^2)/2$ 。(圖12a及圖12b)

【0183】

KPC干預/存活研究

藉由每週觸診監測KPC小鼠中之腫瘤形成，直至檢測到腫塊為止。觸診為陽性時，藉由每週兩次超音波監測腫塊，直至腫瘤達到平均直徑為4-7 mm之可入選大小。一旦入選，則將KPC小鼠隨機入選至干預研究之治療臂中。利用媒劑、化合物1 (17 mg/kg, PO, b.i.w.)、僅吉西他濱(100 mg/kg, IP, b.i.w.)或化合物1 +吉西他濱治療小鼠。接受化合物1之小鼠亦接受吉西他濱媒劑(鹽水，IP，b.i.w.)，其體積(μL)為50×體重(g)。接受吉西他濱之小鼠亦接受化合物1媒劑(含有0.1% Tween80 (w/v)之0.5%羥丙基甲基纖維素，PO，b.i.w.)，其體積(μL)為5.7×體重(g)。所有藥物及媒劑組合均同時投與。

【0184】

血漿及組織樣品中化合物1含量之量測

將欲用於分析之血漿及組織樣品立即在乾冰上冷凍且儲存在-80℃下直至分析。使用具有串聯質譜之高效液相層析(LC-MS/MS)量化樣品中化合物1之濃度。藉由自樣品之蛋白質沈澱提取來回收化合物1及其內標準品

(氘化化合物1)。

【0185】 對於血漿藥物動力學時程研究，繪製覆蓋介於0.001 ug/mL與3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之間濃度之標準曲線。血漿中化合物1 (任一形式)之量化下限(LLOQ)為0.001 $\mu\text{g/mL}$ 。(圖4a)

【0186】 對於在單一劑量之化合物1之後，評價血漿、四頭肌及腫瘤組織之藥物動力學研究，分析條件如下(圖5a)：

血漿：繪製覆蓋介於0.002 ug/mL與6.0 ug/mL之間濃度之標準曲線。血漿中化合物1 (任一形式)之LLOQ為0.001 $\mu\text{g/mL}$

四頭肌：繪製覆蓋介於0.001 $\mu\text{g/g}$ 濕組織與3.0 $\mu\text{g/g}$ 濕組織之間濃度之標準曲線。化合物1 (任一形式)之LLOQ為0.01 $\mu\text{g/g}$ 濕組織。

腫瘤組織：繪製覆蓋介於0.001 $\mu\text{g/g}$ 濕組織與3.0 $\mu\text{g/g}$ 濕組織之間濃度之標準曲線。化合物1 (任一形式)之LLOQ為0.02 $\mu\text{g/g}$ 濕組織。

【0187】

超音波

如Sastra SA, Olive KP, Quantification of murine pancreatic tumors by high-resolution ultrasound, Methods Mol Biol 2013;980:249-66中所闡述進行腫瘤超音波檢查及體積量化。(圖7a及圖7b)

【0188】

免疫組織化學

為製備用於免疫組織化學之樣品，首先將組織於10%磷酸鹽緩衝福馬林中固定過夜，且然後儲存於70%乙醇中以用於長期儲存。然後使經固定之組織經歷標準去水方案，且包埋於石蠟塊中。使用Leica RM 2235薄片切片機將組織切片至5 μm 厚度，安裝在帶正電之載玻片上，且在60°C

下烘烤30分鐘。為準備染色，首先使載玻片於二甲苯中去蠟，且然後在一系列乙醇步驟中重新水合，之後在蒸餾水中沖洗。接下來，在實驗確定之抗體特異性抗原修復緩衝液(通常10 mM檸檬酸鹽，pH 6.0或10 mM Tris，pH 10.0)中進行抗原修復。將抗原修復緩衝液在加壓蒸煮器中加熱至沸騰，此時引入載玻片達5分鐘。在冷卻至室溫後，將載玻片浸入於PBS中之3%過氧化氫中20分鐘，以淬滅內源性過氧化酶。

【0189】 然後在室溫下將載玻片於TBS-T (0.1% Tween20) + 1.5% 普通馬血清(Vector Laboratories, S-2000) + 2% Animal Free Blocker (Vector Laboratories, SP-5030)中封阻1小時。將一級抗體稀釋於封阻溶液中，且以指示濃度在4℃下培育過夜。第二天，使用ImmPRESS HRP抗兔IgG (過氧化酶)聚合物檢測套組(Vector Laboratories, MP-7401)，在室溫下進行30分鐘之二級抗體培育。利用ImmPACT DAB過氧化酶(HRP)受質(Vector Laboratories, SK-4105)進行檢測，且隨後利用蘇木素對載玻片進行複染，去水至二甲苯，且利用PermOUNT (Fisher, S70104)蓋玻片。(圖6d及圖6e)

【0190】

IHC抗體：

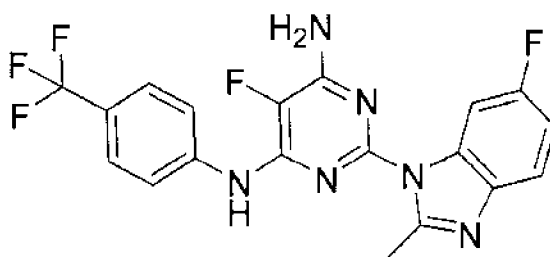
PH3：Cell Signaling，編號9701，1:100

CC3：Cell Signaling，編號9664S，1:100

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由具有式(I)結構之5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺(5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine)或其醫藥上可接受之鹽及nab-太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)所組成之組合的用途，



式(I)，

其用於製造用於治療有需要個體之胰臟癌之藥劑，其中該治療包含向該個體投與有效量之藥劑。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量係選自在 50 mg 至 200 mg 之範圍內劑量之劑量。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該胰臟癌係胰臟導管腺癌。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該藥劑係呈醫藥組合物之形式。

【請求項5】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 60 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之平均血漿濃度。

【請求項6】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 50 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之平均血漿濃度。

【請求項7】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 40 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之平均血漿濃度。

【請求項8】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 30 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之平均血漿濃度。

【請求項9】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 20 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之平均血漿濃度。

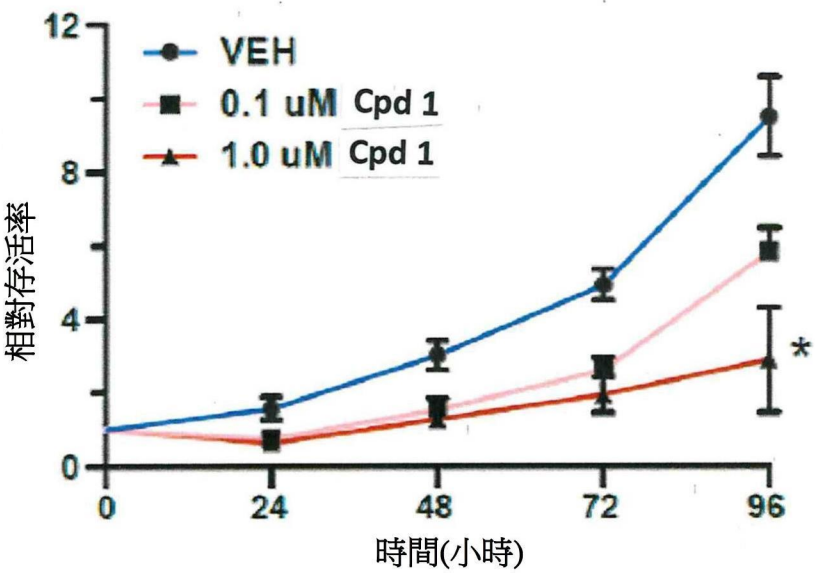
【請求項10】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 10 小時· $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之平均血漿濃度。

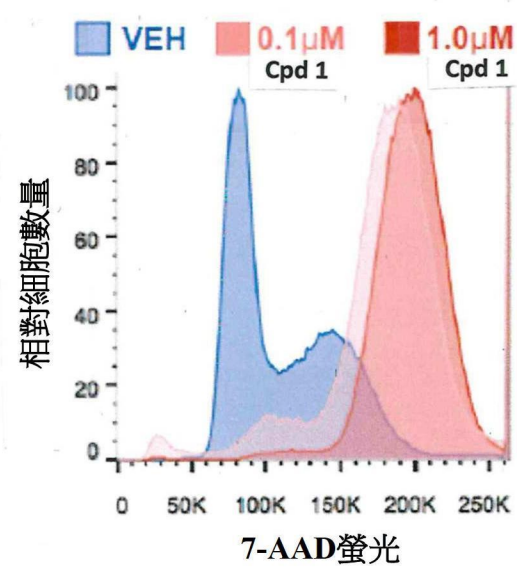
【請求項11】

如請求項2之用途，其中該5-氟-2-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N4-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4,6-二胺或其醫藥上可接受之鹽之有效量在 24 小時內達成 3 小時· $\mu\text{g/ml}$ 至 70 小時· $\mu\text{g/ml}$ 之平均血漿濃度。

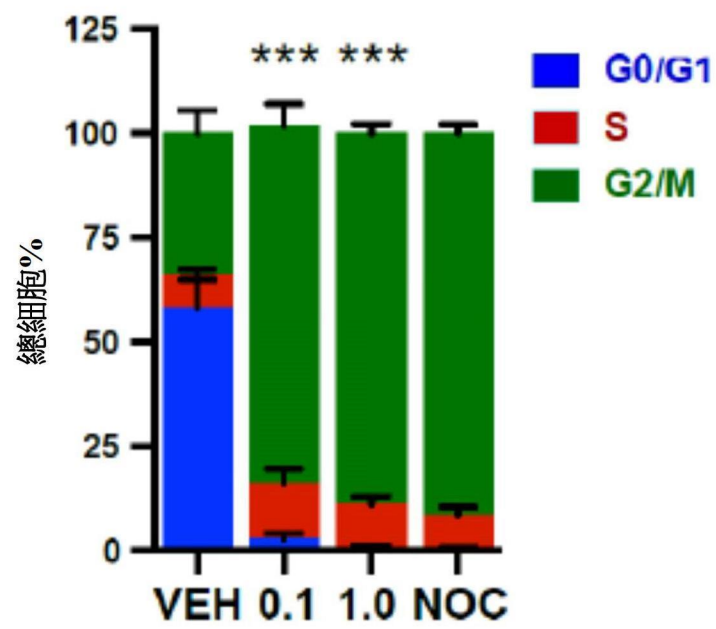
【發明圖式】



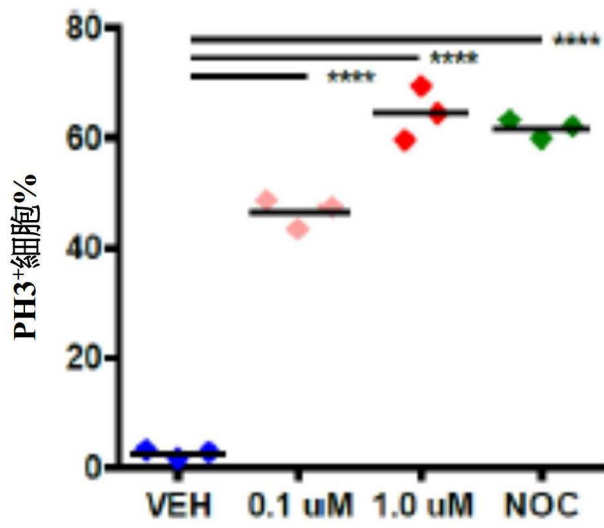
【圖1a】



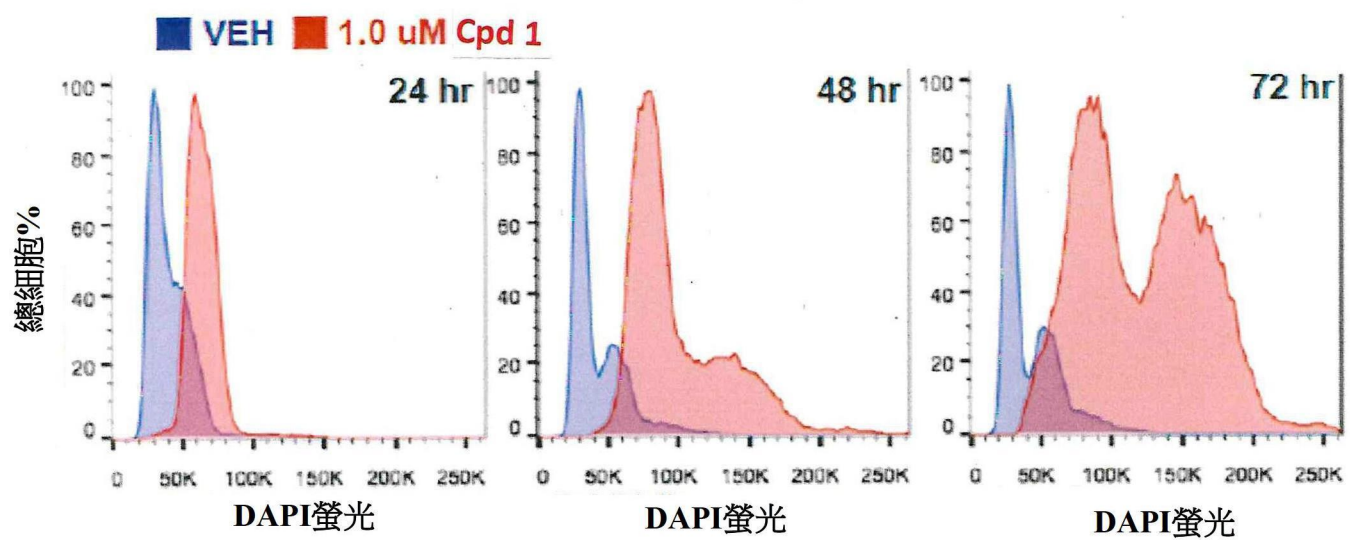
【圖1b】



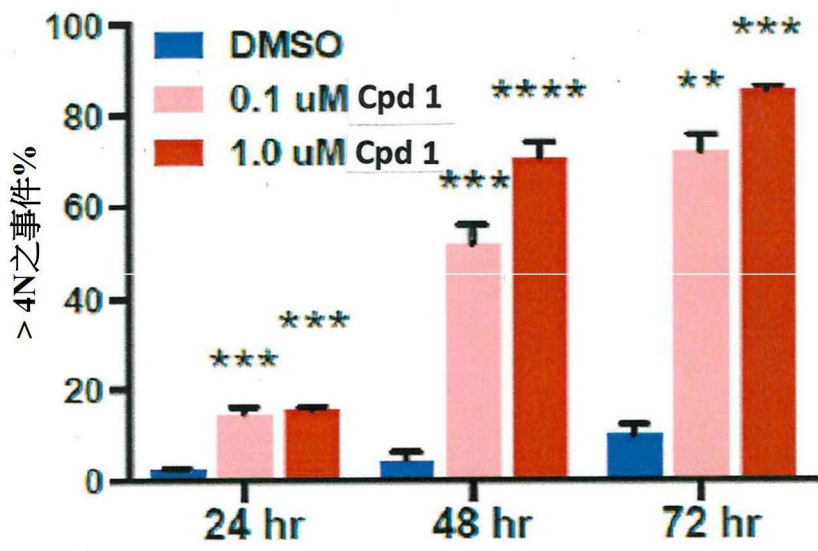
【圖1c】



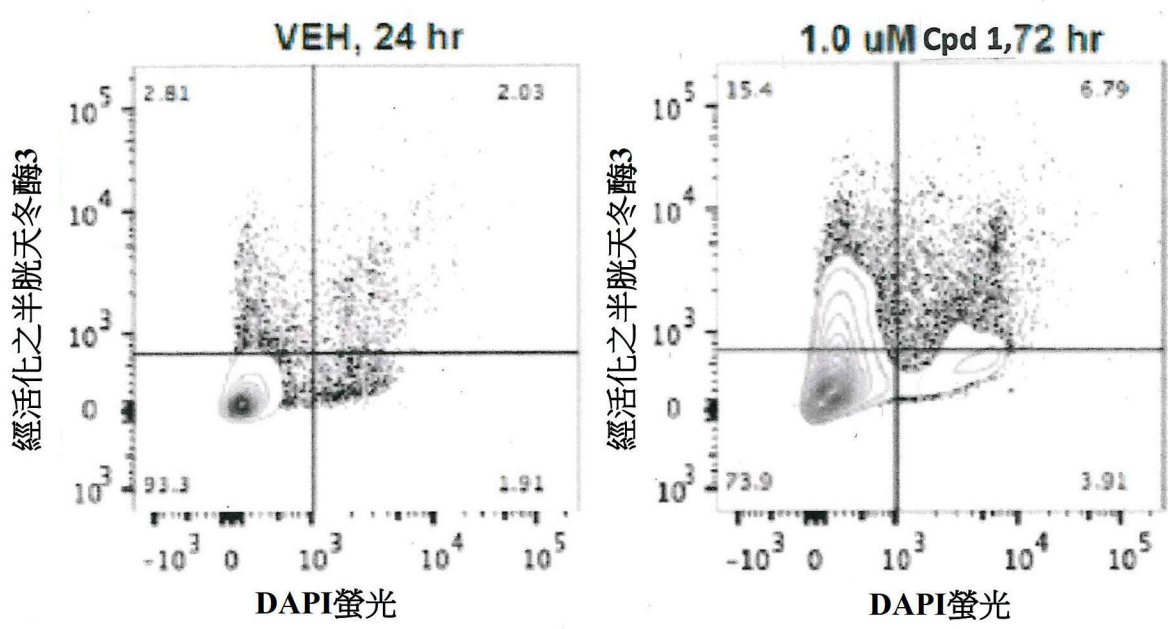
【圖1d】



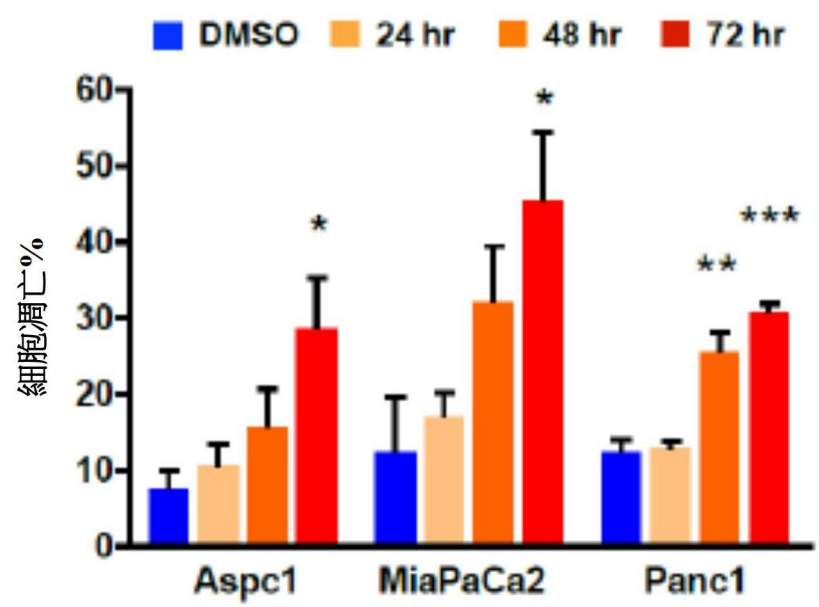
【圖2a】



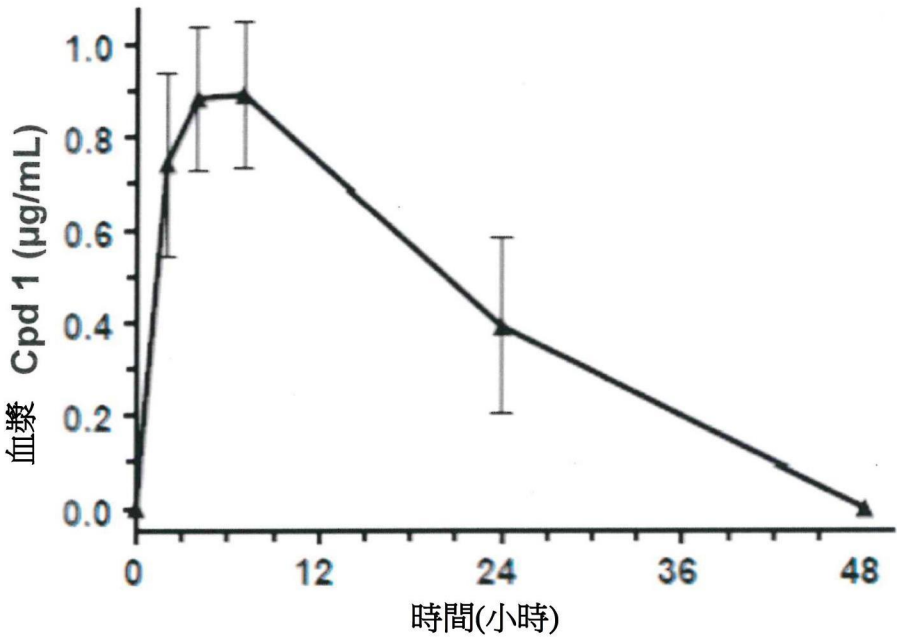
【圖2b】



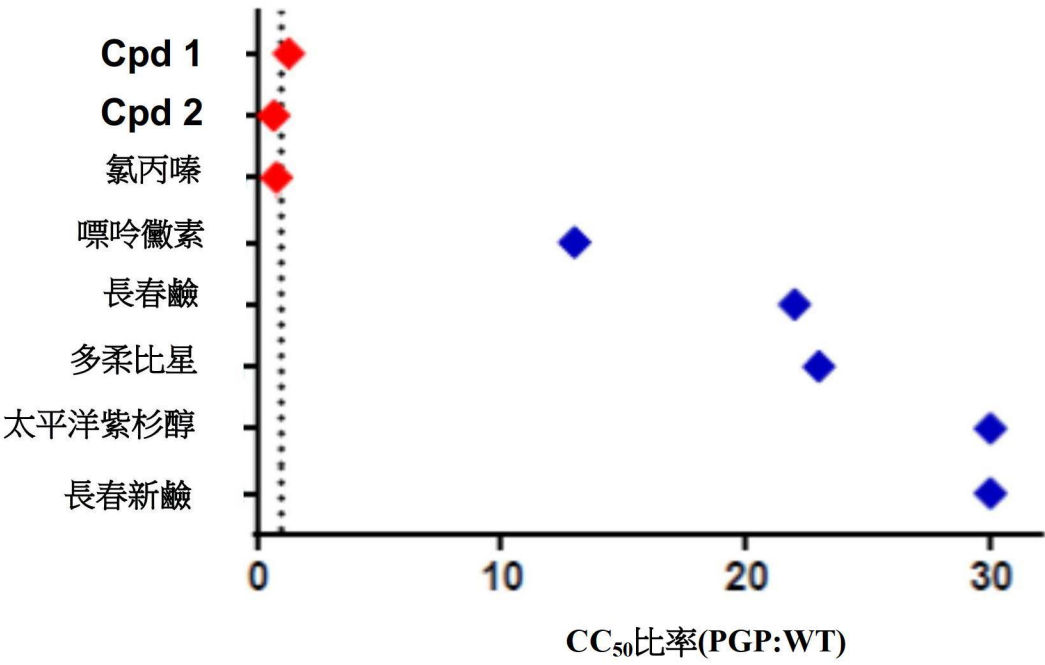
【圖3a】



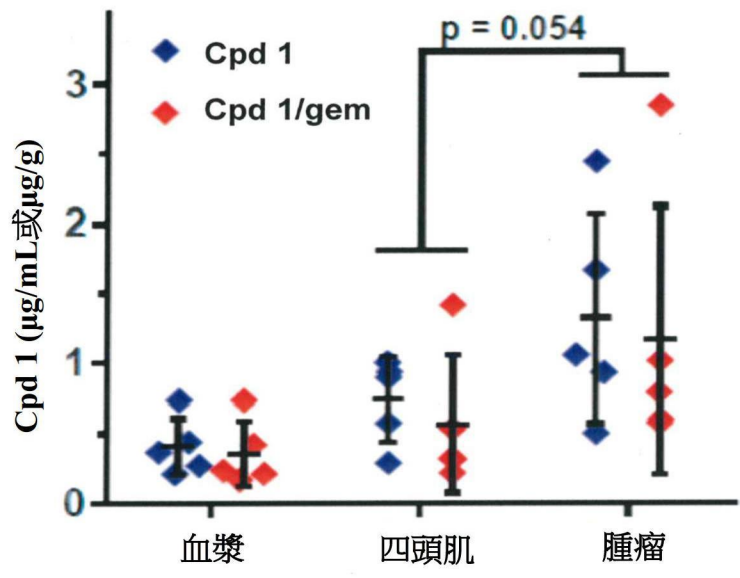
【圖3b】



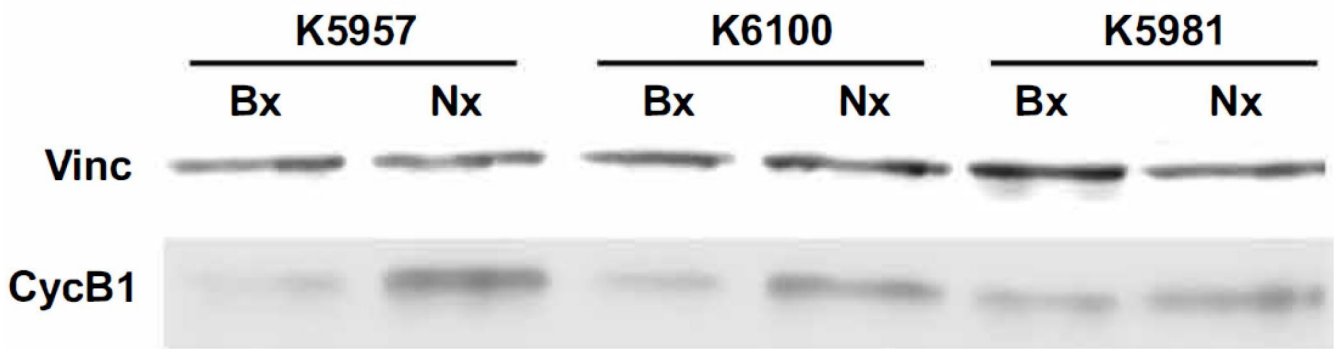
【圖4a】



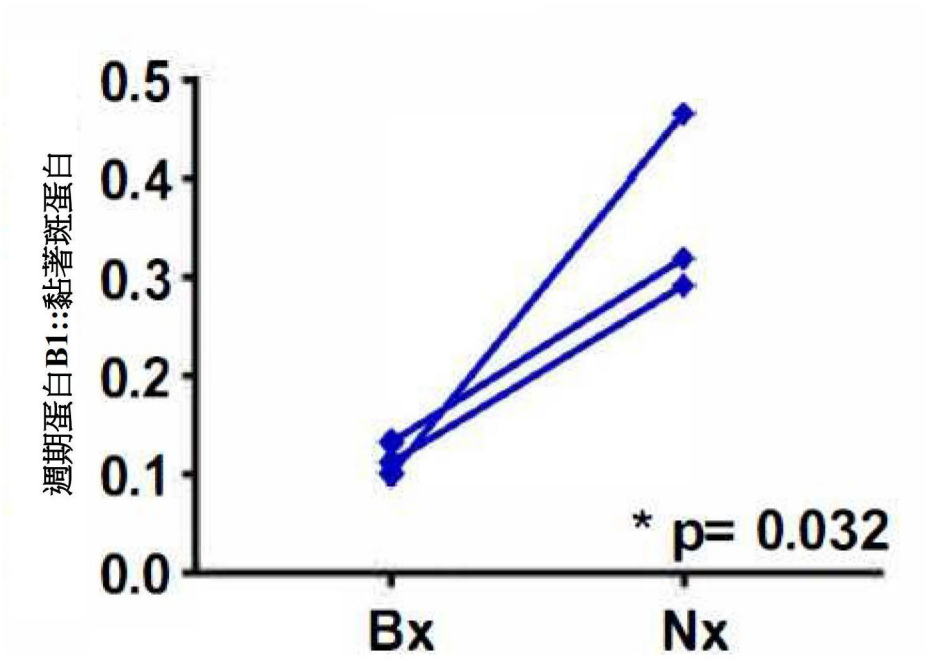
【圖4b】



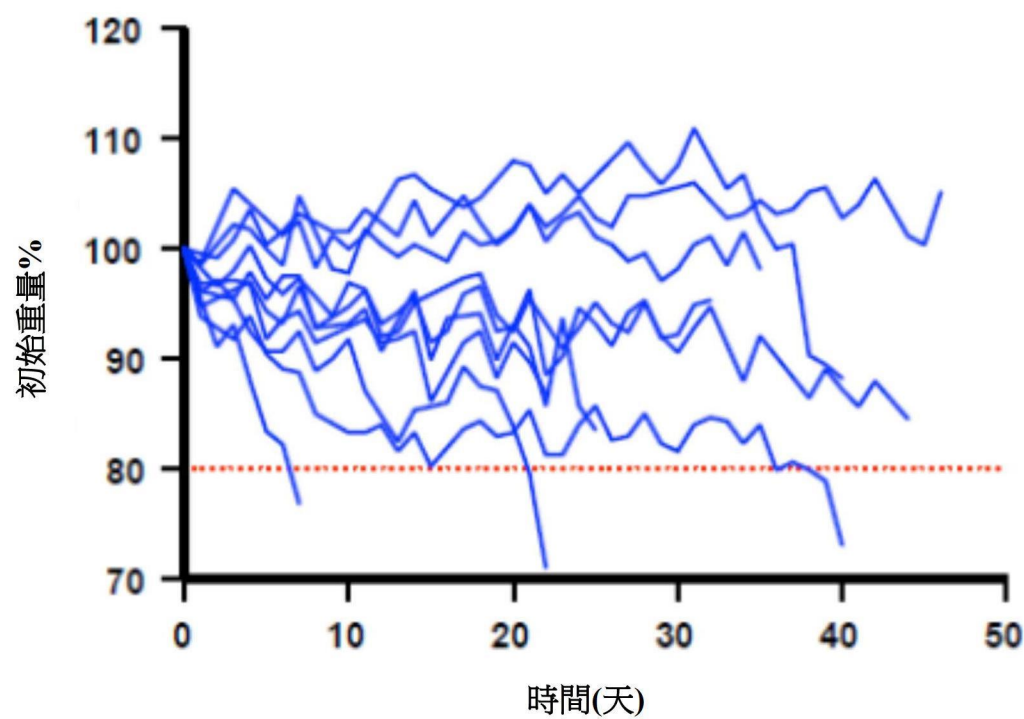
【圖5a】



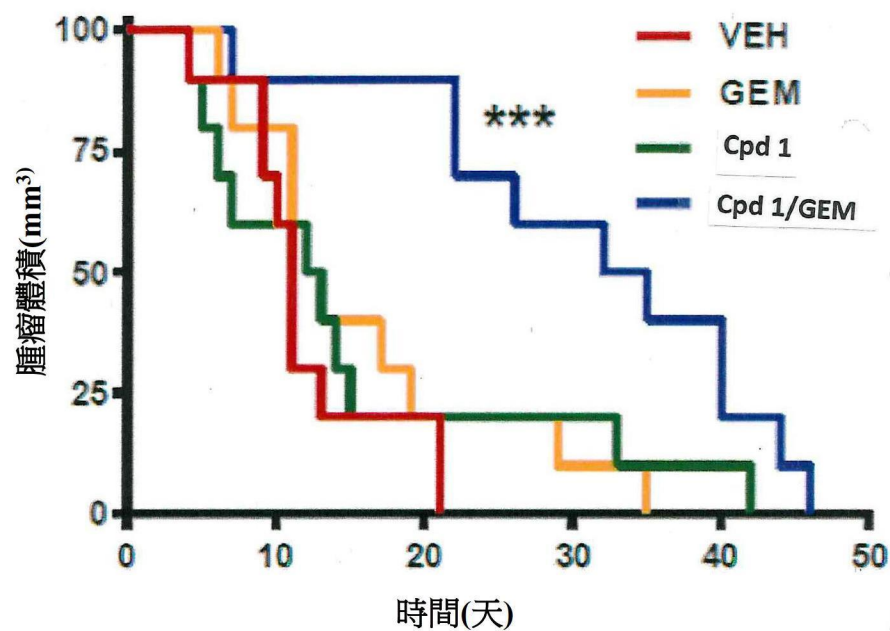
【圖5b】



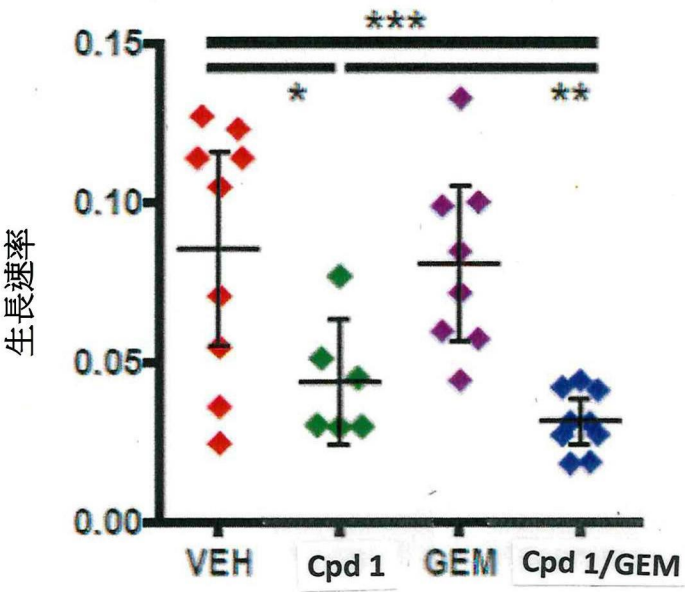
【圖5c】



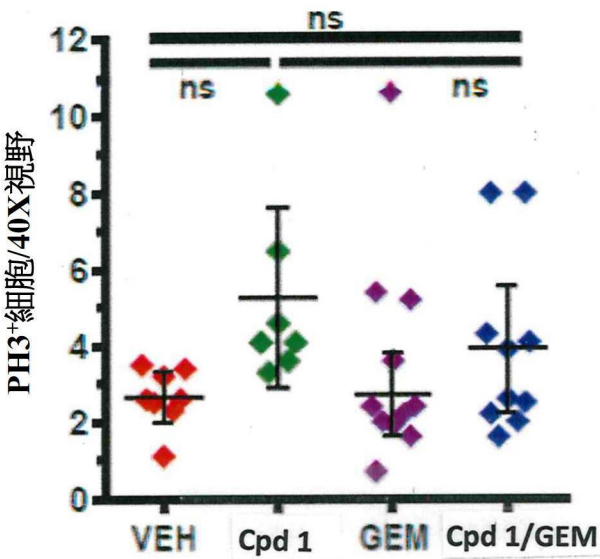
【圖6a】



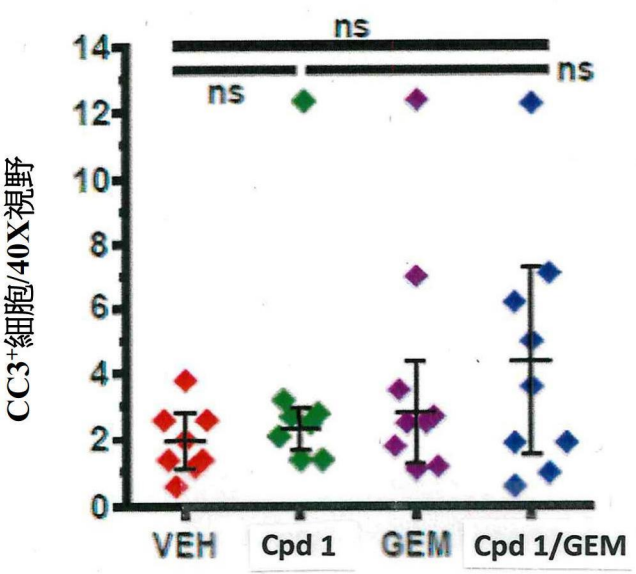
【圖6b】



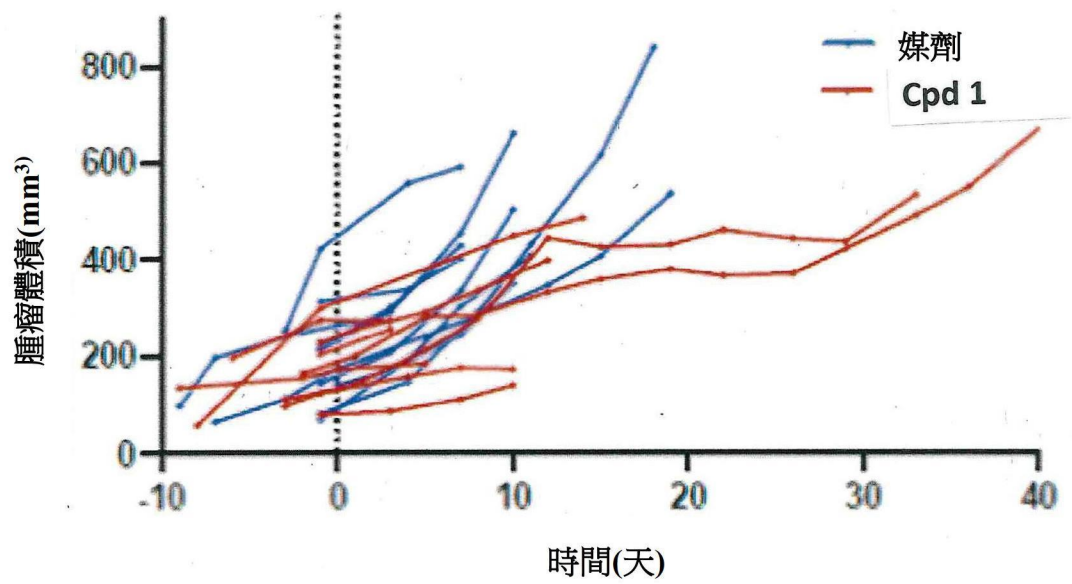
【圖6c】



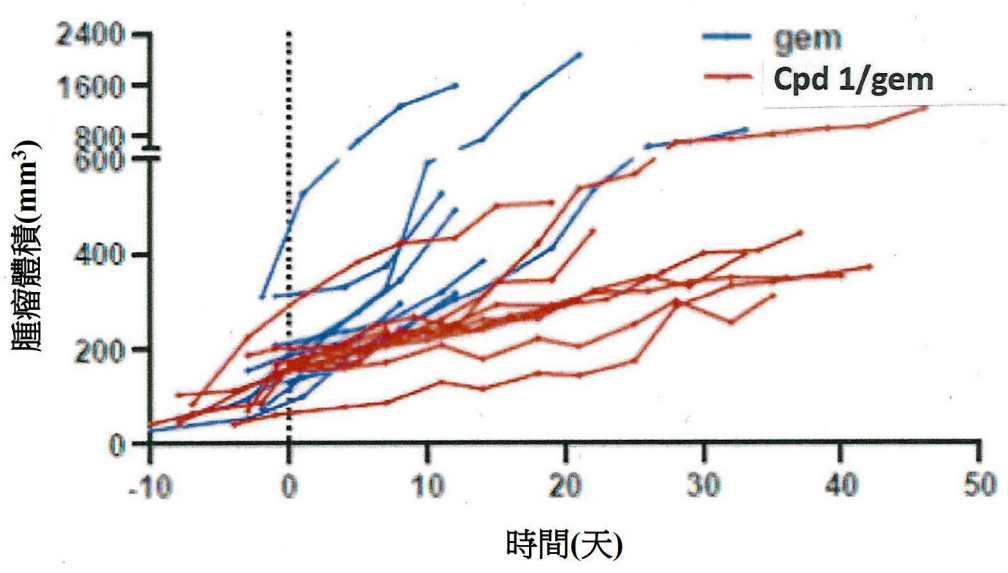
【圖6d】



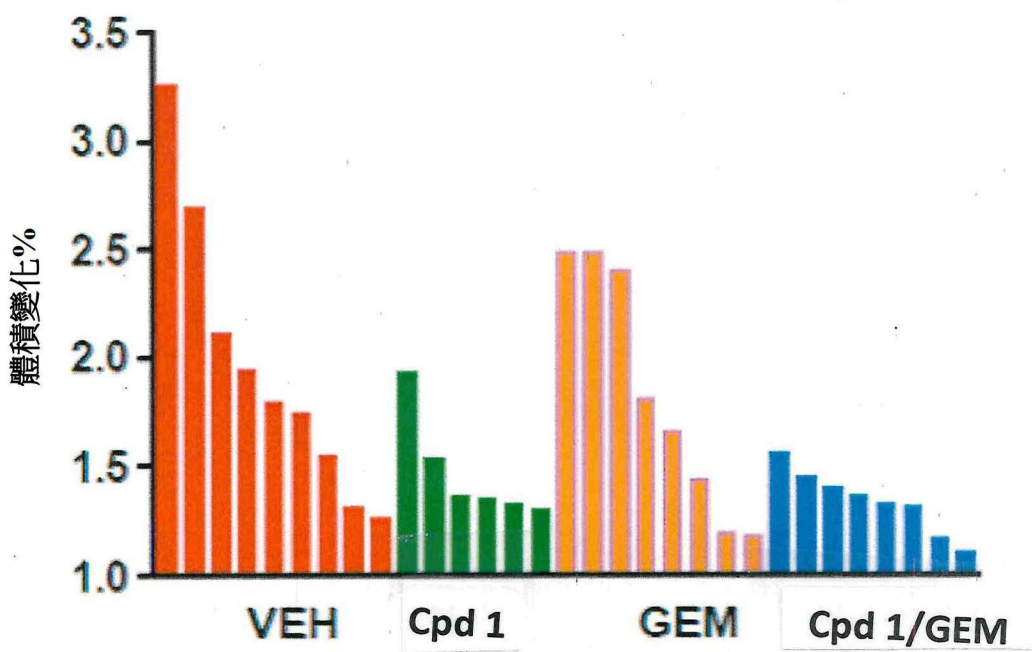
【圖6e】



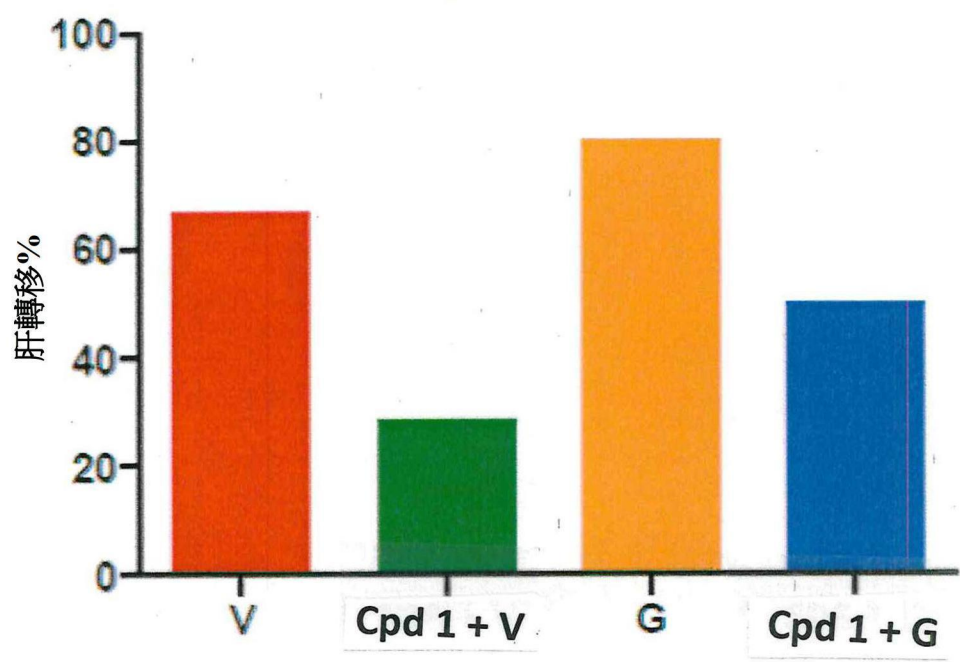
【圖7a】



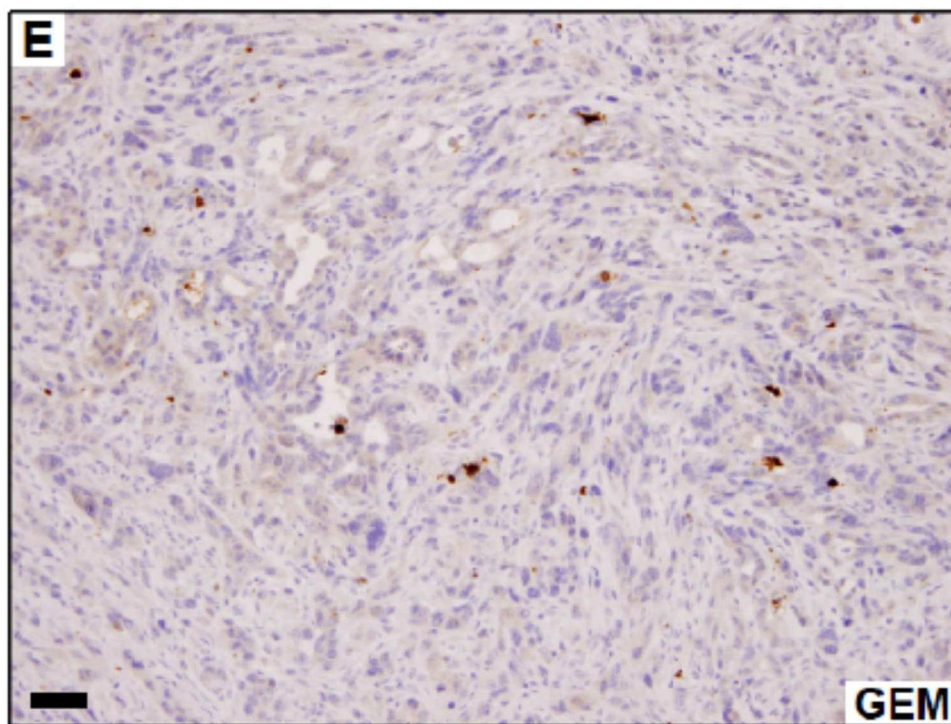
【圖7b】



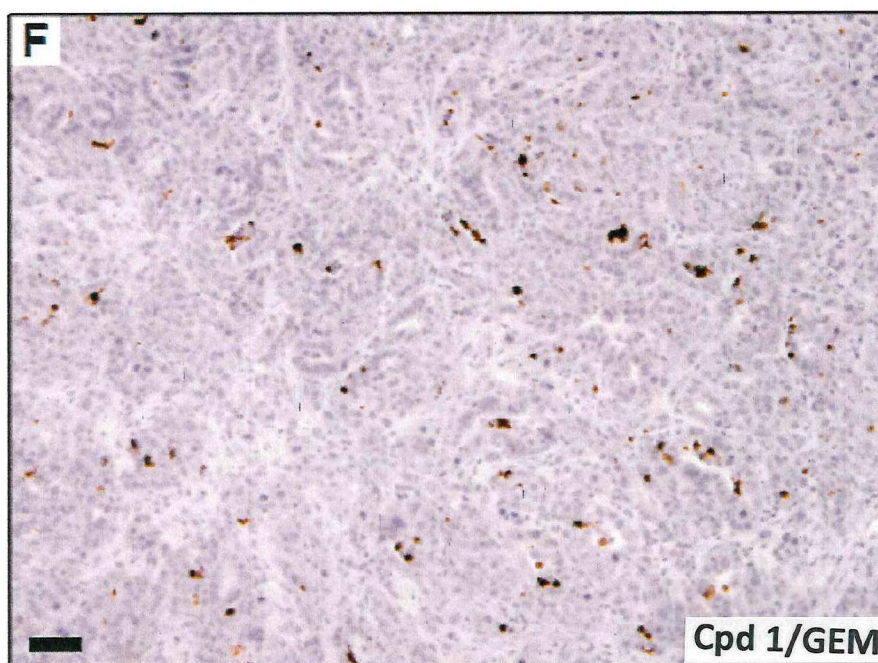
【圖8a】



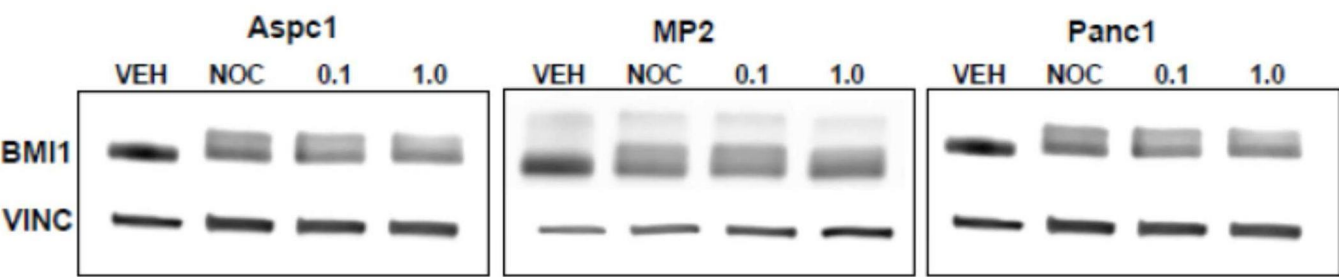
【圖8b】



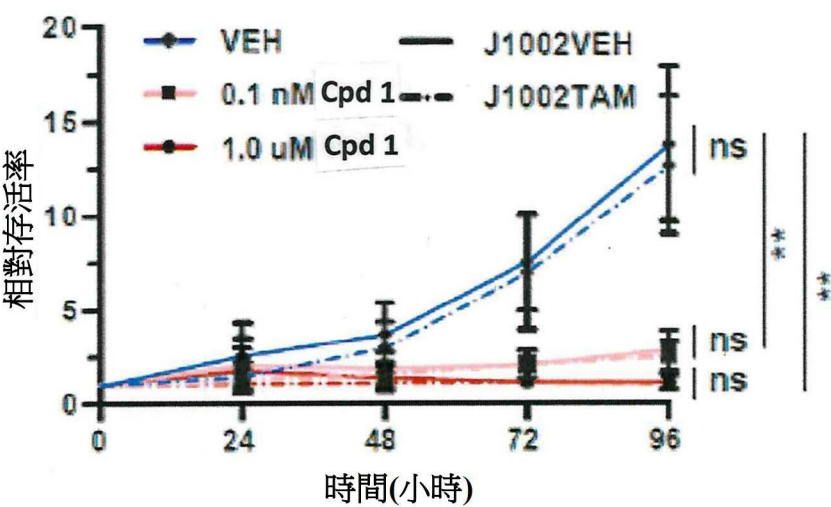
【圖9a】



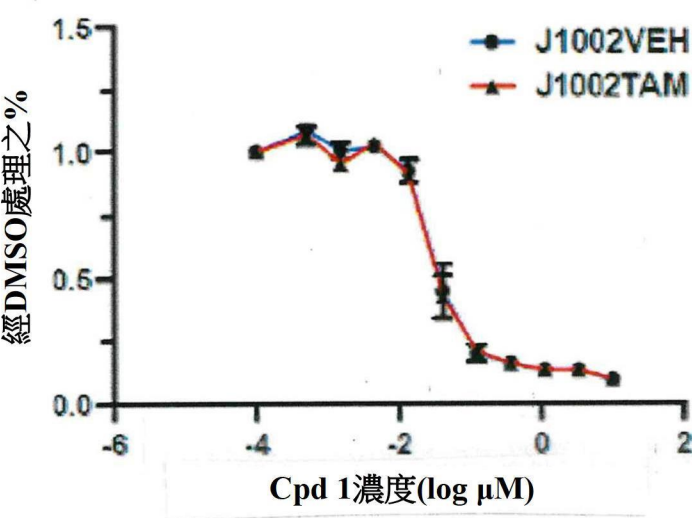
【圖9b】



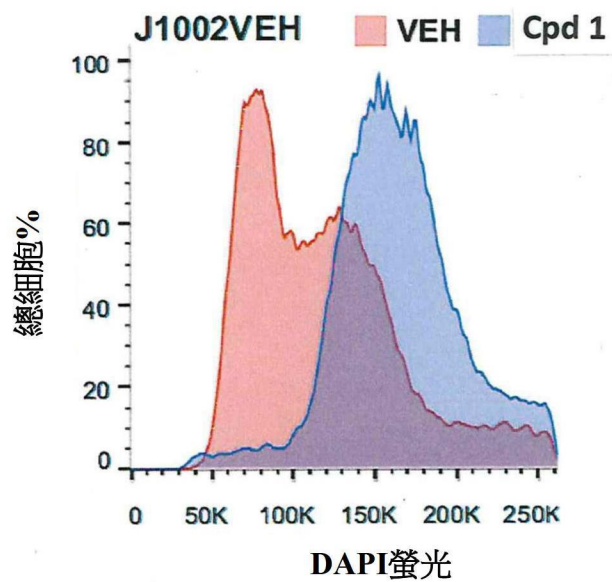
【圖10a】



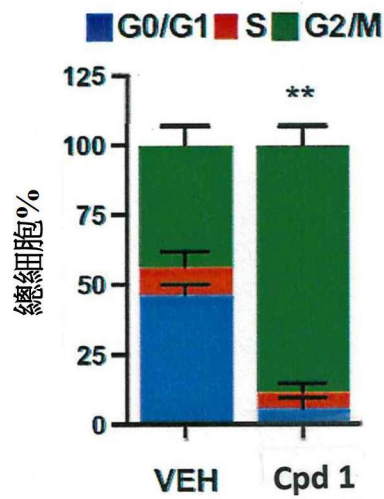
【圖10b】



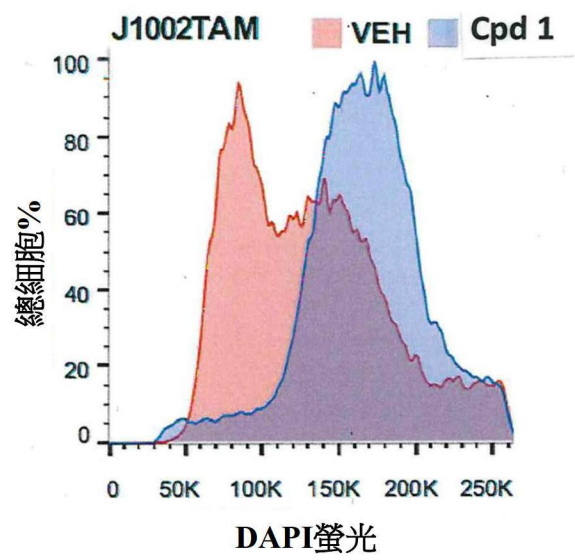
【圖10c】



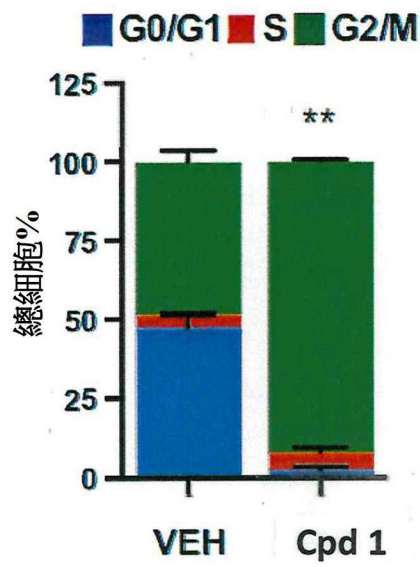
【圖10d】



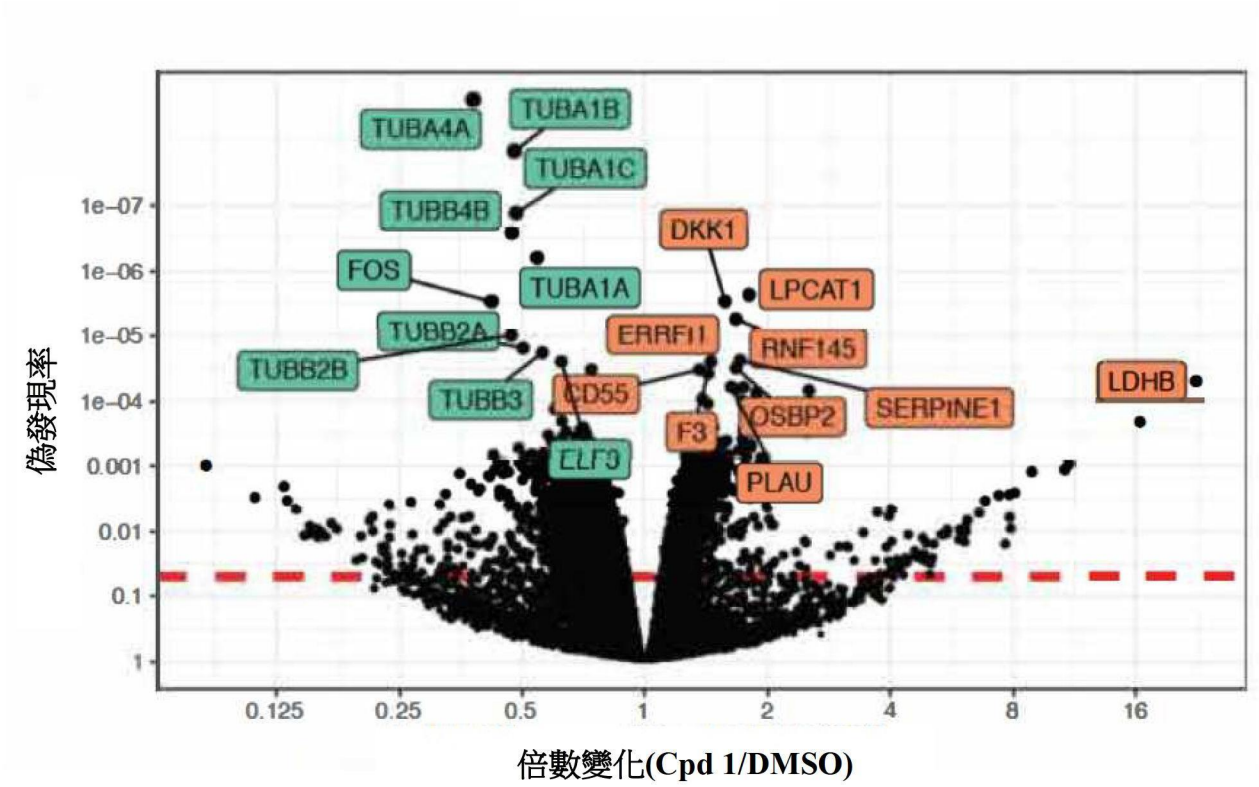
【圖10e】



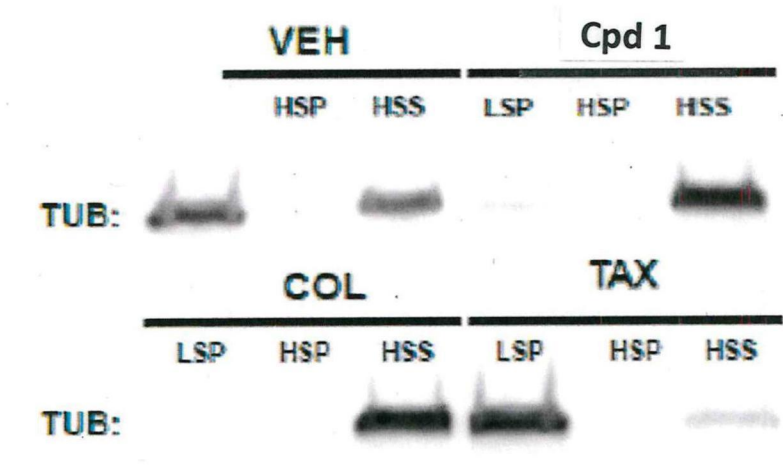
【圖10f】



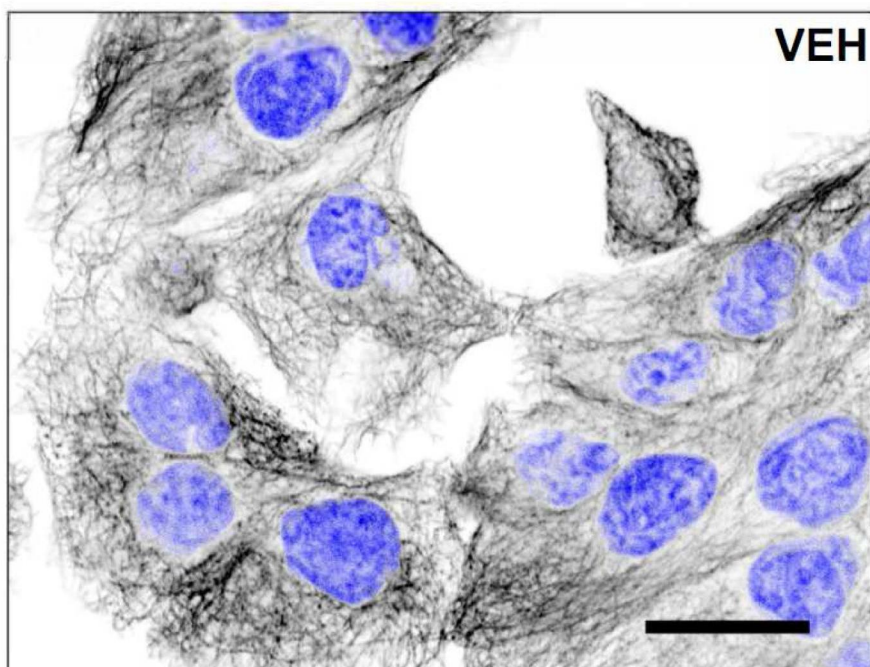
【圖10g】



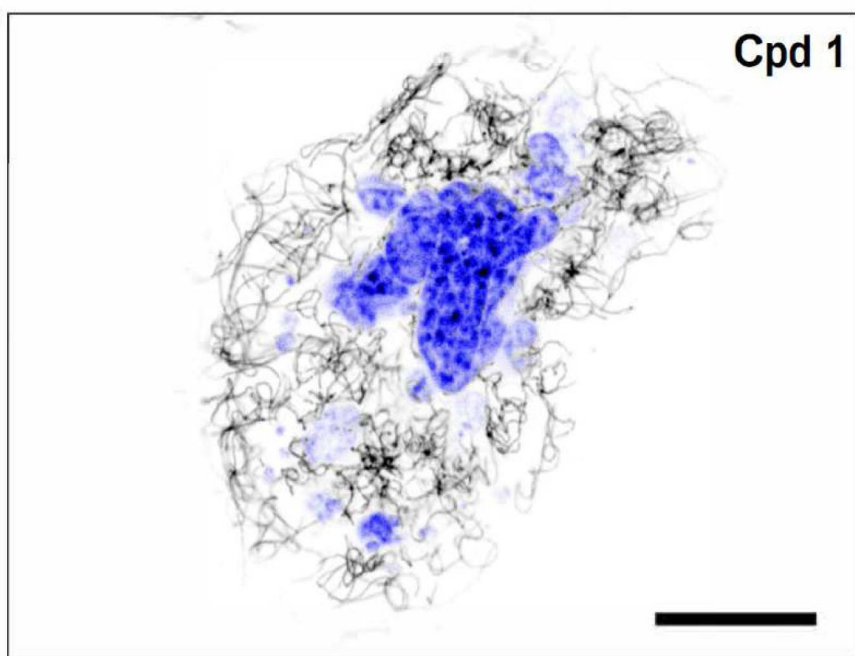
【圖11a】



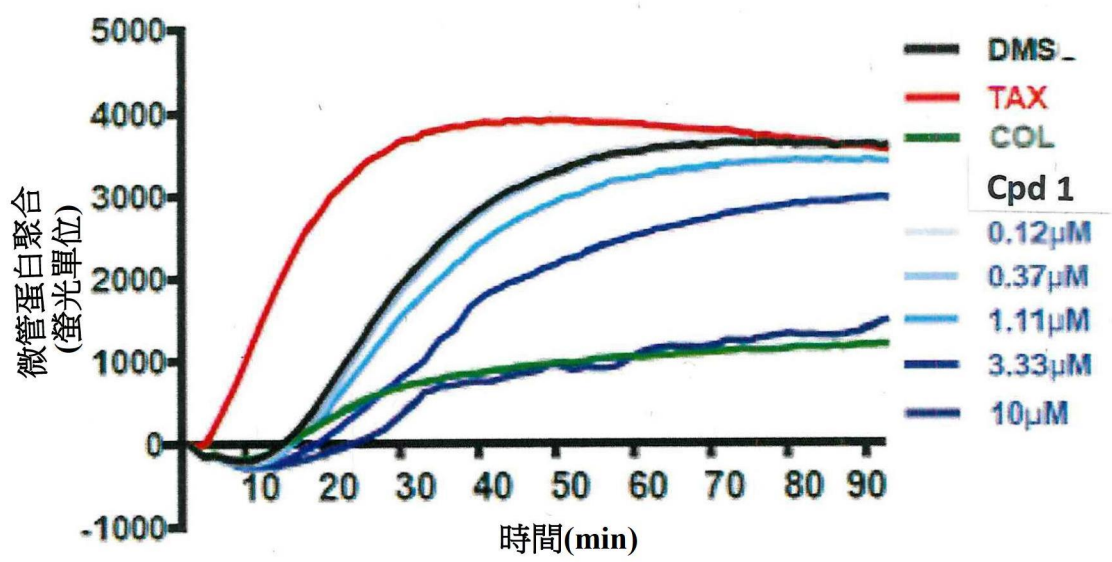
【圖11b】



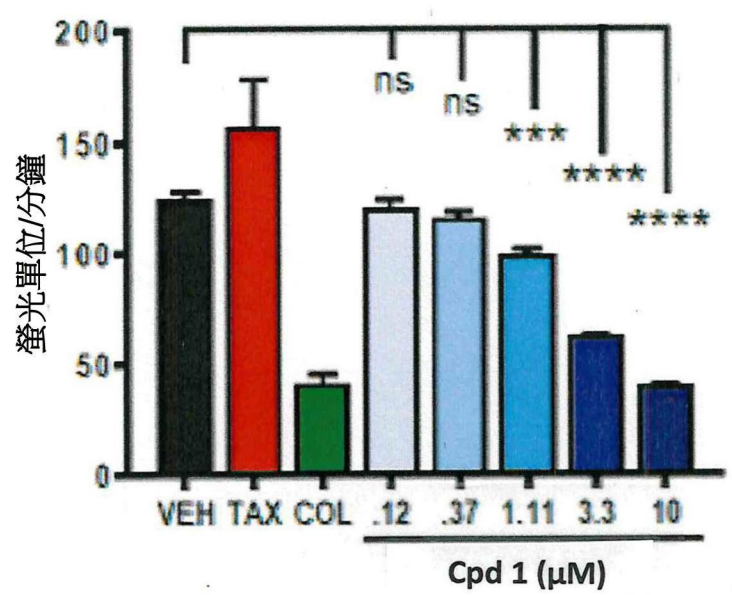
【圖11c】



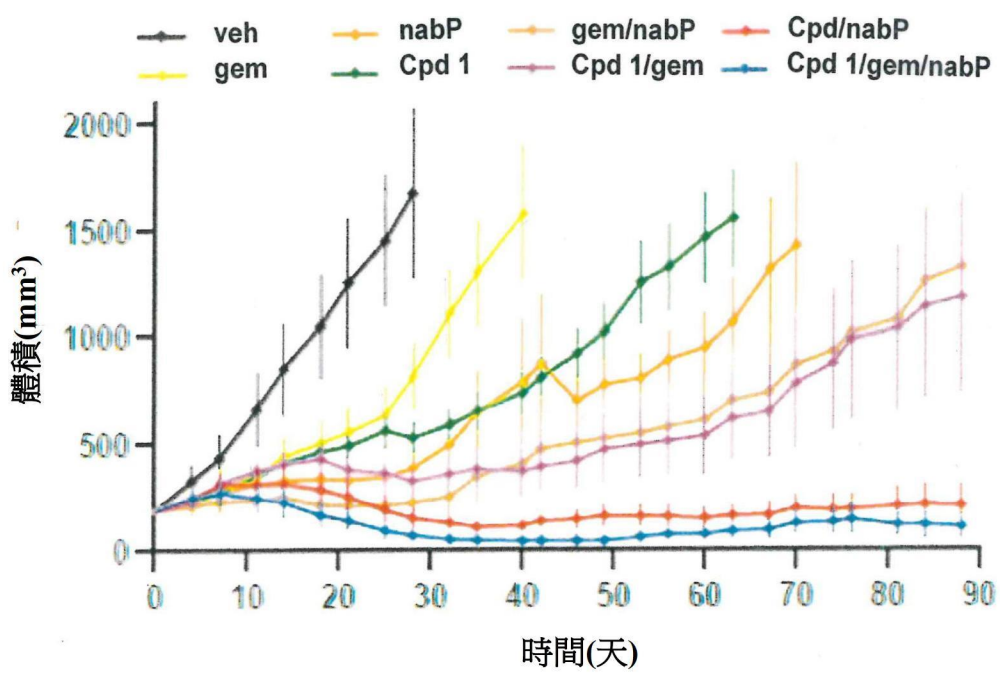
【圖11d】



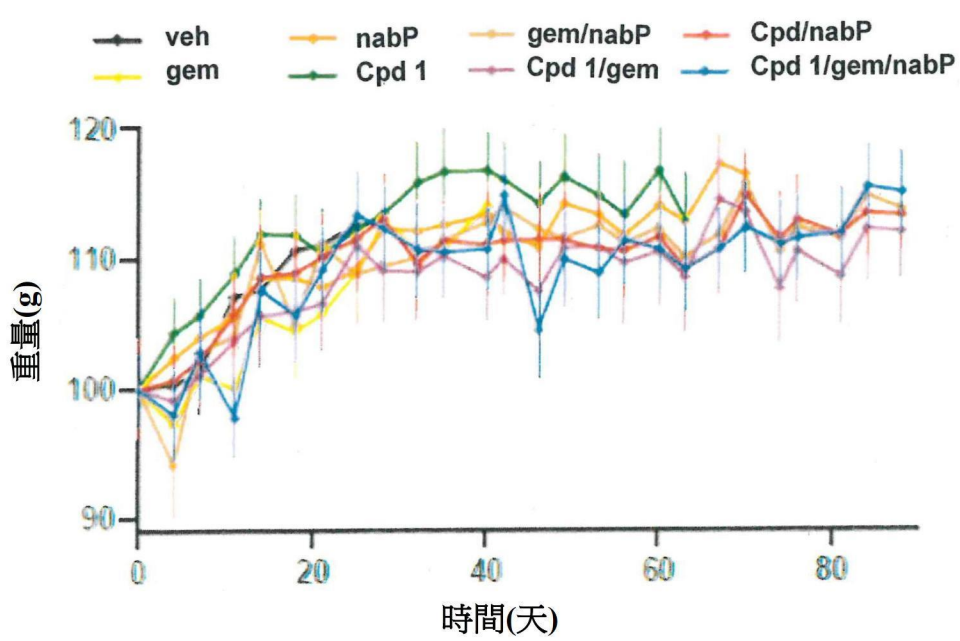
【圖11e】



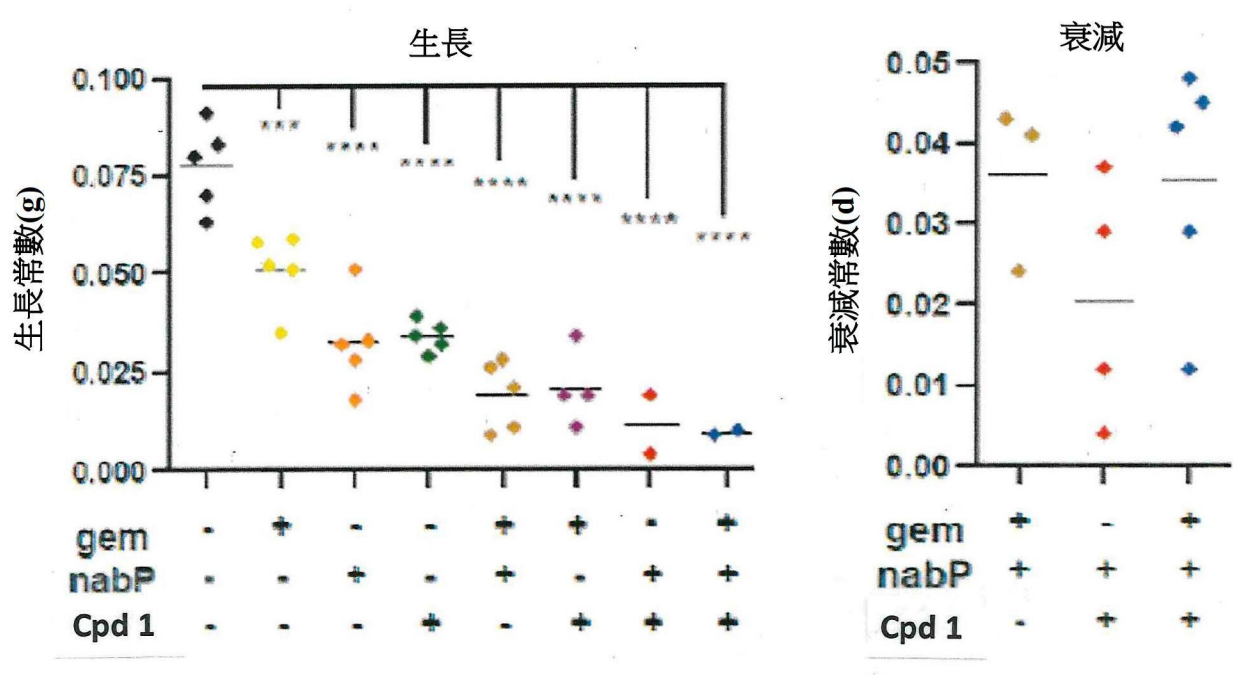
【圖11f】



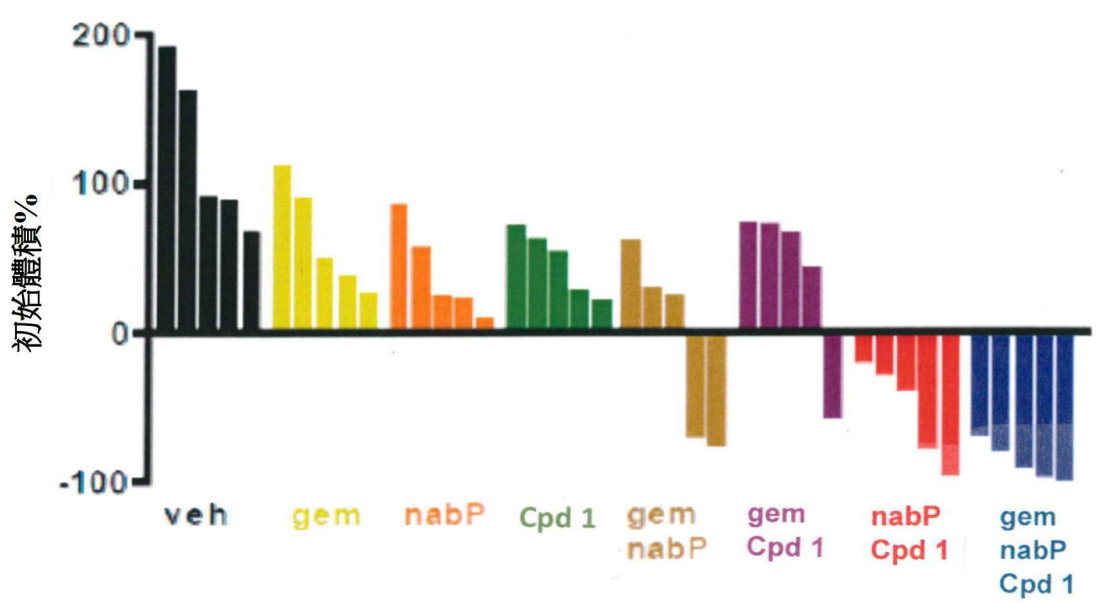
【圖12a】



【圖12b】



【圖12c】



【圖12d】