



(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 201834649 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107106747

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/435 (2006.01)*
A61P35/02 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

(30)優先權：	2017/03/02	英國	1703453.9
	2017/03/03	新加坡	10201701753P
	2017/05/31	新加坡	10201704475Y
	2017/08/23	新加坡	10201706887Q

(71)申請人：新加坡商亞獅康私人有限公司 (新加坡) ASLAN PHARMACEUTICALS PTE. LTD.
(SG)

新加坡

(72)發明人：林德馬克 柏爾提 LINDMARK, BERTIL (SE)；黃 安琪 OOI, ANN GEE LISA
(SG)；麥可哈爾 馬克 湯馬士 MCHALE, MARK THOMAS (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：11 共 52 頁

(54)名稱

癌症療法

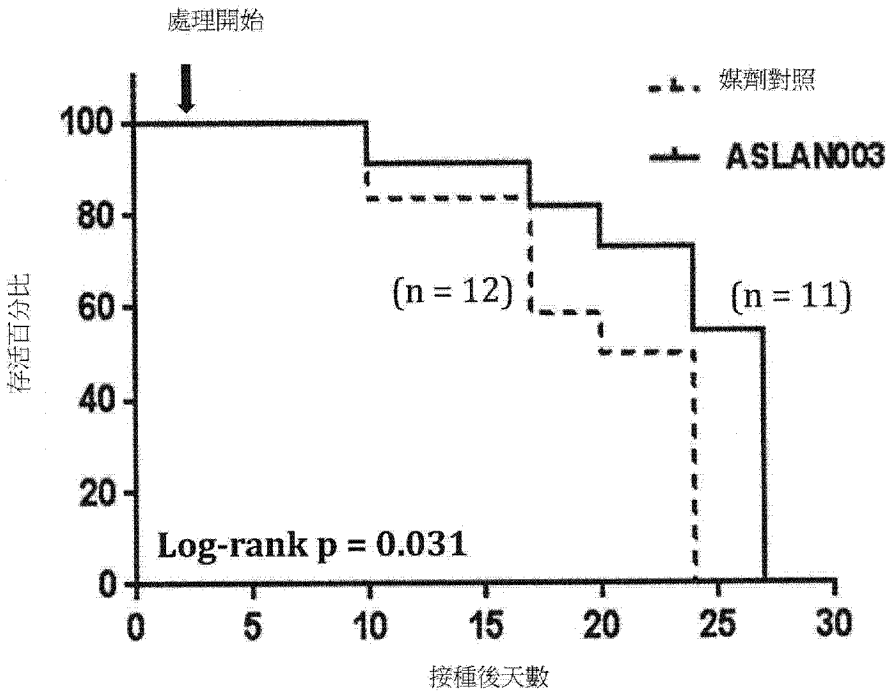
CANCER THERAPY

(57)摘要

本發明提供一種利用包含 DHODH 抑制劑之療法治療血液癌症之方法。亦提供一種包含泛-HER 抑制劑及 DHODH 抑制劑之組合療法，其用於治療血液癌症。

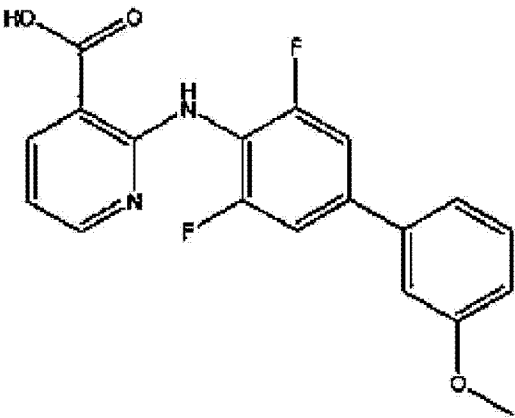
A method of treating haematological cancer with a therapy comprising a DHODH inhibitor. Also provided is a combination therapy comprising a pan-HER inhibitor and a DHODH inhibitor for treating a haematological cancer.

指定代表圖：



【圖9】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

癌症療法

【英文發明名稱】

CANCER THERAPY

【技術領域】

本發明係關於一種利用包含DHODH抑制劑之療法治療血液癌症之方法。

【先前技術】

血液癌症為起源於造血組織，諸如起源於免疫細胞、淋巴系統或骨髓之一組癌症。存在3種主要類型之血液癌症：白血病，其由快速產生異常白血球引起；淋巴瘤，其由異常淋巴瘤細胞引起；及骨髓瘤，其為漿細胞癌症。美國癌症協會(American Cancer society)估計，在2017年，單獨在美國內分別存在大致62,130、30,280及80,500新的白血病、骨髓瘤及淋巴瘤案例(Cancer Facts & Figures 2017，美國癌症協會)。此等癌症之五年存活率已隨著時間推移不斷地改良，針對在2006-2012年首先診斷出之白血病、骨髓瘤及淋巴瘤患者分別地至約63%、73%及50% (SEER program Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013)。但是，儘管治療及診斷血液癌症上改良，此等癌症仍呈現相當大的保健負擔。

白血病可進一步分成4個主要類型：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)及慢性骨髓白血病(CML)。AML及CML均為骨髓增生性腫瘤，在AML中，身體在骨髓中產生過量數目之未成熟白血球，而在CML中，身體產生過多成熟白

血球。

AML為成年人中最常見的惡性骨髓病症，其中每年發病率約3.8/100,000個體。留置不處理，AML通常導致骨髓衰竭，其通常在診斷數週至數月內引起嚴重感染、出血或器官浸潤。針對AML之標準化療包括與蒽環黴素組合之胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-c)，例如道諾黴素(daunorubicin)或核苷類似物氟達拉濱(fludarabine)。儘管化療可有效地誘導許多AML患者之緩解，但復發風險高。因此，鑑別治療AML之新穎療法至關重要。就此而言，正研發靶向CD47 (其已展示為AML中之較差預後因子)的各種新性抗體介導的療法，及靶向諸如Hedgehog及Wnt之信號傳導路徑的小分子抑制劑。

然而，迫切需要滿足此未滿足需求的其他新穎療法。

【發明內容】

認為二氫乳清酸去氫酶抑制劑(DHODH抑制劑)適用於治療類風濕性關節炎。已知DHODH抑制劑之實例包括來氟米特(leflunomide)或特立氟胺(teriflunomide)。然而，發明人認為，DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸(亦稱為ASLAN003)或其醫藥學上可接受之鹽亦適用於治療血液病症，例如白血病，諸如AML。

因此，在一第一態樣中，本發明提供一種治療血液癌症病患之方法，其包含投與治療學上有效量之DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽。

亦提供一種藉由利用細胞凋亡殺死癌細胞而治療癌症之方法，該方法包含投與治療有效量之DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，血液癌症選自骨髓瘤、淋巴瘤、白血病(諸如急性骨髓白血病(AML))、慢性骨髓增生性疾病、意義未明的單株球蛋白症、骨髓發育不良症候群及澱粉樣變性。

在一個實施例中，骨髓瘤選自多發性骨髓瘤、澱粉樣變性及漿細胞瘤。

在一個實施例中，骨髓瘤選自意義未明的單株球蛋白症、無症狀骨髓瘤、有症狀骨髓瘤及卡勒氏疾病(Kahler's disease)。

在一個實施例中，淋巴瘤選自退行性大細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、伯基特樣淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、甲狀腺淋巴瘤及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinaemia)。

在一個實施例中，慢性骨髓增生性疾病選自原發性血小板增多症、慢性特發性骨髓纖維化及真性紅血球增多症。

在一個實施例中，白血病選自急性骨髓白血病(AML)、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病及慢性淋巴母細胞性白血病。

在一個實施例中，血液癌症為急性骨髓白血病。

在一個實施例中，DHODH抑制劑經由誘導p53提供抗癌效果。

在一個實施例中，經口投與，例如每日一次投與DHODH抑制劑。

亦提供2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療血液癌症，特定言之本文中所揭示之血液癌症，諸如AML。

亦提供2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用於治療血液癌症，特定言之本文中所揭示之血液癌症(諸如AML)之藥物。

在另一態樣中，提供一種DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療血液癌症，特定言之本文所揭示之血液癌症(諸如AML)的組合療法。

亦提供一種泛-HER抑制劑(諸如(R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺或其醫藥學上可接受之鹽)及DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療血液癌症，特定言之本文所揭示之血液癌症(諸如AML)的組合療法。

在一個實施例中，本發明之療法持續1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60個月或更久。

(R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺亦稱為瓦尼替尼(Varlitinib)。

在一個實施例中，以28天循環投與瓦尼替尼。在一個實施例中，給藥瓦尼替尼組分療法持續1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、

58、59、60個月或更久。

以下段落提供關於本發明之更多細節：

1.一種治療血液癌症之方法，其包含投與治療學上有效量之DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽。

2.如段落1之治療方法，其中該血液癌症選自骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、慢性骨髓增生性疾病、意義未明的單株球蛋白症、骨髓發育不良症候群、血漿交換澱粉樣變性及漿細胞瘤。

3.如段落2之治療方法，其中該血液癌症為骨髓瘤。

4.如段落2或3之治療方法，其中該血液癌症為淋巴瘤。

5.如段落4之治療方法，其中該淋巴瘤選自霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。

6.如段落2至5中任一項之治療方法，其中該淋巴瘤獨立地選自退行性大細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、伯基特樣淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、甲狀腺淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及其組合。

7.如段落2至6中任一項之治療方法，其中該血液癌症為慢性骨髓增生性疾病。

8.如段落2至7中任一項之治療方法，其中該慢性骨髓增生性疾病選自原發性血小板增多症、慢性特發性骨髓纖維化及真性紅血球增多症。

9.如段落2至8中任一項之治療方法，其中該血液癌症為白血病。

10.如段落9之治療方法，其中該白血病獨立地選自AML (急性骨髓白血病)、ALL (急性淋巴母細胞性白血病)、CML (慢性骨髓白血病)及CLL (慢性淋巴球性白血病)及其組合。

11.如段落8或9之治療方法，其中該白血病選自毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病及慢性淋巴母細胞性白血病。

12.如段落9至11中任一項之治療方法，其中該白血病獨立地選自急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血病、T細胞前淋巴球性白血病、大顆粒淋巴球性白血病、成年T細胞白血病、純系嗜伊紅血球增多、T細胞顆粒白血病、NK細胞白血病、成年T細胞白血病及其組合。

13.如段落12之方法，其中該白血病為AML。

14.如段落12之方法，其中該白血病為ALL。

15.如段落12之方法，其中該白血病為CML。

16.如段落12之方法，其中該白血病為CLL。

17.如段落1至16中任一項之治療方法，其中該DHODH抑制劑在與第二療法之組合療法中採用。

18.如段落16之治療方法，其中該第二療法為DNA修復之抑制劑。

19.如段落17或18之治療方法，其中該抑制劑為小分子療法。

20.如段落18或19之治療方法，其中抑制劑機制係經由鹼基切除修復路徑。

21.如段落20之治療方法，其中該抑制劑之靶標獨立地選自APE1、Pol β 、FEN1及PARP。

22.如段落20或21之治療方法，其中該抑制劑選自TRC102、(2E)-2-[(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二側氧基-1,4-環己二烯-1-基)亞甲基]-十一烷酸[亦稱為E3330]、NCS-666715及NSC-124854、8-氧鳥嘌呤、坦螺旋黴素(tanespimycin)、魯明斯匹(luminespib)、阿螺旋黴素(alvespimycin)、格特斯匹(genetespib)、瑞他黴素(retaspimycin)、6-胺基-8-[(6-碘-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)硫]-N-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-9-丙胺(PU-H71)、2-胺基乙酸4-[2-胺甲醯基-5-[6,6-二甲基-4-側氧基-3-(三氟甲基)-5,7-二氫吡啶-1-基]苯胺基]環己酯](SNX-5422)、魯明斯匹(二羥基苯甲酸(resorcyinylic))、2-(2-乙基-3,5-二羥基-6-(3-甲氧基-4-(2-嗎啉基乙氧基)苯甲醯基)苯基)-N,N-雙(2-甲氧基乙基)乙醯胺(KW-2478)、AT13387、5,6-雙((E)-苯亞甲基胺基)-2-硫酮基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮(SCR7)及其兩個或更多個之組合。

23.如段落20至22中任一項之治療方法，其中該抑制劑為PARP抑制劑，諸如PARP-1及/或PARP-2抑制劑。

24.如段落23之治療方法，其中該PARP抑制劑獨立地選自奧拉帕尼(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、依尼帕瑞(iniparib)、他拉柔帕瑞(talazoparib)、維利帕尼(veliparib)、CEP9722、E7016、BGB-290、AZD-2461、3-胺基苯甲醯胺及其組合。

25.如段落18至24中任一項之治療方法，其中抑制劑機制係經由錯配修復路徑。

26.如段落18至25中任一項之治療方法，其中抑制劑機制係經由核苷酸切除路徑。

27. 如段落26之治療方法，其中該抑制劑獨立地選自7-羥基星形孢菌

素[UCN-01]、曲貝替定(trabectedin)、MCI13E、NERI01及其兩個或多個之組合。

28.如段落18至27中任一項之治療方法，其中抑制劑機制係經由雙鏈斷裂修復路徑。

29.如段落28之治療方法，其中抑制劑機制係經由非同源末端接合路徑。

30.如段落28或29之治療方法，其中該抑制劑係經由同源重組路徑。

31.如段落17至30中任一項之治療方法，其中該療法為拓樸異構酶抑制劑，諸如拓樸異構酶I及/或II抑制劑。

32.如段落31之治療方法，其中該拓樸異構酶抑制劑獨立地選自伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、喜樹鹼片螺素D及其組合。

33.如段落31或32之治療方法，其中該拓樸異構酶抑制劑獨立地選自依託泊苷(etoposide) (VP-16)、替尼泊苷(teniposide)、小紅莓、道諾黴素、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吡啶(amsacrine)、玫瑰樹鹼、金黃三羧酸、3-羥基-2-[(1R)-6-異丙烯基-3-甲基-環己-2-烯-1-基]-5-戊基-1,4-苯醌(HU-331)及其組合。

34.如段落17至33中任一項之方法，其中該第二療法為mTor抑制劑，例如依維莫司(everolimus) (RAD001)、WYE-354、KU-0063794、帕帕黴素(papamycin) (西羅莫司(Sirolimus))、坦羅莫司(Temsirolimus)、地磷莫司(Deforolimus) (MK-8669)、AZD8055及BEZ235 (NVP-BEZ235)。

35.如段落17至34中任一項之方法，其中該第二療法為MEK抑制劑，例如 AS703026、CI-1040 (PD184352)、AZD6244 (司美替尼

(Selumetinib))、PD318088、PD0325901、AZD8330、PD98059、U0126-EtOH、BIX 02189或BIX 02188。

36.如段落17至35中任一項之方法，其中該第二療法為AKT抑制劑，例如MK-2206及AT7867。

37.如段落17至36中任一項之方法，其中該第二療法為奧洛拉激酶抑制劑(aurora kinase inhibitor)，例如奧洛拉A抑制劑I (Aurora A Inhibitor I)、VX-680、AZD1152-HQPA (巴塞替尼(Barasertib))、SNS314甲磺酸鹽、PHA-680632、ZM-447439、CCT129202及赫司沛啉(Hesperadin)。

38.如段落17至37中任一項之方法，其中該第二療法為p38抑制劑，例如如WO2010/038086中所揭示，諸如N-[4-({4-[3-(3-第三丁基-1-對甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基]萘-1-基氧基}甲基)吡啶-2-基]-2-甲氧基乙醯胺。

39.如段落1至38中任一項之方法，其中該血液癌症療法進一步包含泛-HER抑制劑，例如(R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-喹啉-4,6-二胺或其醫藥學上可接受之鹽。

40.如段落39之方法，其中該泛-HER抑制劑非經腸投與。

41.如段落39之方法，其中該泛-HER抑制劑經口投與。

42.如段落41之方法，其中該泛-HER抑制劑每兩日投與。

43.如段落41或42之方法，其中該泛-HER抑制劑之各劑量在100至900 mg範圍內，諸如200、300、400、500、600、700、800 mg。

44.如段落43之方法，其中各劑量在300至500 mg範圍內，諸如400 mg。

45.如段落1至44中任一項之方法，其中該DHODH抑制劑經由誘導

p53提供抗癌效果。

46.如段落1至45中任一項之方法，其中該DHODH抑制劑經口投與，例如每日一次。

47.一種2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療血液癌症，例如AML。

48.一種組合療法，其包含泛-HER抑制劑(諸如(R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺或其醫藥學上可接受之鹽)及DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或醫藥學上可接受之鹽，其用於治療血液癌症，諸如AML。

49.一種DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療血液癌症，特定言之本文所揭示之血液癌症，特定言之AML之療法。

50.一種HER抑制劑(諸如(R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺或其醫藥學上可接受之鹽)及DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療血液癌症，特定言之本文所揭示之血液癌症(諸如AML)的組合療法。

本發明亦延伸至一種如段落1至50中任一項之DHODH抑制劑之用途，其用於治療血液癌症，特定言之如本文中所描述之血液癌症，諸如AML。

本發明進一步提供一種如段落1至45中任一項之DHODH抑制劑之用途，其用於製造用於治療血液癌症，特定言之如本文中所描述之血液癌症的藥物。

DHODH為產生之關鍵酶，尿苷為細胞中之重要構建塊。儘管不希望受理論束縛，但有可能DHODH抑制劑能夠上調基於p53之細胞凋亡。可能經由感測胞內尿苷之含量且接著促進使得p53穩定並增加其濃度之一系列反應的機制而發生p53上調(其可引起細胞週期停滯且在較高p53含量下引起細胞凋亡)。

此外，發明人已確立，DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽在治療血液癌症中尤其有利，此係因為其經由細胞凋亡殺死癌細胞且並不涉及壞死細胞死亡。

壞死為一種使得活性組織中之細胞藉由自溶(亦即，經由其自身酶之作用而破壞細胞)而過早死亡的細胞損傷形式。壞死係由細胞或組織外部之因素引起，諸如導致細胞組分之不受調控消化的感染、毒素或外傷。相比之下，細胞凋亡為細胞死亡之天然存在之計劃性及靶向原因。

細胞凋亡對於生物體通常提供有益效果，壞死幾乎總是損害周圍組織。此外，壞死細胞死亡並不遵循凋亡信號轉導路徑，而是活化各種受體，且使得細胞膜完整性喪失及不受控地釋放細胞死亡產物至胞外空間中。

此起始周圍組織中之發炎反應，其吸引白血球及藉由吞噬作用消除死亡細胞之附近吞噬細胞。然而，由白血球釋放之病原體損害物質對周圍組織產生附帶損害。此過量附帶損害抑制治癒過程。因此，未處理之壞死使得分解中之死亡組織及細胞死亡部位處或附近之細胞碎片積聚。壞死之典型實例為壞疽。因此，通常需要以稱為清創術之步驟之手術方式移除壞死組織。

因此，用引起凋亡細胞死亡之DHODH抑制劑治療血液癌症之能力可

能引起較少副作用及總體較佳的治療性結果。

【圖式簡單說明】

圖1A及圖1B 展示各種AML細胞株(A) MOLM-14 (M5)、THP-1 (M5)及NB-4 (M3)，(B) KG-1 (M0/1)及HL-60 (M2)中之CD11b及CD14之ASLAN003誘導

圖2 展示針對ASLAN003之NBT減少活性

圖3 展示用ASLAN003或對照處理96小時後MOLM-14細胞之吉姆薩染色(Giemsa Staining)

圖4 展示用ASLAN003或對照處理96小時後MOLM-14細胞之NBT分析結果

圖5 展示用ASLAN003或對照處理96小時後THP-1 (M5)細胞之吉姆薩染色

圖6 展示用ASLAN003或對照處理96小時後THP-1 (M5)細胞之NBT分析結果

圖7 展示用ASLAN003或對照處理96小時後NB-4細胞之吉姆薩染色

圖8 展示用ASLAN003或對照處理96小時後NB-4細胞之NBT分析結果

圖9 展示在投與ASLAN003後之MOLM-14異種移植小鼠之存活。中值存活：媒劑組24天，ASLAN003組27天

圖10 展示在投與ASLAN003後MOLM-14異種移植之骨髓、末梢血液、脾及肝中之CD45+細胞的百分比

圖11 展示在投與ASLAN003後MOLM-14異種移植小鼠之骨髓中之hCD11b+細胞的百分比

【實施方式】

DHODH為產生尿苷之關鍵酶，其為細胞中之重要構建塊。儘管不希望受理論束縛，但有可能DHODH抑制劑能夠上調基於p53之細胞凋亡。可能經由感測胞內尿苷之含量且接著開始使得p53穩定且增加其濃度之一系列反應的機制而發生p53（其可引起細胞週期停滯且在較高p53含量下引起細胞凋亡）上調。

以下病症之定義係基於由熟習此項技術者通常使用之術語。以下提供之定義不彼此排斥且在一些特定條件下屬於多於一個分類。

如本文所採用之血液癌症係指血液之癌症，諸如白血病，例如急性骨髓白血病(AML)、淋巴瘤及骨髓瘤。如本文所採用之血液癌症亦包括漿細胞腫瘤。

白血病

如本文所採用之白血病(Leukaemia/leukemia)係指通常在骨髓中開始且引起異常高含量之白血球(leucocyte/white blood cell)的一組癌症。

四個主要類型為急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)及慢性骨髓白血病(CML)。

白血病亦可分成：

- 淋巴球性白血病，其中癌症位於成熟為淋巴細胞(白血球)之細胞中，及
- 骨髓性白血病，其中癌症位於成熟為紅血球(erythrocyte/red blood cell)之細胞中。

更具體言之，白血病包括急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血

病、T細胞前淋巴球性白血病、大顆粒淋巴球性白血病、成年T細胞白血病及純系嗜伊紅血球增多。

骨髓瘤

如本文所採用之骨髓瘤包括多發性骨髓瘤及孤立性骨髓瘤。

多發性骨髓瘤為導致漿細胞形成腫瘤之漿細胞癌症。通常在體內多個位置中發現該骨髓瘤，因此命名為多發性骨髓瘤。當癌症集中於僅一個位置時，其稱為孤立性骨髓瘤。在一個實施例中，骨髓瘤為多發性骨髓瘤。

在常見使用中，術語骨髓瘤用於指多發性骨髓瘤。

骨髓瘤與骨髓白血病具有許多共性。然而，涉及不同細胞。如上文所提及，骨髓瘤涉及漿細胞，而骨髓白血病涉及骨髓細胞。然而，兩種癌症均在骨髓中開始。

患有骨髓瘤之一些患者亦繼續急性骨髓白血病。

淋巴瘤

如本文所採用之淋巴瘤係指癌性淋巴細胞。淋巴瘤之主要類型為霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤。然而，世界衛生組織(World Health Organism)包括骨髓瘤及免疫增殖性疾病為一般類別之淋巴瘤。

淋巴瘤次型包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、成熟B細胞腫瘤、成熟T細胞腫瘤、成熟NK細胞腫瘤及免疫缺乏相關之淋巴增生病症。

慢性骨髓增生病症

如本文所採用之慢性骨髓增生性病症係指其中骨髓產生過多異常紅血球、白血球或血小板(其積聚在血液中)之癌症。骨髓增生性病症之類型係基於產生過多紅血球、白血球還是血小板。有時身體將產生過多於

一個類型之血球，但通常一個類型之血球比其他的影響更大。

存在至少6種類型之慢性骨髓增生病：慢性骨髓性白血病(CML)、真性紅血球增多症、原發性骨髓纖維化(亦稱為慢性特發性骨髓纖維化)、原發性血小板增多症、慢性嗜中性白血病及慢性嗜酸性白血病。慢性骨髓增生病有時變成急性白血病，其中產生過多異常白血球。

骨髓發育不良症候群

骨髓發育不良症候群為其中骨髓中之未成熟血球不成熟之一組癌症。症候群包括慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、具有過量母細胞之難治性貧血及具有環形含鐵胚血球之難治性貧血。

意義未定之單株球蛋白症(MGUS)

意義未定之單株球蛋白症為其中在血液中存在由漿細胞產生之異常蛋白(稱為單株蛋白或M蛋白)。病狀為良性的但在一些患者中為血液癌症之前體。

漿細胞瘤

漿細胞瘤為當漿細胞變得癌性且不受控制地生長時形成腫瘤的漿細胞腫瘤。

漿細胞瘤在體內聚集在骨髓中之正常細胞外以及侵入骨之堅硬外部部分且接著擴散至大骨之腔室中。骨中之漿細胞瘤可引起疼痛或骨折。骨之漿細胞瘤通常變為多發性骨髓瘤。當僅形成一個腫瘤時，其稱為孤立性漿細胞瘤。當形成多個小腫瘤時，疾病為多發性骨髓瘤。漿細胞瘤亦可在體內侵入軟組織。軟組織中之漿細胞瘤可壓在附近區域上且引起疼痛，諸如咽喉、扁桃體或鼻竇。

澱粉樣變性

澱粉樣變性為一組疾病。然而，在本發明書中，澱粉樣變性一般在血液癌症上下文中將一般係指AL澱粉樣變性(先前稱為「原發性全身性澱粉樣變性」)。AL可在不存在血液癌症之情況下存在，但在一個實施例中，本發明不涉及此態樣。

在AL澱粉樣變性中，澱粉狀蛋白形成蛋白來源於免疫球蛋白之輕鏈組分。此等輕鏈由通常於骨髓中之異常漿細胞或B細胞產生。

引起異常細胞之潛在骨髓病症為例如意義未定之單株球蛋白症，且在大多數情況下為極細微的。

在一些情況下，潛在骨髓病症為多發性骨髓瘤。

患有骨髓瘤之患者可患有或發展AL澱粉樣變性，但對於患有AL澱粉樣變性之患者(其在呈現時並不患有骨髓瘤)而言進展為全面爆發的骨髓瘤為罕見的。

AL澱粉樣變性可能係歸因於由淋巴瘤或慢性淋巴球性白血病(CLL)產生之異常輕鏈。

採用組合療法(例如其中第二療法為DNA修復之抑制劑及/或泛-HER抑制劑)可特定言之藉由利用組合療法之兩個或更多個機制「攻擊」癌細胞而對使抵抗治療之癌症能力最小化尤其有益。

在一個實施例中，在包含化療之(特定言之本文中所描述之)組合療法中採用本發明之DHODH抑制劑。

因此，提供一種治療患者之方法，其包含投與治療有效量之至少HER2之抑制劑及治療有效量之DHODH抑制劑。

在一個實施例中，泛-HER抑制劑為至少兩個HER受體之抑制劑。

在一個實施例中，所抑制之HER受體中之至少一個為HER2。

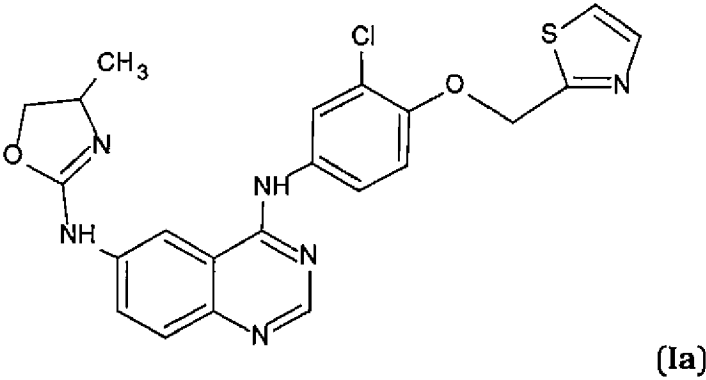
在一個實施例中，泛-HER抑制劑為例如分子量為500或更小之有機化學分子。

在一個實施例中，泛-HER抑制劑具有式(I)之分子式(其揭示於WO2005/016346中，其完全以引用之方式併入本文中)。

在一個實施例中，泛-HER抑制劑為獨立地選自以下之一或多個HER受體之抑制劑：HER1、HER2、HER3及HER4。

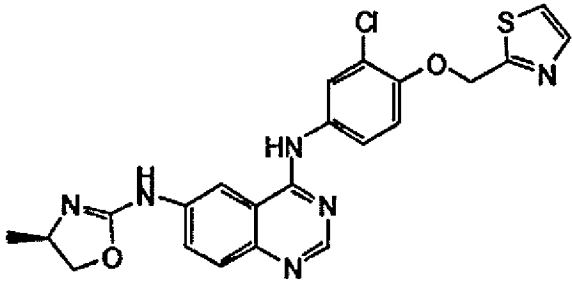
在一個實施例中，非經腸投與生物治療劑。

在一個實施例中，泛-HER抑制劑為式(Ia)之化合物：



其對映異構體或彼者中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，泛-HER抑制劑為瓦尼替尼：



或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，作為游離鹼採用瓦尼替尼。

在適當劑量下之瓦尼替尼能夠直接抑制HER1、HER2及HER4，且認為能夠間接抑制HER3。

在一個實施例中，式(I)之化合物(包括式(Ia)及瓦尼替尼)至少抑制

HER1與HER2、HER1與HER4或HER2與HER4之活性。

在一個實施例中，式(I)之化合物(包括式(Ia)及瓦尼替尼)至少抑制HER1、HER2及HER4之活性，例如直接抑制HER1、HER2及HER4之活性。

在一個實施例中，式(I)之化合物(包括式(Ia)及瓦尼替尼)抑制HER1、HER2、HER3及HER4之活性，例如直接抑制HER1、HER2及HER4之活性，且間接抑制HER3之活性。

在一個實施例中，式(I)之化合物(包括式(Ia)及瓦尼替尼)之各劑量在100至900 mg範圍內，例如各劑量在300至500 mg (諸如400 mg)範圍內，例如每日投與一次或兩次，諸如每日兩次。

在一些情況下，患者可得益於使初始劑量降低至每兩日300 mg或200 mg。

其他患者可得益於接受在非連續範圍內之式(I)之化合物(諸如瓦尼替尼)，例如在隔天而非每天服用藥療或連續四天服用藥療隨後一、二或三天無藥療。

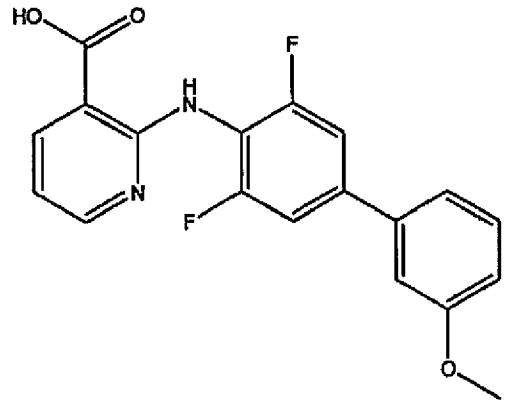
在一個實施例中，經口投與式(I)之化合物(包括式(Ia)及瓦尼替尼)。

在一個實施例中，HER抑制劑為各種HER抑制劑之組合，例如瓦尼替尼及賀癌平(Herceptin) (曲妥珠單抗(trastuzumab))及/或帕妥珠單抗(pertuzumab)之組合。

出人意料地，瓦尼替尼及賀癌平之組合展示比任一單獨實體更高的治療活性。

在一個實施例中，HER抑制劑為阿多-曲妥珠單抗-恩他新(ado-trastuzuma-emtansine)與瓦尼替尼之組合。

在一個實施例中，DHODH抑制劑為2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸(在本文中稱為ASLAN003)或其醫藥學上可接受之鹽，特定言之：



在一個實施例中，每日投與DHODH抑制劑，例如每日一次。

提及DHODH抑制劑或其如本文所採用之鹽，包括提供作為前藥之化合物，諸如在活體內轉化成活性成分之酯。

在一個實施例中，經口投與DHODH抑制劑。

在一個實施例中，在治療方案中依序投與，例如在同一天投與，DHODH抑制劑及第二療法(諸如泛-HER抑制劑(諸如尤其瓦尼替尼))。

在一個實施例中，每日兩次投與泛-HER抑制劑，諸如瓦尼替尼，例如在本文所揭示之範圍內之劑量。

在一個實施例中，同時，在大致相同時間，投與DHODH抑制劑及第二療法(諸如HER抑制劑(諸如HER2或泛HER抑制劑))。

在一個實施例中，在每日或每週投與連續時間段(例如1至60個月或更久)之方案中投與DHODH抑制劑，及在此時間期間間歇地投與第二療法(諸如HER2抑制劑或泛-HER抑制劑)，例如可以一或多個28天週期來投與瓦尼替尼。當泛-HER抑制劑包含抗體分子(諸如賀癌平)時，則投與方案可能極不同於小分子抑制劑之投與方案。例如可在如下範圍內投與賀癌平

(特定言之與細胞毒性化療組合)：

- 1) 首先在90分鐘內投與4 mg/Kg；
- 2) 在30分鐘內每週投與2 mg/Kg，持續接下來12個週；以及
- 3) 2)之後一週，開始每三週在30-90分鐘內6 mg/Kg。

在一個實施例中，在每日或每週投與連續時間段(例如1至60個月或更久)之方案中投與第二療法(諸如泛-HER抑制劑)，且在此時間期間間歇地投與DHODH抑制劑。

如本文所採用之間歇地投與係指其中投與療法一定時間且接著停止，視情況在將來某一點再次開始療法，或僅停止特定時間段且接著根據治療計劃重新開始。

在一個實施例中，在每日或每週投與連續時間段(例如1至60個月或更久)之方案中投與DHODH抑制劑，且在每日或每週投與連續時間段(例如1至60個月或更久)之方案中投與第二療法(諸如泛-HER抑制劑)。

在一個實施例中，在每日或每週投與間斷時間段(超過例如1至60個月或更久)之方案中投與DHODH抑制劑，且在每日或每週投與間斷時間段(超過例如1至60個月或更久)之方案中結合DHODH抑制劑投與泛-HER抑制劑。

在一個實施例中，共調配DHODH抑制劑與泛-HER抑制劑。

在一個實施例中，經口投與DHODH抑制劑。

在一個實施例中，經口、非經腸或兩者，特定言之經口投與第二療法，諸如HER抑制劑。

在一個實施例中，經口或非經腸，例如靜脈內投與第二療法，例如HER抑制劑，諸如HER2抑制劑。

在一個實施例中，經口投與第二療法，例如HER抑制劑，諸如泛-HER抑制劑。

在採用HER抑制劑之組合之一個實施例中，經口投與一者且非經腸，諸如靜脈內投與一者。

在一個實施例中，均經口投與DHODH抑制劑及第二療法(例如泛-HER抑制劑)。

在一個實施例中，患者為人類。

採用DHODH抑制劑ASLAN003，甚至作為單藥療法之益處包括，經由與壞死機制相反的細胞凋亡來殺死癌細胞的事實。此為出人意料的，因為諸如來氟米特及特立氟胺之DHODH抑制劑經由壞死機制殺死癌細胞。

在一個實施例中，本發明之組合療法為有效的且例如為有益的，因為其提供相比於包含組分中之一者之單藥療法增強的治療活性。

增強的活性可為採用本發明之組合之任何有益治療效果，例如抗腫瘤活性增加及/或癌症變得耐藥之傾向降低。其他益處可為對一或多個療法線已失效之患者之治療效果。因此在一個實施例中，患者群體患有對已知療法(諸如細胞毒性化療)具有耐藥性或難治性的癌症。

除非上下文另外指示，否則難治性及耐藥性在本文中互換使用，指代癌症對療法不起反應或對療法反應較差。

如本文所採用之組合療法係指在同一治療期內採用兩個或更多個療法模式，亦即定序療法之相反療法。因此，組合療法係指，在治療方案中與至少一個其他治療劑一起投與根據本發明之藥物。方案可為在同一時間或不同時間投與之獨立調配物或兩個或更多個治療劑之共調配物。可在本發明之其他治療劑或藥劑之前，本發明之其他治療劑或藥劑同時或在本發

明之其他治療劑或藥劑之後，投與根據本發明之組合療法中採用之「第一」藥物。

如本文所採用之兩個或更多個療法模式係指具有不同作用模式及/或不同活性及/或不同投藥途徑之至少兩個療法。

為了獲得本發明之組合療法之益處，「第二」療法(例如HER抑制劑及DHODH抑制劑)必須在一定時間範圍內投與，在該時間範圍中兩個療法之藥理效應重疊，亦即該等療法之治療方案在時間上部分一致。熟習此項技術者應理解此實際上意謂什麼。

在一個實施例中，與本發明之單藥療法或組合療法組合使用其他治療劑或藥劑，諸如抗癌療法(特定言之化療)。

在一個實施例中，治療劑為化學治療劑。如本文所採用之化學治療劑用於係指對惡性細胞及組織具有破壞性之特異性抗腫瘤化學藥劑或藥物，其包括烷基化劑、抗代謝物、蔥環黴素、植物鹼、拓撲異構酶抑制劑及其他抗腫瘤劑。化療之具體實例包括小紅莓、5-氟尿嘧啶(5-FU)、太平洋紫杉醇(例如阿布拉生(abraxane)或多烯紫杉醇)、卡培他濱(capecitabine)、伊立替康及鉑，諸如順鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)或其組合。基於所治療之癌症之性質及患者，可由醫師選擇適合劑量。

如本文所採用之共投與係指在同一時間或大致在同一時間投與DHODH抑制劑及第二治療劑(諸如HER抑制劑及/或化療)(包括藉由相同或不同途徑投與之活性劑)。

如所採用之抑制劑係指降低相關生物活性例如5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%之治療劑，諸如當在相關活體外分

析中量測時。

直接抑制為，其中抑制劑直接結合至結合相互作用或物理地阻斷結合相互作用以抑制生物活性，或當抑制劑經由靶標分子之磷酸化而抑制活化時。

如本文所採用之間接抑制係指，其中所討論之生物活性由於直接抑制除間接抑制之實體以外之靶標而受到抑制。

二氫乳清酸去氫酶(DHODH)為催化嘧啶生物合成路徑中之第四步驟的酶，該第四步驟即二氫乳清酸轉化為乳清酸同時經由黃素單核苷酸中間物電子轉移至泛醌(輔因子Q) (Loffler *Mol Cell Biochem*, 1997)。與僅僅具有此重新開始路徑(*de novo pathway*)作為嘧啶之來源之寄生蟲(惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)) (McRobert 等人 *Mol Biochem Parasitol* 2002)及細菌(大腸桿菌(*E.coli*))相比，哺乳動物細胞具有額外的補救路徑。

在恆穩增殖期間，不依賴於DHODH之補救路徑似乎足以利用嘧啶鹼基供應細胞。然而，在具有高周轉之細胞且特定言之T及B淋巴細胞中，重新開始路徑需要增殖。在此等細胞中，DHODH抑制藉由抑止DNA合成來停止細胞週期進程及最終細胞增殖(Breedveld F.C. *Ann Rheum Dis* 2000)。

存在一些建議，粒線體細胞色素bc1 (一種電子傳遞鏈複合物III之組分)之抑制引起腫瘤抑制因子p53之活化，隨後細胞凋亡誘導。經由粒線體酶二氫乳清酸去氫酶(DHODH)，使粒線體呼吸性鏈與重新開始嘧啶生物合成路徑偶合。

已展示p53活化為藉由歸因於抑止DHODH而缺損重新開始嘧啶15生

物合成來觸發。

如本文所採用之DHODH係指特定言之在活體內抑制二氫乳清酸去氫酶之活性的化合物。2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸在WO2008/077639中揭示，其以引用之方式併入本文中。

如本文所採用之泛-HER抑制劑係指抑制來自蛋白質之ErbB家族(即ErbB-1(亦稱為HER1及EGFR)、ErbB-2(HER2)、ErbB-3(HER3)及ErbB-4(HER4))之至少兩個分子。因此如本文所採用之泛-HER抑制劑係指抑制至少兩個HER受體之治療劑，例如化學實體，例如HER1及HER2之抑制劑。

生物治療劑為基於蛋白質(包括多肽或肽)之一者，例如抗體或其結合片段，包括融合蛋白及結合至聚合物、毒素或類似者有效負載之生物分子。

如本文所採用之「藥物」係指具有藥理學活性之化學實體、有機化學分子。

適用於本發明之療法之結合至有效負載之生物治療劑的實例為阿多-曲妥珠單抗恩他新。

在一個實施例中，HER抑制劑為HER二聚化抑制劑，例如WO01/00244及WO01/100245 (其以引用之方式併入本文中)中揭示之帕妥珠單抗。在一個實施例中，泛-HER抑制劑為上文所描述及WO2005/016346 (其以引用之方式併入本文中)中揭示之式(I)或(Ia)之化合物，特定言之(R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺(瓦尼替尼)或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，作為游離鹼採用瓦尼替尼。

醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)強力無機酸之酸加成鹽，諸如HCl及HBr鹽；及強力有機酸之加成鹽，諸如甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、糠酸鹽及其類似物，包括其二鹽、三鹽，諸如二甲苯磺酸鹽。

在一個實施例中，根據本發明之組合療法進一步包含RON抑制劑，例如如WO2008/058229中所揭示，其以引用之方式併入本文中。

在一個實施例中，本發明之組合療法包含檢查點抑制劑，諸如CTLA4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑，特定言之抗體或其結合片段。

在一個實施例中，本發明之單藥療法或組合療法進一步包含化學治療劑。

化學治療劑

本發明之療法(諸如組合療法)可與其他癌症療法，例如化療組合使用。

除非上下文另外指示，否則本文中互換使用化學治療劑及化療或細胞毒性劑。

如本文所採用之化療用於指代對惡性細胞及組織「選擇性地」破壞之特異性抗腫瘤化學藥劑或藥物，例如烷基化劑、包括胸苷酸合成酶抑制劑之抗代謝物、蔥環黴素、包括植物鹼之抗微管藥劑、拓撲異構酶抑制劑、PARP抑制劑及其他抗腫瘤劑。在此上下文中不嚴謹地使用選擇性地，因為許多此等藥劑之過程具有嚴重的副作用。

可基於所治療之癌症之性質，由醫師選擇較佳劑量。

可在本發明之方法中採用之烷基化劑之實例包括烷化劑氮芥、亞硝

基脲、四嗪、氮丙啶、鉑及衍生物，以及非經典的烷基化劑。

含有鉑之化學治療劑(亦稱為鉑)之實例，諸如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、特瑞鉑(triplatin)及利普鉑(lipoplatin) (順鉑之25脂質體形式)，尤其順鉑、卡鉑及奧沙利鉑。

視確切癌症而定，順鉑之劑量介於約20至約270 mg/m²範圍內。通常，劑量在約70至約100 mg/m²範圍內。

氮芥包括甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及硫酸布他卡因(busulfan)。

亞硝基脲包括N-亞硝基-N-甲基脲(MNU)、卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)及司莫司汀(semustine)(MeCCNU)、福莫司汀(fotemustine)及鏈佐黴素(streptozotocin)。四嗪包括達卡巴嗪(dacarbazine)、米托唑胺(mitozolomide)及替莫唑胺(temozolomide)。

氮丙啶包括噻替派(thiotepa)、絲裂黴素及地吡醌(diaziquone)(AZQ)。

可在本發明之方法中採用之抗代謝物之實例包括抗葉酸劑(例如甲胺喋呤及培美曲塞(pemetrexed))、嘌呤類似物(例如硫代嘌呤，諸如硫唑嘌呤、巯基嘌呤、硫代嘌呤、氟達拉濱(包括磷酸鹽形式)、噴司他汀(pentostatin)及克拉屈濱(cladribine))、嘧啶類似物(例如氟嘧啶，諸如5-氟尿嘧啶及諸如卡培他濱[Xeloda®]之其前藥)，氟尿苷、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷、地西他濱(decitabine)、雷替曲塞(raltitrexed)(托木迪斯(tomodex))鹽酸鹽、克拉屈濱40及6-氮尿嘧啶。

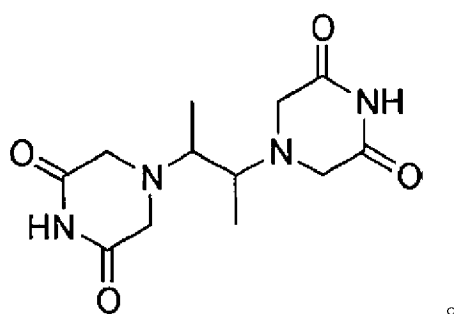
可在本發明之療法中採用之蒽環黴素之實例包括道諾黴素(柔紅黴素(Daunomycin))、道諾黴素(脂質體)、小紅莓(阿德力黴素(Adriamycin))、小紅莓(脂質體)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、目前僅用於治療膀胱癌之伐柔比星(valrubicin)及米托蒽醌(一種蒽環黴素類似物)，尤其小紅莓。

可在本發明之療法中採用之抗微管藥劑之實例包括長春花生物鹼及/或紫杉烷。

長春花生物鹼包括完全天然化學試劑，例如長春新鹼及長春鹼；以及半合成長春花生物鹼，例如長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)及長春氟寧(vinflunine)。

紫杉烷包括太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、阿布拉生(abraxane)、卡巴他賽(carbazitaxel)及其衍生物。如本文所採用之紫杉烷之衍生物包括紫杉烷之再調配物，如例如於膠束調配物中之紫杉醇；衍生物亦包括化學衍生物，其中採用合成化學以修飾起始物質(其為紫杉烷)。

可在本發明之方法中採用之拓樸異構酶抑制劑包括I型拓樸異構酶抑制劑、II型拓樸異構酶抑制劑及II型拓樸異構酶毒物。I型抑制劑包括拓朴替康、伊立替康、茵朵替康(indotecan)及茵米替康(indimitecan)。II型抑制劑包括金雀異黃酮及具有以下結構之ICRF 193：



II型毒物包括安吡啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷、替尼泊苷及20小紅

莓及氟喹諾酮。

在一個實施例中，化學治療劑為PARP抑制劑。

在一個實施例中，化療包含5-FU或其前藥。

在一個實施例中，化療包含卡培他濱。

在一個實施例中，化療包含吉西他濱。

在一個實施例中，化療包含FOLFOX。

在一個實施例中，所採用之化學治療劑之組合為例如鉑與5-FU或其前藥，例如順鉑或奧沙利鉑與卡培他濱或吉西他濱，諸如FOLFOX。

在一個實施例中，化療包含化療藥劑，特定言之細胞毒性化學治療劑之組合。

在一個實施例中，化療組合包含鉑，諸如順鉑與氟尿嘧啶或卡培他濱。

在一個實施例中，化療組合為卡培他濱與奧沙利鉑(Xelox)。

在一個實施例中，化療為醛葉酸與5-FU之組合，視情況與奧沙利鉑組合。

在一個實施例中，化療為醛葉酸、5-FU與伊立替康(FOLFIRI)之組合，視情況與奧沙利鉑(FOLFIRINOX)組合。方案例如由以下組成：伊立替康(在90分鐘內，180 mg/m² IV)，同時醛葉酸(在120分鐘內，400 mg/m² [或2 × 250 mg/m²] IV)；隨後氟尿嘧啶(400-500 mg/m²快速IV)；接著氟尿嘧啶(在46小時內，2400-3000 mg/m²靜脈內輸注)。通常每兩週重複此循環。以上展示之劑量在各循環之間可能不同。

在一個實施例中，化療組合採用微管抑制劑，例如長春新鹼硫酸鹽，埃坡黴素A (epothilone A)、N-[2-[(4-羥基苯基)胺基]-3-吡啶基]-4-甲

氧基苯磺醯胺(ABT-751)；紫杉醇衍生之化學治療劑，例如太平洋紫杉醇、阿布拉生或多烯紫杉醇；或其組合。

在一個實施例中，化療組合採用mTor抑制劑。mTor抑制劑之實例包括：依維莫司(RAD001)、WYE-354、KU-0063794、帕帕黴素(西羅莫司)、坦羅莫司、地磷莫司(MK-8669)、AZD8055及BEZ235 (NVP-BEZ235)。

在一個實施例中，化療組合採用MEK抑制劑。MEK抑制劑之實例包括：AS703026、CI-1040 (PD184352)、AZD6244 (司美替尼)、PD318088、PD0325901、AZD8330、PD98059、U0126-EtOH、BIX 02189或BIX 02188。

在一個實施例中，化療組合採用AKT抑制劑。AKT抑制劑之實例包括：MK-2206及AT7867。

在一個實施例中，組合採用奧洛拉激酶抑制劑。奧洛拉激酶抑制劑之實例包括：奧洛拉A抑制劑I、VX-680、AZD1152-HQPA (巴塞替尼)、SNS314甲磺酸鹽、PHA-680632、ZM-447439、CCT129202及赫司沛啖。

在一個實施例中，化療組合採用p38抑制劑，例如如WO2010/038086中所揭示，諸如N-[4-({4-[3-(3-第三丁基-1-對甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基]羰-1-基氧基}甲基)吡啶-2-基]-2-甲氧基乙醯胺。

在一個實施例中，組合採用Bcl-2抑制劑。Bcl-2抑制劑之實例包括：奧巴克拉甲磺酸鹽、ABT-737、ABT-263 (納維克拉斯(navitoclax))及TW-37。

在一個實施例中，化療組合包含抗代謝產物，諸如卡培他濱(希羅達

(xeloda))、磷酸氟達拉濱、氟達拉濱(氟達拉(fludara))、地西他濱、雷替曲塞(托木迪斯)、鹽酸吉西他濱及克拉屈濱。

在一個實施例中，化療組合包含更昔洛韋(ganciclovir)，其可有助於控制免疫反應及/或腫瘤維管形成。

在一個實施例中，化療包括PARP抑制劑。

在一個實施例中，本文方法中採用之一或多個療法為節拍式的，亦即用低劑量抗癌藥物連續或頻繁處理，通常與其他治療方法一起給予。

在一個實施例中，提供一種多個(例如2、3、4、5、6、7、8個)治療(諸如化療)循環之用途。

在一個實施例中，在化療之後採用本發明之療法。

在一個實施例中，在化療之前採用本發明之療法。

在一個實施例中，在化療方案同時採用本發明之療法。

在一個實施例中，本發明之療法中採用之化療劑量低於「單藥療法」(其中單藥療法可包括當採用化療藥劑之組合時所採用之化療劑量)中採用之化療劑量。

在一個實施例中，與同癌症療法互補之療法組合來投與藥物，該療法例如惡病體質(諸如癌症惡病體質)之治療，例如S-品多洛爾(S-pindolol)、S-甲吲洛爾(S-mepindolol)或S-波吲洛爾(S-bopindolol)。適合劑量可在單次劑量或多次劑量(在該天期間作為多次劑量投與而給予)提供之2.5 mg至100 mg/天範圍內，諸如2.5 mg至50 mg/天。

治療

如本文所採用之治療係指，其中患者患有例如癌症之疾病或病症，且投與根據本發明之藥物以穩定疾病、延緩疾病、減輕疾病、緩解疾病、

維持疾病緩解或治癒疾病。如本文所採用之治療包括投與根據本發明之藥物以用於治療或防治。在治療患者之方法之上下文中闡述本發明。然而，本發明延伸至一種如本文中所描述之療法之用途，其用於治療，特定言之用於治療癌症，諸如本文中所描述之癌症。亦提供一種如本文中所描述之化合物之用途，其用於製造治療癌症，特定言之本文中所描述之癌症之藥物。

在一個實施例中，例如在移除一些或所有癌性細胞之手術之後，作為癌症輔助療法採用根據本發明之組合療法。

在一個實施例中，例如在移除一些或所有癌性細胞之手術之前，作為癌症輔助療法採用根據本發明之組合療法。

在一個實施例中，DHODH抑制劑之治療學上有效劑量(諸如日劑量)在一天一次投與10 mg至1000 mg範圍內，例如50至500 mg，諸如50、100、150、200、250、300、350、400、450、500 mg，特定言之200或300 mg。

在一個實施例中，與第二療法共調配DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽，例如用於經口投與。

在一個實施例中，患者為人類，例如成年人或兒童。如本文所採用之兒童係指12歲或更小之人員。

在本說明書之上下文中，「包含(comprising)」應解釋為「包括(including)」。

包含某些特徵/要素之本發明之實施例亦意欲延伸至由相關要素/特徵「組成」或「基本上」由相關要素/特徵「組成」的替代實施例。

在技術上合適之情況下，可組合本發明之實施例。

諸如專利及申請案之技術參考文獻以引用之方式併入本文中。

本文中專門及明確引述之任何實施例可單獨或與一或多個其他實施例組合形成免責聲明。

採用本文中之標題以將文件分為多個章節，且不意欲用於限制本文提供之揭示內容的含義。

優先文件GB 1703453.9、SG 10201700518Q、SG 10201704475Y及SG 10201706887Q以引用之方式併入本文中。

實例1

針對來自不同FAB分類次型及處於不同母細胞細胞分化階段之AML細胞株之ASLAN003的活體外分析。

用變化濃度之ASLAN003給藥AML細胞株，且經由流式細胞測量術觀測經由細胞表面上之CD11b及CD14上調之細胞株的分化。亦使用NBT分析及由瑞特-吉姆薩染色(Wright-Giemsa staining)觀測之形態學來判定分化。

AML細胞株	FAB分類	ASLAN003分化
KG-1	M0/M1	陽性
MOLM-14	M5	陽性
THP-1	M5	陽性
HL-60	M2	陰性
NB-4	M3	陰性

結果展示於圖1至圖8中，且概述於上表中。

在KG-1、MOLM-14及THP-1細胞株中觀測ASLAN003之骨髓分化效果。然而，給藥具有ASLAN003之HL-60及NB-4 AML細胞株並不誘導所觀測分化效果。

實例2

在MOLM-14異種移植模型中進行ASLAN003之活體內分析。經由尾部靜脈注射用MOLM-14細胞接種NSG小鼠。在接種後3天開始藉由經口管飼ASLAN003 (50 mg/kg QD)或媒劑對照之處理。在ASLAN003組中處理11隻小鼠，且在媒劑對照組中處理12隻小鼠。在實驗結束時採集以下資料：

結果展示於圖9至圖11中。

圖9表明，ASLAN003顯著地($p=0.031$)延長MOLM-14異種移植小鼠之存活，媒劑組之中值存活為24天，而用ASLAN003處理之組之中值存活為27天。

圖10展示MOLM-14異種移植小鼠之骨髓、末梢血液、脾及肝中之CD45+細胞之流式細胞測量術分析的結果。CD45+細胞之百分比為白血病負擔之指示。因此，圖10指示，ASLAN003顯著地降低MOLM-14異種移植小鼠之骨髓、末梢血液、脾及肝中之白血病負擔。

圖11展示MOLM-14異種移植小鼠之骨髓中之hCD11b+及hCD14+細胞之流式細胞測量術分析的結果。CD11b及CD14為細胞分化之標記。因此，圖11中之結果展示，ASLAN003顯著地誘導MOLM-14異種移植小鼠之骨髓中之白血病細胞之分化。

總之，以上研究明確表明，ASLAN003能夠顯著地延長AML動物模型之存活，降低白血病負擔及誘導白血病細胞之分化。



201834649

【發明摘要】

【中文發明名稱】

癌症療法

【英文發明名稱】

CANCER THERAPY

【中文】

本發明提供一種利用包含DHODH抑制劑之療法治療血液癌症之方法。亦提供一種包含泛-HER抑制劑及DHODH抑制劑之組合療法，其用於治療血液癌症。

【英文】

A method of treating haematological cancer with a therapy comprising a DHODH inhibitor. Also provided is a combination therapy comprising a pan-HER inhibitor and a DHODH inhibitor for treating a haematological cancer.

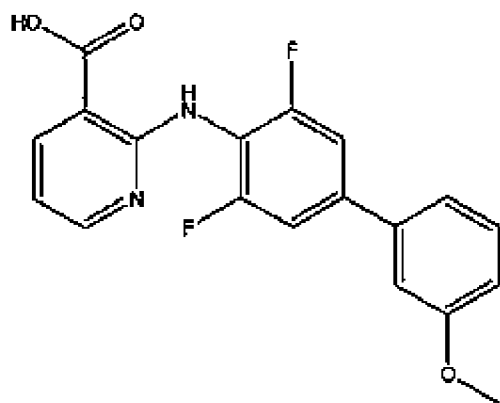
【指定代表圖】

圖9

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種DHODH抑制劑2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸鹼酸或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療血液癌症之藥物。

【第2項】

如請求項1之DHODH抑制劑之用途，其中該血液癌症選自骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、慢性骨髓增生性疾病、意義未明的單株球蛋白症、骨髓發育不良症候群、澱粉樣變性及漿細胞瘤。

【第3項】

如請求項2之DHODH抑制劑之用途，其中該血液癌症為骨髓瘤。

【第4項】

如請求項2之DHODH抑制劑之用途，其中該血液癌症為淋巴瘤。

【第5項】

如請求項4之DHODH抑制劑之用途，其中該淋巴瘤選自霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma) 及非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)。

【第6項】

如請求項2、4或5中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中該淋巴瘤獨立地選自退行性大細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma)、伯基特樣淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、甲狀腺淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、

瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinaemia)及其組合。

【第7項】

如請求項2至5中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中該血液癌症為慢性骨髓增生性疾病。

【第8項】

如請求項7之DHODH抑制劑之用途，其中該慢性骨髓增生性疾病選自原發性血小板增多症、慢性特發性骨髓纖維化及真性紅血球增多症。

【第9項】

如請求項2至5中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中該血液癌症為白血病。

【第10項】

如請求項9之DHODH抑制劑之用途，其中該白血病獨立地選自AML (急性骨髓白血病)、ALL (急性淋巴母細胞性白血病)、CML (慢性骨髓白血病)及CLL (慢性淋巴球性白血病)及其組合。

【第11項】

如請求項9之DHODH抑制劑之用途，其中該白血病選自毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病及慢性淋巴母細胞性白血病。

【第12項】

如請求項9之DHODH抑制劑之用途，其中該白血病獨立地選自急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血病、T細胞前淋巴球性白血病、大顆粒淋巴球性白血病、成年T細胞白血病、純系嗜伊紅血球增多、T細胞顆粒白血

病、NK細胞白血病、成年T細胞白血病及其組合。

【第13項】

如請求項12之DHODH抑制劑之用途，其中該白血病為AML。

【第14項】

如請求項12之抑制劑之用途，其中該白血病為ALL。

【第15項】

如請求項12之DHODH抑制劑之用途，其中該白血病為CML。

【第16項】

如請求項12之DHODH抑制劑之用途，其中該白血病為CLL。

【第17項】

如請求項1之DHODH抑制劑之用途，其中該DHODH抑制劑在與第二療法之組合療法中採用。

【第18項】

如請求項17之DHODH抑制劑之用途，其中該第二療法為DNA修復之抑制劑。

【第19項】

如請求項17或18之DHODH抑制劑之用途，其中該抑制劑為小分子療法。

【第20項】

如請求項18之DHODH抑制劑之用途，其中抑制劑機制係經由鹼基切除修復路徑。

【第21項】

如請求項20之DHODH抑制劑之用途，其中該抑制劑之靶標獨立地選

自APE1、Pol β 、FEN1及PARP。

【第22項】

如請求項20或21之DHODH抑制劑之用途，其中該抑制劑選自TRC102、(2E)-2-[(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二側氧基-1,4-環己二烯-1-基)亞甲基]-十一烷酸[亦稱為E3330]、NCS-666715及NSC-124854、8-氧鳥嘌呤、坦螺旋黴素(tanespirmycin)、魯明斯匹(luminespib)、阿螺旋黴素(alvespimycin)、格特斯匹(genetespib)、瑞他黴素(retaspimycin)、6-胺基-8-[(6-碘-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)硫]-N-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-9-丙胺(PU-H71)、2-胺基乙酸4-[2-胺甲醯基-5-[6,6-二甲基-4-側氧基-3-(三氟甲基)-5,7-二氫吡啶-1-基]苯胺基]環己酯](SNX-5422)、魯明斯匹(二羥基苯甲酸(resorcyinylic))、2-(2-乙基-3,5-二羥基-6-(3-甲氧基-4-(2-嗎啉基乙氧基)苯甲醯基)苯基)-N,N-雙(2-甲氧基乙基)乙醯胺(KW-2478)、AT13387、5,6-雙((E)-苯亞甲基胺基)-2-硫酮基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮(SCR7)及其兩個或更多個之組合。

【第23項】

如請求項20或21之DHODH抑制劑之用途，其中該抑制劑為PARP抑制劑，諸如PARP-1及/或PARP-2抑制劑。

【第24項】

如請求項23之DHODH抑制劑之用途，其中該PARP抑制劑獨立地選自奧拉帕尼(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、依尼帕瑞(iniparib)、他拉柔帕瑞(talazoparib)、維利帕尼(veliparib)、CEP9722、E7016、BGB-290、AZD-2461、3-胺基苯甲醯胺及其組合。

【第25項】

如請求項18、20及21中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中抑制劑機制係經由錯配修復路徑。

【第26項】

如請求項18、20及21中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中抑制劑機制係經由核苷酸切除路徑。

【第27項】

如請求項26之DHODH抑制劑之用途，其中該抑制劑獨立地選自7-羥基星形孢菌素[UCN-01]、曲貝替定(trabectedin)、MCI13E、NERI01及其兩個或更多個之組合。

【第28項】

如請求項18、20及21中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中抑制劑機制係經由雙鏈斷裂修復路徑。

【第29項】

如請求項28之DHODH抑制劑之用途，其中抑制劑機制係經由非同源末端接合路徑。

【第30項】

如請求項28之DHODH抑制劑之用途，其中該抑制劑係經由同源重組路徑。

【第31項】

如請求項17、18、20及21中任一項之DHODH抑制劑之用途，其中該療法為拓樸異構酶抑制劑，諸如拓樸異構酶I及/或II抑制劑。

【第32項】

如請求項31之DHODH抑制劑之用途，其中該拓樸異構酶抑制劑獨立

地選自伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、喜樹鹼片螺素D及其組合。

【第33項】

如請求項31之DHODH抑制劑之用途，其中該拓樸異構酶抑制劑獨立地選自依託泊苷(etoposide) (VP-16)、替尼泊苷(teniposide)、小紅莓、道諾黴素(daunorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吡啶(amsacrine)、玫瑰樹鹼(ellipticine)、金黃三羧酸(aurintricarboxylic acid)、3-羥基-2-[(1R)-6-異丙烯基-3-甲基-環己-2-烯-1-基]-5-戊基-1,4-苯醌(HU-331)及其組合。

