



(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 I874489 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109139799

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D207/14 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/13 美國

62/934,923

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

美商亞士德製藥公司(美國) ASTEX PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：一町裕子 HITOTSUMACHI, HIROKO (JP)；町田卓充 MACHIDA, TAKUMITSU

(JP)；山田真生 YAMADA, MASAKI (JP)；科爾 哈洛德 KEER, HAROLD

(US)；奧加尼西亞 亞蘭 OGANESIAN, ARAM (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20190030018A1

WO 2018216795A1

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：6 共 51 頁

(54)名稱

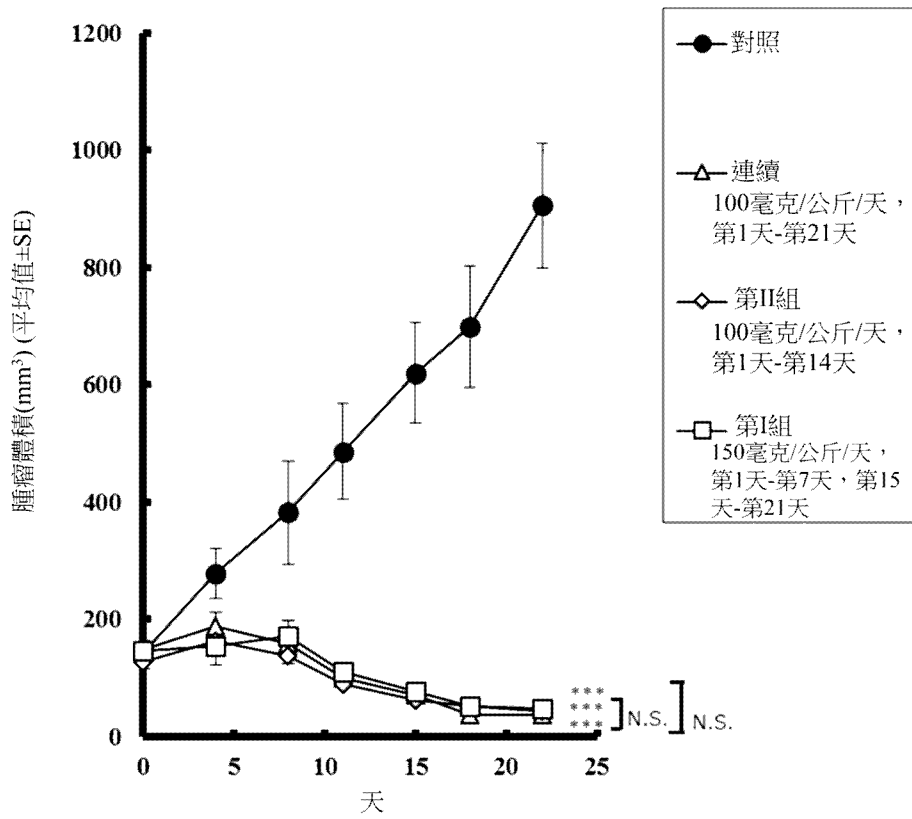
利用 LSD 1 抑制劑治療 LSD 1 相關疾病及病症之方法

(57)摘要

本發明提供一種治療有需要患者之 LSD1 相關疾病或病症之方法，該方法包括按包含每日給藥持續一週或兩週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

A method of treating an LSD1-related disease or disorder in a patient in need, the method comprising administering an effective amount of 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile or a salt thereof to the patient on an administration schedule comprising daily dosing for one week or two weeks, followed by a resting period of one week.

指定代表圖：



【圖5】



I874489

【發明摘要】

【中文發明名稱】

利用LSD1抑制劑治療LSD1相關疾病及病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING LSD1-RELATED DISEASES AND
DISORDERS WITH LSD1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供一種治療有需要患者之LSD1相關疾病或病症之方法，該方法包括按包含每日給藥持續一週或兩週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

【英文】

A method of treating an LSD1-related disease or disorder in a patient in need, the method comprising administering an effective amount of 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile or a salt thereof to the patient on an administration schedule comprising daily dosing for one week or two weeks, followed by a resting period of one week.

【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

利用LSD1抑制劑治療LSD1相關疾病及病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING LSD1-RELATED DISEASES AND
DISORDERS WITH LSD1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於根據一或多種特定給藥方案，利用LSD1抑制劑治療患有LSD1相關疾病或病症之患者的方法。本發明之態樣亦包括LSD1抑制劑，以及製造此類LSD1抑制劑及包含此類LSD1抑制劑之組合物，包括醫藥組合物的方法，及其各種用途。

【先前技術】

【0002】 組蛋白甲基化修飾係一種調節基因表現之表觀遺傳機制。組蛋白甲基化修飾調節各種過程，包括但不限於細胞維持、生長及分化。

【0003】 LSD1 (KDM1A)，一種調節組蛋白甲基化修飾之酶，係FAD (黃素腺二核苷酸)依賴性組蛋白去甲基酶，且主要使組蛋白H3上位置4處之離胺酸殘基(K4)及位置9處之離胺酸殘基(K9)去甲基(非專利文獻(NPL) 1)。在具有此類功能之情況下，咸信LSD1正向或負向調節基因轉錄之各種態樣，且調節幹細胞自我更新及在正常組織類型中之細胞分化。

【0004】 一般而言，咸信細胞自我更新能力或分化的異常導致細胞之惡性轉化。因此，對在此等過程中起關鍵做作用之LSD1的異常控制可能引起細胞之惡性轉化。事實上，就各種實體癌及血癌而言，關於LSD1過度表現與癌症預後之相關度已進行許多報導(NPL 2)。此外，在來自癌

之細胞株中或非臨床模型中，已報導LSD1抑制引起誘導細胞分化、生長抑制及活體內抗腫瘤效應(NPL 3及NPL 4)，其強有力地表明LSD1充當癌症療法中之一種重要目標分子。其中涉及LSD1之此等癌，諸如小細胞肺癌(SCLC)及急性骨髓性白血病(AML)預後極差，且現有治療方法未能達成令人滿意的對患者之治療益處。

【0005】 因此，預期LSD1抑制性藥物基於新穎機制提供有效治療手段來治療難治性癌症，對於該等癌症當前不存在治療方法。

【0006】 此外，根據一些報導，在神經元程式及功能中涉及的LSD1亦可能充當除癌症外之疾病治療中的目標，該等疾病諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、雷特氏症候群(Rett syndrome)及其他腦神經疾病(NPL 2)；疱疹病毒感染，其中牽涉LSD1功能(NPL 5)；及鐮形血球貧血症(sickle cell disease) (NPL 6)。

【0007】 存在在臨床試驗中投與LSD1抑制劑之一些報導。LSD1抑制劑分類為兩組：共價結合至FAD之LSD1抑制劑，及與受質組蛋白H3競爭之LSD1抑制劑。對於前者共價型，最典型投藥排程為連續每日投與。舉例而言，共價型LSD1抑制劑GSK-2879552 (GlaxoSmithKline PLC)對於其急性骨髓性白血病1期研究及骨髓發育不良症候群1/2期研究連續每日投與(NPL7)。另一共價型LSD1抑制劑INCB-59872 (Incyte Corp)對於其實體腫瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)及大腸癌1/2期研究以21天週期連續每日投與，且對於鐮形血球貧血症1期研究連續每日投與(NPL8)。其他典型投藥排程包括以1天或2天間隔間歇投與。舉例而言，另一共價型LSD1抑制劑ORY-1001/ RO7051790 (Oryzon Genomics)對於急性骨髓性白血病

1/2a期研究以4週投藥排程投與，該投藥排程由4個5天連續投與後接兩天間隔期的週期組成(NPL9)。對於上文所提及之INCB-59872研究，隔日(Quaque otra Die : QOD)投藥排程亦應用於鐮形血球貧血症1期研究(NPL10)。另一方面，CC-90011，一種與受質組蛋白H3競爭且在藥物動力學中具有長半衰期(約71小時，亦即，約3天)的獨特LSD1抑制劑已利用28天(4週)週期中一週一次投與之投藥排程使用(NPL 11)。

【0008】 說明書中所有引用之揭示內容以全文引用之方式明確併入本文中。

[引用清單]

[非專利文獻]

【0009】

NPL 1: Biochim. Biophys. Acta, 1829 (10), 第981-986頁(2013)

NPL 2: Epigenomics, 7 (4), 第609-626頁(2015)

NPL 3: Cancer Cell, 21 (4), 第473-487頁(2012)

NPL 4: Cancer Cell, 28 (1), 第57-69頁(2015)

NPL 5: Sci. Transl. Med., 6 (265), 265ra169 (2014)

NPL 6: Nat. Med., 19 (3), 第291-294頁(2013)

NPL 7: NCT02177812

NPL 8: NCT02959437

NPL 9: ASH 2016 (4060)

NPL 10: NCT03132324

NPL 11 : Annals of Oncology, 第30卷，增刊_5，2019年10月，mdz256.003, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz256.003>

[專利文獻]

PL 1: WO2017/090756

【發明內容】

[技術問題]

【0010】 已知化合物4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(在本文中被稱作化合物A)為強效LSD1抑制劑(PL 1)。此化合物為與受質組蛋白H3競爭之LSD1抑制劑。此項技術中尚未描述化合物A之投藥排程或給藥方案。

[問題之解決方案]

【0011】 本發明之態樣包括藉由利用特定投藥排程投與有效量之化合物A治療有需要患者之LSD1相關疾病或病症的方法。

【0012】 諸位發明人已發現化合物A之連續投與展示抗腫瘤效應，但可同時導致一或多種不利事件或副作用，諸如骨髓抑制及/或體重減輕。諸位發明人進行了廣泛研究，且因此發現連續投與化合物A持續特定時期，後接具有不投與化合物A之具體時長的停藥期，在具有較少不利事件及副作用之情況下達成抗腫瘤效應。本發明係基於此未預期且出人意料的發現。

【0013】 在一實施例中，治療患有LSD1相關疾病或病症之患者之方法包括按連續每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，向患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

【0014】 在另一實施例中，治療患有LSD1相關疾病或病症之患者之方法包括按連續每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，向患者

投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

【圖式簡單說明】

[圖1A]

【0015】 圖1A為示出經歷1週用藥(ON)+1週停藥(OFF)給藥方案之第I組之樣品中血小板數目的圖。左側空白條展示來自經測試化合物A 0 mg/kg (作為對照之媒劑)處理之動物的值，且右側實心條展示來自經測試化合物A 16 mg/kg處理之動物的值。「週」行「1」、「2」、「3」及「4」分別展示來自在第8天、第15天、第22天及第29天獲得之樣品的值。誤差條：來自平均值之標準差，NE：未檢查。

[圖1B]

【0016】 圖1B為示出經歷1週用藥+1週停藥給藥方案之第I組之樣品中嗜中性白血球數目的圖。左側空白條展示來自經測試化合物A 0 mg/kg (作為對照之媒劑)處理之動物的值，且右側實心條展示來自經測試化合物A 16 mg/kg處理之動物的值。「週」行「1」、「2」、「3」及「4」分別展示來自在第8天、第15天、第22天及第29天獲得之樣品的值。誤差條：來自平均值之標準差，NE：未檢查。

[圖2A]

【0017】 圖2A為示出經歷2週用藥+1週停藥給藥方案之第II組之樣品中血小板數目的圖。左側空白條展示來自經測試化合物A 0 mg/kg (作為對照之媒劑)處理之動物的值，且右側實心條展示來自經測試化合物A 16 mg/kg處理之動物的值。「週」行「2」及「3」分別展示來自在第15天及第22天獲得之樣品的值。誤差條：來自平均值之標準差。

[圖2B]

【0018】 圖2B為示出經歷2週用藥+1週停藥給藥方案之第II組之樣品中嗜中性白血球數目的圖。左側空白條展示來自經測試化合物A 0 mg/kg (作為對照之媒劑)處理之動物的值，且右側實心條展示來自經測試化合物A 16 mg/kg處理之動物的值。「週」行「2」及「3」分別展示來自在第15天及第22天獲得之樣品的值。誤差條：來自平均值之標準差。

[圖3]

【0019】 圖3為異常嗜中性白血球譜系骨髓細胞(由箭頭指示)之像片。

[圖4A]

【0020】 圖4A為異常巨核細胞之像片。

[圖4B]

【0021】 圖4B為異常巨核細胞之像片。

[圖5]

【0022】 圖5為展示對照組、連續組、第I組之組及第II組之組的腫瘤體積的圖。***：p<0.001，杜奈特(Dunnett) t檢定，N.S.：不顯著，亞斯平-威爾奇(Aspin-Welch) t檢定，誤差條：SE：標準誤差。

[圖6]

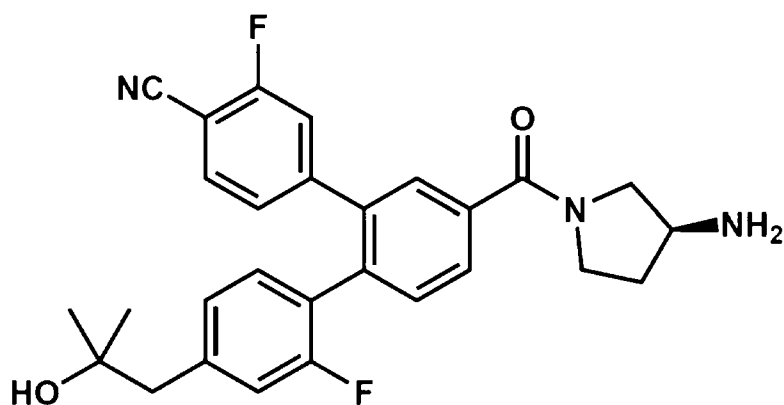
【0023】 圖6為展示對照組、連續組、第I組之組及第II組之組的體重變化的圖。誤差條：SE：標準誤差。

【實施方式】

【0024】 本發明之態樣包括藉由按包括連續每日給藥期後接不給藥之特定停藥期的投藥排程投與抗腫瘤劑，治療特徵為表現LSD1之疾病或

病症的方法。在一實施例中，治療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法包括向有需要患者投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(「化合物A」)或其鹽。在一些實施例中，方法包括按包含連續每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程投與化合物A或其鹽。在一些實施例中，方法包括按包含連續每日給藥持續兩週時期後接一週停藥期之投藥排程投與化合物A或其鹽。

【0025】 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈在以下結構中描繪：



【0026】 在本申請案中，以上化合物描述為「化合物A」。化合物A作為PCT公開案第WO2017/090756號之實例化合物37描述，該公開案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。化合物A可藉由此項技術中之任何已知方法產生，包括但不限於PCT公開案第WO2017/090756號中所描述的方法，該公開案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0027】 本文所描述之新穎治療方法展現減少一或多種不利觀測結果，諸如副作用、不良反應或不良事件，例如體重減輕及/或骨髓抑制的效果，同時達成抗腫瘤效應。在實例實施例中，投與抗腫瘤劑持續一或兩週連續投與期，後接持續時間為一週之停藥期。此出人意料且未預期的發現使得能夠在副作用等減少之情況下較長期投與化合物A，其最終促成較

長存活時間及/或較長無進展存活期。

【0028】 包含一週連續投與期後接一週停藥期之本文所描述之投藥排程展現就一或多種不利事件或副作用減少而言的優點。

【0029】 可替代地，包含兩週連續投與期後接一週停藥期之本文所描述之投藥排程展現就藥物安全性，包括降低之毒性而言的優點。

【0030】 在本發明中，投藥排程不受特別限制，只要其包括一或兩週連續投與期後接一週停藥期即可。當由一週(7天)連續投與後接一週(7天)停藥期組成之兩週(14天)投藥排程定義為一個(1)週期時，該週期可進行一次或重複兩次或更多以治療疾病或病症。亦即，投與可以一個週期，或超過一個週期，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個週期或更多的特定投藥排程進行。在一些實施例中，投與可以包含數個週期的長期進行。舉例而言，投與可進行6個月之時期，含大致13至15個治療或投與週期；1年時期，含大致25或26個治療週期；3年時期，含大致75至100個治療週期或更多。當由兩週(14天)投與後接一週(7天)停藥期組成之三週(21天)投藥排程定義為一個(1)週期時，該週期可進行一次或重複兩次或更多次。亦即，投與可以一個週期，或超過一個週期，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個週期或更多的投藥排程進行。在一些情況下，投與可以更多週期進行。舉例而言，投與可進行6個月之時期，含大致10個週期；1年時期，含大致20個週期；3年時期，含大致50至60個週期，或含更多週期之更長投與期。

【0031】 此外，在本發明之投藥排程中，只要投與按一或兩週連續投與期後接一週停藥期之排程繼續，投與可在其後停止，且投與可在某一藥物假期(無投與)時期之後重新開始。類似地，本發明之投藥排程可包括

具有複數個藥物假期時期的排程。在具有藥物假期之投藥排程的一個實施例中，在藥物假期之前的給藥期及在藥物假期之後的給藥期中滿足條件「一或兩週連續投與後接一週停藥期」係足夠的。在具有兩個藥物假期時期之投藥排程的另一實施例中，在第一藥物假期時期之前的給藥期中、在兩個藥物假期時期之間的給藥期中且在第二藥物假期時期之後的給藥期中滿足條件「一或兩週連續投與後接一週停藥期」係足夠的。在具有兩個或更多個藥物假期時期之投藥排程的另一實施例中，在第一藥物假期時期之前的給藥期中、在兩個相鄰藥物假期時期之間的給藥期中且在最後一個藥物假期時期之後的給藥期中滿足條件「一或兩週連續投與後接一週停藥期」係足夠的。藥物假期時期不受特別限制，且可根據患者之狀態及其類似者適當設定。舉例而言，藥物假期時期可在1至35天範圍內。可替代地，藥物假期時期可在1至12個月範圍內。

【0032】 在一些實施例中，化合物A或其鹽每天投與一次或超過一次。在一較佳實施例中，化合物A或其鹽每天投與一次。

【0033】 化合物A或其鹽之典型日劑量可在100皮克至100毫克/公斤體重，更通常10奈克至25毫克/公斤體重範圍內。更通常，化合物A或其鹽之日劑量可在100奈克至20毫克/公斤體重範圍內，不過在需要時可投與較高或較低劑量。舉例而言，日劑量可為1微克至20毫克體重，更通常10微克至20毫克/公斤體重，且更通常100微克至20毫克/公斤體重。

【0034】 劑量亦可表述為相對於患者體表面積投與之藥物量 (mg/m^2)。化合物A或其鹽之典型日劑量可在3700 pg/m^2 至3700 mg/m^2 範圍內，不過在需要時可投與較高或較低劑量。舉例而言，日劑量可為370 ng/m^2 至925 mg/m^2 ，更通常3700 ng/m^2 至740 mg/m^2 ，不過在需要時可投

與較高或較低劑量。舉例而言，37微克/m²至740 mg/m²，且更通常370微克/m²至740 mg/m²，或3700微克/m²至740 mg/m²。

【0035】本發明之化合物A或其鹽可以例如0.05 mg至3000 mg之單次劑量範圍經口投與。通常，範圍可為10 mg至1000 mg。劑量之典型實例包括10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900及1000 mg。劑量可以例如1 mg、5 mg、10 mg、20 mg或50 mg之增量/減量，自以上範圍(0.05 mg至3000 mg)內之任何劑量以逐步方式增加或減少。

【0036】含有本發明中所使用之化合物A或其鹽之醫藥組合物可根據已知技術調配。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA。醫藥組合物可呈適合於經口、非經腸、局部、鼻內、支氣管內、舌下、眼部、耳部、經直腸、陰道內或經皮投與之任何形式。在此等中，呈經口投與形式之實施例係較佳的。在組合物意欲用於非經腸投與時，其可調配成用於靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下投與或用於藉由注射、輸注或其他遞送手段直接遞送至目標器官或組織中。遞送可藉由推注注射、短期輸注或較長期輸注且可經被動遞送或經由利用適合輸注泵或注射器驅動器。

【0037】本發明中所使用之化合物A或其鹽可呈晶體形式。單晶及多晶型晶體混合物包括於化合物A或其鹽之範疇內。此類晶體可根據此項技術中已知的結晶方法藉由結晶產生。化合物A或其鹽可為溶劑合物(例如水合物)或非溶劑合物。此類形式中之任一者包括於本發明化合物或其鹽之範疇內。

【0038】經同位素(例如³H、¹⁴C、³⁵S及¹²⁵I)標記之化合物A亦包括

於本發明中所使用之化合物A或其鹽的範疇內。

【0039】 本發明中所使用之化合物A的鹽係指有機化學領域中所使用之常用鹽。此類鹽之實例包括鹼加成鹽及酸加成鹽。化合物A之鹽較佳為醫藥學上可接受之鹽。

【0040】 鹼加成鹽之實例包括鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；銨鹽；及有機胺鹽，諸如三甲胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普魯卡因(procaine)鹽及N,N'-二苯甲基乙二胺鹽。

【0041】 酸加成鹽之實例包括無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽及過氯酸鹽；有機酸鹽，諸如乙酸鹽、甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽及三氟乙酸鹽；及磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。

【0042】 化合物A之鹽的一個實例為苯甲酸鹽(benzoic acid salt/benzoate salt)。化合物A之鹽的另一實例為甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽或甲苯磺酸鹽。

【0043】 本發明中所使用之化合物A或其鹽歸因於其優異LSD1抑制活性適用作用於預防及治療LSD1相關疾病的醫藥製劑。本發明之投藥排程適用於治療LSD1相關疾病。

【0044】 「LSD1相關疾病或病症」或「特徵為LSD1之表現及/或活性」的疾病及病症(該等術語在本文中可互換使用)之實例包括藉由消除、遏制及/或抑制LSD1功能可降低發生率，且可減輕、緩解及/或完全治癒症狀的疾病。此類疾病之實例包括但不限於惡性腫瘤等。待由化合物A或

其鹽治療之惡性腫瘤的類型不受特別限制。此類惡性腫瘤之實例包括頭頸癌、食道癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨肉瘤、軟組織肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生性疾病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤、間皮瘤及其類似腫瘤。較佳實例包括肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、白血病及骨髓發育不良症候群。更佳地，實例包括肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌等)及白血病。更佳地，實例包括小細胞肺癌(SCLC)及急性骨髓性白血病(AML)。

【0045】 當本發明之態樣中所使用之化合物A或其鹽用作醫藥製劑時，必要時可添加醫藥載劑，藉此根據預防及治療目的形成適合劑型。劑型之實例包括口服製劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼劑及其類似劑型。在此等中，口服製劑係較佳的。此類劑型可藉由熟習此項技術者習知的方法形成。

【0046】 可使用用作製劑材料的各種習知有機或無機載劑材料作為醫藥載劑。舉例而言，此類材料可作為賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑或包衣劑在固體製劑中摻合；或作為溶劑、助溶劑、懸浮劑、等滲劑、pH調節劑、緩衝劑或緩和劑在液體製劑中摻合。此外，必要時亦可使用醫藥製劑添加劑，諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、掩味劑或調味劑及穩定劑。

【0047】 口服固體製劑如下製備。將賦形劑視情況與黏合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、掩味劑或調味劑等一起添加至本發明之化合物A中之後，藉由此項技術中已知的方法將所得混合物調配成錠劑、包衣錠劑、

顆粒劑、散劑、膠囊或其類似劑型。

【0048】賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、右旋甘露醇、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、微晶纖維素及矽酸酐。黏合劑之實例包括水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、單糖漿、液體葡萄糖、液體 α 澱粉、液體明膠、右旋甘露醇、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啉酮及其類似物。崩解劑之實例包括乾澱粉、海藻酸鈉、粉末狀瓊脂、碳酸氫鈉、碳酸鈣、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、乳糖及其類似物。潤滑劑之實例包括純化滑石、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硼砂、聚乙二醇及其類似物。著色劑之實例包括氧化鈦、氧化鐵及其類似物。掩味劑或調味劑之實例包括蔗糖、苦橙皮、檸檬酸、酒石酸及其類似物。

【0049】當製備用於經口投與之液體製劑時，可將掩味劑、緩衝劑、穩定劑、調味劑及其類似物添加至化合物A中；且可根據此項技術中已知的方法將所得混合物調配成口服液體製劑、糖漿、酏劑等。

【0050】掩味劑或調味劑之實例可與上文所提及之彼等相同。緩衝劑之實例包括檸檬酸鈉及其類似物。穩定劑之實例包括黃蓍膠、阿拉伯膠、明膠及其類似物。如必需，可出於例如效果持續的目的根據此項技術中已知的方法用腸溶包衣或其他包衣對此等用於經口投與之製劑進行包衣。此類包衣劑之實例包括羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙二醇及Tween 80 (註冊商標)。

【0051】當製備注射劑時，可將pH調節劑、緩衝劑、穩定劑、等滲劑、局部麻醉劑及其類似物添加至化合物A中；且可根據慣用方法將所得混合物調配成皮下、肌肉內及靜脈內注射劑。

【0052】 可用pH調節劑及緩衝劑之實例包括檸檬酸鈉、乙酸鈉、磷酸鈉及其類似物。可用穩定劑之實例包括焦亞硫酸鈉、EDTA、硫代乙醇酸、硫代乳酸及其類似物。可用局部麻醉劑之實例包括鹽酸普魯卡因、鹽酸利多卡因(lidocaine)及其類似物。可用等滲劑之實例包括氯化鈉、葡萄糖、右旋甘露醇、甘油及其類似物。

【0053】 併入於本發明中所使用之此類單位劑型中之各者中的化合物A之量視化合物A所投與之患者的病狀、劑型等而定。一般而言，在口服劑、注射劑及栓劑情況下，化合物A之量分別較佳為每單位劑型0.05 mg至1000 mg、0.01 mg至500 mg及1 mg至1000 mg。

【0054】 呈此種劑型之醫藥的日劑量視患者之病狀、體重、年齡、性別等而定，且不能一概而論。舉例而言，用於成人(體重：50 kg)之化合物A的日劑量可通常為0.05 mg至5000 mg，且較佳0.1 mg至1000 mg；且較佳以每天一次劑量或兩至三次分次劑量投與。

【0055】 本發明之投藥排程可應用於化合物A或其鹽之單一投與。本發明之投藥排程可應用於投與化合物A或鹽與其他藥物之組合。當化合物A或鹽與其他藥物組合投與時，化合物A或鹽可與此類其他藥物在同一天或在同一時機投與，或化合物A可與此類其他藥物在不同一天或在不同時機投與。在本發明之化合物A或其鹽的投藥排程期間，此類其他藥物可連續、偶發或間歇投與。

【0056】 使用化合物A或其鹽與一或多種其他抗腫瘤劑之組合增強抗腫瘤效應。本發明涵蓋以此種組合方式使用化合物A或鹽之投藥排程。化合物A或其鹽與一或多種其他抗腫瘤劑之組合的形式可為單一製劑(亦即，組合藥物)或待組合投與之兩種或更多種獨立製劑。

【0057】 在本發明中，可按例如減小之腫瘤體積、腫瘤生長停滯或延長之存活時間評估抗腫瘤效應。

【0058】 在一實施例中，投藥排程包括投與抗腫瘤調配物，其包含化合物A或其鹽與一或多種其他抗腫瘤劑之組合。在另一實施例中，投藥排程包括投與抗腫瘤劑之抗腫瘤效應增強劑，該增強劑包含化合物A或其鹽作為活性成分。

【0059】 其他抗腫瘤劑不受特別限制。實例包括抗代謝物、抗腫瘤抗生素、分子目標藥物、基於鉑之藥物及基於植物鹼之藥物。

【0060】 抗代謝物之實例包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、5-氟-2'-去氧尿苷(FdUrd)、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶及尿嘧啶組合藥物(例如UFT)、喃氟啶、吉美拉西(gimeracil)及奧特拉西(oteracil)組合藥物(例如TS-1)、培美曲塞(pemetrexed)、曲氟尿苷(trifluridine)、曲氟尿苷及替匹拉希(tipiracil)鹽酸鹽組合藥物(例如洛斯氟(Lonsurf))、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、奈拉濱(nelarabine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、DNA甲基化抑制劑(諸如阿紮胞苷(azacitidine)、地西他濱(decitabine)、西達尿苷(cedazuridine)及瓜達西汀(guadecitabine))及其類似物，其中阿糖胞苷或DNA甲基化抑制劑，諸如阿紮胞苷、地西他濱、西達尿苷及瓜達西汀較佳，且阿糖胞苷、阿紮胞苷、地西他濱、西達尿苷或瓜達西汀更佳。抗代謝物之實例亦描述於以全文引用之方式併入本文中的美國專利第8,268,800號中。

【0061】 抗腫瘤抗生素之實例包括道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、胺柔比星(amrubicin)、艾達黴素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)及如基於蔥環黴素(anthracycline)之抗腫瘤抗生素、絲裂黴

素(mitomycin) C、博萊黴素(bleomycin)及其類似物，其中基於蔥環黴素之抗腫瘤抗生素較佳，且道諾黴素更佳。

【0062】 分子目標藥物之實例包括全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物、人類MDM2 (小鼠雙微體2) (HDM2；人類雙微體2)抑制劑及HDAC抑制劑。

【0063】 全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物較佳為維甲酸(tretinoin) (ATRA)或他米巴羅汀(tamibarotene)，且更佳維甲酸(ATRA)。在一個實施例中，ATRA在無停藥期之情況下在21天週期或28天週期之每天投與。在一個實施例中，ATRA每天投與兩次。

【0064】 人類 MDM2 (HDM2) 抑制劑較佳為 RG7388 (RO5503781)、AMG-232、DS-3032b、RG7112 (RO5045337)、SAR405838、MK-8242或1-甲氧基異吡啶啉，諸如(2S,3S)-3-(4-氯苯基)-3-[1-(4-氯苯基)-7-氟-5-[(1S)-1-羥基-1-(噁烷-4-基)丙基]-1-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基]-2-甲基丙酸或(2S,3S)-3-(4-氯苯基)-3-[1-(4-氯苯基)-7-氟-5-[(1S)-1-羥基-1-(噁烷-4-基)丙基]-1-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基]-2-甲基丙酸，如PCT公開案第WO2018/178691號及美國申請案公開案第2019/0055215號中所描述，該等公開案均以全文引用之方式併入本文中，且更佳RG7388。

【0065】 HDAC抑制劑之實例包括伏立諾他(vorinostat)、帕比諾他(panobinostat)、羅米地辛(romidepsin)、貝林司他(belinostat)及其類似物。

【0066】 分子目標藥物較佳為全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物、人類MDM2 (HDM2)抑制劑或HDAC抑制劑，且更佳維甲酸(ATRA)或

RG7388。

【0067】 基於鉑之藥物的實例包括奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奈達鉑(nedaplatin)及其類似物，其中卡鉑或順鉑較佳。

【0068】 基於植物鹼之藥物的實例包括微管抑制劑，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)及艾瑞布林(eribulin)，及拓樸異構酶抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan) (SN-38)、拓樸替康(nogitecan)及依託泊苷(etoposide)，其中諸如太平洋紫杉醇及多西他賽之紫杉烷微管抑制劑或諸如伊立替康(SN-38)、拓樸替康及依託泊苷之拓樸異構酶抑制劑較佳，且太平洋紫杉醇、伊立替康(SN-38)或依託泊苷更佳。

【0069】 一或多種其他抗腫瘤劑較佳為抗代謝物、抗腫瘤抗生素、分子目標藥物、基於鉑之藥物或基於植物鹼之藥物，更佳抗代謝物、抗腫瘤抗生素、全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物、人類MDM2 (HDM2)抑制劑、HDAC抑制劑、基於鉑之藥物或基於植物鹼之藥物，更佳抗代謝物、抗腫瘤抗生素、全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物、人類MDM2 (HDM2)抑制劑、基於鉑之藥物或基於植物鹼之藥物，更佳抗代謝物、抗腫瘤抗生素、全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物、人類MDM2 (HDM2)抑制劑、基於鉑之藥物、拓樸異構酶抑制劑或紫杉烷微管抑制劑，更佳阿糖胞苷、DNA甲基化抑制劑、基於蔥環黴素之抗腫瘤抗生素、全反式視黃酸(ATRA)或其衍生物、基於鉑之藥物、拓樸異構酶抑制劑或紫杉烷微管抑制劑，且更佳阿糖胞苷、阿紮胞苷、地西他濱、瓜達西汀、道諾黴素、維

甲酸(ATRA)、RG7388、卡鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、伊立替康(SN-38)或依託泊苷。

【0070】 一或多種其他抗腫瘤劑之製劑亦包括用於其之藥物遞送系統(DDS)製劑。舉例而言，「太平洋紫杉醇」包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇(例如亞伯杉(Abraxane))、太平洋紫杉醇微胞(例如NK105)及其類似物；且「順鉑」包括順鉑微胞(例如NC-6004)及其類似物。

【0071】 本發明之投藥排程亦適用於預防特徵為表現LSD1之疾病或病症。其亦適用於在手術前或手術後投與，或適用作輔助療法或後輔助療法。

【0072】 不管所附申請專利範圍如何，本發明之態樣及例示性實施例由以下條項描述：

【0073】 條項[1] 在一實施例中，一種預防及/或治療有需要患者之特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法包括按包含連續每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0074】 條項[2] 在另一實施例中，條項[1]中所描述之方法可包括基於包含連續每日給藥持續一週後接一週停藥期之2週週期的投藥排程，且該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【0075】 條項[3] 在另一實施例中，條項[1]或[2]中所描述之方法可包括每天投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽一次，持續一週。

【0076】 條項[4] 在另一實施例中，條項[1]、[2]或[3]中所描述之

方法可包括經口投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0077】 條項[5] 在另一實施例中，條項[1]、[2]、[3]或[4]中所描述之方法可用於治療特徵為存在腫瘤之疾病或病症。

【0078】 條項[6] 在另一實施例中，條項[1]、[2]、[3]、[4]或[5]中所描述之方法可用於治療疾病或特徵為存在惡性腫瘤。

【0079】 條項[7] 在另一實施例中，條項[1]、[2]、[3]、[4]或[5]中所描述之方法可包括以在10奈克/公斤體重至20毫克/公斤體重範圍內之日劑量投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0080】 條項[8] 在另一實施例中，一種治療患有特徵為表現LSD1之疾病或病症之患者的方法可包括按包含連續每日給藥持續兩週時期後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0081】 條項[9] 在另一實施例中，條項[8]中所描述之方法可包括基於3週週期之投藥排程，其中該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【0082】 條項[10] 在另一實施例中，條項[8]或[9]中所描述之方法可包括每天投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽一次，持續兩週。

【0083】 條項[11] 在另一實施例中，條項[8]、[9]或[10]中所描述之方法可包括經口投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0084】 條項[12] 在另一實施例中，條項[8]、[9]、[10]或[11]中所描述之方法可用於治療特徵為存在腫瘤之疾病或病症。

【0085】 條項[13] 在另一實施例中，條項[8]、[9]、[10]、[11]或[12]中所描述之方法可用於治療特徵為存在惡性腫瘤之疾病或病症。

【0086】 條項[14] 在另一實施例中，條項[8]、[9]、[10]、[11]、[12]或[13]中所描述之方法可包括以在10奈克/公斤體重至20毫克/公斤體重範圍內之日劑量投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0087】 條項[15] 在另一實施例中，一種治療有需要患者之急性骨髓性白血病(AML)之方法可包括包含在28天週期期間之特定天，以每日投與一次之單一藥劑形式向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0088】 條項[16] 在另一實施例中，條項[15]中所描述之方法可包括每日投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽持續一週，後接一週停藥期。

【0089】 條項[17] 在另一實施例中，一種治療有需要患者之急性骨髓性白血病(AML)之方法可包括包含在21天週期期間之特定天，以每日投與一次之單一藥劑形式向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0090】 條項[18] 在另一實施例中，條項[17]中所描述之方法可包括投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽持續兩週，後接一週停藥期。

【0091】 條項[19] 在另一實施例中，一種治療有需要患者之急性

骨髓性白血病(AML)之方法可在28天週期期間之特定天向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合。

【0092】 條項[20] 在另一實施例中，條項[19]中所描述之方法可包括每日投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽持續一週，後接一週停藥期。

【0093】 條項[21] 在另一實施例中，一種治療有需要患者之急性骨髓性白血病(AML)之方法可在21天週期期間之特定天向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合。

【0094】 條項[22] 在另一實施例中，條項[21]中所描述之方法可包括投與治療有需要患者之急性骨髓性白血病(AML)的方法，可包括投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽持續兩週，後接一週停藥期。

【0095】 條項[23] 在另一實施例中，一種降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之方法可包括包含按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

【0096】 條項[24] 在另一實施例中，一種降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之方法可包括按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-

2-氟-苯甲腈或其鹽。

【0097】 條項[25] 在另一實施例中，一種降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之方法可包括按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合。

【0098】 條項[26] 在另一實施例中，一種降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之方法可包括按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合。

【0099】 條項[27] 在另一實施例中，如技術方案15至18之一中任一項中所描述之方法可降低AML復發或死亡風險至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%或至少約25%。

【0100】 條項[28] 在另一實施例中，包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物的用途可用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程投與。

【0101】 條項[29] 在另一實施例中，包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物的用途可用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程投

與。

【0102】 條項[30] 在另一實施例中，包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物的用途可用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【0103】 條項[31] 在另一實施例中，包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物的用途可用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【0104】 條項[32] 本發明之態樣包括一種用於預防及/或治療有需要患者之特徵為表現LSD1之疾病或病症的醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽，且係按包含連續每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程向該患者投與。

【0105】 條項[33] 在另一實施例中，條項[32]中所描述之醫藥組合物可包括醫藥載劑。

【0106】 條項[34] 在另一實施例中，條項[32]或[33]中所描述之醫藥組合物可按基於2週週期之投藥排程投與，其中該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【0107】 條項[35] 在另一實施例中，條項[32]、[33]或[34]中所描述之醫藥組合物可每天投與一次持續一週。

【0108】 條項[36] 在另一實施例中，條項[32]、[33]、[34]或[35]中所描述之醫藥組合物可為口服組合物。

【0109】 條項[37] 在另一實施例中，條項[32]、[33]、[34]、[35]或[36]中所描述之醫藥組合物可用於治療特徵為存在腫瘤之疾病或病症。

【0110】 條項[38] 在另一實施例中，條項[32]、[33]、[34]、[35]、[36]或[37]中所描述之醫藥組合物可用於治療特徵為存在惡性腫瘤之疾病或病症。

【0111】 條項[39] 在另一實施例中，條項[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]或[38]中所描述之醫藥組合物可以在10奈克/公斤體重至20毫克/公斤體重範圍內之日劑量投與。

【0112】 條項[40] 本發明之態樣包括一種用於治療有需要患者之特徵為表現LSD1之疾病或病症的醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽，且該醫藥組合物可按包含連續每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程向該患者投與。

【0113】 條項[41] 在另一實施例中，條項[40]中所描述之醫藥組合物可進一步包括醫藥載劑。

【0114】 條項[42] 在另一實施例中，條項[40]或[41]中所描述之醫藥組合物可按基於3週週期之投藥排程投與，其中該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【0115】 條項[43] 在另一實施例中，條項[40]、[41]或[42]中所描述之醫藥組合物可每天投與一次持續一週。

【0116】 條項[44] 在另一實施例中，條項[40]、[41]、[42]或[43]

中所描述之醫藥組合物可為口服組合物。

【0117】 條項[45] 在另一實施例中，條項[40]、[41]、[42]、[43]或[44]中所描述之醫藥組合物可用於治療特徵為存在腫瘤之疾病或病症。

【0118】 條項[46] 在另一實施例中，條項[40]、[41]、[42]、[43]、[44]或[45]中所描述之醫藥組合物可用於治療特徵為存在惡性腫瘤之疾病或病症。

【0119】 條項[47] 在另一實施例中，條項[40]、[41]、[42]、[43]、[44]、[45]或[46]中所描述之醫藥組合物可以在10奈克/公斤體重至20毫克/公斤體重範圍內之日劑量投與。

【0120】 條項[48] 在另一實施例中，一種用於製備用於預防或治療特徵為表現LSD1之疾病或病症之藥劑的製程包括製備包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽之組合物，其中該藥劑係按包含連續每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程向患者投與。

【0121】 條項[49] 在另一實施例中，一種用於製備藥劑之製程可包括製備條項[48]中所描述之組合物，該組合物可按基於2週週期之投藥排程投與，其中該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【0122】 條項[50] 在另一實施例中，一種用於製備藥劑之製程包括製備條項[48]或[49]中所描述之組合物，該組合物可包括4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽，用於每天投與一次持續一週。

【0123】 條項[51] 在另一實施例中，一種用於製備藥劑之製程包括製備條項[48]、[49]或[50]中所描述之組合物，該組合物可包括4-[5-

[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽，用於經口投與。

【0124】 條項[52] 在另一實施例中，一種用於製備藥劑之製程包括製備條項[48]、[49]、[50]或[51]中所描述之組合物，該組合物用於治療特徵為存在腫瘤之疾病或病症。

【0125】 條項[53] 在另一實施例中，一種用於製備藥劑之製程包括製備條項[48]、[49]、[50]、[51]或[52]中所描述之組合物，該組合物用於治療特徵為存在惡性腫瘤之疾病或病症。

【0126】 條項[54] 在另一實施例中，一種用於製備藥劑之製程包括製備條項[48]、[49]、[50]、[51]或[52]中所描述之組合物，該組合物可包括4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽，用於以在10奈克/公斤體重至20毫克/公斤體重範圍內之日劑量投與。

【0127】 條項[55] 在一實施例中，一種用於治療特徵為表現LSD1之疾病或病症之方法包括對患者按包含連續每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，向有需要患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽。

【0128】 條項[56] 在另一實施例中，條項[55]中所描述之治療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法可包括按基於3週週期之投藥排程，向該患者投與有效量之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲脞或其鹽，其中該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【0129】 條項[57] 在另一實施例中，條項[55]或[56]中所描述之治

療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法可包括每天投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽一次，持續兩週。

【0130】 條項[58] 在另一實施例中，條項[55]、[56]或[57]中所描述之治療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法可包括經口投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

【0131】 條項[59] 在另一實施例中，條項[55]、[56]、[57]或[58]中所描述之治療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法可包括治療特徵為存在腫瘤之疾病或病症。

【0132】 條項[60] 在另一實施例中，條項[55]、[56]、[57]、[58]或[59]中所描述之治療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法可包括治療特徵為存在惡性腫瘤之疾病或病症。

【0133】 條項[61] 在另一實施例中，條項[55]、[56]、[57]、[58]、[59]或[60]中所描述之治療特徵為表現LSD1之疾病或病症的方法可包括以在10奈克/公斤體重至20毫克/公斤體重範圍內之日劑量投與4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽。

實例

【0134】 本發明在下文參考實例更詳細描述。然而，本發明之範疇不限於此等實例。本發明在下文藉助於實例完全描述；然而，應理解，由熟習此項技術者進行之各種變化及修改係可能的。因此，此類變化及修改包括於本發明中，只要其不脫離本發明之範疇即可。

參考實例1.間歇給藥係用於測試化合物A之更有效治療方法，因為化合物A不影響造血幹細胞。

【0135】 化合物A之鹽酸鹽(在參考實例1中，使用4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈)之鹽酸鹽，且為方便起見，此化合物被稱為「測試化合物A」)的連續給藥在大鼠、狗及猴中誘導嚴重血小板減少症及嗜中性白血球減少症(資料未展示)。然而，彼等毒性在停止給藥之後恢復。因此，在經口投與測試化合物A之6週齡雄性Crl:CD(SD)大鼠(Charles River Laboratories Japan, Inc.)中評估測試化合物A之間歇劑量毒性及其可逆性。在預先測試組(1週用藥+1週停藥給藥方案)情況下，進行測試化合物A之一個投與週期。在第I組(1週用藥+1週停藥給藥方案)情況下，進行測試化合物A之兩個投與週期，其中各週期由7個連續天(1週)每日一次之給藥期及7天(1週)停藥期組成。在第II組(2週用藥+1週停藥給藥方案)情況下，測試化合物A每日一次連續投與14天(2週)，且停藥期持續7天(1週)。停藥期為用於恢復之不給藥期。測試化合物A懸浮於5 mg/mL羥丙甲纖維素(hypromellose)溶液中。在對照情況下，向動物投與不含測試化合物A之媒劑。

【0136】 測試化合物A以0 mg/kg (作為對照之媒劑)、4 mg/kg (僅對於預先測試組)及16 mg/kg (對於第I組及第II組)劑量，各自以5 mL/kg劑量體積投與。對於所有大鼠，進行血液評估及骨髓抹片檢查。對於預先測試組，在第8天及第15天收集樣品。對於第I組，對於經測試化合物A處理之動物在第8天、第15天、第22天及第29天收集樣品，且對於經媒劑處理之動物在第8天及第29天收集樣品。對於第II組，對於經測試化合物A處理之動物及經媒劑處理之動物兩者，在第15天及第22天收集樣品。

【0137】 在血液檢查中，各大鼠在異氟醚麻醉下剖腹且使用帶針頭之拋棄式注射器經後腔靜脈收集血液。將所收集之血液以大致1 mL體積施配至含有EDTA-2K之容器中，以便使用ADVIA2120i多物種血液學系統進行血液測試。血液收集之後，進行屍體剖檢且自大鼠收集骨髓。收集骨髓液且將其與大鼠血漿混合，且用於以楔法(Wedge-method)製備抹片。骨髓抹片樣品經梅格姬姆薩氏染色(May-Grunwald Giemsa staining)染色且經歷光學顯微術。在不同顯微視野中之各者中對所有細胞中大致200個細胞(分類計數)進行計數，以維持代表性細胞類型比率。

【0138】 此等研究之所有動物實驗方案由機構動物護理及使用委員會 (Institutional Animal Care and Use Committee) 判定且基於「Guidelines for Animal Experiment of Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.」經機構主管(Director of Institution)批准。動物處置根據彼等準則適當進行。

【0139】 在經4 mg/kg測試化合物A處理之大鼠中，血小板耗乏(血小板減少症)及嗜中性白血球耗乏(嗜中性白血球減少症)未由測試化合物A之處理誘導(資料未展示)。因此，4 mg/kg不足以用於評估間歇劑量毒性。

【0140】 圖1A、圖1B、圖2A及圖2B示出週邊血液樣品之血液學分析的結果。在血液學中，經16 mg/kg測試化合物A處理之第I組大鼠展示1週之後血小板及嗜中性白血球之減少(圖1A (血小板)及圖1B (嗜中性白血球))，「1週」行，右側實心條)。經16 mg/kg測試化合物A處理之第II組大鼠亦展示2週之後血小板及嗜中性白血球之減少(圖2A (血小板)及圖2B (嗜中性白血球))，「2週」行，右側實心條)。另一方面，在第I組及第II組兩者

之大鼠中，測試化合物A給藥之1週停止或靜息之後血小板及嗜中性白血球之數目顯著恢復(反彈升高) (圖1A (血小板)及圖1B (嗜中性白血球)，「2週」行，右側實心條)；圖2A (血小板)及圖2B (嗜中性白血球)，「3週」行，右側實心條)。

【0141】 圖3、圖4A及圖4B示出骨髓之抹片分析的結果。在此檢查中，骨髓母細胞、其他前驅細胞及幹細胞不受用測試化合物A處理影響。嗜中性白血球譜系細胞，諸如骨髓細胞、後髓細胞(metamyelocyte)及成熟嗜中性白血球在給藥期(1週或2週)結束時減少(資料未展示)。另外，出現異常形狀嗜中性白血球譜系骨髓細胞(圖3)。相比之下，嗜中性白血球譜系中之前髓細胞(promyelocyte)在同期增加。然而，其他骨髓細胞譜系，諸如嗜酸性球及嗜鹼性球譜系中無發現。彼等發現表明測試化合物A影響嗜中性白血球譜系中前髓細胞至骨髓細胞之骨髓分化步驟。另外，在血小板譜系中，正常巨核細胞嚴重減少且易受損或形態異常巨核細胞(圖4A及圖4B)在給藥期結束時明顯增加(資料未展示)。1週停止給藥之後，嗜中性白血球譜系細胞，尤其成熟嗜中性白血球明顯增加且異常巨核細胞消失。

【0142】 此等結果表明測試化合物A在大鼠中誘導骨髓抑制且影響嗜中性白血球及血小板譜系之骨髓分化步驟。然而，測試化合物A不影響造血幹細胞、先驅細胞及骨髓母細胞。因此，彼等骨髓抑制效應在停止給藥1週之後消失。最後，具有停止期(至少1週)之間歇給藥方案對於測試化合物A管理且控制由測試化合物A連續給藥誘導之骨髓抑制而言很重要。

參考實例2.小鼠中間歇投藥排程之抗腫瘤效應及體重變化(1週用藥+1週停藥方案及2週用藥+1週停藥方案為展現抗腫瘤效應同時避免由測試化合物

A投與引起之毒性的極適用方法)

【0143】 (在參考實例2中，使用4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽)，且為方便起見，此化合物被稱為「測試化合物A」)。將人類小細胞肺癌(NCI-H1417，美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection))細胞植入雄性SCID小鼠(Charles River Laboratories Japan, Inc.)右側胸腔。腫瘤植入之後，量測腫瘤之長軸(mm)及短軸(mm)，且計算腫瘤體積(TV)。隨後，將小鼠指配至組中，使得各組之平均TV相等。進行分組(n=5)之當天視為第0天。測試化合物A製備如下：0毫克/公斤/天(不含化合物之媒劑)、100毫克/公斤/天及150毫克/公斤/天。化合物如下經口投與：自第1天，以0毫克/公斤/天每日一次持續3週(對照)、以100毫克/公斤/天連續每日一次持續3週(連續組：3週用藥方案)、以150毫克/公斤/天每日一次持續7個連續天(1週)後接7天(1週)停藥期後接以150毫克/公斤/天持續7個連續天(1週) (第I組：1週用藥+1週停藥方案)，及以100毫克/公斤/天每日一次持續2週後接7天(1週)停藥期(第II組：2週用藥+1週停藥方案)。化合物A之劑量為各給藥排程之最大耐受劑量(MTD)。評估期設定成21天，且最後一個評估日設定成第22天。

【0144】 $TV (mm^3) = (\text{長軸} \times \text{短軸}^2) / 2$

【0145】 作為給藥期期間抗腫瘤效應之指標，TV在各組中依序量測(圖5)。

【0146】 作為給藥期期間毒性之指標，體重(BW)依序量測，且藉由以下式計算相對於在第0天之體重的平均體重變化[BWC (%)]，直至最後一個評估日(n：一週兩次進行體重量測之日；最後一個量測日對應於第22

天，其為最後一個評估日)。圖6展示結果。

【0147】 $BWC (\%) = [(在\text{第}n\text{天}\text{之}BW) - (在\text{第}0\text{天}\text{之}BW)] / (在\text{第}0\text{天}\text{之}BW) \times 100$

【0148】 圖5展示抗腫瘤效應。與第0天相比，在連續組、第I組之組及第II組之組中在第22天觀測到平均TV值消退，而在對照組中在給藥期期間平均TV增加超過4倍。在給藥期期間，除對照組以外，所有組中之平均TV值可比。效應之評估評定如下：當投與組之平均TV值統計顯著(杜奈特t檢定， $p < 0.001$)低於對照組之平均TV值時(符號***指示觀測到與對照組之統計顯著差異)。另一方面，當在間歇投與組(第I組之組及第II組之組)中之各者與對照組之間比較抗腫瘤效應時，在組之間未觀測到統計顯著差異(亞斯平-威爾奇t檢定)。因此確定存在抗腫瘤效應且該等效應在所有化合物投與組中相同。

【0149】 圖6展示體重變化。至於化合物投與對體重之影響，在連續組中觀測到體重損失。另一方面，間歇給藥組，諸如第I組之組及第II組之組，在第22天不展示任何體重減少。因此，間歇給藥排程，諸如1週用藥+1週停藥方案及2週用藥+1週停藥，相比於連續每日給藥方案(3週用藥)改良體重減少。

【0150】 由於抗腫瘤效應在間歇給藥組及連續每日給藥組中相同，因此此等以上結果展現間歇方案為毒性較低之給藥排程。

【0151】 用於以間歇給藥排程，諸如1週用藥+1週停藥方案及2週用藥+1週停藥方案，投與測試化合物A之方法足以預期成為在臨床治療中展現抗腫瘤效應同時避免由投與化合物引起之毒性的極適用方法。

參考實例3.對測試化合物A與全反式視黃酸一起在患有復發性或難治性急

性骨髓性白血病之個體中的研究

【0152】 (在參考實例3中，使用4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈)或其醫藥學上可接受之鹽，且為方便起見，此化合物被稱為「測試化合物A」)。

【0153】 此為多中心2部分1期研究，用於評定測試化合物A作為單一藥劑及與全反式視黃酸(ATRA)組合投與在已復發或難以用先前治療進行治療(r/r)之患有急性骨髓性白血病(AML)的參與者中的安全性、藥物動力學、藥效動力學及基本臨床活性。研究持續時間預期為大致30個月。

【0154】

[表1]

表1

病狀或疾病	干預/治療	期
急性骨髓性白血病	藥物：測試化合物A 藥物：測試化合物A+ATRA	1期

研究設計

【0155】 研究類型：干預性

【0156】 估計入選：50名參與者

【0157】 分派：非隨機分入

【0158】 干預模型：依序指配

【0159】 掩蔽：無(開放標記)

【0160】 主要目的：治療

【0161】 官方名稱：測試化合物A作為單一藥劑及與全反式視黃酸(ATRA)組合在患有復發性或難治性(r/r)急性骨髓性白血病(AML)之個體中之安全性、藥物動力學及基本活性的1期研究。

【0162】

[表2]

表2臂及干預

臂	干預/治療
實驗：測試化合物A 在第1部分中，測試化合物A作為單一藥劑在各28天週期期間在特定天每日一次(QD)投與。	藥物：測試化合物A 形式：膠囊投與途徑：經口
實驗：測試化合物A+ATRA 在第2部分中，測試化合物A在各28天週期期間特定天QD投與，與每日兩次(BID) ATRA組合。	藥物：測試化合物A 形式：膠囊投與途徑：經口 藥物：測試化合物A+ATRA 形式：膠囊投與途徑：經口 其他名稱： - 維甲酸 - 凡善能(Vesanoid)

結果量度

【0163】 主要結果量度：

【0164】 1.安全性：具有治療引發不良事件(TEAE)之參與者數[時間範圍：大致30個月]

【0165】 2.安全性：具有不良事件(AE)之參與者數[時間範圍：大致30個月]

【0166】 次要結果量度：

【0167】 1.反應率：第2部分中具有完全緩解(CR)、完全緩解伴有不完全血球計數恢復(CRi)、部分緩解(PR)及完全緩解伴有部分血液學恢復(CRh)之參與者數[時間範圍：大致30個月]

【0168】 2.總存活期：自第一劑量日期直至因任何原因死亡之時間[時間範圍：大致30個月]

【0169】 3.藥物動力學參數：曲線下面積(AUC) [時間範圍：直至

第1週期及第2週期第8天(每週期28天)]

【0170】 4.藥物動力學參數：最大血漿濃度(C_{max}) [時間範圍：直至第1週期及第2週期第8天(每週期28天)]

【0171】 5.藥物動力學參數：最小血漿濃度(C_{min}) [時間範圍：直至第1週期及第2週期第8天(每週期28天)]

【0172】 6.藥物動力學參數：達至最大血漿濃度之時間(T_{max}) [時間範圍：直至第1週期及第2週期第8天(每週期28天)]

【0173】 7.藥物動力學參數：半衰期(t_{1/2}) [時間範圍：直至第1週期及第2週期第8天(每週期28天)]

合格準則

【0174】 符合研究條件之年齡：18歲及更年長

【0175】 符合研究條件之性別：所有

【0176】 基於性別：否

【0177】 接受健康志願者：否

納入/排除準則

【0178】 納入準則：

【0179】 1.預計預期壽命為至少12週且處於穩定狀況以完成1個全週期(4週)治療。

【0180】 2.具有根據世界衛生組織(WHO) 2016年準則之AML組織學確認且所有其他可用習知療法已失敗。

【0181】 3.在入選時周邊血液或骨髓母細胞計數>5%。

【0182】 4.患有疾病，其：

【0183】 a.難以用標準誘導化學療法，包括但不限於蒽環黴素及阿

糖胞苷組合療法治療，或

【0184】 b.在蒽環黴素及阿糖胞苷療法或幹細胞移植(SCT)之後復發，或

【0185】 c.難以用含有單獨或呈組合形式之低甲基化劑的前線方案治療，或在該方案之後復發。

【0186】 5. 東部腫瘤協作組 (Eastern Cooperative Oncology Group ; ECOG)體能狀態為0至1。

【0187】 6.具有足夠腎功能，如由血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN)或肌酐清除計算值(藉由標準科克羅夫特-高爾特(Cockcroft-Gault)公式得出) ≥ 60 毫升/分鐘表明。

【0188】 7.具有足夠肝功能，如由以下所表明：

【0189】 a.天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) $< 3 \times$ 正常值上限(ULN)

【0190】 b. AST及ALT $< 5 \times$ ULN (若考慮因白血病器官受累)。

【0191】 8. 育齡婦女(根據臨床試驗促進組 [Clinical Trial Facilitation Group ; CTFG]建議)在篩選時必須未懷孕或哺乳且必須具有陰性妊娠測試。

【0192】 排除準則：

【0193】 1.已知臨床活躍中樞神經系統(CNS)白血病。

【0194】 2. BCR-ABL陽性白血病。

【0195】 3.急性前髓細胞性白血病(M3 AML或APML或APL)之診斷。

【0196】 4.當前需要主動療法之第二惡性疾病，除對內分泌療法穩

定或有反應之乳癌或前列腺癌外。

【0197】 5. 3級或更高級移植體對抗宿主疾病(GVHD)，或需要用以下任一者治療之GVHD：

【0198】 a. 鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑，或

【0199】 b. 超過5毫克/天之普賴松(注意：允許用於其他適應症在任何劑量下之普賴松)。

【0200】 6. 總血清膽紅素 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ (除患有吉耳伯氏症候群(Gilbert's Syndrome)之個體以外，對於該等個體，直接膽紅素 $> 2.5 \times \text{ULN}$)，或肝硬化，或慢性肝病柴爾德-皮尤(Child-Pugh) B或C級。

【0201】 7. 已知活躍人類免疫缺乏病毒(HIV)、B型肝炎病毒(HBV)或C型肝炎病毒(HCV)感染。允許不活躍肝炎攜帶者狀態或用抗病毒劑進行治療之低病毒性肝炎效價。對於視為具有病毒暴露風險之個體，應使用血清學以建立陰性。

【0202】 8. 已知顯著精神疾病或據研究者觀點使個體傾向於不順應性方案之高風險的其他病狀，諸如活躍酒精或其他藥物濫用或成癮。

【0203】 9. 任何原因(例如心肌病、缺血性心臟病、顯著瓣膜功能異常、高血壓性心臟病或充血性心臟衰竭)之心肌損害，其導致根據紐約心臟協會(New York Heart Association；NYHA)準則之心臟衰竭(III或IV級分級)。

【0204】 10. 篩選12導聯心臟超音波檢查，可量測QTc間期(根據費德里西亞(Fridericia)或巴澤特(Bazett)校正) > 480 毫秒。

【0205】 11. 活躍、不可控感染。接受治療(抗生素、抗真菌或抗病毒治療)之患有感染的參與者在入選之前必須無發熱且血液動力學穩定 ≥ 72

小時。

【0206】 12.需要>2公升/分鐘(LPM)氧氣之非AML相關肺病。

【0207】 13.增生性AML，總白血球>20,000個/微升或母細胞
%>50%之高疾病負擔(在骨髓或周邊血液中)。

【0208】 14.將參與者置於即將發生之死亡風險的任何其他病狀。

【0209】 15.在研究治療第一劑量2週內經任何研究性療法治療。

【0210】 16.不能吞咽口服藥物。

【0211】 17.已知對ATRA、其組分中之任一者或其他類視黃素過
敏。

【0212】 18.已知對對羥基苯甲酸酯敏感。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile)或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療LSD1相關疾病或病症之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程投與。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該投藥排程係基於2週週期，且該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽每天投與一次持續一週。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽係經口投與。

【請求項5】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療LSD1相關疾病之藥劑，其中該藥劑製備成按每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程投與。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該投藥排程係基於3週週期，且該週期進行一次或重複兩次或更多次。

【請求項7】

如請求項5之用途，其中4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽係每天投與一次持續兩週。

【請求項8】

如請求項5之用途，其中4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽係經口投與。

【請求項9】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成在28天週期期間，以單一藥劑形式每日投與持續一週，之後接一週停藥期。

【請求項10】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成在21天週期期間，以單一藥劑形式每日投與持續兩週，之後接一週停藥期。

【請求項11】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於

治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成在28天週期期間，每日投與持續一週，之後接一週停藥期，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【請求項12】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成在21天週期期間，每日投與持續兩週，之後接一週停藥期，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【請求項13】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程投與。

【請求項14】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程投與。

【請求項15】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基

-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【請求項16】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於降低診斷患有急性骨髓性白血病(AML)之患者AML復發或死亡風險之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【請求項17】

如請求項13至16中任一項之用途，其中該AML復發或死亡風險降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%或至少25%。

【請求項18】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程投與。

【請求項19】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程投與。

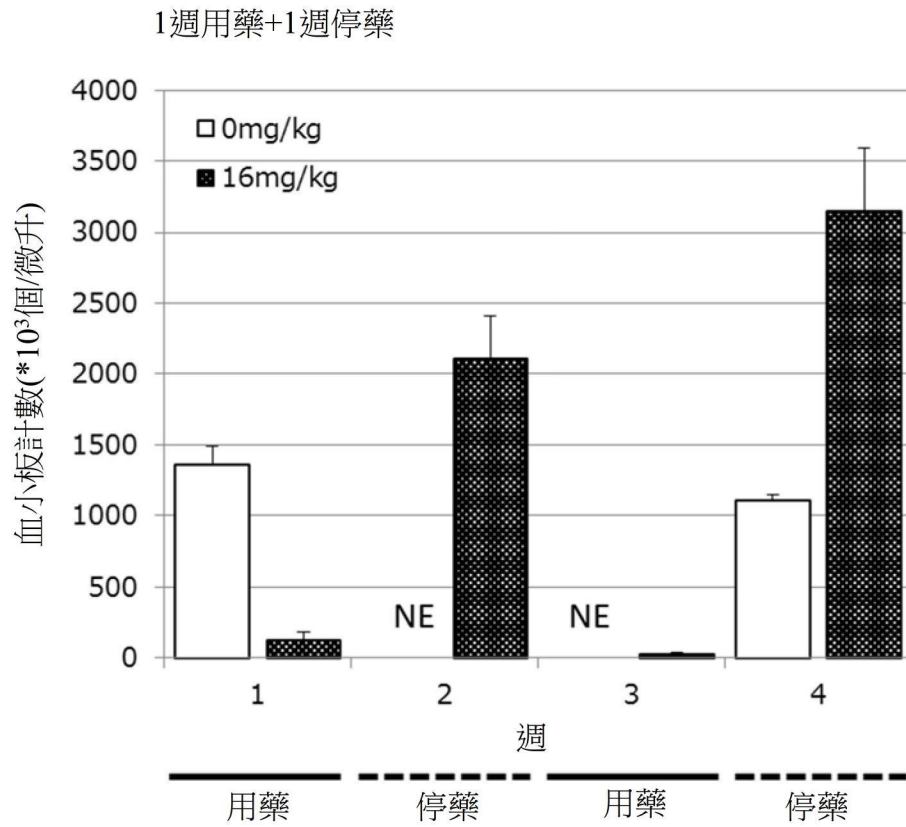
【請求項20】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續一週後接一週停藥期之投藥排程，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

【請求項21】

一種包含4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈或其鹽之化合物之用途，其用於製造用於治療急性骨髓性白血病(AML)之藥劑，其中該藥劑製備成按包含每日給藥持續兩週後接一週停藥期之投藥排程，與每日兩次全反式視黃酸(ATRA)組合投與。

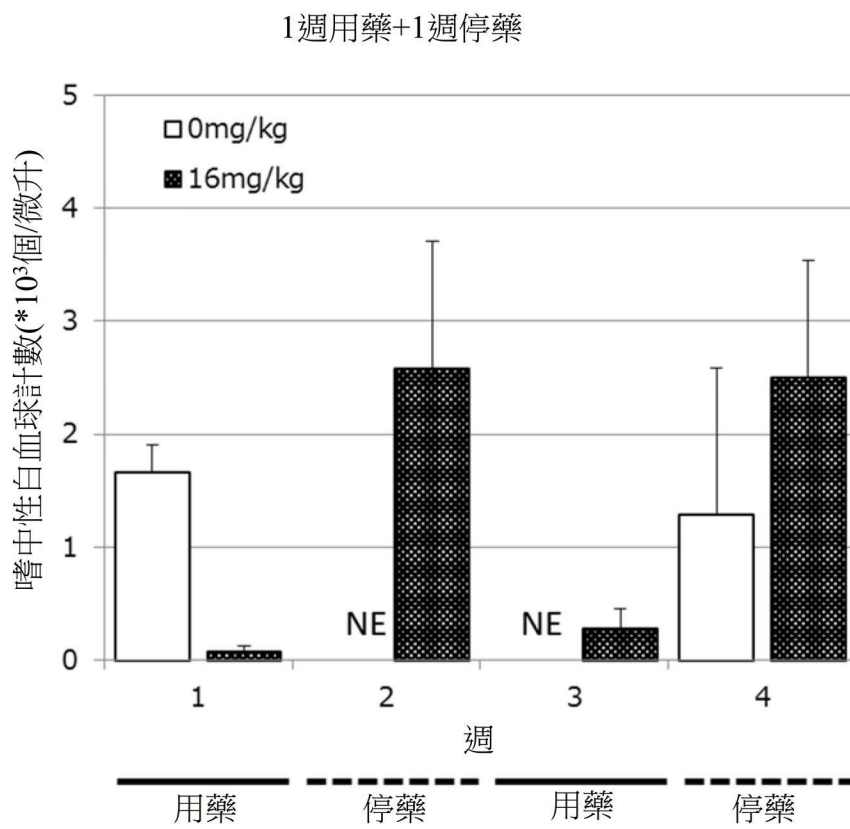
【發明圖式】



NE：未檢查(媒劑組)

第1週-第4週：第8天(第1週)、第15天(第2週)、第22天(第3週)及第29天(第4週)

【圖1A】

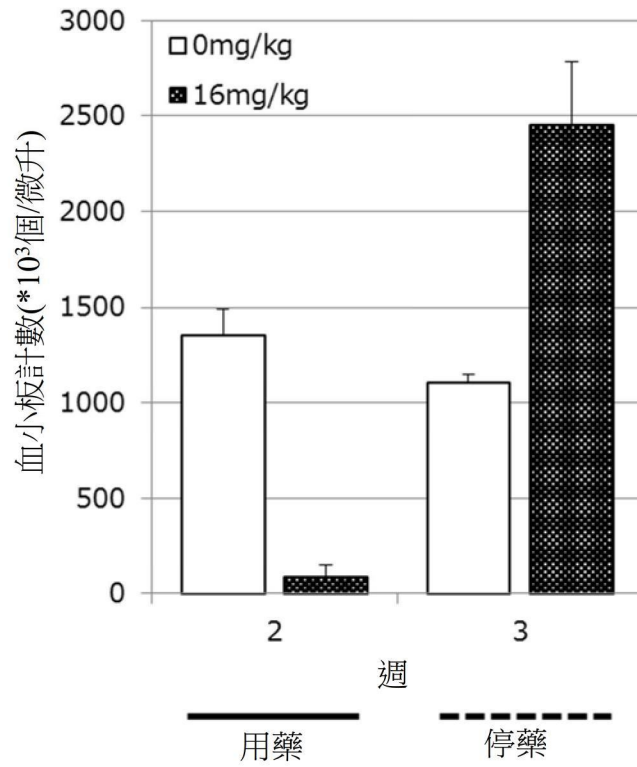


NE：未檢查(媒劑組)

第1週-第4週：第8天(第1週)、第15天(第2週)、第22天(第3週)及第29天(第4週)

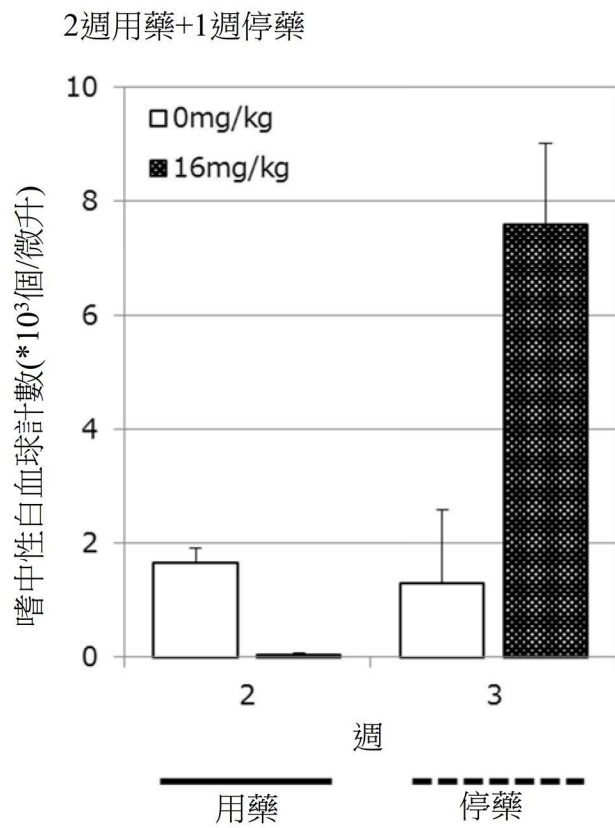
【圖1B】

2週用藥+1週停藥



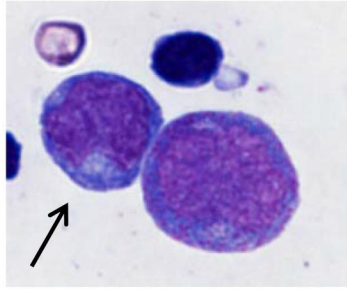
第2週-第3週：第15天(第2週)及第22天(第3週)

【圖2A】

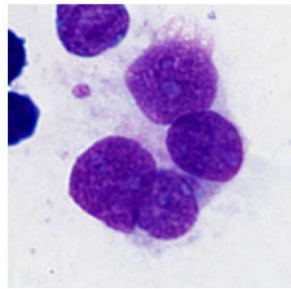


第2週-第3週：第15天(第2週)及第22天(第3週)

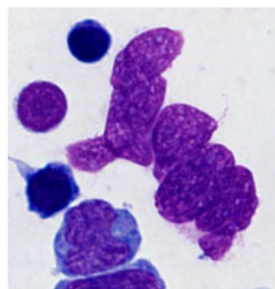
【圖2B】



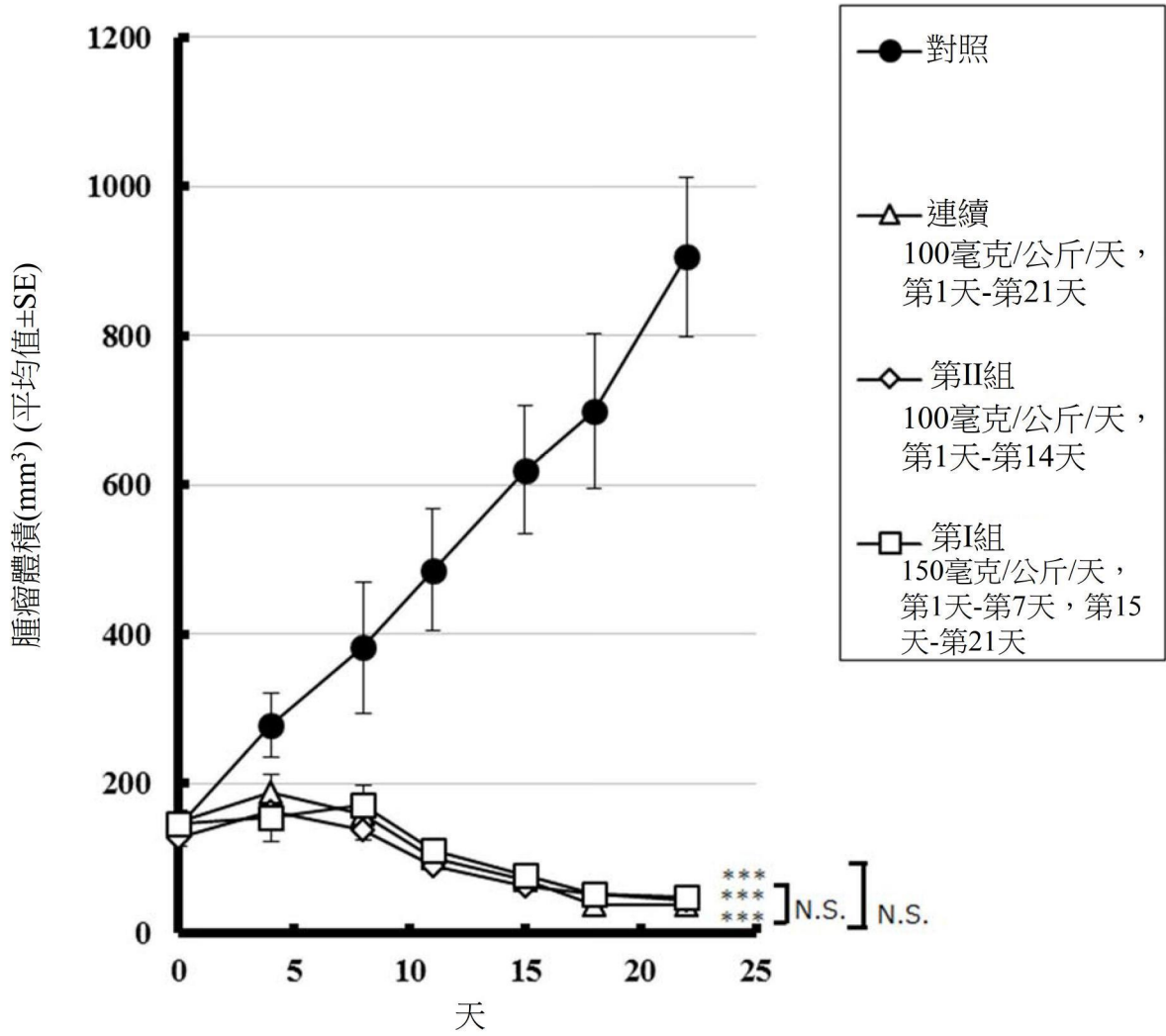
【圖3】



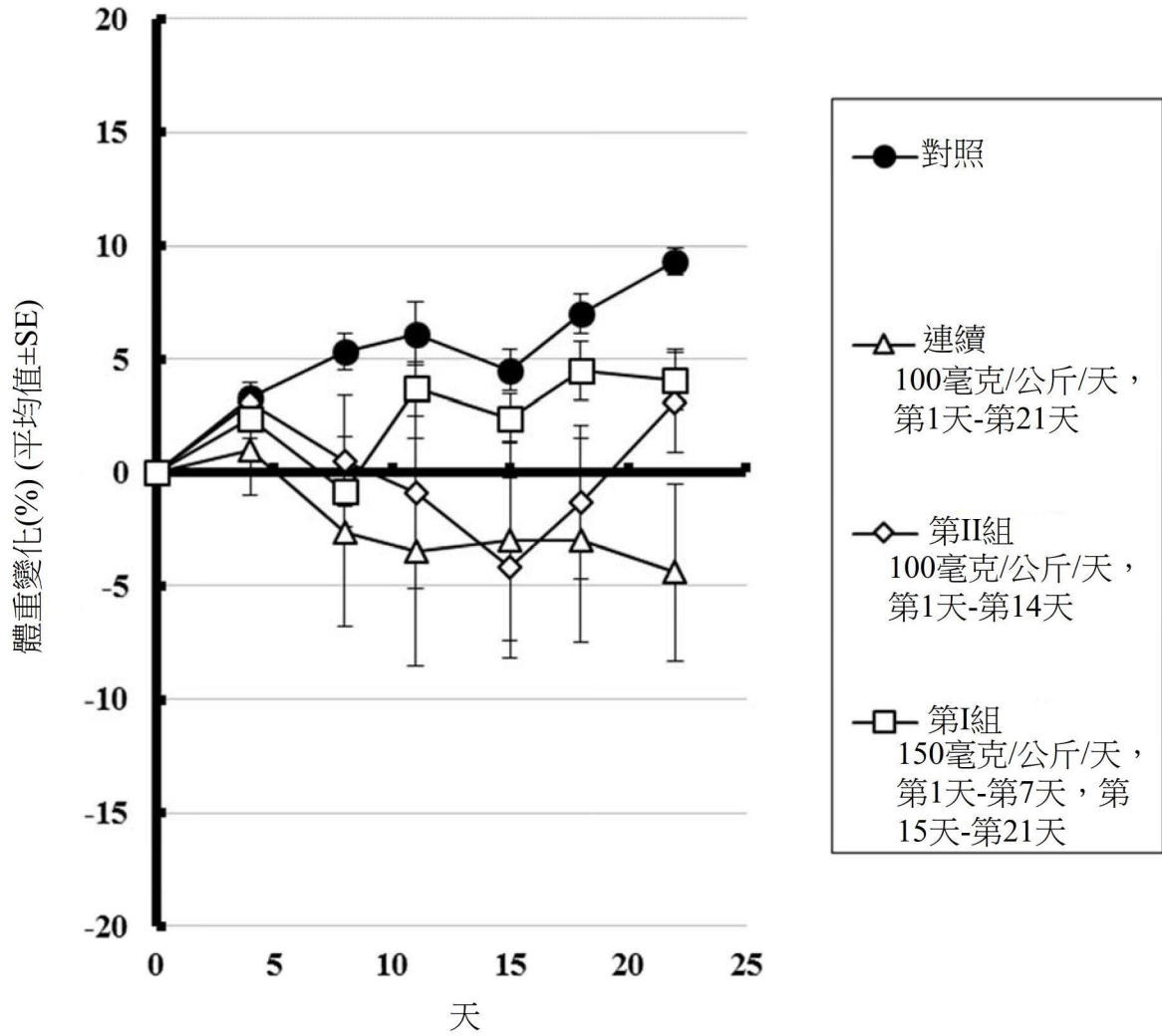
【圖4A】



【圖4B】



【圖5】



【圖6】