



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113966232 A

(43) 申请公布日 2022.01.21

(21) 申请号 202080043244.1

G·S·J·曼南斯 周俊国

(22) 申请日 2020.06.05

A·T·格雷韦 D·布雷默 郭玥

吴同飞 谢洪 J·劳林

(30) 优先权数据

19193850.5 2019.08.27 EP

62/858076 2019.06.06 US

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李进 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.06

(51) Int. Cl.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/065639 2020.06.05

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/245365 EN 2020.12.10

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 H·J·M·奎因 K·E·帕克曼

N·哈迪什-伯哈尼

权利要求书10页 说明书35页 附图2页

(54) 发明名称

使用PRMT5抑制剂治疗癌症的方法

(57) 摘要

本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,所述方法包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,某些方法包括(i)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约21天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及(ii)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期。在这些方法中,第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约5天,并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

1. 一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5 (蛋白质精氨酸甲基转移酶5) 抑制剂,所述治疗包括施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂,所述施用包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5天至约21天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约5天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

2. 根据权利要求1所述的PRMT5抑制剂,其中所述癌症的特征在于剪接因子突变。

3. 根据权利要求1或2所述的PRMT5抑制剂,其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为至少约0.5mg、至少约1mg、至少1.5mg、至少约2mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约8mg、至少约16mg、至少约30mg或至少约60mg。

4. 根据权利要求1或2所述的PRMT5抑制剂,其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约80mg、约0.5mg至约60mg、0.5mg至约30mg、约0.5mg至约16mg、约0.5mg至约8mg、约0.5mg至约4mg、约0.5mg至约2mg、或约0.5mg至约1mg。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述每天的初始剂量和所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约8mg、约12.5mg、约16mg、约25mg、约30mg、约50mg、约60mg、约100mg、约200mg、约400mg、约600mg、约800mg或约1200mg。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量中的每一者每日施用一次,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者每日施用一次。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量中的每一者以分剂量施用,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者以分剂量施用。

8. 根据权利要求7所述的PRMT5抑制剂,其中所述分剂量相等。

9. 根据权利要求6至8中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中一个或两个分剂量为每日两次(BID)。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述初始给药周期为约7天至约14天。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述初始给药周期为约7天。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述初始给药周期为约14天。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述第一后续给药周期与所

述初始给药周期相隔时长为至少约7天；并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为约7天；并且所述后续给药周期彼此相隔时长为约7天。

15. 根据权利要求1至12中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中每个后续给药周期为约7天至约14天。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中每个后续给药周期为约7天。

17. 根据权利要求1-12中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约14天；并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约14天。

18. 根据权利要求1至15或17中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中每个后续给药周期为约14天。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量口服施用，或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量口服施用。

20. 根据权利要求1-18中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量肠胃外施用，或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量肠胃外施用。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量相同。

22. 根据权利要求1至20中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量不同。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述癌症为晚期癌症。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述癌症为听神经瘤、腺癌、腺样囊性癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、脑癌、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、结直肠癌、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤、子宫内膜癌、食管癌、尤因肉瘤、眼癌、常见的嗜酸粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、造血癌、重链疾病、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大细胞增多症、骨髓增生异常综合征、间皮瘤、骨髓增殖性障碍、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经内分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳头状腺癌、胰腺癌、阴茎癌、松果体瘤、原始神经外胚层肿瘤、前列腺癌、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、葡萄膜黑素瘤、阴道癌或外阴癌。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述癌症为实体癌症。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述癌症为非小细胞肺癌。

27. 根据前述权利要求1至24中任一项所述的PRMT5抑制剂，其中所述癌症为造血癌。

28. 根据权利要求27所述的PRMT5抑制剂，其中所述癌症为非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、CMML、MDS或AML。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂，还包括向所述患者施用辅助疗法。

30. 根据权利要求29所述的PRMT5抑制剂，其中所述辅助疗法包括向所述患者施用辐

射。

31. 根据权利要求29所述的PRMT5抑制剂,其中所述辅助疗法包括向所述患者施用有效量的化学治疗剂。

32. 根据权利要求31所述的PRMT5抑制剂,其中所述化学治疗剂为DNA甲基转移酶抑制剂,诸如5-阿扎胞苷或地西他滨,优选地5-阿扎胞苷。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中通过确定患者疾病进展时间或患者响应率来测量功效。

34. 根据前述权利要求中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的药学上可接受的加成盐。

35. 根据权利要求1至31中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的溶剂化物。

36. 根据权利要求35所述的PRMT5抑制剂,其中所述溶剂化物为水合物。

37. 根据权利要求1至34中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇。

38. 一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗包括施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂,所述施用包括:

(i) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

39. 一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗包括施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂,所述施用包括:

(i) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约14天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约14天。

40. 一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗包括施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂,所述施用包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天至约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;

(iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天至约14天的后续给药周期;

(iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;以及

(v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

41. 根据权利要求40所述的PRMT5抑制剂,包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

(iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;

(iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

(v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

42. 根据权利要求40所述的PRMT5抑制剂,包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

(iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天的后续给药周期;

(iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

(v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

43. 根据权利要求40所述的PRMT5抑制剂,包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天的

初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii)在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

(iii)在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;

(iv)在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

(v)任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

44.根据权利要求40至43中任一项所述的PRMT5抑制剂,其中步骤(v)包括依次重复步骤(iii)和(iv)至少4次。

45.根据权利要求40至44中任一项所述的PRMT5抑制剂,包括向所述患者施用每天约0.5mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的所述初始剂量,并且向所述患者施用每天约0.5mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的所述后续剂量。

46.一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

(i)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5天至约21天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约5天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述癌症的特征在于剪接因子突变。

48.根据权利要求46或47所述的方法,其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为至少约0.5mg、至少约1mg、至少1.5mg、至少约2mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约8mg、至少约16mg、至少约30mg或至少约60mg。

49.根据权利要求46至48中任一项所述的方法,其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约80mg、约0.5mg至约60mg、0.5mg至约30mg、约0.5mg至约16mg、约0.5mg至约8mg、约0.5mg至约4mg、约0.5mg至约2mg、或约0.5mg至约1mg。

50.根据权利要求46至49中任一项所述的方法,其中所述每天的初始剂量和所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约8mg、约12.5mg、约16mg、约25mg、约30mg、约50mg、约60mg、约100mg、约200mg、约400mg、约600mg、约800mg或约1200mg。

51. 根据权利要求46至50中任一项所述的方法,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量中的每一者每日施用一次,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者每日施用一次。

52. 根据权利要求46至50中任一项所述的方法,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量中的每一者以分剂量施用,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者以分剂量施用。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述分剂量相等。

54. 根据权利要求51至53中任一项所述的方法,其中一个或两个分剂量为每日两次(BID)。

55. 根据权利要求46至54中任一项所述的方法,其中所述初始给药周期为约7天至约14天。

56. 根据权利要求46至55中任一项所述的方法,其中所述初始给药周期为约7天。

57. 根据权利要求46至55中任一项所述的方法,其中所述初始给药周期为约14天。

58. 根据权利要求46至57中任一项所述的方法,其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

59. 根据权利要求46至58中任一项所述的方法,其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为约7天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为约7天。

60. 根据权利要求46至57中任一项所述的方法,其中每个后续给药周期为约7天至约14天。

61. 根据权利要求46至60中任一项所述的方法,其中每个后续给药周期为约7天。

62. 根据权利要求46至57中任一项所述的方法,其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约14天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约14天。

63. 根据权利要求46至60或62中任一项所述的方法,其中每个后续给药周期为约14天。

64. 根据权利要求46至63中任一项所述的方法,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量口服施用,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量口服施用。

65. 根据权利要求46至63中任一项所述的方法,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量肠胃外施用,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量肠胃外施用。

66. 根据权利要求46至65中任一项所述的方法,其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量相同。

67. 根据权利要求46至65中任一项所述的方法,其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量不同。

68. 根据权利要求46至67中任一项所述的方法,其中所述癌症为晚期癌症。

69. 根据权利要求46至68中任一项所述的方法,其中所述癌症为听神经瘤、腺癌、腺样囊性癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、脑癌、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、结直肠癌、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤、子宫内膜癌、食管癌、尤因肉瘤、眼癌、常见的嗜酸粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、造血癌、重链疾病、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大细胞增多症、骨髓增生异常综合征、间皮瘤、骨髓增殖性障碍、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经内分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、

乳头状腺癌、胰腺癌、阴茎癌、松果体瘤、原始神经外胚层肿瘤、前列腺癌、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、葡萄膜黑素瘤、阴道癌或外阴癌。

70. 根据权利要求46至69中任一项所述的方法,其中所述癌症为实体癌症。

71. 根据权利要求46至70中任一项所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌。

72. 根据权利要求46至69中任一项所述的方法,其中所述癌症为造血癌。

73. 根据权利要求72所述的方法,其中所述癌症为非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、CMML、MDS或AML。

74. 根据权利要求46至73中任一项所述的方法,还包括向所述患者施用辅助疗法。

75. 根据权利要求74所述的方法,其中所述辅助疗法包括向所述患者施用辐射。

76. 根据权利要求74所述的方法,其中所述辅助疗法包括向所述患者施用有效量的化学治疗剂。

77. 根据权利要求76所述的方法,其中所述化学治疗剂为DNA甲基转移酶抑制剂,诸如5-阿扎胞苷或地西他滨,优选地5-阿扎胞苷。

78. 根据权利要求46至77中任一项所述的方法,其中通过确定患者疾病进展时间或患者响应率来测量功效。

79. 根据权利要求46至78中任一项所述的方法,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的药学上可接受的加成盐。

80. 根据权利要求46至76中任一项所述的方法,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的溶剂化物。

81. 根据权利要求80所述的方法,其中所述溶剂化物为水合物。

82. 根据权利要求46至79中任一项所述的方法,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇。

83. 一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

(i) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

84. 一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

(i) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约14天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约14天。

85. 一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天至约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;

(iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天至约14天的后续给药周期;

(iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;以及

(v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

86. 根据权利要求85所述的方法,包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

(iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;

(iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

(v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

87. 根据权利要求85所述的方法,包括:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

93. PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂在制造用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的药物中的用途,包括通过以下方式施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂:

(i) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

(ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期;

其中:

第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约14天;并且

所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约14天。

94. PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂在制造用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的药物中的用途,包括通过以下方式施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂:

(i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天至约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

(ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;

(iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天至约14天的后续给药周期;

(iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;以及

(v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

使用PRMT5抑制剂治疗癌症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年6月6日提交的美国临时专利申请62/858,076和2019年8月27日提交的欧洲专利申请19193850.5的优先权权益,这些专利申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及使用PRMT5抑制剂治疗癌症的方法。

背景技术

[0004] 蛋白质精氨酸甲基转移酶5 (PRMT5), 也被描述为Hs17、Jbp1、Skb1、Capsuleen或Dart5, 是负责精氨酸单二甲基化和对称二甲基化的主要甲基转移酶之一。组蛋白和非组蛋白蛋白质上的翻译后精氨酸甲基化对于多种生物过程, 如基因组结构、转录、分化、剪接体功能、信号转导和细胞周期进程的调控、干细胞和T细胞命运似乎是至关重要的。后生动物PRMT5与甲基小体蛋白50 (MEP50) (也称为Wdr77)、雄激素受体辅活化因子p44和Valois形成功能性复合物。升高的PRMT5-MEP50蛋白水平和细胞质积聚两者与癌症肿瘤发生有关, 并且与不良的临床结果相关。除了综合性酶学研究外, 解决PRMT5-MEP50复合物的催化功能和支架功能两者的细胞拯救实验证实了蛋白质水平、定位和酶功能之间的致癌关系。这种相关性使PRMT5成为针对癌症和其他疾病的重要小分子药物靶标。

[0005] 虽然PRMT5被认为是临床相关的靶标, 但已开发出极少的选择性PRMT5抑制剂。因此强烈需要涉及用于治疗或预防癌症的PRMT5抑制剂的新型治疗方案。因此, 本公开的目的是提供此类方法。

发明内容

[0006] JNJ-64619178是跨广泛的血红素和实体瘤细胞系的强效且选择性小分子抑制剂, 其具有潜在分化特征, 因为其同时结合至辅因子SAM和 (PRMT5) 4/ (MEP50) 4复合物 (甲基小体) 的底物口袋, 停留时间较长, 特别是与其他PRMT5抑制剂相比。体内数据表明, 在耐受剂量下测试的所有人类异种移植模型中均出现消退/治愈, 没有ADME或可发展性问题, 并且PK和毒性特征适合于≤QD人类口服给药。

[0007] 在某些实施方案中, 本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法, 该方法包括施用治疗有效量的PRMT5 (蛋白质精氨酸甲基转移酶5) 抑制剂, 该方法包括 (i) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期, 该PRMT5抑制剂为 (1S, 2R, 3S, 5R) -3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基) 乙基) -5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物; 以及 (ii) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后继剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期。在这些方法中, 第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天和/或后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0008] 在另外的实施方案中,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约21天的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期。在这些方法中,第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天和/或后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0009] 在其他实施方案中,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期。在这些方法中,第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约7天和/或后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

[0010] 在另外的实施方案中,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;(ii)在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;(iii)在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;(iv)在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及(v)任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0011] 在其他实施方案中,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;(ii)在初始周期之后,不向患者施用PRMT5抑制剂的剂量并持续约14天的停用周期;(iii)在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;(iv)在后续给药周期之后,不向患者施用化合物的剂量并持续约14天的停用周期;以及(v)任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0012] 在其他实施方案中,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;(ii)在所述初始周期之后,不向所述

患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期；(iii) 在所述停用周期之后，向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天的后续给药周期；(iv) 在所述后续给药周期之后，不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期；以及(v) 任选地，依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0013] 在另外的实施方案中，本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂，所述治疗通过所述人类患者施用治疗有效量的该PRMT5抑制剂来进行，其中该施用包括：(i) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期，该PRMT5抑制剂为(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物；以及(ii) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期；其中，第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天；并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0014] 在另外的实施方案中，本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂，所述治疗通过所述人类患者施用治疗有效量的该PRMT5抑制剂来进行，其中该施用包括：(i) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约21天的初始给药周期，该PRMT5抑制剂为(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物；以及(ii) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期；其中，第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天；并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0015] 在其他实施方案中，本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂，其中该方法包括向人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂，其中该方法包括：(i) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期，该PRMT5抑制剂为(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物；以及(ii) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期；其中，第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天；并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0016] 在另外的实施方案中，本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂，其中该方法包括向人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂，其中该方法包括：(i) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约21天的初始给药周期，该PRMT5抑制剂为(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物；以及(ii) 向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期；其中，第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天；并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5

天。

[0017] 在其他实施方案中,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,该方法包括向患者施用约至多每天约2mg的PRMT5抑制剂的连续剂量持续至少约21天的给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。在一些方面,连续剂量为每天约1mg至约2mg的PRMT5抑制剂。在其他方面,连续剂量为每天约1mg的PRMT5抑制剂。在另外的方面,连续剂量为每天约2mg的PRMT5抑制剂。

[0018] 在另外的实施方案中,本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,其中该方法包括向人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,其中该方法包括向患者施用至多每天约2mg的PRMT5抑制剂的连续剂量持续至少约21天的给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。在一些方面,连续剂量为每天约1mg至约2mg的PRMT5抑制剂。在其他方面,连续剂量为每天约1mg的PRMT5抑制剂。在另外的方面,连续剂量为每天约2mg的PRMT5抑制剂。

[0019] 在另外的实施方案中,本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗通过所述人类患者施用治疗有效量的该PRMT5抑制剂来进行,该抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,其中该施用包括:(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期;其中,第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天;并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0020] 在另外的实施方案中,本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗通过所述人类患者施用治疗有效量的该PRMT5抑制剂来进行,该抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,其中该施用包括:(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约21天的初始给药周期;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期;其中,第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天;并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0021] 在其他实施方案中,本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,该抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,其中该方法包括向人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,其中该方法包括:(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期;其中,第一后续给

药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天；并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0022] 在另外的实施方案中，本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂，该抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物，其中该方法包括向人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂，其中该方法包括：(i)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约21天的初始给药周期；以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约21天的后续给药周期；其中，第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约5天；并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0023] 在另外的实施方案中，本公开提供了在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂，该抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇，其中该方法包括向人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂，其中该方法包括向患者施用至多每天约2mg的PRMT5抑制剂的连续剂量持续至少约21天的给药周期。在一些方面，连续剂量为每天约1mg至约2mg的PRMT5抑制剂。在其他方面，连续剂量为每天约1mg的PRMT5抑制剂。在另外的方面，连续剂量为每天约2mg的PRMT5抑制剂。在以下段落中，更详细地定义了本公开的不同方面和实施方案。除非有明确相反的说明，否则如此定义的每个方面或实施方案可与任何其他一个或多个实施方案、一个或多个方面组合。具体地，任何被指示为优选或有利的特征可与任何其他被指示为优选或有利的一个或多个特征组合。

[0024] 在涉及PRMT5抑制剂(例如(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物)在制造用于治疗被诊断患有癌症的患者(例如，人类患者)的药物中的用途的本发明实施方案中，提及“施用”PRMT5抑制剂和其“的施用”包括为该施用制备的药物。例如，以及涉及“施用治疗有效量的PRMT5抑制剂”的实施方案，本发明还涉及“其中PRMT5被制备用于以治疗有效量施用”的此类实施方案。

附图说明

[0025] 图1为线形图，其示出了在NCI-H1048肿瘤模型中使用本公开的化合物的给药停止后延长的肿瘤生长抑制(在人SCLC小鼠异种移植物中JNJ-64619178给药停止后观察到肿瘤再生长)。

[0026] 图2为线形图，其示出了用本公开的化合物处理NCI-H1048细胞后延长的药效动力学调节(用化合物每日一次持续28天的人SCLC小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积)。

[0027] 图3为箱形图，其示出了NCI-H1048肺癌异种移植物小鼠在用JNJ64619178(10mg/kg)口服给药持续连续9天(灰色截面)接着治疗停止持续11天之后的SmD1/3-Me₂水平。与媒介物治疗组(定义为100%)相比的SmD1/3-Me₂水平百分比(%)被可视化为箱形图，其中晶须从最小值到最大值，线条连接中值。虚线表示未治疗样品中SmD1/3-Me₂的水平。

[0028] 图4为线形图，其示出了在NCI-H1048肿瘤模型中使用本公开的化合物以10mg/kg

的JNJ64619178剂量持续连续28天或持续7天每日药物治疗接着7天给药假日的两个循环(7+7-, 2个循环)的给药停止后延长的肿瘤生长抑制。在第28天计算与媒介物治疗相比的肿瘤生长抑制(TGI, %), 分别为62%和63%。

具体实施方式

[0029] JNJ-64619178是PRMT5/MEP50的S-腺苷甲硫氨酸(SAM)竞争性小分子抑制剂,其表现出如表面等离子共振结合研究所证实的缓慢解离速率结合动力学。附加的体外热转变实验显示,与SAM结合相比,JNJ-64619178的结合使PRMT5/MEP50复合物稳定了附加的12摄氏度。JNJ-64619178与PRMT5/MEP50的共结晶表明结合位于SAM结合口袋中。JNJ-64619178向蛋白质底物结合口袋中的附加结合似乎捕集了处于无活性状态的整个PRMT5/MEP50蛋白质复合物,这解释了慢解离速率结合动力学的分子机制。这种独特的结合模式转化为非常有效的和时间依赖性的PRMT5酶抑制。

[0030] 如本文所述,该方法涉及通过使用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇(PRMT5抑制剂,也称为JNJ-64619178)和新的给药计划表来治疗被诊断患有癌症的人类患者。根据具体实施方案,包括“启用/停用给药循环”的给药方案不仅导致(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇(例如,与其中不存在“停用周期”的连续给药循环相比)等同或更优的功效,并且可在其中不向患者施用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的周期期间提供延长的药效动力学调节。因此,根据某些实施方案,肿瘤生长持续受到抑制,并且在清除周期或“停用周期”期间保持血浆药物浓度。优选地,与没有“停用周期”的连续给药计划表相比,包括“停用周期”的给药计划表可具有更低的毒性风险。包括“停用周期”的给药计划表也可或另选地导致与当利用没有“停用周期”的连续给药计划表时所见的毒性恢复相比增加的毒性恢复。根据具体实施方案,在一段时间内(例如,3个月、6个月、9个月、12个月、18个月或24个月)根据包括“启用/停用给药循环”的给药计划表施用JNJ-64619178 PRMT5抑制剂的患者与在相同时间段内但根据不包括任何“停用周期”的“连续”给药计划表施用相同剂量的JNJ-64619178 PRMT5抑制剂的患者相比可经历较少的毒性。根据其他实施方案,在一段时间内(例如,3个月、6个月、9个月、12个月、18个月或24个月)根据包括“启用/停用给药循环”的给药计划表施用JNJ-64619178 PRMT5抑制剂的患者与在相同时间段但根据不包括任何“停用周期”的“连续”给药计划表施用相同剂量的JNJ-64619178 PRMT5抑制剂的患者相比可经历较少的剂量中断。

[0031] 如本文所述,本公开还提供了用于经由连续给药方案治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法。此类方法缺乏“停用周期”,从而提供一致的每日药代动力学特征。此类方法包括向患者施用PRMT5抑制剂的连续剂量,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。在一些实施方案中,给药周期为至少约21天。在一些方面,连续剂量为每天约1mg至约2mg的PRMT5抑制剂。在其他方面,连续剂量为每天约1mg的PRMT5抑制剂。在另外的方面,连续剂量为每天约2mg的PRMT5抑制剂。

[0032] 本公开的方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂。术语“治疗有效量”是指(例

如,活性化合物或药剂,诸如本公开的化合物的)这样的量,该量可引起研究者、兽医、医生或其他临床医生所追求的组织系统、动物或人的生物学或医学响应,这包括降低或抑制酶或蛋白质活性,或改善症状,减轻病症,减缓或延迟疾病进展,或预防疾病。换句话说,术语治疗有效量可指当施用给特定受试者时,通过抑制、缓解或治愈该受试者中的疾病、病症、综合征或紊乱或者通过预防性地抑制、防止或延缓疾病、病症、综合征或紊乱或其症状的发作来实现治疗效果的量。治疗有效量可以是在一定程度上减轻受试者中的疾病、病症、综合征或紊乱的一种或多种症状;和/或部分地或恢复与疾病、病症、综合征或紊乱相关联或引起疾病、病症、综合征或紊乱的正常的的一个或多个生理或生化参数;和/或降低疾病、病症、综合征或紊乱或其症状发作的可能性的量。

[0033] 如本文所用,术语“PRMT5抑制剂”或“蛋白质精氨酸甲基转移酶5抑制剂”是指抑制蛋白质精氨酸甲基转移酶5的酶活性的化合物。在一些实施方案中,PRMT5抑制剂为本文所讨论的化合物。在其他实施方案中,PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。在另外的实施方案中,PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇。在其他实施方案中,PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的盐。在另外的实施方案中,PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的溶剂化物。除非本文有相反的说明,否则本领域技术人员将理解,在后续剂量中使用的PRMT5抑制剂与在初始剂量中使用的PRMT5抑制剂相同。

[0034] 根据具体实施方案,本文所述方法的功效通过诸如确定患者疾病进展时间或患者响应率的技术来测量。因此,功效可用于确定是否可继续或中止治疗。在一些实施方案中,通过根据本公开的方法确定患者的疾病进展时间,例如响应于治疗随时间推移的疾病进展减少来测量功效。疾病进展可通过癌细胞的增殖(局部或全身)、和/或疾病副作用的复发、和/或疾病的新副作用的发生来测量。因此,在一些实施方案中,相对于方法开始之前患者的疾病进展,本文所述的方法有利地增加患者的疾病进展时间。

[0035] 在其他实施方案中,通过确定患者响应率来测量功效。如本文所用,“响应率”是响应于治疗(通过功效证明)的患者数量与已治疗的患者数量的比率。本领域的技术人员将能够容易地使用标准化分类和标准(包括但不限于Lugano分期分类(参见表1)和实体瘤中的响应评估标准(RECIST)等)来评估患者的响应率。参见例如,Eisenhauer等人,New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(1.1版),European Journal of Cancer,45:228-247(2009),该文献以引用方式并入本文。如其中所述,完全响应(CR)包括所有靶病变的消失;部分响应(PR)包括靶病变的直径总和减小至少30%,取基线直径总和作为参考;进行性疾病(PD)包括靶病变的直径总和增加至少20%,取研究中的最小总和作为参考(如果基线总和为研究中的最小值,则包括基线总和);并且稳定疾病(SD)包括既不足以符合PR标准的缩减,也不足以符合PD标准的增加,取研究中的最小直径总和作为参考。

表 1: Lugano 分期分类	
限制性的	
I 期	一个淋巴结或一组相邻淋巴结
II 期	两个或更多个淋巴结组, 同侧
高级	
III 期	在隔膜两侧的淋巴结; 膈膜上方淋巴结伴脾受累
III(1)期	脾受累或脾、肺门、腹腔或门静脉淋巴结受累
III(2)期	主动脉旁、髂、腹股沟或肠系膜淋巴结受累
IV 期	超出指定 E 的一个或多个淋巴结外器官或组织弥漫性或播散性受累, 伴有或不伴有相关联淋巴结受累

[0036] 根据具体实施方案,按照RECIST标准,本发明的方法有效地在患者中引起完全响应(CR)、或部分响应(PR)、或稳定疾病(SD)。在一个实施方案中,按照RECIST标准,本发明的方法有效地在患者中引起完全响应(CR)。在一个实施方案中,按照RECIST标准,本发明的方法有效地在患者中引起部分响应(PR)。在一个实施方案中,按照RECIST标准,本发明的方法有效地在患者中引起稳定疾病(SD),任选地其中该疾病稳定大于6个月。

[0037] 根据具体实施方案,本公开的治疗方法的功效可通过癌细胞增殖的减少(局部或全身)、癌细胞的不存在(局部或全身)、疾病副作用的减少或疾病副作用的消除中的一者或多者来测量。在一些实施方案中,本发明的方法有效地治疗实体癌症或血液学癌症。

[0038] 在一些方面,该方法通过例如减小患者体内的肿瘤体积来有效治疗实体瘤。在一些实施方案中,患者的肿瘤体积在治疗后减小至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%或至少约50%。在其他实施方案中,该方法有效地使肿瘤体积减少至少约30%或约35%。

[0039] 在其他方面,该方法通过例如稳定一种或多种血液学参数来有效地治疗血液学癌症。可测量以评估功效的血液学参数的示例包括但不限于全血细胞计数,例如红细胞(RBC)、白血细胞(嗜中性粒细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、单核细胞和淋巴细胞)、血小板、血红蛋白、血细胞比容或它们的组合。受权利要求书保护的方法在治疗血液学癌症中的有效性可通过RBC输血依赖性(TI)率、总体改善率(完全缓解、部分缓解和血液学改善)或它们的组合来测量。在一些实施方案中,使用修改的国际工作组响应标准来确定MDS患者的响应标准。参见例如Cheson BD、Greenberg PL、Bennett JM等人,Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, Blood, 108:419-425, 2006, 该文献以引用方式并入本文。

[0040] 在其他实施方案中,该方法允许患者保持稳定的状况或状态,即其中癌症没有进展或以其他方式不利地影响患者。

[0041] 根据附加的实施方案,该治疗方法有效地引起患者从癌症缓解。

[0042] 如本文所详述,该方法包括例如每日向患者施用PRMT5抑制剂的初始剂量并持续初始给药周期。在一些实施方案中,患者已每日服用PRMT5抑制剂。在其他实施方案中,尚未向患者施用PRMT5抑制剂。如本文所用,术语“初始给药周期”是指开始施用PRMT5抑制剂或实施本文所述的方法期间的时段。

[0043] 根据具体实施方案,初始给药周期为约5至约20天或约5至约21天。在一些实施方案中,初始给药周期为约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、

约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天或约21天。在其他实施方案中，初始给药周期为约7天至约14天。在另外的实施方案中，初始给药周期为约7天。在其他实施方案中，初始给药周期为约14天。

[0045] 该方法还包括例如每日向患者施用PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期。在一些实施方案中，在后续剂量中使用的PRMT5抑制剂与用于初始剂量的PRMT5抑制剂相同。如本文所用，术语“后续给药周期”是指在初始给药周期之后的时间段。主治医师或另一临床医生可能确定将提供治疗效果或临床有益效果的后续给药周期的数量。主治医师或另一临床医生也可能确定何时可中止治疗。有利地，后续给药周期继续，前提条件是患者经历来自治疗的一种或多种临床有益效果。在一些实施方案中，后续给药周期继续，直到患者从促使PRMT5抑制剂施用的疾病或病症（例如癌症）缓解；在此类情况下，可中止PRMT5抑制剂的施用。在其他实施方案中，后续给药周期继续，直到患者表现出癌细胞和/或肿瘤体积的增加。在另外的实施方案中，后续给药周期继续，前提条件是治疗对患者来说是可耐受的。例如，后续给药周期可继续，直到患者表现出不良事件，此时PRMT5抑制剂的中止胜过不良事件的严重程度。

[0046] 根据具体实施方案，一个或多个后续给药周期为各自约5至约20天或各自约5至约21天。在一些实施方案中，一个或多个后续给药周期为约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天或约21天。在其他实施方案中，一个或多个后续给药周期为约7天至约14天。在另外的实施方案中，一个或多个后续给药周期为约7天。在其他实施方案中，一个或多个后续给药周期为约14天。

[0047] 第一后续给药周期与初始给药周期相隔一定时间段。该时间段也称为“第一清除周期”或“停用周期”。在该第一清除周期期间，不向患者施用PRMT5抑制剂。在一些实施方案中，第一后续给药周期与初始给药周期相隔至少约5天，即第一清除周期为至少约5天。在其他实施方案中，第一清除周期为约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、或约14天。在另外的实施方案中，第一清除周期为约7天至约14天。在其他实施方案中，第一清除周期为约7天。在另一个实施方案中，第一清除周期为约14天。在其他实施方案中，初始给药周期为约14天，并且第一清除周期为约7天。在其他实施方案中，初始给药周期为约7天，并且第一清除周期为约7天。在其他实施方案中，初始给药周期为约7天，并且第一清除周期为约14天。在其他实施方案中，初始给药周期为约14天，并且第一清除周期为约7天，并且一个或多个后续给药周期为约14天。在其他实施方案中，初始给药周期为约7天，并且第一清除周期为约7天，并且一个或多个后续给药周期为约7天。在其他实施方案中，初始给药周期为约7天，并且第一清除周期为约14天，并且一个或多个后续给药周期为约7天。

[0048] 后续给药周期中的每个后续给药周期彼此相隔一段时间，即，“清除周期”或“停用周期”。在这些后续清除周期期间，不向患者施用PRMT5抑制剂。在一些实施方案中，后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。在另外的实施方案中，后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。在其他实施方案中，后续给药周期彼此相隔时长为约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天或约14天。在其他实施方案中，后续给药周期彼此相隔时长为至少约14天。在另外的实施方案中，后续给药周期彼此相隔时长为7

天。

[0049] 在某些实施方案中,第一后续给药周期与初始给药周期相隔时长为至少约7天,并且后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。在另外的实施方案中,第一后续给药周期与初始给药周期相隔约7天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为约7天。后续给药周期、后续停用周期或它们的组合可依次重复。

[0050] 这些剂量中的每个剂量,即初始剂量或后续剂量,可根据诸如施用途径、患者的年龄和状况以及所治疗的特定障碍或疾病的因素来确定。初始剂量和至少一个后续剂量可相同或可不同。在某些实施方案中,初始剂量和至少一个后续剂量相同。在其他实施方案中,初始剂量和至少一个后续剂量不同。在某些实施方案中,初始剂量和后续剂量相同。

[0051] 初始剂量和后续剂量中的每个后续剂量可每日施用。初始剂量和每个后续剂量均可作为单剂量施用,即每日一次,或作为分剂量施用。在一些实施方案中,初始剂量每日施用一次。在其他实施方案中,每个后续剂量每日施用一次。在另外的实施方案中,初始剂量和至少一个后续剂量每日施用一次。剂量也可为分剂量。如本文所用,术语“分剂量”是指每日至少施用两次的剂量。因此,例如,“分剂量”是指每天两次(BID)、每天三次(TID)或每天四次(QID)。在某些实施方案中,初始剂量为分剂量。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为分剂量。在另外的实施方案中,初始剂量和至少一个后续剂量以分剂量施用。分剂量的每个剂量可相同,也可不同。在一些实施方案中,初始剂量的分剂量相同或相等。在其他实施方案中,初始剂量的分剂量不同。在另外的实施方案中,每个后续剂量的分剂量相同或相等。在其他实施方案中,每个后续剂量的分剂量不同。在另外的实施方案中,初始剂量和每个后续剂量的分剂量相等。在其他实施方案中,初始剂量每日施用两次。在另外的实施方案中,初始剂量每日施用三次。在其他实施方案中,初始剂量每天施用四次。在另外的实施方案中,每个后续剂量每日施用两次。在其他实施方案中,每个后续剂量每日施用三次。在另一些实施方案中,每个后续剂量每天施用四次。在其他实施方案中,初始剂量或至少一个后续剂量中的每一者以分剂量每日施用两次。在另外的实施方案中,初始剂量和至少一个后续剂量均以分剂量每日施用两次。

[0052] 每天的初始剂量,即日剂量,独立地为至少约0.1mg。在一些实施方案中,每天的初始剂量为至少约0.1mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为至少约0.5mg、至少约1mg、至少约1.5mg、至少约2mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约8mg、至少约16mg、至少约30mg或至少约60mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约0.5mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约1mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约1.5mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约2mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约2.5mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约3mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约3.5mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约4mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约4.5mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约5mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约5.5mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约6mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约8mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约12.5mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约16mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约25mg。

[0053] 在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.1mg至约100mg。在另

外的实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约80mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约60mg。在另一些实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约30mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约16mg。在另外的实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约8mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约5mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约4mg。在另外的实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约2mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约0.5mg至约1mg。在另外的实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约1mg至约8mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约1mg至约5mg。在其他实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约1mg至约4mg。在另外的实施方案中,初始剂量中的每个初始剂量为每天约1mg至约2mg。

[0054] 后续剂量中的每个后续剂量可相同或可不同。在一些实施方案中,后续剂量可在方法期间的一个时间段内相同,然后可在方法期间的另一时间段内改变。在其他实施方案中,后续剂量可在整个方法期间相同。因此,每天的后续剂量中的每个后续剂量,即后续日剂量,独立地为至少约0.1mg。在一些实施方案中,每天的后续剂量为至少约0.1mg。在另外的实施方案中,后续剂量为至少约0.5mg、至少约1mg、至少约1.5mg、至少约2mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约8mg、至少约16mg、至少约30mg或至少约60mg。在另外的实施方案中,每天的每个后续剂量为约0.5mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约1mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约1.5mg。在另外的实施方案中,每天的每个后续剂量为约2mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约2.5mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约3mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约3.5mg。在另外的实施方案中,每天的每个后续剂量为约4mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约4.5mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约5mg。在另外的实施方案中,每天的每个后续剂量为约5.5mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约6mg。在另外的实施方案中,每天的每个后续剂量为约8mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约12.5mg。在另外的实施方案中,每天的每个后续剂量为约16mg。在其他实施方案中,每天的每个后续剂量为约25mg。

[0055] 在一些情况下,初始剂量和后续剂量相同。在一些实施方案中,每天的初始剂量为约1.5mg,并且每天的后续剂量为约1.5mg。在其他实施方案中,每天的初始剂量为约1mg,并且每天的后续剂量为约1mg。在另外的实施方案中,每天的初始剂量为约2mg,并且每天的后续剂量为约2mg。

[0056] 在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.1mg至约100mg。在另外的实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约80mg。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约60mg。在另一些实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约30mg。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约16mg。在另外的实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约8mg。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约5mg。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约4mg。在另外的实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约0.5mg至约2mg。在其他实施方案中,后续剂量中的

每个后续剂量为每天约0.5mg至约1mg。在另外的实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约1mg至约8mg。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约1mg至约5mg。在其他实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约1mg至约4mg。在另外的实施方案中,后续剂量中的每个后续剂量为每天约1mg至约2mg。

[0057] 在某些方面,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg(例如,约0.5mg至约5mg、或约0.5mg至约4mg、或约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、或约4mg、或约4.5mg、或约5mg等)的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5天至约20天(例如,约7天或约14天)的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg(例如,约0.5mg至约5mg、或约0.5mg至约4mg、或约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、或约4mg、或约4.5mg、或约5mg等)的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期。在这些方法中,第一后续给药周期可与初始给药周期相隔时长为至少约5天(例如,约7天或约10天或约14天);并且后续给药周期可彼此相隔时长为至少约5天(例如,约7天或约10天或约14天)。

[0058] 在某些方面,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg(例如,约0.5mg至约5mg、或约0.5mg至约4mg、或约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、或约4mg、或约4.5mg、或约5mg等)的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5天至约21天(例如,约7天或约14天)的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及(ii)向患者施用至少每天约0.1mg(例如,约0.5mg至约5mg、或约0.5mg至约4mg、或约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、或约4mg、或约4.5mg、或约5mg等)的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个后续给药周期。在这些方法中,第一后续给药周期可与初始给药周期相隔时长为至少约5天(例如,约7天或约10天或约14天);并且后续给药周期可彼此相隔时长为至少约5天(例如,约7天或约10天或约14天)。

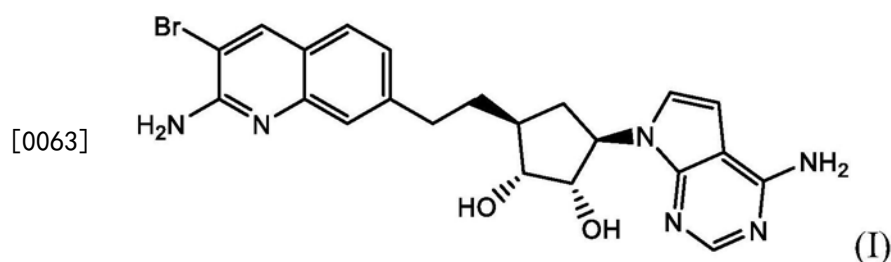
[0059] 在其他方面,本公开提供了用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,该方法包括施用治疗有效量的PRMT5抑制剂,该方法包括(i)向患者施用至少每天约0.1mg(例如,约0.5mg至约5mg、或约0.5mg至约4mg、或约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、或约4mg、或约4.5mg、或约5mg等)的PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天至约14天(例如,约14天)的初始给药周期,该PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;(ii)在初始周期之后,不向患者施用PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天至约14天(例如,约7天)的停用周期;(iii)在停用周期之后,向患者施用至少每天约0.1mg(例如,约0.5mg至约5mg、或约0.5mg至约4mg、或约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、或约4mg、或约4.5mg、或约5mg等)的PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天至约14天(例如,约14天)的后续给药周期;(iv)在后续给药周期之后,不向患者施用化合物的

剂量并持续约7天至约14天(例如,约7天)的停用周期;以及任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。例如,步骤(v)可包括依次重复步骤(iii)和(iv)至少2次、至少4次、至少6次、至少8次、至少10次、至少12次、至少14次、至少16次、至少18次、至少20次、至少22次、至少24次等。

[0060] 如本文所用,术语“受试者”是指作为本文所述治疗对象的动物,优选地哺乳动物,例如猫、狗、灵长类动物或人类,更优选地人类,即“人类患者”或“人类受试者”。在一个优选的实施方案中,“人类患者”或“人类受试者”是成人患者(即,年龄 ≥ 18 岁的人类)。

[0061] 如本文所用,术语“治疗”旨在指其中可存在疾病进展的减慢、中断、阻止或停止的所有过程,但不一定是指所有症状的完全消除。

[0062] 如本文所用,术语“本公开的化合物”或“本发明的化合物”是指式(I)的(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇。该化合物也称为JNJ-64619178并在国际专利公布W0-2017/032840中进行了论述,该专利公布以引用方式并入本文。



[0064] 该化合物还可以它们的互变异构形式存在。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可由低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。此类形式,只要它们可以存在,旨在被包括在本公开的范围內。

[0065] 在任何特定手性原子的立体化学未在本文所示的结构中指定的情况下,则设想并包括作为纯立体异构体或作为两种或更多种立体异构体的混合物的所有立体异构体。因此,本文所述的化合物旨在包括其立体异构体和/或互变异构体。因此,本公开的化合物包括所有立体异构体,诸如对映体、阻转异构体或非对映体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体、或它们的混合物。

[0066] 还设想了(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的盐。药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可通过常规方法形成,例如通过游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当酸或碱,任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,接着使用标准技术(例如,真空、通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可通过使盐形式的本公开化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换来制备,例如使用合适的离子交换树脂。

[0067] 合适的酸包括例如无机酸,诸如氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等酸;或有机酸,诸如例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸。相反地,所述盐形式可通过用适当的碱处理而转化成游离碱形式。含有酸性质子的化合物或其溶剂化物也可通过用适当的有机碱和无机碱处理而转化成其无毒的金属或胺加成盐形式。

[0068] 适当的碱盐形式包括例如铵盐、碱金属和碱土金属盐(例如锂、钠、钾、镁、钙盐

等)、与有机碱的盐,该有机碱例如伯、仲和叔脂族和芳族胺,诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉;苄星、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明盐以及与氨基酸(诸如例如精氨酸、赖氨酸等)的盐。相反,盐形式可通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0069] 还设想了(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其盐的前药。术语“前药”包括在体内代谢为实验可检测量的化合物形式的任何化合物。在一些实施方案中,前药包括这样的化合物,其中化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基与可在体内裂解以分别再生游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基的任何基团键合。前药的示例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基团、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。关于前药的一般信息可见于例如 Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” 第1-92页, Elsevier, New York-Oxford (1985)。

[0070] 还设想了(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其盐的溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”包括(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇能够形成的水合物和溶剂加成形式,以及其药学上可接受的加成盐。此类形式的示例例如水合物、醇盐等。在一些实施方案中,利用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的溶剂化物。在其他实施方案中,利用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的水合物。

[0071] 本文所述的化合物的一般制备描述于国际专利公布W0-2017/032840和具体示例中,并且通常由可商购获得或通过本领域技术人员常用的标准合成方法制备的起始材料制备。

[0072] 本文所述的方法可用于治疗癌症。癌症可为实体癌症或影响血液的癌症,即血液学癌症。如本文所用,术语“实体癌症”是指可存在于实体器官中的受试者体内的异常细胞生长。在一些实施方案中,癌症的特征在于剪接因子突变,诸如骨髓增生异常综合征(MDS)。在其他实施方案中,癌症为实体癌症。在其他实施方案中,癌症为晚期或难治性癌症。在其他实施方案中,癌症为晚期或难治性实体癌症。在一个实施方案中,癌症为晚期癌症。在一个实施方案中,癌症为难治性癌症。在另外的实施方案中,癌症为血液学癌症。癌症可为激素依赖性的或非激素依赖性的。在一个实施方案中,接受根据本发明的癌症治疗的患者先前已接受标准治疗选项或不符合标准治疗选项。在一个实施方案中,接受根据本发明的癌症治疗的患者在治疗开始时具有0级或1级的美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分。

[0073] 癌症可在受试者中处于任何进展阶段。在一些实施方案中,癌症处于早期或开始阶段,即肿瘤(“T”)阶段,并且癌症是局限性的。在其他实施方案中,癌症处于晚期阶段,即晚期癌症。如本文所用,术语“晚期阶段”可指已扩散到身体的一个或多个区域的癌症。因此,在一些方面,癌症是已扩散到淋巴结的晚期癌症并且被称为淋巴结(“N”)阶段,例如,淋巴结阳性(“N+”)阶段。在其他方面,癌症是已扩散到身体的其他部位的晚期癌症并且被称为癌细胞转移(“M”)阶段

[0074] 可治疗的癌症的示例包括但不限于听神经瘤、腺癌、腺样囊性癌(ACC)、肾上腺癌、

肛门癌、血管肉瘤、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、脑癌、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、结直肠癌、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤、子宫内膜癌、食管癌、尤因肉瘤、眼癌、常见的嗜酸粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、造血癌、重链疾病、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大细胞增多症、骨髓增生异常综合征 (MDS, 诸如低风险和高风险MDS)、间皮瘤、骨髓增殖性障碍、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经内分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳头状腺癌、腮腺癌、胰腺癌、阴茎癌、松果体瘤、原始神经外胚层肿瘤、前列腺癌、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺或导管癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、阴道癌或外阴癌。在一些实施方案中,癌症为唾液腺或导管癌,任选地唾液腺癌。在一些实施方案中,癌症为腺样囊性癌 (ACC)。在一些实施方案中,癌症为血管肉瘤,诸如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤或血管性肉瘤。在其他实施方案中,癌症为胆管癌症,诸如胆管癌。在另外的实施方案中,癌症为乳腺癌,诸如乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳癌或乳腺髓样癌。在另外的实施方案中,乳腺癌为三阴性癌 (TNBC)。在另外的其他实施方案中,癌症为脑癌,诸如脑膜瘤、神经胶质瘤或成神经管细胞瘤。神经胶质瘤的示例包括星形细胞瘤或少突神经胶质瘤。在另外的实施方案中,癌症为宫颈癌,诸如宫颈腺癌。在其他实施方案中,癌症为结直肠癌,诸如结肠癌、直肠癌或结直肠腺癌。在另外的实施方案中,癌症为内皮肉瘤,诸如卡波西肉瘤或多发性特发性出血性肉瘤。在其他实施方案中,癌症为子宫内膜癌,诸如子宫癌或子宫肉瘤。在另外的实施方案中,癌症为食管癌,诸如食管腺癌或巴雷特腺癌。在其他实施方案中,癌症为眼癌,诸如眼内黑素瘤或视网膜母细胞瘤。在一些方面,眼内黑素瘤为葡萄膜黑素瘤。在另外的实施方案中,癌症为胃癌,诸如胃腺癌。在其他实施方案中,癌症为头颈癌,诸如头颈鳞状细胞癌。在另外的实施方案中,癌症为口腔癌,诸如口腔鳞状细胞癌。在另外的实施方案中,癌症为腮腺癌。在其他实施方案中,癌症为咽喉癌,诸如咽癌、喉癌、鼻咽癌或口咽癌。在另外的实施方案中,癌症为造血癌。造血癌的示例包括白血病、淋巴瘤、骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 和多发性骨髓瘤。白血病的示例包括急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 或慢性淋巴细胞白血病。淋巴瘤的示例包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。在一些实施方案中,癌症为非霍奇金淋巴瘤。在其他示例中,癌症为MDS。在其他实施方案中,癌症为低风险MDS。在其他实施方案中,癌症为红细胞 (RBC) 输血依赖性患者中的低风险MDS。在其他实施方案中,癌症为对促红细胞生成刺激剂 (ESA) 治疗具有复发性或难治性的患者中的低风险MDS。在其他实施方案中,癌症为红细胞 (RBC) 输血依赖性并且对促红细胞生成刺激剂 (ESA) 治疗具有复发性或难治性的患者中的低风险MDS。在进一步的示例中,癌症为多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症为乳腺癌、前列腺癌、唾液腺癌、腺样囊性癌或葡萄膜黑素瘤。在另一个实施方案中,癌症为前列腺癌、唾液腺癌或腺样囊性癌 (ACC)。

[0075] 淋巴瘤的示例包括B细胞NHL。急性淋巴细胞白血病的示例包括B细胞ALL和T细胞ALL。急性髓细胞白血病 (AML) 的示例包括B细胞AML或T细胞AML, 包括低风险和高风险AML。慢性髓细胞白血病 (CML) 的示例包括B细胞CML或T细胞CML。慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的示例包括B细胞CLL或T细胞CLL。霍奇金淋巴瘤 (HL) 的示例包括B细胞HL和T细胞HL。非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的示例包括B细胞NHL和T细胞NHL。B细胞NHL的示例包括弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴

瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤；以及T细胞NHL，诸如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。在一个实施方案中，B细胞NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或套细胞淋巴瘤。弥漫性大细胞淋巴瘤的示例包括弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。外周T细胞淋巴瘤的示例包括皮肤T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤。皮肤T细胞淋巴瘤的示例诸如蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides) 或Sezary综合征。边缘区B细胞淋巴瘤的示例包括粘膜相关联淋巴组织淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤或脾边缘区B细胞淋巴瘤。重链疾病的示例包括 α 链疾病、 γ 链疾病或 μ 链疾病。T细胞NHL的示例包括前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病和外周T细胞淋巴瘤。

[0076] 在其他实施方案中，癌症是重链疾病，诸如 α 链疾病、 γ 链疾病或 μ 链疾病。在另外的实施方案中，癌症为肾癌，诸如肾母细胞瘤，即维尔姆斯瘤或肾细胞癌。在其他实施方案中，癌症为肝癌，诸如肝细胞癌或恶性肝癌。在另外的实施方案中，癌症为肺癌，诸如支气管癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、鳞状肺癌、肺腺癌、Lewis肺癌、肺神经内分泌肿瘤、典型类癌、非典型类癌、小细胞肺癌或大细胞神经内分泌癌。在一些方面，癌症为小细胞肺癌 (SCLC)。在其他实施方案中，癌症为骨髓增殖性障碍，诸如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原因不明的髓样化生又名骨髓纤维化 (MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病或嗜酸粒细胞增多综合征。在其他实施方案中，癌症为神经纤维瘤，诸如1型或2型神经纤维瘤或神经鞘瘤。在其他实施方案中，癌症为神经内分泌癌症，诸如胃肠胰神经内分泌肿瘤或类癌瘤。在另外的实施方案中，癌症为卵巢癌，诸如囊腺癌、卵巢胚胎癌或卵巢腺癌。在其他实施方案中，癌症为胰腺癌，诸如胰腺腺癌、导管内乳头状黏液性肿瘤或胰岛细胞肿瘤。在另外的实施方案中，癌症为阴茎癌，诸如阴茎和阴囊的佩吉特氏病、松果体瘤或原始神经外胚层肿瘤。在其他实施方案中，癌症为前列腺癌，诸如前列腺腺癌。在另外的实施方案中，癌症为皮肤癌，诸如鳞状细胞癌、角化棘皮瘤、黑素瘤或基底细胞癌。在另外的实施方案中，癌症为唾液癌，诸如多形性腺瘤、粘液表皮样癌和腺泡细胞癌。在其他实施方案中，癌症为小肠癌症，诸如阑尾癌。在另外的实施方案中，癌症为软组织肉瘤，诸如恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、软骨肉瘤、纤维肉瘤或粘液肉瘤。在其他实施方案中，癌症为睾丸癌，诸如精原细胞瘤或睾丸胚胎癌。在另外的实施方案中，癌症为甲状腺癌，诸如甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌或甲状腺髓样癌。在其他实施方案中，癌症为外阴癌，诸如外阴的佩吉特氏病。在另外的实施方案中，癌症为透明细胞癌、嗜酸细胞癌或多形性腺癌。

[0077] 在一些实施方案中，该方法可用于治疗乳腺癌、肺癌、食管癌、膀胱癌、造血癌、淋巴瘤、成神经管细胞瘤、直肠腺癌、结肠腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、腺样囊性癌、肺腺癌、头颈鳞状细胞癌 (HNSCC)、脑肿瘤、肝细胞癌、肾细胞癌、黑素瘤、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞癌、葡萄膜黑素瘤、前列腺癌和卵巢浆液性囊腺瘤。

[0078] 在其他实施方案中，该方法可用于降低癌症复发的风险。

[0079] 本文所述的方法允许经由任何可接受的途径施用PRMT5抑制剂。在一些实施方案中，PRMT5抑制剂口服、肠胃外 (即，以液体形式)、直肠 (即，以栓剂形式)、局部 (即，以透皮贴

剂、软膏剂或霜剂形式)或鼻内施用。肠胃外施用的示例包括静脉内(IV)、肌内(IM)和皮下(SC)注射。优选地,PRMT5抑制剂口服施用。在其他实施方案中,PRMT5抑制剂口服施用。在其他实施方案中,PRMT5抑制剂肠胃外施用。当口服施用时,PRMT5抑制剂可在进食状态或禁食状态下施用于受试者。优选地,PRMT5抑制剂在禁食状态下口服施用于受试者。

[0080] 虽然活性成分可单独施用,即以纯的形式施用,但其也可存在于药物组合物中。因此,本公开还提供了药物组合物以及作为活性成分的本文所述PRMT5抑制剂。因此,PRMT5抑制剂可被配制成各种药物形式以用于施用目的。

[0081] 当PRMT5抑制剂被配制成药物组合物时,该组合物还包含药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。具体的载体、稀释剂和/或赋形剂将取决于施用途径,并且可由本领域的技术人员确定。载体、稀释剂和/或赋形剂在与组合物的其他成分相容的意义上必须是“可接受的”,并且对其接受者无害。赋形剂的示例包括稀释剂、润滑剂、粘结剂和崩解剂、悬浮剂、渗透增强剂和/或合适的润湿剂。赋形剂可为液体形式,诸如水、二醇、油或醇,或者固体形式,诸如淀粉、糖或高岭土。

[0082] 设计用于口服施用的药物组合物可为固体或液体形式。在一些实施方案中,口服制剂为液体制剂,诸如悬浮液、糖浆、酏剂、乳液或溶液。在其他实施方案中,口服制剂为固体制剂,诸如片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、囊片(包括刻痕或包衣囊片)、丸剂、粉末或威化剂。在一个实施方案中,口服制剂为胶囊。在一个实施方案中,口服制剂为包含0.5mg的PRMT5抑制剂(优选地(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物)的胶囊。在一个实施方案中,口服制剂为包含2mg的PRMT5抑制剂(优选地(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物)的胶囊。

[0083] 为了制备药物组合物,将有效量的作为活性成分的特定化合物与药学上可接受的载体组合。可制备液体溶液,其中载体包括例如盐水溶液、葡萄糖溶液、油或它们的混合物,诸如盐水溶液和葡萄糖溶液的混合物。适当的油包括但不限于花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯、以及这些和其他油的混合物。

[0084] 可适于治疗或预防癌症或癌症相关病症的化合物可单独施用或与一种或多种附加的治疗剂组合施用。联合疗法包括施用含有本文所述的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物和一种或多种附加的治疗剂的单一药物剂量制剂,以及施用在其各自单独的剂量制剂中的PRMT5抑制剂和每种附加的治疗剂。例如,PRMT5抑制剂和治疗剂可在单一口服剂量组合物诸如片剂或胶囊一起施用于患者,或者每种剂可以单独的口服剂量制剂施用。

[0085] 为了在本文所述的方法中使用,该化合物可与辅助疗法联合施用。如本文所用,术语“辅助疗法”是指施用一种或多种其他药剂,更具体地,与其他化学治疗剂或可用于癌症疗法的技术一起施用。在一些实施方案中,辅助疗法包括放射。在其他实施方案中,辅助疗法包括化学治疗剂。在另外的实施方案中,化学治疗剂为DNA甲基转移酶抑制剂,诸如5-阿扎胞苷或地西他滨。在其他实施方案中,化学治疗剂为5-阿扎胞苷。

[0086] 实施方案

[0087] 实施方案1.一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨

酸甲基转移酶5) 抑制剂, 所述治疗通过向所述人类患者施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂来进行, 其中所述施用包括: (i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期, 所述PRMT5抑制剂为(1S, 2R, 3S, 5R) -3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基) 乙基) -5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物; 以及(ii) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期; 其中, 第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约5天; 并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0088] 实施方案2. 一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5) 抑制剂, 其中所述方法包括向所述人类患者施用治疗有效量的PRMT5抑制剂, 其中所述方法包括: (i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5至约20天的初始给药周期, 所述PRMT5抑制剂为(1S, 2R, 3S, 5R) -3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基) 乙基) -5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物; 以及(ii) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期; 其中, 第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约5天; 并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。实施方案4. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为至少约0.5mg、至少约1mg、至少约2mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约8mg、至少约16mg、至少约30mg或至少约60mg。

[0089] 实施方案5. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约80mg、约0.5mg至约60mg、0.5mg至约30mg、约0.5mg至约16mg、约0.5mg至约8mg、约0.5mg至约4mg、约0.5mg至约2mg、或约0.5mg至约1mg。

[0090] 实施方案6. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述每天的初始剂量和所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.5mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约8mg、约12.5mg、约16mg、约25mg、约30mg、约50mg、约60mg、约100mg、约200mg、约400mg、约600mg、约800mg或约1200mg。

[0091] 实施方案7. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述初始剂量或至少一个后续剂量中的每一者每日施用一次, 或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者每日施用一次。

[0092] 实施方案8. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述初始剂量或至少一个后续剂量中的每一者以分剂量每日两次(BID) 施用, 或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者以分剂量每日两次施用。

[0093] 实施方案9. 根据实施方案8所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述分剂量相等。

[0094] 实施方案10. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述初始给药周期为约7天至约14天。

[0095] 实施方案11. 根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂, 其中所述初始给药周期为约7天。

[0096] 实施方案12.根据实施方案1-11中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述初始给药周期为约14天。

[0097] 实施方案13.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

[0098] 实施方案14.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为约7天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为约7天。

[0099] 实施方案15.根据实施方案1至12中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中每个后续给药周期为约7天至约14天。

[0100] 实施方案16.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中每个后续给药周期为约7天。

[0101] 实施方案17.根据实施方案1至15中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中每个后续给药周期为约14天。

[0102] 实施方案18.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量口服施用,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量口服施用。

[0103] 实施方案19.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量相同。

[0104] 实施方案20.根据实施方案1至18中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量不同。

[0105] 实施方案21.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述癌症为晚期癌症。

[0106] 实施方案22.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述癌症为听神经瘤、腺癌、腺样囊性癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、脑癌、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、结直肠癌、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤、子宫内膜癌、食管癌、尤因肉瘤、眼癌、常见的嗜酸粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、造血癌、重链疾病、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大细胞增多症、骨髓增生异常综合征、间皮瘤、骨髓增殖性障碍、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经内分泌瘤、骨肉瘤、卵巢癌、乳头状腺癌、胰腺癌、阴茎癌、松果体瘤、原始神经外胚层肿瘤、前列腺癌、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、阴道癌或外阴癌。

[0107] 实施方案23.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述癌症为实体癌症。

[0108] 实施方案24,根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述癌症为非小细胞肺癌。

[0109] 实施方案25.根据实施方案1至22中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述癌症为造血癌。

[0110] 实施方案26.根据实施方案25所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述癌症为非霍奇金淋巴瘤。

[0111] 实施方案27.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,还包括向所述患者施用辅助疗法。

[0112] 实施方案28.根据实施方案27所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述辅助疗法包括向所述患者施用辐射。

[0113] 实施方案29.根据实施方案27所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述辅助疗法包括向所述患者施用有效量的化学治疗剂。

[0114] 实施方案30.根据实施方案29所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述化学治疗剂为DNA甲基转移酶抑制剂,诸如5-阿扎胞苷或地西他滨,优选地5-阿扎胞苷。

[0115] 实施方案31.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中通过确定患者疾病进展时间或患者响应率来测量功效。

[0116] 实施方案32.根据前述实施方案中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的药学上可接受的加成盐。

[0117] 实施方案33.根据实施方案1至32中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的溶剂化物。

[0118] 实施方案34.根据实施方案33所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述溶剂化物为水合物。

[0119] 实施方案35.根据实施方案1至32中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇。

[0120] 实施方案36.一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗通过向所述人类患者施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂来进行,其中所述施用包括:

[0121] (i) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

[0122] (ii) 向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量的持续一个或多个后续给药周期;

[0123] 其中:

[0124] 第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且

[0125] 所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

[0126] 实施方案37.一种在治疗被诊断患有癌症的人类患者中使用的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述治疗通过向所述人类患者施用治疗有效量的所述PRMT5抑制剂来进行,其中所述施用包括:

[0127] (i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7

天至约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

[0128] (ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;

[0129] (iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天至约14天的后续给药周期;

[0130] (iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;以及

[0131] (v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0132] 实施方案38.根据实施方案37所述使用的PRMT5抑制剂,包括:

[0133] (i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

[0134] (ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

[0135] (iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;

[0136] (iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

[0137] (v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0138] 实施方案39.根据实施方案37所述使用的PRMT5抑制剂,包括:

[0139] (i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

[0140] (ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

[0141] (iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天的后续给药周期;

[0142] (iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

[0143] (v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0144] 实施方案40.根据实施方案37-39中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中步骤(v)包括依次重复步骤(iii)和(iv)至少4次。

[0145] 实施方案41.根据实施方案37-40中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,包括向所述患者施用每天约0.5mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的所述初始剂量,并且向所述患者施用每天约0.5mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的所述后续剂量。

[0146] 实施方案42.根据实施方案37-41中任一项所述使用的PRMT5抑制剂,其中所述方法有效地减少所述患者的肿瘤体积。

[0147] 方面

[0148] 方面1.一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

[0149] (i)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约5天至约20天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

[0150] (ii)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续一个或多个各自为约5至约20天的后续给药周期;

[0151] 其中:

[0152] 第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约5天;并且

[0153] 所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约5天。

[0154] 方面3.根据方面1所述的方法,其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为至少约0.5mg、至少约1mg、至少约2mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约8mg、至少约16mg、至少约30mg或至少约60mg。

[0155] 方面4.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述每天的初始剂量或所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约80mg、约0.5mg至约60mg、0.5mg至约30mg、约0.5mg至约16mg、约0.5mg至约8mg、约0.5mg至约4mg、约0.5mg至约2mg、或约0.5mg至约1mg。

[0156] 方面5.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述每天的初始剂量和所述每天的后续剂量中的每一者独立地为约0.5mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约8mg、约12.5mg、约16mg、约25mg、约30mg、约50mg、约60mg、约100mg、约200mg、约400mg、约600mg、约800mg或约1200mg。

[0157] 方面6.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述初始剂量或至少一个后续剂量中的每一者每日施用一次,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者每日施用一次。

[0158] 方面7.根据方面1至5中任一项所述的方法,其中所述初始剂量或至少一个后续剂量中的每一者以分剂量每日两次(BID)施用,或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量两者以分剂量每日两次施用。

[0159] 方面8.根据方面7所述的方法,其中所述分剂量相等。

[0160] 方面9.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述初始给药周期为约7天至约14天。

[0161] 方面10.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述初始给药周期为约7天。

[0162] 方面11.根据方面1至9中任一项所述的方法,其中所述初始给药周期为约14天。

[0163] 方面12.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

[0164] 方面13.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述第一后续给药周期与所述

初始给药周期相隔时长为约7天；并且所述后续给药周期彼此相隔时长为约7天。

[0165] 方面14. 根据方面1至11中任一项所述的方法，其中每个后续给药周期为约7天至约14天。

[0166] 方面15. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中每个后续给药周期为约7天。

[0167] 方面16. 根据方面1至14中任一项所述的方法，其中每个后续给药周期为约14天。

[0168] 方面17. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述初始剂量或所述至少一个后续剂量口服施用，或者所述初始剂量和所述至少一个后续剂量口服施用。

[0169] 方面18. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量相同。

[0170] 方面19. 根据方面1至17中任一项所述的方法，其中所述初始剂量和所述至少一个后续剂量不同。

[0171] 方面20. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述癌症为晚期癌症。

[0172] 方面21. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述癌症为听神经瘤、腺癌、腺样囊性癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、脑癌、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、结直肠癌、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤、子宫内膜癌、食管癌、尤因肉瘤、眼癌、常见的嗜酸粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、造血癌、重链疾病、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大细胞增多症、骨髓增生异常综合征、间皮瘤、骨髓增殖性障碍、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经内分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳头状腺癌、胰腺癌、阴茎癌、松果体瘤、原始神经外胚层肿瘤、前列腺癌、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、阴道癌或外阴癌。

[0173] 方面22. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述癌症为实体癌症。

[0174] 方面23. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述癌症为非小细胞肺癌。

[0175] 方面24. 根据方面1至21中任一项所述的方法，其中所述癌症为造血癌。

[0176] 方面25. 根据方面24所述的方法，其中所述癌症为非霍奇金淋巴瘤。

[0177] 方面26. 根据前述方面中任一项所述的方法，还包括向所述患者施用辅助疗法。

[0178] 方面27. 根据方面26所述的方法，其中所述辅助疗法包括向所述患者施用辐射。

[0179] 方面28. 根据方面26所述的方法，其中所述辅助疗法包括向所述患者施用有效量的化学治疗剂。

[0180] 方面29. 根据方面28所述的方法，其中所述化学治疗剂为DNA甲基转移酶抑制剂，诸如5-阿扎胞苷或地西他滨，优选地5-阿扎胞苷。

[0181] 方面30. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中通过确定患者疾病进展时间或患者响应率来测量功效。

[0182] 方面31. 根据前述方面中任一项所述的方法，其中所述化合物为(1S, 2R, 3S, 5R) - 3- (2- (2-氨基-3-溴喹啉-7-基) 乙基) -5- (4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 环戊烷-1,2-二醇的药学上可接受的加成盐。

[0183] 方面32. 根据方面1至31中任一项所述的方法，其中所述化合物为(1S, 2R, 3S, 5R) - 3- (2- (2-氨基-3-溴喹啉-7-基) 乙基) -5- (4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 环戊烷-

1,2-二醇的溶剂化物。

[0184] 方面33.根据方面32所述的方法,其中所述溶剂化物为水合物。

[0185] 方面34.根据方面1至31中任一项所述的方法,其中所述化合物为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇。

[0186] 方面35.一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

[0187] (i)向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;以及

[0188] (ii)向所述患者施用每天约0.1mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量的持续一个或多个后续给药周期;

[0189] 其中:

[0190] 第一后续给药周期与所述初始给药周期相隔时长为至少约7天;并且

[0191] 所述后续给药周期彼此相隔时长为至少约7天。

[0192] 方面36.一种用于治疗被诊断患有癌症的人类患者的方法,包括施用治疗有效量的PRMT5(蛋白质精氨酸甲基转移酶5)抑制剂,所述方法包括:

[0193] (i)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天至约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

[0194] (ii)在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;

[0195] (iii)在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天至约14天的后续给药周期;

[0196] (iv)在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天至约14天的停用周期;以及

[0197] (v)任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0198] 方面37.根据方面36所述的方法,包括:

[0199] (i)向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约14天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

[0200] (ii)在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

[0201] (iii)在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约14天的后续给药周期;

[0202] (iv)在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7

天的停用周期;以及

[0203] (v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0204] 方面38.根据方面36所述的方法,包括:

[0205] (i) 向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的初始剂量并持续约7天的初始给药周期,所述PRMT5抑制剂为(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;

[0206] (ii) 在所述初始周期之后,不向所述患者施用所述PRMT5抑制剂的剂量并持续约7天的停用周期;

[0207] (iii) 在所述停用周期之后,向所述患者施用至少每天约0.1mg的所述PRMT5抑制剂的后续剂量并持续约7天的后续给药周期;

[0208] (iv) 在所述后续给药周期之后,不向所述患者施用所述化合物的剂量并持续约7天的停用周期;以及

[0209] (v) 任选地,依次重复步骤(iii)和(iv)。

[0210] 方面39.根据方面36-38中任一项所述的方法,其中步骤(v)包括依次重复步骤(iii)和(iv)至少4次。

[0211] 方面40.根据方面36-39中任一项所述的方法,包括向所述患者施用每天约0.5mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的所述初始剂量,并且向所述患者施用每天约0.5mg至约5mg的所述PRMT5抑制剂的所述后续剂量。

[0212] 方面41.根据方面36-40中任一项所述的方法,其中所述方法有效地减少所述患者的肿瘤体积。

[0213] 缩写

[0214]

β -hCG	β 人绒毛膜促性腺激素
^{18}F -FDG	^{18}F -氟脱氧葡萄糖
2D	2 维
ADL	日常生活活动
ALT	丙氨酸转氨酶
ALP	碱性磷酸酶;
AML	急性髓性白血病
Arg	精氨酸
AST	天冬氨酸转氨酶
AUC	血浆浓度对时间曲线下面积
B 细胞	B 淋巴细胞
BCRP	乳腺癌抗性蛋白
BLRM	贝叶斯逻辑回归模型
C	循环
CL/F	血管外施用之后药物的表观总全身清除率
C_{\max}	观察到的最大血浆浓度
C_{\min}	观察到的最小血浆浓度
CNS	中枢神经系统
CR	完全响应
CSR	临床研究报告
CT	计算机断层扫描
D 或 d	天
DLBCL	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
DLT	剂量限制性毒性
DNA	脱氧核糖核酸
DOR	响应持续时间

[0215]

ECG	心电图
ECHO	超声心动图
ECOG	美国东部肿瘤协作组
EOT	治疗结束
EWOC	控制过量用药的剂量递增(原则)
ESA	促红细胞生成刺激剂
FDA	食品与药品监督管理局(美国)
FDG	¹⁸ F-氟脱氧葡萄糖
FFPE	福尔马林固定,石蜡包埋
FIH	首次人体
FL	滤泡性淋巴瘤
GCP	良好的临床实践
GGT	γ-谷氨酰转肽酶;
GI	胃肠
GI ₅₀	50%的生长抑制
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
HCV	丙型肝炎病毒
HP-β-CD	羟丙基-β-环糊精
HNSTD	最高非严重毒性剂量
ICF	知情同意书
IEC	独立伦理委员会
IPSS	国际预后评分系统
IRB	机构审查委员会
IV	静脉内
IWG	国际工作组
MAD	最大施用剂量
MCL	套细胞淋巴瘤
mCRM	改进的连续重新评估方法
MDS	骨髓增生异常综合征
MRI	磁共振成像
mRNA	信使核糖核酸
MTD	最大耐受剂量
MUGA	多门控采集扫描
NCI CTCAE	美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准
NHL	非霍奇金淋巴瘤
NOAEL	未观察到不利影响水平
NOS	未另外指明
NSCLC	非小细胞肺癌
PET	正电子发射断层显像
PD	药效动力学
PK	药代动力学
P-gp	P-糖蛋白

PQC	投诉产品质量
PR	部分响应
PRMT5	蛋白质精氨酸甲基转移酶 5
QD	每日
R _A	累加指数
RBC	红细胞
RECIST	实体瘤的响应标准
RNA	核糖核酸
RP2D	2 期推荐剂量
SAM	S-腺苷甲硫氨酸
SCLC	小细胞肺癌
SDMA	对称二甲基精氨酸
SET	研究评估小组
[0216] SIPP	研究中心试验用药品和程序手册
SmD1/3-Me ₂	对称二甲基化
SUSAR	疑似出乎意料严重的不良反应
T _{1/2}	半衰期
TLS	肿瘤溶解综合征
TCR	T 细胞受体
TGI	肿瘤生长抑制
TI	输血依赖性
T _{max}	对应于最后可量化血浆浓度的时间
TTR	响应时间
ULN	正常上限
UV	紫外线
V _{ss} /F	稳态下的分布体积
WHO	世界卫生组织

[0217] 实施例[0218] 实施例1. 药物物质

[0219] 在本文所述的体内小鼠研究和人临床研究中施用的JNJ-64619178药物物质具有483.37的分子量、C₂₂H₂₃BrN₆O₂的分子式和(1S,2R,3S,5R)-3-[2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基]-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环戊烷-1,2-二醇的化学名。该药物物质如国际专利公布W0-2017/032840中所述进行制备和表征,该专利公布以引用方式并入本文。

[0220] 实施例2. 药物制剂

[0221] 将本文所述的供临床研究使用的JNJ-64619178药物物质配制成0.5mg和2mg胶囊用于口服施用。除了该药物物质之外,每个胶囊还包含作为助流剂的胶态二氧化硅和硬明胶胶囊壳(0.5mg胶囊为尺寸0,2.0mg胶囊为尺寸3,每个胶囊壳包含例如明胶和二氧化钛)。

[0222] 实施例3. 体内肺癌模型: JNJ-64619178在已建立的NCI-H1048SCLC模型中的功效[0223] A. 研究1

[0224] 在SCLC的NCI-H1048人异种移植物模型中测试JNJ-64619178的抗肿瘤活性。将NCI-H1048细胞皮下植入雄性小鼠,并使肿瘤生长14天,开始治疗时,肿瘤体积达到174±51mm³。向小鼠施用每日一次口服剂量的1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg处的JNJ-64619178或

20%羟丙基-β-环糊(HP-β-CD)媒介物对照,持续长达28天。

[0225] JNJ-64619178在3mg/kg和10mg/kg处显示出生物学上显著的抗肿瘤活性。在10mg/kg的剂量处,JNJ-64619178引发了给药后保持长达14天的肿瘤完全消退。组平均肿瘤体积示于图2中。与媒介物对照相比,在1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg JNJ-64619178的剂量处具有统计学上显著的抗肿瘤活性,其中在移植后第42天用10mg/kg实现了99.1%的肿瘤生长抑制(TGI)。

[0226] 这些结果在第二人SCLC小鼠异种移植植物研究中得到证实。将具有NCI H1048人SCLC异种移植植物的小鼠经由管饲法用JNJ-64619178(1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg)或20%HPβCD媒介物对照治疗10天,并另外观察肿瘤再生长10天。在10mg/kg JNJ 64619178处观察到生物学上显著的TGI(高达72.9%),其在给药后期间持续数天。

[0227] 图1详细示出了在每日一次用10mg/kg JNJ 64619178或媒介物对照治疗停止后观察到的个体肿瘤再生长。在用10mg/kg JNJ 64619178治疗的所有8只小鼠中,在停止给药之后大约14天肿瘤开始再生长,其中到移植之后第92天肿瘤达到伦理限制。

[0228] B. 研究2

[0229] 将NCI-H1048肺癌异种移植植物小鼠用JNJ-64619178(10mg/kg)口服给药持续连续9天,接着停止治疗持续11天。在给药后2小时(第0天、第1天、第2天、第3天和第6天)和治疗停止后的每一天,收集肿瘤(n=3只裸鼠/组),通过免疫印迹评估SmD1/3-Me₂的水平,并将其归一化为由媒介物(20%HP-β-CD)治疗的肿瘤样品确定的中值β-肌动蛋白水平。与媒介物治疗组(定义为100%)相比的SmD1/3-Me₂水平百分比(%)在图3中被可视化为箱形图,其中晶须从最小值到最大值,线条连接中值。灰色阴影部分表示给药周期,并且虚线条表示未治疗样品中的SmD1/3-Me₂水平。

[0230] C. 研究3

[0231] 向携带NCI-H1048异种移植植物的小鼠(n=8只小鼠/组)每日一次口服给药媒介物(20%HP-β-CD)或JNJ-64619178(10mg/kg),持续连续28天、或7天药物治疗接着7天给药假期的两个循环(7+/7-,2个循环),并在第28天计算与媒介物治疗相比的肿瘤生长抑制(TGI,%),分别为62%和63%。在所有异种移植植物研究中,治疗开始时的平均肿瘤体积为约150mm³,并且随时间推移对每组的平均肿瘤体积(mm³)±SEM作图,如图4所示。

[0232] 实施例4. JNJ-64619178在晚期癌症患者中的安全性、药代动力学和药效动力学的I期开放标签研究

[0233] 这是一项用于评估JNJ-64619178单一疗法的安全性、药代动力学、药效动力学和初步临床活性的多部分、I期、开放标签、多中心研究,将该单一疗法施用于先前接受过标准治疗选项或不符合标准治疗选项的患有晚期实体瘤或B细胞非霍奇金淋巴瘤的成人受试者,或施用于患有较低风险骨髓增生异常综合征(MDS)的为红细胞(RBC)输血依赖性并且对促红细胞生成刺激剂(ESA)治疗具有复发性或难治性的成年受试者。

[0234] 初始临床结果

[0235] 在下文所述的“第1部分”研究中,向十五(15)名患有各种实体瘤(例如乳腺癌、前列腺癌、唾液导管癌、腺样囊性癌)的参与者用JNJ-64619178按照14天连续剂量施用接着7天休息周期(在21天循环中14天启用/7天停用)的计划表以0.5mg(第1组)、1mg(第2组)、2mg(第3组)和4mg(第4组)给药。平均治疗持续时间范围为第4组中的4周(4mg 14天启用/7天停

用)至第2组中的6个月(1mg 14天启用/7天停用)。在前3个递增组中观察到的最频繁报告的不良事件(AE)为血液学、胃肠道和皮肤病学。非血液学毒性为1或2级,除了3级呕吐持续24小时的一个病例外。在前3个组中未观察到剂量限制性毒性(DLT)。第1部分研究正在进行。

[0236] 后续临床结果

[0237] 在下文所述的“第1部分”研究中,向五十四(54)名患有各种实体瘤(例如乳腺癌、前列腺癌、唾液导管癌、腺样囊性癌和葡萄膜黑素瘤)的参与者用JNJ-64619178按照14天连续剂量施用接着7天休息周期(在21天循环中14天启用/7天停用)的计划表以0.5mg(第1组),1mg(第2组)、2mg(第3组)、4mg(第4组)和3mg(第5组)给药;或按照连续给药21天的时间表以1mg(第6组)或2mg(第7组)给药。平均治疗持续时间为3个月,范围为0.4至22.4个月。在>20%的参与者中观察到的不良事件(AE)为胃肠疾病(恶心、呕吐、腹泻)、血液疾病(血小板减少症、贫血、中性粒细胞减少症)、一般疾病(疲劳和无力)和味觉障碍。在第4、5和6组中观察到持续超过7天的4级或3级血小板减少症的剂量限制性毒性。最大耐受剂量被认为是14天启用/7天停用方案中的3mg或连续给药方案中的2mg。在可评估功效的45名参与者中,1名(4.3%)、24名(52%)和20名(43%)分别具有确认的部分响应、稳定疾病和进行性疾病的最佳总体响应。具有确认的PR的参与者来自第2组。

[0238] JNJ64619178血浆C_{max}和AUC成线性剂量比例。如通过等离子体SDMA测量的,即使在间歇给药的情况下也实现了稳健的靶接合。在ACC中观察到确认的部分响应(RECIST),并且患有ACC、前列腺癌、唾液腺癌和其他肿瘤类型的患者具有大于6个月的稳定疾病。选择两个临时RP2D:1.5mg间歇和1mg QD。

[0239] 该数据示出JNJ64619178在所选择的剂量水平处展示出可控制的毒性和抗肿瘤活性的初步证据。间歇给药也保持靶抑制。

[0240] 下文针对第1部分和第2部分描述了附加的临床测试。

[0241] 临床方案

表 A: 目标、终点和假设	
目标	终点
初级	
[0242] 第1部分 鉴定 JNJ-64619178 在患有复发性/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 或晚期实体瘤的受试者中的 MTD 鉴定 JNJ-64619178 对于 NHL 和晚期实体瘤	观察到的剂量限制性毒性 (DLT) 的频率、类型和严重程度

	的 RP2D	
	第 2 部分 确认 JNJ-64619178 对患有较低风险 MDS 的受试者的耐受性	毒性的频率、类型和严重程度
	二级	
	表征 JNJ-64619178 的安全性 (第 1 部分和第 2 部分)	JNJ-64619178 的安全性特征 (安全性参数包括但不限于不良事件的频率和严重程度, 以及异常生命体征、临床实验室值和 ECG)
	表征 JNJ-64619178 的药代动力学 (第 1 部分和第 2 部分)	JNJ-64619178 的血药浓度-时间曲线和药代动力学参数, 包括但不限于 C_{max} 、 AUC_t 、 C_{min} 、 $T_{1/2}$ 、 V_{ss}/F 、 CL/F 和 R_A
	表征 JNJ-64619178 (第 1 部分和第 2 部分) 的药效动力学	对称二甲基精氨酸 (SDMA) 的血浆浓度
[0243]	评估 JNJ-64619178 在患有复发性/难治性 B 细胞 NHL 或晚期实体瘤的受试者中的初步临床活性 (第 1 部分)	客观响应率、响应持续时间和临床有益效果响应率 - 淋巴瘤的响应将根据 Lugano 分类来评估 - 实体瘤的响应将根据实体瘤响应评估标准 (RECIST) v1.1 来评估
	评估 JNJ-64619178 在患有较低风险 MDS 的受试者中的初步临床活性 (第 2 部分)	根据修改的国际工作组 (IWG) 响应标准的 RBC 输血依赖性 (TI) 率和总体改善率 (完全缓解、部分缓解和血液学改善)
	探索性	
	<ul style="list-style-type: none"> 评估响应时间 探究药代动力学、药效动力学和探索性生物标志物 (例如, 蛋白质/DNA/RNA 分析)、不良事件概况以及对 JNJ-64619178 的临床活性或抗性之间的关系 表征 JNJ-64619178 对骨髓细胞分化的作用 	

[0244] 受试者群体

[0245] 出于本实施例的目的,合格的受试者必须 ≥ 18 岁,具有复发性或难治性B细胞NHL (弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或套细胞淋巴瘤)、RBC输血依赖性和ESA复发性或难治性较低风险MDS、或晚期或难治性实体瘤、疾病的组织学记录、实体瘤和NHL的至少1个疾病可测量位点、0级或1级美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分、以及登记的研究指定标准内的实验室值和心脏参数。

[0246] 剂量和施用

[0247] JNJ-64619178起始剂量是基于使用未观察到不利影响水平 (NOAEL) 的剂量获得的毒理学结果,该剂量比作为最敏感物种的犬中最高非严重毒性剂量 (HNSTD) 更保守。使用默认安全系数6 (用于非啮齿动物的HNSTD), 获得每日一次 (QD) 0.54mg的起始剂量,将其四舍五入成0.5mg QD。单剂量的研究药物将在第1部分的药代动力学磨合阶段施用。在治疗阶段期间,在21天循环中,研究药物将施用连续14天,接着休息7天 (14天启用/7天停用剂量施用)。还评估了另选的给药方案 (例如,连续给药、7天给药/7天停药和7天给药/14天停药)。

[0248] 该研究以剂量计划表A (21天循环的14天启用/7天停用剂量施用) 开始。下表B提供了可能的剂量递增的示例。研究药物施用的概述提供于表C中。

[0249]

表 B: 第 1 部分的计划剂量递增计划表		
剂量水平	建议剂量水平 ^a	相对于前一剂量的最大增量
1	0.5mg	起始剂量
2	1.0mg	100%
3	2.0mg	100%
4	4.0mg	100%
5	8.0mg	100%
6	12.0mg	50%
7	16.0mg	33%
8	20.0mg	25%
a.	基于 SET 评估可考虑中间剂量。	

[0250]

表 C: 研究药物-JNJ-64619178 的施用描述	
研究药物	JNJ-64619178
剂量配方/单位剂量强度	胶囊将以 0.5mg 和 2mg 强度提供
起始剂量/剂量水平	剂量递增将以 0.5mg 的起始剂量开始。
施用途径	口服
频率	连续每日一次 (QD) 剂量施用
起始计划表	计划表 A, 参见表 D。
另选的计划表	计划表 B、C、D; 参见表 D。
剂量施用说明	用于家用的胶囊。 胶囊必须空腹服用。 第一剂量的研究药物将在现场施用, 接着是 6 天休息周期 (即药代动力学磨合期)。如果没有报告 DLT, 则研究药物将在第 1 循环第 1 天恢复。第 2 部分中的受试者将不具有 PK 磨合期。

[0251] 研究药物施用计划表示于表D中:

表 D																												
计划表 A (21 天循环的 14 天启用/7 天停用剂量施用)																												
研究天数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
研究药物	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-							
计划表 B (21 天循环的连续日剂量施用)																												
研究天数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
研究药物	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
计划表 C (21 天循环的 7 天启用/14 天停用剂量施用)																												
研究天数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
研究药物	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
计划表 D (21 天循环的 7 天启用/7 天停用剂量施用)																												
研究天数	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
研究药物	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-

[0253] 该研究分为具有至多4个时期的2个部分：筛选阶段、药代动力学磨合阶段、治疗阶段和治疗后随访阶段。研究药物施用计划表示于上表D中。

[0254] 药代动力学磨合阶段

[0255] 药代动力学磨合阶段将评估JNJ 64619178在治疗阶段中的后续每日剂量施用之前的单剂量药代动力学。受试者将在第1天在现场施用单剂量的研究药物，并在现场停留至少6小时以进行药代动力学评估。单剂量研究药物后将是6天的休息周期(即，第2至7天[允许5至10天的范围])，在此期间将进行药代动力学血液样品和ECG采集。第1部分中的某些受试者可能不参与药代动力学磨合阶段。

[0256] 治疗阶段

[0257] 治疗阶段在第1循环第1天以研究药物的施用开始，并持续到治疗结束访视完成为止。在治疗阶段期间，将评估JNJ-64619178的多剂量药代动力学。在第1循环第14天，第1部分中的受试者在研究药物施用之后将在现场停留至少8小时以进行药代动力学和ECG评估。研究药物应每天大约相同的时间施用，以准确评估JNJ 64619178的药代动力学。

[0258] 受试者将在每个循环的第1天到达现场以进行研究药物施用，并接受足够的研究药物以用于在家自我施用。将提供日志卡以记录在家的研究药物摄入。每次访视时将加强在家自我管理的指导。每次临床访视时还将评估受试者的可能毒性。

[0259] 可施用研究药物直到疾病进展(根据疾病特定标准)，或直到满足任何研究药物中止标准。第2部分中的受试者将接受最少24周的治疗，除非他们满足早期研究药物中止标准。具有临床有益效果证据的受试者可继续研究药物，直到疾病进展或血液学响应丧失。在

中止研究药物时,受试者将完成治疗结束访视。

[0260] 不良事件报告

[0261] (i) 不良事件:不良事件是在施用药物(研究性或非研究性)产品的临床研究受试者中发生的任何不良医学事件。不良事件不一定与研究药物有因果关系。因此,不良事件可以是与使用药物(研究性或非研究性)产品暂时相关联的任何不利且非预期的体征(包括异常发现)、症状或疾病,无论是否与该药物(研究性或非研究性)产品相关。(根据国际医药法规协和会[ICH]的定义)。这包括任何新出现的或严重程度或频率较基线情况恶化的事件,或诊断过程的异常结果,包括实验室检测异常。

[0262] (ii) 严重不良事件:基于ICH和EU的《人用医药产品药物警戒指南》的严重不良事件是任何剂量下的任何不良医学事件:

[0263] • 导致死亡

[0264] • 危及生命

[0265] (受试者在事件发生时有死亡风险。其不是指假设如果更严重则可能导致死亡的事件。)

[0266] • 需要住院或延长现有住院时间

[0267] • 导致持久性或显著能力丧失/失能

[0268] • 先天性异常/出生缺陷

[0269] • 经由医药产品的任何感染原的可疑传播

[0270] • 医学上重要的*

[0271] *应当运用医学和科学判断来决定速报制度是否也适用于其他情况,例如可能不会立即危及生命或导致死亡或住院但可能危及受试者或可能需要干预以防止上述定义中列出的其他结果之一的重要医疗事件。这些通常应被认为是严重的。

[0272] 未列出的(出乎意料的)不良事件/参考安全性信息

[0273] 如果性质或严重程度与适用的产品参考安全性信息不一致,则认为不良事件是未列出的。

[0274] 与研究药物的使用相关联的不良事件

[0275] 如果该属性是可能的、很可能的或非常可能的,则认为不良事件与研究药物的使用相关联。

[0276] (iii) 属性定义

[0277] 不相关:与研究药物的使用不相关的不良事件。

[0278] 可疑:更可能有替代解释的不良事件,例如伴随药物、伴随疾病或时间关系表明因果关系不太可能。

[0279] 可能的:可能由于使用研究药物引起的不良事件。替代解释(例如,伴随的药物、伴随疾病)是不确定的。时间上的关系是合理的;因此,不能排除因果关系。

[0280] 很可能的:可能由于使用研究药物引起的不良事件。时间上的关系是暗示性的(例如,通过去激发证实的)。不太可能有替代解释,例如伴随药物、伴随疾病。

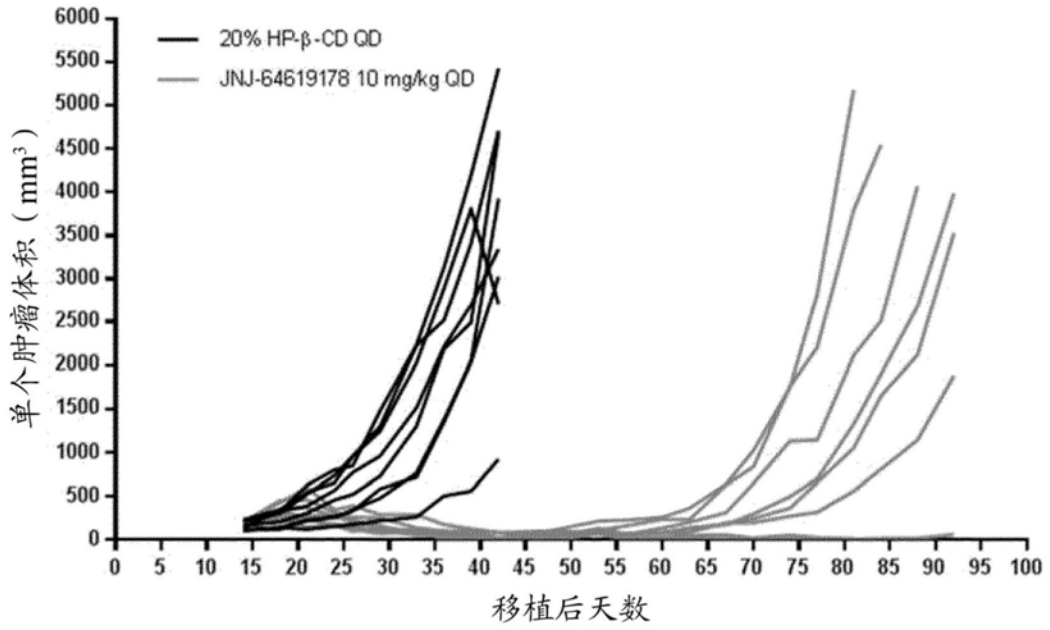
[0281] 非常有可能:不良事件被列为可能的不良反应,并且不能用替代解释(例如,伴随的药物、伴随的疾病)合理地解释。时间上的关系是非常有暗示性的(例如,其通过去激发和再激发证实)。

[0282] (iv) 严重程度标准

[0283] 严重程度级别的评估将根据NCI CTCAE 4.03版进行。参见表E。

[0284]

表 E	
1 级	轻度；无症状或轻度症状；仅临床或诊断观察；未指示干预。
2 级	中度；指示最小限度、局部或非侵入性干预；限制适合年龄的工具性日常生活活动。*
3 级	严重或医学上显著，但不立即危及生命；指示住院或延长住院时间；停用；限制自理日常生活活动。**
4 级	危及生命的后果；指示紧急干预。
5 级	与不良事件相关的死亡。
日常生活活动 (ADL)	
*工具性 ADL 是指准备饭菜、购买食品杂货或衣服、使用电话、理财等。**自理 ADL 是指洗澡、穿衣脱衣、自我喂食、如厕、服药、不卧床。	



注: X轴下方的线表示给药周期。

图1

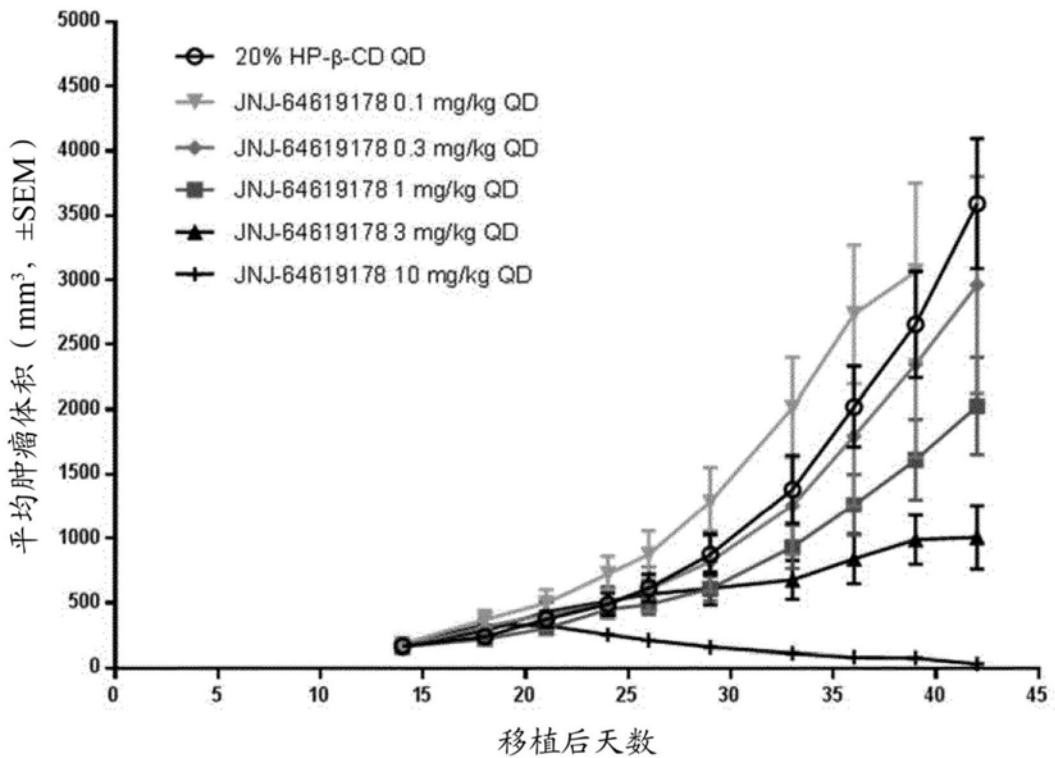


图2

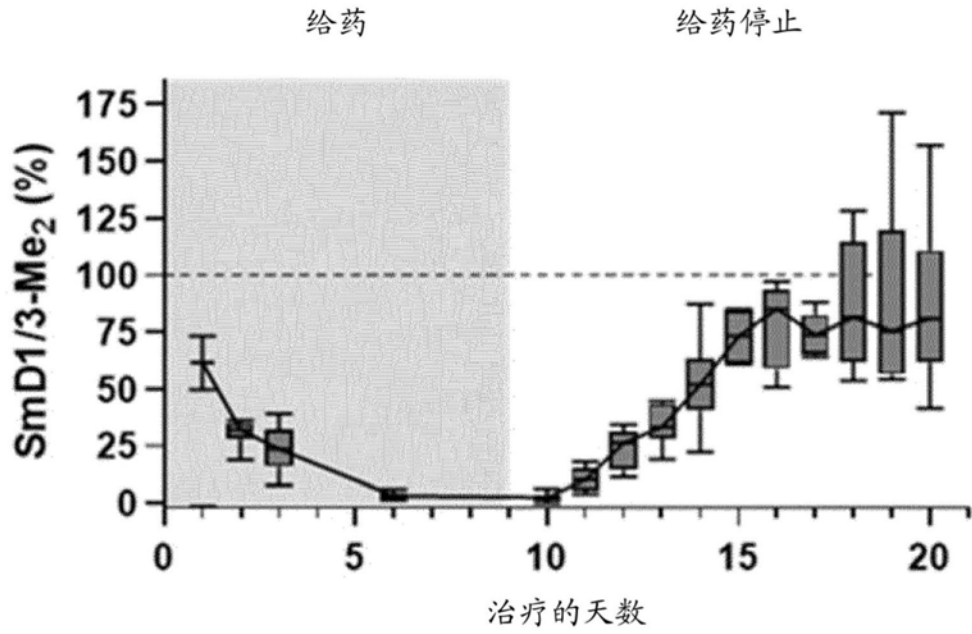


图3

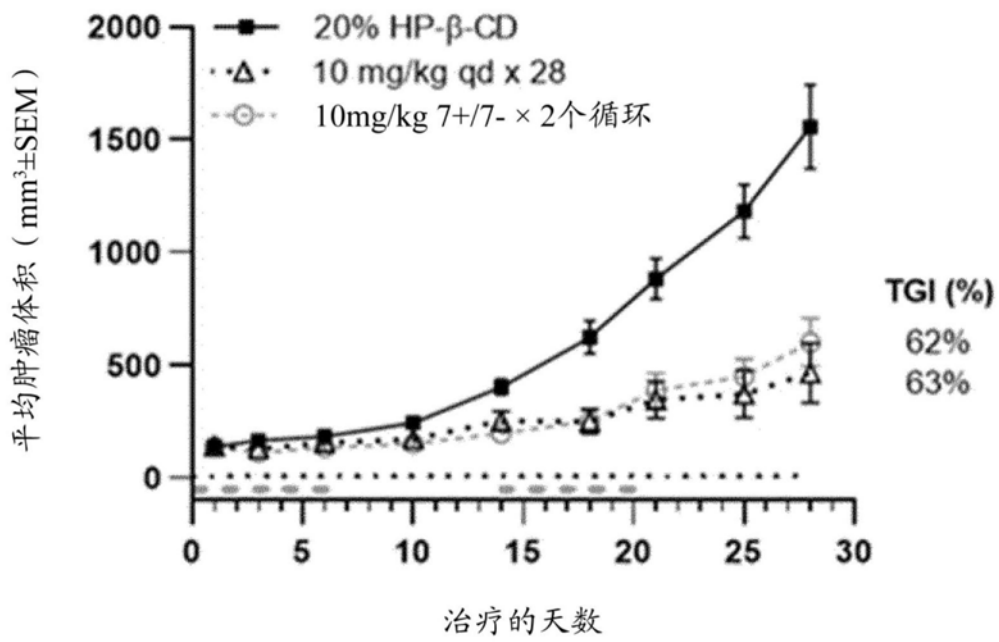


图4