



(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 I809015 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：107144106

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4192 (2006.01)

C07C13/48 (2006.01)

C07D249/04 (2006.01)

A61K31/573 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/07 美國

62/595,918

(71)申請人：澳大利亞商肯比醫療公司 (澳大利亞) KEMBI THERAPEUTICS PTY LTD (AU)
澳大利亞(72)發明人：巴斯金 貝艾 艾德溫娜 BASKIN-BEY, EDWINA (US)；伊斯納 喬 EISNER,
JOEL (US)；烏斯登 伊莉莎白 WOODSON, ELIZABETH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I600647B

期刊 Lorente et al. Tumour Responses Following a Steroid Switch From Prednisone to Dexamethasone in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Progressing on Abiraterone British Journal of Cancer 111 2014 2248-2253

期刊 Stein et al. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer Asian Journal of Andrology 16 2014 387-400

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：23 共 67 頁

(54)名稱

用於治療乳癌及前列腺癌之組合物

(57)摘要

本發明描述包含西維諾尼(seviteronel)及/或地塞米松(dexamethasone)之醫藥組合物及給藥方案，以及治療疾病、病症或其症狀之方法。

The instant invention describes pharmaceutical compositions and dosing regimens comprising seviteronel and/or dexamethasone, and methods of treating diseases, disorders or symptoms thereof.

指定代表圖：



I809015

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療乳癌及前列腺癌之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF BREAST AND PROSTATE CANCER

【中文】

本發明描述包含西維諾尼(seviteronel)及/或地塞米松(dexamethasone)之醫藥組合物及給藥方案，以及治療疾病、病症或其症狀之方法。

【英文】

The instant invention describes pharmaceutical compositions and dosing regimens comprising seviteronel and/or dexamethasone, and methods of treating diseases, disorders or symptoms thereof.

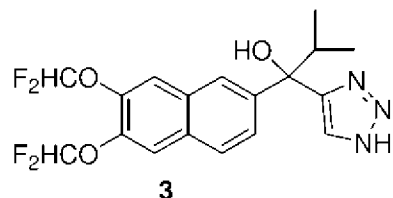
【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療乳癌及前列腺癌之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF BREAST AND PROSTATE CANCER

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 活有機體已經發展出受嚴格調節的過程，該等過程特異性地輸入金屬，將其輸送至細胞內儲存位點且最終將其輸送至使用位點。諸如鋅及鐵之金屬在生物系統中之最重要的功能之一為實現金屬酶之活性。金屬酶為將金屬離子併入酶活性位點且利用該金屬作為催化過程之一部分的酶。所有已表徵酶中超過三分之一為金屬酶。

【0002】 金屬酶之功能很大程度上取決於酶活性位點中金屬離子之存在。熟知與活性位點金屬離子結合且使其不活化的試劑會顯著降低酶活性。自然界採用此相同的策略以在酶活性不合需要的期間降低某些金屬酶之活性。舉例而言，蛋白質TIMP (金屬蛋白酶之組織抑制劑)與各種基質金屬蛋白酶之活性位點中之鋅離子結合且藉此抑制酶活性。製藥工業已在治療劑之設計中使用相同的策略。舉例而言，通常用於治療前列腺癌之抗真菌劑，酮康唑含有與靶酶CYP17 (α -羥化酶、17,20-解離酶)之活性位點中所存在之血質鐵結合的1-咪唑基，且藉此使該酶不活化。另一實例包括鋅結合異脛肱酸基團，其已併入至大部分所公開之基質金屬蛋白酶及組蛋白脫乙酰基酶之抑制劑。另一實例為鋅結合羧酸基，其已併入至大部分所

公開之血管收縮素轉化酶抑制劑中。

【0003】 在臨床上安全且有效的金屬酶抑制劑之設計中，針對特定目標及臨床適應症使用最合適的金屬結合基團至關重要。若採用弱結合金屬結合基團，則效能可能是次最佳的。另一方面，若利用非常緊密結合的金屬結合基團，則靶酶相對於相關金屬酶之選擇性可能是次最佳的。由於此等脫靶金屬酶之非預期抑制，缺乏最佳選擇性可能是臨床毒性的原因。此類臨床毒性之一個實例為由常用抗前列腺癌劑酮康唑導致的人類藥物代謝酶，諸如CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4之非預期抑制。咸信此脫靶抑制主要由當前利用之1-咪唑與CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4之活性位點中之鐵的不加區別之結合引起。此臨床毒性之另一實例為已在基質金屬蛋白酶抑制劑之諸多臨床試驗中觀測到的關節痛。此毒性視為與由於異脛膦酸基團與脫靶活性位點中之鋅的不加區別之結合所導致的脫靶金屬酶之抑制有關。

【0004】 因此，尋找能夠達成效能與選擇性之較佳平衡的金屬結合基團仍然是一個重要的目標，且在實現用以解決當前在治療及預防疾病、病症及其症狀中未滿足的需求的治療劑及方法方面具有重要意義。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於化合物(例如本文所述之彼等化合物中之任一者)及治療疾病、病症或其症狀之方法。該等方法可包含本文中之化合物。

【0006】 在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含：a) 西維諾尼(seviteronel)或其鹽；b)地塞米松(dexamethasone)或其鹽；及c) 醫藥學上可接受之載劑。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約150

mg至750 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg。在另一態樣中，組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維

諾尼之量為450 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種給藥方案，其包含西維諾尼或其鹽；及地塞米松或其鹽。在另一態樣中，西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg。在另一態樣中，地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣

中，西維諾尼之量為450 mg，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼及地塞米松係同時投與。在另一態樣中，西維諾尼及地塞米松係依序投與。

【0008】 在一個態樣中，本發明提供一種治療患有或易患本文所述之病症或疾病的個體的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之化合物或醫藥組合物。

【0009】 本文中方法包括其中疾病或病症為前列腺癌、乳癌、子宮內膜異位、子宮纖維瘤、發炎性腸病、牛皮癬、全身性真菌感染、甲癬或心血管疾病的彼等方法。

【0010】 本文所述之方法包括其中個體鑑別為需要特定所述治療的彼等方法。鑑別需要此類治療之個體可為個體或健康護理專業人員之判斷，且可為主觀(例如，意見)或客觀(例如，可藉由測試或診斷方法量測)的。

【圖式簡單說明】

【0011】 本發明參照以下非限制性實例且參照以下圖式在下文加以進一步描述，在該等圖式中：

圖1.描繪針對以下之前列腺癌研究結果：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖1中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天之患者(圖1中稱作「加Dex」；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之患者(圖1中稱作「給予DEX之新個體」)。

圖2. 描繪先前用恩雜魯胺(enzalutamide)或阿比特龍(abiraterone)處理無效(亦即，單一無效(Single Failure))，之後投加西維諾尼或西維諾尼及地塞米松的患者之呈游圖形式的前列腺癌研究結果。

圖3. 描繪先前用恩雜魯胺及阿比特龍無效(亦即雙重無效(Double Failure))，之後投加西維諾尼或西維諾尼及地塞米松的患者之游圖。

圖4. 描繪用SEVI (亦即，西維諾尼)及SEVI-D (亦即，西維諾尼及地塞米松)處理之單一無效患者的卡本-麥爾估計結果(Kaplan-Meier estimate) (放射學進展及PSA進展)。

圖5. 描繪用SEVI (亦即，西維諾尼)及SEVI-D (亦即，西維諾尼及地塞米松)處理之雙重無效患者的卡本-麥爾估計結果(放射學進展及PSA進展)。

圖6. 描繪用以下處理之雙重無效患者的達至進展之中值時間(放射學進展及PSA進展)：1)西維諾尼，且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖6中稱作「無Dex」)；及2)西維諾尼，且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖6中稱作「加Dex」)。

圖7. 描繪用SEVI處理之前列腺癌患者的內分泌輪廓。

圖8. 描繪用SEVI-D處理之前列腺癌患者的內分泌輪廓。

圖9. 描繪以下雙重無效患者之治療中出現之不良事件(TEAE)：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖9中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖9中稱作「加Dex」)；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖9中稱作「給予Dex之新個體」)。

圖10.描繪以下雙重無效患者之不良事件等級水準分類：1)用西維諾

尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖10中稱作「無Dex」)；及2)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖10中稱作「給予Dex之新個體」)。

圖11. 描繪用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之患者(圖11中稱作「給予Dex之新個體」)相較於用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖11中稱作「無Dex」)的經改善之相對風險。

圖12.描繪針對以下之乳癌研究結果：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖12中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天之患者(圖12中稱作「加Dex」；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之患者(圖12中稱作「給予Dex之新個體」)。

圖13. 描繪用SEVI或SEVI-D處理之患者的呈游圖形式的三陰性乳癌研究結果。

圖14. 描繪用SEVI或SEVI-D處理且具有 ≥ 2 次先前重病治療或 < 2 次先前重病治療之患者的呈游圖形式的三陰性乳癌研究結果。

圖15. 描繪用SEVI或SEVI-D處理且患有內臟疾病或未患有內臟疾病之患者的呈游圖形式的三陰性乳癌研究結果。

圖16. 描繪用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之女性(圖16中稱作「給予Dex之新個體」)的三陰性乳癌研究結果。

圖17. 描繪針對以下之乳癌結果：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之男性；及2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天之男性。

圖18. 描繪用SEVI及SEV-D處理之女性患者的呈瀑布圖形式的乳癌腫瘤量測之變化百分比。

圖19. 描繪以下女性乳癌個體中之孕酮反應：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖19中稱作「Sevi (無dex)」)；及2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖19中稱作「Sevi (dex)」)。

圖20. 描繪用SEVI或SEVI-D處理之ER⁺乳癌患者相較於用阿比特龍及潑尼松處理(圖20中稱作「Abi/Pred」)之患者，其孕酮未有臨床相關增加。

圖21. 描繪以下女性乳癌患者之治療中出現之不良事件(TEAE)：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖21中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖21中稱作「加Dex」)；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖21中稱作「給予Dex之新個體」)。

圖22. 描繪以下女性乳癌患者之不良事件等級水準分類：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖22中稱作「無Dex」)；及2)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖22中稱作「給予Dex之新個體」)。

圖23. 描繪用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之乳癌患者(圖23中稱作「新Dex」)相較於用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖23中稱作「無Dex」)的經改善之相對風險。

【實施方式】

【0012】**定義**

為使本發明可更容易理解，出於方便起見，首先在此定義某些術語。

【0013】 如本文所用，術語「治療」病症涵蓋預防、減輕、緩解及/或處理可引起病症之病症及/或病狀。術語「治療(treating/treatment)」係指緩解或緩和疾病及/或其伴隨症狀之方法。根據本發明，「治療」包括預防、阻斷、抑制、減弱、保護免遭、調節、逆轉病症之影響且減少例如病症之有害影響的出現。

【0014】 如本文所用，「抑制」涵蓋預防、降低及中斷進展。應注意，「酶抑制」(例如金屬酶抑制)為突出的且如下描述。

【0015】 術語「調節」係指響應於暴露於本發明化合物，增加或降低酶之活性。

【0016】 術語「分離的」、「純化的」或「生物學純的」係指物質實質上或基本上不含如天然狀態下所發現的通常伴隨其之組分。純度及均質性通常使用諸如聚丙烯醯胺凝膠電泳或高效液相層析之分析化學技術來測定。具體言之，在實施例中，化合物之純度為至少85%、更佳至少90%、更佳至少95%且最佳至少99%。

【0017】 術語「投藥」或「投與」包括將化合物引入至個體中以發揮其預期功能之途徑。可使用之給藥途徑之實例包括注射(皮下、靜脈內、非經腸、腹膜內、鞘內)、表面、經口、吸入、直腸及經皮。

【0018】 術語「有效量」包括以需要的劑量及時段達成期望結果之有效量。有效量之化合物可根據諸如以下因素改變：個體疾病病況、年齡

及體重以及化合物在個體中引起所需反應之能力。可調節給藥方案以提供最優治療反應。有效量亦為其中抑制劑化合物之治療上有益作用超過任何毒性或不利作用(例如副作用)之量。

【0019】 如本文所用，片語「全身投藥」、「全身性地投與」、「外周投藥」及「外周投與」意謂投與化合物、藥物或其他物質，以使得其進入患者之系統，且因此經歷代謝及其他類似過程。

【0020】 術語「治療有效量」係指足夠預防或在一定程度緩解所治療之病狀或病症的一或多種症狀的發展的所投與之化合物的量。

【0021】 化合物之治療有效量(亦即，有效劑量)可在約0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約200 mg/kg 、較佳約0.01 mg/kg 至約200 mg/Kg 、更佳約0.015 mg/kg 至約30 mg/kg 體重範圍內。在其他實施例中，治療有效量可在約1.0 pM 至約10 μM 範圍內。熟練技術人員將瞭解某些因素可能影響有效治療個體所需之劑量，包括(但不限於)疾病或病症之嚴重程度、先前治療、個體之一般健康狀況及/或年齡及存在之其他疾病。另外，用治療有效量之化合物治療個體可包括單一治療，或較佳地，可包括一系列治療。在一個實例中，用在每公斤體重約0.005 μg 至約200 mg 之間的範圍內的化合物，每日一次治療個體持續約1至10週、較佳2至8週、更佳約3至7週且甚至更佳地，約4、5或6週。在另一實例中，可在慢性病狀或疾病之情況下每日治療個體持續若干年。亦應瞭解，用於治療之化合物的有效劑量在特定治療之過程中可增加或減少。

【0022】 術語「不良事件」或「AE」係指投與醫藥產品之個體或臨床研究個體中之任何不良醫學事件，其不一定必須與此治療具有因果關係。不良事件(AE)可因此為任何不利且非預期之徵象(例如包括異常實驗

室發現)、症狀或疾病，其與藥品使用在時間上相關，而不論是否視為與藥品相關。

【0023】 術語「不良藥物反應」或「ADR」係指與任何劑量相關的對藥品之所有有害及非預期反應。片語「對藥品之反應」意謂藥品與不良事件之間的因果關係為至少一種合理可能性，亦即不排除該關係。

【0024】 術語「未預期之不良藥物反應」係指其中其性質或嚴重程度與適用產品資訊(例如研究手冊、研究方案或知情同意書(ICF))不一致之AE。

【0025】 術語「嚴重不良事件」或「SAE」係指任何劑量下發生的：a)引起死亡；b)危及生命(其中個體在事件發生時處於死亡風險下之事件；其並不指假想地，若較嚴重，可能造成死亡之事件)；c)需要住院病人住院或延長現有住院治療；d)引起持久性或顯著失能/無能；e)為先天性異常或出生缺陷之任何不良醫學事件；f)可能不會直接危及生命或引起死亡或住院但可使個體陷入危險或可能需要干預以預防上文所列之中其他結果之一者的其他重要醫學事件。該等事件之實例為對過敏性支氣管痙攣之急診室強化治療；不引起住院之血液惡質(blood dyscrasias)或抽搐；或出現藥物依賴性或藥物濫用。術語「嚴重」通常用於描述事件之強度(嚴重程度)；事件本身可能具有相對較小醫學意義(諸如嚴重頭痛)。此與「重大」並不相同，其係基於通常與對個體壽命或機能運作造成威脅之事件相關聯的個體/事件結果或作用標準。

【0026】 若事件與研究藥物投藥(過早或過晚或未服用研究藥物)沒有時間關係，或AE與另一藥物、同時發生之疾病或情況之間存在合理因果關係，則AE可歸類為與研究藥物「無關」。

【0027】 若事件與藥物投藥具有時間關係，使得不大可能有因果關係，且其中其他藥物、化學物質或潛在疾病也可提供似乎合理之解釋，則AE可歸類為與研究藥物「相關」。

【0028】 若事件發生在距投與研究藥物一定合理時間順序之後，且事件發生在已知的研究藥物之反應型態之後，但事件可能由間發醫學病狀產生，基於病狀之病理生理學及研究藥物之藥理學，其將不大可能與研究藥物之使用相關或該事件可能為附隨藥療之影響，則AE可歸類為與研究藥物「可能相關」。

【0029】 若事件發生在距投與研究藥物一定合理時間順序之後，且事件發生在已知的研究藥物之反應型態之後，且事件不能由間發醫學病狀來解釋或事件不可能為附隨藥療之影響，則AE可歸類為與研究藥物「很可能相關」。

【0030】 若事件發生在距投與研究藥物一定合理時間順序之後，且事件發生在已知的研究藥物之反應型態之後，且基於研究藥物之已知藥理學，事件與研究藥物之影響明確相關，則AE可歸類為與研究藥物「明確相關」。

【0031】 術語「對掌性」係指與鏡像搭配物具有不重疊性之特性的分子，而術語「非對掌性」係指可與其鏡像搭配物重疊之分子。

【0032】 術語「非對映異構體」係指具有兩個或更多個不對稱中心且其分子並不互為鏡像之立體異構體。

【0033】 術語「對映異構體」係指化合物之互為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。兩種對映異構體之等莫耳混合物稱作「外消旋混合物」或「外消旋體」。

【0034】術語「異構體」或「立體異構體」係指具有相同化學組成，但原子或基團之空間排列不同的化合物。

【0035】術語「前藥」包括具有可在活體內代謝之部分的化合物。一般而言，前藥在活體內藉由酯酶或藉由其他機制代謝為活性藥物。前藥及其使用之實例為此項技術中所熟知(參見例如Berge等人 (1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。前藥可在化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由分開使經純化之化合物以其游離酸形式或羥基與適合酯化劑反應製備。羥基可經由用羧酸處理而轉化成酯。前藥部分之實例包括經取代和未經取代的、分支或未分支之低碳烷基酯部分(例如丙酸酯)、低碳烯基酯、二-低碳烷基-胺基低碳烷基酯(例如二甲胺基乙基酯)、醯胺基低碳烷基酯(例如乙醯氧基甲基酯)、醯氧基低碳烷基酯(例如特戊醯氧甲基酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基-低碳烷基酯(例如苯甲基酯)、經取代之(例如用甲基、鹵基或甲氧基取代基)芳基及芳基-低碳烷基酯、醯胺、低碳烷基醯胺、二-低碳烷基醯胺及羥基醯胺。較佳前藥部分為丙酸酯及醯基酯。亦包括經由其他機制在活體內轉化成活性形式之前藥。在各態樣中，本發明化合物為本文中之式中之任一者之前藥。

【0036】術語「個體」係指動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似動物。在某些實施例中，個體為人類。

【0037】術語「一(a/an)」及「該」在用於本申請案(包括申請專利範圍)中時係指「一或多個(種)」。因此舉例而言，除非上下文明確與之相反(例如複數個樣本)等，否則提及「樣本(a sample)」包括複數個樣本。

【0038】在本說明書及申請專利範圍通篇中，詞語「包含

(comprise/comprises/comprising)」係以非排他性含義使用，上下文另外要求的情況除外。

【0039】如本文所用，術語「約」在提及值時意謂涵蓋相對於指定量，在一些實施例中 $\pm 20\%$ 、在一些實施例中 $\pm 10\%$ 、在一些實施例中 $\pm 5\%$ 、在一些實施例中 $\pm 1\%$ 、在一些實施例中 $\pm 0.5\%$ 且在一些實施例中 $\pm 0.1\%$ 之變化，因為此類變化亦適合於執行所揭示之方法或採用所揭示之組合物。

【0040】本文中詞語「抑制劑」之使用意謂意指展現出抑制金屬酶之活性的分子。本文中「抑制」意謂相較於在不存在抑制劑情況下的金屬酶活性，降低金屬酶之活性。在一些實施例中，術語「抑制」意謂金屬酶活性降低至少約 5% 、至少約 10% 、至少約 20% 、至少約 25% 、至少約 50% 、至少約 60% 、至少約 70% 、至少約 80% 、至少約 90% 或至少約 95% 。在其他實施例中，抑制意謂金屬酶活性降低約 5% 至約 25% 、約 25% 至約 50% 、約 50% 至約 75% 或約 75% 至 100% 。在一些實施例中，抑制意謂金屬酶活性降低約 95% 至 100% ，例如活性降低 95% 、 96% 、 97% 、 98% 、 99% 或 100% 。此類降低可使用熟習此項技術者能想到的各種技術來量測。用於量測個別活性之特定分析在下文描述。

【0041】此外，本發明化合物包括具有任一幾何形狀之烯烴：「Z」係指稱為「順式」(同一側)組態之幾何形狀，而「E」係指稱為「反式」(相對側)組態之幾何形狀。根據對掌性中心之命名法，術語「d」及「l」(或加及減)組態係如IUPAC建議(IUPAC Recommendation)所定義。關於術語非對映異構體、外消旋體、差向異構體及對映異構體之使用，此等術語將在其正常背景下用於描述製劑之立體化學。

【0042】如本文所用，術語「烷基」係指含有1至12個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。術語「低碳烷基」係指C1-C6烷基鏈。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基及正戊基。烷基可視情況經一或多個取代基取代。

【0043】術語「烯基」係指可為直鏈或分支鏈，含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵的不飽和烴鏈。烯基可視情況經一或多個取代基取代。

【0044】術語「炔基」係指可為直鏈或分支鏈，含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳參鍵的不飽和烴鏈。炔基可視情況經一或多個取代基取代。

【0045】烯基及炔基各自之 sp^2 或 sp 碳可視情況為烯基或炔基之連接點。

【0046】術語「烷氧基」係指-O-烷基。

【0047】術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵基取代基取代的-O-烷基。鹵烷氧基之實例包括三氟甲氧基及2,2,2-三氟乙氧基。

【0048】如本文所用，術語「鹵素」、「鹵」或「鹵基」意指-F、-Cl、-Br或-I。

【0049】術語「環烷基」係指具有至少一個飽和環或具有至少一個非芳環的烴3員至8員單環或7員至14員雙環系統，其中非芳環可以具有一定的不飽和度。環烷基可視情況經一或多個取代基取代。在一個實施例中，環烷基之各環之0、1、2、3或4個原子可經取代基取代。環烷基之代表性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環丁基、環庚基、環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基及其類似基團。

【0050】 術語「芳基」係指烴單環、雙環或三環芳環系統。芳基可視情況經一或多個取代基取代。在一個實施例中，芳基各環之0、1、2、3、4、5或6個原子可經取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、蔥基、蒽基、茛基、萹基及其類似基團。

【0051】 術語「雜芳基」係指芳族5員至8員單環、8員至12員雙環或11員至14員三環的環系統，若為單環，則具有1至4個環雜原子，若為雙環，則具有1至6個雜原子，或若為三環，則具有1至9個雜原子，該等雜原子選自O、N或S，且其餘環原子為碳(除非另有指示，具有合適的氫原子)。雜芳基可視情況經一或多個取代基取代。在一個實施例中，雜芳基各環之0、1、2、3或4個原子可經取代基取代。雜芳基之實例包括吡啶基、咪喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、喹啉基、吡唑基、異噻唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、異喹啉基、吲唑基及其類似基團。

【0052】 術語「含氮雜芳基」係指一種雜芳基，若為單環，則具有1至4個環氮雜原子，若為雙環，則具有1至6個環氮雜原子，或若為三環，則具有1至9個環氮雜原子。

【0053】 術語「雜環烷基」係指非芳族3員至8員單環、7員至12員雙環或10員至14員三環的環系統，若為單環，則包含1至3個雜原子，若為雙環，則包含1至6個雜原子，或若為三環，則包含1至9個雜原子，該等雜原子選自O、N、S、B、P或Si，其中非芳族環系統為完全飽和的。雜環烷基可視情況經一或多個取代基取代。在一個實施例中，雜環烷基各環之0、1、2、3或4個原子可經取代基取代。代表性雜環烷基包括哌啶基、哌嗪基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,3-二氧戊環基、四氫

呋喃基、四氫噻吩基、噻吩基及其類似基團。

【0054】 術語「烷基胺基」係指進一步經一或兩個烷基取代之胺基取代基。術語「胺基烷基」係指進一步經一或多個胺基取代之烷基取代基。術語「羥烷基」或「羥基烷基」係指進一步經一或多個羥基取代之烷基取代基。烷基胺基、胺基烷基、巰基烷基、羥烷基、巰基烷氧基、磺醯基烷基、磺醯基芳基、烷基羰基及烷基羰基烷基之烷基或芳基部分可視情況經一或多個取代基取代。

【0055】 適用於本文方法中之酸及鹼為此項技術中已知的。酸催化劑為任何酸性化學物質，其性質可為無機的(例如，鹽酸、硫酸、硝酸、三氯化鋁)或有機的(例如，樟腦磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸鎂)。催化量或化學計量之酸有助於促進化學反應。鹼為任何鹼性化學物質，其性質可為無機的(例如碳酸氫鈉、氫氧化鉀)或有機的(例如三乙胺、吡啶)。催化量或化學計量之鹼有助於促進化學反應。

【0056】 烷基化劑為任何能夠實現所論述之官能基(例如醇之氧原子、胺基之氮原子)之烷基化的試劑。烷基化劑為此項技術中已知，包括在本文中所引用之參考文獻中，且包括烷基鹵化物(例如碘甲烷、溴甲苯或氯甲苯)、硫酸烷酯(例如硫酸甲酯)或此項技術中已知的其他烷基-離去基組合。離去基為可在反應(例如去除反應、取代反應)期間自分子分離之任何穩定物種且為此項技術中已知的，包括在本文中所引用之參考文獻中，且包括鹵化物(例如I⁻、Cl⁻、Br⁻、F⁻)、羥基、烷氧基(例如-OMe、-O-t-Bu)、醯氧基陰離子(例如-OAc、-OC(O)CF₃)、磺酸酯(例如甲磺醯基、甲苯磺醯基)、乙醯胺(例如-NHC(O)Me)、胺基甲酸酯(例如N(Me)C(O)Ot-Bu)、磷酸酯(例如 -OP(O)(OEt)₂)、水或醇(質子條件)，及

其類似者。

【0057】 在某些實施例中，任何基團(諸如烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、雜環烷基)上之取代基可以在該基團之任何原子上，其中任何可經取代之基團(諸如烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、雜環烷基)可視情況經一或多個取代基(其可相同或不同)取代，各自置換一個氫原子。適合取代基之實例包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基、雜芳基、鹵素、鹵烷基、氰基、硝基、烷氧基、鹵烷氧基、芳氧基、羥基、羥基烷基、側氧基(oxo)(亦即羰基)、羧基、甲醯基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、烷基羰氧基、芳氧基羰基、雜芳氧基、雜芳氧基羰基、硫基、巰基、巰基烷基、芳磺醯基、胺基、胺基烷基、二烷基胺基、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、烷氧基羰基胺基、烷基胺基、芳胺基、二芳胺基、烷基羰基，或經芳胺基取代之芳基；芳基烷基胺基、芳烷基胺基羰基、醯胺基、烷基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、二烷基胺基磺醯基、烷磺醯胺基、芳基磺醯基胺基、亞胺基、胺甲醯胺基(carbamido)、胺甲醯基、硫脒基、氰硫基、磺醯二胺基(sulfoamido)、磺醯基烷基、磺醯基芳基、巰基烷氧基、N-羥基脒基，或N'-芳基、N'-羥基脒基。

【0058】 本發明化合物可藉由有機合成領域中已知的方法製得。用於最佳化反應條件，必要時最小化競爭性副產物之方法為此項技術中已知的。反應最佳化及按比例擴大可有利地利用高速並行合成設備及電腦控制的微反應器(例如*Design And Optimization in Organic Synthesis*, 第2版, Carlson R編, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K等人, *Angew.*

Chem. Int. Ed. Engl. 2004 **43**: 406；及其中之參考文獻)。另外的反應流程及方案可由熟練的業內人士藉由使用市售結構搜尋資料庫軟體，例如 SciFinder® (美國化學學會之CAS分部(CAS division of the American Chemical Society))及CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL)來確定，或藉由適當的關鍵字搜尋，使用諸如Google®之網際網路搜尋引擎或諸如美國專利商標局(US Patent and Trademark Office)正文資料庫之關鍵字資料庫來確定。

【0059】 本文中之化合物亦可含有鍵聯(例如碳-碳鍵)，其中鍵旋轉限定圍繞該特定鍵聯，例如，由存在環或雙鍵引起之限定。因此，所有順式/反式及*E/Z*異構體均明確地包括在本發明中。本文中之化合物亦可以多種互變異構形式呈現，在此等情況下，本發明明確地包括本文中所述之化合物的所有互變異構形式，即使可能僅呈現單一互變異構形式。本文中此類化合物之所有此類異構體形式均明確包括於本發明內。本文中所述之化合物的所有晶形及多晶型物均明確地包括在本發明中。亦涵蓋包含本發明化合物之萃取物及級分。術語異構體意欲包括非對映異構體、對映異構體、區位異構體、結構異構體、旋轉異構體、互變異構體及其類似異構體。對於含有一或多個立體對稱中心之化合物，例如對掌性化合物，本發明之方法可用經對映異構性增濃之化合物、外消旋體或非對映異構體之混合物進行。

【0060】 較佳的經對映異構性增濃之化合物具有50%或高於50%的對映異構體過量，更佳地，該化合物具有60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%或高於99%的對映異構體過量。在較佳實施例中，向細胞或個體投與本發明對掌性化合物之僅一個對映異構體或非對映異構體。

【0061】**治療方法**

在另一實施例中，本發明提供一種治療個體中之乳癌或前列腺癌之方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案。在另一實施例中，本發明提供一種治療個體中之乳癌或前列腺癌之方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案，以使得不良事件之數目及/或嚴重程度比該醫藥組合物或給藥方案不含地塞米松時要低。在另一實施例中，本發明提供一種治療個體中之乳癌或前列腺癌之方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案，以使得疾病進展(例如放射學進展、PSA進展、腫瘤生長及其類似者)時間相對於不存在投與該醫藥組合物或給藥方案之情況有所增加。在另一實施例中，本發明提供一種治療個體中之乳癌或前列腺癌之方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案，以使得相對於不含地塞米松之醫藥組合物或給藥方案，ACTH驅動力(ACTH drive)降低、腎上腺雄激素降低及/或上游類固醇降低。

【0062】 在另一實施例中，本發明提供一種治療患有或易患乳癌或前列腺癌之個體之方法，其包含向該個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案。在另一實施例中，本發明提供一種治療患有或易患乳癌或前列腺癌之個體之方法，其包含向該個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案，以使得不良事件之數目及/或嚴重程度比該醫藥組合物或給藥方案不含地塞米松時要低。在另一實施例中，本發明提供一種治療患有或易患乳癌或前列腺癌之個體之方法，其包含向該個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案，以使得疾病進展(例如放射學進展、PSA進展、

腫瘤生長及其類似者)時間相對於不存在投與該醫藥組合物或給藥方案之情況有所增加。在另一實施例中，本發明提供一種治療患有或易患乳癌或前列腺癌之個體之方法，其包含向該個體投與本文所述之任何醫藥組合物或給藥方案，以使得相對於不含地塞米松之該醫藥組合物或給藥方案，ACTH驅動力降低、腎上腺雄激素降低及/或上游類固醇降低。

【0063】 在某些實施例中，本發明提供一種治療疾病、病症或其症狀之方法，其中該病症為前列腺癌、乳癌、雄激素依賴性癌症、雌激素依賴性癌症、發炎性腸病、牛皮癬、全身性真菌感染、甲癬、腎上腺增生、前列腺肥大、男性化(virilism)、多毛症、男性型禿髮、早熟症、子宮內膜異位、子宮肌瘤、子宮癌、子宮纖維瘤、乳腺病、多囊性卵巢症候群、不孕症、痤瘡、功能性卵巢雄性素過多症、伴隨慢性不排卵之雄性素過多症、高雄性素血症(hyperandrogenemia)、過早腎上腺初征、腎上腺或雄激素過量。

【0064】 在某些實施例中，本發明提供一種治療疾病、病症或其症狀之方法，其中該病症為前列腺癌、乳癌、雄激素依賴性癌症、雌激素依賴性癌症、腎上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型禿髮、早熟症、子宮內膜異位、子宮肌瘤、子宮癌、子宮纖維瘤、乳腺病、多囊性卵巢症候群、不孕症、痤瘡、功能性卵巢雄性素過多症、伴隨慢性不排卵之雄性素過多症、高雄性素血症、過早腎上腺初征、腎上腺或雄激素過量。

【0065】 在某些實施例中，個體為哺乳動物，較佳靈長類動物或人類。

【0066】 在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之方法，其

中化合物或組合物之有效量係如本文所述。

【0067】 在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之方法，其中靜脈內、肌肉內、皮下、腦室內、經口或表面投與本文所述之任何化合物或組合物。

【0068】 如本文所用，「CYP 17相關病症」為與CYP17之活性相關之生理或病理狀態。CYP17相關病症之非限制性實例包括前列腺癌、乳癌、腎上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型禿髮、早熟症、子宮內膜異位、子宮肌瘤、子宮癌、乳腺病、多囊性卵巢症候群、不孕症、痤瘡、功能性卵巢雄性素過多症、伴隨慢性不排卵之雄性素過多症、高雄性素血症、過早腎上腺初征、腎上腺或雄激素過量。

【0069】 本發明之另一目標為如本文所述之化合物(例如本文中任何式之化合物)在製造用於治療金屬酶介導之病症或疾病的藥劑中之用途。本發明之另一目標為如本文所述之化合物(例如本文中任何式之化合物)供用於治療金屬酶介導之病症或疾病之用途。本發明之另一目標為如本文所述之化合物(例如本文中任何式之化合物)在製造供用於治療或預防農業或農藝環境中之金屬酶介導之病症或疾病的農業用組合物中的用途。

【0070】

醫藥組合物

在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含：a)西維諾尼或其鹽；b)地塞米松或其鹽；及c)醫藥學上可接受之載劑。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約150 mg至750 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg。在另

一態樣中，組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約150 mg至750 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約150 mg至750 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為600 mg，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg，且組合物中地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，組合物中西維諾尼之量為450 mg，且組合物中地塞米松之量為0.5 mg。

【0071】 在一個態樣中，本發明提供一種給藥方案，其包含西維諾尼或其鹽；及地塞米松或其鹽。在另一態樣中，西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg。在另一態樣中，地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為600 mg，且地塞米松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg，且地塞米松之量在約0.25 mg至1000 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg，且地塞米松之量在約0.40 mg至0.60 mg範圍內。在另一態樣中，西維諾尼之量為450 mg，且地塞米

松之量為0.5 mg。在另一態樣中，西維諾尼及地塞米松係同時投與。在另一態樣中，西維諾尼及地塞米松係依序投與。

【0072】 在一個態樣中，本發明提供一種包含本文所述之任何化合物的醫藥組合物。

【0073】 在一個態樣中，本發明提供一種包含有效量之呈單位劑型的本文所述之任何化合物或其組合，以及說明書之套組，其用於向患有或易患以下之個體投與化合物：前列腺癌、乳癌、雄激素依賴性癌症、雌激素依賴性癌症、發炎性腸病、牛皮癬、全身性真菌感染、甲癬、腎上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型禿髮、早熟症、子宮內膜異位、子宮肌瘤、子宮癌、子宮纖維瘤、乳腺病、多囊性卵巢症候群、不孕症、痤瘡、功能性卵巢雄性素過多症、伴隨慢性不排卵之雄性素過多症、高雄性素血症、過早腎上腺初征、腎上腺或雄激素過量。

【0074】 在一個態樣中，本發明提供一種包含有效量之呈單位劑型的本文所述之任何化合物或其組合，以及說明書之套組，其用於向患有或易患以下之個體投與化合物：前列腺癌、乳癌、雄激素依賴性癌症、雌激素依賴性癌症、腎上腺增生、前列腺肥大、男性化、多毛症、男性型禿髮、早熟症、子宮內膜異位、子宮肌瘤、子宮癌、子宮纖維瘤、乳腺病、多囊性卵巢症候群、不孕症、痤瘡、功能性卵巢雄性素過多症、伴隨慢性不排卵之雄性素過多症、高雄性素血症、過早腎上腺初征、腎上腺或雄激素過量。

【0075】 術語「醫藥學上可接受之鹽」或「醫藥學上可接受之載劑」意欲包括視本文中所述之化合物上所存在的特定取代基而定，用相對無毒的酸或鹼製備的活性化合物之鹽。當本發明化合物含有相對酸性的官

能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需鹼在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽的實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似鹽。當本發明之化合物含有相對鹼性的官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需酸在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括源自無機酸之酸加成鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似酸；以及源自相對無毒的有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似酸。亦包括胺基酸之鹽，胺基酸諸如精胺酸及其類似胺基酸，以及有機酸之鹽，有機酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似有機酸(參見例如Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977))。本發明之某些特定化合物含有允許化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。熟習此項技術者已知的其他醫藥學上可接受之載劑亦適合於本發明。

【0076】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。化合物之母體形式與各種鹽形式的不同之處在於某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解性，但出於本發明之目的，在其他方面，鹽等效於化合物之母體形式。

【0077】 除鹽形式以外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所述之化合物之前藥為容易在生理條件下經歷化學變化以提供本發明化合物之彼等化合物。另外，前藥可藉由化學方法或生物化學方法在離體環境中

轉化成本發明化合物。舉例而言，當前藥與適合的酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，其可緩慢轉化成本發明化合物。

【0078】 某些本發明化合物可以未溶劑化形式及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等效於未溶劑化形式，且意欲涵蓋於本發明範疇內。本發明之某些化合物可以多種結晶形式或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式皆等同地用於本發明涵蓋之用途且意欲在本發明範疇內。

【0079】 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含有效量之本文所述之化合物及醫藥學上可接受之載劑。在一實施例中，使用醫藥學上可接受之調配物，例如在向個體投與醫藥學上可接受之調配物之後，提供向個體持續遞送化合物持續至少12小時、24小時、36小時、48小時、一週、兩週、三週或四週的醫藥學上可接受之調配物，來向個體投與化合物。

【0080】 本發明之醫藥組合物中的活性成分之投與的實際劑量濃度及時程可以不同，以便獲得可有效達成針對特定患者、組合物及投與模式所需的治療反應且不會使患者中毒(或不可接受地中毒)的活性成分之量。

【0081】 在使用時，以醫藥學上有效量在醫藥學載劑中藉由靜脈內、肌肉內、皮下或腦室內注射或藉由經口或表面施用向有需要之個體投與至少一種根據本發明之化合物。根據本發明，本發明化合物可單獨投與或結合第二不同治療劑投與。「結合」意指一起、實質上同時或依序。在一個實施例中，本發明化合物急性投與。因此，可以投與本發明化合物進行短期治療，諸如持續約1天至約1週。在另一實施例中，本發明化合物可以在較長的一段時間內投與以改善慢性病症，諸如視待治療之病狀而定持續約一週至數月。

【0082】如本文所用，「醫藥學上有效量」意謂本發明化合物之量高至足以顯著積極地改變待治療病狀，但又低至足以避免嚴重的副作用(在合理的益處/風險比下)，在合理的醫學判斷之範疇內。本發明化合物之醫藥學上有效量將隨待達成之特定目標、待治療患者之年齡及身體狀況、潛在疾病之嚴重程度、治療持續時間、並行療法之性質及所採用之特定化合物而變化。舉例而言，向兒童或新生兒投與之本發明化合物之治療有效量將根據合理的醫學判斷成比例地降低。因此，本發明化合物之有效量將為能提供所需作用之最小量。

【0083】本發明之明確的實際優點在於，該化合物可以適宜方式投與，諸如藉由靜脈內、肌肉內、皮下、經口或腦室內注射途徑或藉由表面施用，諸如在乳膏或凝膠中。視投與途徑而定，包含本發明化合物之活性成分可能需要包覆在用於保護化合物免於酶、酸及其他可能使化合物不活化的自然條件之作用的材料中。為了藉由除非經腸投與外之方式投與本發明化合物，該化合物可以用預防不活化之材料包覆或與此材料一起投與。

【0084】化合物可非經腸或腹膜內投與。亦可例如在甘油、液態聚乙二醇及其混合物中及在油中製備分散液。

【0085】可用作醫藥載劑之物質的一些實例為糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；硬脂酸；硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；多元醇，諸如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；瓊脂；海藻酸；無熱原質水；等張鹽水；及磷酸鹽緩衝溶液；脫脂奶粉；以及醫藥調配物中所用的其他無毒相容性物質，諸

如維生素C、雌激素及紫花馬蘭菊(echinacea)。亦可存在濕潤劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉)，以及著色劑、調味劑、潤滑劑、賦形劑、製錠劑、穩定劑、抗氧化劑及防腐劑。亦可在本文醫藥組合物中使用增溶劑，包括例如蓖麻油聚氧乙烯醚(cremaphore)及 β -環糊精。

【0086】 包含本發明所揭示主題之活性化合物(或其前藥)的醫藥組合物可藉由習知的混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或凍乾方法製造。組合物可以使用有助於將活性化合物加工成可以在醫藥學上使用之製劑的一或多種生理上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑，以習知方式來調配。

【0087】 本發明所揭示之主題之醫藥組合物可採用適合於幾乎任何投與模式之形式，投與模式包括例如表面、經眼、經口、經頰、全身性、經鼻、注射、經皮、經直腸、經陰道及其類似方式，或採用適合於藉由吸入或吹入投與之形式。

【0088】 對於表面投與，可將活性化合物或前藥調配成溶液、凝膠、軟膏、乳膏、懸浮液及其類似物。

【0089】 全身性調配物包括經設計用於藉由注射，例如皮下、靜脈內、肌肉內、鞘內或腹膜內注射投與的調配物，以及經設計用於經皮、經黏膜、經口或經肺投與的調配物。

【0090】 適用的可注射製劑包括活性化合物於水性或油性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。組合物亦可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。注射用調配物可以單位劑型(例如，在安瓿中或在多劑量容器中)呈現，且可含有所添加之防腐劑。

【0091】 或者，可以粉末形式提供可注射調配物，在使用前用適合

媒劑復原，適合媒劑包括(但不限於)無菌無熱原質水、緩衝液、右旋糖溶液及其類似物。為此目的，活性化合物可藉由此項技術中已知的任何技術(諸如凍乾)乾燥且在使用前復原。

【0092】 為進行經黏膜投與，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑為此項技術中已知的。

【0093】 對於口服，醫藥組合物可採用例如藉由習知方法，用醫藥學上可接受之賦形劑製備的口含錠、錠劑或膠囊的形式，該等賦形劑諸如結合劑(例如，預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如，馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如，月桂基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法，例如用糖或腸溶包衣包覆。

【0094】 用於口服之液體製劑可呈例如酏劑、溶液、糖漿或懸浮液之形式，或其可呈現為用於在使用之前用水或其他適合之媒劑復原的乾燥物。此類液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油酯、乙醇或分餾植物油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。該等製劑亦可按需要含有緩衝鹽、防腐劑、調味劑、染色劑及甜味劑。

【0095】 如所熟知的，口服製劑可適當地調配以提供活性化合物或前藥之控制釋放。

【0096】 對於經頰投與，組合物可採用以習知方式調配之錠劑或口

含錠的形式。

【0097】 對於經直腸及經陰道投與途徑，活性化合物可調配為溶液(用於保留灌腸)、栓劑或含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)之軟膏。

【0098】 對於經鼻投與或藉由吸入或吹入投與，活性化合物或前藥可宜使用適合的推進劑從加壓包裝或噴霧器以氣溶膠噴霧形式遞送，適合的推進劑例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、碳氟化合物、二氧化碳或其他適合氣體。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量之量的閥來確定。可調配用於吸入器或吹入器之膠囊及藥筒(例如由明膠組成之膠囊及藥筒)使其含有化合物之粉末混合物及諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質。

【0099】 適合於使用市售鼻用噴霧裝置經鼻投與的水性懸浮液調配物之特定實例包括以下成分：活性化合物或前藥(0.5至20 mg/ml)；氯苄烷 銨(benzalkonium chloride) (0.1至0.2 mg/mL)；聚山梨醇酯80 (TWEEN[®] 80；0.5至5 mg/ml)；羧甲基纖維素鈉或微晶纖維素(1至15 mg/ml)；苯乙醇(1至4 mg/ml)；及右旋糖(20至50 mg/ml)。可調整最終懸浮液之pH在約pH 5至pH 7之範圍內，其中約pH 5.5之pH係典型的。

【0100】 對於經眼投與，活性化合物或前藥可調配為適用於向眼部投與之溶液、乳液、懸浮液及其類似者。適用於向眼部投與化合物之多種媒劑為此項技術中已知的。特定非限制性實例描述於美國專利第6,261,547號；美國專利第6,197,934號；美國專利第6,056,950號；美國專利第5,800,807號；美國專利第5,776,445號；美國專利第5,698,219號；美國專利第5,521,222號；美國專利第5,403,841號；美國專利第5,077,033

號；美國專利第4,882,150號；及美國專利第4,738,851號中，各文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0101】 對於長期遞送，可將活性化合物或前藥調配為用於藉由植入或肌肉內注射投與之儲槽式製劑。活性成分可用適合的聚合性或疏水性材料(例如調配為可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂來調配，或調配為微溶性衍生物，例如調配為微溶鹽。或者，可使用被製造為黏著盤或貼片之經皮遞送系統，其緩慢釋放活性化合物供經皮吸收。為此目的，可使用滲透增強劑來促進活性化合物之經皮滲透。適合的經皮貼片描述於例如美國專利第5,407,713號；美國專利第5,352,456號；美國專利第5,332,213號；美國專利第5,336,168號；美國專利第5,290,561號；美國專利第5,254,346號；美國專利第5,164,189號；美國專利第5,163,899號；美國專利第5,088,977號；美國專利第5,087,240號；美國專利第5,008,110號；及美國專利第4,921,475號中，各文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0102】 或者，可以採用其他醫藥遞送系統。脂質體及乳液為可用以遞送活性化合物或前藥之熟知的遞送媒劑實例。亦可採用某些有機溶劑，諸如二甲亞砜(DMSO)。

【0103】 必要時，可在可含有一或多個含有活性化合物之單位劑型的包裝或施配器裝置中提供醫藥組合物。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或施配器裝置可隨附投與說明書。

【0104】 本發明所揭示之主題之活性化合物或前藥或其組合物一般將以可有效達成預期結果之量，例如以可有效治療或預防特定的待治療疾病之量使用。化合物可治療性地投與以達成治療益處或預防性地投與以達成預防益處。治療益處意指根除或改善待治療之潛在病症及/或根除或改

善與潛在病症有關之症狀中之一或多者，使得該患者報導感覺或狀況改善，儘管如此，該患者可能仍然患有潛在病症。舉例而言，向患有過敏之患者投與化合物不僅在根除或改善潛在過敏反應時提供治療益處，而且在該患者報導與暴露於過敏原後之過敏有關的症狀的嚴重程度或持續時間降低時亦提供治療益處。作為另一實例，在哮喘之情況下的治療益處包括在哮喘發作開始後呼吸改善，或哮喘發作頻率或嚴重程度降低。治療益處亦包括中斷或減緩疾病進展，無論是否實現了改善。

【0105】 對於預防性投與，可向處於罹患先前所述之疾病中之一者之風險下的患者投與化合物。處於罹患疾病之風險下的患者可為具有將患者置於指定的風險患者組中之特徵的患者，如由合適醫療專業人士或小組所界定。具有風險之患者亦可為通常或常規地處於某種環境中的患者，這種環境可能會使可藉由投與根據本發明之金屬酶抑制劑治療的潛在疾病得到發展。換言之，具有風險之患者為通常或常規地暴露於引起疾病或病痛之條件下或可能急性暴露有限時間的患者。或者，可在經診斷患有潛在病症之患者中施用預防性投與以避免症狀發作。

【0106】 化合物之投與量將視各種因素而定，包括例如特定的待治療適應症、投與模式、所需益處為預防性的還是治療性的、待治療適應症之嚴重程度及患者之年齡及體重、特定活性化合物之生物可用性及其類似因素。有效劑量之測定較佳在一般熟習此項技術者能力內。

【0107】 有效劑量最初可以從活體外分析估計。舉例而言，用於動物之初始劑量可經調配以達成活性化合物之循環血液或血清濃度，其等於或高於特定化合物之IC50，如在活體外分析，諸如活體外CHMC或BMCC及實例部分中所述之其他活體外分析中量測。考慮特定化合物之

生物可用性來計算用以達成此循環血液或血清濃度之劑量完全在熟練技術人員之能力範圍內。關於指導，參見Fingl & Woodbury, 「General Principles」, *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 第1章, 第1-46頁, 最新版本, Pagamonon Press, 及其中所引用之參考文獻，其以引用之方式併入本文中。

【0108】 初始劑量亦可從活體內資料，諸如動物模型估計。適用於測試化合物治療或預防上述各種疾病之功效的動物模型為此項技術中熟知的。

【0109】 劑量通常將在約0.0001或0.001或0.01毫克/公斤/天至約100毫克/公斤/天之範圍內，但是可以更高或更低，於其他因素中視化合物之活性、生物可用性、投與模式及以上所論述之各種因素而定。可個別地調整劑量及時間間隔以提供足以維持治療或預防作用的化合物血漿含量。在局部投與或選擇性攝入(諸如局部區域投與)之情況下，活性化合物之有效局部濃度與血漿濃度無關。熟習此項技術者將能夠無需過度實驗而使有效局部劑量最佳化。

【0110】 化合物可以每天一次、每天幾次或數次、或甚至每天多次地投與，尤其視欲治療之適應症及處方醫生之判斷而定。

【0111】 較佳地，化合物將提供治療或預防益處而不產生實質性毒性。化合物之毒性可使用標準醫藥程序確定。毒性與治療(或預防)作用之間的劑量比為治療指數。展現高治療指數之化合物較佳。

【0112】 在本文中變數的任何定義中化學基團列表之列舉包括該變數呈任何單一基團或所列基團組合之定義。本文中變數實施例之列舉包括任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合的實施例。

【0113】

實例

現將使用特定實例來證明本發明，該等實例不應被理解為限制性的。

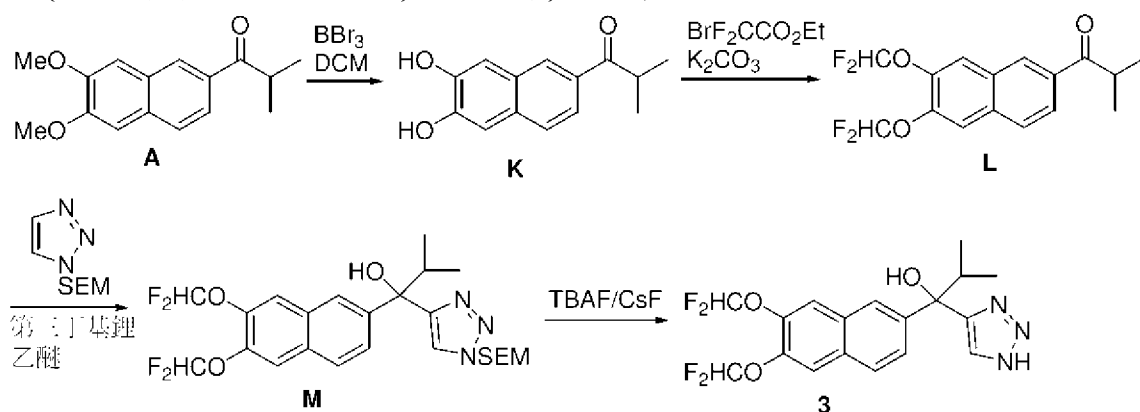
【0114】

通用實驗程序

本文流程中之結構中的變數之定義與本文中所描繪之式中的相應位置之定義相稱。

【0115】

西維諾尼(亦稱為VT-464及INO-464；1-(6,7-雙(二氟甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇)之合成



實例1

1-(6,7-雙(二氟甲氧基)萘-2-基)-2-甲基-1-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(3)

在-40°C下向A (18 g, 69 mmol)於DCM (180 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BBr₃ (87.2 g, 348 mmol)。完成添加後，在-40°C下繼續攪拌1小時且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物倒入冷水中且隨後用DCM (2×200 mL)萃取水層。用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。減壓過濾及蒸發溶劑之後，藉由管柱層析

(SiO₂, 100至200目)純化粗物質，得到呈棕色固體狀之**K** (9.0 g, 39 mmol, 56%)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 5.88 (br s, 2 H), 3.79-3.63 (m, 1 H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H)。

【0116】 向**K** (5.0 g, 21.7 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加溴二氟乙酸乙酯(17.6 g, 86.6 mmol)及K₂CO₃ (18 g, 130 mmol)，且將混合物在110°C下攪拌48小時。將反應混合物倒入冷水中且隨後用DCM (2×100 mL)萃取水層。用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。減壓過濾及蒸發溶劑之後，藉由管柱層析(SiO₂, 100至200目)純化粗物質，得到呈固體狀之**L** (2.3 g, 4.3 mmol, 32%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1 H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.67 (t, *J*_{F,H} = 73 Hz, 1 H), 6.65 (t, *J*_{F,H} = 73 Hz, 1 H), 3.72-3.65 (m, 1 H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H)。

【0117】 在-78°C下在惰性氛圍下向N-SEM-1,2,3-三唑(2.25 g, 11.8 mmol)於無水醚(25 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*t*-BuLi (0.69 g, 10.7 mmol)。在-78°C下攪拌1小時之後，化合物**L** (1.5 g, 2.83 mmol)之無水醚(25 mL)溶液添加至反應混合物中且在-78°C下再繼續攪拌1小時。反應混合物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮，得到呈濃稠糖漿狀之**M** (2.0 g)。不經進一步純化即將粗物質用於下一步驟。

【0118】 在室溫下在惰性氛圍下向**M** (3.0 g, 5.6 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF (1.48 g, 5.67 mmol, 1 M於THF中)及

CsF (2.58 g, 16.8 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌4小時。真空濃縮混合物；將所獲得之殘餘物分配於水與DCM之間。分離有機相且用DCM(2 × 25 mL)萃取水層；用鹽水洗滌經合併之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，且減壓濃縮得到粗物質。藉由管柱層析(SiO₂，100至200目)純化粗物質，得到呈白色固體狀之**3** (2.2 g, 5.5 mmol, 61%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11.4 (br, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.76-7.61 (m, 5 H), 6.60 (t, *J*_{F,H} = 74 Hz, 2 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.86-2.80 (m, 1 H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H)。HPLC: 96%。MS (ESI): *m/z* 398 [M+H]⁺。

(3)之(-)-對映異構體

對掌性製備型HPLC規格：

管柱：Chiralpak IC，250 × 4.6 mm，5微米

移動相：A)正己烷，B) IPA

等度：A:B (95:5)

流動速率：1.00 mL/min

HPLC：99.5% (13 mg，分離呈白色粉末)。

旋光度[α]_D：- 54° (c = 0.5 %，於MeOH中)。

【0119】

用西維諾尼處理男性中之前列腺癌

向表1中採集的滿足入選標準之男性每日投與西維諾尼(600 mg；4 × 150 mg錠劑)一次，直至滿足表2中之標準中之任一者。表3採集針對男性個體中之每一者的各種篩選的臨床篩選資料及篩選排程。

表1 - 前列腺癌處理研究之入選標準

≥18歲
記錄有前列腺腺癌之組織學或細胞學跡象。若依研究者看來，個體具有與前列腺腺癌相一致之臨床病程，則病理學報告不再可用之個體可入選
ECOG機能狀態為0或1
經歷睪丸切除術，或在接受第一次劑量之西維諾尼或Sevi-D之前已經歷LHRH類似物療法。給予LHRH類似物之個體必須仍被給予此等藥劑持續研究之持續時間
睪固酮之去勢含量≤ 50 ng/dl (或1.7 nmol/L)且在篩選時患有進行性疾病，其界定為PSA上升，其由最少2個各評定之間≥1週的上升之PSA值來確定。篩選訪視時PSA值必須≥ 2 ng/mL，伴隨或未伴隨有： <ul style="list-style-type: none"> 軟組織疾病進展，其在篩選或接受第一次劑量之西維諾尼或Sevi-D ≤ 28天時由RECIST 1.1界定。入選不需要可量測疾病。淋巴結≥ 1.5 cm(短軸)視為可量測疾病(PCWG3, Scher 2016) 骨疾病進展，其在篩選或接受第一次劑量之西維諾尼或Sevi-D ≤ 28天時由根據骨掃描，出現≥2個新病變界定
已接受阿比特龍及/或恩雜魯胺。個體必須已接受阿比特龍或恩雜魯胺任一者持續≥ 12週。包括(但不限於)TAK-700 (奧特羅那(orteronel))、TOK-001(加利特隆(galeterone))之其他第二代CYP17抑制劑/雄激素受體拮抗劑可已經阿比特龍取代，且ARN-509 (阿帕魯胺(apalutamide))可已經恩雜魯胺取代。
<ul style="list-style-type: none"> • WBC ≥ 3,000/μl • ANC ≥ 1,500/μl • 血小板計數 ≥ 100,000/μl • HGB ≥ 10 g/dl且不依賴於輸血 • 除非記錄個體患有吉爾伯特氏症候群(Gilbert syndrome)，否則總血清膽紅素≤2.0 × ULN； • 若個體患有肝癌轉移，則天冬胺酸及丙胺酸轉胺酶(AST與ALT) ≤ 3.0 × ULN或≤ 5.0 × ULN； • 在骨癌轉移及/或肝癌轉移之情況下，鹼性磷酸酶≤ 3.0 × ULN或≤ 5 × ULN • ≤ 2.0 mg/dl之血清肌酐 • 鉀離子(K+) ≥ 3.5 mEq/l

表2 - 自前列腺癌研究推出之標準

個體自願退出
根據放射學進展之RECIST 1.1或PCWG3標準，罹患進行性贅生性疾病；且不再自研究處理接受臨床益處
罹患醫學病狀且需要妨礙進一步參與研究之受禁止的附隨處理。
出現了在研究者看來，妨礙進一步參與研究之不良事件。
為個體之最佳利益起見，研究者自研究移除個體。

表3 - 程序及篩選之排程

週期之天數	篩選-28 天至-1	第1週期 第1天 +/-3天	第1週期 第15天 +/- 3天	第2週期 第1天 + 3天	≥第3週期 第1天 +/- 3天	最後一次劑 量之30天內 研究結束
<i>處理</i>						
獲得知情同意	X					
投與西維諾尼			連續投藥，每日一次			
地塞米松			連續投藥，每日一次			
<i>病史及身體狀況</i>						
病史	X	X ¹				
不良事件報告			X	X	X	X
附隨藥療報告	X	X	X	X	X	X
身體檢查	X	X	X	X	X	X
ECOG效能狀態	X	X	X	X	X	X
身高	X					
體重	X	X	X	X	X	X
生命徵象 ²	X	X	X	X	X	X
<i>實驗室及安全性評定</i>						
差分CBC	X	X ³	X	X	X	X
綜合代謝檢查	X	X ³	X	X	X	X
Ca、Me、磷、LDH	X	X ³	X	X	X	X
尿分析 ⁴	X					X
ECG	X					X
血清鞣固酮	X					
PSA	X	X ³	X	X	X	X
PTT/PT (或INR)	X	X ³	如臨床上指示			
<i>腫瘤評定</i>						
針對轉移性疾病之成像(閃爍攝影術及CT或MRI)	X ⁵				X (第3週期、第5週期、第7週期，隨後每3個週期)	X ⁵
<i>相關生物標記物</i>						
收集腫瘤組織之生檢 ⁶	X					X ⁷
針對藥物遺傳學之WBC白血球層	X					X
針對CTC之血液樣本(威斯康星大學 (University of Wisconsin) Versa平台)	X				X (第3週期)	X ⁷
針對循環腫瘤DNA之血液樣本	X			X	X (第3週期、第4週)	X ⁷

					期、第5週期、第6週期，隨後每2個週期)	
針對血清雄激素之血液樣本，使用Univ. Wash.分析	X			X		X ⁷

注意：

1 在篩選時收集全部病史。在C1D1時，確認病史且伴隨出現在簽署知情同意書與C1D1之間的任何新事件更新病史

2 生命徵象包括坐姿血壓、脈博、呼吸速率及體溫(僅包括篩選時之高度)

3 若在C1D1之7天內已完成，則不需要重複

4 尿分析包括比重及血紅蛋白、葡萄糖、酮及蛋白質(藉由微觀檢查)

5 可在知情同意起8週內進行；疾病評估之範圍應包括所有合適放射學或閃爍攝影程序以記錄轉移性疾病之區域。

6 若安全且可行，則將在基線處進行個體之腫瘤生檢。若安全且可行，將在研究結束時對展現受益於療法之跡象(由療法中PSA降低 $\geq 50\%$ 或PFS > 6個月界定)的個體進行腫瘤生檢。未出現疾病之放射學跡象之個體將不需要進行生檢。進入研究時之白血球層樣本中之一者及來自研究進入及進展時之腫瘤樣本將送去進行DNA定序+/-RNA定序。待測定之準確定序方法視研究開啟時之可用性而定。若安全及可行，軟組織病變之生檢比骨病變之生檢更佳。

7 應盡全力進行此等評定，同時仍給予西維諾尼或在其之後儘可能快地進行。當分析此等樣本時，此將實現所有持續藥效動力學藥物作用之精確評定。若此等重複生物標記物研究在前14天已納入為另一研究訪視之一部分，則不需要。

【0120】

用西維諾尼及地塞米松(Sevi-D)處理男性中之前列腺癌

【0121】 向表1中採集的滿足入選標準之男性每日投與西維諾尼(600 mg；4 ×150 mg錠劑)及地塞米松(0.5 mg)一次，直至滿足表2中之標準中之任一者。表3採集針對男性個體中之每一者的各種篩選的臨床篩選資料及篩選排程。

【0122】

用西維諾尼處理男性及女性中之乳癌

【0123】 向表4中採集的滿足入選標準之個體每日投與西維諾尼(對於男性個體，600 mg，4 ×150 mg錠劑；對於女性個體，450 mg，3 ×150 mg錠劑)一次，直至滿足表2中之標準中之任一者。表5採集針對男性個體中之每一者的各種篩選的臨床篩選資料及篩選排程。

表4 - 乳癌處理研究之納入標準

≥18歲
記錄有侵襲性乳癌之組織學或細胞學跡象，其由以下中之一者界定： <ul style="list-style-type: none"> • ER +乳癌，若藉由IHC，≥ 1%且HER2正常，則界定為陽性，界定為IHC 0-1+或IHC 2+(及FISH<2)，或FISH < 2.0 • TNBC，若藉由IHC，0%且HER2正常，界定為ER-/PgR-，界定為IHC 0-1+或IHC 2+(及FISH<2)，或FISH < 2.0
患有ER+/HER2正常之腫瘤的個體必須在至少先前1線內分泌療法之後有疾病進展。
對於女性，ECOG PS為0或1，對於男性，其為0、1或2。
進行或自願進行性腺抑制： <ul style="list-style-type: none"> • 患有ER+/HER2正常之腫瘤的個體必須為絕經後的，其由局部操作界定。允許在研究中經LHRH類似物進行卵巢抑制以達成規律月經停止 • 男性個體必須進行或自願進行性腺抑制，同時給予研究藥物，且用LHRH類似物繼續，持續研究之持續時間
<ul style="list-style-type: none"> • WBC ≥ 3,000/μl • ANC ≥ 1,500/μl • 血小板計數≥ 100,000/μl • HGB ≥ 9 g/dl且不依賴於輸血 • 除非記錄個體有吉爾伯特氏症候群，否則總血清膽紅素≤2.0 × ULN； • 若個體患有肝癌轉移，則天冬胺酸及丙胺酸轉胺酶(AST與ALT) ≤ 3.0 × ULN或≤ 5.0 × ULN；

<ul style="list-style-type: none"> • 在骨癌轉移及/或肝癌轉移之情況下，鹼性磷酸酶$\leq 3.0 \times \text{ULN}$或$\leq 5 \times \text{ULN}$ • $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$之血清肌酐 • 鉀離子(K^+)$\geq 3.5 \text{ mEq/l}$
育齡婦女必須在接受第一次劑量之西維諾尼或Sevi-D之72小時內進行陰性血清或尿液妊娠測試。

表5 - 程序及篩選之排程

程序	篩選(28天)	第1週期		C2D1 +2天	後續週期 D1 +/-2天	EOT ¹⁷	每3個月	
		D1	D14 +/-2天					
知情同意	X							
病史	X	X ¹						
全面身體檢查	X					X		
簡單身體檢查 ²		X		X	X			
生命徵象 ³	X	X	X	X	X	X		
體重	X	X		X	X	X		
身高	X							
ECOG效能狀態	X	X	X	X	X	X		
ECG	X					X		
CBC ⁴	X ⁵	X ⁶		X ⁶	X ⁶	X ⁶		
血清化學 ⁷	X ⁵	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶		
尿分析 ⁸	X ⁵					X ⁵		
妊娠測試 ⁹	X ⁹	X ⁹						
內分泌檢查 ¹⁰	X	X		X	X	X		
放射學反應評定 ¹¹	X			X	X	X		
2期PK取樣		X ¹²	X	X	X ¹²			
針對藥物基因組學及 ctDNA之血液 ¹⁸	X	X	X	X	X	X		
腫瘤收集 ¹³	X							
AE報導 ¹⁴	X	—————→						
Con Med報導 ¹⁴	X	—————→						
投與西維諾尼 ¹⁵		X	—————→					
投與口服地塞米松 ¹⁶		X	—————→					
存活期隨訪							X ¹⁹	

注意：

1. 在篩選時收集全部病史。在C1D1時，確認病史且伴隨出現在簽署知情同意書與C1D1之間的任何新事件更新病史
2. 應進行簡單身體檢查，且靶向於已知異常區域上進行或由臨床發現及/或個體不適推進。

3. 生命徵象包括坐姿血壓、脈博、呼吸速率及體溫，且應在單一時間點加以收集。

4. CBC包括白血球計數、血紅蛋白、血容比、白血球差分計數(絕對計數)及血小板計數。

5. 若在C1D1之7天內完成，則在C1D1不需要重複評定。

6. 處理之前不需要獲得結果。

7. 血清化學包括鈉、鉀、氯、碳酸氫根、BUN、肌酐、葡萄糖、AST、ALT、鹼性磷酸酶、總膽紅素、總蛋白、鎂、鈣、磷。

8. 尿分析包括比重、pH、葡萄糖、酮、膽紅素、血紅蛋白及蛋白質(經由顯微術)。

9. 育齡婦女之妊娠測試必須在C1D1之72小時內完成。

10. 內分泌檢查在上午的單一時間點進行且應根據實驗室手冊進行處理及儲存。

11. 評定應包括基線處之胸部、腹部及骨盆之CT或MRI及骨閃爍攝影術。

篩選評定必須在知情同意起8週內完成。在前12個月處理及其後每3個月，應在偶數週期結束時(例如第2週期、第4週期、第6週期、第8週期等之後)重複掃描。可在計劃訪視當日之 ± 7 天完成掃描。隨後在基線處在患有骨病之個體中且如臨床上指示進行骨掃描。EOT掃描在處理結束之4週內且在新療法開始之前進行。

12. C1D1時個體之PK排程在上午的單一時間點。應在如所述之時間點，且隨後自C4D1開始之每一偶數週期進行抽樣。應記錄PK抽樣之前最後一次投加西維諾尼之時間及日期。2期個體之PK樣本之時間安排可基於

新出現之資料變化。

13. 個體將具有提供用於篩選期間之生物標記物分析的存檔腫瘤組織試樣或近期生檢試樣。

14. 應自簽署知情同意書直至最後一次投加研究藥療之後30天或直至個體開始另一療法報導不良事件及附隨藥療。C1D1之後出現之不良事件應採集於病史頁上。

15. 將指示個體每天晚上與晚餐一起服用西維諾尼(除非試驗委託者及/或醫學監測者建議在替代時間投與)。

16. 將指示個體在C1D1開始之每天上午口服地塞米松。

17. 在最後一次投加西維諾尼或中止研究活動之後30天(± 7 天)進行EOT訪視。在窗異常中，EOT訪視應在開始新療法之前完成。

18. 針對藥物基因組學(僅篩選)、ctDNA收集末梢血液。針對藥物基因組學、ctDNA之收集的時間安排可基於新出現之資料變化。

19. 最後一次投加西維諾尼之後直至死亡或研究資料截止日期每3個月收集一次存活期資訊。

【0124】

用西維諾尼及地塞米松(Sevi-D)處理男性及女性中之乳癌

向表4中採集的滿足入選標準之個體每日投與西維諾尼(對於男性個體，600 mg，4 ×150 mg錠劑；對於女性個體，450 mg，3 × 150 mg錠劑)及地塞米松(0.5 mg)一次，直至滿足表2中之標準中之任一者。表5採集針對男性個體中之每一者的各種篩選的臨床篩選資料及篩選排程。

【0125】

病史

在接受用西維諾尼或西維諾尼及地塞米松(Sevi-D)處理之第一天進行篩選及審查期間獲得詳細病史，關注個體病史(例如前列腺癌或乳癌)及針對該疾病之先前療法。獲得個體之病史之之其他相關態樣。亦記錄先前使用針對前列腺癌之治療的抗雄激素及抗激素藥療。

【0126】

ECOG效能狀態

下文為ECOG效能狀態評估之等級水準：

等級	ECOG
0	活動能力完全正常，能夠毫無限制地從事所有疾病前行為
1	劇烈的體力活動受限制，但能走動，且能夠從事輕型或久坐性質之工作，例如輕體力家務、辦公室工作
2	走動且能夠完全自理，但無法從事任何工作活動。超過50%之清醒時間能起床走動
3	僅能有限自理，超過50%之清醒時間臥床或坐輪椅
4	完全失能。不能進行任何自理。完全臥床或坐輪椅
5	死亡

【0127】

轉移性疾病之程度測定

除非在知情同意當天起8週內進行，否則所有個體均在篩選時經歷疾病程度評估，其由骨閃爍攝影術及腹部及骨盆之CT或磁共振成像組成。患有可評估及/或可量測之轉移瘤之個體在篩選時經歷其疾病程度之重複評估或如臨床上所指示進行評估。在整個研究中，病變之成像模態應保持一致。

【0128】

全血球計數(CBC)

在初始篩選及所有研究訪視時獲得HGB、HCT、WBC、差分值(較佳絕對值)及血小板計數。

【0129】**血清化學**

在初始篩選及所有研究訪視時獲得鈉、鉀、氯、碳酸氫根、BUN、葡萄糖、肌酐、AST、ALT、鹼性磷酸酶、乳酸脫氫酶、膽紅素、總蛋白、白蛋白、球蛋白、鈣、鎂、磷、肌鈣蛋白I及T以及肌酸激酶-MB。

【0130】**尿分析**

在篩選及最後一次訪視時經由尿液樣本藉由微觀檢查量測比重、及血紅蛋白、葡萄糖、酮及蛋白質。

【0131】**腫瘤生檢**

收集具有正常組織(血液之白血球層)之個體，且若認為安全且可行，則進行腫瘤生檢(對於未出現疾病之放射學跡象之個體，不需要進行生檢)。白血球層及腫瘤將送去進行DNA定序+/-RNA表現分析。亦收集血液樣本且送至威斯康星大學以供使用其VERSA平台進行CTC分析。

【0132】**循環腫瘤細胞(CTC)**

在基線且在如表3及表5中所概述之研究排程期間的特定時間點收集血液樣本且送至Epic Sciences Inc. (加利福尼亞州聖地亞哥(San Diego, California))以供使用其下一代CTC平台進行CTC分析。亦收集血液樣本且送至威斯康星大學以供使用其VERSA平台進行CTC分析。

【0133】 在初始篩選、接受用西維諾尼或西維諾尼及地塞米松處理之第一天、接受第一次劑量之西維諾尼或西維諾尼及地塞米松(Sevi-D)之

後15天及進展時間之前每4至8週量測CTC (經典、類EMT、小細胞及細胞凋亡次型)。

【0134】 針對CTC數目(經典、類EMT、小細胞及細胞凋亡次型)、對AR表現及定位之免疫螢光法、AR v7之存在 (伴隨N及C端表現)、對GR之免疫螢光法及對*ERG/PTEN*之FISH來分析樣本。

【0135】

循環腫瘤DNA (ctDNA)

檢查與對西維諾尼或西維諾尼及地塞米松之反應相關的ctDNA中之變異體多形現象及突變。針對隨時間推移之靶向定序及與(可用時)腫瘤定序之相關性進行ctDNA之連續收集。

【0136】

來自WBC白血球層之基因組DNA

由用於ctDNA之同一試管獲得WBC白血球層。將來自一個白血球層樣本之基因組DNA用於腫瘤生檢之分析中。針對CYP17解離酶、其他CYP酶、藥物轉運蛋白及可與使用西維諾尼或西維諾尼及地塞米松之功效或不良事件有關的其他基因中之多形現象來分析基因組DNA (例如DMET晶片)。

【0137】

內分泌檢查

收集血液樣本以評估類固醇激素(例如DHEA、DHEA-S、雄烯二酮、睪固酮、皮質醇、皮質固酮、孕酮、妊烯醇酮、雌二醇、雌酮及ACTH)隨時間推移之變化，其呈CYP17抑制之藥效學指標形式。

【0138】

安全性分析

安全性分析組由接受至少1次劑量之西維諾尼的所有個體組成。安全性參數包括不良事件報告之結果、身體檢查發現、生命徵象、安全性實驗室測定、ACTH刺激測試、ECG及Holter氏心電圖監測。根據最新MedDRA編碼詞典，藉由系統器官分類、較佳術語(preferred term)及高級別術語(high level term)列舉不良事件。藉由類型、嚴重程度及因果關係對所有不良事件進行分類。除了所有不良事件之外，亦描述嚴重不良事件、藥物相關不良事件、3級或大於3級之不良事件、3級或大於3級之藥物相關不良事件及導致中止或死亡之不良事件。使用世界衛生組織(WHO)藥物詞典藉由治療類別及較佳術語對附隨藥療進行分類。

【0139】

功效分析

功效分析組由接受至少1次劑量之西維諾尼及進行至少1次給藥後PSA評定之所有受試者組成；對於篩選時患有可評估及/或可量測之轉移瘤的個體，需要進行1次轉移性疾病之給藥後評定。根據劑量對PSA之變化與基線進行比較，亦測定相對於基線之最大變化及第12週時之變化，如同反應之持續時間。亦對如在腹部及骨盆之CT或MRI上所見之軟組織病變的最大變化，以及根據PCWG2標準之骨閃爍攝影術上之變化與基線進行比較，且根據劑量進行彙總。在第2週期結束時的第一次再分期掃描出現新型骨病變(其可呈骨光斑)之存在下，可對後續掃描與呈新基線掃描形式之該掃描進行比較，但若在第4週期結束時的下一掃描上標示有進展，則進展日期為標示第一新病變之時間(Scher HI、Halabi S、Tannock I、Morris M、Sternberg CN、Carducci MA等人 Design and end points of

clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26(7):1148-1159)。關於功效分析之其他詳情將描述於統計分析計劃中。

【0140】

相關生物標記物分析

探索性研究終點在於評估潛在生物標記物對PSA反應及PFS終點之預測準確性。其他探索性目標包括經由進展後腫瘤組織之生物標記物分析評定西維諾尼抗性機制。使用Cox比例風險回歸模型(針對達至進展之時間終點)及邏輯回歸模型(針對PSA反應終點)來評定單獨及與其他生物標記物(例如臨床參數、LDH、Hb)組合之基線因素的預測有效性。對於各回歸模型，將使用c指數來量化此等生物標記物之預測準確性。將根據群組對模型進行分級以將四個組集中於一個相關分析中。

【0141】

結果

用西維諾尼或西維諾尼及地塞米松(Sevi-D)處理男性中之前列腺癌

圖1捕獲針對以下之前列腺癌研究結果：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖1中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天之患者(圖1中稱作「加Dex」；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之患者(圖1中稱作「給予DEX之新個體」)。圖2概括先前用恩雜魯胺或阿比特龍處理無效(亦即，單一無效)，之後投加西維諾尼或西維諾尼及地塞米松的患者之呈游圖形式的前列腺癌研究結果，而圖3展示先前用恩雜魯胺及阿比特龍無

效(亦即雙重無效)，之後投加西維諾尼或西維諾尼及地塞米松的患者之游圖。圖4及圖5捕獲用SEVI(亦即，西維諾尼)及SEVI-D (亦即，西維諾尼及地塞米松)處理之單一無效患者及雙重無效患者各自的卡本-麥爾估計結果(放射學進展及PSA進展)。

【0142】 圖6概括用以下處理之雙重無效患者的達至進展之中值時間(放射學進展及PSA進展)：1)西維諾尼，且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖6中稱作「無Dex」)；及2)西維諾尼，且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖6中稱作「加Dex」)。

【0143】 圖7捕獲用SEVI處理之患者的內分泌輪廓，其特徵在於ACTH適度增加、皮質醇適度降低、雄激素適度下降且「上游」類固醇有限增加。圖8捕獲用SEVI-D處理之患者的內分泌輪廓，其特徵在於ACTH及皮質醇降低、腎上腺雄激素下降且「上游」類固醇未受影響或降低(均相對於用SEVI進行之處理)。

【0144】 圖9概括以下雙重無效患者之治療中出現之不良事件(TEAE)：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖9中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖9中稱作「加Dex」)；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖9中稱作「給予Dex之新個體」)。圖10展示以下雙重無效患者之不良事件等級水準分類：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖10中稱作「無Dex」)；及2)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖10中稱作「給予Dex之新個體」)。

【0145】 圖11展示用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之患者(圖11中稱作「給予Dex之新個體」)相較於用西維諾尼

處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖11中稱作「無Dex」)的經改善之相對風險。

【0146】

用SEVI及SEVI-D處理男性及女性中之乳癌

圖12捕獲針對以下之乳癌研究結果：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖12中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天之患者(圖12中稱作「加Dex」；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之患者(圖12中稱作「給予Dex之新個體」)。圖13概括用SEVI或SEVI-D處理之患者的呈游圖形式的三陰性乳癌研究結果，其中83%之SEVI-D患者滿足CBR16標準。圖14概括用SEVI或SEVI-D處理且具有 ≥ 2 次先前重病治療或 < 2 次先前重病治療之患者的呈游圖形式的三陰性乳癌研究結果。圖15概括用SEVI或SEVI-D處理且患有內臟疾病或未患有內臟疾病之患者的呈游圖形式的三陰性乳癌研究結果。圖16捕獲用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之女性(圖16中稱作「給予Dex之新個體」)的三陰性乳癌研究結果，其中63%之個體繼續進行SEVI-D處理。圖17捕獲針對以下之乳癌結果：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之男性；及2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天之男性。

【0147】 圖18展示用SEVI及SEV-D處理之女性患者的呈瀑布圖形式的乳癌腫瘤量測之變化百分比。圖19捕獲以下女性乳癌個體中之孕酮反應：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖19中稱作「Sevi (無dex)」)；及2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖19中稱作「Sevi (dex)」)。圖20展示用SEVI或SEVI-D處理之ER⁺乳癌

患者相較於用阿比特龍及潑尼松處理(圖20中稱作「Abi/Pred」)之患者，其孕酮未有臨床相關增加。

【0148】 圖21概括以下女性乳癌患者之治療中出現之不良事件(TEAE)：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖21中稱作「無Dex」)；2)用西維諾尼處理且用地塞米松處理 ≥ 30 天(圖21中稱作「加Dex」；及3)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖21中稱作「給予Dex之新個體」)。圖22展示以下女性乳癌患者之不良事件等級水準分類：1)用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理(圖22中稱作「無Dex」)；及2)用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理(圖22中稱作「給予Dex之新個體」)。圖23展示用西維諾尼且在第1週期第1天研究之3天內用地塞米松處理之乳癌患者(圖23中稱作「新Dex」)相較於用西維諾尼處理且在研究期間之任何時間未用地塞米松處理之患者(圖23中稱作「無Dex」)的經改善之相對風險。

【0149】

參考文獻之併入

貫穿本申請案所引用之所有參考文獻(包括文獻參考、頒予之專利、公開之專利申請案及同在申請中之專利申請案)之全部內容在此以全文引用之方式明確地併入本文中。

【0150】

等效方案

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所述的本發明之具體實施例之許多等效方案。此類等效方案意欲由以下申請專利範圍涵蓋。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含：a)西維諾尼(seviteronel)或其鹽；b)地塞米松(dexamethasone)或其鹽；及c)醫藥學上可接受之載劑。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該組合物中西維諾尼之量：(a)在約150 mg至750 mg範圍內；(b)在約400 mg至650 mg範圍內；(c)為600 mg；或(d)為450 mg。

【請求項3】

如請求項1之組合物，其中該組合物中地塞米松之量：(a)在約0.25 mg至1000 mg範圍內；(b)在約0.40 mg至0.60 mg範圍內；或(c)為0.5 mg。

【請求項4】

如請求項1之組合物，其中該組合物中西維諾尼之量在約150 mg至750 mg範圍內，且該組合物中地塞米松之量：(a)在約0.25 mg至1000 mg範圍內；(b)在約0.40 mg至0.60 mg範圍內；或(c)為0.5 mg。

【請求項5】

如請求項1之組合物，其中該組合物中西維諾尼之量在約400 mg至650 mg範圍內，且該組合物中地塞米松之量：(a)在約0.25 mg至1000 mg範圍內；(b)在約0.40 mg至0.60 mg範圍內；或(c)為0.5 mg。

【請求項6】

如請求項1之組合物，其中該組合物中西維諾尼之量為600 mg，且該組合物中地塞米松之量：(a)在約0.25 mg至1000 mg範圍內；(b)在約0.40

mg至0.60 mg範圍內；或(c)為0.5 mg。

【請求項7】

如請求項1之組合物，其中該組合物中西維諾尼之量為450 mg，且該組合物中地塞米松之量：(a)在約0.25 mg至1000 mg範圍內；(b)在約0.40 mg至0.60 mg範圍內；或(c)為0.5 mg。

【請求項8】

一種西維諾尼(seviteronel)或其鹽與地塞米松(dexamethasone)或其鹽的用途，其係用於製備如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，該醫藥組合物係用於治療個體之乳癌或前列腺癌。

【請求項9】

一種西維諾尼(seviteronel)或其鹽與地塞米松(dexamethasone)或其鹽的用途，其係用於製備如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，該醫藥組合物係用於治療患有或易患乳癌或前列腺癌之個體。

【請求項10】

一種西維諾尼(seviteronel)或其鹽的用途，其係用於製備用於與地塞米松(dexamethasone)或其鹽投與以治療個體之乳癌或前列腺癌的藥物。

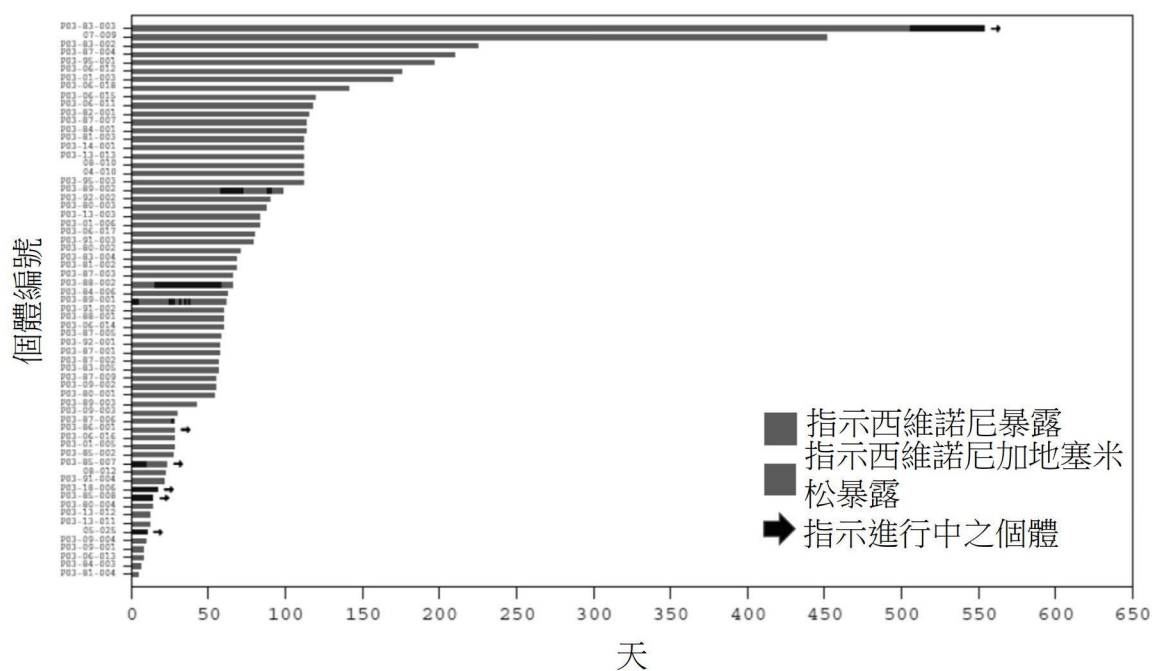
【請求項11】

一種西維諾尼(seviteronel)或其鹽的用途，其係用於製備用於與地塞米松(dexamethasone)或其鹽投與以治療患有或易患乳癌或前列腺癌之個體的藥物。

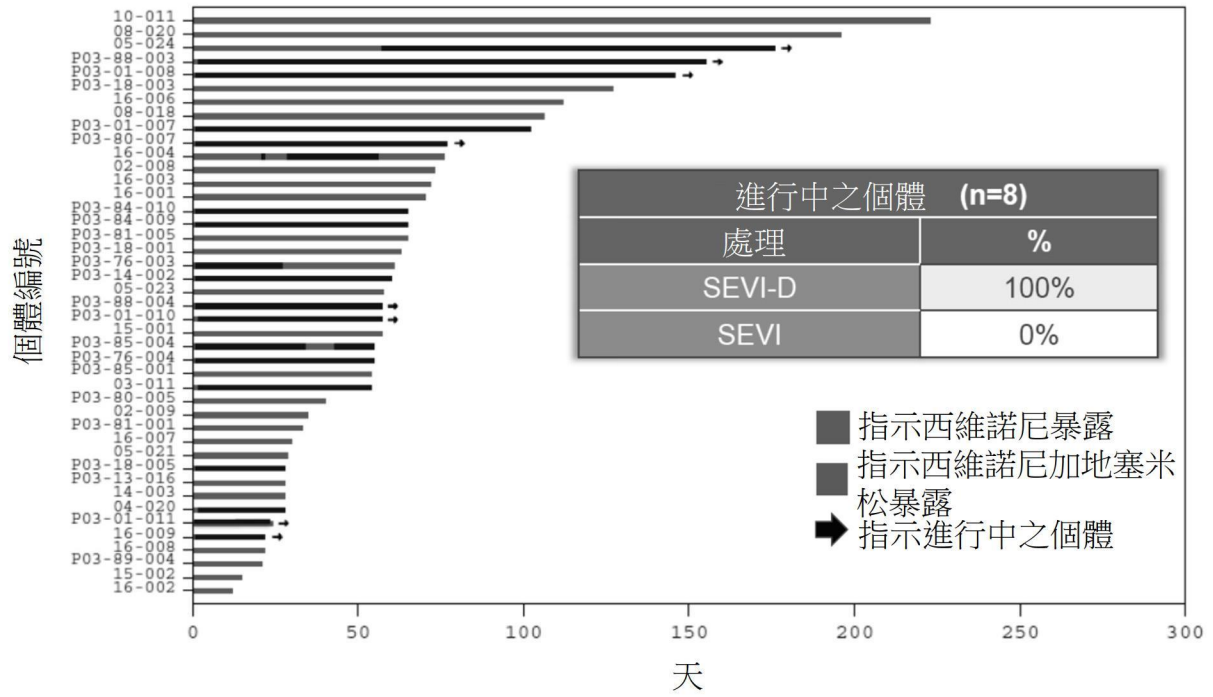
【發明圖式】

研究藥物中止之個體處置與原因	無Dex ¹ N= 23 (%)	加Dex ² N = 13 (%)	給予DEX之 新個體 ³ N = 17 (%)
以天計之給予研究藥物之中 值持續時間(範圍)	57.0 (15, 223)	65.0 (54, 176)	57.0 (22, 155)
以天計之中值隨訪時間 (範圍)	351.0 (150, 612))	146.0 (57, 365)	113.0 (22, 372)
進行中	0 (0)	6 (46)	7 (41)
中止研究	23 (100)	7 (54)	10 (59)
• 放射學進展	7 (30)	3 (23)	4 (24)
• 不良事件	4 (17)	1 (8)	2 (12)
• 個體退出	7 (30)	2 (15)	2 (12)
• 死亡	4 (17)	1 (8)	2 (12)

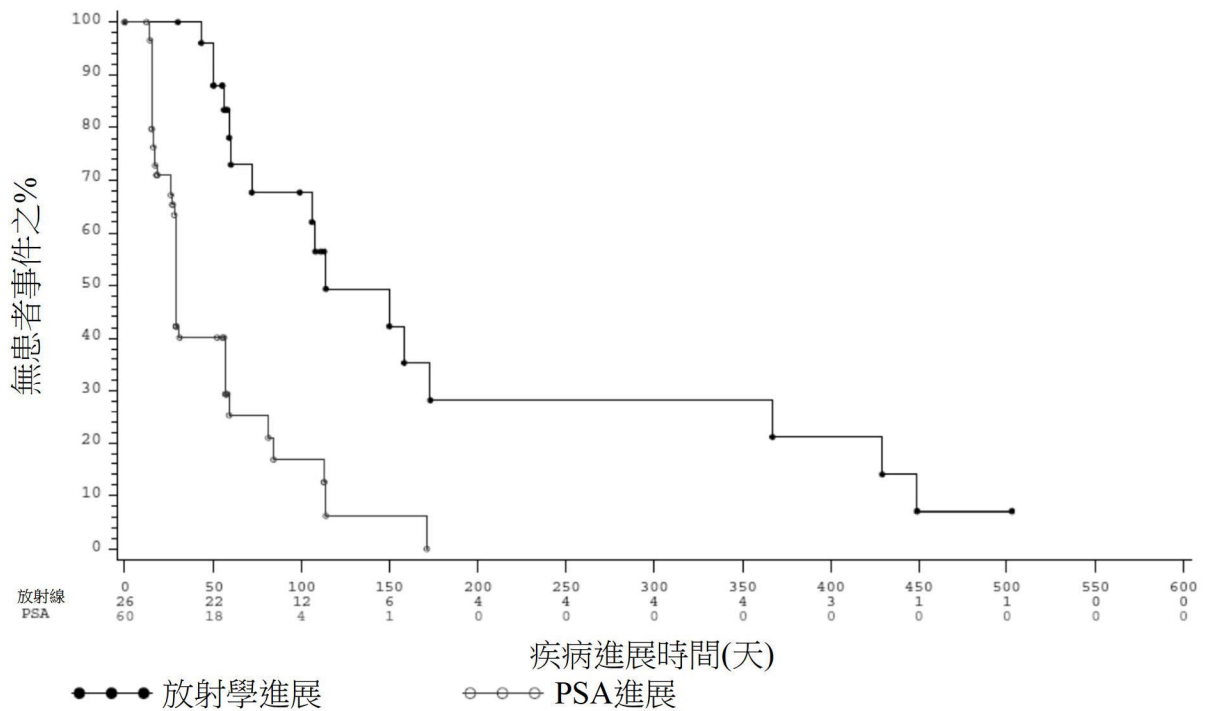
【圖1】



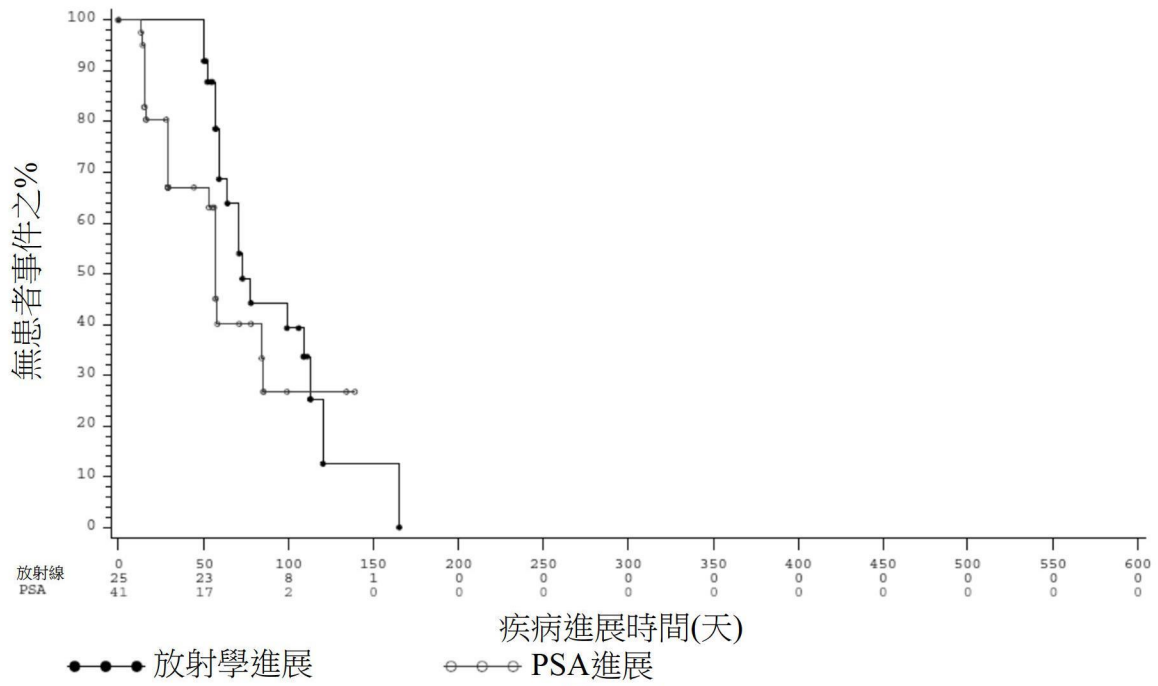
【圖2】



【圖3】



【圖4】

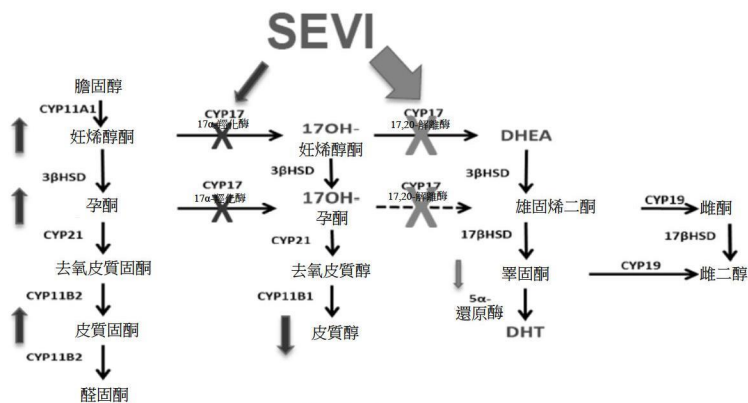


【圖5】

進展時間	N	以天計之中值(95% CI)	
		無Dex ¹	加Dex ²
放射學進展	26	71 (52, 113)	109 (57, NE)
PSA進展	60	57 (29, NE)	58 (29, NE)

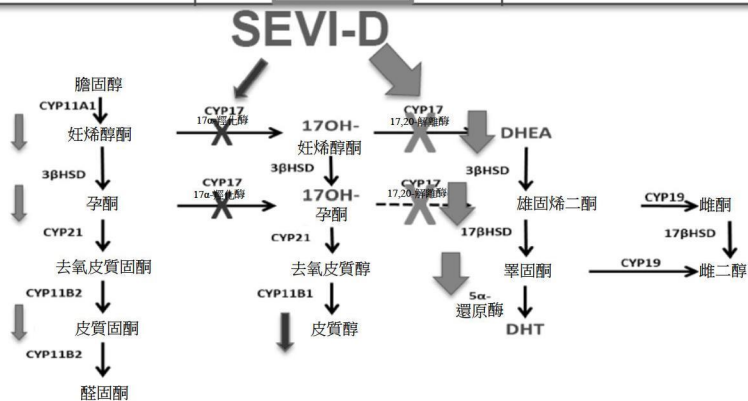
【圖6】

類固醇	給予SEVI 30天之後的變化% (N = 88)	關鍵要點
ACTH	+36.382	ACTH適度增加且皮質醇下降
皮質醇	-10.386	
DHEA	-1.793	雄激素適度下降
睪固酮	-4.205	
雄固烯二酮	+2.541	
妊烯醇酮	+196.195	「上游」類固醇有限增加
孕酮	+98.039	
皮質固酮	+85.318	



【圖7】

類固醇	給予SEVI 30天之後的變化% (N = 88)	給予SEVI-D 30天之後的變化% (N = 10)	關鍵要點
ACTH	+36.382	-79.245	ACTH驅動力及含Dex之內源性糖皮質激素輸出發生所期望的降低
皮質醇	-10.386	-71.552	
DHEA	-1.793	-68.750	腎上腺雄激素持續下降
睪固酮	-4.205	-70.0	
雄固烯二酮	+2.541	-59.615	
妊烯醇酮	+196.195	-40.084	「上游」類固醇未受影響或降低
孕酮	+98.039	0.0	
皮質固酮	+85.318	-89.957	



【圖8】

類別	無Dex ¹ N = 23 (%)	加Dex ≥ 30天 ² N = 13 (%)	給予Dex之新 個體 ³ N = 17 (%)
不良事件	23 (100)	11 (85)	14 (82)
嚴重不良事件	6 (26)	3 (23)	3 (18)
藥物相關AE	19 (83)	10 (77)	13 (77)
嚴重藥物相關AE	2 (9)	0 (0)	0 (0)
導致中止之AE	6 (26)	1 (8)	2 (12)
≥ 3級之AE	11 (48)	5 (39)	5 (29)
≥ 3級之藥物相關AE	8 (35)	2 (15)	3 (18)
導致藥物中斷之AE	11 (48)	5 (39)	5 (29)
導致藥物降低之AE	6 (26)	2 (15)	1 (6)
導致死亡之AE	0 (0)	0 (0)	0 (0)

【圖9】

事件	1至2級		≥ 3級		所有等級	
	無Dex ¹ N = 23 (%)	給予Dex 之新個體 ² N = 12 (%)	無Dex ¹ N = 23 (%)	給予Dex 之新個體 ² N = 12 (%)	無Dex ¹ N = 23 (%)	給予Dex 之新個體 ² N = 12 (%)
疲勞	8 (35)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	9 (39)	0 (0)
暈眩	8 (35)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (35)	0 (0)
噁心	7 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (30)	0 (0)
震顫	6 (26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (26)	0 (0)
便秘	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (17)	0 (0)
貧血	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (17)	0 (0)
意識模糊狀態	3 (13)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	4 (17)	0 (0)
視力模糊	2 (9)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	1 (8)

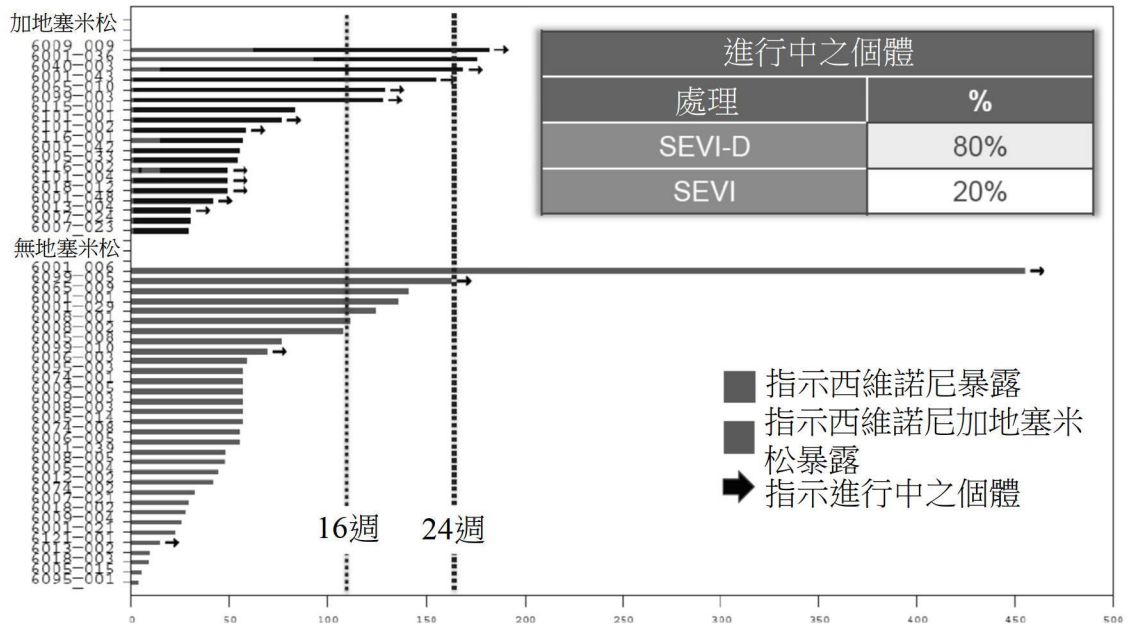
【圖10】

特別關注之AE	無Dex ¹ N = 77	加Dex ² N = 16	相對風險 (95% CI)
任何特殊AE	68 (88)	11 (69)	0.78 (0.55, 1.1)
疲勞	37 (48)	5 (31)	0.65 (0.30, 1.4)
噁心	26 (34)	6 (38)	1.1 (0.55, 2.2)
暈眩	26 (34)	2 (13)	0.37 (0.098, 1.4)
震顫	25 (33)	2 (13)	0.39 (0.10, 1.5)
便秘	17 (22)	2 (13)	0.57 (0.14, 2.2)
意識模糊狀態	15 (20)	3 (19)	0.96 (0.32, 2.9)
視力模糊	14 (18)	3 (19)	1.031 (0.34, 3.2)
嘔吐	11 (14)	1 (6)	0.44 (0.061, 3.2)
記憶障礙	10 (13)	0 (0)	N/A
頭痛	9 (12)	3 (19)	1.6 (0.49, 5.3)
認知病症	6 (8)	0 (0)	N/A

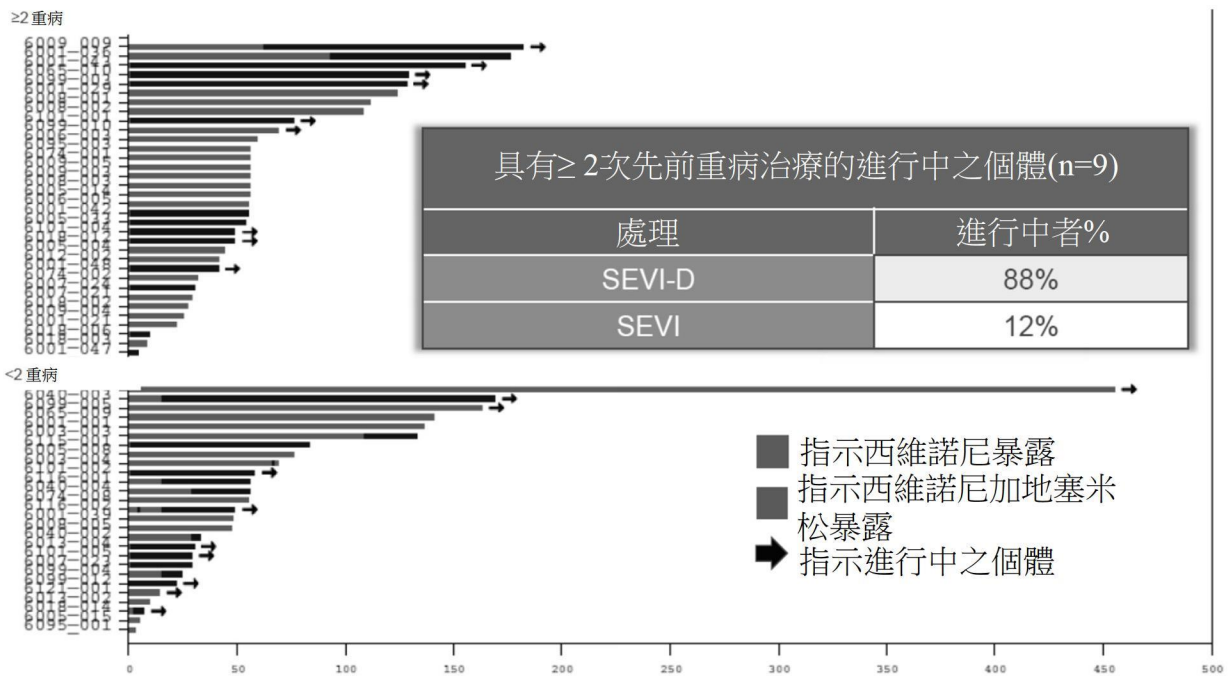
【圖11】

類別	無Dex ¹	加Dex ≥ 30天 ²	給予Dex之新個體 ³
個體處置	N = 32 (%)	N = 19 (%)	N = 19 (%)
中值隨訪時間，天(範圍)	305.5 (14, 542)	98.0 (30, 248)	59.0 (7, 167)
進行中	4 (12.5)	12 (63)	12 (63)
中止研究	N = 28 (%)	N = 7 (%)	N = 7 (%)
• 歸因於放射學進展	13 (41)	5 (26)	3 (15)
• 歸因於不良事件	5 (16)	1 (5)	3 (15)
• 歸因於臨床進展	6 (19)	0 (0)	0 (0)
• 歸因於死亡	2 (6)	0 (0)	0 (0)
• 歸因於其他原因 ⁴	2 (6)	1 (5)	1 (5)

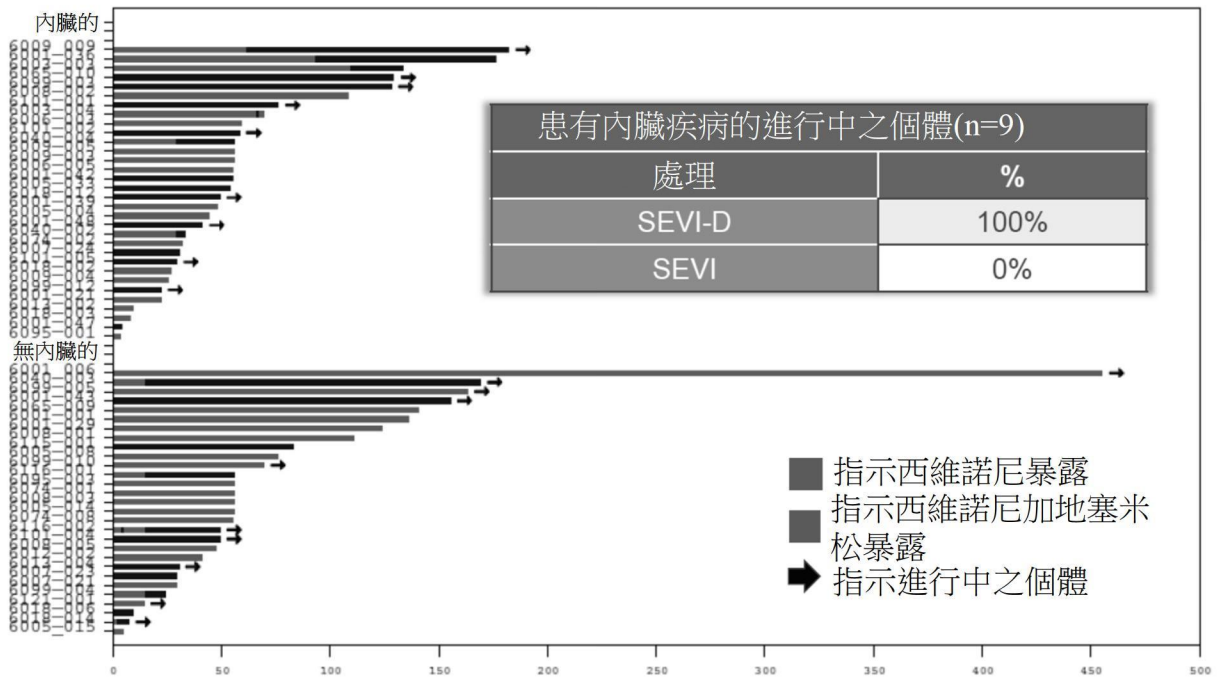
【圖12】



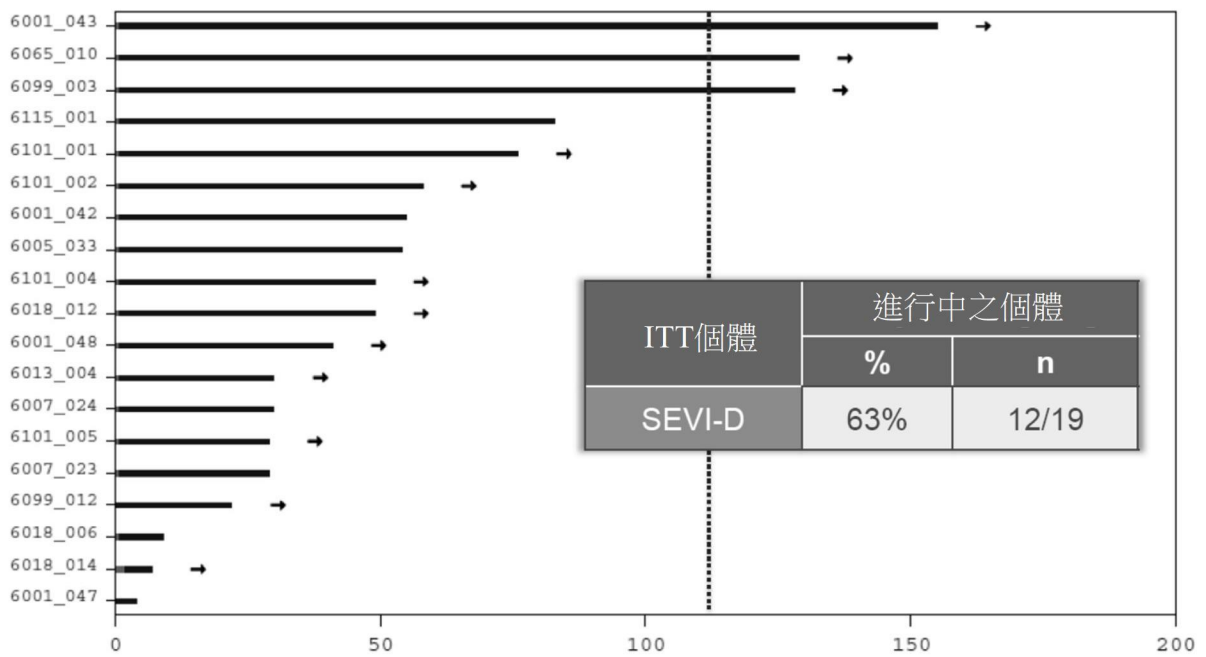
【圖13】



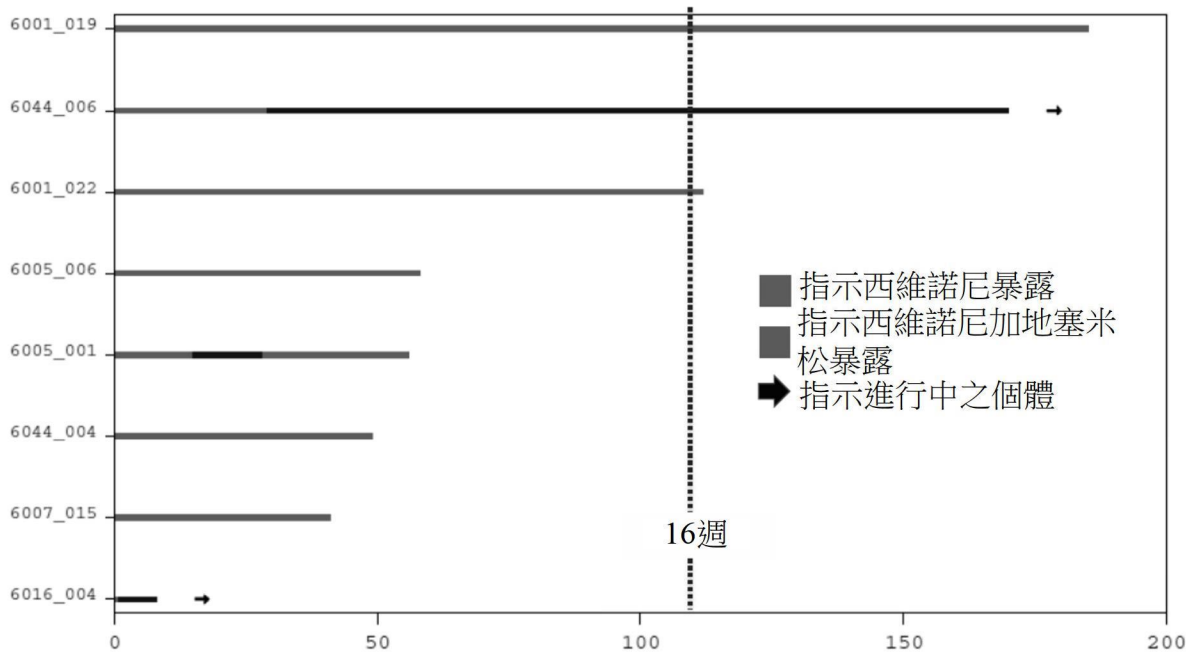
【圖14】



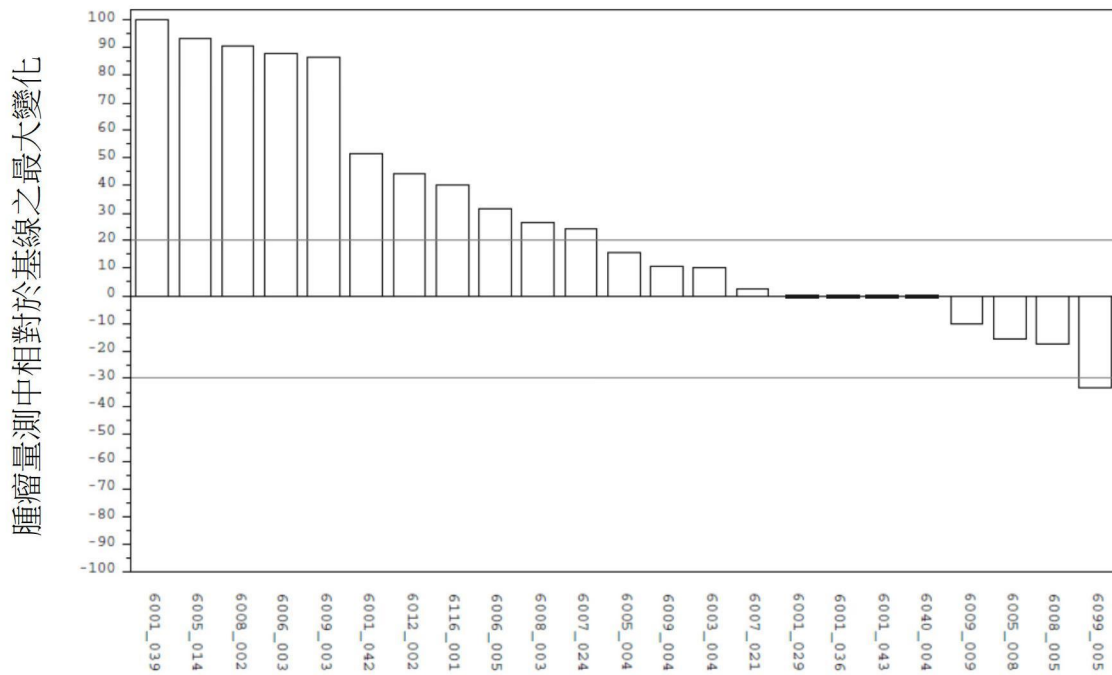
【圖15】



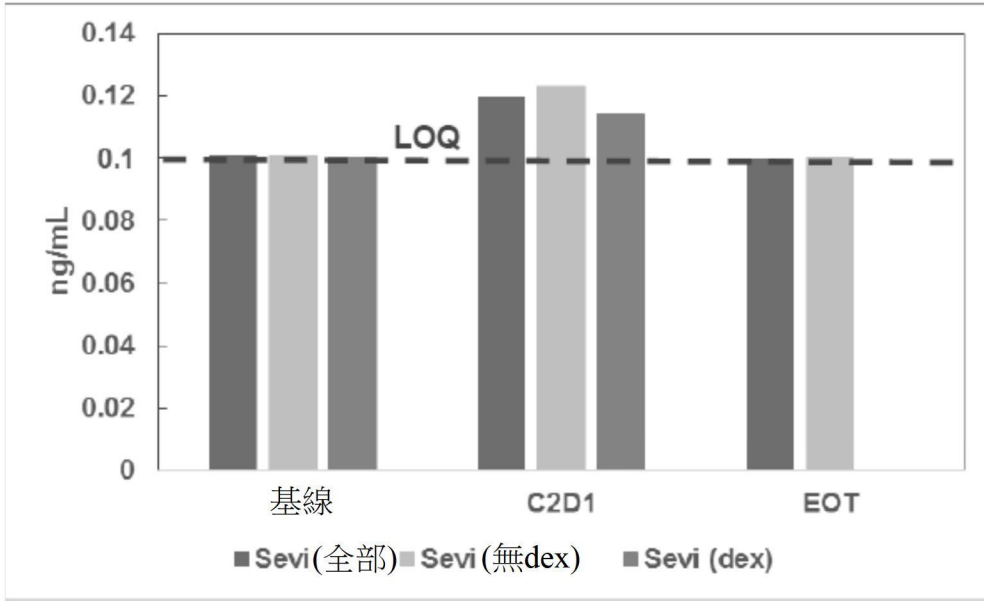
【圖16】



【圖17】



【圖18】

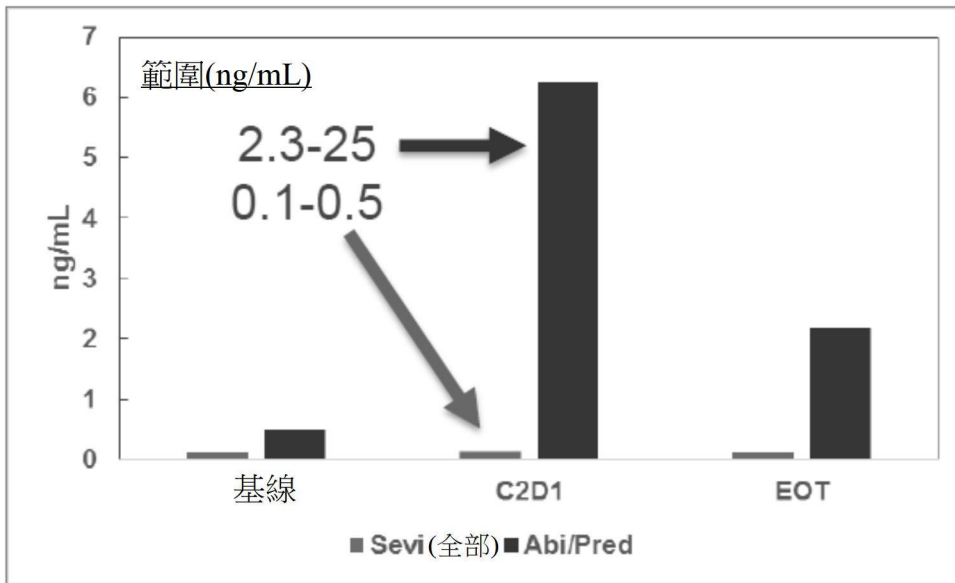


N=58

沒有處理樣本之SEVI加Dex結果

【圖19】

對Sevi或Abi之孕酮反應*



*N=89 ER+ BC (O'Shaughnessy 等人, 2016)

【圖20】

伴隨有任何.....之個體	無Dex ¹ N = 32 (%)	加DEX ≥ 30天 ² N = 19 (%)	給予Dex 之新個體 ³ N = 19 (%)
不良事件	31 (97)	15 (79)	13 (68)
嚴重不良事件	10 (31)	9 (47)	7 (37)
藥物相關不良事件	23 (72)	13 (68)	11 (58)
嚴重藥物相關不良事件	3 (9)	3 (16)	2 (11)
導致永久中止之不良事件	7 (22)	3 (16)	5 (26)
≥ 3級之不良事件	15 (47)	9 (47)	7 (37)
≥ 3級之藥物相關不良事件	8 (25)	4 (21)	3 (16)
導致藥物中斷之不良事件	13 (41)	8 (42)	6 (32)
導致藥物降低之不良事件	3 (9)	5 (26)	3 (16)
導致死亡之不良事件	1(3)	0 (0)	0 (0)

【圖21】

事件	1至2級		≥ 3級		所有等級	
	無Dex ¹ N = 31 (%)	給予Dex 之新個體 ² N = 13 (%)	無Dex ¹ N = 31 (%)	給予Dex 之新個體 ² N = 13 (%)	無Dex ¹ N = 31 (%)	給予Dex 之新個體 ² N = 13 (%)
噁心	12 (39)	1 (8)	1 (3)	0 (0)	13 (42)	1 (8)
疲勞	10 (32)	1 (8)	2 (6)	0 (0)	12 (39)	1 (8)
嘔吐	10 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	10 (10)	1 (8)
暈眩	4 (13)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	4 (13)	1 (8)
頭痛	3 (10)	1 (8)	1 (3)	0 (0)	4 (13)	1 (8)
視力模糊	3 (10)	3 (23)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	3 (23)
食慾下降	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)
便秘	1 (3)	3 (23)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	3 (23)

【圖22】

特別關注之AE	無Dex ¹ N = 95 (%)	新Dex ² N = 20 (%)	相對風險 (95% CI)
任何特殊AE	75 (79)	9 (45)	0.57 (0.34, 0.94)
疲勞	42 (44)	4 (20)	0.45 (0.18, 1.1)
噁心	37 (39)	3 (15)	0.39 (0.13, 1.1)
便秘	20 (21)	4 (20)	0.95 (0.36, 2.5)
暈眩	17 (18)	3 (15)	0.84 (0.27, 2.6)
震顫	9 (10)	2 (10)	1.1 (0.032, 1.6)
嘔吐	20 (22)	1 (5)	0.23 (0.025, 1.2)
視力模糊	15 (16)	3 (15)	0.89 (0.29, 2.8)
頭痛	15 (16)	2 (10)	0.63 (0.16, 2.6)
記憶障礙	8 (8)	1 (5)	0.59 (0.079, 4.5)
意識模糊狀態	7 (7)	3 (15)	2.04 (0.58, 7.2)
認知病症	9 (10)	0 (0)	N/A

【圖23】