(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119497613 A
(43)申请公布日 2025.02.21

(21)申请号 202380052307.3
(22)申请日 2023.05.09
(30)优先权数据
22382443.4 2022.05.09 EP
22382444.2 2022.05.09 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/062283 2023.05.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/217784 EN 2023.11.16
(71)申请人 奥莱松基因组股份有限公司
地址 西班牙
(72)发明人 R·索利瓦索利瓦 N·萨基洛托
C·马斯卡罗克鲁萨特
D·罗特兰特波佐
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 31/135(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61N 5/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书24页

(54)发明名称

使用LSD1抑制剂治疗NF1-突变肿瘤的方法

(57)摘要

本发明涉及LSD1抑制剂,其用于治疗NF1-突变肿瘤,即具有影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变的肿瘤。本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂。

CN 119497613 A

1.LSD1抑制剂,其用于治疗NF1-突变肿瘤。

2.药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,该药物组合物用于治疗NF1-突变肿瘤。

3.在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂。

4.LSD1抑制剂在治疗NF1-突变肿瘤中的用途。

5.LSD1抑制剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤的药物组合物中的用途。

6.权利要求1的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2的用于所述用途的药物组合物,权利要求3的方法,或权利要求4或5的用途,其中LSD1抑制剂为小分子。

7.权利要求1或6的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6的方法,或权利要求4-6任一项的用途,其中LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺、4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈及其药学上可接受的盐。

8.权利要求1、6或7任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2、6或7任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3、6或7任一项的方法,或权利要求4-7任一项的用途,其中LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他及其药学上可接受的盐。

9.权利要求1或6-8任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-8任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-8任一项的方法,或权利要求4-8任一项的用途,其中LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐。

10.权利要求9的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求9的用于所述用途的药物组合物,权利要求9的方法,或权利要求9的用途,其中LSD1抑制剂为亚达司他二盐酸盐。

11.权利要求1或6-8任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-8任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-8任一项的方法,或权利要求4-8任一项的用途,其中LSD1抑制剂为普罗德姆司他或其药学上可接受的盐。

12.权利要求11的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求11的用于所述用途的药物组合物,权利要求11的方法,或权利要求11的用途,其中LSD1抑制剂为普罗德姆司他苯磺酸盐。

13.权利要求1或6-8任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-8任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-8任一项的方法,或权利要求4-8任一项的用途,其中LSD1抑制剂为泊美德司他或其药学上可接受的盐。

14.权利要求13的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求13的用于所述用途的药物组合物,权利要求13的方法,或权利要求13的用途,其中LSD1抑制剂为泊美德司他双甲苯磺酸盐。

15.权利要求1或6-14任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-14任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-14任一项的方法或权利要求4-14任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤为NF1-突变癌。

16.权利要求1或6-14任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-14任一项

的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-14任一项的方法或权利要求4-14任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤选自NF1-突变白血病、NF1-突变淋巴瘤、NF1-突变肺癌、NF1-突变乳腺癌、NF1-突变食管胃癌、NF1-突变食管癌、NF1-突变胃癌、NF1-突变胃肠癌、NF1-突变结肠直肠癌、NF1-突变肝癌、NF1-突变卵巢癌、NF1-突变子宫癌、NF1-突变宫颈癌、NF1-突变胰腺癌、NF1-突变前列腺癌、NF1-突变膀胱癌、NF1-突变嗜铬细胞瘤、NF1-突变头颈癌、NF1-突变神经母细胞瘤、NF1-突变胶质母细胞瘤、NF1-突变视路神经胶质瘤、NF1-突变皮肤癌、NF1-突变恶性横纹肌样瘤、NF1-突变横纹肌肉瘤、NF1-突变尤因肉瘤、NF1-突变恶性周围神经鞘瘤、NF1-突变丛状神经纤维瘤、NF1-突变神经节瘤、NF1-突变虹膜色素缺陷瘤和NF1-突变皮肤神经纤维瘤。

17.权利要求1或6-16任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-16任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-16任一项的方法或权利要求4-16任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤为NF1-突变白血病。

18.权利要求17的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求17的用于所述用途的药物组合物,权利要求17的方法或权利要求17的用途,其中NF1-突变白血病为NF1-突变急性髓性白血病或NF1-突变急性淋巴细胞白血病。

19.权利要求1或6-16任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-16任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-16任一项的方法或权利要求4-16任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤为NF1-突变肺癌。

20.权利要求19的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求19的用于所述用途的药物组合物,权利要求19的方法或权利要求19的用途,其中NF1-突变肺癌为NF1-突变小细胞肺癌。

21.权利要求1或6-16任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-16任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-16任一项的方法或权利要求4-16任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤为NF1-突变恶性横纹肌样瘤。

22.权利要求1或6-16任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-16任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-16任一项的方法或权利要求4-16任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤为NF1-突变恶性周围神经鞘瘤。

23.权利要求1或6-14任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-14任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-14任一项的方法或权利要求4-14任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤为NF1-突变丛状神经纤维瘤。

24.权利要求1或6-23任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-23任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-23任一项的方法或权利要求4-23任一项的用途,其中NF1-突变肿瘤具有影响NF1基因的一种或多种失活突变或失活遗传改变。

25.权利要求1或6-24任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-24任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-24任一项的方法或权利要求4-24任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物施用于具有I型神经纤维瘤病的个体。

26.权利要求1或6-24任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-24任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-24任一项的方法或权利要求4-24任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物施用于不具有I型神经纤维瘤病的个体。

27.权利要求1或6-26任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-26任一项

的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-26任一项的方法或权利要求4-26任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物施用于为人的个体。

28.权利要求1或6-27任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-27任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-27任一项的方法或权利要求4-27任一项的用途,其中通过口服施用LSD1抑制剂或药物组合物。

29.权利要求1或6-28任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-28任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-28任一项的方法或权利要求4-28任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物与一种或多种另外的抗癌剂和/或与放疗组合施用。

30.制品,其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的抗癌剂,该制品用于治疗NF1-突变肿瘤。

31.在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的制品,该制品在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的抗癌剂。

32.权利要求30的用于所述用途的制品或权利要求31的方法,其中:

-LSD1抑制剂如权利要求6-14任一项中所定义;和/或

-NF1-突变肿瘤如权利要求15-24任一项中所定义;和/或

-制品所施用的个体如权利要求25-27任一项中所定义;和/或

-通过口服施用制品。

使用LSD1抑制剂治疗NF1-突变肿瘤的方法

[0001] 领域

[0002] 本发明涉及NF1-突变肿瘤的疗法领域,所述肿瘤即具有影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变的肿瘤。特别地,本发明提供了LSD1抑制剂,其用于治疗NF1-突变肿瘤。本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂。

[0003] 背景

[0004] 肿瘤,特别是恶性肿瘤(癌症)是全球主要的死亡原因之一。癌症的临床处置方式在过去几十年中发生了根本性改变。在过去,癌症仅能用化疗“脏”药物治疗,这种药物通过干扰DNA或基本的细胞周期机制来非特异性地限制细胞增殖。而如今,将新的个性化和精准医疗方法设计成阻断癌细胞的生长,同时主要保护身体的其它细胞。这种方法的优点在于靶向疗法对正常细胞的危害较小。

[0005] 表观遗传学是癌症精准医学的新兴领域之一,其中第一代药物已获得FDA批准,并且还有更多药物正在进行临床试验。赖氨酸特异性去甲基化酶1(LSD1或KDM1A)是一种表观遗传酶,其通过使组蛋白H3尾的具有相反作用的两个不同的残基、即赖氨酸4(H3K4)和赖氨酸9(H3K9)去甲基化来调节基因表达。H3K4去甲基化与转录抑制相关,而H3K9去甲基化则与转录活化相关。此外,LSD1是许多控制基因抑制中增强子-启动子接触的多蛋白复合物的组成部分,例如NurD和CoRest。已经证实LSD1在癌症例如白血病和小细胞肺癌(SCLC)中起关键作用,并且致力于LSD1抑制剂的开发。已经研发了催化活性位点靶向抑制剂,例如亚达司他(iadademstat)、泊美德司他(bomedemstat)和普罗德姆司他(pulrodemstat)。这些化合物在LSD1的活性位点深处结合,从而阻断到达至蛋白质底物(例如组蛋白H3尾)和非底物蛋白质相互作用子(例如SNAG-结构域转录因子),由此抑制LSD1的催化活性和骨架相互作用。已经将LSD1抑制剂描述为在特定肿瘤类型中具有潜在的抗增殖活性,并且目前正在临床试验中作为癌症例如急性髓性白血病(AML)和SCLC的治疗进行测试。

[0006] NF1为I型神经纤维瘤病中突变的肿瘤抑制基因,I型神经纤维瘤病为最常见的单基因病症之一,每3000人中就有约1人受到影响。这是一种常染色体显性综合征,其特征在于患者易感发生称作丛状神经纤维瘤(PN)的良性肿瘤,最终可能发展为恶性(恶性周围神经鞘瘤-MPNST)并且伴随一系列神经发育问题,例如认知和学习失能、癫痫、言语问题、孤独症和活动过度。神经纤维瘤病患者也倾向于发生除MPNST以外的一系列恶性肿瘤,例如神经胶质瘤、胃肠间质瘤、横纹肌肉瘤和白血病。NF1基因与许多其它肿瘤抑制基因例如p53、PTEN或Rb一样,在多种非神经纤维瘤病相关的癌症中也经常发生突变。因此,已经描述,NF1基因的体细胞突变在皮肤黑素瘤中的发生频率高达12-30%,在急性髓性白血病中高达3.5-23.6%,在卵巢癌中高达12-34.4%,在胶质母细胞瘤中高达14-23%,并且在肺鳞状细胞癌中高达10.3-11%等(Philpott C等人,Hum Genomics,2017,11(1):13,doi:10.1186/s40246-017-0109-3)。因此,NF1基因中的突变促使多种具有和不具有I型神经纤维瘤病的恶性肿瘤发生。NF1基因蛋白产物神经纤维瘤蛋白是RAS途径的负调节蛋白,RAS途径是促进细胞生长和分裂的信号轴。一个公认的推定在于,NF1基因的种系或体细胞突变通过损害神

经纤维瘤蛋白对RAS的负控制而促使癌症的进展(Philpott C等人,loc.cit.;Tao J等人,Cancer Cell Int,2020,20:492,doi:10.1186/s12935-020-01570-8)。然而,NF1为由约60个外显子组成的巨大基因,其编码超过2800个氨基酸组成的大的多-结构域蛋白。因此,它可能具有除RAS抑制之外的许多功能,这些功能也可能与肿瘤发生有关。部分由NF1基因突变驱动的许多恶性肿瘤预后非常差,并且仍需要靶向治疗。因此,开发新的治疗选择来治疗NF1-突变肿瘤具有重大的药学和医学意义。本发明解决了这一需求和其它需求。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明基于令人惊奇的发现:LSD1抑制剂,例如亚达司他、泊美德司他和普罗德姆司他有利地有效治疗NF1-突变肿瘤,特别包括NF1-突变急性髓性白血病(AML)、NF1-突变急性淋巴细胞白血病(ALL)、NF1-突变恶性横纹肌样瘤(MRT)、NF1-突变小细胞肺癌(SCLC)、NF1-突变恶性周围神经鞘瘤(MPNST)和NF1-突变丛状神经纤维瘤,也如下文实施例部分进一步所述的。因此,本发明提供了特别有利的和靶向的治疗方法,其用于治疗NF1-突变肿瘤。

[0009] 因此,本发明涉及用于治疗NF1-突变肿瘤的LSD1抑制剂。

[0010] 本发明还涉及药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,该药物组合物用于治疗NF1-突变肿瘤。

[0011] 本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂)。

[0012] 另外,本发明涉及LSD1抑制剂在治疗NF1-突变肿瘤中的用途。

[0013] 本发明还涉及LSD1抑制剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤的药物(或药物组合物)中的用途。

[0014] 发明详述

[0015] 如上所述,本发明基于令人惊奇的发现:LSD1抑制剂有利地有效治疗NF1-突变肿瘤,特别包括NF1-突变急性髓性白血病(AML)、NF1-突变急性淋巴细胞白血病(ALL)、NF1-突变恶性横纹肌样瘤(MRT)、NF1-突变小细胞肺癌(SCLC)、NF1-突变恶性周围神经鞘瘤(MPNST)和NF1-突变丛状神经纤维瘤,也如下文实施例部分进一步描述和证实的。因此,发现示例性LSD1抑制剂亚达司他在一系列不同的NF1-突变肿瘤细胞系中高度有效。同样证实,具有不同化学骨架并且包括可逆和不可逆LSD1抑制剂的其它LSD1抑制剂可以有效治疗NF1-突变肿瘤,也如实施例部分中所述的。

[0016] 因此,本发明涉及用于治疗NF1-突变肿瘤的LSD1抑制剂。本发明还涉及药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,该药物组合物用于治疗NF1-突变肿瘤。本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂)。另外,本发明涉及LSD1抑制剂在治疗NF1-突变肿瘤中的用途。本发明还涉及LSD1抑制剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤的药物(或药物组合物)中的用途。

[0017] 根据本发明,“LSD1抑制剂”是指降低、减少、阻断或抑制LSD1的基因表达、活性或功能的化合物。下文在标题“LSD1抑制剂”中提供了其实例。优选的LSD1抑制剂包括亚达司

他或其药学上可接受的盐(例如亚达司他二盐酸盐)、普罗德姆司他或其药学上可接受的盐(例如普罗德姆司他苯磺酸盐)和泊美德司他或其药学上可接受的盐(例如泊美德司他双甲苯磺酸盐)的每一种。特别优选的LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐(例如亚达司他二盐酸盐)。

[0018] 优选通过口服施用LSD1抑制剂(例如亚达司他或其药学上可接受的盐)。可以通过口服施用、特别是通过经口摄取的示例性制剂如下文更详细地描述。

[0019] 根据本发明治疗的个体可以是人或动物(例如非人哺乳动物),并且优选人。

[0020] 根据本发明治疗的NF1-突变肿瘤可以为任意肿瘤(包括例如下文进一步列出的特别类型的肿瘤中的任一种),其具有影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(例如下文提及或涉及的特别的突变/遗传改变中的任意一种或多种),特别是影响NF1基因的一种或多种失活突变或失活遗传改变。因此,本发明特别涉及治疗NF1-突变肿瘤,所述肿瘤具有NF1基因中的一种或多种失活突变或失活遗传改变。此类影响NF1基因的失活突变或失活遗传改变特别包括功能丧失突变,并且导致其蛋白产物神经纤维瘤蛋白的表达和/或稳定性和/或活性降低或缺失。此外,此类突变或遗传改变可能会影响NF1基因的一个或两个等位基因。

[0021] 根据本发明治疗的NF1-突变肿瘤可以为恶性(癌性)或良性(非癌性)的。此外,恶性或良性NF1-突变肿瘤可以为实体瘤或非实体瘤。优选NF1-突变肿瘤为NF1-突变恶性肿瘤,即NF1-突变癌。

[0022] 根据本发明治疗的NF1-突变恶性肿瘤(或NF1-突变癌)的实例特别包括NF1-突变白血病(例如NF1-突变急性髓性白血病(AML)、NF1-突变急性淋巴细胞白血病(ALL)或NF1-突变T-细胞急性淋巴母细胞白血病)、NF1-突变淋巴瘤(例如NF1-突变非霍金奇淋巴瘤,还包括NF1-突变伯基特淋巴瘤)、NF1-突变肺癌(例如NF1-突变小细胞肺癌(SCLC)或NF1-突变非小细胞肺癌(NSCLC),还包括NF1-突变肺鳞状细胞癌)、NF1-突变乳腺癌(例如NF1-突变三阴性乳腺癌)、NF1-突变食管胃癌、NF1-突变食管癌、NF1-突变胃癌、NF1-突变胃肠癌、NF1-突变结肠直肠癌(cancer)(例如NF1-突变结肠直肠癌(carcinoma))、NF1-突变肝癌、NF1-突变卵巢癌、NF1-突变子宫癌(cancer)(例如NF1-突变子宫癌(carcinoma))、NF1-突变宫颈癌(cancer)(例如NF1-突变宫颈癌(carcinoma))、NF1-突变胰腺癌、NF1-突变前列腺癌(例如NF1-突变前列腺腺癌)、NF1-突变膀胱癌(cancer)(例如NF1-突变膀胱癌(carcinoma))、NF1-突变嗜铬细胞瘤、NF1-突变头颈癌(cancer)(例如NF1-突变头颈癌(carcinoma))、NF1-突变神经母细胞瘤、NF1-突变胶质母细胞瘤、NF1-突变视路神经胶质瘤、NF1-突变皮肤癌(例如NF1-突变黑素瘤,还包括NF1-突变结缔组织增生性黑素瘤)、NF1-突变恶性横纹肌样瘤、NF1-突变横纹肌肉瘤、NF1-突变尤因肉瘤或NF1-突变恶性周围神经鞘瘤(MPNST)。

[0023] 如上所述,尽管所治疗的NF1-突变肿瘤优选为NF1-突变恶性肿瘤,但是本发明还特别涉及同样构成病理学情况的NF1-突变良性肿瘤(并且还可以称作NF1-突变良性瘤障碍)。NF1-突变良性肿瘤的实例特别包括NF1-突变丛状神经纤维瘤、NF1-突变神经节瘤、NF1-突变虹膜色素缺陷瘤或NF1-突变皮肤神经纤维瘤。NF1-突变良性肿瘤还可以为NF1-突变恶变前肿瘤。

[0024] 根据本发明治疗的NF1-突变肿瘤的特别优选的实例包括NF1-突变白血病(例如NF1-突变AML或NF1-突变ALL)、NF1-突变恶性横纹肌样瘤、NF1-突变肺癌(例如NF1-突变

SCLC)、NF1-突变MPNST或NF1-突变丛状神经纤维瘤。

[0025] 此外,所治疗的NF1-突变肿瘤还可以为NF1-突变肿瘤,其不是NF1-突变MPNST(包括上述特别类型的恶性或良性NF1-突变肿瘤,它们与MPNST不同)。

[0026] 在人体中,NF1基因位于染色体17q11.2上,并且编码称作神经纤维瘤蛋白的蛋白产物。人神经纤维瘤蛋白同种型2的典型氨基酸序列长度为2839个残基(参见,例如Uniprot标识符P21359-1;https://www.uniprot.org/uniprot/P21359.fasta),并且同种型1的典型氨基酸序列长度为2818个残基(参见,例如Uniprot标识符P21359-2;https://www.uniprot.org/uniprot/P21359-2.fasta)。这两种同种型被视为最具生物学相关性。同种型2存在于大多数人体组织中,但不存在于中枢神经系统的神经元中。NF1基因能够通过其约60个外显子的不同组合产生其它交替剪接同种型。

[0027] 人类基因突变数据库中报告了NF1基因中的多于3000个的种系突变(HGMD;http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)和The Cancer Genome Atlas中报告了多于1000个的体细胞突变(TCGA;https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga);另外参见Scheer M等人,Int J Mol Sci,2021,23(1):352,doi:10.3390/ijms23010352。许多特征化突变为功能丧失的,这意味着它们最终会对蛋白产物的功能产生负面影响。在基因水平上,已经描述了所有种类的突变,包括无义、错义、移码、得失位(插入或缺失)、微缺失、倒置、剪接位点变异、完全易位和复杂重排。然而,NF1基因内不存在明确的局部突变聚集模式。为了识别NF1基因中的突变或遗传改变,建议应用突变检测流程以便可靠地表征NF1突变,其中使用一系列不同的算法,这些算法经过专门微调以便检测下一代测序(NGS)读数中的单核苷酸变体(SNV)、得失位或易位。可以评估样本,例如从个体获得的活检样本中的NF1基因中的突变或遗传改变的存在。

[0028] 神经纤维瘤蛋白的结构域结构复杂,并且从N-末端到C-末端包含:

[0029] (1)N-热结构域,其中包含富含半胱氨酸和丝氨酸的结构域/GTPase活化结构域(CSRD)和微管蛋白结合结构域(TBD);

[0030] (2)GTPase-活化结构域(GAP)相关结构域(GRD),其促进活性Ras-GTP水解为无活性形式的Ras-GDP;

[0031] (3)Sec14同源片段;

[0032] (4)普列克底物蛋白同源(PH)-样结构域;以及

[0033] (5)包含类热重复结构域(HLR)和C-末端结构域(CTD)的C-热结构域,其中发现了多配体聚糖结合结构域(SBD)。

[0034] 此外,Sec14、PH-样和HLR结构域构成了所谓的富含亮氨酸的结构域(LRD)的组成部分。发现二聚化位点散布在N-热结构域内(在远端N-末端和TBD处),并且特别是在C-热结构域中。

[0035] 通常,根据本发明治疗的NF1-突变肿瘤可以在NF1基因产物神经纤维瘤蛋白的上述结构域或片段中的任一个(或几个)的NF1基因序列中具有一种或多种突变或遗传改变(特别是一种或多种失活突变或失活遗传改变)。

[0036] 因此,例如,NF1-突变肿瘤可以为具有位于NF1的GTPase活化结构域(GAD)相关结构域(GRD)中的一种或多种失活突变的NF1-突变肿瘤(例如NF1-突变AML)。

[0037] 在一些实施方案中,NF1-突变肿瘤具有位于NF1的富含半胱氨酸和丝氨酸的结构

域/GTPase活化结构域(CSRD)中的一种或多种失活突变。

[0038] 在一些实施方案中,NF1-突变肿瘤具有位于NF1的富含亮氨酸的结构域(LRD)中的一种或多种失活突变。

[0039] 在一些实施方案中,NF1-突变肿瘤具有位于NF1的至少一种二聚化界面上的一种或多种失活突变。

[0040] 此外,本发明特别涉及治疗个体的NF1-突变肿瘤,所述个体已经被确定(或诊断)为患有NF1-突变肿瘤(例如上述特别或示例性的NF1-突变肿瘤的任一种)。特别地,本发明还涉及相应的治疗(或相应的方法或用途),其包括测试个体具有存在影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(包括例如上述突变或遗传改变的任一种)的肿瘤的步骤,以及如果已经确定存在此类突变或遗传改变,则包括给个体施用LSD1抑制剂的后续步骤。

[0041] 因此,本发明提供了LSD1抑制剂,其用于治疗个体的NF1-突变肿瘤,所述个体已经被确定(或诊断)为患有NF1-突变肿瘤。本发明还涉及包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于治疗个体的NF1-突变肿瘤,所述个体已经被确定(或诊断)为患有NF1-突变肿瘤。本发明还提供了治疗个体的NF1-突变肿瘤的方法,所述个体已经被确定(或诊断)为患有NF1-突变肿瘤,该方法包括给有此需要的个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物)。此外,本发明涉及LSD1抑制剂在治疗个体的NF1-突变肿瘤中的用途,所述个体已经被确定(或诊断)为患有NF1-突变肿瘤。本发明还涉及LSD1抑制剂在制备用于治疗个体的NF1-突变肿瘤的药物(或药物组合物)中的用途,所述个体已经被确定(或诊断)为患有NF1-突变肿瘤。

[0042] 此外,本发明提供了LSD1抑制剂,其用于治疗NF1-突变肿瘤,其中所述用途包括测试个体具有存在影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(包括例如上述突变或遗传改变的任一种)的肿瘤的步骤,以及如果已经确定存在所述影响NF1基因的突变或遗传改变,则包括给个体施用LSD1抑制剂的步骤。本发明还涉及包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于治疗NF1-突变肿瘤,其中所述用途包括测试个体具有存在影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(包括例如上述突变或遗传改变的任一种)的肿瘤的步骤,以及如果已经确定存在所述影响NF1基因的突变或遗传改变,则包括给个体施用所述药物组合物的步骤。本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤的方法,该方法测试个体具有存在影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(包括例如上述突变或遗传改变的任一种)的肿瘤的步骤,以及如果已经确定存在所述影响NF1基因的突变或遗传改变,则包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物)的步骤。此外,本发明涉及LSD1抑制剂在治疗NF1-突变肿瘤中的用途,其中所述治疗包括测试个体具有存在影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(包括例如上述突变或遗传改变的任一种)的肿瘤,以及如果已经确定存在所述影响NF1基因的突变或遗传改变,则给个体施用LSD1抑制剂。本发明还涉及LSD1抑制剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤的药物(或药物组合物)中的用途,其中所述治疗包括测试个体具有存在影响NF1基因的一种或多种突变或遗传改变(包括例如上述突变或遗传改变的任一种)的肿瘤,以及如果已经确定存在所述影响NF1基因的突变或遗传改变,则给个体施用所述药物(或所述药物组合物)。

[0043] 尽管NF1基因中的突变或遗传改变是I型神经纤维瘤病(一种遗传病)的标志,但是此类突变或遗传改变促成具有I型神经纤维瘤病的个体中和不具有I型神经纤维瘤病的个体中一系列不同肿瘤的发生。因此,在一些实施方案中,本发明涉及治疗具有I型神经纤维瘤病的个体的NF1-突变肿瘤。因此,本发明涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物),其用于治疗NF1-突变肿瘤,其中将LSD1抑制剂(或药物组合物)施用于具有I型神经纤维瘤病的个体。本发明还特别涉及治疗不具有I型神经纤维瘤病的个体的NF1-突变肿瘤。因此,在一些实施方案中,本发明涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物),其用于治疗NF1-突变肿瘤,其中将LSD1抑制剂(或药物组合物)施用于不具有I型神经纤维瘤病的个体。

[0044] 所治疗的NF1-突变肿瘤还可以为转移性NF1-突变恶性肿瘤,即转移性NF1-突变癌。因此,所治疗的NF1-突变肿瘤可以为已经形成转移灶,即已经扩散至个体身体的一个或多个其它部位的原发性NF1-突变癌。

[0045] 所治疗的NF1-突变肿瘤还可以为复发性或难治性NF1-突变癌。

[0046] LSD1抑制剂在治疗NF1-突变肿瘤中的治疗作用可以在另外的体外或体内试验以及人临床试验中得到进一步证实,药物开发领域的普通技术人员易于建立这些试验。

[0047] LSD1抑制剂

[0048] 如本文所用,“LSD1抑制剂”是指减少、降低、阻断或抑制LSD1的基因表达、活性或功能的化合物/物质。用作LSD1抑制剂的化合物在本领域中是已知的。通常,任何用作LSD1抑制剂的分子均可以在本发明的背景下使用。优选地,LSD1抑制剂为小分子。此外,LSD1抑制剂可以为不可逆LSD1抑制剂或可逆LSD1抑制剂。另外如下面的实施例部分所示,根据本发明,不可逆和可逆LSD-1抑制剂均可以用于治疗NF1-突变肿瘤。典型不可逆LSD1抑制剂包括基于环丙基胺的化合物,如亚达司他和泊美德司他,其属于实施例部分使用的LSD1抑制剂。可逆LSD1抑制剂的代表性的实例为化合物普罗德姆司他,其也在实施例部分使用。优选地,LSD1抑制剂为选择性LSD1抑制剂;如本文所用,“选择性LSD1抑制剂”是指LSD1抑制剂,其对LSD1表现出的选择性至少是对其它FAD-依赖性单胺氧化酶,特别是对MAO-A和MAO B的10-倍(优选至少100-倍)的选择性(例如可以通过测定LSD1、MAO-A和MAO-B的IC_{50}值来评估)。

[0049] 将小分子LSD1抑制剂的示例性清单提供在下表中:

[0050]

化学名	通用名称/代码	国际非专有名称(INN)
(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺	ORY-1001	亚达司他
4-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟苄腈	CC-90011	普罗德姆司他
N-[(2S)-5-{[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基]氨基}-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺	IMG-7289	泊美德司他
(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟基苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酰肼	SP-2577	塞利德司他
1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸		
3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺		
5-((((1R,2S)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺	ORY-2001	伐非德司他
N-((反式)-2-苯基环丙基)哌啶-4-胺	OG-668,也称作GSK-LSD1	
N-[4-[(反式)-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	T-3775440	
1-吗啉代-3-(4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基)哌啶-1-基)丙-1-酮	MRTX1519	
4-[[4-[[[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基]甲基]-1-哌啶基]甲基]-苯甲酸	GSK2879552	
4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-苯基丁-1-烯-2-基)环丙基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙醇		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-苯基丁-1-烯-2-基)环丙基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-1,3-二醇		

[0051]

4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈	TAS1440	

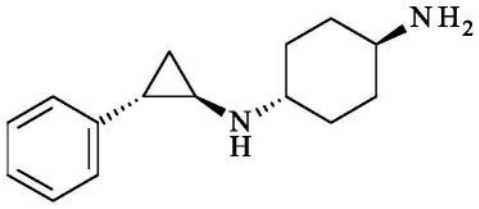
[0052] 因此,本发明使用的LSD1抑制剂可以为例如上表中列出的特别化合物中的任一种或这些化合物的任一种的药学上可接受的盐。

[0053] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂为本领域已知的LSD1抑制剂,包括例如下列文献中公开的化合物中的任一种:WO2010/043721、WO2010/084160、WO2010/143582、WO2011/035941、WO2011/042217、WO2011/131576、WO2011/131697、WO2012/013727、WO2012/013728、WO2012/045883、WO2012/135113、WO2013/022047,EP2743256A1、WO2013/025805、WO2013/057320、WO2013/057322、WO2014/058071、EP2907802A1、WO2014/084298,EP2927212A1、WO2014/086790、WO2014/164867、WO2014/194280、WO2014/205213、WO2015/021128、WO2015/

031564、WO2015/089192、WO2015/120281、WO2015/123408、WO2015/123424、WO2015/123437、WO2015/123465、WO2015/134973、WO2015/168466、WO2015/181380、WO2015/200843、WO2016/003917、WO2016/004105、WO2016/007722、WO2016/007727、WO2016/007731、WO2016/007736、WO2016/034946、WO2016/037005、WO2016/123387、WO2016/130952、WO2016/161282、WO2016/172496、WO2016/177656、WO2017/004519、WO2017/027678、WO2017/079476、WO2017/079670、WO2017/090756、EP3381896A1、WO2017/109061、WO2017/116558、WO2017/149463、WO2017/157322、EP3431471A1、WO2017/184934、WO2017/195216、WO2017/198780、WO2017/215464、EP3486244A1、WO2018/081342、WO2018/081343、WO2018/137644、EP3575285A1、WO2018/213211、WO2018/216800、EP3632897A1、WO2018/226053、WO2018/234978、WO2019/009412、WO2019/034774、WO2019/054766、WO2019/217972、WO2019/222069、WO2020/015745、EP3825309A1、WO2020/047198、WO2020/052647、WO2020/052649、EP3851440A1、WO2020/138398、WO2020/159285,EP3907225A1、WO2021/058024、WO2021/095835、WO2021/175079、WO2022/072811、WO2022/171044、WO2022/188709、WO2022/240886、WO2022/267495、WO2023/069884、WO2023/284651、US2017-0283397、US2022-0064126、CN103054869、CN103319466、CN104119280、CN105541806、CN105924362、CN105985265、CN106045862、CN106045881、CN106432248、CN106478639、CN106831489、CN106928235、CN107033148、CN107174584、CN107176927、CN107459476、CN107474011、CN107501169、CN107936022、CN108530302、CN109265462、CN109293664、CN109535019、CN110204551、CN110478352、CN111072610、CN111454252、CN112110936、CN112409310、CN112920130、CN113087712、CN113105479、CN113264903、CN113582906、CN113599380、CN114502561、CN114805205、CN114805261、KR20190040763或KR20190040783,其各自通过引用整体并入本文(特别包括这些文献中的每一篇的实施例部分中所述的化合物)。因此,LSD1抑制剂可以为例如上述文献中的每一篇中公开的化合物(包括例如这些文献中的每一篇的实施例部分中的化合物),其中所述化合物可以以非盐形式或药学上可接受的盐的形式使用。

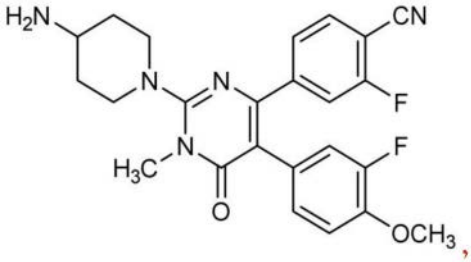
[0054] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺、伐非德司他、4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈及其药学上可接受的盐(即上述化合物的任一种的药学上可接受的盐)。

[0055] 亚达司他为选择性和不可逆LSD1抑制剂。亚达司他为下式的化合物的INN:

[0056] 

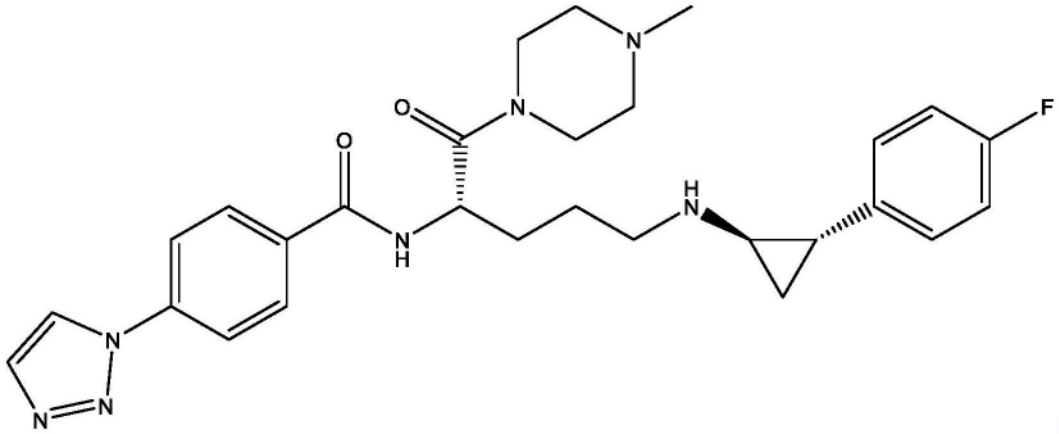
[0057] [CAS注册号1431304-21-0],也称作ORY-1001或(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺。亚达司他已经描述在例如WO2013/057322的实施例5中。亚达司他的药学上可接受的盐、包括盐酸盐(特别是亚达司他二盐酸盐)也描述在WO2013/057322中。

[0058] 普罗德姆司他为下式的可逆LSD1抑制剂

[0059] 

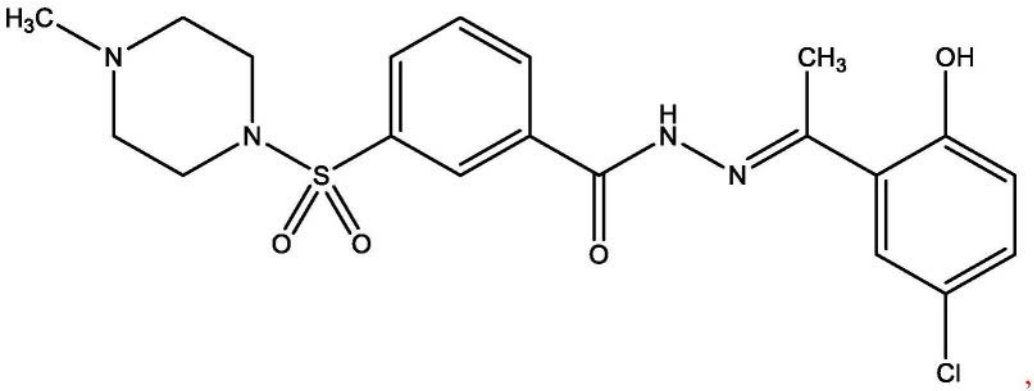
[0060] [CAS注册号1821307-10-1],也称作CC-90011,化学名为4-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟苄腈。普罗德姆司他已经描述在例如WO2015/168466和WO2017/79670中。其中还描述了其药学上可接受的盐,包括苯磺酸盐。

[0061] 泊美德司他为下式的不可逆LSD1抑制剂

[0062] 

[0063] [CAS注册号1990504-34-1],也称作IMG-7289,化学名为N-[(2S)-5-{[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基]氨基}-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺。泊美德司他已经描述在例如WO2016/130952和WO2018/35259中。其中还描述了其药学上可接受的盐,包括双甲苯磺酸盐。

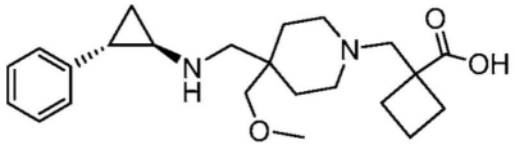
[0064] 塞利德司他为下式的LSD1抑制剂

[0065] 

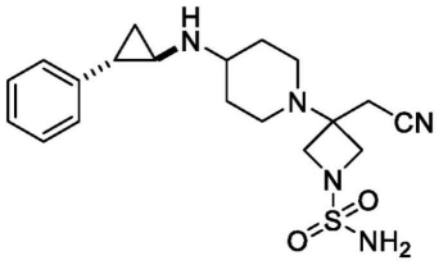
[0066] [CAS注册号1423715-37-0],也称作SP-2577,化学名为(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟基苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酰肼。塞利德司他已经描述在例如WO2013/025805和WO2014/205213中。

[0067] 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)

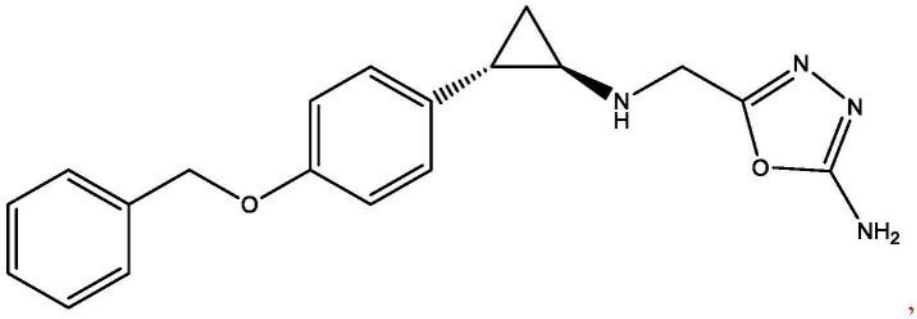
环丁烷甲酸为不可逆LSD1抑制剂,其描述在例如WO2015/123465和WO2017/27678中。其中还描述了其药学上可接受的盐,包括对甲苯磺酸盐。该化合物的结构可以描述如下:

[0068] 

[0069] 3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺为不可逆LSD1抑制剂,其描述在例如WO2020/047198中。其中还描述了其药学上可接受的盐。该化合物的结构可以描述如下:

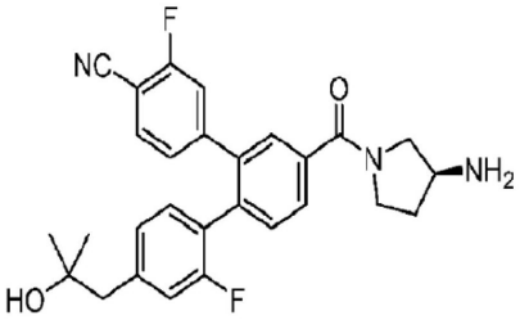
[0070] 

[0071] 伐非德司他为下式的不可逆LSD1抑制剂:

[0072] 

[0073] 也称作ORY-2001、5-((((1R,2S)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺或(-)5-((((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。伐非德司他已经描述在例如WO2012/13728的实施例35中。

[0074] 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈为LSD1抑制剂,其描述在例如WO2017/090756(或EP3381896A1;参见实施例37)、WO2021/095835、WO2022/240886和WO2023/054547中。其中还描述了该化合物的药学上可接受的盐,包括苯甲酸盐、山梨酸盐、琥珀酸盐、L-酒石酸盐、盐酸盐、半富马酸盐、单富马酸盐、半草酸盐、单草酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐或马来酸盐。该化合物的特别的固体形式描述在WO2022/240886中。该化合物在本文中也称作“TAS1440”。该化合物的结构可以描述如下:

[0075] 

[0076] LSD1抑制剂的其它实例包括SYHA1807或其药学上可接受的盐或JBI-802或其药学上可接受的盐。

[0077] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺、4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈及其药学上可接受的盐。

[0078] 特别地,LSD1抑制剂可以选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺及其药学上可接受的盐。

[0079] 在优选的实施方案中,LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,LSD1抑制剂为普罗德姆司他或其药学上可接受的盐(例如普罗德姆司他苯磺酸盐)。在一些实施方案中,LSD1抑制剂为泊美德司他或其药学上可接受的盐(例如泊美德司他双甲苯磺酸盐)。

[0080] 特别优选的LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,亚达司他作为二盐酸盐使用(即亚达司他二盐酸盐)。

[0081] 除非另有特别指示,否则贯穿于本说明书和权利要求书中任何所涉及的LSD1抑制剂(例如亚达司他)包括非盐形式及其任一药学上可接受的盐这样的LSD1抑制剂。当LSD1抑制剂为亚达司他时,优选以药学上可接受的盐的形式使用,优选盐酸盐,更优选二盐酸盐。

[0082] 药物制剂

[0083] 本发明使用的LSD1抑制剂以及本发明使用的包含LSD1抑制剂的任意药物组合物可以通过任意适合于所治疗病症的途径施用。示例性的途径包括口服、非肠道(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、吸入、皮内、鞘内、硬膜外和输注技术)、经皮、直肠、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。优选地,通过口服施用LSD1抑制剂(或相应的药物组合物)。

[0084] 可以以任意便利的药物组合物或制剂的形式施用本发明使用的LSD1抑制剂,例如作为片剂、散剂、胶囊剂、溶液剂、分散体、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物/制剂可以包含药物制剂中常用的组分,例如稀释剂、载体、pH修饰剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂、抗氧化剂和/或其它活性剂。它们还可以包含其它具有治疗活性或治疗价值的物质。

[0085] 通过混合LSD1抑制剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂制备典型的制剂。适合的赋形剂是本领域技术人员众所周知的,并且详细描述在如下文献中:例如“Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”(2004)Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia;“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(2000)Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia;或“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(2005)Pharmaceutical Press,Chicago。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、

遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、增香剂、矫味剂、稀释剂和/或其它已知提供活性剂的优雅外观或有助于药物产品(即药物)制备的添加剂。

[0086] 对于口服递送,可以将LSD1抑制剂掺入制剂,该制剂包含药学上可接受的载体,例如粘合剂(例如明胶、纤维素或黄蓍胶)、赋形剂(例如淀粉或乳糖)、润滑剂(例如硬脂酸镁或二氧化硅)、崩解剂(例如藻酸盐、Primogel或玉米淀粉)和甜味剂或矫味剂(例如葡萄糖、蔗糖、糖精、水杨酸甲酯或薄荷)。可以通过口服递送制剂,例如以封装的明胶胶囊剂或压制片剂的形式。胶囊剂和片剂可以通过任何常规技术制备。胶囊剂和片剂还可以用本领域已知的多种包衣剂包衣以修饰胶囊剂和片剂的风味、味道、颜色和形状。此外,液体载体、例如脂肪油也可以包含在胶囊剂中。

[0087] 适合的口服制剂也可以为混悬剂、糖浆剂、咀嚼胶、糯米纸囊剂、酏剂等形式。如果期望,也可以包括用于修饰特殊形式的风味、味道、颜色和形状的常规试剂。此外,为了便于无法吞咽的个体通过肠内饲管施用,可以将活性化合物溶于可接受的亲脂性植物油媒介物,例如橄榄油、玉米油或红花油。

[0088] LSD1抑制剂还可以以溶液剂或混悬剂的形式或能够在使用前转化为溶液剂或混悬剂的冻干形式通过非肠道施用。在此类制剂中,可以使用稀释剂或药学上可接受的载体,例如无菌水和生理盐水缓冲液。其它常规溶剂、pH缓冲剂、稳定剂、抗菌剂、表面活性剂和抗氧化剂均可以包括在内。例如,有用的组分包括氯化钠、乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐缓冲剂、甘油、右旋糖、固定油、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙二醇、丙二醇、硫酸氢钠、苄醇、抗坏血酸等。可以将非肠道制剂储存在任何常规容器中,例如小瓶和安瓿。

[0089] 用于LSD1抑制剂缓释的皮下植入也可以是适合的施用途径。这需要进行外科手术,以便将任意适合制剂中的LSD1抑制剂植入皮下空间,例如前腹壁下方。参见例如Wilson等人(1984)J.Clin.Psych.45:242-247。水凝胶可以用作LSD1抑制剂缓释的载体。水凝胶在本领域中是众所周知的。它们通常通过将高分子量生物相容性聚合物交联成网状结构制成,该网状结构在水中溶胀成凝胶样材料。优选地,水凝胶是可生物降解的或可生物吸收的。为了本发明的目的,由聚乙二醇、胶原蛋白或聚(乙醇酸-共-L-乳酸)制成的水凝胶可能是有用的;参见例如Phillips等人(1984)J.Pharmaceut.Sci.,73:1718-1720。

[0090] 可以将药物组合物如口服和非肠道组合物配制成单位剂型,以易于施用和剂量均匀。如本文所用,“单位剂型”是指物理上离散的单位,其适合作为给个体施用的单位剂量,每个单位包含预定量的经计算产生期望的治疗效果的活性成分与一种或多种适合的药用载体。

[0091] 亚达司他的适合的口服剂型公开在例如WO2019/211491中。

[0092] 特别地,亚达司他可以以固体口服剂型的形式提供,例如片剂或胶囊剂。可选择的是,亚达司他也可以以口服液体组合物的形式提供,特别是口服溶液剂,例如口服水溶液剂(可以例如由用于重构的粉末制备相应的口服溶液剂,包括口服水溶液剂)。如上所解释的,优选以亚达司他二盐酸盐的形式使用亚达司他。

[0093] 为了治疗NF1-突变肿瘤,可以以任意适合的方式施用LSD1抑制剂(或相应的药物组合物),如医学领域技术人员所确定的。适合的剂量和适合的施用持续时间和频率可以在宽限制内改变,并且可以由例如个体病情、疾病的具体类型和严重性、活性成分的具体形式和施用方法等这样的因素决定。通常,适合的剂量和施用方案提供了足以提供治疗益处的

量的LSD1抑制剂,所述治疗益处例如改善的临床结果,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病生存期和/或总生存期,或症状严重程度的减轻,或临床医师关注到的任何其它客观可识别的改善。治疗有效剂量通常可以使用试验模型进行评估或推断,如来自体外或动物模型测试系统或人体临床试验的剂量响应曲线。

[0094] LSD1抑制剂的适合的剂量和给药方案取决于所用的具体LSD1抑制剂、其LSD1抑制功效、其药代动力学特性和其它因素,如本领域技术人员众所周知的。

[0095] 亚达司他为高度有效的活性药物成分(HPAPI)。因此,预期的每日剂量非常低,例如低于1mg/天。因此,药物制剂(包括例如固体口服形式)中的药物载量通常也非常低(例如低于1mg API/100mg固体口服形式)。通常,对于成年人个体(即18岁或以上的人个体),在口服施用的情况下(例如作为片剂、胶囊剂或口服溶液剂,包括口服水溶液剂),如本文所述的约50μg-约300μg、优选约75μg-约300μg(例如约75μg、约100μg、约125μg、约150μg、约175μg、约200μg、约225μg、约250μg、约275μg或300μg或上述每日剂量中任意两个之间的任意范围)的亚达司他的每日剂量应当是适合的,不过,当必要时,可以调整这些限制。例如,上述剂量可以降低用于儿科应用,特别是用于对年龄小于18岁(例如0-2岁,2-12岁,或12至小于18岁)的人个体的口服施用。如本文所用,术语"μg"(或"ug")是指微克。

[0096] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂为亚达司他(或其药学上可接受的盐,例如亚达司他二盐酸盐),并且每周五天施用/两天休息(5/2)。

[0097] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂为亚达司他(或其药学上可接受的盐,例如亚达司他二盐酸盐),并且以约50μg-约300μg、优选约75μg-约300μg(例如约100μg-约300μg)的每日剂量向成年人个体口服施用,每周五天施用/两天休息(5/2)。本文反映出的亚达司他剂量是指亚达司他游离碱的相应量。在一些实施方案中,以约75μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约100μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约150μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约200μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约250μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约300μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。如上所解释的,可以降低这些剂量以便儿科应用。

[0098] 组合治疗

[0099] 可以在单一疗法中施用本发明使用的LSD1抑制剂(例如无需同时施用任何其它治疗剂或无需同时施用任何其它抗癌剂)。因此,本发明涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物),其用于NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的单一疗法治疗。本发明还涉及用于NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的单一疗法治疗的相应方法和用途。

[0100] 然而,还可以将LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂,特别是一种或多种另外的抗癌剂组合施用。如果LSD1抑制剂与另外的抗癌剂组合应用,则每种化合物的剂量与相应化合物单独使用时的剂量不同,特别地,可以使用任一或两种化合物的较低剂量。

[0101] LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种另外的抗癌剂)的组合可以包含在单一药物制剂或单独的药物制剂中同时/伴随施用LSD1抑制剂和另外的治疗

剂,或者依次/单独施用LSD1抑制剂和另外的治疗剂。如果依次施用,则可以首先施用任一的LSD1抑制剂或一种或多种另外的治疗剂。如果同时施用,则可以将一种或多种另外的治疗剂包含在与LSD1抑制剂的同一药物制剂中,或者可以将它们在两种或多种不同/单独的药物制剂中施用。可以理解,在单独的药物制剂中施用LSD1抑制剂和另外的治疗剂是便利的,例如,如果通过不同途径和/或使用不同的施用计划/方案施用不同的活性剂。

[0102] 此外,LSD1抑制剂也可以与物理疗法、特别是放疗组合施用。本发明还涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)和物理疗法(特别是放疗)的组合用途。物理疗法(或放疗)可以在施用LSD1抑制剂之前、之后或与之同时开始(例如在施用LSD1抑制剂之前或之后约1-72小时)。

[0103] 因此,本发明涉及LSD1抑制剂,其用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)。本发明还涉及包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)。本发明还涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物),其用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌),其中将LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物)与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合施用。本发明还涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物),其用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌),其中LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物)用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合应用和/或与放疗组合应用。本发明还涉及:(i)用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的抗癌剂与LSD1抑制剂组合;(ii)用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的抗癌剂,其中将抗癌剂与LSD1抑制剂组合施用;或(iii)用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的抗癌剂,其中将抗癌剂与LSD1抑制剂组合应用。

[0104] 本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物)与治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合。

[0105] 此外,本发明涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合在治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)中的用途。本发明还涉及抗癌剂与LSD1抑制剂组合在治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)中的用途。

[0106] 本发明还涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合在制备用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的药物(或药物组合物)中的用途。本发明还涉及抗癌剂与LSD1抑制剂组合在制备用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的药物中的用途。本发明还涉及LSD1抑制剂和一种或多种另外的抗癌剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的药物中的用途,其中所述药物在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和另外的抗癌剂。本发明还涉及LSD1抑制剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的药物中的用途,其中制备所述药物与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)和/或与放疗组合应用(或用

于组合应用)。本发明还涉及抗癌剂在制备用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的药物中的用途,其中制备所述药物与LSD1抑制剂组合应用(或用于组合应用)。

[0107] 本发明还提供了组合产品,其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂),用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)。因此,LSD1抑制剂和另外的治疗剂(特别是另外的抗癌剂)可以存在于单一药物制剂中(即存在于同一药物制剂中),或可以将它们各自提供在不同(单独的)药物制剂中。

[0108] 本发明还提供了药物组合物,其包含LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)。

[0109] 本发明还提供了制品(或药盒),其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂),用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)。

[0110] 本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的上述组合产品、药物组合物或制品。特别地,本发明提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的组合产品,其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)。本发明还提供了在有需要的个体中治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂和治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)。

[0111] 本发明还提供了包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)的组合在制备用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的药物(或药物组合物)中的用途。本发明还提供了包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)的组合在治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)中的用途。

[0112] 抗癌剂(特别是本文上述段落中的任一个涉及的“抗癌剂”或“一种或多种另外的抗癌剂”)可以选自例如MEK抑制剂(特别是MEK1和/或MEK2抑制剂;例如司美替尼)、Pi3K抑制剂(例如库潘尼西)、mTOR抑制剂(例如替西罗莫司)、ERK抑制剂(特别是ERK1和/或ERK2抑制剂;例如优立替尼)、kRAS抑制剂(例如索托拉西布)、EGFR抑制剂(例如拉帕替尼)、cKIT抑制剂(例如伊马替尼)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、DNA嵌入剂(例如多柔比星)、RAF抑制剂(特别是BRAF抑制剂;例如索拉非尼)、VEGFR抑制剂(例如卡博替尼)、ALK抑制剂(例如克唑替尼)、谷氨酰胺酶抑制剂(例如替拉格司他)、JAK抑制剂(或Janus激酶抑制剂;例如托法替尼)、PLK1抑制剂(例如伏拉塞替)、Bcl2抑制剂(例如维奈托克)、HDAC抑制剂(例如伏立诺他)、HSP90抑制剂(例如奥那司匹)、Wnt/β-连环蛋白途径抑制剂(例如OMP-18R5)、Aurora激酶抑制剂(例如阿立塞替)、MDM2抑制剂(例如艾瑞迈定)、CDK4/6抑制剂(例如阿贝西利)、YAP/TAZ途径抑制剂(例如帕唑帕尼)、SOS抑制剂(例如BI 1701963)、Grb2抑制剂(例如BP1001)、BET抑制剂(特别包括BRD4抑制剂;例如GSK1210151A)、AKT抑制剂(例如帕他色替)、MNK抑制剂(例如ETC-206)、NTRK抑制剂(例如恩曲替尼)、SPH2抑制剂(例如JAB-3068)和PP2A抑制剂(例如LB100)。

[0113] MEK抑制剂可以为例如司美替尼、曲美替尼、考比替尼、比美替尼、米达美替尼、匹

马赛替尼(pimasertib)、瑞法替尼、扎诺替尼、艾沃美替尼、HL-085、FCN-159、TAK-733或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Pi3K抑制剂可以为例如库潘尼西、阿培利司、艾代拉利司、度维利塞、厄布利塞、布帕利司、扎那利塞、林普利塞、帕萨利司、莱尼利西布、帕沙利西、伊那利塞、塞拉贝利赛(serabelisib)、匹替利司、他塞利西布、特那利司、依加利塞、GSK2636771、MEN1611、AMG-319或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。mTOR抑制剂可以为例如替西罗莫司、依维莫司、西罗莫司或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。ERK抑制剂可以为例如优立替尼或其药学上可接受的盐。kRAS抑制剂可以为例如索托拉西布、阿达格拉西或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。EGFR抑制剂可以为例如拉帕替尼、吉非替尼、埃罗替尼、奥希替尼、阿法替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。cKIT抑制剂可以为例如伊马替尼、索拉非尼、拉帕替尼、舒尼替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。蛋白酶体抑制剂可以为例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。DNA嵌入剂可以为例如多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。RAF抑制剂可以为例如索拉非尼、康奈非尼、达拉非尼、维莫非尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。VEGFR抑制剂可以为例如卡博替尼、阿西替尼、乐伐替尼、尼达尼布、培唑帕尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。ALK抑制剂可以为例如克唑替尼、艾乐替尼、色瑞替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。谷氨酰胺酶抑制剂可以为例如替拉格司他或其药学上可接受的盐。JAK抑制剂可以为例如托法替尼、芦可替尼、乌帕替尼、阿布西替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。PLK1抑制剂可以为例如伏拉塞替、奥文色替、瑞格色替、BI 2536或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Bcl2抑制剂可以为例如维奈托克、那维托克(navitoclax)、奥巴妥拉或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。HDAC抑制剂可以为例如伏力诺他、贝利司他、帕比司他、罗米地辛、普拉诺司他、罗诺斯他、奎诺司他、阿贝司他、瑞米诺司他、吉维司他、恩替司他和莫西司他或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。HSP90抑制剂可以为例如奥那司匹、芦米司匹、加特司匹、格尔德霉素、IPI-504、他司匹霉素、阿螺旋霉素或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Wnt/β-连环蛋白途径抑制剂可以为例如OMP-18R5、OMP-54F28、OTSA101、SAH-BCL9、XAV939、IWR1、JW74、J01-017a、PKF115-584、PKF118-310、NCB-0846、LGK974、CWP232291、PRI-724、舒林酸、维莫德吉、格拉德吉或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Aurora激酶抑制剂可以为例如阿立塞替、陶扎色替、巴拉塞替、达鲁舍替或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。MDM2抑制剂可以为例如艾瑞迈定、依达奴林、RO5045337、RO5503781、AMG232、CGM097、SAR405838、MK-8242、ALRN-6924或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。CDK4/6抑制剂可以为例如阿贝西利、瑞波西利、哌柏西利或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。YAP/TAZ途径抑制剂可以为例如K-975、TED-347、帕唑帕尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。SOS抑制剂可以为例如BI 1701963、BI 3406、BAY-293或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Grb2抑制剂可以为例如BP1001、CGP78850、CGP85793或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。BET抑制剂可以为例如ABBV-075、ABBV-744、AZD5153、BAY1238097、CPI-203、CPI-0610、GSK1210151A(或I-BET 151)、GSK1324726A(I-BET 726)、GSK525762(或I-BET 762)、JQ1、LY294002、MS 436、MS 645、MT-1、奥利诺内、OTX-015、RVX-208、TEN-010或这些活性剂的任一种的药学上可接受的

盐。AKT抑制剂可以为例如帕他色替、乌洛舍替、阿氟色替、MK-2206、曲西立滨、乳醌霉素、AZD5363、米兰塞替、卡匹色替或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。MNK抑制剂可以为例如ETC-206、SEL-201、BAY1143269、托米沃色替、CGP57380或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。NTRK抑制剂可以为例如恩曲替尼、拉罗替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。SPH2抑制剂可以为例如JAB-3068、TNO155、SHP099、RMC-4550、IACS-13909或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。PP2A抑制剂可以为例如LB100、斑蝥素、斑蝥酸、磷酸已烷雌酚、福司曲星或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。上述抗癌剂的任一种通常可以以非盐形式或药学上可接受的盐的形式使用。本发明特别和分别涉及本文所述的LSD1抑制剂的每一种与上述抗癌剂的每一种的组合。

[0114] 如上所述,与本发明LSD1抑制剂组合使用的一种或多种另外的治疗剂可以为(或可以包括)一种或多种另外的抗癌剂。可选择的是或此外,一种或多种另外的治疗剂还可以包括止吐剂。因此,本发明还涉及与一种或多种另外的抗癌剂组合和与止吐剂组合(和任选另外与放疗组合)用于治疗NF1-突变肿瘤(优选NF1-突变癌)的LSD1抑制剂;本发明还涉及相应的方法和用途(包括上文所述的所有方法和用途),包括组合施用LSD1抑制剂、一种或多种另外的抗癌剂和止吐剂。止吐剂可以为例如5-HT_3拮抗剂(或“setron”),例如帕洛诺司琼(任选与奈妥吡坦组合)、雷莫司琼、阿洛司琼、昂丹司琼、托烷司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼,贝美司琼、西兰司琼、来立司琼、利卡司琼或扎托司琼;奥氮平;皮质类固醇,例如甲泼尼松或地塞米松;或丙氯拉嗪。

[0115] 制品

[0116] 本发明的药物组合物(或制剂)可以与施用说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

[0117] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了制品,其包含LSD1抑制剂或含有LSD1抑制剂的药物组合物,其用于治疗如本文所述的NF1-突变肿瘤。

[0118] 在一些实施方案中,制品包含容器和如本文所述用于本发明用途的药物组合物。

[0119] 在一些实施方案中,本发明提供了制品(或药盒),其包含容器和组合产品(如上文所述),用于治疗NF1-突变肿瘤(特别是NF1-突变癌)。本发明还提供了制品(或药盒),其包含:(i)包含LSD1抑制剂的第一容器,(ii)包含另一种抗癌剂(如上所述)的第二容器,以及(iii)任选包含一种或多种另外的抗癌剂的一个或多个另外的容器,其用于治疗NF1-突变肿瘤(特别是NF1-突变癌)。

[0120] 制品还可以包含标签或说明书。术语“说明书”用于指通常包括在治疗产品商业包装中的说明,其包含有关使用此类治疗产品的适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。适合的容器包括例如泡罩包装、瓶子、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料制成,例如玻璃或塑料。容器可以容纳有效治疗病症的组合物或制剂,并且可以具有无菌进入端口(例如,容器可以为静脉内溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。标签或说明书指示组合物用于治疗所选病症,特别是NF1-突变肿瘤。可选择的是或另外,制品还可以包含第二容器,该第二容器包含药学上可接受的缓冲液,例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液和右旋糖溶液。其可以还包括从商业和用户观点来看期望的其它材料,包括其它缓冲液、稀释液、过滤器、针头和注射器。

[0121] 制品或药盒还可以包含一种或多种其它抗癌剂的组合施用说明(如上所述)。例

如,如果药盒包含含有LSD1抑制剂的第一药物组合物/制剂和含有另外的抗癌剂的第二药物组合物/制剂,则该药盒还可以包含给有需要的个体同时、依次或单独施用第一和第二药物组合物/制剂的说明。

[0122] 在另一个实施方案中,制品适用于递送固体口服形式的LSD1抑制剂,例如片剂或胶囊剂。此类制品优选包括多个单位剂量。此类制品可以包含具有剂量按照预期用途的顺序排列的卡片。此类制品的实例为"泡罩包装"。泡罩包装在包装行业中是众所周知的,并且广泛用于包装药品单位剂型。如果期望,可以以例如数字、字母或其它标记的形式或日历插页的形式提供记忆辅助,从而指定治疗计划中可以施用所述剂量的日期。

[0123] 根据一个实施方案,制品或药盒可以包含:(i)其中包含LSD1抑制剂的第一容器;(ii)其中包含另外的抗癌剂的第二容器;以及任选(iii)其中包含另外的抗癌剂的第三容器,其中第三容器中的抗癌剂不同于第二容器中的抗癌剂。可选择的是或另外,药盒可以包含另外的容器,其包含药学上可接受的缓冲液,例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液或右旋糖溶液。它还可以包含从商业和用户观点来看所期望的其它材料,包括其它缓冲液、稀释液、过滤器、针头和/或注射器。

[0124] 如果制品或药盒包含LSD1抑制剂的组合物和另外的抗癌剂的组合物,则该药盒可以包含用于容纳单独组合物的容器,例如分开的瓶或分开的箔包;然而,单独的组合物也可以包含在单个不可分割的容器内。通常,药盒包含单独组分的施用说明。当单独组分优选以不同的剂型(例如口服和非肠道)施用时,在不同的剂量间隔施用时,或者当开据处方的临床医师或兽医期望递增组合的单个组分时,药盒形式特别有利。

[0125] 定义

[0126] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0127] 除非另有特别说明,否则下列定义在整个本说明书和权利要求书中适用。

[0128] 就本发明的目的而言,"个体"(或"患者")包括人和其它动物,特别是哺乳动物。因此,本发明的方法和用途适用于人疗法和兽医应用。在优选的实施方案中,个体(或患者)为哺乳动物(例如人或非人的哺乳动物),并且最优选个体为人(例如男性或女性)。人个体可以具有任何年龄,包括例如0至2岁、2至12岁、12至18岁、或18岁或以上。

[0129] 如本文所用,术语"治疗(treatment)"、"治疗(treating)"等通常指获得期望的药理学和/或生理学效果。这包括部分或完全治愈或改善疾病(例如NF1-突变肿瘤)和/或归因于疾病的症状或不良反应,或部分或完全阻止疾病的进展和/或归咎于疾病的症状或不良反应。如本文所用,术语"治疗"涵盖个体疾病(例如NF1-突变肿瘤)的任何治疗,包括但不限于抑制疾病,即阻止、延迟或减缓其发展/进展;或缓解疾病,即导致其(完全或部分)消退、缓解、纠正或减缓。本发明特别并且明确地涉及这些治疗形式中的每一种。

[0130] 如本文所用,术语本发明化合物(特别是LSD1抑制剂)的"治疗有效量"或"有效量"是指足以在个体中产生期望的生物效应(例如治疗效果或益处)的量。因此,当给患有或易患疾病的个体施用时,化合物的治疗有效量可以为足以治疗疾病(例如NF1-突变肿瘤)和/或延缓疾病的发作或进展,和/或缓解疾病的一种或多种症状的量。治疗有效量将取决于化合物、所治疗的疾病状态、所治疗疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医的判断以及其它因素而不同。

[0131] 术语“药学上可接受的”表示可用于制备药物组合物的材料的属性,通常是安全的、无毒的,在生物学上或其它方面均非不期望的,并且是兽医和/或人药物用途可接受的。

[0132] 如本文所用,“药学上可接受的盐”旨在指保留指定化合物的游离酸和/或碱的生物有效性,并且在生物学或其它方面非不期望的盐。化合物可以具有一个或多个足够酸性或足够碱性的官能团,或两者兼而有之,并且由此与多种无机或有机碱以及无机或有机酸中的任何一种反应,形成药学上可接受的盐。示例性的药学上可接受的盐包括通过本文所述化合物(特别是LSD1抑制剂,例如亚达司他)与无机酸或有机酸反应制备的那些盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸酯、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟基丁酸盐、乙醇酸盐,酒石酸盐、甲磺酸盐(methane-sulfonate)(或甲磺酸盐(mesylate))、乙磺酸盐、丙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)(或苯磺酸盐(besylate))、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐、丙酮酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐或水杨酸盐。当化合物(特别是LSD1抑制剂)带有酸性部分时,其适合的药学上可接受的盐可以包括:碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,所述有机配体例如氨、烷基胺、羟烷基胺、赖氨酸、精氨酸、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因等。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的(参见,例如Stahl PH&Wermuth CG(编辑),“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection,and Use”,Wiley-VCH,2002,以及其中引用的参考文献,所有这些均通过引用并入本文)。

[0133] 术语“药物组合物”和“药物制剂”(或“制剂”)可以互换使用,并且表示包含治疗有效量的活性药物成分(特别是LSD1抑制剂)与一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物或溶液,其施用于有此需要的个体(例如人)。

[0134] 术语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”可以互换使用,并且表示药物组合物中任何药学上可接受的成分,这些成分不具有治疗活性,并且对所施用的个体无毒性,例如用于配制药品的崩解剂、粘合剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张力剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载体、稀释剂、润滑剂等。根据既定的政府标准,包括美国食品和药品管理局和/或欧洲药品管理局颁布的标准,它们通常对施用于人是安全的。药学上可接受的载体或赋形剂是本领域技术人员众所周知的。

[0135] 如本文所用,术语“抑制剂”表示与特定配体竞争、减少、阻断、抑制、消除或以任何方式干扰特定配体与特定受体或酶结合的化合物,和/或以任何方式减少、阻止、抑制、消除或干扰特定蛋白质(例如受体或酶)的活性或功能的化合物。

[0136] 如本文所用,“小分子”是指具有等于或低于900Da(道尔顿),优选低于500Da的分子量的有机化合物。分子量是分子的质量,并且计算为每种组成元素的原子量之和乘以分子式中该元素的原子数。

[0137] 如本文所用,术语“包含(comprising)”(或“包含(comprise)”、“包含

(comprises)”、“包含(contain)”、“包含(contains)”或“包含(containing)”)具有“除其它外包含”的含义,即“除其它任选要素外,还包含…”,另有明确指示或相反指示的除外。除此之外,该术语还包括“基本上由...组成”和“由...组成”的狭义含义。例如,术语“A包含B和C”具有“A除其它外包含B和C的含义”,其中A可以包含其它任选元素(例如,“A包含B、C和D”也将被涵盖在内),但该术语还包括“A主要由B和C组成”的含义和“A由B和C组成”的含义(即,A中不包含除B和C以外的其它要素)。

[0138] 如本文所用,除非上下文另有明确规定,否则不定冠词“一种(a)”和“一种(an)”以及定冠词“该(the)”包括复数和单数指代物。

[0139] 术语“约”或“近似”是指由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定该值。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”是指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”是指在给定值或范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%内。与术语“约”相关提供的任何数值或范围的引用也包括所涉及的相应特定值或范围。

[0140] 此外,应当理解,在本文提供/描述数值范围的任何地方,本发明都特别提供了相应数值范围所涵盖的所有数值和子范围。因此,本发明特别和单独地涉及落入本文所述数值范围内的每个值,以及本文所述的数值范围所涵盖的每个和任何子范围。

[0141] 本说明书通过其化学式和相应的化学名称描述了多种化合物。如果任何化学式与本文所示的相应化学名称之间存在冲突,则本发明特别和单独地涉及由化学式定义的化合物和由化学名称定义的化合物。

[0142] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均以引用的方式整体并入本文。

实施例

[0143] 提供下列实施例是为了示例本发明。不应将它们视为限制本发明的范围,而仅为其代表。

[0144] 实施例1:LSD1抑制剂对NF1-突变肿瘤细胞系的作用

[0145] 试验设计

[0146] 将来自携带NF1基因中的突变的不同肿瘤类型的无支原体肿瘤细胞系(参见表1)以最佳细胞密度接种在50μL/孔的完全培养基(如表2中所述,全部试剂来自Thermo Fisher)(在96-孔板中)中,以确保本试验的自始至终呈对数生长期(参见表2)。接种后的第二天,向细胞中加入包含9个系列稀释(1:3)的2×浓缩亚达司他(LSD1抑制剂;作为二盐酸盐使用)的50μL培养基,得到100μL用每个稀释度的1×浓缩的化合物处理的细胞。另外,同样在这些肿瘤细胞系(sNF96.2、sNF02.2、MOLM13和NCIH510A)的亚群中评估了其它LSD1抑制剂,即泊美德司他(双甲苯磺酸盐)和普罗德姆司他(苯磺酸盐)的作用。

[0147] 每种试验条件均进行了一式三份技术测试,包括仅使用培养基的孔和媒介物处理的对照,分别用于背景校正和校准。处理后,将细胞在37℃在潮湿和受控的5%CO_2气氛中温育(根据每个细胞系的生长曲线和接种的细胞数量,处理时间参见表2),并且当处理时间期限超过4天的药物温育时,通过在每个相应稀释度下添加50μL补充了1×浓缩化合物的培养基来进行化合物和培养基的更新(参见表2)。处理后,按照制造商的说明,使用MTT测定法

(Sigma-Aldrich)或AlamarBlue™细胞存活率试剂(Life Technologies)评估细胞存活率。将背景计算为仅培养基对照值的平均值,并且从每个数据点中减去。计算背景-校正一式技术三份的平均值,并且通过媒介物-处理对照的平均值(相当于100%的存活率)进行校准。使用GraphPad PRISM®9.0.1版(GraphPad Software,Inc.,La Jolla,CA/USA)分析数据,以计算最佳拟合曲线和EC_{50}值(相当于获得半数(50%)最大作用的化合物浓度;较低的EC_{50}值由此指示更大的功效)。

[0148]

肿瘤类型	细胞系	NF1 突变位置	NF1 突变变体分类
SCLC	NCIH510A	p.D2184G/p.L2618L	错义突变/沉默
丛状神经纤维瘤	hTERT ipnNF95.11c	c.1756delACTA	缺失
MPNST	sNF96.2	c.3683delC	移码突变+LOH
ALL	MOLT4	p.G1502G/NS	剪接位点/沉默
AML	MOLM13	p.E1720D	错义突变
横纹肌样瘤	A204	p.L1274F	错义突变
丛状神经纤维瘤	hTERT ipNF95.11b C	c.1756delACTA/LOH	缺失+LOH
MPNST	sNF02.2	c.4868A>T	错义突变
TN 乳腺癌	MDAMB231	INS p.T467fs	移码插入
尤因肉瘤	MHHES1	p.P1951Q	错义突变
尤因肉瘤	TC71	SNP NS	剪接位点
伯基特淋巴瘤	DAUDI	p.K1385R/27 个另外的沉默 SNP	错义突变/沉默
横纹肌肉瘤	RD	p.E977*	无义突变
SCLC	NCIH446	p.D2346H	错义突变
MPNST	MPNST-NF1-18b	在内含子 14 处的 SNV	剪接位点+LOH

[0149] 表1:所用的不同肿瘤细胞系及其相应的NF1突变(SCLC:小细胞肺癌;MPNST:恶性周围神经鞘瘤;ALL:急性淋巴细胞白血病;AML:急性髓性白血病;TN乳腺癌:三阴性乳腺癌;LOH:杂合性缺失;p.:蛋白质序列中的突变;c.:DNA序列中的突变;SNP:单核苷酸多态现象;SNV:单核苷酸变体;*:3'生成STOP密码子中的突变;NS:未指定)。

[0150]

				亚达司他	
肿瘤类型	细胞系	细胞/孔	培养基	处理(天)	培养基+化合物更新(天)
SCLC	NCIH510A	3000	RPMI-1640, 2 mM L-谷氨酰胺, 10%FBS	10	6
丛状神经纤维瘤	hTERT ipnNF95.11c	250	DMEM 高葡萄糖,2 mM L-谷氨酰胺, 10%FBS	7	5
MPNST	sNF96.2	8000	DMEM 高葡萄糖, 1×GlutaMAX™, 1×丙酮酸钠, 10%FBS	6	3

[0151]

ALL	MOLT4	4000	RPMI-1640，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	10	6
AML	MOLM13	4000	RPMI-1640，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	4	-
横纹肌样瘤	A204	900	McCoy's 5A，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	6	3
丛状神经纤维瘤	hTERT ipNF95.11b C	500	DMEM 高葡萄糖，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	7	5
MPNST	sNF02.2	1000	DMEM 高葡萄糖，1×GlutaMAX™，1×丙酮酸钠，10%FBS	6	3
TN 乳腺癌	MDAMB231	8000	DMEM 高葡萄糖，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	4	-
尤因肉瘤	MHHES1	2000	RPMI-1640，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	6	3
尤因肉瘤	TC71	1000	DMEM 高葡萄糖，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	6	3
伯基特淋巴瘤	DAUDI	2000	RPMI-1640，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	4	-
横纹肌肉瘤	RD	1000	DMEM 高葡萄糖，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	6	3
SCLC	NCIH446	1000	RPMI-1640，2 mM L-谷氨酰胺，10%FBS	10	5
MPNST	MPNST-NF1-18b	500	DMEM 高葡萄糖，1×GlutaMAX™，1×丙酮酸钠，10%FBS	6	3

[0152] 表2:亚达司他处理(FBS:胎牛血清)所用的细胞系及其相应的试验条件。

[0153] 结果

[0154] 代表10个不同肿瘤类型的15个NF1-突变细胞系用于评估LSD1抑制剂亚达司他对一系列不同NF1-突变肿瘤的细胞存活率的作用。

[0155] 已经报道LSD1抑制剂例如亚达司他通过诱导癌细胞分化并且抑制癌细胞增殖而非通过杀灭癌细胞发挥其治疗作用(Sacilotto N等人,ACS Pharmacol Transl Sci,2021,4(6):1818-34,doi:10.1021/acsptsci.1c00223)。与此一致,肿瘤细胞存活率降低30%以上反映出相应LSD1抑制剂的有效治疗效果。因此,在本试验中,将LSD1抑制剂处理后获得的响应分为以下三组:(1)强响应(存活率降低>30%);(2)中等响应(活率降低>15%且<30%);(3)低响应(存活率降低<15%)。表3概括了亚达司他获得的EC_{50}值,以及根据LSD1抑制剂处理后存活率降低的分类。

[0156]

		亚达司他	
肿瘤类型	细胞系	EC_{50} (nM)	响应
SCLC	NCIH510A	0.160	强
丛状神经纤维瘤	hTERT ipnNF95.11c	0.841	
MPNST	sNF96.2	0.042	
ALL	MOLT4	0.795	
AML	MOLM13	0.158	
横纹肌样瘤	A204	0.100	
MPNST	MPNST-NF1-18b	0.025	
丛状神经纤维瘤	hTERT ipNF95.11b C	0.140	中等
MPNST	sNF02.2	0.020	
TN 乳腺癌	MDAMB231	未测定	低
尤因肉瘤	MHHES1	未测定	
尤因肉瘤	TC71	未测定	
伯基特淋巴瘤	DAUDI	未测定	
横纹肌肉瘤	RD	未测定	
SCLC	NCIH446	未测定	

[0157] 表3:LSD1抑制剂亚达司他对指示的NF1-突变肿瘤细胞系的细胞存活率的作用。

[0158] 如表3中所示,携带NF1突变的15个肿瘤细胞系中有9个(60.0%)对LSD1抑制剂处理有利地响应良好。在这9个细胞系中,7个(46.7%)对LSD1抑制剂亚达司他表现出强响应,并且2个(13.3%)表现出中等响应。值得注意的是,全部9个有利地响应良好的细胞系对亚达司他均显示出亚纳摩尔EC_{50}值(参见表3),这表明即使以极低的剂量施用,也具有临床相关的治疗作用。

[0159] 使用另外两种LSD1抑制剂,即泊美德司他和普罗德姆司他进一步测试了LSD1抑制剂对NF1-突变肿瘤细胞的细胞存活率的作用。泊美德司他如亚达司他为不可逆LSD1抑制剂,而普罗德姆司他为可逆LSD1抑制剂。根据上述方法,在sNF96.2(MPNST)、sNF02.2(MPNST)、MOLM13(AML)和NCIH510A(SCLC)细胞系中评估细胞存活率(参见表2)。如表4中所示(并且对于亚达司他,在上述表3中),由此得到的结果清楚地表明,所有三种LSD1抑制剂对NF1-突变肿瘤均有效,无论它们是不可逆的还是可逆的LSD1抑制剂。

[0160]

	细胞系			
LSD1 抑制剂	sNF96.2 EC_{50} (nM)	sNF02.2 EC_{50} (nM)	MOLM13 EC_{50} (nM)	NCIH510A EC_{50} (nM)
泊美德司他	1.277	0.094	5.380	10.510
普罗德姆司他	0.261	0.166	0.820	1.734

[0161] 表4:不同LSD1抑制剂对指示NF1-突变肿瘤细胞系的细胞存活率的作用。

[0162] 在所测试的LSD1抑制剂中,亚达司他在全部四种NF1-突变肿瘤细胞系中展示出最

高功效(最低的EC_{50})。

[0163] 这些结果表明,LSD1抑制剂,包括不可逆LSD1抑制剂(例如亚达司他和泊美德司他)和可逆LSD1抑制剂(例如普罗德姆司他)有利地有效治疗具有种系和体细胞NF1突变的NF1-突变肿瘤。

[0164] 尽管已经结合本发明的特别实施方案描述了本发明,但是可以理解,本发明能够进行进一步修饰,并且本专利或专利申请旨在涵盖本发明的任何变通实施方案、用途或改良,这些变通实施方案、用途或改良通常遵循本发明的原理,并且包括本发明所属领域内的已知或常规实践中对本公开的此类偏离,并且可以适用于上文所述和所附权利要求中遵循的基本特征的此类偏离。