



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202410893 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：111142283 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/53 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/08/31 美國 63/374,137

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：席斯 馬丁 約翰 SIMS, MARTIN JOHN (GB)；瓦德 喬治 艾伯特 WARD,
GEORGE ALBERT (GB)；基爾 哈洛德 KEER, HAROLD (US)；歐岡塞 阿拉
姆 OGANESIAN, ARAM (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：13 共 49 頁

(54)名稱
用於治療 T 細胞淋巴瘤之結合治療

(57)摘要
本發明大體上係關於用結合治療治療 T 細胞淋巴瘤之方法。
The present disclosure relates generally to methods of treating T-cell lymphomas with combination therapies.



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療T細胞淋巴瘤之結合治療

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR TREATMENT OF T-CELL
LYMPHOMAS

【中文】

本發明大體上係關於用結合治療治療T細胞淋巴瘤之方法。

【英文】

The present disclosure relates generally to methods of treating T-cell lymphomas with combination therapies.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療T細胞淋巴瘤之結合治療

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR TREATMENT OF T-CELL
LYMPHOMAS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用某些結合治療治療T細胞淋巴瘤。

【先前技術】

【0002】 逃避凋亡係癌症之標誌之一而凋亡係程序性細胞死亡之一種機制，該程序性細胞死亡於許多腫瘤類型中係失調的。凋亡蛋白之抑制劑(IAP)係抗凋亡及促存活傳訊路徑之關鍵調節物；其等通常於癌細胞中過表現並與腫瘤進展相關聯且對治療具有抗性。有時，T細胞淋巴瘤對IAP抑制劑治療產生抗性。需改善用於T細胞淋巴瘤之治療，包括可使原本對IAP之效應具有抗性之腫瘤細胞對IAP抑制劑重新敏感(re-sensitize)之治療。

【發明內容】

【0003】 經審慎考慮結合托利那泮(tolinapant)及地西他濱(decitabine)增強T細胞淋巴瘤之免疫原性細胞死亡。經進一步審慎考慮當與西達尿苷(cedazuridine)結合時，地西他濱可經口投與。在一項實施例中，本發明提供一種用於治療有此需要之個體之T細胞淋巴瘤之方法，其包括向該個體投與

托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及
地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 在一項實施例中，各藥劑之投與均為經口的。

【0005】 本發明亦提供一種包含托利那泮或其醫藥上可接受之鹽、西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽及地西他濱或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0006】 本文描述之結合治療之優點在於托利那泮、西達尿苷及地西他濱係經口投與的，此可潛在改善病患依從性。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1係根據一實施例，顯示CT26細胞(小鼠結腸腺癌細胞系)中之RIPK3表現(不論親代還是經基因操縱以表現RIPK3)之西方墨點法結果之照片(A)，及顯示用托利那泮治療後溶解性細胞死亡隨時間變化之圖(B)。

【0008】 圖2(A)、(B)係根據一實施例，人類及小鼠細胞系(包括T細胞淋巴瘤細胞系)中RIPK3表現之西方墨點法結果的照片。

【0009】 圖3係根據一實施例，繪示不同細胞系中RIPK3基因之平均基線甲基化程度之圖(A)，繪示在地西他濱治療後，不同細胞系中RIPK3基因之甲基化程度之相對變化的圖(B)、繪示經地西他濱治療之Karpas-299細胞中RIPK3脫甲基化之劑量反應及時間過程的圖(C)，及在地西他濱治療後，顯示LINE-1之甲基化程度之相對變化的圖(D)。

【0010】 圖5(A)、(B)繪示顯示由根據一項實施例之地西他濱及托利那泮之結合降低細胞存活率及協同作用程度之圖。

【0011】 圖6繪示顯示用根據一項實施例之托利那泮及/或地西他濱

治療後，人類H9細胞之溶解性細胞死亡隨時間變化之圖。

【0012】 圖7繪示顯示用根據一項實施例之托利那泮及/或地西他濱治療後，HMGB1 (溶解性細胞死亡之生物標誌物)濃度之圖。

【0013】 圖8係根據一項實施例，在用地西他濱及托利那泮治療48小時後，BW5147.G.1.4細胞系裂解物之西方墨點法結果之照片。

【0014】 圖9繪示顯示根據一項實施例，在用托利那泮及/或地西他濱將BW5147細胞處理48小時後，活體外分泌之細胞介素及趨化介素之濃度之圖A及B。

【0015】 圖10係根據一項實施例，在用地西他濱及/或托利那泮活體內治療5天後，BW5147.G.1.4細胞系裂解物之西方墨點法結果之照片(A)及顯示在用地西他濱及/或托利那泮活體內治療5天後，血漿HMGB1濃度之圖(B)。

【0016】 圖11(A)、(B)繪示顯示根據一項實施例，在用托利那泮及/或地西他濱將BW5147.G.1.4細胞活體內處理5天後，細胞介素及趨化介素之血漿濃度之圖。

【0017】 圖12繪示在用根據一項實施例之托利那泮及/或地西他濱治療後，KARPAS-299異體移植物中數種基因之相對表現程度。

【0018】 圖13係在用根據一項實施例之地西他濱或托利那泮及地西他濱治療後，KARPAS-299異體移植細胞裂解物之西方墨點法結果之照片。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0019】 本申請案依35 U.S.C. §119(e)主張2022年8月31日申請之

美國臨時申請案第63/374,137號之權益，該案係以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0020】 下列描述闡述本技術之例示性實施例。然而，應認知此描述非旨在作為對本發明範圍之限制，而相反作為對例示性實施例之描述提供。

【0021】 如本說明書中使用，下列字組、片語及符號除使用其等之內文另有指示之情況外，係一般旨在具有與下文闡述之含義相同之含義。

【0022】 不在兩個字母或符號之間的破折號(「-」)係用以指示取代基之附接點。例如，-C(O)NH₂係透過碳原子附接。化學基團之前面或後面之破折號係為方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號繪示，而不失去其等一般含義。通過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。除非化學或結構上要求，否則書寫或命名化學基團之順序不指示或暗示方向性。

【0023】 前綴「C_{u-v}」指示下列基團具有u至v個碳原子。例如，「C₁₋₆烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

【0024】 本文提及「約」值或參數包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量± 10%。在其他實施例中，術語「約」包括該指示量± 5%。在某些其他實施例中，術語「約」包括該指示量± 1%。同樣，提及術語「約X」包括對「X」之描述。同樣，除非內文另有明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括複數個參考物。因此，例如，提及「該化合物」包括複數個此等化合物及提及「該分析」包括提及一或多種分析及其熟習此項技術者已知的等同物。

【0025】「烷基」係指未分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文使用，烷基具有1至20個碳原子(即， C_{1-20} 烷基)、1至8個碳原子(即， C_{1-8} 烷基)、1至6個碳原子(即， C_{1-6} 烷基)或1至4個碳原子(即， C_{1-4} 烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定碳原子數之烷基殘基係由化學名稱命名或由分子式鑑別時，可包含具有該碳原子數之所有可能異構體；因此，例如，「丁基」包括正丁基(即 $-(CH_2)_3CH_3$)、第二丁基(即 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(即 $-CH_2CH(CH_3)_2$)及第三丁基(即 $-C(CH_3)_3$)；及「丙基」包括正丙基(即 $-(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(即 $-CH(CH_3)_2$)。

【0026】「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(即， C_{2-20} 烯基)、2至8個碳原子(即， C_{2-8} 烯基)、2至6個碳原子(即， C_{2-6} 烯基)或2至4個碳原子(即， C_{2-4} 烯基)之烷基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0027】「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之芳族碳環基團，包括稠合系統。如本文使用，芳基具有6至20個環碳原子(即， C_{6-20} 芳基)、6至12個環碳原子(即， C_{6-12} 芳基)或6至10個環碳原子(即， C_{6-10} 芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基不以任何方式包含下文定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基係與雜芳基稠合，則所得環系統係雜芳基。若一或多個芳基係與雜環基稠合，則所得環系統係雜環基。

【0028】「環烷基」係指飽和或部分不飽和環烷基，其具有單個環或多個環，該等環包括稠環、橋環及螺環系統。術語「環烷基」包括環烯

基(即該環形基團具有至少一個雙鍵)。如本文使用，環烷基具有3至20個環碳原子(即，C₃₋₂₀環烷基)、3至12個環碳原子(即，C₃₋₁₂環烷基)、3至10個環碳原子(即，C₃₋₁₀環烷基)、3至8個環碳原子(即，C₃₋₈環烷基)或3至6個環碳原子(即，C₃₋₆環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0029】 術語「任選」或「視需要」意謂隨後描述之事件或情況可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情況發生之實例及其不發生之實例。同樣，術語「視需要經取代」係指指定原子或基團上之任何一個或多個氫原子可經或可不經除氫外之部分置換。

【0030】 一些化合物以互變異構體的形式存在。互變異構體係彼此處於平衡。例如，含醯胺化合物可與醯亞胺酸互變異構體平衡存在。無論顯示何種互變異構體，且無論互變異構體之間平衡的性質，一般技術者均瞭解該等化合物包含醯胺及醯亞胺酸互變異構體兩者。因此，應瞭解該等含醯胺化合物包括其等醯亞胺酸互變異構體。同樣地，應瞭解該等含醯亞胺酸化合物包括其等醯胺互變異構體。

【0031】 本文給定之任何式或結構亦旨在表示化合物之未標記形式及同位素標記形式。除一或多個原子係經具有選定原子質量或質量數之原子置換外，同位素標記化合物具有由本文給定之式繪示之結構。可併入本發明之化合物內之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) ²H (氘、D)、³H (氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl及¹²⁵I。併入本發明之各種同位素標記化合物，例如彼等併入諸如³H、¹³C及¹⁴C之放射性同位素者。此等同位素標記化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術中，諸如正電子發射

斷層攝影術(PET)或單光子激發斷層掃描(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析或用於病患之放射性治療中。

【0032】 本發明亦包括托利那洋、西達尿苷及/或地西他濱之「氘化類似物」，其中附接至碳原子之1至n個氘係經氘置換，其中n係分子中氘之數量。此等化合物顯示對代謝之抗性增加且因此適用於在對哺乳動物(特別人類)投與時增加任何化合物之半衰期。參見，例如，Foster，「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」，Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此等化合物係藉由此項技術中熟知的方式合成，例如藉由採用一或多個氘已經氘置換之起始材料。

【0033】 本發明之經氘標記或取代之治療化合物可具有經改善之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質，與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。較重同位素(諸如氘)之取代可提供由更大之代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加、劑量需求減少及/或治療指數改善。經¹⁸F標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明之同位素標記化合物及其前藥可一般藉由用容易獲得之同位素標記試劑代替非同位素標記試劑進行下文描述之方案或實例及製備中揭示之製程製備。應瞭解本內文中將氘視為該化合物中之取代基。

【0034】 此較重同位素(具體言之氘)之濃度可由同位素富集因子定義。在本發明之化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子意欲表示該原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當將位置明確指定為「H」或「氘」時，應瞭解該位置於其天然豐度同位素組成具有氘。因此，在本發明之化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子均意欲表示氘。

【0035】 在許多情況下，本發明之化合物(即，托利那洋、西達尿苷

及/或地西他濱)可憑藉存在胺基及/或羧基或與其相似之基團形成酸及/或鹼鹽。

【0036】 本發明亦提供本文描述之化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物、互變異構形式、多晶型及前藥。「醫藥上可接受」或「生理上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料適用於製備適用於獸醫或人類醫藥用途之醫藥組合物。

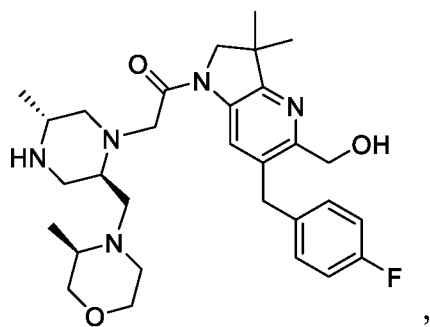
【0037】 術語給定化合物之「醫藥上可接受之鹽」係指保留該給定化合物之生物有效性及性質且不為生物上或其他方面非所需之鹽。「醫藥上可接受之鹽」或「生理上可接受之鹽」包括(例如)與無機酸之鹽及與有機酸之鹽。另外，若本文描述之化合物係作為酸加成鹽獲得，則游離鹼可藉由鹼化酸鹽溶液獲得。相反，若產物係游離鹼，則加成鹽(特別醫藥上可接受之加成鹽)可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知製程，藉由將該游離鹼溶解於合適之有機溶劑中並用酸處理該溶液產生。熟習此項技術者將認知可用以製備無毒醫藥上可接受之加成鹽之各種合成方法。醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。源於無機酸的鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，及類似物。源於有機酸的鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸，及類似物。同樣地，醫藥上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。源於無機鹼之鹽包括(僅以實例說明之)鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽。源於有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級、二級及三級胺，諸如烷基胺(即， $\text{NH}_2(\text{烷基})$)、二烷基胺(即， $\text{HN}(\text{烷基})_2$)、三烷基胺(即， $\text{N}(\text{烷基})_3$)、經取代之烷基胺(即， $\text{NH}_2(\text{經取代之烷基})$)、二(經

取代之烷基)胺(即，HN(經取代之烷基)₂)、三(經取代之烷基)胺(即，N(經取代之烷基)₃)、烯基胺(即，NH₂(烯基))、二烯基胺(即，HN(烯基)₂)、三烯基胺(即，N(烯基)₃)、經取代之烯基胺(即，NH₂(經取代之烯基))、二(經取代之烯基)胺(即，HN(經取代之烯基)₂)、三(經取代之烯基)胺(即，N(經取代之烯基)₃)、單環、二環或三環烷基胺(即，NH₂(環烷基)、HN(環烷基)₂、N(環烷基)₃)、單、二或三芳基胺(即，NH₂(芳基)、HN(芳基)₂、N(芳基)₃)或混合胺等。合適胺之特定實例包括(僅以實例說明之)異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶，及類似物。

【0038】如本文使用，「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及類似物。此等介質及藥劑於醫藥活性物質之用途為此項技術中熟知。除非任何習知介質或藥劑均與活性成分不相容，否則其於治療組合物中之用途係經審慎考慮。補充活性成分亦可併入該等組合物內。

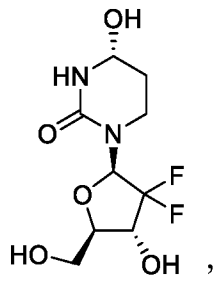
【0039】「溶劑化物」係藉由溶劑及化合物之相互作用形成。本發明亦提供本文描述之化合物之鹽的溶劑化物。本發明亦提供本文描述之化合物之水合物。

【0040】托利那泮係描述於美國專利第9,783,538號中且具有如下結構：



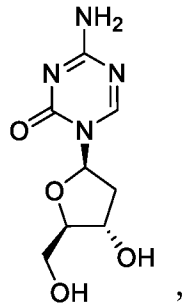
並命名為1-(6-(4-氟苯基)-5-(羥甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-2-(((2R,5R)-5-甲基-2-(((R)-3-甲基嗎啉基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(或替代地1-{6-[(4-氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)-3,3-二甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基}-2-[(2R,5R)-5-甲基-2-{[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]甲基}哌嗪-1-基]乙-1-酮)。

【0041】 西達尿苷係描述於美國專利第8,268,800號中且具有如下結構：



並命名為(R)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-4-羥基四氫嘧啶-2(1H)-酮

【0042】 地西他濱具有如下結構：



並命名為5-氮雜-2'-脫氧胞苷或4-胺基-1-((2R,4S,5R)-4-羥基-5-(羥

甲基)四氫呋喃-2-基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮。

治療方法及用途

【0043】 「治療(Treatment或treating)」係一種用於獲得有利或所需結果(包括臨床結果)之方法。有利或所需之臨床結果可包括下列中之一或多者：a)抑制疾病或病症(例如，減少一或多種由該疾病或病症產生之症狀，及/或減輕該疾病或病症之程度)；b)減緩或阻止一或多種與該疾病或病症相關聯之臨床症狀之發展(例如，使該疾病或病症穩定、預防或延遲該疾病或病症之惡化或進展，及/或預防或延遲該疾病或病症之擴散(例如，轉移))；及/或c)緩解該疾病，即，引起臨床症狀之消退(例如，改善疾病狀態、提供該疾病或病症之部分或完全緩解、增強另一藥物之作用、延遲該疾病之進展、增加生活品質，及/或延長存活。

【0044】 「預防(Prevention或preventing)」意謂使得疾病或病症之臨床症狀不發展之該疾病或病症之任何治療。在一些實施例中，可對正處於該疾病或病症之風險下或具有其家族史之個體(包括人類)投與化合物。

【0045】 「個體」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之對象之動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文描述之方法可適用於人類治療及/或獸醫應用中。在一些實施例中，該個體係哺乳動物。在一項實施例中，該個體係人類。

【0046】 術語本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之「治療有效量」或「有效量」意謂當對個體投與時足以影響治療以提供治療益處(諸如減輕症狀或減緩疾病進展)之量。例如，治療有效量可為足以減少T細胞淋巴瘤之症狀之量。該治療有效量可取決於治療中之個體及疾病或病症、

該個體之體重及年齡、該疾病或病症之嚴重程度，及投與之方式而變化，其等可由熟習此項技術者或一般技術者容易地確定。

【0047】 本文描述之方法可應用於活體內或離體細胞群體。「活體內」意謂於活個體內，如於動物或人類內。在本內文中，本文描述之方法可治療上用於個體中。「離體」意謂於活個體外。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣本，包括獲自個體之流體或組織樣本。此等樣本可藉由此項技術中熟知的方法獲得。例示性生物流體樣本包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。在本內文中，本文描述之化合物及組合物可用於多種目的，包括治療及實驗目的。例如，可離體使用本文描述之化合物及組合物來確定針對給定適應症、細胞類型、個體及其他參數之投與本發明化合物之最佳時間表及/或劑量。從此用途中收集之資訊可用於實驗目的或於臨床中設定用於活體內治療之方案。本文描述之化合物及組合物可適合之其他離體用途係經下文描述或對熟習此項技術者而言將變得顯而易見。選定化合物可經進一步表徵以檢查人類或非人類個體中之安全性或耐受劑量。此等性質可使用熟習此項技術者眾所周知的方法檢查。

【0048】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療有此需要之個體之T細胞淋巴瘤之方法，其包括對該個體投與

托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及

地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【0049】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤先前用低甲基化劑治療。在一些實施例中，該低甲基化劑係地西他濱。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤

先前未用治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療。

【0050】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞、成人T細胞淋巴瘤/白血病、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關性T細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤及皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【0051】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)。

【0052】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係未另外指定之外周T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞性淋巴瘤。

【0053】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係成人T細胞淋巴瘤/白血病。

【0054】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)。

【0055】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係肝脾T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【0056】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係腸病相關性T細胞淋巴瘤。

【0057】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係皮膚T細胞淋巴瘤。在一

些實施例中，該皮膚T細胞淋巴瘤係蕈狀肉芽腫或塞紮裡氏(Sézary)症候群。

【0058】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病或成人T細胞淋巴瘤/白血病。

【0059】 在一些實施例中，托利那泮係各28天週期之每隔一週連續7天投與每天一次。在一些實施例中，托利那泮之劑量係每天30 mg或90 mg。

【0060】 在一些實施例中，西達尿苷及地西他濱係在各28天週期之第1至5天投與每天一次。在一些實施例中，西達尿苷之劑量係每天100 mg及地西他濱之劑量係每天35 mg。

【0061】 在一些實施例中，個體未用任何由胞苷脫胺酶代謝之化合物治療。

【0062】 在一些實施例中，托利那泮、西達尿苷及地西他濱係經口投與。

另外結合治療

【0063】 在一項實施例中，本文揭示之化合物可與一或多種用以治療及/或經研發用以治療T細胞淋巴瘤之另外治療劑(諸如骨髓/幹細胞移植及/或CAR T細胞治療)結合使用。

【0064】 在一些實施例中，一或多種另外治療劑可為另外IAP抑制劑。

套組

【0065】 本文亦提供套組，其等包括托利那泮及/或西達尿苷及/或地西他濱，或各者之醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體

異構體之混合物、前藥或氘化類似物，及合適之包裝。在一項實施例中，一種套組進一步包括使用說明書。在一項態樣中，一種套組包括托利那泮及/或西達尿苷及/或地西他濱，或各者之醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物，及使用化合物治療適應症(包括本文描述之疾病或病症)之標籤及/或說明書。

【0066】 本文亦提供製品，其等包括於合適容器中之本文描述之任何化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物。該容器可為小瓶、罐子、安瓿、預載注射器及靜脈輸液袋。

醫藥組合物及投與模式

【0067】 本文提供之化合物係通常以醫藥組合物之形式投與。因此，本文亦提供含有以下中之一或多者之醫藥組合物：本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥上可接受之媒劑。合適之醫藥上可接受之媒劑可包括(例如)惰性固體稀釋劑及填充劑、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、促滲劑、增溶劑及佐劑。此等組合物係以醫藥領域中熟知的方式製備。參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第 17 版 (1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker & C.T. Rhodes編)。

【0068】 在一些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含
托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；
西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及

地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【0069】 醫藥組合物可以單個或多個劑量投與。該醫藥組合物可藉由各種方法投與，包括(例如)藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下或經口投與。

【0070】 一種投與模式係非經腸的，例如，藉由注射或靜脈滴注。可併入本文描述之醫藥組合物以藉由注射投與之形式包括(例如)水溶液或油溶液，或乳液，與芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油，及酞劑、甘露醇、右旋糖，或無菌水溶液，及類似藥用媒劑。

【0071】 經口投與可為用於投與本文描述之化合物之另一途徑。投與可經由(例如)膠囊或腸溶包衣錠劑。在製造包括至少一種本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之醫藥組合物時，活性成分係通常由賦形劑稀釋及/或封閉於可以膠囊、小袋、紙或其他容器形式之此載劑內。當該賦形劑充當稀釋劑時，其可以固體、半固體或液體材料之形式，其充當用於該活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可以錠劑、藥丸、粉末、口含錠、小袋、扁囊劑、酞劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體或於液體介質中)、含有(例如)高達10重量%活性化合物之藥膏、軟質及硬質明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

【0072】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味

劑；及調味劑。

【0073】 包括至少一種本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之組合物可經調配以便於藉由採用此項技術中已知的程序在對個體投與後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。用於經口投與之控釋藥物遞送系統包括含有聚合物塗層儲器或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。控釋系統之實例係於美國專利第3,845,770；4,326,525；4,902,514；及5,616,345號中給定。用於本文揭示之方法中之另一調配物採用透皮遞送裝置(「貼劑」)。此等透皮貼劑可用以提供受控量之本文描述之化合物之連續或不連續輸注。用於遞送藥劑之透皮貼劑之結構及用途為此項技術中熟知。參見，例如，美國專利第5,023,252、4,992,445及5,001,139號。此等貼劑可用於連續、脈動或按需遞送藥劑。

【0074】 為製備固體組合物(諸如錠劑)，主要活性成分可與藥用賦形劑混合以形成含有本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之均質混合物之固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質時，該活性成分可均勻分散於整個組合物中使得該組合物可容易細分為同等有效之單位劑型(諸如錠劑、藥丸及膠囊)。

【0075】 本文描述之化合物之錠劑或藥丸可經包覆或另外可經化合以提供一種劑型，該劑型提供延長作用之優點，或保護免受胃之酸性條件之影響。例如，該錠劑或藥丸可包括內劑量及外劑量組分，後者係以包裹於前者上之形式。該等兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以抵抗於胃中分解且允許該內組分完整進入十二指腸內或延遲釋放。多種材料可用於

此等腸溶層或包衣，此等材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0076】 在一些實施例中，西達尿苷、地西他濱及托利那泮係以個別錠劑或膠囊的形式投與。在一些實施例中，該西達尿苷及地西他濱係以包含西達尿苷及地西他濱之固定劑量結合之錠劑投與。在一些此等實施例中，該錠劑包含100 mg西達尿苷及35 mg地西他濱之固定劑量結合。在一些此等實施例中，該錠劑進一步包含乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、膠體二氧化矽及硬脂酸鎂。在一些實施例中，該錠劑具有包含聚乙醇醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石及氧化鐵紅之薄膜包衣。在一些實施例中，該托利那泮係以膠囊或錠劑與包含西達尿苷及地西他濱之固定劑量結合錠劑結合投與。

給藥

【0077】 用於任何特定個體之本申請案之化合物之特定劑量將取決於多種因素，包括採用之特定化合物之活性、正經受治療之個體之年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、投與途徑及排泄率、藥物結合及特定疾病之嚴重程度。例如，劑量可以每公斤該個體之體重所對應的本文描述之化合物之毫克數(mg/kg)表示。介於約0.1至150 mg/kg之間的劑量可為適當的。在一些實施例中，約0.1及100 mg/kg可為適當的。在其他實施例中，介於0.5至60 mg/kg之間的劑量可為適當的。根據該個體之體重標準化在調整大不相同之尺寸之個體之間的劑量時係特別有用的，諸如在兒童及成年人類兩者中使用該藥物時或在將非人類個體(諸如狗)中之有效劑量轉化為適用於人類個體之劑量時發生。

【0078】 每日劑量亦可描述為每劑量或每天投與之本文描述之化合

物之總量。托利那泮、西達尿苷及/或地西他濱之每日劑量可介於約1 mg至4,000 mg之間、介於約2,000至4,000 mg/天之間、介於約1至2,000 mg/天之間、介於約1至1,000 mg/天之間、介於約10至500 mg/天之間、介於約20至500 mg/天之間、介於約50至300 mg/天之間、介於約75至200 mg/天之間或介於約15至150 mg/天之間。

【0079】 當經口投與時，用於人類個體之總每日劑量可介於1 mg至1,000 mg之間、介於約1,000至2,000 mg/天之間、介於約10至500 mg/天之間、介於約50至300 mg/天之間、介於約75至200 mg/天之間或介於約100至150 mg/天之間。

【0080】 本申請案之化合物或其組合物可使用上文描述之任何合適之模式每天投與一次、兩次、三次或四次。同樣，使用該等化合物之投與或治療可持續許多天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天或28天。治療週期為癌症化療中熟知，且經常在週期之間與約1至28天，通常約7天或約14天之休息期交替。在其他實施例中，該等治療週期亦可為連續的。

【0081】 在一特定實施例中，該方法包括對個體投與約1至800 mg初始每日劑量之本文描述之化合物並遞增該劑量直至達成臨床效用。約5、10、25、50或100 mg之增量可用以增加該劑量。該劑量可每天、每隔一天、每週兩次或每週一次增加。

【0082】 在一些實施例中，病患係經投與3個連續劑量之托利那泮(在28天週期之第1至7及15至21天120、150及180 mg/天)與固定劑量經口地西他濱/西達尿苷或至固定劑量之經口地西他濱/西達尿苷作為單一藥劑之結合。雙臂中經口地西他濱/西達尿苷之起始給藥將為標準FDC錠劑(35

mg地西他濱/100 mg西達尿苷)。

實例

【0083】 本發明包括下列實例以證實本發明之特定實施例。熟習此項技術者應認知下列實例中揭示之技術表示在本發明之實務中發揮作用之技術，且因此可認為構成用於其實務之特定模式。然而，鑑於本發明，熟習此項技術者應認知可於特定實施例中進行許多改變，其等係經揭示且仍獲得相同或相似結果而不背離本發明之精神及範圍。

實例1

實例1-1

【0084】 CT26係小鼠結腸腺癌細胞系，其不表現與受體相互作用之絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶3 (RIPK3)。CRISPR活化(CRISPRa)係用於使RIPK3在CT26系(來自ATCC)中重新表現(圖1A)。用1 μ M托利那泮處理不表現RIPK3之CT26對照細胞及重新表現RIPK3之CT26細胞。一經用托利那泮處理，即針對該等CT26對照細胞及重新表現RIPK3之CT26細胞，藉由即時顯微術(IncuCyte)分析(圖1B)量測溶解性細胞死亡。如圖1B中顯示，重新表現RIPK3之CT26細胞在經托利那泮處理後顯示比該等CT26對照細胞更高之溶解性細胞死亡，證實RIPK3表現增加托利那泮誘導之細胞死亡。

實例1-2

【0085】 用0.01、0.1、1 μ M或無地西他濱(DAC)將兩種類型之人類T細胞淋巴瘤細胞系(H9，Karpas-299，來自ECACC, Porton Down, Salisbury UK)處理4天。用0.01、0.1、1 μ M或無地西他濱(DAC)將兩種類型之小鼠細胞系(BW5147.G.1.4，來自DSMZ (Braunschweig,

Germany)之T細胞淋巴瘤及CT26)處理2天。如圖2中顯示，在用地西他濱(DAC)處理Karpas-299或CT26細胞後，即使RIPK3係於Karpas-299或CT26細胞中正常沉默，仍偵測到RIPK3表現，顯示於小鼠及人類細胞兩者中，在添加地西他濱後，RIPK3係經重新表現。另一方面，如圖2中顯示，在用地西他濱(DAC)處理前，H9細胞及BW5147.G.1.4顯示高RIPK3基礎表現。

實例1-3

【0086】藉由焦磷酸測序法(EpigenDX)測序人類H9、Karpas-299、Sup-M2 (來自DSMZ)及Sup-T1 (來自ECACC)細胞系之DNA以鑑別RIPK3基因之甲基化狀態。如圖3之圖A中顯示，人類H9細胞具有RIPK3基因啟動子之低基礎甲基化，而Karpas-299、Sup-M2及Sup-T1細胞顯示該RIPK3基因啟動子相對高之基礎甲基化。用0.01、0.1及1 μ M地西他濱(DAC)將此等細胞系處理4天，且藉由焦磷酸測序法(EpigenDX)測序該等細胞之DNA以鑑別該RIPK3基因之甲基化狀態。如圖3之圖B及C中顯示，地西他濱(DAC)處理導致RIPK3基因啟動子超時脫甲基化。同樣，如圖3之圖D中顯示，地西他濱(DAC)處理導致LINE-1之脫甲基化。

實例1-4

【0087】用地西他濱(DAC) (0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及10 μ M)將人類T細胞淋巴瘤(H9)細胞系處理48小時，並藉由電化學發光免疫分析(Meso Scale Discovery)量測IFN γ 之釋放。如圖4中顯示，在單獨用地西他濱將該等細胞處理48小時後，自H9細胞釋放之IFN γ 增加。來自實例1-1至1-4之結果指示T細胞淋巴瘤病患之某些敏感細胞可在治療T細胞淋巴瘤病患時重新表現恢復體(riropotosome)複合物成

員之沉默啟動子(諸如RIPK3)，及重新表現之恢復體(repopotosome)複合物(包括RIPK3)可增加托利那泮誘導之細胞死亡。因此，用地西他濱治療將潛在導致對托利那泮治療之反應率改善。

實例1-5

【0088】 用僅地西他濱(DAC)、僅托利那泮及地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將人類T細胞淋巴瘤細胞系(H9)及小鼠T細胞淋巴瘤細胞系(BW5147.G.1.4)處理72小時，並藉由增殖分析(CellTiterGlo)量測細胞存活率。地西他濱(DAC)及托利那泮之結合降低細胞存活率，並藉由HSA模型使用Combenenfit評估地西他濱(DAC)及托利那泮之協同作用，其中圖係顯示於圖5中(圖A：H9細胞系，圖B：BW5147.G.1.4細胞系)。如圖5中顯示，地西他濱及托利那泮之結合顯示協同效應，尤其針對人類H9細胞系。

實例1-6

【0089】 用僅地西他濱(DAC)、僅托利那泮及地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將人類T細胞淋巴瘤(H9)細胞系處理72小時，並由即時顯微術(Incucyte)分析，藉由Cytotox染色H9細胞量測經時溶解性細胞死亡，及結果係顯示於圖6中。如圖6中顯示，地西他濱(DAS)及托利那泮之結合顯示該溶解性細胞死亡之協同增加。

實例1-7

【0090】 用僅地西他濱(DAC)、(地西他濱(DAC) + 0.1 μ M托利那泮)及(地西他濱(DAC) + 1 μ M托利那泮)將小鼠T細胞淋巴瘤(BW5147.G.1.4)細胞系處理24小時。地西他濱(DAC)之濃度在0、0.001、0.01、0.1、1及10 μ M之間變化。24小時後藉由ELISA量測自該

等細胞釋放之HMGB1。在不同濃度之地西他濱(DAC)及托利那泮下之HMGB1之濃度係顯示於圖7中。如圖7中顯示，相較於單獨地西他濱，地西他濱(DAC)及托利那泮之結合顯示增加之HMGB1濃度，指示增加之溶解性細胞死亡。

實例1-8

【0091】 用僅地西他濱(DAC)或地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將小鼠T細胞淋巴瘤(BW5147.G.1.4)細胞系處理48小時。如圖8中顯示，48小時後，細胞裂解並藉由西方墨點法分析干擾素傳訊及PD標誌物。自西方墨點法，證實DNMT1之表現隨地西他濱之濃度增加而減少，且當添加托利那泮時，cIAP1之表現係經抑制。

實例1-9

【0092】 用僅地西他濱(DAC)、僅托利那泮或地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將小鼠T細胞淋巴瘤(BW5147.G.1.4)細胞系處理48小時。48小時後，如圖9之圖A中顯示，藉由Luminex分析(Ampersand)量測關鍵發炎介質。如圖9之圖B中顯示，相較於單獨地西他濱或托利那泮，當用地西他濱及托利那泮之結合處理BW5147.G.1.4細胞時，IP-10之濃度係高得多。

實例1-10

【0093】 用地西他濱(DAC) (0.3 mg/kg i.p.)、托利那泮(25mg/kg p.o.)，或其結合每天治療BW5147.G.1.4荷瘤AKR/J小鼠。在第5天收集BW5147細胞，及BW5147細胞裂解物之西方墨點法係顯示於圖10之圖A中。

【0094】 在給藥地西他濱(DAC)、托利那泮及結合5天後，使用

ELISA量測HMGB1之血漿濃度，且該結合顯示增加之HMGB1濃度，如圖10之圖B中顯示。在治療5天後，量測血漿中之細胞介素及趨化介素濃度，且結果係顯示於圖11中。

實例1-11

【0095】藉由注射KARPAS-299細胞製備KARPAS-299異體移植小鼠模型。用地西他濱(DAC)及/或托利那泮將攜載KARPAS-299異體移植物之小鼠治療五天。收集腫瘤細胞並分析基因表現變化(圖12)。如圖12中顯示，異體移植證實由地西他濱(DAC)上調干擾素，及其他細胞介素/趨化介素及癌睪丸抗原。由地西他濱(DAC)及托利那泮之結合進一步增強一些生物標誌物。如圖13中顯示，經收集之KARPS-299細胞裂解，及亦藉由西方墨點法證實RIPK3之重新表現。

實例2

【0096】此係托利那泮與經口地西他濱/西達尿苷之結合在患有復發性/難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)之個體中之安全性、藥物動力學、藥效性及初步活性之開放性研究。

【0097】第1階段係評估托利那泮與經口地西他濱/西達尿苷之結合之安全性之開放性、隨機化、多中心、2臂研究以確定患有R/R PTCL之個體中用於結合治療(托利那泮加經口地西他濱/西達尿苷)之推薦第2階段劑量(RP2D)。另外，在此病患群體中將針對安全性及耐受性給藥評估作為單一藥劑之經口地西他濱/西達尿苷。

【0098】在第2階段研究中，在此病患群體中將針對初步效用及PK及PD評估托利那泮與經口地西他濱/西達尿苷之結合。

【0099】在開始第1階段前將進行前導階段以證實經美國批准之經

口地西他濱/西達尿苷作為單一藥劑給藥係於此群體中耐受。在28天週期內，多達6個個體在第1至5天將接受作為單一藥劑之經口地西他濱/西達尿苷。評估個體之骨髓抑制及其他劑量限制毒性(DLT)且將在適用之情況下進行劑量調整。若在第1週期中出現2個或更多個DLT，則將停止進入該前導階段內且將針對第1階段研究之雙臂進行劑量調整。

【0100】 一經完成前導階段即將開始第1階段。個體將隨機(1:1)接受3個連續劑量之托利那泮(在28天週期之第1至7及15至21天，120、150及180 mg/天)與固定劑量經口地西他濱/西達尿苷之結合(臂A)或至作為單一藥劑之固定劑量之經口地西他濱/西達尿苷(臂B)。在以前導階段確定之給藥方案中，雙臂中經口地西他濱/西達尿苷之起始給藥將為標準FDC錠劑(35 mg地西他濱/100 mg西達尿苷)。若適用，則將遞增至下一更高劑量之托利那泮。

【0101】 臂A中托利那泮之起始劑量將在各劑量下於3至6個可評估個體之連續定群中逐步遞增，直至確定RP2D。劑量遞增階段將鑑別該RP2D，定義為顯示充分臨床活性及安全性及臨床活性之劑量。劑量遞增/遞減決定將基於各劑量之第一週期內DLT之發生。托利那泮劑量將不超過每劑量180 mg及經口地西他濱/西達尿苷給藥將不延長超過每週期5天。

【0102】 某些入選標準為：18週歲或以上之男性或女性。預期壽命>12週。個體必須具有如由2016年世界衛生組織(WHO)分類定義之組織學證實之R/R PTCL (局部病理報告)。下列亞型符合本研究：成人T細胞淋巴瘤/白血病、結外自然殺傷(NK)/T細胞淋巴瘤鼻型、腸病相關性T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T

細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞及退行性大細胞淋巴瘤。個體必須具有復發性/難治性疾病之檔證明。

【0103】 某些排除標準包括：先前使用托利那泮或任何低甲基化劑治療。對托利那泮或經口地西他濱/西達尿苷、藥物產品之賦形劑或研究治療方案之其他組分過敏。除限定正在研究中之疾病外，由於全身性疾病(例如，不受控制之感染)而較差之醫療風險。危及生命之疾病、嚴重之器官系統功能障礙或在研究者看來可危及個體安全性或研究結果之完整性，或干擾托利那泮之吸收或代謝之其他病症。心臟病史或處於心臟病之風險下。

* * *

【0104】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般技術者通常瞭解之含義相同之含義。

【0105】 本文說明性描述之本發明可在缺乏本文未明確揭示之任何一或多種元件、一或多種限制之情況下適當實踐。因此，例如，術語「包含」、「包括」、「含有」等應廣泛瞭解而不受限制。另外，本文採用之術語及表達已用作描述之術語而無限制性，且在使用此等術語及表達時無意排除本發明顯示並描述之特徵之任何等同物或其部分，但應認知於本發明主張之範圍內各種修飾均為可能的。

【0106】 本文提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均係以全文引用之方式併入本文中，該引用之程度就如同以引用之方式將其等各者個別地併入本文中一樣。在衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

【0107】 應瞭解已結合上文實施例描述本發明，前述描述及實例係旨在闡述而非限制本發明之範圍。本發明範圍內之其他態樣、優勢及修飾將為本發明所屬領域之熟習技術者顯而易見。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療有此需要之個體之T細胞淋巴瘤之方法，其包括向該個體投與

托利那泮(tolinapant)或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷(cedazuridine)或其醫藥上可接受之鹽；及

地西他濱(decitabine)或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該T細胞淋巴瘤先前已用低甲基化劑治療。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該T細胞淋巴瘤先前未用治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞、成人T細胞淋巴瘤/白血病、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關性T細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤及皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【請求項6】

如請求項1之方法，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係未另外指定之外周T細胞淋巴瘤。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞性淋巴瘤。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係肝脾T細胞淋巴瘤。

【請求項11】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係腸病相關性T細胞淋巴瘤。

【請求項12】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該T細胞淋巴瘤係皮膚T細胞淋巴瘤。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該皮膚T細胞淋巴瘤係蕈狀肉芽腫或塞紮裡氏(Sézary)症候群。

【請求項14】

如請求項1之方法，其中該T細胞淋巴瘤係T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病或成人T細胞淋巴瘤/白血病。

【請求項15】

如任何前述請求項之方法，其中該托利那泮係各28天週期之每隔一週連續7天投與每天一次。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中托利那泮之劑量係每天30 mg或90 mg。

【請求項17】

如任何前述請求項之方法，其中該西達尿苷及該地西他濱係在各28天週期之第1至5天投與每天一次。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中西達尿苷之劑量係每天100 mg及地西他濱之劑量係每天35 mg。

【請求項19】

如任何前述請求項之方法，其中該個體未用任何由胞苷脫胺酶代謝之化合物治療。

【請求項20】

如任何前述請求項之方法，其中該托利那泮、該西達尿苷及該地西他濱係經口投與。

【請求項21】

一種醫藥組合物，其包含：

托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及
地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項22】

一種用於治療T細胞淋巴瘤之醫藥組合物，該組合物包含：
托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；
西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及
地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項22之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。

【請求項24】

如請求項22之組合物，其中該T細胞淋巴瘤先前用低甲基化劑治療。

【請求項25】

如請求項22之組合物，其中該T細胞淋巴瘤先前未用治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞、成人T細胞淋巴瘤/白血病、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關性T細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤及皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【請求項27】

如請求項22之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)。

【請求項28】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係未另外指定之外周T細胞淋巴瘤。

【請求項29】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞性淋巴瘤。

【請求項30】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)。

【請求項31】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係肝脾T細胞淋巴瘤。

【請求項32】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係腸病相關性T細胞淋巴瘤。

【請求項33】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係皮膚T細胞淋巴瘤。

【請求項34】

如請求項22至25之組合物，其中該皮膚T細胞淋巴瘤係蕈狀肉芽腫或

塞紮裡氏症候群。

【請求項35】

如請求項22之組合物，其中該T細胞淋巴瘤係T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病或成人T細胞淋巴瘤/白血病。

【請求項36】

如請求項22至25中任一項之組合物，其中該托利那洋係各28天週期之每隔一週連續7天投與每天一次。

【請求項37】

如請求項36之組合物，其中托利那洋之劑量係每天30 mg或90 mg。

【請求項38】

如請求項22至35中任一項之組合物，其中該西達尿苷及該地西他濱係在各28天週期之第1至5天投與每天一次。

【請求項39】

如請求項38之組合物，其中西達尿苷之劑量係每天100 mg及地西他濱之劑量係每天35 mg。

【請求項40】

如請求項22至39中任一項之組合物，其中該個體未用任何由胞苷脫胺酶代謝之化合物治療。

【請求項41】

如請求項22至40中任一項之組合物，其中該托利那洋、該西達尿苷及該地西他濱係經口投與。

【請求項42】

一種組合物之用途，其用於製造用於治療T細胞淋巴瘤之藥劑，該組

合物包含：

托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及

地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項43】

如請求項42之用途，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。

【請求項44】

如請求項42之用途，其中該T細胞淋巴瘤先前用低甲基化劑治療。

【請求項45】

如請求項42之用途，其中該T細胞淋巴瘤先前未用治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療。

【請求項46】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞、成人T細胞淋巴瘤/白血病、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關性T細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤及皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【請求項47】

如請求項42之用途，其中該T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)。

【請求項48】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係未另外指定之外周T細胞淋巴瘤。

【請求項49】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞性淋巴瘤。

【請求項50】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)。

【請求項51】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係肝脾T細胞淋巴瘤。

【請求項52】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係腸病相關性T細胞淋巴瘤。

【請求項53】

如請求項42至45中任一項之用途，其中該T細胞淋巴瘤係皮膚T細胞淋巴瘤。

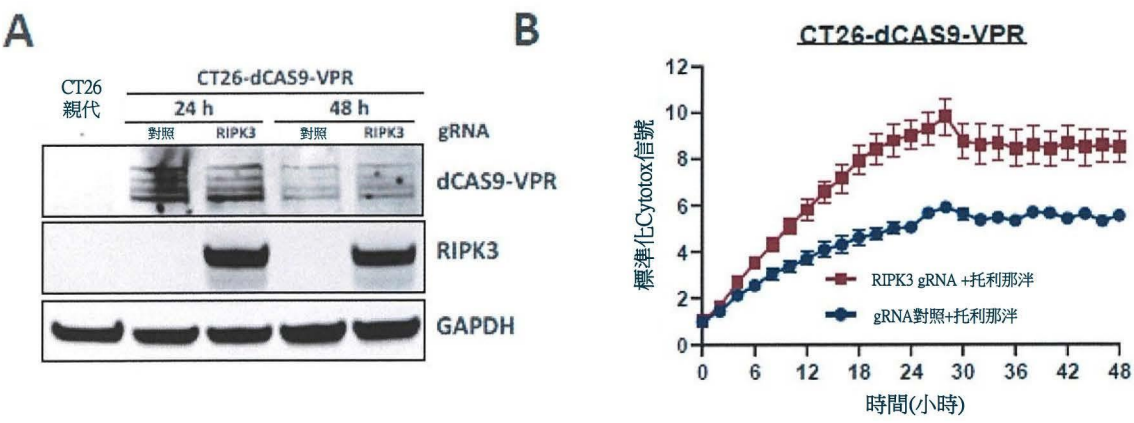
【請求項54】

如請求項42至45之用途，其中該皮膚T細胞淋巴瘤係蕈狀肉芽腫或塞紮裡氏症候群。

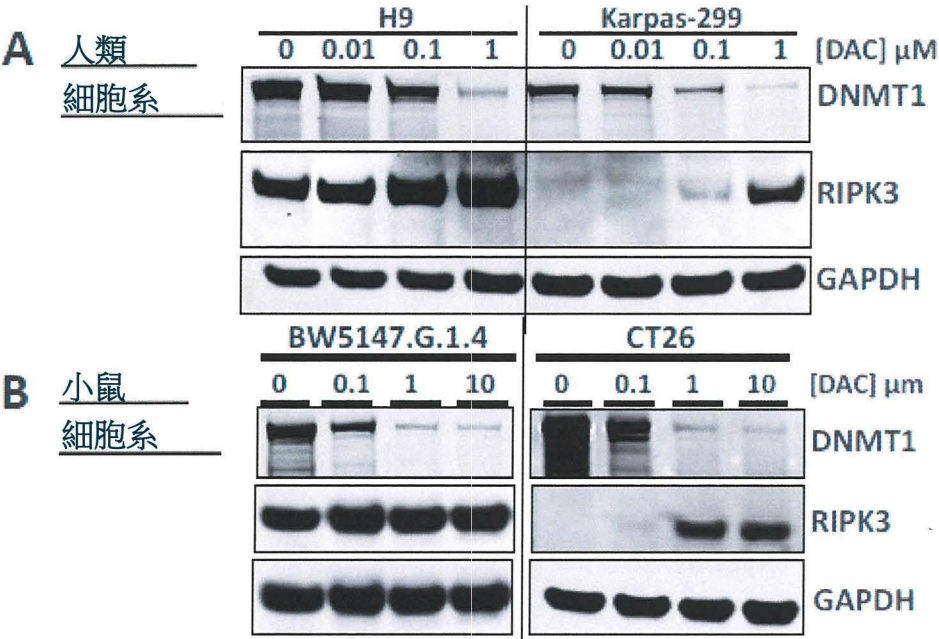
【請求項55】

如請求項42之用途，其中該T細胞淋巴瘤係T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病或成人T細胞淋巴瘤/白血病。

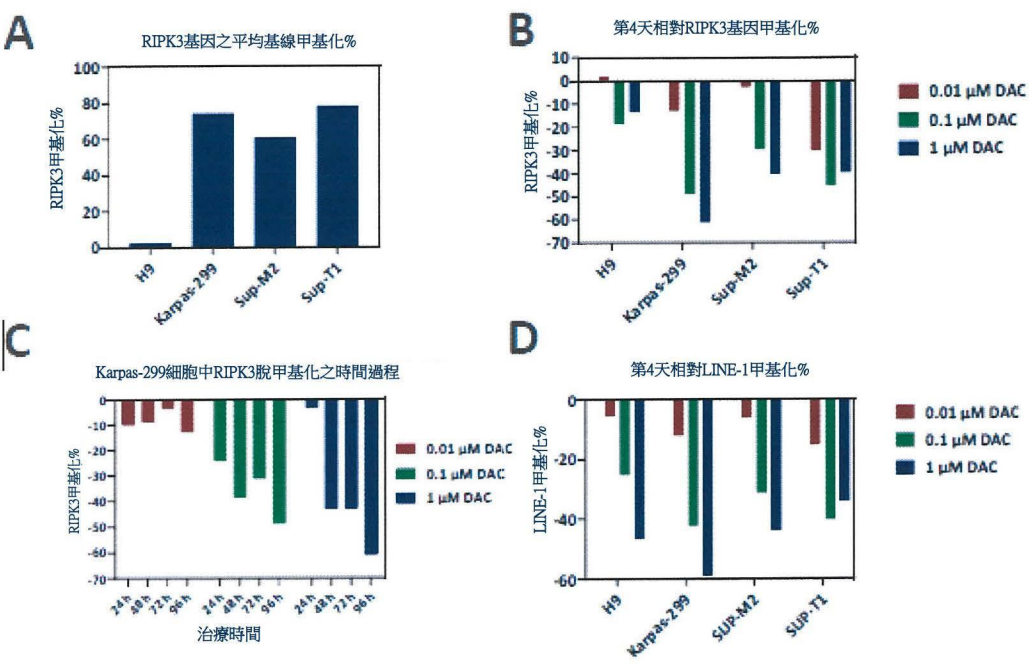
【發明圖式】



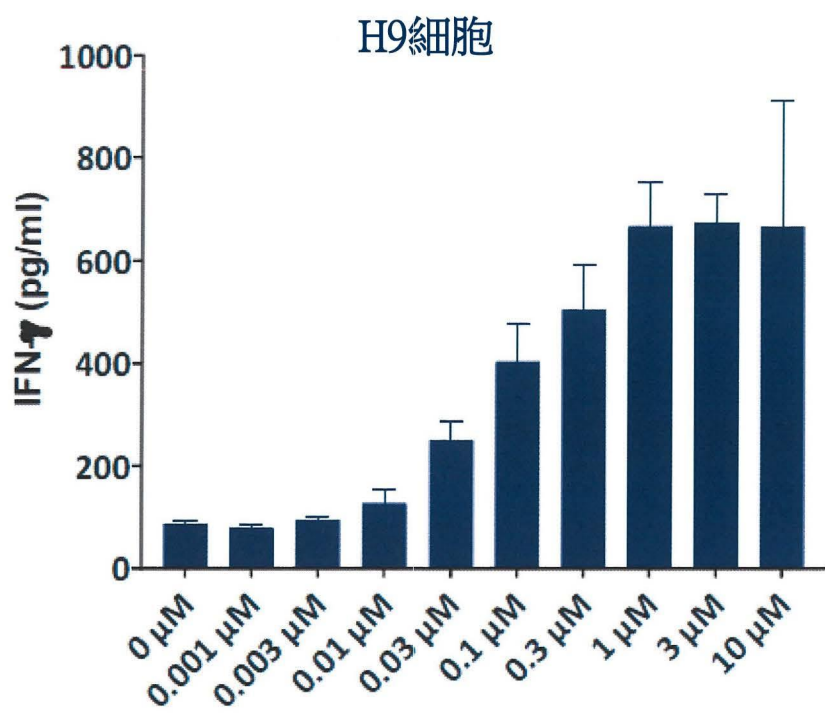
【圖1】



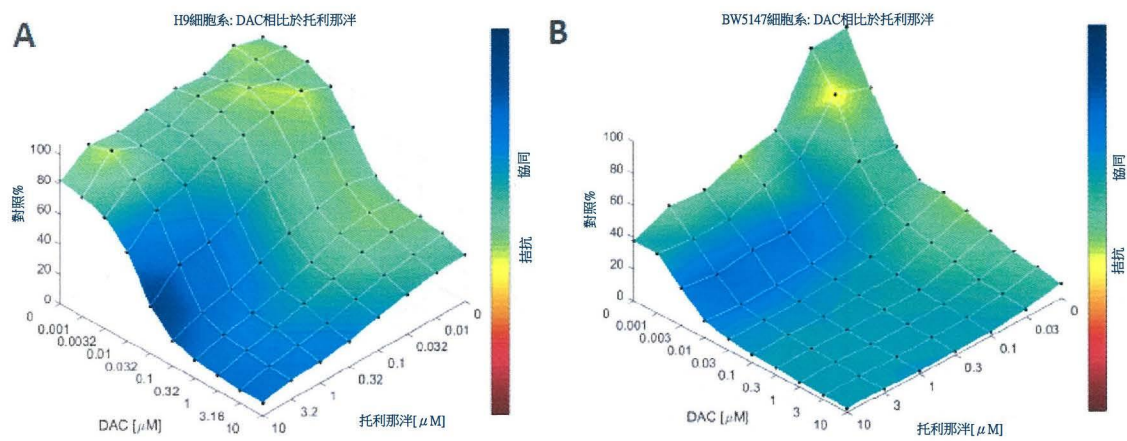
【圖2】



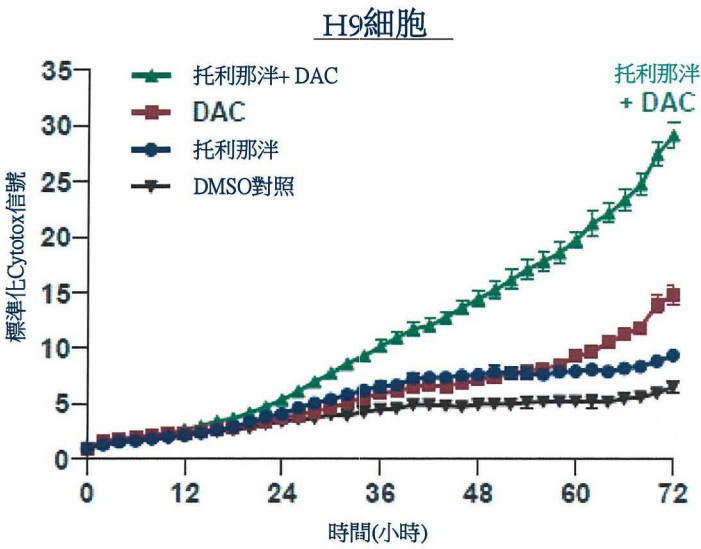
【圖3】



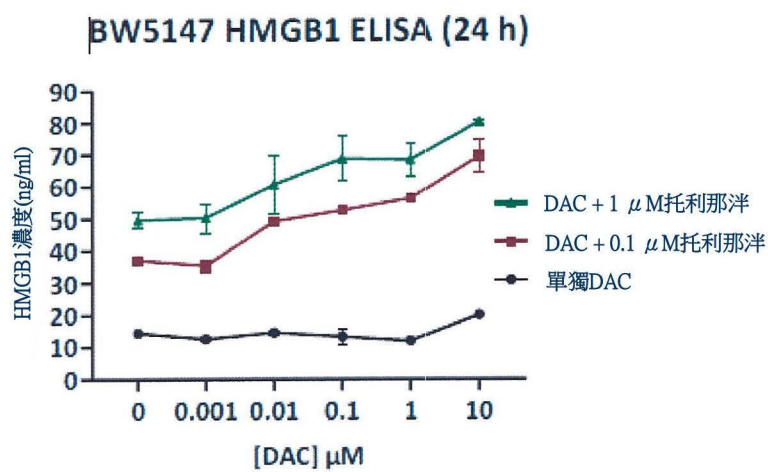
【圖4】



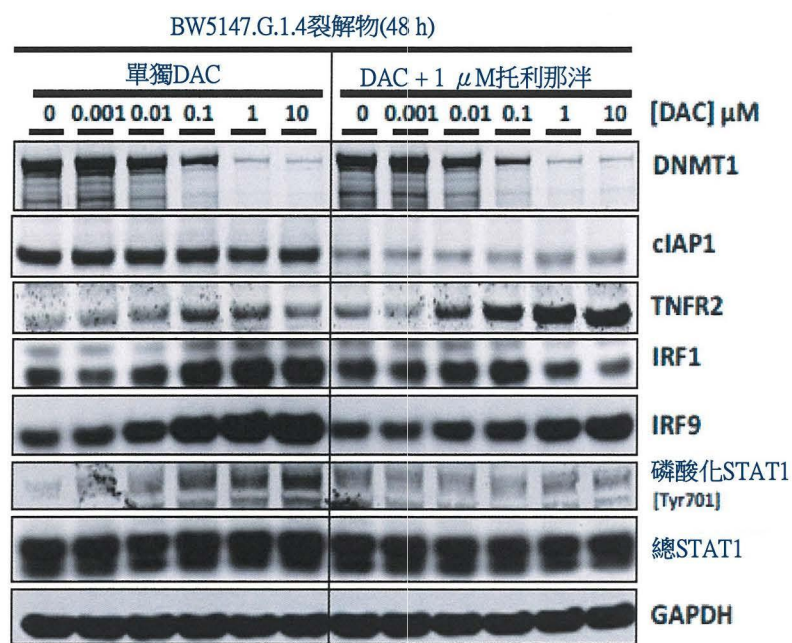
【圖5】



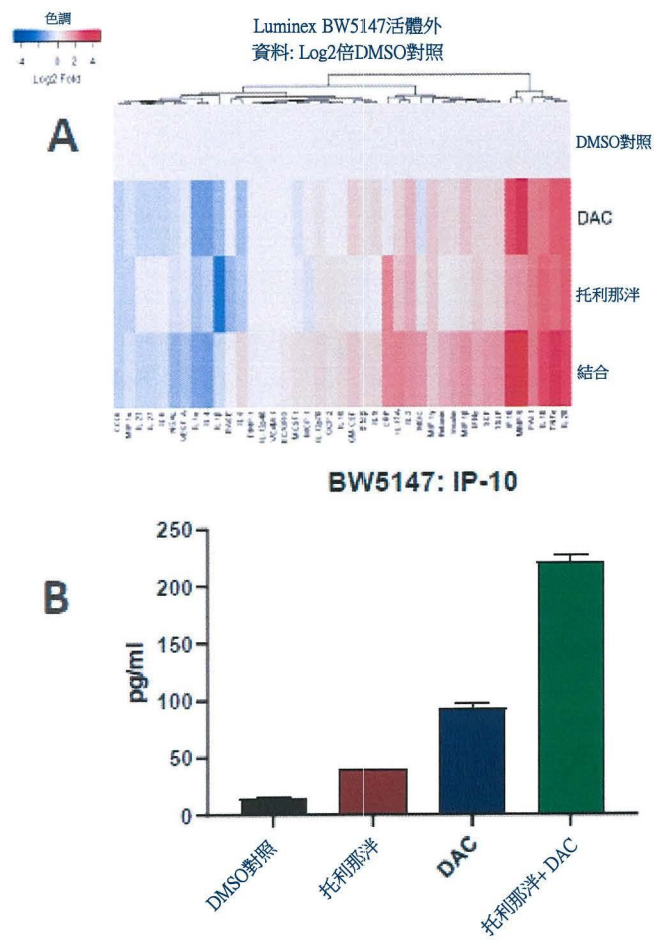
【圖6】



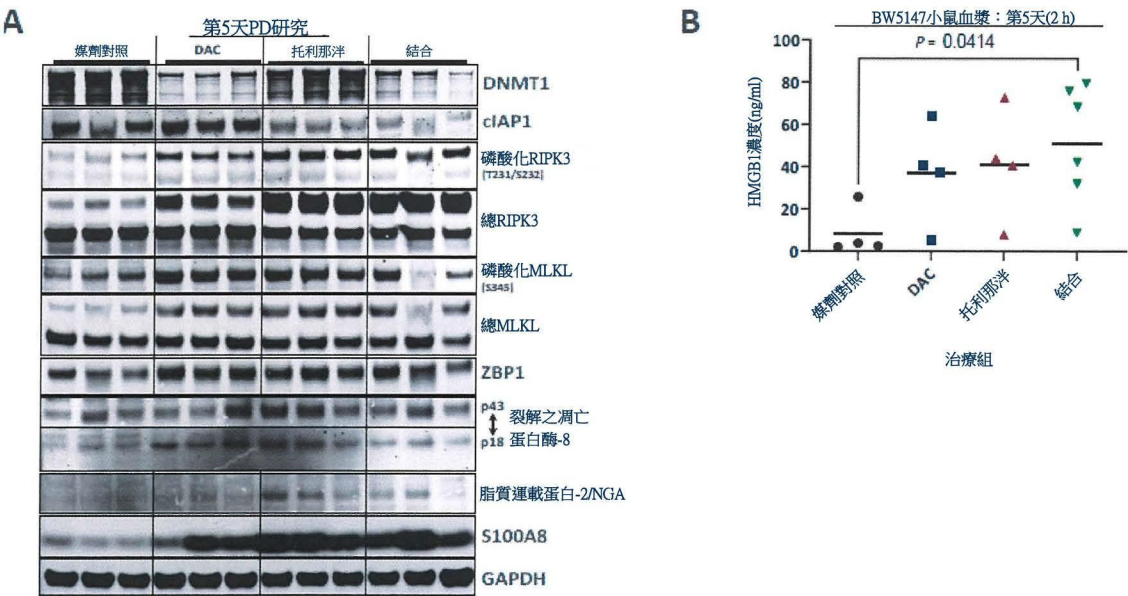
【圖7】



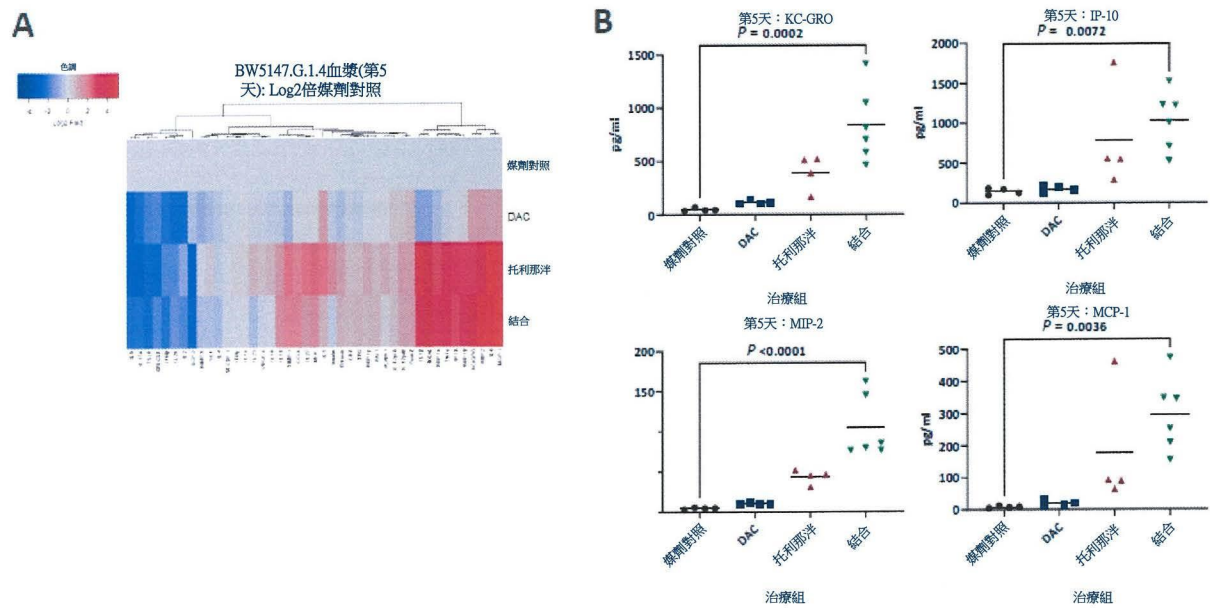
【圖8】



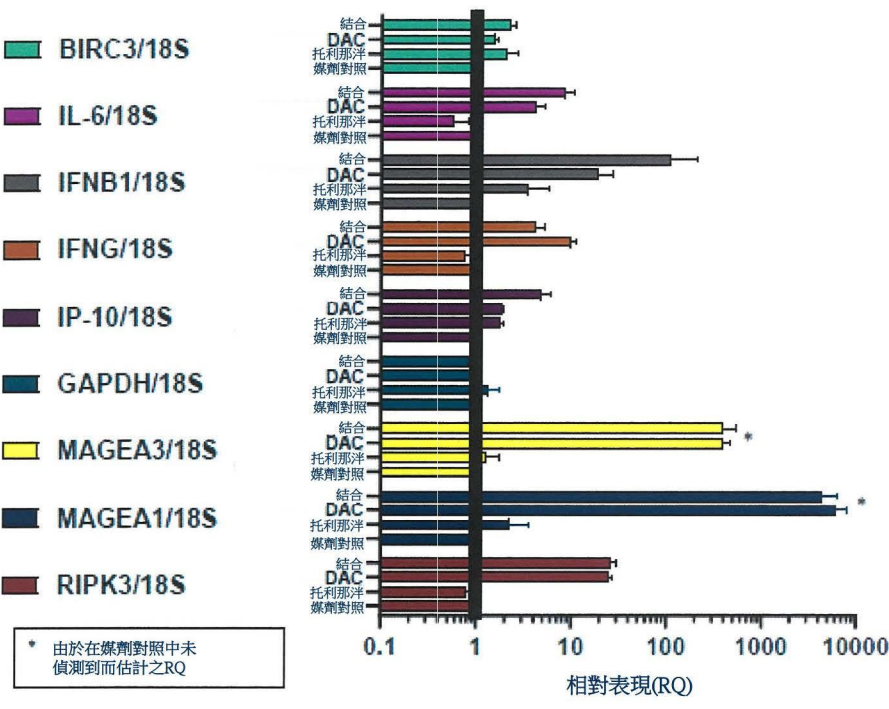
【圖9】



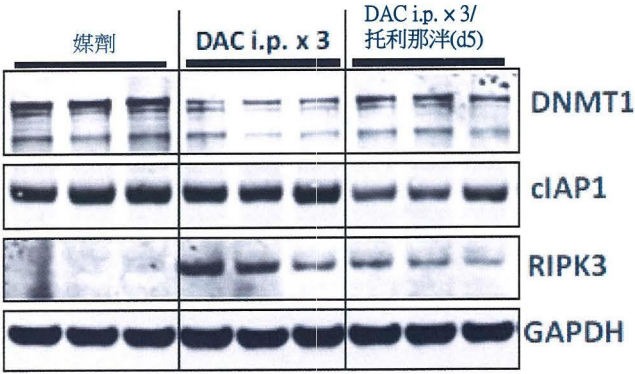
【圖10】



【圖11】



【圖12】



【圖13】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療T細胞淋巴瘤之結合治療

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES FOR TREATMENT OF T-CELL
LYMPHOMAS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用某些結合治療治療T細胞淋巴瘤。

【先前技術】

【0002】 逃避凋亡係癌症之標誌之一而凋亡係程序性細胞死亡之一種機制，該程序性細胞死亡於許多腫瘤類型中係失調的。凋亡蛋白之抑制劑(IAP)係抗凋亡及促存活傳訊路徑之關鍵調節物；其等通常於癌細胞中過表現並與腫瘤進展相關聯且對治療具有抗性。有時，T細胞淋巴瘤對IAP抑制劑治療產生抗性。需改善用於T細胞淋巴瘤之治療，包括可使原本對IAP之效應具有抗性之腫瘤細胞對IAP抑制劑重新敏感(re-sensitize)之治療。

【發明內容】

【0003】 經審慎考慮結合托利那泮(tolinapant)及地西他濱(decitabine)增強T細胞淋巴瘤之免疫原性細胞死亡。經進一步審慎考慮當與西達尿苷(cedazuridine)結合時，地西他濱可經口投與。在一項實施例中，本發明提供一種用於治療有此需要之個體之T細胞淋巴瘤之方法，其包括向該個體投與

托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及
地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 在一項實施例中，各藥劑之投與均為經口的。

【0005】 本發明亦提供一種包含托利那泮或其醫藥上可接受之鹽、西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽及地西他濱或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0006】 本文描述之結合治療之優點在於托利那泮、西達尿苷及地西他濱係經口投與的，此可潛在改善病患依從性。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1係根據一實施例，顯示CT26細胞(小鼠結腸腺癌細胞系)中之RIPK3表現(不論親代還是經基因操縱以表現RIPK3)之西方墨點法結果之照片(A)，及顯示用托利那泮治療後溶解性細胞死亡隨時間變化之圖(B)。

【0008】 圖2(A)、(B)係根據一實施例，人類及小鼠細胞系(包括T細胞淋巴瘤細胞系)中RIPK3表現之西方墨點法結果的照片。

【0009】 圖3係根據一實施例，繪示不同細胞系中RIPK3基因之平均基線甲基化程度之圖(A)，繪示在地西他濱治療後，不同細胞系中RIPK3基因之甲基化程度之相對變化的圖(B)、繪示經地西他濱治療之Karpas-299細胞中RIPK3脫甲基化之劑量反應及時間過程的圖(C)，及在地西他濱治療後，顯示LINE-1之甲基化程度之相對變化的圖(D)。

【0010】 圖4係根據一實施例繪示H9細胞經不同濃度之地西他濱(DAC)處理後釋放之IFN γ 之濃度之圖。

【0011】 圖5(A)、(B)繪示顯示由根據一項實施例之地西他濱及托

利那泮之結合降低細胞存活率及協同作用程度之圖。

【0012】 圖6繪示顯示用根據一項實施例之托利那泮及/或地西他濱治療後，人類H9細胞之溶解性細胞死亡隨時間變化之圖。

【0013】 圖7繪示顯示用根據一項實施例之托利那泮及/或地西他濱治療後，HMGB1 (溶解性細胞死亡之生物標誌物)濃度之圖。

【0014】 圖8係根據一項實施例，在用地西他濱及托利那泮治療48小時後，BW5147.G.1.4細胞系裂解物之西方墨點法結果之照片。

【0015】 圖9繪示顯示根據一項實施例，在用托利那泮及/或地西他濱將BW5147細胞處理48小時後，活體外分泌之細胞介素及趨化介素之濃度之圖A及B。

【0016】 圖10係根據一項實施例，在用地西他濱及/或托利那泮活體內治療5天後，BW5147.G.1.4細胞系裂解物之西方墨點法結果之照片(A)及顯示在用地西他濱及/或托利那泮活體內治療5天後，血漿HMGB1濃度之圖(B)。

【0017】 圖11(A)、(B)繪示顯示根據一項實施例，在用托利那泮及/或地西他濱將BW5147.G.1.4細胞活體內處理5天後，細胞介素及趨化介素之血漿濃度之圖。

【0018】 圖12繪示在用根據一項實施例之托利那泮及/或地西他濱治療後，KARPAS-299異體移植物中數種基因之相對表現程度。

【0019】 圖13係在用根據一項實施例之地西他濱或托利那泮及地西他濱治療後，KARPAS-299異體移植細胞裂解物之西方墨點法結果之照片。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0020】 本申請案依35 U.S.C. §119(e)主張2022年8月31日申請之美國臨時申請案第63/374,137號之權益，該案係以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0021】 下列描述闡述本技術之例示性實施例。然而，應認知此描述非旨在作為對本發明範圍之限制，而相反作為對例示性實施例之描述提供。

【0022】 如本說明書中使用，下列字組、片語及符號除使用其等之內文另有指示之情況外，係一般旨在具有與下文闡述之含義相同之含義。

【0023】 不在兩個字母或符號之間的破折號(「-」)係用以指示取代基之附接點。例如，-C(O)NH₂係透過碳原子附接。化學基團之前面或後面之破折號係為方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號繪示，而不失去其等一般含義。通過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。除非化學或結構上要求，否則書寫或命名化學基團之順序不指示或暗示方向性。

【0024】 前綴「C_{u-v}」指示下列基團具有u至v個碳原子。例如，「C₁₋₆烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

【0025】 本文提及「約」值或參數包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量± 10%。在其他實施例中，術語「約」包括該指示量± 5%。在某些其他實施例中，術語「約」包括該指示量± 1%。同樣，提及術語「約X」包括對「X」之描述。同樣，除非內文另有明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括複

數個參考物。因此，例如，提及「該化合物」包括複數個此等化合物及提及「該分析」包括提及一或多種分析及其熟習此項技術者已知的等同物。

【0026】 「烷基」係指未分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文使用，烷基具有1至20個碳原子(即， C_{1-20} 烷基)、1至8個碳原子(即， C_{1-8} 烷基)、1至6個碳原子(即， C_{1-6} 烷基)或1至4個碳原子(即， C_{1-4} 烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定碳原子數之烷基殘基係由化學名稱命名或由分子式鑑別時，可包含具有該碳原子數之所有可能異構體；因此，例如，「丁基」包括正丁基(即- $(CH_2)_3CH_3$)、第二丁基(即- $CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(即- $CH_2CH(CH_3)_2$)及第三丁基(即- $C(CH_3)_3$)；及「丙基」包括正丙基(即- $(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(即- $CH(CH_3)_2$)。

【0027】 「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(即， C_{2-20} 烯基)、2至8個碳原子(即， C_{2-8} 烯基)、2至6個碳原子(即， C_{2-6} 烯基)或2至4個碳原子(即， C_{2-4} 烯基)之烷基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0028】 「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之芳族碳環基團，包括稠合系統。如本文使用，芳基具有6至20個環碳原子(即， C_{6-20} 芳基)、6至12個環碳原子(即， C_{6-12} 芳基)或6至10個環碳原子(即， C_{6-10} 芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基不以任何方式包含下文定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基係與雜芳基稠合，則所得環系統係雜芳基。若一或多個芳基係與雜環基稠合，則所得環系統係雜環基。

【0029】「環烷基」係指飽和或部分不飽和環烷基，其具有單個環或多個環，該等環包括稠環、橋環及螺環系統。術語「環烷基」包括環烯基(即該環形基團具有至少一個雙鍵)。如本文使用，環烷基具有3至20個環碳原子(即， C_{3-20} 環烷基)、3至12個環碳原子(即， C_{3-12} 環烷基)、3至10個環碳原子(即， C_{3-10} 環烷基)、3至8個環碳原子(即， C_{3-8} 環烷基)或3至6個環碳原子(即， C_{3-6} 環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0030】術語「任選」或「視需要」意謂隨後描述之事件或情況可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情況發生之實例及其不發生之實例。同樣，術語「視需要經取代」係指指定原子或基團上之任何一個或多個氫原子可經或可不經除氫外之部分置換。

【0031】一些化合物以互變異構體的形式存在。互變異構體係彼此處於平衡。例如，含醯胺化合物可與醯亞胺酸互變異構體平衡存在。無論顯示何種互變異構體，且無論互變異構體之間平衡的性質，一般技術者均瞭解該等化合物包含醯胺及醯亞胺酸互變異構體兩者。因此，應瞭解該等含醯胺化合物包括其等醯亞胺酸互變異構體。同樣地，應瞭解該等含醯亞胺酸化合物包括其等醯胺互變異構體。

【0032】本文給定之任何式或結構亦旨在表示化合物之未標記形式及同位素標記形式。除一或多個原子係經具有選定原子質量或質量數之原子置換外，同位素標記化合物具有由本文給定之式繪示之結構。可併入本發明之化合物內之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) 2H (氘、D)、 3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。併入本發明之各種同位素標記化合物，例如

彼等併入諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 之放射性同位素者。此等同位素標記化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術中，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子激發斷層掃描(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析或用於病患之放射性治療中。

【0033】 本發明亦包括托利那泮、西達尿苷及/或地西他濱之「氘化類似物」，其中附接至碳原子之1至n個氫係經氘置換，其中n係分子中氫之數量。此等化合物顯示對代謝之抗性增加且因此適用於在對哺乳動物(特別人類)投與時增加任何化合物之半衰期。參見，例如，Foster，「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」，Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此等化合物係藉由此項技術中熟知的方式合成，例如藉由採用一或多個氫已經氘置換之起始材料。

【0034】 本發明之經氘標記或取代之治療化合物可具有經改善之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質，與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。較重同位素(諸如氘)之取代可提供由更大之代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加、劑量需求減少及/或治療指數改善。經 ^{18}F 標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明之同位素標記化合物及其前藥可一般藉由用容易獲得之同位素標記試劑代替非同位素標記試劑進行下文描述之方案或實例及製備中揭示之製程製備。應瞭解本內文中將氘視為該化合物中之取代基。

【0035】 此較重同位素(具體言之氘)之濃度可由同位素富集因子定義。在本發明之化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子意欲表示該原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當將位置明確指定為「H」或「氫」時，應瞭解該位置於其天然豐度同位素組成具有氫。因

此，在本發明之化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子均意欲表示氘。

【0036】 在許多情況下，本發明之化合物(即，托利那洋、西達尿苷及/或地西他濱)可憑藉存在胺基及/或羧基或與其相似之基團形成酸及/或鹼鹽。

【0037】 本發明亦提供本文描述之化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物、互變異構形式、多晶型及前藥。「醫藥上可接受」或「生理上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料適用於製備適用於獸醫或人類醫藥用途之醫藥組合物。

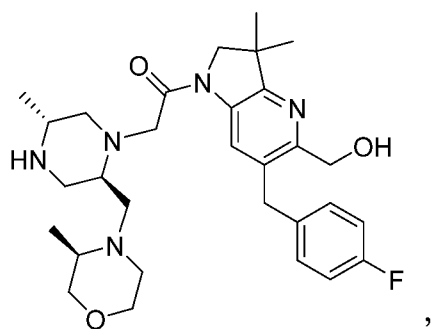
【0038】 術語給定化合物之「醫藥上可接受之鹽」係指保留該給定化合物之生物有效性及性質且不為生物上或其他方面非所需之鹽。「醫藥上可接受之鹽」或「生理上可接受之鹽」包括(例如)與無機酸之鹽及與有機酸之鹽。另外，若本文描述之化合物係作為酸加成鹽獲得，則游離鹼可藉由鹼化酸鹽溶液獲得。相反，若產物係游離鹼，則加成鹽(特別醫藥上可接受之加成鹽)可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知製程，藉由將該游離鹼溶解於合適之有機溶劑中並用酸處理該溶液產生。熟習此項技術者將認知可用以製備無毒醫藥上可接受之加成鹽之各種合成方法。醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。源於無機酸的鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，及類似物。源於有機酸的鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸，及類似物。同樣地，醫藥上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。源於無機鹼之鹽包括(僅以實例說明之)鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽。源於有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級、二級及

三級胺，諸如烷基胺(即， NH_2 (烷基))、二烷基胺(即， $\text{HN}(\text{烷基})_2$)、三烷基胺(即， $\text{N}(\text{烷基})_3$)、經取代之烷基胺(即， NH_2 (經取代之烷基))、二(經取代之烷基)胺(即， $\text{HN}(\text{經取代之烷基})_2$)、三(經取代之烷基)胺(即， $\text{N}(\text{經取代之烷基})_3$)、烯基胺(即， NH_2 (烯基))、二烯基胺(即， $\text{HN}(\text{烯基})_2$)、三烯基胺(即， $\text{N}(\text{烯基})_3$)、經取代之烯基胺(即， NH_2 (經取代之烯基))、二(經取代之烯基)胺(即， $\text{HN}(\text{經取代之烯基})_2$)、三(經取代之烯基)胺(即， $\text{N}(\text{經取代之烯基})_3$)、單環、二環或三環烷基胺(即， NH_2 (環烷基)、 $\text{HN}(\text{環烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{環烷基})_3$)、單、二或三芳基胺(即， NH_2 (芳基)、 $\text{HN}(\text{芳基})_2$ 、 $\text{N}(\text{芳基})_3$)或混合胺等。合適胺之特定實例包括(僅以實例說明之)異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶，及類似物。

【0039】如本文使用，「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及類似物。此等介質及藥劑於醫藥活性物質之用途為此項技術中熟知。除非任何習知介質或藥劑均與活性成分不相容，否則其於治療組合物中之用途係經審慎考慮。補充活性成分亦可併入該等組合物內。

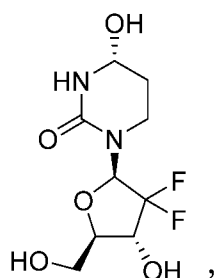
【0040】「溶劑化物」係藉由溶劑及化合物之相互作用形成。本發明亦提供本文描述之化合物之鹽的溶劑化物。本發明亦提供本文描述之化合物之水合物。

【0041】托利那泮係描述於美國專利第9,783,538號中且具有如下結構：



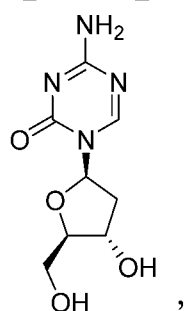
並命名為1-(6-(4-氟苯基)-5-(羥甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-2-((2R,5R)-5-甲基-2-(((R)-3-甲基嗎啉基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(或替代地1-{6-[(4-氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)-3,3-二甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基}-2-[(2R,5R)-5-甲基-2-{[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]甲基}哌嗪-1-基]乙-1-酮)。

【0042】 西達尿苷係描述於美國專利第8,268,800號中且具有如下結構：



並命名為(R)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-4-羥基四氫嘧啶-2(1H)-酮

【0043】 地西他濱具有如下結構：



並命名為5-氮雜-2'-脫氧胞苷或4-胺基-1-((2R,4S,5R)-4-羥基-5-(羥

甲基)四氫呋喃-2-基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮。

治療方法及用途

【0044】「治療(Treatment或treating)」係一種用於獲得有利或所需結果(包括臨床結果)之方法。有利或所需之臨床結果可包括下列中之一或多者：a)抑制疾病或病症(例如，減少一或多種由該疾病或病症產生之症狀，及/或減輕該疾病或病症之程度)；b)減緩或阻止一或多種與該疾病或病症相關聯之臨床症狀之發展(例如，使該疾病或病症穩定、預防或延遲該疾病或病症之惡化或進展，及/或預防或延遲該疾病或病症之擴散(例如，轉移))；及/或c)緩解該疾病，即，引起臨床症狀之消退(例如，改善疾病狀態、提供該疾病或病症之部分或完全緩解、增強另一藥物之作用、延遲該疾病之進展、增加生活品質，及/或延長存活。

【0045】「預防(Prevention或preventing)」意謂使得疾病或病症之臨床症狀不發展之該疾病或病症之任何治療。在一些實施例中，可對正處於該疾病或病症之風險下或具有其家族史之個體(包括人類)投與化合物。

【0046】「個體」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之對象之動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文描述之方法可適用於人類治療及/或獸醫應用中。在一些實施例中，該個體係哺乳動物。在一項實施例中，該個體係人類。

【0047】術語本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之「治療有效量」或「有效量」意謂當對個體投與時足以影響治療以提供治療益處(諸如減輕症狀或減緩疾病進展)之量。例如，治療有效量可為足以減少T細胞淋巴瘤之症狀之量。該治療有效量可取決於治療中之個體及疾病或病症、

該個體之體重及年齡、該疾病或病症之嚴重程度，及投與之方式而變化，其等可由熟習此項技術者或一般技術者容易地確定。

【0048】 本文描述之方法可應用於活體內或離體細胞群體。「活體內」意謂於活個體內，如於動物或人類內。在本內文中，本文描述之方法可治療上用於個體中。「離體」意謂於活個體外。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣本，包括獲自個體之流體或組織樣本。此等樣本可藉由此項技術中熟知的方法獲得。例示性生物流體樣本包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。在本內文中，本文描述之化合物及組合物可用於多種目的，包括治療及實驗目的。例如，可離體使用本文描述之化合物及組合物來確定針對給定適應症、細胞類型、個體及其他參數之投與本發明化合物之最佳時間表及/或劑量。從此用途中收集之資訊可用於實驗目的或於臨床中設定用於活體內治療之方案。本文描述之化合物及組合物可適合之其他離體用途係經下文描述或對熟習此項技術者而言將變得顯而易見。選定化合物可經進一步表徵以檢查人類或非人類個體中之安全性或耐受劑量。此等性質可使用熟習此項技術者眾所周知的方法檢查。

【0049】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療有此需要之個體之T細胞淋巴瘤之方法，其包括對該個體投與

托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；

西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及

地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【0050】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤先前用低甲基化劑治療。在一些實施例中，該低甲基化劑係地西他濱。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤

先前未用治療T細胞淋巴瘤之藥劑治療。

【0051】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係選自外周T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞、成人T細胞淋巴瘤/白血病、退行性大細胞淋巴瘤、腸病相關性T細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤及皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【0052】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)。

【0053】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係未另外指定之外周T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係血管免疫母細胞性淋巴瘤。

【0054】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係成人T細胞淋巴瘤/白血病。

【0055】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)。

【0056】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係肝脾T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該T細胞淋巴瘤係皮膚(皮) T細胞淋巴瘤。

【0057】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係腸病相關性T細胞淋巴瘤。

【0058】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係皮膚T細胞淋巴瘤。在一

些實施例中，該皮膚T細胞淋巴瘤係蕈狀肉芽腫或塞紮裡氏(Sézary)症候群。

【0059】 在一些實施例中，T細胞淋巴瘤係T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病或成人T細胞淋巴瘤/白血病。

【0060】 在一些實施例中，托利那泮係各28天週期之每隔一週連續7天投與每天一次。在一些實施例中，托利那泮之劑量係每天30 mg或90 mg。

【0061】 在一些實施例中，西達尿苷及地西他濱係在各28天週期之第1至5天投與每天一次。在一些實施例中，西達尿苷之劑量係每天100 mg及地西他濱之劑量係每天35 mg。

【0062】 在一些實施例中，個體未用任何由胞苷脫胺酶代謝之化合物治療。

【0063】 在一些實施例中，托利那泮、西達尿苷及地西他濱係經口投與。

另外結合治療

【0064】 在一項實施例中，本文揭示之化合物可與一或多種用以治療及/或經研發用以治療T細胞淋巴瘤之另外治療劑(諸如骨髓/幹細胞移植及/或CAR T細胞治療)結合使用。

【0065】 在一些實施例中，一或多種另外治療劑可為另外IAP抑制劑。

套組

【0066】 本文亦提供套組，其等包括托利那泮及/或西達尿苷及/或地西他濱，或各者之醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體

異構體之混合物、前藥或氘化類似物，及合適之包裝。在一項實施例中，一種套組進一步包括使用說明書。在一項態樣中，一種套組包括托利那泮及/或西達尿苷及/或地西他濱，或各者之醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物，及使用化合物治療適應症(包括本文描述之疾病或病症)之標籤及/或說明書。

【0067】 本文亦提供製品，其等包括於合適容器中之本文描述之任何化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物。該容器可為小瓶、罐子、安瓿、預載注射器及靜脈輸液袋。

醫藥組合物及投與模式

【0068】 本文提供之化合物係通常以醫藥組合物之形式投與。因此，本文亦提供含有以下中之一或多者之醫藥組合物：本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥上可接受之媒劑。合適之醫藥上可接受之媒劑可包括(例如)惰性固體稀釋劑及填充劑、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、促滲劑、增溶劑及佐劑。此等組合物係以醫藥領域中熟知的方式製備。參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第 17 版 (1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker & C.T. Rhodes編)。

【0069】 在一些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含
托利那泮或其醫藥上可接受之鹽；
西達尿苷或其醫藥上可接受之鹽；及

地西他濱或其醫藥上可接受之鹽。

【0070】 醫藥組合物可以單個或多個劑量投與。該醫藥組合物可藉由各種方法投與，包括(例如)藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下或經口投與。

【0071】 一種投與模式係非經腸的，例如，藉由注射或靜脈滴注。可併入本文描述之醫藥組合物以藉由注射投與之形式包括(例如)水溶液或油溶液，或乳液，與芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油，及酞劑、甘露醇、右旋糖，或無菌水溶液，及類似藥用媒劑。

【0072】 經口投與可為用於投與本文描述之化合物之另一途徑。投與可經由(例如)膠囊或腸溶包衣錠劑。在製造包括至少一種本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之醫藥組合物時，活性成分係通常由賦形劑稀釋及/或封閉於可以膠囊、小袋、紙或其他容器形式之此載劑內。當該賦形劑充當稀釋劑時，其可以固體、半固體或液體材料之形式，其充當用於該活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可以錠劑、藥丸、粉末、口含錠、小袋、扁囊劑、酞劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體或於液體介質中)、含有(例如)高達10重量%活性化合物之藥膏、軟質及硬質明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

【0073】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味

劑；及調味劑。

【0074】 包括至少一種本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之組合物可經調配以便於藉由採用此項技術中已知的程序在對個體投與後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。用於經口投與之控釋藥物遞送系統包括含有聚合物塗層儲器或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。控釋系統之實例係於美國專利第3,845,770；4,326,525；4,902,514；及5,616,345號中給定。用於本文揭示之方法中之另一調配物採用透皮遞送裝置(「貼劑」)。此等透皮貼劑可用以提供受控量之本文描述之化合物之連續或不連續輸注。用於遞送藥劑之透皮貼劑之結構及用途為此項技術中熟知。參見，例如，美國專利第5,023,252、4,992,445及5,001,139號。此等貼劑可用於連續、脈動或按需遞送藥劑。

【0075】 為製備固體組合物(諸如錠劑)，主要活性成分可與藥用賦形劑混合以形成含有本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體之混合物、前藥或氘化類似物之均質混合物之固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質時，該活性成分可均勻分散於整個組合物中使得該組合物可容易細分為同等有效之單位劑型(諸如錠劑、藥丸及膠囊)。

【0076】 本文描述之化合物之錠劑或藥丸可經包覆或另外可經化合以提供一種劑型，該劑型提供延長作用之優點，或保護免受胃之酸性條件之影響。例如，該錠劑或藥丸可包括內劑量及外劑量組分，後者係以包裹於前者上之形式。該等兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以抵抗於胃中分解且允許該內組分完整進入十二指腸內或延遲釋放。多種材料可用於

此等腸溶層或包衣，此等材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0077】 在一些實施例中，西達尿苷、地西他濱及托利那泮係以個別錠劑或膠囊的形式投與。在一些實施例中，該西達尿苷及地西他濱係以包含西達尿苷及地西他濱之固定劑量結合之錠劑投與。在一些此等實施例中，該錠劑包含100 mg西達尿苷及35 mg地西他濱之固定劑量結合。在一些此等實施例中，該錠劑進一步包含乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、膠體二氧化矽及硬脂酸鎂。在一些實施例中，該錠劑具有包含聚乙醇醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石及氧化鐵紅之薄膜包衣。在一些實施例中，該托利那泮係以膠囊或錠劑與包含西達尿苷及地西他濱之固定劑量結合錠劑結合投與。

給藥

【0078】 用於任何特定個體之本申請案之化合物之特定劑量將取決於多種因素，包括採用之特定化合物之活性、正經受治療之個體之年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、投與途徑及排泄率、藥物結合及特定疾病之嚴重程度。例如，劑量可以每公斤該個體之體重所對應的本文描述之化合物之毫克數(mg/kg)表示。介於約0.1至150 mg/kg之間的劑量可為適當的。在一些實施例中，約0.1及100 mg/kg可為適當的。在其他實施例中，介於0.5至60 mg/kg之間的劑量可為適當的。根據該個體之體重標準化在調整大不相同之尺寸之個體之間的劑量時係特別有用的，諸如在兒童及成年人類兩者中使用該藥物時或在將非人類個體(諸如狗)中之有效劑量轉化為適用於人類個體之劑量時發生。

【0079】 每日劑量亦可描述為每劑量或每天投與之本文描述之化合

物之總量。托利那泮、西達尿苷及/或地西他濱之每日劑量可介於約1 mg至4,000 mg之間、介於約2,000至4,000 mg/天之間、介於約1至2,000 mg/天之間、介於約1至1,000 mg/天之間、介於約10至500 mg/天之間、介於約20至500 mg/天之間、介於約50至300 mg/天之間、介於約75至200 mg/天之間或介於約15至150 mg/天之間。

【0080】 當經口投與時，用於人類個體之總每日劑量可介於1 mg至1,000 mg之間、介於約1,000至2,000 mg/天之間、介於約10至500 mg/天之間、介於約50至300 mg/天之間、介於約75至200 mg/天之間或介於約100至150 mg/天之間。

【0081】 本申請案之化合物或其組合物可使用上文描述之任何合適之模式每天投與一次、兩次、三次或四次。同樣，使用該等化合物之投與或治療可持續許多天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天或28天。治療週期為癌症化療中熟知，且經常在週期之間與約1至28天，通常約7天或約14天之休息期交替。在其他實施例中，該等治療週期亦可為連續的。

【0082】 在一特定實施例中，該方法包括對個體投與約1至800 mg初始每日劑量之本文描述之化合物並遞增該劑量直至達成臨床效用。約5、10、25、50或100 mg之增量可用以增加該劑量。該劑量可每天、每隔一天、每週兩次或每週一次增加。

【0083】 在一些實施例中，病患係經投與3個連續劑量之托利那泮(在28天週期之第1至7及15至21天120、150及180 mg/天)與固定劑量經口地西他濱/西達尿苷或至固定劑量之經口地西他濱/西達尿苷作為單一藥劑之結合。雙臂中經口地西他濱/西達尿苷之起始給藥將為標準FDC錠劑(35

mg地西他濱/100 mg西達尿苷)。

實例

【0084】 本發明包括下列實例以證實本發明之特定實施例。熟習此項技術者應認知下列實例中揭示之技術表示在本發明之實務中發揮作用之技術，且因此可認為構成用於其實務之特定模式。然而，鑑於本發明，熟習此項技術者應認知可於特定實施例中進行許多改變，其等係經揭示且仍獲得相同或相似結果而不背離本發明之精神及範圍。

實例1

實例1-1

【0085】 CT26係小鼠結腸腺癌細胞系，其不表現與受體相互作用之絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶3 (RIPK3)。CRISPR活化(CRISPRa)係用於使RIPK3在CT26系(來自ATCC)中重新表現(圖1A)。用1 μ M托利那泮處理不表現RIPK3之CT26對照細胞及重新表現RIPK3之CT26細胞。一經用托利那泮處理，即針對該等CT26對照細胞及重新表現RIPK3之CT26細胞，藉由即時顯微術(Incucyte)分析(圖1B)量測溶解性細胞死亡。如圖1B中顯示，重新表現RIPK3之CT26細胞在經托利那泮處理後顯示比該等CT26對照細胞更高之溶解性細胞死亡，證實RIPK3表現增加托利那泮誘導之細胞死亡。

實例1-2

【0086】 用0.01、0.1、1 μ M或無地西他濱(DAC)將兩種類型之人類T細胞淋巴瘤細胞系(H9，Karpas-299，來自ECACC, Porton Down, Salisbury UK)處理4天。用0.01、0.1、1 μ M或無地西他濱(DAC)將兩種類型之小鼠細胞系(BW5147.G.1.4，來自DSMZ (Braunschweig,

Germany)之T細胞淋巴瘤及CT26)處理2天。如圖2中顯示，在用地西他濱(DAC)處理 Karpas-299 或 CT26 細胞後，即使RIPK3係於Karpas-299 或 CT26細胞中正常沉默，仍偵測到RIPK3表現，顯示於小鼠及人類細胞兩者中，在添加地西他濱後，RIPK3係經重新表現。另一方面，如圖2中顯示，在用地西他濱(DAC)處理前，H9細胞及BW5147.G.1.4顯示高RIPK3基礎表現。

實例1-3

【0087】藉由焦磷酸測序法(EpigenDX)測序人類H9、Karpas-299、Sup-M2 (來自DSMZ)及Sup-T1 (來自ECACC)細胞系之DNA以鑑別RIPK3基因之甲基化狀態。如圖3之圖A中顯示，人類H9細胞具有RIPK3基因啟動子之低基礎甲基化，而Karpas-299、Sup-M2及Sup-T1細胞顯示該RIPK3基因啟動子相對高之基礎甲基化。用0.01、0.1及1 μ M地西他濱(DAC)將此等細胞系處理4天，且藉由焦磷酸測序法(EpigenDX)測序該等細胞之DNA以鑑別該RIPK3基因之甲基化狀態。如圖3之圖B及C中顯示，地西他濱(DAC)處理導致RIPK3基因啟動子超時脫甲基化。同樣，如圖3之圖D中顯示，地西他濱(DAC)處理導致LINE-1之脫甲基化。

實例1-4

【0088】用地西他濱(DAC) (0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及10 μ M)將人類T細胞淋巴瘤(H9)細胞系處理48小時，並藉由電化學發光免疫分析(Meso Scale Discovery)量測IFN γ 之釋放。如圖4中顯示，在單獨用地西他濱將該等細胞處理48小時後，自H9細胞釋放之IFN γ 增加。來自實例1-1至1-4之結果指示T細胞淋巴瘤病患之某些敏感細胞可在治療T細胞淋巴瘤病患時重新表現恢復體(riposome)複合物成

員之沉默啟動子(諸如RIPK3)，及重新表現之恢復體(repopotosome)複合物(包括RIPK3)可增加托利那泮誘導之細胞死亡。因此，用地西他濱治療將潛在導致對托利那泮治療之反應率改善。

實例1-5

【0089】 用僅地西他濱(DAC)、僅托利那泮及地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將人類T細胞淋巴瘤細胞系(H9)及小鼠T細胞淋巴瘤細胞系(BW5147.G.1.4)處理72小時，並藉由增殖分析(CellTiterGlo)量測細胞存活率。地西他濱(DAC)及托利那泮之結合降低細胞存活率，並藉由HSA模型使用Combenenfit評估地西他濱(DAC)及托利那泮之協同作用，其中圖係顯示於圖5中(圖A：H9細胞系，圖B：BW5147.G.1.4細胞系)。如圖5中顯示，地西他濱及托利那泮之結合顯示協同效應，尤其針對人類H9細胞系。

實例1-6

【0090】 用僅地西他濱(DAC)、僅托利那泮及地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將人類T細胞淋巴瘤(H9)細胞系處理72小時，並由即時顯微術(Incucyte)分析，藉由Cytotox染色H9細胞量測經時溶解性細胞死亡，及結果係顯示於圖6中。如圖6中顯示，地西他濱(DAS)及托利那泮之結合顯示該溶解性細胞死亡之協同增加。

實例1-7

【0091】 用僅地西他濱(DAC)、(地西他濱(DAC) + 0.1 μ M托利那泮)及(地西他濱(DAC) + 1 μ M托利那泮)將小鼠T細胞淋巴瘤(BW5147.G.1.4)細胞系處理24小時。地西他濱(DAC)之濃度在0、0.001、0.01、0.1、1及10 μ M之間變化。24小時後藉由ELISA量測自該

等細胞釋放之HMGB1。在不同濃度之地西他濱(DAC)及托利那泮下之HMGB1之濃度係顯示於圖7中。如圖7中顯示，相較於單獨地西他濱，地西他濱(DAC)及托利那泮之結合顯示增加之HMGB1濃度，指示增加之溶解性細胞死亡。

實例1-8

【0092】 用僅地西他濱(DAC)或地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將小鼠T細胞淋巴瘤(BW5147.G.1.4)細胞系處理48小時。如圖8中顯示，48小時後，細胞裂解並藉由西方墨點法分析干擾素傳訊及PD標誌物。自西方墨點法，證實DNMT1之表現隨地西他濱之濃度增加而減少，且當添加托利那泮時，cIAP1之表現係經抑制。

實例1-9

【0093】 用僅地西他濱(DAC)、僅托利那泮或地西他濱(DAC)及托利那泮之結合將小鼠T細胞淋巴瘤(BW5147.G.1.4)細胞系處理48小時。48小時後，如圖9之圖A中顯示，藉由Luminex分析(Ampersand)量測關鍵發炎介質。如圖9之圖B中顯示，相較於單獨地西他濱或托利那泮，當用地西他濱及托利那泮之結合處理BW5147.G.1.4細胞時，IP-10之濃度係高得多。

實例1-10

【0094】 用地西他濱(DAC) (0.3 mg/kg i.p.)、托利那泮(25mg/kg p.o.)，或其結合每天治療BW5147.G.1.4荷瘤AKR/J小鼠。在第5天收集BW5147細胞，及BW5147細胞裂解物之西方墨點法係顯示於圖10之圖A中。

【0095】 在給藥地西他濱(DAC)、托利那泮及結合5天後，使用

ELISA量測HMGB1之血漿濃度，且該結合顯示增加之HMGB1濃度，如圖10之圖B中顯示。在治療5天後，量測血漿中之細胞介素及趨化介素濃度，且結果係顯示於圖11中。

實例1-11

【0096】藉由注射KARPAS-299細胞製備KARPAS-299異體移植小鼠模型。用地西他濱(DAC)及/或托利那泮將攜載KARPAS-299異體移植物之小鼠治療五天。收集腫瘤細胞並分析基因表現變化(圖12)。如圖12中顯示，異體移植證實由地西他濱(DAC)上調干擾素，及其他細胞介素/趨化介素及癌睪丸抗原。由地西他濱(DAC)及托利那泮之結合進一步增強一些生物標誌物。如圖13中顯示，經收集之KARPS-299細胞裂解，及亦藉由西方墨點法證實RIPK3之重新表現。

實例2

【0097】此係托利那泮與經口地西他濱/西達尿苷之結合在患有復發性/難治性外周T細胞淋巴瘤(R/R PTCL)之個體中之安全性、藥物動力學、藥效性及初步活性之開放性研究。

【0098】第1階段係評估托利那泮與經口地西他濱/西達尿苷之結合之安全性之開放性、隨機化、多中心、2臂研究以確定患有R/R PTCL之個體中用於結合治療(托利那泮加經口地西他濱/西達尿苷)之推薦第2階段劑量(RP2D)。另外，在此病患群體中將針對安全性及耐受性給藥評估作為單一藥劑之經口地西他濱/西達尿苷。

【0099】在第2階段研究中，在此病患群體中將針對初步效用及PK及PD評估托利那泮與經口地西他濱/西達尿苷之結合。

【0100】在開始第1階段前將進行前導階段以證實經美國批准之經

口地西他濱/西達尿苷作為單一藥劑給藥係於此群體中耐受。在28天週期內，多達6個個體在第1至5天將接受作為單一藥劑之經口地西他濱/西達尿苷。評估個體之骨髓抑制及其他劑量限制毒性(DLT)且將在適用之情況下進行劑量調整。若在第1週期中出現2個或更多個DLT，則將停止進入該前導階段內且將針對第1階段研究之雙臂進行劑量調整。

【0101】 一經完成前導階段即將開始第1階段。個體將隨機(1:1)接受3個連續劑量之托利那泮(在28天週期之第1至7及15至21天，120、150及180 mg/天)與固定劑量經口地西他濱/西達尿苷之結合(臂A)或至作為單一藥劑之固定劑量之經口地西他濱/西達尿苷(臂B)。在以前導階段確定之給藥方案中，雙臂中經口地西他濱/西達尿苷之起始給藥將為標準FDC錠劑(35 mg地西他濱/100 mg西達尿苷)。若適用，則將遞增至下一更高劑量之托利那泮。

【0102】 臂A中托利那泮之起始劑量將在各劑量下於3至6個可評估個體之連續定群中逐步遞增，直至確定RP2D。劑量遞增階段將鑑別該RP2D，定義為顯示充分臨床活性及安全性及臨床活性之劑量。劑量遞增/遞減決定將基於各劑量之第一週期內DLT之發生。托利那泮劑量將不超過每劑量180 mg及經口地西他濱/西達尿苷給藥將不延長超過每週期5天。

【0103】 某些入選標準為：18週歲或以上之男性或女性。預期壽命>12週。個體必須具有如由2016年世界衛生組織(WHO)分類定義之組織學證實之R/R PTCL (局部病理報告)。下列亞型符合本研究：成人T細胞淋巴瘤/白血病、結外自然殺傷(NK)/T細胞淋巴瘤鼻型、腸病相關性T細胞淋巴瘤、單形性上皮性腸道T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤、未另外指定之外周T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T

細胞淋巴瘤、濾泡性T細胞淋巴瘤、具有T-濾泡性輔助細胞(THF)表現型之結節外周T細胞及退行性大細胞淋巴瘤。個體必須具有復發性/難治性疾病之檔證明。

【0104】 某些排除標準包括：先前使用托利那泮或任何低甲基化劑治療。對托利那泮或經口地西他濱/西達尿苷、藥物產品之賦形劑或研究治療方案之其他組分過敏。除限定正在研究中之疾病外，由於全身性疾病(例如，不受控制之感染)而較差之醫療風險。危及生命之疾病、嚴重之器官系統功能障礙或在研究者看來可危及個體安全性或研究結果之完整性，或干擾托利那泮之吸收或代謝之其他病症。心臟病史或處於心臟病之風險下。

* * *

【0105】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般技術者通常瞭解之含義相同之含義。

【0106】 本文說明性描述之本發明可在缺乏本文未明確揭示之任何一或多種元件、一或多種限制之情況下適當實踐。因此，例如，術語「包含」、「包括」、「含有」等應廣泛瞭解而不受限制。另外，本文採用之術語及表達已用作描述之術語而無限制性，且在使用此等術語及表達時無意排除本發明顯示並描述之特徵之任何等同物或其部分，但應認知於本發明主張之範圍內各種修飾均為可能的。

【0107】 本文提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均係以全文引用之方式併入本文中，該引用之程度就如同以引用之方式將其等各者個別地併入本文中一樣。在衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

【0108】 應瞭解已結合上文實施例描述本發明，前述描述及實例係旨在闡述而非限制本發明之範圍。本發明範圍內之其他態樣、優勢及修飾將為本發明所屬領域之熟習技術者顯而易見。