



(21)申請案號：109118748

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/06 美國

62/858,076

2019/08/27 歐洲專利局

19193850.5

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時(72)發明人：米勒奎因 西拉里 MILLAR QUINN, HILLARY JOY (US)；派克曼 凱瑟琳
PACKMAN, KATHRYN ELIZABETH (US)；哈迪什 伯漢 納霍爾 HADDISH-
BERHANE, NAHOR (US)；曼內斯 蓋爾特 MAANENS, GEERT S. J. (BE)；周
俊國 ZHOU, JUNGUO (US)；格瑞威 安東尼 GREWAY, ANTHONY T. (US)；布
雷默 迪克 BREHMER, DIRK (DE)；郭玥 GUO, YUE (CN)；吳 同飛 WU,
TONGFEI (BE)；謝 洪 XIE, HONG (US)；勞林 喬西 LAURING, JOSH (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：90 項 圖式數：4 共 72 頁

(54)名稱

使用 PRMT 5 抑制劑治療癌症之方法

(57)摘要

本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的 PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶 5）抑制劑，某些方法包含(i)向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 5 至約 21 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個各約 5 至約 21 天的後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 5 天的時間，且該等後續給藥期係彼此間隔至少約 5 天的時間。

The present disclosure provides methods for treating a human patient diagnosed with a cancer, comprising administering a therapeutically effective amount of a PRMT5 (protein arginine methyltransferase 5) inhibitor, certain methods comprising (i) administering to the patient initial doses of at least about 0.1 mg per day of the PRMT5 inhibitor that is (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentane-1,2-diol or a pharmaceutically acceptable addition salt or solvate thereof for an initial dosing period of about 5 to about 21 days; and (ii) administering to the patient subsequent doses of at least about 0.1 mg per day of the PRMT5 inhibitor for one or more subsequent dosing periods of about 5 to about 21 days each. In these methods, a first subsequent dosing period is separated in time from the initial dosing period by at least about 5 days and the subsequent dosing periods are separated in time from each other by at least about 5 days.



202112375

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 使用PRMT5抑制劑治療癌症之方法**【英文發明名稱】** METHODS OF TREATING CANCER USING
PRMT5 INHIBITORS**【中文】**

本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，某些方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約21天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約21天的後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間，且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【英文】

The present disclosure provides methods for treating a human patient diagnosed with a cancer, comprising administering a therapeutically effective amount of a PRMT5 (protein arginine methyltransferase 5) inhibitor, certain methods comprising (i) administering to the patient initial doses of at least about 0.1 mg per day of the PRMT5 inhibitor that is (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentane-1,2-diol or a pharmaceutically acceptable addition salt or solvate thereof for an initial dosing period of about 5 to about 21 days; and (ii) administering to the patient subsequent doses of at least about 0.1 mg per day of the PRMT5 inhibitor for one or more subsequent dosing periods of about 5 to about 21 days each. In these methods, a first subsequent dosing period is separated in time from the initial dosing period by at least about 5 days and the

subsequent dosing periods are separated in time from each other by at least about 5 days.

【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】 使用PRMT5抑制劑治療癌症之方法
【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CANCER USING
PRMT5 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於使用PRMT5抑制劑治療癌症之方法。

【先前技術】

【0002】 蛋白質精胺酸甲基轉移酶5 (PRMT5)亦稱為Hsl17、Jbp1、Skb1、Capsuleen、或Dart5，其係負責精胺酸的單甲基化及對稱二甲基化的主要甲基轉移酶之一。組蛋白及非組蛋白的轉譯後精胺酸甲基化似乎對於各種生物程序而言係關鍵的，如基因體組織、轉錄、分化、剪接體功能、訊息傳導、及細胞週期進程、幹細胞、及T細胞命運之調控。後生動物PRMT5與甲基轉移酶複合體(methylosome)蛋白質50 (MEP50)（亦命名為Wdr77、雄性激素受體輔活化物p44、及Valois）形成功能複合體。PRMT5-MEP50蛋白質水平升高及細胞質累積兩者皆涉及癌症腫瘤形成，且已與不良臨床成果相關。針對PRMT5-MEP50複合物之催化及支架功能兩者的細胞救援實驗及全面的酶學研究皆已證實蛋白質水平、定位、及酶功能之間的致癌連結。此相關性使PRMT5成為對抗癌症及其他疾病的重要小分子藥物標靶。

【0003】 雖然PRMT5被視為一種臨床相關標靶，但很少開發出選擇性PRMT5抑制劑。因此，對於涉及用於治療或預防癌症之PRMT5抑制劑的新穎治療方案有強烈的需求。因此，本揭露之目的在提供此類方法。

【發明內容】

【0004】 JNJ-64619178係跨廣泛系列的血紅素及實體腫瘤細胞系之強效且選擇性小分子抑制劑，具有潛在的分化特性，其同時與輔助因子SAM及(PRMT5)4/(MEP50)4複合物（甲基轉移酶複合體）的受質口袋結合

較長的滯留時間，尤其是與其他PRMT5抑制劑相比。體內數據展示在可耐受劑量下所測試之所有人類異種移植模型中之消退/治愈，沒有ADME或可發展性問題，且具有適用於 $\leq$ QD的人類口服劑量之PK及毒性概況。

【0005】 在某些實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約20天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期係與初始給藥期間隔至少約5天的時間，且/或後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0006】 在進一步實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約21天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約21天的後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期係與初始給藥期間隔至少約5天的時間，且/或後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0007】 在其他實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約14天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期係

與初始給藥期間隔至少約7天的時間，且/或後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。

【0008】 在進一步實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約14天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；(ii)在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該PRMT5抑制劑達約7天的停用期；(iii)在該停用期之後，向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達約14天的後續給藥期；(iv)在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約7天的停用期；及(v)可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0009】 在其他實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約14天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；(ii)在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該PRMT5抑制劑達約14天的停用期；(iii)在該停用期之後，向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達約14天的後續給藥期；(iv)在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約14天的停用期；及(v)可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0010】 在又其他實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約7天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；(ii)在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該PRMT5抑制劑達約7天的停用期；(iii)在該停用期之後，向該患者投予每天

至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達約7天的後續給藥期；(iv)在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約7天的停用期；及(v)可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0011】 在仍進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約20天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0012】 在進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約21天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約21天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0013】 在其他實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約20天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫

藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0014】 在又進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約21天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約21天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0015】 在其他實施例中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，該方法包含向該患者投予每天至多約2 mg之連續劑量的該PRMT5抑制劑達至少約21天的給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物。在一些態樣中，連續劑量係每天約1 mg至約2 mg的PRMT5抑制劑。在其他態樣中，連續劑量係每天約1 mg的PRMT5抑制劑。在進一步態樣中，連續劑量係每天約2 mg的PRMT5抑制劑。

【0016】 在進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含向該患者投予每天至多約2 mg之連續劑量的該PRMT5抑制劑達至少約21天的給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接

受之加成鹽或溶劑合物。在一些態樣中，連續劑量係每天約1 mg至約2 mg的PRMT5抑制劑。在其他態樣中，連續劑量係每天約1 mg的PRMT5抑制劑。在進一步態樣中，連續劑量係每天約2 mg的PRMT5抑制劑。

【0017】 在仍進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約20天的初始給藥期；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0018】 在進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約21天的初始給藥期；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約21天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0019】 在其他實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約

5至約20天的初始給藥期；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0020】 在又進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約21天的初始給藥期；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約21天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0021】 在進一步實施例中，本揭露提供PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含向該患者投予每天至多約2 mg之連續劑量的該PRMT5抑制劑達至少約21天的給藥期。在一些態樣中，連續劑量係每天約1 mg至約2 mg的PRMT5抑制劑。在其他態樣中，連續劑量係每天約1 mg的PRMT5抑制劑。在進一步態樣中，連續劑量係每天約2 mg的PRMT5抑制劑。在下列段落中，將更詳細地定義本揭露之不同態樣及實施例。如此定義之各態樣或實施例可與任何其他實施例、多個實施例、態樣、或多個態樣組合，除非另有明確的相反指示。具體而言，指示為較佳或有利的任何特徵可與指示為較佳或有利的任何其他特徵或多個特徵組合。

【圖式簡單說明】

【0022】

〔圖1〕係顯示在NCI-H1048腫瘤模型中使用本揭露化合物之停藥的延長腫瘤生長抑制的線圖（在人類SCLC小鼠異種移植物中JNJ-64619178之停藥後觀察到腫瘤再生長）。

〔圖2〕係顯示使用本揭露之化合物治療NCI-H1048細胞後之延長藥效動力學調節的線圖（在人類SCLC小鼠異種移植物中每天一劑該化合物達28天的平均腫瘤體積）。

〔圖3〕係顯示在用JNJ64619178 (10 mg/kg)對NCI-H1048肺癌異種移植小鼠口服給藥連續9天後（灰色區段）、接著停止治療11天之SmD1/3-Me₂水平的箱形圖。將SmD1/3-Me₂水平相較於媒劑治療組（定義為100%）的百分比(%)可視化為具有最小至最大鬚線(whisker)的箱形圖，並用一條線連接中位數值。虛線代表未治療樣本中之SmD1/3-Me₂水平。

〔圖4〕係顯示在NCI-H1048腫瘤模型中以10 mg/kg之JNJ64619178劑量使用本揭露化合物之停藥達連續28天、或兩個週期之7天藥物治療接著7天暫停給藥（7+/7-，2個週期）的延長腫瘤生長抑制的線圖。相較於媒劑治療的腫瘤生長抑制(TGI, %)在第28天分別計算為62及63%。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0023】 本申請案主張2019年6月6日申請之美國臨時專利申請案第62/858,076號及2019年8月27日申請之歐洲專利申請案第19193850.5號之優先權，該等申請案之揭露全文以引用方式併入本文中。

【0024】 JNJ-64619178係PRMT5/MEP50之S-腺苷甲硫胺酸(SAM)競爭性小分子抑制劑，其展現緩慢的解離速率結合動力學，如藉由表面電漿共振結合研究所展示。額外的體外熱移位實驗顯示，與SAM結合相比，與JNJ-64619178的結合使PRMT5/MEP50複合物穩定額外的12攝氏度。JNJ-64619178與PRMT5/MEP50的共結晶指示結合係在SAM結合口袋中。JNJ-64619178在蛋白質受質結合口袋中的額外結合似乎以非活性狀態捕捉整個

PRMT5/MEP50蛋白複合物，其解釋了緩慢的解離速率結合動力學之分子機制。此獨特的結合模式可表示非常有效且具時間依賴性之PRMT5酶抑制。

【0025】 如本文所述，該等方法係關於藉由使用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇（一種PRMT5抑制劑，亦稱為JNJ-64619178）及新穎的給藥排程來治療經診斷有癌症之人類患者。根據具體實施例，包含「給藥/停藥週期(on/off dosing cycle)」之給藥排程不僅得到相等或優異的(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之療效（例如，相較於沒有「停藥期(off period)」之連續給藥週期），亦可在沒有向該患者投予(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇的期間內提供延長的藥效動力學調節。因此，根據某些實施例，腫瘤生長持續受到抑制，且在洗除期(washout period)或「停藥期」期間維持血漿藥物濃度。較佳地，相較於不具有「停藥期」之連續給藥排程，包括「停藥期」之給藥排程可具有較低的毒性風險。相較於採用不具有「停藥期」之連續給藥排程時所見的毒性恢復，包括「停藥期」之給藥排程亦可（或替代地）導致自毒性中恢復提高。根據具體實施例，根據包含「給藥/停藥週期」的給藥排程向患者投予JNJ-64619178 PRMT5抑制劑達一段時間（例如，3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、或24個月），該患者可經歷較少的毒素，此係與向患者投予相同劑量的JNJ-64619178 PRMT5抑制劑達相同的一段時間但根據不包括任何「停藥期」的「連續」給藥排程相比。根據其他實施例，根據包含「給藥/停藥週期」的給藥排程向患者投予JNJ-64619178 PRMT5抑制劑達一段時間（例如，3個月、6個月、9個月、12個月、18個月、或24個月），該患者可經歷較少的劑量中斷，此係與向患者投予相同劑量的JNJ-64619178 PRMT5抑制劑達相同的一段時間但根據不包括任何「停藥期」的「連續」給藥排程相比。

【0026】 如本文所述，本揭露亦提供用於經由連續給藥方案來治療經診斷有癌症之人類患者的方法。此類方法缺少「停藥期」，從而提供一

致的每日藥物動力學概況。此類方法包含向患者投予連續劑量的PRMT5抑制劑（其係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物）。在一些實施例中，給藥期係至少約21天。在一些態樣中，連續劑量係每天約1 mg至約2 mg的PRMT5抑制劑。在其他態樣中，連續劑量係每天約1 mg的PRMT5抑制劑。在進一步態樣中，連續劑量係每天約2 mg的PRMT5抑制劑。

【0027】 本揭露之方法包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑。用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指在組織系統、動物、或人類中誘發生物或醫學反應（例如，活性化合物或藥劑，諸如本揭露之化合物）的量，該反應係研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求者，其包括降低或抑制酶或蛋白質活性、或改善症狀、減輕病況、減緩或延遲疾病進展、或預防疾病。換言之，用語治療有效量可指當投予至特定對象時，藉由抑制、減輕或治癒對象的疾病、病況、症候群或病症，或藉由疾病預防性抑制、預防或延緩疾病、病況、症候群或病症、或其（多個）症狀的發生。治療有效量可係某種程度上緩解對象之疾病、病況、症候群、或病症之一或多個症狀的量；及/或使與該疾病、病況、症候群或病症相關或由該疾病、病況、症候群或病症引起的一或多個生理或生化參數部分地或完全地恢復正常；及/或降低疾病、病況、症候群或病症、或其（多個）症狀發生的可能性。

【0028】 如本文中所使用，用語「PRMT5抑制劑(PRMT5 inhibitor)」或「蛋白質精胺酸甲基轉移酶5抑制劑(protein arginine methyltransferase 5 inhibitor)」係指抑制蛋白質精胺酸甲基轉移酶5之酶活性的化學化合物。在一些實施例中，PRMT5抑制劑係本文所討論之化合物。在其他實施例中，PRMT5抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物。在進一步實施例中，PRMT5抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。在又其他實施例中，PRMT5抑制劑係

(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之鹽。在仍進一步實施例中，PRMT5抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物。除非本文中另有相反說明，否則所屬技術領域中具有通常知識者將理解，用於後續劑量之PRMT5抑制劑與用於初始劑量之PRMT5抑制劑係相同的。

【0029】 根據具體實施例，本文所述方法之療效係藉由技術（諸如判定患者疾病進展的時間或患者反應率）來測量。因此，療效可用於判定是否可持續或中止治療。在一些實施例中，療效係藉由判定患者之疾病進展時間來測量，例如，回應於根據本揭露之方法的治療，疾病進展隨時間而減少。疾病進展可藉由癌細胞之增生（局部性或全身性）、及/或疾病副作用之再發生、及/或疾病之新副作用之發生來測量。因此，在一些實施例中，相對於方法起始之前患者的疾病進展，本文所述之方法所欲地增加患者之疾病進展時間。

【0030】 在其他實施例中，療效係藉由判定患者反應率來測量。如本文中所使用，「反應率(response rate)」係對治療有反應（藉由展示療效）的患者數目對已治療的患者數目之比率。所屬技術領域中具有通常知識者將能夠容易地使用標準化分類及標準來評估患者的反應率，分類及標準包括但不限於Lugano分期分類（參見表1）及實體腫瘤之反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)等。參見例如

Eisenhauer et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European Journal of Cancer, 45:228-247 (2009)，其以引用方式併入本文中。如其中所述，完全反應(CR)包括所有目標病灶消失；部分反應(PR)包括目標病灶之直徑總和減少至少30%，其係以基線總和直徑為參考；疾病進展(PD)包括目標病灶之直徑總和增加至少20%，其係以研究時的最小總和（若基線總和在研究時為最小，則此包括基線總和）為參考；且疾病穩定(SD)既不包括足夠的縮小以符合PR資格，亦不包括足夠的增加以符合PD資格，其係以研究時的最小總和直徑作為參考。

表 1：Lugano 分期分類	
侷限期	
第 I 期	一個淋巴結或一群相鄰的淋巴結
第 II 期	二或更多個結群，同一側
擴展期	
第 III 期	在橫膈膜兩側上之淋巴結在橫膈膜上之淋巴結合併脾臟侵犯
第 III 期(1)	脾臟或脾淋巴結、肺門淋巴結、腹腔淋巴結、或門淋巴結的侵犯
第 III 期(2)	主動脈旁(para-aortic)淋巴結、髂骨淋巴結、鼠蹊淋巴結、或腸繫膜淋巴結的侵犯
第 IV 期	具有或不具有相關淋巴結侵犯之超出指定的 E 之一或多個淋巴結外器官或組織的擴散性或瀰漫性侵犯

【0031】 根據具體實施例，根據RECIST標準，本發明之方法可有效地在患者中造成完全反應(CR)、或部分反應(PR)、或疾病穩定(SD)。

【0032】 根據具體實施例，本揭露之治療方法的療效可藉由下列中之一或多者測量：癌細胞（局部性或全身性）之增生減少、不存在癌細胞（局部性或全身性）、疾病之副作用減少、或疾病之副作用的消除。在一些實施例中，本發明之方法可有效治療實體癌症或血液性癌症。

【0033】 在一些態樣中，該等方法可藉由例如減少患者的腫瘤體積來有效治療實體腫瘤。在一些實施例中，治療之後患者之腫瘤體積減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、或至少約50%。在其他實施例中，該等方法可有效減少至少約30%或約35%的腫瘤體積。

【0034】 在其他態樣中，該等方法可藉由例如穩定一或多個血液參數來有效治療血液性癌症。可測量以評估療效之血液參數的實例包括但不限於全血細胞計數，例如，紅血球(RBC)、白血球（嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核球、及淋巴球）、血小板、血紅素、血容比、或其組合。所請求之方法在治療血液性癌症的有效性可藉由RBC輸血非依賴(transfusion independence, TI)率、整體改善率（完全緩解、部分緩解、及血液學改善）、或其組合來測量。在一些實施例中，使用經修改之國際工作

小組反應標準(International Working Group response criteria)判定患有MDS的患者之反應標準。參見例如Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al.

Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, Blood, 108:419-425, 2006, 其以引用方式併入本文中。

【0035】 在其他實施例中，該等方法允許患者維持穩定病況或狀態，即，其中癌症未進展或未以其他方式不利地影響患者。

【0036】 根據額外實施例，該治療方法可有效使患者從癌症中緩解。

【0037】 如本文所詳述，該等方法包含向患者（例如每天）投予初始劑量的PRMT5抑制劑達初始給藥期。在一些實施例中，患者已經每天服用PRMT5抑制劑。在其他實施例中，尚未向患者投予PRMT5抑制劑。如本文中所使用，用語「初始給藥期(initial dose period)」係指在其期間起始投予PRMT5抑制劑或實施本文所述之方法的該段時間。

【0038】 根據具體實施例，初始給藥期係約5至約20天或約5至約21天。在一些實施例中，初始給藥期係約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20天、或約21天。在其他實施例中，初始給藥期係約7天至約14天。在進一步實施例中，初始給藥期係約7天。在仍其他實施例中，初始給藥期係約14天。

【0039】 該等方法亦包括向患者（例如每天）投予後續劑量的PRMT5抑制劑達一或多個後續給藥期。在一些實施例中，用於後續劑量之PRMT5抑制劑與用於初始劑量之PRMT5抑制劑係相同的。如本文中所使用，用語「後續給藥期(subsequent dosing period)」係指初始給藥期後的一段時間。主治醫師或另一臨床醫師可能能夠判定將提供治療效應或臨床效益的後續給藥期之數目。主治醫師或另一臨床醫師亦可能能夠判定何時可以中止治療。所欲的是，持續後續給藥期，前提是患者從治療中經歷一或多個臨床效益。在一些實施例中，後續給藥期持續直到患者從疾病或病況（例如癌症）中緩解為止，其促使投予PRMT5抑制劑；在此類情況下，可中止投予PRMT5抑制劑。在其他實施例中，後續給藥期持續直到患者展現

出癌細胞及/或腫瘤體積增加為止。在進一步實施例中，後續給藥期持續，前提是患者可耐受該治療。例如，後續給藥期可持續直到患者展現出不良事件為止，其中PRMT5抑制劑的中止超過不良事件的嚴重性。

【0040】 根據具體實施例，一或多個後續給藥期係各約5至約20天或各約5至約21天。在一些實施例中，一或多個後續給藥期係約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20天、或約21天。在其他實施例中，一或多個後續給藥期係約7天至約14天。在進一步實施例中，一或多個後續給藥期係約7天。在仍其他實施例中，一或多個後續給藥期係約14天。

【0041】 第一後續給藥期係與初始給藥期間隔一段時間。此段時間亦稱為「第一洗除期(first washout period)」或「停用期(off-period)」。在此第一洗除期期間，未向患者投予PRMT5抑制劑。在一些實施例中，第一後續給藥期係與初始給藥期間隔至少約5天，即，第一洗除期係至少約5天。在其他實施例中，第一洗除期係約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、或約14天。在進一步實施例中，第一洗除期係約7至約14天。在其他實施例中，第一洗除期係約7天。在又進一步實施例中，第一洗除期間係約14天。

【0042】 後續給藥期各係彼此間隔一段時間，即，「洗除期(washout period)」或「停用期(off-period)」。在此等後續洗除期期間，未向患者投予PRMT5抑制劑。在一些實施例中，後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。在進一步實施例中，後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。在其他實施例中，後續給藥期係彼此間隔約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、或約14天的時間。在其他實施例中，後續給藥期係彼此間隔至少約14天的時間。在又進一步實施例中，後續給藥期係彼此間隔7天的時間。

【0043】 在某些實施例中，第一後續給藥期係與初始給藥期間隔至少約7天的時間，且後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。在進一步實施例中，第一後續給藥期係與初始給藥期間隔約7天的時間；且後續給藥

期係彼此間隔約7天的時間。可依序重複後續給藥期、後續停用期、或其組合。

【0044】 劑量（即初始劑量或後續劑量）之各者可取決於諸如投予途徑、患者的年齡及病況、及所治療之具體病症或疾病的因素而判定。初始劑量及至少一個後續劑量可相同或可不同。在某些實施例中，初始劑量及至少一個後續劑量係相同的。在其他實施例中，初始劑量及至少一個後續劑量係不同的。在某些實施例中，初始劑量及後續劑量係相同的。

【0045】 初始劑量及後續劑量之各者可每天投予。劑量（初始劑量及各後續劑量兩者）可以單一劑量（即每天一次）或分次劑量投予。在一些實施例中，初始劑量係每天投予一次。在其他實施例中，各後續劑量係每天投予一次。在進一步實施例中，初始劑量及至少一個後續劑量兩者皆係每天投予一次。劑量亦可係分次劑量。如本文中所使用，用語「分次劑量(divided dose)」係指每天至少兩次的劑量投予。因此，例如，「分次劑量」係指每天兩次(BID)、每天三次(TID)、或每天四次(QID)。在某些實施例中，初始劑量係分次劑量。在其他實施例中，後續劑量各係分次劑量。在進一步實施例中，初始劑量及至少一個後續劑量係以分次劑量投予。分次劑量之各劑量可相同或可不同。在一些實施例中，初始劑量之分次劑量係相同的或相等的。在其他實施例中，初始劑量之分次劑量係不同的。在進一步實施例中，各後續劑量之分次劑量係相同的或相等的。在仍其他實施例中，各後續劑量之分次劑量係不同的。在進一步實施例中，初始劑量及各後續劑量之分次劑量係相等的。在又其他實施例中，初始劑量係每天投予兩次。在仍進一步實施例中，初始劑量係每天投予三次。在其他實施例中，初始劑量係每天投予四次。在進一步實施例中，各後續劑量係每天投予兩次。在仍其他實施例中，各後續劑量係每天投予三次。在又進一步實施例中，各後續劑量係每天投予四次。在其他實施例中，初始劑量或至少一個後續劑量各係以分次劑量每天投予兩次。在進一步實施例中，初始劑量及至少一個後續劑量兩者係以分次劑量每天投予兩次。

【0046】 每天的初始劑量（即，每日劑量）獨立地係至少約0.1 mg。在一些實施例中，每天的初始劑量係至少約0.1 mg。在進一步實施例

中，每天的初始劑量係至少約0.5 mg、至少約1 mg、至少約1.5 mg、至少約2 mg、至少約3 mg、至少約4 mg、至少約5 mg、至少約5.5 mg、至少約6 mg、至少約8 mg、至少約16 mg、至少約30 mg、或至少約60 mg。在又進一步實施例中，每天的初始劑量係約0.5 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約1 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約1.5 mg。在進一步實施例中，每天的初始劑量係約2 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約2.5 mg。在又其他實施例中，每天的初始劑量係約3 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約3.5 mg。在仍進一步實施例中，每天的初始劑量係約4 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約4.5 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約5 mg。在進一步實施例中，每天的初始劑量係約5.5 mg。在仍其他實施例中，每天的初始劑量係約6 mg。在又進一步實施例中，每天的初始劑量係約8 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約12.5 mg。在進一步實施例中，每天的初始劑量係約16 mg。在又其他實施例中，每天的初始劑量係約25 mg。

【0047】 在其他實施例中，初始劑量之各者每天係約0.1至約100 mg。在進一步實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約80 mg。在仍其他實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約60 mg。在又進一步實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約30 mg。在其他實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約16 mg。在進一步實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約8 mg。在又其他實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約5 mg。在又其他實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約4 mg。在仍進一步實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約2 mg。在其他實施例中，初始劑量之各者每天係約0.5至約1 mg。在進一步實施例中，初始劑量之各者每天係約1至約8 mg。在又其他實施例中，初始劑量之各者每天係約1至約5 mg。在又其他實施例中，初始劑量之各者每天係約1至約4 mg。在仍進一步實施例中，初始劑量之各者每天係約1至約2 mg。

【0048】 後續劑量之各者可相同或可不同。在一些實施例中，後續劑量在該方法期間的一段時間內可係相同的，然後可在該方法期間的另一段時間改變。在其他實施例中，後續劑量在整個方法期間可係相同的。因

此，每天的後續劑量（即，後續每日劑量）各獨立地係至少約0.1 mg。在一些實施例中，每天的後續劑量係至少約0.1 mg。在進一步實施例中，後續劑量係至少約0.5 mg、至少約1 mg、至少約1.5 mg、至少約2 mg、至少約3 mg、至少約4 mg、至少約5 mg、至少約5.5 mg、至少約6 mg、至少約8 mg、至少約16 mg、至少約30 mg、或至少約60 mg。在又進一步實施例中，各個每天的後續劑量係約0.5 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約1 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約1.5 mg。在進一步實施例中，各個每天的後續劑量係約2 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約2.5 mg。在又其他實施例中，各個每天的後續劑量係約3 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約3.5 mg。在仍進一步實施例中，各個每天的後續劑量係約4 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約4.5 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約5 mg。在進一步實施例中，各個每天的後續劑量係約5.5 mg。在仍其他實施例中，各個每天的後續劑量係約6 mg。在又進一步實施例中，各個每天的後續劑量係約8 mg。在其他實施例中，各個每天的後續劑量係約12.5 mg。在進一步實施例中，各個每天的後續劑量係約16 mg。在又其他實施例中，各個每天的後續劑量係約25 mg。

【0049】 在一些情況下，初始劑量及後續劑量係相同的。在一些實施例中，每天的初始劑量係約1.5 mg，且每天的後續劑量係約1.5 mg。在其他實施例中，每天的初始劑量係約1 mg，且每天的後續劑量係約1 mg。在進一步實施例中，每天的初始劑量係約2 mg，且每天的後續劑量係約2 mg。

【0050】 在其他實施例中，後續劑量之各者每天係約0.1至約100 mg。在進一步實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約80 mg。在仍其他實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約60 mg。在又進一步實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約30 mg。在其他實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約16 mg。在進一步實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約8 mg。在又其他實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約5 mg。在又其他實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約4 mg。在又進

一步實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約2 mg。在其他實施例中，後續劑量之各者每天係約0.5至約1 mg。在進一步實施例中，後續劑量之各者每天係約1至約8 mg。在又其他實施例中，後續劑量之各者每天係約1至約5 mg。在又其他實施例中，後續劑量之各者每天係約1至約4 mg。在仍進一步實施例中，後續劑量之各者每天係約1至約2 mg。

【0051】 在某些態樣中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg（例如，約0.5 mg至約5 mg、或約0.5 mg至約4 mg、或約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、或約4 mg、或約4.5 mg、或約5 mg等）之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5天至約20天（例如，約7天或約14天）的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg（例如，約0.5 mg至約5 mg、或約0.5 mg至約4 mg、或約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、或約4 mg、或約4.5 mg、或約5 mg等）之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期可與初始給藥期間隔至少約5天（例如，約7天、或約10天、或約14天）的時間；且後續給藥期可彼此間隔至少約5天（例如，約7天、或約10天、或約14天）的時間。

【0052】 在某些態樣中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg（例如，約0.5 mg至約5 mg、或約0.5 mg至約4 mg、或約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、或約4 mg、或約4.5 mg、或約5 mg等）之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5天至約21天（例如，約7天或約14天）的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg（例如，約0.5 mg至約5 mg、或約0.5 mg至約4 mg、或約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、

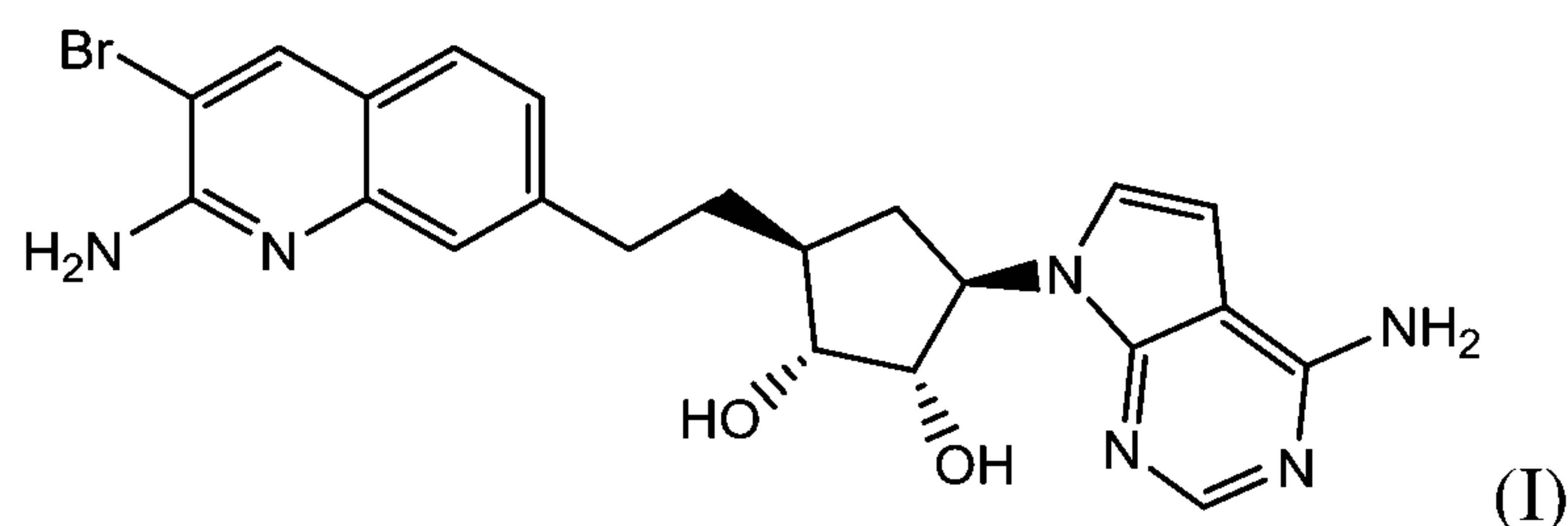
或約4 mg、或約4.5 mg、或約5 mg等）之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個後續給藥期。在這些方法中，第一後續給藥期可與初始給藥期間隔至少約5天（例如，約7天、或約10天、或約14天）的時間；且後續給藥期可彼此間隔至少約5天（例如，約7天、或約10天、或約14天）的時間。

【0053】 在其他態樣中，本揭露提供用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5抑制劑，該方法包含(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg（例如，約0.5 mg至約5 mg、或約0.5 mg至約4 mg、或約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、或約4 mg、或約4.5 mg、或約5 mg等）之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約7天至約14天（例如，約14天）的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-氨基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；(ii)在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該PRMT5抑制劑達約7天至約14天（例如，約7天）的停用期；(iii)在該停用期之後，向該患者投予每天至少約0.1 mg（例如，約0.5 mg至約5 mg、或約0.5 mg至約4 mg、或約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、或約4 mg、或約4.5 mg、或約5 mg等）之後續劑量的該PRMT5抑制劑達約7天至約14天（例如，約14天）的後續給藥期；(iv)在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約7天至約14天（例如，約7天）的停用期；及可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。例如，步驟(v)可包含依序重複步驟(iii)及(iv)至少2次、至少4次、至少6次、至少8次、至少10次、至少12次、至少14次、至少16次、至少18次、至少20次、至少22次、至少24次等。

【0054】 如本文中所使用，用語「對象(subject)」係指動物，較佳地係哺乳動物，例如，貓、狗、靈長類、或人類，更佳地係人類，即「人類患者」或「人類對象」，其為本文所述之治療的目標。

【0055】 如本文中所使用，用語「治療(treatment)」意欲指其中可能會減緩、中斷、阻止、或停止疾病進展的所有程序，但不一定指示完全消除所有症狀。

【0056】 如本文中所使用，用語「本揭露之化合物(compound of the disclosure)」或「本發明之化合物(compound of the invention)」係指式(I)之(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。此化合物亦稱為JNJ-64619178，並論述於國際專利公開案第WO-2017/032840號中，其以引用方式併入本文中。



【0057】 化合物亦可以其互變異構形式存在。用語「互變異構物(tautomer)」或「互變異構形式(tautomeric form)」係指可經由低能量障壁互相轉換之不同能量的結構異構物。只要可能存在，此類形式意欲包括在本揭露之範疇內。

【0058】 在本文所示之結構中未指定任何特定掌性原子之立體化學的情況下，則設想並包括所有立體異構物，其為純立體異構物或二或更多種立體異構物之混合物。因此，本文所述之化合物意欲包括其立體異構物及/或互變異構物。因此，本揭露之化合物包括所有立體異構物，諸如鏡像異構物、阻轉異構物、或非鏡像異構物、外消旋物、E異構物、Z異構物、順式異構物、反式異構物、或其混合物。

【0059】 亦設想的是(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之鹽。醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽。此類鹽可藉由習知方式形成，例如藉由使游離酸或游離鹼形式與一或多當量的適當酸或鹼可選地在溶劑中、或在鹽不可溶的介質中反應，接著使用標準技術（例如，在真空中藉由冷凍乾燥或藉由過濾）移除該溶劑或該介質。亦可藉由將本揭露之化合物的相對離子以鹽的形式與另一相對離子交換（例如使用合適的離子交換樹脂）來製備鹽。

【0060】 適當的酸包含例如無機酸類，諸如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸、及類似酸；或有機酸類，諸如例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即，乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即，丁二酸）、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸(pamoic acid)、及類似酸。相反地，該等鹽形式可藉由用適當鹼處理而轉化成游離鹼形式。含有酸性質子的化合物或其溶劑合物亦可藉由用適當有機及無機鹼處理而轉化成其無毒金屬或胺加成鹽形式。

【0061】 適當的鹼鹽形式包含例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽（例如，鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽、及類似者）、有機鹼（例如，一級、二級、及三級脂族及芳族胺，諸如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四個丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二-正丁胺、吡咯啉、哌啉、嗎啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、吡啶、吡啶、喹啉、及異喹啉）之鹽；苺星(benzathine)、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)鹽、及胺基酸（諸如例如精胺酸、離胺酸、及類似者）之鹽。相反地，該鹽形式可藉由用酸處理而轉化成游離酸形式。

【0062】 進一步設想的是(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之前藥或其鹽。用語「前藥(prodrug)」包括在體內被代謝成實驗可偵測量的化合物之形式的任何化合物。在一些實施例中，前藥包括化合物，其中化合物中的羥基、胺基、氫硫基、羧基、或羰基係鍵結至任何基團，其可在體內裂解以分別重新產生游離的羥基、胺基、氫硫基、羧基、或羰基。前藥之實例包括但不限於羥基官能基之酯及胺甲酸酯、羧基官能基之酯基、N-醯基衍生物、及N-曼尼希鹼(N-Mannich base)。關於前藥的一般資訊可見於例如 Bundegaard, H. 「Design of Prodrugs」 p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)中。

【0063】 亦設想的是(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物或其鹽。如本文中所使用，用語「溶劑合物(solvate)」包含(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇能夠形成之水合物及溶劑加成形式、以及其醫藥上可接受之加成鹽。此類形式之實例係例如水合物、醇鹽、及類似者。在一些實施例中，利用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物。在其他實施例中，利用(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之水合物。

【0064】 本文所述之化合物的一般製備係描述於國際專利公開案第WO-2017/032840號及具體實例中，且通常係製備自起始材料，該等起始材料係市售可得或藉由所屬技術領域中具有通常知識者常用之標準合成程序製備。

【0065】 本文所述之方法可用於治療癌症。癌症可係實體癌症或影響血液的癌症，即，血液性癌症(hematological cancer)。如本文中所使用，用語「實體癌症(solid cancer)」係指可存在於對象之實體器官中的異常細胞生長。在一些實施例中，癌症的特徵在於剪接因子突變，諸如骨髓發育不良症候群(MDS)。在其他實施例中，癌症係實體癌症。在進一步實施例中，癌症係血液性癌症。癌症可係荷爾蒙依賴性或荷爾蒙非依賴性。

【0066】 癌症在對象中可處於任何進展階段。在一些實施例中，癌症處於早期或開始階段，即腫瘤(「T」)期，且癌症係局部的。在其他實施例中，癌症處於晚期(即晚期癌症)。如本文中所使用，用語「晚期(advanced stage)」可指已擴散至身體之一或多個區域的癌症。因此，在一些態樣中，癌症係已經擴散至淋巴結的晚期癌症，且稱為淋巴結(「N」)期，例如淋巴結陽性(「N+」)期。在其他態樣中，癌症係已經擴散至身體其他部位的晚期癌症，且稱為轉移(「M」)期。

【0067】 可被治療之癌症的實例包括但不限於聽覺神經瘤、腺癌、腺樣囊性癌(ACC)、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、闌尾癌、良性單株球

蛋白症、膽道癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、支氣管癌、類癌瘤(carcinoid tumor)、子宮頸癌、脊索瘤(chordoma)、絨毛膜癌、顱咽管瘤、大腸直腸癌、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤、子宮內膜癌、食道癌、Ewing氏肉瘤、眼癌、熟悉性嗜伊紅性白血球增多症(familiar hypereosinophilia)、膽囊癌、胃癌、胃腸道基質瘤、頭頸癌、造血性癌症(hematopoietic cancer)、重鏈病、血管母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、免疫細胞類澱粉變性、腎癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大細胞增生症、骨髓發育不良症候群(MDS，諸如低風險及高風險MDS)、間皮瘤、骨髓增生性病變、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經內分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳突腺癌、腮腺癌、胰臟癌、陰莖癌、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤、前列腺癌、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺或唾液管癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、尿道癌、陰道癌、或陰門癌。在一些實施例中，癌症係血管肉瘤(angiosarcoma)，諸如淋巴管肉瘤(lymphangio sarcoma)、淋巴管內皮肉瘤(lymphangioendothelio sarcoma)、或血管肉瘤(hemangio sarcoma)。在其他實施例中，癌症係膽道癌，諸如膽管癌。在進一步實施例中，癌症係乳癌，諸如乳房的腺癌、乳房的乳突癌、乳腺癌(mammary cancer)、或乳房的髓質癌。在仍進一步實施例中，乳癌係三陰性癌症(TNBC)。在又其他實施例中，癌症係腦癌，諸如腦膜瘤、神經膠質瘤、或髓母細胞瘤。神經膠質瘤之實例包括星細胞瘤或寡樹突神經膠質瘤。在仍進一步實施例中，癌症係子宮頸癌，諸如子宮頸腺癌。在其他實施例中，癌症係結腸直腸癌，諸如結腸癌、直腸癌、或結腸直腸腺癌。在進一步實施例中，癌症係內皮肉瘤，諸如卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)或多發性特發性出血性肉瘤(multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma)。在仍其他實施例中，癌症係子宮內膜癌，諸如子宮癌或子宮肉瘤。在又進一步實施例中，癌症係食道癌，諸如食道之腺癌或巴瑞特氏腺癌(Barrett' s adenocarcinoma)。在其他實施例中，癌症係眼癌，諸如眼球內黑色素瘤或視網膜母細胞瘤。在一些態樣中，眼球內黑色素瘤係葡萄膜黑色素瘤。在進一步實施例中，癌症係胃癌，諸如胃腺癌。在又其他實施例中，癌症係頭頸癌，諸如頭頸鱗狀細胞癌。在仍進一步實施例中，癌症係

口腔癌，諸如口腔鱗狀細胞癌。在進一步實施例中，癌症係腮腺癌。在其他實施例中，癌症係咽喉癌，諸如咽癌、喉癌、鼻咽癌、或口咽癌。在進一步實施例中，癌症係造血性癌症。造血性癌症之實例包括白血病、淋巴瘤、骨髓增生性腫瘤(MPN)、及多發性骨髓瘤。白血病之實例包括急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、或慢性淋巴球性白血病。淋巴瘤之實例包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中，癌症係非霍奇金氏淋巴瘤。在其他實例中，癌症係MDS。在進一步實施例中，癌症係多發性骨髓瘤。

【0068】 淋巴瘤之實例包括B細胞NHL。急性淋巴球性白血病之實例包括B細胞ALL及T細胞ALL。急性骨髓性白血病(AML)之實例包括B細胞AML或T細胞AML，其包括低及高風險AML。慢性骨髓性白血病(CML)之實例包括B細胞CML或T細胞CML。慢性淋巴球性白血病(CLL)之實例包括B細胞CLL或T細胞CLL。霍奇金氏淋巴瘤(HL)之實例包括B細胞HL及T細胞HL。非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之實例包括B細胞NHL及T細胞NHL。B細胞NHL之實例包括瀰漫性大細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、邊緣區型B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、Burkitt氏淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、髮樣細胞白血病、前驅B淋巴母細胞性淋巴瘤、及原發性中樞神經系統淋巴瘤；及T細胞NHL，諸如前驅T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、周邊T細胞淋巴瘤、或多發性骨髓瘤。瀰漫性大細胞淋巴瘤之實例包括瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。周邊T細胞淋巴瘤之實例包括皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、結外自然殺手T細胞淋巴瘤、腸病變型T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤、及退行性大細胞淋巴瘤。皮膚T細胞淋巴瘤之實例諸如漸進壞死性蕁狀肉芽腫或Sezary症候群。邊緣區B細胞淋巴瘤之實例包括黏膜相關淋巴組織淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、或脾邊緣區B細胞淋巴瘤。重鏈疾病之實例包括 α 鏈疾病、 γ 鏈疾病、或 μ 鏈疾病。T細胞NHL之實例包括前驅T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、及周邊T細胞淋巴瘤。

【0069】 在仍其他實施例中，癌症係重鏈疾病，諸如 α 鏈疾病、 γ 鏈疾病、或 μ 鏈疾病。在進一步實施例中，癌症係腎癌，諸如腎母細胞瘤，即威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)或腎細胞癌。在仍其他實施例中，癌症係肝癌，諸如肝細胞癌或惡性肝腫瘤。在又進一步實施例中，癌症係肺癌，諸如支氣管癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌、肺腺癌、Lewis氏肺癌、肺神經內分泌腫瘤、典型類癌、非典型類癌、小細胞肺癌、或大細胞神經內分泌癌。在一些態樣中，癌症係小細胞肺癌(SCLC)。在其他實施例中，癌症係骨髓增生性病變，諸如真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、原因不明性骨髓化生(agmogenic myeloid metaplasia)（亦稱為骨髓纖維化(MF)）、慢性特發性骨髓纖維化、慢性骨髓性白血病、慢性嗜中性球白血病、或嗜伊紅性白血球增多症候群。在其他實施例中，癌症係神經纖維瘤，諸如第1型或第2型神經纖維瘤病或神經鞘瘤(schwannomatosis)。在仍其他實施例中，癌症係神經內分泌癌，諸如胃腸胰神經內分泌腫瘤或類癌瘤。在進一步實施例中，癌症係卵巢癌，諸如囊腺癌、卵巢胚胎性癌、或卵巢腺癌。在其他實施例中，癌症係胰臟癌，諸如胰腺癌、胰管內乳頭狀黏液性腫瘤、或胰島細胞瘤。在進一步實施例中，癌症係陰莖癌（諸如陰莖及陰囊之柏哲德氏症(Paget' s disease)）、松果體瘤、或原始神經外胚層腫瘤。在仍其他實施例中，癌症係前列腺癌，諸如前列腺腺癌(prostate adenocarcinoma)。在又進一步實施例中，癌症係皮膚癌，諸如鱗狀細胞癌、角質棘皮瘤、黑色素瘤、或基底細胞癌。在進一步實施例中，癌症係唾液腺癌，諸如多形性腺瘤(pleomorphic adenoma)、黏液表皮樣癌、及腺泡細胞癌。在其他實施例中，癌症係小腸癌，諸如闌尾癌。在進一步實施例中，癌症係軟組織肉瘤，諸如惡性纖維組織細胞瘤、脂肪肉瘤、惡性周邊神經鞘瘤、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、或黏液肉瘤。在又其他實施例中，癌症係睪丸癌，諸如精原細胞瘤或睪丸胚胎性癌。在仍進一步實施例中，癌症係甲狀腺癌，諸如甲狀腺之乳突癌、甲狀腺乳突癌、或甲狀腺髓質癌。在其他實施例中，癌症係陰門癌，諸如陰門之柏哲德氏症。在進一步實施例中，癌症係透明細胞癌、嗜酸細胞癌、或多形性腺癌。

【0070】 在一些實施例中，該等方法可用於治療乳癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、造血性癌症、淋巴瘤、髓母細胞瘤、直腸腺癌、結腸腺癌、胃癌、胰臟癌、肝癌、腺樣囊性癌、肺腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、腦腫瘤、肝細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、寡樹突神經膠質瘤、卵巢透明細胞癌、葡萄膜黑色素瘤、前列腺癌、及卵巢漿液性囊腺瘤(ovarian serous cystadenoma)。

【0071】 在其他實施例中，方法可用於減少癌症復發之風險。

【0072】 本文所述之方法允許經由任何可接受的途徑投予PRMT5抑制劑。在一些實施例中，PRMT5抑制劑係口服、非腸胃（即，以液體形式）、經直腸（即，以栓劑形式）、外用(topically)（即，以經皮貼劑、軟膏、或乳霜的形式）、或經鼻內投予。非腸胃投予之實例包括靜脈內(IV)、肌內(IM)、及皮下(SC)注射。較佳地，PRMT5抑制劑係口服投予。在其他實施例中，PRMT5抑制劑係口服投予。在進一步實施例中，PRMT5抑制劑係非腸胃投予。

【0073】 雖然活性成分可單獨投予（即，純的），但亦可存在於醫藥組成物中。因此，本揭露進一步提供一種醫藥組成物、及作為活性成分的本文所述之PRMT5抑制劑。因此，可將PRMT5抑制劑調配成用於投予目的之各種醫藥形式。

【0074】 當將PRMT5抑制劑調配於醫藥組成物中時，該組成物亦包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、及/或賦形劑。具體載劑、稀釋劑、及/或賦形劑將取決於投予途徑，且可由所屬技術領域中具有通常知識者判定。載劑、稀釋劑、及/或賦形劑必須係「可接受的(acceptable)」，其意義是與該組成物的其他成分相容且對其接受者沒有害處。賦形劑之實例包括稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、及崩解劑、懸浮劑、滲透增強劑、及/或適合的潤濕劑。賦形劑可呈液體形式（諸如水、二醇、油、或醇），或呈固體形式（諸如澱粉、糖、或高嶺土）。

【0075】 針對口服投予設計之醫藥組成物可呈固體或液體形式。在一些實施例中，口服配方係液體製劑，諸如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液、或溶液。在其他實施例中，口服配方係固體製劑，諸如錠劑（包括刻痕

(scored)錠劑或包衣錠劑)、膠囊、橢圓形藥錠(caplet)(包括刻痕橢圓形藥錠或包衣橢圓形藥錠)、丸劑、粉劑、或圓片(wafer)。

【0076】 為了製備醫藥組成物，將作為活性成分之有效量的特定化合物與醫藥上可接受之載劑組合。可製備液體溶液，其中載劑包含例如鹽水溶液、葡萄糖溶液、油、或其混合物，諸如鹽水與葡萄糖溶液之混合物。合適的油包括但不限於花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、長鏈脂肪酸的合成甘油酯、及此等與其他油之混合物。

【0077】 可適用於治療或預防癌症或癌症相關病況的化合物可單獨或與一或多種額外治療劑組合投予。組合療法包括投予單一醫藥劑量配方（含有本文所述之化合物、其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物、及一或多種額外治療劑）、以及投予於其自身單獨的醫藥劑量配方中之PRMT5抑制劑及各額外治療劑。例如，可以單一口服劑量組成物（諸如錠劑或膠囊）向患者一起投予PRMT5抑制劑及治療劑，或各劑可以單獨的口服劑量配方投予。

【0078】 為了用於本文所述之方法中，化合物可與輔助療法一併投予。如本文中所使用，用語「輔助療法(adjuvant therapy)」係指投予一或多種其他藥劑，更具體而言，與其他化學治療劑或可用於癌症療法的技術。在一些實施例中，輔助療法包含輻射。在其他實施例中，輔助療法包含化學治療劑。在進一步實施例中，化學治療劑係DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如5-阿扎胞苷(5-azacitidine)或地西他濱(decitabine)。在仍其他實施例中，化學治療劑係5-阿扎胞苷。

實施例

【0079】 實施例1.一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約20天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；

及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。

【0080】 實施例2.一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法中，其中該方法包含向該人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，其中該方法包含：(i)向該患者投予每天至少約0.1 mg之初始劑量的該PRMT5抑制劑達約5至約20天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及(ii)向該患者投予每天至少約0.1 mg之後續劑量的該PRMT5抑制劑達一或多個各約5至約20天的後續給藥期；其中，第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約5天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約5天的時間。實施例4.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係至少約0.5 mg、至少約1 mg、至少約2 mg、至少約3 mg、至少約4 mg、至少約5 mg、至少約5.5 mg、至少約6 mg、至少約8 mg、至少約16 mg、至少約30 mg、或至少約60 mg。

【0081】 實施例5.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係約0.1至約100 mg、約0.5至約80 mg、約0.5至約60 mg、0.5至約30 mg、約0.5至約16 mg、約0.5至約8 mg、約0.5至約4 mg、約0.5至約2 mg、或約0.5至約1 mg。

【0082】 實施例6.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中每天的該初始劑量及每天的後續劑量各獨立地係約0.5 mg、約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約5.5 mg、約6 mg、約8 mg、約12.5 mg、約16 mg、約25 mg、約30 mg、約50 mg、約60 mg、約100 mg、約200 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg、或約1200 mg。

【0083】 實施例7.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係每天投予一次，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係每天投予一次。

【0084】 實施例8.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係以分次劑量每天投予兩次(BID)，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係以分次劑量每天投予兩次。

【0085】 實施例9.如實施例8之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該等分次劑量相等。

【0086】 實施例10.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始給藥期係約7天至約14天。

【0087】 實施例11.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始給藥期係約7天。

【0088】 實施例12.如實施例1至11中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始給藥期係約14天。

【0089】 實施例13.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。

【0090】 實施例14.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔約7天的時間。

【0091】 實施例15.如實施例1至12中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中各後續給藥期係約7天至約14天。

【0092】 實施例16.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中各後續給藥期係約7天。

【0093】 實施例17.如實施例1至15中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中各後續給藥期係約14天。

【0094】 實施例18.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量係口服投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量係口服投予。

【0095】 實施例19.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係相同的。

【0096】 實施例20.如實施例1至18中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係不同的。

【0097】 實施例21.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該癌症係晚期癌症。

【0098】 實施例22.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該癌症係聽覺神經瘤、腺癌、腺樣囊性癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、闌尾癌、良性單株球蛋白症、膽道癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、支氣管癌、類癌瘤、子宮頸癌、脊索瘤、絨毛膜癌、顱咽管瘤、大腸直腸癌、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤、子宮內膜癌、食道癌、Ewing氏肉瘤、眼癌、熟悉性嗜伊紅性白血球增多症、膽囊癌、胃癌、胃腸道基質瘤、頭頸癌、造血性癌症、重鏈病、血管母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、免疫細胞類澱粉變性、腎癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大細胞增生症、骨髓發育不良症候群、間皮瘤、骨髓增生性病變、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經內分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳突腺癌、胰臟癌、陰莖癌、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤、前列腺癌、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、尿道癌、陰道癌、或陰門癌。

【0099】 實施例23.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該癌症係實體癌症。

【0100】 實施例24.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【0101】 實施例25.如實施例1至22中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該癌症係造血性癌症。

【0102】 實施例26.如實施例25之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤。

【0103】 實施例27.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其進一步包含向該患者投予輔助療法。

【0104】 實施例28.如實施例27之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該輔助療法包含向該患者投予輻射。

【0105】 實施例29.如實施例27之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該輔助療法包含向該患者投予有效量的化學治療劑。

【0106】 實施例30.如實施例29之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該化學治療劑係DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如5-阿扎胞苷或地西他濱，較佳地係5-阿扎胞苷。

【0107】 實施例31.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中療效係藉由判定患者疾病進展的時間或患者反應率來測量。

【0108】 實施例32.如前述實施例中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之醫藥上可接受之加成鹽。

【0109】 實施例33.如實施例1至32中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物。

【0110】 實施例34.如實施例33之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該溶劑合物係水合物。

【0111】 實施例35.如實施例1至32中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。

【0112】 實施例36.一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：

- (i) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 7 天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約 7 天的時間。

【0113】 實施例37.一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其用於藉由向經診斷有癌症之人類患者投予治療有效量的該PRMT5抑制劑來治療該人類患者，其中該投予包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天至約 14 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0114】 實施例38.如實施例37之用於該用途之PRMT5抑制劑，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；

- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0115】 實施例39.如實施例37之用於該用途之PRMT5抑制劑，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0116】 實施例40.如實施例37至39中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中步驟(v)包含依序重複步驟(iii)及(iv)至少4次。

【0117】 實施例41.如實施例37至40中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其包含向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等初始劑量的該PRMT5抑制劑、及向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等後續劑量的該PRMT5抑制劑。

【0118】 實施例42.如實施例37至41中任一者之用於該用途之PRMT5抑制劑，其中該方法有效減少該患者的腫瘤體積。

態樣

【0119】 態樣1.一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，該方法包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 5 至約 20 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個各約 5 至約 20 天的後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 5 天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約 5 天的時間。

【0120】 態樣3.如態樣1之方法，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係至少約0.5 mg、至少約1 mg、至少約2 mg、至少約3 mg、至少約4 mg、至少約5 mg、至少約5.5 mg、至少約6 mg、至少約8 mg、至少約16 mg、至少約30 mg、或至少約60 mg。

【0121】 態樣4.如前述態樣中任一者之方法，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係約0.1至約100 mg、約0.5至約80 mg、約0.5至約60 mg、0.5至約30 mg、約0.5至約16 mg、約0.5至約8 mg、約0.5至約4 mg、約0.5至約2 mg、或約0.5至約1 mg。

【0122】 態樣5.如前述態樣中任一者之方法，其中每天的該初始劑量及每天的後續劑量各獨立地係約0.5 mg、約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約5.5 mg、約6 mg、約8 mg、約12.5 mg、約16 mg、約25 mg、約30 mg、約50 mg、約60 mg、約100 mg、約200 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg、或約1200 mg。

【0123】 態樣6.如前述態樣中任一者之方法，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係每天投予一次，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係每天投予一次。

【0124】 態樣7.如態樣1至5中任一者之方法，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係以分次劑量每天投予兩次(BID)，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係以分次劑量每天投予兩次。

【0125】 態樣8.如態樣7之方法，其中該等分次劑量相等。

【0126】 態樣9.如前述態樣中任一者之方法，其中該初始給藥期係約7天至約14天。

【0127】 態樣10.如前述態樣中任一者之方法，其中該初始給藥期係約7天。

【0128】 態樣11.如態樣1至9中任一者之方法，其中該初始給藥期係約14天。

【0129】 態樣12.如前述態樣中任一者之方法，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。

【0130】 態樣13.如前述態樣中任一者之方法，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔約7天的時間。

【0131】 態樣14.如態樣1至11中任一者之方法，其中各後續給藥期係約7天至約14天。

【0132】 態樣15.如前述態樣中任一者之方法，其中各後續給藥期係約7天。

【0133】 態樣16.如態樣1至14中任一者之方法，其中各後續給藥期係約14天。

【0134】 態樣17.如前述態樣中任一者之方法，其中該初始劑量或至少一個後續劑量係口服投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量係口服投予。

【0135】 態樣18.如前述態樣中任一者之方法，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係相同的。

【0136】 態樣19.如態樣1至17中任一者之方法，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係不同的。

【0137】 態樣20.如前述態樣中任一者之方法，其中該癌症係晚期癌症。

【0138】 態樣21.如前述態樣中任一者之方法，其中該癌症係聽覺神經瘤、腺癌、腺樣囊性癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、闌尾癌、良性單株球蛋白症、膽道癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、支氣管癌、類癌瘤、子宮頸癌、脊索瘤、絨毛膜癌、顱咽管瘤、大腸直腸癌、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤、子宮內膜癌、食道癌、Ewing氏肉瘤、眼癌、熟悉性嗜伊紅性白血球增多症、膽囊癌、胃癌、胃腸道基質瘤、頭頸癌、造血性癌症、重鏈病、血管母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、免疫細胞類澱粉變性、腎癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大細胞增生症、骨髓發育不良症候群、間皮瘤、骨髓增生性病變、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經內分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳突腺癌、胰臟癌、陰莖癌、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤、前列腺癌、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、尿道癌、陰道癌、或陰門癌。

【0139】 態樣22.如前述態樣中任一者之方法，其中該癌症係實體癌症。

【0140】 態樣23.如前述態樣中任一者之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【0141】 態樣24.如態樣1至21中任一者之方法，其中該癌症係造血性癌症。

【0142】 態樣25.如態樣24之方法，其中該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤。

【0143】 態樣26.如前述態樣中任一者之方法，其進一步包含向該患者投予輔助療法。

【0144】 態樣27.如態樣26之方法，其中該輔助療法包含向該患者投予輻射。

【0145】 態樣28.如態樣26之方法，其中該輔助療法包含向該患者投予有效量的化學治療劑。

【0146】 態樣29.如態樣28之方法，其中該化學治療劑係DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如5-阿扎胞苷或地西他濱，較佳地係5-阿扎胞苷。

【0147】 態樣30.如前述態樣中任一者之方法，其中療效係藉由判定患者疾病進展的時間或患者反應率來測量。

【0148】 態樣31.如前述態樣中任一者之方法，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之醫藥上可接受之加成鹽。

【0149】 態樣32.如態樣1至31中任一者之方法，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物。

【0150】 態樣33.如態樣32之方法，其中該溶劑合物係水合物。

【0151】 態樣34.如態樣1至31中任一者之方法，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。

【0152】 態樣35.一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，該方法包含：

- (i) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 7 天的時間；
且

該等後續給藥期係彼此間隔至少約 7 天的時間。

【0153】 態樣36.一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的方法，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，該方法包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天至約 14 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0154】 態樣37.如態樣36之方法，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0155】 態樣38.如態樣36之方法，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【0156】 態樣39.如態樣36至38中任一者之方法，其中步驟(v)包含依序重複步驟(iii)及(iv)至少4次。

【0157】 態樣40.如態樣36至39中任一者之方法，其包含向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等初始劑量的該PRMT5抑制劑、及向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等後續劑量的該PRMT5抑制劑。

【0158】 態樣41.如態樣36至40中任一者之方法，其中該方法有效減少該患者的腫瘤體積。

縮寫

β-hCG	β 人類絨毛膜促性腺激素
¹⁸ F-FDG	18F-氟代去氧葡萄糖
2D	2 維
ADL	日常生活活動
ALT	丙胺酸轉胺酶
ALP	鹼性磷酸酶；
AML	急性骨髓性白血病
Arg	精胺酸
AST	天冬胺酸轉胺酶

AUC	血漿濃度對時間曲線下面積
B 細胞	B 淋巴球
BCRP	乳癌抗性蛋白
BLRM	貝氏邏輯迴歸模型
C	週期
CL/F	在血管外投予後之藥物的擬似總全身清除率
C _{max}	最大觀測血漿濃度
C _{min}	最小觀測血漿濃度
CNS	中樞神經系統
CR	完全反應
CSR	臨床研究報告
CT	電腦斷層掃描
D 或 d	天
DLBCL	瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤
DLT	劑量限制毒性
DNA	去氧核糖核酸
DOR	反應持續時間
ECG	心電圖
ECHO	超音波心電圖
ECOG	美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group)
EOT	治療結束
EWOC	增量合併藥物過量控制（原理）
ESA	紅血球生成刺激劑
FDA	食品藥物管理局(US)
FDG	¹⁸ F-氟代去氧葡萄糖
FFPE	經福馬林固定石蠟包埋
FIH	首次使用於人體
FL	濾泡性淋巴瘤
GCP	優良臨床試驗規範(good clinical practice)
GGT	γ-麩胺醯基轉胺酶；
GI	胃腸
GI ₅₀	50%的生長抑制

HBsAg	B 型肝炎表面抗原
HCV	C 型肝炎病毒
HP-β-CD	脛丙基-β-環糊精
HNSTD	最高非嚴重毒性劑量
ICF	知情同意書
IEC	獨立倫理委員會
IPSS	國際預後評分系統
IRB	人體試驗審查委員會(Institutional Review Board)
IV	靜脈內
IWG	國際工作小組(International Working Group)
MAD	最大投予劑量
MCL	外套細胞淋巴瘤
mCRM	改良式連續再評估方法
MDS	骨髓發育不良症候群
MRI	磁共振造影
mRNA	信使核糖核酸
MTD	最大耐受劑量
MUGA	多門控擷取（掃描）
NCI CTCAE	美國國家癌症研究院之常見不良事件評價標準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
NHL	非霍奇金氏淋巴瘤
NOAEL	未觀察到不良效應之劑量
NOS	未另行指定
NSCLC	非小細胞肺癌
PET	正子發射斷層造影
PD	藥效動力學
PK	藥物動力學
P-gp	P 醣蛋白
PQC	產品品質投訴
PR	部分反應
PRMT5	蛋白質精胺酸甲基轉移酶 5
QD	每天

R _A	累積指數
RBC	紅血球
RECIST	實體腫瘤之反應標準
RNA	核糖核酸
RP2D	建議的第 2 期劑量
SAM	S-腺苷甲硫胺酸
SCLC	小細胞肺癌
SDMA	對稱性二甲基-精胺酸
SET	研究評估小組
SIPPM	中心試驗用藥品及程序手冊
SmD1/3-Me ₂	對稱地二甲基化
SUSAR	可疑之未預期嚴重不良反應
T _{1/2}	半衰期
TLS	腫瘤裂解症候群
TCR	T 細胞受體
TGI	腫瘤生長抑制
TI	輸血非依賴性
T _{max}	對應於最後可定量血漿濃度之時間
TTR	反應時間(time to response)
ULN	正常值上限
UV	紫外線
V _{ss} /F	穩態下分布體積
WHO	世界衛生組織

實例

實例 1.原料藥

【0159】 在本文所述之體內小鼠研究及人類臨床研究中投予之JNJ-64619178原料藥之分子量為483.37，分子式為C₂₂H₂₃BrN₆O₂，且化學名稱為(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基]-5-(4-胺基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。原料藥係如國際專利公開案第WO-2017/032840號中所述製備並表徵，其以引用方式併入本文中。

實例 2.藥物配方

【0160】 將用於本文所述之臨床研究之JNJ-64619178原料藥調配為0.5 mg及2 mg膠囊以用於口服投予。除了原料藥外，各膠囊亦包括膠態二氧化矽作為助滑劑及硬明膠膠囊殼（尺寸0用於0.5-mg膠囊且尺寸3用於2.0-mg膠囊，各膠囊殼包含例如明膠及二氧化鈦）。

實例 3.體內肺癌模型：JNJ-64619178 在已建立的 NCI-H1048 SCLC 模型中之療效

A.研究 1

【0161】 在SCLC的NCI-H1048人類異種移植物模型中測試JNJ-64619178的抗腫瘤活性。向雄性小鼠皮下植入NCI-H1048細胞，並使腫瘤生長14天，在開始治療時體積達到 $174 \pm 51 \text{ mm}^3$ 。以1、3、及10 mg/kg之JNJ-64619178口服劑量或20%羥丙基- β -環糊精(HP- β -CD)媒劑對照組每天向小鼠投予一次達至多28天。

【0162】 JNJ-64619178在3及10 mg/kg下顯示出生物學上顯著的抗腫瘤活性。在10 mg/kg之劑量下，JNJ-64619178引發腫瘤的完全消退，其在給藥後維持至多14天。組平均腫瘤體積係示於圖2。相較於媒劑對照組，在1、3、及10 mg/kg的劑量下之JNJ-64619178有統計學上顯著的抗腫瘤活性，其中10 mg/kg的劑量在植入後第42天達到99.1%腫瘤生長抑制(TGI)。

【0163】 這些結果係在第二人類SCLC小鼠異種移植物研究中證實。用JNJ-64619178（1、3、及10 mg/kg）或20% HP β CD媒劑對照組經由口服胃管灌食治療具有NCI H1048人類SCLC異種移植物的小鼠10天，並再觀察腫瘤再生長10天。在給藥後期期間持續數天，在10 mg/kg JNJ 64619178下觀察到生物學上顯著的TGI（至多72.9%）。

【0164】 圖1詳述停止每天一次用10 mg/kg JNJ 64619178或媒劑對照組治療後所觀察到的個別腫瘤再生長。在用10 mg/kg JNJ 64619178治療的所有8隻小鼠中，在停藥後大約14天開始腫瘤再生長，且在植入後第92天腫瘤達到合理極限(ethical limit)。

B.研究 2

【0165】 向NCI-H1048肺癌異種移植小鼠連續9天口服給藥JNJ-64619178 (10 mg/kg)，接著停止治療11天。給藥後2小時（第0、1、2、3、及6天）及治療停止後每天，收集腫瘤（n=3隻裸鼠/組），並藉由免疫墨點法(immunoblotting)評估SmD1/3-Me₂之水平，並將其標準化至由媒劑(20% HP-β-CD)治療之腫瘤樣本所判定的中位數β肌動蛋白蛋白水平。將SmD1/3-Me₂水平相較於媒劑治療組（定義為100%）的百分比(%)於圖3中可視化為具有最小到最大鬚線的箱形圖，並用一條線連接中位數值。灰色陰影區段代表給藥期，且虛線代表未治療樣本中之SmD1/3-Me₂水平。

C.研究 3

【0166】 向帶有NCI-H1048異種移植的小鼠（n=8隻小鼠/組）每天一次口服給藥媒劑(20% HP-β-CD)或JNJ-64619178 (10 mg/kg)達連續28天、或兩個週期之7天藥物治療接著7天暫停給藥（7+/7-，2個週期），且相較於媒劑治療的腫瘤生長抑制(TGI, %)在d 28分別計算為62及63%。在所有異種移植研究中，治療起始時的平均腫瘤體積係約150 mm³，並將各組隨時間的平均腫瘤體積(mm³) ± SEM作圖，如圖4所示。

實例 4. JNJ-64619178 在患有晚期癌症之對象中的安全性、藥物動力學、及藥效動力學之第 I 期開放標籤研究

【0167】 此為一項多部分、第1期、開放標籤、多中心研究，以評估向患有晚期實體腫瘤或B細胞非霍奇金氏淋巴瘤的成年人類對象（先前接受過或不符合標準治療選項者）、或患有較低風險骨髓發育不良症候群(MDS)的成年對象（紅血球(RBC)輸血依賴性及對紅血球生成刺激劑(ESA)治療為復發或難治者）所投予之JNJ-64619178單一療法的安全性、藥物動力學、藥效動力學、及初步臨床活性。

初始臨床結果

【0168】 在以下所述之「第1部分」研究中，向十五位(15)患有各種實體腫瘤（例如，乳癌、前列腺癌、唾液管癌、腺樣囊性癌）的參與者以0.5 mg（第1群組）、1 mg（第2群組）、2 mg（第3群組）、及4 mg（第4群組）給藥JNJ-64619178，其排程為連續14天劑量投予接著7天的休息期（21天的週期中，14天給藥/7天停藥）。平均治療期間之範圍係第4群組的4週（4 mg 14天給藥/7天停藥）至第2群組的6個月（1 mg 14天給藥/7天停藥）。在前3個增量群組中觀察到最常記述的不良事件(AE)係關於血液、胃腸、及皮膚。非血液學毒性係1級或2級，除了一例持續24小時的3級嘔吐。在前3個群組中沒有觀察到劑量限制毒性(dose limiting toxicity, DLT)。持續進行第1部分研究。

後續臨床結果

【0169】 在以下所述之「第1部分」研究中，向五十四位(54)患有各種實體腫瘤（例如，乳癌、前列腺癌、唾液管癌、腺樣囊性癌、及葡萄膜黑色素瘤）的參與者以0.5 mg（第1群組）、1 mg（第2群組）、2 mg（第3群組）、4 mg（第4群組）、及3 mg（第5群組）給藥JNJ-64619178，其排程為連續14天劑量投予接著7天的休息期（21天的週期中，14天給藥/7天停藥）；或以1 mg（第6群組）或2 mg（第7群組）給藥，其排程為21天連續給藥。平均治療期間係3個月，範圍係0.4至22.4個月。在>20%的參與者中觀察到的不良事件(AE)係胃腸病症（噁心、嘔吐、腹瀉）、血液性病症（血小板減少症、貧血、嗜中性球減少症）、一般病症（疲勞及無力）、及味覺障礙。在群組4、5、及6中觀察到持續長於7天的4級或3級血小板減少症之劑量限制毒性。最大耐受劑量被認為是3 mg的14天給藥/7天停藥排程或2 mg的連續給藥排程。在45位可評估療效的參與者中，1位(4.3%)、24位(52%)、及20位(43%)分別具有經確診的部分反應、疾病穩定、及疾病進展之最佳總體反應。確診為PR的參與者係來自群組2。

【0170】 JNJ64619178血漿C_{max}及AUC係與劑量成線性比例。即使使用間歇性給藥，也可達成藉由血漿SDMA測量之穩固的標靶接合。在ACC中觀察到經確診的部分反應(RECIST)，且患有ACC、前列腺癌、唾液腺

癌、及其他腫瘤類型的患者具有大於6個月的疾病穩定。選擇兩個暫定 RP2D：間歇性1.5 mg及1 mg QD。

【0171】 此數據顯示，JNJ64619178在所選劑量水平下展現出可控制的毒性及抗腫瘤活性的初步證據。間歇性給藥亦維持了目標抑制。

【0172】 以下描述第1部分及第2部分的額外臨床測試。

臨床規程	
表 A：目標、終點、及假設	
目標	終點
主要	
第 1 部分 識別在患有復發性/難治性 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或晚期實體腫瘤的對象中之 JNJ-64619178 的 MTD 識別針對 NHL 及晚期實體腫瘤之 JNJ-64619178 的（多個）RP2D	觀察到劑量限制毒性(DLT)之頻率、類型、及嚴重性
第 2 部分 確認在患有較低風險 MDS 的對象中之 JNJ-64619178 的耐受性	毒性之頻率、類型、及嚴重性
次要	
表徵 JNJ-64619178 之安全性（第 1 部分及第 2 部分）	JNJ-64619178 的安全性概況（安全性參數包括但不限於不良事件的頻率及嚴重性、以及異常生命徵象、臨床實驗室值、及 ECG）
表徵 JNJ-64619178 之藥物動力學（第 1 部分及第 2 部分）	JNJ-64619178 之血漿濃度-時間曲線及藥物動力學參數包括但不限於 C _{max} 、AUC _t 、C _{min} 、T _{1/2} 、V _{ss} /F、CL/F、及 R _A
表徵 JNJ-64619178 之藥效動力學（第 1 部分及第 2 部分）	對稱性二甲基-精胺酸(SDMA)之血漿濃度
評估 JNJ-64619178 在患有復發性/難治性 B 細胞 NHL 或晚期實體腫瘤的對象中之初步臨床活性（第 1 部分）	客觀反應率、反應持續時間、及臨床效益反應率 - 將根據 Lugano 分類評估對淋巴瘤之反應 - 將根據實體腫瘤之反應評估標準 (RECIST) v1.1 評估對實體腫瘤

	之反應。
評估 JNJ-64619178 在患有較低風險 MDS 的對象中之初步臨床活性（第 2 部分）	根據經修改之國際工作小組(IWG)反應標準進行之 RBC 輸血非依賴(TI)率及整體改善率（完全緩解、部分緩解、及血液學改善）
探索性	
• 評估反應時間 • 探索藥物動力學、藥效動力學、及探索性生物標記（例如，蛋白質/DNA/RNA 分析）、不良事件概況、與臨床活性或對 JNJ-64619178 之抗性之間的關係 • 表徵 JNJ-64619178 對骨髓細胞分化的效應	

對象族群

【0173】 出於此實例之目的，合格的對象必須≥18歲、患有復發性或難治性B細胞NHL（瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、或外套細胞淋巴瘤）、RBC輸血依賴性及ESA-復發性或難治性較低風險MDS、或晚期或難治性實體腫瘤、疾病的組織學記錄、實體腫瘤及NHL之至少1個可測量疾病部位、0級或1級之美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態評分、及在研究指定之收案標準內的實驗室值及心臟參數。

劑量及投予

【0174】 JNJ-64619178起始劑量係基於使用未觀察到不良效應之水平(NOAEL)劑量所獲得的毒理學結果，其比在為最敏感物種的狗中之最高非嚴重毒性劑量(HNSTD)更為保守。使用預設安全係數6（用於在非嚙齒動物中之HNSTD），獲得每天一次(QD) 0.54 mg的起始劑量，其四捨五入為0.5 mg QD。單一劑量的研究藥物將在第1部分的藥物動力學導入期(run-in phase)中投予。在治療期期間，將投予研究藥物達連續14天接著7天休息（14天進行劑量投予/7天停止劑量投予），以21天為週期。亦評估替代給藥排程（例如，連續給藥、7天給藥/7天停藥、及7天給藥/14天停藥）。

【0175】 研究係以劑量排程A起始（以21天為週期，14天進行劑量投予/7天停止劑量投予）。下表B提供可能的劑量增量之實例。研究藥物投予之概述係提供於表C中。

表 B：第 1 部分之計畫的劑量增量排程		
劑量水平	建議劑量水平 ^a	自先前劑量之最大增量
1	0.5 mg	起始劑量
2	1.0 mg	100%
3	2.0 mg	100%
4	4.0 mg	100%
5	8.0 mg	100%
6	12.0 mg	50%
7	16.0 mg	33%
8	20.0 mg	25%
a.	可基於 SET 評估考慮中間劑量。	

表 C：研究藥物- JNJ-64619178 投予的說明	
研究藥物	JNJ-64619178
劑量配方/單位劑量強度	膠囊將以 0.5 mg 及 2 mg 的強度供應
起始劑量/劑量水平	劑量增量將在 0.5 mg 之起始劑量下起始。
投予途徑	口服
頻率	連續每天一次(QD)劑量投予
起始排程	排程 A。參見表 D。
替代排程	排程 B、C、D；參見表 D。
劑量投予說明	用於在家使用之膠囊。 膠囊必須空腹服用。 第一劑量的研究藥物將在中心投予，接著進行 6 天的休息期（即，藥物動力學導入期）。若未記述 DLT，則研究藥物將在第 1 週期第 1 天重新開始。第 2 部分中之對象將不具有 PK 導入期。

【0176】 研究藥物投予排程係呈現於表D中：

表 D																												
排程 A																												
(以 21 天為週期，14 天進行劑量投予/7 天停止劑量投予)																												
研究日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
研究藥物	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-							
排程 B																												
(以 21 天為週期，連續每日劑量投予)																												
研究日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
研究藥物	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
排程 C																												
(以 21 天為週期，7 天進行劑量投予/14 天停止劑量投予)																												
研究日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21							
研究藥物	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
排程 D																												
(以 21 天為週期，7 天進行劑量投予/7 天停止劑量投予)																												
研究日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
研究藥物	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-

【0177】 將研究分成2個部分，該等部分具有至多4個時期：篩選期、藥物動力學導入期、治療期、及治療後追蹤期。研究藥物投予排程係呈現於上表D中。

藥物動力學導入期

【0178】 在治療期的後續每日劑量投予之前，藥物動力學導入期將評估JNJ 64619178的單次劑量藥物動力學。在第1天，將在中心向對象投予單次劑量的研究藥物，並留在中心至少6小時以進行藥物動力學評估。單次劑量的研究藥物後將有6天的休息期（即，第2天至第7天[允許5至10天的範圍]），在此期間將進行藥物動力學血液樣本及ECG收集。第1部分中之某些對象可能不參與藥物動力學導入期。

治療期

【0179】 治療期在第1週期第1天以研究藥物投予開始，並持續直到治療結束訪問完成。在治療期期間，將評估JNJ-64619178的多次劑量藥物動力學。在第1週期第14天，第1部分中之對象在研究藥物投予之後，將留在中心至少8小時，以進行藥物動力學及ECG評估。研究藥物應在每一天大約相同的時間投予，以準確評估JNJ 64619178之藥物動力學。

【0180】 對象將在各週期的第1天來到中心以進行研究藥物投予，並在家中接受足夠的研究藥物自行投予。將提供日記卡以記錄在家中之研究藥物攝入。每次訪問時，將會加強在家中自行投予的說明。在每次門診時，亦將對對象進行可能的毒性評估。

【0181】 可投予研究藥物直到符合疾病進展（根據疾病特定標準）、或直到符合任何研究藥物中止標準為止。第2部分中之對象將接受最少24週的治療，除非其等早先符合研究藥物中止之標準。具臨床效益證據的對象可繼續接受研究藥物，直到疾病進展或血液學反應喪失為止。中止研究藥物後，對象將完成治療結束訪問。

不良事件記述

【0182】 (i)不良事件：不良事件係在臨床研究中經投予藥物（研究性或非研究性）產品之對象中發生的任何不良醫學事件。不良事件不一定與研究藥物有因果關係。因此，不良事件可為時間上與使用藥物（研究性或非研究性）產品相關之任何不利及非預期的徵象（包括異常發現）、症狀、或疾病，無論是否與該藥物（研究性或非研究性）產品有關。（按照國際醫藥法規協和會[International Conference on Harmonisation, ICH]的定義）。這包括任何相較於基線病況為新開始或嚴重性或頻率加重的事件、或診斷程序的異常結果，包括實驗室測試異常。

【0183】 (ii)嚴重不良事件：基於ICH及EU的人用藥品藥物警戒指南，嚴重不良事件係指下列在任何劑量下的任何不良醫學事件：

- 導致死亡
- 危及生命

（對象在事件發生時有死亡風險。其並非指如果更為嚴重，假設可能造成死亡的事件。）

- 需要住院或延長目前的住院時間
- 導致持續或顯著的殘疾/喪失能力
- 先天異常/先天缺陷
- 疑似經由藥品傳播任何傳染原
- 具醫學重要性*

*應進行醫學及科學判斷，以決定快速報告是否也適用於其他狀況，諸如可能不是立即危及生命或導致死亡或住院，但可能危害對象或可能需要介入以預防上述定義列出的其他結果中之一者的重要醫學事件。這些通常應被視為嚴重。

【0184】 未列出（未預期）不良事件/參考安全性資訊

【0185】 如果不良事件的本質或嚴重性與適用產品的參考安全性資訊不一致，則該不良事件被視為未列出。

【0186】 與研究藥物使用相關的不良事件

【0187】 不良事件的歸因如果為可能(possible)、很可能(probable)、或極有可能(very likely)，則該不良事件被視為與使用研究藥物相關。

【0188】 (iii)歸因定義

【0189】 無關：與使用研究藥物無關之不良事件。

【0190】 存疑：替代解釋（例如（多種）併用藥物、（多種）伴發疾病）更為可能、或時間關係暗示因果關係不太可能之不良事件。

【0191】 可能：可能因使用研究藥物所致之不良事件。替代解釋（例如（多種）併用藥物、（多種）伴發疾病）未有定論。時間關係為合理的；因此，無法排除因果關係。

【0192】 很可能：可能因使用研究藥物所致之不良事件。時間關係具有暗示性（例如，由停用藥物(dechallenge)證實）。替代解釋（例如（多種）併用藥物、（多種）伴發疾病）係較不可能的。

【0193】 極有可能：被列出為可能的不良反應且無法用替代解釋（例如（多種）併用藥物、（多種）伴發疾病）合理解釋的不良事件。時

間關係非常具有暗示性（例如，由停用藥物及重新用藥(rechallenge)證實）。

【0194】 (iv)嚴重性標準

【0195】 嚴重性等級的評估將根據NCI CTCAE 4.03版進行。參見表E。

表 E	
1 級	輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷觀察；未指示介入。
2 級	中度；指示最小、局部、或非侵入性介入；限制適合年齡的工具性日常生活活動。*
3 級	嚴重或醫學上顯著，但不會立即危及生命；指示住院或住院時間延長；殘疾；限制自我照顧的日常生活活動。**
4 級	危及生命的後果；指示緊急介入。
5 級	與不良事件有關之死亡。
日常生活活動(ADL)	
*工具性 ADL 係指準備餐點、購買雜貨或衣服、使用電話、理財等。**自我照顧的 ADL 係指洗澡、穿脫衣服、自己進食、上廁所、服藥、及非臥床不起。	

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其包含投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，該投予包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 5 至約 21 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個各約 5 至約 21 天的後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 5 天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約 5 天的時間。

【請求項2】 如請求項1所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症的特徵在於剪接因子突變。

【請求項3】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係至少約0.5 mg、至少約1 mg、至少1.5 mg、至少約2 mg、至少約3 mg、至少約4 mg、至少約5 mg、至少約5.5 mg、至少約6 mg、至少約8 mg、至少約16 mg、至少約30 mg、或至少約60 mg。

【請求項4】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係約0.1至約100 mg、約0.5至約80 mg、約0.5至約60 mg、約0.5至約30 mg、約0.5至約16 mg、約0.5至約8 mg、約0.5至約4 mg、約0.5至約2 mg、或約0.5至約1 mg。

【請求項5】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中每天的該初始劑量及每天的後續劑量各獨立地係約0.5 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約5.5 mg、約6 mg、約8 mg、約12.5

mg、約16 mg、約25 mg、約30 mg、約50 mg、約60 mg、約100 mg、約200 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg、或約1200 mg。

【請求項6】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係每天投予一次，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係每天投予一次。

【請求項7】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係以分次劑量投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係以分次劑量投予。

【請求項8】 如請求項7所述之PRMT5抑制劑，其中該等分次劑量相等。

【請求項9】 如請求項7所述之PRMT5抑制劑，其中一或兩個分次劑量係每天兩次(BID)。

【請求項10】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始給藥期係約7天至約14天。

【請求項11】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始給藥期係約7天。

【請求項12】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始給藥期係約14天。

【請求項13】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。

【請求項14】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔約7天的時間。

【請求項15】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中各後續給藥期係約7天至約14天。

【請求項16】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中各後續給藥期係約7天。

【請求項17】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約14天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約14天的時間。

【請求項18】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中各後續給藥期係約14天。

【請求項19】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量係口服投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量係口服投予。

【請求項20】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量或至少一個後續劑量係非腸胃投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量係非腸胃投予。

【請求項21】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係相同的。

【請求項22】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係不同的。

【請求項23】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症係晚期癌症。

【請求項24】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症係聽覺神經瘤、腺癌、腺樣囊性癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、闌尾癌、良性單株球蛋白症、膽道癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、支氣管癌、類癌瘤(carcinoid tumor)、子宮頸癌、脊索瘤(chordoma)、絨毛膜癌、顱咽管瘤、大腸直腸癌、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤、子宮內膜癌、食道癌、Ewing氏肉瘤、眼癌、熟悉性嗜伊紅性白血球增多症(familiar hypereosinophilia)、膽囊癌、胃癌、胃腸道基質瘤、頭頸癌、造血性癌症(hematopoietic cancer)、重鏈病、血管母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、免疫細胞類澱粉變性、腎癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大細胞增生症、骨髓發育不良症候群、間皮瘤、骨髓增生性病變、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經內分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳突腺癌、胰臟癌、陰莖癌、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤、前列腺癌、直腸癌、橫紋肌肉瘤、

唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、尿道癌、葡萄膜黑色素瘤、陰道癌、或陰門癌。

【請求項25】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症係實體癌症。

【請求項26】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項27】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症係造血性癌症。

【請求項28】 如請求項27所述之PRMT5抑制劑，其中該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓瘤、CMML、MDS、或AML。

【請求項29】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其進一步包含向該患者投予輔助療法。

【請求項30】 如請求項29所述之PRMT5抑制劑，其中該輔助療法包含向該患者投予輻射。

【請求項31】 如請求項29所述之PRMT5抑制劑，其中該輔助療法包含向該患者投予有效量的化學治療劑。

【請求項32】 如請求項31所述之PRMT5抑制劑，其中該化學治療劑係DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如5-阿扎胞苷(5-azacitidine)或地西他濱(decitabine)，較佳地係5-阿扎胞苷。

【請求項33】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中療效係藉由判定患者疾病進展的時間或患者反應率來測量。

【請求項34】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之醫藥上可接受之加成鹽。

【請求項35】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物。

【請求項36】 如請求項35所述之PRMT5抑制劑，其中該溶劑合物係水合物。

【請求項37】 如請求項1或2所述之PRMT5抑制劑，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。

【請求項38】 一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其包含投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，該投予包含：

- (i) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 7 天的時間；

且

該等後續給藥期係彼此間隔至少約 7 天的時間。

【請求項39】 一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其包含投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，該投予包含：

- (i) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 14 天的時間；
且

該等後續給藥期係彼此間隔至少約 14 天的時間。

【請求項40】 一種用於治療經診斷有癌症之人類患者的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑，其包含投予治療有效量的該PRMT5抑制劑，該投予包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天至約 14 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項41】 如請求項40所述之PRMT5抑制劑，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項42】 如請求項40所述之PRMT5抑制劑，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項43】 如請求項40所述之PRMT5抑制劑，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項44】 如請求項40至43中任一項所述之PRMT5抑制劑，其中步驟(v)包含依序重複步驟(iii)及(iv)至少4次。

【請求項45】 如請求項40至43中任一項所述之PRMT5抑制劑，其包含向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等初始劑量的該PRMT5抑制劑、

及向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等後續劑量的該PRMT5抑制劑。

【請求項46】 一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑之用途，其用於製造治療經診斷有癌症之人類患者的藥物，其包含投予治療有效量的PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 5 至約 21 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個各約 5 至約 21 天的後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 5 天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約 5 天的時間。

【請求項47】 如請求項46所述之用途，其中該癌症的特徵在於剪接因子突變。

【請求項48】 如請求項46或47所述之用途，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係至少約0.5 mg、至少約1 mg、至少1.5 mg、至少約2 mg、至少約3 mg、至少約4 mg、至少約5 mg、至少約5.5 mg、至少約6 mg、至少約8 mg、至少約16 mg、至少約30 mg、或至少約60 mg。

【請求項49】 如請求項46或47所述之用途，其中每天的該初始劑量或每天的後續劑量各獨立地係約0.1至約100 mg、約0.5至約80 mg、約0.5至約60 mg、0.5至約30 mg、約0.5至約16 mg、約0.5至約8 mg、約0.5至約4 mg、約0.5至約2 mg、或約0.5至約1 mg。

【請求項50】 如請求項46或47所述之用途，其中每天的該初始劑量及每天的後續劑量各獨立地係約0.5 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約5.5 mg、約6 mg、約8 mg、約12.5 mg、約16 mg、約25 mg、約30 mg、約50 mg、約60 mg、約100 mg、約200 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg、或約1200 mg。

【請求項51】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係每天投予一次，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係每天投予一次。

【請求項52】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始劑量或至少一個後續劑量各係以分次劑量投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量兩者係以分次劑量投予。

【請求項53】 如請求項52所述之用途，其中該等分次劑量相等。

【請求項54】 如請求項52所述之用途法，其中一或兩個分次劑量係每天兩次(BID)。

【請求項55】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始給藥期係約7天至約14天。

【請求項56】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始給藥期係約7天。

【請求項57】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始給藥期係約14天。

【請求項58】 如請求項46或47所述之用途，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約7天的時間。

【請求項59】 如請求項46或47所述之用途，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔約7天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔約7天的時間。

【請求項60】 如請求項46或47所述之用途，其中各後續給藥期係約7天至約14天。

【請求項61】 如請求項46或47所述之用途，其中各後續給藥期係約7天。

【請求項62】 如請求項46或47所述之用途，其中該第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約14天的時間；且該等後續給藥期係彼此間隔至少約14天的時間。

【請求項63】 如請求項46或47所述之用途，其中各後續給藥期係約14天。

【請求項64】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始劑量或至少一個後續劑量係口服投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量係口服投予。

【請求項65】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始劑量或至少一個後續劑量係非腸胃投予，或該初始劑量及至少一個後續劑量係非腸胃投予。

【請求項66】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係相同的。

【請求項67】 如請求項46或47所述之用途，其中該初始劑量及至少一個後續劑量係不同的。

【請求項68】 如請求項46或47所述之用途，其中該癌症係晚期癌症。

【請求項69】 如請求項46或47所述之用途，其中該癌症係聽覺神經瘤、腺癌、腺樣囊性癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、闌尾癌、良性單株球蛋白症、膽道癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、支氣管癌、類癌瘤、子宮頸癌、脊索瘤、絨毛膜癌、顱咽管瘤、大腸直腸癌、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤、子宮內膜癌、食道癌、Ewing氏肉瘤、眼癌、熟悉性嗜伊紅性白血球增多症、膽囊癌、胃癌、胃腸道基質瘤、頭頸癌、造血性癌症、重鏈病、血管母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、免疫細胞類澱粉變性、腎癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤、肥大細胞增生症、骨髓發育不良症候群、間皮瘤、骨髓增生性病變、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經內分泌癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳突腺癌、胰臟癌、陰莖癌、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤、前列腺癌、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、尿道癌、葡萄膜黑色素瘤、陰道癌、或陰門癌。

【請求項70】 如請求項46或47所述之用途，其中該癌症係實體癌症。

【請求項71】 如請求項46或47所述之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項72】 如請求項46或47所述之用途，其中該癌症係造血性癌症。

【請求項73】 如請求項72所述之用途，其中該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓瘤、CMML、MDS、或AML。

【請求項74】 如請求項46或47所述之用途，其進一步包含向該患者投予輔助療法。

【請求項75】 如請求項74所述之用途，其中該輔助療法包含向該患者投予輻射。

【請求項76】 如請求項74所述之用途，其中該輔助療法包含向該患者投予有效量的化學治療劑。

【請求項77】 如請求項76所述之用途，其中該化學治療劑係DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如5-阿扎胞苷或地西他濱，較佳地係5-阿扎胞苷。

【請求項78】 如請求項46或47所述之用途，其中療效係藉由判定患者疾病進展的時間或患者反應率來測量。

【請求項79】 如請求項46或47所述之用途，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之醫藥上可接受之加成鹽。

【請求項80】 如請求項46或47所述之用途，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇之溶劑合物。

【請求項81】 如請求項80所述之用途，其中該溶劑合物係水合物。

【請求項82】 如請求項46或47所述之用途，其中該化合物係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇。

【請求項83】 一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑之用途，其用於製造治療經診斷有癌症之人類患者的藥物，其包含藉由下述投予治療有效量的PRMT5抑制劑：

- (i) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺

基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及

- (ii) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 7 天的時間；

且

該等後續給藥期係彼此間隔至少約 7 天的時間。

【請求項84】 一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑之用途，其用於製造治療經診斷有癌症之人類患者的藥物，其包含藉由下述投予治療有效量的PRMT5抑制劑：

- (i) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；及
- (ii) 向該患者投予每天約 0.1 mg 至約 5 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達一或多個後續給藥期；

其中：

第一後續給藥期係與該初始給藥期間隔至少約 14 天的時間；

且

該等後續給藥期係彼此間隔至少約 14 天的時間。

【請求項85】 一種PRMT5（蛋白質精胺酸甲基轉移酶5）抑制劑之用途，其用於製造治療經診斷有癌症之人類患者的藥物，其包含藉由下述投予治療有效量的PRMT5抑制劑：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；

- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天至約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天至約 14 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項86】 如請求項85所述之用途，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的後續給藥期；
- (iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及
- (v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項87】 如請求項85所述之用途，其包含：

- (i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；
- (ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；
- (iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的後續給藥期；

(iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及

(v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項88】 如請求項85所述之用途，其包含：

(i) 向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之初始劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的初始給藥期，該抑制劑係(1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-胺基-3-溴喹啉-7-基)乙基)-5-(4-胺基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)環戊烷-1,2-二醇或其醫藥上可接受之加成鹽或溶劑合物；

(ii) 在該初始期之後，不向該患者投予任何劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 7 天的停用期；

(iii) 在該停用期之後，向該患者投予每天至少約 0.1 mg 之後續劑量的該 PRMT5 抑制劑達約 14 天的後續給藥期；

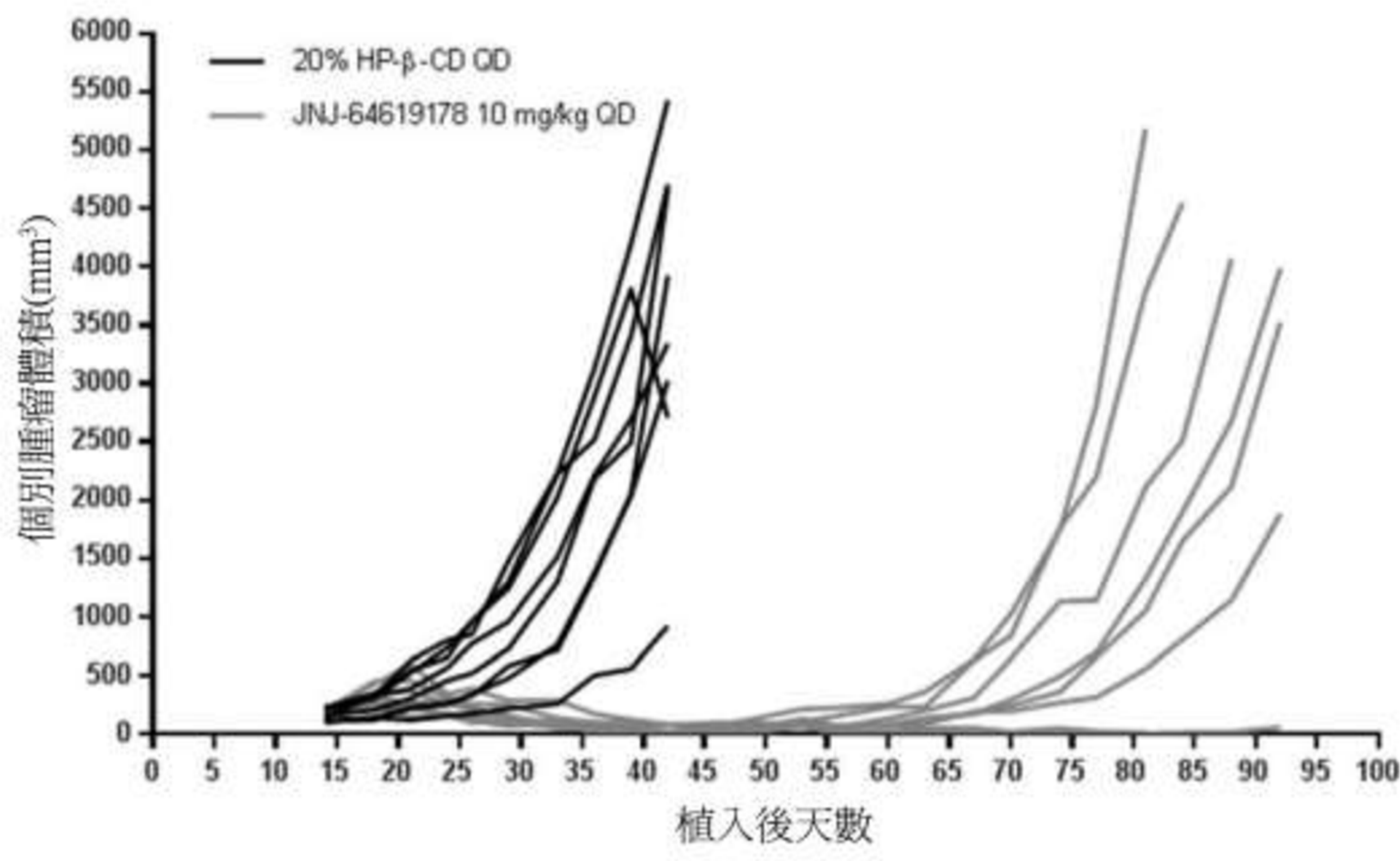
(iv) 在該後續給藥期之後，不向該患者投予任何劑量的該化合物達約 7 天的停用期；及

(v) 可選地，依序重複步驟(iii)及(iv)。

【請求項89】 如請求項85至88中任一項所述之用途，其中步驟(v)包含依序重複步驟(iii)及(iv)至少4次。

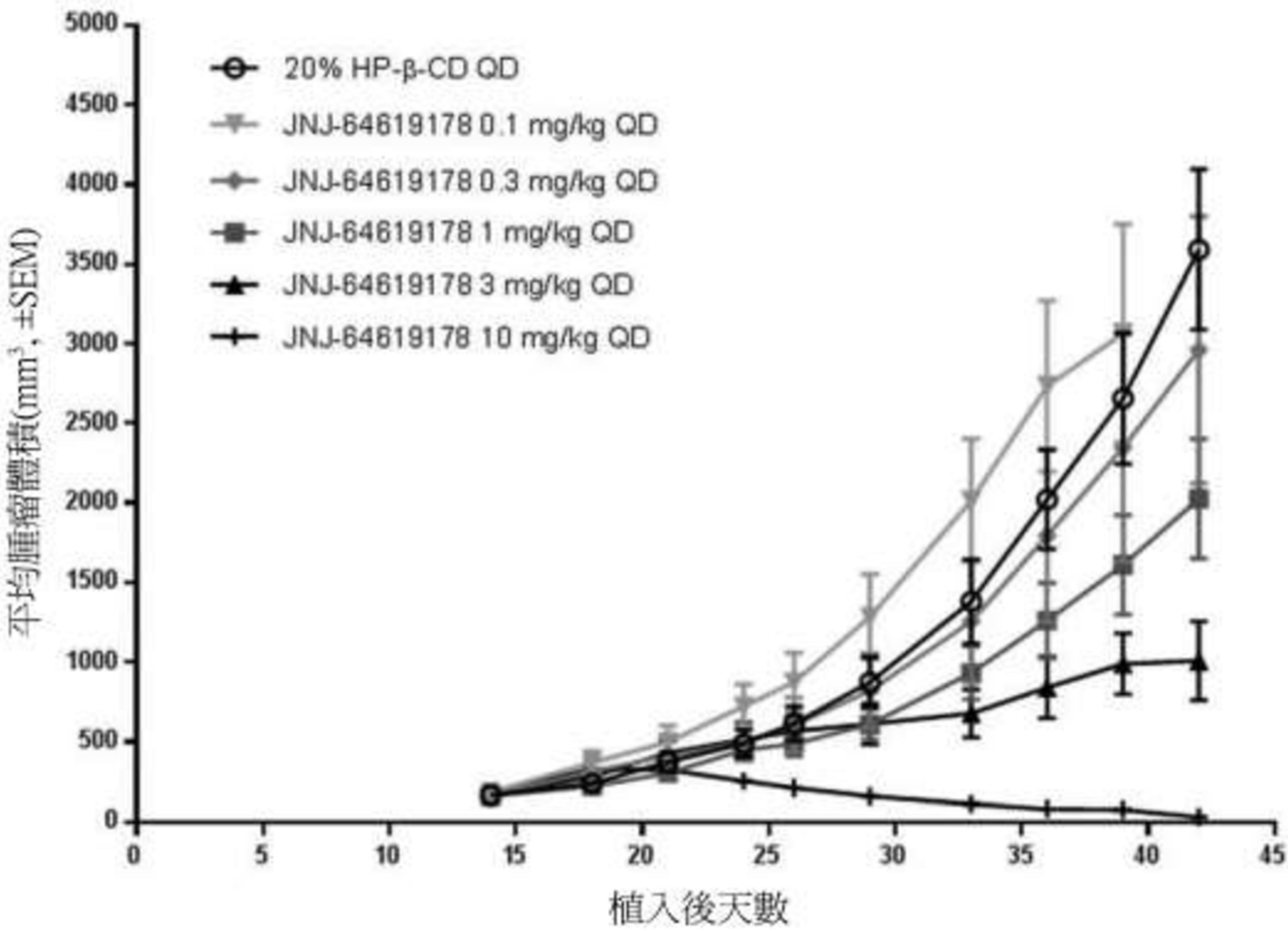
【請求項90】 如請求項85至88中任一項所述之用途，其包含向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等初始劑量的該PRMT5抑制劑、及向該患者投予每天約0.5 mg至約5 mg之該等後續劑量的該PRMT5抑制劑。

【發明圖式】

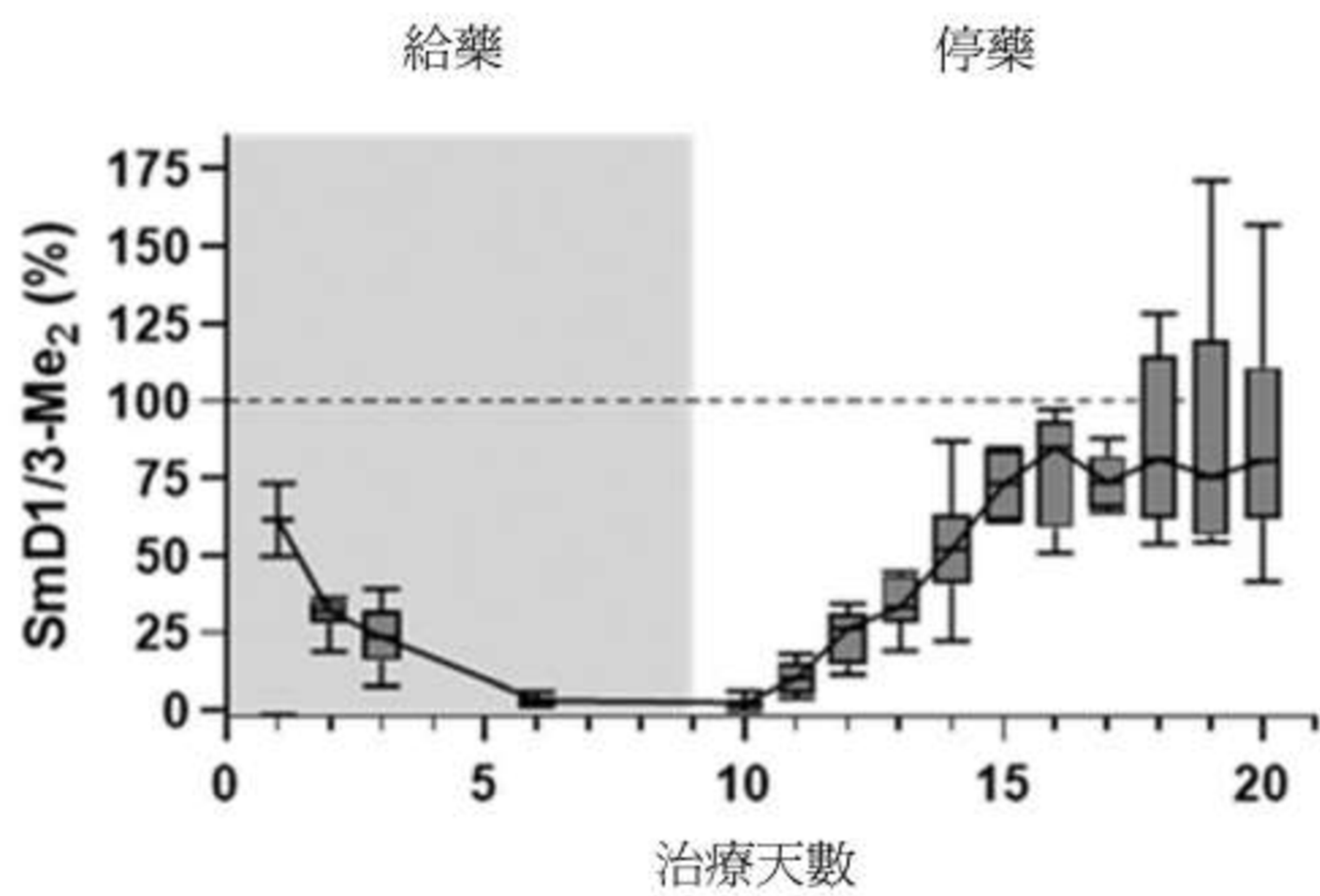


註：X軸下方之線條代表給藥期

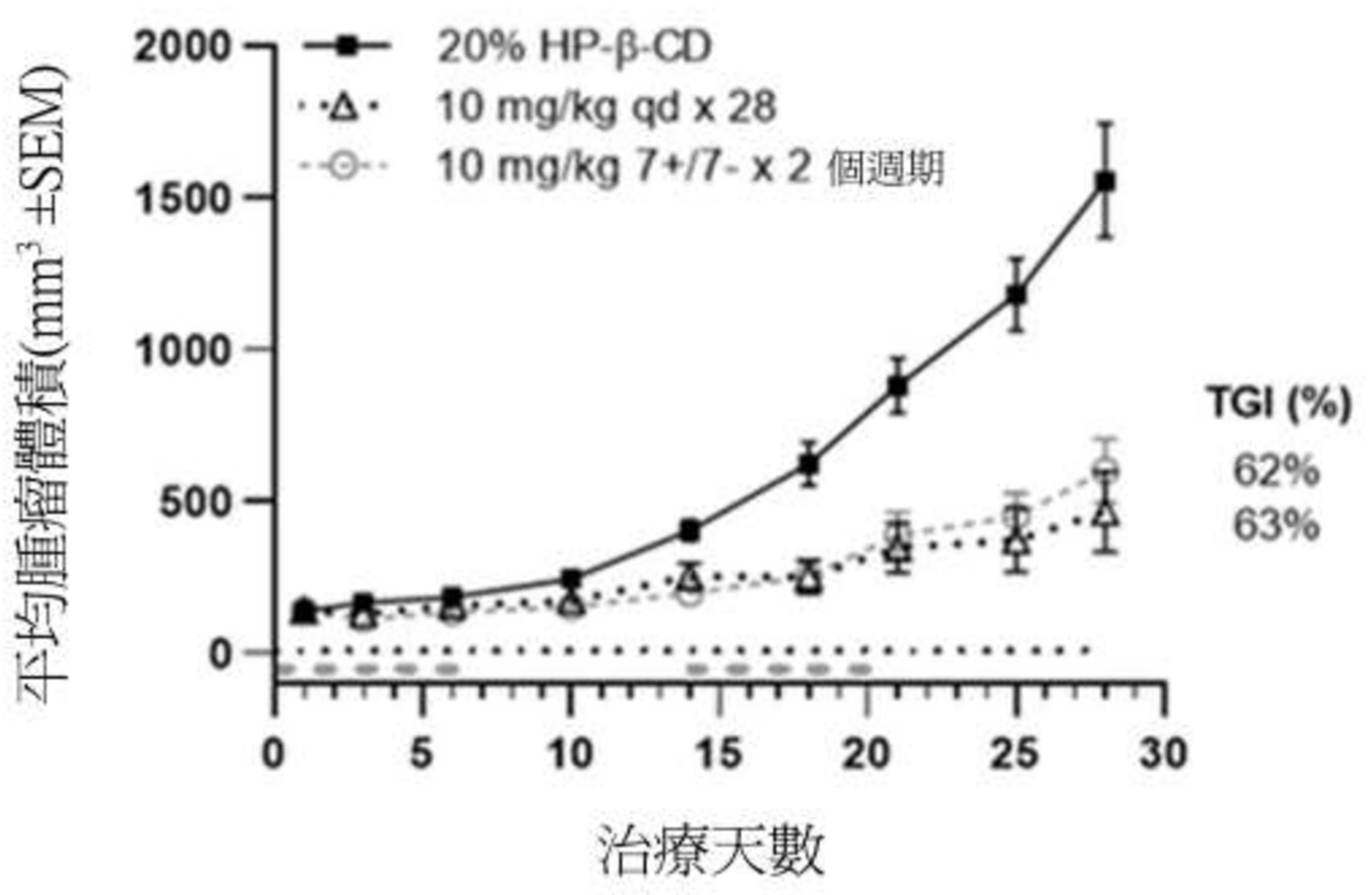
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】