



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I837231 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108143470

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 28 日

(51)Int. Cl. :	<i>C07D405/12 (2006.01)</i>	<i>A61K31/443 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/282 (2006.01)</i>	<i>A61K31/454 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/4745 (2006.01)</i>	<i>A61K31/475 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/573 (2006.01)</i>	<i>A61K31/675 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/704 (2006.01)</i>	<i>A61K31/7068 (2006.01)</i>
	<i>A61K45/00 (2006.01)</i>	<i>A61P35/00 (2006.01)</i>
	<i>A61P35/02 (2006.01)</i>	

(30)優先權：2018/11/29 日本 2018-223780

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：本間大輔 HONMA, DAISUKE (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

(56)參考文獻：

WO	2015/141616A1	WO	2016/201328A1
WO	2017/002064A1	WO	2017/018499A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：9 共 55 頁

(54)名稱

含有 EZH1 / 2 雙重抑制劑之醫藥組合及其用途

(57)摘要

本發明之課題為提供一種藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與其他藥劑組合，而發揮優良抗癌作用的組合醫藥。本發明之解決手段為提供藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與其他藥劑組合，而發揮優良抗癌作用的組合醫藥。

I837231

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

含有 EZH1/2 雙重抑制劑之醫藥組合及其用途

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION CONTAINING
EZH1/2 DUAL INHIBITOR AND USE THEREOF

【中文】

本發明之課題為提供一種藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與其他藥劑組合，而發揮優良抗癌作用的組合醫藥。

本發明之解決手段為提供藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與其他藥劑組合，而發揮優良抗癌作用的組合醫藥。

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

2023年11月7日修正頁

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有 EZH1/2 雙重抑制劑之醫藥組合及其用途

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION CONTAINING
EZH1/2 DUAL INHIBITOR AND USE THEREOF

【技術領域】

本發明係關於藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與其他藥劑組合，而發揮優良抗癌作用之組合醫藥。

【0001】

【先前技術】

多梳(polycomb)家族通過藉由組蛋白修飾的染色質控制，而負向控制基因表現。Zeste 基因增強子同源物 1/2(Enhancer of zeste homologue 1/2(EZH1/2))為將組蛋白 H3K27 三甲基化之多梳抑制性複合物 2(Polycomb repressive complex 2(PRC2))的活性中心。EZH1 與 EZH2 互相補償彼此之功能，以維持細胞內之表觀基因組(epigenome)。EZH2 之抑制與細胞全部 H3K27 之甲基化程度的減少有關，然而藉由 EZH1 產生之補償效果，其效果變得有限。藉由同時抑制 EZH1 及 EZH2，可使甲基化更有效地消失(非專利文獻 1)。PRC2 構成因子之異常顯示與癌或幹細胞功能異常有關，尤其由 EZH2 之基因異常或表現亢進所誘導的甲基化 H3K27me3 之蓄積，在許多癌中可被鑑定到，以 EZH2 為中心之新的癌之分子標靶正被盡心地研究(非專利文獻 2、3)。

【0002】就 EZH1/2 雙重抑制劑而言，已知有(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并喹二喹啉-5-甲醯胺及其製藥學上可容許之鹽(專利文獻 1)。

【0003】就癌之治療法而言，已知藉由複數種抗癌劑之併用療法有效，有關此之各種研究正積極地進行。然而，要發現可發揮併用效果的藥劑組合，及對於何種癌可發揮效果極為困難。尤其，關於為 EZH1/2 雙重抑制劑的(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并喹二喹啉-5-甲醯胺及其製藥學上可容許之鹽，由於尚無與其他藥劑之併用的報告等，與何種藥劑之組合可達到併用效果仍未知。

【0004】

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1]WO2015141616 號公報

【0006】

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻 1]Shen, X et al., Mol Cell 2008 ; 32(4) : 491-502.

[非專利文獻 2] Sparmann A, van Lohuizen M., Nat Rev Cancer 2006 ; 6 : 846.

[非專利文獻 3] Lund, Adams, Copland., Leukemia

2014 ; 28(1) : 44-9.

【0008】

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

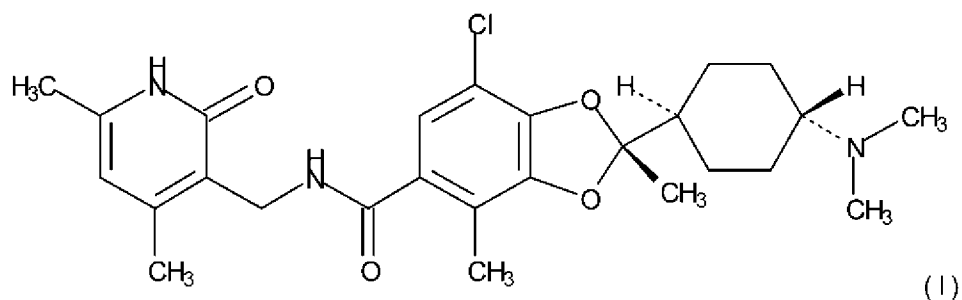
【0009】本發明之課題，為提供藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與其他藥劑組合而發揮優良抗癌作用的組合醫藥。

[用以解決課題之手段]

【0010】本發明人等為能解決問題而進行專心檢討。其結果，發現藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與含有選自代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、及免疫檢查點抑制藥的 1 種以上之第 2 藥劑組合，可達到優良抗癌作用，於是完成本發明。本發明係關於以下之(1)~(59)。

【0011】(1)一種用於癌之治療的醫藥組成物，其特徵為將下述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽；

【0012】



【0013】與含有選自代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、及免疫檢查點抑制藥中之 1 種以上的第 2 藥劑組合而投予。

(2)如(1)記載之醫藥組成物，其中上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽及第 2 藥劑係於同時或於不同時間投予。

(3)如(1)或(2)記載之醫藥組成物，其中上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽為上述式(I)所示之化合物的對甲苯磺酸鹽。

(4)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為代謝拮抗劑。

(5)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自氟尿嘧啶、地西他濱(decitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、阿糖胞苷(cytarabine)、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(6)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為烷基化劑。

(7)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為尼莫斯汀(nimustine)或其製藥學上可容許之鹽。

(8)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為鉑製劑。

(9)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為卡鉑(carboplatin)。

(10)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性抗生素。

(11)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為艾黴素(doxorubicin)或其製藥學上可容許之鹽。

(12)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為抗腫瘤性植物成分。

(13)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為選自歐洲紫杉醇(docetaxel)、伊立替康(irinotecan)、SN-38、長春新鹼(vincristine)、依托泊苷(etoposide)或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的1種以上。

(14)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為荷爾蒙劑。

(15)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為地塞米松(dexamethasone)或其製藥學上可容許之鹽。

(16)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為免疫調整劑。

(17)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為來那度胺(lenalidomide)。

(18)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為分子標靶藥。

(19)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第2藥劑為選自硼替佐米(bortezomib)、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、奧拉帕尼(olaparib)、伏立諾他(vorinostat)、SAHA、索拉非尼(sorafenib)、米拉德美坦(milademetan)、奎扎替尼(quizartinib)、維奈托克(venetoclax)、BDM、依魯替尼

(ibrutinib)、來那度胺、帕比司他(panobinostat)、利妥昔單抗(rituximab)、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(20)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為免疫檢查點抑制藥。

(21)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體中的 1 種以上。

(22)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、阿美單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、杜魯伐單抗(durvalumab)、或伊匹單抗(ipilimumab)中的 1 種以上。

(23)一種用於癌之治療的醫藥組成物，其特徵為將含有上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑，與 CHOP 療法相關之藥劑組合而投予。

(24)一種用於癌之治療的醫藥組成物，其特徵為將含有上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑，與 R-CHOP 療法相關之藥劑組合而投予。

(25)如(1)至(24)中任一項記載之醫藥組成物，其中癌為血液癌。

(26)如(25)記載之醫藥組成物，其中血液癌為非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)。

(27)如(25)記載之醫藥組成物，其中血液癌為急性骨髓性白血病。

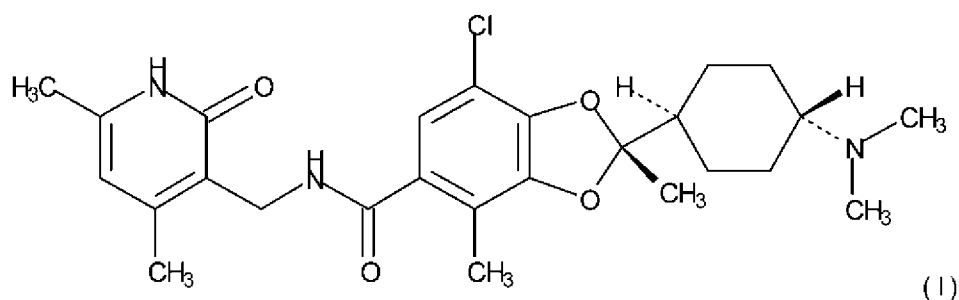
(28)如(25)記載之醫藥組成物，其中血液癌為多發性骨髓

瘤。

(29) 如(1)至(24)中任一項記載之醫藥組成物，其中癌為實體癌(solid cancer)。

(30) 一種下述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為其與含有選自代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、及免疫檢查點抑制藥中之 1 種以上的第 2 藥劑組合而投予。

【0014】



【0015】 (31) 如(30)記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為其與第 2 藥劑於同時，或於不同時間投予。

(32) 如(30)或(31)記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽為上述式(I)所示之化合物的對甲苯磺酸鹽。

(33) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為代謝拮抗劑。

(34) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為選自氟尿嘧啶、地西他濱、吉西他濱、阿扎胞苷、阿糖胞苷、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(35) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為烷基化劑。

(36) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為尼莫斯汀或其製藥學上可容許之鹽。

(37) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為鉑製劑。

(38) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為卡鉑。

(39) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性抗生素。

(40) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為艾黴素或其製藥學上可容許之鹽。

(41) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性植物成分。

(42) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為選自歐洲紫杉醇、伊立替康、SN-38、長春新鹼、依托泊苷或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(43) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為荷爾蒙劑。

(44) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為地塞米松或其製藥學上可容許之鹽。

(45) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為免疫調整劑。

(46) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可

容許之鹽，其中第 2 藥劑為來那度胺。

(47) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為分子標靶藥。

(48) 如(30)至(32)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為選自硼替佐米、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺、厄洛替尼、拉帕替尼、奧拉帕尼、伏立諾他、SAHA、索拉非尼、米拉德美坦、奎扎替尼、維奈托克、BDM、依魯替尼、來那度胺、帕比司他、利妥昔單抗、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(49) 如(30)至(32)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為免疫檢查點抑制藥。

(50) 如(30)至(32)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體中的 1 種以上。

(51) 如(30)至(32)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自納武單抗、派姆單抗、阿美單抗、阿特珠單抗、杜魯伐單抗、或依匹單抗中的 1 種以上。

(52) 一種上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為其與 CHOP 療法相關之藥劑組合而投予。

(53) 一種上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為其與 R-CHOP 療法相關之藥劑組合而投予。

(54) 如(30)至(53)中任一項記載之化合物或其製藥學上可

容許之鹽，其係用於癌之治療。

(55) 如(54)記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中癌為血液癌。

(56) 如(55)記載之醫藥組成物，其中血液癌為非霍奇金淋巴瘤。

(57) 如(55)記載之醫藥組成物，其中血液癌為急性骨髓性白血病。

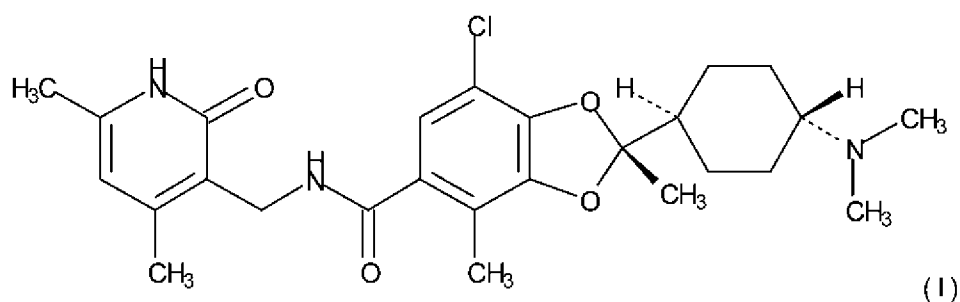
(58) 如(55)記載之醫藥組成物，其中血液癌為多發性骨髓瘤。

(59) 如(30)至(54)中任一項記載之醫藥組成物，其中癌為實體癌。

【0016】就本發明之其他態樣而言，係關於以下之(1)～(51)。

【0017】(1)一種用於癌之治療的醫藥組成物，其特徵為將下述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽

【0018】



【0019】與含有選自代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、及分子標靶藥中之 1 種以上的第 2 藥劑組合而投予。

(2) 如(1)記載之醫藥組成物，其中上述式(I)所示之化合物

或其製藥學上可容許之鹽及第 2 藥劑係於同時或於不同時間投予。

(3)如(1)或(2)記載之醫藥組成物，其中上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽為上述式(I)所示之化合物的對甲苯磺酸鹽。

(4)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為代謝拮抗劑。

(5)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自氟尿嘧啶、地西他濱、吉西他濱、阿扎胞苷、阿糖胞苷、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(6)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為烷基化劑。

(7)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為尼莫斯汀或其製藥學上可容許之鹽。

(8)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為鉑製劑。

(9)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為卡鉑。

(10)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性抗生素。

(11)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為艾黴素或其製藥學上可容許之鹽。

(12)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性植物成分。

(13)如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑

為選自歐洲紫杉醇、伊立替康、SN-38、長春新鹼、依托泊苷或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(14) 如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為荷爾蒙劑。

(15) 如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為地塞米松或其製藥學上可容許之鹽。

(16) 如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為免疫調整劑。

(17) 如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為來那度胺。

(18) 如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為分子標靶藥。

(19) 如(1)至(3)中任一項記載之醫藥組成物，其中第 2 藥劑為選自硼替佐米、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺、厄洛替尼、拉帕替尼、奧拉帕尼、伏立諾他、SAHA、索拉非尼、米拉德美坦、奎扎替尼、維奈托克、BDM、依魯替尼、帕比司他、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(20) 一種用於癌之治療的醫藥組成物，其特徵為將含有上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑，與CHOP療法相關之藥劑組合而投予。

(21) 如(1)至(20)中任一項記載之醫藥組成物，其中癌為血液癌。

(22) 如(21)記載之醫藥組成物，其中血液癌為非霍奇金淋巴瘤。

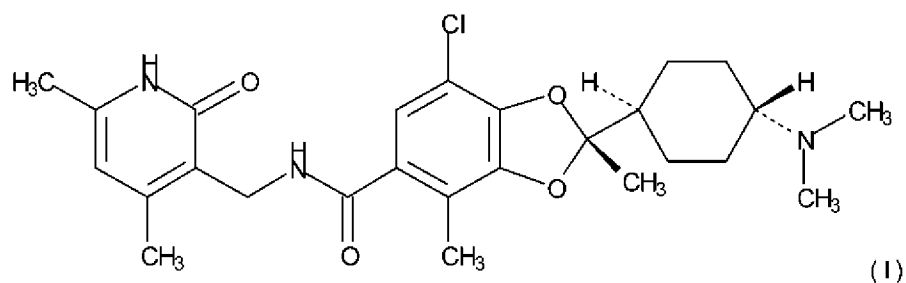
(23) 如(21)記載之醫藥組成物，其中血液癌為急性骨髓性白血病。

(24) 如(21)記載之醫藥組成物，其中血液癌為多發性骨髓瘤。

(25) 如(1)至(20)中任一項記載之醫藥組成物，其中癌為實體癌。

(26) 一種下述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為其與含有選自代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、及分子標靶藥中之 1 種以上的第 2 藥劑組合而投予。

【0020】



【0021】 (27) 如(26)記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為其與第 2 藥劑係於同時，或於不同時間投予。

(28) 如(26)或(27)記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽為上述式(I)所示之化合物的對甲苯磺酸鹽。

(29) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為代謝拮抗劑。

(30) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為選自氟尿嘧啶、地西他濱、吉西他濱、阿扎胞苷、阿糖胞苷、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(31) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為烷基化劑。

(32) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為尼莫斯汀或其製藥學上可容許之鹽。

(33) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為鉑製劑。

(34) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為卡鉑。

(35) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性抗生素。

(36) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為艾黴素或其製藥學上可容許之鹽。

(37) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為抗腫瘤性植物成分。

(38) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為選自歐洲紫杉醇、伊立替康、SN-38、長春新鹼、依托泊苷或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(39) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為荷爾蒙劑。

(40) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可

容許之鹽，其中第 2 藥劑為地塞米松或其製藥學上可容許之鹽。

(41) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為免疫調整劑。

(42) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為來那度胺。

(43) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為分子標靶藥。

(44) 如(26)至(28)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中第 2 藥劑為選自硼替佐米、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺、厄洛替尼、拉帕替尼、奧拉帕尼、伏立諾他、SAHA、索拉非尼、米拉德美坦、奎扎替尼、維奈托克、BDM、依魯替尼、帕比司他、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽中的 1 種以上。

(45) 一種上述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其特徵為與 CHOP 療法相關之藥劑組合而投予。

(46) 如(26)至(45)中任一項記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其係用於癌之治療。

(47) 如(46)記載之化合物或其製藥學上可容許之鹽，其中癌為血液癌。

(48) 如(47)記載之醫藥組成物，其中血液癌為非霍奇金淋巴瘤。

(49) 如(47)記載之醫藥組成物，其中血液癌為急性骨髓性

白血病。

(50)如(47)記載之醫藥組成物，其中血液癌為多發性骨髓瘤。

(51)如(46)記載之醫藥組成物，其中癌為實體癌。

【0022】

[發明之效果]

【0023】依照本發明，藉由將 EZH1/2 雙重抑制劑與含有選自代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、及免疫檢查點抑制藥中之 1 種以上的第 2 藥劑組合，可達到優良抗癌作用。

【0024】

【圖式簡單說明】

【0025】

[圖 1]展示對於 KARPAS-422 異種移植(xenograft)模型，化合物 A 與 CHOP 療法之併用效果評價。縱軸表示腫瘤之體積，橫軸表示經過的日數。

[圖 2]展示對於 KARPAS-422 異種移植模型化合物 A 與 R-CHOP 療法之併用效果評價。縱軸表示腫瘤之體積，橫軸表示經過的日數。

[圖 3]展示對於 WSU-DLCL2 異種移植模型，化合物 A 與利妥昔單抗(rituximab)之併用效果評價。縱軸表示腫瘤之體積，橫軸表示經過的日數。

[圖 4]展示對於 A20 同基因(syngeneic)模型，化合物 A 與抗 PD-1 抗體之併用效果評價。縱軸表示生存率，橫軸表示經過

的日數。

[圖 5]展示對於 A20 同基因模型的化合物 A 與抗 PD-L1 抗體之併用效果評價。縱軸表示生存率，橫軸表示經過的日數。

[圖 6]展示對於 A20 同基因模型的化合物 A 與抗 CTLA-4 抗體之併用效果評價。縱軸表示生存率，橫軸表示經過的日數。

[圖 7]展示對於 MV-4-11 異種移植模型的化合物 A 與 5-氮雜胞苷(5-azacytidine)之併用效果評價。縱軸表示生存率，橫軸表示經過的日數。

[圖 8]展示對於 NCI-H446 異種移植模型的化合物 A 與伊立替康之併用效果評價。縱軸表示腫瘤之體積，橫軸表示經過的日數。

[圖 9]展示對於 NCI-H446 異種移植模型的化合物 A 與卡鉑之併用效果評價。縱軸表示腫瘤之體積、橫軸表示經過的日數。

【0026】

【實施方式】

本發明之式(I)所示之化合物，亦稱為(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并噁二噁呢-5-甲醯胺，或稱為瓦樂美托司塔特(valemetostat)。式(I)所示之化合物，可依照例如 WO2015141616 之實施例 35 記載的方法製造。WO2015141616 全部納入本說明書中，作為參考。

【0027】本發明之式(I)所示之化合物之製藥學上可容許之鹽，最佳為(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-

[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并嘔二嘔呢-5-甲醯胺對甲苯磺酸鹽(以下稱為「化合物A」)。

【0028】在本發明中，「代謝拮抗劑」意指藉由抑制核酸之生合成，妨礙腫瘤細胞之成長及分裂，發揮抗癌作用的藥劑。就代謝拮抗劑而言，例如，可列舉氟尿嘧啶(亦稱為 5-FU)、巰基嘌呤、地西他濱、吉西他濱(亦稱為 GEM)、阿扎胞苷(亦稱為 5-Aza)、阿糖胞苷(亦稱為 Ara-C)、甲胺蝶呤(methotrexate)、泰加富(tegafur)、UFT、S-1、卡莫呔(carmofur)、多西拉定(doxyfluridine)、卡培他濱(carpecitabine)、及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽等。又，為上述藥劑之前藥，於活體內轉化為上述藥劑的藥劑，亦包含於本發明之代謝拮抗劑中。

【0029】在本發明中，較佳之代謝拮抗劑為氟尿嘧啶、地西他濱、吉西他濱、阿扎胞苷、阿糖胞苷、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽。更佳為阿扎胞苷、阿糖胞苷、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽。

【0030】在本發明中，「烷基化劑」意指藉由將癌細胞之DNA 烷基化，妨礙細胞增殖，發揮抗癌作用的藥劑。就烷基化劑而言，例如，可列舉環磷醯胺、異環磷醯胺、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、尼莫斯汀(亦稱為 ACNU)、白消安(busulfan)、卡巴嗪(procarbazine)、馬法蘭(melphalan)、雷莫斯汀(ranimustine)、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽等。又，為上述藥劑之前藥，於活體內轉化為上述藥劑的藥劑，亦包含於本發明之烷基化劑中。在本發明中，

較佳之烷基化劑為尼莫斯汀或其製藥學上可容許之鹽。

【0031】在本發明中，「鉑製劑」意指藉由癌細胞之 DNA 與鉑原子結合，抑制 DNA 之複製，發揮抗癌作用的藥劑。就鉑製劑而言，例如，可列舉順鉑(cisplatin)、卡鉑(亦稱為 CBDCA)、及奧沙利鉑(oxaliplatin)等。在本發明中，較佳之鉑製劑為卡鉑。

【0032】在本發明中，「抗腫瘤性抗生素」意指藉由癌細胞之 DNA 合成抑制、DNA 鏈切斷、及拓樸異構酶 II 抑制，而發揮抗癌作用的藥劑。就抗腫瘤性抗生素而言，例如，可列舉艾黴素(亦稱為 DOX)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、阿克拉比星(aclarubicin)、伊達比星(idarubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、阿米比星(almubicin)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素 C、及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽等。在本發明中，較佳之抗腫瘤性抗生素為艾黴素或其製藥學上可容許之鹽。

【0033】在本發明中，「抗腫瘤性植物成分」意指抗腫瘤性生物鹼、或其衍生物。就抗腫瘤性植物成分而言，例如，可列舉長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(亦稱為 VCR)、紫杉醇、歐洲紫杉醇(亦稱為 DTX)、伊立替康(亦稱為 CPT-11)、SN-38、依托泊苷(亦稱為 ETP)及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽等。又，為上述藥劑之前藥，於活體內轉化為上述藥劑的藥劑，亦包含於本發明之抗腫瘤性植物成分中。

【0034】在本發明中，較佳之抗腫瘤性植物成分為歐洲紫杉醇、SN-38、伊立替康、長春新鹼、依托泊苷或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽。更佳為 SN-38、伊立替康、長春新鹼、

依托泊苷或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽。

【0035】在本發明中，「荷爾蒙劑」意指藉由抑制特定荷爾蒙之分泌或作用，發揮抗癌作用的藥劑。就荷爾蒙劑而言，例如，可列舉氫化可體松、可體松(cortisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍、曲安奈德(triamcinolone)、羅斯米松(rosemethasone)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松、及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽等。又，為上述藥劑之前藥，於活體內轉化為上述藥劑的藥劑，亦包含於本發明之荷爾蒙劑中。在本發明中，較佳之荷爾蒙劑為地塞米松及其製藥學上可容許之鹽。

【0036】在本發明中，「免疫調整劑」意指調整免疫之動作，發揮抗癌作用的藥劑。就免疫調整劑而言，例如，可列舉沙利度胺(thalidomide)、及來那度胺(亦稱為 LEN)等。在本發明中，較佳之免疫調整劑為來那度胺。

【0037】在本發明中，「分子標靶藥」意指對癌細胞之特定分子作用，發揮抗癌作用的藥劑。分子標靶藥可依據其作用機構分類，就本發明中可使用之分子標靶藥而言，例如，可列舉蛋白酶體(proteasome)抑制劑、EGFR 抑制劑、EGFR/HER2 雙重抑制劑、PARP 抑制劑、HDAC 抑制劑、多激酶抑制劑、FLT3 抑制劑、BCL-2 抑制劑、肌球蛋白 II 抑制劑、BTK 抑制劑、DAC 抑制劑、BRD4 抑制劑、mTOR 抑制劑、PI3K/mTOR 雙重抑制劑、MDM2 抑制劑、及各種抗體等。就具體之藥劑而言，例如，可列舉硼替佐米、厄洛替尼、拉帕替尼、奧拉帕尼、伏立諾他(亦稱為 SAHA)、索拉非尼、奎扎替尼、維奈托克(亦稱為 VEN)、依魯替尼(亦稱為 IBR)、

帕比司他、利妥昔單抗、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺、米拉德美坦(亦稱為 milademetan)及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽等。

【0038】在本發明中，「1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、」為 mTOR 抑制劑。例如，可依照 WO2010016490 之實施例 42 記載的方法製造。WO2010016490 全部納入本說明書中，作為參考。

【0039】在本發明中，「5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺」為 PI3K/mTOR 雙重抑制劑。例如，可依照 WO2010044401 之實施例 59 記載的方法製造。WO2010044401 全部納入本說明書中，作為參考。

【0040】在本發明中，「米拉德美坦」為 MDM2 抑制劑。例如，可依照 WO2012121361 之實施例 70 記載的方法製造。WO2012121361 係藉由參照而全部納入本說明書中。

【0041】在本發明中，「免疫檢查點抑制藥」意指藉由將免疫檢查點分子產生之免疫抑制逃避機構遮斷，使 T 細胞增殖、活化，發揮抗癌作用的藥劑。就在本發明中可使用之免疫檢查點抑制藥而言，例如，可列舉抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、及抗 CTLA-4 抗體等。就具體藥劑而言，例如，可列舉納武單抗、派姆單抗、阿美單抗、阿特珠單抗、杜魯伐單抗、及

依匹單抗等。

【0042】在本發明中「CHOP 療法」意指為癌之化學療法，將環磷醯胺、艾黴素、長春新鹼、及潑尼松龍組合而投予的治療方法。例如，可使用於惡性淋巴瘤等之治療。

【0043】在本發明中「R-CHOP 療法」意指為癌之化學療法，將利妥昔單抗、環磷醯胺、艾黴素、長春新鹼、及潑尼松龍組合而投予的治療方法。例如，可使用於惡性淋巴瘤等之治療。

【0044】由於暗示 EZH1 及/或 EZH2 參與癌之增殖、生存等，本發明以使用於可見 EZH1 及/或 EZH2 表現量亢進之癌，及/或 EZH1 及/或 EZH2 中存在變異之癌為較佳。

【0045】EZH1 及/或 EZH2 之表現量是否亢進，可將患者之受檢組織(例如，藉由抽血、生檢等採集)中之 EZH1 及/或 EZH2 的表現量等，使用西方墨點法、ELISA、北方墨點法、定量 PCR、DNA 晶片組織免疫染色等解析、病理學手法等周知之方法確認。

【0046】EZH1 及/或 EZH2 中是否存在變異，可藉由調查基因組 DNA 之鹼基序列而確認。

【0047】在本發明中，「癌」表示所有惡性腫瘤。

【0048】癌可分類為「實體癌」及「血液癌」。實體癌可分類為「上皮細胞癌」及「非上皮細胞癌」。上皮細胞癌為從上皮細胞產生之癌例如，可列舉肺癌、胃癌、肝臟癌、腎臟癌、前列腺癌、胰臟癌、大腸癌、乳癌、及卵巢癌等。非上皮細胞癌為從骨或肌肉等非上皮細胞產生之癌，例如，可列舉骨肉瘤、軟骨肉瘤、及橫紋肌肉瘤等。血液癌為從造血器官產生

之癌，例如，可分類為惡性淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤等。血液癌方面，亦包含依據骨髓化成不良症候群等情況而區分為前癌階段的病態。

【0049】惡性淋巴瘤可分類為例如霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤。非霍奇金淋巴瘤方面，例如，包含被套細胞淋巴瘤(Mantle cell lymphoma，亦稱為 MCL)、瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma，亦稱為 DLBCL)、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤(Adult T-cell leukemia/lymphoma，亦稱為 ATLL)、末梢性 T 細胞淋巴瘤(Peripheral T-cell lymphoma，亦稱為 PTCL)等。

【0050】白血病可分類為例如急性骨髓性白血病(Acute myelogenous leukemia，亦稱為 AML)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia，亦稱為 CML)、急性淋巴性白血病(acute lymphoid leukemia，亦稱為 ALL)、慢性淋巴性白血病(chronic lymphoid leukemia，亦稱為 CLL)、骨髓化成不良症候群(myelodysplastic syndromes，亦稱為 MDS)等。

【0051】成為本發明之治療對象之癌的種類，只要對本發明之併用療法可確認感受性的癌即可，無特別限定，例如，可列舉白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、如骨髓化成不良症候群之血液癌、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化管間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、中皮瘤、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神經內分泌腫瘤、黑色瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟部肉瘤、卡波西式肉瘤、肌肉瘤、腎臟癌、膀

膀胱癌或睪丸癌。

【0052】就成為本發明之治療對象的血液癌而言，較佳為白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤及骨髓化成不良症候群。特佳為急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、及多發性骨髓瘤。

【0053】成為本發明之治療對象的非霍奇金淋巴瘤，較佳為被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤、及末梢性 T 細胞淋巴瘤。

【0054】就成為本發明之治療對象的實體癌而言，較佳為肺癌、胃癌、及大腸癌。

【0055】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有氟尿嘧啶或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於胃癌、肝癌、結腸·直腸癌、小腸癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、食道癌、肺癌、及頭頸部癌等。

【0056】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有吉西他濱或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於肺癌、胰臟癌、膽道癌、尿路上皮癌、乳癌、卵巢癌、及惡性淋巴瘤等。

【0057】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有阿扎胞苷或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於骨髓化生不良症候群。

【0058】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有阿糖胞苷或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於急性骨髓性白血病、胃癌、胰

臟癌、肝臟癌、結腸癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、膀胱癌、及惡性淋巴瘤等。

【0059】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有尼莫斯汀或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於腦腫瘤、胃癌、肝臟癌、大腸癌、肺癌、惡性淋巴瘤、及白血病等。

【0060】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有卡鉑或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於頭頸部癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、惡性淋巴瘤、及兒童之癌等。

【0061】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有艾黴素或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。在血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

就其他態樣而言，可使用於實體癌，例如，可使用於肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、骨肉瘤、乳癌及兒童之癌等。

【0062】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有歐洲紫杉醇或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於乳癌、肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巢癌、食道癌、子宮體癌、及前列腺癌等。

【0063】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有 SN-38 或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於肺癌、子宮頸癌、卵巢癌、胃癌、大腸癌、乳癌、皮膚癌(例如，包含有棘細胞癌)、惡性淋

巴瘤、胰臟癌、及兒童之癌等。

【0064】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有依托泊苷或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

就其他態樣而言，可使用於實體癌，例如，可使用於肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、骨肉瘤、乳癌及兒童之癌等。

【0065】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有伊立替康或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於肺癌、子宮頸癌、卵巢癌、胃癌、大腸癌、乳癌、皮膚癌(例如，包含有棘細胞癌)、惡性淋巴瘤、胰臟癌、及兒童之癌等。

【0066】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有長春新鹼或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。在血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

就其他態樣而言，可使用於實體癌，例如，可使用於肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、骨肉瘤、乳癌及兒童之癌等。

【0067】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有地塞米松或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於白血病、惡性淋巴瘤、乳癌、多發性骨髓瘤、及前列腺癌等。

【0068】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學

上可容許之鹽的藥劑與含有來那度胺或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。在血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤及骨髓化成不良症候群為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。就其他態樣而言，可使用於實體癌，例如，可使用於肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、骨肉瘤、乳癌及兒童之癌等。

【0069】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有硼替佐米或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於多發性骨髓瘤及被套細胞淋巴瘤等。

【0070】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有厄洛替尼(erlotinib)或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於肺癌、及胰臟癌等。

【0071】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有拉帕替尼(lapatinib)或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於乳癌等。較佳可使用於 HER2 過度表現之癌。

【0072】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有奧拉帕里布(olaparib)或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於卵巢癌及乳癌等。較佳可使用於 BRCA 基因變異為陽性之癌。

【0073】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有伏立諾他或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於非霍奇金淋巴瘤(例如，包含皮膚

T 細胞性淋巴瘤)等。

【0074】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有索拉非尼或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於腎臟癌(例如，包含腎細胞癌)、肝臟癌(例如，包含肝細胞癌)、及甲狀腺癌等。

【0075】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與包含奎扎替尼或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，例如，可使用於急性骨髓性白血病等。較佳可使用於具有 FLT3-ITD 變異之癌。

【0076】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有維奈托克或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤及骨髓化成不良症候群為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。就其他態樣而言，可使用於實體癌，例如，可使用於肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、骨肉瘤、乳癌及兒童之癌等。

【0077】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有依魯替尼或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

就其他態樣而言，可使用於實體癌，例如，可使用於肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、骨肉瘤、乳癌及兒童之癌等。

【0078】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有帕比司他或其製藥學上可容許之鹽

的藥劑之組合，例如，可使用於多發性骨髓瘤等。

【0079】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有 1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]-6-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於胃癌、肝癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、食道癌、肺癌、及頭頸部癌等。

【0080】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有 5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-咪啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於胃癌、肝癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、食道癌、肺癌、及頭頸部癌等。

【0081】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有米拉德美坦或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於胃癌、肝癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、食道癌、肺癌、頭頸部癌及骨髓化成不良症候群等。

【0082】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與含有利妥昔單抗或其製藥學上可容許之鹽的藥劑之組合，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

【0083】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗

CTLA-4 抗體之組合，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳。

就其他態樣而言，可使用於實體癌，實體癌之中，以使用於皮膚癌、胃癌、肝癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、食道癌、肺癌、頭頸部癌及骨髓化成不良症候群為較佳。

【0084】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與 CHOP 療法之組合，例如，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

【0085】在本發明中，含有式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的藥劑與 R-CHOP 療法之組合，例如，可使用於血液癌。血液癌之中，以使用於惡性淋巴瘤為較佳，在惡性淋巴瘤之中，以使用於非霍奇金淋巴瘤為較佳。

【0086】在本發明中，「組合而投予」意指在某一定期間內，被投予對象在其體內攝取兩種藥劑。兩種藥劑能以包含於單一製劑中之製劑投予，又，亦可各自被製劑化，分別投予。在各自製劑化的情況，其投予之時期無特別限定，可同時投予，亦可安排時間，於不同時間，或於不同日投予。

【0087】在分別於不同時間或不同日投予的情況，其投予之順序無特別限定。通常，由於各個製劑依照各自之投予方法投予，彼等之投予有成為相同次數的情況，亦有成為不同次數的情況。又，在各自被分別製劑化的情況，各製劑之投予方法(投予途徑)可相同，亦可藉由不同之投予方法(投予途徑)投予。又，兩種藥劑未必需要同時存在於體內，只要在某一定期間(例

如一個月內，較佳為 1 週內，更佳為數日內，進一步更佳為 1 日內)之間攝取至體內即可，亦可在任一者投予時，另一種有效成分已從體內消失。

【0088】本發明之醫藥組成物，亦可與其他抗腫瘤劑或其他治療法(例如，放射線療法、免疫療法)併用。

【0089】在本發明中「製藥學上可容許之鹽」，意指不具有明顯毒性，可作為醫藥組成物使用之鹽。具有酸性取代基之化合物，可藉由與鹼反應而形成鹽。例如，可列舉如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽之鹼金屬鹽；如鈣鹽、鎂鹽之鹼土金屬鹽；鋁鹽、鐵鹽等之金屬鹽；如銨鹽之無機鹽；如三級丁基胺鹽、三級辛基胺鹽、二苄基胺鹽、咪啉鹽、葡萄糖胺鹽、苯基甘胺酸烷酯鹽、仲乙基二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽、胍鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基仲乙基二胺鹽、氯普魯卡因鹽、普魯卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基苯乙基胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽之有機鹽等的胺鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之胺基酸鹽，然而不以此等為限。

【0090】具有鹼性之取代基的化合物，可藉由與酸反應而形成鹽。例如，可列舉如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽之氫鹵酸鹽；如硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽之無機酸鹽；如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽之 C₁-C₆ 烷磺酸鹽；如苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽之芳磺酸鹽；如醋酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、己二酸鹽、馬來酸鹽之有機酸鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽

之胺基酸鹽。

【0091】本發明中的式(I)所示之化合物、代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽，藉由在大氣中放置，或進行再結晶，有攝取水分子，形成水合物的情況，此種水合物亦包含於本發明中。

【0092】本發明中的式(I)所示之化合物、代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽，藉由在溶劑中放置，或進行再結晶，有吸收某種溶劑，形成溶劑合物的情況，此種溶劑合物亦包含於本發明。

【0093】在調製本發明中的式(I)所示之化合物、代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、免疫檢查點抑制藥及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽，作為醫藥組成物的情況，就所使用的製藥學上可容許之載劑而言，例如，可列舉滅菌水或生理食鹽水、植物油、溶劑、基劑、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、安定劑、香味劑、芳香劑、賦形劑、媒介質、防腐劑、結合劑、稀釋劑、等張化劑、無痛化劑、增量劑、崩散劑、緩衝劑、包覆劑、潤滑劑、著色劑、甜味劑、黏稠劑、矯味矯臭劑、溶解輔助劑或其他添加劑等，然而不以此等為限。本發明之化合物或其製藥學上可容許之鹽，依據治療目的等，可形成錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑等各種形式。又，例如，亦可藉由脂質體送達系統之形式投予。該脂質體中，亦可附加增進治療上之有用特性的上述輔助部分(例如，抗體或配

體等)。

【0094】對患者之投予，可為經口投予，亦可為非經口投予。就非經口投予而言，例如，可列舉靜脈內投予、動脈內投予、肌肉內投予、胸腔內投予、腹腔內投予、對標的部位(例如，腫瘤)之直接投予等。

【0095】投予量只要為治療目標疾病的有效量即可，無特別限制，可隨患者之年齡、體重、症狀、健康狀態、疾病之進行狀況等而適宜選擇。就投予頻率而言，亦無特別限制，可依據目的而適宜選擇，例如，可將每 1 日之投予量以 1 日 1 次投予，亦可分為複數次投予。在將本發明之藥劑投予至人類的情況，有效成分之投予量範圍，每 1 日通常為約 0.01mg/kg 體重～約 500mg/kg 體重，較佳為約 0.1mg/kg 體重～約 100mg/kg 體重。在投予至人類之情況，較佳為每 1 日 1 次，或分為 2～4 次投予，以適當間隔重覆為較佳。

【0096】再者，在調製本發明中的式(I)所示之化合物、代謝拮抗劑、烷基化劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、抗腫瘤性植物成分、荷爾蒙劑、免疫調整劑、分子標靶藥、免疫檢查點抑制藥及此等藥劑之製藥學上可容許之鹽作為試藥的情況，視需要可包含滅菌水或生理食鹽水、緩衝劑、保存劑等可容許作為試藥的其他成分。將該試藥對符合目標之對象(例如，細胞或其部分、組織、實驗動物等)，以符合目標之投予量投予，可抑制腫瘤之增殖。

[實施例]

【0097】以下，列舉實施例，將更詳細地說明本發明，然而本發明之範圍並不受此等之限定。

【0098】

(試驗例 1)由化合物 A 與第 2 藥劑之併用所產生的細胞增殖抑制活性評價

將表 1 及表 2 所記載之細胞株播種於細胞培養用培養盤(例如 6 孔培養盤)中，將稀釋成各種濃度之化合物 A 之 DMSO 溶液或只有 DMSO，以使溶劑濃度成為 0.1% 的條件添加，將細胞培養 7 日。此時，依據細胞之增殖，以約 3 日或 4 日之間隔實施適當的繼代培養，此時將以新鮮培養基稀釋成各種濃度的化合物 A 之 DMSO 溶液或只有 DMSO，以與檢討開始時相同之濃度添加。

將依照上述條件培養之各細胞株，播種於 96 孔檢定培養盤中，將下列二者組合，來培養細胞。

(i)將稀釋成各種濃度的化合物 A 之 DMSO 溶液或只有 DMSO，以溶劑濃度成為 0.1% 的方式添加者，

(ii)將稀釋之第 2 藥劑的 DMSO 溶液或只有 DMSO(在使用製劑化之第 2 藥劑的情況，製劑化的第 2 藥劑之生理食鹽水稀釋液，或只有生理食鹽水)使溶劑濃度成為 0.1% 之方式添加者。

培養期間中，任一者均於 37°C、5%CO₂ 下培養。在 96 孔檢定培養盤播種之當日(播種日)及其 3 日後(效果判定日)，使用 CellTiter-Glo 2.0 Assay 試藥(Promega, #G9241)，依照附屬操作手冊反應後，以盤分析儀(Plate Reader)(EnVision, Perkin Elmer)測定各孔之發光量。藉由播種日所測定的各處理條件之檢體添加組(TS)及 DMSO 添加組(CS)，效果判定日所測定的各條件之檢體添加組(T)及 DMSO 添加組(C)的發光量，基於下式，算出細胞增殖抑制率。

【0099】細胞增殖抑制率% = $\{1 - (T - TS)/(C - CS)\} \times 100$

但是，在效果判定日之檢體添加組之細胞數，與播種日比較減少的情況($T < TS$)，基於下式算出殺細胞效果。

$$\text{殺細胞率}\% = (T - TS)/TS \times (-100)$$

將所算出之細胞增殖抑制率及殺細胞率與 Sigmoid Emax model 擬合，算出化合物 A 單獨、第 2 藥劑單獨、及各種濃度之化合物 A 與第 2 藥劑的組合之各自的 100%細胞增殖抑制濃度。

藉由所算出之 100%細胞增殖抑制濃度(化合物 A 單獨：D1，第 2 藥劑單獨：D2，併用時之化合物 A：d1，併用時之第 2 藥劑：d2)，基於下式算出併用係數(combination index: CI)，在 $CI < 1$ 之情況判定為相乘效果，在 $CI = 1$ 之情況判定為相加效果，在 $CI > 1$ 之情況判定為拮抗效果(參照 Adv. Enzyme Regul. 1984, p.2227-55)。

$$CI = d1/D1 + d2/D2$$

將結果示於表 1 及表 2。所有癌之種類均可見到相乘效果。

【0100】[表 1]

癌種類	EZH2	細胞株	Cpd A GI ₁₀₀ (nM)	併用係數								
				Cpd A + DOX	Cpd A + ETP	Cpd A + VCR	Cpd A + IBR	Cpd A + LEN	Cpd A + VEN	Cpd A + PAN	Cpd A + SN38	
DLBCL (GCB)	WT	DOHH-2	17	1	1	1	0.8	0.6	0.7	0.6	0.6	0.3
		OCI-LY7	90	1	0.8	2	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.4
	MT (Y641N)	OCI-LY19	>1000	0.4	0.4	0.8	0.9	1	0.4	0.6	0.6	0.6
DLBCL (non-GCB)	WT	KARPAS-422	5.7	1	1	1	1	0.85	1	1	1	0.8
		DB	>100	0.5	0.3	0.4	0.9	1	0.4	0.7	0.7	0.5
		SU-DHL-2	4.9	1	1	1	0.7	1	0.5	-	-	-
MCL	WT	OCI-LY3	>1000	0.4	0.4	0.7	1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.9
		JeKo-1	8.1	0.9	1	0.6	2	1	1	0.6	-	-
		GRANTA-519	53	-	1	1	1	1	1	0.2	-	-
		REC-1	170	0.8	0.9	0.9	-	0.8	0.8	-	-	

DLBCL: 瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤, GCB: 胚中心 B 細胞型, MCL: 被套細胞淋巴瘤, WT: 野生型, MT: 變異型, GI₁₀₀: 100% 細胞增殖抑制濃度, DOX: 艾黴素, ETP: 依托泊苷, IBR: 依魯替尼, LEN: 來那度胺, VCR: 長春新鹼, VEN: 維奈托克, PAN: 帕彼司他, SN38: 伊立替康之活性代謝物

[表 2]

癌種類	細胞株	轉座、基因變異	Cpd A GI ₁₀₀ (nM)	併用係數		
				Cpd A + 5-Aza	Cpd A + Ara-C	Cpd A + VEN
AML	MOLM13	MLL-AF9, FLT3-ITD	97	0.3	0.8	0.6
	MOLM14	MLL-AF9, FLT3-ITD	> 1000	0.5	0.7	0.3
	MV-4-11	MLL-AF4, FLT3-ITD	> 100	0.3	0.4	0.3
	OCI-AML2	MLL-AF6, DNMT3Amt, FLT3-ITD	647	1	0.6	0.7
	OCI-AML3	NPM1mt, DNMT3Amt	> 1000	NA	0.8	NA
	OCI-AML5	-	> 5000	NA	0.6	0.5

AML: 急性骨髓性白血病, 5-Aza: 5-氮雜胞苷, Ara-C: 阿糖胞苷, VEN: 維奈托克, NA: 未達到 GI100。

【0101】

(試驗例 2)對於 KARPAS-422 異種移植模型，化合物 A 與 CHOP 療法之併用效果評價

將人類瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤 KARPAS-422 細胞移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹部皮下(第 0 日)，20 日後根據估計之腫瘤體積(長徑×短徑×短徑/2)，進行分群。化合物 A 投予群，係將化合物 A 以 100 mg/kg/day 之用量設定，依照 1 日 1 次，從第 21 日至第 32 日為止連續 12 日之進度，實施經口投予(QD × 12)。CHOP 療法群，係將環磷醯胺以 25 mg/kg，艾黴素以 3 mg/kg，長春新鹼以 0.25 mg/kg 之用量設定，於第 21 日實施單次尾靜脈內投予(QD × 1)，將潑尼松(prednisone)以 0.3 mg/kg 之用量設定，依照 1 日 1 次，第 21 日至第 25 日連續 5 日之進度，實施經口投予(QD × 5)。將結果示於圖 1。

與化合物 A 單獨及 CHOP 療法單獨比較，化合物 A 與 CHOP 療法之組合顯示優良抗腫瘤效果。

【0102】

(試驗例 3)對於 KARPAS-422 異種移植模型，化合物 A 與 R-CHOP 療法之併用效果評價

人類瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤 KARPAS-422 細胞移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹部皮下(第 0 日)、21 日後根據估計之腫瘤體積進行分群。化合物 A 投予組係將化合物 A 以 100 mg/kg/day 之用量設定，依照 1 日 1 次，從第 22 日至第 32 日為止連續 11 日之進度，實施經口投予(QD × 11)。R-CHOP 療法群係將利妥昔單抗以 10 mg/kg 之用量設定，於第 21 日實施單次尾靜脈內投予(QD × 1)，將環磷醯胺以 25 mg/kg，艾黴素

以 3 mg/kg，長春新鹼以 0.25 mg/kg 之用量設定，於第 22 日實施單次尾靜脈內投予(QD × 1)，將潑尼松以 0.3 mg/kg 之用量設定，依照 1 日 1 次，從第 22 日至第 26 日為止連續 5 日之進度，實施經口投予(QD × 5)。將結果示於圖 2。

與化合物 A 單獨及 R-CHOP 療法單獨比較，化合物 A 與 R-CHOP 療法之組合顯示優良抗腫瘤效果。

【0103】

(試驗例 4)對於 WSU-DLCL2 異種移植模型，化合物 A 與利妥昔單抗之併用效果評價

將人類瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤 WSU-DLCL2 細胞移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹部皮下(第 0 日)，15 日後根據估計之腫瘤體積進行分群。化合物 A 投予群係將含有 0.3% 之化合物 A 的混餌飼料，依照從第 16 日至第 44 日為止連續 28 日之進度，使其自由攝取而投予(QD × 28)。利妥昔單抗投予群係將利妥昔單抗以 10 mg/kg 之用量設定，於第 15 日實施單次尾靜脈內投予(QD × 1)。將結果示於圖 3。與單獨的化合物 A 及單獨的利妥昔單抗相較，化合物 A 與利妥昔單抗之組合顯示優良的抗腫瘤效果。

【0104】

(試驗例 5)對於 A20 同基因模型，化合物 A 與抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體之併用效果評價

抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、及抗 CTLA-4 抗體任一者均使用 Bio X cell 公司製。將小鼠 B 細胞性淋巴瘤 A20 細胞移植至雌性 Balb/c 小鼠之右側腹部皮下(第 0 日)。化合物 A 投予群係將化合物 A 以 100 mg/kg/day 之用量設定，依照 1 日 1

次，從第 0 日至第 17 日為止連續 18 日之進度實施經口投予(QD × 18)。抗 PD-1 抗體投予群係將抗 PD-1 抗體以 5 mg/kg 之用量設定，於第 0、3、7 日實施尾靜脈內投予。將結果示於圖 4。抗 PD-L1 抗體投予群係將抗 PD-L1 抗體以 5 mg/kg 之用量設定，於第 4、8、11 日實施尾靜脈內投予。將結果示於圖 5。抗 CTLA-4 抗體投予群係將抗 CTLA-4 抗體以 5 mg/kg 之用量設定，於第 4、8、11 日實施尾靜脈內投予。將結果示於圖 6。與單獨的化合物 A 及單獨的抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CTLA-4 抗體比較，化合物 A 與各抗體之組合顯示優良的抗腫瘤效果。

【0105】

(試驗例 6)對於 MV-4-11 異種移植模型，化合物 A 與 5-氮雜胞苷之併用效果評價

將人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞移植至雌性 NOG 小鼠之尾靜脈內(第 0 日)。化合物 A 投予群係將化合物 A 以 120 mg/kg/day 之用量設定，依照 1 日 1 次，從第 3 日至第 20 日為止連續 18 日之進度，實施經口投予(QD × 18)。5-氮雜胞苷投予群係將 5-氮雜胞苷以 3.5 mg/kg 之用量設定，依照從第 7 日至第 10 日為止連續 4 日之進度，實施尾靜脈內投予(QD × 4)。將結果示於圖 7。

與單獨的化合物 A 及單獨的 5-氮雜胞苷比較，化合物 A 與 5-氮雜胞苷之組合顯示優良的延命效果。

【0106】

(試驗例 7)對於 NCI-H446 異種移植模型，化合物 A 與伊立替康之併用效果評價

將人類小細胞肺癌 NCI-H446 細胞移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹部皮下(第 0 日)，21 日後根據估計之腫瘤體積進行分群。化合物 A 投予群係將化合物 A 以 100 mg/kg/day 之用量設定，依照 1 日 1 次，從第 21 日至第 38 日為止連續 18 日之進度，實施經口投予(QD × 18)。伊立替康(CPT-11)投予群係將伊立替康以 60 mg/kg 之用量設定，於第 25 日實施單次尾靜脈內投予(QD × 1)。將結果示於圖 8。

與單獨的化合物 A 及單獨的伊立替康比較，化合物 A 與伊立替康之組合顯示優良的抗腫瘤效果。

【0107】

(試驗例 8)對於 NCI-H446 異種移植模型，化合物 A 與卡鉑之併用效果評價

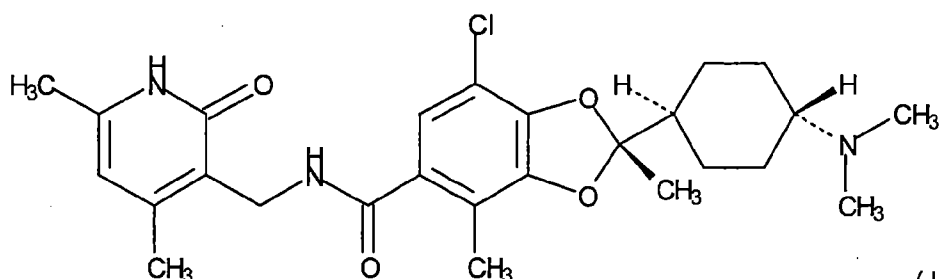
將人類小細胞肺癌 NCI-H446 細胞移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹部皮下(第 0 日)，21 日後根據估計之腫瘤體積進行分群。化合物 A 投予群係將化合物 A 以 100 mg/kg/day 之用量設定，依照 1 日 1 次，從第 21 日至第 38 日為止連續 18 日之進度，實施經口投予(QD × 18)。卡鉑(CBDCA)投予群係將卡鉑以 50 mg/kg 之用量設定，於第 25 日實施單次尾靜脈內投予(QD × 1)。將結果示於圖 9。與單獨的化合物 A 及單獨的卡鉑比較，化合物 A 與卡鉑之組合顯示優良的抗腫瘤效果。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種用於癌之治療的醫藥組合，其特徵為包含下述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽



選自阿扎胞苷(azacitidine)或其製藥學上可容許之鹽、SN-38 或其製藥學上可容許之鹽、維奈托克(venetoclax)或其製藥學上可容許之鹽、依魯替尼(ibrutinib)或其製藥學上可容許之鹽、來那度胺(lenalidomide)或其製藥學上可容許之鹽、帕比司他(panobinostat)或其製藥學上可容許之鹽、抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CLTA-4 抗體、及 R-CHOP 療法相關之藥劑中之 1 種以上的第 2 藥劑，其中

SN-38 為伊立替康(irinotecan)之活性代謝物，

R-CHOP 療法相關之藥劑為利妥昔單抗(rituximab)、環磷醯胺、艾黴素(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)及潑尼松龍(prednisolone)之組合。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥組合，其中該式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽、及第 2 藥劑係於同時或於不同時間投予。

【請求項 3】如請求項 1 之醫藥組合，其中該式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽，為該式(I)所示之化合物的對甲苯磺酸鹽。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中第 2 藥劑為阿扎胞苷或其製藥學上可容許之鹽。

【請求項 5】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中第 2 藥劑為 SN-38 或其製藥學上可容許之鹽。

【請求項 6】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中第 2 藥劑為來那度胺。

【請求項 7】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中第 2 藥劑為維奈托克、依魯替尼、來那度胺、帕比司他、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽。

【請求項 8】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中第 2 藥劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體。

【請求項 9】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中第 2 藥劑包含 R-CHOP 療法相關之藥劑。

【請求項 10】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中癌為血液癌。

【請求項 11】如請求項 10 之醫藥組合，其中血液癌為非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)。

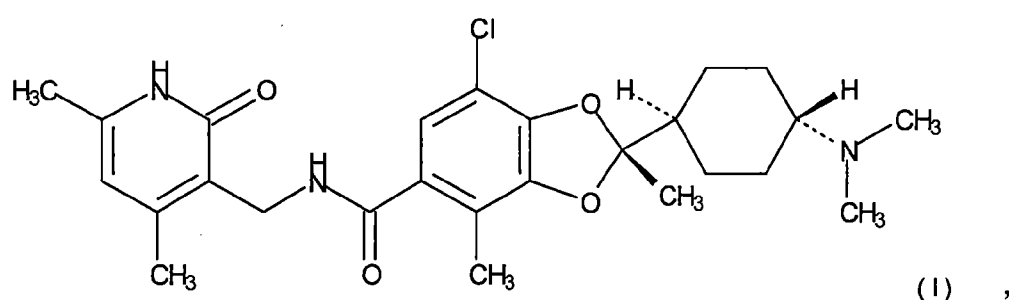
【請求項 12】如請求項 10 之醫藥組合，其中血液癌為急性骨髓性白血病。

【請求項 13】如請求項 10 之醫藥組合，其中血液癌為多發性骨髓瘤。

【請求項 14】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合，其中癌為實體癌(solid cancer)。

【請求項 15】一種下述式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽的用途，其係用於製造治療癌之醫藥，其特徵為該式(I)所

示之化合物或其製藥學上可容許之鹽係與選自阿扎胞苷或其製藥學上可容許之鹽、SN-38 或其製藥學上可容許之鹽、維奈托克或其製藥學上可容許之鹽、依魯替尼或其製藥學上可容許之鹽、來那度胺或其製藥學上可容許之鹽、帕比司他或其製藥學上可容許之鹽、抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CLTA-4 抗體、及 R-CHOP 療法相關之藥劑中之 1 種以上的第 2 藥劑組合而投予



其中 SN-38 為伊立替康之活性代謝物，

R-CHOP 療法相關之藥劑為利妥昔單抗、環磷醯胺、艾黴素、長春新鹼及潑尼松龍之組合。

【請求項 16】如請求項 15 之用途，其中該式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽係與第 2 藥劑於同時，或於不同時間投予。

【請求項 17】如請求項 15 之用途，其中該式(I)所示之化合物或其製藥學上可容許之鹽為該式(I)所示之化合物的對甲苯磺酸鹽。

【請求項 18】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中第 2 藥劑為阿扎胞苷或其製藥學上可容許之鹽。

【請求項 19】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中第 2 藥劑為 SN-38 或其製藥學上可容許之鹽。

【請求項 20】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中第 2 藥劑為來那度胺。

【請求項 21】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中第 2 藥劑為維奈托克、依魯替尼、來那度胺、帕比司他、或此等藥劑之製藥學上可容許之鹽。

【請求項 22】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中第 2 藥劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CLTA-4 抗體。

【請求項 23】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中第 2 藥劑包含 R-CHOP 療法相關之藥劑。

【請求項 24】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中癌為血液癌。

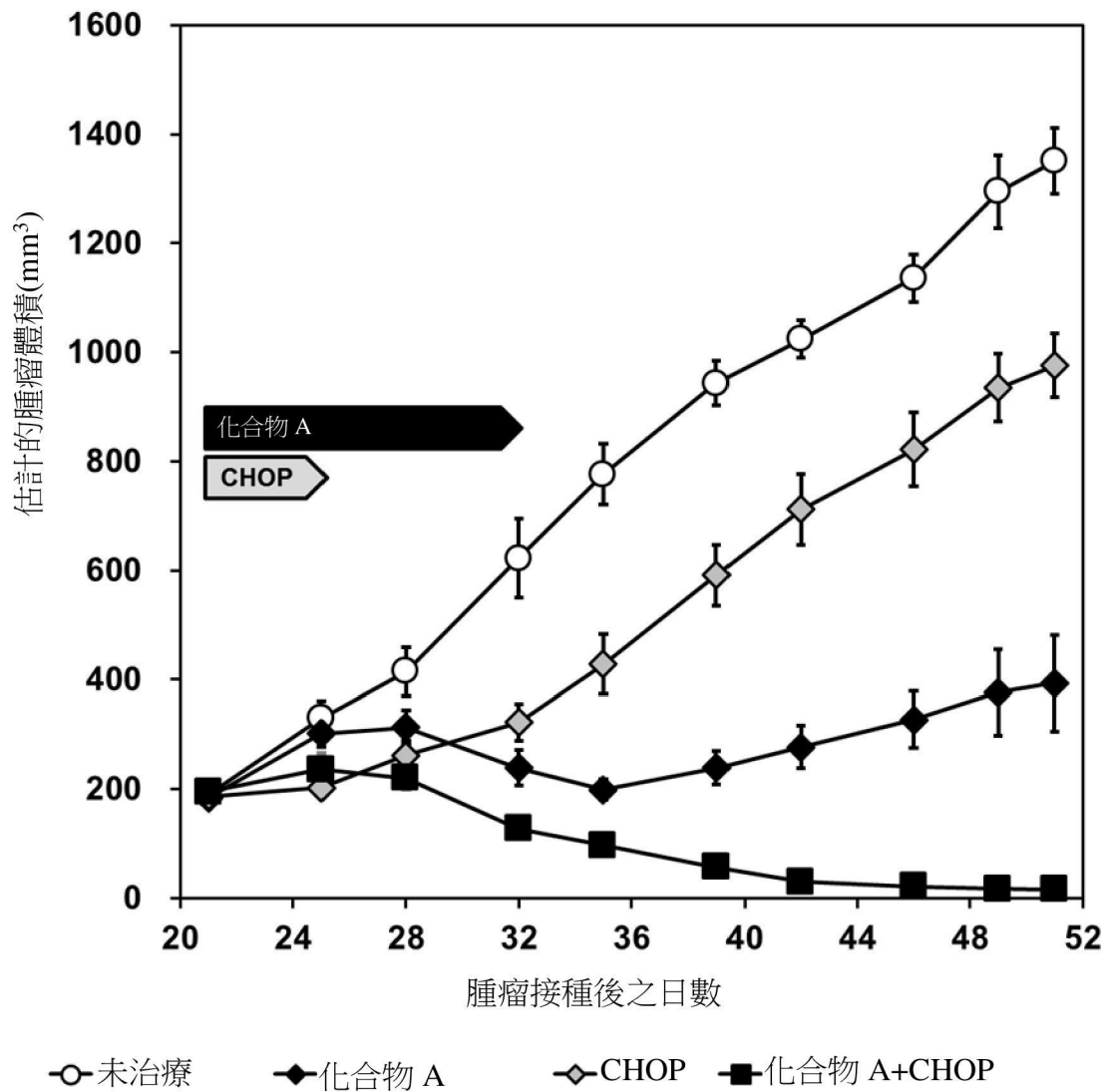
【請求項 25】如請求項 24 之用途，其中血液癌為非霍奇金淋巴瘤。

【請求項 26】如請求項 24 之用途，其中血液癌為急性骨髓性白血病。

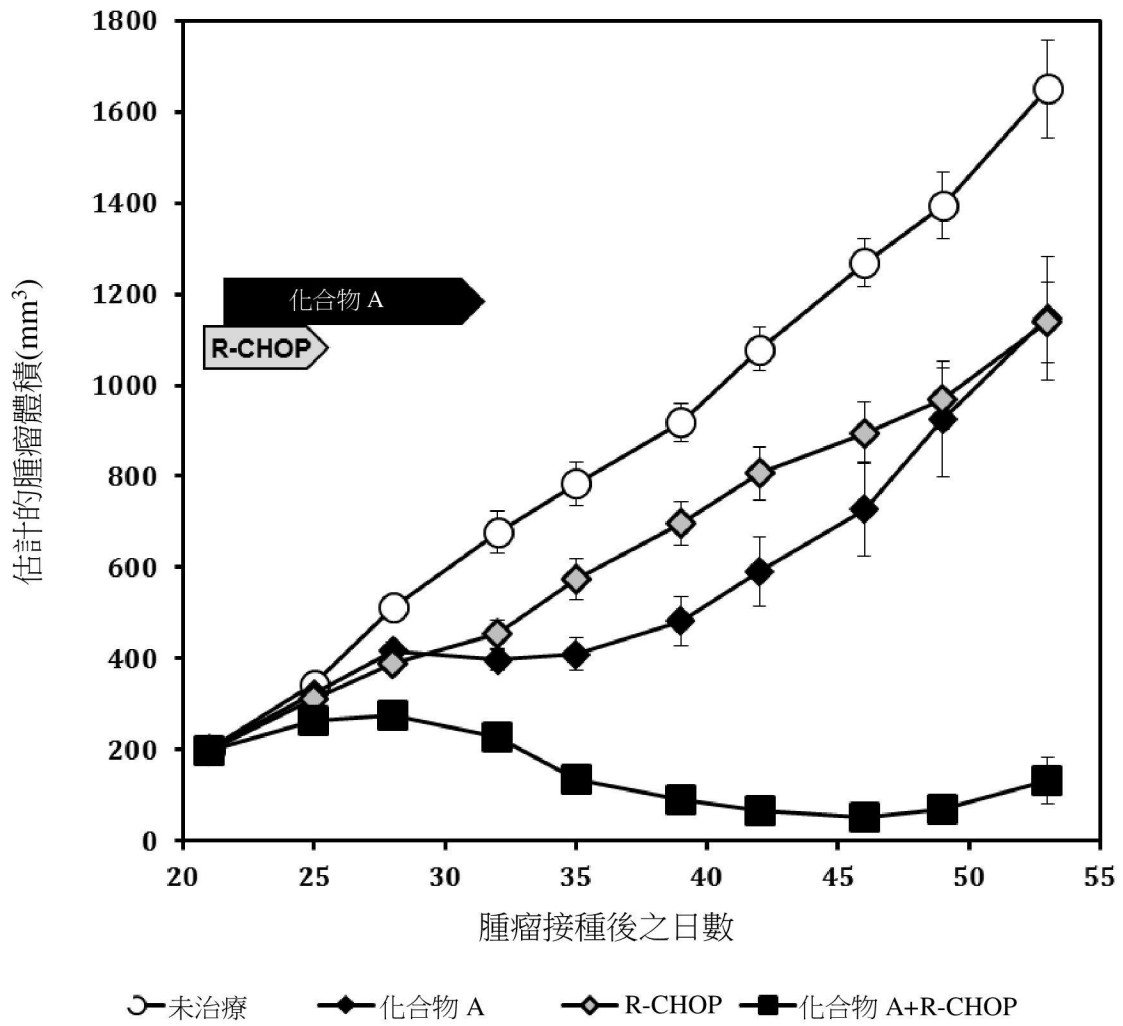
【請求項 27】如請求項 24 之用途，其中血液癌為多發性骨髓瘤。

【請求項 28】如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中癌為實體癌。

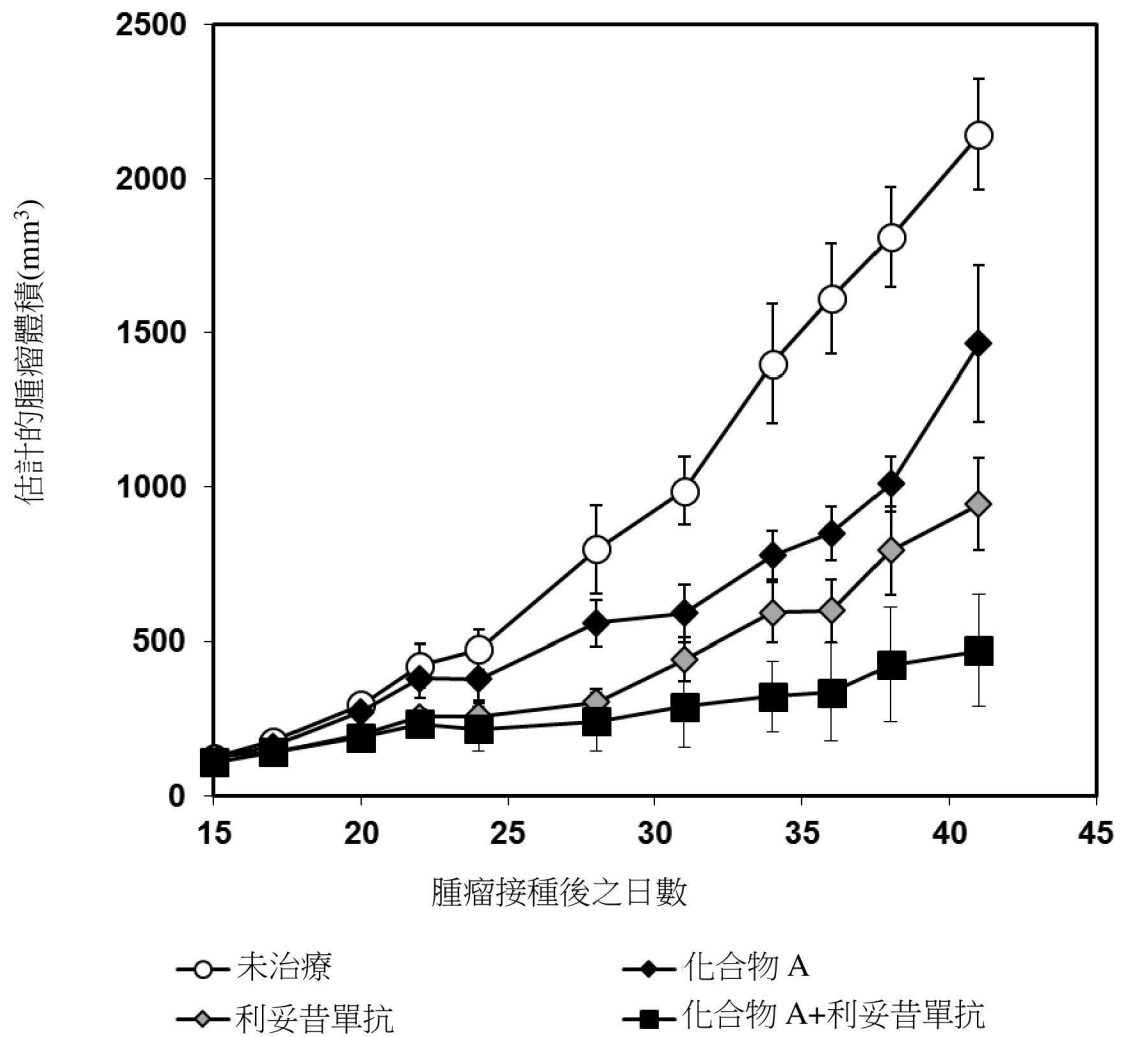
【發明圖式】



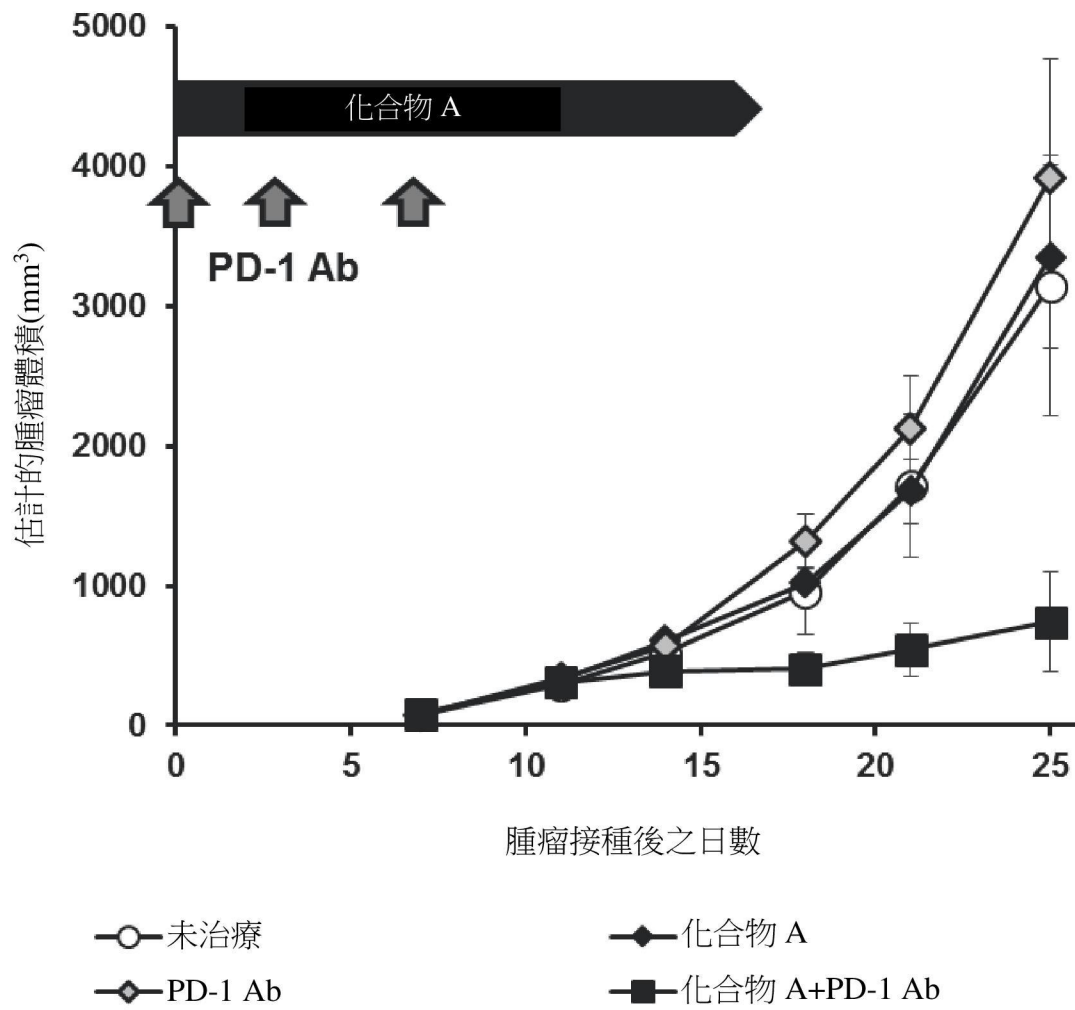
【圖 1】



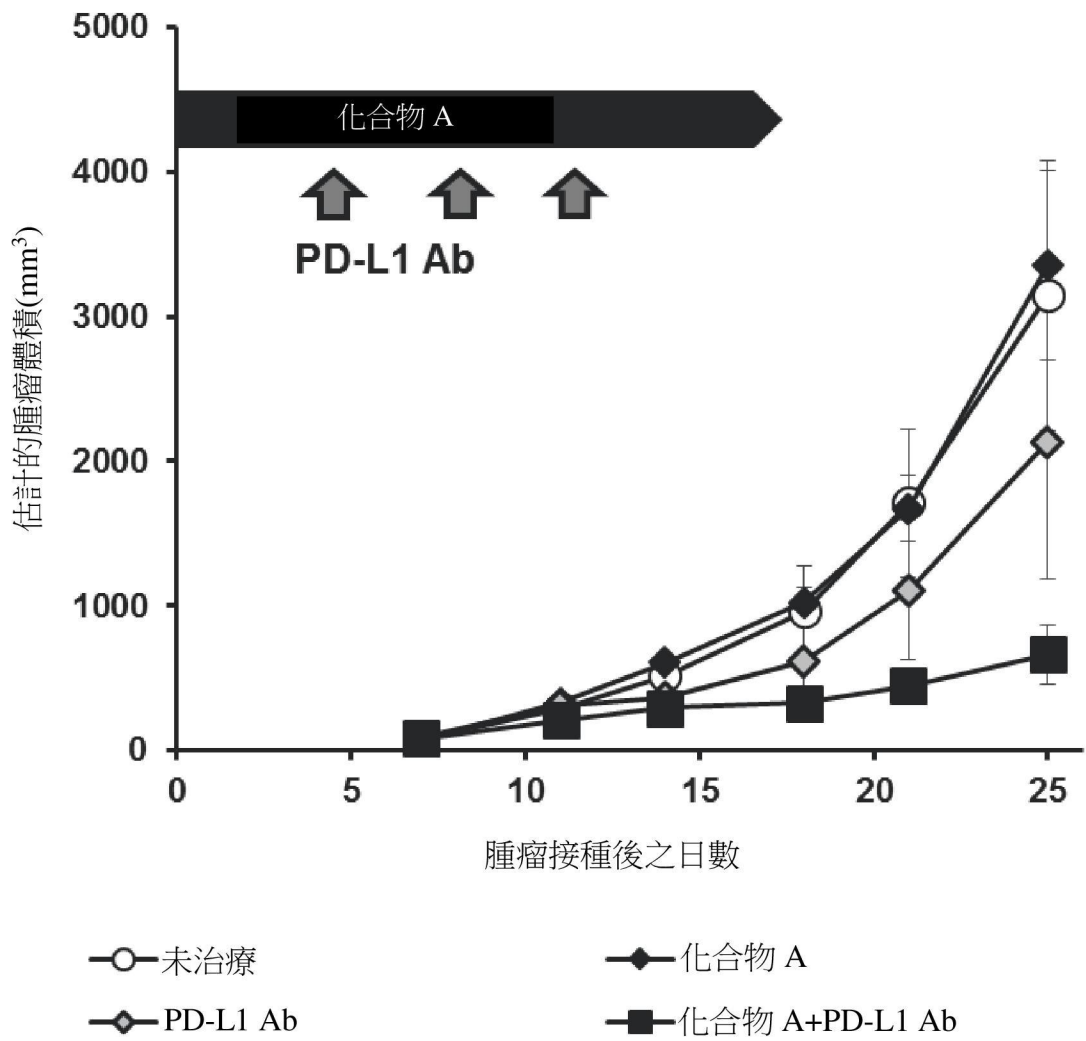
【圖 2】



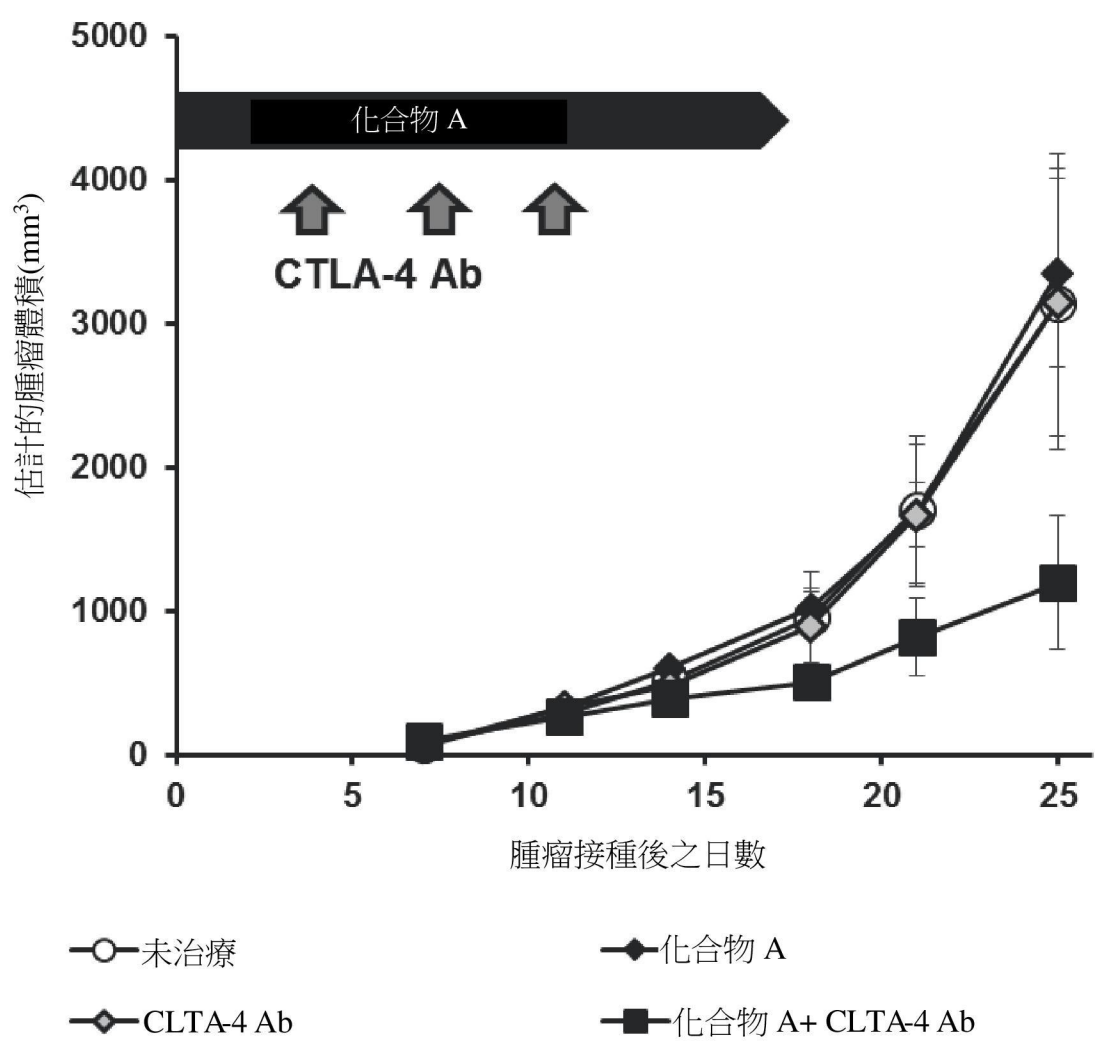
【圖3】



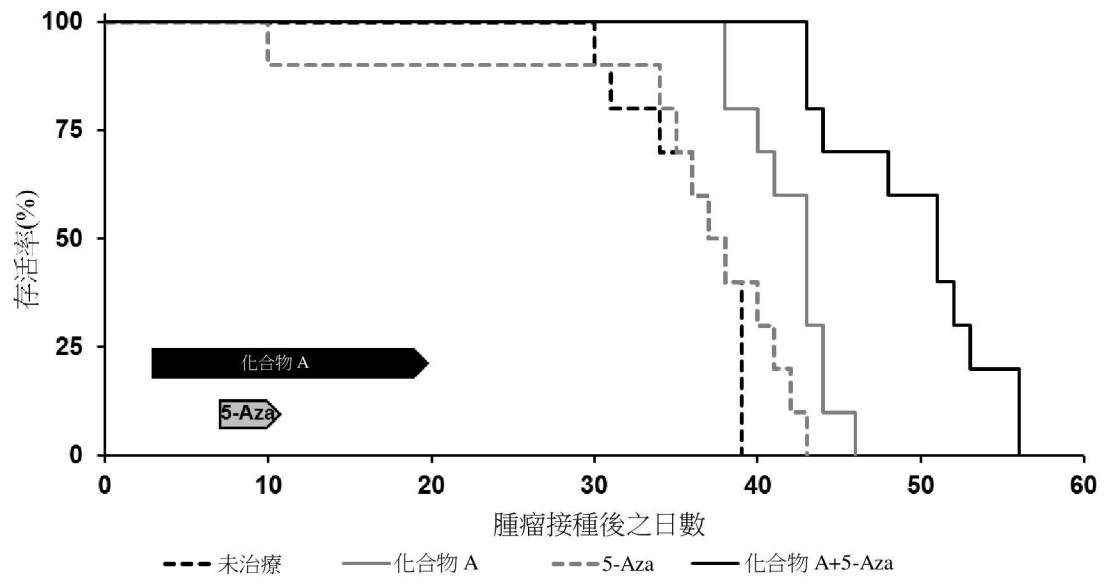
【圖 4】



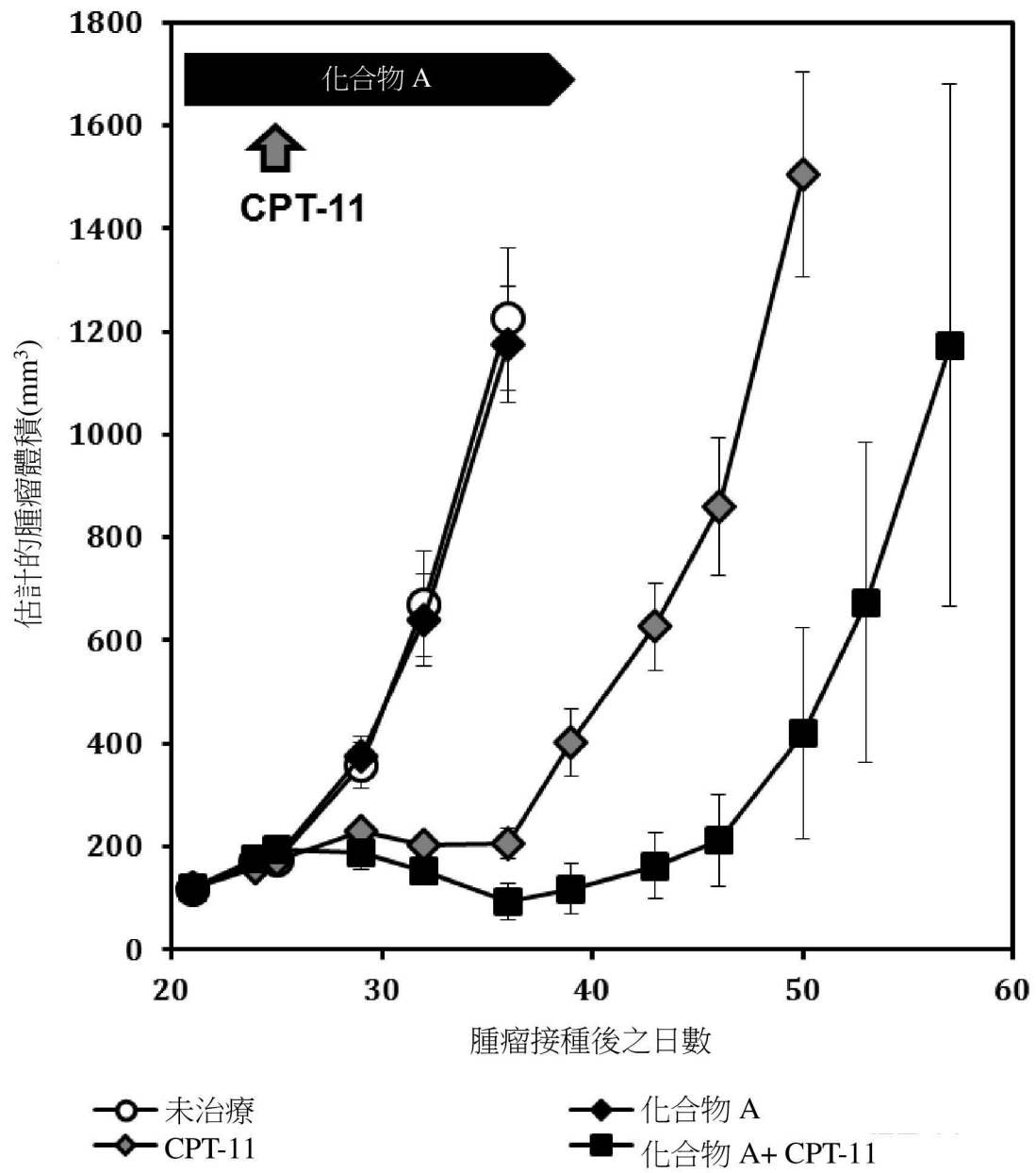
【圖 5】



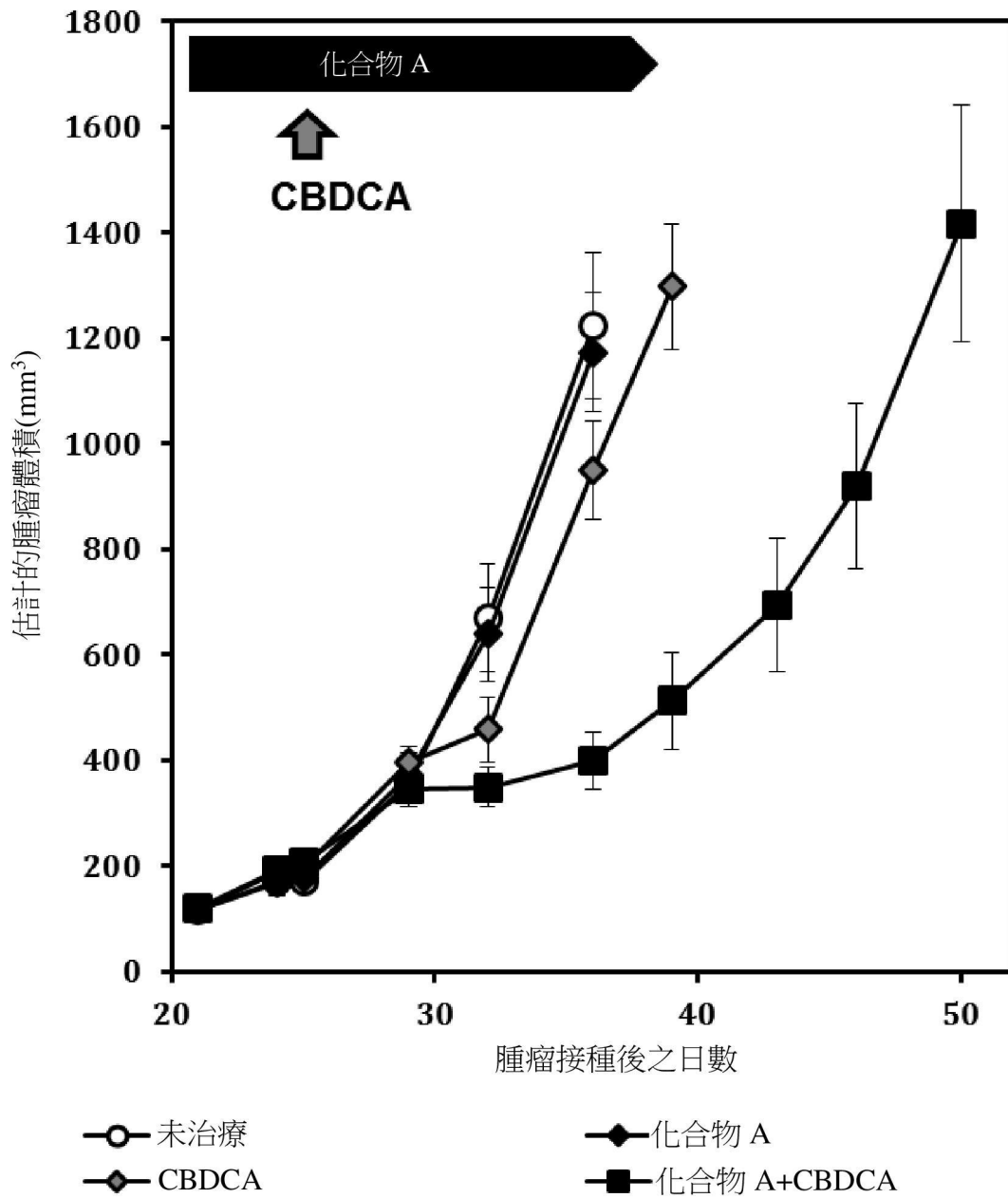
【圖 6】



【圖 7】



【圖 8】



【圖 9】