(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546292 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380052309.2

(22)申请日 2023.05.09

(30)优先权数据
22382440.0 2022.05.09 EP
22382442.6 2022.05.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/062231 2023.05.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/217758 EN 2023.11.16

(71)申请人 奥莱松基因组股份有限公司
地址 西班牙

(72)发明人 N·萨基洛托 R·索利瓦索利瓦
C·马斯卡罗克鲁萨特
D·罗特兰特波佐
C·拉萨罗加西亚

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 31/135(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61N 5/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)

权利要求书3页 说明书29页 附图1页

(54)发明名称

使用LSD1抑制剂治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的方法

(57)摘要

本发明涉及用于治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的LSD1抑制剂。本发明还提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂。

CN 119546292 A

1.LSD1抑制剂,其用于治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)。

2.药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,该药物组合物用于治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)。

3.在有需要的个体中治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂。

4.LSD1抑制剂在治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)中的用途。

5.LSD1抑制剂在制备用于治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的药物组合物中的用途。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15.权利要求1或6-14任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-14任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-14任一项的方法,或权利要求4-14任一项的用途,其中MPNST为I型神经纤维瘤病关联的MPNST、散发性MPNST或辐射诱发的MPNST。

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

的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-14任一项的方法,或权利要求4-14任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物施用于具有I型神经纤维瘤病的个体。

17.权利要求1或6-14任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-14任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-14任一项的方法,或权利要求4-14任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物施用于不具有I型神经纤维瘤病的个体。

18.权利要求1或6-17任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-17任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-17任一项的方法,或权利要求4-17任一项的用途,其中MPNST具有一种或多种影响NF1基因的突变或遗传改变。

19.权利要求1或6-18任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-18任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-18任一项的方法,或权利要求4-18任一项的用途,其中MPNST具有一种或多种影响CDKN2A、p53、RB1、PTEN、PRC2、EGFR、PDGFRA和/或c-Met表达和/或活性的突变或遗传改变。

20.权利要求1或6-19任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-19任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-19任一项的方法,或权利要求4-19任一项的用途,其中MPNST为转移性MPNST。

21.权利要求1或6-20任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-20任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-20任一项的方法,或权利要求4-20任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物施用于为人的个体。

22.权利要求1或6-21任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-21任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-21任一项的方法,或权利要求4-21任一项的用途,其中通过口服施用LSD1抑制剂或药物组合物。

23.权利要求1或6-22任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-22任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-22任一项的方法,或权利要求4-22任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物与一种或多种另外的抗癌剂和/或与放疗组合施用。

24.制品,其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的抗癌剂,该制品用于治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)。

25.在有需要的个体中治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的制品,该制品在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的抗癌剂。

26.权利要求24的用于所述用途的制品,或权利要求25的方法,其中:

-LSD1抑制剂如权利要求6-14任一项中所定义;和/或

-MPNST如权利要求15或18-20任一项中所定义;和/或

-制品所施用的个体如权利要求16、17或21任一项中所定义;和/或

-通过口服施用制品。

27.权利要求24或26的用于所述用途的制品,或权利要求25或26的方法,其中一种或多种另外的抗癌剂包括MEK抑制剂。

28.权利要求1或6-23任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-23任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-23任一项的方法,或权利要求4-23任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物与MEK抑制剂组合施用。

29.权利要求28的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求28的用于所述用途的药物组合物、权利要求27的用于所述用途的制品,权利要求27或28的方法,或权利要求28的用途,其中MEK抑制剂选自司美替尼、曲美替尼、考比替尼、比美替尼、米达美替尼、匹马赛替尼、瑞法替尼、扎诺替尼、艾沃美替尼、HL-085、FCN-159、TAK-733及其药学上可接受的盐。

30.权利要求28的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求28的用于所述用途的药物组合物、权利要求27的用于所述用途的制品,权利要求27或28的方法,或权利要求28的用途,其中MEK抑制剂为司美替尼或其药学上可接受的盐,并且LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐。

31.权利要求24或26的用于所述用途的制品,或权利要求25或26的方法,其中一种或多种另外的抗癌剂包括Pi3K抑制剂。

32.权利要求1或6-23任一项的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求2或6-23任一项的用于所述用途的药物组合物,权利要求3或6-23任一项的方法,或权利要求4-23任一项的用途,其中将LSD1抑制剂或药物组合物与Pi3K抑制剂组合施用。

33.权利要求32的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求32的用于所述用途的药物组合物、权利要求31的用于所述用途的制品,权利要求31或32的方法,或权利要求32的用途,其中Pi3K抑制剂选自库潘尼西、阿培利司、艾代拉利司、度维利塞、厄布利塞、布帕利司、扎那利塞、林普利塞、帕萨利司、莱尼利西布、帕沙利西、伊那利塞、塞拉贝利赛、匹替利司、他塞利西布、特那利司、依加利塞、GSK2636771、MEN1611、AMG-319及其药学上可接受的盐。

34.权利要求32的用于所述用途的LSD1抑制剂,权利要求32的用于所述用途的药物组合物、权利要求31的用于所述用途的制品,权利要求31或32的方法,或权利要求32的用途,其中Pi3K抑制剂为库潘尼西或其药学上可接受的盐,并且LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐。

使用LSD1抑制剂治疗恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的方法

[0001] 领域

[0002] 本发明涉及恶性周围神经鞘瘤(MPNST)疗法的领域。特别地,本发明提供了用于治疗MPNST的LSD1抑制剂。本发明还提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂。

[0003] 背景

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

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

[0006] 恶性周围神经鞘瘤(MPNST)是高度侵袭性的组织肉瘤。它可能出现在至少三种不同的情况下。约40-50%的MPNST病例发生在I型神经纤维瘤病患者中,这是由NF1基因中的突变引起的显性常染色体综合征,易使患者出现学习失能、肌肉骨骼障碍和发生小良性肿瘤(神经纤维瘤)的倾向。然而,NF1基因的突变不足以驱动I型神经纤维瘤病患者中的MPNST,并且一系列进一步的突变事件必然累积,例如NF1以外的肿瘤抑制基因(例如CDKN2A、p53或PTEN)中的功能丧失突变和/或癌基因(例如EGFR或c-Met)中的突变或拷贝数变异。此外,在许多情况下,多梳蛋白抑制复合物2(PRC2)活性也会丧失,该多蛋白复合物参与组蛋白H3赖氨酸27(H3K27)的甲基化等过程,这是已知的表观遗传翻译后修饰,其通常与转录抑制相关。约40%的MPNST是散发性的,没有已知的遗传原因。其余约10%由于在先的放疗而发生。通常,MPNST具有侵袭性的临床过程,复发概率为50%,并且总体平均5-年生存率仅为20-40%。晚期疾病通常会导致肺和骨转移。目前还没有专门批准用于治疗MPNST的药物。尽管在MPNST的临床试验中测试了多种不同的药物,但这些药物展示出令人失望的反应率,几乎没有MPNST患者至多达到疾病稳定(参见,例如Martin E等人,Crit Rev Oncol Hematol,2019,138:223-32,doi:10.1016/j.critrevonc.2019.04.007)。因此,对于寻找新

的和更有效的MPNST治疗方法存在巨大的未得到满足的医疗需求。本发明解决了这一需求和其它需求。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明基于令人惊奇的发现:LSD1抑制剂,例如亚达司他、泊美德司他和普罗德姆司他有利地有效治疗MPNST,也如下文实施例1中所述。这完全是不可预期的,特别是MPNST是一种恶性肿瘤,其具有高度侵袭性并且治疗难度极大。因此,本发明提供了治疗MPNST的新的和改进的治疗方法。

[0009] 因此,本发明涉及用于治疗MPNST的LSD1抑制剂。

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

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

[0012] 另外,本发明涉及LSD1抑制剂在治疗MPNST中的用途。

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

[0014] 附图简述

[0015] 图1:9×9矩阵分析的设计。从上到下添加以1:2稀释的浓度增加的亚达司他,同时从左到右添加以1:2稀释的浓度增加的组合的第二活性剂。灰色越深,则每种活性剂的浓度越高。相当于板对角线(水平线)的孔表示固定的EC_{50}比率。相当于预期EC_{50}值的浓度在每种活性剂的板上水平和垂直居中。

[0016] 图2:5×5矩阵分析的设计。从上到下添加以1:5稀释的浓度增加的亚达司他,同时从左到右添加以1:5稀释的浓度增加的组合的第二活性剂。灰色越深,则每种活性剂的浓度越高。相当于板对角线(水平线)的孔表示固定的EC_{50}比率。相当于预期EC_{50}值的浓度在每种活性剂的板上水平和垂直居中。

[0017] 发明详述

[0018] 如上所解释的,本发明基于LSD1抑制剂有利地有效治疗MPNST的令人惊奇的发现,正如下文和实施例部分中进一步详细描述的。特别地,在实施例1中测试了12种不同MPNST细胞系的广泛小组,其代表了临床实践中遇到的MPNST的不同亚型,因为它包括I型神经纤维瘤病关联的MPNST和散发性MPNST细胞系,并且特征在于在NF1杂合性、倍性和CDKN2A和PRC2的突变状态方面具有显著的基因组异质性。发现示例性LSD1抑制剂亚达司他在MPNST细胞系的显著异质性范围内高度有效,并且由此特别适合于治疗MPNST。也如实施例1中所述,具有不同化学骨架并且包括LSD1的可逆和不可逆抑制剂的其它LSD1抑制剂同样被证实可以有效治疗MPNST。

[0019] 因此,本发明涉及用于治疗MPNST的LSD1抑制剂。本发明还涉及药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,该药物组合物用于治疗MPNST。本发明还提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的药物组合物,其包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂)。另外,本发明涉及LSD1抑制剂在治疗MPNST中的用途。本发明还涉及

LSD1抑制剂在制备用于治疗MPNST的药物(或药物组合物)中的用途。

[0020] 根据本发明,“LSD1抑制剂”是指降低、减少、阻断或抑制LSD1的基因表达、活性或功能的化合物。下文在标题“LSD1抑制剂”中提供了其实例。优选的LSD1抑制剂包括亚达司他或其药学上可接受的盐(例如亚达司他二盐酸盐)、普罗德姆司他或其药学上可接受的盐(例如普罗德姆司他苯磺酸盐)和泊美德司他或其药学上可接受的盐(例如泊美德司他双甲苯磺酸盐)的每一种。特别优选的LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐(例如亚达司他二盐酸盐)。

[0021] 优选通过口服施用LSD1抑制剂(例如亚达司他或其药学上可接受的盐)。可以通过口服施用、特别是通过经口摄取的示例性制剂如下文更详细地描述。

[0022] 根据本发明治疗的个体可以是人或动物(例如非人哺乳动物),并且优选人。

[0023] 根据本发明治疗的MPNST可以是例如I型神经纤维瘤病关联的MPNST、散发性MPNST或辐射诱发的MPNST。

[0024] 如上所解释的,MPNST通常在患有I型神经纤维瘤病的个体中发生,其为遗传病。因此,在一些实施方案中,根据本发明治疗的MPNST为I型神经纤维瘤病关联的MPNST(或与I型神经纤维瘤病相关的MPNST)。因此,在一些实施方案中,本发明涉及在患有I型神经纤维瘤病的个体中治疗MPNST。本发明还涉及用于治疗MPNST的LSD1抑制剂(或包含D1抑制剂的药物组合物),其中将LSD1抑制剂(或药物组合物)施用于患有I型神经纤维瘤病的个体。

[0025] 在一些实施方案中,根据本发明治疗的MPNST为非I型神经纤维瘤病关联的MPNST(或与I型神经纤维瘤病无关的MPNST),特别是散发性MPNST或辐射诱发的MPNST。因此,本发明特别涉及在不具有I型神经纤维瘤病的个体中治疗MPNST。本发明还涉及用于治疗MPNST的LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物),其中将LSD1抑制剂(或药物组合物)施用于不具有I型神经纤维瘤病的个体。在一些实施方案中,所治疗的MPNST为散发性MPNST。在一些实施方案中,所治疗的MPNST为辐射诱发的MPNST(参见,例如Yamanaka R等人,World Neurosurg,2017,105:961-970.e8,doi:10.1016/j.wneu.2017.06.010)。根据本发明治疗的MPNST还可以为MPNST(包括例如上述特别类型MPNST中的任意一种),其具有一种或多种影响NF1基因的突变或遗传改变,特别是一种或多种NF1基因中的失活突变或失活遗传改变。因此,所治疗的MPNST可以为例如具有NF1基因中的一种或多种突变或遗传改变(例如一种或多种失活突变或失活遗传改变)的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、具有NF1基因中的一种或多种突变或遗传改变(例如一种或多种失活突变或失活遗传改变)的散发性MPNST,或具有NF1基因中的一种或多种突变或遗传改变(例如一种或多种失活突变或失活遗传改变)的辐射诱发的MPNST。此类NF1基因中的失活突变或失活遗传改变特别包括功能丧失突变,并且导致其蛋白产物神经纤维瘤蛋白的表达和/或稳定性和/或活性降低或消失。此外,此类突变或遗传改变可能会影响NF1基因的一个或两个等位基因。

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

其约60个外显子的不同组合产生其它交替剪接同种型。人类基因突变数据库中报告了NF1基因中的多于3000个的种系突变(HGMD;http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)和The Cancer Genome Atlas中报告了多于1000个的体细胞突变(TCGA;https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga);另外参见Scheer M等人,Int J Mol Sci,2021,23(1):352,doi:10.3390/ijms23010352。许多特征化突变为功能丧失的,这意味着它们最终会对蛋白产物的功能产生负面影响。在基因水平上,已经描述了所有种类的突变,包括无义、错义、移码、得失位(插入或缺失)、微缺失、倒置、剪接位点变异、完全易位和复杂重排。然而,NF1基因内不存在明确的局部突变聚集模式。为了识别NF1基因中的突变或遗传改变,建议应用突变检测流程以便可靠地表征NF1突变,其中使用一系列不同的算法,这些算法经过专门微调以便检测下一代测序(NGS)读数中的单核苷酸变体(SNV)、得失位或易位。可以评估样本,例如从个体获得的活检样本中的NF1基因中的突变或遗传改变的存在。神经纤维瘤蛋白的结构域结构复杂,并且从N-末端到C-末端包含:(1)N-热结构域,其中包含富含半胱氨酸和丝氨酸的结构域/GTPase活化结构域(CSRD)和微管蛋白结合结构域(TBD);(2)GTPase-活化结构域(GAP)相关结构域(GRD),其促进活性Ras-GTP水解为无活性形式的Ras-GDP;(3)Sec14同源片段;(4)普列克底物蛋白同源(PH)-样结构域;以及(5)包含类热重复结构域(HLR)和C-末端结构域(CTD)的C-热结构域,其中发现了多配体聚糖结合结构域(SBD)。此外,Sec14、PH-样和HLR结构域构成了所谓的富含亮氨酸的结构域(LRD)的组成部分。发现二聚化位点散布在N-热结构域内(在远端N-末端和TBD处),并且特别是在C-热结构域中。通常,根据本发明治疗的MPNST可以在NF1基因产物神经纤维瘤蛋白的上述结构域或片段中的任一个(或几个)的NF1基因序列中具有一种或多种突变或遗传改变(特别是一种或多种失活突变或失活遗传改变)。因此,例如,MPNST可以为具有位于NF1的GTPase活化结构域(GAD)相关结构域(GRD)中的一种或多种失活突变的MPNST。在一些实施方案中,MPNST在NF1的富含半胱氨酸和丝氨酸的结构域/GTPase活化结构域(CSRD)中具有一种或多种失活突变。在一些实施方案中,MPNST在位于NF1的至少一个二聚化界面上具有一种或多种失活突变。

[0027] 根据本发明治疗的MPNST还可以为不具有影响NF1基因的突变或遗传改变的MPNST,特别是具有野生型NF1基因的MPNST。因此,所治疗的MPNST可以为例如具有野生型NF1基因的散发性MPNST或具有野生型NF1基因的辐射诱发的MPNST。

[0028] 此外,根据本发明治疗的MPNST可以为MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST中的任一种,例如I型神经纤维瘤病关联的MPNST、散发性MPNST或辐射诱发的MPNST),其具有影响(特别是减少或抑制)CDKN2A、p53、RB1、PTEN和/或PRC2的表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变(特别是CDKN2A、p53、RB1、PTEN和/或PRC2基因中的一种或多种失活突变或失活遗传改变)和/或影响(特别是活化或增强)EGFR、PDGFRA和/或c-Met的表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变(还包括例如拷贝数变异)(特别是EGFR、PDGFRA和/或c-Met基因中的一种或多种活化突变或活化遗传改变)。

[0029] 因此,特别地,所治疗的MPNST可以为具有影响(特别是减少或抑制)CDKN2A表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是CDKN2A的一种或多种失活突变或失活遗传改变的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种,例如I型神经纤维瘤病关联的MPNST、散发性MPNST或辐射诱发的MPNST)。因此,所治疗的MPNST可以为与CDKN2A失活相关

的MPNST,包括例如与CDKN2A失活相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与CDKN2A失活相关的散发性MPNST或与CDKN2A失活相关的辐射诱发的MPNST。此类CDKN2A的失活(特别是CDKN2A的二等位基因失活)可以归因于例如CDKN2A的一种或多种点突变、倒置、缺失或易位(参见,例如Magallón-Lorenz M等人,Hum Genet,2021,140(8):1241-52,doi:10.1007/s00439-021-02296-x)。

[0030] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是减少或抑制)p53表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是p53的一种或多种失活突变或失活遗传改变的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与p53失活相关的MPNST,包括例如与p53失活相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与p53失活相关的散发性MPNST或与p53失活相关的辐射诱发的MPNST。

[0031] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是减少或抑制)RB1表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是RB1的一种或多种失活突变或失活遗传改变的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与RB1失活相关的MPNST,包括例如与RB1失活相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与RB1失活相关的散发性MPNST或与RB1失活相关的辐射诱发的MPNST。

[0032] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是减少或抑制)PTEN表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是PTEN的一种或多种失活突变或失活遗传改变的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与PTEN失活相关的MPNST,包括例如与PTEN失活相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与PTEN失活相关的散发性MPNST或与PTEN失活相关的辐射诱发的MPNST。

[0033] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是减少或抑制)PRC2表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是PRC2的一种或多种失活突变或失活遗传改变的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与PRC2失活相关的MPNST,包括例如与PRC2失活相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与PRC2失活相关的散发性MPNST或与PRC2失活相关的辐射诱发的MPNST。此类PRC2的失活可以归因于例如一种或多种PRC2核心组分基因例如EZH2、EED和/或SUZ12中的一种或多种突变。

[0034] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是活化或增强)EGFR表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是EGFR的一种或多种活化突变或活化遗传改变的MPNST(包括,例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与EGFR活化或上调相关的MPNST,包括例如与EGFR活化/上调相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与EGFR活化/上调相关的散发性MPNST或与EGFR活化/上调相关的辐射诱发的MPNST。

[0035] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是活化或增强)PDGFRA表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是PDGFRA的一种或多种活化突变或活化遗传改变的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与PDGFRA活化或上调相关的MPNST,包括例如与PDGFRA活化/上调相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与PDGFRA活化/上调相关的散发性MPNST或与PDGFRA活化/上调相关的辐射诱发的MPNST。

[0036] 所治疗的MPNST还可以为具有影响(特别是活化或增强)c-Met表达和/或活性的一种或多种突变或遗传改变、特别是c-Met的一种或多种活化突变或活化遗传改变的MPNST

(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。因此,所治疗的MPNST可以为与c-Met活化或上调相关的MPNST,包括例如与c-Met活化/上调相关的I型神经纤维瘤病关联的MPNST、与c-Met活化/上调相关的散发性MPNST或与c-Met活化/上调相关的辐射诱发的MPNST。

[0037] 所治疗的MPNST还可以为与8号染色体增益相关的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种,例如I型神经纤维瘤病关联的MPNST、散发性MPNST或辐射诱发的MPNST)(参见,例如Dehner C等人,JCI Insight,2021,6(6):e146351,doi:10.1172/jci.insight.146351)。

[0038] 所治疗的MPNST还可以为过表达一种或多种SNAG-结构域转录因子,例如Snail1(Snail)、Snail2(Slug)、Snail3(Smuc)、Scratch 1、Scratch 2、Gfi-1、Gfi-1B、Insm1、Insm2、Ovol-1(Ovo-样1)、Ovol-2和/或Ovol-3的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。

[0039] 此外,所治疗的MPNST可以为与非整倍性相关(例如其中一条或多条染色体以多于两个拷贝和/或不均匀的拷贝数存在)的MPNST(包括例如上述特别类型的MPNST的任一种)。

[0040] 所治疗的MPNST(还包括上述特别类型的MPNST的任一种)还可以为转移性MPNST。因此,所治疗的MPNST可以为已经形成转移灶的原发性MPNST,即已经扩散至个体身体的一个或多个其它部位(例如肺和/或骨)。特别地,MPNST可以为例如转移性I型神经纤维瘤病关联的MPNST、转移性散发性MPNST或转移性辐射诱发的MPNST。

[0041] 所治疗的MPNST(还包括上述特别类型的MPNST的任一种)还可以为复发或难治性MPNST。特别地,MPNST可以为例如复发或难治性I型神经纤维瘤病关联的MPNST、复发或难治性散发性MPNST或复发或难治性辐射诱发的MPNST。

[0042] LSD1抑制剂在治疗MPNST中的治疗作用可以在另外的体外或体内试验以及人体的临床试验中得到进一步证实,药物开发领域的技术人员易于建立这些试验。

[0043] LSD1抑制剂

[0044] 如本文所用,“LSD1抑制剂”是指减少、降低、阻断或抑制LSD1的基因表达、活性或功能的化合物/物质。用作LSD1抑制剂的化合物在本领域中是已知的。通常,任何用作LSD1抑制剂的分子均可以在本发明的背景下使用。优选地,LSD1抑制剂为小分子。此外,LSD1抑制剂可以为不可逆LSD1抑制剂或可逆LSD1抑制剂。另外如下面的实施例1中所示,根据本发明,不可逆和可逆LSD-1抑制剂均可以用于治疗MPNST。典型不可逆LSD1抑制剂包括基于环丙基胺的化合物,如亚达司他和泊美德司他,其属于实施例1中使用的LSD1抑制剂。可逆LSD1抑制剂的代表性的实例为化合物普罗德姆司他,其也在实施例1中使用。优选地,LSD1抑制剂为选择性LSD1抑制剂;如本文所用,“选择性LSD1抑制剂”是指LSD1抑制剂,其对LSD1表现出的选择性至少是对其它FAD-依赖性单胺氧化酶,特别是对MAO-A和MAO B的10-倍(优选至少100-倍)的选择性(例如可以通过测定LSD1、MAO-A和MAO-B的IC_{50}值来评估)。

[0045] 将小分子LSD1抑制剂的示例性清单提供在下表中:

[0046]

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

[0047]

4-[[4-[[[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基]甲基]-1-哌啶基]甲基]-苯甲酸	GSK2879552	
4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-苯基丁-1-烯-2-基)环丙基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙醇		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-苯基丁-1-烯-2-基)环丙基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-1,3-二醇		
4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈	TAS1440	

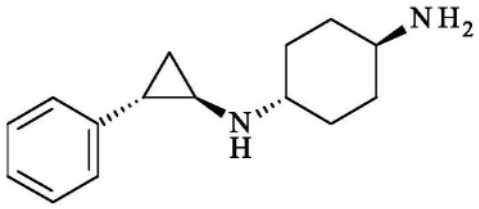
[0048] 因此,本发明使用的LSD1抑制剂可以为例如上表中列出的特别化合物中的任一种或这些化合物的任一种的药学上可接受的盐。

[0049] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂为本领域已知的LSD1抑制剂,包括例如下列文献中公开的化合物中的任一种:WO2010/043721、WO2010/084160、WO2010/143582、WO2011/035941、WO2011/042217、WO2011/131576、WO2011/131697、WO2012/013727、WO2012/013728、WO2012/045883、WO2012/135113、WO2013/022047,EP2743256A1、WO2013/025805、WO2013/057320、WO2013/057322、WO2014/058071、EP2907802A1、WO2014/084298,EP2927212A1、WO2014/086790、WO2014/164867、WO2014/194280、WO2014/205213、WO2015/021128、WO2015/

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

[0050] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺、伐非德司他、4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈及其药学上可接受的盐(即上述化合物的任一种的药学上可接受的盐)。

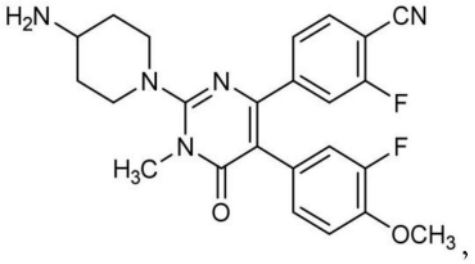
[0051] 亚达司他为选择性和不可逆LSD1抑制剂。亚达司他为下式的化合物的INN:

[0052] 

,

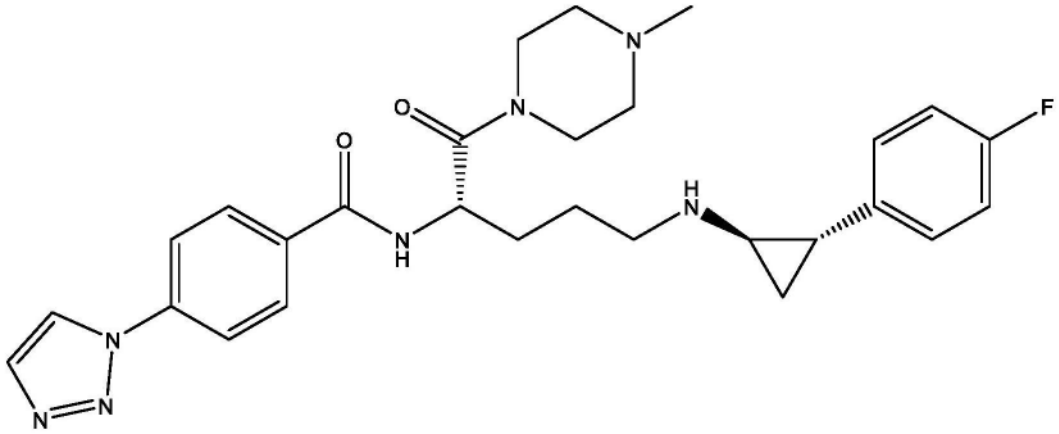
[0053] [CAS注册号1431304-21-0],也称作ORY-1001或(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺。亚达司他已经描述在例如WO2013/057322的实施例5中。亚达司他的药学上可接受的盐、包括盐酸盐(特别是亚达司他二盐酸盐)也描述在WO2013/057322中。

[0054] 普罗德姆司他为下式的可逆LSD1抑制剂

[0055] 

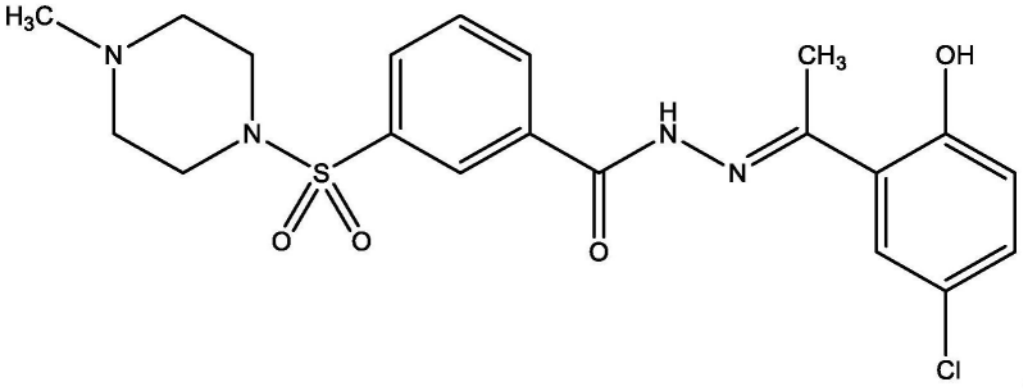
[0056] [CAS注册号1821307-10-1],也称作CC-90011,化学名为4-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟苄腈。普罗德姆司他已经描述在例如WO2015/168466和WO2017/79670中。其中还描述了其药学上可接受的盐,包括苯磺酸盐。

[0057] 泊美德司他为下式的不可逆LSD1抑制剂

[0058] 

[0059] [CAS注册号1990504-34-1],也称作IMG-7289,化学名为N-[(2S)-5-{[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基]氨基}-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺。泊美德司他已经描述在例如WO2016/130952和WO2018/35259中。其中还描述了其药学上可接受的盐,包括双甲苯磺酸盐。

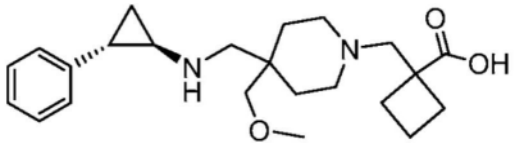
[0060] 塞利德司他为下式的LSD1抑制剂

[0061] 

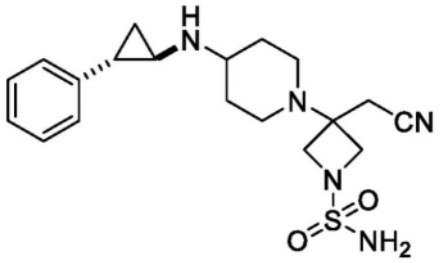
[0062] [CAS注册号1423715-37-0],也称作SP-2577,化学名为(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟基苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酰肼。塞利德司他已经描述在例如WO2013/025805和WO2014/205213中。

[0063] 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)

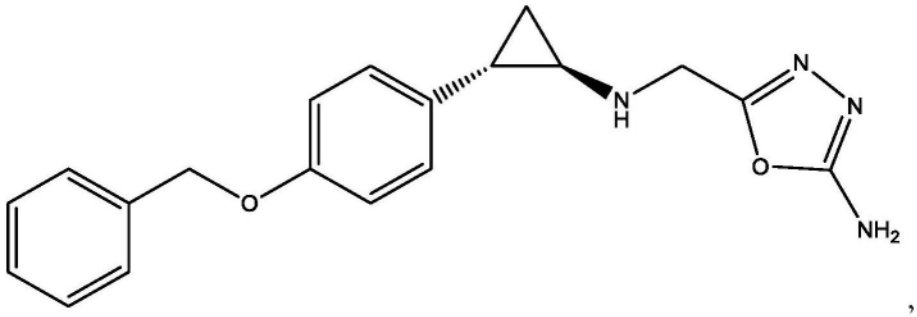
环丁烷甲酸为不可逆LSD1抑制剂,其描述在例如WO2015/123465和WO2017/27678中。其中还描述了其药学上可接受的盐,包括对甲苯磺酸盐。该化合物的结构可以描述如下:

[0064] 

[0065] 3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺为不可逆LSD1抑制剂,其描述在例如WO2020/047198中。其中还描述了其药学上可接受的盐。该化合物的结构可以描述如下:

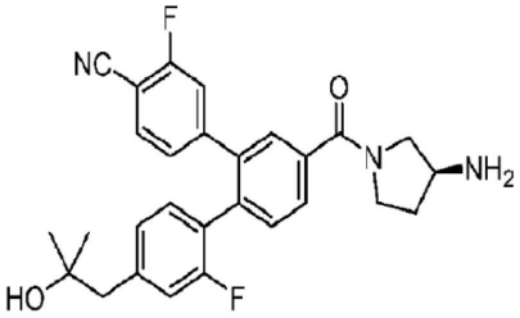
[0066] 

[0067] 伐非德司他为下式的不可逆LSD1抑制剂:

[0068] ,

[0069] 也称作ORY-2001、5-((((1R,2S)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺或(-)5-((((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。伐非德司他已经描述在例如WO2012/13728的实施例35中。

[0070] 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈为LSD1抑制剂,其描述在例如WO2017/090756(或EP3381896A1;参见实施例37)、WO2021/095835、WO2022/240886和WO2023/054547中。其中还描述了该化合物的药学上可接受的盐,包括苯甲酸盐、山梨酸盐、琥珀酸盐、L-酒石酸盐、盐酸盐、半富马酸盐、单富马酸盐、半草酸盐、单草酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐或马来酸盐。该化合物的特别的固体形式描述在WO2022/240886中。该化合物在本文中也称作“TAS1440”。该化合物的结构可以描述如下:

[0071] 

[0072] LSD1抑制剂的其它实例包括SYHA1807或其药学上可接受的盐或JBI-802或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺、4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苄腈及其药学上可接受的盐。

[0074] 特别地,LSD1抑制剂可以选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他、塞利德司他、1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷甲酸、3-(氰基甲基)-3-(4-{[(1R,2S)-2-苯基环丙基]氨基}哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺及其药学上可接受的盐。

[0075] 在优选的实施方案中,LSD1抑制剂选自亚达司他、普罗德姆司他、泊美德司他及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,LSD1抑制剂为普罗德姆司他或其药学上可接受的盐(例如普罗德姆司他苯磺酸盐)。在一些实施方案中,LSD1抑制剂为泊美德司他或其药学上可接受的盐(例如泊美德司他双甲苯磺酸盐)。

[0076] 特别优选的LSD1抑制剂为亚达司他或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,亚达司他作为二盐酸盐使用(即亚达司他二盐酸盐)。

[0077] 除非另有特别指示,否则贯穿于本说明书和权利要求书中任何所涉及的LSD1抑制剂(例如亚达司他)包括非盐形式及其任一药学上可接受的盐这样的LSD1抑制剂。当LSD1抑制剂为亚达司他时,优选以药学上可接受的盐的形式使用,优选盐酸盐,更优选二盐酸盐。

[0078] 药物制剂

[0079] 本发明使用的LSD1抑制剂以及本发明使用的包含LSD1抑制剂的任意药物组合物可以通过任意适合于所治疗病症的途径施用。示例性的途径包括口服、非肠道(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、吸入、皮内、鞘内、硬膜外和输注技术)、经皮、直肠、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。优选地,通过口服施用LSD1抑制剂(或相应的药物组合物)。

[0080] 可以以任意便利的药物组合物或制剂的形式施用本发明使用的LSD1抑制剂,例如作为片剂、散剂、胶囊剂、溶液剂、分散体、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物/制剂可以包含药物制剂中常用的组分,例如稀释剂、载体、pH修饰剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂、抗氧化剂和/或其它活性剂。它们还可以包含其它具有治疗活性或治疗价值的物质。

[0081] 通过混合LSD1抑制剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂制备典型的制剂。适合的赋形剂是本领域技术人员众所周知的,并且详细描述在如下文献中:例如“Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”(2004)Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia;“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(2000)Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia;或“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(2005)Pharmaceutical Press,Chicago。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、

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

[0082] 对于口服递送,可以将LSD1抑制剂掺入制剂,该制剂包含药学上可接受的载体,例如粘合剂(例如明胶、纤维素或黄蓍胶)、赋形剂(例如淀粉或乳糖)、润滑剂(例如硬脂酸镁或二氧化硅)、崩解剂(例如藻酸盐、Primogel或玉米淀粉)和甜味剂或矫味剂(例如葡萄糖、蔗糖、糖精、水杨酸甲酯或薄荷)。可以通过口服递送制剂,例如以封装的明胶胶囊剂或压制片剂的形式。胶囊剂和片剂可以通过任何常规技术制备。胶囊剂和片剂还可以用本领域已知的多种包衣剂包衣以修饰胶囊剂和片剂的风味、味道、颜色和形状。此外,液体载体、例如脂肪油也可以包含在胶囊剂中。

[0083] 适合的口服制剂也可以为混悬剂、糖浆剂、咀嚼胶、糯米纸囊剂、酏剂等形式。如果期望,也可以包括用于修饰特殊形式的风味、味道、颜色和形状的常规试剂。此外,为了便于无法吞咽的个体通过肠内饲管施用,可以将活性化合物溶于可接受的亲脂性植物油媒介物,例如橄榄油、玉米油或红花油。

[0084] LSD1抑制剂还可以以溶液剂或混悬剂的形式或能够在使用前转化为溶液剂或混悬剂的冻干形式通过非肠道施用。在此类制剂中,可以使用稀释剂或药学上可接受的载体,例如无菌水和生理盐水缓冲液。其它常规溶剂、pH缓冲剂、稳定剂、抗菌剂、表面活性剂和抗氧化剂均可以包括在内。例如,有用的组分包括氯化钠、乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐缓冲剂、甘油、右旋糖、固定油、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙二醇、丙二醇、硫酸氢钠、苄醇、抗坏血酸等。可以将非肠道制剂储存在任何常规容器中,例如小瓶和安瓿。

[0085] 用于LSD1抑制剂缓释的皮下植入也可以是适合的施用途径。这需要进行外科手术,以便将任意适合制剂中的LSD1抑制剂植入皮下空间,例如前腹壁下方。参见例如Wilson等人(1984)J.Clin.Psych.45:242-247。水凝胶可以用作LSD1抑制剂缓释的载体。水凝胶在本领域中是众所周知的。它们通常通过将高分子量生物相容性聚合物交联成网状结构制成,该网状结构在水中溶胀成凝胶样材料。优选地,水凝胶是可生物降解的或可生物吸收的。为了本发明的目的,由聚乙二醇、胶原蛋白或聚(乙醇酸-共-L-乳酸)制成的水凝胶可能是有用的;参见例如Phillips等人(1984)J.Pharmaceut.Sci.,73:1718-1720。

[0086] 可以将药物组合物如口服和非肠道组合物配制成单位剂型,以易于施用和剂量均匀。如本文所用,“单位剂型”是指物理上离散的单位,其适合作为给个体施用的单位剂量,每个单位包含预定量的经计算产生期望的治疗效果的活性成分与一种或多种适合的药用载体。

[0087] 亚达司他的适合的口服剂型公开在例如WO2019/211491中。

[0088] 特别地,亚达司他可以以固体口服剂型的形式提供,例如片剂或胶囊剂。可选择的是,亚达司他也可以以口服液体组合物的形式提供,特别是口服溶液剂,例如口服水溶液剂(可以例如由用于重构的粉末制备相应的口服溶液剂,包括口服水溶液剂)。如上所解释的,优选以亚达司他二盐酸盐的形式使用亚达司他。

[0089] 为了治疗MPNST,可以以任意适合的方式施用LSD1抑制剂(或相应的药物组合物),如医学领域技术人员所确定的。适合的剂量和适合的施用持续时间和频率可以在宽限制内改变,并且可以由例如个体病情、疾病的具体类型和严重性、活性成分的具体形式和施用方法等这样的因素决定。通常,适合的剂量和施用方案提供了足以提供治疗益处的量的LSD1

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

[0090] LSD1抑制剂的适合的剂量和给药方案取决于所用的具体LSD1抑制剂、其LSD1抑制功效、其药代动力学特性和其它因素,如本领域技术人员众所周知的。

[0091] 亚达司他为高度有效的活性药物成分(HPAPI)。因此,预期的每日剂量非常低,例如低于1mg/天。因此,药物制剂(包括例如固体口服形式)中的药物载量通常也非常低(例如低于1mg API/100mg固体口服形式)。通常,对于成年人个体(即18岁或以上的人个体),在口服施用的情况下(例如作为片剂、胶囊剂或口服溶液剂,包括口服水溶液剂),如本文所述的约50μg-约300μg、优选约75μg-约300μg(例如约75μg、约100μg、约125μg、约150μg、约175μg、约200μg、约225μg、约250μg、约275μg或300μg或上述每日剂量中任意两个之间的任意范围)的亚达司他的每日剂量应当是适合的,不过,当必要时,可以调整这些限制。例如,上述剂量可以降低用于儿科应用,特别是用于对年龄小于18岁(例如0-2岁,2-12岁,或12至小于18岁)的人个体的口服施用。如本文所用,术语"μg"(或"ug")是指微克。

[0092] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂为亚达司他(或其药学上可接受的盐,例如亚达司他二盐酸盐),并且每周五天施用/两天休息(5/2)。

[0093] 在一些实施方案中,LSD1抑制剂为亚达司他(或其药学上可接受的盐,例如亚达司他二盐酸盐),并且以约50μg-约300μg、优选约75μg-约300μg(例如约100μg-约300μg)的每日剂量向成年人个体口服施用,每周五天施用/两天休息(5/2)。本文反映出的亚达司他剂量是指亚达司他游离碱的相应量。在一些实施方案中,以约75μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约100μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约150μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约200μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约250μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。在一些实施方案中,以约300μg的每日剂量口服施用亚达司他,每周五天施用/两天休息(5/2)。如上所解释的,可以降低这些剂量以便儿科应用。

[0094] 组合治疗

[0095] 可以在单一疗法中施用本发明使用的LSD1抑制剂(例如无需同时施用任何其它治疗剂或无需同时施用任何其它抗癌剂)。因此,本发明涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物),其用于MPNST的单一疗法治疗。本发明还涉及用于MPNST的单一疗法治疗的相应方法和用途。

[0096] 然而,还可以将LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂,特别是一种或多种另外的抗癌剂组合施用。如果LSD1抑制剂与另外的抗癌剂组合应用,则每种化合物的剂量与相应化合物单独使用时的剂量不同,特别地,可以使用任一或两种化合物的较低剂量。

[0097] LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种另外的抗癌剂)的组合可以包含在单一药物制剂或单独的药物制剂中同时/伴随施用LSD1抑制剂和另外的治疗剂,或者依次/单独施用LSD1抑制剂和另外的治疗剂。如果依次施用,则可以首先施用任一

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

[0098] 此外,LSD1抑制剂也可以与物理疗法、特别是放疗组合施用。本发明还涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)和物理疗法(特别是放疗)的组合用途。物理疗法(或放疗)可以在施用LSD1抑制剂之前、之后或与之同时开始(例如在施用LSD1抑制剂之前或之后约1-72小时)。

[0099] 因此,本发明涉及LSD1抑制剂,其用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合治疗MPNST。本发明还涉及包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合治疗MPNST。本发明还涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物),其用于治疗MPNST,其中将LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物)与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合施用。本发明还涉及LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物),其用于治疗MPNST,其中LSD1抑制剂(或包含LSD1抑制剂的药物组合物)用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合应用和/或与放疗组合应用。本发明还涉及:(i)用于治疗MPNST的抗癌剂与LSD1抑制剂组合;(ii)用于治疗MPNST的抗癌剂,其中将抗癌剂与LSD1抑制剂组合施用;或(iii)用于治疗MPNST的抗癌剂,其中将抗癌剂与LSD1抑制剂组合应用。

[0100] 本发明还提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂(或治疗有效量的包含LSD1抑制剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物)与治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合。

[0101] 此外,本发明涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合在治疗MPNST中的用途。本发明还涉及抗癌剂与LSD1抑制剂组合在治疗MPNST中的用途。

[0102] 本发明还涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合和/或与放疗组合在制备用于治疗MPNST的药物(或药物组合物)中的用途。本发明还涉及抗癌剂与LSD1抑制剂的组合在制备用于治疗MPNST的药物中的用途。本发明还涉及LSD1抑制剂与一种或多种另外的抗癌剂在制备用于治疗MPNST药物中的用途,其中所述药物包含在同一药物制剂或单独的药物制剂中的LSD1抑制剂和另外的抗癌剂。本发明还涉及LSD1抑制剂在制备用于治疗MPNST的药物中的用途,其中制备所述药物用于与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)和/或与放疗组合应用(或用于组合应用)。本发明还涉及抗癌剂在制备用于治疗MPNST的药物中的用途,其中制备所述药物用于与LSD1抑制剂组合应用(或用于组合应用)。

[0103] 本发明还提供了组合产品,其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂),用于治疗MPNST。因此,

LSD1抑制剂和另外的治疗剂(特别是另外的抗癌剂)可以存在于单一药物制剂中(即存在于同一药物制剂中),或可以将它们各自提供在不同(单独的)药物制剂中。

[0104] 本发明还提供了药物组合物,其包含LSD1抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)组合以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于治疗MPNST。

[0105] 本发明还提供了制品(或药盒),其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂),用于治疗MPNST。

[0106] 本发明还提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的上述组合产品、药物组合物或制品。特别地,本发明提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的组合产品,其在同一药物制剂或单独的药物制剂中包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)。本发明还提供了在有需要的个体中治疗MPNST的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的LSD1抑制剂和治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)。

[0107] 本发明还提供了包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)的组合在制备用于治疗MPNST的药物(或药物组合物)中的用途。本发明还提供了包含LSD1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂(特别是一种或多种另外的抗癌剂)的组合在治疗MPNST中的用途。

[0108] 抗癌剂(特别是本文上述段落中的任一个涉及的“抗癌剂”或“一种或多种另外的抗癌剂”)可以选自例如MEK抑制剂(特别是MEK1和/或MEK2抑制剂;例如司美替尼)、Pi3K抑制剂(例如库潘尼西)、mTOR抑制剂(例如替西罗莫司)、ERK抑制剂(特别是ERK1和/或ERK2抑制剂;例如优立替尼)、kRAS抑制剂(例如索托拉西布)、EGFR抑制剂(例如拉帕替尼)、cKIT抑制剂(例如伊马替尼)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、DNA嵌入剂(例如多柔比星)、RAF抑制剂(特别是BRAF抑制剂;例如索拉非尼)、VEGFR抑制剂(例如卡博替尼)、ALK抑制剂(例如克唑替尼)、谷氨酰胺酶抑制剂(例如替拉格司他)、JAK抑制剂(或Janus激酶抑制剂;例如托法替尼)、PLK1抑制剂(例如伏拉塞替)、Bcl2抑制剂(例如维奈托克)、HDAC抑制剂(例如伏立诺他)、HSP90抑制剂(例如奥那司匹)、Wnt/β-连环蛋白途径抑制剂(例如OMP-18R5)、Aurora激酶抑制剂(例如阿立塞替)、MDM2抑制剂(例如艾瑞迈定)、CDK4/6抑制剂(例如阿贝西利)、YAP/TAZ途径抑制剂(例如帕唑帕尼)、SOS抑制剂(例如BI 1701963)、Grb2抑制剂(例如BP1001)、BET抑制剂(特别包括BRD4抑制剂;例如GSK1210151A)、AKT抑制剂(例如帕他色替)、MNK抑制剂(例如ETC-206)、NTRK抑制剂(例如恩曲替尼)、SPH2抑制剂(例如JAB-3068)和PP2A抑制剂(例如LB100)。

[0109] MEK抑制剂可以为例如司美替尼、曲美替尼、考比替尼、比美替尼、米达美替尼、匹马赛替尼(pimasertib)、瑞法替尼、扎诺替尼、艾沃美替尼、HL-085、FCN-159、TAK-733或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Pi3K抑制剂可以为例如库潘尼西、阿培利司、艾代拉利司、度维利塞、厄布利塞、布帕利司、扎那利塞、林普利塞、帕萨利司、莱尼利西布、帕沙利西、伊那利塞、塞拉贝利赛(serabelisib)、匹替利司、他塞利西布、特那利司、依加利塞、GSK2636771、MEN1611、AMG-319或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。mTOR抑制剂可以为例如替西罗莫司、依维莫司、西罗莫司或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。

ERK抑制剂可以为例如优立替尼或其药学上可接受的盐。kRAS抑制剂可以为例如索托拉西布、阿达格拉西或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。EGFR抑制剂可以为例如拉帕替尼、吉非替尼、埃罗替尼、奥希替尼、阿法替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。cKIT抑制剂可以为例如伊马替尼、索拉非尼、拉帕替尼、舒尼替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。蛋白酶体抑制剂可以为例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。DNA嵌入剂可以为例如多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。RAF抑制剂可以为例如索拉非尼、康奈非尼、达拉非尼、维莫非尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。VEGFR抑制剂可以为例如卡博替尼、阿西替尼、乐伐替尼、尼达尼布、培唑帕尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。ALK抑制剂可以为例如克唑替尼、艾乐替尼、色瑞替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。谷氨酰胺酶抑制剂可以为例如替拉格司他或其药学上可接受的盐。JAK抑制剂可以为例如托法替尼、芦可替尼、乌帕替尼、阿布西替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。PLK1抑制剂可以为例如伏拉塞替、奥文色替、瑞格色替、BI 2536或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Bcl2抑制剂可以为例如维奈托克、那维托克(navitoclax)、奥巴妥拉或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。HDAC抑制剂可以为例如伏力诺他、贝利司他、帕比司他、罗米地辛、普拉诺司他、罗诺斯他、奎诺司他、阿贝司他、瑞米诺司他、吉维司他、恩替司他和莫西司他或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。HSP90抑制剂可以为例如奥那司匹、芦米司匹、加特司匹、格尔德霉素、IPI-504、他司匹霉素、阿螺旋霉素或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Wnt/β-连环蛋白途径抑制剂可以为例如OMP-18R5、OMP-54F28、OTSA101、SAH-BCL9、XAV939、IWR1、JW74、J01-017a、PKF115-584、PKF118-310、NCB-0846、LGK974、CWP232291、PRI-724、舒林酸、维莫德吉、格拉德吉或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Aurora激酶抑制剂可以为例如阿立塞替、陶扎色替、巴拉塞替、达鲁舍替或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。MDM2抑制剂可以为例如艾瑞迈定、依达奴林、RO5045337、RO5503781、AMG232、CGM097、SAR405838、MK-8242、ALRN-6924或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。CDK4/6抑制剂可以为例如阿贝西利、瑞波西利、哌柏西利或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。YAP/TAZ途径抑制剂可以为例如K-975、TED-347、帕唑帕尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。SOS抑制剂可以为例如BI 1701963、BI 3406、BAY-293或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。Grb2抑制剂可以为例如BP1001、CGP78850、CGP85793或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。BET抑制剂可以为例如ABBV-075、ABBV-744、AZD5153、BAY1238097、CPI-203、CPI-0610、GSK1210151A(或I-BET 151)、GSK1324726A(I-BET 726)、GSK525762(或I-BET 762)、JQ1、LY294002、MS 436、MS 645、MT-1、奥利诺内、OTX-015、RVX-208、TEN-010或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。AKT抑制剂可以为例如帕他色替、乌洛舍替、阿氟色替、MK-2206、曲西立滨、乳醌霉素、AZD5363、米兰塞替、卡匹色替或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。MNK抑制剂可以为例如ETC-206、SEL-201、BAY1143269、托米沃色替、CGP57380或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。NTRK抑制剂可以为例如恩曲替尼、拉罗替尼或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。SPH2抑制剂可以为例如JAB-3068、TNO155、SHP099、RMC-4550、IACS-13909或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。PP2A抑制剂可以为例如LB100、斑蝥素、斑蝥

酸、磷酸已烷雌酚、福司曲星或这些活性剂的任一种的药学上可接受的盐。上述抗癌剂的任一种通常可以以非盐形式或药学上可接受的盐的形式使用。本发明特别和分别涉及本文所述的LSD1抑制剂的每一种与上述抗癌剂的每一种的组合。

[0110] 如上所述,与本发明LSD1抑制剂组合使用的一种或多种另外的治疗剂可以为(或可以包括)一种或多种另外的抗癌剂。可选择的是或此外,一种或多种另外的治疗剂还可以包括止吐剂。因此,本发明还涉及与一种或多种另外的抗癌剂组合和与止吐剂组合(和任选另外与放疗组合)用于治疗MPNST的LSD1抑制剂;本发明还涉及相应的方法和用途(包括上文所述的所有方法和用途),包括组合施用LSD1抑制剂、一种或多种另外的抗癌剂和止吐剂。止吐剂可以为例如5-HT_3拮抗剂(或"setron"),例如帕洛诺司琼(任选与奈妥吡坦组合)、雷莫司琼、阿洛司琼、昂丹司琼、托烷司琼、格拉司琼、多拉司琼、阿扎司琼,贝美司琼、西兰司琼、来立司琼、利卡司琼或扎托司琼;奥氮平;皮质类固醇,例如甲泼尼松或地塞米松;或丙氯拉嗪。

[0111] 制品

[0112] 本发明的药物组合物(或制剂)可以与施用说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

[0113] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了制品,其包含LSD1抑制剂或含有LSD1抑制剂的药物组合物,其用于治疗如本文所述的MPNST。

[0114] 在一些实施方案中,制品包含容器和如本文所述用于本发明用途的药物组合物。

[0115] 在一些实施方案中,本发明提供了制品(或药盒),其包含容器和组合产品(如上文所述),用于治疗MPNST。本发明还提供了制品(或药盒),其包含:(i)包含LSD1抑制剂的第一容器,(ii)包含另一种抗癌剂(如上所述)的第二容器,以及(iii)任选包含一种或多种另外的抗癌剂的一个或多个另外的容器,其用于治疗MPNST。

[0116] 制品还可以包含标签或说明书。术语"说明书"用于指通常包括在治疗产品商业包装中的说明,其包含有关使用此类治疗产品的适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。适合的容器包括例如泡罩包装、瓶子、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料制成,例如玻璃或塑料。容器可以容纳有效治疗病症的组合物或制剂,并且可以具有无菌进入端口(例如,容器可以为静脉内溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。标签或说明书指示组合物用于治疗所选病症,特别是MPNST。可选择的是或另外,制品还可以包含第二容器,该第二容器包含药学上可接受的缓冲液,例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液和右旋糖溶液。其可以还包括从商业和用户观点来看期望的其它材料,包括其它缓冲液、稀释液、过滤器、针头和注射器。

[0117] 制品或药盒还可以包含一种或多种其它抗癌剂的组合施用说明(如上所述)。例如,如果药盒包含含有LSD1抑制剂的第一药物组合物/制剂和含有另外的抗癌剂的第二药物组合物/制剂,则该药盒还可以包含给有需要的个体同时、依次或单独施用第一和第二药物组合物/制剂的说明。

[0118] 在另一个实施方案中,制品适用于递送固体口服形式的LSD1抑制剂,例如片剂或胶囊剂。此类制品优选包括多个单位剂量。此类制品可以包含具有剂量按照预期用途的顺序排列的卡片。此类制品的实例为"泡罩包装"。泡罩包装在包装行业中是众所周知的,并且广泛用于包装药品单位剂型。如果期望,可以以例如数字、字母或其它标记的形式或日历插

页的形式提供记忆辅助,从而指定治疗计划中可以施用所述剂量的日期。

[0119] 根据一个实施方案,制品或药盒可以包含:(i)其中包含LSD1抑制剂的第一容器;(ii)其中包含另外的抗癌剂的第二容器;以及任选(iii)其中包含另外的抗癌剂的第三容器,其中第三容器中的抗癌剂不同于第二容器中的抗癌剂。可选择的是或另外,药盒可以包含另外的容器,其包含药学上可接受的缓冲液,例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液或右旋糖溶液。它还可以包含从商业和用户观点来看所期望的其它材料,包括其它缓冲液、稀释液、过滤器、针头和/或注射器。

[0120] 如果制品或药盒包含LSD1抑制剂的组合物和另外的抗癌剂的组合物,则该药盒可以包含用于容纳单独组合物的容器,例如分开的瓶或分开的箔包;然而,单独的组合物也可以包含在单个不可分割的容器内。通常,药盒包含单独组分的施用说明。当单独组分优选以不同的剂型(例如口服和非肠道)施用时,在不同的剂量间隔施用时,或者当开据处方的临床医师或兽医期望递增组合的单个组分时,药盒形式特别有利。

[0121] 定义

[0122] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0123] 除非另有特别说明,否则下列定义在整个本说明书和权利要求书中适用。

[0124] 就本发明的目的而言,“个体”(或“患者”)包括人和其它动物,特别是哺乳动物。因此,本发明的方法和用途适用于人疗法和兽医应用。在优选的实施方案中,个体(或患者)为哺乳动物(例如人或非人的哺乳动物),并且最优选个体为人(例如男性或女性)。人个体可以具有任何年龄,包括例如0至2岁、2至12岁、12至18岁、或18岁或以上。

[0125] 如本文所用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等通常指获得期望的药理学和/或生理学效果。这包括部分或完全治愈或改善疾病(即MPNST)和/或归因于疾病的症状或不良反应,或部分或完全阻止疾病的进展和/或归咎于疾病的症状或不良反应。如本文所用,术语“治疗”涵盖个体疾病(即MPNST)的任何治疗,包括但不限于抑制MPNST,即阻止、延迟或减缓其发展/进展;或缓解MPNST,即导致其(完全或部分)消退、缓解、纠正或减缓。本发明特别并且明确地涉及这些治疗形式中的每一种。

[0126] 如本文所用,术语本发明化合物(特别是LSD1抑制剂)的“治疗有效量”或“有效量”是指足以在个体中产生期望的生物效应(例如治疗效果或益处)的量。因此,当给患有或易患疾病的个体施用时,化合物的治疗有效量可以为足以治疗疾病(即MPNST)和/或延缓疾病的发作或进展,和/或缓解疾病的一种或多种症状的量。治疗有效量将取决于化合物、所治疗的疾病状态、所治疗疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医的判断以及其它因素而不同。

[0127] 术语“药学上可接受的”表示可用于制备药物组合物的材料的属性,通常是安全的、无毒的,在生物学上或其它方面均非不期望的,并且是兽医和/或人药物用途可接受的。

[0128] 如本文所用,“药学上可接受的盐”旨在指保留指定化合物的游离酸和/或碱的生物有效性,并且在生物学或其它方面非不期望的盐。化合物可以具有一个或多个足够酸性或足够碱性的官能团,或两者兼而有之,并且由此与多种无机或有机碱以及无机或有机酸中的任何一种反应,形成药学上可接受的盐。示例性的药学上可接受的盐包括通过本文所述化合物(特别是LSD1抑制剂,例如亚达司他)与无机酸或有机酸反应制备的那些盐,例如

盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸酯、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟基丁酸盐、乙醇酸盐,酒石酸盐、甲磺酸盐(methane-sulfonate)(或甲磺酸盐(mesylate))、乙磺酸盐、丙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)(或苯磺酸盐(besylate))、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐、丙酮酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐或水杨酸盐。当化合物(特别是LSD1抑制剂)带有酸性部分时,其适合的药学上可接受的盐可以包括:碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,所述有机配体例如氨、烷基胺、羟烷基胺、赖氨酸、精氨酸、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因等。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的(参见,例如Stahl PH&Wermuth CG(编辑),“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use”,Wiley-VCH,2002,以及其中引用的参考文献,所有这些均通过引用并入本文)。

[0129] 术语“药物组合物”和“药物制剂”(或“制剂”)可以互换使用,并且表示包含治疗有效量的活性药物成分(特别是LSD1抑制剂)与一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物或溶液,其施用于有此需要的个体(例如人)。

[0130] 术语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”可以互换使用,并且表示药物组合物中任何药学上可接受的成分,这些成分不具有治疗活性,并且对所施用的个体无毒性,例如用于配制药品的崩解剂、粘合剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张力剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载体、稀释剂、润滑剂等。根据既定的政府标准,包括美国食品和药品管理局和/或欧洲药品管理局颁布的标准,它们通常对施用于人是安全的。药学上可接受的载体或赋形剂是本领域技术人员众所周知的。

[0131] 如本文所用,术语“抑制剂”表示与特定配体竞争、减少、阻断、抑制、消除或以任何方式干扰特定配体与特定受体或酶结合的化合物,和/或以任何方式减少、阻止、抑制、消除或干扰特定蛋白质(例如受体或酶)的活性或功能的化合物。

[0132] 如本文所用,“小分子”是指具有等于或低于900Da(道尔顿),优选低于500Da的分子量的有机化合物。分子量是分子的质量,并且计算为每种组成元素的原子量之和乘以分子式中该元素的原子数。

[0133] 如本文所用,术语“包含(comprising)”(或“包含(comprise)”、“包含(comprises)”、“包含(contain)”、“包含(contains)”或“包含(containing)”)具有“除其它外包含”的含义,即“除其它任选要素外,还包含…”,另有明确指示或相反指示的除外。除此之外,该术语还包括“基本上由...组成”和“由...组成”的狭义含义。例如,术语“A包含B和C”具有“A除其它外包含B和C的含义”,其中A可以包含其它任选元素(例如,“A包含B、C和D”也将被涵盖在内),但该术语还包括“A主要由B和C组成”的含义和“A由B和C组成”的含义(即,A中不包含除B和C以外的其它要素)。

[0134] 如本文所用,除非上下文另有明确规定,否则不定冠词“一种(a)”和“一种(an)”以

及定冠词“该(the)”包括复数和单数指代物。

[0135] 术语“约”或“近似”是指由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定该值。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”是指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”是指在给定值或范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%内。与术语“约”相关提供的任何数值或范围的引用也包括所涉及的相应特定值或范围。

[0136] 此外,应当理解,在本文提供/描述数值范围的任何地方,本发明都特别提供了相应数值范围所涵盖的所有数值和子范围。因此,本发明特别和单独地涉及落入本文所述数值范围内的每个值,以及本文所述的数值范围所涵盖的每个和任何子范围。

[0137] 本说明书通过其化学式和相应的化学名称描述了多种化合物。如果任何化学式与本文所示的相应化学名称之间存在冲突,则本发明特别和单独地涉及由化学式定义的化合物和由化学名称定义的化合物。

[0138] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均以引用的方式整体并入本文。

实施例

[0139] 提供下列实施例是为了示例本发明。不应将它们视为限制本发明的范围,而仅为其代表。

[0140] 实施例1:LSD1抑制剂在MPNST存活率测定中的作用

[0141] 1.1试验设计

[0142] 将无支原体MPNST细胞系(参见表1)以最佳细胞密度接种在96-孔板中的50μL/孔完全培养基(DMEM高糖,补充1×GlutaMAX™、1×丙酮酸钠和10%胎牛血清(FBS),Thermo Fisher)中,以确保在整个试验过程中的对数期生长(参见表1)。接种后第二天,将50μL包含9个系列稀释液(1:3)的2×浓缩亚达司他(LSD1抑制剂;作为二盐酸盐使用)的培养基加入细胞中,以获得100μL细胞,每次稀释用1×浓缩化合物处理。依托泊苷(拓扑异构酶II/DNA合成抑制剂)也包括在内,作为本测定的阳性对照。另外,从MPNST细胞系组中,选择两个细胞系(sNF96.2和sNF02.2)来评估其它LSD1抑制剂的作用,即泊美德司他(双甲苯磺酸盐)和普罗德姆司他(苯磺酸盐)。每种试验条件均进行一式三份技术测试,包括仅使用培养基的孔和经过媒介物处理的对照,分别用于背景校正和校准。处理后,将细胞在37℃在潮湿和受控的5%CO_2气氛中温育72小时。此时,通过在每次相应稀释时加入50μL补充有1×浓缩化合物的培养基来进行化合物和培养基更新。按照制造商的说明,在使用MTT测定法(Sigma-Aldrich)或AlamarBlu™细胞存活率试剂(Life Technologies)评估细胞存活率之前,将细胞再温育72小时(总计6天)。将背景计算为仅培养基对照的平均值,并且从每个数据点中减去。计算背景校正一式技术三份的平均值,并且通过媒介物处理对照的平均值(相当于100%的存活率)进行校准。使用GraphPad PRISM®9.0.1版(GraphPad Software,Inc.,La Jolla,CA/USA)分析数据,以计算最佳拟合曲线和EC_{50}值(相当于获得半数(50%)最大作用的化合物浓度;较低的EC_{50}值由此指示更大的功效)。

[0143]

细胞系	细胞密度(细胞/孔)
MPNST-SP-01	1000

MPNST-NF1-08	8000
MPNST-NF1-09	1000
MPNST-NF1-18b	500
MPNST-SP-10	4000
ST88-14	2000
NMS-2	2000
S462	1000
90-8TL	2000
HS-PSS	2000
sNF02.2	1000
sNF96.2	8000

[0144] 表1:所用的细胞系及其相应的接种密度

[0145] 1.2结果

[0146] 一组12个MPNST细胞系用于评估LSD1抑制剂亚达司他在处理6天后对MPNST细胞存活率的影响,并且将依托泊苷用作本测定的阳性对照。为了使体外试验可靠地反映临床环境中的情况,其中MPNST患者以显著的基因组异质性为特征,使用了一组不同类型的MPNST细胞系。该组包括来源于患者的MPNST无限增殖细胞系和MPNST细胞系。此外,某些MPNST细胞系为I型神经纤维瘤病关联的,而另一些则是散发性的,并且在这两种情况下,NF1、CDKN2A和PRC2的突变状态在基因组背景上存在变化。其特征概述在下表2中提供。

[0147]

		基因组学		
细胞系	MPNST 亚型	NF1	CDKN2A	PRC2
MPNST-SP-01	散发性	部分失活	野生型	完全失活
MPNST-NF1-08	I 型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	完全失活

[0148]

MPNST-NF1-09	I型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	野生型
MPNST-NF1-18b*	I型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	完全失活
MPNST-SP-10	散发性	未知	完全失活	未知
ST88-14	I型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	完全失活
NMS-2	I型神经纤维瘤病关联的	未知	完全失活	未知
S462	I型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	完全失活
90-8TL	I型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	完全失活
HS-PSS	散发性	野生型	完全失活	未知
sNF02.2	I型神经纤维瘤病关联的	部分失活	野生型	野生型
sNF96.2	I型神经纤维瘤病关联的	完全失活	完全失活	完全失活

[0149] 表2:MPNST细胞组概述

[0150] *最初将来源于患者的MPNST-NF1-18b细胞系分类为散发性MPNST细胞系并且命名为MPNST-SP-09b。在随后的分析后,证实该细胞系为I型神经纤维瘤病关联的MPNST细胞系并且重新命名为MPNST-NF1-18b。

[0151] 已经报道LSD1抑制剂例如亚达司他通过诱导癌细胞分化并且抑制癌细胞增殖而非通过杀灭癌细胞发挥其治疗作用(Sacilotto N等人,ACS Pharmacol Transl Sci,2021,4(6):1818-34,doi:10.1021/acsptsci.1c00223)。与此一致,癌症细胞存活率降低30%以上反映出相应LSD1抑制剂的有效治疗作用。因此,在本试验中,将LSD1抑制剂处理后获得的响应分为以下三组:(1)强响应(存活率降低>30%);(2)中等响应(活率降低>15%和<30%);(3)低响应(存活率降低<15%)。表3概括了对依托泊苷(本测定的阳性对照)和亚达司他获得的EC_{50}值,以及根据LSD1抑制剂处理后存活率降低的分类。

[0152]

细胞系	EC_{50} (nM) 依托泊苷 (阳性对照)	EC_{50} (nM) 亚达司他	对亚达司他的响应 (生存率测定)
MPNST-NF1-18b	393.9	0.025	强响应(>30%存活率降低)
sNF96.2	107.6	0.042	
S462	375.9	0.087	

[0153]

sNF02.2	144.2	0.017	中等响应(15-30%存活率降低)
90-8TL	164.4	0.026	
MPNST-SP-10	269.0	0.033	
ST88-14	788.5	0.039	
HS-PSS	204.8	0.046	
NMS-2	153.6	未测定	低响应(<15%存活率降低)
MPNST-SP-01	1030.0	未测定	
MPNST-NF1-08	740.3	未测定	
MPNST-NF1-09	737.0	未测定	

[0154] 表3:依托泊苷(本测定的阳性对照)和LSD1抑制剂亚达司他对MPNST细胞系组的细胞存活率的影响

[0155] 尽管所测试的MPNST细胞系组内存在巨大的基因组和突变变异,但12个细胞系中明显有8个对LSD1抑制剂处理反应良好。因此,经过6-天的亚达司他处理后,12个细胞系中有3个(25%)的存活率显著降低,并且12个细胞系中有5个(41.67%)显示出中等存活率降低。值得注意的是,具体响应的细胞系包括I型神经纤维瘤病关联的和散发性(非I型神经纤维瘤病关联的)MPNST细胞系,这表明用LSD1抑制剂(例如亚达司他)处理在广泛的MPNST患者亚群中达到了治疗作用,包括I型神经纤维瘤病关联的MPNST以及与I型神经纤维瘤病无关的MPNST。此外,在中等-和强-响应性细胞系中(总计占66.67%),亚达司他展示出亚纳摩尔EC_{50}值(参见表3),这表明即使以极低的剂量施用也具有临床相关的治疗作用。

[0156] 使用2种另外的LSD1抑制剂,即泊美德司他和普罗德姆司他进一步测试LSD1抑制剂对MPNST细胞存活率的作用。泊美德司他,如亚达司他为不可逆LSD1抑制剂,而普罗德姆司他为可逆LSD1抑制剂。根据上述方法,在sNF96.2和sNF02.2细胞系中处理6-天后评估细胞存活率(参见表4)。如表4中所示(并且对于亚达司他,在上述表3中),由此得到的结果清楚地表明,所有三种LSD1抑制剂对MPNST均有效,无论它们是不可逆的还是可逆的LSD1抑制剂。

[0157]

LSD1 抑制剂	sNF96.2 EC_{50} (nM)	sNF02.2 EC_{50} (nM)
泊美德司他	1.277	0.094
普罗德姆司他	0.261	0.166

[0158] 表4:不同LSD1抑制剂对sNF96.2和sNF02.2细胞系的细胞存活率的作用

[0159] 在测试的LSD1抑制剂中,亚达司他在sNF96.2和sNF02.2细胞系中展示出最高功效(最低EC_{50})。

[0160] 这些结果表明,LSD1抑制剂,包括不可逆LSD1抑制剂(例如亚达司他和泊美德司他)以及可逆LSD1抑制剂(例如普罗德姆司他)有利地有效治疗MPNST,并且可以用于广泛不同的MPNST患者亚群。

[0161] 实施例2:用于在MPNST细胞系中测定LSD1抑制剂与MEK抑制剂之间的协同作用的矩阵测定

[0162] 2.1试验设计

[0163] 2.1.1矩阵存活率测定(6天)

[0164] 按照图1中所示例的方案,将每种矩阵分析以9×9的格式分布在2个板上,或按照图2中所示例的方案,以5×5的格式分布在1个板上。从上到下以增加的浓度添加LSD1抑制剂亚达司他,并且从左到右以增加的浓度添加MEK抑制剂司美替尼。

[0165] 对于本测定,将细胞接种在96-孔板中,在50μL培养基中以实施例1中指定的最佳密度接种;在板边缘的孔中填充100μL的仅介质用于背景校正。在25μL中以4×浓度加入该组合的两种化合物中的每一种,导致每次稀释的最终体积为100μL,并且最终浓度为1×(DMSO%<0.5%)。对于9×9矩阵,以1:2的系列稀释添加化合物,而对于5×5矩阵,则以1:5的系列稀释添加化合物,使得这两种情况下,浓度范围都覆盖完整的剂量-响应曲线。如图1和2中所示,设计矩阵,使两种化合物的预期EC_{50}值水平和垂直居中于矩阵上。按照这种方式,板对角线上的孔相当于两种化合物之间的固定EC_{50}比。在9×9矩阵中,将板#1的第一行和最后一行在板#2中重复(如图1中的箭头所示),以证实两个板的再现性。预先通过实施例1中详细说明的单一活性剂测定获得矩阵测定中测试的化合物的EC_{50}值,并且对于亚达司他,如表3中所示。

[0166] 处理后,将细胞在37℃在潮湿和受控的5%CO_2气氛中温育72小时。此时,通过在每个相应的稀释度下添加50μL补充有1×浓缩化合物的培养基来进行化合物和培养基更新。在评估2个生物重复样本中的细胞存活率并且按照制造商的说明使用MTT测定法(Sigma-Aldrich)或AlamarBlue™细胞存活率试剂(Life Technologies)之前,将细胞再温育72小时(总计6天)。将背景计算为仅培养基对照的平均值,并且从每个数据点中减去。通过校正的媒介物处理的对照(相当于100%的存活率)校准背景校正值。使用GraphPad PRISM® 9.0.1版(GraphPad Software,Inc.,La Jolla,CA/USA)分析数据,以计算最佳拟合曲线和EC_{50}值(相当于获得半数(50%)最大作用的化合物浓度;较低的EC_{50}值由此指示更大的功效)。

[0167] 2.1.2矩阵存活率测定(数据分析)

[0168] 对于每种矩阵测定,根据以下公式,将数据对媒介物-处理的对照(<0.5%DMSO;左上角)进行校准,以获得相对残留存活率的百分比值:

[0169] %相对残留存活率=背景校正的信号处理的细胞/背景校正的信号媒介物对照×100

[0170] 然后使用GraphPad PRISM®9.0.1版(GraphPad Software,Inc.,La Jolla,CA/USA)分析残留存活率百分比值,以计算最佳拟合曲线和单一活性剂的EC_{50}值。

[0171] 此时,使用以下公式计算受影响的分数(Fa),也称作分数作用:

[0172] Fa=1-(%相对残留存活率/100)

[0173] 对于如下条件:

[0174] • 用司美替尼的系列稀释液作为单一活性剂处理的细胞。

[0175] • 用亚达司他的系列稀释液作为单一活性剂处理的细胞。

[0176] • 用相当于EC_{50}值之比的固定比例的亚达司他和司美替尼处理的细胞(矩阵测定对角线上的相对残留存活率%值;图1和2中突出显示)。

[0177] 设计CalcuSyn软件(http://www.biosoft.com/w/calcusyn.htm,Biosoft,Cambridge,UK)旨在通过计算组合指数(CI)来确定两种化合物之间相互作用的性质(协同、

相加或拮抗)。该分析基于Chou-Talalay方法(Chou TC,Pharmacol Rev,2006,58(3):621-681,doi:10.1124/pr.58.3.10)所述的中值作用原理和组合指数定理,其中得到的CI<1表示协同作用,CI=1表示相加作用,而CI>1反映出拮抗作用。在协同作用(CI<1)的情况下,CI值越小,则协同作用越强。另外,可以基于CI范围进一步分类药物相互作用的强度,如表5中所示。

[0178]



CI	分类
<0.1	+++++
0.1-0.3	++++
0.3-0.7	+++
0.7-0.85	++
0.85-0.9	+
0.9-1.1	+/-
1.1-1.20	-
1.20-1.45	--
1.45-3.3	---
3.3-10	----
>10	-----

[0179] 表5:基于CI的药物相互作用强度分类。(Chou TC,Pharmacol Rev,2006,58(3):621-681,doi:10.1124/pr.58.3.10)

[0180] 为了生成信息丰富和一致性的结果,使用CalcuSyn处理的数据(对于单一活性剂和药物组合)需要符合中值作用原理和组合指数定理理论模型。因此,至关重要的是去除可能的异常值和数据点,其特征在于与中值作用原理的拟合度较差(Chou TC,Pharmacol Rev,2006,58(3):621-681,doi:10.1124/pr.58.3.10)。为了实现这一点,采用如下策略进行数据过滤:

[0181] 在第一步中,通过删除具有如下特征的点来减少数据分散:

[0182] 1)Fa<0.1

[0183] 2)与前一点(如果Fa>0.9)相比,Fa增加<0.03。

[0184] 这些条件定义了剂量响应线的平台,其中用极低或极高浓度的化合物(或组合)处理细胞,导致存活率降低接近0%或100%(分别相当于Fa值接近0或1)。值得注意的是,在剂量-响应曲线的这些区域中,alamarBlue™或MTT信号的改变非常小,并且最可能是归因于随机噪声,几乎无生物学意义。

[0185] 接下来,对于每个数据点,计算Log_{10}(浓度)和Log_{10}(Fa/(1-Fa)),并且生成点阵图,在x轴上报告前一个值,并且在y轴上报告后一个值。然后使用Excel获得回归线(相当于中值作用等式)。

[0186] 此时,使用如下等式计算每个数据点距回归线的距离:

[0187] 距离(ax+by+c=0;X,Y)=(aX+bY+c)/√(a^2+b^2)

[0188] 使用Grubbs检验,基于其来自中值作用等式的距离来识别异常值。对于每个数据

点,根据如下公式对距离的绝对值进行Grubbs检验(需要注意的是,Grubbs检验的变量可以互换地称作G或Z):

[0189] $G=(X_n-X_{平均值})/s$

[0190] 其中X_n代表每个点距回归线的距离的绝对值;$X_{平均值}$代表所有X_n值的平均值,并且s代表标准偏差。G_{crit}以上的G值(按α=0.2计算,如下所示)确定了不符合中值作用等式的异常值。此类数据点已被删除,以便使用CalcuSyn成功计算组合指数。

[0191] $$G_{crit}=\frac{(n-1)t_{crit}}{\sqrt{n(n-2+t^2_{crit})}}$$

[0192] 在可能的情况下,重复测试一次以上以消除多个异常值,直至:

[0193] 1.未发现其它异常值,或

[0194] 2.$R^2>0.95$。为了衡量数据质量,CalcuSyn软件也计算了R值(良好数据的特征在于R值高于0.95)。

[0195] 2.1.3 CalcuSyn输出

[0196] CalcuSyn结果作为试验性分数作用(称作Fa)提供,其代表在固定EC_{50}比率下受组合处理影响的细胞分数(在细胞毒性处理的情况下,分数作用相当于与媒介物对照相比的存活率降低,其中Fa=1等于100%的存活率降低),以及作为相关的组合指数(CI)提供。如上表5中所示,CI值表示化合物相互作用的性质和强度,其中低于1的值表示协同相互作用(该值越接近0,则协同作用越强),等于1的值表示相加相互作用,并且高于1的值表示拮抗相互作用。该软件还基于试验数据提供了CI和Fa的模拟,并且提供了ED75和ED90时的估计的CI(分别相当于75%和90%的存活率降低的有效剂量),因为对于抗癌或抗病毒剂,高作用水平(例如在Fa>0.75)的协同作用比低作用水平(例如在Fa<0.2)更与疗法相关,如Chou TC,Cancer Res(2010)70(2):440-446.,doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1947所述。

[0197] 提供的数据既包括每次试验的相关Fa的试验CI,也包括来自2个独立生物重复样本的ED75和ED90值的平均估计的CI。

[0198] 2.2结果

[0199] 如2.1.1节中所述,使用MEK抑制剂司美替尼和共价且不可逆LSD1抑制剂亚达司他进行矩阵处理。如2.1.2节中所述进行数据分析和组合指数计算。表6和表7显示了得自亚达司他和司美替尼组合的与特定分数作用(Fa)相关的组合指数(CI)的结果、在ED75和ED90处估计的CI和相应分类(如表5中所述)。

[0200] 总之,在所测试的三个细胞系,包括患者衍生的MPNST-NF1-18b细胞系中,亚达司他+司美替尼的组合在广泛的分数作用(Fa)方面显示出强协同作用。重要的是,在生物相关有效剂量下观察到了这些协同作用(ED75和ED90)。

[0201]

细胞系	亚达司他+司美替尼					
	试验 1			试验 2		
	Fa	CI	分类	Fa	CI	分类
sNF96.2	0.21	0.69	+++	0.38	0.33	+++
	0.43	0.90	+	0.53	0.26	++++
	0.95	0.41	+++	0.76	0.05	+++++
sNF02.2	0.25	0.73	++	0.24	1.25	--
	0.60	0.55	+++	0.48	0.55	+++
	0.75	0.55	+++	0.72	0.27	++++
	0.86	0.52	+++	0.81	0.43	+++
MPNST-NF1-18b	0.25	0.78	++	0.12	1.53	---
	0.37	0.79	++	0.18	1.54	---
	0.44	1.14	-	0.40	0.66	+++
	0.68	0.70	+++	0.52	0.69	+++
	0.83	0.51	+++	0.62	0.77	++
	0.94	0.24	++++	0.76	0.58	+++
				0.87	0.39	+++
				0.94	0.24	++++

[0202] 表6:亚达司他+司美替尼组合的与相应Fa相关的试验CI值及其分类。显示了两个独立生物重复样本的结果。

[0203]

	亚达司他+司美替尼平均估计的 CI		
	ED	CI	分类
sNF96.2	ED75	0.29	++++
	ED90	0.27	++++
sNF02.2	ED75	0.46	+++
	ED90	0.35	+++
MPNST-NF1-18b	ED75	0.52	+++
	ED90	0.37	+++

[0204] 表7:亚达司他+司美替尼组合的ED75和ED90的估计的CI值及其分类。显示了两个独立生物重复样本的平均CI。

[0205] 这些结果表明,LSD1抑制剂(例如亚达司他)和MEK抑制剂(例如司美替尼)在不同MPNST细胞系组中以协同作用方式发生相互作用,这使得这些活性剂的组合对于治疗MPNST特别有利。

[0206] 实施例3:用于测定MPNST细胞系中LSD1抑制剂与Pi3K抑制剂之间的协同作用的矩阵测定

[0207] 3.1试验设计

[0208] 如实施例2中所述进行矩阵存活率测定和相应的分析,但使用LSD1抑制剂亚达司他和Pi3K抑制剂库潘尼西。

[0209] 3.2结果

[0210] 如2.1.1节中所述使用Pi3K抑制剂库潘尼西和共价且不可逆LSD1抑制剂亚达司他进行矩阵处理。如2.1.2节中所述进行数据分析和组合指数计算。表8和表9中显示了得自亚达司他和库潘尼西的组合的与特定分数效应(Fa)相关的组合指数(CI)的结果、在ED75和ED90处估计的CI以及相应分类(如表5中所述)。

[0211] 总之,亚达司他+库潘尼西的组合在广泛的分数作用(Fa)方面显示出协同作用。重要的是,在生物相关的有效剂量下观察到了这些协同作用(ED75和ED90)。

[0212]

细胞系	亚达司他+库潘尼西					
	试验 1			试验 2		
	Fa	CI	分类	Fa	CI	分类
sNF96.2	0.17	1.04	+/-	0.25	4.35	----
	0.55	0.68	+++	0.61	0.97	+/-
	0.93	0.24	++++	0.87	0.27	++++
	0.97	0.46	+++			
sNF02.2	0.48	0.64	+++	0.15	4.25	----
	0.78	0.32	+++	0.64	0.33	+++
	0.86	0.62	+++	0.80	0.37	+++
				0.87	0.79	++
MPNST-NF1-18b	0.18	1.49	---	0.26	1.15	-
	0.40	0.73	++	0.40	0.90	+
	0.50	0.85	++	0.51	0.96	+/-
	0.73	0.49	+++	0.66	0.79	++
	0.80	0.58	+++	0.79	0.64	+++
	0.88	0.55	+++	0.85	0.73	++
	0.93	0.54	+++	0.91	0.59	+++
				0.95	0.45	+++

[0213] 表8:亚达司他+库潘尼西组合的与相应Fa相关的试验CI值及其分类。显示了两个独立生物重复样本的结果。

[0214]

	亚达司他+库潘尼西平均估计的 CI		
	ED	CI	分类
sNF96.2	ED75	0.54	+++
	ED90	0.31	+++
sNF02.2	ED75	0.56	+++
	ED90	0.44	+++
MPNST-NF1-18b	ED75	0.68	+++
	ED90	0.54	+++

[0215] 表9:亚达司他+库潘尼西组合的ED75和ED90的估计的CI值及其分类。显示了两个生物重复样本的平均CI。

[0216] 这些结果表明,LSD1抑制剂(例如亚达司他)和Pi3K抑制剂(例如库潘尼西)在不同MPNST细胞系中以协同作用方式发生相互作用,这使得此类活性剂的组合在治疗MPNST方面特别有利。

[0217] 尽管已经结合本发明的特别实施方案描述了本发明,但是可以理解,本发明能够进行进一步修饰,并且本专利或专利申请旨在涵盖本发明的任何变通实施方案、用途或改良,这些变通实施方案、用途或改良通常遵循本发明的原理,并且包括本发明所属领域内的已知或常规实践中对本公开的此类偏离,并且可以适用于上文所述和所附权利要求中遵循的基本特征的此类偏离。

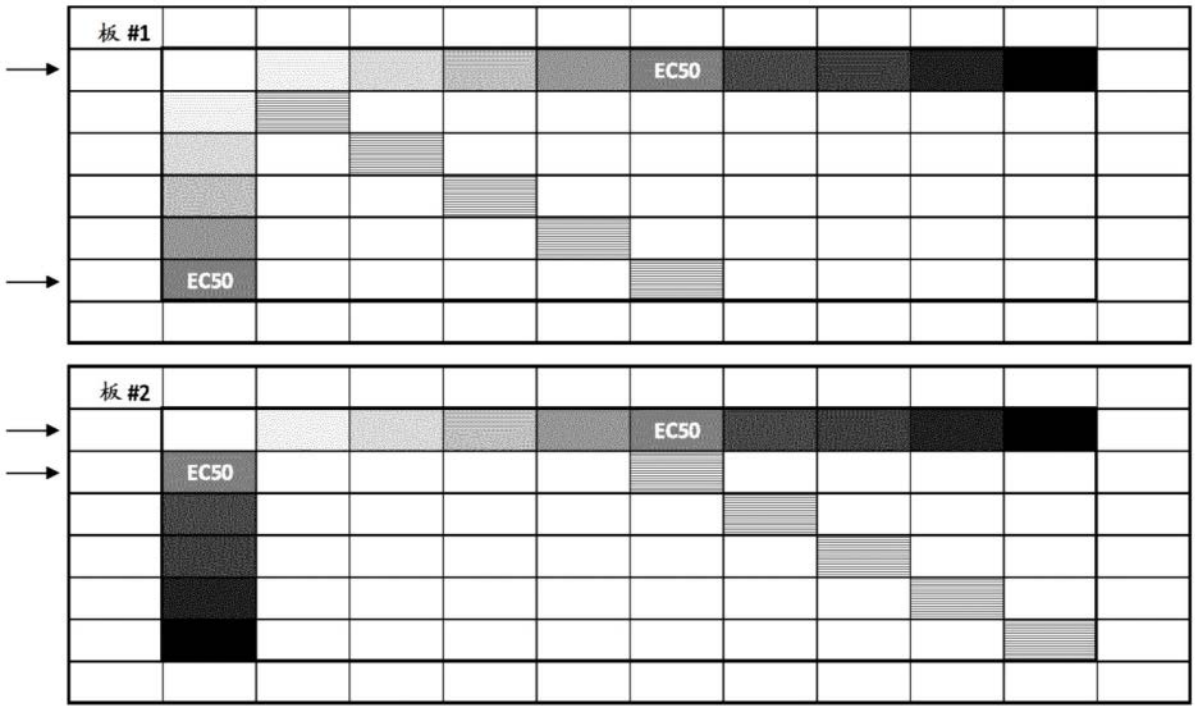


图1

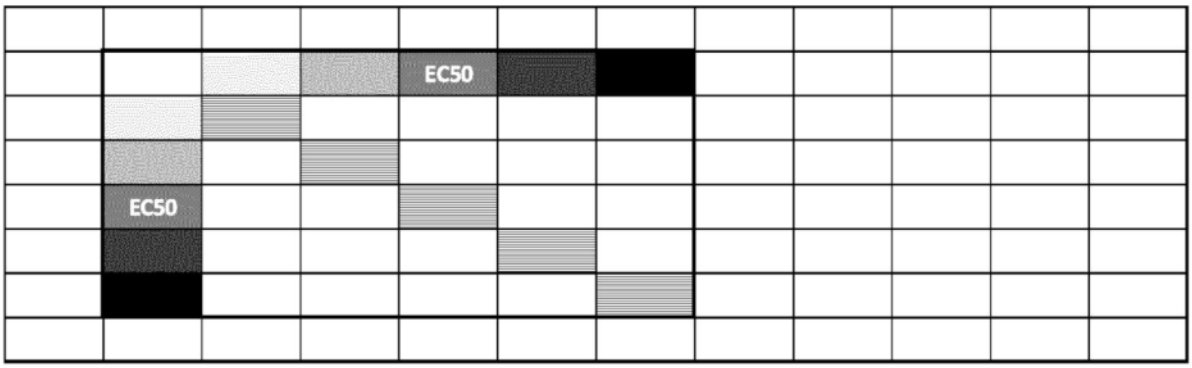


图2