202432142

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202432142 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：112141784 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/506 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/4184 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/10/31 美國 63/421,082
2022/11/07 美國 63/423,383
2023/03/06 美國 63/488,674
2023/08/10 美國 63/531,990

(71)申請人：美商史考皮恩治療有限公司 (美國) SCORPION THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：聖 珍 大衛 二世 ST. JEAN, DAVID JR. (US)；斯圖爾特 達林 STUART, DARRIN (US)；巴克賓德 倫納德 BUCKBINDER, LEONARD (US)；傑克遜 埃麗卡 JACKSON, ERICA (US)；焦 庄 月 TIEU, TRANG NGUYET (US)；拉德 布倫登 LADD, BRENDON (US)；奧爾塔克 雅各 泰勒 ALLTUCKER, JACOB TYLER (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：12 共 170 頁

(54)名稱

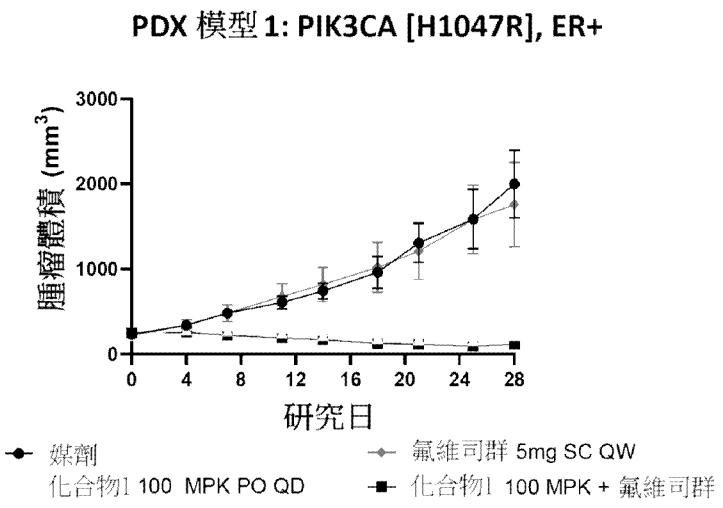
治療癌症之組合療法

(57)摘要

本揭示案提供抑制磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸 3-激酶(PI3K)同功型 α (PI3Kα)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其與其他治療劑組合使用來治療個體之疾患、疾病或病症，其中增加的(例如過量) PI3Kα 活化導致該疾患、疾病或病症(例如癌症)之病理及/或症狀及/或進展。

This disclosure provides compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) isoform alpha (PI3Kα) for use in combination with additional therapeutic agents for treating a condition, disease or disorder in which increased (e.g., excessive) PI3Kα activation contributes to the pathology and/or symptoms and/or progression of the condition, disease or disorder (e.g., cancer) in a subject.

指定代表圖：


PDX 模型 1: PIK3CA [H1047R], ER+
腫瘤體積 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
4
8
12
16
20
24
28
研究日
媒劑
化合物1 100 MPK PO QD
氟維司群 5mg SC QW
化合物1 100 MPK + 氟維司群

【圖2A】

202432142

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療癌症之組合療法

【英文發明名稱】COMBINATION THERAPY FOR TREATING CANCER

【中文】

本揭示案提供抑制磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸 3-激酶(PI3K)同功型 α (PI3Kα)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其與其他治療劑組合使用來治療個體之疾患、疾病或病症，其中增加的(例如過量) PI3Kα 活化導致該疾患、疾病或病症(例如癌症)之病理及/或症狀及/或進展。

【英文】

This disclosure provides compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) isoform alpha (PI3Kα) for use in combination with additional therapeutic agents for treating a condition, disease or disorder in which increased (e.g., excessive) PI3Kα activation contributes to the pathology and/or symptoms and/or progression of the condition, disease or disorder (e.g., cancer) in a subject.

【指定代表圖】圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】治療癌症之組合療法

【英文發明名稱】COMBINATION THERAPY FOR TREATING CANCER

【技術領域】

【0001】 本揭示案提供抑制磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸 3-激酶(PI3K)同功型 α (PI3Kα)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其與其他治療劑組合使用來治療個體之疾患、疾病或病症，其中增加的(例如過量) PI3Kα 活化導致該疾患、疾病或病症(例如癌症)之病理及/或症狀及/或進展。

【先前技術】

【0002】 由 *PIK3CA* 基因編碼之磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸 3-激酶(PI3K)同功型 α (PI3Kα)係 PI3K/AKT/TOR 傳訊網絡之一部分且在若干人類癌症中發生變化。若干研究者已證實，PI3K/AKT 傳訊之作用參與驅動腫瘤進展之生理及病理生理功能，例如代謝、細胞生長、增殖、血管生成及轉移。參見 Fruman, D.A. Cell 2017, 170, 605-635 及 Janku, F.等人，Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018, 15, 273-291。PI3K/AKT/TOR 傳訊之藥理或遺傳阻抑可導致癌細胞死亡及腫瘤生長消退。

【0003】 可經由例如 *PIK3CA* 基因之點突變或經由磷酸酶及張力蛋白同源物(*PTEN*)基因之不活化來活化 PI3K 路徑。此路徑之活化發生在大約 30%-50%之人類癌症中且導致對各種抗癌療法之抗性。參見 Martini, M.等人，Ann. Med. 2014, 46, 372-383 及 Bauer, T.M.等人，Pharmacol. Ther. 2015, 146, 53-60。

【發明內容】

【0004】 本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與(a)化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)一或多種其他治療劑。

【0005】 本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與(a)化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)一或多種經獨立選擇之其他治療劑，其選自由以下組成之群：選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑及 RAF 抑制劑、PIM (莫洛尼白血病病毒激酶之原病毒整合位點(**P**rovirus **I**ntegration site for **M**oloney leukemia virus kinase)，例如 PIM1、PIM2 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。

【0006】 本文亦提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及一或兩種經獨立選擇之其他治療劑。

【0007】 本揭示案亦提供抑制哺乳動物細胞中之 PI3Kα 之方法，該方法包括使哺乳動物細胞與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及與一或多種其他治療劑接觸。在一些實施例中，一或多種其他治療劑係選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑、RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。

【0008】 其他實施例包括[實施方式]及/或申請專利范圍中所述之彼等實施例。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖 1A 顯示氟維司群(fulvestrant)對化合物 1 之交互效應圖。圖 1B 顯示拉帕替尼(lapatinib)對化合物 1 之交互效應圖。圖 1C 顯示阿貝西尼(abemaciclib)對化合物 1 之交互效應圖。圖 1D 係 RAS 路徑及 MEK1/2 路徑基因之潛在抑制劑之示意

圖。圖 1E 顯示針對野生型 MAPK 及突變體 MAPK 之藥物之在混合物中同時剖析相對抑制(PRISM)篩選的結果。圖 1F 顯示曲美替尼(trametinib)對化合物 1 之交互效應圖。圖 1G 顯示在用化合物 1 及/或比美替尼(binimetinib)治療時，MSI-H 結腸癌細胞之生長抑制。

圖 2A 顯示，化合物 1 減小 PDX 模型中之腫瘤體積，且當化合物 1 與氟維司群組合投與時，腫瘤體積之減小更明顯。PDX 模型 1 量測 $PIK3CA^{H1047R}$、ER^{+}腫瘤體積，其中圓形表示媒劑，菱形表示 5 mg SC QW 之氟維司群，三角形表示 100 mg/kg PO QD 之化合物 1，且正方形表示 100 mg/kg 之化合物 1 +氟維司群。圖 2B 顯示用 100 mg/kg 之化合物 1 +氟維司群治療前及治療後之腫瘤體積。圖 2C 顯示用 100 mg/kg PO QD 之化合物 1 治療前及治療後之腫瘤體積。

圖 3A-3B 顯示，化合物 1 減小 PDX 模型中之腫瘤體積，且當化合物 1 與帕博西尼(palbociclib)組合投與時，腫瘤體積之減小更明顯。PDX 模型 2 量測 $PIK3CA^{H1047R/R108H}$、$ER^{+}/HER2^{+}$腫瘤體積，其中圓形表示媒劑，三角形表示 100 mg/kg PO QD 之化合物 1，綠色圓形表示帕博西尼 PO QD，且正方形表示 100 mg/kg 之化合物 1 + 50 mg/kg 之帕博西尼。圖 3B 顯示 PDX 模型 3：$PIK3CA^{H1047R}$、$ER^{+}/HER2^{+}$腫瘤體積之變化，其中圓形表示媒劑，三角形表示 100 mg/kg PO QD 之化合物 1，綠色圓形表示帕博西尼 PO QD，且正方形表示 100 mg/kg 之化合物 1 + 50 mg/kg 之帕博西尼。

圖 4A-4G 顯示 ER^{+}乳癌模型中化合物 1 與氟維司群及/或帕博西尼之組合療法。圖 4A 顯示，在雌性 NSG 小鼠中建立 T47D 異種移植物腫瘤。當腫瘤達到大約 200 mm^3時，按照指示將小鼠隨機化並進行治療。數據表示在第 20 天時相對於隨機化，個體腫瘤之腫瘤體積之變化%。圖 4B 及圖 4C 顯示，按照指示對帶有

T47D 腫瘤之 NSG 小鼠給予單劑量之媒劑或化合物。在用化合物 1 治療後 4 小時及用氟維司群治療後 24 小時收穫腫瘤，用於(4B) pAKT (S473)及 S6 (S240/244)之西方墨點(western blot)，及(4C) AKT 及 S6 之 IHC，且將 pS6 組及 pAKT (S473)組一起印漬術並分析。給定蛋白質之所有樣品皆係在同一 ge 上運行。顯示黏著斑蛋白分析。為清楚起見，將影像剪切以去除其他化合物。20× IHC 影像以 200 μm 比例尺顯示。圖 4D 顯示，在 BALB/c 裸小鼠中建立 ST1056 異種移植物腫瘤。按照指示在大約 260 mm^3時，將小鼠隨機化至治療組。將小鼠治療 94 天或直至由於腫瘤體積而自研究去除。94 天後，結束治療，且監測腫瘤之再生長。圖 4E 顯示圖 4D 之體重變化%。圖 4F 及圖 4G 顯示圖 4A 中所表示之 T47D 效能研究(N = 9)的體重(頂圖)及腫瘤體積量測(底圖)隨時間之變化%。

圖 5A 顯示阿培利司(alpelisib)及化合物 1 對 WT PI3Kα 以及激酶結構域及螺旋結構域突變體蛋白之酶活性的抑制，顯示幾何平均值及標準偏差。圖 5B 顯示，化合物 1 (頂圖)及度維利司(duvelisib) (底圖)與 WT、H1047R 及 E545K 突變體蛋白結合之表面電漿子共振(SPR)感測圖顯示於下表感測圖中。圖 5C 顯示 PI3Kα (p110 =紫色，p85 =橙色)之 2.9Å X 射線結構，其中 GDC-0077 (紅球)在 ATP 結合位點中結合且化合物 1 (綠球)在別構位點中結合。圖 5D 顯示指示經比對之 H1047R (teal = PDB 3HHm)與化合物 1 結合結構(紫色)之間≥3Å 的 Cα (球體)移動之箭頭。3HHM 缺少用於直接比較之殘基 941-952。圖 5E 顯示所結合化合物 1 及顯著有助於化合物結合之經標記殘基之詳細視圖。圖 5F 顯示化合物 1 之分子結構。5G 顯示化合物 1 具有廣泛的激酶體選擇性。頂圖係匯總與公開之阿培利司數據比較之化合物 1 激酶體剖析之表。AurB 激酶作為唯一的脫靶，且 IC_{50} < 10 mM (約 1658 nM)。底圖係在用 AurB 激酶抑制劑巴拉色替(barasertib)治療後 1 小

時觀察到之磷酸-H3 (Ser10)之劑量依賴性抑制。使用化合物 1 治療未觀察到顯著的 AurB 抑制。

圖 6A-6F 顯示細胞分析中化合物 1 之 PI3Kα 突變體選擇性剖析。圖 6A 顯示阿培利司及化合物 1 之相關性繪圖，其比較一組細胞株之 1 小時之 pAKT IC_{50} 及 72 小時之活力(CTGlo) GI_{50}。圖 6B 顯示 pAKT 抑制劑量反應曲線(HTRF 分析)。圖 6C 顯示比較一組激酶結構域突變體細胞株(橙點)及 WT PI3Kα SKBR3 (黑點)中之阿培利司及化合物 1 功效(pAKT HTRF 分析)之相關性繪圖。圖 6D 顯示來自博德研究所(Broad Institute)之 CCLE 上之 PRISM 篩選(theprismlab.org)並根據 *PIK3CA* 突變狀態分組的化合物 1 及阿培利司 AUC。圖 6E 顯示如條形圖中所指示之原代人類脂肪細胞中之兩小時葡萄糖攝取(媒劑反應%)。將橙色劑量反應曲線中 H1047R-PI3Kα 突變體 T47D 細胞株之 72 小時活力數據疊加用於比較。

圖 7A-7D 顯示化合物 1 及阿培利司對葡萄糖穩態之效應。圖 7A 顯示，按照指示向未患腫瘤之雌性 BALB/c 小鼠給藥 5 天(n=5/組)且使其經受胰島素耐受性測試(ITT)。在第 5 天時，使動物禁食 6 小時且按照指示在禁食結束前 1 小時(-1 小時)給藥。在 T=0 時，用 0.75 U/kg 腹膜內胰島素向動物給藥。隨時間監測血糖水準，顯示組平均值及標準誤差平均值。圖 7B 顯示根據圖 7A 計算之 AUC。使用普通單因子 ANOVA 及鄧妮特多重比較測試(Dunnet’s multiple comparisons test)將每一治療組之 AUC 與媒劑組進行比較。圖 7C 顯示類似於圖 7A 之 ITT 實施之口服葡萄糖耐受性測試，除了在 T=0 時，用 2 g/kg 葡萄糖向小鼠給藥且隨時間監測血糖，指示組平均值及標準誤差平均值。圖 7D 顯示根據圖 7C 中所顯示之數據計算之 AUC (所分析之計算如圖 7B 中進行)。

圖 8A-8J 顯示 CAL33 異種移植物腫瘤中化合物 1 對阿培利司之效能及藥效學剖析。圖 8A-8B 顯示，在雌性 BALB/c 裸小鼠中建立 Cal33 異種移植物腫瘤。在大約 160 mm^3時將動物隨機化至治療組(n=6)中且按照指示進行治療。每週兩次量測腫瘤(8A)及 BW (8B)，顯示組平均值及標準誤差平均值。圖 8C-8D 顯示，按照指示將帶有 Cal33 腫瘤之小鼠治療 3 天，且量測血清胰島素(8C)及血糖(8D)，顯示個體值、組平均值及標準誤差平均值，使用普通單因子 ANOVA 及鄧妮特多重比較測試將每一治療組與媒劑組進行比較。圖 8E 顯示在 28 天效能研究(30-mg 及 100-mg 劑量組)及 3 天 PK/PD 研究(30-mg/kg、100-mg/kg 及 300-mg/kg 劑量組)中在小鼠之所有 Cal33 腫瘤中藉由西方墨點量測之 pAKT (S473)。在 Cal33 腫瘤中藉由西方墨點量測 pAKT (S473)及總 AKT。針對未結合之濃度(藍色)對正規化 pAKT (S473)水準繪圖。已添加 Cal33 中之活體外 pAKT 劑量反應用於參考。圖 8F 顯示 Cal33 腫瘤中隨時間變化之 pAKT 水準，僅顯示化合物 1 (100 mg/kg)及阿培利司(50 mg/kg)。圖 8G 顯示來自圖 8E-8F 之小鼠之腓腸肌之藉由西方墨點量測之 pAKT (S473)。使用普通單因子 ANOVA 及鄧妮特多重比較測試量測顯著性。圖 8H 顯示將 N=4 隻小鼠禁食 4 小時，然後投與媒劑、化合物 1 (100 mg/kg)或阿培利司(50 mg/kg)。1 小時後，向小鼠經口投與[U-^{13}C]-葡萄糖。30 分鐘後，收集組織且藉由 MS 分析。顯示腫瘤及腓腸肌中經標記之[M+4]琥珀酸(S)、富馬酸(F)及蘋果酸(M)之豐度。顯示個體值、組平均值及標準誤差平均值，使用二因子 ANOVA 及 Holm-Šídák 後測試將每一治療組與媒劑組進行比較。圖 8I 顯示在經標記之葡萄糖投與前立即量測及在經標記之葡萄糖投與後 30 分鐘量測之血漿胰島素。圖 8J 顯示圖 8H 中所表示之小鼠血漿之量測。同位素體狀態表示葡萄糖

上經標記之 U-^{13}C 碳之計數。不使用葡萄糖向 0 小時組之動物給藥；在將葡萄糖投與小鼠時收集樣品，該等小鼠係在[U-^{13}C]-葡萄糖後 30 分鐘收集。條形表示 SD。

圖 9 顯示，按照指示將帶有 Cal33 腫瘤之小鼠治療 3 天，且量測血清胰島素，顯示個體值、組平均值及標準誤差平均值，使用普通單因子 ANOVA 及鄧妮特多重比較測試將每一治療組與媒劑組進行比較。

圖 10 效能組中之 p-AKT 及 AKT WB 分析。藉由西方墨點分析腫瘤樣品之總 AKT 及 p-AKT。對於所分析之每個治療組，對相應媒劑對照樣品進行平行處理且在同一凝膠及 WB 上運行以最小化差異。時間匹配之媒劑對照之 p-AKT:AKT 比率定義為 100%，且所有經處理樣品皆係相對於該比率來表示，並在相應散布繪圖中用所指示平均值及 SEM 來說明。

圖 11A-11I 顯示在 PI3Kα 突變體腫瘤異種移植物中，化合物 1 之代謝節約劑量與阿培利司之高劑量同樣有效。圖 11A-11C 顯示用媒劑、化合物 1 或阿培利司治療之在激酶結構域(ST1056-H1047R；11C)、激酶及螺旋結構域(ST1799-E542K/H1065L；11B)以及螺旋結構域(ST2652-E545K；11A)中具有 PI3Kα 突變之 PDX 模型(N=3/組)的隨時間變化之腫瘤體積。使用二因子 ANOVA 及鄧妮特多重比較測試來計算統計學顯著性。在最終劑量後 4 小時收穫研究結束時之腫瘤且藉由西方墨點分析 pAKT (S473)。使用來自模型 ST1799 之三個腫瘤中之一者藉由 IsoSeq 確定 E542K/H1065L PI3Kα 突變係順式。將 AKT 及 pAKT (S473)分開印漬術且顯示黏著斑蛋白分析。圖 11D 顯示對於 NCI-H1048、Detroit562 及 GP2D 模型，N = 9；對於模型 HCC1954，n = 6。PDX 效能研究中體重變化之變化%表示於圖 11A-11C 中。在每一模型中，N = 3；條形表示 SEM。圖 11E 顯示代表 GP2D、Detroit562、NCI-H1048 及 HCC 1954 CDX 腫瘤之最終腫瘤體積變化%。圖 11F-11I

顯示來自圖 11E 中之 CDX 效能研究之腫瘤體積量測(左圖)及體重隨時間之變化百分比(右圖)。

圖 12 顯示在 CD1 小鼠中在 30 mg/kg、100 mg/kg 或 300 mg/kg 之單一口服劑量之化合物 1 後，化合物 1 暴露對時間關係。針對小鼠 PPB (fu = 0.033)及分析培養基結合(10% FBS fu = 0.26)二者分別校正總暴露及 IC_{80} 功效。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0010】 本申請案主張於 2022 年 10 月 31 日提出申請之美國臨時申請案第 63/421,082 號、於 2022 年 11 月 7 日提出申請之美國臨時申請案第 63/423,383 號、於 2023 年 3 月 6 日提出申請之美國臨時申請案第 63/488,674 號及於 2023 年 8 月 10 日提出申請之美國臨時申請案第 63/531,990 號之申請日的權益。每一申請案之內容之全文皆以引用方式併入本文中。

序列表

【0011】 本申請案含有序列表，其已以命名為 50006-0099WO1_ST26_SL.XML 之 XML 檔案以電子方式提交。XML 檔案創建於 2023 年 10 月 30 日，大小係 2,946 個位元組。XML 檔案中之材料之全文皆以引用方式併入本文中。

額外定義

【0012】 為幫助理解本文所述之揭示內容，下文定義多個額外術語。通常，本文所用之命名及本文所述之有機化學、藥物化學及藥理學中之實驗室程序係此項技術中所熟知及常用之彼等命名及實驗室程序。除非另有定義，否則本文所用之所有科學及技術術語通常具有與熟習本揭示案所屬技術者通常所理解相同

之含義。整個本說明書及所附附錄中所提及之專利、申請案、公開申請案及其他出版物中之每一者的全文皆以引用方式併入本文中。

【0013】 術語「約」在提及數值或數值範圍時意指，所提及數值或數值範圍係近似值，例如在實驗可變性及/或統計學實驗誤差內，且因此數值或數值範圍可變化高達所述數值或數值範圍之±10%。

【0014】 如本文所用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意指對所治療個體之一般健康狀況不具持續有害之效應。

【0015】 片語「治療有效量」意指在投與需要該治療之個體時足以(i)治療PI3Kα 蛋白相關之疾病或病症，(ii)減弱、改善或消除本文所述之特定疾病、疾患或病症之一或多個症狀，或(iii)延遲本文所述之特定疾病、疾患或病症之一或多個症狀的發作之化合物的量。當用於使用一種以上之治療劑治療時，每一劑可獨立地以治療有效量(例如，作為單一療法將在治療上有效之量)投與，或一或多種治療劑可一起係治療所指示疾病或病症之治療有效量(例如，組合療法之治療有效量)。換言之，當作為單一療法投與時，治療有效量之組合療法中個別組分之量可獨立地以小於治療有效量投與(在組合中)。

【0016】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」意指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，在與醫藥調配物之其他成分相容、且適於與人類及動物之組織或器官接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱之意義上，每一組分係「醫藥學上可接受的」。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients，第 6 版*; Rowe

等人編輯; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives，第 3 版*; Ash 及 Ash 編輯; Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation，第 2 版*; Gibson 編輯; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0017】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之調配物，該調配物不會對其所投與之生物體產生顯著刺激且不會消除化合物之生物活性及性質。在某些情況下，醫藥學上可接受之鹽係藉由使本文所述之化合物與酸反應來獲得，該酸係例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。在一些情況下，醫藥學上可接受之鹽係藉由使具有本文所述酸性基團之化合物與鹼反應形成鹽來獲得，該鹽係例如銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)、有機鹼(例如二環己胺、*N*-甲基-D-還原葡糖胺、參(羥基甲基)甲胺)之鹽及與胺基酸(例如精胺酸、離胺酸及諸如此類)之鹽，或藉由先前確定之其他方法來獲得。藥理學上可接受之鹽不受具體限制，只要其可用於藥物中即可。本文所述化合物與鹼形成之鹽之實例包括以下：其與無機鹼(例如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁)之鹽；其與有機鹼(例如甲胺、乙胺及乙醇胺)之鹽；其與鹼性胺基酸(例如離胺酸及鳥胺酸)之鹽；及銨鹽。該等鹽可為酸加成鹽，其具體例示為與以下之酸加成鹽：礦物酸，例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸及乙磺酸；酸性胺基酸，例如天冬胺酸及麩胺酸。

【0018】 如本文所用之「個體」係指任何動物，包括哺乳動物，例如靈長類動物(例如人類)、小鼠、大鼠、其他嚙齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、

馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，個體係人類。在一些實施例中，個體已經曆及/或展現欲治療癌症之至少一種症狀。

【0019】 個體之「治療」或「療法」係指對個體實施之任一類型之干預或過程或向個體投與活性劑，目標係逆轉、緩和、改善、抑制、減緩或預防與疾病相關之症狀、併發症、疾患或生物化學指標之發作、進展、發展、嚴重程度或再發。在一些實施例中，疾病係癌症。如本文所用之術語「治療(treatment)」及「治療(treating)」在提及例如癌症之治療時不欲為絕對術語。舉例而言，如臨床環境中所用之「癌症之治療」及「治療癌症」意欲包括獲得有益或期望之臨床結果且可包括患有癌症之個體疾患之改良。有益或期望之臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減少(或破壞)贅瘤或癌性細胞之增殖、抑制贅瘤細胞之轉移、減少個體之轉移、縮小或減小腫瘤之大小、改變個體之一或多種腫瘤之生長速率、延長個體之緩解期(部分或完全) (例如與未接受治療或接受不同治療之患有相似癌症之個體的一或多種指標相比，或與治療前相同個體之一或多種指標相比)、減少由疾病引起之症狀、提高患有疾病之彼等個體之生活品質(例如，使用 FACT-G 或 EORTC-QLQC30 來評價)、減小治療疾病所需之其他藥物之劑量、延遲疾病之進展及/或延長患有疾病之個體之存活期。「治療」亦可意指與未接受治療時之預期存活相比提供存活。

【0020】 術語「轉移」係此項技術中已知之術語，其係指癌細胞自其首次形成之處(原發位點)擴散至個體之一或多個其他位點(一或多個繼發位點)。在轉移中，癌細胞脫離原始(原發)腫瘤，穿行通過血液或淋巴系統，並在身體之其他器官或組織中形成新腫瘤(轉移性腫瘤)。新的轉移性腫瘤包括與原發性腫瘤相同

或相似之癌細胞。在繼發位點，腫瘤細胞可增殖且開始此遠端位點之繼發性腫瘤之生長或拓殖。

【0021】 如本文所用之術語「轉移性癌症」(亦稱為「繼發性癌症」)係指起源於一種組織類型、但隨後擴散至(原發性)癌症起點外之一或多種組織之一種類型之癌症。轉移性腦癌係指腦中之癌症，即起源於除腦外之組織且已轉移至腦之癌症。在本文所述之一些實施例中，個體患有轉移性腦癌及/或轉移性脊髓癌。

【0022】 術語「腫瘤生長抑制(TGI)指數」係指用於表示與未經治療之對照或用評估為組合療法之一部分的單一療法治療之對照相比，劑(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽單獨或與如本文所述之一或多種其他治療劑之組合)抑制腫瘤生長之程度的值。根據下式計算特定時間點(例如實驗或臨床試驗中之具體天數)之 TGI 指數：

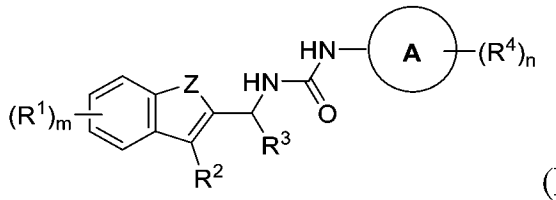
$$TGI = 1 - \left(\frac{體積_{治療(Tx\ 第\ X\ 天)} - 體積_{治療(Tx\ 第\ 0\ 天)}}{體積_{對照(Tx\ 第\ X\ 天)} - 體積_{對照(Tx\ 第\ 0\ 天)}} \right) \times 100\%.$$

其中「Tx 第 0 天」表示投與治療之第一天(即，投與實驗療法或對照療法(例如僅媒劑)之第一天)，且「Tx 第 X 天」表示第 0 天後之 X 天。通常，使用治療組及對照組之平均體積。作為非限制性實例，在研究第 0 天對應於「Tx 第 0 天」且在研究第 28 天(即「Tx 第 28 天」)計算 TGI 指數之實驗中，若在研究第 0 天時兩組之平均腫瘤體積係 250 mm^3 且實驗組及對照組之平均腫瘤體積分別係 125 mm^3 及 750 mm^3，則第 28 天時之 TGI 指數係 125%。

【0023】 本文所提供之化合物可涵蓋各種立體化學形式。化合物亦涵蓋鏡像異構物(例如 R 及 S 異構物)、非鏡像異構物以及鏡像異構物(例如 R 及 S 異構物)之混合物(包括外消旋混合物)及非鏡像異構物之混合物，以及個別鏡像異構

物及非鏡像異構物，其係作為某些化合物之結構不對稱之結果而出現。除非另有指示，否則當所揭示化合物係根據不指定立體化學之結構(例如「平面」結構)命名或繪示且具有一或多個手性中心時，應理解為表示化合物之所有可能的立體異構物。同樣，除非另有指示，否則當所揭示化合物係根據指定立體化學之結構(例如具有「楔形」及/或「虛線」鍵之結構)命名或繪示且具有一或多個手性中心時，應理解為表示化合物之所指示立體異構物。

【0024】 「式(I)」化合物或其醫藥學上可接受之鹽係指：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z 係 O 或 NR^x；

R^x 係氫、C1-C6 烷基或 C3-C6 環烷基；

每一 R^1 獨立地選自鹵素、羥基、氰基、視情況地經羥基取代之 C1-C6 烷基及 C3-C6 環烷基；

m 係 0、1、2 或 3；

R^2 係鹵素、羥基、視情況地經羥基取代之 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、視情況地經 1 或 2 個氟取代之 C3-C6 環烷基；

R^3 係 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基或視情況地經 1 或 2 個獨立地選自氟及 C1-C6 烷基之取代基取代之 C3-C6 環烷基；

環 A 係 6-10 員芳基、C3-C8 環烷基、5-10 員雜芳基或 4-10 員雜環基；

每一 R^4 獨立地選自由以下組成之群：

(i) 鹵素，

(ii) 視情況地經 1 或 2 個羥基或-NR^AR^B取代之 C1-C6 烷基，

(iii) 視情況地經 1-2 個獨立地選自羥基及 C3-C6 環烷基之取代基取代之 C1-C6 烷氧基，

(iv) C1-C6 鹵烷基，

(v) 羥基，

(vi) 氰基，

(vii) -CO_2H，

(viii) -NR^AR^B，

(ix) =NR^{A2}，

(x) -$C(=O)NR^CR^D$，

(xi) -$SO_2(NR^ER^F)$，

(xii) -SO_2(C1-C6 烷基)，

(xiii) -S(=O)(=NH)(C1-C6 烷基)，

(xiv) -C(=O)(C1-C6 烷基)，

(xv) -CO_2(C1-C6 烷基)，

(xvi) 視情況地經 C1-C6 烷基取代之 5-6 員雜芳基，

(xvii) 視情況地經 1 或 2 個經獨立選擇之 R^G取代之 3-9 員雜環基，及

(xviii) 視情況地經 1 或 2 個經獨立選擇之 R^G取代之 3-6 員環烷基；

n 係 0、1 或 2；

每一 R^A、R^{A1}、R^B、R^{B1}、R^C、R^{C1}、R^D、R^{D1}、R^E及 R^F獨立地係

(i) 氫，

(ii) 羥基，

(iii) 4-6 員雜環基，

(iv) C1-C6 鹵烷基，

(v) -C(=O)(C1-C6 烷基)，

(vi) -C(=O)O(C1-C6 烷基)，

(vii) -SO_2(C1-C6 烷基)，

(viii) 視情況地經羥基取代之 3-6 員環烷基，或

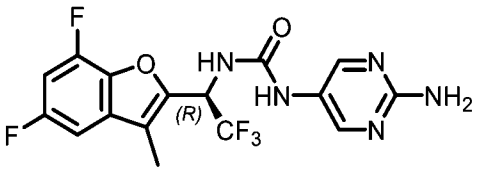
(ix) 視情況地經 1-2 個獨立地選自以下之取代基取代之 C1-C6 烷基：羥基、-C(=O)$NR^{B2}R^{C2}$、5-6 員雜芳基、3-6 員環烷基、-SO_2(C1-C6 烷基)、-CO_2H 及-$SO_2(NH_2)$；或

R^C 及 R^D 與其所連接之氮原子一起形成視情況地經 1-2 個獨立地選自以下之取代基取代之 4-10 員雜環基：羥基、鹵素、-C(=O)$NR^{B1}R^{C1}$、-SO_2(C1-C6 烷基)、-CO_2H、視情況地經羥基取代之 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 鹵烷氧基；

每一 R^{A2}、R^{B2} 及 R^{C2} 獨立地係氫或 C1-C6 烷基；且

每一 R^G 獨立地選自由以下組成之群：氟、氰基、羥基、視情況地經羥基取代之 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、-$NR^{A1}R^{B1}$、=NR^{A2}、-C(=O)$NR^{C1}R^{D1}$、-CO_2(C1-C6 烷基)、C1-C6 鹵烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 鹵烷氧基、-SO_2(C1-C6 烷基)及-CO_2H。

【0025】 「化合物 1」或其醫藥學上可接受之鹽係指(R)-1-(2-胺基嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 本揭示案之一或多個實施例之細節闡述於下文附圖及說明書中。自說明書及圖式以及申請專利范圍將明瞭本揭示案之其他特徵及優點。

【0027】 本揭示案提供抑制 PI3Kα 之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其與其他治療劑組合使用來治療個體之疾患、疾病或病症，其中增加的 PI3Kα 活化導致該疾患、疾病或病症(例如癌症)之病理及/或症狀及/或進展。

【0028】 如本文所述，用化合物 1 選擇性靶向突變體 PI3Kα 缺乏由阿培利司引起之全身性代謝功能障礙。化合物 1 保持人類脂肪細胞中之葡萄糖攝取且不會誘導活體內全身性胰島素抗性，如藉由胰島素耐受性測試所證實，在六項獨立 CDX 研究中及在 OGTT 中，與阿培利司相比，在長期化合物 1 投與後缺乏胰島素峰值。藉由化合物 1 對腫瘤及肌肉中 pAKT/AKT 阻抑之差異效應及藉由用同位素標記之葡萄糖 OGTT 評價該等組織中之葡萄糖氧化進一步顯示突變體 PI3Kα 之選擇性靶向。該等資料指示化合物 1 相對於阿培利司之優異的代謝安全性概況，其可因使在臨床前研究中降低效能之反調節胰島素峰值鈍化而增強效能(Hopkins 等人，Nature 2018;560(7719):499-503)。

【0029】 在一組 10 個 CDX 及 PDX 腫瘤中研究化合物 1 單一療法，該等腫瘤主要包含乳瘤及 HNSCC 腫瘤，且結腸癌及肺癌各有一個實例。此組代表常見的 PI3Kα 突變癌症類型，其高度迫切地需要改良之治療選擇。化合物 1 100 mg/kg QD 在異種移植物模型中展示類似於或優於高劑量阿培利司之穩健效能，其中小鼠阿培利司暴露係患者暴露的大約 2 倍(基於使用 50 mg 劑量之 AUC_{24h})。

化合物 1 在帶有 H1047L 變異體之 GP2D 突變體結腸癌異種移植物中同樣有效，該 H1047L 變異體係繼 H1047R 之後第二常見的激酶結構域突變。重要的是，治療在具有 E545K 突變及 E542K 突變之 ST2652 及 ST1799 PDX 腫瘤中高度有效，該 E545K 突變及該 E542K 突變分別係第二及第三常見的突變熱點。最後，NCIH1048 及 ST1799 腫瘤皆具有繼發性 PI3Kα 突變，其出現在約 10%之原發性腫瘤樣品中，該兩種腫瘤皆對化合物 1 治療具有有利反應。

【0030】 CDK4/6 抑制劑及抗雌激素療法係 ER^+乳癌之重要標準護理治療。阿培利司及氟維司群組合療法對氟維司群單一療法之明顯優勢強調其對於在臨床前模型中組合測試PI3Kα 抑制劑至關重要的原因。在基準 T47D ER^+HER2^- BrCa CDX 模型中，氟維司群單一療法提供適當水準之腫瘤生長控制，而低劑量化合物 1 單一療法及高劑量阿培利司導致腫瘤停滯。氟維司群與低劑量之組合優於低劑量化合物 1 單一療法，且在大多數動物中發生消退。在使用或不使用氟維司群組合療法的情況下，較高劑量之化合物 1 導致深度腫瘤消退。對帕博西尼、氟維司群及化合物 1 單一療法以及所有組合進行研究，包括侵襲性 BrCa PDX 模型(ST1056)中之三重療法。化合物 1 單一療法在此模型中提供穩健且持久的反應，遠優於氟維司群或帕博西尼單一療法或其組合。然而，氟維司群及化合物 1 之組合提供異常的腫瘤生長控制，其中消退在每隻動物中持續 90 天治療以上並在停止給藥後保持數週直至研究結束。儘管帕博西尼作為單一療法或與化合物 1 之組合在此 PDX 模型中展示有限的效能，但與化合物 1 及氟維司群之三重組合療法在小鼠中充分耐受 90 天治療以上。相比之下，阿培利司與瑞博西尼及氟維司群之三重組合導致肝膽毒性升高以及皮疹之發生率及嚴重程度增加，且在患者中並不耐受(Tolaney SM 等人，Clin Cancer Res 2021;27(2):418-28)。應注意，三重

組合之毒性可能歸因於干擾藥物代謝，而非不耐受組合作用機制；鑑於另一非突變體選擇性 PI3Kα 抑制劑伊那利司(inavolisib)似乎在三重組合中耐受(Bedard PL 等人，J Clin Oncol 2022;40(16_增刊):1052)且正在使用 CDK4/6 抑制劑及氟維司群之 3 期研究中推進(NCT04191499)。

治療方法

適應症

【0031】 本文提供治療或預防與 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調相關之疾病或病症(即，PI3Kα 相關之疾病或病症)的方法，該等疾病或病症係例如 PIK3CA 相關之過度生長症候群((PROS)，參見例如 Venot 等人，Nature, 558, 540-546 (2018))、腦病症(例如如巨頭毛細血管畸形(MCAP)及半側巨腦畸形)、先天性脂肪瘤(例如血管畸形之過度生長)、表皮痣及骨骼/脊柱異常(例如 CLOVES 症候群)及纖維脂肪增殖(FH)或癌症(例如 PI3Kα 相關癌症)。

【0032】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現對 PI3Kα 之強效及選擇性抑制。舉例而言，本文所提供之化合物可結合至 PI3Kα 之螺旋磷脂醯肌醇激酶同源結構域催化結構域。在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對包括一或多個突變(例如表 1 及表 2 中之突變)之 PI3Kα 激酶之奈莫耳濃度功效。

【0033】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現對突變體 PI3Kα 之強效及選擇性抑制。舉例而言，本文所提供之化合物可結合至激酶結構域中之別構位點。在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對包括活化突變之 PI3Kα 蛋白之奈莫耳濃度功效，且對相關激酶(例如野生型 PI3Kα)之活性最小。

抑制野生型 PI3Kα 可導致可能影響生活品質及順從性之不期望之副作用(例如高血糖症及皮疹)。在一些情形下，抑制野生型 PI3Kα 可導致劑量限制性毒性。參見例如 Hanker 等人，Cancer Disc. 2019, 9, 4, 482-491。突變體選擇性抑制劑可降低使用野生型 PI3Kα 抑制劑觀察到之該等劑量限制性毒性(包括高血糖症)之風險。

【0034】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽選擇性靶向 PI3Kα。舉例而言，相對於另一激酶或非激酶靶，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽選擇性靶向 PI3Kα。

【0035】 在一些實施例中，相對於對野生型 PI3Kα 之抑制，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽可展現更大的對含有如本文所述之一或多個突變(例如如表 1 或表 2 中所述之一或多個突變)之 PI3Kα 之抑制。在一些實施例中，相對於對野生型 PI3Kα 之抑制，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽可展現大至少 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍或 100 倍的對含有如本文所述之一或多個突變之 PI3Kα 之抑制。在一些實施例中，相對於對野生型 PI3Kα 之抑制，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽可展現大高達 1000 倍的對含有如本文所述之一或多個突變之 PI3Kα 之抑制。在一些實施例中，相對於對野生型 PI3Kα 之抑制，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽可展現大高達 10000 倍的對具有如本文所述突變之組合之 PI3Kα 之抑制。

【0036】 在一些實施例中，相對於野生型 PI3Kα，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽選擇性靶向突變體 PI3Kα (例如 $PI3K\alpha^{H1047R}$)。

【0037】 化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療可用 PI3Kα 抑制劑治療之疾病及病症，例如 PI3Kα 相關之疾病及病症，例如 PIK3CA 相關之過

度生長症候群(PROS)及增殖性病症，例如癌症，包括血液癌及實體腫瘤(例如晚期或轉移性實體腫瘤)。

【0038】 在一些實施例中，個體已經鑑別或診斷為患有 *PIK3CA* 基因、PI3K α 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調的癌症(PI3K α 相關癌症)(例如，如使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之分析或套組所確定)。在一些實施例中，個體患有對 *PIK3CA* 基因、PI3K α 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調呈陽性之腫瘤(例如，如使用經管理機構批準之分析或套組所確定)。舉例而言，個體患有對如表 1 或表 2 中所述之突變呈陽性之腫瘤。個體可為患有對 *PIK3CA* 基因、PI3K α 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調呈陽性(例如使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之分析或套組鑑別為陽性)之腫瘤之個體。個體可為其腫瘤具有 *PIK3CA* 基因、PI3K α 蛋白、或其表現或活性或水準失調的個體(例如，其中腫瘤使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之分析或套組鑑別為如此)。在一些實施例中，個體疑似患有 PI3K α 相關癌症。在一些實施例中，個體具有臨床記錄，該臨床記錄指示個體患有具有 *PIK3CA* 基因、PI3K α 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之腫瘤(且視情況地，臨床記錄指示個體應使用本文所提供之任一組合物來治療)。

【0039】 在一些實施例中，個體係兒科個體。參見例如 Berhman RE 等人，Textbook of Pediatrics，第 15 版，Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM 等人，Rudolph’s Pediatrics，第 21 版，New York: McGraw-Hill, 2002；以及 Avery 及 First, Pediatric Medicine，第 2 版，Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。

【0040】 在某些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於預防如本文所定義之疾病及病症(例如 PIK3CA 相關之過度生長症候群(PROS)及癌

症)。如本文所用之術語「預防」意指完全或部分延遲如本文所述之疾病或疾患或其症狀之發作、再發或擴散。

【0041】 如本文所用之術語「PI3Kα 相關之疾病或病症」係指與 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者(例如一或多者)之表現或活性或水準失調(例如本文所述之 *PIK3CA* 基因、或 PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準的任一類型之失調)相關或具有該失調之疾病或病症。PI3Kα 相關之疾病或病症之非限制性實例包括例如 PIK3CA 相關之過度生長症候群(PROS)、腦病症(例如如巨頭毛細血管畸形(MCAP)及半側巨腦畸形)、先天性脂肪瘤(例如血管畸形之過度生長)、表皮痣及骨骼/脊柱異常(例如 CLOVES 症候群)及纖維脂肪增殖(FH)或癌症(例如 PI3Kα 相關癌症)。

【0042】 如本文所用之術語「PI3Kα 相關癌症」係指與 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調相關或具有該失調之癌症。PI3Kα 相關癌症之非限制性實例闡述於本文中。

【0043】 片語「*PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調」係指遺傳突變(例如與野生型 PI3Kα 相比引起 PI3Kα 表現之 *PIK3CA* 基因突變(包括缺失至少一個胺基酸)、與野生型 PI3Kα 相比引起具有一或多個點突變之 PI3Kα 表現之 *PIK3CA* 基因突變、與野生型 PI3Kα 相比引起具有至少一個插入胺基酸之 PI3Kα 表現之 *PIK3CA* 基因突變、導致細胞中之 PI3Kα 水準增加之基因複製、或導致細胞中之 PI3Kα 水準增加之調節序列(例如啟動子及/或增強子)之突變)、與野生型 PI3Kα 相比導致 PI3Kα 在 PI3Kα 中具有至少一個胺基酸缺失之 PI3Kα mRNA 之選擇性剪接形式、或因異常細胞傳訊及/或自泌/旁泌傳訊失調(例如，與對照非癌性細胞相比)所致之哺乳動物細胞中野生型

PI3Kα 之表現增加(例如水準增加)。作為另一實例，*PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調可為編碼 PI3Kα 之 *PIK3CA* 基因之突變，該 PI3Kα 與由不包括該突變之 *PIK3CA* 基因編碼之蛋白質相比具有組成型活性或具有增加的活性。PI3Kα 點突變/取代/插入/缺失之非限制性實例闡述於表 1 及表 2 中。

【0044】 關於 PI3Kα 之術語「活化突變」闡述 *PIK3CA* 基因中導致 PI3Kα 表現之突變，例如當在相同條件下分析時，例如與野生型 PI3Kα 相比，該 PI3Kα 具有增加的激酶活性。舉例而言，活化突變可為 PIK3CA 基因中導致 PI3Kα 表現之突變，例如當在相同條件下分析時，例如與野生型 PI3Kα 相比，該 PI3Kα 具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸取代(例如本文所述任一胺基酸取代之任一組合)，從而具有增加的激酶活性。在另一實例中，活化突變可為 PIK3CA 中導致 PI3Kα 表現之突變，例如當在相同條件下分析時，例如與野生型 PI3Kα 相比，該 PI3Kα 具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)缺失胺基酸。在另一實例中，活化突變可為 PIK3CA 基因中導致 PI3Kα 表現之突變，例如當在相同條件下分析時，與野生型 PI3Kα (例如本文所述之例示性野生型 PI3Kα)相比，該 PI3Kα 具有至少一個(例如至少 2 個、至少 3 個、至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 12 個、至少 14 個、至少 16 個、至少 18 個或至少 20 個)插入胺基酸。活化突變之其他實例為此項技術中已知。

【0045】 術語「野生型(wild type)」或「野生型(wild-type)」闡述通常在未患與參考核酸或蛋白質相關之疾病或病症之個體中發現的核酸(例如 PIK3CA 基因或 PI3Kα mRNA)或蛋白質(例如 PI3Kα)序列。

【0046】 術語「野生型 PI3Kα」或「野生型 PI3Kα」闡述在未患 PI3Kα 相關疾病、例如 PI3Kα 相關癌症(且視情況地亦不具增加的患上 PI3Kα 相關疾病之風險及/或並不疑似患有 PI3Kα 相關疾病)的個體中發現、或在未患 PI3Kα 相關疾病、例如 PI3Kα 相關癌症(且視情況地亦不具增加的患上 PI3Kα 相關疾病之風險及/或並不疑似患有 PI3Kα 相關疾病)的個體之細胞或組織中發現之正常 PI3Kα 核酸(例如 *PIK3CA* 或 PI3Kα mRNA)或蛋白質。

【0047】 本文提供治療有需要之個體之癌症(例如 PI3Kα 相關癌症)之方法，該方法包括向個體投與如本文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽)、或其醫藥組合物、及一或多種經獨立選擇之其他治療劑。舉例而言，本文提供治療有需要之個體之 PI3Kα 相關癌症之方法，該等方法包括 a)偵測個體樣品中 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調；及 b)投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑。在一些實施例中，*PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調包括一或多個 PI3Kα 蛋白取代/點突變/插入。PI3Kα 蛋白取代/插入/缺失之非限制性實例闡述於表 1 及表 2 中。

【0048】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑。

【0049】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與包含化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑的組合療法。

【0050】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 測試或已測試個體以確定個體患有 PI3Kα 相關癌症，及

(b) 向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑。

【0051】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 確定個體患有 PI3Kα 相關癌症；及

(b) 向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑。

【0052】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 確定個體患有 PI3Kα 相關癌症；及

(b) 向個體投與包含化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑之組合療法。

【0053】 一些實施例提供治療先前經確定患有 PI3Kα 相關癌症之個體癌症之方法，該方法包括向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種經獨立選擇之其他治療劑。

【0054】 一些實施例提供治療先前經確定患有 PI3Kα 相關癌症之個體癌症之方法，該方法包括向個體投與包含化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之組合療法。

【0055】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與

(a) 化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，及

(b) 一或多種經獨立選擇之其他治療劑，其選自由以下組成之群：選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑及 RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0056】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與包含以下之組合療法：

(a) 化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，及

(b) 一或多種經獨立選擇之其他治療劑，其選自由以下組成之群：選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑及 RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0057】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 測試或已測試個體以確定個體患有 PI3Kα 相關癌症，及

(b) 向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑、RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0058】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 確定個體患有 PI3Kα 相關癌症；及

(b) 向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑、RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0059】 一些實施例提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 確定個體患有 PI3Kα 相關癌症；及

(b) 向個體投與包含以下之組合療法：化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑、RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投

與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0060】 一些實施例提供治療先前經確定患有 PI3Kα 相關癌症之個體癌症之方法，該方法包括向個體投與

(a) 化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，及

(b) 一或多種經獨立選擇之其他治療劑，其選自由以下組成之群：選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑及 RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0061】 一些實施例提供治療先前經確定患有 PI3Kα 相關癌症之個體癌症之方法，該方法包括向個體投與包含以下之組合療法：化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及選擇性雌激素受體調節劑(SERM) /選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑、RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與一種其他治療劑一起投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種經獨立選擇之其他治療劑一起投與。

【0062】 在一些實施例中，一或多個 PI3Kα 蛋白取代/插入/缺失選自由以下組成之群：E542A、E542G、E542K、E542Q、E542V、E545A、E545D、E545G、

E545K、E545Q、M1043I、M1043L、M1043T、M1043V、H1047L、H1047Q、H1047R、H1047Y、G1049R 及其組合。在一些實施例中，PI3Kα 蛋白取代/插入/缺失係 H1047X，其中 X 係任一胺基酸。在一些實施例中，PI3Kα 蛋白取代/插入/缺失係 H1047R。在一些實施例中，一或多個 PI3Kα 蛋白取代/插入/缺失選自由以下組成之群：E542A、E542G、E542K、E542Q、E542V、E545A、E545D、E545G、E545K、E545Q 及 H1047R。

【0063】 在一些實施例中，癌症(例如 PI3Kα 相關癌症)選自血液癌及實體腫瘤。

【0064】 在一些實施例中，癌症係一或多種先前療法難治的。在一些實施例中，個體經歷對一或多種先前療法之劑量限制性毒性。在一些實施例中，一或多種先前療法包含 PI3K 抑制劑。

【0065】 在一些實施例中，癌症係無法切除及/或轉移性癌症。

【0066】 在一些實施例中，癌症係局部晚期癌症。在一些實施例中，癌症係無法切除之癌症。在一些實施例中，癌症係轉移性癌症。在一些實施例中，癌症係如本文所述之轉移性腦癌。在一些實施例中，癌症係如本文所述之轉移性脊髓癌。

【0067】 在一些實施例中，癌症選自乳癌(包括 $HER2^+$及 $HER2^-$乳癌、ER^+乳癌及三陰性乳癌)、子宮內膜癌、肺癌(包括肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、食道癌(包括食道鱗狀細胞癌)、卵巢癌、結腸直腸癌、胃食道腺癌、胃癌、膀胱癌、頭頸癌(包括頭頸部鱗狀細胞癌，例如口咽鱗狀細胞癌)、甲狀腺癌、神經膠質瘤、子宮頸癌、淋巴管瘤、腦膜瘤、黑色素瘤(包括葡萄膜黑色素瘤)、前列腺癌、腎癌、

胰臟神經內分泌贅瘤(pNET)、胃癌、食道癌、急性骨髓性白血病、復發性及難治性多發性骨髓瘤及胰臟癌症。

【0068】 在一些實施例中，癌症選自乳癌(包括 $HER2^+$及 $HER2^-$乳癌、ER^+乳癌及三陰性乳癌)、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、卵巢癌、淋巴管瘤、腦膜瘤、頭頸鱗狀細胞癌(包括口咽鱗狀細胞癌)、黑色素瘤(包括葡萄膜黑色素瘤)、腎癌、胰臟神經內分泌贅瘤(pNET)、胃癌、食道癌、急性骨髓性白血病、復發性及難治性多發性骨髓瘤、胰臟癌、肺癌(包括肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)及子宮內膜癌。

【0069】 在一些實施例中，癌症係婦科癌症。在一些實施例中，婦科癌症係子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌。

【0070】 在一些實施例中，癌症係無 DNA 錯配修復缺陷(dMMR)之子宮內膜癌，即，子宮內膜癌並非 dMMR。

【0071】 在一些實施例中，癌症選自乳癌、肺癌、子宮內膜癌、食道癌、胃癌、卵巢癌、結腸直腸癌、膀胱癌、頭頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、神經膠質瘤及子宮頸癌。

【0072】 在一些實施例中，癌症係乳癌。

【0073】 在一些實施例中，癌症係肺癌。

【0074】 在一些實施例中，癌症係子宮內膜癌。

【0075】 在一些實施例中，癌症係食道癌。

【0076】 在一些實施例中，癌症係胃癌。

【0077】 在一些實施例中，癌症係卵巢癌。

【0078】 在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。

【0079】 在一些實施例中，癌症係膀胱癌。

【0080】 在一些實施例中，癌症係頭頸癌。

【0081】 在一些實施例中，癌症係甲狀腺癌。

【0082】 在一些實施例中，癌症係前列腺癌。

【0083】 在一些實施例中，癌症係神經膠質瘤。

【0084】 在一些實施例中，癌症係子宮頸癌。

【0085】 在一些實施例中，本文所述之癌症係 $HER2^+$癌症。在一些實施例中，本文所述之癌症係 $HER2^-$癌症。

【0086】 在一些實施例中，本文所述之癌症係 HER2 低癌症。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分(例如 IHC 評分)係 0、+1 或+2。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分(例如 IHC 評分)係 0 或+1。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分係 0。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分係+1。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分係+2。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分係+2 或+3。在一些實施例中，癌症之 HER2 評分係+3。

【0087】 在一些實施例中，本文所述之癌症係激素受體陽性(HR^+)癌症。在一些實施例中，本文所述之癌症係 $HER2^-$及 HR^+癌症。在一些實施例中，本文所述之癌症係 ER^+。在一些實施例中，本文所述之癌症係 PR^+。在一些實施例中，癌症係 HR^+/ER^-乳癌。

【0088】 在一些實施例中，本文所述之癌症係 HR+且 HER2 評分係 0 或+1。在一些實施例中，本文所述之癌症係 HR+且 HER2 評分係 0。在一些實施例中，本文所述之癌症係 HR+且 HER2 評分係+1。

【0089】 在一些實施例中，本文所述之癌症係 HR+且 HER2 評分係+2 或+3。在一些實施例中，本文所述之癌症係 HR+且 HER2 評分係+2。在一些實施例中，本文所述之癌症係 HR+且 HER2 評分係+3。

【0090】 在一些實施例中，個體先前已經鑑別或確定為不具 AKT 及/或 PTEN 中之活化突變。

【0091】 在一些實施例中，PI3Kα 相關癌症選自表 1 及表 2 中所述之癌症。

表 1. PI3Kα 蛋白胺基酸取代/插入/缺失 [A]

胺基酸位置	非限制性例示性突變	非限制性例示性 PI3Kα 相關癌症
1	M1 (轉譯起始位點)	星形細胞瘤 多形性神經膠母細胞瘤
4	R4* (無義突變)	多形性神經膠母細胞瘤
9	E9G	胃腺癌
10	L10_M16del	多形性神經膠母細胞瘤
11	W11L、W11S、W11_P18del (框內缺失)	肺腺癌、 寡突神經膠質瘤、 子宮內膜樣癌
12	G12D	子宮內膜樣癌
13	I13T	結腸腺癌
19	R19I	子宮內膜樣癌
27	P27T	肝細胞癌
36	C36Y	子宮內膜樣癌
38	R38C、 R38H、 R38L、 R38S	子宮內膜樣癌 乳突狀腎細胞癌 乳突狀胃腺癌 結腸及直腸黏液腺癌 多形性神經膠母細胞瘤 子宮頸鱗狀細胞癌 肝細胞癌 子宮內膜樣癌 瀰漫型胃腺癌

		肺鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌
39	E39G、 E39K	子宮內膜樣癌 多形性神經膠母細胞瘤
57	P57L	皮膚黑色素瘤
65	E65K	肺鱗狀細胞癌
66	S66C	膀胱尿路上皮癌
69	I69N	結腸腺癌
71	V71I	頭頸部鱗狀細胞癌
75	Q75E	膀胱尿路上皮癌 子宮頸鱗狀細胞癌 頭頸部鱗狀細胞癌
78	E78* (無義突變)	肺鱗狀細胞癌
80	E80K	子宮混合型子宮內膜癌
81	E81* (無義突變)、E81del (框內缺失)、E81K	結腸腺癌 多形性神經膠母細胞瘤 結腸腺癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 多形性神經膠母細胞瘤 子宮內膜樣癌 肺鱗狀細胞癌 結腸及直腸黏液腺癌 乳房浸潤性導管癌 子宮頸鱗狀細胞癌 頭頸部鱗狀細胞癌
83	F83L、F83S	乳房浸潤性小葉癌
84	D84H	肺腺癌
86	T86S	肝細胞癌
87	R87T	肺腺癌
88	R88Q	乳房浸潤性導管癌 直腸腺癌 結腸腺癌 前列腺腺癌 子宮頸鱗狀細胞癌 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 管狀胃腺癌 寡突神經膠質瘤

		黏液性胃腺癌 多形性神經膠母細胞瘤 胃腺癌 子宮內膜樣癌 子宮混合型子宮內膜癌 頭頸部鱗狀細胞癌 結腸及直腸黏液腺癌 乳房浸潤性小葉癌 腸型胃腺癌 膀胱尿路上皮癌
90	C90G、C90R、C90Y	多形性神經膠母細胞瘤 子宮頸鱗狀細胞癌
93	R93P、R93Q、R93W	結腸及直腸黏液腺癌 胃腺癌 多形性神經膠母細胞瘤 子宮內膜樣癌 管狀胃腺癌 黏液性胃腺癌 膀胱尿路上皮癌 子宮頸鱗狀細胞癌 結腸腺癌
102	I102del	子宮內膜樣癌
103	E103G、E103_G106delinsD (框內缺失)、E103_P104del (框內缺失)	多形性神經膠母細胞瘤 乳房浸潤性導管癌
104	P104L、P104R、P104T	乳房浸潤性導管癌 頭頸部鱗狀細胞癌 肺腺癌 結腸腺癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌
105	V105del、V105_R108del	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌
106	G106D、G106R、G106S、G106V、G106_R108del (框內缺失)、	子宮混合型子宮內膜癌 乳房浸潤性導管癌 結腸及直腸黏液腺癌 黏液癌 寡突神經膠質瘤

	G106_N107del (框內缺失)	子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮內膜樣癌 直腸腺癌 肺鱗狀細胞癌 子宮頸鱗狀細胞癌 管狀胃腺癌 子宮內膜樣癌
107	N107S	子宮內膜樣癌 肺腺癌
108	R108C、 R108H、R108L	前列腺腺癌 子宮內膜樣癌 多形性神經膠母細胞瘤 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 結腸及直腸黏液腺癌 管狀胃腺癌 結腸腺癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮混合型子宮內膜癌 乳房浸潤性導管癌 肺鱗狀細胞癌
109	E109_I112delinsD (框內缺失)	乳房浸潤性導管癌
110	E110del	子宮內膜樣癌 寡突神經膠質瘤 乳房浸潤性小葉癌 乳房浸潤性導管癌 子宮混合型子宮內膜癌 結腸腺癌 頭頸部鱗狀細胞癌 肺腺癌 乳突狀甲狀腺癌
111	K111del、 K111E、 K111N、 K111R、 K111_L113del (框內缺失)	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌 寡突神經膠質瘤 頭頸部鱗狀細胞癌 結腸腺癌 腸型胃腺癌 胃腺癌

		子宮內膜樣癌 肺腺癌 食道腺癌 肺鱗狀細胞癌 多形性神經膠母細胞瘤
113	L113del	子宮內膜樣癌
115	R115L、R115P	漿液性卵巢癌 膀胱尿路上皮癌 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 子宮內膜樣癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 直腸腺癌 子宮頸鱗狀細胞癌
116	E116K	直腸腺癌
118	G118D	多形性神經膠母細胞瘤 乳房浸潤性導管癌 子宮內膜樣癌 膀胱尿路上皮癌 寡突神經膠質瘤 食道腺癌 星形細胞瘤 肺鱗狀細胞癌 乳房浸潤性小葉癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 黏液癌 子宮混合型子宮內膜癌 胃腺癌 胰臟腺癌 乳突狀甲狀腺癌 直腸腺癌
123	M123I	肺腺癌
124	P124A	肺腺癌
151	V151M	膀胱尿路上皮癌 星形細胞瘤
165	Y165H	子宮混合型子宮內膜癌
170	N170S	子宮內膜樣癌
182	Y182H	胃腺癌
213	H213N	皮膚黑色素瘤
224	A224S	結腸腺癌

239	L239R	結腸腺癌
258	D258N	直腸腺癌
262	L262I	皮膚黑色素瘤
266	P266T	子宮內膜樣癌
267	L267M	皮膚黑色素瘤
272	Y272* (無義突變)	腎透明細胞癌
274	R274K	膀胱尿路上皮癌
279	L279I	子宮內膜樣癌
282	M282V	子宮內膜樣癌
292	S292I	多形性神經膠母細胞瘤
296	Q296E	肺腺癌
300	D300V	肺鱗狀細胞癌
310	R310C	子宮內膜樣癌
322	T322A	子宮內膜樣癌
335	R335G	頭頸部鱗狀細胞癌
337	K337N	直腸腺癌
339	L339I	子宮頸鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌
342	T342S	肺腺癌
344	V344A、 V344G、V344M	子宮內膜樣癌 結腸及直腸黏液腺癌 結腸腺癌 子宮頸鱗狀細胞癌 直腸腺癌 頭頸部鱗狀細胞癌 乳房浸潤癌(NOS) 子宮混合型子宮內膜癌 多形性神經膠母細胞瘤
345	N345H、N345I、 N345K、 N345T、N345Y	乳房浸潤性小葉癌 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮內膜樣癌 乳房浸潤癌(NOS) 肺腺癌 結腸及直腸黏液腺癌 膀胱尿路上皮癌 結腸腺癌 平滑肌肉瘤

		多形性神經膠母細胞瘤 子宮內膜樣癌 精原細胞瘤 管狀胃腺癌 乳房浸潤性導管癌 頭頸部鱗狀細胞癌 胃腺癌 瀰漫型胃腺癌 前列腺腺癌 乳房浸潤性導管癌 寡突神經膠質瘤
350	D350G、D350N	肺鱗狀細胞癌 乳房浸潤性導管癌 子宮內膜樣癌 結腸腺癌 子宮內膜樣癌 黏液性胃腺癌 肺腺癌 乳房浸潤性小葉癌
351	I351T	子宮內膜樣癌
357	R357Q	子宮內膜樣癌 結腸及直腸黏液腺癌 結腸腺癌
359	G359R	子宮內膜樣癌
363	G363A	頭頸部鱗狀細胞癌
364	G364R	子宮混合型子宮內膜癌 腸型胃腺癌 結腸腺癌
365	E365K、E365V	子宮內膜樣癌 膀胱尿路上皮癌 結腸及直腸黏液腺癌 瀰漫型胃腺癌 乳房浸潤性導管癌 頭頸部鱗狀細胞癌
366	P366R	乳房浸潤性導管癌
378	C378F、C378R、 C378Y	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮內膜樣癌

		寡突神經膠質瘤
379	S379T	皮膚黑色素瘤
380	N380S	瀰漫型胃腺癌
390	D390N	肺腺癌
392	Y392H	子宮內膜樣癌
398	R398H	乳房浸潤性導管癌
399	A399T	子宮頸鱗狀細胞癌
401	R401Q	子宮內膜樣癌
405	S405F	腸型胃腺癌
406	I406V	子宮混合型子宮內膜癌
412	R412Q	胃腺癌
417	E417K	膀胱尿路上皮癌
418	E418K	子宮內膜樣癌 直腸腺癌 黏液癌 頭頸部鱗狀細胞癌 膀胱尿路上皮癌
420	C420R	子宮內膜樣癌 管狀胃腺癌 肺鱗狀細胞癌 乳房浸潤性導管癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 結腸腺癌 腸型胃腺癌 胃腺癌 頭頸部鱗狀細胞癌 乳房浸潤癌(NOS) 星形細胞瘤 子宮頸鱗狀細胞癌
432	Y432C	子宮頸鱗狀細胞癌
447	P447_L455del (框內缺失)	乳房浸潤性導管癌
449	P449L、P449S	子宮內膜樣癌
450	H450_P458del (框內缺失)	乳房浸潤性導管癌
451	G451R、 G451V、 G451_D454del (框內缺失)	頭頸部鱗狀細胞癌 膀胱尿路上皮癌 結腸腺癌

452	L452_G460del (框內缺失)	乳房浸潤性導管癌
453	E453del、E453K、E453Q、E453_G460delinsDDF (框內缺失)、E453_L455del	寡突神經膠質瘤 子宮混合型子宮內膜癌 腸型胃腺癌 乳房浸潤性導管癌 乳房浸潤性小葉癌 頭頸部鱗狀細胞癌 星形細胞瘤 胃腺癌 膀胱尿路上皮癌 肺鱗狀細胞癌 子宮頸鱗狀細胞癌 肺腺癌 黏液癌 子宮內膜樣癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 多形性神經膠母細胞瘤 結腸腺癌
454	D454Y	子宮內膜樣癌
455	L455_G463del (框內缺失)	多形性神經膠母細胞瘤
463	G463_N465delinsD (框內缺失)	子宮內膜樣癌
469	E469A、E469delinsDK (框內插入)	直腸腺癌 乳房浸潤性導管癌
471	P471A、P471L	膀胱尿路上皮癌 直腸腺癌 子宮內膜樣癌 寡星形細胞瘤 肝細胞癌
474	E474A	前列腺腺癌
475	L475F	皮膚黑色素瘤
479	W479*	子宮內膜樣癌
495	H495L、H495Y	肺鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌
499	S499F	膀胱尿路上皮癌
519	R519G	頭頸部鱗狀細胞癌

520	D520V	乳房浸潤性小葉癌
522	E522A	子宮內膜樣癌
531	L531V	乳房浸潤性導管癌
539	P539R、P539S	乳房浸潤性導管癌 胰臟腺癌 子宮內膜樣癌 肺鱗狀細胞癌
542	E542A、E542G、E542K、E542Q、E542V	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮內膜樣癌 結腸腺癌 前列腺腺癌 乳房浸潤性導管癌 乳房浸潤性小葉癌 子宮頸內腺癌 腸型胃腺癌 前列腺腺癌 乳突狀腎細胞癌 寡星形細胞瘤 肝細胞癌 膀胱尿路上皮癌 結腸及直腸黏液腺癌 瀰漫型胃腺癌 肺鱗狀細胞癌 胃戒環細胞癌 頭頸部鱗狀細胞癌 乳房浸潤癌(NOS) 黏液癌 乳房浸潤性導管癌 子宮頸鱗狀細胞癌 多形性神經膠母細胞瘤 肺腺癌
545	E545A、E545D、E545G、E545K、E545Q	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮內膜樣癌 結腸腺癌 前列腺腺癌 乳房浸潤性導管癌 乳房浸潤性小葉癌 子宮頸內腺癌 腸型胃腺癌

		乳突狀腎細胞癌 寡星形細胞瘤 肝細胞癌 膀胱尿路上皮癌 結腸及直腸黏液腺癌 瀰漫型胃腺癌 肺鱗狀細胞癌 胃戒環細胞癌 頭頸部鱗狀細胞癌 乳房浸潤癌(NOS) 黏液癌 子宮頸鱗狀細胞癌 多形性神經膠母細胞瘤 寡突神經膠質瘤 肺腺癌 漿液性卵巢癌 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 星形細胞瘤 直腸腺癌 胃腺癌 皮膚黑色素瘤 食道鱗狀細胞癌 乳房浸潤性混合型黏液癌 肝內膽管癌 腎透明細胞癌 精原細胞瘤 食道腺癌 管狀胃腺癌 子宮混合型子宮內膜癌
546	Q546E、 Q546H、 Q546K、 Q546P、Q546R	子宮內膜樣癌 直腸腺癌 寡突神經膠質瘤 胃腺癌 食道腺癌 膀胱尿路上皮癌 乳房浸潤癌(NOS) 乳房浸潤性導管癌 結腸腺癌 多形性神經膠母細胞瘤

		子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 未分化多形性肉瘤/惡性纖維性組織細胞瘤/高級梭狀細胞肉瘤 星形細胞瘤 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 寡星形細胞瘤 乳房浸潤性小葉癌 管狀胃腺癌 頭頸部鱗狀細胞癌 子宮頸鱗狀細胞癌 腸型胃腺癌
547	E547D、E547K	肺鱗狀細胞癌 胃腺癌
552	W552C	膀胱尿路上皮癌
569	L569I	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 前列腺腺癌
576	S576Y	子宮內膜樣癌
581	A581S	皮膚黑色素瘤
589	D589N	子宮頸鱗狀細胞癌
600	E600K、E600V	子宮內膜樣癌 膀胱尿路上皮癌 肺腺癌 乳房浸潤性小葉癌 乳突狀胃腺癌
603	D603H	乳房浸潤性導管癌
604	C604R	子宮內膜樣癌 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 頭頸部鱗狀細胞癌
606	Y606C	頭頸部鱗狀細胞癌
607	P607Q	皮膚黑色素瘤
609	P609H	結腸腺癌
614	F614I	乳房浸潤性導管癌
617	R617Q、R617W	子宮內膜樣癌
617	R617W	子宮內膜樣癌
629	S629C	乳房浸潤性導管癌
636	V636L	膀胱尿路上皮癌
642	E642K	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌
643	Q643H	子宮內膜樣癌

658	L658F	結腸腺癌
667	F667L	子宮內膜樣癌 肺鱗狀細胞癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌
673	S673T	乳房浸潤性導管癌
674	E674* (無義突變)、E674D、E674Q	乳突狀甲狀腺癌 皮膚黑色素瘤 膀胱尿路上皮癌
682	Q682K、Q682Rfs*18 (框移缺失)	皮膚黑色素瘤 多形性神經膠母細胞瘤
683	R683M	皮膚黑色素瘤
684	F684L	子宮內膜樣癌
693	R693H	子宮頸鱗狀細胞癌
710	E710Q	膀胱尿路上皮癌
711	K711N	星形細胞瘤
722	E722K	結腸腺癌
725	D725G、D725N	結腸腺癌 子宮內膜樣癌
726	E726K	子宮頸鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌 肝細胞癌 肺腺癌 食道鱗狀細胞癌 食道腺癌 直腸腺癌 頭頸部鱗狀細胞癌 肺鱗狀細胞癌 乳房浸潤性小葉癌 膀胱尿路上皮癌 結腸腺癌
729	K729N	皮膚黑色素瘤
732	M732I	結腸腺癌
737	E737K	皮膚黑色素瘤
741	R741Q	漿液性卵巢癌
744	F744I	胃腺癌
746	D746Y	皮膚黑色素瘤
749	Q749H	皮膚黑色素瘤

752	L752V	膀胱尿路上皮癌
766	L766F	乳房浸潤性導管癌
770	R770Q	子宮內膜樣癌
773	S773F	皮膚黑色素瘤
777	R777M、R777K	皮膚黑色素瘤 結腸腺癌
791	E791Q	膀胱尿路上皮癌
811	M811I	子宮內膜樣癌
816	I816S	子宮內膜樣癌
818	R818C、R818H	皮膚黑色素瘤 子宮內膜樣癌
849	E849K	漿液性卵巢癌
852	R852Q	平滑肌肉瘤 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌
865	G865D	皮膚黑色素瘤
866	L866F、L866W	子宮頸鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌
879	Q879R	胃腺癌
886	K886E	未分化多形性肉瘤/惡性纖維性組織細胞瘤 /高級梭狀細胞肉瘤
901	C901F	子宮內膜樣癌 星形細胞瘤 乳房浸潤性導管癌 頭頸部鱗狀細胞癌
903	G903E	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌
905	C905S	頭頸部鱗狀細胞癌
909	F909C	食道腺癌
914	G914R	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 星形細胞瘤
929	L929M	子宮內膜樣癌
930	F930V	子宮內膜樣癌
939	D939G	乳房浸潤癌(NOS) 子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌
948	K948E	腸型胃腺癌
951	R951C	直腸腺癌
953	P953S	子宮內膜樣癌
956	L956F	膀胱尿路上皮癌

958	Q958R	子宮混合型子宮內膜癌
970	E970K	食道鱗狀細胞癌 頭頸部鱗狀細胞癌 結腸及直腸黏液腺癌 結腸腺癌
971	C971R	頭頸部鱗狀細胞癌
978	E978K	膀胱尿路上皮癌
979	R979G	胰臟腺癌
985	Y985*	雙相型胸膜間皮瘤
989	L989V	乳房浸潤性導管癌
992	R992L、R992P	膀胱尿路上皮癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 黏液癌
997	L997I	子宮內膜樣癌
1002	F1002L	子宮內膜樣癌
1004	M1004I、 M1004R、 M1004V	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌 膀胱尿路上皮癌 肺鱗狀細胞癌
1005	M1005V	寡突神經膠質瘤
1006	L1006R	子宮內膜樣癌
1007	G1007R	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌 頭頸部鱗狀細胞癌 結腸腺癌 子宮頸內腺癌
1012	E1012Q	膀胱尿路上皮癌
1015	S1015Y	結腸及直腸黏液腺癌
1016	F1016C	子宮內膜樣癌
1017	D1017N	胰臟腺癌
1020	A1020T	子宮內膜樣癌
1021	Y1021C、 Y1021H	子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 結腸腺癌 乳房浸潤性導管癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 子宮內膜樣癌 胃腺癌 結腸及直腸黏液腺癌 管狀胃腺癌

1025	T1025A、T1025S	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌 結腸及直腸黏液腺癌 子宮混合型子宮內膜癌
1023	R1023Q†	結腸直腸癌
1026	L1026I	皮膚黑色素瘤
1029	D1029H	子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌
1037	E1037K	乳房浸潤性導管癌
1040	M1040I、 M1040V	頭頸部鱗狀細胞癌 乳房浸潤性導管癌
1043	M1043I、 M1043L、 M1043T、 M1043V	乳房浸潤性小葉癌 管狀胃腺癌 子宮內膜樣癌 結腸及直腸黏液腺癌 乳突狀甲狀腺癌 食道鱗狀細胞癌 結腸腺癌 乳房浸潤性導管癌 膀胱尿路上皮癌 胰臟腺癌 寡突神經膠質瘤 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 多形性神經膠母細胞瘤 頭頸部鱗狀細胞癌
1044	N1044I、 N1044K、 N1044Y	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌
1045	D1045A、 D1045V	子宮內膜樣癌 肺鱗狀細胞癌
1047	H1047L、 H1047Q、 H1047R、 H1047Y	食道鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌 肝細胞癌 皮膚黑色素瘤 結腸及直腸黏液腺癌 膀胱尿路上皮癌 子宮頸鱗狀細胞癌 肝內膽管癌 子宮混合型子宮內膜癌 乳房浸潤性導管癌

		腎透明細胞癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 頭頸部鱗狀細胞癌 肺鱗狀細胞癌 乳房浸潤性小葉癌 乳房浸潤癌(NOS) 星形細胞瘤 結腸腺癌 平滑肌肉瘤 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 寡突神經膠質瘤 漿液性卵巢癌 黏液性胃腺癌 直腸腺癌 腸型胃腺癌 瀰漫型胃腺癌 前列腺腺癌 肺腺癌 胃腺癌 管狀胃腺癌 腎上腺皮質癌 未分化多形性肉瘤/惡性纖維性組織細胞瘤/高級梭狀細胞肉瘤 多形性神經膠母細胞瘤 寡星形細胞瘤
1048	H1048R	結腸腺癌 腎透明細胞癌
1049	G1049R	腸型胃腺癌 膀胱尿路上皮癌 腎透明細胞癌 乳房浸潤性導管癌 乳房浸潤性小葉癌 子宮內膜樣癌 結腸腺癌
1052	T1052K	肝細胞癌 結腸腺癌
1055	M1055I	子宮混合型子宮內膜癌
1058	I1058M	子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤
1065	H1065L	乳房浸潤性小葉癌

1066	A1066V	子宮混合型子宮內膜癌
1068	N1068Y、 N1068fs*5 (框移插入)	上皮樣型胸膜間皮瘤 去分化脂肪肉瘤 頭頸部鱗狀細胞癌
1069	*1069Wext*4 (非終止突變)	多形性神經膠母細胞瘤

[A] 除非另外注明，否則表 1 之突變發現於源自以下文獻之 cBioPortal 資料庫中：Cerami 等人，*The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data.* Cancer Discovery. 2012 年 5 月，2; 401；及 Gao 等人，*Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.* Sci. Signal. 6, pl1 (2013)。

† Velho S、Oliveira C、Ferreira A、Ferreira AC、Suriano G、Schwartz S Jr、Duval A、Carneiro F、Machado JC、Hamelin R、Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. Eur J Cancer. 2005 年 7 月;41(11)：1649-54。doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022。PMID: 15994075。

表 2. 其他 PI3Kα 蛋白胺基酸取代/插入/缺失 [A]

胺基酸位置	**非限制性例示性突變**	**非限制性例示性 PI3Kα 相關癌症**
1043	M1043I、 M1043L、 M1043T、 M1043V	乳房浸潤性小葉癌 管狀胃腺癌 子宮內膜樣癌 結腸及直腸黏液腺癌 乳突狀甲狀腺癌 食道鱗狀細胞癌 結腸腺癌

		乳房浸潤性導管癌 膀胱尿路上皮癌 胰臟腺癌 寡突神經膠質瘤 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌 多形性神經膠母細胞瘤 頭頸部鱗狀細胞癌
1044	N1044I、 N1044K、 N1044Y	子宮內膜樣癌 乳房浸潤性導管癌
1045	D1045A、 D1045V	子宮內膜樣癌 肺鱗狀細胞癌
1047	H1047L、 H1047Q、 H1047R、 H1047Y	食道鱗狀細胞癌 子宮內膜樣癌 肝細胞癌 皮膚黑色素瘤 結腸及直腸黏液腺癌 膀胱尿路上皮癌 子宮頸鱗狀細胞癌 肝內膽管癌 子宮混合型子宮內膜癌 乳房浸潤性導管癌 腎透明細胞癌 子宮漿液性癌/子宮乳突狀漿液性癌

		頭頸部鱗狀細胞癌 肺鱗狀細胞癌 乳房浸潤性小葉癌 乳房浸潤癌(NOS) 星形細胞瘤 結腸腺癌 平滑肌肉瘤 子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤 寡突神經膠質瘤 漿液性卵巢癌 黏液性胃腺癌 直腸腺癌 腸型胃腺癌 瀰漫型胃腺癌 前列腺腺癌 肺腺癌 胃腺癌 管狀胃腺癌 腎上腺皮質癌 未分化多形性肉瘤/惡性纖維性組織細胞瘤/高級梭狀細胞肉瘤 多形性神經膠母細胞瘤 寡星形細胞瘤
1048	H1048R	結腸腺癌

		腎透明細胞癌
1049	G1049R	腸型胃腺癌 膀胱尿路上皮癌 腎透明細胞癌 乳房浸潤性導管癌 乳房浸潤性小葉癌 子宮內膜樣癌 結腸腺癌
1052	T1052K	肝細胞癌 結腸腺癌
1055	M1055I	子宮混合型子宮內膜癌
1058	I1058M	子宮癌肉瘤/子宮惡性混合型苗勒管瘤
1065	H1065L	乳房浸潤性小葉癌
1066	A1066V	子宮混合型子宮內膜癌
1068	N1068Y、N1068fs*5 (框移插入)	上皮樣型胸膜間皮瘤 去分化脂肪肉瘤 頭頸部鱗狀細胞癌

[A] 除非另外注明，否則表 2 之突變發現於源自以下之 cBioPortal 資料庫中：Cerami 等人，*The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data.* Cancer Discovery. 2012 年 5 月，2; 401；及 Gao 等人，*Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.* Sci. Signal. 6, pl1 (2013)。

† Velho S、Oliveira C、Ferreira A、Ferreira AC、Suriano G、Schwartz S Jr、Duval A、Carneiro F、Machado JC、Hamelin R、Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. Eur J Cancer. 2005 年 7 月;41(11)：1649-54。doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022。PMID: 15994075。

【0092】 在一些實施例中，*PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調包括 PI3Kα mRNA 中之剪接變化，該剪接變化導致所表現蛋白質係 PI3Kα 之選擇性剪接變異體，該變異體缺失至少一個殘基(與野生型 PI3Kα 蛋白相比)，導致 PI3Kα 蛋白結構域之組成型活性。

【0093】 在一些實施例中，*PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調包括 *PIK3CA* 基因中之至少一個點突變，該點突變導致 PI3Kα 蛋白之產生，該 PI3Kα 蛋白在 *PIK3CA* 基因中具有一或多個胺基酸取代或插入或缺失，此導致產生與野生型 PI3Kα 蛋白相比插入或去除一或多個胺基酸之 PI3Kα 蛋白。在一些情形下，與野生型 PI3Kα 蛋白或不包括相同突變之 PI3Kα 蛋白相比，所得突變體 PI3Kα 蛋白具有增加的活性。在一些實施例中，相對於野生型 PI3Kα 蛋白或不包括相同突變之 PI3Kα 蛋白，本文所述之化合物選擇性抑制所得突變體 PI3Kα 蛋白。

【0094】 人類磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸 3-激酶同功型 α 之例示性序列(UniProtKB 入口 P42336) (SEQ ID NO: 1)

MPPRPSSGEL WGIHLMPPRI LVECLLPNGM IVTLECLREA TLITIKHELF KEARKYPLHQ LLQDESSYIF VSVTQEAERE EFFDETRRLC DLRLFQPFLK

VIEPVGNREE KILNREIGFA IGMPVCEFDM VKDPEVQDFR RNILNVCKEA

VDLRDLNSPH SRAMYVYPPN VESSPELPKH IYNKLDKGQI IVVIWVIVSP

NNDKQKYTLK INHDCVPEQV IAEAIRKKTR SMLLSSEQLK LCVLEYQGKY ILKVCGCDEY FLEKYPLSQY KYIRSCIMLG RMPNLMLMAK ESLYSQLPMD CFTMPSYSRR ISTATPYMNG ETSTKSLWVI NSALRIKILC ATYVNVNIRD IDKIYVRTGI YHGGEPLCDN VNTQRVPCSN PRWNEWLNYD IYIPDLPRAA RLCLSICSVK GRKGAKEEHC PLAWGNINLF DYTDTLVSGK MALNLWPVPH GLEDLLNPIG VTGSNPNKET PCLELEFDWF SSVVKFPDMS VIEEHANWSV SREAGFSYSH AGLSNRLARD NELRENDKEQ LKAISTRDPL SEITEQEKDF LWSHRHYCVT IPEILPKLLL SVKWNSRDEV AQMYCLVKDW PPIKPEQAME LLDCNYPDPM VRGFAVRCLE KYLTDDKLSQ YLIQLVQVLK YEQYLDNLLV RFLLKKALTN QRIGHFFFWH LKSEMHNKTV SQRFGLLLES YCRACGMYLK HLNRQVEAME KLINLTDILK QEKKDETQKV QMKFLVEQMR RPDFMDALQ

G

FLSPLNPAHQ LGNLRLEECR IMSSAKRPLW LNWENPDIMS ELLFQNNEII FKNGDDLRQD MLTLQIIRIM ENIWQNQGLD LRMLPYGCLS IGDCVGLIEV VRNSHTIMQI QCKGGLKGAL QFNSHTLHQW LKDKNKGEIY DAAIDLFTRS CAGYCVATFI LGIGDRHNSN IMVKDDGQLF HIDFGHFLDH KKKKFGYKRE RVPFVLTQDF LIVISKGAQE CTKTREFERF QEMCYKAYLA IRQHANLFIN LFSMMLGSGM PELQSFDDIA YIRKTLALDK TEQEALEYFM KQMNDAHHG

G

WTTKMDWIFH TIKQHALN

【0095】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療已經鑑別為具有一或多個 PI3Kα 突變之癌症。因此，本文提供治療經診斷患有

(或鑑別為患有)癌症之個體之方法，該等方法包括向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽能夠穿過血腦障壁(BBB)且抑制腦及/或其他中樞神經系統(CNS)結構中之突變體 PI3Kα 。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽能夠以治療有效量穿過 BBB。

【0096】 本文亦提供治療鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症之個體之方法，該等方法包括向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，個體已經由使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之用於鑑別個體或個體生檢樣品中 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準的失調之測試或分析、或藉由實施本文所述分析之任一非限制性實例鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症。在一些實施例中，測試或分析提供為套組。在一些實施例中，癌症係 PI3Kα 相關癌症。

【0097】 術語「管理機構」係指批準醫藥劑於國家之醫療用途之國家機構。舉例而言，管理機構之非限制性實例係美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration，FDA)。

【0098】 亦提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括：(a)偵測個體之 PI3Kα 相關癌症；及(b)向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，個體先前使用另一抗癌治療(例如至少部分地切除腫瘤或輻射療法)來治療。在一些實施例中，個體已經由使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之用於鑑別個體或個體生檢樣品中 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準的失調之測試或分析、或藉由實

施本文所述分析之任一非限制性實例確定為患有 PI3Kα 相關癌症。在一些實施例中，測試或分析提供為套組。在一些實施例中，癌症係 PI3Kα 相關癌症。

【0099】 亦提供治療個體之方法，該等方法包括對自個體獲得之樣品實施分析以確定個體是否具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準的失調，及向經確定具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之個體投與(例如特異性或選擇性投與)化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在該等方法之一些實施例中，個體先前使用另一抗癌治療(例如至少部分地切除腫瘤或輻射療法)來治療。在一些實施例中，個體係疑似患有 PI3Kα 相關癌症之個體、呈現 PI3Kα 相關癌症之一或多個症狀之個體、或具有升高的患上 PI3Kα 相關癌症風險之個體。在一些實施例中，分析利用下一代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學或打散 FISH 分析。在一些實施例中，分析係經管理機構批準之分析，例如經 FDA 批準之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。可用於該等方法中之其他非限制性分析闡述於本文中。其他分析亦為此項技術中已知。

【0100】 亦提供化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，其用於治療鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症之個體之 PI3Kα 相關癌症，經由對自個體獲得之樣品實施分析(例如活體外分析)之步驟，以確定個體是否具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調，其中存在 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調鑑別出個體患有 PI3Kα 相關癌症。亦提供化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之用途，其用於製造用來治療鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症之個體之 PI3Kα 相關癌症的藥物，經由對自個體獲得之樣品實施分析之步驟，

以確定個體具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調，其中存在 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調鑑別出個體患有 PI3Kα 相關癌症。本文所述方法或用途中任一者之一些實施例進一步包括在個體之臨床記錄(例如電腦可讀取媒體)中記錄，經由實施分析確定個體具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調，應投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，分析利用下一代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學或打散 FISH 分析。在一些實施例中，分析係經管理機構批準之分析，例如經 FDA 批準之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。

【0101】 亦提供化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，其用於治療有需要之個體、或鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症之個體的癌症。亦提供化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之用途，其用於製造用來治療鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症之個體的癌症之藥物。在一些實施例中，個體經由使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之用於鑑別個體或個體之生檢樣品中 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之套組鑑別或診斷為患有 PI3Kα 相關癌症。如本文所提供之 PI3Kα 相關癌症包括本文所述及此項技術中已知之彼等癌症。

【0102】 在一些實施例中，個體已經鑑別或診斷為患有 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之癌症。在一些實施例中，個體患有對 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調呈陽性之腫瘤。在一些實施例中，個體可為患有對 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調呈陽性之腫瘤之個體。在一些實施例中，個

體可為其腫瘤具有 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之個體。在一些實施例中，個體疑似患有 PI3Kα 相關癌症。在一些實施例中，本文提供治療需要該治療之個體之 PI3Kα 相關癌症的方法，該方法包括 a)偵測個體樣品中 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調；及 b)投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，*PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調包括一或多個 PI3Kα 蛋白點突變/插入/缺失。PI3Kα 蛋白點突變/插入/缺失之非限制性實例闡述於表 1 及表 2 中。在一些實施例中，PI3Kα 蛋白點突變/插入/缺失係 H1047X，其中 X 係任一胺基酸。在一些實施例中，PI3Kα 蛋白點突變/插入/缺失選自由以下組成之群：E542A、E542G、E542K、E542Q、E542V、E545A、E545D、E545G、E545K、E545Q、M1043I、M1043L、M1043T、M1043V、H1047L、H1047Q、H1047R、H1047Y 及 G1049R。在一些實施例中，具有 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之癌症係使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之分析或套組來確定。在一些實施例中，具有 *PIK3CA* 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之腫瘤係使用經管理機構批準、例如經 FDA 批準之分析或套組來確定。

【0103】 在一些實施例中，個體具有臨床記錄，其指示個體患有具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之腫瘤。亦提供治療個體之方法，該等方法包括向具有臨床記錄之個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，該臨床記錄指示個體具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調。

【0104】 在一些實施例中，本文所提供之方法包括對自個體獲得之樣品實施分析，以確定個體是否具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或水準之失調。在一些該等實施例中，該方法亦包括向經確定具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，該方法包括經由對自個體獲得之樣品實施之分析確定個體具有 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或水準之失調。在該等實施例中，該方法亦包括向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調係 PIK3CA 基因中之一或多個點突變(例如本文所述之一或多個 PI3Kα 點突變中之任一者)。例如，PIK3CA 基因中之一或多個點突變可導致具有以下胺基酸取代、缺失及插入中之一或多者之 PI3Kα 蛋白轉譯：E542A、E542G、E542K、E542Q、E542V、E545A、E545D、E545G、E545K、E545Q、M1043I、M1043L、M1043T、M1043V、H1047L、H1047Q、H1047R、H1047Y 及 G1049R。例如，PIK3CA 基因中之一或多個突變可導致具有以下胺基酸中之一或多者之 PI3Kα 蛋白轉譯：542、545、1043 及 1047 及 1049。在一些實施例中，PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調係一或多個 PI3Kα 胺基酸取代(例如本文所述之任一 PI3Kα 胺基酸取代)。該等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一抗癌劑(例如免疫療法)。

【0105】 在一些實施例中，用於使用個體樣品確定個體是否具有 PIK3CA 基因、或 PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之分析可包括例如下一代測序、免疫組織化學、螢光顯微術、打散 FISH 分析、南方印漬術(Southern

blotting)、西方印漬術、FACS 分析、北方印漬術(Northern blotting)及基於 PCR 之擴增(例如 RT-PCR 及即時定量 RT-PCR)。如此項技術中所熟知，分析通常係例如使用至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記抗體或其抗原結合片段來實施。分析可利用此項技術中已知用於偵測 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調的其他偵測方法(參見例如本文所引用之參考文獻)。在一些實施例中，樣品係來自個體之生物樣品或生檢樣品(例如石蠟包埋之生檢樣品)。在一些實施例中，個體係疑似患有 PI3Kα 相關癌症之個體、具有 PI3Kα 相關癌症之一或多個症狀之個體、及/或具有增加的患上 PI3Kα 相關癌症風險之個體。

【0106】 在一些實施例中，PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調可使用液體生檢(亦稱為流體生檢或流體相生檢)來鑑別。參見例如 Karachialiou 等人，Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016。液體生檢方法可用於偵測總腫瘤負荷及/或 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調。液體生檢可對相對容易地自個體獲得之生物樣品(例如，經由簡單抽血)實施且浸潤性通常小於用於偵測腫瘤負荷及/或 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之傳統方法。在一些實施例中，液體生檢可用於在比傳統方法更早之時期偵測 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準失調之存在。在一些實施例中，液體生檢中所用之生物樣品可包括血液、血漿、尿液、腦脊液、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗液、膽汁、淋巴液、囊腫液、糞便、腹水及其組合。在一些實施例中，液體生檢可用於偵測循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，液體生檢可用於偵測無細胞 DNA。在一些實施例中，使用液體生檢偵測到之無細胞 DNA 係衍生自腫瘤細胞之循環腫瘤

DNA (ctDNA)。ctDNA 之分析(例如使用靈敏的偵測技術，例如(但不限於)下一代測序(NGS)、傳統 PCR、數位 PCR 或微陣列分析)可用於鑑別 PIK3CA 基因、PI3Kα 蛋白、或其任一者之表現或活性或水準之失調。

【0107】 本文亦提供抑制細胞增殖之方法，其包括使細胞與化合物 1 及如本文所定義之一或兩種經獨立選擇之其他治療劑接觸。

【0108】 本文進一步提供增加細胞死亡之方法，其包括使細胞與化合物 1 及如本文所定義之一或兩種經獨立選擇之其他治療劑接觸。

【0109】 在一些實施例中，接觸係活體外。在一些實施例中，接觸係活體內。在一些實施例中，接觸係活體內，其中該方法包括向具有具異常 PI3Kα 活性之細胞之個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及如本文所定義之一或兩種經獨立選擇之其他治療劑。在一些實施例中，細胞係癌細胞。在一些實施例中，癌細胞係如本文所述之任一癌症。在一些實施例中，癌細胞係 PI3Kα 相關癌細胞。

【0110】 如本文所用之術語「接觸」係指將活體外系統或活體內系統中之所指示部分放在一起。舉例而言，使 PI3Kα 蛋白與本文所提供之化合物「接觸」包括向具有 PI3Kα 蛋白之個體(individual)或個體(subject) (例如人類)投與本文所提供之化合物，以及例如將本文所提供之化合物引入含有含 PI3Kα 蛋白之細胞或經純化製劑的樣品中。

【0111】 本文亦提供增加個體之腫瘤細胞死亡之方法，該方法包括向個體投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及如本文所定義之一或兩種經獨立選擇之其他治療劑。

組合

【0112】 本文所述之方法尤其係關於用化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑治療癌症(例如本文所述之癌症，例如乳癌)。

【0113】 該等其他治療劑包括其他治療分子(例如小分子或抗體)以及輻射療法(或放射性療法)及手術(例如開放手術或微創手術)。因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1)亦可用作癌症治療之佐劑，亦即，其可與一或多種其他療法或治療劑(例如藉由相同或不同作用機制起作用之化學治療劑)組合使用。

【0114】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽)可在投與一或多種經獨立選擇之其他治療劑或其他療法之前使用。舉例而言，可在一段時間內向有需要之個體投與一或多個劑量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽)，且然後經受腫瘤之至少部分切除。在一些實施例中，在至少部分地切除腫瘤之前，用一或多個劑量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽)治療會減小腫瘤之大小(例如腫瘤負荷)。在一些實施例中，可在一段時間內及一或多輪輻射療法下向有需要之個體投與一或多個劑量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，在一或多輪輻射療法之前，用一或多個劑量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽)治療會減小腫瘤之大小(例如腫瘤負荷)。

【0115】 在一些實施例中，個體患有為標準療法(例如投與化學治療劑，例如多激酶抑制劑、免疫療法或輻射(例如放射性碘))難治或不耐受之癌症(例如局部晚期或轉移性腫瘤)。在一些實施例中，個體患有為先前療法(例如投與化學

治療劑，例如多激酶抑制劑、免疫療法或輻射(例如放射性碘))難治或不耐受之癌症(例如局部晚期或轉移性腫瘤)。在一些實施例中，個體患有不具標準療法之癌症(例如局部晚期或轉移性腫瘤)。在一些實施例中，個體係未經 PI3Kα 抑制劑治療的。舉例而言，個體未使用選擇性 PI3Kα 抑制劑進行治療。在一些實施例中，個體並非未經 PI3Kα 抑制劑治療的。在一些實施例中，個體係未經激酶抑制劑治療的。在一些實施例中，個體並非未經激酶抑制劑治療的。在一些實施例中，個體已經受先前療法。舉例而言，用多激酶抑制劑(MKI)或另一 PI3K 抑制劑治療，例如布帕利司(buparlisib，BKM120)、阿培利司(BYL719)、WX-037、艾代拉利司(idelalisib)、度維利司、考泮利司(copanlisib)、厄布利司(umbralisib)、(ALIQOPATM、BAY80-6946)、達克利司(dactolisib，NVP-BEZ235、BEZ-235)、他塞利司(taselisib，GDC-0032、RG7604)、索諾利司(sonolisib，PX-866)、非美諾司他(fimepinostat，CUDC-907)、比美利司(bimiralisib，PQR309)、ZSTK474、SF1126、AZD8835、伊那利司(GDC-0077)、ASN003、匹替利司(pictilisib，GDC-0941)、匹拉利司(pilaralisib，XL147、SAR245408)、吉托利司(gedatolisib，PF-05212384、PKI-587)、塞來利司(serabelisib，TAK-117、MLN1117、INK 1117)、BGT-226 (NVP-BGT226)、PF-04691502、阿匹利司(apitolisib，GDC-0980)、奧米利司(omipalisib，GSK2126458、GSK458)、沃他利司(voxtalisib，XL756、SAR245409)、AMG 511、CH5132799、GSK1059615、帕沙利司(paxalisib，GDC-0084、RG7666)、VS-5584 (SB2343)、PKI-402、渥曼青黴素(wortmannin)、LY294002、PI-103、瑞格色替(rigosertib，ON-01910鈉鹽)、沃他利司(XL-765)、LY2023414、SAR260301、KIN-193 (AZD-6428)、阿卡利司(acalisib，GS-9820)、AMG319 或 GSK2636771。

【0116】 在本文所述任一方法之一些實施例中，式(I)化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)係與治療有效量之至少一種其他治療劑組合投與，該至少一種其他治療劑選自一或多種其他療法或治療(例如化學治療)劑。

【0117】 其他治療劑之非限制性實例包括：其他 PI3Kα 靶向治療劑(即，其他 PI3Kα 抑制劑)、EGFR 抑制劑、VEGFR 抑制劑/VEGF 抑制劑、HER2 抑制劑、MEK 路徑靶向治療劑(包括 RAS 路徑靶向治療劑，其包括如本文所述之 mTOR 調節劑/抑制劑)、SHP2 抑制劑、ULK 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、NTRK/ROS 抑制劑、ALK 抑制劑、RET 抑制劑、MET 抑制劑、PARP 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑、其他激酶抑制劑(例如 Trk 抑制劑或多激酶抑制劑)、KAT6A 抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑、芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑或降解劑(SERM / SERD，包括 ERα 抑制劑或 ERα 降解劑)、長春花生物鹼、抗代謝物、抗雄激素藥(例如雄激素受體(AR)拮抗劑、AR 降解劑、AR 調節劑)、烷基化劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡路徑調節劑、細胞毒性化學治療劑(亦稱為抗贅瘤化學治療劑)、血管生成靶向療法(例如血管生成抑制劑)、免疫靶向劑(包括免疫療法)、放射性療法、糖皮質素、止瀉劑(例如洛哌丁胺(loper 醯胺)及氫苯哌酯-阿托品(diphenoxylate-atropine))、抗組胺及視黃酸。

【0118】 如本文所用之 PIM 抑制劑係莫洛尼白血病病毒激酶之原病毒整合位點(***P***rovirus ***I***ntegration site for ***M***oloney leukemia virus kinase，有時亦稱為鼠類白血病病毒蛋白激酶之原病毒插入位點(**P**roviral **I**nsertion site in **M**urine leukemia virus protein kinase)，例如 PIM1、PIM2 及 PIM3 及其任何同功型，例如 PIM-1L (分子質量為 44 kDa)及 PIM-1S (分子質量為 33 kDa))的任一抑制劑。PIM 激酶調節細胞增殖、存活、代謝、細胞運輸及傳訊且在多種人類癌症中過表現。PIM1 抑制

劑之非限制性實例包括 A47、阿貝西尼(Verzenio；NCT03905889)、AZD1208 (NCT01588548)、AZD1897、ETH-155008、ETP-390101、ETP-45299、ETP-47551、INCB053914 (烏贊色替(Uzansertib))、JP11646、K00135、K00486、LGB321、LGH447 (PIM447)、PIM447、SEL24/MEN1703 (SEL24-B489)、SGI-1776 及 TP-3654 (參見 Belon 及 Nicot (2023) Mol. Cancer 22(1): 18；Mahata S.等人(2022) Med. Oncol. 39(5): 74；Asasti V.等人(2019) Eur J Med Chem. 172:95-108；Le X.等人(2016) Cancer Discov. 6(10): 1134-47；Keeton EK 等人(2014) Blood 123: 905-13；Garcia P.等人(2013) ASH 122:1666；Grundler R 等人(2009) J Exp Med.206(9):1957-70；Pogacic V.等人(2007) Cancer Res. 67(14):6916-6924)。

【0119】 例示性 SHP2 抑制劑包括 JAB-3312、SHP099、SHP099 鹽酸鹽、SHP504、RMC-3943、AS1949490、SHP394、SHP389 及 RMC-4630。

【0120】 在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 RMC-4630。

【0121】 例示性 ULK 抑制劑包括 ULK-101、SBP-7455、SBI-0206965、ULK1-IN-2、MRT68921、MRT68921 二鹽酸鹽、MRT67307、MRT67307 鹽酸鹽、XST-14 及 GW406108X (CW108X)。

【0122】 例示性 NTRK/ROS 抑制劑包括恩曲替尼(entrectinib，NMS-E628、RXDX-101、ROZLYTREK®)、他立替尼(taletrectinib，DS-6051b、AB-106)或瑞普替尼(repotrectinib，TPX-0005)。

【0123】 例示性 ALK 抑制劑包括克唑替尼(crizotinib，XALKORI®、PF-02341066)、塞瑞替尼(ceritinib，ZYKADIA®、LDK-378)、阿來替尼(alectinib，ALECENSA®、CH5424802、RO5424802、AF802)、布格替尼(brigatinib，ALUNBRIG®、AP-26113)、洛拉替尼(lorlatinib，LORBRENA®、PF-06463922)、恩曲替尼(NMS-E628、

RXDX-101、ROZLYTREK®)、ASP3026、TSR-011、PF-06463922、恩沙替尼(ensartinib，X-396)或 CEP-37440。

【0124】 例示性 RET 抑制劑包括賽爾帕替尼(selpercatinib，RETEVMO®、LOXO-292)、澤特列替尼(zeteletinib，BOS-172738、DS-5010)、GSK3179106、安姆伐替尼(amuvatinib)鹽酸鹽(MP470 鹽酸鹽、HPK 56 鹽酸鹽)、TPX-0046 或普拉替尼(pralsetinib，GAVRETO®、BLU-667)。

【0125】 例示性 MET 抑制劑包括卡馬替尼(capmatinib，TABRECTA®、INC280；INCB28060)、特泊替尼(tepotinib，TEPMETKO®)、替凡替尼(tivantinib，ARQ197)、賽沃替尼(savolitinib，ORPATHYS®、沃利替尼(Volitinib)、HMPL-504、AZD-6094)、福瑞替尼(foretinib，XL880、GSK1363089、GSK089、EXEL-2880)、帕姆非替尼(pamufetinib，TAS-115)、c-Met-IN-2、PHA-665752、SU11274、SYN1143 或安姆伐替尼鹽酸鹽(MP470 鹽酸鹽、HPK 56 鹽酸鹽)。

【0126】 例示性 TRK 或多靶向激酶抑制劑包括奧曲替尼(altiratinib，DCC-2701)、CH7057288、拉羅替尼(larotrectinib，VITRAKVI®)、恩曲替尼、ANA-12、瑞普替尼(TPX-0005)、西曲替尼(sitravatinib，MGCD516、MG-516)、來他替尼(lestaurtinib，CEP-701、KT-5555)、酪胺酸激酶抑制劑(tyrphostin) AG 879 (AG 879)及賽利替尼(selitrectinib，LOXO-195)。

【0127】 例示性酪胺酸激酶抑制劑包括阿西替尼(axitinib，INLYTA®)、達沙替尼(dasatinib，SPRYCEL®)、厄洛替尼(TARCEVA®)、伊馬替尼(imatinib，GLIVEC)、尼羅替尼(nilotinib，TASIGNA®)、帕唑帕尼(pazopanib，VOTRIENT®)、舒尼替尼(sunitinib，SUTENT®)及維羅非尼

【0128】 例示性長春花生物鹼包括長春瑞濱(vinorelbine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春氟寧(vinflunine)。

【0129】 例示性抗代謝物包括胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、6-巰基嘌呤(6-MP)、卡培他濱(capecitabine，XELODA®)、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine，ARA-C®)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine，GEMZAR®)、羥基脲、培美曲塞(pemetrexed，ALIMTA®)、光胺喋呤(phototrexate)、地西他濱(decitabine)、阿扎胞苷(vidaza)、DFP-11207 及 RX-3117、TAS-114。

【0130】 例示性烷基化劑包括環磷醯胺(cyclophosphamide)、洛莫司汀(lomustine)、卡莫司汀(carmustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、苯達莫斯汀(bendamustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二氯乙胺(mechlorethamine)、美法崙、苯丁酸氮芥、美法崙(melphalan)、白消安(busulfan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、六甲蜜胺(altretamine)、噻替哌(thiotepa)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、蘆比替定(lurbinectedin)、曲貝替定(trabectedin)、卡莫司汀、奧沙利鉑(oxaliplatin)及奧沙利鉑。

【0131】 例示性檢查點抑制劑包括尼沃魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、阿替珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、LAG525 (IMP701)、REGN3767 (R3767)、BI 754,091、特泊利單抗(tebotelimab，MGD013)、依法拉莫德 α (eftilagimod alpha，IMP321)、FS118、MBG453、Sym023、TSR-022、MGC018、FPA150、EOS100850、AB928、CPI-006、莫那利珠單抗(monalizumab)、COM701、CM24、NEO-201、地法替尼(defactinib)、PF-04136309、MSC-1、Hu5F9-G4 (5F9)、ALX148、TTI-662、RRx-001、拉妥珠單抗(lacnotuzumab，MCS110)、LY3022855、

SNDX-6352、埃馬妥珠單抗(emactuzumab，RG7155)、培西達替尼(pexidartinib，PLX3397)、CAN04、卡那單抗(canakinumab，ACZ885)、BMS-986253、派比奈單抗(pepinemab，VX15/2503)、曲巴那尼(trebananib)、FP-1305、依那波單抗維多汀(enapotamab vedotin，EnaV)及巴維昔單抗(bavituximab)。

【0132】 例示性細胞凋亡路徑調節劑包括奧巴克拉(obataclax)、奧利莫森(oblimersen)、ABT-737、那維克拉(navitoclax，ABT-263)、維奈托克(venetoclax，ABT-199)、Z-VAD-FMK、恩利卡生(emricasan)、Q-VD-Oph、Z-VAD(OH)-FMK、貝那卡生(belnacasan，半胱天冬酶-1)、Z-DEVD-FMK (半胱天冬酶-3)、Q-VD-OphZ-IETD-FMK (半胱天冬酶-8)、PAC-1 (半胱天冬酶原-3)、納特林(nutlin)-3、納特林-3a、依達奴林(idasanutlin)、HDM201、APR-246、CBL0137、皮斐松(pifithrin)-α、皮斐松-μ、Z-VAD-FMK、恩利卡生、Q-VD-Oph、Z-VAD(OH)-FMK、泊馬度胺(pomalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、YM155、維奈托克(Bcl-2)、S63845 (MCL-1)及 A-1331852 (BCL-XL)。

【0133】 例示性細胞毒性化學治療劑包括 5-氟尿嘧啶、吉西他濱、胺甲喋呤、NB1011、環磷醯胺、達卡巴嗪、美法崙、曲貝替定、替莫唑胺、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、長春鹼、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、伊立替康(irinotecan)、依托泊苷(etoposide)及鉑劑(例如卡鉑、順鉑及奧沙利鉑)。

【0134】 例示性拓撲異構酶抑制劑包括依托泊苷、伊立替康、喜樹鹼(Camptothecin，CPT)、托泊替康(topotecan，TPT)、伊立替康、貝洛替康(belotecan)、菲并異喹啉、啡啶(phenanthridines)及吲哚并卟唑。拓撲異構酶抑制劑之其他實例

包括胺基喜樹鹼、CT-2106、甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)、DE-310、依利奈法德(elinafide)、硫蒽酮(lucanthone)、MLN576 及米丁度胺(mitindomide)。

【0135】 例示性血管生成靶向療法包括貝伐珠單抗(bevacizumab)、伊曲康唑(itraconazole)、羧胺三唑(carboxyamidotriazole)、TNP-470、CM101、IFN-α、IL-12、血小板因子-4、蘇拉明(suramin)、SU5416、血小板反應蛋白(thrombospondin)、血管抑素(angiostatin)、內皮抑素(endostatin)、2-甲氧基雌二醇、替可加蘭(tecogalan)、四硫鉬酸鹽、沙利度胺(thalidomide)、血小板反應蛋白、泌乳素(prolactin)、利諾胺(linomide)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、他喹莫德(tasquinimod)、蘭尼單抗(ranibizumab)、索拉菲尼(sorafenib)、舒尼替尼、帕唑帕尼、依韋莫司(everolimus)、來那度胺(例如 REVLIMID®)及泊馬度胺(例如 POMALYST®或 Imnovid ®)、馬立司他(marimistat)、2-甲氧基雌二醇(PANZEM)、SU5415、SU6668、派馬西尼(pemaxanib)、舒尼替尼、凡德他尼(vandetanib)、維他辛(vitaxin)、YM598、ZD6126及阿柏西普(aflibercept)。

【0136】 在一些實施例中，血管生成靶向療法係來那度胺。

【0137】 在一些實施例中，血管生成靶向療法係泊馬度胺。

【0138】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係奧西替尼(AZD9291、默來替尼(merelectinib，TAGRISSO®)、厄洛替尼(TARCEVA®)、吉非替尼(gefitinib，IRESSA®)、西妥昔單抗(cetuximab，ERBITUX®)、奈昔木單抗(necitumumab，PORTRAZZA®、IMC-11F8)、來那替尼(neratinib，HKI-272、NERLYNX®)、帕尼單抗(panitumumab，ABX-EGF、VECTIBIX®)、凡德他尼(CAPRELSA®)、羅西替尼(rociletinib，CO-1686)、奧莫替尼(olmutinib，OLITA®、HM61713、BI-1482694)、萘闊替尼(naquotinib，ASP8273)、那扎替尼(nazartinib，EGF816、NVS-816)、邁華替

尼(maverlertinib，PF-06747775)、埃克替尼(icotinib，BPI-2009H)、阿法替尼(BIBW 2992、GILOTRIF®)、達克替尼(dacomitinib，PF-00299804、PF-804、PF-299、PF-299804)、艾維替尼(avitinib，AC0010)、AC0010MA、EAI045、馬妥珠單抗(matuzumab，EMD-7200)、尼妥珠單抗(nimotuzumab，h-R3、BIOMAb EGFR®)、扎蘆木單抗(zalutumab)、MDX447、迪妥昔珠單抗(depatuxizumab，人類化 mAb 806、ABT-806)、迪妥昔珠單抗莫福汀(depatuxizumab mafodotin，ABT-414)、ABT-806、mAb 806、卡奈替尼(canertinib，CI-1033)、紫草素(shikonin)、紫草素衍生物(例如去氧紫草素、異丁醯基紫草素、乙醯基紫草素、β,β-二甲基丙烯基紫草素及乙醯基紫草素)、波齊替尼(poziotinib，NOV120101、HM781-36B)、AV-412、依魯替尼(ibrutinib)、WZ4002、布格替尼(AP26113、ALUNBRIG®)、培利替尼(pelitinib，EKB-569)、他索替尼(tarloxotinib，TH-4000、PR610)、BPI-15086、Hemay022、ZN-e4、特伐替尼(tesevatinib，KD019、XL647)、拉澤替尼(lazertinib，YH25448)、依吡替尼(epitinib，HMPL-813)、奧拉非替尼(olafertinib，CK-101、RX518)、MM-151、左立替尼(zorifertinib，AZD3759)、凡德他尼(ZD6474)、PF-06459988、伐立替尼(varlintinib，ASLAN001、ARRY-334543)、莫博替尼(mobocertinib，AP32788、TAK-788)、匹姆瑞妥單抗(pimurutamab，HLX07)、貝福替尼(befotertinib，D-0316)、AEE788 (NVP-AEE788)、奧莫替尼(aumolertinib，之前稱為阿美替尼(almonertinib)，HS-10296)、艾維替尼、拉帕替尼(GW572016)、吡咯替尼(pyrotinib，SHR1258)、SCT200、CPGJ602、Sym004 (伏妥昔單抗(futuximab)及莫妥昔單抗(modotuximab)之組合)、EMD 55900 (MAb-425)、莫妥昔單抗(TAB-H49)、伏妥昔單抗(992 DS)、扎蘆木單抗、RO5083945、拉妥昔單抗艾坦辛(laprituximab emtansine，IMGN289)、艾萬妥單抗(amivantamab，RYBREVANT™、JNJ-61186372)、LY3164530、Pan-HER (Sym013)、AMG 595、圖貝

替尼(tuxobertinib，BDTX-189)、阿法替尼(avatinib)、干擾素(disruptin)、CL-387785 (EKI-785、WAY-EKI 785)、EGFRBi 武裝自體 T 細胞及 EGFR CAR-T 療法。在一些實施例中，EGFR 靶向治療劑係選自吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、拉帕替尼、來那替尼、奧西替尼(AZD-9291，例如 TAGRISSO®)、CL-387785 (EKI-785、WAY-EKI 785)、羅西替尼(CO-1686)、WZ4002、OMP-305B83、曲妥珠單抗(trastuzumab，例如 TRAZIMERA™、HERCEPTIN®)、RG-7597 及艾萬妥單抗。

【0139】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係拉澤替尼。在一些實施例中，EGFR 抑制劑係艾萬妥單抗。在一些實施例中，EGFR 抑制劑係曲妥珠單抗。

【0140】 例示性 HER2 抑制劑包括曲妥珠單抗(例如 TRAZIMERA™、HERCEPTIN®)、帕妥珠單抗(例如 PERJETA®)、曲妥珠單抗艾坦辛(T-DM1 或阿多-曲妥珠單抗艾坦辛，例如 KADCYLA®)、fam-曲妥珠單抗德魯替康(ENHERTU®)、拉帕替尼、KU004、來那替尼(例如 NERLYNX®)、樂伐替尼(envatinib)戈維替康(govitecan)-hziy (TRODELVY®)、達克替尼(例如 VIZIMPRO®)、阿法替尼(GILOTRIF®)、圖卡替尼(伊爾比尼替尼(irbinitinib)、ONT-380、ARRY-380，例如 TUKYSA™)、厄洛替尼(例如 TARCEVA®)、吡咯替尼、波齊替尼、CP-724714、CUDC-101、沙普替尼(sapitinib，AZD8931)、坦螺旋黴素(tanespimycin，17-AAG)、IPI-504、達克替尼(PF299804、PF299)、培利替尼、馬吉妥昔單抗(margetuximab)、AEE-788 (NVP-AEE788)、維恩妥尤單抗(enfortumab vedotin，PADCEV®)及達潑塔單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan)。

【0141】 在一些實施例中，HER2 抑制劑係 fam-曲妥珠單抗德魯替康。在一些實施例中，HER2 抑制劑係樂伐替尼戈維替康-hziy。在一些實施例中，HER2 抑制劑係達潑塔單抗德魯替康。

【0142】 例示性 VEGFR 抑制劑/VEGF 抑制劑包括帕唑帕尼、舒尼替尼、樂伐替尼、卡博替尼(cabozantinib)、索拉菲尼、瑞戈非尼(regorafenib)、普納替尼(ponatinib)、樂伐替尼、阿西替尼、ziv-阿柏西普、凡德他尼、替沃尼布(tivozanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、AZD-2932、阿柏西普、伐努賽珠單抗(vanucizumab)、BI836880、雙重抗血管生成蛋白(DAAP)及雷莫蘆單抗。

【0143】 如本文所用之「MEK 路徑靶向治療劑」包括展現 MEK 路徑中之任一蛋白質(包括 RAS 路徑及 RAF 路徑中之任一蛋白質)之不活化活性(例如激酶抑制、別構抑制、二聚化抑制及降解誘導)之任一化合物。如本文所用之「RAS 路徑靶向治療劑」包括展現 RAS 路徑中之任一蛋白質之不活化活性(例如激酶抑制、別構抑制、二聚化抑制及降解誘導)之任一化合物。RAS 路徑中之蛋白質之非限制性實例包括 RAS-RAF-MAPK 路徑或 PI3K/AKT 路徑中之蛋白質中之任一者，例如 RAS (例如 KRAS、HRAS 及 NRAS)、RAF (ARAF、BRAF、CRAF)、MEK、ERK、PI3K、AKT 及 mTOR。在一些實施例中，RAS 路徑調節劑可對 RAS 路徑中之蛋白質具有選擇性，例如，RAS 路徑調節劑可對 RAS 具有選擇性(亦稱為 RAS 調節劑)。在一些實施例中，RAS 調節劑係共價抑制劑。在一些實施例中，RAS 路徑靶向治療劑係「KRAS 路徑調節劑」。KRAS 路徑調節劑包括展現 KRAS 路徑中之任一蛋白質之不活化活性(例如激酶抑制、別構抑制、二聚化抑制及降解誘導)之任一化合物。KRAS 路徑中之蛋白質之非限制性實例包括 KRAS-RAF-MAPK 路徑或 PI3K/AKT 路徑中之蛋白質中之任一者，例如 KRAS、RAF、BRAF、MEK、ERK、PI3K (即，如本文所述之其他 PI3K 抑制劑)、AKT 及 mTOR。在一些實施例中，KRAS 路徑調節劑可對 RAS 路徑中之蛋白質具有選擇性，例如，

KRAS 路徑調節劑可對 KRAS 具有選擇性(亦稱為 KRAS 調節劑)。在一些實施例中，KRAS 調節劑係共價抑制劑。

【0144】 RAS 靶向治療劑之非限制性實例包括索托拉西布(sotorasib，AMG 510、Lumakras®)、阿達西布(adagrasib，MRTX849)、替吡法尼(tipifarnib，R115777、zarnestra)、賽美替尼(cysmethynil)、UCM-1336、德他拉辛(deltarasin)、NHTD、RM007、RM008、吉非替尼、阿帕替尼(apatinib)、昂克立新(oncrasin)-1、維莫德吉(vismodegib，GDC-0449)、N-(1-丙烯醯基氮雜環丁-3-基)-2-(5-溴-3-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基)-1H-吲哚-1-基)乙醯胺、2-((4-((1-(2-(2,4-二氯苯氧基)乙醯基)六氫吡啶-4-基)胺基)-4-側氧基丁基)二硫烷基)-N,N-二甲基乙-1-銨、ARS-1620、ARS-853、比美替尼(bemcentinib，BGB324)、ABT-737、司美替尼(selumetinib，AZD6244)、達克利司(NVP-BEZ235)、PPIN-1、PPIN-2、泛 RAS 抑制劑 3144 (RAS-IN-3144)、德他拉辛、SML-8-73-1、SML-10-70-1、1-(2-羥基乙基)-4-(2-甲基-3,5-二苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡嗪-1-鎓、(2R,4aR)-3-丙烯醯基-11-氯-9-氟-10-(6-氟-2-羥基環己-2,4-二烯-1-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氫-1H-吡嗪并[1’,2’:4,5]吡嗪并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮、NHTD、PD98059、渥曼青黴素、他尼氟酯(talniflumate)、吉非替尼、CPD-0857、KY1022、KYA1797K (ab229170)、0375-0604 (DUN09716)、7773、NSC-658497、JNJ-74699157、PKF115-584 (卡弗他丁 C (calphostin C))、Kobe0065、Kobe2602、薩利拉西布(salirasib)、3,3’-(乙基氮烷二基)雙(N-苯基丙醯胺)、ML264、GDC-6036、LY3499446 及 D-1553。

【0145】 KRAS 靶向治療劑(例如 KRAS 抑制劑)之非限制性實例包括 BI 1701963、索托拉西布(AMG 510)、ARS-3248 (JNJ-74699157)、ARS1620、AZD4785

(ION651987)、SML-8-73-1、SML-10-70-1、VSA9、AA12、阿達西布(MRTX-849)、LY3499446、ARS853 及 siG12D LODER。

【0146】 HRAS 靶向治療劑(例如 HRAS 抑制劑)之非限制性實例包括替吡法尼(ZARNESTRA®)。RAS 靶向治療劑之其他非限制性實例包括 BRAF 抑制劑、MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、PI3K 抑制劑、AKT 抑制劑及 mTOR 抑制劑。在一些實施例中，

【0147】 在一些實施例中，MEK 抑制劑係曲美替尼(MEKINIST®、GSK1120212)、考比替尼(COTELLIC®)、比美替尼(MEKTOVI®、MEK162)、司美替尼(AZD6244)、米達美替尼(mirdametinib，PD0325901)、匹馬色替(pimasertib，MSC1936369B)、SHR7390、TAK-733、RO5126766 (CH5126766)、CS3006、WX-554、PD98059、CI1040 (PD184352)、下青黴素(hypothemycin)或其組合。

【0148】 在一些實施例中，ERK 抑制劑係阿梅裡克斯(amerliorex，FRI-20、ON-01060)、VTX-11e、25-OH-D3-3-BE (B3CD、溴乙醯氧基鈣二醇)、FR-180204、AEZ-131 (AEZS-131)、AEZS-136、AZ-13767370、BL-EI-001、泰美爾基布(temuterkib，LY-3214996)、寧奈特基布(rineterkib，LTT-462)、KO-947、MK-8353 (SCH900353)、SCH772984、烏利替尼(ulixertinib，BVD-523)、CC-90003、拉伏替尼(ravoxertinib，GDC-0994、RG-7482)、ASN007、5Z-7-氧雜烯醇(FR148083、L783279、LL-Z 1640-2)、5-碘代殺結核菌素(NSC 113939)、ONC201 (TIC10)或其組合。

【0149】 在一些實施例中，抗雄激素係亮丙瑞林(leuprolide，LUPRON®、ELIGARD®)、戈捨瑞林(goserelin，ZOLDEX®)、曲普瑞林(triptorelin，TRELSTAR®)、甲磺酸亮丙瑞林(CAMCEVI®)、氟他胺(flutamide，EULEXIN®)、比卡魯胺(bicalutamide，CASODEX®)、尼魯米特(nilutamide，NILANDRON®)、地加瑞克

(degarelix，FIRMAGON®)、瑞格列克(relugolix，ORGOVYX®)、恩雜魯胺(enzalutamide，MDV3100、XTANDI®)、阿比特龍(abiraterone，ZYTIGA®)、氟他胺(EULEXIN®)、AR 抑制劑 EPI-506、阿帕魯胺(apalutamide，ERLEADA®)及達洛魯胺(darolutamide，NUBEQA®)。

【0150】 在一些實施例中，另一 PI3K 抑制劑係另一 PI3K α 抑制劑。在一些實施例中，另一 PI3K 抑制劑係泛 PI3K 抑制劑。在一些實施例中，另一 PI3K 抑制劑選自布帕利司(BKM120)、阿培利司(BYL719、PIQRAY®)、艾代拉利司、度維利司、厄布利司、WX-037、考泮利司(ALIQOPA®、BAY80-6946)、達克利司(NVP-BEZ235、BEZ-235)、他塞利司(GDC-0032、RG7604)、索諾利司(PX-866)、非美諾司他(CUDC-907)、比美利司(PQR309)、ZSTK474、SF1126、AZD8835、伊那利司(GDC-0077)、ASN003、匹替利司(GDC-0941)、匹拉利司(XL147、SAR245408)、吉托利司(PF-05212384、PKI-587)、塞來利司(TAK-117、MLN1117、INK 1117)、BGT-226 (NVP-BGT226)、PF-04691502、阿匹利司(GDC-0980)、奧米利司(GSK2126458、GSK458)、沃他利司(XL756、SAR245409)、AMG 511、CH5132799、GSK1059615、帕沙利司(GDC-0084、RG7666)、VS-5584 (SB2343)、PKI-402、渥曼青黴素、LY294002、PI-103、瑞格色替(ON-01910 鈉鹽)、沃他利司(XL-765)、LY2023414、SAR260301、KIN-193 (AZD-6428)、阿卡利司(GS-9820)、AMG319、GSK2636771 或其組合。

【0151】 在一些實施例中，AKT 抑制劑選自米替福新(miltefosine，IMPADIVO®)、渥曼青黴素、NL-71-101、H-89、GSK690693、CCT128930、卡匹色替(capivasertib，AZD5363)、帕他色替(ipatasertib，GDC-0068、RG7440)、A-674563、A-443654、AT7867、AT13148、優普色替(uprosertib，GSK2141795)、阿氟色替

(afuresertib，GSK2110183)、DC120、2-[4-(2-胺基丙-2-基)苯基]-3-苯基喹喔啉、MK-2206、依地福新(edelfosine)、米替福新、哌立福新(perifosine，KRX-0401)、芥酸磷酸膽鹼、艾路福新(erufosine)、SR13668、OSU-A9、PH-316、PHT-427 (CS-0223)、PIT-1、DM-PIT-1、曲西立濱(triciribine，磷酸曲西立濱單水合物)、API-1、N-(4-(5-(3-乙醯胺基苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-3-氟苯醯胺、米蘭色替(miransertib，ARQ092)、BAY 1125976、3-側氧基-甘遂酸、乳醌黴素(lactoquinomycin)、boc-Phe-乙烯酮、哌立福新(D-21266)、TCN、TCN-P、ONC201 (TIC10)及 TAS117。

【0152】 在一些實施例中，AKT 抑制劑係卡匹色替。

【0153】 在一些實施例中，mTOR 抑制劑係雷帕黴素(rapamycin)類似物。雷帕黴素類似物之實例包括沙帕色替(sapanisertib，MLN0128)、維妥色替(vistusertib，AZD-2014)、昂他色替(onatasertib，CC-223)、CC-115、依韋莫司(RAD001)、替西羅莫司(temsirolimus，CCI-779)、利達福莫司(ridaforolimus，AP-23573)、西羅莫司(sirolimus，雷帕黴素)、利達福莫司(MK-8669)、依韋莫司(RAD001，例如 AFINITOR®或 ZORTRESS®)、烏米莫司(umirolumus)、佐他莫司(zotarolimus)及 RMC-5552。在一些實施例中，mTOR 抑制劑係 ATP 競爭性 mTOR 激酶抑制劑，其與 mTOR 之催化位點中之 ATP 競爭。ATP 競爭性 mTOR 激酶抑制劑之實例可包括 torin-1、torin-2 及維妥色替。ATP 競爭性 mTOR 激酶抑制劑之類型可包括 mTOR/PI3J 雙重抑制劑及 mTORC1/mTORC2 雙重抑制劑(亦稱為 TORCdI)。mTOR/PI3K 雙重抑制劑之實例包括達克利司、沃他利司、BGT226、SF1126、PKI-587、NVPBE235。mTORC1/mTORC2 雙重抑制劑之實例包括沙帕色替(代號 INK128)、AZD8055 及 AZD2014。

【0154】 法尼基轉移酶抑制劑之非限制性實例包括洛那法尼(lonafarnib)、替吡法尼、BMS-214662、L778123、L744832 及 FTI-277。

【0155】 在一些實施例中，化學治療劑包括蒽環、烷基化劑、紫杉烷(taxane)、基於鉑之劑、絲裂黴素(mitomycin)、吉西他濱、培美曲塞、艾日布林(eribulin，HALAVEN™)或其組合。

【0156】 紫杉烷之非限制性實例包括太平洋紫杉醇、多西他賽、abraxane 及 taxotere。

【0157】 在一些實施例中，蒽環選自道諾黴素、多柔比星、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)。

【0158】 在一些實施例中，基於鉑之劑選自卡鉑、順鉑、奧沙利鉑、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑、啡鉑(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)、沙鉑(satraplatin)及洛鉑(lobaplatin)。任一基於鉑之劑可結合至奈米載劑，例如金奈米簇、金奈米粒子或超順磁性氧化鐵奈米粒子。參見例如 Zhang 等人，2022. Theranostics. 12(5):2115-2132。

【0159】 PARP 抑制劑之非限制性實例包括奧拉帕利(LYNPARZA®)、他唑帕利(talazoparib)、瑞卡帕利(rucaparib)、尼拉帕利(niraparib)、維利帕利(veliparib)、BGB-290 (帕米帕利(pamiparib))、CEP-9883、CEP 9722、E7016 (GPI 21016)、依尼帕利(iniparib)、塞納帕利(senaparib，IMP4297)、文達帕利(venadaparib)-idience (NOV1401、IDX-1197)、斯替諾帕利(stenoparib，2X-121)、ABT-767、阿他帕利(atamparib，RBN-2397)、他唑帕利(BMN 673)、奧拉帕利(KU-0059436、AZD2281，例如 LYNPARZA™)、依尼帕利(BSI-201、SAR240550)、瑞卡帕利(A G-014699、PF-01367338)、INO-1001 及阿美帕利(amelparib，JPI-289)。

【0160】 芳香酶抑制劑之非限制性實例包括胺魯米特(aminoglutethimide)、睪內酯、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、氟氯唑(vorozole)、福美司坦(formestane)及法曲唑(fadrozole)。

【0161】 選擇性雌激素受體調節劑或降解劑(SERM / SERD)之非限制性實例包括氯米芬(clomifene)、環芬尼(cyclofenil)、雙炔失碳酯(anordrin)、溴帕雌烯(broparestrol)、萘福昔定(nafoxidine)、奧美昔芬(ormeloxifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、托瑞米芬(toremifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、奧培米芬(ospemifene)、阿非昔芬(afimoxifene)、恩氯米芬(enclomiphene)、雪蘭芬(serophene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)、依加斯提爾(etacstil，GW-5638、DPC974)、氟維司群(FASLODEX®)、布林司群(brilanestrant)、艾拉司群(elacestrant，ORSERDU™)、格瑞司群(giredestrant)、阿姆司群(amcenestrant，SAR439859)、卡米司群(camizestrant，AZD9833)、瑞托司群(rintodestrant)、依倫司群(imlunestrant)、LSZ102、LY3484356、ZN-c5、他瑞加司群(taragarestrant，D-0502)、AZD9496、克黴唑(clotrimazole)、芬替康唑(fenticonazole)、SHR9549 及帕拉司群(palazestrant，OP-1250)。

【0162】 在一些實施例中，SERM/SERD 係帕拉司群。在一些實施例中，SERM/SERD 係艾拉司群。在一些實施例中，SERM/SERD 係卡米司群。

【0163】 糖皮質素之非限制性實例包括地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、可體松(cortisone)、氫化可體松(hydrocortisone)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、普賴蘇濃、普賴蘇(prednisone)及曲安西龍(triamcinolone)。

【0164】 在一些實施例中，糖皮質素係地塞米松。

【0165】 在一些實施例中，其他治療劑係視黃酸。

【0166】 表觀遺傳劑之非限制性實例包括 EZH2 抑制劑(例如他澤司他(tazemetostat)，例如 TAZVERIK ®、3-去氮雜腺苷素 A (3-deazaneplanocin A，DZNep 或 C-c3Ado)、EPZ005687、EI1、GSK126 及 UNC1999)及 HDAC 抑制劑(例如伏立司他(vorinostat，SAHA)及帕比司他(panobinostat，LBH589))。HDAC 抑制劑之非限制性實例包括羥肟酸(或羥肟酸酯)，例如曲古抑菌素 A (trichostatin A)、伏立司他(SAHA)、貝林司他(PXD101)、LAQ824 及帕比司他(LBH589)；環狀四肽，例如曲黴毒素 B (trapoxin B)及酯肽；苯醯胺，例如恩替司他(entinostat，MS-275)、他地那蘭(tacedinaline，CI994)及莫西諾司他(mocetinostat，MGCD0103)；親電子酮；及脂肪酸化合物，例如苯基丁酸酯及丙戊酸。

【0167】 在一些實施例中，表觀遺傳劑係 EZH2 抑制劑。在一些實施例中，表觀遺傳劑係他澤司他。在一些實施例中，EZH2 抑制劑係他澤司他。

【0168】 在一些實施例中，表觀遺傳劑係 HDAC 抑制劑。在一些實施例中，表觀遺傳劑係伏立司他。在一些實施例中，表觀遺傳劑係帕比司他。在一些實施例中，HDAC 抑制劑係伏立司他。在一些實施例中，HDAC 抑制劑係帕比司他。

【0169】 KAT6A 抑制劑之非限制性實例包括 WM-8014、PF-07248144、CTx-648 (PF-9363)及 CTX-0124143。在一些實施例中，KAT6A 抑制劑係 WM-8014。在一些實施例中，KAT6A 抑制劑係 PF-07248144。在一些實施例中，KAT6A 抑制劑係 CTx-648。在一些實施例中，KAT6A 抑制劑係 CTX-0124143。

【0170】 免疫療法之非限制性實例包括免疫檢查點療法、阿替珠單抗(TECENTRIQ®)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇。免疫檢查點療法之非限制性實例

包括靶向 CTLA-4、PD-1、PD-L1、BTLA、LAG-3、A2AR、TIM-3、B7-H3、VISTA、IDO 及其組合之抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4 抑制劑係伊匹單抗(YERVOY®)。在一些實施例中，PD-1 抑制劑選自尼沃魯單抗(OPDIVO®)、派姆單抗(KEYTRUDA®)、西米普利單抗(LIBTAYO®)、阿替珠單抗(TECENTRIQ®)、德瓦魯單抗(IMFINZI®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、多塔利單抗(dostarlimab，JEMPERLI®)、瑞弗利單抗(retifanlimab，ZYNYZ®)、伏特利單抗(vopratelimab，JTX-4014)、司帕珠單抗(spartalizumab，PDR001)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab，SHR1210)、信迪利單抗(sintilimab，IBI308)、替雷利珠單抗(tislelizumab，BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab，JS 001)、INCMGA00012 (MGA012)、AMP-224、AMP-514 (MEDI0680)或阿克瑞利單抗(Acrixolimab，YBL-006)。在一些實施例中，PD-1 抑制劑選自派姆單抗(KEYTRUDA®)、尼沃魯單抗(OPDIVO®)、西米普利單抗(LIBTAYO®)或其組合。在一些實施例中，PD-L1 抑制劑選自阿替珠單抗(TECENTRIQ®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、德瓦魯單抗(IMFINZI®)或其組合。在一些實施例中，LAG-3 抑制劑係樂雷利單抗(leramilimab，IMP701、LAG525)。在一些實施例中，A2AR 抑制劑係西佛拉南特(ciforadenant，CPI-444)。在一些實施例中，TIM-3 抑制劑係薩貝利單抗(sabatolimab，MBG453)。在一些實施例中，B7-H3 抑制劑係伊布妥珠單抗(enoblituzumab)。在一些實施例中，VISTA 抑制劑係奧瓦利單抗(onvatilimab，JNJ-61610588)。在一些實施例中，IDO 抑制劑係吲哚莫德(indoximod)。參見例如 Marin-Acevedo 等人，*J Hematol Oncol.* 11: 39 (2018)之表 1，該文獻之全文皆併入本文中。

【0171】 在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑選自帕博西尼(IBRANCE®、TQB3616、PD-0332991)、瑞博西尼(KISQALI®)、阿貝西尼(VERZENIO®)、沃魯西

尼(voruciclib，P1446A-05)、曲拉西尼(trilaciclib)、達爾西尼(dalpiciclib，SHR6390)、羅尼西尼(roniciclib，BAY1000394)、迪那西尼(dinaciclib)、夫拉平度(flavopiridol，阿沃西地(alvocidib)、L868275、HMR-1275)、羅斯科維汀(roscovitine，R-羅斯科維汀、CYC202、色利西尼(seliciclib))、裡維西尼(riviciclib，P276-00、P276)、AT7519、TG02 (SB1317)、RGB-286638、迪那西尼(SCH 727965)、PHA-793887、ZK-304709、西托西定(xytocydine)、SNS032 (BMS-387032)、R547 (R_0 4584820)、RGB286147、普瓦諾 A (prvalanol A，NG60)、美羅林 3 (meriolin 3)、JNJ7706621、靛玉紅(indirubin)、AZD-5438、2,5-己炔二醇(10Z-hymenialdisine)、AGO24322、PF-06873600 及 KIN-8741。

【0172】 在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係 KIN-8741。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係帕博西尼。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係瑞博西尼。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係曲拉西尼。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係達爾西尼。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係沃魯西尼。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係羅尼西尼。在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑係迪那西尼。

【0173】 在一些實施例中，其他療法或治療劑選自氟維司群、卡培他濱、曲妥珠單抗、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛、帕妥珠單抗、太平洋紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇、恩雜魯胺、奧拉帕利、聚乙二醇化脂質體多柔比星(PLD)、曲美替尼、帕博西尼(IBRANCE®)、布帕利司、索曲妥林(sotrastaurin，AEB071)、依韋莫司、依西美坦、順鉑、來曲唑、加尼妥單抗(ganitumab，AMG 479)、LSZ102、瑞博西尼(LEE011)、西妥昔單抗、蘆米司匹(luminespib，NVP-AUY922、AUY922)、英菲替尼(infigratinib，BGJ398)、比美替尼(MEK162、ARRY-162、ARRY-438162)、LJM716、

PIM447 (LGH447、LGB321)、伊馬替尼、吉西他濱、康奈非尼(LGX818)及阿姆司群。

【0174】 在一些實施例中，其他治療劑係依韋莫司。在一些實施例中，亦可投與其他治療劑來治療特定抗癌療法之潛在副作用及/或作為姑息療法，例如類鴉片(opioid)及皮質類固醇。在一些實施例中，本文所述之其他療法或治療劑選自由以下組成之群：升糖素樣肽-1 (GLP-1)受體促效劑、鈉-葡萄糖轉運蛋白 2 (SGLT-2)抑制劑、二肽基肽酶 4 (DPP-4)抑制劑、二甲雙胍及其組合。

【0175】 GLP-1 受體促效劑之非限制性實例包括利拉魯肽(liraglutide，NN2211，例如 VICTOZA®)、度拉魯肽(dulaglutide，LY2189265，例如 TRULICITY®)、艾塞那肽(exenatide，例如 BYETTA®、BYDUREON®、Exendin-4)、他司魯肽(taspoglutide)、利斯那肽(lixisenatide，例如 LYXUMIA®)、阿必魯肽(albiglutide，例如 TANZEUM®)、司美格魯肽(semaglutide，例如 OZEMPIC®、RYBELSUS®)、ZP2929、NNC0113-0987 (QBR110395)、BPI-3016 及 TT401。

【0176】 SGLT-2 抑制劑之非限制性實例包括貝格列淨(bexagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin，例如 INVOKANA®)、達格列淨(dapagliflozin，例如 FARXIGA®)、恩格列淨(empagliflozin，例如 JARDIANCE®)、埃格列淨(ertugliflozin，例如 STEGLATRO™)、伊格列淨(ipragliflozin，例如 SUGLAT®)、魯格列淨(luseogliflozin，例如 LUSEFI®)、瑞格列淨(remogliflozin)、捨格列淨(serfliflozin)、利格列淨(licofliglozin)、索格列淨(sotagliflozin，例如 ZYNQUISTA™)及托格列淨(tofogliflozin)。

【0177】 DPP-4 抑制劑之非限制性實例包括西格列汀(sitagliptin，例如 JANUVIA®)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin，例如 ONGLYZA®)、

利格列汀(linagliptin，例如 TRADJENDA®)、吉格列汀(gemigliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin，例如 NESINA®)、奧格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)及度格列汀(dutogliptin)。

【0178】 在一些實施例中，其他治療劑係二甲雙胍。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包括向個體投與治療有效量之二甲雙胍。

【0179】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一種其他治療劑，例如芳香酶抑制劑、CDK4/6 抑制劑、SERM/SERD、輻射療法、抗 HER2 抗體或其抗體-藥物結合物(ADC)、免疫療法、檢查點抑制劑(例如抗 PD-1 或 PD-L1 抗體、抗 CLTA4 抗體)、VEGFR 抑制劑/VEGF 抑制劑、KAT6A 抑制劑(亦稱為 MOZ 抑制劑或 MYST3 抑制劑)、PI3Kα 抑制劑、MEK 路徑靶向治療劑(包括 RAS 路徑靶向治療劑，其包括如本文所述之 mTOR 抑制劑)、SHP2 抑制劑、ULK 抑制劑、NTRK/ROS 抑制劑、ALK 抑制劑、RET 抑制劑、MET 抑制劑、PARP 抑制劑、PIM (例如 PIM1 及 PIM3)抑制劑、其他激酶抑制劑(例如 Trk 抑制劑或多激酶抑制劑)、法尼基轉移酶抑制劑、長春花生物鹼、抗代謝物、抗雄激素藥、烷基化劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡路徑調節劑；細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑包括免疫療法或抗 EGFR 抗體。

【0180】 在一些實施例中，其他治療劑係如本文所述之抗體或 ADC。在一些實施例中，抗體係達雷木單抗(daratumumab，例如 DARZALEX®)。

【0181】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一種其他治療劑，例如 HER2 抑制劑、SERM / SERD、CDK4/6 抑制劑、

MEK 抑制劑、檢查點抑制劑(例如抗 PD-1 或 PD-L1 抗體、抗 CLTA4 抗體)、多激酶抑制劑及 PI3K 抑制劑。

【0182】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一種其他治療劑，例如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗艾坦辛、fam-曲妥珠單抗德魯替康、拉帕替尼、來那替尼、達克替尼、阿法替尼、圖卡替尼、厄洛替尼、吡咯替尼、坦螺旋黴素、達克替尼、培利替尼、馬吉妥昔單抗、氯米芬、環芬尼、溴帕雌烯、奧美昔芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、拉索昔芬、巴多昔芬、奧培米芬、恩氯米芬、雪蘭芬、他莫昔芬、氟維司群、艾拉司群、卡米司群、瑞托司群、克黴唑、芬替康唑、尼沃魯單抗、派姆單抗、西米普利單抗、阿替珠單抗、德瓦魯單抗、阿維魯單抗、伊匹單抗、帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西尼、曲拉西尼、達爾西尼、曲美替尼、考比替尼、比美替尼、司美替尼、米達美替尼、匹馬色替、阿培利司、艾代拉利司、度維利司、考泮利司、厄布利司、瑞博西尼、曲拉西尼(triaciclib)、達爾西尼、沃魯西尼及羅尼西尼。

【0183】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群。

【0184】 在一些實施例中，其他治療劑係拉帕替尼。

【0185】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼。

【0186】 在一些實施例中，其他治療劑係曲美替尼。

【0187】 在一些實施例中，其他治療劑係比美替尼。

【0188】 在一些實施例中，其他治療劑係阿培利司。

【0189】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼。

【0190】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼。

【0191】 在一些實施例中，其他治療劑係曲拉西尼。

【0192】 在一些實施例中，其他治療劑係達爾西尼。

【0193】 在一些實施例中，其他治療劑係沃魯西尼。

【0194】 在一些實施例中，其他治療劑係羅尼西尼。

【0195】 在一些實施例中，其他治療劑係迪那西尼。

【0196】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及氯米芬。

【0197】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及環芬尼。

【0198】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及雙炔失碳酯。

【0199】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及溴帕雌烯。

【0200】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及萘福昔定。

【0201】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及奧美昔芬。

【0202】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及雷洛昔芬。

【0203】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及托瑞米芬。

【0204】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及拉索昔芬。

【0205】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及巴多昔芬。

【0206】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及奧培米芬。

【0207】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及阿非昔芬。

【0208】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及恩氯米芬。

【0209】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及雪蘭芬。

【0210】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及阿佐昔芬。

【0211】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及他莫昔芬。

【0212】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及依加斯提爾。

【0213】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及氟維司群。

【0214】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及布林司群。

【0215】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及艾拉司群。

【0216】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及格瑞司群。

【0217】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及阿姆司群。

【0218】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及卡米司群。

【0219】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及瑞托司群。

【0220】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及依倫司群。

【0221】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及 LSZ102。

【0222】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及 LY3484356。

【0223】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及 ZN-c5。

【0224】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及他瑞加司群。

【0225】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及 AZD9496。

【0226】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及克黴唑。

【0227】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及芬替康唑。

【0228】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及 SHR9549。

【0229】 在一些實施例中，其他治療劑係帕博西尼及帕拉司群。

【0230】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及氯米芬。

【0231】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及環芬尼。

【0232】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及雙炔失碳酯。

【0233】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及溴帕雌烯。

【0234】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及萘福昔定。

【0235】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及奧美昔芬。

【0236】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及雷洛昔芬。

【0237】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及托瑞米芬。

【0238】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及拉索昔芬。

【0239】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及巴多昔芬。

【0240】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及奧培米芬。

【0241】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及阿非昔芬。

【0242】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及恩氯米芬。

【0243】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及雪蘭芬。

【0244】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及阿佐昔芬。

【0245】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及他莫昔芬。

【0246】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及依加斯提爾。

【0247】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及氟維司群。

【0248】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及布林司群。

【0249】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及艾拉司群。

【0250】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及格瑞司群。

【0251】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及阿姆司群。

【0252】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及卡米司群。

【0253】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及瑞托司群。

【0254】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及依倫司群。

【0255】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及 LSZ102。

【0256】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及 LY3484356。

【0257】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及 ZN-c5。

【0258】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及他瑞加司群。

【0259】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及 AZD9496。

【0260】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及克黴唑。

【0261】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及芬替康唑。

【0262】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及 SHR9549。

【0263】 在一些實施例中，其他治療劑係瑞博西尼及帕拉司群。

【0264】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及氯米芬。

【0265】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及環芬尼。

【0266】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及雙炔失碳酯。

【0267】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及溴帕雌烯。

【0268】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及萘福昔定。

【0269】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及奧美昔芬。

【0270】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及雷洛昔芬。

【0271】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及托瑞米芬。

【0272】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及拉索昔芬。

【0273】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及巴多昔芬。

【0274】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及奧培米芬。

【0275】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及阿非昔芬。

【0276】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及恩氯米芬。

【0277】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及雪蘭芬。

【0278】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及阿佐昔芬。

【0279】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及他莫昔芬。

【0280】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及依加斯提爾。

【0281】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及氟維司群。

【0282】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及布林司群。

【0283】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及艾拉司群。

【0284】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及格瑞司群。

【0285】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及阿姆司群。

【0286】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及卡米司群。

【0287】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及瑞托司群。

【0288】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及依倫司群。

【0289】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及 LSZ102。

【0290】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及 LY3484356。

【0291】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及 ZN-c5。

【0292】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及他瑞加司群。

【0293】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及 AZD9496。

【0294】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及克黴唑。

【0295】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及芬替康唑。

【0296】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及 SHR9549。

【0297】 在一些實施例中，其他治療劑係阿貝西尼及帕拉司群。

【0298】 該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及兩種其他經獨立選擇之治療劑，例如 HER2 抑制劑、SERM / SERD、CDK4/6 抑制劑、MEK 抑制劑、檢查點抑制劑(例如抗 PD-1 或 PD-L1 抗體、抗 CLTA4 抗體)、多激酶抑制劑及 PI3K 抑制劑。

【0299】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及兩種其他經獨立選擇之治療劑，例如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗艾坦辛、fam-曲妥珠單抗德魯替康、拉帕替尼、來那替尼、達克替尼、阿法替尼、圖卡替尼、厄洛替尼、吡咯替尼、坦螺旋黴素、達克替尼、培利替尼、馬吉妥昔單抗、氯米芬、環芬尼、溴帕雌烯、奧美昔芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、拉索昔芬、巴多昔芬、奧培米芬、恩氯米芬、雪蘭芬、他莫昔芬、氟維司群、艾拉司群、卡米司群、瑞托司群、克黴唑、芬替康唑、尼沃魯單抗、派姆單抗、西米普利單抗、阿替珠單抗、德瓦魯單抗、阿維魯單抗、伊匹單抗、帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西尼、曲拉西尼、達爾西尼、曲美替尼、考比替尼、比美替尼、司美替尼、米達美替尼、匹馬色替、阿培利司、艾代拉利司、度維利司、考泮利司及厄布利司。

【0300】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及拉帕替尼。

【0301】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及曲美替尼。

【0302】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及比美替尼。

【0303】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及阿培利司。

【0304】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及曲拉西尼。

【0305】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及達爾西尼。

【0306】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及沃魯西尼。

【0307】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及羅尼西尼。

【0308】 在一些實施例中，其他治療劑係氟維司群及迪那西尼。

【0309】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 ERα 抑制劑或降解劑(例如 SERM 或 SERD)。

【0310】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 CDK4/6 抑制劑。

【0311】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 HER2 抑制劑。

【0312】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿培利司。

【0313】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 ERα 抑制劑或降解劑組成。

【0314】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 CDK4/6 抑制劑組成。

【0315】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 HER2 抑制劑組成。

【0316】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿培利司組成。

【0317】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、ERα 抑制劑或降解劑及 CDK4/6 抑制劑組成。

【0318】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、氟維司群及 CDK4/6 抑制劑組成。

【0319】 在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、氟維司群及帕博西尼組成。在一些實施例中，該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、氟維司群及瑞博西尼組成。在一些實施例中，

該方法基本上由投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、氟維司群及阿貝西尼組成。

【0320】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及氟維司群。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及氟維司群，其中氟維司群係以介於約 250 mg 至約 500 mg 範圍內之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及氟維司群，其中氟維司群係以約 250 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及氟維司群，其中氟維司群係以約 500 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及氟維司群，其中氟維司群係以兩個 5 mL 注射液在第 1 天、第 15 天、第 29 天及此後每月一次投與，其中每一 5 mL 注射液包括 250 mg 氟維司群。

【0321】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及拉帕替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及拉帕替尼，其中拉帕替尼係以介於約 1250 mg 至約 1500 mg 範圍內之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及拉帕替尼，其中拉帕替尼係以約 1250 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及拉帕替尼，其中拉帕替尼係以約 1500 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及拉帕替尼，其中拉帕替尼係以 5 個錠劑每天一次投與，其中每一錠劑包括 250 mg 拉帕替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及拉帕替尼，其中拉帕替尼係以 6 個錠劑每天一次投與，其中每一錠劑包括 250 mg 拉帕替尼。

【0322】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中阿貝西尼係以介於約 150 mg 至約 400 mg 範圍內之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中阿貝西尼係以約 150 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中阿貝西尼係以約 200 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中阿貝西尼係以約 300 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中阿貝西尼係以約 400 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中阿貝西尼係以 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg 錠劑投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中每天兩次投與 150 mg 之阿貝西尼錠劑。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及阿貝西尼，其中每天兩次投與 200 mg 之阿貝西尼錠劑。

【0323】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及 MEK 抑制劑。

【0324】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中曲美替尼係以介於約 1 mg 至約 2 mg 範圍內之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中當個體係體重為約 26 kg 至約 37 kg 之兒科患者時，曲美替尼係以約

1 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中當個體係體重為約 38 kg 至約 50 kg 之兒科患者時，曲美替尼係以約 1.5 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中當個體係體重為約 51 kg 或更大之兒科患者時，曲美替尼係以約 2 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中曲美替尼係以約 2 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中曲美替尼係以 0.5 mg 或 2 mg 錠劑投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中每天一次投與 2 mg 曲美替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中每天一次投與 1.5 mg 曲美替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及曲美替尼，其中每天一次投與 1 mg 曲美替尼。

【0325】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中比美替尼係以介於約 30 mg 至約 90 mg 範圍內之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中比美替尼係以約 30 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中比美替尼係以約 45 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中比美替尼係以約 60 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中比美替尼係以約

90 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中比美替尼係以 15 mg 錠劑投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中以三個 15 mg 錠劑每天兩次投與 45 mg 比美替尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及比美替尼，其中以兩個 15 mg 錠劑每天兩次投與 30 mg 比美替尼。

【0326】 在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中帕博西尼係以介於約 75 mg 至約 125 mg 範圍內之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中帕博西尼係以約 75 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中帕博西尼係以約 100 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中帕博西尼係以約 125 mg 之劑量投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中帕博西尼係以 75 mg、100 mg 或 125 mg 錠劑投與。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中每天一次投與 75 mg 帕博西尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中每天一次投與 100 mg 帕博西尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中每天一次投與 125 mg 帕博西尼。在一些實施例中，該方法包括投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及帕博西尼，其中以 125 mg 錠劑每天一次投與 125 mg 帕博西尼。

醫藥組合物

【0327】 一些實施例提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0328】 一些實施例提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0329】 在一些實施例中，醫藥組合物包含一或兩種其他治療劑，即作為固定劑量組合。在一些實施例中，醫藥組合物包含一種其他治療劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含兩種其他治療劑。

給藥

【0330】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係以介於以下範圍內之劑量投與：約 1 mg 至約 500 mg，例如約 1 mg 至約 450 mg、約 1 mg 至約 400 mg、約 1 mg 至約 350 mg、約 1 mg 至約 300 mg、約 1 mg 至約 250 mg、約 1 mg 至約 200 mg、約 1 mg 至約 150 mg、約 1 mg 至約 100 mg、約 1 mg 至約 50 mg、約 1 mg 至約 40 mg、約 1 mg 至約 30 mg、約 1 mg 至約 25 mg、約 1 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 15 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 1 mg 至約 5 mg。

【0331】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係以介於以下範圍內之劑量投與：約 1 mg 至約 100 mg，例如約 1 mg 至約 80 mg、約 1 mg 至約 75 mg、約 1 mg 至約 60 mg、約 1 mg 至約 50 mg、約 1 mg 至約 40 mg、約 1 mg 至約 30 mg、或約 1 mg 至約 20 mg。

【0332】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係以介於以下範圍內之劑量投與：約 20 mg 至約 100 mg，例如約 20 mg 至約 80 mg、約 30

mg 至約 80 mg、約 30 mg 至約 70 mg、約 30 mg 至約 60 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 70 mg、約 40 mg 至約 60 mg、或約 45 mg 至約 55 mg。

【0333】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係以介於以下範圍內之劑量投與：約 1 mg 至約 50 mg，例如約 1 mg 至約 45 mg、約 1 mg 至約 40 mg、約 1 mg 至約 35 mg、約 1 mg 至約 30 mg、約 1 mg 至約 25 mg、約 1 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 15 mg、約 1 mg 至約 10 mg、或約 1 mg 至約 5 mg。

【0334】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽之總日劑量係如本文所述。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與兩次。

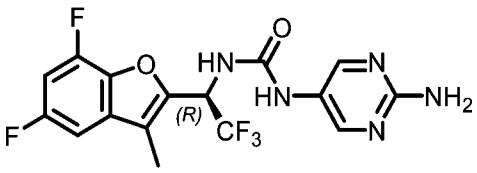
【0335】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係以本文所述之劑量作為單一療法投與。

【0336】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽係以本文所述之化合物 1 之劑量與如本文所述之一或多種其他治療劑組合投與。在一些實施例中，一或多種其他治療劑之劑量係一或多種其他治療劑之標準劑量，例如如經管理機構批準之標記(例如 USFDA 或 EMA)上所指示。

實例

化合物製備

化合物 1：(R)-1-(2-胺基嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲



(化合物 1)

步驟 1

【0337】 在 0℃下，向嘧啶-2,5-二胺(3.0 g, 27.2 mmol)及 $NaHCO_3$ (11.4 g, 135.9 mmol)於 THF (300 mL)中之混合物中逐滴添加氯甲酸苯基酯(4.5 g, 28.5 mmol)。將混合物在 25℃下攪拌 4 h。在反應後，濃縮反應混合物以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(DCM/MeOH，0 ~ 10%)純化該殘餘物，以獲得棕色固體狀(2-胺基嘧啶-5-基)胺基甲酸苯基酯(2.2 g, 34%)。MS (ESI)：$C_{11}H_{10}N_4O_2$ 之質量計算值 230.1，m/z 實驗值 231.1 $[M+H]^+$。

步驟 2

【0338】 在室溫下，向 1-(3,5-二氟-2-羥基苯基)乙-1-酮(20 g, 116.2 mmol)於 DMF (200 mL)中之溶液中添加 2-溴乙酸甲酯(19.4 g, 127.9 mmol)及 K_2CO_3 (24.1 g, 174.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。在反應後，過濾掉不溶性材料且將 DBU (17.7 g, 116.2 mmol)添加至濾液中，將其在 80℃下再攪拌 2 h。在反應後，濃縮反應混合物以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/DCM，0 ~ 35%)純化該殘餘物，以獲得灰白色固體狀 5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸甲酯(8.4 g, 32%)。MS (ESI)：$C_{11}H_8F_2O_3$ 之質量計算值 226.0，m/z 實驗值 227.0 $[M+H]^+$。

步驟 3

【0339】 在 0℃下，向 5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(8.1 g, 35.8 mmol)於 THF (160 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (21.5 mL, 21.5 mmol，THF 中之 1M)。將反應混合物在 0℃下攪拌 2 h.，然後用飽和碳酸鉀水溶液(150 mL)緩慢地淬滅並用 EA (200 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/EA，0 ~ 30%)純化該殘餘物，以獲得灰白色固

體狀(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)甲醇(6.5 g, 91%)。MS (ESI)：$C_{10}H_8F_2O_2$ 之質量計算值 198.0，m/z 實驗值 181.0 $[M-H_2O+H]^+$。

步驟 4

【0340】 在室溫下，向(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)甲醇(6.5 g, 32.6 mmol)於 ACN (65 mL)中之溶液中添加 IBX (13.7 g, 49.0 mmol)。將反應混合物在 80℃下攪拌 2 h。然後過濾掉不溶性材料且濃縮濾液以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/EA，0 ~ 15%)純化該殘餘物，以獲得灰白色固體狀 5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-甲醛(6.1 g, 95%)。MS (ESI)：$C_{10}H_6F_2O_2$ 之質量計算值 196.0，m/z 實驗值 197.1 $[M+H]^+$。

步驟 5

【0341】 在 0℃下，向 5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-甲醛(6.1 g, 31.1 mmol)於 DMF (92 mL)中之溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(8.89 g, 62.2 mmol)及 K_2CO_3 (2.1 g, 15.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 0.5 h，且然後將另一批 K_2CO_3 (4.3 g, 31.0 mmol)添加至反應混合物中。將混合物在室溫下攪拌 16 h 且然後添加 H_2O (2.8 g, 115.5 mmol)，並將反應混合物在 0℃下再攪拌 1 h。用冰水淬滅混合物且用 EA (200 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/EA，0 ~ 20%)純化該殘餘物，以獲得淺黃色油狀 1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(6.5 g, 78%)。MS (ESI)：$C_{11}H_7F_5O_2$ 之質量計算值 266.0，m/z 實驗值 249.1 $[M-H_2O+H]^+$。

步驟 6

【0342】 向 1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(370 mg, 1.39 mmol)於 ACN (10 mL)中之溶液中添加 IBX (584 mg, 2.08 mmol)。將反應混合

物回流 16 h。在反應後，過濾混合物且用 EA 洗滌。收集濾液並濃縮以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/EA，0 ~ 20%)將該殘餘物純化成黃色油狀 1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(320 mg, 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.74 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。

步驟 7

【0343】 將 1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(320 mg, 1.21 mmol)、羥胺鹽酸鹽(585 mg, 8.48 mmol)及 NaOAc (992 mg, 12.10 mmol)於 EtOH (10 mL)中之混合物回流 16 h。在反應後，濃縮混合物且再溶解於 MeOH (10 mL)中，向其中添加雷尼鎳(Raney Ni) (50 mg)及一滴氨。將混合物在室溫下在 H_2 下攪拌 6 h。在反應後，過濾混合物且濃縮濾液以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/EA，0 ~ 50%)純化該殘餘物，以獲得淺黃色油狀 1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺(150 mg, 47%)。MS (ESI)：$C_{11}H_8F_5NO$ 之質量計算值 265.0，m/z 實驗值 249.1 $[M-NH_3+H]^+$。

步驟 8

【0344】 在 0℃下，向 1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺(150 mg, 0.57 mmol)、DIEA (219 mg, 1.70 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加(2-胺基嘧啶-5-基)胺基甲酸苯基酯(143 mg, 0.62 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌 16 h，然後用水淬滅且用 EA (50 mL × 3)萃取。濃縮合併之有機層以獲得殘餘物，藉由矽膠層析管柱(PE/EA，0 ~ 50%)純化該殘餘物，以獲得淺黃色油狀(外消旋)-1-(2-胺基嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲(150 mg, 66%)。MS (ESI)：$C_{16}H_{12}F_5N_5O_2$ 之質量計算值 401.1，m/z 實驗值 402.1 $[M+H]^+$。

步驟 9

【0345】 藉由手性 HPLC 分離(外消旋)1-(2-胺基嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲(150 mg)，以獲得**化合物 1 之(S)鏡像異構物**(峰 1, 61 mg, 41%)及**化合物 1** (峰 2, 58 mg, 39%)。MS (ESI)：$C_{16}H_{12}F_5N_5O_2$ 之質量計算值 401.1，m/z 實驗值 402.1 $[M+H]^+$。

化合物 1 之(S)鏡像異構物(峰 1)：

【0346】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.09 - 5.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

化合物 1 (峰 2)：

【0347】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 6.03-5.97 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

分析

均相時間解析螢光(HTRF) - pAKT-T47D

【0348】 使用均相時間解析螢光(HTRF)分析化合物 1。

材料、試劑及設備

【0349】 Gibco RPMI 1640 培養基，無酚紅；Gibco RPMI 1640 培養基；Gibco 胰蛋白酶-EDTA (0.5%)，無酚紅；Gibco DPBS；0.4%台盼藍(Trypan blue)溶液(Corning)；Avantor Seradigm 特級胎牛血清(FBS)；Greiner 784080-384 孔 TC 處理之白板；pAKT (Ser473) HTRF；Gibco 人類重組胰島素鋅溶液；Gibco Recovery 細胞培養冷凍培養基；Countess II FL 自動細胞計數器(ThermoFisher)；Countess II 載玻片(ThermoFisher)；顯微鏡；及 PHERAstar FSX 微量板讀取器(BMG LABTECH, Inc.)。

程序

【0350】 Scinamic 細胞株 ID 係 T47D.1，HTRF 偵測係 pAKT (S473)，存在 PI3K α H1047R 突變，接種密度係 5000，時間點係 1 小時，且所用培養基係 RPMI + 10% FBS (無酚紅) + 0.2 單位/ml 牛胰島素。

細胞培養物維持：

- 不允許細胞密度達到 100%鋪滿。當細胞達到約 80%鋪滿時，將其以 1:5 分離。

○ 將細胞每週分離兩次(週一及週五)。

○ 不使用超過第 18 代之細胞(維持約 2 個月)。

○ 不使用抗生素進行組織培養物維持或分析。

對於冷凍細胞：

1. 收集胰蛋白酶化細胞並計數。將細胞以 1000 rpm、5 分鐘沈澱且抽出上清液。

2. 以 3e6 個細胞/1 mL 冷凍培養基(Gibco 冷凍培養基)溫和地重懸沈澱之細胞。舉例而言，若存在 9e6 個總細胞，則將細胞沈澱物重懸於 3 mL 冷凍培養基中。

3. 量測 1 mL 重懸細胞/冷凍小瓶之等份試樣。將細胞在適當的細胞冷凍容器(即 Mr. Frosty 或 Corning CoolCell 冷凍系統)中冷凍於-80℃下。

4. 將細胞轉移至液氮冷凍罐中用於長期儲存。

對於解凍細胞：

1. 自液氮罐取出細胞。將冷凍小瓶在 37℃水浴中解凍直至留下小「冰丸」。然後將此用 70%乙醇噴灑下來，然後移動至 TC/BSC 通風櫥。

2. 將 9 ml 新鮮培養基添加至 15 mL 錐形管中。將 10 mL 新鮮培養基添加至

T75 TC 處理之燒瓶中。

3. 將冷凍小瓶之冷凍培養基中之 1 mL 細胞溫和地轉移至含有培養基之 15 mL 錐形管。

4. 以 1000 rpm 離心 5 min 以使細胞沈澱。

5. 抽出培養基/冷凍培養基。

6. 將細胞沈澱物溫和地重懸於 5 mL 新鮮培養基中且轉移至含有 10 mL 新鮮培養基之 T75 燒瓶。將燒瓶置於 37℃培育器、5% CO_2 下。

方案

第 1 天

【0351】 程序如下：

1. 製備 ARP：

a. 使用 Echo 將 12.5 nL 自 10 mM 源板壓印至目標板。若當天不使用板，立即將該板密封且冷凍於-20℃下。

b. 若使用冷凍之 ARP，則將板解凍且以 1000 rpm × 1 min 旋轉。

2. 細胞(貼壁)之製備：

a. 自細胞抽出培養基。用無菌 1×PBS 洗滌細胞。抽出 PBS 且添加適量胰蛋白酶。

b. 一旦細胞完全胰蛋白酶化，便立即添加適當培養基來重懸細胞。將細胞轉移至 15 mL 或 50 mL 錐形管。

c. 在 Countess II 細胞計數器上對細胞計數。

3. 細胞之平鋪：

a. 以適當平鋪密度製備細胞。使用 Multidrop Combi 將 12 μL 之經稀釋細胞分配至 Greiner 784080-384 孔 TC 處理之白板之第 1-23 列之每孔。將 12 uL 適當無酚培養基僅添加至第 24 列中。

b. 將板於 37℃組織培養培育器中放置適當處理時間(參考「分析」表)。

4. 製備 HTRF 溶解緩衝液

a. 計算實施期望實驗所需之 HTRF 溶解緩衝液主混合物之量，加上分配所需之任何額外死體積(每孔需要 4 μL)。將阻斷試劑以 1:25 之比率(即，0.1 mL 阻斷試劑溶液加上 2.4 mL 4x溶解緩衝液)稀釋至 4x溶解緩衝液中。

b. 將 4 uL 溶解緩衝液主混合物添加至含有樣品或 DMSO 之所有孔中。將板以 1000 rpm 離心 1 分鐘。

c. 在室溫下培育 30 分鐘。

5. 製備 HTRF 抗體

a. 計算實施期望實驗所需之 HTRF 抗體主混合物之量，加上分配所需之任何額外死體積(每孔需要 4 mL)。將 Eu 穴狀化合物抗體及 d2 抗體各自以 1:40 之比率(即，100 μL Eu 穴狀化合物+ 100 μL d2 穴狀化合物+ 3800 μL 偵測緩衝液)添加至偵測緩衝液中。

b. 將 4 μL 抗體主混合物添加至每孔中，包括僅含培養基之第 24 列。

c. 將板以 1000 rpm 離心 1 分鐘。蓋上蓋子，且藉由將板置於含有濕紙巾或類似物品之自封袋中並在室溫下避光培育過夜來產生「濕度室」。

第 2 天

6. 在 PHERAstar/Envision 上使用 HTRF 方案進行量測。在讀取板時，讀取所有孔。

【0352】 T47D pAKT 分析中化合物 1 之 IC_{50} (nM)介於 31 nM 與 42 nM 之間。

表面電漿子共振(SPR)

【0353】 亦可藉由 SPR 確定 PI3K 結合。在 Biacore 8K 儀器上實施 SPR 實驗。使用生物素化重組 PI3Kα H1047R 蛋白，其含有與截短的 p85-α 次單元(胺基酸殘基 322-694)複合之具有 H1047R 突變及 N 末端 AviTag 之全長 p110-α 次單元。首先將蛋白質與 1 μM 渥曼青黴素在 RT 下一起培育 30 min 以共價阻斷 ATP 結合位點，然後藉由使蛋白質以通常 20 μg/mL 濃度及 2 μL/min 流量流經鏈球菌親生物素蛋白感測器晶片達 1200 秒固定至該感測器晶片上。以 90 μL/min 流量在多循環動力學模式下量測化合物結合親和力，締合時間係 90 秒且解離時間係 240 秒。運行緩衝液含有 50 mM Tris (pH 7.5)、150 mM NaCl、0.01% Brij35、1 mM DTT、1 mM $MgCl_2$、0.05% Tween-20 及 2% DMSO。在實驗期間將溫度維持在 25℃，且將數據擬合至 1:1 結合模型中。

結晶

【0354】 在 10 mg/ml (20 mM Tris / HCl、150 mM NaCl、1 mM TCEP，pH 8.0)之濃度下獲得 PI3Kα (H1047R) / p85α 異二聚體與 GDC-0077 及化合物 1 之複合物之晶體，且與 1.5 過量之 GDC-0077 及化合物 1 (二甲基亞碸(DMSO)中之 150 mM)一起預培育 1 小時；然後將 0.8 μl 蛋白質溶液與 0.8 μl 貯器溶液(0.1 M MES (pH 6.8)、0.5 M NaCl、5% (w/v)聚乙二醇 3350)混合，並在 293 K 下在 60 μl 貯器溶液上平衡。5 天後選擇繞射良好之晶體用於數據收集。在數據收集之前，將晶體在補充有 30%乙二醇之貯器溶液中冷凍保護且快速冷凍於液氮中。在歐洲 Synchotron 輻射設施(ESRF, Grenoble, FR，束線 ID30a1)上收集 PI3Kα (H1047R) /

p85α / GDC-0077 /化合物 1 晶體之完整 2.9 Å 數據集，且分別藉由 autoPROC 管線內之程式 XDS、Pointless 及 STARANISO 對數據進行積分、分析及縮放。

結構解決及細化.

【0355】 使用 PI3Kα 與 p85α 及 GDC-0077 之複合物之同形參考模型作為用 REFMAC5 約束 H1047R 數據集之細化之起始模型。用程式 REFMAC5、且然後用 BUSTER 進行幾輪細化產生最終模型。用單一各向同性 B-因子/原子及單一 TLS 基團/鏈對原子移位因子建模。使用非結晶學對稱性約束。使用 Global Phasing 之 GRADE 使用大平面選項產生對化合物 GDC-0077 及化合物 1 之約束。最終模型係由不對稱單元中之兩種異二聚體組成，二者皆與化合物 1 及 GDC-0077 結合。鏈 A 及鏈 B 異二聚體比另一異二聚體更好拆分且因此用於化合物 1 結合之分析中。晶體結構之統計學報告於表 13 中。使用 PyMOL (www.pymol.org) 產生影像。

表 13. 化合物 1 X 射線結晶統計學

數據收集	
解析度(Å)	34.42-2.93 (3.33-2.93)
空間群	P21
晶胞尺寸	
a、b、c (Å)	86.2、124.5、165.4
α、β、γ (°)	90、92.9、90
獨特反射數	55,994 (5600)
I/σ (I)	11.5 (1.7)
完整性(%)	94.1 (65.3)
多重性	4.8 (5.0)
R_{meas}	0.11 (1.10)
R_{pim}	0.05 (0.49)
CC(1/2)	0.998 (0.582)
解析度(Å)	34.42-2.93 (3.33-2.93)
細化	

$R_{起作用}$	0.210 (0.307)
$R_{游離}$	0.248 (0.376)
RMS 偏差	
鍵長(Å)	0.007
鍵角(°)	0.79

括號中之值表示最高解析度之殼。RMS，均方根。

PI3Kα ATPase 分析

【0356】 將全長 WT、M1043X、H1047X 或 G1049R 酶(1-10 nM)與媒劑或化合物在室溫下一起培育 1 小時，然後添加 ATP (最終 90 μM)以起始酶反應。分析緩衝液含有 50 mM Tris、150 mM NaCl、0.01% Brij 35、15 mM $MgCl_2$、0.05% Tween-20 及 1 mM DTT。在室溫下培育 100 min 後，使用 ADP-Glo 套組(Promega 編號 V9102)量測 ADP 產生。

激酶體選擇性剖析

【0357】 在 373 種激酶中評價化合物 1 之活體外激酶剖析分析(KinaseProfiler™、IC_{50}Profiler™；Eurofins Cerep, Le Bois l'Évêque, France)。

細胞分析

【0358】 關於細胞株細節，請參見表 14。

表 14. 用於 HTRF (pAKT)及活力(CTGLO)之細胞株及平鋪密度。

細胞株	**RRID**	**HTRF 接種密度 (384 孔)**	**CTGlo 接種密度 (384 孔)**
T47D	CVCL_0178	5000	1500
CAL-33	CVCL_1106	5000	1200
SKBR3	CVCL_1108	5000	1500
NCI-H1048	CVCL_1171	10000	1500
HCC1954	CVCL_0253	5000	2000
OAW42	CVCL_2450	5000	500

Detroit562	CVCL_1259	5000	500
BT-20	CVCL_1453	5000	1000
GP2d	CVCL_1615	5000	1000
CAL-148	CVCL_0553	5000	1000
EFM-19	CVCL_0033	5000	3000

pAKT 均相時間解析螢光(HTRF)

【0359】 將 384 孔磷酸-AKT (S473) HTRF (PerkinElmer 編號 64AKSPEH)分析用於靶接合。向每孔接種 12.5 uL 體積之無酚紅培養基中之補充表 S3 中所指示之細胞數，且然後在 37℃下處理 1 小時，然後在 PHERAstar 板讀取器上讀取。

細胞增殖

【0360】 使用 CellTiterGlo (Promega 編號 G9243)量測細胞活力。根據補充表 S3，將所指示細胞株接種於 384 孔板中之 50 uL 培養基中，且在 37℃及 5% CO_2 下處理 72 小時。

【0361】 將化合物 1 提交給博德研究所 PRISM 高通量細胞活力篩選(www.theprismlab.org/)。

人類脂肪細胞 ^{3}H-2-去氧葡萄糖攝取

【0362】 用測試化合物或媒劑將原代人類皮下脂肪細胞處理 1 小時，然後添加 10 nM 胰島素及 ^{3}H-2-去氧葡萄糖(Zen Bio Durham, NC USA，分析編號 CA-25，批號 SL0071)。細胞鬆弛素 B 處理控制非特異性葡萄糖攝取。使用閃爍記數器確定每分鐘之校正計數。

動物研究

【0363】 所有動物處置及處理程序皆係根據經批準之機構動物護理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)指南、遵循實驗室動物護理評價及認證協會(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal

Care)指導方針來實施。在 BALB/c 裸小鼠中實施細胞株異種移植，使用植入有 17-β 雌二醇錠劑(0.5 mg，90 天釋放)之 NSG 小鼠之 T47D 模型除外。使用標準方案建立異種移植物腫瘤之 PK/PD 研究。藉由 XenoSTART (San Antonio, TX)實施 PDX 模型。在 30% 2-羥基丙基-β-環糊精(pH 8)中調配化合物 1 及阿培利司。組織西方墨點使用將組織速凍於含有蛋白酶抑制劑之放射性免疫沈澱分析緩衝液中之標準方案。使用來自 Cell Signaling Technologies 之一級抗體 pAKT (S473) (AB_2315049)、AKT (AB_1147620)、黏著斑蛋白(AB_2728768)及來自 LiCOR 之二級抗體(IRDye 680CW 山羊抗小鼠 IgG，AB_10956588)、IRDye 800CW 山羊抗兔 IgG (AB_621843)。將 IHC 樣品在 10% NBF 中固定 24 小時，轉移至 70%乙醇中，包埋，製成切片，染色，並量化腫瘤 pAKT (Cell Signaling 編號 4060)。在蛋白質沈澱後，使用液相層析及串聯質譜量測化合物 1 或阿培利司之血漿及組織生物分析型分析。所有方法及量化限值在特異性及靈敏度方面皆足以支持 PK 分析。

【0364】 在治療 5 天後實施 BALB/c 裸中之 OGTT 及 ITT 研究。去除食物達 5 小時，投與藥物，且然後在 1 小時後投與 2 g/kg 口服葡萄糖(OGTT)或 0.75 U/kg 腹膜內胰島素(ITT) (Lilly Inc, France，編號 H1079)。尾靜脈收集或末端採血後指示之時間量測血糖(一觸式血糖儀(One touch Glucose Meter)，Roche, ACCU-CHEK Performa 編號 06454038)。藉由 ELISA (Crystal Chem，編號 90082)量測胰島素。在禁食 4 小時後實施帶有 CAL33 腫瘤之小鼠中之代謝剖析，然後給藥 1 小時，然後口服投與 300-mg ^{13}C 標記之葡萄糖(Cambridge Isotope Labs 編號 CLM-1396-0)。在即將投與經標記之葡萄糖之前(0 小時)或 30 分鐘後收集組織，速凍，且分析(NYU 代謝核心使用混合代謝組學方案，RRID:SCR_017935)。

實例 1：作為組合益處量度之交互效應圖

如藉由改變受質及抑制劑濃度確定之恆定酶活性之確定。

【0365】 量測協同作用之三種模型包括：

1. Loewe 可加性可將可加性定義為藥物與自身之組合，不發生相互作用。Loewe 可加性方法經廣泛使用，但假設化合物具有相同之 Ymax 及希爾斜率(hill slope)。

2. Bliss 獨立性模型係基於藥理學獨立性之概念。

3. 將可加性定義為最強效化合物之最大效應之 HSA 模型係組合。參見 Di Veroli 等人，Bioinformatics. 2016 年 9 月 15 日;32(18):2866-8。

【0366】 如下量化並繪製協同作用。組合指數及交互效應圖皆源自 Loewe 可加性方法。使用 IC_{50} 量化之協同作用來計算組合指數(CI)。參見 Altenburger 等人，Handbook of Hazardous Materials. 1993，第 15-27 頁。CI 小於 0.75 指示協同作用，而 CI 大於 1.25 指示拮抗作用。CI 介於 0.75 至 1.25 之間係可加的。兩種藥物之線性濃度處於不同軸上，且通常對組合之 IC_{50} 繪圖。代表 Loewe 可加性之線性等效曲線在等值濃度之間運行。參見圖 1A-1E。

實例 2：化合物 1 與氟維司群之組合支持臨床益處

【0367】 使用 100 mg/kg 化合物 1 觀察到強烈的腫瘤生長抑制及停滯。使用單獨氟維司群僅存在極小至無的生長抑制。只有使用化合物 1 及氟維司群之組合才觀察到一致的腫瘤消退。參見圖 2A-2C 及表 3。

表 3

治療	T/C
媒劑	100%
100 mg/kg QD 之化合物 1	5%
5 mg/kg QW 之氟維司群	89%

100 mg/kg QD 之化合物 1 + 5 mg/kg QW 之氟維司群	-33%

實例 3：化合物 1 與帕博西尼之組合支持臨床益處

【0368】 使用 100 mg/kg 化合物 1 及使用單獨帕博西尼觀察到強烈的腫瘤生長抑制及停滯。只有使用化合物 1 及帕博西尼之組合才觀察到腫瘤消退。參見圖 3A-3BC 及表 4。

表 4

治療	T/C
媒劑	100%
100 mg/kg QD 之化合物 1	9%
50 mg/kg QD 之帕博西尼	19%
100 mg/kg QD 之化合物 1 + 50 mg/kg QD 之帕博西尼	-21%

實例 4：使用 GP2D 結腸腺癌細胞及 Detroit562 頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)細胞之 CDX 模型研究

【0369】 培養 GP2D 及 Detroit562 腫瘤細胞株且將其植入免疫缺陷性 BALB/c 裸小鼠上。如表 5 及表 6 中所指示向小鼠提供治療。

表 5

GP2D	MAPK 驅動之 COLO
治療	劑量
媒劑	PO QD
曲美替尼	0.3 mg/kg PO QD
化合物 1	30 mg/kg
化合物 1 +曲美替尼	30 mg/kg + 0.3 mg/kg
化合物 1	100 mg/kg

化合物 1 +曲美替尼	100 mg/kg + 0.3 mg/kg

表 6

Detroit562	**MAPK 驅動之 HNSCC**
治療	劑量
媒劑	PO QD
西妥昔單抗	5 mg/kg QW 至 10 mg/kg
化合物 1	30 mg/kg
化合物 1 +西妥昔單抗	與單劑相同
化合物 1	100 mg/kg
化合物 1 +西妥昔單抗	與單劑相同

實例 5：使用 ST1056 乳癌細胞及 ST433 頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)細胞之 PDX 模型研究

【0370】 對 ST1056 腫瘤細胞株進行生檢且將其植入無胸腺裸免疫缺陷小鼠上。表 7 顯示研究細節。向小鼠提供如表 8 中所指示之治療。

表 7

動物品系：	無胸腺裸、免疫缺陷小鼠
動物年齡/性別：	6-12 週/雌性
所選模型：	ST1056
腫瘤植入：	SC 腫瘤片段(約 70 mg)
隨機化：	根據平均動物 TV 分層；150-300 mm^3
治療起始：	第 0 天
投與體積：	10 mL/kg；*固定體積
對照/ ROA：	化合物 1 媒劑/ PO
測試劑/ ROA：	化合物 1 / PO
SOC / ROA：	*氟維司群/ SC；帕博西尼/ PO
數據捕獲時間表：	每週兩次
研究類型：	gTGI
研究終點：	1 cm^3 或≥ 28 天

表 8

ST1056 [BrCa]	化合物 1 (mg/kg PO QD)	其他劑之劑量
媒劑	--	--
化合物 1	30	
化合物 1	100	100 mg/kg PO QD
氟維司群	--	*5 mg/小鼠 SC QW
帕博西尼	--	50 mg/kg PO QD
氟維司群+帕博西尼	--	*5 mg SC QW / 50 mg/kg PO QD
化合物 1+氟維司群	30	*5 mg/小鼠 SC QW
化合物 1+帕博西尼	30	50 mg/kg PO QD
化合物 1+氟維司群+帕博西尼	30	*5 mg SC QW / 50 mg/kg PO QD
化合物 1 +氟維司群	100	*5 mg/小鼠 SC QW
化合物 1 +帕博西尼	100	50 mg/kg PO QD
化合物 1 +氟維司群+帕博西尼	100	*5 mg SC QW / 50 mg/kg PO QD

*以固定體積劑量投與。

【0371】 對 ST433 腫瘤細胞株進行生檢且將其植入 Fox Chase SCID (CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCrl)上。表 9 顯示研究細節且如表 10 中所指示向小鼠提供治療。

表 9

動物品系：	Fox Chase SCID 小鼠
動物年齡/性別：	6-12 週/雌性
所選模型：	ST443
腫瘤植入：	SC 腫瘤片段(約 70 mg)
隨機化：	根據平均動物 TV 分層；150-300 mm^3
治療起始：	第 0 天
投與體積：	10 mL/kg
對照/ ROA：	化合物 1 媒劑/ PO
測試劑/ ROA：	化合物 1 / PO
SOC / ROA：	西妥昔單抗/ IP
數據捕獲時間表：	每週兩次
研究類型：	gTGI

研究終點：	2 cm^3 或 28 天

表 10

ST443 [HNSCC]	劑量，mg/kg	ROA/時間表
媒劑	---	PO / qd 至結束
100 mg/kg 之化合物 1	75	PO / qd 至結束
0.25-10 mg/kg 之西妥昔單抗 每週 1-3 次	0.25-10	IP / q7d 至結束
化合物 1 + 5 mg/kg QW 至 10 mg/kg 之西妥昔單抗	75	PO / qd 至結束
	10	IP / q7d 至結束

實例 6：化合物 1 與氟維司群之組合在免疫缺陷小鼠之 T-47D 人類乳癌異種移植物模型中之抗腫瘤效應之評估

【0372】 將細胞株 T-47D 用於此 ER^+HER2^- CDX 乳癌模型，在免疫缺陷小鼠上植入 T-47D ($PI3K\alpha^{H1047R}$)。

【0373】 化合物 1 (100 mg/kg)單一療法產生穩健的腫瘤消退(141% TGI)。化合物 1 與氟維司群(5 mg QW)之組合係充分耐受的，具有更一致且更深之腫瘤消退。表 11 顯示，氟維司群單一療法(G2)或次最大劑量之化合物 1 (50 mg/kg, G3)各自產生腫瘤生長抑制(分別為 52%及 92%)，但組合在一起(G5)展示超過任一單獨單一療法之益處，具有 16%腫瘤消退。

【0374】 表 11 顯示 T-47D 異種移植物中之抗腫瘤活性。在治療 20 天後，媒劑對照組之平均腫瘤體積(TV)達到 413 mm^3。當藉由二因子 RM ANOVA 分析，然後藉由平均值之圖基事後比較(Tukey post hoc comparisons of the means)分析時，相對於媒劑對照，50 mg/kg QD 及 5 mg/小鼠 s.c 之氟維司群顯示抗腫瘤活性，且 TGI 分別係 52% ($P \leq 0.01$)。

【0375】 50 mg/kg QD 及 100 mg/kg QD 之化合物 1 顯示劑量依賴性抗腫瘤活性，且 TGI 值分別係 92% (P≤0.0001)及 141%(P≤0.0001)。50 mg/kg QD 之化合物 1 與氟維司群 5 mg/小鼠 s.c 之組合顯示強烈的抗腫瘤活性，且 TGI 值係 116% (P≤0.0001)。100 mg/kg QD 之化合物 1 與氟維司群 5 mg/小鼠 s.c a 之組合顯示強烈的抗腫瘤活性，且 TGI 值係 155% (P≤0.0001)。表 11 顯示，G2 或 G3 對 G5 展示治療協同作用，且僅在組合中可見腫瘤消退。

表 11

組	治療	腫瘤體積 (mm^3，PG-D0)[a]	腫瘤體積 (mm^3，PG-D20)[a]	ΔT/ΔC (%)	TGI[b] (%)	*P* 值
G1	媒劑 qd×20 天	182 ± 15	413 ± 40	-	-	-
G2	氟維司群 5 mg/小鼠，qw×20 天	182 ± 9	292 ± 24	48%	52%	**
G3	化合物 1 50 mg/kg，qd×20 天	182 ± 13	199 ± 15	8%	92%	****
G4	化合物 1 100 mg/kg，qd×20 天	182 ± 12	88 ± 8	-41%	141%	****
G5	化合物 1 50 mg/kg，PO QD×20 天+氟維司群 5 mg/小鼠，SC QW*20 天	181 ± 12	145 ± 23	-16%	116%	****
G6	化合物 1 100 mg/kg，PO QD×20 天+氟維司群 5 mg/小鼠，SC QW×20 天	182 ± 11	55 ± 6	-55%	155%	****

A：平均值± SEM；B：TGI = (1-T/C) × 100%，T/C = 100% × (TV 治療最終-TV 治療初始)/ (TV 媒劑最終- TV 媒劑初始)；C：對媒劑對照；NS=不顯著，* P≤0.05；** P≤0.01；*** P≤0.001；**** P≤0.0001，藉由二因子 RM ANOVA，然後藉由平均值之圖基事後比較。

實例 7：在患有晚期實體腫瘤之參與者中，化合物 1 作為單一療法及與其他抗贅瘤劑之組合之評估

【0376】 此臨床試驗係多部分、開放標記、1/2 期研究，評估化合物 1 在患有具有某些突變之晚期實體腫瘤之參與者中的安全性、耐受性、藥物動力學(PK)及初步抗腫瘤活性。

【0377】 部分 1 將評估化合物 1 作為患有乳癌及其他實體腫瘤類型之參與者中之單一療法；部分 2 將評估化合物 1 療法作為患有乳癌之參與者中之與氟維司群之組合療法。

【0378】 每一研究部分將包括 28 天篩選期，然後使用化合物 1 單一療法或組合療法進行治療。參與者在其參與研究之整個過程中將留在其最初入選之研究部分中(即，其不會移入其他研究部分中)。

表 12. 組及干預

組	分配之干預
實驗：部分 1.1：劑量遞增(乳癌) 隊列 A0：表現 PI3Kα H1047X 突變或其他激酶結構域突變之 HR+/HER2-乳癌	藥物：化合物 1
實驗：部分 1.2-DE：MTD 時之劑量擴大 • 隊列 A1：婦科癌症 • 隊列 A2：HNSCC • 隊列 A3：不包括在隊列 A0、A1 或 A2 中之其他實體腫瘤 • 隊列 A1、A2 及 A3 之突變：PI3Kα H1047X 突變或其他激酶結構域突變 • 隊列 A4：表現 PI3Kα 螺旋結構域突變(例如 E542/E545)之實體腫瘤	藥物：化合物 1
實驗：部分 1.2-DS：RP2D 選擇(乳癌) 建議之 2 期劑量(RP2D)	藥物：化合物 1

組	分配之干預
隊列 A0：表現 PI3Kα H1047X 突變或其他激酶結構域突變之 HR+/HER2-乳癌 實驗：部分 1.3：RP2D 擴大(乳癌)	藥物：化合物 1
隊列 A0：表現 PI3Kα H1047X 突變或其他激酶結構域突變之 HR+/HER2-乳癌 實驗：部分 2.1：組合 RP2D 選擇	藥物：化合物 1
隊列 B：表現 PI3Kα H1047X 突變或其他激酶結構域突變之 HR+/HER2-乳癌	氟維司群將根據局部標記來投與。其他名稱：Faslodex
實驗：部分 2.2：組合 RP2D 擴大	藥物：化合物 1
隊列 B：表現 PI3Kα H1047X 突變或其他激酶結構域突變之 HR+/HER2-乳癌	氟維司群將根據局部標記來投與。其他名稱：Faslodex

主要結果量度

【0379】 部分 1.1 (劑量遞增)：

1. MTD：在治療之前 28 天期間經歷至少 1 次 DLT 之參與者之數量及比例。

2. OBD：PK、藥效學、ORR、TEAE/SAE ≥ 2 級。符合 CTCAE v5.0 準則之 TEAE 之類型、頻率及嚴重程度。

【0380】 部分 1.2 (劑量選擇)及部分 2.1：

1. PK、藥效學、ORR 及安全性參數

【0381】 部分 1.2 (劑量擴大)、部分 1.3 及部分 2.2：

1. ORR 定義為基於 RECIST 1.1 具有 PR 或 CR 之參與者之百分比

所選納入準則

1. 患有晚期或難治性實體腫瘤惡性病，其為轉移性或局部晚期及無法切除的

2. 在篩選前 12 個月內具有新的或最近腫瘤生檢(若可行，在篩選時收集)或檔案性腫瘤樣本

3. 患有具有如本文所述之所記載 PI3Kα 突變之腫瘤，該突變係自腫瘤或

血漿樣品獲得，藉由基於 PCR 或 NGS 之分析(作為經美國 FDA 批準之測試)確定，或在 CLIA 認證或類似認證之實驗室中作為正常臨床護理之一部分獲得。

4. 具有至少 1 個根據 RECIST 1.1 可量測到之腫瘤病灶

5. 在簽署 ICF 時≥18 歲

6. 在篩選時具有 0 或 1 之 ECOG 效能狀態評分

所選排除準則

1. 具有實體腫瘤或血液惡性病史(在篩選前≤2 年內)，該病史在組織學上不同於正在研究之癌症

2. 患有症狀性腦或脊髓轉移

3. 患有具有由 CLIA 認證或類似認證之實驗室確認之 PTEN 突變/缺失及 AKT 或 mTOR 活化突變之腫瘤，或患有具有由 CLIA 認證或類似認證之實驗室確認之 PTEN 突變/缺失及 AKT 活化突變(例如 E17K)之腫瘤。

4. 確診為 1 型糖尿病或患有需要抗高血糖藥物之不受控之 2 型糖尿病

5. 隊列 A0、A1、A2、A3、A4 及 B：先前已用 PI3K/AKT/mTOR 抑制劑治療，某些情況除外

6. 在起始研究治療之前的 14 天或 4 個半衰期(以較長者為準)內直至 28 天之最長清除期，已用任何局部或全身性抗贅瘤療法或研究性抗癌劑治療

7. 來自先前抗癌療法之毒性尚未消退至基線水準或 CTCAE 等級≤1，脫髮及外周神經病變除外

8. 在起始研究治療之前的 14 天內已接受放射性療法

實例 8. 作為突變體選擇性別構 PI3Kα 抑制劑之化合物 1

【0382】 藉由表面電漿子共振(SPR;圖 5B)確認化合物 1 係 H1047R PI3Kα 之強效結合劑。除其對 H1047R 突變體之低奈莫耳濃度結合親和力(平衡解離常數 K_D 約 2.9 nM)外，化合物 1 對 WT PI3Kα 之結合親和力低 20 倍(K_D 約 56 nM)。相比之下，度維利司(非選擇性正構 PI3Kα 抑制劑)顯示對突變體及 WT PI3Kα 大約相等之結合親和力。不受限於理論，化合物 1 之 H1047R 突變體選擇性可能主要由針對 H1047R 對 WT PI3Kα 之較快之締合常數($k_{締合}$)及稍慢之解離常數($k_{解離}$)來驅動(圖 5B)，此表明在酶之 H1047R 突變體形式中，由化合物 1 佔據之別構位點可能更可及。

【0383】 在一組常見致癌突變體 PI3Kα 形式中，將化合物 1 之生物化學功效及突變體選擇性與阿培利司進行比較(圖 5A)。發現化合物 1 係在癌症中發現之所有激酶結構域突變體 PI3Kα 形式之強效及選擇性抑制劑，包括最常見變異體 H1047R (IC_{50} 約 9.4 nM)，係對 WT PI3Kα 之選擇性(IC_{50} 約 131 nM)的 14 倍。在該等相同之分析條件下，化合物 1 對熱點螺旋結構域突變體(E542K/E545K) PI3Kα 具有有限的選擇性，而阿培利司顯示無突變體選擇性，如先前所報導(Fritsch C 等人，Mol Cancer Ther 2014;13(5):1117-29)。

【0384】 化合物 1 亦展示精密的全激酶體選擇性(圖 5G)。使用佔人類激酶體大約 70%之 373 種激酶(包括 PI3Kβ、PI3Kδ 及 PI3Kγ 同功型)之生物化學篩選顯示，在 10 μM 下，僅 AurB 激酶之抑制> 50% (IC_{50} = 1.6 μM)。後續隨訪確認，化合物 1 在細胞中在高達 10 μM 之濃度下顯示有限的 AurB 抑制。

【0385】 與公開的 WT-PI3Kα 及 H1047R-PI3Kα x 射線晶體結構相比，化合物 1 共晶體結構揭露，化合物 1 佔據因殘基 936-940 中之主要構形位移(圖 5C、表 13)以及其他較小的局部重排(圖 5D)而形成之新穎別構位點。特定而言，殘基

F937 及 L938 佔據將直接與化合物 1 衝突之位置。該等殘基之側鏈及主鏈原子之重排導致 F937 及 L938 之重定位以為別構位點創造空間。另外，相對於現有 H1047R 結構(3hhm 及 3hiz；Mandelker D 等人，Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(40):16996-7001)，活化環在化合物 1 共結構中更好地拆分。化合物 1 在別構位點內製造若干特定蛋白質接觸(圖 5E)。

實例 9. 化合物 1 選擇性靶向 PI3Kα 突變體細胞中之 PI3Kα 活性及細胞活力

【0386】 在具有 PI3Kα 激酶結構域突變之一組 10 個人類腫瘤細胞株中研究化合物 1 且與阿培利司進行比較(表 15)。除 H1047R 外，該組包括攜帶第二常見激酶結構域突變 H1047L 之三個細胞株(EFM19、GP2D 及 OAW42 細胞株)以及三個雙重突變體形式(BT20、CAL148 及 NCIH1048 細胞株)。SKBR3 乳癌細胞之生長依賴於擴增之 WT PI3Kα 活性且作為 WT 選擇性之比較劑納入(Cerami E 等人，Cancer Discov 2012;2(5):401-4；Gao J 等人，Sci Signal 2013;6(269):pl1)。

【0387】 使用磷酸化(絲胺酸 473) AKT (pAKT)作為 PI3Kα/AKT 路徑活性之標記物來評價靶接合。圖 6B 顯示 PI3Kα 激酶結構域突變體 T47D 及 Cal33 細胞及 WT SKBR3 細胞之化合物 1 及阿培利司劑量反應曲線。化合物 1 可有效地抑制該組細胞株中之突變體 PI3Kα 活性，且 IC_{50} 值介於約 15 nM 至約 319 nM 範圍內，其類似於約 28 nM 至約 268 nM 之阿培利司 IC_{50} 值(表 15)。化合物 1 在 11 個細胞株中之 9 個中比阿培利司更強效，僅 WT-PI3Kα-SKBR3 細胞除外，此係基於化合物 1 之突變體選擇性來預期(相關性繪圖圖 6C、表 15)。在 ER^+HER2^- 乳癌基準 T47D (H1047R PI3Kα)細胞株中，化合物 1 之選擇性比在 SKBR3 (WT PI3Kα)細胞中大 9 倍。相比之下，阿培利司顯示突變體驅動之細胞株與 WT 驅

動之細胞株之間的選擇性無差別。當在相同細胞株中研究細胞活力時，靶接合(pAKT)與細胞活力之間存在強相關(皮爾森相關係數(Pearson correlation coefficient) ≥ 0.8 [對數標度]) (圖 6A)。該等結果確認，pAKT 係突變體選擇性抑制劑(例如化合物 1)之相關轉譯生物標記物。

表 15. 人類腫瘤細胞株組中之化合物 1 靶接合及細胞活力活性。

細胞株	遺傳 PI3Kα 狀態	RRID	化合物 1 pAKT HTRF 幾何平均 IC_{50} (nM) (95% CI)	化合物 1 CTGlo 幾何平均 IC_{50} (nM) (95% CI)	阿培利司 pAKT HTRF 幾何平均 GI_{50} (nM) (95% CI)	阿培利司 CTGlo 幾何平均 GI_{50} (nM) (95% CI)
BT20	H1047R + P539R	CVCL_0178	46 (27-79)	654 (547-783)	136 (58-321)	516 (435-612)
CAL148	H1047R + D350N	CVCL_1106	121 (106-139)	705 (555-895)	268 (166-431)	962 (774-1196)
CAL33	H1047R	CVCL_1108	79 (67-92)	571 (468-711)	71 (65-77)	340 (301-383)
DETROIT562	H1047R	CVCL_1171	88 (63-123)	246 (181-333)	125 (79-199)	436 (336-565)
EFM19	H1047L	CVCL_0253	15 (13-16)	20 (16-25)	43 (37-50)	127 (110-147)
GP2D	H1047L	CVCL_2450	28 (20-37)	82 (53-127)	66 (49-89)	298 (218-408)
HCC1954	H1047R	CVCL_1259	211 (177-252)	457 (300-697)	256 (210-313)	384 (264-560)
NCIH1048	H1047R + K111R	CVCL_1453	18 (15-22)	45 (38-53)	28 (19-43)	67 (48-94)
OAW42	H1047L	CVCL_1615	28 (20-40)	430 (342-541)	82 (44-155)	601 (529-682)
SKBR3	WT	CVCL_0033	319 (290-351)	1559 (1265-1921)	41 (38-44)	335 (285-394)
T47D	H1047R	CVCL_0553	36 (31-42)	116 (88-151)	58 (54-62)	334 (299-372)

GI_{50}，使總細胞生長減少 50%之化合物濃度；GMean，幾何平均值；RRID，研究資源標識符。

〔0388〕 然後在大約 900 個腫瘤細胞株之高通量細胞活力組中評估化合物 1 活性以鑑別出敏感性之標記物。與上文所述之選擇性概況一致，具有 PI3Kα

激酶結構域突變之細胞株明顯比 WT 細胞株更敏感(圖 6D)。出人意料的是，具有 PI3Kα 螺旋結構域突變之腫瘤細胞對化合物 1 具有幾乎相同水準之生長敏感性，儘管有使用重組蛋白之早期結果(圖 5E)。螺旋結構域突變體細胞株與 WT PI3Kα 細胞株相比增加的敏感性可由突變體細胞株之增殖依賴於 PI3Kα 來解釋，而大多數 WT 細胞株並非如此。位於熱點螺旋及激酶結構域中之 PI3Kα 突變似乎對化合物 1 敏感(圖 6D)。在本研究中，*PTEN* 不活化突變賦予 PI3Kα 抑制抗性($P < 0.0081$)，此與先前報導一致(Razavi P 等人，Nat Cancer 2020;1(4):382-93)。

【0389】 藉由評估人類原代脂肪細胞中胰島素介導之葡萄糖攝取來評價化合物 1 對 WT PI3Kα 之效應(Hauner H, Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22(5):448-53)。用阿培利司或化合物 1 預處理分化的原代人類皮下脂肪細胞，且然後補充[^{3}H]-2-去氧葡萄糖及 10 nM 胰島素。阿培利司在低至 100 nM 之濃度下抑制葡萄糖攝取，且在 10 μM 下幾乎完全抑制，而獲得 50%抑制(EC_{50})所需之化合物 1 之濃度係≥ 10 μM (圖 6E)。化合物 1 對葡萄糖攝取之最大效應(E_{max})係 38%，而阿培利司引起更深之阻抑，且 E_{max} 係 88%。在 T47D 細胞中獲得之細胞活力劑量-反應曲線之疊加圖(圖 6A)圖解說明在相關人類細胞系統中，化合物 1 相對於阿培利司潛在改良之治療指數。

實例 10. 化合物 1 治療在小鼠之 PI3Kα 突變體腫瘤中產生穩健的抗腫瘤效能而無代謝失調

【0390】 設計化合物 1 之活體內藥理學表徵以建立與阿培利司相比化合物 1 之代謝安全性及抗腫瘤效能概況。選擇 50 mg/kg 每天一次(QD)劑量之阿培利司，此乃因此在公開之小鼠異種移植物模型中係有效的，但存在明顯的葡萄糖

失調(Fritsch C 等人(2014) Mol Cancer Ther. 13(5): 1117-29)。在此劑量下，小鼠中之阿培利司血漿暴露(AUC) (約 75,000 ng*hr/mL)超過最大經批準人類劑量之暴露的大約兩倍(約 33,000 ng*hr/mL) (Juric D 等人，J Clin Oncol 2018;36(13):1291-9)。亦包括較低劑量(20 mg/kg)。基於化合物 1 藥物動力學(PK)概況，預期 30-mg/kg 及 100-mg/kg QD 劑量包括相關癌細胞株之 80%抑制濃度(IC_{80})，而 300 mg/kg QD 劑量超過該等水準(圖 12)。

【0391】 關於代謝控制，WT PI3Kα 抑制之主要後果係阻斷胰島素作用(例如胰島素抗性)，損害葡萄糖處置並導致高血糖症(Fruman DA、Chiu H、Hopkins BD、Bagrodia S、Cantley LC、Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. Cell 2017;170(4):605-35；James DE、Stockli J、Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. Nat Rev Mol Cell Biol 2021;22(11):751-7)。

【0392】 在不帶腫瘤之雌性 BALB/c 裸小鼠(異種移植物研究中常用之性別/品系)中重複給藥 5 天後，使用胰島素耐受性測試(ITT)及口服葡萄糖耐受性測試(OGTT)分析阿培利司及化合物 1 劑量對胰島素敏感性之影響。阿培利司治療導致 ITT 及 OGTT 二者中葡萄糖處置之劑量依賴性減少，此與胰島素抗性一致(分別為圖 7A/圖 7B 及圖 7C/圖 7D)。相比之下，化合物 1 治療與葡萄糖 AUC 之顯著變化無關，儘管在 ITT 中在 300 mg/kg 劑量下存在統計學上不顯著之增加。應注意，化合物 1 在治療 5 天後對體重或禁食血漿葡萄糖無效應。該等研究建立，100 mg/kg QD 之化合物 1 之重複劑量係充分耐受的且無代謝失調，而阿培利司在 50 mg/kg 劑量水準下引起明顯的胰島素抗性。

實例 11. 在 Cal33 (H1047R PI3Kα)人類 HNSCC 異種移植物模型中使化合物 1 基準化

〔0393〕 選擇 Cal33 (H1047R PI3K α)頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)細胞模型使活體內治療活性及藥效學生物標記物基準化，此乃因此細胞株在異種移植物中顯示對 PI3K α 抑制之中等敏感性(圖 6A)。本研究係由三個組組成：效能組，其中動物接受 28 天之檢品；PK/藥效學(PK/PD)組，其中動物接受 3 天之化合物 1 或阿培利司治療；及其中帶有腫瘤之動物接受 [U-^{13}C] 葡萄糖之口服灌注之組，以評價阿培利司及化合物 1 對靶組織中之葡萄糖攝取及葡萄糖氧化的效應。

〔0394〕 在效能組中，使用兩種化合物皆存在腫瘤體積之劑量依賴性減小；30 mg/kg 之化合物 1 顯示與 20 mg/kg 阿培利司相似之效能，且 100 mg/kg 之化合物 1 顯示與 50 mg/kg 之阿培利司相似之效能(圖 8A)。兩種化合物在所有劑量下皆係充分耐受的，且體重無變化(圖 8B)。在第 28 天在劑量後 1 小時，阿培利司治療使血清胰島素升高($P = 0.0585$，圖 8C 及圖 9)，且葡萄糖具有相似之趨勢($P < 0.083$，圖 8D)。在所有後續細胞株源性異種移植物(CDX)研究中，50 mg/kg 阿培利司在劑量後 1 小時導致血清胰島素顯著增加，而 100 mg/kg 之化合物 1 則沒有(表 16)。

表 16. CDX 研究之匯總：腫瘤生長抑制及胰島素水準(劑量後 1 小時)。

			化合物 1，100 mg/kg QD		阿培利司，50 mg/kg QD	
細胞株(最終劑量日)	病症類型	PI3K α 突變	TGI (%)[a]	Δ 胰島素[b] (ng/mL)	TGI (%)[a]	Δ 胰島素[b] (ng/mL)
Cal33 (第 28 天)	HNSCC	H1047R	82****	+0.17[NS]	79****	+1.07[NS]
Detroit 562 (第 22 天)	HNSCC	H1047R	92****	+0.21[NS]	96****	+2.33**
GP2D (第 28 天)	結腸癌	H1047L	2****	+0.03[NS]	79****	+1.59****

NCI-H1048 (第 23 天)	肺癌	H1047R + K111R	85****	+0.37[NS]	87****	+1.21**
HCC1954 (第 28 天)	乳癌	H1047R	69*	+0.33[NS]	77**	+2.38**
T-47D[d] (第 20 天)	乳癌	H1047R	52****	+0.28[NS]	100****	+0.79****

[a]相對於第 1 天給藥之腫瘤生長抑制或消退(負 TGI)。
[b]劑量後 1 小時。
$P \leq 0.05$*、0.01**、0.001***、0.0001****。

負 TGI 值指示消退%。NS，不顯著；NSG，NOD scid γ 。

【0395】 在第 3 天在劑量後 1 小時、4 小時及 12 小時(PK/PD 組)以及在最終劑量(第 28 天)後 1 小時及 6 小時量測靶接合之 PD 生物標記物(pAKT/AKT 比率)及化合物 1 腫瘤藥物水準。Cal33 腫瘤異種移植物中及活體外腫瘤藥物濃度與 pAKT/AKT 水準之間的曲線擬合關係顯示於圖 8E 中。根據此曲線擬合計算之 IC_{50} 在腫瘤中係約 45 nM，相比之下，當校正基質結合時，在細胞培養物中係約 18 nM (皮爾森 r 相關係數= -0.613；$P < 0.0001$)，由此證實令人信服的活體外:活體內靶接合相關性。在本異種移植物研究中，化合物 1 100 mg/kg QD 劑量組中 82%之腫瘤生長抑制(TGI)與 57%之平均 pAKT 阻抑(治療/媒劑 $AUC_{1\text{-}12h}$)相關；且對於阿培利司 50 mg/kg QD 組，79%之 TGI 與 66%之平均 pAKT 阻抑相關(圖 8F)。與阿培利司不同，化合物 1 並未降低骨骼肌 pAKT/AKT (圖 8G)。

【0396】 已知抑制 PI3Kα 會阻抑腫瘤及宿主組織中之葡萄糖代謝(Hopkins BD 等人，Nature 2018;560(7719):499-503；Juric D 等人(2018) J Clin Oncol 36(13): 1291-9；Dockx Y 等人，Mol Imaging 2021;2021:5594514；Sarker D 等人，Clin Cancer Res 2015;21(1):77-86)。

【0397】 為評價阿培利司及化合物 1 對此過程之效應，用藥物或媒劑預處理帶有 Cal33 腫瘤之小鼠，然後藉由口服管飼給予 U-^{13}C-葡萄糖。30 分鐘後，提取腫瘤及骨骼肌代謝物且使用液相層析-質譜量化(Lopes M 等人，Cell Rep 2021;37(2):109833)。口服濃注導致所有組中超過 70%之循環葡萄糖碳之穩健標記(圖 8J)。在腫瘤中，阿培利司及化合物 1 皆顯著減少 ^{13}C-納入葡萄糖氧化標記物 TCA 中間體中(圖 4H)。然而，僅阿培利司治療之小鼠展示骨骼肌中葡萄糖氧化之減少(圖 8H)。儘管此組中循環胰島素之水準較高(30 min 阿培利司對媒劑)，但仍出現此減少，表明此組織中之胰島素抗性(圖 8I)。該等數據支持化合物 1 選擇性抑制突變體 PI3Kα，但不抑制在宿主組織中發現之 WT 酶。

實例 12. 化合物 1 在一組 PI3Kα 突變體 CDX 及 PDX 腫瘤中係有效的，且無胰島素抗性之證據

【0398】 Cal33 異種移植物模型中化合物 1 及活性之此詳細代謝表徵建立，最佳化合物 1 劑量係 100 mg/kg QD，且證實化合物 1 比阿培利司之臨床匹配劑量(20 mg/kg)更有效。因此，將 100 mg/kg 之化合物 1 推進至一組 PI3Kα 突變體 CDX 及代表若干癌症之患者源性異種移植物(PDX)模型中。模型包括結腸癌(GP2D)、肺癌(NCIH1048)、HNSCC (Detroit 562)及 HR$^-$HER2$^+$乳癌(HCC1954)。高劑量阿培利司(50 mg/kg QD)作為基準納入且所有研究皆係在 BALB/c 裸小鼠中實施。

【0399】 關鍵效能終點係 TGI 或消退，且耐受性量度包括研究結束時劑量後 1 小時之體重及胰島素水準。使用化合物 1 或阿培利司未注意到對體重之治療特異性效應(圖 11F-11I)。100 mg/kg QD 之化合物 1 治療之 TGI 類似於或優於 50 mg/kg QD 阿培利司治療(圖 11E、表 17)。化合物 1 在表現第二常見激酶結

構域突變 H1047L PI3K α 之 GP2D 腫瘤異種移植物中展示穩健的效能。瀑布繪圖顯示一半化合物 1 治療之動物之腫瘤消退，而使用阿培利司治療未見消退(圖 11E)。在 Detroit562 HNSCC 模型中，使用兩種化合物可見穩健的效能，包括 9 隻研究動物中之 5 隻之腫瘤消退。類似地，化合物 1 及阿培利司治療在含有雙重(H1047R/K411R) PI3K α 突變之 NCIH1048 肺癌中以及在 HCC1954 HR+HER2+乳癌模型中提供相當的腫瘤生長控制(圖 11E)。在上文所述之每個研究中，在給藥 50 mg/kg 阿培利司之動物中在劑量後 1 小時觀察到血清胰島素顯著增加，而 100 mg/kg 之化合物 1 與升高的胰島素無關(表 17)。儘管阿培利司及化合物 1 治療皆引起顯著 TGI，但 HCC1954 細胞顯示在 CDX 組中測試之所有細胞株之最低反應。HCC1954 細胞在細胞培養中亦係兩種劑之較弱反應者(圖 6A)，其可反映 PI3K α 抑制劑單一療法在 HER2+癌症中降低的效能，認為此與補償性 HER3 活化相關(Serra V 等人，Oncogene 2011;30(22):2547-57；Chandarlapaty S 等人，Cancer Cell 2011;19(1):58-71)。

表 17. CDX 研究之匯總：腫瘤生長抑制及胰島素水準(劑量後 1 小時)。

			化合物 1，100 mg/kg QD		阿培利司，50 mg/kg QD	
細胞株(最終劑量日)	癌症類型	PI3K α 突變	TGI (%)[a]	Δ 胰島素[b] (ng/mL)	TGI (%)[a]	Δ 胰島素[b] (ng/mL)
Cal33 (第 28 天)	HNSCC	H1047R	82****	+0.17[NS]	79****	+1.07[NS]
Detroit 562 (第 22 天)	HNSCC	H1047R	92****	+0.21[NS]	96****	+2.33**
GP2D (第 28 天)	結腸癌	H1047L	2****	+0.03[NS]	79****	+1.59****
NCI-H1048 (第 23 天)	肺癌	H1047R + K111R	85****	+0.37[NS]	87****	+1.21**

HCC1954 (第 28 天)	乳癌	H1047R	69*	+0.33[NS]	77**	+2.38**
T-47D[d] (第 20 天)	乳癌	H1047R	52****	+0.28[NS]	100****	+0.79****

[a]相對於第 1 天給藥之腫瘤生長抑制或消退(負 TGI)。
[b]劑量後 1 小時。
$P \leq 0.05$*、0.01**、0.001***、0.0001****。

負 TGI 值指示消退%。NS，不顯著；NSG，NOD scid γ。

【0400】 在兩種乳癌 PDX 模型 ST1056 (激酶結構域突變體[H1047R])及 ST1799 (雙重突變體，E542K/H1065L)中評估化合物 1 及阿培利司單一療法。亦評估僅攜帶螺旋結構域突變(E542K)之第三種 HNSCC 異種移植物模型(ST2652)。化合物 1 在所有三種模型(包括(E542K)螺旋結構域突變體)中高度有效，且大體上類似於阿培利司(圖 11A-11C)。對於化合物 1 及阿培利司二者，在所有模型中在劑量後 4 小時可見 pAKT/AKT 減小(圖 11A-11C)。

實例 13. 臨床相關組合療法之安全性及效能

【0401】 在 T47D 細胞異種移植物模型中評估化合物 1 及氟維司群單一療法及其組合。在 ER^+HER2^- PDX 模型中，評價化合物 1、氟維司群及帕博西尼單一療法及該等化合物之成對及三重組合。

【0402】 T47D 細胞株代表突變體 PI3Kα 機制之重要基準，且係充分建立之雌激素依賴性 ER^+HER2^-乳癌異種移植物模型，先前用阿培利司治療進行表徵(Fritsch C 等人(2014) Mol Cancer Ther 13(5): 1117-29)。化合物 1 單一療法展示劑量依賴性 TGI，50 mg/kg QD 劑量達成與高劑量阿培利司 (50 mg/kg QD)相似之 TGI，且 100 mg/kg QD 劑量之化合物 1 在每隻動物中產生顯著的腫瘤消退(圖 4A)。氟維司群單一療法僅提供約 50%之 TGI，且添加 50 mg/kg 或 100 mg/kg 劑量之化合

物 1 導致大多數異種移植物之消退(分別為 20%及 70%消退)。基於體重，氟維司群單一療法及化合物 1 組合係充分耐受的(圖 4F-4G)。在投與 100 mg/kg 之化合物 1 後 4 小時及氟維司群後 24 小時收集之腫瘤中實施單劑量 PK/PD 量測。氟維司群使 PI3Kα 路徑活性之生物標記物磷酸-AKT 及 pS6 適當減少，而化合物 1 導致顯著抑制，如藉由西方墨點及 IHC 所評價(分別為圖 4B 及圖 4C)。

【0403】 將組合研究(包括化合物 1 與帕博西尼及氟維司群之三重組合)擴展至侵襲性 $ER^{+}HER2^{-}$乳癌 PDX 模型。ST1056 腫瘤在媒劑組、帕博西尼單一療法組、氟維司群單一療法組以及氟維司群及帕博西尼組合組中快速生長，該等組需要在第 17 天將動物自研究去除(圖 4D)。化合物 1 在大多數動物中導致 49 天或更長時間之持久腫瘤生長阻抑。將帕博西尼添加至化合物 1 中未提供額外效能，但係充分耐受的直至第 71 天終止該組時。最顯著反應發生在使用化合物 1 及氟維司群之組合以及化合物 1、氟維司群及帕博西尼之三重組合中。在兩組中之每隻動物中腫瘤阻抑持續至第 28 天與第 94 天之間。在第 94 天停止治療，且僅在治療一個月後研究結束時觀察到適度再生長(圖 4D)。基於體重變化，化合物 1 單一療法、化合物 1 與氟維司群之組合及包括帕博西尼之三重組合皆係充分耐受的(圖 4E)。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C260540SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-01-
19">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>50006-0099WO1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/421,082</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-10-31</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商史考皮恩治療有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>SCORPION THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">聖  珍,大衛  二世</InventorName>
 <InventorNameLatin>ST. JEAN,DAVID JR.</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">治療癌症之組合療法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>1</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1068</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1068</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPPRPSSGELWGIHLMPPRILVECLLPNGMIVTLECLREATLITIKHELFKEARKYPLHQLL
QDESSYIFVSVTQEAEREEFFDETRRLCDLRLFQPFLKVIEPVGNREEKILNREIGFAIGMPVCEFDMVKDPEVQDFRRN
ILNVCKEAVDLRDLNSPHSRAMYVYPPNVESSPELPKHIYNKLDKGQIIVVIWVIVSPNNDKQKYTLKINHDCVPEQVIA
EAIRKKTRSMLLSSEQLKLCVLEYQGKYILKVCGCDEYFLEKYPLSQYKYIRSCIMLGRMPNLMLMAKESLYSQLPMDCF
TMPSYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATYVNVNIRDIDKIYVRTGIYHGGEPLCDNVNTQRVPCSNPR
WNEWLNYDIYIPDLPRAARLCLSICSVKGRKGAKEEHCPLAWGNINLFDYTDTLVSGKMALNLWPVPHGLEDLLNPIGVT
GSNPNKETPCLELEFDWFSSVVKFPDMSVIEEHANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSE
ITEQEKDFLWSHRHYCVTIPEILPKLLLSVKWNSRDEVAQMYCLVKDWPPIKPEQAMELLDCNYPDPMVRGFAVRCLEKY
LTDDKLSQYLIQLVQVLKYEQYLDNLLVRFLLKKALTNQRIGHFFFWHLKSEMHNKTVSQRFGLLLESYCRACGMYLKHL
NRQVEAMEKLINLTDILKQEKKDETQKVQMKFLVEQMRRPDFMDALQGFLSPLNPAHQLGNLRLEECRIMSSAKRPLWLN
WENPDIMSELLFQNNEIIFKNGDDLRQDMLTLQIIRIMENIWQNQGLDLRMLPYGCLSIGDCVGLIEVVRNSHTIMQIQC
KGGLKGALQFNSHTLHQWLKDKNKGEIYDAAIDLFTRSCAGYCVATFILGIGDRHNSNIMVKDDGQLFHIDFGHFLDHKK
KKFGYKRERVPFVLTQDFLIVISKGAQECTKTREFERFQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPELQSFDDIAYI
RKTLALDKTEQEALEYFMKQMNDAHHGGWTTKMDWIFHTIKQHALN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與

(a) 化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，及

(b) 一或多種經獨立選擇之其他治療劑，其選自由以下組成之群：選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、CDK4/6 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、免疫檢查點抑制劑、MEK 抑制劑、RAS 抑制劑及 RAF 抑制劑、PIM (例如 PIM1、PIM2 及 PIM3)抑制劑或前述任一者之組合。

【請求項 2】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種經獨立選擇之其他治療劑係一種其他治療劑。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 SERM / SERD。

【請求項 4】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 CDK4/6 抑制劑。

【請求項 5】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 HER2 抑制劑。

【請求項 6】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 EGFR 抑制劑。

【請求項 7】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係免疫檢查點抑制劑。

【請求項 8】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 MEK 抑制劑。

【請求項 9】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 RAS 抑制劑。

【請求項 10】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該其他治療劑係 RAF 抑制劑。

【請求項 11】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種經獨立選擇之其他治療劑係兩種經獨立選擇之其他治療劑。

【請求項 12】 如請求項 1 或 11 之方法，其中該等其他治療劑中之一者係 SERM / SERD 且該另一其他治療劑係 HER2 抑制劑、CDK4/6 抑制劑或 MEK 抑制劑。

【請求項 13】 如請求項 1 或 11 至 12 之方法，其中該等其他治療劑中之一者係 SERM / SERD 且該另一其他治療劑係 HER2 抑制劑。

【請求項 14】 如請求項 1 或 11 至 12 之方法，其中該等其他治療劑中之一者係 SERM / SERD 且該另一其他治療劑係 CDK4/6 抑制劑。

【請求項 15】 如請求項 1 或 11 至 12 之方法，其中該等其他治療劑中之一者係 SERM / SERD 且該另一其他治療劑係 MEK 抑制劑。

【請求項 16】 如請求項 1 至 3 或 11 至 15 中任一項之方法，其中該 SERM/SERD 係氯米芬(clomifene)、環芬尼(cyclofenil)、溴帕雌烯(broparestrol)、奧美昔芬(ormeloxifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、托瑞米芬(toremifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、奧培米芬(ospemifene)、恩氯米芬(enclomiphene)、雪蘭芬(serophene)、他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、艾拉司群(elacestrant)、卡米司群(camizestrant)、瑞托司群(rintodestrant)、克黴唑(clotrimazole)、帕拉司群(palazestrant)或芬替康唑(fenticonazole)。

【請求項 17】 如請求項 1 至 3 或 11 至 16 中任一項之方法，其中該 SERM/SERD 係氟維司群。

【請求項 18】 如請求項 1、2、4、11、12、14 中任一項之方法，其中該 CDK4/6 抑制劑係帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿貝西尼(abemaciclib)或曲拉西尼(trilaciclib)。

【請求項 19】 如請求項 1、2、4、11、12、14 或 18 中任一項之方法，其中

該 CDK4/6 抑制劑係帕博西尼。

【請求項 20】　如請求項 1、2、4、11、12、14 或 18 中任一項之方法，其中該 CDK4/6 抑制劑係阿貝西尼。

【請求項 21】　如請求項 1、2、5、11、12 或 14 中任一項之方法，其中該 HER2 抑制劑係曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、曲妥珠單抗艾坦辛(trastuzumab emtansine)、fam-曲妥珠單抗德魯替康(fam-trastuzumab deruxtecan)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、達克替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、圖卡替尼(tucatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吡咯替尼(pyrotinib)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、達克替尼、培利替尼(pelitinib)或馬吉妥昔單抗(margetuximab)。

【請求項 22】　如請求項 1、2、5、11、12、14 或 21 中任一項之方法，其中該 HER2 抑制劑係拉帕替尼。

【請求項 23】　如請求項 1、2、6 或 11 中任一項之方法，其中該 EGFR 抑制劑係吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼、阿法替尼、來那替尼、奧西替尼(osimertinib)、凡德他尼(vandetanib)、西妥昔單抗(cetuximab)、奈昔木單抗(necitumumab)、拉澤替尼(lazertinib)、艾萬妥單抗(amivantamab)或帕尼單抗(panitumumab)。

【請求項 24】　如請求項 1、2、7 或 11 中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係尼沃魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、阿替珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)或伊匹單抗(ipilimumab)。

【請求項 25】　如請求項 1、2、4、11、12、14 或 15 中任一項之方法，其中該 MEK 抑制劑係達爾西尼(dalpiciclib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、米達美替尼

(mirdametinib)、匹馬色替(pimasertib)。

【請求項 26】　如請求項 1、2、4、11、12、14、15 或 25 中任一項之方法，其中該 MEK 抑制劑係曲美替尼。

【請求項 27】　如請求項 1、2、4、11、12、14、15 或 25 中任一項之方法，其中該 MEK 抑制劑係比美替尼。

【請求項 28】　如請求項 1、2、9 或 11 中任一項之方法，其中該 RAS 抑制劑係索托拉西布(sotorasib)。

【請求項 29】　如請求項 1、2、10 或 11 中任一項之方法，其中該 RAF 抑制劑係維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、康奈非尼(encorafenib)、索拉菲尼(sorafenib)、貝伐拉非尼(belvarafenib)或納波拉非尼(naporafenib)。

【請求項 30】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種其他治療劑係氟維司群。

【請求項 31】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種其他治療劑係氟維司群及拉帕替尼。

【請求項 32】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種其他治療劑係氟維司群及阿貝西尼。

【請求項 33】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種其他治療劑係氟維司群及帕博西尼。

【請求項 34】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種其他治療劑係氟維司群及曲美替尼。

【請求項 35】　如請求項 1 之方法，其中該一或多種其他治療劑係氟維司群及比美替尼。

【請求項 36】　如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中該癌症選自乳癌、

肺癌、子宮內膜癌、食道癌、胃癌、卵巢癌、結腸直腸癌、膀胱癌、頭頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、神經膠質瘤及子宮頸癌。

【請求項 37】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係乳癌。

【請求項 38】　如請求項 1 至 37 中任一項之方法，其中該乳癌係 $HER2^+$乳癌。

【請求項 39】　如請求項 1 至 37 中任一項之方法，其中該乳癌係 $HER2^-$乳癌。

【請求項 40】　如請求項 1 至 37 中任一項之方法，其中該乳癌係 ER^+乳癌。

【請求項 41】　如請求項 1 至 37 中任一項之方法，其中該乳癌係三陰性乳癌。

【請求項 42】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項 43】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係子宮內膜癌。

【請求項 44】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係食道癌。

【請求項 45】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係胃癌。

【請求項 46】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係卵巢癌。

【請求項 47】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係結腸直腸癌。

【請求項 48】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係膀胱癌。

【請求項 49】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係頭頸癌。

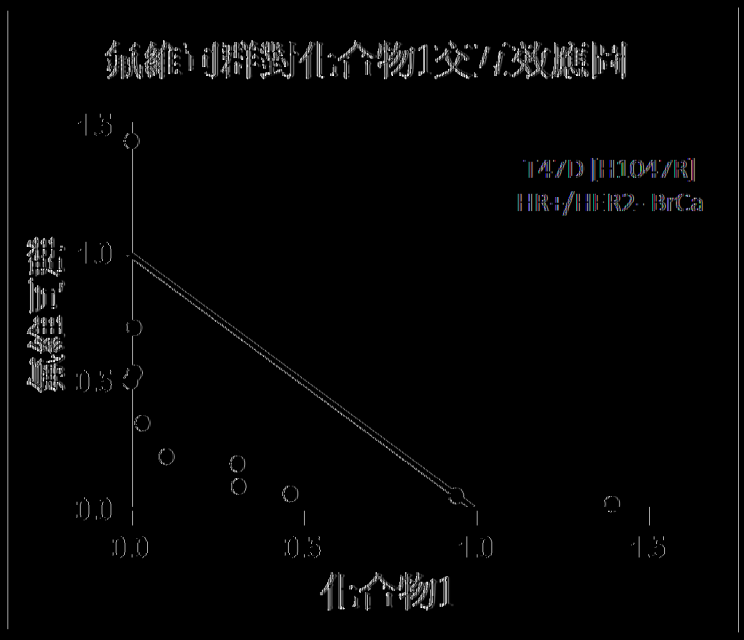
【請求項 50】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係甲狀腺癌。

【請求項 51】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係前列腺癌。

【請求項 52】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係神經膠質瘤。

【請求項 53】　如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該癌症係子宮頸癌。

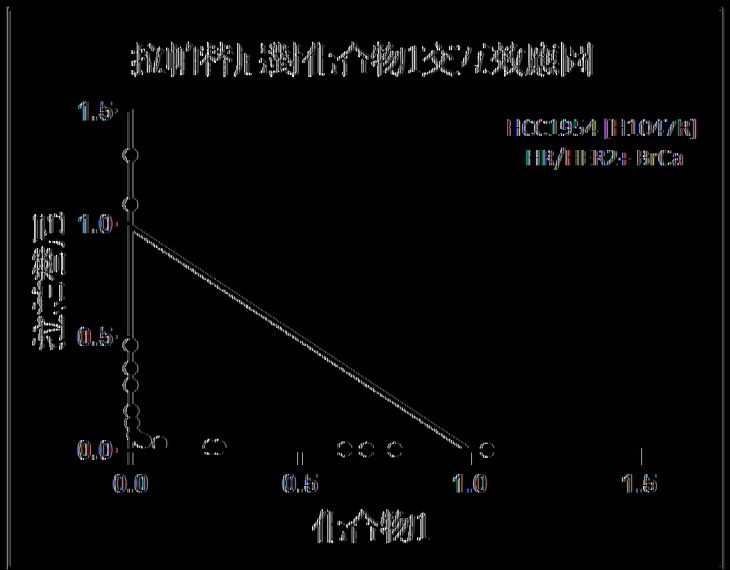
激素 [x



N: 1

[(圖1A)]

HER2 抑制劑

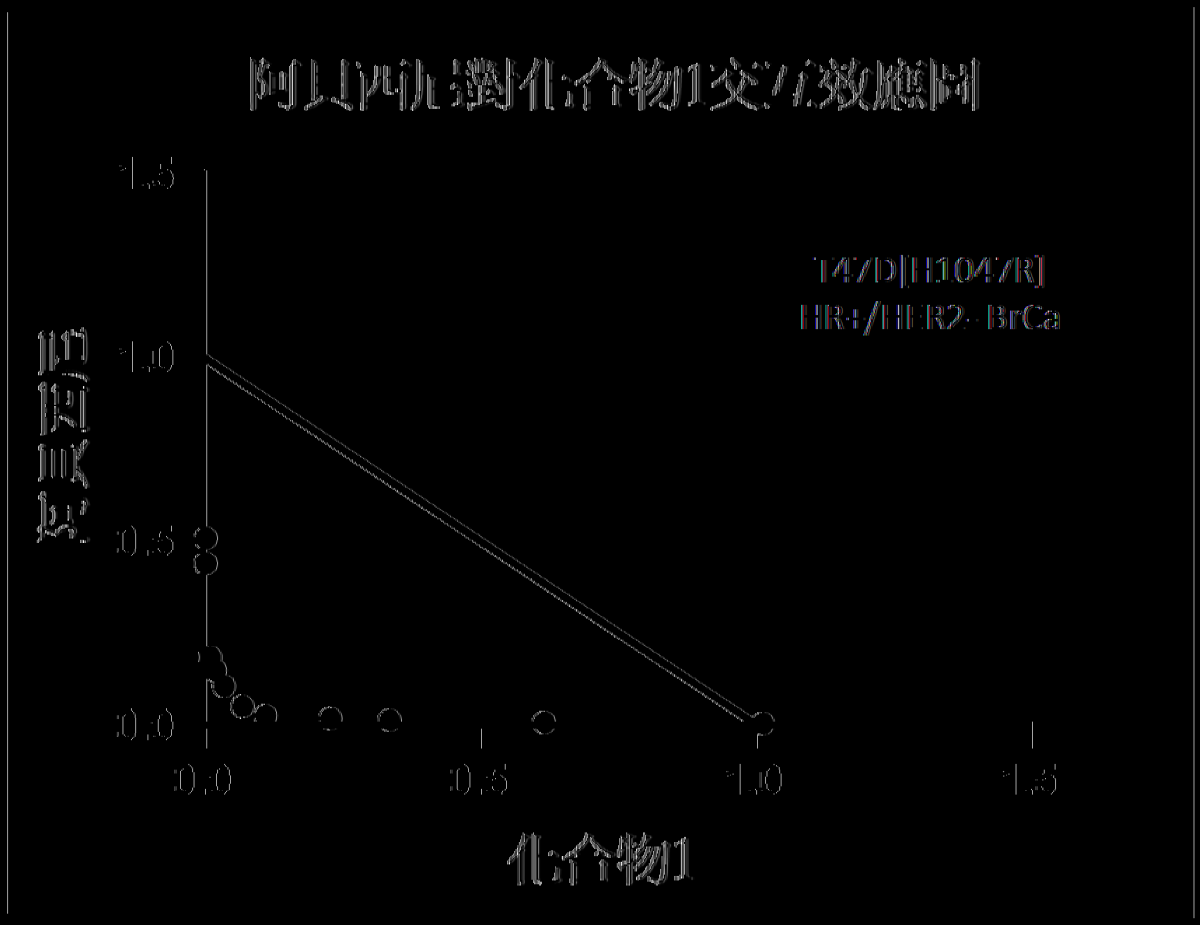


N: 2

[(圖1B)]

CDK4/6 抑制劑

阿貝西利與化合物1之協效應圖



N=2

[圖1C]

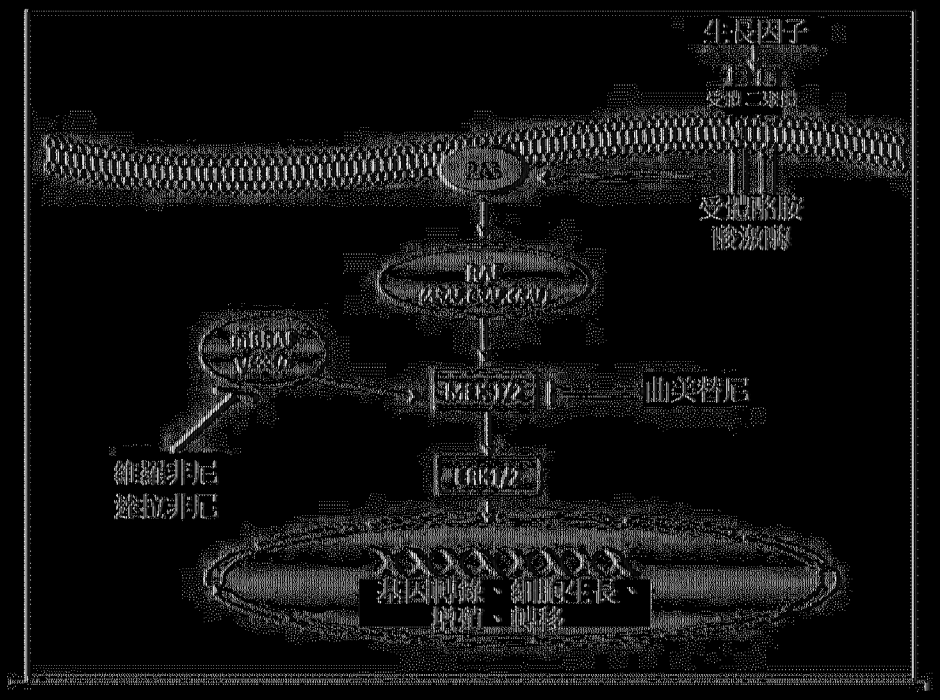

生長因子
受體酪氨酸激酶
RAS
受體胞內
酸激酶
RAF
MEK1/2
ERK1/2
維羅非尼
達拉非尼
基因調控、細胞生長、
凋亡、血管

圖1D

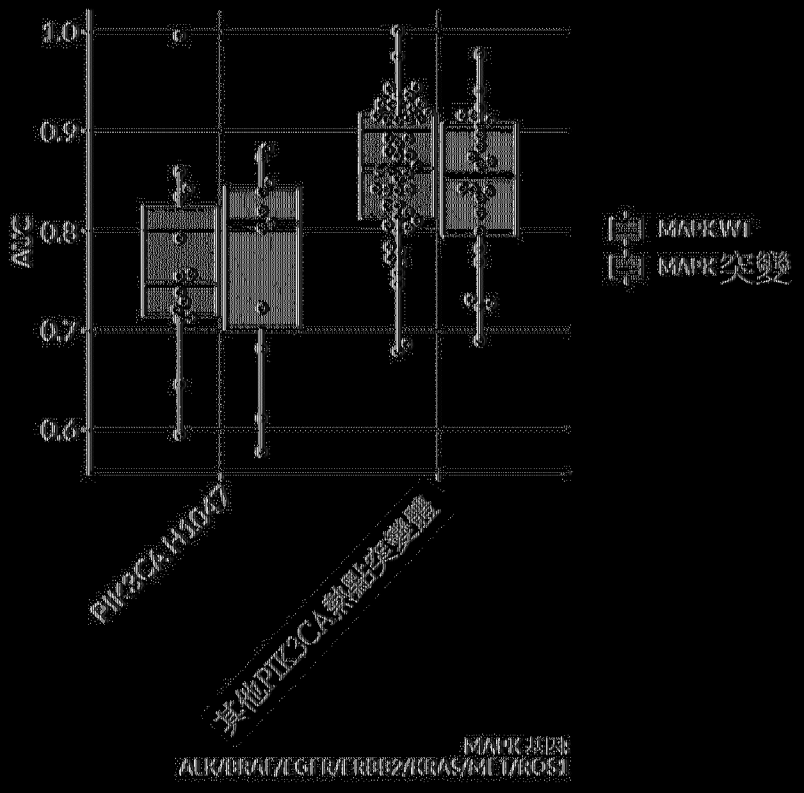
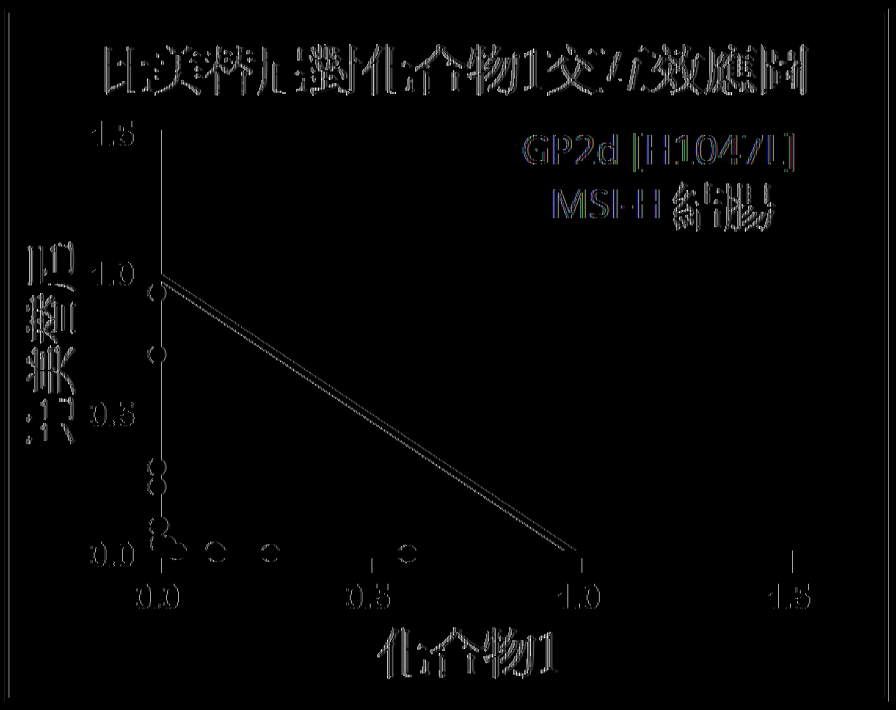
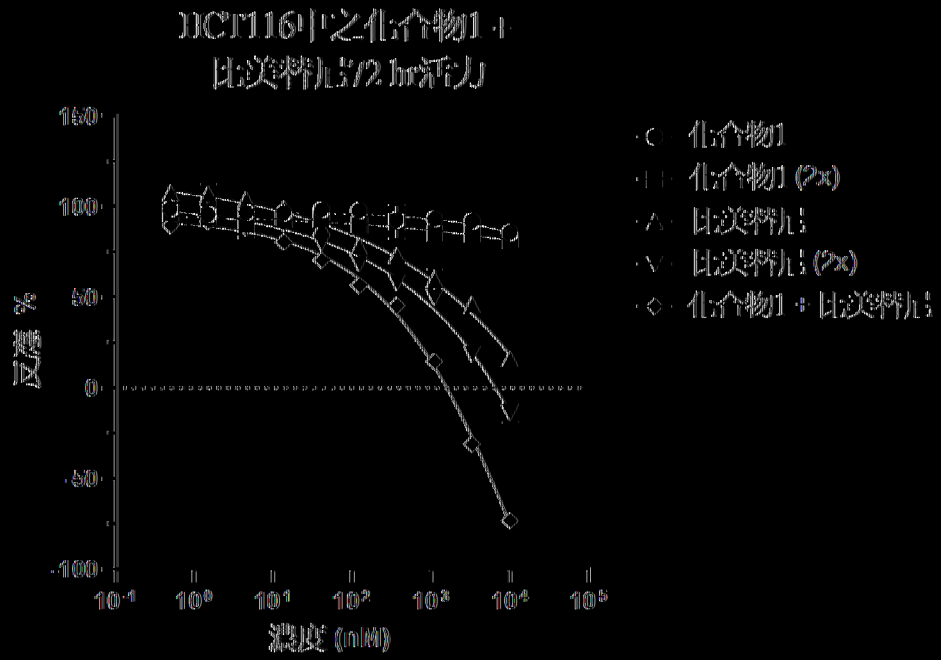

1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
AUC
MAPKWT
MAPK突變
PIK3CA H1047
突變PIK3CA無顯著差異基因
MAPK通路
ALK/BRAF/EGFR/ERBB2/KRAS/MET/ROS1

圖1E

MEK1/2 抑制劑



[圖1F]



[圖1G]

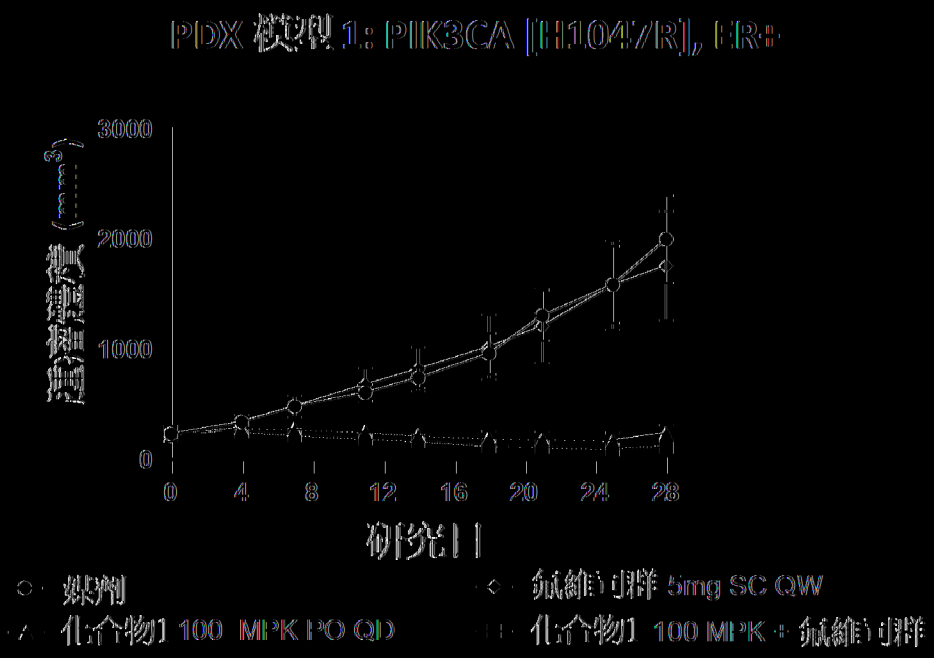

PDX 模型 1: PIK3CA [H1047R], ER+
腫瘤體積 (mm³)
3000
2000
1000
0
0
4
8
12
16
20
24
28
研究日
媒劑
氟維司群 5mg SC QW
化合物1 100 MPK PO QD
化合物1 100 MPK + 氟維司群

圖2A

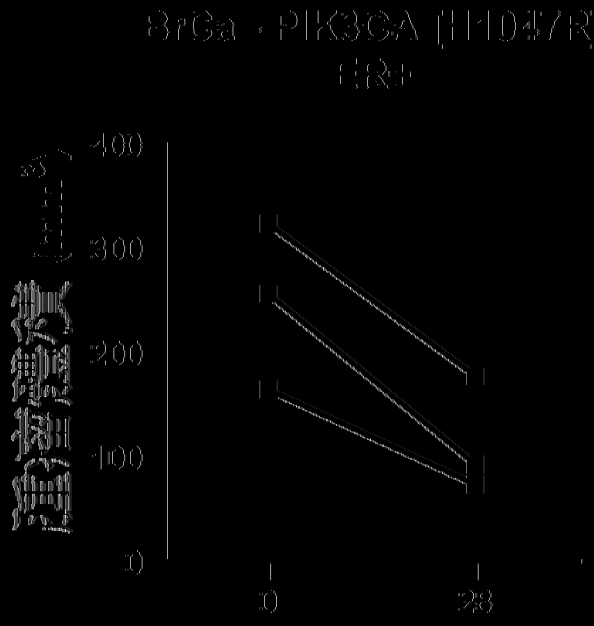
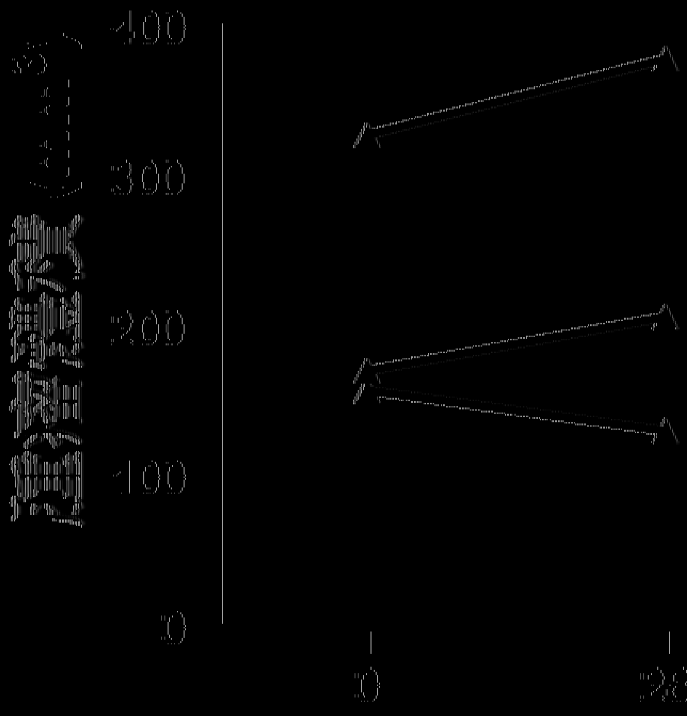

BrCa - PIK3CA [H1047R]
ER+
腫瘤體積
400
300
200
100
0
0
28
研究日
化合物1 100mg/kg + 氟維司群 5mg

圖2B

BrCa - PIK3CA [H1047R]
[表1]



[化合物1] 100 MPK PO QD

[(n=2C)]

PDX 模型 2: PIK3CA [H1047R/R108H] ER+/HER2-

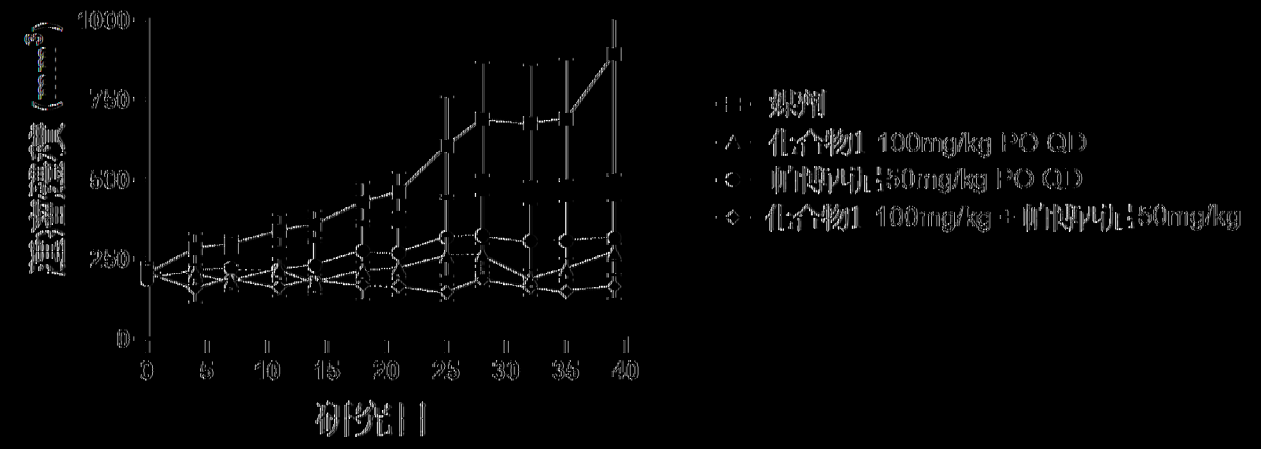


圖3A

PDX 模型 3: PIK3CA [H1047R] ER+/HER2-

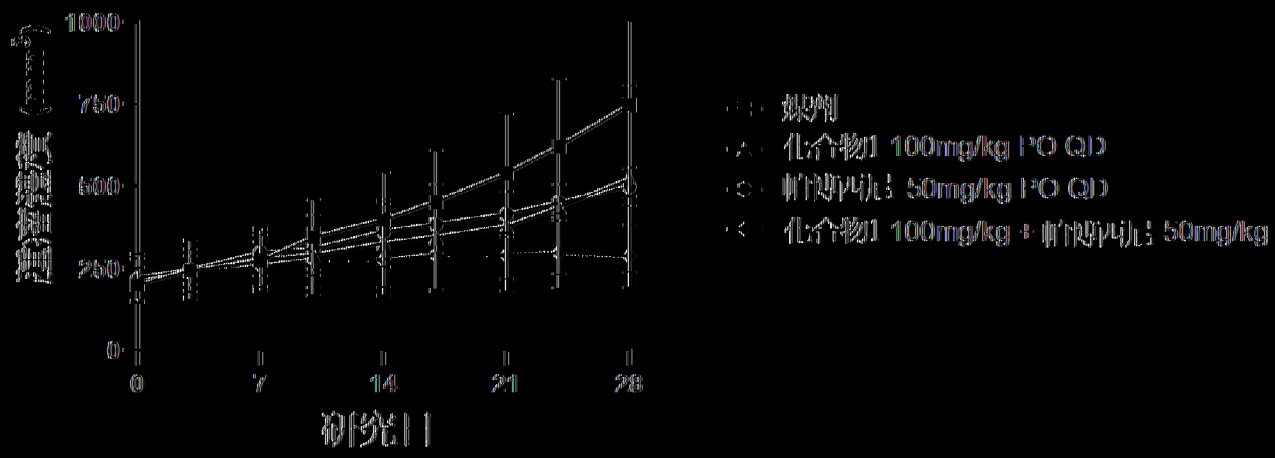
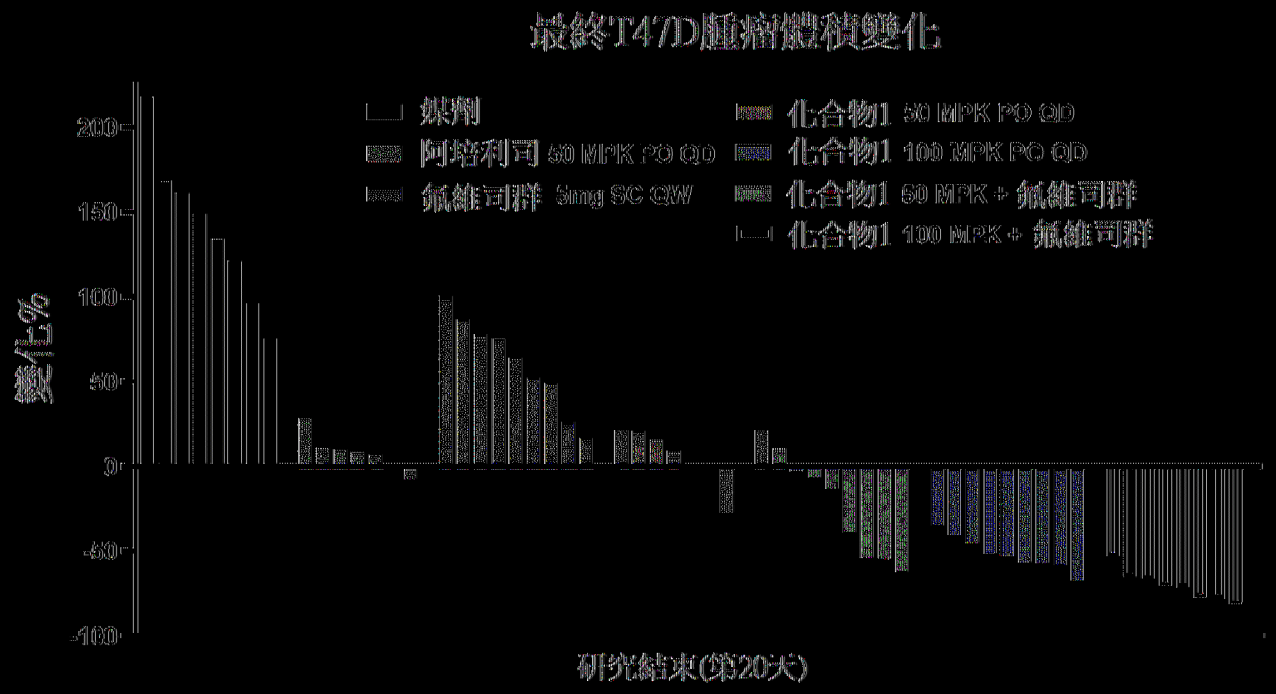
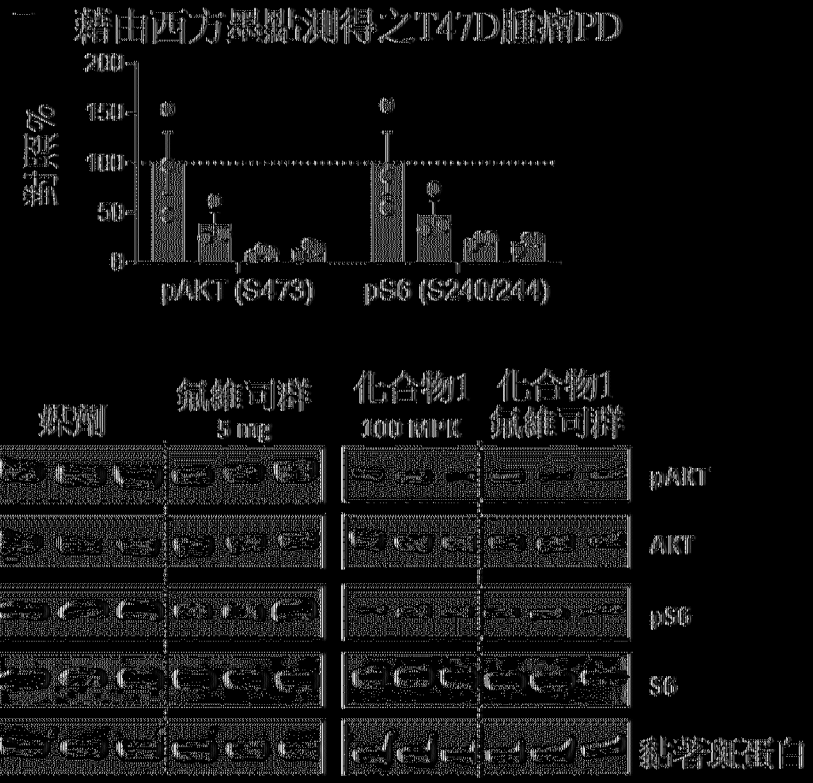


圖3B


最終T47D腫瘤體積變化
媒劑
阿培利司 50 MPK PO QD
氟維司群 5mg SC QW
化合物1 50 MPK PO QD
化合物1 100 MPK PO QD
化合物1 50 MPK + 氟維司群
化合物1 100 MPK + 氟維司群
% 體積變化
200
150
100
50
0
-50
-100
研究結束(第20天)

[(圖4A)]


藉由西方點墨測得之T47D腫瘤PD
% 腫瘤
200
150
100
50
0
pAKT (S473)
pS6 (S240/244)
媒劑
氟維司群 5 mg
化合物1 100 MPK
化合物1 氟維司群
pAKT
AKT
pS6
S6
動肌蛋白

[(圖4B)]

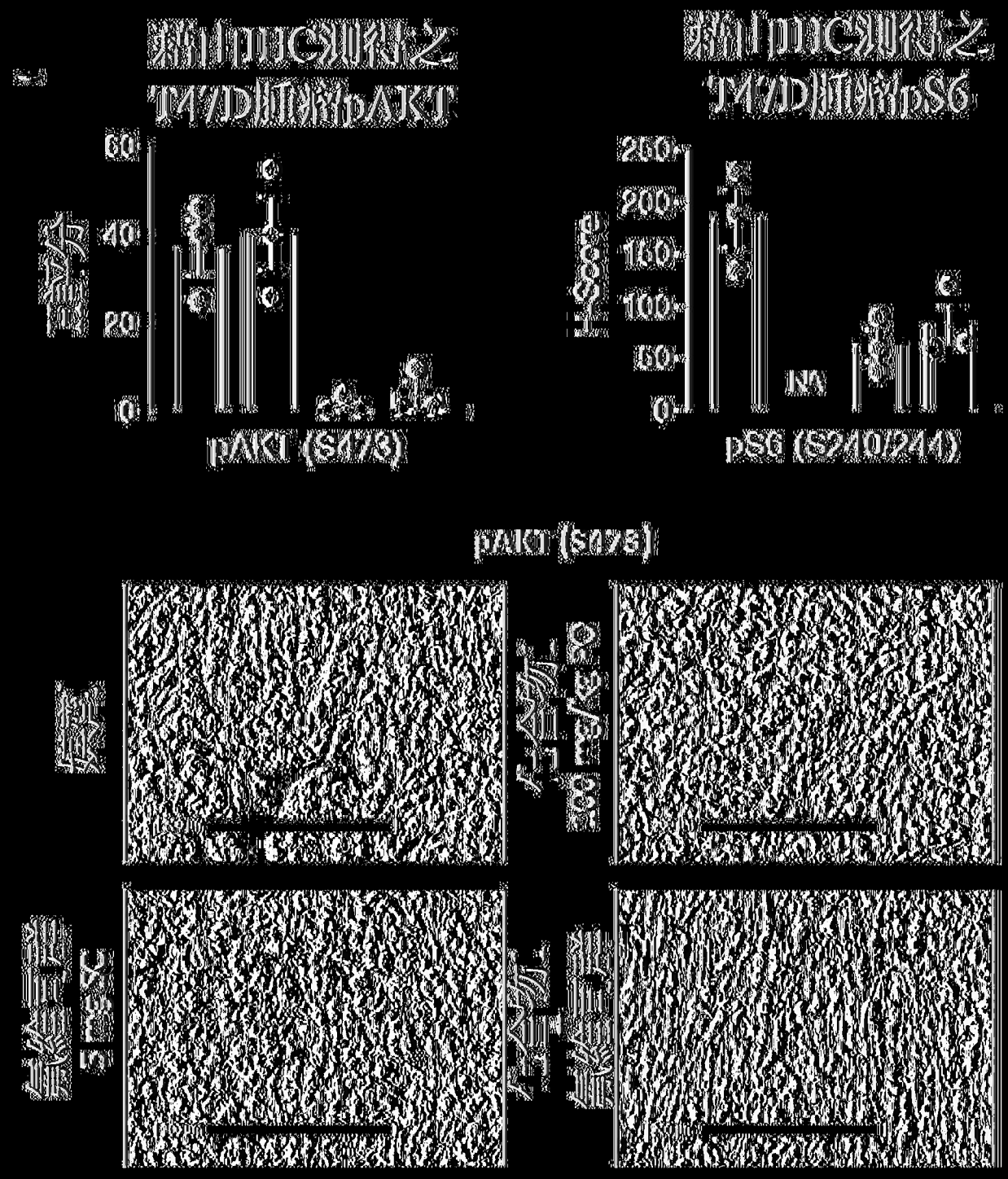
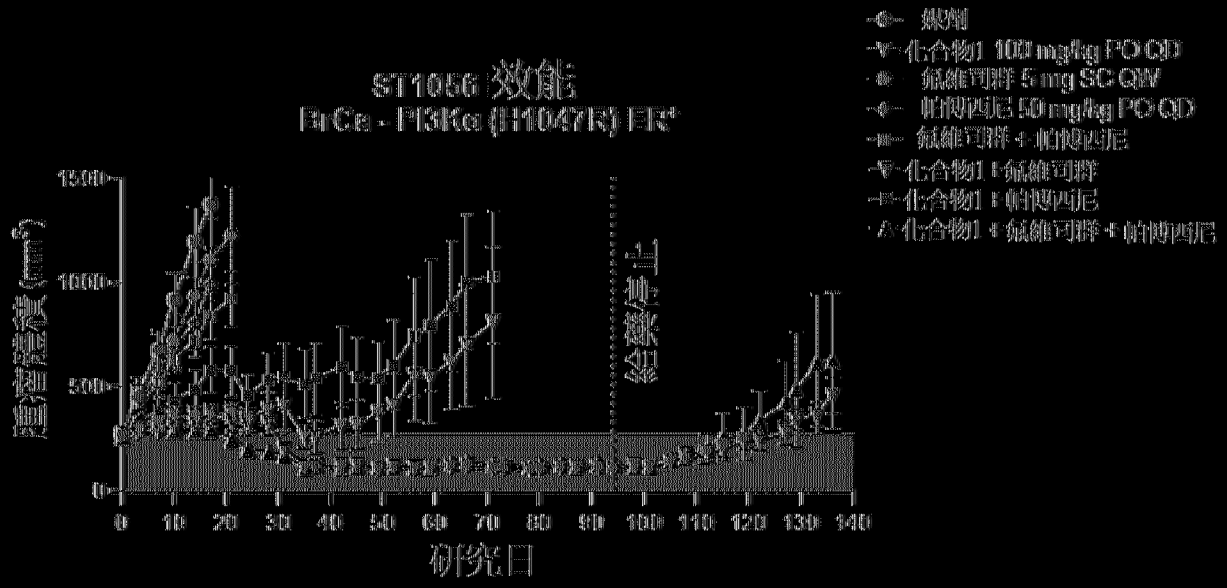
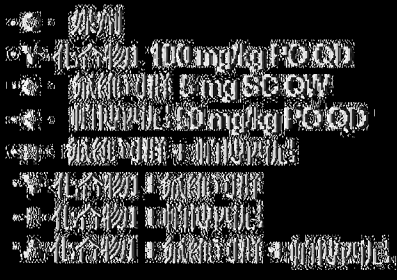
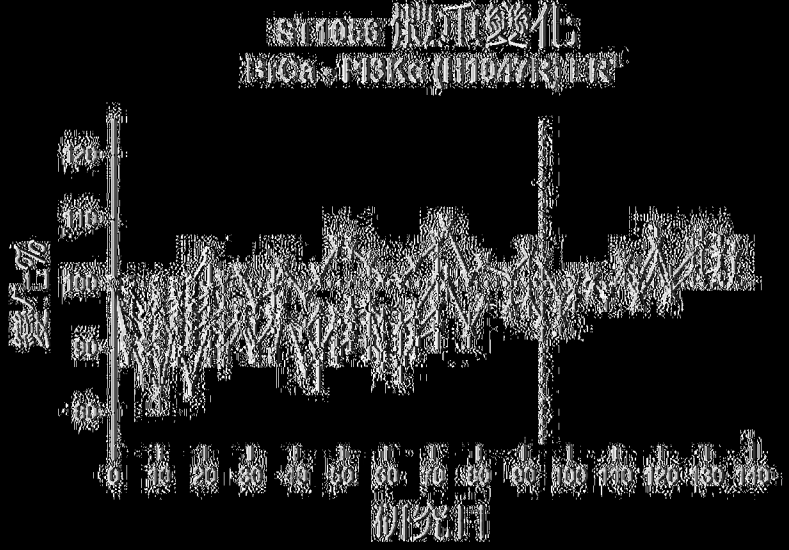

第1型DC刺激之
T47D細胞pAKT
第1型DC刺激之
T47D細胞pS6
60
40
20
0
pAKT (S473)
260
200
160
100
50
0
NA
pS6 (S240/244)
pAKT (S473)

圖4C


ST1056 效能
BrCa - PI3Kα (H1047R) EK*
腫瘤體積 (mm³)
研究日
媒劑
化合物1 100 mg/kg PO QD
氟維司群 5 mg SC QW
帕博西尼 50 mg/kg PO QD
氟維司群 + 帕博西尼
化合物1 + 氟維司群
化合物1 + 帕博西尼
化合物1 + 氟維司群 + 帕博西尼

[(時4D)]


媒劑
化合物1 100 mg/kg PO QD
氟維司群 5 mg SC QW
帕博西尼 50 mg/kg PO QD
氟維司群 + 帕博西尼
化合物1 + 氟維司群
化合物1 + 帕博西尼
化合物1 + 氟維司群 + 帕博西尼


ST1056 體重變化
BrCa - PI3Kα (H1047R) EK*
體重變化 (%)
研究日

[(時4E)]

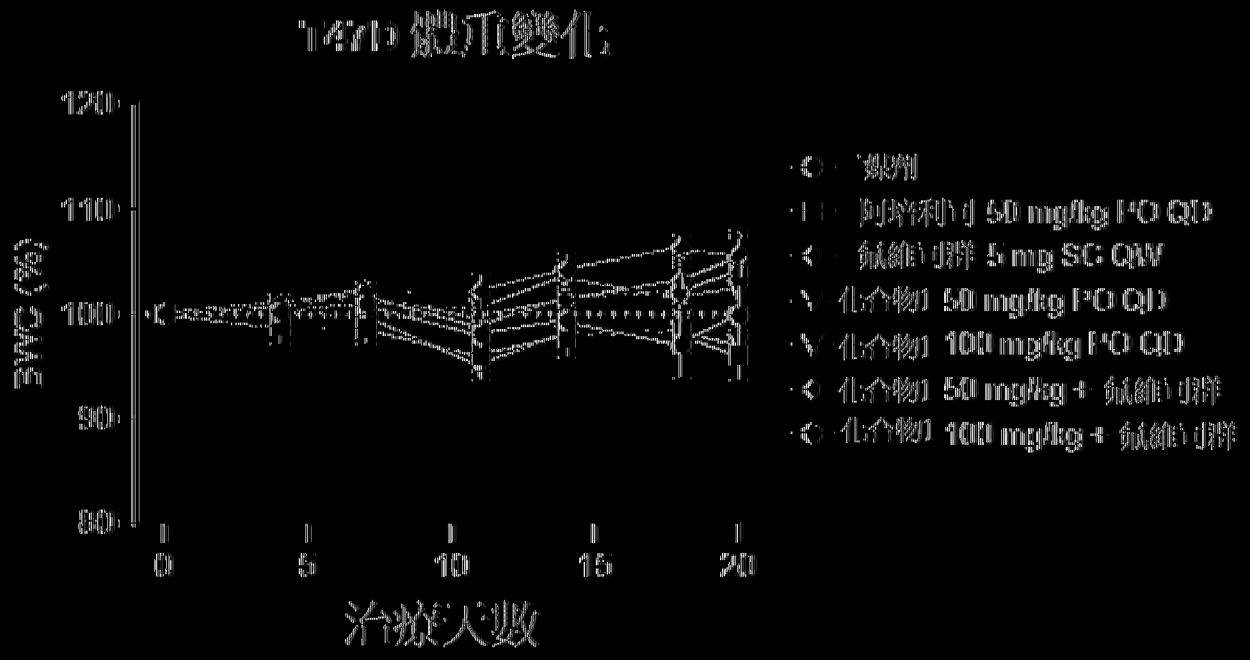

體重變化
120
110
100
90
80
0
5
10
15
20
治療天數
媒劑
阿斯利小 50 mg/kg PO QD
氟維司群 5 mg SC QW
化合物1 50 mg/kg PO QD
化合物1 100 mg/kg PO QD
化合物1 50 mg/kg + 氟維司群
化合物1 100 mg/kg + 氟維司群

圖4E

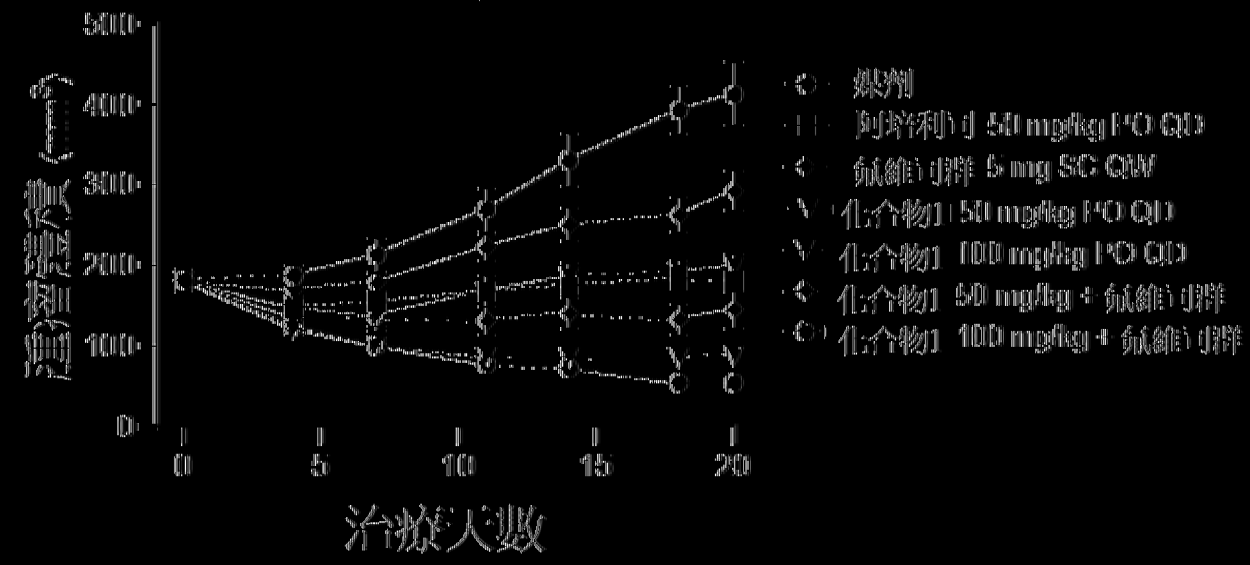
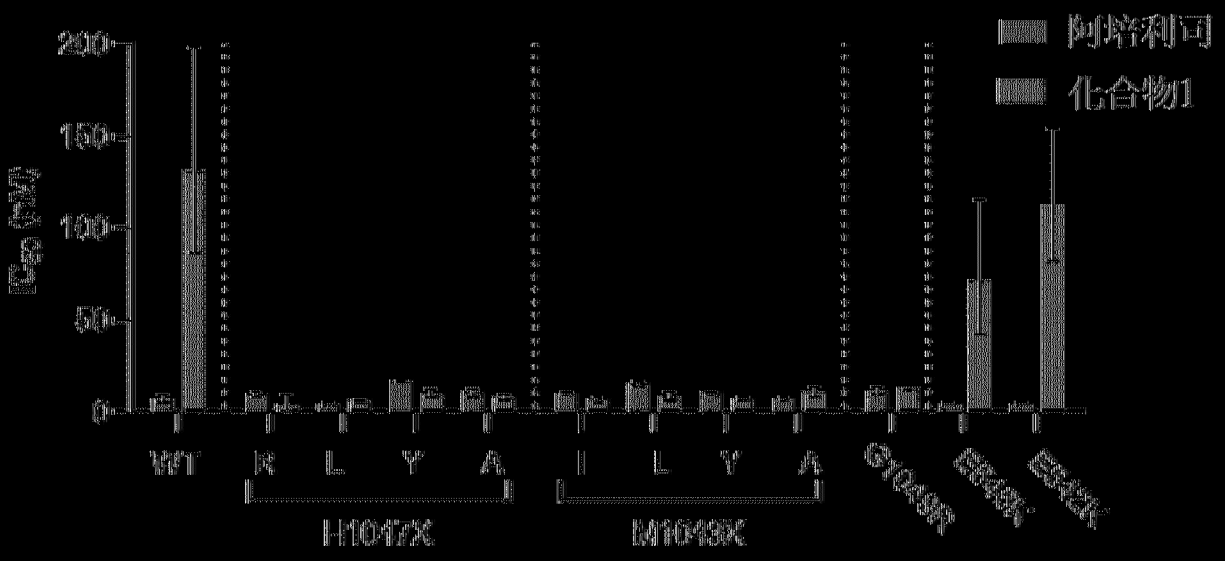
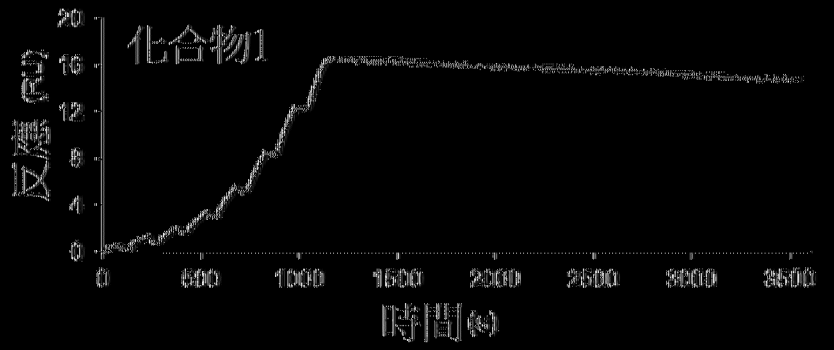
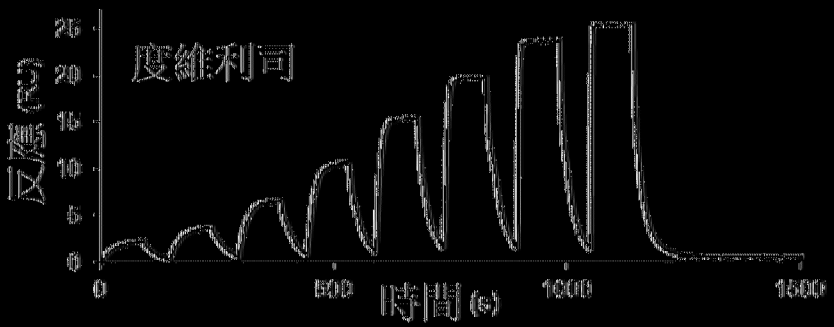

腫瘤體積
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
治療天數
媒劑
阿斯利小 50 mg/kg PO QD
氟維司群 5 mg SC QW
化合物1 50 mg/kg PO QD
化合物1 100 mg/kg PO QD
化合物1 50 mg/kg + 氟維司群
化合物1 100 mg/kg + 氟維司群

圖4G



[圖5A]





	化合物1 (頭部)			度維利司(尾部)		
	K_D (nM)	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) x 10^{-3}	k_{off} (s^{-1}) x 10^{-1}	K_D (nM)	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) x 10^{-3}	k_{off} (s^{-1}) x 10^{-1}
WT PI3Kα	70	1.7	1.2	30	1.3	0.1
$PI3K\alpha^{H1047R}$	4.7	11	0.49	44	1.9	0.1
$PI3K\alpha^{M1043K}$	47	3.7	1.7	41	1.7	7.2

[圖5B]

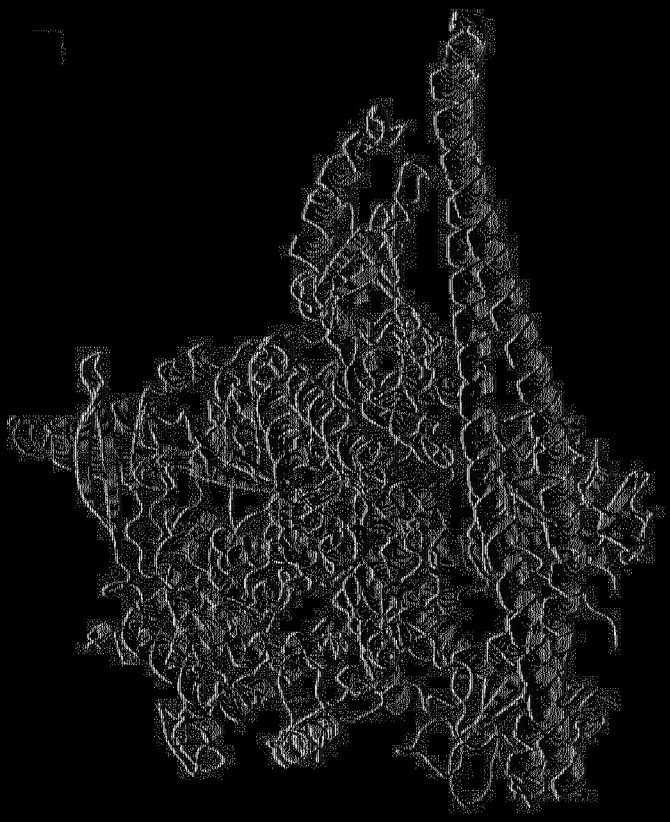


圖5C

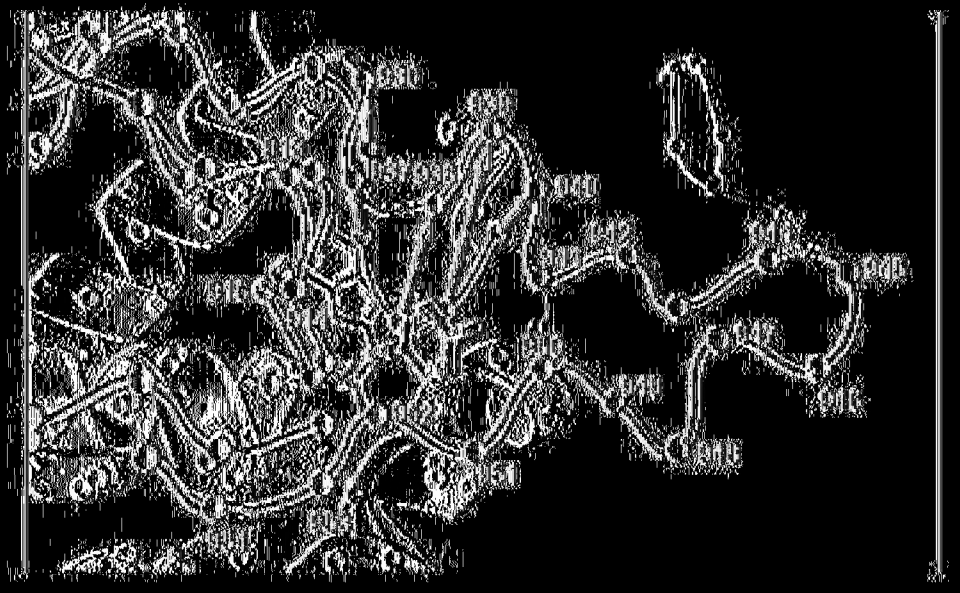


圖5D

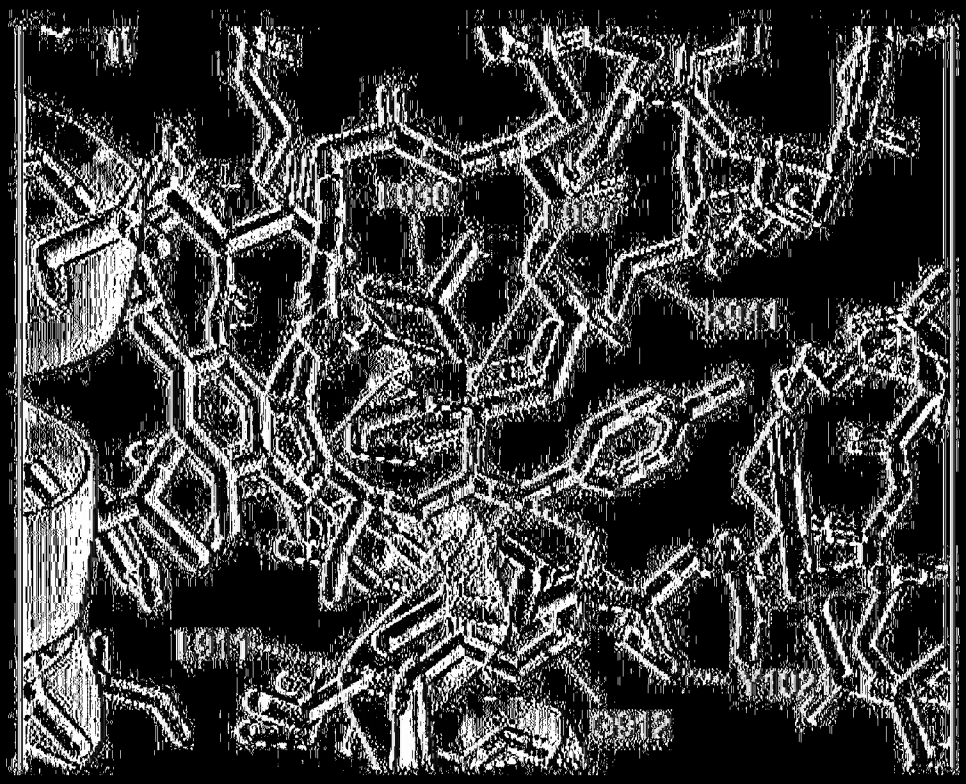
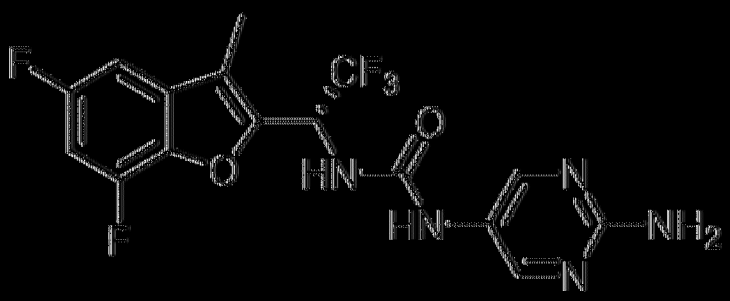


圖5E

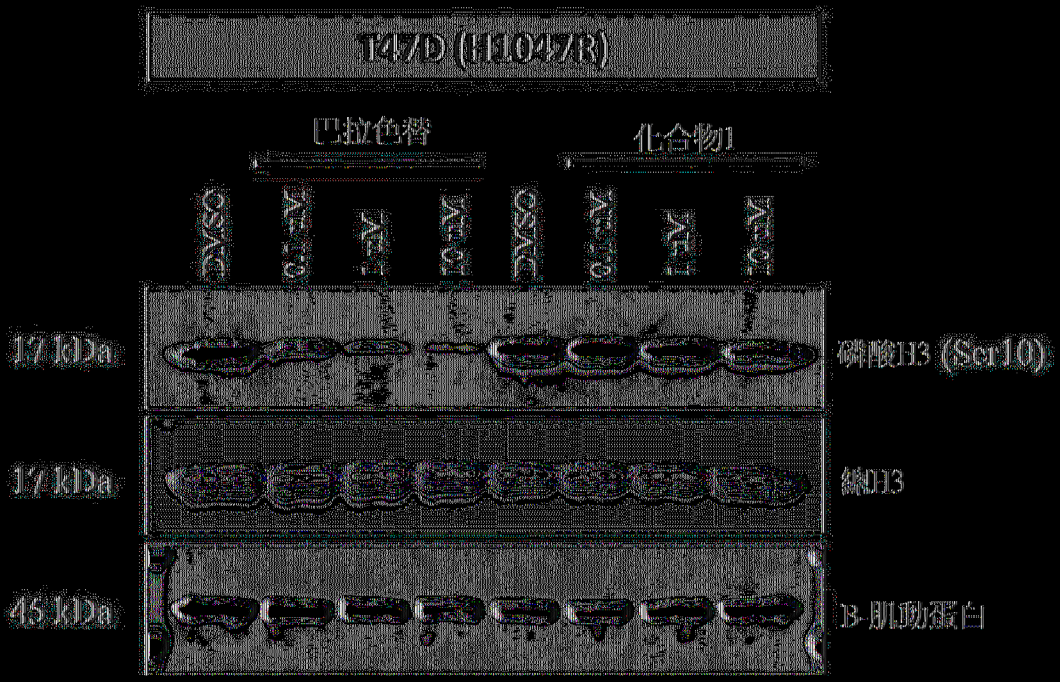


化合物1

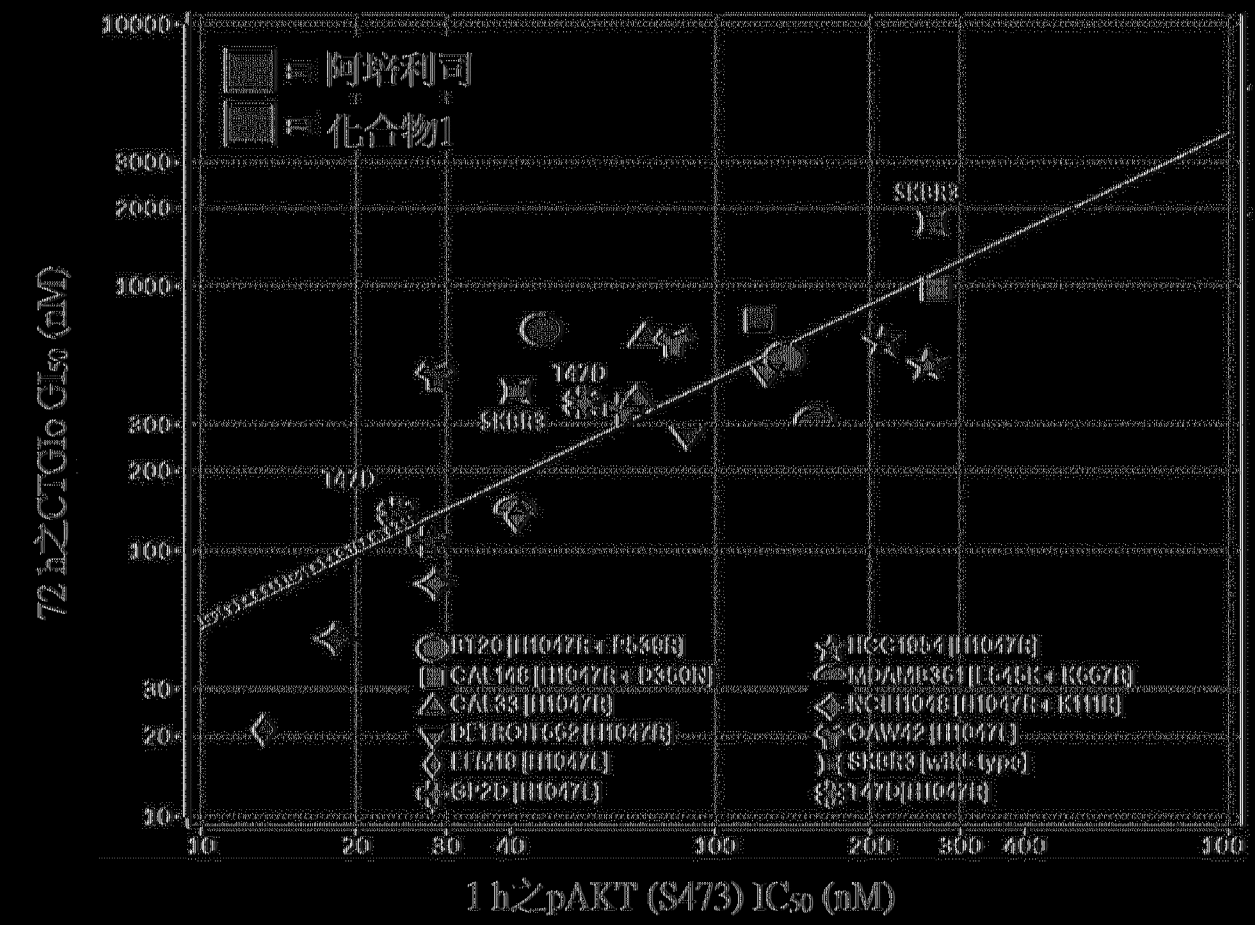
H1047R PI3Kα K_D = 2.9 nM

[圖5F]

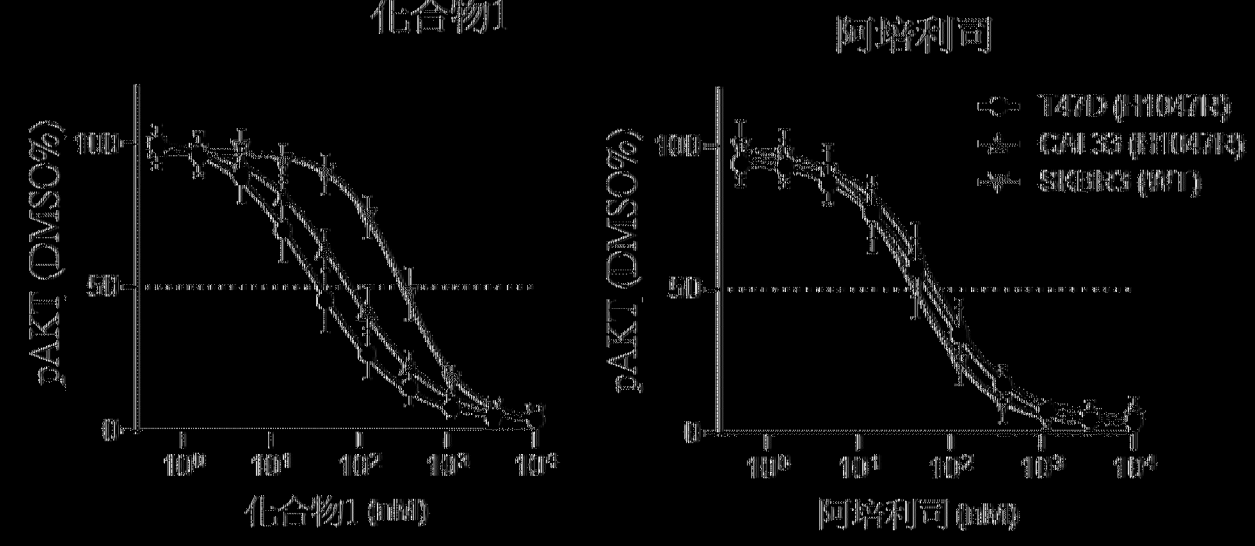
激酶	阿培利司 IC_{50} (nM)	STX-478 IC_{50} (nM)
PI3Kβ	>1000	50,000
PI3Kγ	250	≥100,000
PI3Kδ	290	9700
激酶選擇性	1/254 激酶 <10,000	1/373 激酶 <10,000



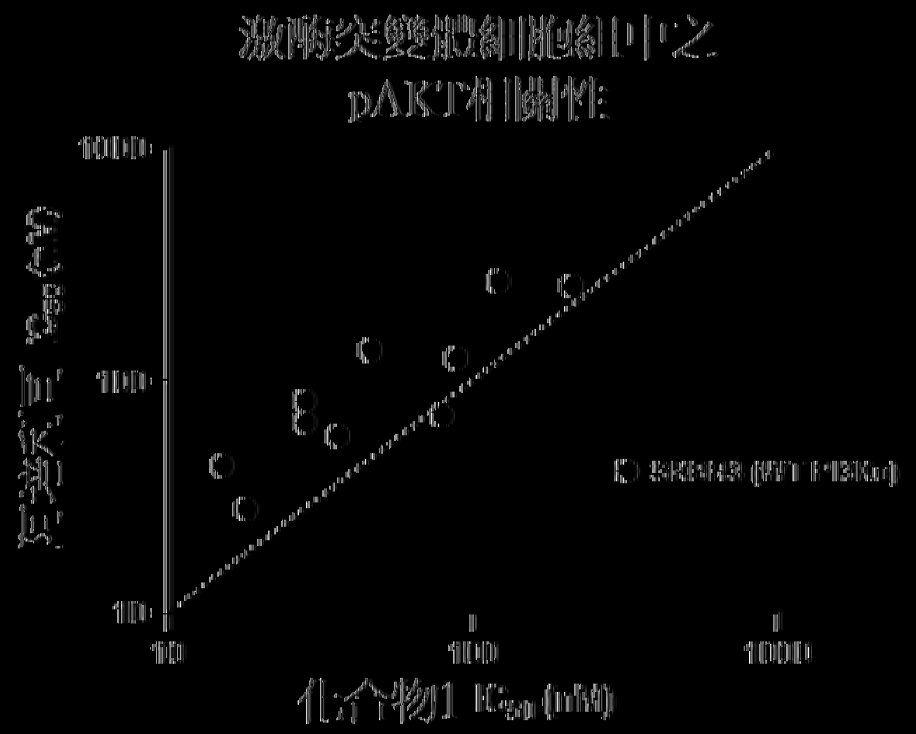
[圖5G]


阿培利司
化合物1
72 h之CTG IC50 GI50 (nM)
1 h之pAKT (S473) IC50 (nM)
SKBR3
147D
BT20 [H1047R + P539R]
CAL148 [H1047R + D350N]
CAL33 [H1047R]
DETROIT562 [H1047R]
EFM19 [H1047L]
GP2D [H1047L]
HCC1954 [H1047R]
MDAMB361 [E545K + K667R]
NCIH1048 [H1047R + K111R]
OAW42 [H1047L]
SKBR3 [WT - type]
147D [H1047R]

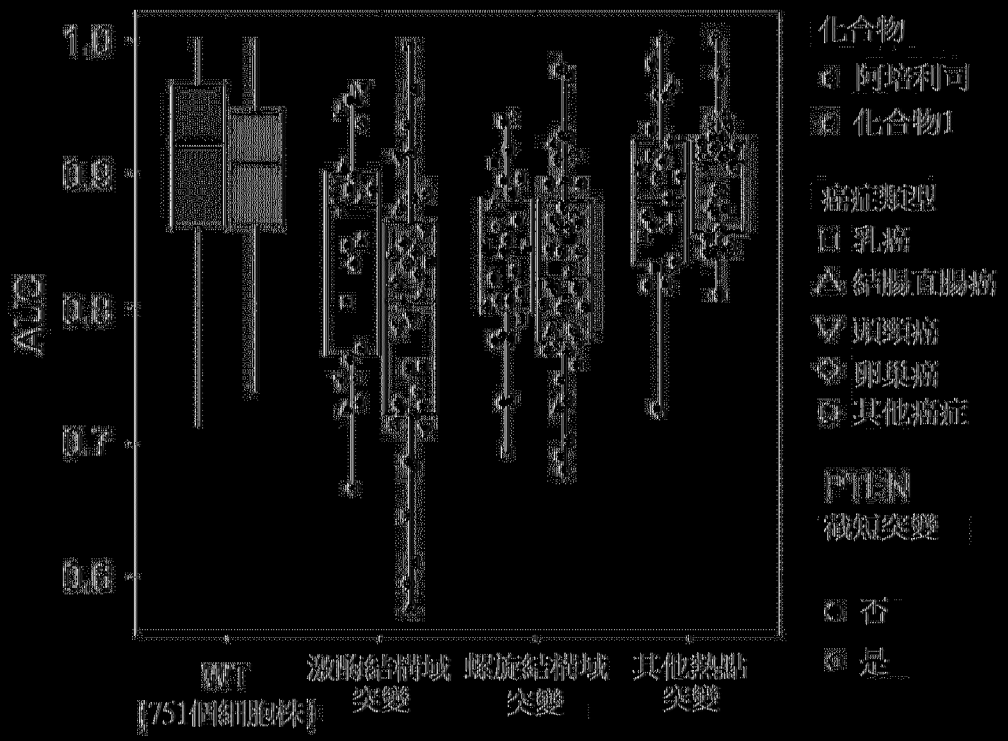
|(圖6A)|


化合物1
阿培利司
pAKT (DMSO%)
化合物1 (nM)
阿培利司 (nM)
147D (H1047R)
CAL33 (H1047R)
SKBR3 (WT)

|(圖6B)|


激酶突變細胞組中之
pAKT相關性
1000
100
10
10
100
1000
化合物1 IC50 (nM)

[圖6C]


1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
AUC
化合物
阿培利司
化合物1
癌症類型
乳癌
結腸直腸癌
頭頸癌
卵巢癌
其他癌症
PTEN
微知突變
否
是
WT
[75個細胞株]
激酶結構域
突變
螺旋結構域
突變
其他熱點
突變
PIK3CA 狀態

[圖6D]

化合物1

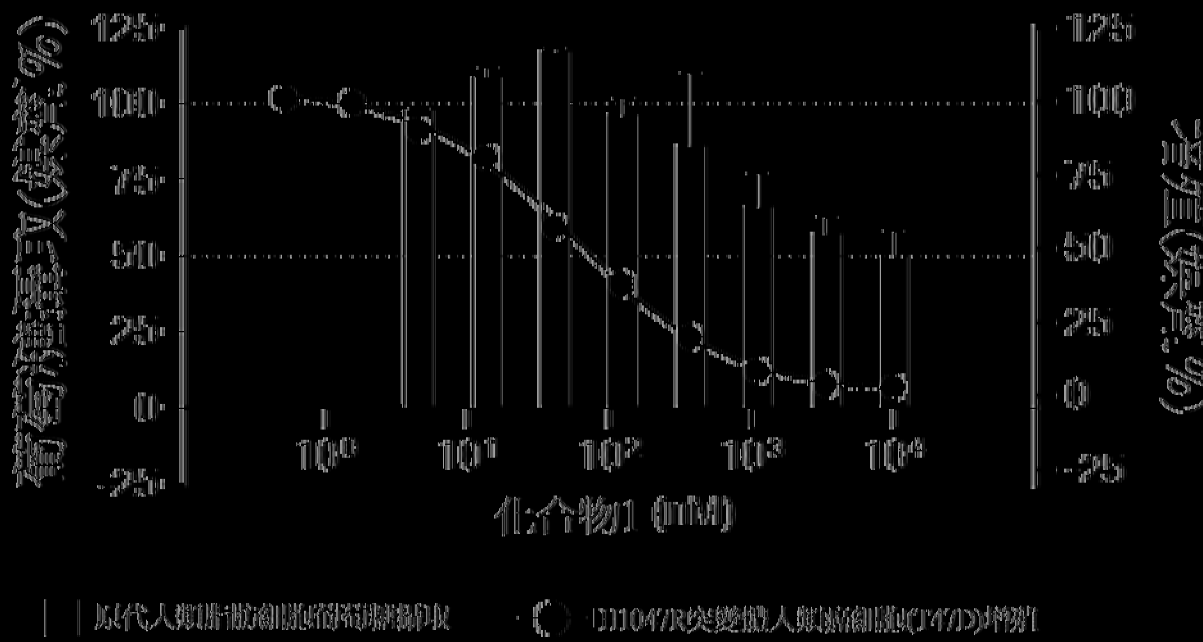


圖6E

阿培利尼

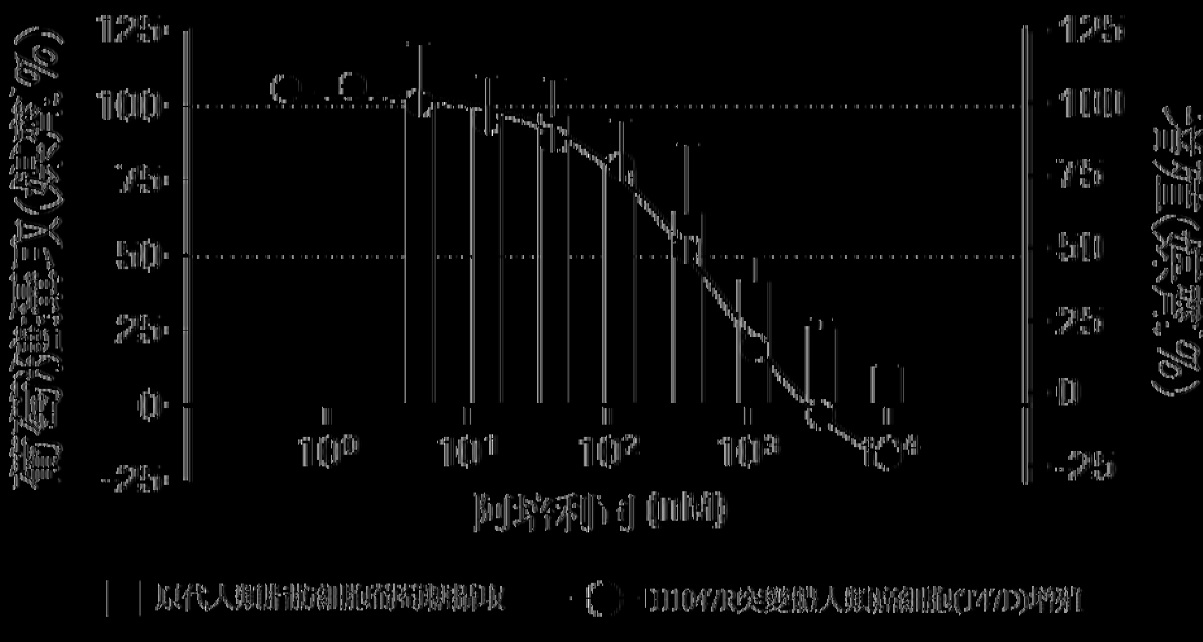
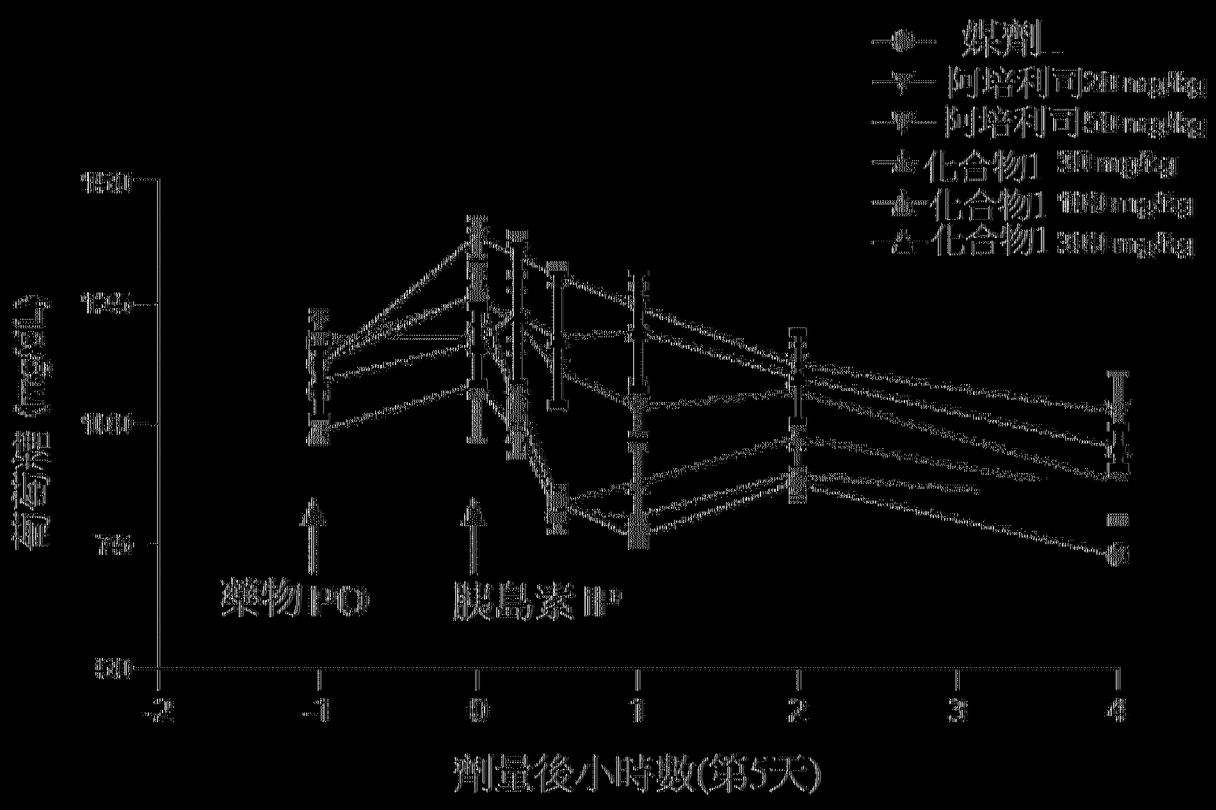
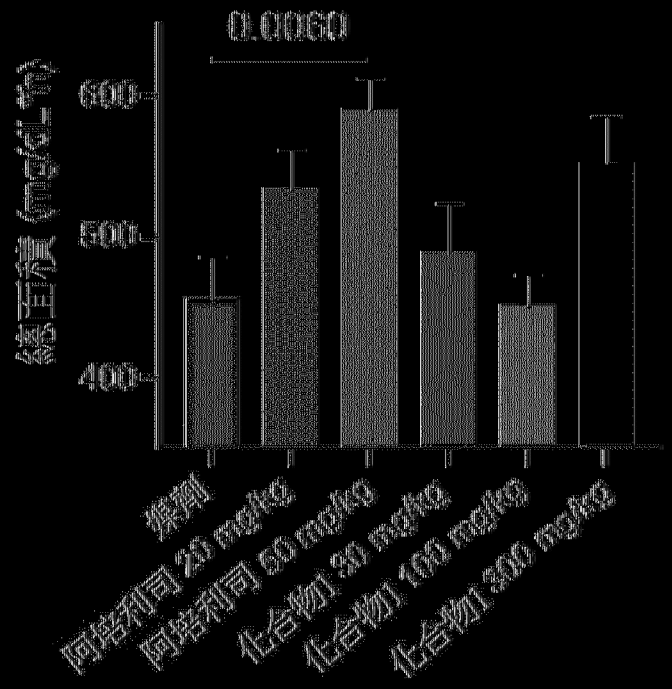


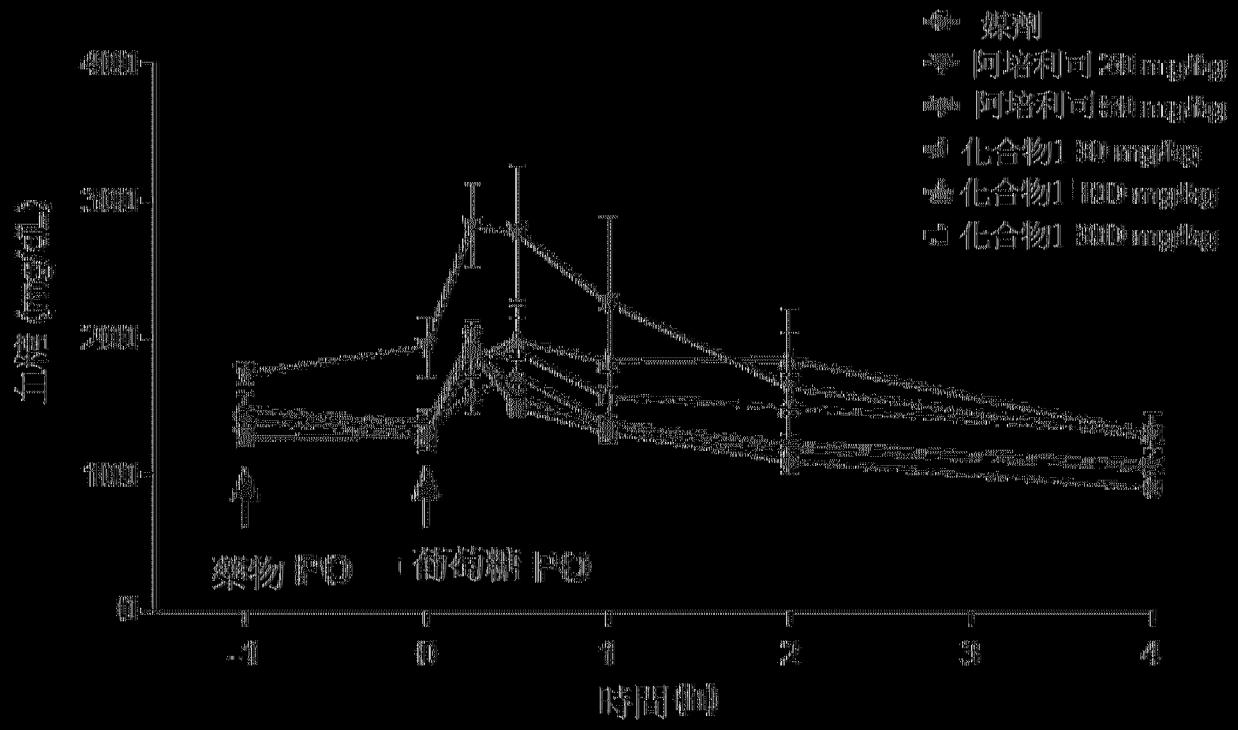
圖6F


媒劑
阿培利司20 mg/kg
阿培利司60 mg/kg
化合物1 30 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
化合物1 300 mg/kg
藥物PO
脫鳥苷IP
-2
-1
0
1
2
3
4
劑量後小時數(第5天)

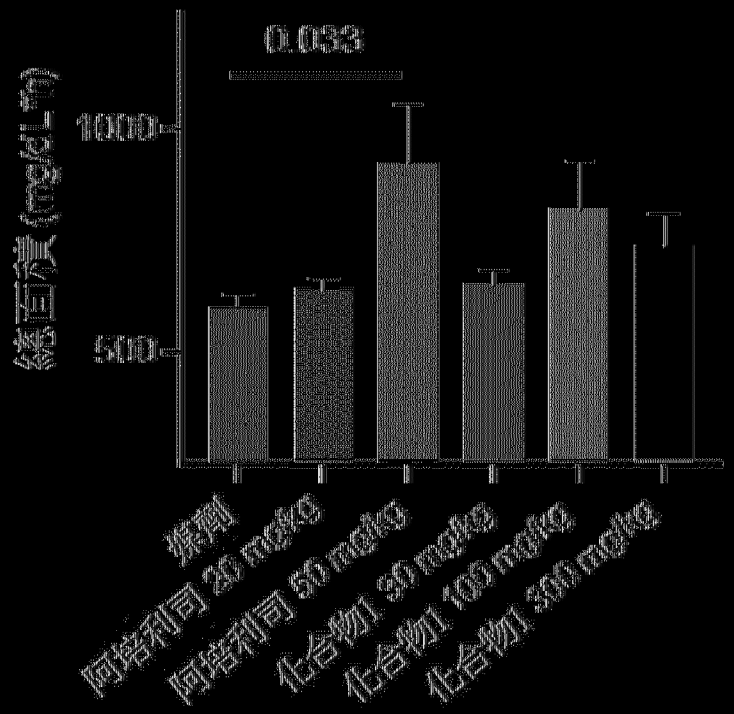
圖(圖/A)


0.0060
600
500
400
媒劑
阿培利司 20 mg/kg
阿培利司 60 mg/kg
化合物1 30 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
化合物1 300 mg/kg

圖(圖/B)


媒劑
阿培利可20 mg/kg
阿培利可50 mg/kg
化合物1 30 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
化合物1 300 mg/kg
血糖濃度
400
300
200
100
0
藥物 PO
葡萄糖 PO
-1
0
1
2
3
4
時間(h)

圖(圖/C)


0.03
胰島素濃度
1000
500
媒劑
阿培利可 20 mg/kg
阿培利可 50 mg/kg
化合物1 30 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
化合物1 300 mg/kg

圖(圖/D)

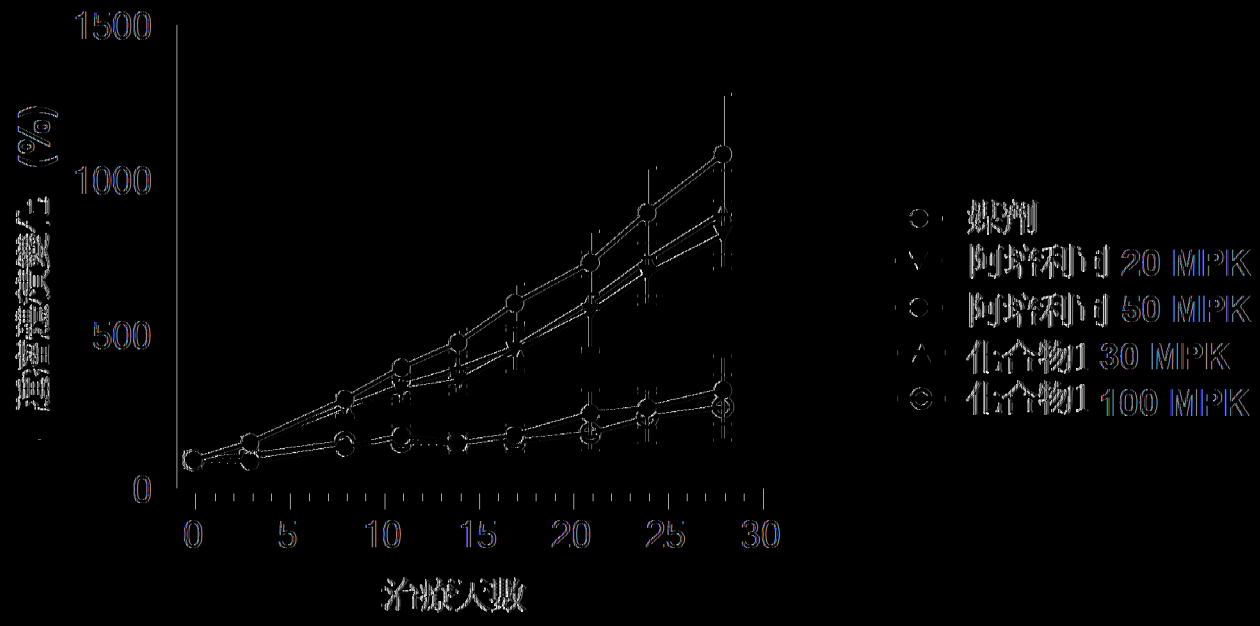

1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
治療天數
媒劑
阿培利尼 20 MPK
阿培利尼 50 MPK
化合物1 30 MPK
化合物1 100 MPK

圖8A

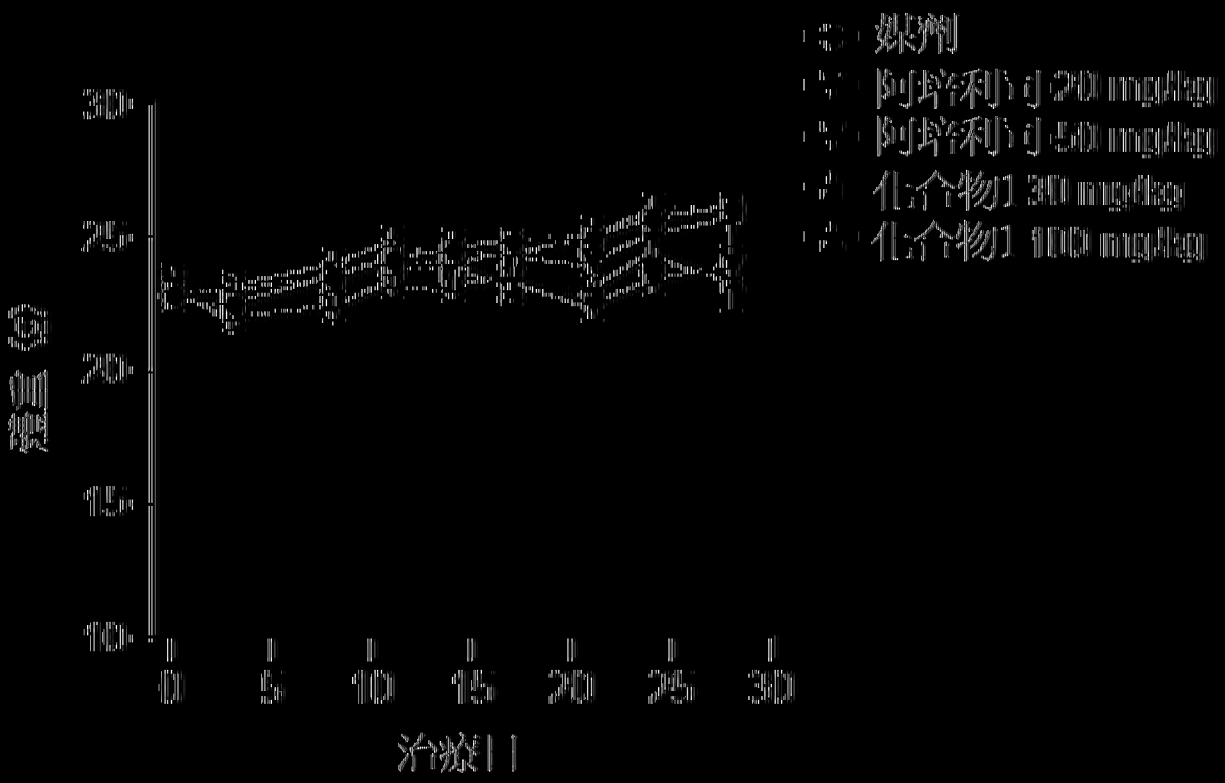

30
25
20
15
10
0
5
10
15
20
25
30
治療日
媒劑
阿培利尼 20 mg/kg
阿培利尼 50 mg/kg
化合物1 30 mg/kg
化合物1 100 mg/kg

圖8B

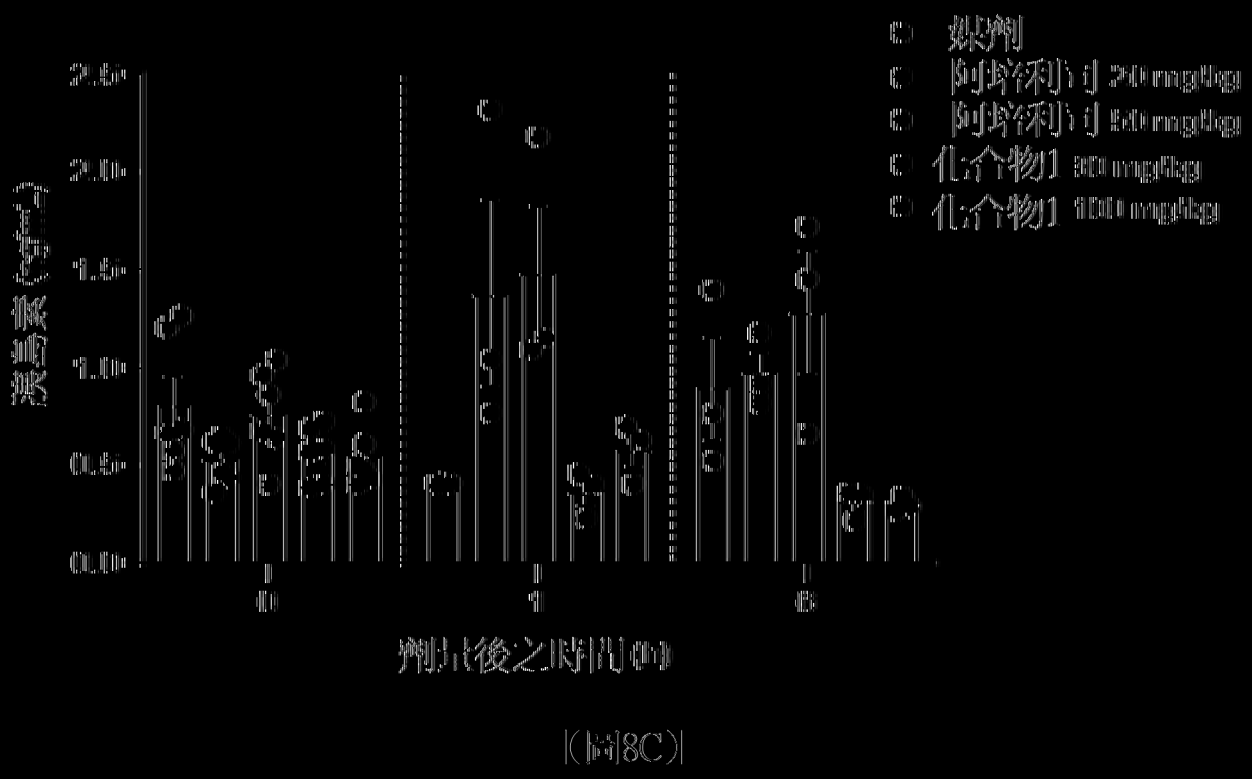
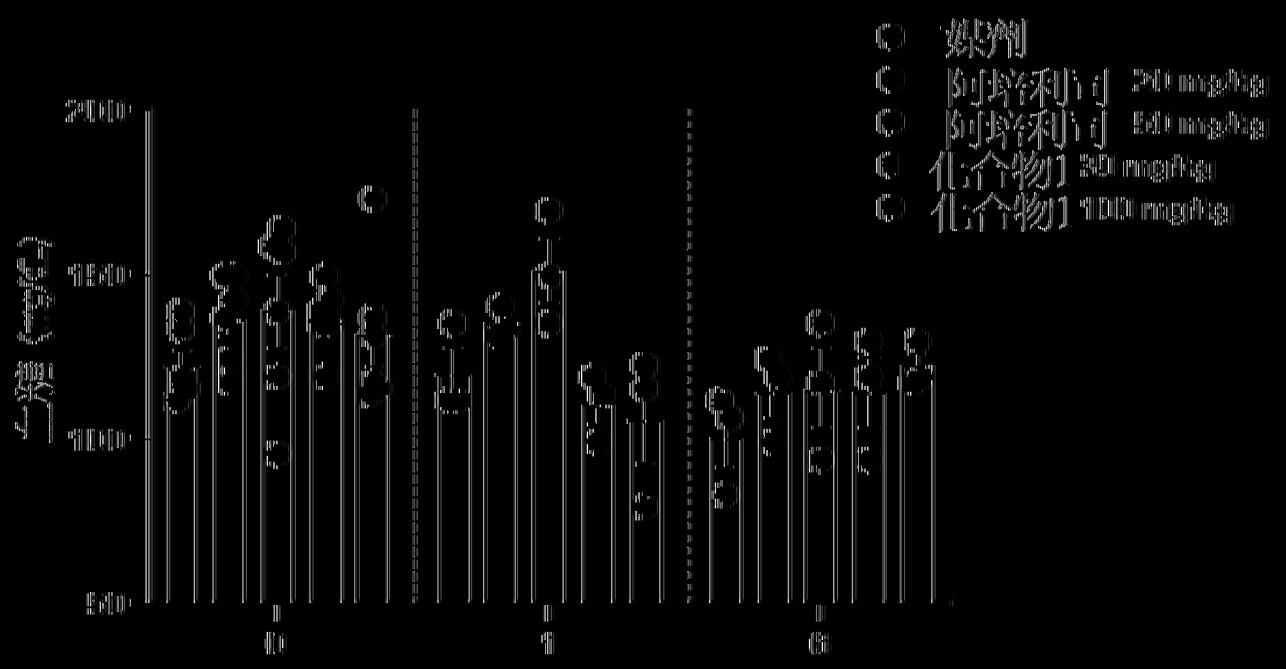
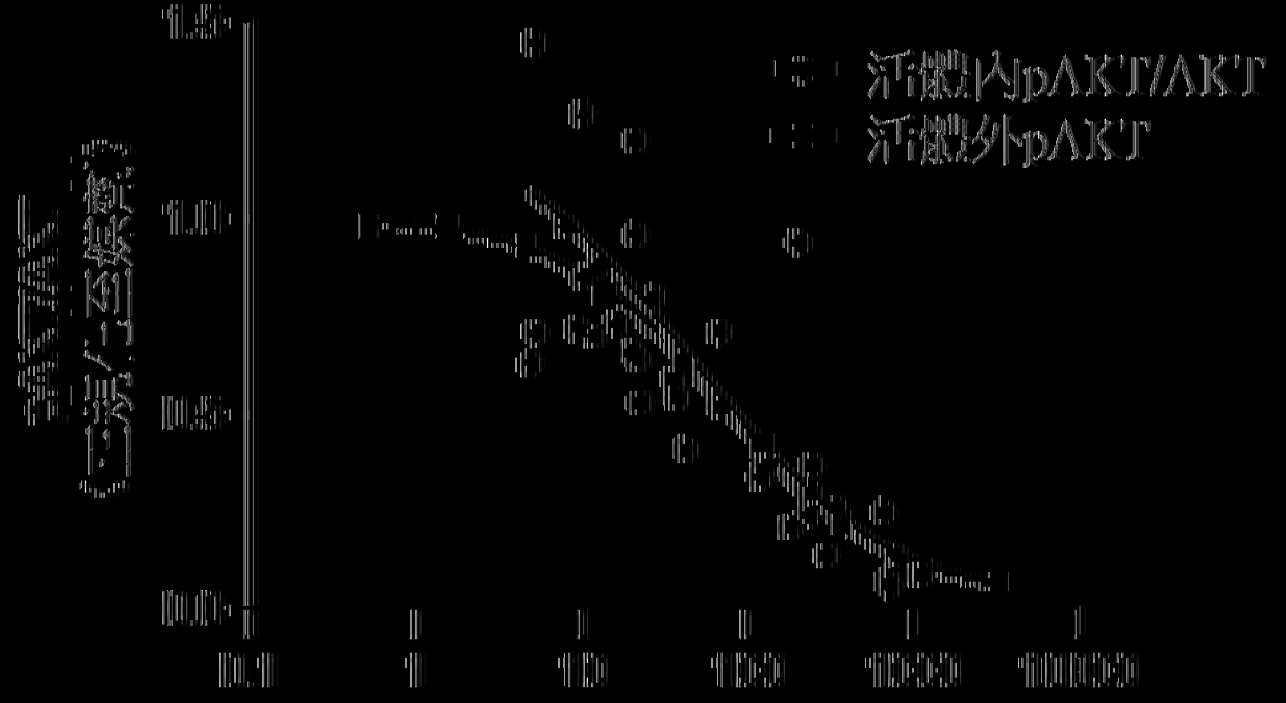

血漿濃度
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
4
8
溶剤
阿斯利 引 20mg/kg
阿斯利 引 40mg/kg
化合物1 80mg/kg
化合物1 100mg/kg
投与後の時間(h)

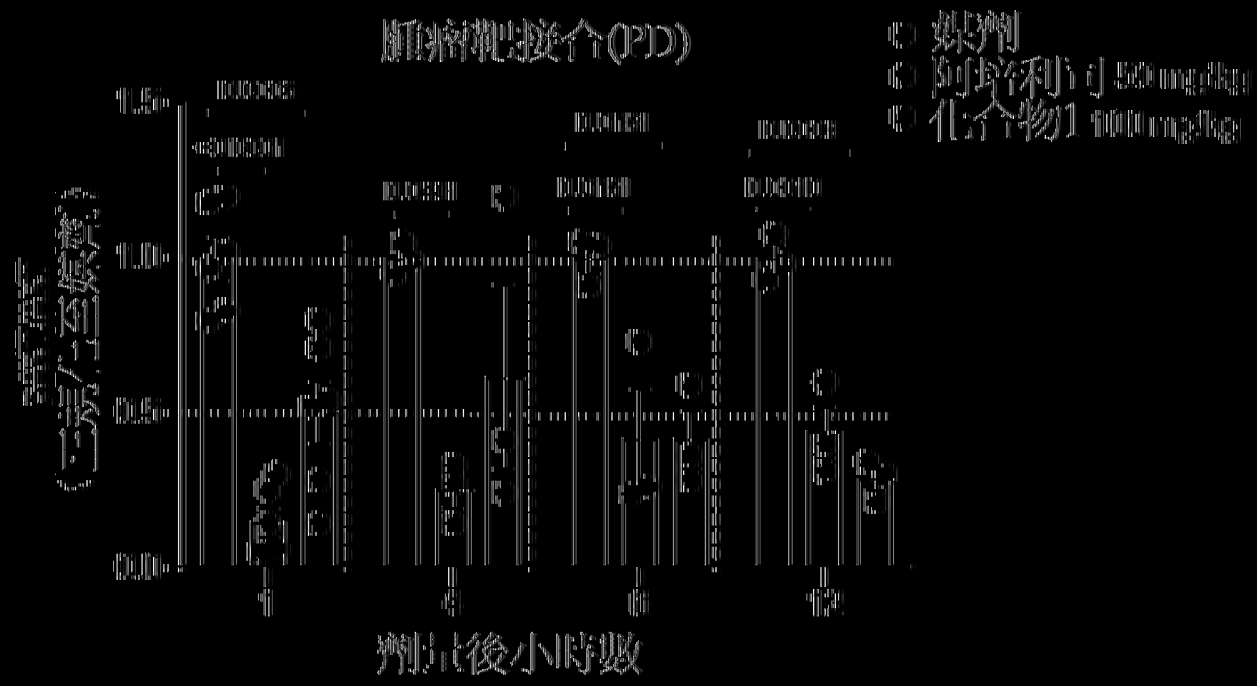
図8C


媒劑
阿培利司 20 mg/kg
阿培利司 50 mg/kg
化合物1 25 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
腫瘤體積 mm³
2000
1500
1000
500
0
1
6
劑後之時間 (h)

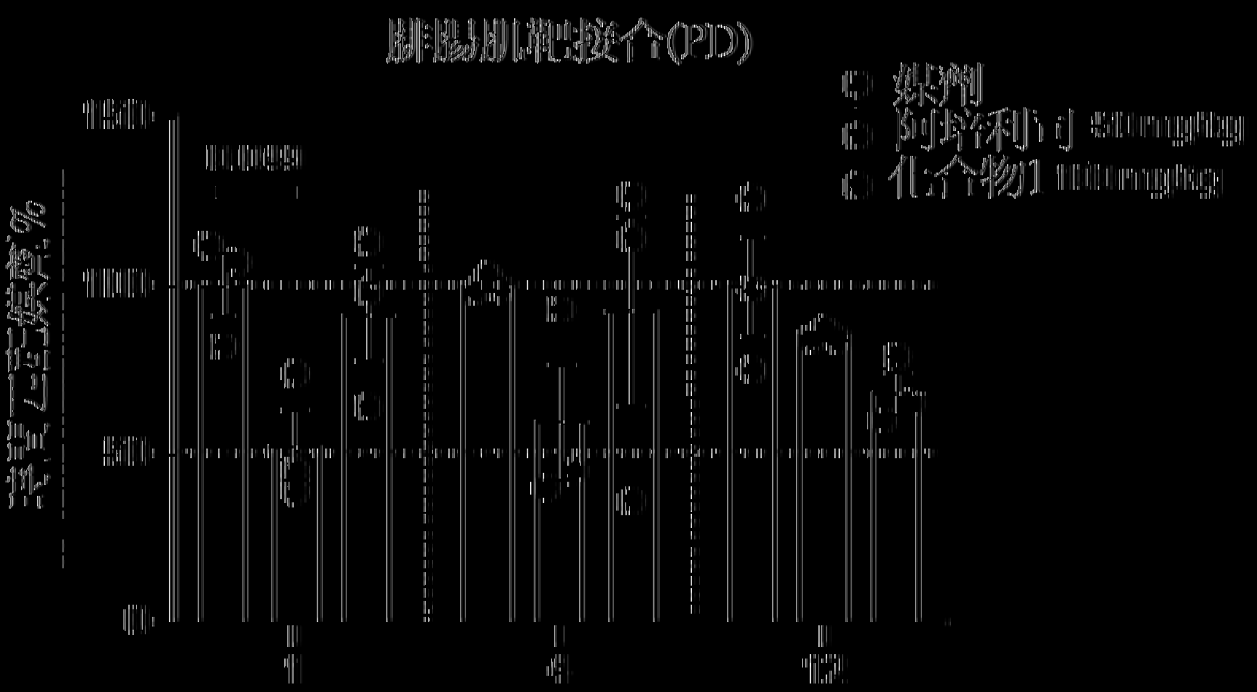
[圖8D]


汙徵內pAKT/AKT
汙徵外pAKT
標準化訊號
1.5
1.0
0.5
0.0
0.1
1
10
100
1000
10000
化合物1 (nM)

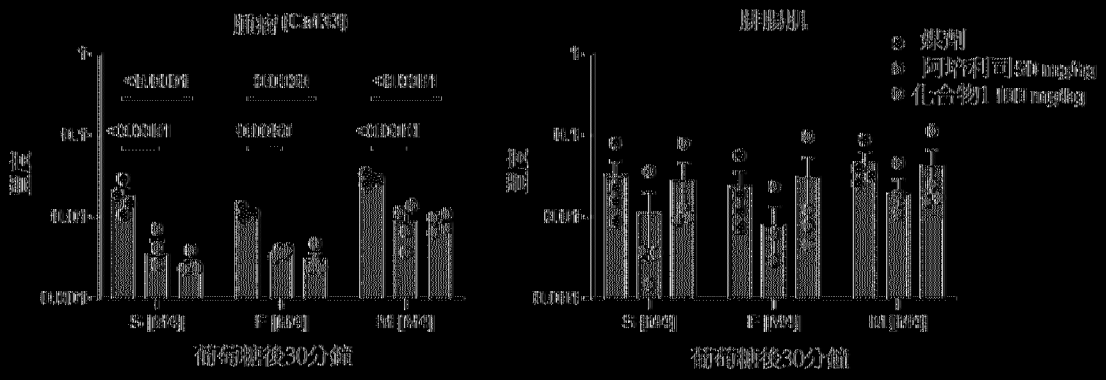
[圖8E]


腫瘤細胞接合(PD)
藥劑
組合物1 50mg/kg
化合物1 100mg/kg
腫瘤細胞接合(%)
1.5
1.0
0.5
0.0
0
4
8
12
劑量後小時數

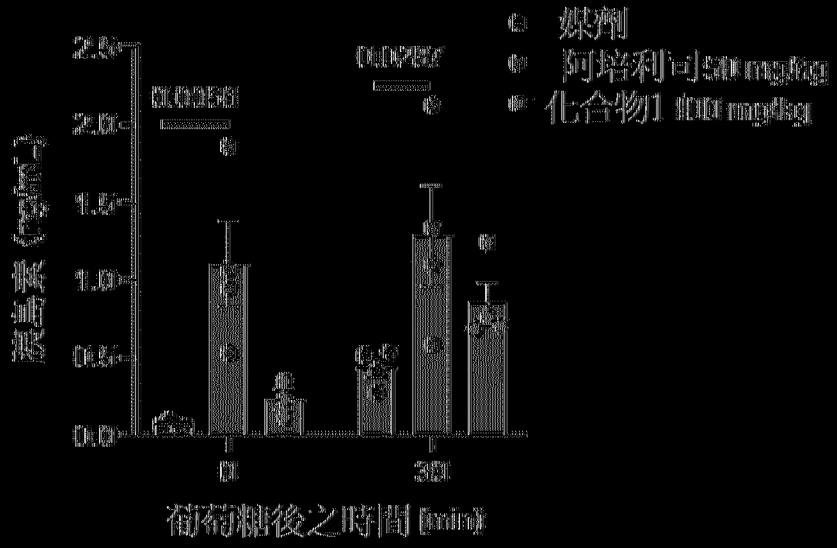
[圖8F]


腫瘤細胞接合(PD)
藥劑
組合物1 50mg/kg
化合物1 100mg/kg
腫瘤細胞接合(%)
150
100
50
0
0
4
8
12
劑量後之時間(小時)

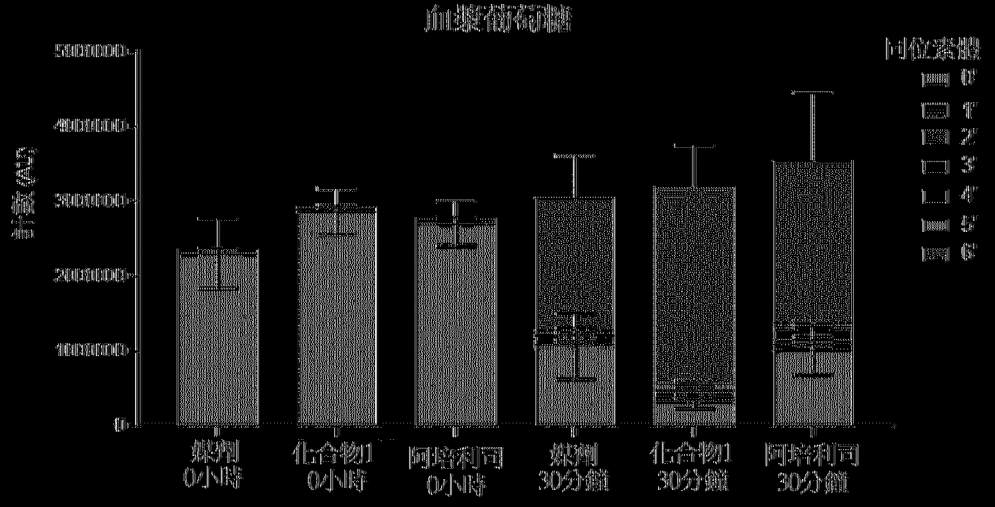
[圖8G]


脛骨(Cortical)
膵臓
媒剤
阿培利司50 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
<0.0001
0.0001
<0.0001
<0.0001
0.0001
<0.0001
<0.0001
0.0001
<0.0001
S [84]
F [84]
M [84]
S [84]
F [84]
M [84]
葡萄糖後30分値
葡萄糖後30分値

[図8I]


媒剤
阿培利司50 mg/kg
化合物1 100 mg/kg
0.0015
0.0027
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
30
葡萄糖後之時間 [min]

[図8J]


血漿葡萄糖
同位素體
M0
M1
M2
M3
M4
M5
M6
媒剤
0小時
化合物1
0小時
阿培利司
0小時
媒剤
30分鐘
化合物1
30分鐘
阿培利司
30分鐘

[図8J]

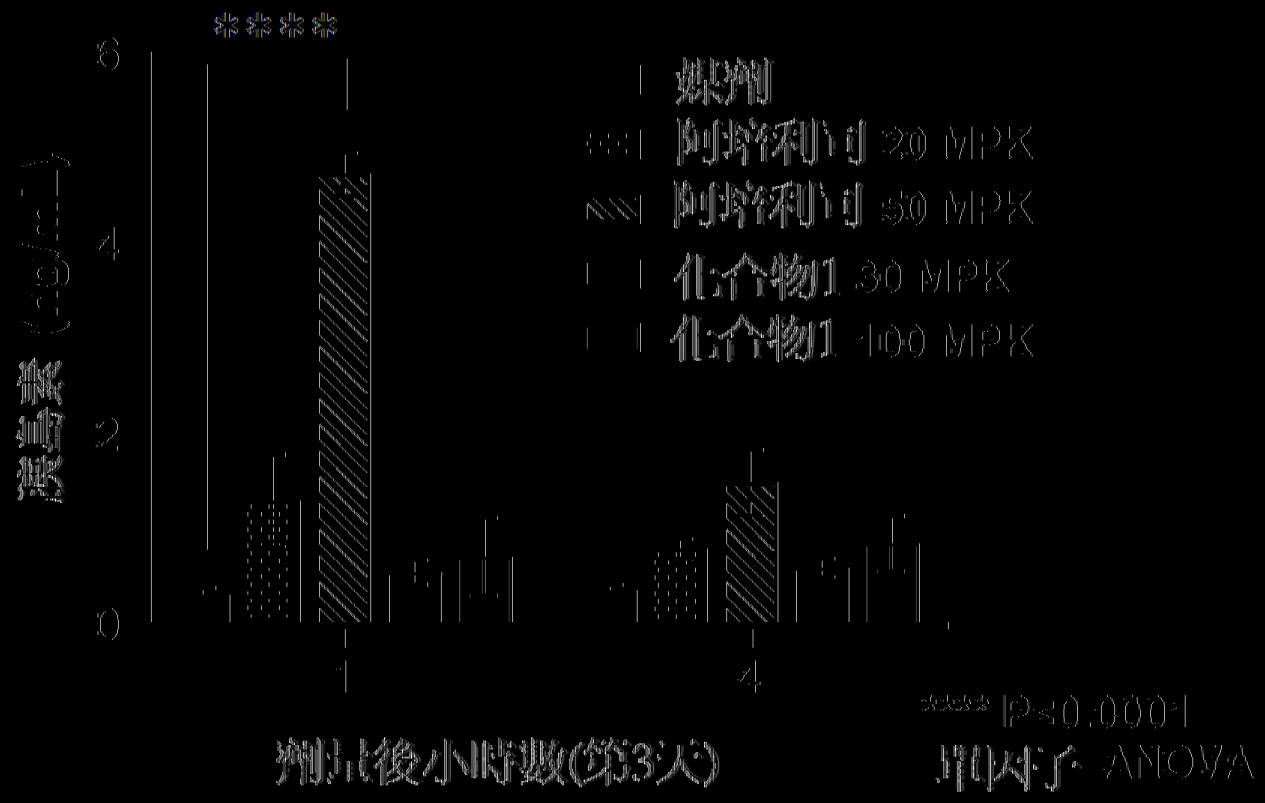

****
6
4
2
0
1
4
載劑
阿特利尤 20 MPK
阿特利尤 50 MPK
化合物1 30 MPK
化合物1 100 MPK
****P<0.0001
單因子 ANOVA
給藥後小時數(第3天)

圖9

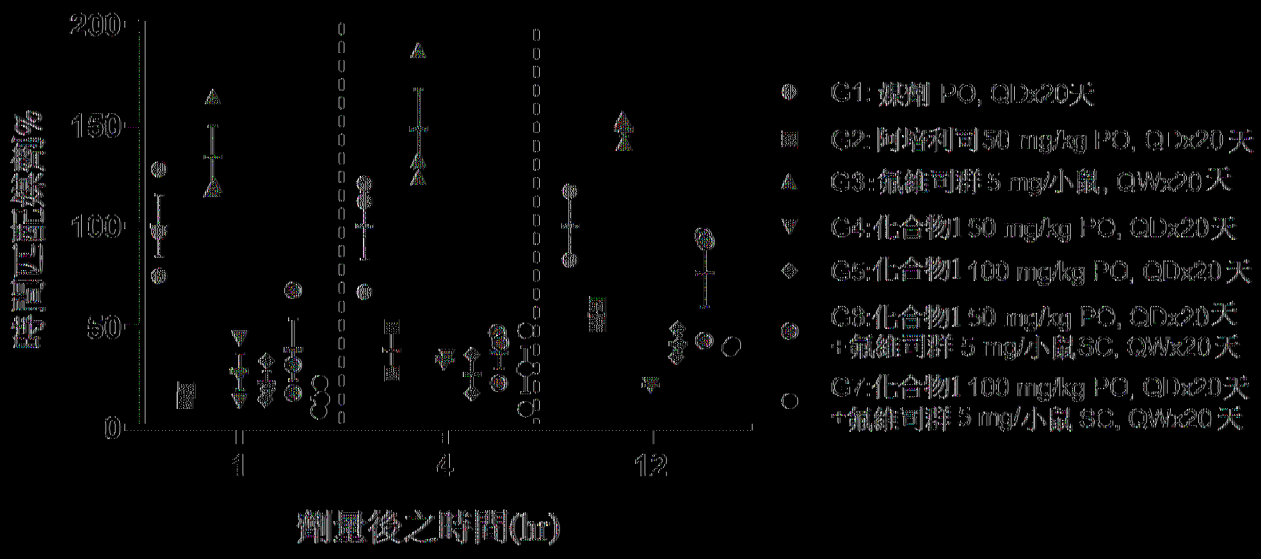
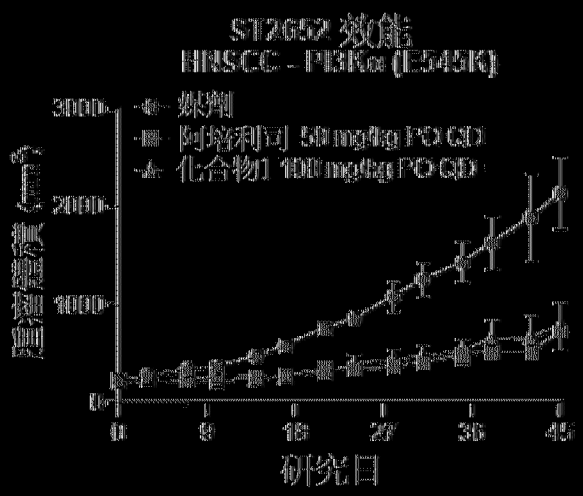

200
150
100
50
0
1
4
12
測量後之時間(hr)
G1: 媒劑 PO, QDx20天
G2: 阿培利司50 mg/kg PO, QDx20天
G3: 氟維司群 5 mg/小鼠, QWx20天
G4:化合物1 50 mg/kg PO, QDx20天
G5:化合物1 100 mg/kg PO, QDx20天
G6:化合物1 50 mg/kg PO, QDx20天
+氟維司群 5 mg/小鼠SC, QWx20天
G7:化合物1 100 mg/kg PO, QDx20天
+氟維司群 5 mg/小鼠 SC, QWx20天

圖10


ST2652 效能
HNSCC - PI3Kα (E545K)
媒劑
阿培利司 50 mg/kg PO QD
化合物1 100 mg/kg PO QD
腫瘤體積 (mm³)
3000
2000
1000
0
0
9
18
27
36
45
研究日

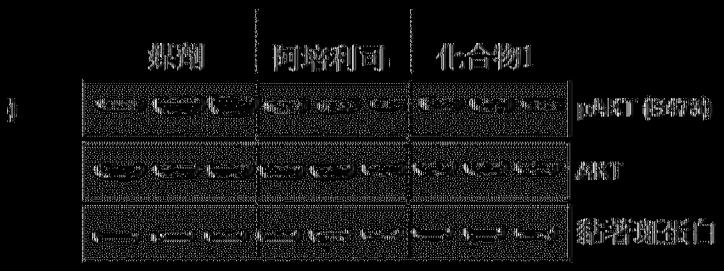
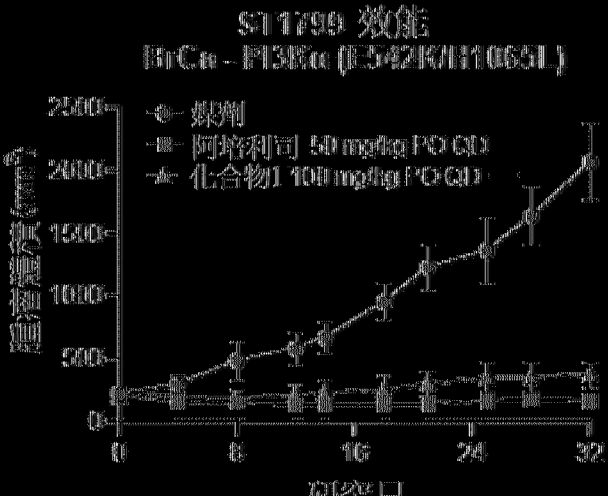

媒劑
阿培利司
化合物1
pAKT (S473)
AKT
黏著斑蛋白

圖11A


ST1799 效能
BrCa - PI3Kα (E542K/H1065L)
媒劑
阿培利司 50 mg/kg PO QD
化合物1 100 mg/kg PO QD
腫瘤體積 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
8
16
24
32
研究日

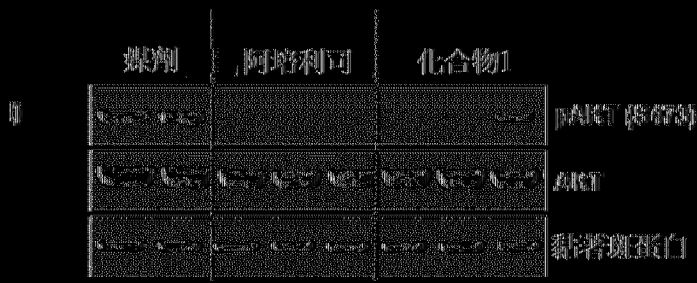
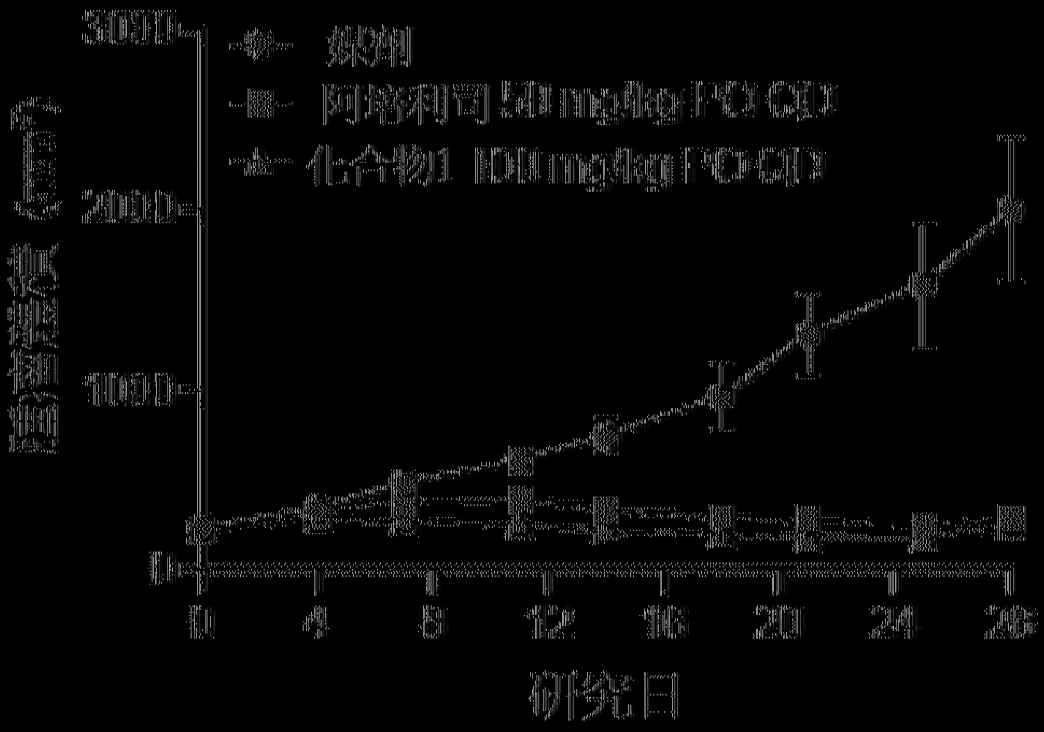

媒劑
阿培利司
化合物1
pAKT (S473)
AKT
黏著斑蛋白

圖11B

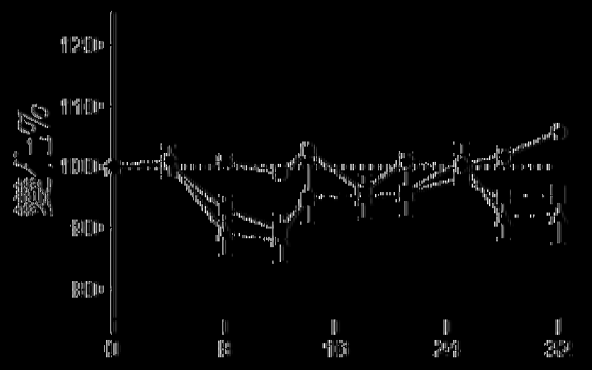
SH1016 效能
BrCa - PDX (BH1047B)



載劑	阿貝利司	化合物1	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

|(圖11C)|

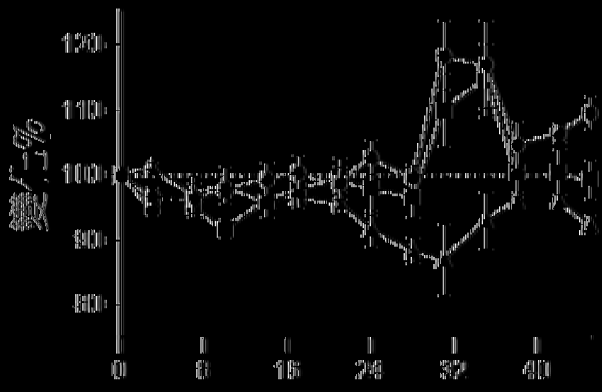
SI1799 腫瘤變化：
BxCa - PI3Kα (I 542M H1065) IR



- 載劑
- 阿培利布 50 mg/kg PO QD
- 化合物1 100 mg/kg PO QD

研究日

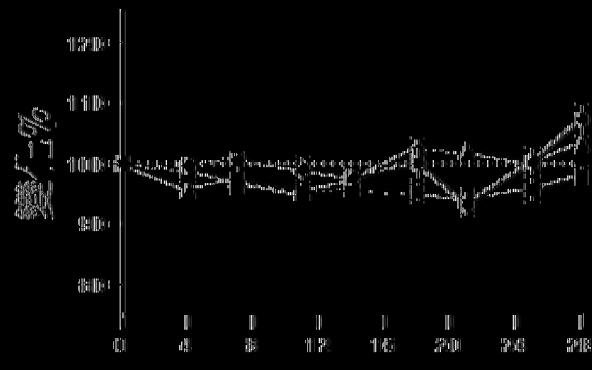
SI2652 腫瘤變化：
HNSCC - PI3Kα (I 545K)



- 載劑
- 阿培利布 50 mg/kg PO QD
- 化合物1 100 mg/kg PO QD

研究日

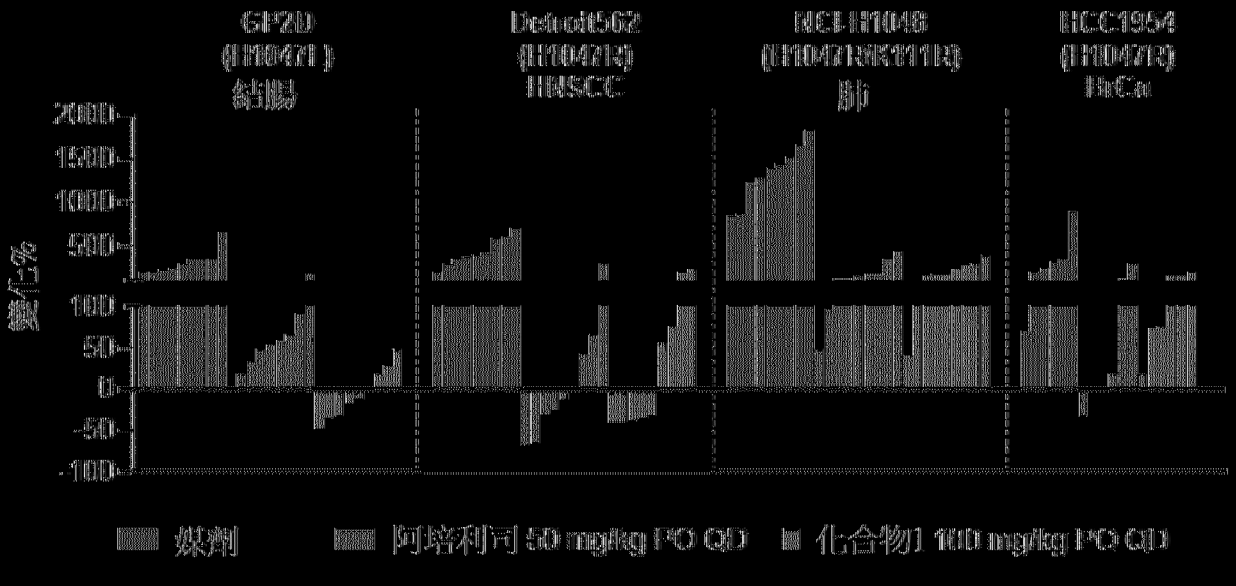
SI1056 腫瘤變化：
BxCa - PI3Kα (H1047R) IR



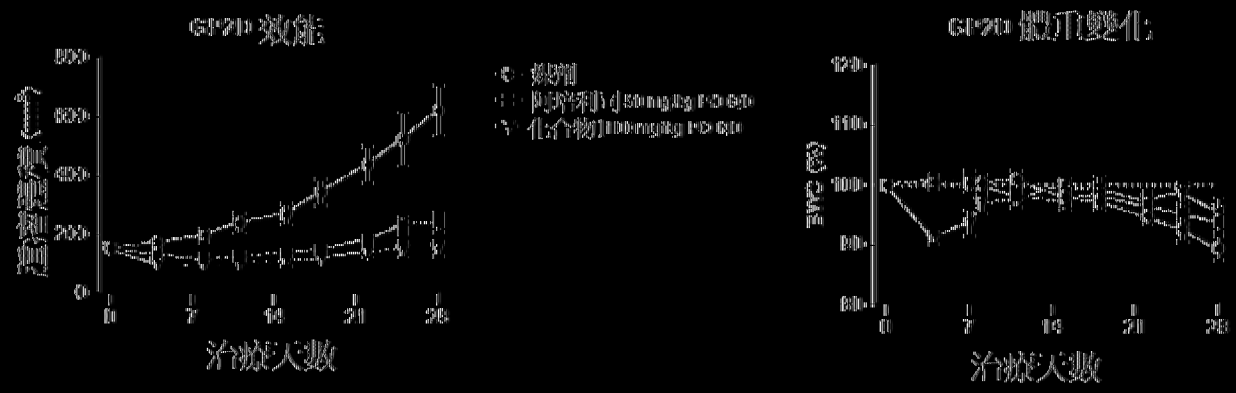
- 載劑
- 阿培利布 50 mg/kg PO QD
- 化合物1 100 mg/kg PO QD

研究日

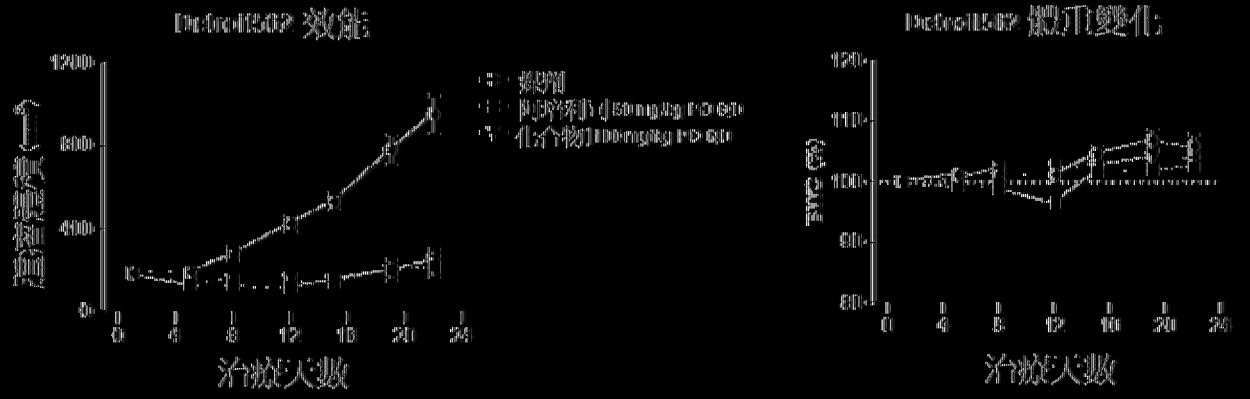
|(圖11D)|



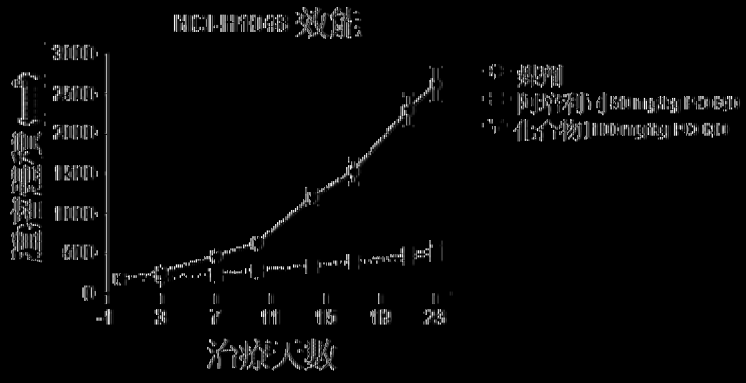
|(圖11E)|

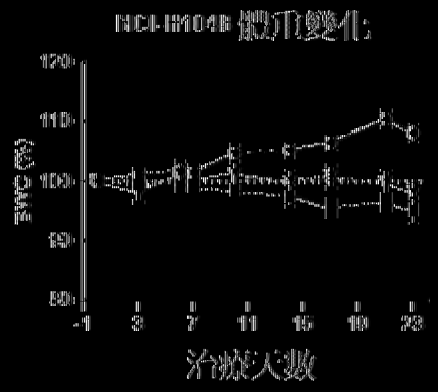


|(圖11F)|

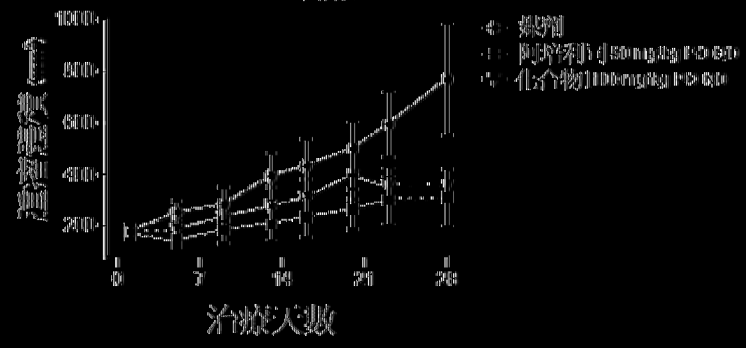


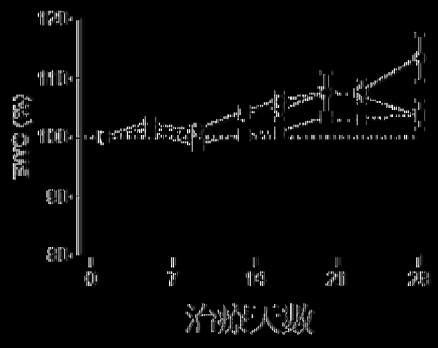
|(圖11G)|


NCI-H1048 效能
腫瘤體積 (mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-1
3
7
11
15
19
23
治療天數
載劑
阿宋利 (song.ng ro.ed)
化合物1 (0.mg/kg, p.o., qd)


NCI-H1048 體重變化
體重 (%)
120
110
100
90
80
-1
3
7
11
15
19
23
治療天數

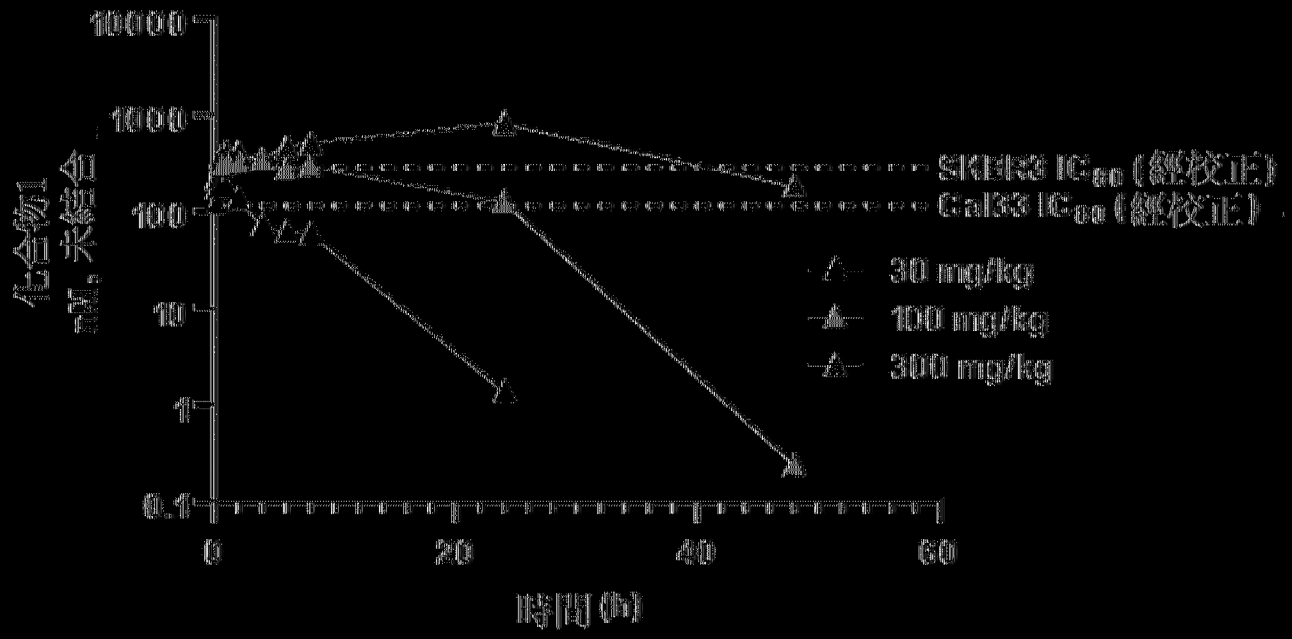
圖(十一D)


HCC1954 效能
腫瘤體積 (mm³)
1000
800
600
400
200
0
7
14
21
28
治療天數
載劑
阿宋利 (song.ng ro.ed)
化合物1 (0.mg/kg, p.o., qd)


HCC1954 體重變化
體重 (%)
120
110
100
90
80
0
7
14
21
28
治療天數

圖(十一D)

CD1小鼠中之化合物1 PK概況



[圖12]