

(21) 申請案號：110116377

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 06 日

(51) Int. Cl.:

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2020/05/08

美國

63/021,772

2020/11/23

美國

63/117,388

(71) 申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：穆迪 蘇珊 MOODY, SUSAN (US)；郝淮湘 HAO, HUAIXIANG (CN)；劉晨 LIU,

CHEN (CN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：3 共 47 頁

(54) 名稱

包含 TNO155 及那紫替尼之藥物組合

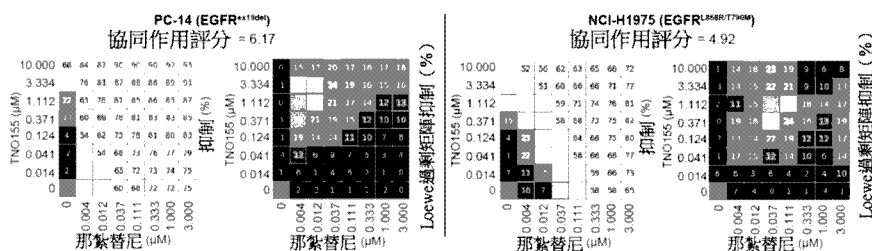
(57) 摘要

本發明關於包含 TNO155 和那紫替尼的藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防 SHP2 抑制劑與 EGFR 抑制劑組合係例如在治療癌症中有益的病症中使用此類組合及組成物之方法。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising TNO155 and nazartinib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in a SHP2 inhibitor combined with EGFR inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

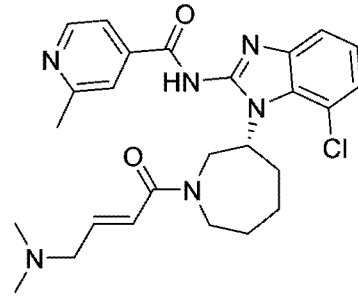
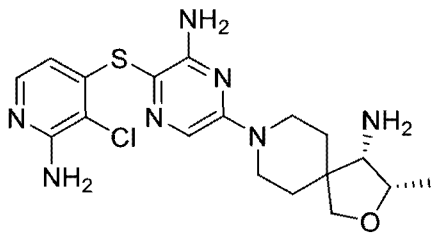
指定代表圖：

TNO155和那紫替尼的組合劑量矩陣評估了它們針對PC-14和 NCI-H1975細胞的抗增殖效應。



【圖 1】

特徵化學式：



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含TNO155及那紮替尼之藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING

TNO155 AND NAZARTINIB

### 【中文】

本發明關於包含TNO155和那紮替尼的藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防SHP2抑制劑與EGFR抑制劑組合係例如在治療癌症中有益病症中使用此類組合及組成物之方法。

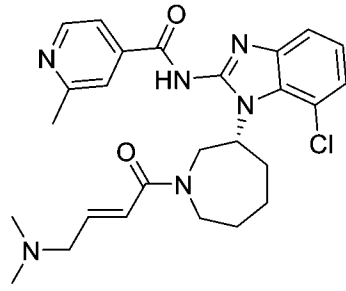
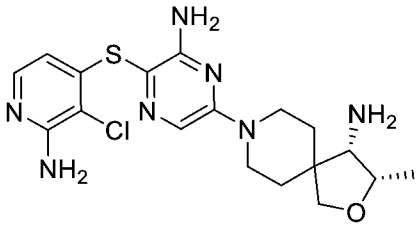
### 【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising TNO155 and nazartinib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in a SHP2 inhibitor combined with EGFR inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含TNO155及那紮替尼之藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING

TNO155 AND NAZARTINIB

### 【技術領域】

【0001】 本發明關於包含TNO155及那紮替尼（NAZARTINIB）之藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防其中SHP2抑制與EGFR抑制組合係有益的病症中、例如在治療癌症中使用此類組合和組成物之方法。本發明還關於TNO155、或其藥學上的鹽，用於治療癌症，其中將TNO155、或其藥學上的鹽與那紮替尼、或其藥學上可接受的鹽共同投與。本發明還關於那紮替尼、或其藥學上的鹽，用於治療癌症，其中將那紮替尼、或其藥學上的鹽與TNO155、或其藥學上的鹽共同投與。

### 【先前技術】

【0002】 異常受體酪胺酸激酶（RTK）傳訊係許多人類癌症的共同特徵，經常導致對於靶向該等激酶的療法之敏感性。此類癌症之實例包括EGFR突變型肺癌、KIT突變型胃腸道間質瘤（GIST）、和HER2陽性乳癌、以及頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）和RAS/BRAF-WT大腸直腸癌（CRC），最後的兩者經常過表現EGFR。SHP2係一種磷酸酶，與激活的RTK結合並在Ras/MAPK和PI3K/Akt途徑之下游轉導其傳訊。因此，SHP2的抑制會抑制RTK介導的傳訊。

【0003】 還已經描述了SHP2調節PI3K、Fak、RhoA、Ca<sup>2+</sup>振盪、Ca<sup>2+</sup>/鈣調神經磷酸酶和NFAT傳訊，且SHP2在Jak/Stat傳訊的調節中也在細胞介素傳訊下游起作用。此外，SHP2在免疫檢查點分子PD-1、B和T淋巴細胞減毒劑(BTLA)和吡啶胺2,3-雙加氧酶(IDO)的下游發出信號。因此，SHP2藉由調節腫瘤的遷移、侵襲、轉移或抗腫瘤免疫反應，在腫瘤發生中可以具有獨立於RAS/MAPK之功能。

【0004】 在世界範圍內，肺癌占全部總癌症病例之13% (160萬) 和癌症死亡之18% (140萬)。在美國，每年超過160,000人死於肺癌。在西方國家，10%-15%的非小細胞肺癌(NSCLC)患者在他們的腫瘤內帶有激活型表皮生長因子受體(EGFR)突變(在美國每年有20,000至30,000新患者)，而亞洲國家已報告的比率高達30%-40%。主要致癌EGFR突變(L858R以及ex19del)大約占EGFR突變型NSCLC的90%。這導致促進存活、增殖、血管發生和轉移的多個途徑的激活。

【0005】 使用第1代EGFR抑制劑(例如埃羅替尼、吉非替尼)，患有EGFR突變型NSCLC的患者具有高疾病控制率，但是總是會發展抗性。大約50%的抗性腫瘤帶有EGFR看門人T790M突變，同時另外50%帶有多種遺傳改變，這在很多情況下促進彙聚在SHP2上的平行傳訊(例如MET、ERBB2、HGF的擴增)。此外，使用第3代EGFR抑制劑(例如那紮替尼和奧希替尼)，發生EGFR T790M突變的患者具有高疾病控制率，但是也發展了對該等藥劑的抗性。對該等藥劑的抗性並沒有很好地表徵，但是在一些情況下，已經發現與EGFR C797S突變(這破壞了第3代EGFR抑制劑的結合)或MET或FGFR1之擴增相關。該等發現突出顯示了該等癌症對RTK傳訊的連續依賴，這應該預測了對SHP2抑制之敏感性。對於該等患者而言，仍然沒有分子靶向治療選項。

【0006】約 30%的 NSCLC 帶有激活型 KRAS 突變，並且該等突變與對 EGFR TKI 的抗性相關。該等突變在位置 12、13、或 61 處引入了胺基酸取代，並且 G12C 突變係肺癌中最常見的 KRAS 突變中的一種，見於約 12%肺腺癌中。有趣的是，在同一腫瘤中，很少檢測到 EGFR 和 KRAS 突變，表明它們可能在肺腫瘤發生中起到功能上等效的作用。已經證明 KRAS 的直接抑制具有挑戰性，除了在靶向 KRASG12C 的最近進展以外。而是，作為單一藥劑或組合，在 KRAS 突變型 NSCLC 中，臨床上已經開發並且測試了靶向 KRAS 的下游傳訊節點（例如 RAF、MEK 和 ERK）的抑制劑。儘管有該等努力，然而，並沒有批准靶向療法用於患有 KRAS 突變型 NSCLC 的患者。

【0007】在世界範圍內，每年診斷出大約 550,000 個頭頸癌（HNSCC）的病例。在美國，估計每年發生大約 50,000 個病例，其中大約三分之一的患者在診斷的 5 年內去世。頭頸癌特徵在於 EGFR、FGFR、及其配位基的頻繁擴增，並且大約 90%具有鱗狀組織學。此外，在轉移性/不可切除的頭頸部鱗狀細胞癌中，已經表明靶向 EGFR 的單株抗體西妥昔單抗的抗腫瘤功效。然而，在這一患者群體中，使用含西妥昔單抗的方案的控制疾病係相對壽命短的，並且在關於標準照護療法進展後，在此指示中，只保留了很少的治療選項。在 HNSCC 中，RTK 傳訊組分的高頻率擴增或過表現，結合臨床前數據，表明了 HNSCC 細胞系對抑制的 SHP2 阻抑的高敏感率，表明該等癌症可能是對 SHP2 抑制敏感的。

【0008】全球每年診斷出大約 232,000 個新的皮膚黑素瘤的病例，其中發病率已經穩定增加幾十年。在黑素瘤的發展和進展中，MAPK 途徑起到主要作用。BRAF 突變發生在 40%-60%的黑素瘤患者中，並且 NRAS 突變發生在 15%-20%的黑素瘤患者中。該等突變組成性地激活 MAPK 途徑中的 BRAF 和下游訊

息傳導，發出癌細胞增殖和存活的信息。在黑素瘤中，在 MAPK 途徑中，突變頻率最高的第三位基因係 NF1，它在黑素瘤中以約 14% 突變，其中預測超過一半的其該等突變導致功能缺失。NF1 突變的黑素瘤占約一半的 BRAF 和 NRAS 野生型黑素瘤。NF1 突變的黑素瘤患者傾向於具有更高的突變負荷和更差的預後。很多該等患者確實響應於 PD-1 抑制劑，但是對於使用 PD-1 抑制劑治療係難治的或在 PD-1 抑制劑治療後已經復發的那些患者而言，仍然存在未滿足的醫學需求。

**【0009】** 很多其他轉移性/不可切除的實體惡性腫瘤顯示了依賴於 RTK 傳訊，例如 KIT 或 PDGFRA 突變型 GIST（它經常對於伊馬替尼係敏感的），K/NRAS-WT CRC（它可顯示了對於西妥昔單抗和帕木單抗的敏感性），髓樣甲狀腺癌（它經常對於 RET、VEGFR、和 EGFR 靶向的 TKI 凡德他尼係敏感的），或 ALK 重排的 NSCLC（它通常響應於克唑替尼或色瑞替尼）。在其中對已經描述的此類藥劑具有抗性的機制的情况下，RTK 傳訊的重新激活係常見的，並且將預期它能預測對 SHP2 抑制的敏感性。

**【0010】** TNO155 係野生型 SHP2 的選擇性的、口服生物可利用的變構抑制劑。在臨床前癌症模型（體外和體內）中，TNO155 已經表明了顯著的功效。在臨床前模型中，對 RTK 抑制（suppression 或 inhibition）的敏感性預測了對 TNO155 的敏感性，而 RAS、BRAF 或 PTPN11（編碼 SHP2 的基因）中的組成性激活型突變的存在預測了缺乏對 TNO155 的敏感性。該等觀察與 RAS 和 BRAF 上游的 RTK 傳訊中 SHP2 的作用、和 TNO155 抑制野生型 SHP2 的生物化學證據一致。在存活和增殖依賴於 RTK 傳訊的細胞系和異種移植物腫瘤模型中，TNO155 表明了有效的絲裂原活化蛋白激酶（MAPK）途徑藥效動力學調節和抗增殖活性。

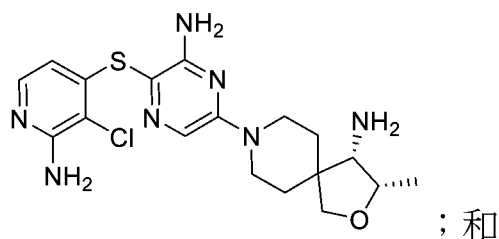
【0011】 那紮替尼係第3代EGFR TKI，其不可逆地結合EGFR C797，並且針對EGFR敏化突變（例如ex19del、L858R）以及看門人突變T790M具有活性。對於第1代直到第3代EGFR TKI的描述的抗性機制包括以下突變：該等突變使得突變EGFR對於TKI不敏感，以及激活其他RTK旁路途徑，例如MET或HGF擴增；甚至在給定腫瘤內，抗性機制可以是異質的。因此，甚至在異質性的背景下，TNO155與那紮替尼組合仍可以阻止或延遲很多描述的抗性機制。

【0012】 由於二次EGFR突變或MET擴增，本發明之組合TNO155和那紮替尼可以克服對於EGFR抑制劑的獲得性抗性。此外，TNO155和那紮替尼的組合係協同的，與持續的ERK抑制一致，並且在選自但不限於以下的癌症的治療中將是有益的：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

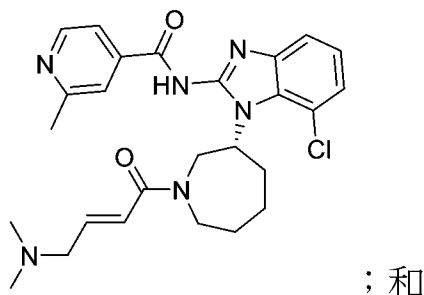
### 【發明內容】

【0013】 本發明提供了藥物組合，該藥物組合包含：

【0014】 (a) (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（TNO155）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



【0015】 (b) (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺（那紮替尼）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



【0016】 TNO155或其藥學上可接受的鹽和那紮替尼或其藥學上可接受的鹽的組合在本文中也被稱為「本發明之組合」。

【0017】 在本發明之組合的另一個實施方式中，TNO155或其藥學上可接受的鹽和那紮替尼或其藥學上可接受的鹽係在相同配製物中。

【0018】 在本發明之組合的另一個實施方式中，TNO155或其藥學上可接受的鹽和那紮替尼或其藥學上可接受的鹽係在分開的配製物中。

【0019】 在另一個實施方式中，本發明之組合用於同時或依序（以任何順序）投與。

【0020】 在另一個實施方式中是用於治療或預防有需要的受試者中的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的本發明之組合。

【0021】 在該方法的另一個實施方式中，癌症選自：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0022】 在該方法的另一個實施方式中，癌症選自EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0023】 在另一個實施方式中，本發明提供了用於在癌症的治療中使用的本發明之組合，該癌症係例如選自以下的癌症：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0024】 在另一個實施方式中，本發明提供了用於在製造用於治療選自以下的癌症的藥物中使用的本發明之組合：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0025】 在另一個實施方式中是藥物組成物，該藥物組成物包含本發明之組合。

【0026】 在另一個實施方式中，藥物組成物進一步包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

#### 【圖式簡單說明】

【0027】 [圖1]：TNO155和那紮替尼的組合劑量矩陣評估了它們針對PC-14和NCI-H1975細胞之抗增殖效應。顯示了在6天測定和相應的Loewe過剩矩陣中，化合物處理的細胞的抑制百分比的平均值（ $n = 3$ ）（相對於DMSO處理的對照）。

【0028】 [圖2]：與來自PC-14細胞的裂解液一起的所示蛋白之免疫印跡，其中用那紮替尼（0.1或0.3  $\mu\text{M}$ ）、3  $\mu\text{M}$  TNO155，或那紮替尼及TNO155的組合處理該等細胞4 h或24 h。

【0029】 [圖3]：在用媒介物、奧希替尼（10 mg/kg體重（mpk），每天一次）、TNO155（10 mpk，每天兩次）、或奧希替尼和TNO155的組合進行處理後，

在裸鼠中，EGFR突變型NSCLC患者來源的異種移植物的腫瘤體積隨時間的百分比變化。

## 【實施方式】

### 定義

**【0030】** 除非另外說明，否則上文和下文中使用的通用術語較佳的是在本揭露的上下文中具有以下含義，其中無論在什麼情況下使用的更通用的術語可以彼此獨立地由更具體的定義代替或保留，從而定義本發明之更詳細實施方式：

**【0031】** 如本文所用的，術語「受試者」或「患者」旨在包括易於患有癌症或任何障礙（直接或間接涉及癌症）或受其折磨的動物。受試者的實例包括哺乳動物，例如人、猿、猴、狗、乳牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠和轉基因非人動物。在一個實施方式中，受試者係人，例如患有癌症、具有患癌症的風險或可能易於患有癌症的人。

**【0032】** 如本文所用的術語「治療（treating）」或「治療（treatment）」包括解除、減輕或緩解受試者的至少一種症狀或者實現疾病進展延遲的治療。例如，治療可以是減弱障礙的一種或幾種症狀或者完全根除障礙（如癌症）。在本揭露的含義範圍內，術語「治療」還表示阻止、延遲發作（即在疾病的臨床表現之前的時間段）和/或降低疾病發展或疾病惡化之風險。

**【0033】** 除非另外指明，否則術語「包含」和「包括」在本文中以其開放式和非限制性含義使用。

**【0034】** 除非本文另外指明或明顯與上下文矛盾，否則在描述本發明之上下文中（尤其是在以下請求項的上下文中），術語「一個」、「一種」和「該」

以及類似的指示詞應當被解釋為涵蓋單數和複數這兩者。當將複數形式用於化合物、鹽等時，這也意指單一化合物、鹽等。

**【0035】** 按照本領域慣例，劑量係指游離形式的治療劑之量。例如，當提及 150 mg 的那紮替尼劑量，並且那紮替尼以其甲磺酸鹽使用時，所用治療劑的量相當於 150 mg 游離形式的那紮替尼。

**【0036】** 術語「約 (about)」和「大約 (approximately)」通常表示在給定測量的性質或精度的情況下測量的量的可接受的誤差度。示例性誤差度在給定值或值範圍的 20% 內，典型地在 10% 內，並且更典型地，在 5% 內。特別地，當劑量被提及為「約」特定值時，其旨在包括在指定值  $\pm 10\%$  附近的範圍。

**【0037】** 特別地，當劑量被提及為「約」特定值，或劑量被稱為特定值（即該特定值前無術語「約」）時，其旨在包括在指定值  $\pm 10\%$  或  $\pm 5\%$  附近的範圍。

**【0038】** 術語「組合療法」或「與.....組合」或「與.....共同投與」係指投與兩種或更多種治療劑以治療在本揭露中描述的病症或障礙（例如癌症）。這種投與涵蓋以基本上同時的方式共同投與該等治療劑，如以具有固定比率的活性成分之單個膠囊投與。可替代地，這種投與涵蓋在多個容器中或在每種活性成分的獨立容器（例如，膠囊、粉末和液體）中共同投與。可以將粉末和/或液體在投與之前重構或稀釋到所希望之劑量。另外，這種投與也涵蓋在大致相同的時間或在不同的時間順序使用每種類型之治療劑。在任何一種情況下，治療方案將在治療本文所述之病症或障礙方面提供藥物組合之有益作用。

**【0039】** 組合療法可以提供「協同」並且證明係「協同的」，即，當活性成分一起使用時所實現的效應大於由分別使用該等化合物所產生的效應的總和。當將活性成分為下述情形時可以獲得協同效應：(1) 共同配製並以組合的單位劑量配製物的形式同時投與或遞送；(2) 以單獨配製物的形式交替或平行遞送；或 (3) 藉由一些其他方案進行。當以交替療法遞送時，可以在依序（例如藉由在

單獨注射器中不同之注射) 投與或遞送化合物時獲得協同效應。通常，在交替療法期間，將有效劑量的每種活性成分依序地即順次地投與，而在組合療法中，將有效劑量的兩種或更多種活性成分一起投與。

**【0040】** 如本文所用，術語「藥物組合」係指在一個劑量單位形式中之固定組合、或用於組合投與之非固定組合或成套藥盒，其中兩種或更多種治療劑可以在同一時間獨立地投與或在時間間隔內分別投與，特別地其中該等時間間隔允許組合配偶體顯示合作性例如協同效應。

**【0041】** 如本文所用的，「協同效應」係指兩種治療劑（例如像作為SHP2抑制劑的化合物TNO155、和作為EGFR抑制劑的那紮替尼）的作用，以產生如下效果，例如減緩增殖性疾病（特別是癌症）或其症狀的症狀進展），這比自身投與的每種藥物的效果之簡單加和要大。可以例如使用合適之方法計算協同效應，該合適之方法如Sigmoid-Emax方程（Holford, N. H. G. 和Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. [臨床藥物動力學] 6: 429-453 (1981)）、Loewe可加性方程（Loewe, S. 和Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. [實驗病理學與藥理學檔案] 114: 313-326 (1926)）以及中效方程（Chou, T. C. 和Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. [酶調控研究進展] 22: 27-55 (1984)）。上面所指的每個方程式都可以應用於實驗數據以生成相應的圖以說明評估藥物組合的效果。與上文提到的方程相關的相應的圖分別是濃度-效果曲線、等效線圖曲線和組合指數曲線。

**【0042】** 本發明之組合（TNO155和那紮替尼）還旨在表示未經標記的形式以及化合物的同位素標記形式。同位素標記的化合物的一個或多個原子被具有選定原子質量或質量數的原子取代。可以摻入TNO155和那紮替尼的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧和氯的同位素，例如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 。本發明包括同位素標記的TNO155和那紮替尼，例如其中存在放射性同位素（如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ ）或非放射性同位素（如 $^2\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$ ）。同位素標記的TNO155和那紮

替尼可用於代謝研究（用 $^{14}\text{C}$ ）、反應動力學研究（例如用 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ ）、檢測或成像技術，例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定，或用於患者的放射治療。本發明之同位素標記的化合物通常可藉由熟悉該項技術者已知的常規技術或與在使用適當的同位素標記的試劑的所附實例中所述之那些類似之方法來製備。

**【0043】** 此外，用較重的同位素，特別是氘（即， $^2\text{H}$ 或D）取代可以提供來源於更大的代謝穩定性（例如，體內半衰期延長或劑量需求減少或治療指數改善）的某些治療優點。應當理解，在此上下文中，氘可以被認為係TNO155或那紮替尼的取代基。這種較重的同位素（特別是氘）的濃度可以由同位素富集因子來定義。如本文所用的術語「同位素富集因子」係指同位素豐度與指定同位素的天然豐度之間之比率。如果TNO155或那紮替尼中的取代基指示氘，這種化合物具有針對每個指定的氘原子的同位素富集因子為至少3500（在每個指定的氘原子上52.5%氘摻入）、至少4000（60%氘摻入）、至少4500（67.5%氘摻入）、至少5000（75%氘摻入）、至少5500（82.5%氘摻入）、至少6000（90%氘摻入）、至少6333.3（95%氘摻入）、至少6466.7（97%氘摻入）、至少6600（99%氘摻入）、或至少6633.3（99.5%氘摻入）。

#### 較佳的實施方式的描述

**【0044】** TNO155係試驗藥劑，其係口服生物可利用的SHP2活性的小分子抑制劑。SHP2轉導激活的RTK的下游傳訊。在臨床前模型中，腫瘤對RTK的依賴預示著對SHP2之依賴。

**【0045】** 在一個實施方式中是治療癌症之方法，該方法包括將藥物組成物與第二治療劑組合施用於有需要的受試者，該藥物組成物包含(3S,4S)-8-(6-胺基

-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0046】 在另一個實施方式中，癌症選自：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0047】 在另一個實施方式中，癌症處於晚期或轉移性的階段。

【0048】 在另一個實施方式中，受試者係患有以下的患者：晚期NSCLC，其帶有激活型EGFR突變，和在用標準照護(SOC)EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)情況下具有進展（或不具有可獲得的SOC EGFR TKI），以及在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或晚期NSCLC，其帶有KRAS G12突變，在用SOC情況下具有進展；或晚期HNSCC，其在使用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或晚期食道SCC，其在使用含鉑化學療法情況下具有進展；或晚期CRC，其缺乏激活型KRAS（除了KRAS G12C以外）、NRAS、或BRAF突變，和在用氟嘧啶、奧沙利鉑、和伊立替康情況下具有進展；或晚期NRAS/BRAF WT皮膚黑素瘤，其在使用SOC情況下具有進展；或晚期GIST，其在使用SOC情況下具有進展。

【0049】 在另一個實施方式中，受試者係患有以下癌症中的一種或多種的患者：

【0050】 a. 晚期NSCLC，其在使用奧希替尼或那紮替尼情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失、L858R）。

【0051】 b. 晚期NSCLC，其在使用第1和/或第2代EGFR TKI（例如埃羅替尼、吉非替尼、阿法替尼）情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），並且在用該等藥劑情況下進展後，已經顯示出缺乏T790突變。

【0052】 c. 晚期NSCLC，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），在用作為最近現有療法的奧希替尼情況下進展（持續奧希替尼治療，直到開始研究治療之前2週（並且因此在篩選期期間，繼續奧希替尼治療））或最近中斷奧希替尼的此類患者。

【0053】 在另一個實施方式中，癌症係EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0054】 在另一個實施方式中，受試者係患有以下癌症中的一種或多種的患者：

【0055】 a. 晚期NSCLC，其在用奧希替尼或那紮替尼情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失、L858R）。

【0056】 b. 晚期NSCLC，其在用第1和/或第2代EGFR TKI（例如埃羅替尼、吉非替尼、阿法替尼）情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），並且在用該等藥劑情況下進展後，已經顯示出缺乏T790突變。

【0057】 c. 晚期NSCLC，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），在用作為最近現有療法的奧希替尼情況下進展（持續奧希替尼治療，直到開始研究治療之前2週（並且因此在篩選期期間，繼續奧希替尼治療））或最近中斷奧希替尼的此類患者。

【0058】 在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0059】 在另一個實施方式中，癌症係KRAS突變型非小細胞肺癌。

【0060】 在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）。

【0061】 在另一個實施方式中，癌症係黑素瘤。

【0062】 在另一個實施方式中，癌症係胃腸道間質瘤（GIST）。

【0063】 在另一個實施方式中，癌症係大腸直腸癌（CRC）。

【0064】 在另一個實施方式中，癌症係髓樣甲狀腺癌。

【0065】 在另一個實施方式中，癌症係ALK重排的NSCLC。

【0066】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【0067】 在另一個實施方式中，投與於有需要的受試者的(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑的量對治療癌症係有效的。

【0068】 在另一個實施方式中，第二治療劑係EGFR抑制劑。

【0069】 在另一個實施方式中，第二治療劑係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0070】 在另一個實施方式中，按範圍從每天約40 mg至約80 mg的劑量，伴隨或不伴隨食物，口服投與奧希替尼。

【0071】 在另一個實施方式中，按80 mg/天的劑量，伴隨或不伴隨食物，口服投與奧希替尼。

【0072】 在另一個實施方式中，該EGFR抑制劑係(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺、或其藥學上可接受的鹽。

【0073】 在另一個實施方式中，按範圍從約1.5 mg/天至約100 mg/天，例如從約1.5 mg/天至約60 mg/天或從約20 mg/天至約60 mg/天的劑量，口服投與(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺。

【0074】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺以約1.5 mg/天、或3

mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天、或70 mg/天、或80 mg/天、或90 mg/天、或100 mg/天的劑量口服投與。

【0075】 在另一個實施方式中，按2週停藥隨後是1週停藥的週期，施用劑量(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘐-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺。因此，在另一個實施方式中，按2週給藥隨後是1週停藥的21天週期，以每天20 mg、30 mg、40 mg、60 mg、80 mg或100 mg的劑量，口服投與(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘐-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺。

【0076】 在另一個實施方式中，按範圍從約75 mg/天至350 mg/天的劑量，口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

【0077】 在另一個實施方式中，按約75 mg/天、或100 mg/天、或150 mg/天、或200 mg/天、或250 mg/天、或300 mg/天、或350 mg/天的劑量，口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

【0078】 在另一個實施方式中，按150 mg/天，口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

【0079】 在另一個實施方式中是治療癌症之方法，該方法包括向有需要的患者投與(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘐-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺，其以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天、或70 mg/天、或80 mg/天、或90 mg/天、或100 mg/天的劑量口服投與。

【0080】在另一個實施方式中，按2週給藥隨後是1週停藥的21天週期，以每天20 mg、30、40或60 mg的劑量，口服投與(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺。

【0081】在另一個實施方式中，癌症選自：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0082】在另一個實施方式中，癌症係EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0083】在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0084】在另一個實施方式中，癌症係KRAS突變型非小細胞肺癌。

【0085】在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）。

【0086】在另一個實施方式中，癌症係黑素瘤。

【0087】在另一個實施方式中，癌症係胃腸道間質瘤（GIST）。

【0088】在另一個實施方式中，癌症係大腸直腸癌（CRC）。

【0089】在另一個實施方式中，癌症係髓樣甲狀腺癌。

【0090】在另一個實施方式中，癌症係ALK重排的NSCLC。

【0091】在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【0092】在另一個實施方式中，第二治療劑係EGFR抑制劑。

【0093】在另一個實施方式中，第二治療劑係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0094】 在另一個實施方式中，該EGFR抑制劑係(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺、或其藥學上可接受的鹽。

【0095】 在另一個實施方式中，按約75 mg/天、或100 mg/天、或150 mg/天、或200 mg/天、或250 mg/天、或300 mg/天、或350 mg/天的劑量，口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

【0096】 在另一個實施方式中，按150 mg/天，口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

【0097】 在一個實施方式中，關於本發明之藥物組合，係包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合。

【0098】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽分開地、同時地或依序地（以任何順序）投與。

【0099】 在另一個實施方式中，藥物組合用於口服投與。

【0100】 在另一個實施方式中，(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺係呈口服劑型（劑量強度1.5 mg、5 mg、10 mg和50 mg的硬膠囊）。

【0101】 在另一個實施方式中，(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺係呈口服劑型（劑量強度 25 mg或50 mg的硬膠囊）。

【0102】 在另一個實施方式中，係藥物組成物，該藥物組成物包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑。

【0103】 在另一個實施方式中，係(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合，用於在以下的治療中使用：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0104】 在另一個實施方式中，係(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合，用於在EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）的治療中使用。

【0105】 在另一個實施方式中，係(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合之用途，用於製造用於

治療選自以下的癌症的藥物：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。

【0106】在另一個實施方式中，係治療癌症之方法，該癌症選自：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC；該用途包括向有需要的患者投與(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合，或包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑的藥物組成物。

【0107】在另一個實施方式中，係治療包括選自以下的癌症之方法：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC；向有需要的患者投與(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合，或包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺

基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑的藥物組成物。

【0108】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘧-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天的劑量口服投與。

【0109】 在另一個實施方式中，按約75 mg/天、或100 mg/天、或150 mg/天、或200 mg/天、或250 mg/天、或300 mg/天、或350 mg/天的劑量，口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

【0110】 在另一個實施方式中，按約150 mg/天的劑量，連續口服投與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺。

## 藥理學及效用

【0111】 非小細胞肺癌-在2012年，在世界範圍內，有大約180萬人被診斷患有肺癌，並且估計有160萬人死於這種疾病。非小細胞肺癌在肺癌中占大約85%，其中腺癌和鱗狀細胞癌係最常見的亞型。針對在成藥驅動癌基因（例如EGFR、ALK、或ROS）中不帶有遺傳改變的晚期非小細胞肺癌（NSCLC）的標準護理治療包括並行或依序投與化學療法和免疫療法。雖然該等治療提供了臨床益處，但是大多數患者在一年內經歷了疾病進展，並且患有晚期NSCLC的患者的預後仍然很差。使用免疫檢查點抑制劑的用於NSCLC的免疫療法已經表明係有前景的，其中一些NSCLC患者經歷了持續數年的持久疾病控制。然而，此類長期非進展係不常見的，並且使用檢查點抑制劑進行免疫療法情況下，組合治

療策略可以增加響應並且實現持久緩解的患者的比例，對於這種策略係迫切需要的。在大約30%的肺腺癌中，KRAS癌基因中發生激活型突變，並且在一些研究中，這已經與差的結果相關。沒有批准直接靶向突變KRAS的藥物，所以用於晚期KRAS突變型NSCLC的標準護理也是上述化學療法和免疫療法。

【0112】 全球每年診斷出大約232,000個新的皮膚黑素瘤的病例，其中發病率已經穩定增加幾十年。在黑素瘤的發展和進展中，MAPK途徑起到主要作用。BRAF突變發生在40%-60%的黑素瘤患者中，並且NRAS突變發生在15%-20%的黑素瘤患者中。該等突變組成性地激活MAPK途徑中的BRAF和下游訊息傳導，發出癌細胞增殖和存活的信號。

【0113】 在黑素瘤中，在MAPK途徑中，突變頻率最高的第三位基因係NF1，它在黑素瘤中以約14%突變，其中預測超過一半的其該等突變導致功能缺失。NF1突變的黑素瘤占約一半的BRAF和NRAS野生型黑素瘤。NF1突變的黑素瘤患者傾向於具有更高的突變負荷和更差的預後。很多該等患者確實響應於PD-1抑制劑，但是對於使用PD-1抑制劑治療係難治的或在PD-1抑制劑治療後已經復發的那些患者而言，仍然存在未滿足的醫學需求。

【0114】 TNO155係野生型SHP2的同類首個變構抑制劑。SHP2係由兩個N末端SH2結構域、一個經典的PTP結構域和一個C末端尾部組成的、泛表現的非受體蛋白酪胺酸磷酸酶（PTP）。磷酸酶活性被結合到PTP結構域（封閉構象）的兩個SHP2結構域自身抑制。當受體酪胺酸激酶（RTK）激活時，SHP2被募集到質膜上，在此處與激活的RTK和許多銜接蛋白結合，藉由激活RAS/MAPK途徑來傳遞傳訊。TNO155結合SHP2的非活性或「封閉」構象，從而阻止其開口進入活性構象。這就阻止了從激活的RTK到下游RAS/MAPK途徑的傳訊的轉導。

【0115】 TNO155已在多種RTK依賴性人癌細胞系和體內異種移植物中顯示出功效。在例如以下的RTK依賴性人癌症模型中，TNO155的體外和體內臨床

前評估證明對SHP2磷酸酶的選擇性和有效的抑制：EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及ALK重排的NSCLC。可以藉由評估MAPK傳訊途徑中的生物標誌物（如磷酸化ERK1/2（pERK）水平的降低和雙特異性磷酸酶6（DUSP6）mRNA轉錄物的下調）測量SHP2抑制。在KYSE-520（食管鱗狀細胞癌）和DETROIT-562（咽部鱗狀細胞癌）癌細胞系中，體外pERK IC50分別為8 nM（3.4 ng/mL）和35 nM（14.8 ng/mL），並且抗增殖IC50分別為100 nM（42.2 ng/mL）和470 nM（198.3 ng/mL）。TNO155的抗增殖效應揭示其在依賴RTK傳訊的癌細胞系中最為有效。在體內，藉由口服投與TNO155（20 mg/kg）抑制SHP2達到了DUSP6 mRNA轉錄物在EGFR依賴性DETROIT-562癌細胞系中降低大約95%並且當以每日兩次方案給藥時消退47%。劑量分級研究連同腫瘤DUSP6生物標誌物的調節表明當至少80%的給藥間隔獲得50% PD抑制時達到最大功效。

**【0116】** 表皮生長因子受體（EGFR）係攜帶激活EGFR突變的NSCLC中已確認的關鍵治療靶標。用第1代（例如厄洛替尼（erlotinib），吉非替尼（gefitinib））和第2代（例如阿法替尼（afatinib），達克替尼（dacomitinib））EGFR抑制劑在EGFR突變體晚期/不可切除性NSCLC群體中進行了大量試驗，並且始終證明在這一群體中，EGFR酪胺酸激酶抑制劑（TKI）的功效優於化學療法。已經表明，對第1代EGFR TKI的抗性係藉由EGFR「看門人（gatekeeper）」T790M突變（該突變削弱TKI的結合）的發展以及藉由激活包括MET和ERBB2擴增在內的其他RTK途徑而產生的。使用抑制EGFR激活和看門人突變的第3代不可逆EGFR抑制劑（例如奧希替尼（osimertinib），諾司替尼（rociletinib））的臨床試驗已經證明，在EGFR T790M突變型NSCLC中的功效，從而突出了它們對EGFR傳訊的持續依賴性。對第3代抑制劑已經產生抗性的癌症的新數據表明該等癌症繼續針對

激活的RTK傳訊具有選擇性，並且具有已描述的EGFR（C797S）中的抗性突變以及RTK擴增（*MET*、*ERBB2*、*FGFR1*）。對於已經對第1/2代和第3代EGFR TKI產生抗性的癌症患者，治療選擇有限。由於SHP2轉導EGFR傳訊，並且臨床前模型已經證明RTK依賴和SHP2依賴之間有很強的相關性，因此無論抗性係由EGFR的傳訊還是其他RTK的傳訊驅動，TNO155都有望在該等癌症中提供臨床益處。

【0117】 90%以上的頭頸部癌症以EGFR的過表現或擴增為特徵；其他RTK（特別是FGFR及其配位基）的擴增/過表現也很常見。還證明了西妥昔單抗（cetuximab）在晚期HNSCC中抑制EGFR的臨床益處，但疾病控制並不持久。HNSCC中的適度EGFR抑制功效可能與藉由其他RTK的補償性傳訊（其可以用TNO155治療進行SHP2抑制來消除）有關。此外，臨床前測試將頭頸部癌細胞鑒定為對SHP2抑制具有最高頻率敏感性的譜系。

【0118】 患有轉移性或不可切除性RTK驅動的癌症（如間變性淋巴瘤激酶（*ALK*）重排的NSCLC或幹細胞因子受體（*KIT*）突變體胃腸道間質瘤（GIST））的患者受益於直接靶向該等RTK的分子，但總是會產生對該等藥劑的抗性。抗性機制經常包括靶向RTK的藥物抗性突變和/或旁路RTK途徑的激活；在大多數情況下，另外的治療選擇係有限的。用TNO155靶向SHP2係此類RTK依賴性癌症中的合理方法。

【0119】 那紮替尼係靶向型共價表皮生長因子受體（EGFR）抑制劑，其選擇性抑制EGFR的一個或多個激活（L858R，外顯子19缺失（ex19del））型突變和T790M抗性突變，同時保留野生型（WT）EGFR。已經在7個臨床試驗中，研究了那紮替尼。在患有EGFR突變的NSCLC的患者中的那紮替尼的首次人體研究中，確定了單劑那紮替尼的推薦II期劑量係150 mg QD（在從75 mg至350 mg QD 7個劑量水平中測試-並沒有確定最大耐受劑量，在所有劑量下，都觀察到抗腫瘤

功效)。在患有晚期EGFR突變的NSCLC的預治療的和未進行治療的患者中，已經顯示出那紮替尼的有前景的抗腫瘤活性。

**【0120】** 使用EGFR抑制劑（例如埃羅替尼、吉非替尼、奧希替尼），患有EGFR突變型NSCLC的患者具有高疾病控制率，但是總是會發展抗性。抗性機制係異質的，但是常常導致突變EGFR傳訊的恢復和/或除了EGFR以外的RTK（例如MET）的或其配位基的擴增或過表現。由於SHP2抑制損害經由多種RTK的傳訊，TNO155與那紮替尼的組合具有阻斷多種異質抗性機制的潛力（該等機制可以在腫瘤內的不同植株中出現），同時維持對激活存在於每個腫瘤細胞中的驅動致癌EGFR突變的抑制。因為那紮替尼與降低的左室射出分率的不良事件不相關，所以選擇那紮替尼來與TNO155組合。針對奧希替尼（另一種第3代EGFR TKI（Tagrisso®處方資訊））已經描述了此類事件。

**【0121】** 以下實例中展現的臨床前數據提供了SHP2抑制劑（TNO155）和EGFR抑制劑（那紮替尼）的組合發揮了顯著組合益處的體外和體內證據。

**【0122】** 因此，預期本發明之組合療法為患有例如以下的NSCLC的患者帶來特別的益處，例如伴隨耐受性的組合功效，例如伴隨減少的副作用（例如減小的皮膚毒性和/或心肌病）：NSCLC（例如晚期NSCLC），其帶有激活型EGFR突變，和在用標準照護（SOC）EGFR酪胺酸激酶抑制劑（TKI）情況下具有進展（或不具有可獲得的SOC EGFR TKI），以及在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或NSCLC（例如晚期NSCLC），其帶有KRAS G12突變，在用SOC情況下具有進展；或HNSCC，其在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或

**【0123】** 或為患有以下的患者帶來特別的益處：

**【0124】** a. NSCLC（例如晚期NSCLC），其在用奧希替尼或那紮替尼情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失、L858R）。

【0125】 b. NSCLC（例如晚期NSCLC），其在用第1和/或第2代EGFR TKI（例如埃羅替尼、吉非替尼、阿法替尼）情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），並且在用該等藥劑情況下進展後，已經顯示出缺乏T790突變。

【0126】 c. NSCLC（例如晚期NSCLC），帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），在用作為最近現有療法的奧希替尼情況下進展（持續奧希替尼治療，直到開始研究治療之前2週（並且因此在篩選期期間，繼續奧希替尼治療））或對於最近中斷奧希替尼的患者。

## 藥物組成物

【0127】 在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該組成物包含治療有效量的TNO155和那紮替尼，其與一種或多種藥學上可接受的載劑（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。如下面詳細描述的，本發明之藥物組成物可特別配製用於固體或液體形式投與（包括適合口服投與的那些，例如浸液（水性或非水性溶液或懸浮液）、片劑（例如，針對口腔、舌下和全身吸收的那些）、大丸劑、粉劑、顆粒劑、糊劑（應用於舌））。

【0128】 如本文所用的短語「治療有效量」係指包含本發明化合物的化合物、材料或組成物的量，其對於在動物中的至少一個細胞亞群中以適用於任何醫學治療的合理的受益/風險比產生一些所期望的治療效果係有效的。

【0129】 本文使用的短語「藥學上可接受的」係指在合理的醫學判斷的範圍，適合用於與人和動物的組織接觸而不產生過度毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，同時具有相稱的合理受益/風險比的那些化合物、材料、組成物、和/或劑型。

【0130】如本文所用的短語「藥學上可接受的載劑」係指藥學上可接受的材料、組成物或媒介物，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑（例如潤滑劑、滑石鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸）或溶劑包封材料，參與將主題化合物從一個器官或身體的一部分運送或運輸到另一個器官或身體的一部分。在與配製物的其他成分相容並且對患者無害的意義上，每種載劑必須是「可接受的」。可用作藥學上可接受的載劑的材料的一些實例包括：(1) 糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；(4) 粉狀黃芪膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；(9) 油類，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、大豆油等；(10) 二醇類，如丙二醇；(11) 多元醇類，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯類，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無熱原水；(17) 等滲鹽水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21) 聚酯，聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及 (22) 藥物配製物中使用的其他無毒相容物質。

【0131】如上文所述，本發明化合物的某些實施方式可含有鹼性官能基，例如胺基或烷基胺基，並且由此能夠與藥學上可接受的酸形成藥學上可接受的鹽。在這方面，術語「藥學上可接受的鹽」係指本發明之化合物的相對無毒的無機和有機酸加成鹽。該等鹽可以在投與媒介物或劑型製造過程中原位製備，或者藉由使純化的游離鹼形式的本發明化合物與合適的有機或無機酸分別反應，並在隨後的純化期間分離由此形成的鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽（naphylate）、甲磺酸鹽、葡庚

糖酸鹽、乳糖醛酸鹽和月桂基磺酸鹽等。（參見例如 Berge 等人 (1977) 「Pharmaceutical Salts [藥用鹽]」, *J. Pharm. Sci.* [藥物科學雜誌] 66: 1-19）。

【0132】 主題化合物的藥學上可接受的鹽包括化合物的常規的無毒鹽或季銨鹽，例如來自無毒的有機酸或無機酸。例如，此類常規無毒鹽包括衍生自無機酸的那些，該無機酸例如為鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸等；以及從有機酸製備的鹽，該有機酸例如為乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、異硫磺酸等。例如，TNO155的藥學上可接受的鹽係琥珀酸鹽。例如，那紮替尼的藥學上可接受的鹽係甲磺酸鹽。

【0133】 在其他情況下，本發明之化合物可以含有一個或多個酸性官能基，並且因此能夠與藥學上可接受的鹼形成藥學上可接受的鹽。在該等例子中，術語「藥學上可接受的鹽」係指本發明化合物的相對無毒的無機和有機鹼加成鹽。該等鹽也可以在投與媒介物或劑型製造過程中原位製備，或者藉由使純化的游離酸形式的化合物與合適的鹼（例如，藥學上可接受的金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）與氨、或與藥學上可接受的有機一級、二級或三級胺分別反應來製備。代表性的鹼或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽和鋁鹽等。可用於形成鹼加成鹽的代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶等。（參見例如Berge等人，同上）

【0134】 在組成物中還可以存在潤濕劑、乳化劑和潤滑劑，如十二烷基硫酸鈉和硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑和芳香劑、防腐劑和抗氧化劑。

【0135】 藥學上可接受的抗氧化劑的實例包括：(1) 水溶性抗氧化劑，如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；(2) 油溶性抗氧

化劑，如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁羥茴醚（BHA）、丁羥甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等；和 (3) 金屬螯合劑，如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

【0136】本發明之配製物包括適合於口服、鼻、局部（包括口腔和舌下）、直腸、陰道和/或腸胃外投與的那些。配製物可以方便地以單位劑型存在並且可以藉由藥學領域熟知的任何方法製備。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將取決於所治療的宿主和特定的投與方式而變化。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量通常為產生治療效果的化合物的量。通常，在百分之百的範圍內，量的範圍為從約0.1%至約99%的活性成分，較佳的是從約5%至約70%，最較佳的是從約10%至約30%。

【0137】在某些實施方式中，本發明之配製物包含選自由以下組成之群組的賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、膠束形成劑（例如膽汁酸）和聚合物載劑（例如聚酯和聚酸酐）；和本發明之化合物。在某些實施方式中，前述配製物使得本發明化合物在口服方面係生物可利用的。

【0138】製備該等配製物或組成物之方法包括將本發明之化合物與載劑和視需要的一種或多種輔助成分結合的步驟。通常，藉由將本發明之化合物與液體載劑或細碎固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，並且然後如果需要，使產物成形來製備配製物。

【0139】適用於口服投與的本發明之配製物可以呈膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、錠劑（使用調味基質，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠）、粉劑、顆粒劑的形式，或作為在水性或非水性液體中的溶液、懸浮液或固體分散體，或作為水包油或油包水液體乳劑，或作為酞劑或糖漿，或作為軟錠劑（使用惰性基質，例如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠），和/或作為漱口水等等，每一形式含有預

定量的本發明之化合物作為活性成分。本發明之化合物還能以大丸劑、藥糖劑或糊劑形式投與。

**【0140】** 在本發明用於口服投與的固體劑型（膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、粉劑、顆粒劑、含片（trouches）等）中，將活性成分與以下混合：一種或多種藥學上可接受的載劑，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，和/或以下任何一種：(1) 填充劑或增量劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或矽酸；(2) 黏合劑，例如像羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖和/或阿拉伯膠；(3) 保濕劑，如甘油；(4) 崩散劑，如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽和碳酸鈉；(5) 溶液阻滯劑，如石蠟；(6) 吸收促進劑，如季銨化合物和表面活性劑，如泊洛沙姆（poloxamer）和十二烷基硫酸鈉；(7) 潤濕劑，例如像鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯和非離子表面活性劑；(8) 吸收劑，如高嶺土和膨潤土；(9) 潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10) 著色劑；和(11) 控釋劑，如交聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，藥物組成物還可以包含緩衝劑。還可以使用此類賦形劑，如乳糖（lactose或milk sugar）以及高分子量聚乙二醇等，將相似類型的固體組成物用作軟殼和硬殼明膠膠囊中的填料。

**【0141】** 片劑可以藉由壓縮或模製（視需要與一種或多種輔助成分一起）來製備。可以使用黏合劑（例如，明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩散劑（例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、表面活性劑或分散劑來製備壓縮片劑。模製片劑可以藉由在合適的機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕的粉狀化合物的混合物來製備。

**【0142】** 片劑和本發明之藥物組成物的其他固體劑型（如糖衣丸、膠囊、丸劑和顆粒劑）可視需要進行刻痕或製備有包衣和外殼，例如腸溶包衣和藥物配製領域熟知的其他包衣。也可以使用例如不同比例的羥丙基甲基纖維素將它們

配製成使其中的活性成分緩慢或受控釋放以提供所需的釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體和/或微球。可以將它們配製用於快速釋放，例如冷凍乾燥。它們可以例如通過細菌截留過濾器濾過，或藉由併入呈無菌固體組成物形式的滅菌劑來滅菌，該等無菌固體組成物可以在使用前立即溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。該等組成物也可以視需要包含遮光劑並且可以是如下組成物，該組成物在胃腸道的某一部分中，視需要以一種延遲的方式僅或者優先釋放一種或多種活性成分。可利用的嵌入式組成物的實例包括聚合物質以及蠟。活性成分還可以是微囊化形式，如果適當的話，可包含一種或多種上述賦形劑。

**【0143】** 用於口服投與本發明之化合物的液體劑型包括藥學上可接受的乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和酞劑。除了活性成分之外，液體劑型可以含有本領域常用的惰性稀釋劑（例如像水或其他溶劑）、增溶劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類（特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇和脫水山梨醇脂肪酸酯，及其混合物。

**【0144】** 除了惰性稀釋劑之外，口服組成物還可包括輔助劑，例如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑以及防腐劑。

**【0145】** 除了含有活性化合物外，懸浮液還可以含有懸浮劑如，例如乙氧基異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁（aluminum metahydroxide）、膨潤土、瓊脂-瓊脂和黃芪膠，及其混合物。

**【0146】** 可以在本發明之藥物組成物中使用的合適的水性和非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇（如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其合適的混合物、植物油（如橄欖油）和可注射的有機酯（如油酸乙酯）。適當流動性可以例如藉由以下方式來維持：藉由使用包衣材料（如卵磷脂），在分散體的情況下藉由維持所需粒度，以及藉由使用表面活性劑。

【0147】 該等組成物也可以含有輔助劑如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。可以藉由包括各種抗細菌劑和抗真菌劑（例如，對羥苯甲酸酯、三氯三級丁醇、山梨酸苯酚等）確保阻止微生物對主題化合物起作用。還令人希望的是在組成物中包括等滲劑，如糖、氯化鈉等。

【0148】 當將本發明之化合物作為藥物向人和動物投與時，它們可以本身或作為藥物組成物給予，該藥物組成物含有例如與藥學上可接受的載劑組合的0.1%至99%（更較佳的是10%至30%）的活性成分。

【0149】 藉由熟悉該項技術者已知的常規方法將本發明之化合物（其能以合適的水合形式使用）和/或本發明之藥物組成物配製成藥學上可接受的劑型。

【0150】 可以改變本發明藥物組成物中活性成分之實際劑量水平，以便獲得一定量的活性成分，該活性成分的量有效地實現對於特定的患者、組成物和投與方式的所期望的治療反應，而對患者沒有毒性。

【0151】 選擇的劑量水平將取決於各種因素，包括所使用的本發明之具體化合物或其酯、鹽或醯胺的活性，投與途徑，投與時間，所採用的具體化合物的排泄率或代謝率，吸收的速度和程度，治療的持續時間，與所採用的具體化合物組合使用的其他藥物、化合物和/或材料，正被治療的患者的年齡、性別、體重、病症、一般健康狀況和先前病史，以及在醫學領域中熟知的類似因素。

【0152】 具有本領域普通技術的醫師或獸醫可以容易地確定並開出所需的藥物組成物的有效量。例如，醫生或獸醫能以低於實現所期望的治療效果所需的水平開始給藥於藥物組成物中使用的本發明之化合物，並逐漸增加劑量直至達到所期望的效果。

【0153】 通常，本發明之組合的合適日劑量將是每種化合物有效產生治療效果的最低劑量的量。這樣的有效劑量通常將取決於上述因素。

【0154】在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該藥學上可接受的組成物包含治療有效量的一種或多種上述主題化合物，其與一種或多種藥學上可接受的載劑（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。

## 實例

### TNO155 和那紮替尼

【0155】(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘐-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（TNO155）分別是根據WO 2015/107495中的實例69合成的。(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺（那紮替尼）係根據WO 2013/184757的實例5合成的。

【0156】本文所述之TNO155和那紮替尼的效用可以藉由以下實例中的測試來證明。

### 實例 1

在 EGFR 突變型 NSCLC 細胞系中，TNO155 和那紮替尼的組合協同作用

【0157】當在2012年建立CCLE時，使用基於PCR的檢測技術（IDEXX BioAnalytics公司），藉由單核苷酸多態性分析驗證源自CCLE（癌細胞系百科全書）的人癌症細胞系，並且測試其支原體感染。使用的所有細胞系均直接從CCLE收集原液解凍。在補充有10% FBS（VWR）的RPMI培養基（賽默飛世爾科技公司（ThermoFisher Scientific）（除了HT-29（McCoy's 5A）、RKO（MEM $\alpha$ ）、MDST8（DMEM）、A-427（MEM $\alpha$ ）和MIA PaCA-2（DMEM）以外）中培養所有細胞系。在解凍的15次傳代內使用細胞系，並且將該等細胞培養少於6個月。

【0158】對於組合劑量矩陣測定，按80  $\mu$ L培養基/孔，將2000至3000個細胞接種到96孔板中。在第二天，隨後添加兩種組合劑的連續稀釋，各自按6X的最終所示濃度，在20  $\mu$ L培養基中。3天後，藉由CellTiter-Glo測定（普洛麥格公司（Promega）#G7573）測量細胞活力。確定了化合物處理的細胞的抑制（相對於DMSO處理的對照）的百分比的平均值和標準差（n = 3），以及兩種化合物之間的協同作用評分。認為大於2的協同作用評分具有協同效應而不是累加效應。

【0159】對於免疫印跡：將在2 mL生長培養基中的細胞（200,000至750,000個）接種在6孔板（康寧公司（Corning），#3506）。在24小時後，按指示的濃度和持續時間，用化合物或生長因子處理細胞。在補充有1 mM EDTA和Halt蛋白酶以及磷酸酶抑制劑混合物（賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific）#1861281）的RIPA緩衝液（波士頓生物產品公司（Boston Bioproducts）#BP-115）中，在冰上裂解細胞。在4°C下，按14,000 rpm，將裂解液離心15分鐘，並且使用BCA蛋白測定（賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific））確定蛋白濃度。在NuPAGE 4%-12% Bis-Tris凝膠（賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific）#WG1402BX10）中，藉由電泳分離等量的蛋白，並且轉移到硝酸纖維素濾膜（伯樂公司（Bio-Rad），#1704159）上，用於使用指示的第一抗體進行免疫印跡。使用與Alexa Fluor 700軛合的山羊抗兔IgG第二抗體和與IRDye 800 CW軛合的山羊抗小鼠IgG第二抗體將結合的第一抗體視覺化，並且用Odyssey紅外成像系統掃描（Li-Cor）。使用了以下第一抗體：磷酸基-ERK（細胞傳訊技術公司（Cell Signaling Technology）#4370）、磷酸基-AKT（細胞傳訊技術公司#4060）、微管蛋白（細胞傳訊技術公司#3873）、KRAS（Proteintech公司#12063-1-AP）、磷酸基-MEK（細胞傳訊技術公司#9154）、磷酸基-RSK3（細胞傳訊技術公司#9348）、NRAS（Proteintech公司#10724-1-AP）、HRAS（Proteintech公司#18925-1-AP）、磷酸基-RB（細胞傳訊技術公司#8516）、週期蛋白D1（細胞

傳訊技術公司#2978)、磷酸基-SHP2 (Abcam#ab62322)、肌動蛋白(細胞傳訊技術公司#3700)、磷酸基-CRAF(細胞傳訊技術公司#9427)和磷酸基-CSF1R(細胞傳訊技術公司#3155)。

**【0160】** 進行統計分析並且使用GraphPad Prism 8軟體產生曲線擬合和IC<sub>50</sub>值。使用非配對學生t檢驗、配對學生t檢驗、或Mann-Whitney檢驗，確定統計顯著性。將顯著性設置在p = 0.05。

**【0161】** 用3倍連續稀釋的來自3 μM的那紮替尼和來自10 μM的TNO155的8 x 8組合矩陣處理PC14和NCI-H1975細胞。在3天(PC14)或6天(NCI-H1975)後，使用Cell Titer-Glo®測定測量細胞增殖，並且將每個劑量組合的發光信號標準化為DMSO(媒介物對照)組的發光信號。將生長抑制的百分比以數字地顯示為8 x 8劑量格。PC14細胞的組合(Loewe過剩)協同作用評分係5.12，並且NCI-H1975細胞的組合協同作用評分係4.92。

**【0162】** 在EGFR突變型NSCLC細胞系中，用TNO155和那紮替尼觀察到組合協同作用，其中在測試的細胞系中，協同作用評分範圍係從2.03至5.12(圖1)。在PC14細胞中，與單劑那紮替尼或TNO155相比，可以將組合協同作用歸因於持久的pERK抑制和凋亡標記(例如切割的聚(ADP核糖)聚合酶(PARP))的更高誘導。

**【0163】** 儘管在治療EGFR突變型肺癌中，EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)存在臨床功效，並且從第一代至第三代EGFR抑制劑存在顯著改善，例如保留WT EGFR，但是在大多數患者中不可避免地發生了獲得性抗性。對EGFR TKI的抗性的一個常見機制係獲得EGFR中的看門人突變，例如針對第一代TKI的T790M，和針對第三代TKI的C797S，它們妨礙了抑制劑結合。由於SHP2介導了EGFR下游的RAS激活，所以SHP2抑制劑的功效並未受EGFR T790M和C797S突變影響，甚至這兩種突變共同存在於同一DNA股上(順式)，如在用奧希替尼治療情況下

復發的一些EGFR T790M患者中所見。在EGFR突變型非小細胞肺癌（NSCLC）細胞系中，TNO155係廣泛有效的。在測試的八個細胞系中，有六個細胞系對那紮替尼/EGF816敏感，並且三個細胞系中，TNO155具有活性，其中IC<sub>50</sub>值低於1.5 μM（NCI-H3255、HCC827和PC9）（參見表1）：

[表 1]

細胞系	EGFR 突變	納紮替尼 IC <sub>50</sub> (μM)	TNO155 IC <sub>50</sub> (μM)	那紮替尼 + TNO155 協同作用得分
NCI-H3255	L858R	0.01	0.12	3.79
HCC827	ex19del	0.04	0.70	5.94
PC9	ex19del	0.01	1.46	3.39
PC14	ex19del	0.05	5.01	6.17
HCC4006	ex19del	0.06	> 10	1.59
NCI-H1975	L858R/T790M	0.17	> 10	4.92
HCC2279	ex19del	> 3	> 10	1.15
NCI-H1650	ex19del	> 3	> 10	1.52

【0164】在組合劑量矩陣測定中，TNO155與那紮替尼協同作用抑制EGFR突變型細胞增殖。有趣的是，在六個那紮替尼敏感的細胞系（包括對單獨的TNO155不敏感的兩個細胞系（PC14和NCI-H1975）中的五個細胞系中，TNO155和那紮替尼表現出強協同作用（協同作用評分 > 2）。跨越寬濃度範圍的那紮替尼和處於低濃度的TNO155（例如0.124 μM），觀察到在PC14和NCI-H1975細胞中，存在那紮替尼和TNO155的協同作用，其中在全部兩個細胞系中，TNO155缺乏單劑活性（參見圖1；Loewe過剩矩陣格），顯示出TNO155的貢獻來自用EGFR TKI進行治療後可以回饋激活的替代RTK傳訊的抑制。在PC14細胞中，在初始抑制後，用0.1 μM那紮替尼進行24 h處理後，觀察到p-ERK水平的反彈，這可能不被更高劑量的那紮替尼（0.3 μM）阻斷（參見圖2）。相似地，在4 h時，TNO155有效降低了p-ERK水平，也發生了24 h時的反彈，而TNO155和那紮替尼的組合

實現了ERK的持續抑制。如提高水平的切割的PARP (c-PARP) 和BIM所證實，在24 h時，與任一種單劑相比，組合也誘導出更強的凋亡反應 (參見圖2)。

**【0165】** 此外，按小鼠臨床試驗形式，在一組EGFR突變型肺癌患者來源的腫瘤模型中，評估了TNO155和奧希替尼 (一種FDA批准的第三代EGFR TKI) 的組合，並且發現在三個EGFR<sup>(L858R)</sup> 模型 (29666HXXTM、29667HXXTM和29665HXXTM) 中，組合係有益的。由於在小鼠中，TNO155的半衰期短，並且它的最大耐受劑量係20 mg/千克體重 (mpk)，所以在該等模型中 (參見圖3)，一天兩次 (BID) 給予TNO155。在小鼠臨床試驗組合中，出於使用某些組合的耐受性的原因，將TNO155的劑量減少至10 mpk。在29666HXXTM中，奧希替尼 (10 mpk，每天一次) 僅顯示了短暫的功效，同時TNO155 (10 mpk，BID) 有效地減慢了腫瘤生長。組合實現了近乎完全的腫瘤消退。在29667HXXTM和29665HXXTM中，奧希替尼分別具有適度的和強的抗腫瘤活性，同時TNO155具有最小活性 (如體外在一些EGFR突變型細胞系中所見)，但是明顯增強了奧希替尼的功效。該等數據表明，TNO155可以克服對EGFR TKI的獲得性抗性，並且也增強了它們的功效。

## 實例 2

**【0166】** 選擇在基線時並且在本研究的療法期間再次具有適合於活檢的疾病的患者。患者具有以下任一項：晚期NSCLC，其帶有激活型EGFR突變，和在用標準照護 (SOC) EGFR酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 情況下具有進展 (或不具有可獲得的SOC EGFR TKI)，以及在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或晚期NSCLC，其帶有KRAS G12突變，在用SOC情況下具有進展；或晚期HNSCC，其在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或晚期食道SCC，其在用含鉑化學療法情況下具有進展；或晚期CRC，其缺乏激活型KRAS (除了KRAS G12C以外)、

NRAS、或BRAF突變，和在用氟嘧啶、奧沙利鉑、和伊立替康情況下具有進展；或晚期NRAS/BRAF WT皮膚黑素瘤，其在用SOC情況下具有進展；或晚期GIST，其在用SOC情況下具有進展。

【0167】 另外，包括患有以下的患者：

【0168】 a. 晚期NSCLC，其在用奧希替尼或那紮替尼情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失、L858R）。

【0169】 b. 晚期NSCLC，其在用第1和/或第2代EGFR TKI（例如埃羅替尼、吉非替尼、阿法替尼）情況下進展後，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），並且在用該等藥劑情況下進展後，已經顯示出缺乏T790突變。

【0170】 c. 晚期NSCLC，帶有EGFR TKI敏化EGFR突變（例如外顯子19缺失，L858R），在用作為最近現有療法的奧希替尼情況下進展（持續奧希替尼治療，直到開始研究治療之前2週（並且因此在篩選期期間，繼續奧希替尼治療））。對於最近中斷奧希替尼治療的患者而言，可能發生例外。

【0171】 在此研究中，那紮替尼的起始劑量150 mg QD，並且連續給藥。在CEGF816X2101（那紮替尼的首次人體研究）中，研究的那紮替尼的劑量係從每天75 mg至每天350 mg。未確定最大耐受劑量，並且在所有劑量下，都觀察到抗腫瘤功效；基於總體安全性、耐受性、和功效數據，選擇每天150 mg作為推薦的劑量，用於研究CEGF816X2101的II期部分。因此，150 mg QD的那紮替尼的選擇劑量係活性劑量，其小於患者中已經耐受的最低劑量的一半，由此允許足夠的治療窗口用於與TNO155組合。那紮替尼主要藉由CYP3A4進行代謝。TNO155不是CYP3A4的誘導劑也不是其抑制劑，並且因此預計TNO155對那紮替尼血液水平沒有影響。與那紮替尼組合的TNO155的起始劑量係20 mg QD，2週給藥/1週停藥。在患者中，已經測試了TNO155 60 mg QD，2週給藥/1週停藥的方案，

和40 mg QD，3週給藥/1週停藥的方案，並且該等方案係耐受的。因此，20 mg QD的起始劑量，2週給藥/1週停藥提供了足夠的耐受性裕度，用於與那紮替尼150 mg QD組合。

**【0172】** 應理解，本文所述之實例和實施方式僅用於舉例說明目的，其各種修飾或改變對於熟悉該項技術者將是明瞭的，並包括在本申請的精神和範圍內和所附申請專利範圍之範圍內。

**【符號說明】** 無

**【生物材料寄存】** 無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物在製造用於治療癌症的藥物中之用途，其中該藥物用於與第二治療劑組合投與。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中該癌症選自：EGFR 突變型非小細胞肺癌(NSCLC)；KRAS 突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)；黑素瘤；胃腸道間質瘤(GIST)；大腸直腸癌(CRC)；髓樣甲狀腺癌；以及 ALK 重排的 NSCLC。

【請求項3】 如請求項1或2所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和該第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【請求項4】 如請求項1所述之用途，其中投與於該有需要的受試者的(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽的量對治療該癌症係有效的。

【請求項5】 如請求項1所述之用途，其中投與於該有需要的受試者的(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑的量對治療該癌症係有效的。

【請求項6】 如請求項1所述之方法，其中該第二治療劑係 EGFR 抑制劑。

【請求項7】 如請求項6所述之用途，其中該 EGFR 抑制劑係(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項8】 如請求項1所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺用於以範圍

從約 1.5 mg/天至約 100 mg/天（例如從約 1.5 mg/天至約 60 mg/天、和從約 20 mg/天至約 60 mg/天）的劑量口服投與。

【請求項 9】如請求項 1 所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺用於以約 1.5 mg/天、或 3 mg/天、或 6 mg/天、或 10 mg/天、或 20 mg/天、或 30 mg/天、或 40 mg/天、或 50 mg/天、或 60 mg/天、或 80 mg/天或 100 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 10】如請求項 9 所述之用途，其中將(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺用於以範圍從約 75 mg/天至約 350 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 11】如請求項 10 所述之用途，其中將(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺用於以約 75 mg/天、或 100 mg/天、或 150 mg/天、或 200 mg/天、或 250 mg/天、或 300 mg/天、或 350 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 12】如請求項 11 所述之用途，其中將(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺用於以 100 mg/天或 150 mg/天口服投與。

【請求項 13】如請求項 11 所述之用途，其中將(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺用於以 150 mg/天口服投與。

【請求項 14】(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺在製造用於治療癌症的藥物中之用途，該藥物用於以約 1.5 mg/天、或 3 mg/天、或 6 mg/天、或 10 mg/天、或 20 mg/天、或 30 mg/天、或 40 mg/天、或 50 mg/天、或 60 mg/天、或 80 mg/天或 100 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 15】 如請求項 14 所述之用途，其中該每天劑量按用藥 2 週、隨後停藥 1 週的 21 天週期進行。

【請求項 16】 如請求項 14 或 15 所述之用途，其中該癌症選自：EGFR 突變型非小細胞肺癌（NSCLC）；KRAS 突變型非小細胞肺癌；頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；黑素瘤；胃腸道間質瘤（GIST）；大腸直腸癌（CRC）；髓樣甲狀腺癌；以及 ALK 重排的 NSCLC。

【請求項 17】 如請求項 14 所述之用途，其中該藥物用於與第二治療劑組合投與。

【請求項 18】 如請求項 17 所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和該第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【請求項 19】 如請求項 17 所述之用途，其中該第二治療劑係 EGFR 抑制劑。

【請求項 20】 如請求項 19 所述之用途，其中該 EGFR 抑制劑係(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺、或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 21】 如請求項 20 所述之用途，其中將(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺用於以約 75 mg/天、或 100 mg/天、或 150 mg/天、或 200 mg/天、或 250 mg/天、或 300 mg/天、或 350 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 22】 如請求項 21 所述之用途，其中將(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮呋-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸醯胺用於以 150 mg/天口服投與。

【請求項 23】 如請求項 1 所述之用途，其中該患者或受試者係患有以下的患者：晚期 NSCLC，其帶有激活型 EGFR 突變，和在用標準照護（SOC）EGFR

酪胺酸激酶抑制劑(TKI)情況下具有進展(或不具有可獲得的 SOC EGFR TKI)，以及在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或晚期 NSCLC，其帶有 KRAS G12 突變，在用 SOC 情況下具有進展；或晚期 HNSCC，其在用含鉑組合化學療法情況下具有進展；或晚期食道 SCC，其在用含鉑化學療法情況下具有進展；或晚期 NRAS/BRAF WT 皮膚黑素瘤，其在用 SOC 情況下具有進展；或晚期 GIST，其在用 SOC 情況下具有進展。

【請求項 24】 如請求項 1 所述之用途，其中待治療的癌症係 NSCLC，該 NSCLC 對於用奧希替尼、或其藥學上可接受的鹽進行治療具有抗性或難治性。

【請求項 25】 一種化合物在製造用於治療癌症的藥物中之用途，其中該化合物係 TNO155 或其藥學上可接受的鹽並且該藥物用於與那紮替尼或其藥學上可接受的鹽組合投與。

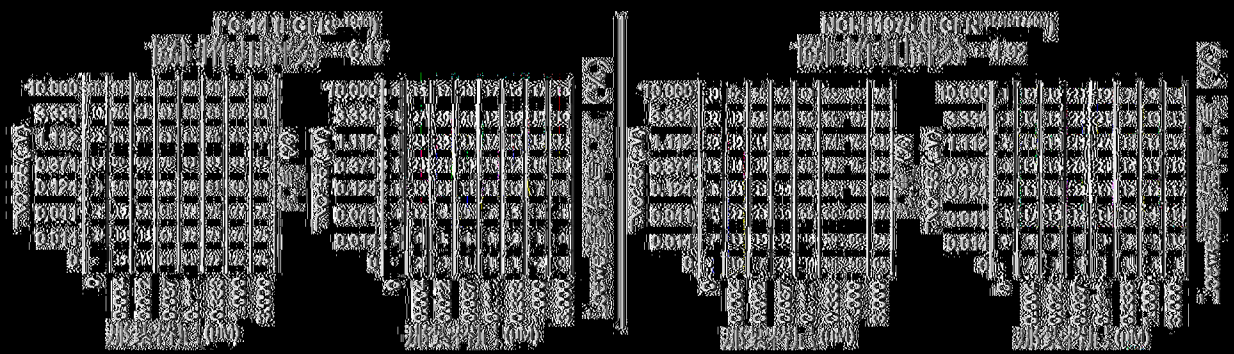
【請求項 26】 一種化合物在製造用於治療癌症的藥物中之用途，其中該化合物係那紮替尼或其藥學上可接受的鹽並且該藥物用於與 TNO155 或其藥學上可接受的鹽組合投與。

【請求項 27】 如請求項 25 或 26 所述之用途，其中該用途係如請求項 1 至 21 中任一項所述。

【請求項 28】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含 TNO155、或其藥學上可接受的鹽，以及那紮替尼、或其藥學上可接受的鹽。

(發明圖式)

11032/4199-0



(圖 1)

圖 1 係本發明之第一實施例之電路圖。圖中顯示一電路，其包含一輸入端 IN，一輸出端 OUT，一電阻 R1，一電阻 R2，一電阻 R3，一電阻 R4，一電阻 R5，一電阻 R6，一電阻 R7，一電阻 R8，一電阻 R9，一電阻 R10，一電阻 R11，一電阻 R12，一電阻 R13，一電阻 R14，一電阻 R15，一電阻 R16，一電阻 R17，一電阻 R18，一電阻 R19，一電阻 R20，一電阻 R21，一電阻 R22，一電阻 R23，一電阻 R24，一電阻 R25，一電阻 R26，一電阻 R27，一電阻 R28，一電阻 R29，一電阻 R30，一電阻 R31，一電阻 R32，一電阻 R33，一電阻 R34，一電阻 R35，一電阻 R36，一電阻 R37，一電阻 R38，一電阻 R39，一電阻 R40，一電阻 R41，一電阻 R42，一電阻 R43，一電阻 R44，一電阻 R45，一電阻 R46，一電阻 R47，一電阻 R48，一電阻 R49，一電阻 R50，一電阻 R51，一電阻 R52，一電阻 R53，一電阻 R54，一電阻 R55，一電阻 R56，一電阻 R57，一電阻 R58，一電阻 R59，一電阻 R60，一電阻 R61，一電阻 R62，一電阻 R63，一電阻 R64，一電阻 R65，一電阻 R66，一電阻 R67，一電阻 R68，一電阻 R69，一電阻 R70，一電阻 R71，一電阻 R72，一電阻 R73，一電阻 R74，一電阻 R75，一電阻 R76，一電阻 R77，一電阻 R78，一電阻 R79，一電阻 R80，一電阻 R81，一電阻 R82，一電阻 R83，一電阻 R84，一電阻 R85，一電阻 R86，一電阻 R87，一電阻 R88，一電阻 R89，一電阻 R90，一電阻 R91，一電阻 R92，一電阻 R93，一電阻 R94，一電阻 R95，一電阻 R96，一電阻 R97，一電阻 R98，一電阻 R99，一電阻 R100。

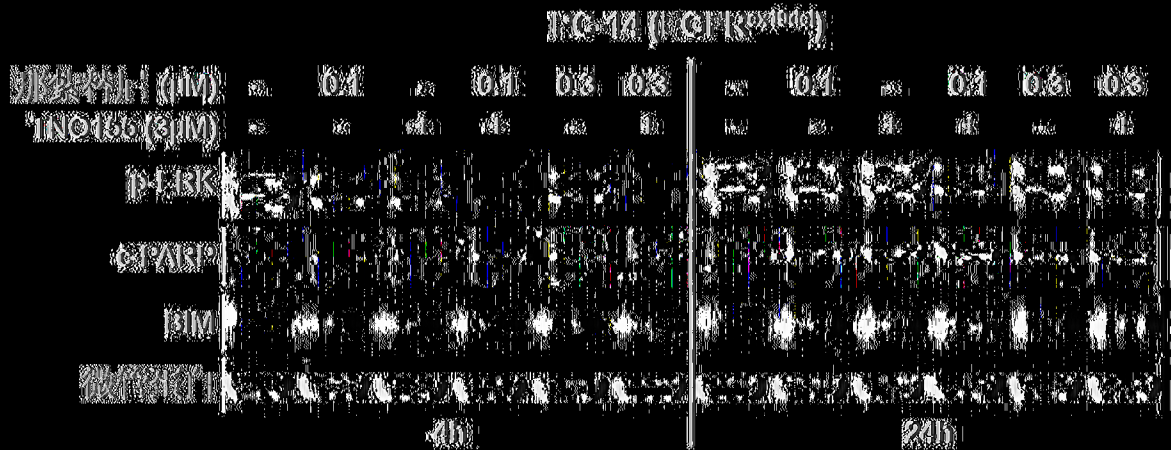
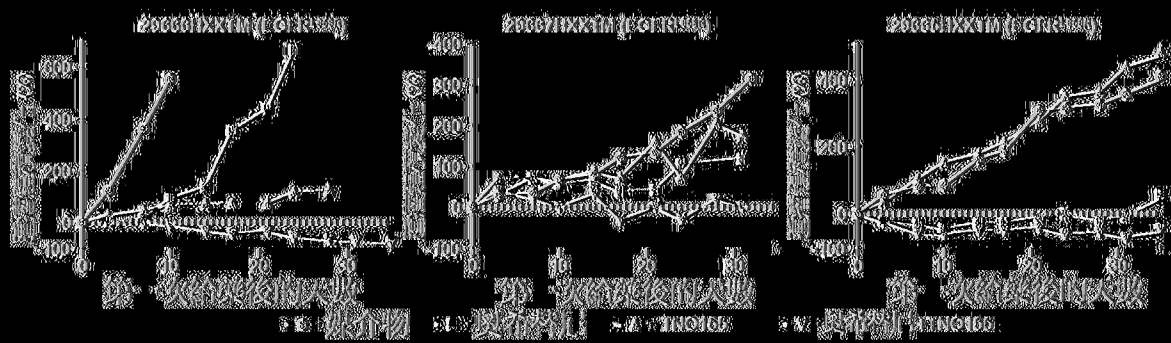


圖 2

有阻礙作用。與本發明 C10-mg/kg BW (Comp.) 1 次/天，次 0、TNO155 (C10 mg/kg 1 次/天) 及 2 次/天 TNO155 相比，本發明後 2 次/天 TNO155 能顯著減少血清 ALT 及 AST 的活性。



〔圖 3〕