



(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 202333707 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：111142082

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 03 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61K31/145 (2006.01)**A61K31/12 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/11/04

歐洲專利局

21206336.6

(71) 申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：波菲爾 泰克西多爾 艾瑟特爾 BONFILL TEIXIDOR, ESTER (ES)；尤拉洛 拉

斐拉 IURLARO, RAFFAELLA (IT)；佩塔佐尼 皮爾喬喬 弗朗西斯 托馬斯

PETTAZZONI, PIERGIORGIO FRANCESCO TOMMASO (IT)；塞恩 蘇亞雷斯

喬安 SEOANE SUAREZ, JOAN (ES)；威奇曼 吉爾金 WICHMANN, JUERGEN

(DE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 41 頁

(54) 名稱

喹唑啉酮化合物用於治療癌症之新用途

(57) 摘要

本發明涉及 (3R)-N-[2-氰基-4-氟-3-(3-甲基-4-側氧-喹唑啉-6-基)氧-苯基]-3-氟-吡咯啉-1-磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療。

The present invention is directed to (3R)-N-[2-cyano-4-fluoro-3-(3-methyl-4-oxo-quinazolin-6-yl)oxy-phenyl]-3-fluoro-pyrrolidine-1-sulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer, wherein the patient suffering from said cancer was previously under treatment with a different BRAF inhibitor.

指定代表圖：

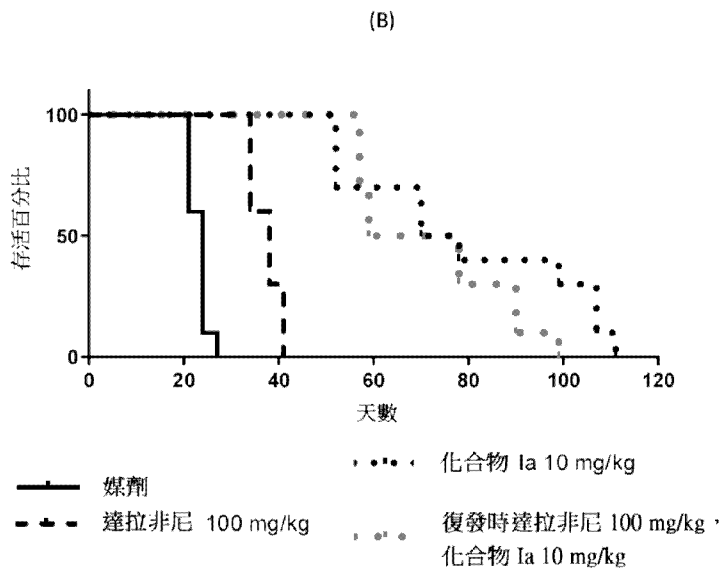
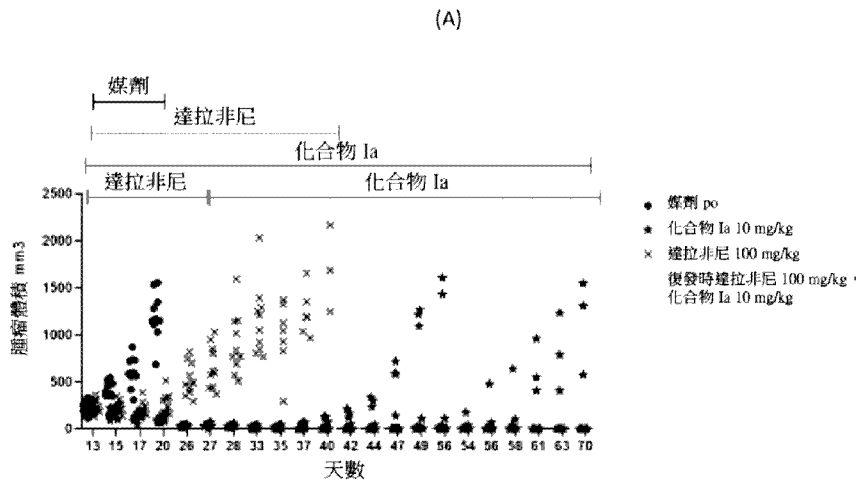
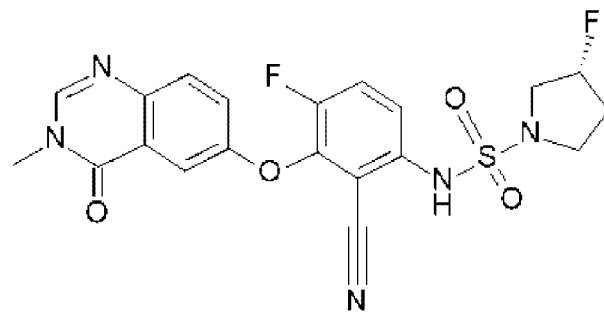


圖 1

特徵化學式：



(I)

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 喹唑啉酮化合物用於治療癌症之新用途

【英文發明名稱】 NOVEL USE OF QUINAZOLINONE COMPOUND FOR

THE TREATMENT OF CANCER

【中文】本發明涉及(3R)-N-[2-氰基-4-氟-3-(3-甲基-4-側氧-喹唑啉-6-基)氧-苯基]-3-氟-吡咯啉-1-磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療。

【英文】The present invention is directed to (3R)-N-[2-cyano-4-fluoro-3-(3-methyl-4-oxo-quinazolin-6-yl)oxy-phenyl]-3-fluoro-pyrrolidine-1-sulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer, wherein the patient suffering from said cancer was previously under treatment with a different BRAF inhibitor.

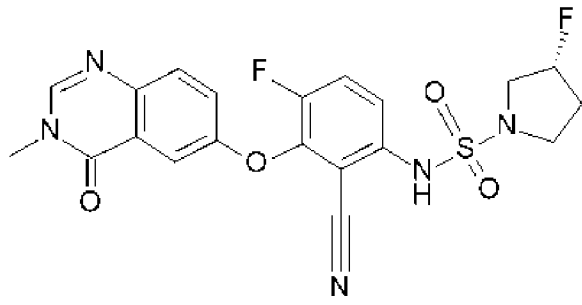
【指定代表圖】

圖 1(A)

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 喹唑啉酮化合物用於治療癌症之新用途

【英文發明名稱】 NOVEL USE OF QUINAZOLINONE COMPOUND FOR

THE TREATMENT OF CANCER

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及 (3R)-N-[2-氰基-4-氟-3-(3-甲基-4-側氧-喹唑啉-6-基)氧-苯基]-3-氟-吡咯啉-1-磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療。

### 【先前技術】

【0002】 已獲批的 BRAF 抑制劑 (BRAFi) 作為單一療法或與 MEK 抑制劑 (MEKi) 組合對出現轉移的 BRAF 突變癌症患者的治療益處持續時間相當有限，這凸顯了對更好治療選項的需求。例如，在患有 BRAF V600E/K 陽性黑色素瘤的腦轉移患者中，與具有腦外轉移部位的患者相比，可用的 BRAFi/MEKi 組合的臨床益處持續時間要短得多，且常常主要在腦轉移部位發生復發 (Lancet Oncol.2017 Jul;18(7):863-873)。

【0003】 在大多數情況下，對三種已獲批的 BRAFi (維羅非尼 (vemurafenib)、達拉非尼及康奈非尼 (encorafenib)) 以及他們與 MEKi (考比替尼 (cobimetinib)、曲美替尼及比米替尼) 的組合的耐藥機制經由 MAPK 傳訊的恢復而發生，該傳訊主要藉由獲得能夠實現 RAF 二聚化的遺傳事件來介導 (Cancer Discov.2019 Mar;9(3):329-341)。機制研究實際上表明，雖然 BRAF V600E/K 訊

號作為單體蛋白，亦即一種可被可用抑製劑有效抑制的構象，但在 RAF 二聚體中，僅有一個原聚體可以被 BRAFi 有效結合，而第二個原聚體表現出不利於藥物結合的構象 (Nature 2010 ; 464(7287):427-30 doi 10.1038/nature08902。 )。

【0004】 在臨床前及臨床報告中描述了能夠實現 RAF-二聚體介導的傳訊的多種遺傳事件，其包括 RAS (HRAS、KRAS、NRAS) 突變、受體酪胺酸激酶 (RTK) 傳訊的激活、BRAF 擴增及形成 BRAF 剪接變體 p61 的二聚體的表現。(Cancer Discov.2014 Jan;4(1):94-109 Eur J Cancer 2015;51(18):2792-9 doi 10.1016/j.ejca.2015.08.022)。

【0005】 本發明涉及新的強效、腦滲透、異常阻斷劑 (paradox breaker) BRAFi (化合物 Ia) 的用途，其經開發為了更好地解決帶有 BRAF 突變 (諸如例如，V600E/K) 的轉移性癌症患者之未滿足需求，尤其腦轉移患者之未滿足需求。

【0006】 在原發性腫瘤自腦轉移性病變進展中關於 BRAFi 單一療法或與 MEKi 的組合療法的化合物 Ia 的活體內測試揭示了化合物 Ia 的強效抗腫瘤活性，為即使在 BRAFi/MEKi 復發後該試劑亦具有活性提供臨床前支持。

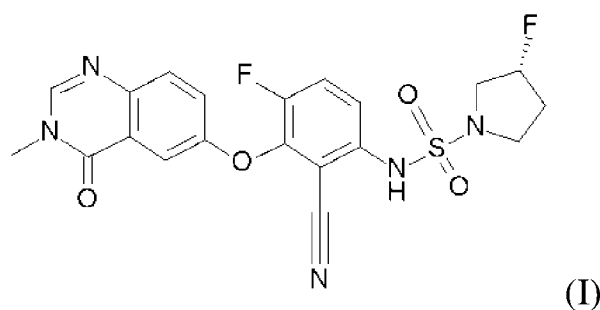
【0007】 藉由對活體內腦轉移及周邊病變進行建模，化合物 Ia 促進了這兩個隔室中的持久反應，並在現有 BRAFi 及 BRAFi/MEKi 共治療復發後引發了顯著反應。

【0008】 吾等結果共同表明，化合物 Ia 在以獲批的 BRAFi 作為單一療法復發後或甚至在自獲批的 BRAFi/MEKi 組合療法復發後有可能提高療效。此外，當轉用化合物 Ia 治療時，化合物 Ia 亦有可能顯著延長患病個體之總生存期。令人驚訝地，在用已獲批的 BRAF 抑製劑復發後轉用化合物 Ia 有可能提供

部分疾病緩解，且在一些情況下有可能提供甚至完全疾病緩解。總之，化合物 Ia 有可能為帶有 BRAF 突變的癌症患者提供新的有益治療選項，這些患者先前在 BRAFi 以單一療法或與 MEKi 組合設置情況下復發，尤其在發生腦轉移的患者中提供。

### 【發明內容】

【0009】本發明提供一種式 (I) 化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療。

【0010】本發明還涉及如上定義的式 (I) 化合物的新方法和用途。

【0011】該式 (I) 化合物之化學名稱為 (3R)-N-[2-氰基-4-氟-3-(3-甲基-4-側氧-喹啉-6-基)氧-苯基]-3-氟-吡咯啉-1-磺醯胺。本文中，式 (I) 化合物亦稱為化合物 Ia。

### 【圖式簡單說明】

【0012】

圖 1 (A) 顯示了化合物 Ia 對皮下植入 A375 腫瘤的個體小鼠中腫瘤體積的影響，該等小鼠以載體、達拉非尼 (dabrafenib) 或化合物 Ia 治療。在第四個治療群組中，投予達拉非尼直至發生腫瘤復發，此時停止達拉非尼治療，並改為以

化合物 Ia 治療小鼠。圖 1 (B) 顯示了藥物治療對皮下植入 A375 腫瘤的小鼠的存活機率的影響。以載體、達拉非尼或化合物 Ia 處理小鼠。在第四個治療群組中，投予達拉非尼直至發生腫瘤復發，此時停止達拉非尼治療，並改為以化合物 Ia 治療小鼠。

圖 2 (A) 顯示了化合物 Ia 對顱內植入 A375 腫瘤的小鼠的存活機率的影響。以載體、達拉非尼或化合物 Ia 處理小鼠。在第四個治療群組中，投予達拉非尼直至發生腫瘤復發，此時停止達拉非尼治療，並改為以化合物 Ia 治療小鼠。

圖 2 (B) 顯示了顱內植入 A375 腫瘤展示在達拉非尼治療情況下疾病復發的個體小鼠中，化合物 Ia 對腫瘤體積的影響。

圖 3 顯示了顱內植入 A375 腫瘤的小鼠在達拉非尼/曲美替尼 (trametinib) 治療情況下或在康奈非尼 (encorafenib) /比米替尼 (binimetinib) 治療情況下發生復發後，化合物 Ia 對該等小鼠的存活機率的影響。以載體、達拉非尼/曲美替尼、康奈非尼/比米替尼或化合物 Ia 治療小鼠。在兩個另外治療群組中，投予達拉非尼/曲美替尼及康奈非尼/比米替尼直至腫瘤復發，此時停止治療並改為以化合物 Ia 治療小鼠。

### 【實施方式】

【0013】術語「抑制劑」表示與特定配體競爭、降低或阻止特定配體與特定受體的結合或降低或阻止特定蛋白質的功能的化合物。特別地，如其中所用的抑制劑係指靶向、降低或抑制選自 BRAF 及 MEK 的相應靶標之活性的化合物，特定抑制劑具有低於 1  $\mu\text{M}$ 、低於 500 nM、低於 200 nM、低於 100 nM、低於 50 nM、低於 25 nM、低於 10 nM、低於 5 nM、2 nM 或低於 1 nM 的 IC<sub>50</sub> 值。在本發明的一些實施例中，術語「BRAF 抑制劑」意指降低 BRAF

激酶活性至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或至少約 99% 的化合物。在本發明的一些實施例中，術語「MEK 抑制劑」意指降低 MEK 激酶活性至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或至少約 99% 的化合物。

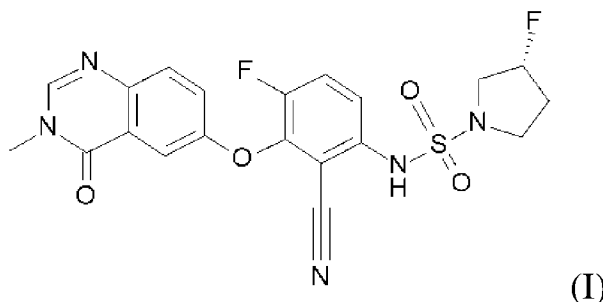
【0014】術語「IC<sub>50</sub>」意指抑制 50% 之特定測量活性所需的特定化合物的濃度。

【0015】術語「醫藥上可接受之鹽」意指式 (I) 化合物或 MEK 抑制劑保有游離鹼或游離酸的生物有效性及特性，且並非在生物上或在其他方面有不利之處的鹽。該等鹽例如可以是與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者、特別是鹽酸的無機酸形成，和諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苜酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯半胱胺酸及類似者之有機酸形成。此外，這些鹽類可藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽類包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽及類似者。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、和三級胺的鹽、取代胺，包括天然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亞胺樹脂及類似者。式 (I) 化合物的特定醫藥上可接受之鹽為鹽酸鹽、甲磺酸鹽及檸檬酸鹽。[3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯基]-[3-羥基-3-[(2S)-哌啶-2-基]四氫吡啶-

1-基]甲酮或考比替尼的特定醫藥上可接受之鹽為延胡索酸鹽及琥珀酸鹽，尤其半延胡索酸鹽及半琥珀酸鹽。

【0016】術語「溶劑合物」意指溶劑和溶質之非共價化學計量或非化學計量組合。術語「水化物」意指水和溶質之非共價化學計量或非化學計量組合。例如，式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽可以與醫藥上可接受之溶劑（諸如苯甲醚、二氯甲烷、甲苯、1,4-二噁烷、水及類似者）以非溶劑化形式及溶劑化形式存在。

【0017】本發明之某一實施例涉及式 (I) 化合物

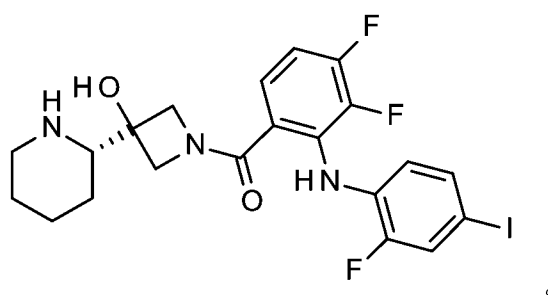


或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療。

【0018】根據本發明使用之 MEK 抑制劑之非限制性實例包括考比替尼、比米替尼、曲美替尼、司美替尼 (selumetinib)、匹瑪捨替 (pimasertib)、瑞美替尼 (refametinib)、N-[2(R),3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺 (PD-325901)、2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺 (CI-1040) 及 3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-甲基吡啶[2,3-d]嘓啶-4,7(3H,8H)-二酮 (TAK-733)。

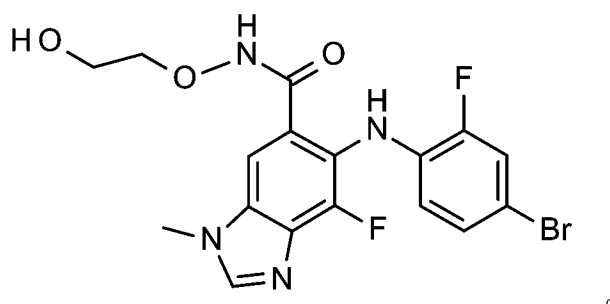
【0019】在本發明的一些實施例中，MEK 抑制劑為考比替尼。考比替尼為一種口服、有效且高度選擇性之 MEK1 及 MEK2（其為 RAS/RAF 路徑之核

心成分) 抑制劑。考比替尼的化學名稱為 [3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯基]-[3-羥基-3-[(2S)-哌啶-2-基]四氫吡啶-1-基]甲酮，並具有以下結構：



【0020】 可以按照 WO 2007/044515 中描述的方法製備考比替尼。考比替尼可商購並具有以下 CAS 登記號：934660-93-2。

【0021】 在本發明的一些實施例中，MEK 抑制劑為比米替尼。比米替尼為一種口服、有效且高度選擇性之 MEK1 及 MEK2 (其為 RAS/RAF 路徑之核心成分) 抑制劑。比米替尼的化學名稱為 5-[(4-溴-2-氟苯基) 胺基]-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲醯胺並具有以下結構：



【0022】 可以按照 WO 2003/077914 中描述的方法製備比米替尼。比米替尼可商購並具有以下 CAS 登記號：606143-89-9。

## 材料與方法

【0023】 縮寫：

DNA = 去氧核糖核酸；PCR = 聚合酶鏈反應；PO = 經口 (拉丁語)；QD = 每天一次 (拉丁語)。

【0024】 細胞株：

A375 係獲自美國典型培養物保藏中心 (ATCC)，並保持在 37°C 下 5% CO<sub>2</sub> 的濕潤環境中。培養條件報告於下表中：

細胞株	目錄 #/來源	培養條件
A375	CRL-1619	Dulbecco 改良 Eagle 培養基、高葡萄糖、 GlutaMAX (DMEM GIBCO #10566016)、10% 胎 牛血清 (FBS、GIBCO #10270-106)

**【0025】** 細胞株工程改造：

用 EF1a-螢光素酶 (螢火蟲)-2A-GFP (嘌呤黴素) (GenTarget Inc. 目錄號 LVP437-PBS) 之病毒顆粒轉導 A375 親代細胞。經由螢光素酶測定試劑 (Promega 目錄號 E1483) 按照製造商的說明確認螢光素酶活性。在 0.8ug/ml 聚凝胺感染試劑 (Millipore 目錄號 TR-1003-G) 存在下進行病毒轉導 24 小時，並在添加 1ug/ml 嘌呤黴素 (Thermo Fisher 目錄號 A1113803) 的情況下選擇細胞。

**【0026】** 測試劑：

康奈非尼 (HY-15605)、達拉非尼 (HY-14660A)、比米替尼 (HY-15202) 及曲美替尼 (cHY-10999) 購自 MedChemExpress，化合物 Ia 為內部合成的。化合物 Ia 可根據 WO2021116055A1 中描述的程序合成。

**【0027】** 活體內實驗：

所有動物實驗均經瓦爾德希布倫研究所之機構動物護理委員會 (Institutional Animal Care Committee of the Vall d'Hebron Research Institute) 批准並根據其指導方針按照歐盟及國家指令進行。4 至 5 週齡的雌性和雄性 NOD scid  $\gamma$  (NSG) 小鼠購自 Charles River。

**【0028】** 對於顱內模型，將  $5 \times 10^5$  個 A375 luc 細胞立體定向接種到小鼠右腦半球的紋狀體 (相對於人字縫尖前 1 mm 及外側 1.8 mm；腦實質內 2.5 mm)

中。經由定期的生物發光 (BLI) 訊號偵測來監測腦植入的腫瘤，並在觀察到 BLI 訊號的逐漸增加時確定復發。

【0029】對於皮下模型，將  $5 \times 10^6$  個 A375 黑色素瘤細胞皮下注射到小鼠的一側。用 Caliper 監測腫瘤生長。

### 實例

【0030】提供以下實例和附圖以說明本發明但不具有限制特徵。

#### 【0031】實例 1

將呈現 BRAF V600E 之 A375 細胞株用作黑色素瘤模型。用表現螢光素酶的載體穩定地轉導細胞株以便於腫瘤大小監測。A375 luc 經皮下植入以模擬周邊疾病，且接著在腫瘤達到  $100\text{-}300\text{ mm}^3$  時隨機分組。(10 隻小鼠/組)。向小鼠投予載體、化合物 Ia 10 mg/kg (QD PO) 或達拉非尼 100 mg/kg (QD PO)。在第四個治療群組中，投予達拉非尼 100 mg/kg (QD PO) 直至發生腫瘤復發，此時停止達拉非尼治療，並改為以化合物 Ia 10 mg/kg (QD PO) 治療小鼠。復發的腫瘤大小在  $300\text{-}700\text{ mm}^3$  之間，平均值為  $558\text{ mm}^3$ 。圖 1 (A) 顯示了皮下植入 A375 腫瘤的個體小鼠在達拉非尼治療情況下發生復發後，化合物 Ia 對該等小鼠之腫瘤體積的影響。圖 1 (B) 顯示了皮下植入 A375 腫瘤的小鼠在達拉非尼治療情況下發生復發後，化合物 Ia 對該等小鼠之存活機率的影響。

#### 【0032】實例 2

將呈現 BRAF V600E 之 A375 細胞株用作黑色素瘤模型。用表現螢光素酶的載體穩定地轉導細胞株以便於腫瘤大小監測。將 A375 luc 植入前腦以模擬腦轉移環境並對小鼠進行隨機分組 (10 隻小鼠/組)。經由定期的生物發光 (BLI) 訊號偵測來監測腦植入的腫瘤，並在觀察到 BLI 訊號的逐漸增加時確定復發。向小鼠投予載體、化合物 Ia 10 mg/kg (QD PO) 或達拉非尼 100 mg/kg (QD PO)。在第

四個治療群組中，投予達拉非尼 100 mg/kg (QD PO) 直至發生腫瘤復發，此時停止達拉非尼治療，並改為以化合物 Ia 10 mg/kg (QD PO) 治療小鼠。圖 2 (A) 顯示了顱內植入 A375 腫瘤的小鼠在達拉非尼治療情況下發生復發後，化合物 Ia 對該等小鼠之存活機率的影響。圖 2 (B) 顯示了顱內植入 A375 腫瘤的個體小鼠在達拉非尼治療情況下發生復發後，化合物 Ia 對該等小鼠之腫瘤體積的影響。

### 【0033】 實例 3

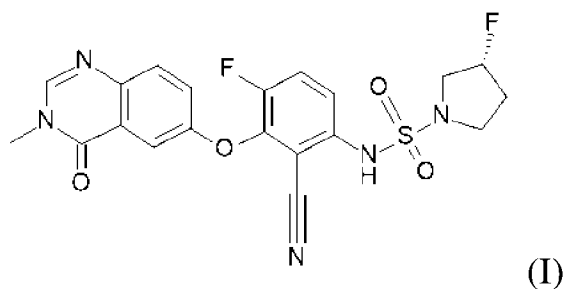
將呈現 BRAF V600E 之 A375 細胞株用作黑色素瘤模型。用表現螢光素酶的載體穩定地轉導細胞株以便於腫瘤大小監測。將 A375 luc 植入前腦以模擬腦轉移環境並在治療前對小鼠進行隨機分組。經由定期的生物發光 (BLI) 訊號偵測來監測腦植入的腫瘤，並在觀察到 BLI 訊號的逐漸增加時確定復發 (總通量 (p/s) 用於估計腫瘤大小)。復發的腫瘤大小在約  $2 \times 10^8$  -  $5.9 \times 10^9$  p/s 之間，在 D+T 治療情況下復發的組中的平均值為約  $2 \times 10^9$  p/s。復發的腫瘤大小在約  $2 \times 10^8$  -  $2.5 \times 10^9$  p/s 之間，在 D+T 治療情況下復發的組中的平均值為約  $1.3 \times 10^9$  p/s。圖 3 顯示了顱內植入 A375 腫瘤的小鼠在用已獲批的 BRAFi/MEKi 組合達拉非尼/曲美替尼或康奈非尼/比米替尼治療情況下發生復發後，化合物 Ia 對該等小鼠之存活機率的影響。向小鼠投予載體 (19 隻小鼠)、化合物 Ia 75 mg/kg (10 隻小鼠)、達拉非尼 100 mg/kg 與曲美替尼 0.25 mg/kg (D+T; 19 隻小鼠)、或康奈非尼 36 mg/kg 與比米替尼 10 mg/kg (E+B; 19 隻小鼠)。在第五個群組中，向群組投予達拉非尼/曲美替尼 (D+T) 之組合直至發生復發 (來自 D+T 群組之 10 隻小鼠)，此時停止治療並改為以化合物 Ia 75 mg/kg (QD PO) 治療小鼠。在第六個群組中，投予康奈非尼/比米替尼 (E+B) 之組合直至發生復發 (來自 E+B 群組之

10 隻小鼠)，此時停止治療並改為以化合物 Ia 75 mg/kg (QD PO) 治療小鼠。針對所有組，每天進行一次投予，並經由口服途徑進行。

【0034】 以下所描述為本發明之某些實施例。可組合以下所描述之所有單獨的實施例。

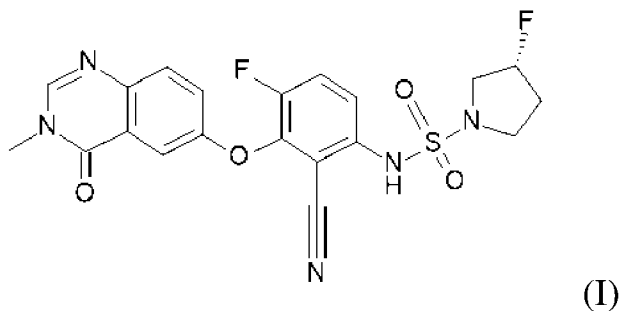
本發明特別涉及：

一種式 (I) 化合物



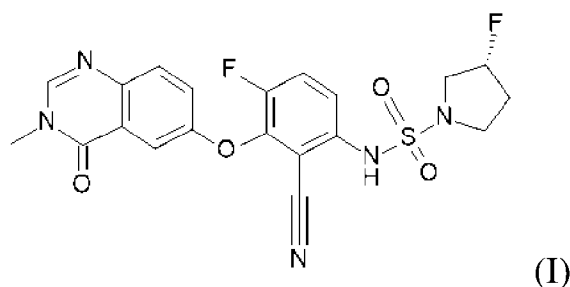
或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療；

一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽至有此需要之患者，其中患有該癌症的該患者先前接受過以不同的 BRAF 抑制劑治療；

一種式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防癌症，其中患有該癌症的該患者先前曾以不同的 **BRAF** 抑制劑治療；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係選自維羅非尼 (vemurafenib)、達拉非尼 (dabrafenib) 及康奈非尼 (encorafenib)；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係選自達拉非尼及康奈非尼；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係維羅非尼；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該患者先前還曾以 **MEK** 抑制劑治療；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該先前使用的 **MEK** 抑制劑係選自比米替尼、曲美替尼及考比替尼。

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該先前使用的 **MEK** 抑制劑係選自比米替尼及曲美替尼；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該先前使用的 **MEK** 抑制劑為考比替尼；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中腫瘤復發發生在該先前治療之情況下；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該癌症為甲狀腺癌、大腸直腸癌、黑色素瘤、腦癌或非小細胞肺癌。

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該癌症為黑色素瘤或非小細胞肺癌；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該患者患有腦轉移；

如本文所描述之化合物、方法或用途，其中該癌症係與 **BRAF<sup>V600</sup>** 突變相關聯；

如本文所描述之式 (I) 化合物，其與選自以下之一種或多種額外抗癌劑組合：**MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物；**

如本文所描述之式 (I) 化合物，其與 **MEK 抑制劑** 組合；

如本文所描述之組合，其中該 **MEK 抑制劑** 為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽；

如本文所描述之方法，其中該患者係以選自以下之一種或多種額外抗癌劑治療：**MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物；**

如本文所描述之方法，其中該患者係以 **MEK 抑制劑** 治療；

如本文所描述之方法，其中該 **MEK 抑制劑** 為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽；

如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其與選自以下之一種或多種額外抗癌劑組合：**MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、**

EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Axl 抑制劑、Axl 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物；

如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其與 MEK 抑制劑組合；以及

如本文所描述之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼。

**【0035】** 本文所描繪之結構亦意指包括僅在一個或多個同位素富集原子之存在方面不同的化合物。放射性同位素的具體實例為  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$  及  $^{18}\text{F}$ 。舉例而言，其中一個或多個氫原子經氘或氚取代，或一個或多個碳原子經富集 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -之碳取代的結構在本發明之範圍內。

**【0036】** 此外，在適用的情況下，本發明包括式 (I) 化合物的所有光學異構物，即非鏡像異構物、非鏡像異構混合物、外消旋混合物、所有其對應的鏡像異構物及/或互變異構物及其等溶劑化物。如果需要，可分離本發明的化合物的外消旋混合物，以便分離出個別的鏡像異構物。可藉由本領域已知的方法進行分離，例如將化合物的外消旋混合物與鏡像異構性純的化合物偶合以形成非鏡像異構混合物，然後藉由標準方法，例如分化結晶作用或層析法分離個別的非鏡像異構物。

**【0037】** 在提供光學上純的鏡像異構物的實施例中，光學上純的鏡像異構物意指化合物含有  $> 90$  重量% 的所需異構物，尤其  $> 95$  重量% 的所需異

構物，或更尤其 > 99 重量% 的所需異構物，該重量百分比基於化合物的異構物的總重量。手性純的或手性富集的化合物可藉由手性選擇性合成或藉由鏡像異構物分離來製備。鏡像異構物分離可在最終產物上或在適當之中間體上進行。

**【0038】** 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為 EGFR 抑制劑。EGFR 抑制劑的非限制性實例包括西妥昔單抗 (cetuximab) (Erbix®)、帕尼單抗 (panitumumab) (Vectibix®)、奧希替尼 (osimertinib) (merelectinib, Tagrisso®)、厄洛替尼 (erlotinib) (Tarceva®)、吉非替尼 (gefitinib) (Iressa®)、耐昔妥珠單抗 (necitumumab) (Portrazza™)、來那替尼 (neratinib) (Nerlynx®)、拉帕替尼 (lapatinib) (Tykerb®)、凡德他尼 (vandetanib) (Caprelsa®) 及布加替尼 (brigatinib) (Alunbrig®)。EGFR 抑制劑的其他實例係本領域已知。在一些實施例中，EGFR 抑制劑為別位 EGFR 抑制劑。

**【0039】** 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為 HER2 及/或 HER3 抑制劑。HER2 及/或 HER3 抑制劑的非限制性實例包括拉帕替尼 (lapatinib)、卡奈替尼 (canertinib)、(E)-2-甲氧基-N-(3-(4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基胺基)喹啉-6-基)烯丙基)乙醯胺 (GP-724714)、沙普替尼 (sapitinib)、7-[[4-[(3-乙炔基苯基)胺基]-7-甲氧基-6-喹啉基]氧]-N-羥基-庚醯胺 (CUDC-101)、木利替尼 (mubritinib)、6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-N-[(1R)-1-苯乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (AEE788)、厄比替尼 (irbinitinib) (圖卡替尼 (tucatinib))、波奇替尼 (poziotinib)、N-[4-[1-[4-(4-乙醯基-1-吡嗪基)環己基]-4-胺基-3-吡啶并[3,4-d]嘧啶基]-2-甲氧基苯基]-1-甲基-2-吡啶甲醯胺 (KIN001-111)、7-環戊基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

(KIN001-051)、6,7-二甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)喹啉-4-胺 (KIN001-30)、達沙替尼 (dasatinib) 及博舒替尼 (bosutinib)。

【0040】 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為 SHP2 抑制劑。SHP2 抑制劑的非限制性實例包括 6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺 (SHP099)、[3-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基]甲醇 (RMC-4550) RMC-4630、TNO155及在 WO 2015/107493、WO 2015/107494、WO 2015/107495、WO 2019/075265、PCT/U82019/056786 及 PCT/I82020/053019 中揭示之化合物。

【0041】 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為 PI3K 抑制劑。非限制性實例包括布帕尼西 (buparlisib) (BKM120)、阿培利西 (alpelisib) (BYL719)、沙托利塞 (samotolisib) (LY3023414)、8-[(1R)-1-[(3,5-二氟苯基)胺基]乙基]-N,N-二甲基-2-(嗎啉-4-基)-4-側氧-4H-色烯-6-甲醯胺 (AZD8186)、泰那西布 (tenalisib) (RP6530)、鹽酸伏他利塞 (voxtalisib hydrochloride) (SAR-245409)、吉達利塞 (gedatolisib) (PF-05212384)、帕奴利塞 (panulisib) (P-7170)、他塞利西布 (taselisib) (GDC-0032)、反式-2-胺基-8-[4-(2-羥乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (PF-04691502)、杜韋利西布 (duvelisib) (ABBV-954)、N2-[4-側氧-4-[4-(4-側氧-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)嗎啉-4-鎊-4-基甲氧基]丁醯基]-L-精氨酸-甘氨酸-L-天冬氨酸-L-絲氨酸乙酸鹽 (SF-1126)、匹替利司 (pictilisib) (GDC-0941)、2-甲基-1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-6-(嗎啉-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸 (GSK2636771)、艾代拉里斯 (idelalisib) (GS-1101)、甲苯磺酸烏帕拉里斯 (umbralisib tosylate) (TGR-1202)、匹替利司 (GDC-0941)、鹽酸庫潘尼西 (copanlisib hydrochloride) (BAY 84-1236)、達克利

司(dactolisib) (BEZ-235)、1-(4-[5-[5-胺基-6-(5-叔-丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-1-乙基-1-H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基)-3-羥丙烷-1-酮 (AZD-8835)、5-[6,6-二甲基-4-(嗎啉-4-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[4,3-e]噻吩-2-基]嘧啶-2-胺 (GDC-0084) 依維莫司 (everolimus)、雷帕黴素 (rapamycin)、哌立福新 (perifosine)、西羅莫司 (sirolimus) 及替西羅莫司 (temsirolimus)。

【0042】 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為 ALK 抑制劑。非限制性實例包括克唑替尼 (crizotinib) (PF-02341066)、色瑞替尼 (ceritinib) (LDK378)、艾樂替尼 (alectinib) (安聖莎 (alecensa))、布加替尼 (AP26113)、勞拉替尼 (lorlatinib) (PF-6463922)、恩沙替尼 (ensartinib) (X-396)、恩曲替尼 (entrectinib) (RXDX-101)、瑞波替尼 (reprotectinib) (TPX-0005)、貝扎替尼 (belizatinib) (TSR-011)、阿克替尼 (alkotinib) (ZG-0418)、福瑞替尼 (foritinib) (SAF-189)、CEP-37440、TQ-B3139、PLB1003 及 TPX-0131。

【0043】 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為查核點抑制劑。在一些實施例中，該查核點抑制劑為 CTLA-4 抑制劑、PD-1 抑制劑或 PD-L1 抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4 抑制劑為伊匹木單抗 (ipilimumab) (Yervoy®) 或曲美木單抗 (tremelimumab) (GP-675,206)。在一些實施例中，PD-1 抑制劑係選自帕博利珠單抗 (pembrolizumab) (Keytruda®)、納武利尤單抗 (nivolumab) (Opdivo®) 及 RN888。在一些實施例中，PD-L1 抑制劑係選自阿替利珠單抗 (atezolizumab) (Tecentriq®)、阿維魯單抗 (avelumab) (Bavencio®) 及度伐利尤單抗 (durvalumab) (Imfinzi™)。在一些實施例中，PD-L1 抑制劑係阿替利珠單抗 (Tecentriq®)。

【0044】 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種抗體藥物結合物。

抗體藥物結合物的非限制性實例包括吉妥珠單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg™)、伊諾珠單抗奧佐米星 (inotuzumab ozogamicin) (Besponsa®)、本妥昔單抗維多汀結合物 (brentuximab vedotin) (Adcetris®)、曲妥珠單抗-美坦新結合物 (ado-trastuzumab emtansine) (TDM-f; Kadcyla®)、米妥昔單抗索星結合物 (mirvetuximab soravtansine) (IMGN853) 及阿耐妥單抗雷星結合物 (anetumab ravtansine)。

【0045】 在一些實施例中，該等額外抗癌劑中之一種為抗體，諸如貝伐單抗 (bevacizumab) (Mvasti™, Avastin®)、曲妥珠單抗 (Herceptin®)、阿維魯單抗 (Bavencio®)、利妥昔單抗 (rituximab) (MabThera™, Rituxan®)、依決洛單抗 (edrecolomab) (Panorex)、達雷木單抗 (daratumumab) (Darzalex®)、奧拉木單抗 (olaratumab) (Lartruvo™)、奧法木單抗 (ofatumumab) (Arzerra®)、阿侖珠單抗 (alemtuzumab) (Campath®)、西妥昔單抗 (Erbix®)、奧戈伏單抗 (oregovomab)、帕博利珠單抗 (Keytruda®)、地努妥昔單抗 (dinutiximab) (Unituxin®)、奧比妥珠單抗 (obinutuzumab) (Gazyva®)、曲美木單抗 (GP—675,206)、雷莫昔單抗 (ramucirumab) (Cyramza®)、烏妥昔單抗 (ublituximab) (TG-1101)、帕尼單抗 (Vectibix®)、埃羅妥珠單抗 (elotuzumab) (Empliciti™)、耐昔妥珠單抗 (Portrazza™)、西妥珠單抗 (cirmuzumab) (UC-961)、替伊莫單抗 (ibritumomab) (Zevalin®)、艾薩妥昔單抗 (isatuximab) (SAR650984)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、非蘇木單抗 (fresolimumab) (GC1008)、利瑞魯單抗 (lirilumab) (INN)、莫格利珠單抗 (mogamulizumab) (Poteligeo®)、非克拉珠單抗 (ficlatuzumab) (AV-299)、地諾單抗 (denosumab) (Xgeva®)、加尼妥單抗

(ganitumab)、烏瑞蘆單抗 (urelumab)、匹定利珠單抗 (pidilizumab)、阿麥妥單抗 (amatuximab)、博納吐單抗 (blinatumomab) (AMG103; Blincyto®) 或米哌妥林 (midostaurin) (Rydapt)。

**【0046】** 本發明的另一實施例提供了含有一種或多種組成物的醫藥組成物，其中每種組成物含有一種或多種如本發明之化合物及一種或多種治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑，以及製備此類醫藥組成物的方法。在一個實例中，可藉由在適當 pH 於環境溫度中，及在所需之純度將式 (I) 化合物與生理學上可接受之載劑 (亦即，在採用的劑量和濃度對接受者無毒的載劑) 混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個實例中，式 (I) 化合物在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中調配。在另一實施例中，式 (I) 化合物是無菌的。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

**【0047】** 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在此情況中考量的因素包括待治療的特定疾病、待治療的特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、疾病原因、遞送藥劑的部位、投予方法、投予日程及醫療從業人員已知的其他因素。

**【0048】** 如本文所用，術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」旨在包括任何及所有與藥物投予相容的材料，包括溶劑、分散介質、包衣、抗菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑以及其他與藥物投予相容的材料及化合物。除非任何習用介質或藥劑與活性化合物不相容，否則預期其可用於本發明之組成物中。補充活性化合物亦可加入組成物中。

【0049】醫藥組成物可藉由用醫藥上可接受之無機或有機載劑或賦形劑處理如本文所描述之式 (I) 化合物來獲得。可將乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等用作例如片劑、包衣錠、糖衣錠及硬質明膠膠囊的此類載劑。軟質明膠膠囊的適當載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。但是，依據活性物質的性質，在軟質明膠膠囊的情況下，通常不需要載劑。用於產生溶液及糖漿的適當載劑為例如水、多元醇、甘油、植物油等。用於栓劑的適當載劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半流質或液體多元醇等。

【0050】此外，醫藥組成物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可還含有其他治療上有價值之物質。

【0051】單獨或與第二抗癌劑組合的式 (I) 化合物的醫藥組成物可藉由將具有所需純度之活性成分與視情況之醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備以儲存 (Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A. (主編) (1980))，其呈凍乾調配物或水溶液的形式。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在採用的劑量和濃度下對受體無毒，並且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑（諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；氯化苯銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苜醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚）；低分子量（小於約 10 個殘基）多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合

劑（例如 EDTA）；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物（例如，鋅蛋白錯合物）；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEENTM、PLURONICSTM 或聚乙二醇 (PEG)。

**【0052】** 式 (I) 化合物之醫藥組成物包括適合經口、鼻腔、局部 (包括口腔及舌下)、直腸、陰道及/或腸胃外投予的那些。該等組成物可以方便地以單位劑型存在並且可以藉由醫藥領域中眾所周知的任何方法製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將根據所治療的宿主及特定投予模式而變化。可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式 (I) 化合物的量。通常，在百分之一百下，該量為活性成分的約 1% 至約 90%，較佳約 5% 至約 70%，最佳約 10% 至約 30%。製備此等組成物的方法包括將式 (I) 化合物與載劑及視情況選用的一種或多種輔助成分締合的步驟。一般而言，醫藥組成物可藉由使式 (I) 化合物與液體載劑或細分的固體載劑或兩者均勻且緊密地締合，且接著 (若必要) 使產品成型來製備。適用於口服投予的醫藥組成物可呈膠囊劑、扁囊劑、小藥囊(sachets)、丸劑、錠劑、口含錠 (使用經調味之基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、粉劑、顆粒劑之形式，或作為在水性或非水性液體中的溶液或懸浮液，或作為水包油或油包水液體乳劑，或作為酏劑或糖漿，或作為丸粒 (使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠) 及/或作為漱口水等，各自含有預定量的式 (I) 化合物作為活性成分。

**【0053】** 在本發明之其他實施例中，將式 (I) 化合物及 MEK 抑制劑配製成一種或兩種單獨的醫藥組成物。

**【0054】** 活性成分也可包埋在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微

囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒及奈米微囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。該等技術揭示於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, Osol, A. (主編) (1980) 中。

【0055】用於體內給藥的製劑必須是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來達成。

【0056】劑量可在較寬界限內改變，且當然在各種特定情況下都必需根據個人需要調整。在口服投予的情況下，成人的劑量可在每天約 0.01 mg 至約 8000 mg 的通式 (I) 化合物或其對應量的醫藥上可接受之溶劑合物之間改變。每日劑量可以單一劑量或均分劑量投予，且此外，當發現有指示時，亦可超過上限。在經口投予的情況下，可在高脂餐後或 10 小時禁食後投予。

【0057】以下實例舉例說明本發明而非限制本發明，而僅作為其代表。醫藥組成物宜含有約 1-500 mg，尤其 5-250 mg 之式 (I) 化合物。在某些實施例中，含有式 (I) 化合物之醫藥組成物另外含有約 1-500 mg，尤其 5-80 mg 固定劑量組合之 MEK 抑制劑。

【0058】如本發明之組成物的非限制性實例為：

#### 實例 A-1

以下組成物的錠劑以通常方法製造：

成分	mg/錠劑			
	5	25	100	500
1.式 (I) 化合物	5	25	100	500
2.無水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.Sta-Rx 1500	6	6	6	60
4.微晶纖維素	30	30	30	450
5.硬脂酸鎂	1	1	1	1
總	167	167	167	831

表 3：可能的錠劑組成物

## 製造程序

1. 混合成分 1、成分 2、成分 3 及成分 4，並以純水製粒。
2. 在 50°C 乾燥顆粒。
3. 使顆粒通過適合的研磨設備。
4. 加入成分 5 並混合三分鐘；在適合的加壓機上壓縮。

## 實例 B-1

製造以下組成物的膠囊：

成分	mg/膠囊			
	5	25	100	500
1.式 (I) 化合物	5	25	100	500
2.含水乳糖	159	123	148	-
3.玉米澱粉	25	35	40	70
4.滑石	10	15	10	25
5.硬脂酸鎂	1	2	2	5
總	200	200	300	600

表 4：可能的膠囊成分組成物

## 製造程序

1. 在適合的混合器中將成分 1、成分 2 及成分 3 混合 30 分鐘。
2. 添加成分 4 及成分 5，並混合 3 分鐘。
3. 充填入適合的膠囊中。

將式 (I) 化合物、乳糖及玉米澱粉首先在混合器中混合，然後在粉碎機中混合。將混合物送回混合器；添加滑石於其中並充分混合。將混合物藉由機器充填至適合的膠囊中，例如硬質明膠膠囊。

## 實例 B-2

製造以下組成物的軟質明膠膠囊：

成分	mg/膠囊
式 (I) 化合物	5
黃蠟	8
氫化大豆油	8
部分氫化植物油	34
大豆油	110
總	165

表 5：可能的軟質明膠膠囊成分組成物

成分	mg/膠囊
明膠	75
甘油 85%	32
Karion 83	8 (乾物質)
二氧化鈦	0.4
氧化鐵黃	1.1
總	116.5

表 6：可能的軟質明膠膠囊組成物

## 製造程序

將式 (I) 化合物溶於其他成分的溫熱熔融物中，並將混合物充填至適當大小的軟質明膠膠囊中。根據通常程序處理經充填的軟質明膠膠囊。

## 實例 C

製造以下組成物的栓劑：

成分	mg/ 栓劑
式 (I) 化合物	15
栓劑質量	1285
總	1300

表 7：可能的栓劑組成物

## 製造程序

將栓劑在玻璃或鋼製容器中融化，充分混合並冷卻至 45°C，隨後，添加經細粉化的式 (I) 化合物並攪拌直至其完全分散。將混合物倒入適當大小的栓劑模具中，待冷，然後將栓劑從模具中移出並個別包裝於蠟紙或金屬箔中。

## 實例 D

製造以下組成物的注射溶液：

成分	mg/注射溶液。
式 (I) 化合物	3
聚乙二醇 400	150
乙酸	q.s. ad pH 5.0
注射用水	ad 1.0 ml

表8：可能的注射溶液組成物

製造程序

將式 (I) 化合物溶於聚乙二醇 400 及注射用水 (部分) 的混合物中。用乙酸將 pH 調整至 5.0。藉由添加剩餘量的水將體積調整至 1.0 ml。過濾溶液，使用適當的增量充填至小瓶中並滅菌。

## 實例 E

製造以下組成物的小藥囊 (sachet)：

成分	mg/ 小藥囊
式 (I) 化合物	50
乳糖，細粉	1015
微晶纖維素 (AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纖維素鈉	14
聚乙烯吡咯啉酮 K 30	10
硬脂酸鎂	10
調味添加劑	1
總	2500

表 9：可能的小藥囊組成物

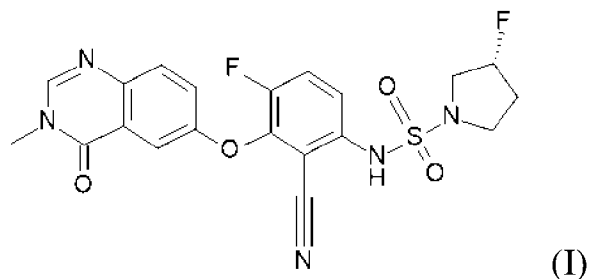
製造程序

將式 (I) 化合物與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合，並與含聚乙烯吡咯啉酮之水的混合物製粒。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合，並充填入小藥囊中。

### 具體編號的實施例：

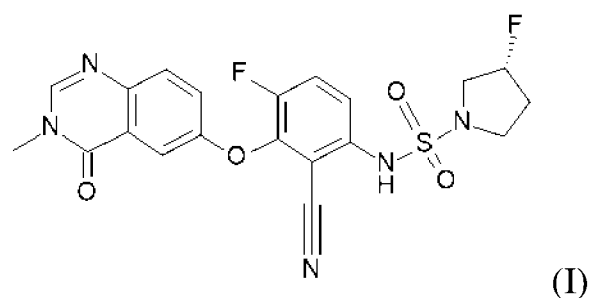
可組合以下所描述之所有單獨的實施例。

#### 1. 一種式 (I) 化合物



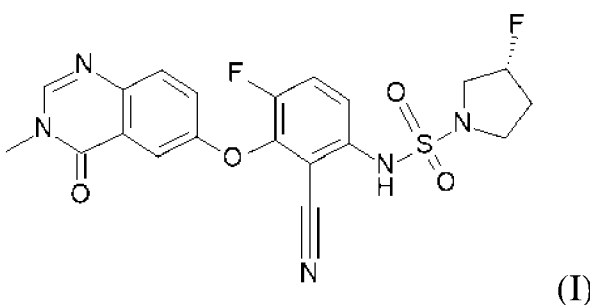
或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以除了該式 (I) 化合物之外的 BRAF 抑制劑治療。

#### 2. 一種式 (I) 化合物



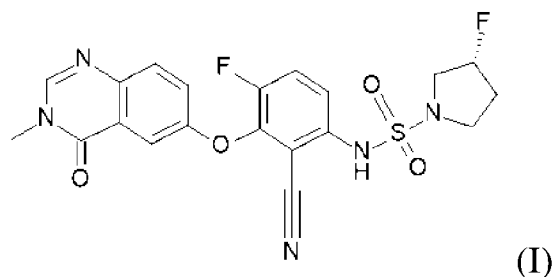
或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療先前已經以除了該式 (I) 化合物之外的 BRAF 抑制劑治療的復發性癌症患者。

#### 3. 一種式 (I) 化合物



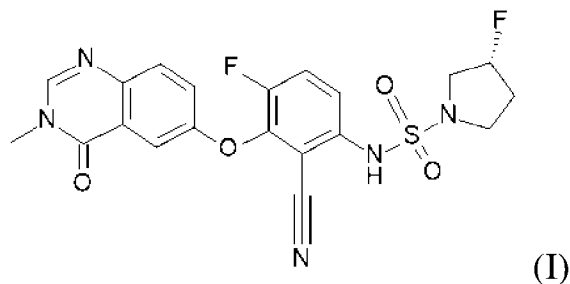
或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防治療耐藥性的形成，尤其其中，在已經以除了該式 (I) 化合物之外的 BRAF 抑制劑治療的患者中觀察到形成。

#### 4. 一種式 (I) 化合物



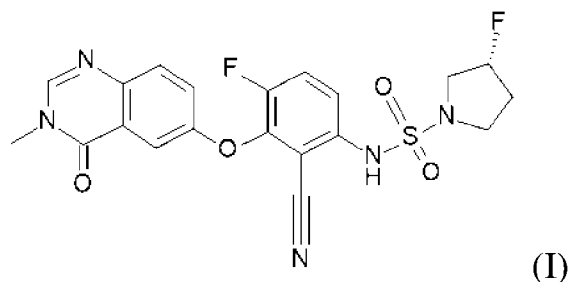
或其醫藥上可接受之鹽，其用於降低癌症之治療耐藥性。

#### 5. 一種式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療具有 **BRAF** 突變的復發性癌症。

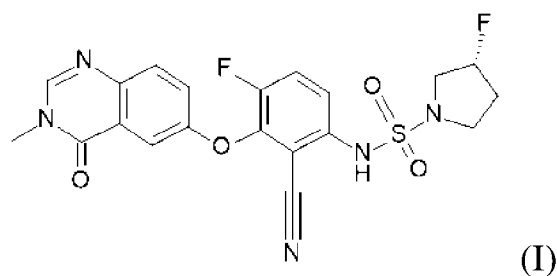
#### 6. 一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽至有此需要之患者，其中患有該癌症的該患者先前接受過以不同的 **BRAF** 抑制劑治療。

7. 一種用於減少癌細胞復發性生長之方法，其包含投予治療有效量之式 (I) 化合物，尤其其中該投予減少該癌細胞之復發性生長，更尤其其中在先前投予除了該式 (I) 化合物之外的至少一種 **BRAF** 抑制劑後觀察到復發。

#### 8. 一種式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防癌症，其中患有該癌症的該患者先前曾以不同的 **BRAF** 抑制劑治療。

9.如實施例 1 至 8 中任一者之化合物、方法或用途，其中先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係選自維羅非尼 (vemurafenib)、達拉非尼 (dabrafenib) 及康奈非尼 (encorafenib)。

10.如實施例 1 至 9 中任一者之化合物、方法或用途，其中該先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係達拉非尼。

11.如實施例 1 至 9 中任一者之化合物、方法或用途，其中該先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係維羅非尼。

12.11.如實施例 1 至 9 中任一者之化合物、方法或用途，其中該先前治療之該 **BRAF** 抑制劑係康奈非尼。

13.如實施例 1 至 12 中任一者之化合物、方法或用途，其中該患者先前還曾以 **MEK** 抑制劑治療。

14.如實施例 1 至 13 中任一者之化合物、方法或用途，其中先前所使用的 **MEK** 抑制劑係選自比米替尼 (binimetinib)、曲美替尼 (trametinib) 及考比替尼 (cobimetinib)。

15.如實施例 1 至 14 中任一者之化合物、方法或用途，其中該先前所使用的 **MEK** 抑制劑係比米替尼。

16.如實施例 1 至 14 中任一者之化合物、方法或用途，其中該先前所使用的 **MEK** 抑制劑係曲美替尼。

- 17.如實施例 1 至 14 中任一者之化合物、方法或用途，其中該先前所使用的 MEK 抑制劑係考比替尼。
- 18.如實施例 1 至 17 中任一者之化合物、方法或用途，其中腫瘤復發發生在該先前治療之情況下。
- 19.如實施例 1 至 18 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症為甲狀腺癌、大腸直腸癌、黑色素瘤、腦癌或非小細胞肺癌。
- 20.如實施例 1 至 19 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症為黑色素瘤或非小細胞肺癌。
- 21.如實施例 1 至 19 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症為黑色素瘤或非小細胞肺癌。
- 22.如實施例 1 至 19 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症為非小細胞肺癌。
- 23.如實施例 1 至 22 中任一者之化合物、方法或用途，其中該患者患有腦轉移。
- 24.如實施例 1 至 23 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症係與 BRAF<sup>V600</sup> 突變相關聯。
- 25.如實施例 1 至 24 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症係與 BRAF<sup>V600E</sup> 突變相關聯。
- 26.如實施例 1 至 24 中任一者之化合物、方法或用途，其中該癌症係與 BRAF<sup>V600K</sup> 突變相關聯。
- 27.如實施例 1 至 5 或 9 至 26 中任一者之式 (I) 化合物，其與選自以下之一種或多種額外抗癌劑組合：MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、

PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物。

28.如實施例 1 至 5 或 9 至 26 中任一者之式 (I) 化合物，其與 MEK 抑制劑組合。

29.一種如實施例 27 或 28 之組合，其中該 MEK 抑制劑係選自比米替尼、曲美替尼及考比替尼，或其醫藥上可接受之鹽。

30.一種如實施例 27 或 28 之組合，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽。

31.如實施例 6、7 或 9 至 26 中任一者之方法，其中該患者係以選自以下之一種或多種額外抗癌劑治療：MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物。

32.如實施例 6、7 或 9 至 26 中任一者之方法，其中該患者係以 MEK 抑制劑治療。

33.如實施例 31 或 32 中任一者之方法，其中該 MEK 抑制劑係選自比米替尼、曲美替尼及考比替尼，或其醫藥上可接受之鹽。

34.如實施例 31 至 33 中任一者之方法，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽。

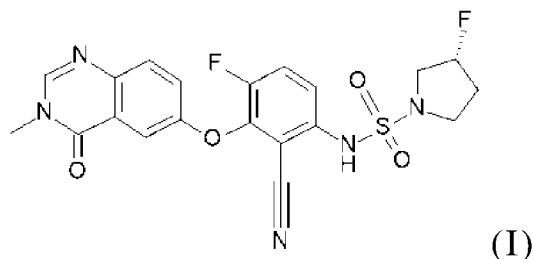
35.如實施例 6、7 或 9 至 26 中任一者之方法，其中該患者係以查核點抑制劑治療。

- 36.如實施例 35 之方法，其中該查核點抑制劑為阿替利珠單抗 (Tecentriq®)。
- 37.如實施例 8 至 26 中任一者之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其與選自以下之一種或多種額外抗癌劑組合：MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Axl 抑制劑、Axl 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物。
- 38.如實施例 8 至 26 中任一者之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其與 MEK 抑制劑組合。
- 39.如實施例 37 或 38 中任一者之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

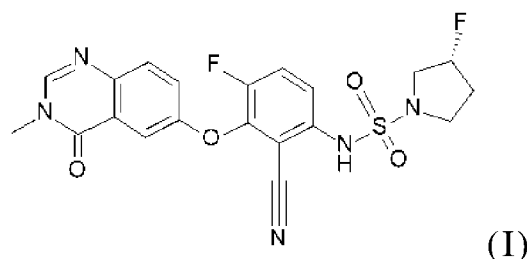
一種式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症，其中患有該癌症的患者先前接受過以除了該式 (I) 化合物之外的 **BRAF** 抑制劑治療。

### 【請求項2】

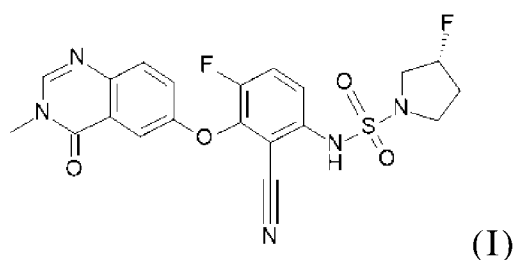
一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽至有此需要之患者，其中患有該癌症的該患者先前接受過以不同的 **BRAF** 抑制劑治療。

### 【請求項3】

一種式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防癌症，其中患有該癌症的該患者先前曾以不同的 **BRAF** 抑制劑治療。

第 1 頁(發明申請專利範圍)

**【請求項4】**

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、方法或用途，其中先前治療之該 BRAF 抑制劑係選自維羅非尼 (vemurafenib)、達拉非尼 (dabrafenib) 及康奈非尼 (encorafenib)。

**【請求項5】**

如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、方法或用途，其中該患者先前還曾以 MEK 抑制劑治療。

**【請求項6】**

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物、方法或用途，其中先前所使用的 MEK 抑制劑係選自比米替尼 (binimetinib)、曲美替尼 (trametinib) 及考比替尼 (cobimetinib)，或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項7】**

如請求項 1 至 6 中任一項之化合物、方法或用途，其中腫瘤復發發生在該先前治療之情況下。

**【請求項8】**

如請求項 1 至 7 中任一項之化合物、方法或用途，其中該癌症為甲狀腺癌、大腸直腸癌、黑色素瘤、腦癌或非小細胞肺癌。

**【請求項9】**

如請求項 1 至 8 中任一項之化合物、方法或用途，其中該癌症為黑色素瘤或非小細胞肺癌。

**【請求項10】**

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物、方法或用途，其中該患者患有腦轉移。

**【請求項11】**

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、方法或用途，其中該癌症係與 BRAF<sup>V600</sup> 突變相關聯。

**【請求項12】**

如請求項 1 或 4 至 11 中任一項之式 (I) 化合物，其與選自以下之一種或多種額外抗癌劑組合：MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物。

**【請求項13】**

如請求項 1 或 4 至 11 中任一項之式 (I) 化合物，其與 MEK 抑制劑組合。

**【請求項14】**

如請求項 12 或 13 之組合，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項15】**

如請求項 2 或 4 至 11 中任一項之方法，其中該患者係以選自以下之一種或多種額外抗癌劑治療：MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降

解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物。

**【請求項16】**

如請求項 2 或 4 至 11 中任一項之方法，其中該患者係以 MEK 抑制劑治療。

**【請求項17】**

如請求項 15 或 16 之方法，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項18】**

如請求項 3 至 11 中任一項之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其與選自以下之一種或多種額外抗癌劑組合：MEK 抑制劑、MEK 降解劑、EGFR 抑制劑、EGFR 降解劑、HER2 及/或 HER3 之抑制劑、HER2 及/或 HER3 之降解劑、SHP2 抑制劑、SHP2 降解劑、Ax1 抑制劑、Ax1 降解劑、ALK 抑制劑、ALK 降解劑、PI3K 抑制劑、PI3K 降解劑、SOS1 抑制劑、SOS1 降解劑、訊息傳遞路徑抑制劑、查核點抑制劑、細胞凋亡路徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑及抗體藥物結合物。

**【請求項19】**

如請求項 3 至 11 中任一項之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其與 MEK 抑制劑組合。

**【請求項20】**

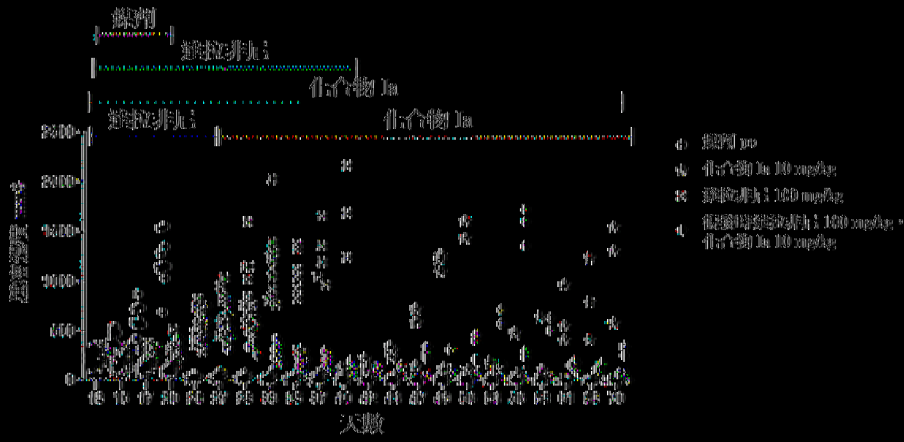
如請求項 3 至 11 或 18 至 19 中任一項之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其中該 MEK 抑制劑為考比替尼或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項21】**

如前文所述之本發明。

(發明圖式)

(A)



(B)

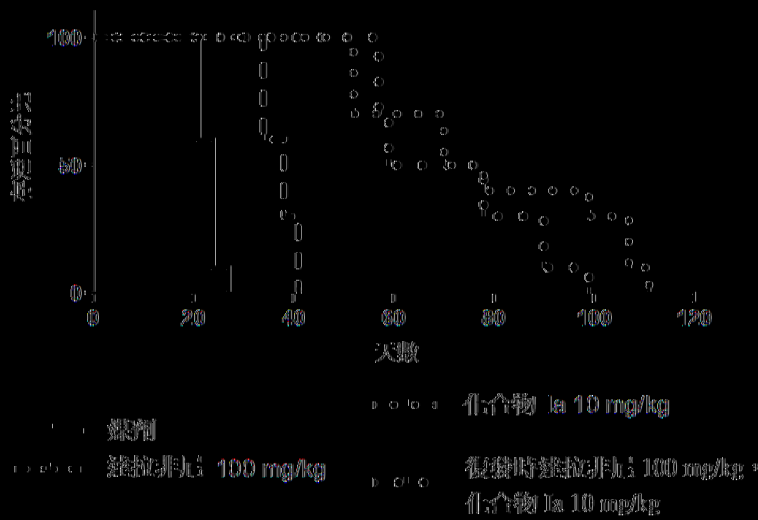


圖 1

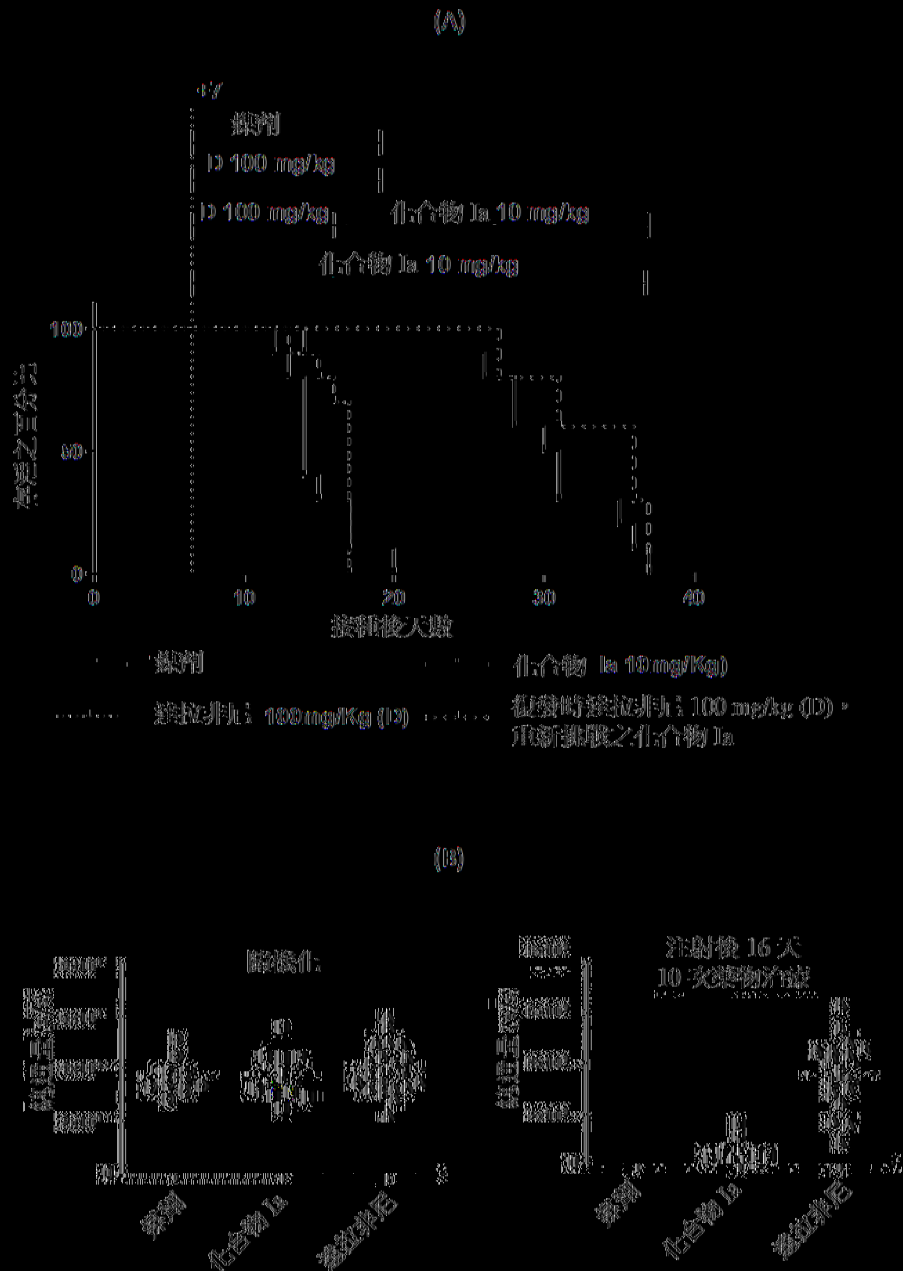


圖 2

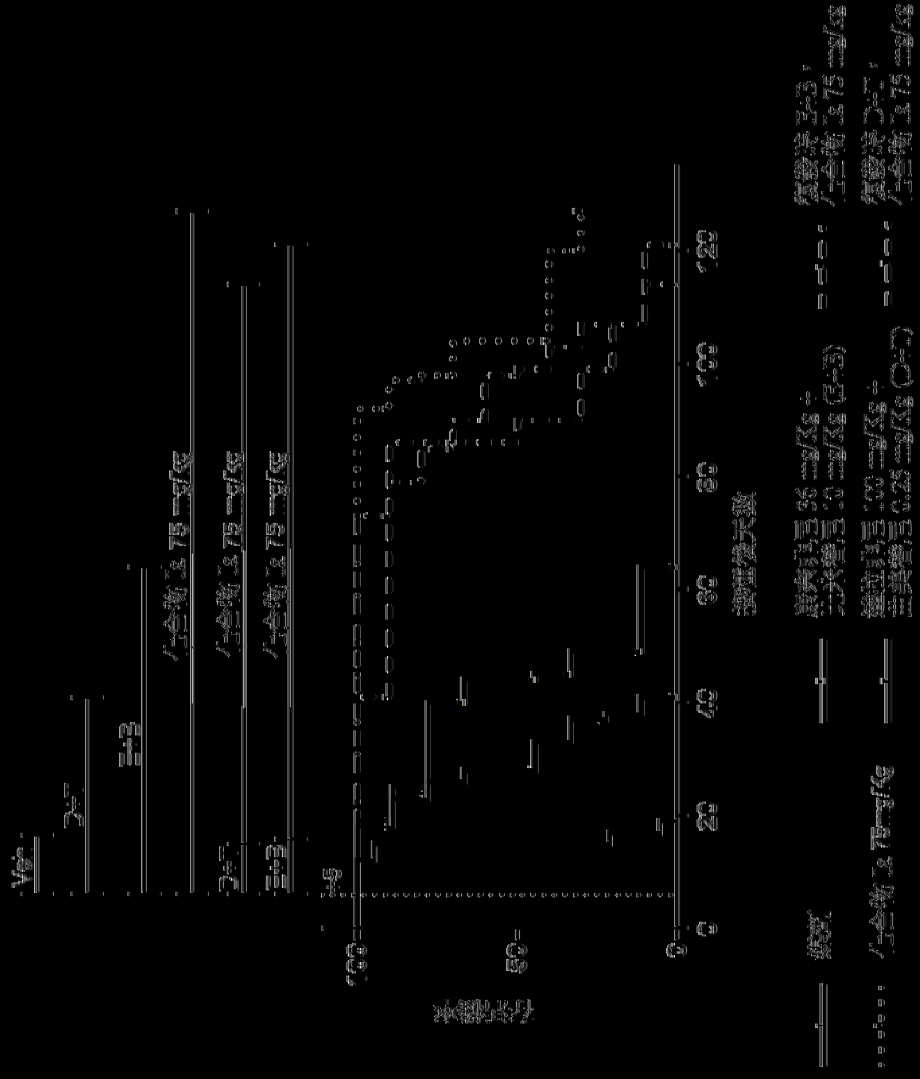


図 3