



(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 202308631 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111116420

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K31/497 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/05/05 美國

63/184,422

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

美國約翰赫金斯大學 (美國) THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (US)

美國

(72)發明人：郝淮湘 HAO, HUAIXIANG (CN)；穆迪 蘇珊 MOODY, SUSAN (US)；普拉提拉

斯 克里斯汀 PRATILAS, CHRISTINE (US)；王珈婉 WANG, JIAWAN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：4 共 40 頁

(54)名稱

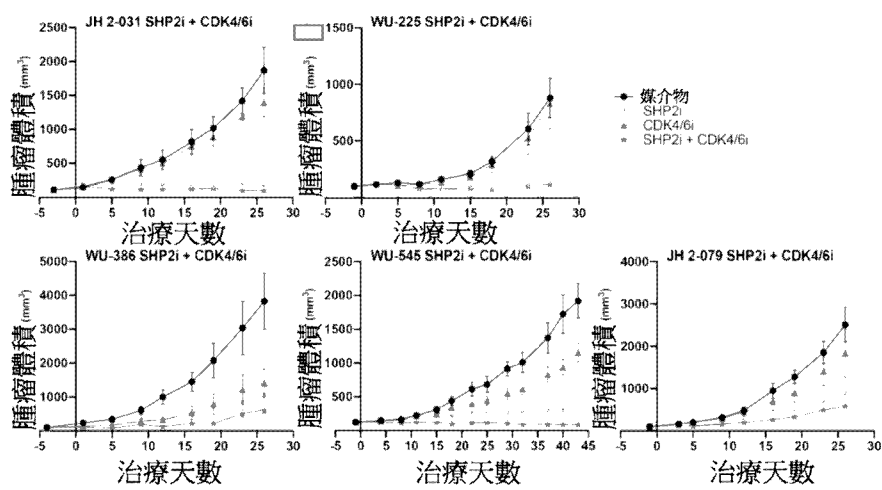
用於治療 MPNST 之化合物和組成物

(57)摘要

本發明關於包含 SHP2 抑制劑和 CDK4/6 抑制劑的藥物組合；包含該藥物組合的藥物組成物；以及使用此類組合和組成物在治療或預防其中 SHP2 抑制劑與 CDK4/6 抑制組合係有益的病症中、例如在治療 NF-1 相關的 MPNST 中之方法。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising a SHP2 inhibitor and a CDK4/6 inhibitor; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in which a SHP2 inhibitor combined with CDK4/6 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of NF-1 associated MPNST.

指定代表圖：



【圖1】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療MPNST之化合物和組成物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR THE
TREATMENT OF MPNST

【中文】

本發明關於包含SHP2抑制劑和CDK4/6抑制劑的藥物組合；包含該藥物組合的藥物組成物；以及使用此類組合和組成物在治療或預防其中SHP2抑制劑與CDK4/6抑制組合係有益的病症中、例如在治療NF-1相關的MPNST中之方法。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising a SHP2 inhibitor and a CDK4/6 inhibitor; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in which a SHP2 inhibitor combined with CDK4/6 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of NF-1 associated MPNST.

【指定代表圖】 圖1

【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】 用於治療MPNST之化合物和組成物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR THE
TREATMENT OF MPNST

【技術領域】

【0001】 本發明關於SHP2抑制劑、包含SHP2抑制劑和CDK4/6抑制劑的藥物組合、以及包含MEK抑制劑和CDK4/6抑制劑的藥物組合；包含它們的藥物組成物；以及使用此類化合物、組合和組成物在治療其中SHP2抑制或CDK4/6抑制與SHP2抑制或MEK抑制組合係有益的病症中、例如在治療惡性周邊神經鞘瘤（MPNST）中之方法。

【先前技術】

【0002】 惡性周邊神經鞘瘤（MPNST）係罕見的、侵襲性軟組織肉瘤，具有高度未滿足的臨床需求，尤其是在轉移性或不可切除性情況下。儘管軟組織肉瘤化療方案可以提供有限的益處，但還沒有針對該適應證的標準療法。MPNST可以散發性地發生（約45%），與神經纖維瘤病1型（約45%）相關，或與先前的放射療法相關（約10%）。神經纖維瘤病1型（NF1）係常見的神經遺傳綜合症，其特徵在於神經認知效應、發展為良性和惡性腫瘤的傾向、皮膚的和其他身體的表現、以及30%-50%的患者中的叢狀神經纖維瘤（pNF）。pNF係惡性對應物（惡性周邊神經鞘瘤（MPNST））的先質腫瘤，並且其本身可能是引起疼痛、毀容和功能障礙的實質原因。

【0003】 TNO155係含有蛋白酪胺酸磷酸酶-2(SHP2, 由*PTPN11*基因編碼) 的口服生物可利用的Src同源-2結構域別位抑制劑, 該蛋白酪胺酸磷酸酶-2將來自激活的受體酪胺酸激酶(RTK)的訊息轉導到下游途徑(包括細胞外訊息調節激酶(ERK)途徑)。SHP2還涉及免疫檢查點和細胞介素受體傳訊。TNO155已在多種RTK依賴性人癌細胞系和體內腫瘤異種移植物中顯示出功效。

【0004】 週期蛋白D蛋白在癌細胞分裂中起關鍵作用並且與CDK4和CDK6蛋白激酶複合以藉由高磷酸化和激活視網膜母細胞瘤蛋白(Rb)促進G1至S期細胞週期進程。瑞博西尼抑制Rb的CDK4/6特異性磷酸化, 從而阻止G1期中的細胞週期進程。週期蛋白D1係突變EGFR和其他RTK下游傳訊的效應物, 表明週期蛋白D1-CDK4/6軸在RTK的下游增殖中起重要作用。

【0005】 SHP2抑制、SHP2和CDK4/6抑制劑的組合、或CDK4/6和MEK抑制劑的組合在MPNST中具有活性並且產生持久的響應, 代表了患有轉移性或不可切除性MPNST的患者的一種新穎治療策略。

【發明內容】

【0006】 本發明提供了用於治療轉移性或不可切除性MPNST的SHP2抑制劑。

【0007】 在另一實施方式中, 本發明提供了藥物組成物, 該藥物組成物包含:

【0008】 (a) SHP2抑制劑和 (b) CDK4/6抑制劑, 用於治療MPNST。

【0009】 在另一實施方式中, 本發明提供了藥物組成物, 該藥物組成物包含:

【0010】 (a) CDK4/6抑制劑和 (b) MEK抑制劑，用於治療MPNST。

【0011】 SHP2i + CDK4/6i或CDK4/6i + MEKi的組合在本文中也將稱為「本發明之組合」。

【0012】 在本發明之組合的另一實施方式中，SHP2i + CDK4/6i或CDK4/6i + MEKi在同一配製物中。

【0013】 在本發明之組合的另一實施方式中，SHP2i + CDK4/6i或CDK4/6i + MEKi在分開的配製物中。

【0014】 在另一實施方式中，本發明之組合用於同時或依序（以任何順序）投與。

【0015】 在另一實施方式中係用於治療有需要的患者的MPNST（散發性MPNST，或NF1相關的MPNST或與放射療法相關的MPNST）之方法，該方法包括向該患者投與治療有效量的SHP2i或SHP2i + CDK4/6i或CDK4/6i + MEKi的組合。

【0016】 在另一個實施方式中，SHP2i或SHP2i + CDK4/6i或CDK4/6i + MEKi的組合提供了在製造用於治療有需要的患者的MPNST（散發性MPNST，或NF1相關的MPNST或與放射療法相關的MPNST）的藥物中之用途。

【0017】 在另一實施方式中係藥物組成物，該藥物組成物包含本發明之組合。

【0018】 在另一個實施方式中，藥物組成物進一步包含一或多種藥學上可接受的賦形劑。

【圖式簡單說明】

【0019】[圖1]示出了PDX模型JH-2-031、WU-225、WU-386、WU-545、JH-2-079和JH-2-002中SHP2i (TNO155) + CDK4/6i (瑞博西尼) 的組合之結果。

【0020】[圖 2]示出了 PDX 模型 JH-2-031、WU-225、WU-386、WU-545 和 JH-2-079 中 CDK4/6i (瑞博西尼) 和 MEKi (曲美替尼) 的組合之結果。

【0021】[圖 3]示出了 CDK4/6i (瑞博西尼) + SHP2i (TNO155) 的組合在十個天然 NF1-MPNST 細胞系和兩個曲美替尼抗性細胞系 (ST8814Res 和 NF90.8Res) 中之結果 (作為熱圖)。

【0022】[圖4]示出了CDK4/6i (瑞博西尼) + SHP2i (TNO155) 的組合在11個NF1-MPNST細胞系中之結果。

定義

【0023】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：

【0024】如本文所用，術語「治療 (treating或treatment)」包含解除、減輕或緩解患者的至少一種症狀或者實現疾病進展延遲的治療。例如，治療可為減弱障礙的一種或幾種症狀或者完全根除障礙 (例如NF-1相關MPNST)。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的風險。

【0025】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的含義使用。

【0026】除非本文另外指示或與上下文明顯矛盾，否則在描述本發明之上下文中 (尤其是下文請求項之上下文中)，術語「一個/一種 (a)」和「一個/一

種 (an) 」和「該/該等 (the) 」以及相似的指示語應解釋為包括單數和複數兩者。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。

【0027】術語「組合療法」或「與.....組合」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（例如散發性MPNST，或NF1相關的MPNST或與放射療法相關的MPNST）。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的單個膠囊投與。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。可以在投與之前將粉末和/或液體重構或稀釋至所期望的劑量。另外，這種投與也涵蓋在大致相同的時間或在不同的時間以依序方式使用每種類型的治療劑。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的有益效果。

【0028】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) 以分開的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的注射）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。

【0029】如本文所用，術語「藥物組合」係指在一個劑量單位形式中的固定組合、或用於組合投與的非固定組合或成套套組（kit of parts），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。

【0030】術語「SHP2i」包括但不限於TNO155、JAB-3068、JAB-3312、RMC-4630（或美國授權專利10,590,090中含有的任何SHP2抑制劑）、RLY-1971、BBP-398（IACS-15509）、ERAS-601和PF-07284892（ARRY-558）。

【0031】術語「CDK4/6i」包括但不限於瑞博西尼、帕博西尼和阿貝西利。

【0032】術語「MEKi」包括但不限於曲美替尼、考比替尼、貝美替尼、米達替尼（mirdametinib）和司美替尼。

【0033】如本文所用，術語「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CDK4/6抑制劑的瑞博西尼）的作用，以產生如下效果，例如減緩NF-1相關MPNST或其症狀的症狀進展，這比自身投與的每種藥物的效果的簡單加和要大。可以例如使用合適的方法計算協同效應，該等合適的方法如 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文件案]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。

【0034】本發明之特定組合（例如，TNO155和瑞博西尼）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和瑞博西尼的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧和氯的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 。本發明包括同位素標記的TNO155和瑞博西尼，例如其中存在放射性同位素（如 ^3H 和 ^{14}C ）或非放射性同位素（如 ^2H 和 ^{13}C ）。同位素標記的TNO155和瑞博西尼可用於代謝研究（用 ^{14}C ）、反應動力學研究（例如用 ^2H 或 ^3H ）、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的那些類似的方法來製備。

【0035】此外，用較重的同位素，特別是氘（即， ^2H 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進）的某些治療優點。應當理解，在此上下文中，氘可以被認為是TNO155或瑞博西尼的取代基。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，術語「同位素富集因子」意指指定同位素的同位素豐度與天然豐度之間的比率。如果TNO155或瑞博西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）。

【實施方式】

【0036】在一個實施方式中係治療惡性周邊神經鞘瘤之方法，該方法包括向有需要的患者投與治療有效量的SHP2抑制劑。

【0037】在另一個實施方式中，惡性周邊神經鞘瘤係轉移性的、不可切除的、散發性的、與神經纖維瘤病1型相關或與放射療法相關。

【0038】在另一個實施方式中，SHP2抑制劑選自TNO155、SHP099、JAB-3068、JAB-3312、RMC-4630（或美國授權專利10,590,090中含有的任何SHP2抑

制劑)、RLY-1971、BBP-398 (IACS-15509)、ERAS-601和PF-07284892 (ARRY-558)。

【0039】在另一個實施方式中，SHP2抑制劑係(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0040】在另一個實施方式中，藥用鹽係琥珀酸鹽。

【0041】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)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-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。

【0042】在另一個實施方式中，給藥方案選自連續的、2週投與/1週停用或3週投與/1週停用。

【0043】在另一實施方式中係治療惡性周邊神經鞘瘤之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥物組成物，該藥物組成物包含：(a) SHP2抑制劑；和 (b) CDK4/6抑制劑。

【0044】在另一個實施方式中，惡性周邊神經鞘瘤係散發性的、與神經纖維瘤病1型相關或與放射療法相關。

【0045】在另一個實施方式中，SHP2抑制劑選自TNO155、SHP099、JAB-3068、JAB-3312、RMC-4630 (或美國授權專利10,590,090中含有的任何SHP2抑制劑)、RLY-1971、BBP-398 (IACS-15509)、ERAS-601和PF-07284892 (ARRY-558)。

【0046】 在另一個實施方式中，SHP2抑制劑係(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0047】 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)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-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。

【0048】 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)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺每日一次口服投與，其中給藥方案選自連續的、2週投與/1週停用或3週投與/1週停用。

【0049】 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)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺每日一次口服投與，其中方案係2週投與與1週停用的治療。

【0050】 在另一個實施方式中，CDK4/6抑制劑選自瑞博西尼、帕博西尼和阿貝西利。

【0051】 在另一個實施方式中，CDK4/6抑制劑係7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(吡咩-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

【0052】 在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(吡咩-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以約100 mg/天、或200 mg/天、或300 mg/天、或400 mg/天、或500 mg/天、或600 mg/天的劑量口服投與。

【0053】 在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以600 mg口服投與，持續21天，隨後中斷治療7天。

【0054】 在另一實施方式中係治療惡性周邊神經鞘瘤之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥物組成物，該藥物組成物包含：(a) MEK抑制劑；和 (b) CDK4/6抑制劑。

【0055】 在另一個實施方式中，惡性周邊神經鞘瘤係散發性的、與神經纖維瘤病1型相關或與放射療法相關。

【0056】 在另一個實施方式中，MEKi選自曲美替尼、考比替尼、貝美替尼、米達替尼和司美替尼。

【0057】 在另一個實施方式中，MEK抑制劑係N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺或其藥學上可接受的鹽。

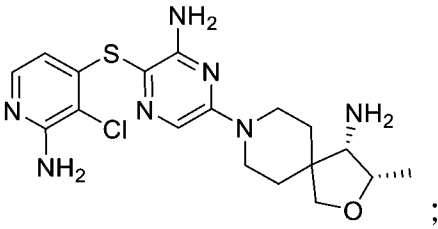
【0058】 在另一個實施方式中，以每日約0.5、1、1.5和2 mg的劑量，每天口服投與N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺二甲基亞砷。

【0059】 在另一個實施方式中，CDK4/6抑制劑係7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

【0060】 在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以約100 mg/天、或200 mg/天、或300 mg/天、或400 mg/天、或500 mg/天、或600 mg/天的劑量口服投與。

【0061】 在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以600 mg口服投與，持續21天，隨後中斷治療7天。

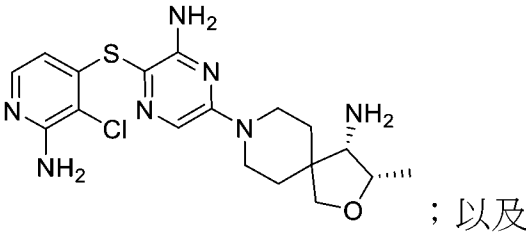
【0062】 在另一實施方式中，本發明提供了選自以下的SHP2抑制劑：
(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺（TNO155）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



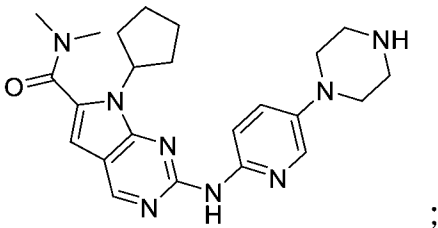
【0063】 用於治療MPNST（散發性MPNST，或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）。

【0064】 在另一實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含：

【0065】 (a) SHP2抑制劑，該抑制劑選自：(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-4-胺（TNO155）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



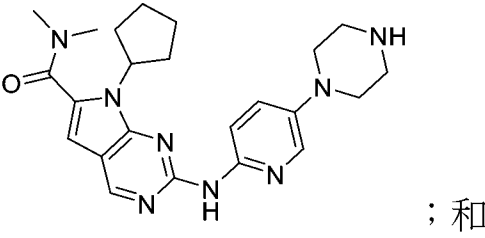
【0066】 (b) 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺（瑞博西尼）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



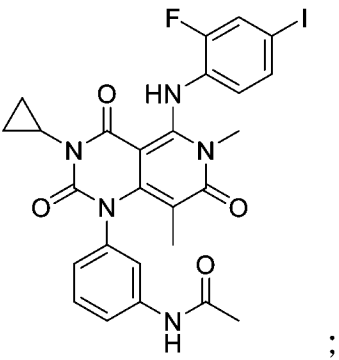
用於治療 MPNST（散發性 MPNST，或與 NF1 相關的或與放射療法相關的 MPNST）。

【0067】 在另一實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含：

【0068】 (a) 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺（瑞博西尼）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



【0069】 (b) N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺（曲美替尼），或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，具有以下結構：



【0070】 用於治療MPNST（散發性MPNST，或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）。

【0071】 在一個實施方式中係治療MPNST（散發性MPNST，或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥物組成物，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-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0072】 在另一實施方式中係治療MPNST（散發性MPNST，或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）之方法，該方法包括將藥物組成物與第二治療劑組合投與於有需要的患者，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-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0073】 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-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。

【0074】 在另一個實施方式中，投與於有需要的患者的(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-4-胺或其藥學上可接受的鹽對治療MPNST（散發性MPNST，或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）係有效的。

【0075】 在另一個實施方式中，方法包括第二治療劑。

【0076】 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-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑的量對治療MPSNT（散發性MPNST，或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）係有效的。

【0077】 在另一個實施方式中，第二治療劑係CDK4/6抑制劑。

【0078】 在另一個實施方式中，CDK4/6抑制劑係7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(吡啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

【0079】 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-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。

【0080】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)吡嘧啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺以20 mg/天的劑量口服投與，按2週給藥隨後係1週停藥的21天週期進行。

【0081】在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以約100 mg/天、或200 mg/天、或300 mg/天、或400 mg/天、或500 mg/天、或600 mg/天的劑量口服投與。

【0082】在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以200 mg口服投與，持續21天。

【0083】在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以300 mg口服投與，持續21天，隨後中斷治療7天。

【0084】在另一個實施方式中，將7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以600 mg口服投與，持續21天，隨後中斷治療7天。

【0085】在另一實施方式中係治療MPNST（散發性MPNST、或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）之方法，該方法包括將藥物組成物與瑞博西尼組合投與於有需要的患者以克服MEKi（曲美替尼）抗性，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)吡嘧啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0086】在另一實施方式中係治療MPNST（散發性MPNST、或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）之方法，該方法包括將藥物組成物與瑞博西尼組合投與於有需要的患者，用於因其先前的良性腫瘤神經纖維瘤而接受MEK抑

制劑治療並產生獲得性抗性的MPNST患者，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-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0087】 在另一實施方式中係治療MPNST（散發性MPNST、或與NF1相關的或與放射療法相關的MPNST）之方法，該方法包括將藥物組成物與瑞博西尼組合投與於有需要的患者，用於對MEK抑制劑表現出內源性抗性的MPNST患者，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-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

藥理學及效用

【0088】 神經纖維瘤病1型(NF1)係最常見的遺傳性腫瘤易感綜合症之一，在全球範圍內影響1:2500-3000個的個體。因此，受影響的個體開始生活時，在其體內的每個細胞中都有一個NF1基因的失活拷貝(種系突變)和一個功能拷貝。種系突變的存在增加了腫瘤形成的風險，這僅需要體細胞的剩餘功能性NF1基因的喪失。

【0089】 NF1特徵在於神經認知效應、發展為良性和惡性腫瘤的傾向、皮膚的和其他身體的表現、以及30%-50%的患者中的叢狀神經纖維瘤(pNF)。pNF係惡性對應物(惡性周邊神經鞘瘤(MPNST))的先質腫瘤，並且其本身可能是引起疼痛、毀容和功能障礙的實質原因。從pNF轉化為MPNST的總體終生風險接近10%，並且NF1患者發展為MPNST的年齡顯著低於患有自發性MPNST的那些患者。

【0090】 MPNST係罕見的、侵襲性軟組織肉瘤，具有高度未滿足的臨床需求，尤其是在轉移性或不可切除性情況下。儘管軟組織肉瘤化療方案可以提供有限的益處，但還沒有針對該適應證的標準療法。與治療患有MPNST的患者相關

的挑戰包括他們對常規全身性化學療法和放射療法的相對不敏感性，以及他們的轉移傾向。MPNST的唯一已知確切療法係廣泛負切緣手術切除，但是由於位置或大小、相關的手術發病率或遠端轉移的存在，這通常是不可行的。儘管有許多化學療法和靶向藥劑的臨床試驗，但是患者總生存期進展甚微。對其中將各種此類方案用作初始療法（即一線）的12項研究的回顧性匯總分析顯示，響應率為21%，中位無進展存活期為17週，並且中位總生存期為48週。鑒於化學療法的有限的益處，已經在MPNST患者中探索了許多分子靶向療法，結果令人沮喪。此類藥劑最近的臨床試驗始終達到0%的客觀響應率，據報導，中位總生存期大約為4-5個月。

【0091】 MPNST通常由腫瘤抑制因子*NF1*的喪失表徵，並且其發病率富集在體染色體顯性遺傳*NF1*種系喪失癌症易感綜合症（神經纖維瘤病1型（NF1））患者中。據估計，NF1綜合症患者MPNST的終生發病率為8%-13%，年發病率為1.6人/1000人，而美國普通群體中散發性MPNST的發病率為1.46人/百萬人年。

【0092】 在所有MPNST中，大約22%-50%發生在種系*NF1*喪失患者中，而其餘的則係散發性的。先前的放射療法係MPNST的風險因素，大約10%的MPNST發生在這種情況下。所有與NF1相關的MPNST以及大多數散發性或在先前放射療法的情況中發生的MPNST由*NF1*的喪失表徵，並且在每種情況下檢測到的第二最常見的基因改變係腫瘤抑制因子的喪失。在種系*NF1*喪失患者中，*CDKN2A*的喪失被認為是惡性進展的早期步驟，發生在良性叢狀神經纖維瘤向非典型神經纖維瘤的轉變過程中，後者係MPNST的先質。

【0093】 神經纖維瘤蛋白（*NF1*的基因產物）係RAS GTP酶活化蛋白（RAS-GAP），參與將活性RAS-GTP水解成非活性RAS-GDP。其在近90%的MPNST中發生了遺傳改變。因此，異常的RAS激活係*NF1*突變型癌症發病機制的基礎。然而，尚不清楚單個RAS家族成員是否是在NF1缺陷型MPNST中激活的主要RAS，

也不清楚在這種腫瘤類型中熟知的經典RAS家族成員HRAS、NRAS和KRAS的功能冗餘程度。在很好地表徵的RAS效應物途徑中有RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT和Ral-GDS傳訊。其中，ERK傳訊係關鍵的下游效應物，並且因此藥理性MEK抑制的概念已經應用於MPNST的模型。MEK抑制劑（MEKi）司美替尼在71%的具有NF1相關pNF的兒童中導致部分響應（NCT 01362803）。然而，MPNST對單劑MEKi的臨床前響應係部分的。這表明需要更好地理解ERK和其他RAS效應物途徑的作用。MPNST腫瘤發生中還已經牽涉到另外的傳訊途徑，包括mTOR傳訊，並且已經提出了對該等途徑的藥理學抑制。此外，經由SUZ12或EED的功能喪失（LOF），多梳抑制複合體-2（PRC2）的失活在MPNST中反復地並且特別地發生，但在其良性對應物pNF中沒有發生，並且已經牽涉到RAS驅動的轉錄擴增。腫瘤抑制因子失活和致癌途徑激活之間的複雜合作可能發生在NF1驅動的腫瘤發生中，並且抑制多於一種RAS效應物途徑可能是完全抗腫瘤作用所必需的。

【0094】 *NF1* 基因失活和*NF1* 蛋白（神經纖維瘤蛋白）表現喪失係大多數NF1-MPNST的特徵。雖然*NF1* 喪失對於MPNST的發展係必要的，但是對於惡性轉化來說還不足。約50%的MPNST係散發性的（即，出現在沒有種系NF1喪失並且因此未患NF1綜合症的患者中）。大多數散發性MPNST在腫瘤中具有體細胞NF1喪失。

【0095】 已經報導，*TP53*、*CDKN2A* 和 *EED/SUZ12* 基因的改變係促進MPNST發展的協同次級遺傳改變。然而，該等LOF改變中的每一個的分子靶向性代表一個獨特的挑戰。此外，轉錄分析研究已經揭示了細胞週期促進基因（包括RB1的負調節因子*RABL6A*）的表現上調。*CDKN2A*（編碼p16 INK4a的基因）的喪失、RB的失活和週期蛋白依賴性激酶（CDK）的過度激活表明小分子CDK4/6抑制劑（CDK4/6i）可能是治療策略。然而，由於旁路機制（例如CDK2過度激活和E2F擴增），使用CDK4/6i的單一療法表現出有限的功效。其他研究表明細

胞週期調節因子極光激酶A (AURKA) 和極樣 (polo-like) 激酶 (PLK1) 的上調，但是使用極光激酶或PLK1抑制劑的單劑治療具有狹窄的治療指數、適度的體內抗腫瘤活性，並且在人體試驗中未觀察到客觀響應。此外，組合CDK4/6i和MEKi在黑色素瘤、神經母細胞瘤、胰臟癌和KRAS突變型結直腸癌的臨床前模型中顯示出協同效應。鑒於D-週期蛋白對RAS傳訊的依賴性和CDKN2A在MPNST中的反復喪失，CDK4/6i的細胞抑制作用可能會增強，從而在MPNST中與靶向上游RTK/RAS調節因子 (SHP2) 或下游RAS傳訊 (例如ERK途徑 (MEKi)) 的藥物一起誘導凋亡。

【0096】單獨的MEK抑制劑在MPNST中無效，這促使探索使用MEKi和藥劑的組合治療劑，該等藥劑靶向短期MEK抑制後出現的適應性變化的傳訊元件。對MEK和其他小分子抑制劑的「適應性抗性」涉及傳訊網路和非基因組旁路機制的動態變化，該等變化經由受體酪氨酸激酶 (RTK) 或其配位基的基因轉錄誘導經常發生，從而導致短暫和部分響應。無法預測哪種RTK將作為對MEKi的傳訊適應而嚴重上調，這代表設計MEKi + RTKi的組合療法中的挑戰。

【0097】在NF1喪失的情況下，RAS-MAPK途徑 (充分驗證的致癌驅動因子) 由於RAS失活的損害而過度激活。SHP2係細胞質磷酸酶，該細胞質磷酸酶參與RAS GTP負載，加速RAS從非活性GDP結合態向活性GTP結合態的轉變。因此，預期SHP2的抑制可對抗NF1喪失的RAS激活作用。

【0098】因此一種共同靶向代表來自上游RTK傳訊的匯合點的傳訊節點，同時抑制RAS效應物途徑的策略成為必要，並且PTPN11/SHP2磷酸酶代表了這種有希望的靶點。SHP2係多種癌症模型中由RTK再激活和MEKi驅動的適應性抗性的中心節點。SHP2磷酸酶促進RAS-GEF介導的RAS-GTP負載、加速RAS從非活性GDP結合態向活性GTP結合態的轉變、和RAS向發生RTK激活的細胞膜的募

集，因此大多數RTK激活RAS/ERK途徑需要SHP2磷酸酶。SHP2抑制抵消NF1喪失的RAS激活效應。NF1參與去激活RAS，而SHP2參與激活RAS。

【0099】 因此，SHP2抑制（SHP2i）和組合SHP2i可以作為一種策略，用來克服對例如由於NF1喪失而導致RAS極度活躍的腫瘤中MEKi的傳訊適應。有必要設計合理的組合療法，該等療法抑制抑制劑誘導的途徑再激活，以識別有效靶向NF1相關的MPNST的最佳治療策略。

【0100】 TNO155係野生型SHP2的同類首個別位抑制劑。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/ERK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/ERK途徑的傳訊的轉導。

【0101】 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。可以藉由評估ERK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的抗增殖作用揭示其在依賴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。鑒於癌細胞中ERK途徑和CDK4/6複合物之間存

在廣泛串擾（cross-talk），探究了TNO155與選擇性CDK4/6抑制劑瑞博西尼的組合。

【0102】 瑞博西尼（LEE011，Kisqali®）係一種口服生物可利用的、高選擇性的週期蛋白依賴性激酶4和6（CDK4/6）的小分子抑制劑。瑞博西尼已獲得包括美國食品和藥物管理局（U.S. FDA）和歐盟委員會在內的多個衛生當局的批准，作為初始基於內分泌的療法，與芳香酶抑制劑（AI）組合用於治療患有激素受體（HR）陽性、人表皮生長因子受體2（HER2）陰性的晚期或轉移性乳癌（基於隨機、雙盲、安慰劑對照、國際臨床試驗（MONALEESA-2 [CLEE011A2301]））的絕經後女性。在2018年7月18日，U.S. FDA擴展了瑞博西尼與AI組合（作為初始基於內分泌的療法）的適應症，將患有HR陽性、HER2陰性的晚期或轉移性乳癌的絕經前/圍絕經期女性納入。擴展的適應症還包括瑞博西尼與氟維司群組合用於（作為初始基於內分泌的療法）患有HR陽性、HER2陰性的晚期或轉移性乳癌，或在內分泌療法後有疾病進展的絕經後女性（分別為MONALEESA-7 [CLEE011E2301]和MONALEESA-3 [CLEE011F2301]）。全球衛生當局正在審查HR陽性、HER2陰性的晚期或轉移性乳癌的另外的上市許可。用於治療HR陽性乳癌患者的另外的III期臨床試驗以及其他幾項I期或II期臨床研究正在進行中。

【0103】 在生化測定中，瑞博西尼抑制CDK4/週期蛋白D1和CDK6/週期蛋白D3酶複合物，其中IC₅₀值分別為0.01 μM和0.039 μM，同時與其他週期蛋白依賴性激酶相比顯示出對CDK4/6高度的選擇性。在來源於不同癌症類型的40多種Rb陽性細胞系中，瑞博西尼抑制視網膜母細胞瘤蛋白（Rb）磷酸化並干擾G1期至S期細胞週期進程。相反，在譜系匹配的Rb陰性細胞系中，沒有觀察到瑞博西尼對細胞週期進程的影響。

【0104】 瑞博西尼已在腫瘤異種移植模型亞組（包括但不限於乳癌，黑色素瘤，神經母細胞瘤，惡性橫紋肌樣、肺、胰臟和血液系統惡性腫瘤）中顯示出

體內抗腫瘤活性。此外，當瑞博西尼與抑制已知調節週期蛋白D水平的傳訊途徑（包括RAF、絲裂原激活蛋白激酶激酶（MEK）、磷酸肌醇3-激酶（PI3K）和哺乳動物雷帕黴素靶蛋白（mTOR）途徑）的靶向劑組合時表現出抗腫瘤活性。

【0105】目前正在研究CTNO155B12101中研究TNO155與瑞博西尼的組合。

【0106】目前對NF1-MPNST的治療選擇有限，其中局部疾病的手術和放射療法可降低局部復發的風險。使用細胞毒性化學療法的唯一一項前瞻性研究顯示，患有NF1的患者接受阿黴素和依弗醯胺治療後，響應率為約17%（5/29名受試者），這表明MPNST對化學療法的響應最低。已經報導了，使用各種化療劑用於轉移性疾病也有類似的響應。此外，許多在鼠*Nf1* MPNST臨床前研究中非常有效的分子靶向療法在轉化為人類臨床試驗時已經被證明無效。據信，臨床前研究向病床的不良轉化反映了兩個主要障礙：(1) 目前的臨床前模型不能反映在人類MPNST中觀察到的遺傳異質性譜，和 (2) 治療可能基於分子亞型表現出不同的功效，目前沒有使用單一的遺傳模型來捕獲該等亞型。藉由產生患者源性模型，MPNST的分子亞型譜可以被更好地表徵，以確定各種MPNST將如何對療法產生響應。

【0107】為了解決這一關鍵問題，已經產生了一系列患者源性MPNST異種移植物，它們更廣泛地反映了人類病症中的遺傳異質性。產生PDX品系而不是傳統細胞系的偏好已經受到兩個科學原則的指導。首先，已經在早期傳代中顯示了PDX品系，用來反映親代腫瘤。其次，認為PDX品系比傳統細胞系更不易受遺傳漂變的影響，部分原因係它們不在塑膠上生長，並且被迫適應宿主之外的生長。

【0108】下面的實例1使用在免疫受損的NRG或NSG小鼠中增殖的產生的NF1-MPNST患者源性異種移植物（PDX）品系。它們帶有在患有NF1的患者中看到的基因組改變譜，包括種系和體細胞*NF1*突變，以及*CDKN2A*的喪失、*TP53*

突變、*EED/SUZ12*突變和許多拷貝數變化。下面的實例1中提交的臨床前數據提供了SHP2抑制劑、TNO155和CDK4/6抑制劑瑞博西尼的組合在NF-1相關MPNST中發揮組合益處的證據。

藥物組成物

【0109】在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該等組成物包含治療有效量的TNO155和瑞博西尼，其與一或多種藥學上可接受的載體（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））。

【0110】如本文所使用，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。

【0111】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。

【0112】如本文所用，短語「藥學上可接受的載體」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）或溶劑封裝材料，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，每種載體必須是「可接受的」。可用作藥學上可接受的載體的材料之一些實例包括：(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) 粉狀黃耆膠；(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、紅花子油、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) 在藥物配製物中使用的其他無毒相容物質。

【0113】 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）。

【0114】 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四級銨鹽，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，該無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸等；以及從有機酸製備的鹽，該有機酸如乙酸、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。

【0115】 在其他情況下，本發明之化合物可以含有一或多個酸性官能基，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）與胺、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）。

【0116】 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。

【0117】 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。可以與載體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和特定的投與方式而變化。可以與載體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%。

【0118】 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）和聚合物載體

(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。

【0119】 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體和視需要的一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體或細碎固體載體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。

【0120】 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耆膠)、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，或作為酏劑或糖漿，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。

【0121】 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：一或多種藥學上可接受的載體，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、聚乙烯吡咯啶酮、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，如四級銨化合物和界面活性劑，如泊洛沙姆和十二烷基硫酸鈉；(7)潤濕劑，例如像鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯和非離子界面活性劑；(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。

【0122】片劑可以藉由壓縮或模製（視需要與一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）、界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。

【0123】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期望的釋放曲線、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失透劑並且可為如下組成物，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或多種活性成分。可利用的嵌入式組成物之實例包括聚合物質以及蠟。活性成分還可為微囊化形式，如果適當的話，可包含一或多種上述賦形劑。

【0124】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、糖漿和酏劑。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、聚乙二醇和山梨醇酯脂肪酸酯，及其混合物。

【0125】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。

【0126】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-瓊脂和黃耆膠，及其混合物。

【0127】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體之實例包括水、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，以及藉由使用界面活性劑。

【0128】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。

【0129】當將本發明之化合物作為藥物向患者投與時，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體組合的0.1%至99%（更較佳的是10%至30%）的活性成分。

【0130】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。

【0131】可以改變本發明藥物組成物中活性成分的實際劑量水平，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響應，而對患者沒有毒性。

【0132】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特定化合物或其酯、鹽或醯胺的活性，投與途徑，投與時間，所採用的特定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，與所採用的特定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。

【0133】具有本領域普通技術的醫師可以容易地確定並開出所需的藥物組成物的有效量。例如，醫師能以低於實現所期望的治療效果所需的水平開始給藥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。

【0134】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。

【0135】在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該等藥學上可接受的組成物包含治療有效量的一或多種上述主題化合物，其與一或多種藥學上可接受的載體（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。

實例

TNO155、瑞博西尼和曲美替尼

【0136】根據WO 2015/107495中之實例69合成(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-4-胺（TNO155）。根據WO 2010/020675中之實例74合成7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺（瑞博西尼）。根據WO 2005/121142之實例4-1，合成N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺（曲美替

尼)。WO 2015/107495、WO 2010/020675和WO 2005/121142藉由引用以其全文併入本文。

【0137】 SHP2、MEK和CDK4/6係MPNST中RAS效應物傳訊的關鍵節點，並且該等分子的抑制劑組合可以具有協同抗腫瘤活性。在PDX模型中測試了TNO155單劑和組合療法（TNO155 + 瑞博西尼）、（瑞博西尼 + 曲美替尼）的體內抗腫瘤作用和毒性（實例1）。

實例 1

在 NF1-MPNST 患者源性異種移植物（PDX）模型中的 TNO155 單劑和
TNO155 + 瑞博西尼或瑞博西尼和曲美替尼的組合益處

【0138】 根據 Dehrner 等人, JCI Insight [JCI 見解] 2021; 6 (6): e146351 和 Pollard, K. 等人, Sci Data [科學數據], 2020; 7: 184，開發並且表徵了實例 1 的 PDX 模型。所有實驗均使用 NRG（NOD-Rag1^{無效} IL2rg^{無效}、NOD rag γ ）小鼠。

【0139】 將 SHP2i（TNO155（A）7.5 mg/kg）和 CDK4/6i（瑞博西尼（B），75 mg/kg，每日一次（每週 5 天），以半人當量 RP2D）和 MEKi（曲美替尼（C）0.075 mg/kg 或 0.15 mg/kg，每日一次），藉由口服填餵法給予 NRG 小鼠。收集並分析腫瘤響應、生存期和毒性數據。為了形成腫瘤，將 50%基質膠（Matrigel）（BD 生物科學公司（BD Biosciences））中的 100 萬-200 萬個 NF1-MPNST PDX 衍生細胞（JH-2-031、JH-2-079、JH-2-002、WU-225、WU-386 或 WU-545）皮下注射到 4 至 6 週齡雌性 NRG 小鼠中。一旦腫瘤開始形成，每週兩次測量腫瘤並對小鼠進行稱重。當腫瘤達到 150-200 mm³時開始給予藥物。小鼠用媒介物、單劑（A 或 B 或 C）或組合（A + B 或 B + C）治療長達 42 天。每個組由三至五隻小鼠組成。使用下式計算腫瘤體積： $V = L \times W^2 (\pi/6)$ ，其中 L = 最長直徑，並且 W = 寬度。

【0140】圖 1 示出了 PDX 模型 JH-2-031、WU-225、WU-386、WU-545、JH-2-079 和 JH-2-002 中 SHP2i (TNO155) + CDK4/6i (瑞博西尼) 的組合之結果。

【0141】圖 2 示出了 PDX 模型 JH-2-031、WU-225、WU-386、WU-545 和 JH-2-079 中 CDK4/6i (瑞博西尼) 和 MEKi (曲美替尼) 的組合之結果。

【0142】在五種體內 PDX 測試中，組合益處明顯。儘管在治療的最初 4 週期間，一些 PDX 模型對 SHP2i 單獨或 SHP2i + CDK4/6i 顯示出類似的響應，但發現由組合產生了更持續的生長抑制。對從各個隊列中收集的終點治療後 4 小時(4 週)的 WU-386 腫瘤的藥效學研究表明，單獨使用 SHP2i 或 SHP2i/CDK4/6i 組合治療的腫瘤中 p-ERK 水平降低，並且該組合導致比 TNO155 更強的 p-ERK 抑制。這證明了在 NF1 相關的 MPNST 的患者源性模型中，SHP2 和 CDK4/6 的組合抑制係有效的，並且產生持久的響應，並且代表了患有 MPNST 的患者的新穎治療策略。

實例 2

TNO155 單劑和 TNO155 + 瑞博西尼的組合在天然 NF1-MPNST 細胞系和曲美替尼抗性系中的體外分析

將十個天然 NF1-MPNST 細胞系 (ST8814Par、NF90.8Par、S462、NF96.2、NF10.1、NF11.1、JH-2-002、JH-2-031、JH-2-079 和 JH-2-103) 和兩個曲美替尼抗性系 (ST8814Res 和 NF90.8Res) 用 DMSO、TNO155 (0.3、1 和 3 μ M)、瑞博西尼 (1 和 3 μ M) 或其組合處理約 1 週。使用台盼藍排除測定法 (西格瑪-奧德里奇公司 (Sigma-Aldrich)) 對細胞數進行計數，並將其相對於 DMSO 對照歸一化。圖 3 示出了熱圖之結果。十個天然 NF1-MPNST 細胞系對 TNO155 單劑表現出部分敏感性，並且相對於單獨的 TNO155，TNO155 + 瑞博西尼的組合觀

察到更深的響應。證明 TNO155 單劑活性有限，然而，在兩種 MEKi-抗性細胞系模型中顯示出組合益處。

實例 3

TNO155 單劑和 TNO155 + 瑞博西尼的組合在天然 NF1-MPNST 細胞系和曲美替尼抗性系中的體外分析

將 11 個 NF1-MPNST 細胞系用 DMSO、TNO155 (0.3、1 和 3 μ M)、瑞博西尼 (1 和 3 μ M) 或其組合處理約 2 週。將細胞用 PBS 洗滌，用 10% 中性福馬林緩衝液固定，然後用 0.1% 結晶紫染色。圖 4 示出了 TNO155 和瑞博西尼在幾個 NF1-MPNST 細胞系中具有組合益處。

在 MPNST 的體外細胞系模型以及體內患者源性異種移植(PDX)MPNST 模型中研究了 TNO155 和瑞博西尼的組合。在細胞系模型中，觀察到兩種單劑的抗腫瘤活性，這兩種單劑的組合活性增強 (參見圖 1-4)。從機制上講，與單獨的任何一種藥物相比，TNO155 和瑞博西尼的組合導致 ERK 傳訊和 CDK4-週期蛋白 D1 活性降低。在 NF1 相關的 MPNST 的體內患者源性異種移植(PDX)模型中，TNO155 作為單劑顯示出顯著的抗腫瘤活性，該抗腫瘤活性藉由添加瑞博西尼在幾個模型中得到增強。體外和體內觀察表明，TNO155 和瑞博西尼的組合使用產生了更深、更持久的響應，並且可以克服 MEKi (曲美替尼) 抗性。TNO155 和瑞博西尼的組合可能成為潛在治療方法，用於因其先前的良性腫瘤神經纖維瘤而接受 MEK 抑制劑治療並已產生獲得性抗性的 MPNST 患者，以及對 MEK 抑制劑表現出內源性抗性的 MPNST 患者。

【0143】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的範圍內。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種治療惡性周邊神經鞘瘤之方法，該方法包括向有需要的患者投與治療有效量的 SHP2 抑制劑。

【請求項 2】如請求項 1 所述之方法，其中該惡性周邊神經鞘瘤係轉移性的、不可切除的、散發性的、與神經纖維瘤病 1 型相關或與放射療法相關。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 所述之方法，其中該 SHP2 抑制劑係(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-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 4】如請求項 1-3 所述之方法，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-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。

【請求項 5】如請求項 1-4 所述之方法，其中該給藥方案選自連續的、2 週投與/1 週停用或 3 週投與/1 週停用。

【請求項 6】一種治療惡性周邊神經鞘瘤之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥物組成物，該藥物組成物包含：(a) SHP2 抑制劑；和 (b) CDK4/6 抑制劑。

【請求項 7】如請求項 6 所述之方法，其中該惡性周邊神經鞘瘤係散發性的、與神經纖維瘤病 1 型相關或與放射療法相關。

【請求項 8】如請求項 6 或 7 所述之方法，其中該 SHP2 抑制劑係(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-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 9】 如請求項 6-8 所述之方法，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘧啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-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。

【請求項 10】 如請求項 6-9 所述之方法，其中該給藥方案選自連續的、2 週投與/1 週停用或 3 週投與/1 週停用。

【請求項 11】 如請求項 6-10 所述之方法，其中該 CDK4/6 抑制劑係 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 12】 如請求項 6-11 所述之方法，其中將 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以約 100 mg/天、或 200 mg/天、或 300 mg/天、或 400 mg/天、或 500 mg/天、或 600 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 13】 如請求項 6-12 所述之方法，其中將 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以 600 mg 口服投與，持續 21 天，隨後中斷治療 7 天。

【請求項 14】 一種治療惡性周邊神經鞘瘤之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥物組成物，該藥物組成物包含：(a) MEK 抑制劑；和 (b) CDK4/6 抑制劑。

【請求項 15】 如請求項 14 所述之方法，其中該惡性周邊神經鞘瘤係散發性的、與神經纖維瘤病 1 型相關或與放射療法相關。

【請求項 16】 如請求項 14 或 15 所述之方法，其中該 MEK 抑制劑係 N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺或其藥學上可接受的鹽。

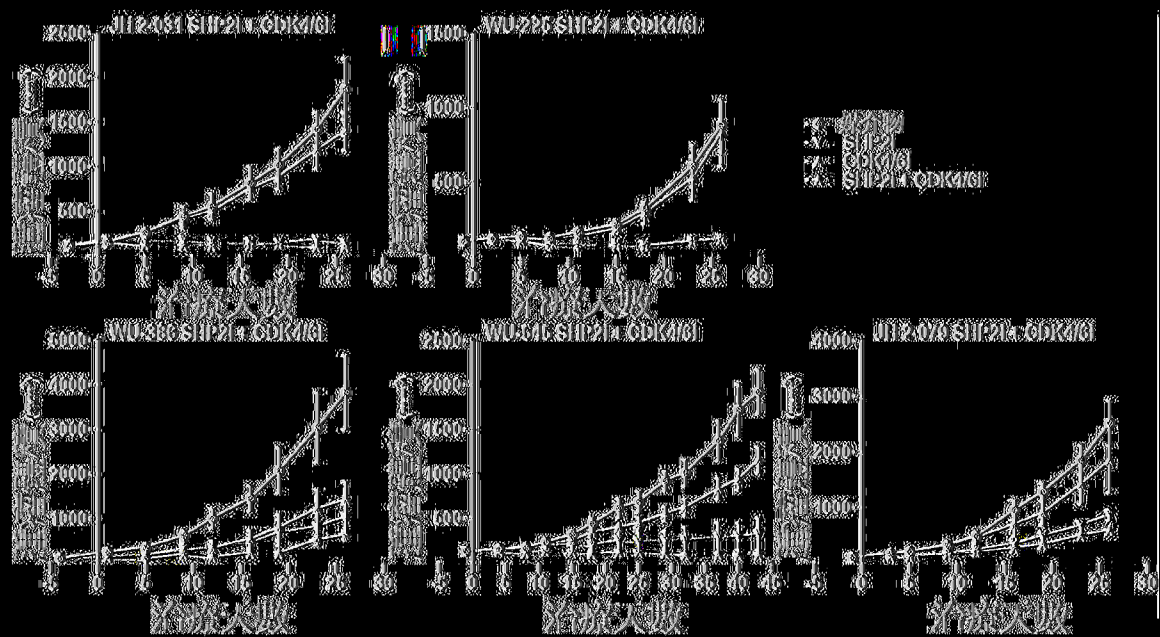
【請求項 17】 如請求項 14-16 所述之方法，其中以每日約 0.5、1、1.5 和 2 mg 的劑量，每天口服投與 N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺二甲基亞砷。

【請求項 18】 如請求項 14-17 所述之方法，其中該 CDK4/6 抑制劑係 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

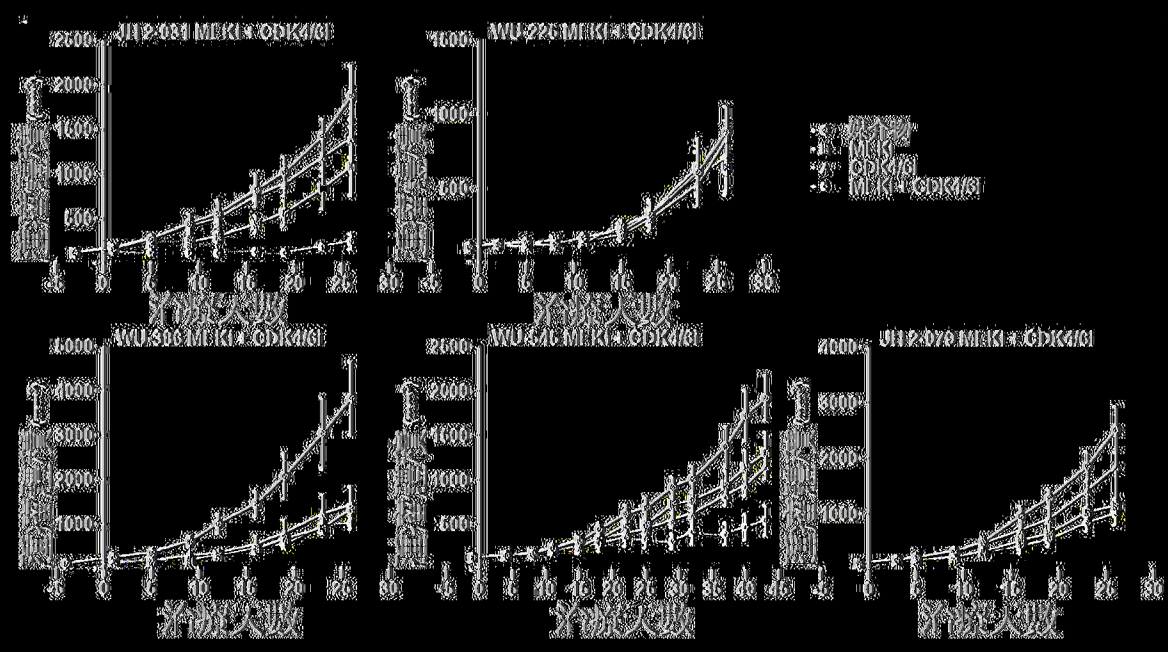
【請求項 19】 如請求項 14-18 所述之方法，其中將 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以約 100 mg/天、或 200 mg/天、或 300 mg/天、或 400 mg/天、或 500 mg/天、或 600 mg/天的劑量口服投與。

【請求項 20】 如請求項 14-19 所述之方法，其中將 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺以 600 mg 口服投與，持續 21 天，隨後中斷治療 7 天。

|(發明圖式)|



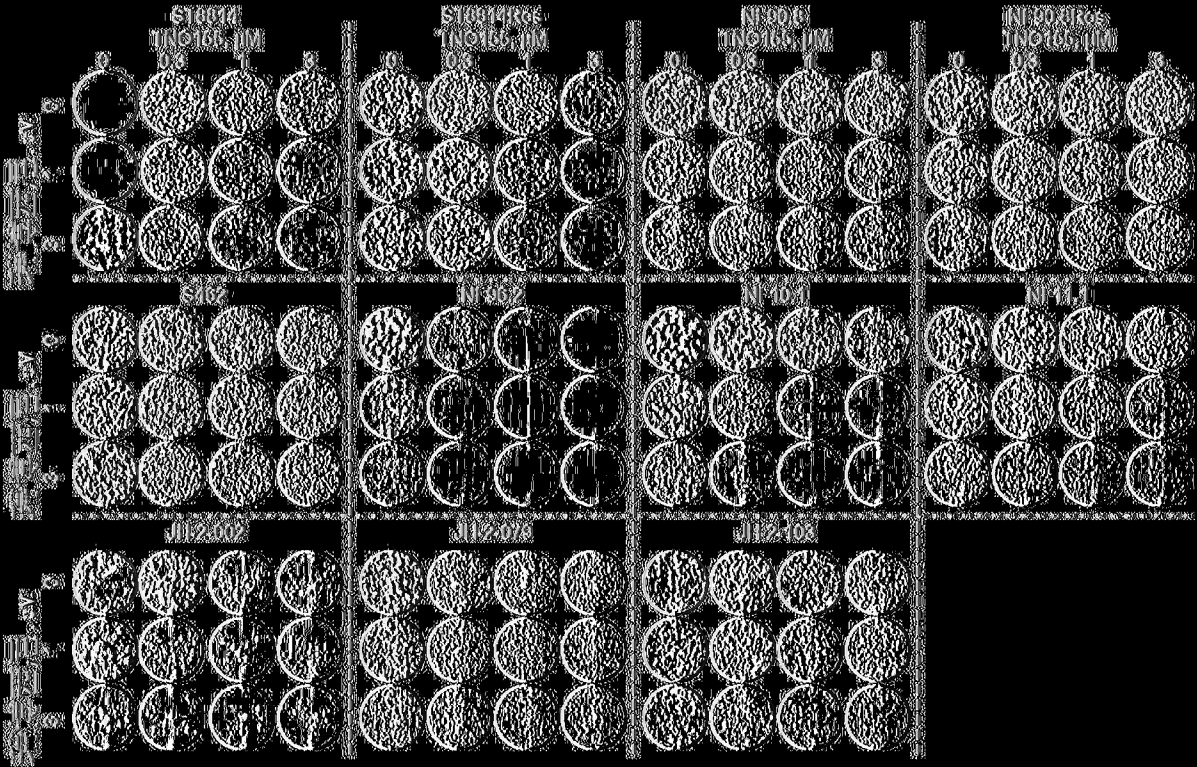
|(圖11)|



(圖2)

TNO16				TNO16				TNO16				TNO16			
W	0.3	1	3	W	0.3	1	3	W	0.3	1	3	W	0.3	1	3
100	4503	2005	1001	100	8948	6304	3333	100	8960	2042	2677	100	7608	6180	6730
02.50	1846	1641	1072	00.84	0247	0048	11.66	02.64	21.63	18.07	7.63	02.99	10.03	22.07	13.33
01.60	1878	0.18	8.28	01.66	8742	16.90	037	02.00	12.80	6.42	4.41	02.01	10.21	13.62	10.69
S100140at				S100140es				N10000at				N10000es			
100	4741	3307	2300	100	2615	1701	077	100	3131	3139	2133	100	6306	237	2042
07.36	2101	1672	12.63	01.23	12.09	609	501	10.09	14.64	10.27	4.23	03.29	12.07	13.23	11.21
01.36	1677	11.23	9.63	02.00	0.32	476	323	03.47	10.76	6.01	4.02	01.1	13.39	11.87	9.46
S402				N402				N10.1				N11.1			
100	5639	4548	2405	100	6601	4703	3636	100	467	3447	2326	100	6701	4740	3024
650	3203	11.8	6.49	00.65	49.70	43.09	26.76	07.43	303	27.23	21.69	07.36	3003	3222	3010
353	1801	6.42	4.20	66.35	43.40	31.49	21.31	00.16	27.02	19.66	16.07	39.02	31.61	3336	31.30
J112.002				J112.03				J112.076				J112.108			

$(\lfloor \frac{n}{3} \rfloor)$



(同4)