



(21)申請案號：107140852

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 16 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/381 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/11/16

美國

62/587,239

2018/11/12

美國

62/758,835

(71)申請人：瑞士商諾華公司(瑞士)NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：阿伯翰斯 亭亞 ABRAMS, TINYA (US)；蓋瑟 賴瑞 亞歷山大 GAITHER,

LARRY ALEXANDER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：10 共 50 頁

(54)名稱

包含 LSZ102 及瑞博西利(RIBOCICLIB)之醫藥組合

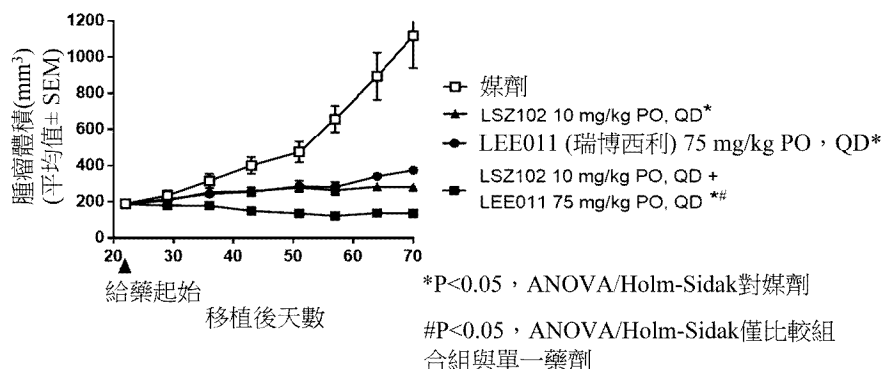
PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING LSZ102 AND RIBOCICLIB

(57)摘要

本發明係關於一種包含 LSZ102 及瑞博西利(ribociclib)之醫藥組合；包含其之醫藥組合物；及使用該等組合及組合物治療或預防病況之方法，其中雌激素受體之降解與 CDK4/6 抑制之組合有益於例如治療癌症。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising LSZ102 and ribociclib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in which degradation of estrogen receptors combined with CDK4/6 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

指定代表圖：



【圖9】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含LSZ102及瑞博西利(RIBOCICLIB)之醫藥組合

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING LSZ102
AND RIBOCICLIB

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含LSZ102及瑞博西利之醫藥組合；包含其之醫藥組合物；及使用該等組合及組合物治療或預防病況之方法，其中與CDK4/6抑制組合之雌激素受體之降解有益於例如治療癌症。

【先前技術】

【0002】 雌激素在雌性及雄性生殖組織之發展中起關鍵作用且促進諸如乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮內膜癌及子宮癌之雌激素受體疾病或病症之發展及進展。

【0003】 諸如乳癌之雌激素受體(ER α)-陽性疾病通常用選擇性雌激素受體調節劑(SERM)或芳香酶抑制劑(AI)來治療。當已證實此等療法在降低乳癌進展之發病率方面有效時，一些患者展現治療抗性且進展成晚期轉移性乳癌。

【0004】 治療抗性部分由腫瘤向對低雌激素量(AI治療)過敏狀態之演變或用於轉錄活化(SERM治療)之抗雌激素依賴性之發展導致。SERD降解受體，有效地消除ER α 表現且在如此操作時規避發展成抗內分泌單一療法之基礎抗性機制。此外，臨床及臨床前資料顯示可藉由使用展現SERD活性之抗雌激素來規避大量抗性路徑。

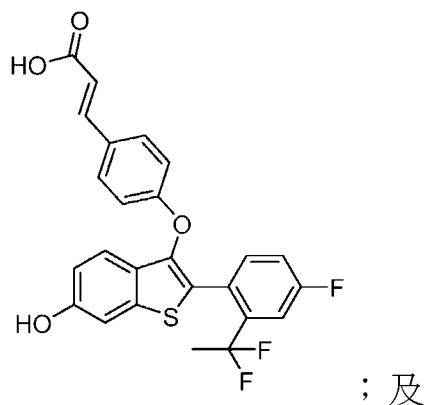
【0005】 細胞週期素D蛋白質在癌細胞分裂中至關重要且與CDK4及CDK6蛋白激酶複合以藉由超磷酸化及活化視網膜胚細胞瘤蛋白質(pRb)來促進G1進展。造成CDK活化之異常高度富含於魯米那A (luminal A)及B乳癌亞型中，其中~85%為ER+/HER2-。魯米那亞型亦維持pRb表現，其對於受益於利用CDK4/6抑制劑進行之治療而言為必需的。ER+乳癌細胞株在癌症模型中對單一藥劑CDK4/6抑制以及對內分泌療法及CDK4/6抑制之組合最敏感。

【0006】 本發明之組合亦即LSZ102及瑞博西利可用作用於治療雌激素受體疾病或病症之療法，該等疾病或病症例如排卵功能障礙、子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮內膜異位症、骨質疏鬆症、前列腺癌、良性前列腺肥大、雌激素受體 α (ER α)-陽性乳癌，詳言之展現從頭抗現存抗雌激素及芳香酶抑制劑性之ER α -陽性乳癌。

【發明內容】

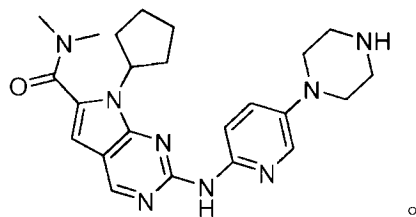
【0007】 本發明提供醫藥組合，其包含：

【0008】 (a) (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



【0009】 (b) 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲醯胺(瑞博西利)或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



【0010】 LSZ102或其醫藥學上可接受之鹽及瑞博西利或其醫藥學上可接受之鹽之組合亦在本文中稱作「本發明之組合」。

【0011】 在本發明之組合之另一實施例中，LSZ102或其醫藥學上可接受之鹽及瑞博西利或其醫藥學上可接受之鹽處於同一調配物中。

【0012】 在本發明之組合之另一實施例中，LSZ102或其醫藥學上可接受之鹽及瑞博西利或其醫藥學上可接受之鹽處於獨立調配物中。

【0013】 在另一實施例中，本發明之組合係用於同時或依序(按任何次序)投與。

【0014】 另一實施例為用於治療或預防有需要之受試者之癌症之方法，其包含向受試者投與治療有效量之本發明之組合。

【0015】 在該方法之另一實施例中，癌症為雌激素受體 α (ER α)陽性乳癌。

【0016】 在該方法之另一實施例中，癌症選自卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌及肺癌。

【0017】 在另一實施例中，本發明之組合提供在製造用於治療雌激素受體 α (ER α)陽性乳癌之藥劑中之用途。

【0018】 在另一實施例中，本發明之組合提供在製造用於治療選自卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌及肺癌之癌症之藥劑

中的用途。

【0019】 另一實施例為包含本發明之組合之醫藥組合物。

【0020】 在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【圖式簡單說明】

【0021】 圖1：關於LSZ102、氟維司群(fulvestrant)及他莫昔芬(tamoxifen)促進MCF-7細胞中之ER降解之比較。

【0022】 圖2A：經LSZ102治療之MCF-7親代(WT)細胞中之mRNA之PCR分析。

【0023】 圖2B：經LSZ102治療之MCF-7 Y537S突變體細胞中之mRNA之PCR分析。

【0024】 圖3：MCF-7親代(WT)及Y537S突變體細胞中之LSZ102、氟維司群及他莫昔芬之ER α 降解活性的比較。

【0025】 圖4：正位人類乳癌MCF-7異種移植模型中之LSZ102、氟維司群及他莫昔芬之抗腫瘤功效。

【0026】 圖5：原生人類乳癌HBRX1298異種移植模型中之LSZ102、氟維司群及他莫昔芬之抗腫瘤功效。

【0027】 圖6：Y537S ER突變體MCF-7乳癌異種移植模型中之LSZ102及氟維司群之功效。

【0028】 圖7A：D538G ER突變體MCF-7乳癌異種移植模型中之LSZ102及氟維司群之功效。

【0029】 圖7B：D538G ER突變體MCF-7細胞中之LSZ102及氟維司群之ER α 降解活性。

【0030】 圖8A：LSZ102劑量分次(dose fractionation)對MCF-7異種移植模型中之功效之影響。

【0031】 圖8B：LSZ102劑量分次對經ER調整之轉錄物GREB1及PGR mRNA量之影響。

【0032】 圖9：正位人類乳癌MCF-7異種移植模型中之與瑞博西利(LEE011)組合之LSZ102之抗腫瘤功效。

【0033】 圖10：證明組合LSZ102與瑞博西利對MCF-7細胞中之增殖之作用的劑量矩陣及等效線圖。

【實施方式】

定義

【0034】 除非另外指示，否則上文及下文所使用之通用術語在本發明之上下文內較佳具有以下意義，其中在任何情況下使用之更加通用之術語可彼此獨立地經更特定之定義置換或因此仍然定義本發明之更詳細實施例：

【0035】 『ESR1突變』為雌激素受體基因(ESR1)突變。突變產生非配位體依賴性ER活性。已識別修飾ER之配位體結合域之數種突變。此等突變包括但不限於D538G、E380Q及Y537S/N/C，其表示超過80%之ESR1突變。此等突變為後天性分子事件，此係因為其近乎不存在於原生BC腫瘤中(<2%)。ESR1突變常見於已在轉移性環境中接收芳香酶抑制劑之患者中。突變發生在9%早期轉移性ER+疾病(Y537N/S及D538G)及20%後期轉移性ER+乳癌(Y537C/N/S及D538G)中。與野生型相比，在D538G及Y537S突變之情況下腫瘤生長更高。

【0036】 如本文所使用之術語「受試者」或「患者」意欲包括能夠

患有或罹患癌症或直接或間接地涉及癌症之任何病症之動物。受試者之實例包括哺乳動物，例如人體、猿、猴、狗、牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠及轉殖基因非人類動物。在一實施例中，受試者為人類，例如患有癌症、處於患有癌症之風險下或潛在地能夠患有癌症之人類。

【0037】 如本文所使用之術語「治療(treating/treatment)」包含舒緩、減輕或緩解受試者中之至少一種症狀或實行疾病進展延遲之治療。舉例而言，治療可為一種或數種病症症狀之減弱或病症之完全根除，病症諸如癌症。在本發明之意義內，術語「治療」亦指示遏止、延遲發病(亦即疾病之臨床顯現之前之時間段)及/或降低疾病發展或惡化之風險。

【0038】 除非另外指出，否則術語「包含」及「包括」在本文中以其開放性且非限制性意義使用。

【0039】 除非在本文中另外指示或與上下文清楚地相矛盾，否則在描述本發明之情形下(尤其在以下申請專利範圍之情形下)，術語「一(a/an)」及「該/該等」及類似提及物應解釋為覆蓋單數及複數。在複數形式用於化合物、鹽及其類似物之情況下，此亦意謂單個化合物、鹽或其類似物。

【0040】 如本文所使用之術語「協同效應」係指兩種治療劑諸如(例如)呈選擇性雌激素受體調節劑型式之化合物LSZ102及呈CDK4/6抑制劑型式之瑞博西利產生例如減慢增生性疾病、特定言之癌症或其症狀之症狀性進展的作用，該作用優於單獨投與之各藥物之作用之簡單相加。協同效應可例如使用諸如Sigmoid-Emax方程式(Holford, N. H. G.及Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981))、Loewe相加方程式

(equation of Loewe additivity)(Loewe, S.及Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926))及中效方程式(median-effect equation)(Chou, T. C.及Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 2755 (1984))之合適的方法來計算。上文所提及之各方程式可應用於實驗資料以產生幫助評估藥物組合之作用的對應圖表。與上文所提及之方程式相關之對應圖表分別為濃度-作用曲線、等效線圖曲線及組合指數曲線。

【0041】 本發明之組合亦即LSZ102及瑞博西利亦意欲表示未標記形式以及同位素標記形式之化合物。同位素標記化合物具有一或多個由具有所選擇之原子質量或質量數之原子置換之原子。可結合至LSZ102及瑞博西利中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本發明包括同位素標記LSZ102及瑞博西利，例如其中存在諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素或諸如 ^2H 及 ^{13}C 之非放射性同位素之同位素標記LSZ102及瑞博西利。同位素標記LSZ102及瑞博西利可用於代謝研究(在 ^{14}C 之情況下)、反應動力學研究(在例如 ^2H 或 ^3H 之情況下)、包括藥物或受質組織分佈分析之諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)之偵測或成像技術或可用於患者之放射性治療。詳言之，經 ^{18}F 標記之LSZ102可為PET或SPECT研究所特別需要的。本發明之同位素標記化合物可一般使用適當的同位素標記試劑藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與隨附實例中所描述之彼等方法類似的方法來製備。

【0042】 此外，利用較重同位素、特定言之氘(亦即 ^2H 或D)進行之取代可提供某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如增加之活體內半

衰期或減少之劑量需求或治療指數改善。應理解，在此上下文中，氘視為LSZ102或瑞博西利之取代基。此類較重同位素、尤其氘之濃度可由同位素富含因子界定。如本文所使用之術語「同位素富含因子」意謂在指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若LSZ102或瑞博西利中之取代基指示為氘，則該化合物對於各指定氘原子具有至少3500個(在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000個(60%氘併入)、至少4500個(67.5%氘併入)、至少5000個(75%氘併入)、至少5500個(82.5%氘併入)、至少6000個(90%氘併入)、至少6333.3個(95%氘併入)、至少6466.7個(97%氘併入)、至少6600個(99%氘併入)或至少6633.3個(99.5%氘併入)之同位素富含因子。

【0043】 LSZ102為研究用藥劑，其為具有混合SERD及SERM活性及動物中之抗雌激素及促雌激素效果之經口生物可用的小分子。在活體外乳癌細胞株中，LSZ102已顯示強力ER拮抗作用及降解活性。

【0044】 就本發明之醫藥組合而言，一個實施例為包含以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0045】 在另一實施例中，分開、同時或按任何次序依序投與(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0046】 在另一實施例中，醫藥組合係用於經口投與。

【0047】 在另一實施例中，(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸呈口服劑型。

【0048】 在另一實施例中，7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺呈口服劑型。

【0049】 另一實施例為包含以下之醫藥組合之醫藥組合物：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0050】 另一實施例為供野生型ER+乳癌治療使用之以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 另一實施例為供ESR1突變體ER+乳癌治療使用之以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在另一實施例中，ESR1突變為表現MCR7之ESR1突變。

【0053】 在另一實施例中，ESR1突變選自由以下組成之群：D538G、E380Q、Y537S、Y537N及Y537C。

【0054】 在另一實施例中，ESR1突變選自由以下組成之群：
D538G及Y537S。

【0055】 另一實施例為以下之醫藥組合用於製造供ER+乳癌治療之藥劑之用途：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0056】 另一實施例為治療野生型ER+乳癌之方法，其包含向有需要之患者投與以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽；或包含以下之醫藥組合之醫藥組合物：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0057】 另一實施例為治療ER+乳癌之方法，其中該ER+乳癌含有ESR1突變，該方法包含向有需要之患者投與以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽；或包含以下之醫藥組合之醫藥組合物：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可

接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0058】 在另一實施例中，突變選自由以下組成之群：D538G、E380Q、Y537S、Y537N及Y537C。

【0059】 在另一實施例中，突變選自D538G及Y537S。

【0060】 在另一實施例中，(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸係以約100 mg/天或200 mg/天或300 mg/天或400 mg/天或500 mg/天或600 mg/天之劑量經口投與。

【0061】 在另一實施例中，7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺係以約100 mg/天或200 mg/天或300 mg/天或400 mg/天或500 mg/天或600 mg/天之劑量經口投與。

【0062】 在另一實施例中，7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺係以約100 mg/天或200 mg/天或300 mg/天或400 mg/天或500 mg/天或600 mg/天之劑量連續地經口投與。

【0063】 在另一實施例中，7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺係以約100 mg/天或200 mg/天或300 mg/天或400 mg/天或500 mg/天或600 mg/天之劑量經口投與21天，隨後7天停止治療。

【0064】 在另一實施例中，7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-

基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺係以600 mg經口投與21天，隨後7天停止治療。

藥理學及效用

【0065】 乳癌為女性當中之癌症死亡率之主要原因。儘管常歸納為單一疾病，但乳癌更通常根據其分子亞型分類成臨床環境，該亞型係由三個關鍵生物標記之表徵產生。受體雌激素及孕酮之存在或不存在引起激素受體分類(HR+/HR-)，而增加或降低量之人類表皮生長因子受體2 (HER2)引起HER2蛋白質分類(HER2+/HER2-)。近乎74%之乳癌證明雌激素受體 α (ER α)亦即核激素受體之高表現直接牽涉到HR+癌症之進展。此配位體誘導性轉錄因子結合激素雌激素以活化且促進致癌基因之表現。

【0066】 在患有ER α 陽性乳癌之患者中，治療長期依賴於內分泌療法，諸如他莫昔芬(及其活性代謝物，亦即4-羥基他莫昔芬)及阿那曲唑(anastrozole)，二者均防止配位體活化且最終防止基因表現。他莫昔芬為用於該等患者之初級標準護理，用作有效地阻擋雌激素結合至受體且阻擋其在乳房組織中之效應之雌激素受體調節劑。經此一線療法(first-line therapy)治療之女性通常呈陽性反應且顯示在臨床環境中增加存活率，但此等患者之後天抗性最終導致疾病復發，仍為重大醫學挑戰。儘管不完全理解ER α 陽性腫瘤發展抗他莫昔芬性之特定機制，但芳香酶抑制劑(諸如來曲唑(letrozole))已顯示在該等難治之癌症中之臨床功效。與他莫昔芬對比，芳香酶抑制劑之活性為減少雌激素生產，更特定地為抑制負責雌激素形成中關鍵生物合成步驟之酶。不幸地，如同他莫昔芬，芳香酶抑制劑亦可能導致抗性癌症。

【0067】 氟維司群為批准用於治療內分泌抗性癌症之選擇性雌激

素受體降解劑(SERD)。此基於類固醇之抗雌激素結合且加速雌激素受體之降解，且在疾病已進行之經內分泌治療之患者中在臨床上有效。然而，氟維司群大部分由於其不良物理化學性質而在臨床效用中受限。該藥物無法經口投與，但替代地以500 mg經批准之臨床劑量以每月一次之兩次5 mL注射投與至臀部區域中，不呈現足以完全佔據受體。LSZ102發展口服藥，為具有改善之生物可用性，同時保留所需之雌激素受體降解性質。

【0068】 向ER+乳癌治療中引入CDK4/6抑制劑受到強力之臨床前資料及基本原理支持。細胞週期素D蛋白質在癌細胞分裂中重要且與CDK4及CDK6蛋白激酶複合以藉由超磷酸化及活化視網膜胚細胞瘤蛋白質(pRb)來促進G1進展。造成CDK活化之異常高度富含於魯米那A及B乳癌亞型中，其中~85%為ER+/HER2-。魯米那亞型亦維持pRb表現，其對於受益於利用CDK4/6抑制劑治療為必需的。ER+乳癌細胞株在癌症模型中對單一藥劑CDK4/6抑制以及對內分泌療法及CDK4/6抑制之組合最敏感。

【0069】 基於下文「實例」章節中所描述之抑制性研究，LSZ102及瑞博西利之組合顯示治療功效。實例8詳述在小鼠中之正位MCF-7乳癌模型中測試之LSZ102及瑞博西利作為組合的功效。以10 mg/kg QD之LSZ102及以75 mg/kg QD之瑞博西利之單一藥劑治療造成腫瘤生長抑制(分別10%及19%之 $\% \Delta T / \Delta C$)。出乎意料地，兩者之組合誘導28%腫瘤消退(表7)。

醫藥組合物

【0070】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥學上可接受之組合

物，其包含治療有效量之LSZ102及瑞博西利，與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配。如下文所詳細描述，本發明之醫藥組合物可經特別調配用於呈固體或液體形式投藥，包括彼等適於經口投與之形式，例如藥水(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如彼等以頰內、舌下及全身性吸收作為目標之錠劑)、大丸劑、粉劑、粒劑、用於施加至舌頭之糊劑。

【0071】 如本文所使用之片語「治療有效量」意謂本發明化合物的化合物、材料或組合物在適用於任何醫學治療之合理效益/風險比下，在動物中之至少一個細胞亞群中有效產生一些所需治療效果時的量。

【0072】 片語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，並符合合理效益/風險比的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0073】 如本文所使用之片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸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、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸)、或溶劑囊封材料，其涉及將本發明化合物自一個器官或身體之一部分攜載或運輸至另一器官或身體之一部分。各載劑必須在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上為「可接受的」。可作為醫藥學上可接受之載劑之物質之一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃耆；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可豆油及栓劑蠟；(9)油類，諸如花生

油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇類，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)用於醫藥調配物之其他無毒可相容物質。

【0074】 如上文所闡述，本發明化合物之某些實施例可含有鹼性官能基，諸如胺基或烷胺基，且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒之無機酸及有機酸加成鹽。此等鹽可在投與媒劑或劑型製造過程中原位製備；或藉由以下來製備：使呈其游離鹼形式之本發明之純化合物與合適的有機酸或無機酸單獨反應，且在後續純化期間分離由此形成之鹽。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、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽以及其類似物。(參見例如Berge 等人 (1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

【0075】 本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括例如來自無毒有機酸或無機酸之化合物的習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習知無毒鹽包括衍生自諸如以下之無機酸之彼等鹽：鹽酸鹽、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似物；及由諸如以下之有機酸製備之鹽：乙酸、

丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸及其類似物。例如瑞博西利之醫藥學上可接受之鹽為丁二酸鹽。

【0076】 在其他情況下，本發明化合物可含有一或多個酸性官能基且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。在此等情況下，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒之無機鹼及有機鹼加成鹽。此等鹽可同樣在投與媒劑或劑型製造過程中原位製備；或藉由以下來製備：使呈其游離酸形式之純化化合物與諸如具有醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽的合適鹼、與氨、或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺單獨反應。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽以及其類似物。可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物。(參見例如Berge等人，*同上*)

【0077】 潤濕劑、乳化劑及諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂之潤滑劑以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0078】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、

山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0079】 本發明之調配物包括適用於經口、經鼻、局部(包括頰內及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之彼等調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量應視所治療之主體、特定投與模式而定。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量一般應為產生治療效果之化合物的量。一般而言，在100%中，此量應在約0.1%至約99%、較佳約5%至約70%、最佳約10%至約30%活性成分之範圍內。

【0080】 在某些實施例中，本發明之調配物包含選自由以下組成之群之賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、微胞形成劑例如膽酸及聚合物載劑例如聚酯及聚酸酐；及本發明化合物。在某些實施例中，前述調配物使得本發明化合物經口生物可用。

【0081】 製備此等調配物或組合物之方法包括將本發明化合物與載劑及視情況選用之一或多種附屬成分締合之步驟。一般而言，調配物係藉由以下來製備：將本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一且緊密地締合，且隨後必要時將產物塑形。

【0082】 適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、粉劑、粒劑之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液、懸浮液或固體分散液之形式，或呈水包油或油包水液體乳液之形式，或呈醃劑或糖漿之形式，或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)之形式及/或呈漱口劑之形式及其類似物，各含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑型式投與。

【0083】 在用於經口投與之本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、粉劑、粒劑、口含錠及其類似物)中，將活性成分與諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或以下中的任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如(例如)羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、褐藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物，及界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)潤濕劑，諸如(例如)鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯及非離子界面活性劑；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控釋劑，諸如交聯普維酮(crospovidone)或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將相似類型之固體組合物作為填充劑用於軟殼及硬殼明膠膠囊中。

【0084】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製成。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(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。模製錠劑可藉由在合適的機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造。

【0085】 諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型可視情況得到或製備成具有包衣及殼層，諸如腸溶

衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所需釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中之活性成分的緩慢或受控釋放。其可調配成快速釋放型，例如冷凍乾燥型。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由結合呈臨用前可溶解於無菌水或某一其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有失透劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先將一或多種活性成分釋放於胃腸道之某一部分中的組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與上述賦形劑中之一或多種一起呈微囊封形式。

【0086】 用於經口投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成分以外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑諸如(例如)水或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。

【0087】 除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0088】 除了活性化合物以外，懸浮液可含有懸浮劑，如，例如：乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍，及其混合物。

【0089】 可用於本發明之醫藥組合物之合適的水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及

其合適的混合物、諸如橄欖油之植物油、及諸如油酸乙酯之可注射用之有機酯。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料、在分散液之情況下藉由維持所需粒度、及藉由使用界面活性劑，來維持適當的流動性。

【0090】 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物之各種抗菌劑及抗真菌劑，來確保防止微生物對本發明化合物之作用。亦可能需要在組合物中包括諸如糖、氯化鈉及其類似物之等張劑。

【0091】 當本發明化合物呈醫藥形式投與人類及動物時，其本身可以投藥或呈含有例如0.1%至99% (更佳10%至30%)活性成分，與醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組合物形式投藥。

【0092】 藉由熟習此項技術者已知之習知方法，將可呈合適的水合形式使用之本發明化合物及/或本發明之醫藥組合物調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0093】 本發明之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量位準可變化以便獲得可有效達成特定患者、組合物及投藥模式之所需的治療反應且對患者無毒的活性成分的量。

【0094】 所選擇之劑量位準應視各種因素而定，包括所採用之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、所採用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所採用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者的年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前病史以及醫學技術中熟知的類似因素。

【0095】 一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易確定及規定所需醫

藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可開始低於為達成所需治療效果所需之量下之用於醫藥組合物之本發明化合物的劑量，且逐漸增加劑量直至達成所需效果。

【0096】 一般而言，本發明組合之合適的日劑量應為作為可有效產生治療效果之最低劑量之各化合物的量。此類有效劑量一般應視上文所描述之因素而定。

【0097】 在另一態樣中，本發明提供包含以下之醫藥學上可接受之組合物：治療有效劑量之如上文所描述的本發明化合物中的一或多種，其與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配。

實例

LSZ102及瑞博西利

【0098】 (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)係根據WO2014/130310之實例139合成的。7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(瑞博西利)係根據WO2010/020675之實例74合成的。

【0099】 本文所描述之LSZ102及瑞博西利之效用可藉由以下實例中之測試來證明。

實例1

LSZ102促進MCF-7細胞中之ER降解

【0100】 西方墨點法。對於在功效研究結束時對MCF-7腫瘤中之ER α 蛋白質質量的LSZ102、氟維司群及他莫昔芬之分析，將速凍腫瘤粉碎成粉末且隨後轉移至混合有冷溶解緩衝液(1 \times 細胞溶解緩衝液；Cell

Signaling, 目錄# 9803S)之溶解基質管(MP Biomedicals 目錄# 6913-500)中，該緩衝液含有藉由快製備24組織勻漿儀(MP Biomedicals)均質化之Complete Mini (1錠劑至10 mL)、PhosStop (1錠劑至10 mL及1 M 脛)。溶解物之總蛋白質濃度係根據製造商之說明書藉由BCA檢定(Pierce BCA蛋白質檢定套組，產品# 23225，Thermo Scientific)來測試。藉由SDS-PAGE分離溶解物，轉移至膜上，且隨後使用抗ER α 抗體(Santa Cruz Biotechnology，HC-20)以及抗微管蛋白抗體作為內參考物進行免疫墨點法。掃描西方墨點以用於定量免疫墨點帶。ER α 剩餘物之百分比係藉由比較來自經治療小鼠之腫瘤與來自媒劑對照組之彼等腫瘤來測定。圖1證實與氟維司群及他莫昔芬相比，LSZ102促進MCF-7細胞中之ER降解，藉由LSZ102進行之ER降解類似於等效濃度下之氟維司群，且在MCF-7細胞中之他莫昔芬之情況下未觀測到對ER降解之作用。

【0101】 MCF-7增殖檢定。在CSS培養基中之96孔盤中接種生長因子耗乏之MCF-7細胞(10,000個細胞/孔)。在隔夜培育之後，在存在雌二醇(0.1 nM)之情況下用化合物處理細胞6天。隨後藉由CellTiterGlo檢定(Promega)量測細胞生存力。

【0102】 在細胞增殖檢定中，LSZ102抑制在0.7 nM IC₅₀情況下之MCF-7細胞之生長且對在10 μ M下之ER-MDA-MB468細胞之生長無作用，這表明甚至在高劑量下，LSZ102不影響缺乏ER之細胞。LSZ102為強力SERD，如使用生長因子驅動之增殖檢定所證實，其中胰島素驅動細胞增殖且雌激素不驅動細胞增殖。此檢定不受SERM他莫昔芬影響但受SERD氟維司群抑制。在使用MCF-7細胞株之胰島素驅動之增殖檢定中，

LSZ102阻斷在6 nM IC50情況下之細胞生長，優於氟維司群。

實例2

MCF-7親代及Y537S細胞中之LSZ102抗增殖及ER降解活性

【0103】 在MCF-7親代(野生型或WT)及Y537S突變體細胞中研究LSZ102、氟維司群及他莫昔芬作為單一藥劑之作用。在加10%木炭聚葡萄糖汽提之血清且在存在0.1 nM雌二醇(WT)或不存在雌二醇(Y537S)之情況下經遞增濃度之化合物處理的RPMI (無酚紅)中培育MCF-7 WT細胞及Y537S突變體細胞。在7天化合物處理之後藉由CellTiter-Glo (CTG)檢定測定細胞生存力。對於ERE螢光素酶檢定，在24小時之後使用Bright-Glo檢定來量測細胞螢光素酶信號。IC50為抑制50% CTG信號達50%之化合物濃度。IC50奈莫耳(nM)值係使用XLfit軟體來計算且定義為擬合抑制曲線之反曲點。MCF-7 WT及Y537S突變體細胞中之LSZ102、氟維司群及他莫昔芬之抗增殖活性之結果呈現於表1中。

表1

化合物	MCF-7增殖平均IC50 (nM)	
	ESR1 WT	ESR1 Y537S
LSZ102	5.2+/-0.5	27.0+/-5.1
氟維司群	2.6+/-0.2	53.0+/-11.9
他莫昔芬	4.5+/-1.0	60.1+/-10.4

【0104】 在MCF-7 WT細胞中，藉由LSZ102、氟維司群及他莫昔芬進行之細胞增殖之抑制為類似的。發現LSZ102抑制在5.2 nM IC50下之MCF-7 WT細胞中之細胞增殖，而氟維司群抑制在2.6 nM IC50下之細胞增殖，且他莫昔芬抑制在4.5 nM IC50下之細胞增殖。在MCF-7 Y537S突變體細胞中，在LSZ102之情況下之細胞增殖之抑制為三者中最強力的。發現LSZ102抑制在27.0 nM IC50下之MCF-7 Y537S突變體細胞中之細胞增殖，而氟維司群抑制在53.0 nM IC50下之細胞增殖，且他莫昔芬抑制

60.1 nM IC₅₀下之細胞增殖。當所有三種化合物均具有自MCF-7 WT至Y537S突變體之IC₅₀功效中之移位時，LSZ102最少移位且保留三個測試化合物之最強力活性。

【0105】 PCR分析。自經LSZ102治療之MCF-7 WT及Y537S突變體細胞分離mRNA且進行針對ER靶基因表現之qRT-PCR分析(圖2A及2B)。針對ER (ESR1)的mRNA表現量測典型ER靶基因GREB1及PGR的mRNA量，作為LSZ102對ER自身作用之對照，以確保該作用不歸因於對ER mRNA量之作用而歸因於對ER蛋白質量之作用。LSZ102展現對於MCF-7 WT及Y537S突變體細胞中GREB1及PGR之mRNA表現之劑量反應抑制。該作用在WT細胞中更明顯，但在高濃度下，GREB1及PGR表現顯著地減少。相反地，ESR1 mRNA量在任一細胞株中未顯著地減少。

【0106】 免疫墨點法分析。在具有10%木炭聚葡萄糖處理之血清之不含酚紅之RPMI培養基中使MCF-7親代及Y537S突變體細胞連續地生長(Y537S突變體)或生長3天(親代)，隨後以LSZ102、氟維司群及他莫昔芬作為單一藥劑處理24小時。使萃取細胞溶解物經免疫墨點法分析(圖3)用於ER α 蛋白質定量。在MCF-7親代細胞中，LSZ102及氟維司群均以劑量反應顯著地降低ER蛋白質量。在MCF-7 Y537S突變體細胞中，LSZ102劑量顯著地降低ER蛋白質量，但氟維司群不呈現具有任何作用。

實例3

NSG小鼠中之MCF-7異種移植模型

【0107】 雌激素反應ER陽性(ER⁺) MCF-7細胞株在活體外顯示對LSZ102敏感。為證明NOD scid γ (NSG)小鼠中之正位MCF-7異種移植模型中之靶向抗腫瘤活性，每天一次(QD)經口投與(PO) 1、3、10及20

mg/kg LSZ102，以及每週一次(Qweek)皮下投與(SC) 5 mg 氟維司群/隻小鼠及每週5天每天一次經口投與(PO) 60 mg/kg他莫昔芬作為陽性對照。小鼠補充雌二醇(0.72 mg雌二醇/90天釋放丸粒)以在細胞移植之前進一步支持MCF-7腫瘤生長數天。藉由將含 10×10^6 個細胞之50% Matrigel[®]注射至各小鼠之腋下乳腺脂肪墊區域中來在雌性NSG小鼠中建立MCF-7腫瘤。當腫瘤達到平均 200 mm^3 時，根據腫瘤體積將小鼠隨機分成治療組(n=8)。對第48天之MCF-7乳癌異種移植模型中腫瘤反應之治療作用呈現於表2中。

表2

化合物	劑量，時間表	腫瘤反應	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退(%)
媒劑	無PO， QD	100	-
LSZ102	1 mg/kg， PO， QD	56	-
LSZ102	3 mg/kg， PO， QD	51	-
LSZ102	10 mg/kg， PO， QD	25*	-
LSZ102	20 mg/kg， PO， QD	2*	-
他莫昔芬	60 mg/kg， PO, QD×5 天×Qweek	-0.8*	1*
氟維司群	5 mg/小鼠SC， Qweek	24*	-

*p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Holm-Sidak事後測試)

【0108】 LSZ102治療引起劑量依賴性抗腫瘤功效(圖4)且在經20 mg/kg QD劑量治療之小鼠中觀測到最大活性，其對應於腫瘤體積中之平均變化百分比對2.4%(第48天， p<0.05)對照($\Delta T/\Delta C$)。在20 mg/kg QD劑量下，達成腫瘤停滯且保持48天。10 mg/kg QD劑量亦為顯著靈驗的($\Delta T/\Delta C=25\%$ ， p<0.05)，而1及3 mg/kg QD劑量不為顯著有效的(分別為51%及56%之 $\Delta T/\Delta C$)。用作對照之他莫昔芬及氟維司群分別誘導腫瘤停滯及生長遏制。

實例4

NSG小鼠中之ER+原生乳癌模型HBRX1298

【0109】 在以下條件下在NSG小鼠中測試對雌激素敏感之ER+原生乳癌模型HBRX1298：LSZ102 20 mg/kg PO QD，LSZ102 80 mg/kg PO QD，他莫昔芬40 mg/kg PO QD，氟維司群5 mg/小鼠SC每週，媒劑對照及在雌二醇定時釋放之丸粒移除情況下之對照(圖5)。治療對第63天之HBRX1298乳癌異種移植模型中之腫瘤反應之作用呈現於表3中。

表3

測試藥劑	劑量，時間表	腫瘤反應 $\Delta T/\Delta C$ (%)
媒劑	無PO，QD	100
媒劑，但在雌二醇丸粒移除之情況下	無PO，QD	21*
LSZ102	20 mg/kg PO，QD	45*
LSZ102	80 mg/kg PO，QD	32*
他莫昔芬	40 mg/kg PO，QD	59
氟維司群	5 mg/小鼠SC，Qweek	48*

* $p < 0.05$ 對媒劑(單向ANOVA/Holm-Sidak事後測試)。

【0110】 藉由將腫瘤漿注射至腹股溝乳腺脂肪墊區域中來在NSG雌性小鼠中建立HBRX1298腫瘤。在細胞移植之前使小鼠移植有0.72 mg雌二醇/90天釋放丸粒達數天。當腫瘤達到約250 mm³時，在第38天根據腫瘤體積將小鼠隨機分組成治療組(除對於雌二醇戒斷 $n=4$ 之外，對於全部 $n=6$)。在20及80 mg/kg QD劑量之LSZ102下存在功效效益。80 mg/kg QD劑量之LSZ102顯示經媒劑治療之對照上之統計學上顯著的功效及與在雌二醇丸粒移除之情況下的小鼠中所見的功效相當的功效。80 mg/kg QD劑量抑制接近在雌二醇丸粒移除之情況下之小鼠中觀測之程度的腫瘤體積(分別 $\% \Delta T/\Delta C = 32\%$ 及 21% ； $p < 0.05$)。

實例5

NSG小鼠中之Y537S ER突變體MCF-7乳癌模型

【0111】 在以下條件下在NSG小鼠中測試Y537S ER突變體MCF-7乳癌模型：LSZ102 20 mg/kg PO QD，LSZ102 80 mg/kg PO QD，氟維司群5 mg/小鼠SC每週，及媒劑對照(圖6)。治療對第70天之Y537S ER突變體MCF-7乳癌模型中之腫瘤反應之作用呈現於表4中。

表4

測試藥劑	劑量，時間表	腫瘤反應	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退(%)
媒劑	無PO，QD	--	--
LSZ102	20 mg/kg，QD，PO	-5.5	17.7
LSZ102	80 mg/kg，QD，PO	-13.9	46.9
氟維司群	5 mg/小鼠SC，Q週	39.4	無

*p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Tukey事後測試)。

【0112】 使用CRISPR技術工程化MCF-7細胞株以敲除先天性野生型功能性ER且敲入突變體Y537S ER。在各小鼠之腋下乳腺脂肪墊區域中使切除卵巢之雌性NSG小鼠移植有含 10×10^6 個細胞之50% Matrigel®。當腫瘤達到平均 250 mm^3 時，根據腫瘤體積將小鼠隨機分組成治療組。

【0113】 在20及80 mg/kg下之每天LSZ102治療消退表現Y537S ER之MCF-7異種移植，這證實在表現此突變體形式之ER之乳癌中之活性，而氟維司群不達到統計學上顯著之功效。

實例6

NSG小鼠中之D538G ER突變體MCF-7乳癌模型

【0114】 在以下條件下在NSG小鼠中測試D538G多西環素誘導性ER突變體MCF-7乳癌模型：LSZ102 80 mg/kg PO QD，氟維司群5 mg/小鼠SC每週，及媒劑對照(圖7A)。治療對第74天之D538G ER突變體MCF-7乳癌模型中之腫瘤反應之作用呈現於表5中。

表5

測試藥劑	劑量，時間表	腫瘤反應	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退(%)
媒劑	無PO，QD	--	--
LSZ102	80 mg/kg，QD，PO	-89.3	37.7
氟維司群	5 mg/小鼠SC，Qweek	-66.5	28.1

*p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Tukey事後測試)。

【0115】 用多西環素誘導之啟動子工程化MCF-7細胞株以表現D538G突變體ER。在各小鼠之腋下乳腺脂肪墊區域中使切除卵巢之雌性NSG小鼠移植有含 10×10^6 個細胞之50% Matrigel[®]。在細胞移植之後八天，使小鼠經由小鼠顎接收多西環素。當腫瘤達到平均250 mm³時，根據腫瘤體積將小鼠隨機分組成治療組。

【0116】 每天80 mg/kg LSZ102消退表現D538G ER之MCF-7異種移植，這證實表現此突變體形式之ER之乳癌中之活性，同時氟維司群亦具有活性。

【0117】 在功效結束時自腫瘤分離蛋白質以供西方墨點法分析使用(圖7B)。用抗ER或抗血球凝集素(HA)抗體免疫染色膜，此係因為突變體ER蛋白質經HA標記。亦染色膜以用於 β -肌動蛋白來充當內參考物。亦包括在兩週給藥LSZ102之後收集之來自腫瘤之一組蛋白質樣品。樣品顯示此D538G突變體ER蛋白質之降解。

實例7

具有MCF-7異種移植之小鼠中之LSZ102之劑量分次研究

【0118】 具有MCF-7異種移植以評估QD給藥對分次劑量每天兩次(BID)給藥之作用之小鼠中之LSZ102的劑量分次研究顯示等效功效，這表明LSZ102係由總曝露驅動(圖8A)。治療對第61天之MCF-7乳癌異種移植模型中之腫瘤反應之作用呈現於表6中。

表6

測試藥劑	劑量，時間表	腫瘤反應	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退(%)
媒劑	無PO, QD	100*	-
LSZ102	5 mg/kg, PO, BID	11*	-
LSZ102	10 mg/kg, PO, QD	16*	-
LSZ102	10 mg/kg, PO, BID	-1*	-
LSZ102	20 mg/kg, PO, QD	-2*	5*
LSZ102	40 mg/kg, PO, BID	-8*	21*
LSZ102	80 mg/kg PO, QD	-11*	31*
他莫昔芬	60 mg/kg, PO, 5QW	-4*	11*
氟維司群	5 mg/小鼠SC, Qweek	18*	-

*p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Holm-Sidak事後測試)。

【0119】 在第61天最終治療之後，在24小時之後收集之腫瘤顯示，在24小時劑量間隔期間更高之劑量位準提供ER調整之轉錄物GREB1及PGR mRNA量之略微更強的抑制，但QD給藥與BID分次劑量之間之PD為相同的(圖8B)。針對個別動物繪製資料且歸一化至 β -2微球蛋白(B2M)之表現。

實例8

小鼠中之ER+MCF-7乳癌模型中之與瑞博西利組合之LSZ102

【0120】 在小鼠中之正位MCF-7乳癌模型中測試呈組合形式之LSZ102及瑞博西利的功效(圖9)。在分別10 mg/kg QD下之LSZ102及75 mg/kg QD下之瑞博西利之單一藥劑治療中觀測腫瘤生長抑制($\% \Delta T/\Delta C$ 10%及19%)。出乎意料地，兩者之組合誘導28%腫瘤消退。治療對第70天之MCF-7乳癌模型中之腫瘤反應之作用呈現於表7中。

表7

測試藥劑	劑量，時間表	腫瘤反應	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退(%)
媒劑	無PO，QD	100	-
LSZ102	10 mg/kg，PO，QD	10*	-
LEE011	75 mg/kg，PO，QD	19*	
LSZ102 + LEE011	10 mg/kg + 75 mg/kg，PO，QD	-5*#	-28*#

*p<0.05，單向ANOVA，Holm-Sidak事後測試，對媒劑對照。
#p<0.05，單向ANOVA，Holm-Sidak事後測試，比較組合組與單一藥劑LSZ102或LEE011。

實例9

MCF-7細胞中之LSZ102與瑞博西利之組合

【0121】 增殖檢定。在呈棋盤格設計形式之加10%完整血清培養基且經遞增濃度之組合化合物處理的RPMI培養基中培養MCF-7細胞設計 藉由CellTiter-Glo分析測定細胞生存力且在7天化合物處理之後歸一化至二甲亞砜(DMSO)對照。使用Chalice軟體(CombinatoRx，Cambridge MA)分析生長抑制百分比及過量抑制。用Loewe算法獲得資料，該算法計算跨調節以用於劑量抽樣及覆蓋度以及權重以有利於高抑制位準下之組合效果的劑量矩陣的加權「協同作用分值」(Lehar等人，2009)。產生協同作用分值及等效線圖以定量組合強度(圖10)。當與在自體交叉(藥物與自體；理論協同作用分值0)內所見之協同作用分値之變化相比時，高於2之協同作用分値視為顯著的(Lehar等人，2009)。使用Loewe協同作用模型計算過量抑制，該模型量測相對於兩種藥物以劑量加成方式表現時所預期之程度而言之對生長的作用。正數表示增加協同作用之區域。在MCF-7細胞活體外中在LSZ102及瑞博西利之組合之情況下觀測協同性抗增殖作用(協同作用分値=3.8)。此等結果牢固地支援用於在治療ER陽性乳癌中LSZ102及瑞博西利之組合的潛在作用。

實例10**患有晚期或轉移性ER+乳癌之患者之LSZ102±瑞博西利之I/Ib期研究**

【0122】 初級目標為：表徵在包括劑量限制毒性(DLT)及不良事件(AE)之主要終點之情況下的安全性及耐受性；及識別單獨的LSZ102及/或與瑞博西利之組合的建議劑量及方案。二級目標為評估基本抗腫瘤活性，且在總反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、無進展存活率(PFS)、疾病控制速率(DCR)、藥物動力學(PK)及藥力學(PD)下觀察。

【0123】 ≥18歲之符合條件之患者具有組織學上確認之ER+乳癌，該癌症在用於轉移性或局部晚期疾病或復發之內分泌療法之後、同時在用芳香酶抑制劑進行輔助治療結束12個月之時或之內已發生進展。

【0124】 研究中之所有患者均在禁食條件下經LSZ102治療。在研究之劑量遞增部分中，患者在單一藥劑劑量遞增隊組中以200 mg之起始劑量及400 mg、450 mg、600 mg及900 mg之後續劑量每天一次(QD)口服接收LSZ102。截至2017年8月28日，45名患者已以以下劑量組得到治療：LSZ102 200 mg QD (n=4)，400 mg QD (n=6)，450 mg QD (n=13)，600 mg QD (n=16)，及900 mg QD (n=6)。中值年齡為60.0歲，67%具有零ECOG效能狀態，且60%已接收先前氟維司群療法。截至2017年8月28日，34/45 (76%)患者已中止治療，主要(31/34患者)歸因於進展性疾病。此等患者之基線特徵及素因分別詳述於下文表8及9中。

表8

人口統計變數	LSZ102 200 mg QD	LSZ102 400 mg QD	LSZ102 450 mg QD	LSZ102 600 mg QD	LSZ102 900 mg QD	LSZ102 200-900 mg QD
	n=4	n=6	n=13	n=16	n=6	所有患者 N=45
年齡(歲) 中值(範圍)	59.5 (52-69)	52.0(41-72)	64.0 (36-77)	59.0 (30-73)	60.5 (49-71)	60.0 (30-77)
ECOG PS, n (%)	3 (75)	4 (67)	4 (31)	13 (81)	6 (100)	30 (67)
0	1 (25)	2 (33)	6 (46)	3 (19)	0	12 (27)
1	0	0	3 (23)	0	0	3 (7)
未知						
內臟轉移灶, n (%)	2 (50)	3 (50)	11 (85)	12 (75)	6 (100)	34 (76)
前線療法, n 中值(範圍)	4.0 (1-11)	7.5 (3-10)	7.0 (3-10)	5.5 (2-12)	5.5 (2-11)	6.0 (1-12)
先前療法, n (%)	4 (100)	6 (100)	13 (100)	16 (100)	6 (100)	45 (100)
內分泌	1 (25)	5 (83)	9 (69)	7 (44)	5 (83)	27 (60)
氟維司群	2 (50)	3 (50)	8 (62)	8 (50)	3 (50)	24 (53)
CDK4/6抑制劑						

表9

人口統計變數	LSZ102 200 mg QD	LSZ102 400 mg QD	LSZ102 450 mg QD	LSZ102 600 mg QD	LSZ102 900 mg QD	LSZ102 200-900 mg QD
	n=4	n=6	n=13	n=16	n=6	所有患者 N=45
經治療患者, n (%)						
進行中	0	1 (17)	5 (38)	4 (25)	1 (17)	11 (24)
中止	4 (100)	5 (83)	8 (62)	12 (75)	5 (83)	34 (76)
中止原因, n (%)						
不良事件						
進展性疾病	0	0	0	1 (6)	0	1 (2)
受試者/監護人 決策	4 (100)	5 (83)	7 (54)	10 (63)	5 (83)	31(69)
	0	0	1 (8)	1 (6)	0	2 (4)

【0125】劑量限制性毒性(DLT)為出現於LSZ102 600 mg QD (嘔吐；n/N=1/16 [6%])及900 mg QD (腹瀉；n/N=2/6 [33%])組中之胃腸病症。在200-450 mg QD劑量組中之23名患者中不報導DLT。

【0126】最常見(≥25%)藥物相關之不良事件(AE)為腹瀉(62%)、噁心(56%)及嘔吐(27%；表3)。罕見地報導藥物相關之級別(Gr) 3 AE：腹

瀉(3名患者[7%])、噁心(2名患者[4%])、嘔吐及貧血(均1名患者[2%])，且未報導藥物相關Gr 4 AE (表10)。

【0127】總計6/45患者(13%)需要劑量降低；此包括4名接收LSZ102 900 mg QD之患者(2名患者中Gr 3腹瀉，1名患者中Gr 2噁心，及1名患者中Gr 3噁心)、1名接收LSZ102 600 mg QD之患者(Gr 3嘔吐)及1名接收LSZ102 450 mg QD之患者(Gr 2噁心及Gr 2嘔吐)。

表10

較佳術語，n (%)	LSZ102 QD劑量(禁食)								
	200 mg n=4			400或450 mg* n=19			600 mg n=16		
	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
腹瀉	2(50)	0	0	7(37)	2(11)	1(17)	8(50)	2(13)	0
噁心	2(50)	0	0	5(26)	2(11)	0	9(56)	1(6)	1(6)
嘔吐	0	0	0	2(11)	1(5)	0	5(31)	0	1(6)
食慾降低	1(25)	0	0	1(5)	(5)	0	3(19)	0	0
便秘	0	0	0	2(11)	0	0	2(13)	0	0
消化不良	0	0	0	1(5)	0	0	2(13)	0	0
疲勞	0	0	0	0	1(5)	0	2(13)	0	0
陰道排泄	0	0	0	2(11)	0	0	2(13)	0	0
胃腸積氣	0	0	0	2(11)	0	0	1(6)	0	0
頭痛	0	0	0	1(5)	0	0	2(13)	0	0
熱潮紅	0	0	0	2(11)	0	0	1(6)	0	0
貧血	0	0	0	0	0	1(17)	0	0	0

【0128】*基於類似PK概況組合400及450 mg劑量之安全性資料。僅在針對彼治療之不良事件類別中計數一次在一種治療下之在多個DLT出現率之情況下之患者。僅在總列中計數一次在初級系統器官種類內之在多個DLT之情況下之患者。

【0129】總計6名患者保留研究治療>6個月；在此等患者中，5名患者已接收利用氟維司群進行之先前治療。其之腫瘤持有ESR1 D538G突變之一名患者已接收9次前線療法，包括在進展之前氟維司群達120天，及在進展之前來曲唑+帕博西尼(palbociclib)達94天。

【0130】 在單一藥劑LSZ102之情況下在33%疾病控制速率之情況下觀測抗腫瘤活性之基本跡象，表11。

表11

參數，n (%)	LSZ102 QD劑量 (禁食)				所有患者 N=45
	200 mg n=4	400或450 mg n=19	600 mg n=16	900 mg n=6	
完全反應(CR)	0	0	0	0	0
部分反應(PR)	0	0	0	0	0
穩定疾病(SD)	3 (75)	5 (26)	3 (19)	3 (50)	14 (31)
非CR/非PD	0	0	1 (6)	0	1 (2)
進展性疾病(PD)	1 (25)	9 (50)	8 (50)	3 (50)	21 (47)
未知	0	5 (26)	4 (25)	0	9 (20)
ORR	0	0	0	0	0
DCR	3 (75)	5 (26)	4 (25)	3 (50)	15 (33)

【0131】 基本PK參數證明LSZ102受到快速吸收(中值 $T_{\text{最大值}}$ 2-3 h)。幾何平均值聚積半衰期觀測為5-11 h。單一藥劑LSZ102曝露似乎呈比例增加劑量。AUC及 $C_{\text{最大值}}$ 一般在第1天為相當的且為穩態的，這表明藥物聚積不存在。曝露位準遠超過LSZ102 20 mg/kg劑量下之3510 h*ng/mL之MCF-7小鼠異種移植模型中之臨床前靈驗曝露。達成全部劑量位準之LSZ102曝露超過臨床前模型中之靈驗曝露。600 mg QD之候選禁食擴展建議劑量(RDE)已得到識別，且進行中研究進一步探究食物對LSZ102 PK之作用。臨床資料(n=7對)已顯示在食物之情況下之曝露中之增加，其中中值AUC增加為1.7倍。

【0132】 口服單一藥劑LSZ102呈現良好耐受性及可管理安全概況。抗腫瘤活性之基本跡象見於經大量預治療之患有ER+乳癌之患者中，包括見於先前經氟維司群及CDK4/6抑制劑治療之患者中。六名患者保留研究治療達>6個月，其全部接收≥6線(範圍6-11線)先前療法。

【0133】 LSZ102及瑞博西利之組合之臨床試驗在進行中，其中經

口投與(禁食)與200 mg (n=5)或400 mg (n=5)或600 mg (n=4) LSZ102組合之300 mg瑞博西利21天，隨後7天停止治療。經口投與(禁食)與400 mg (n=4) LSZ102組合之更高(400 mg)劑量之瑞博西利21天，隨後7天停止治療。資料截至2017年10月09日。另外，經口投與(禁食)與450 mg LSZ102組合之300 mg (n=6)瑞博西利。基於臨床資料，該組合具有良好耐受性及活性。

【0134】 應理解，本文所描述之實例及實施例僅用於說明之目的，且鑒於此之各種修改或改變將由熟習此項技術者提出且包括在本申請之精神及範圍以及所附申請專利範圍之範疇內。



201922238

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含LSZ102及瑞博西利(RIBOCICLIB)之醫藥組合

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING LSZ102
AND RIBOCICLIB

【中文】

本發明係關於一種包含LSZ102及瑞博西利(ribociclib)之醫藥組合；包含其之醫藥組合物；及使用該等組合及組合物治療或預防病況之方法，其中雌激素受體之降解與CDK4/6抑制之組合有益於例如治療癌症。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising LSZ102 and ribociclib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in which degradation of estrogen receptors combined with CDK4/6 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

【指定代表圖】

圖9

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種醫藥組合，其包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之組合，其中分開、同時或以任何次序依序投與(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2之醫藥組合，其係經口投與。

【第4項】

如請求項1或2之醫藥組合，其中(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸呈口服劑型。

【第5項】

如請求項1或2之醫藥組合，其中7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺呈口服劑型。

【第6項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之醫藥組合及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【第7項】

如請求項1或2中任一項之醫藥組合或如請求項6之醫藥組合物，其係用於治療ER+乳癌。

【第8項】

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合或如請求項6之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療ER+乳癌之藥劑。

【第9項】

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合或如請求項6之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療野生型ER+乳癌之藥劑。

【第10項】

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合或如請求項6之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療ER+乳癌之藥劑，其中該ER+乳癌含有ESR1突變。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該ESR1突變為表現MCR7之ESR1突變。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該等突變選自由以下組成之群：D538G、E380Q、Y537S、Y537N及Y537C。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該等突變選自D538G及Y537S。

【第14項】

如請求項9或10之用途，其中(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸係以約100 mg/天，或200

mg/天，或300 mg/天，或400 mg/天，或450 mg/天，或500 mg/天，或600 mg/天，或900 mg/天之劑量經口投與。

【第15項】

如請求項14之用途，其中7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺係以約100 mg/天，或200 mg/天，或300 mg/天，或400 mg/天，或500 mg/天，或600 mg/天之劑量經口投與。

【第16項】

如請求項15之用途，其中7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺係以600 mg經口投與21天，隨後7天停止治療。

