



(21)申請案號：112112431 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl. : A61K31/495 (2006.01) A61K31/435 (2006.01)
A61K31/40 (2006.01) A61K31/41 (2006.01)
A61K31/535 (2006.01) A61K31/34 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/31 美國 63/325,861

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：弗洛克 尼古拉斯 FLOCH, NICOLAS (FR)；馬丁 馬修 喬瑟夫 MARTIN,
MATTHEW JOSEPH (CA)；史密斯 保羅 大衛 SMITH, PAUL DAVID (GB)；
格拉齊尼 烏蘇拉 GRAZINI, URSULA (IT)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：24 共 68 頁

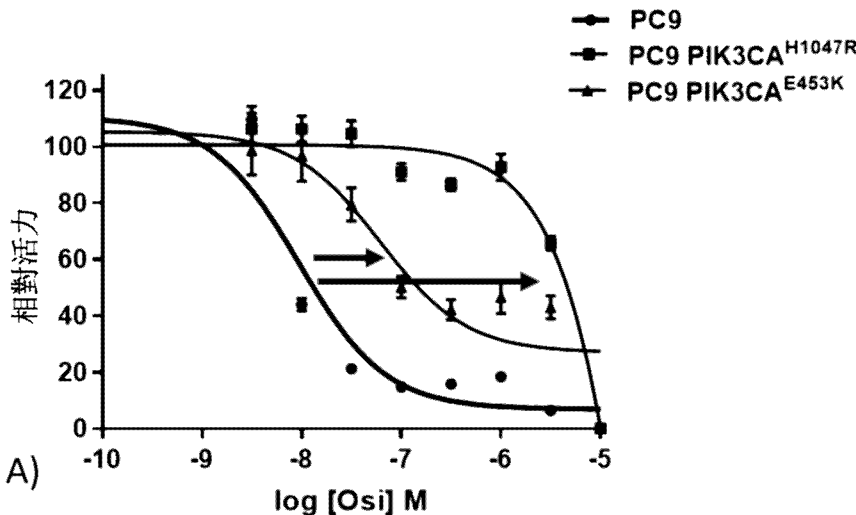
(54)名稱
用於治療癌症的表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑

(57)摘要

本說明書關於用於在治療癌症中使用的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其中該 EGFR TKI 與 AKT 抑制劑組合投與。

The specification relates to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for use in the treatment of cancer, wherein the EGFR TKI is administered in combination with an AKT inhibitor.

指定代表圖：



【圖1】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑

【英文發明名稱】 EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本說明書關於用於在治療癌症中使用的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。

【英文】

The specification relates to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for use in the treatment of cancer, wherein the EGFR TKI is administered in combination with an AKT inhibitor.

【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】 用於治療癌症的表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑

【英文發明名稱】 EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【0001】 本說明書關於用於在治療癌症（例如非小細胞肺癌[NSCLC]）中使用的表皮生長因子受體（EGFR）酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。

【先前技術】

【0002】 表皮生長因子受體（EGFR）中激活突變的發現徹底改變了疾病的治療。在2004年，據報導EGFR的外顯子18-21中的激活突變與NSCLC中對EGFR-TKI療法的響應相關（*Science* [科學] (2004), 第304卷, 1497-1500；*New England Journal of Medicine* [新英格蘭醫學雜誌] [2004], 第350卷, 2129-2139）。據估計，該等突變在大約10%-16%的美國和歐洲NSCLC人患者以及大約30%-50%的亞洲NSCLC人患者中普遍存在。其中兩個最顯著的EGFR激活突變係外顯子19缺失和外顯子21中的誤義突變。外顯子19缺失占已知EGFR突變的大約45%。在外顯子19中已檢測到導致三至七個胺基酸缺失的十一個不同突變，所有該等突變均以胺基酸747-749的一致缺失的密碼子為中心。最顯著的外顯子19缺失係E746-A750。外顯子21中的誤義突變占已知EGFR突變的大約39%-45%，其中取代突變

L858R占外顯子21中總突變的大約39%（*J. Thorac. Oncol.* [胸部腫瘤學雜誌] [2010], 1551-1558）。

【0003】 目前有兩種第一代（埃羅替尼和吉非替尼）、兩種第二代（阿法替尼和達克替尼）和一種第三代（奧希替尼）表皮生長因子受體（EGFR）酪氨酸激酶抑制劑（TKI）可用於管理EGFR突變陽性NSCLC。所有該等TKI在NSCLC患者中均有效，該等患者的腫瘤攜帶外顯子19中的框內缺失和外顯子21中的L858R點突變。這兩種突變占有EGFR突變的大約90%。在大約50%的患者中，對第一代和第二代EGFR TKI的抗性係由獲得「看門（gatekeeper）」突變T790M而介導的。目前，奧希替尼係唯一對外顯子19缺失和L858R突變具有活性（無論是否存在T790M突變）的註冊EGFR TKI。然而，即使用奧希替尼治療的患者最終也會進展，這主要是由於其他抗性機制導致獲得性抗性的發展。因此，仍然需要開發用於治療NSCLC的新療法，尤其是對於在用第三代EGFR TKI治療後已出現疾病進展的患者。

【0004】 經由細胞凋亡誘導計畫性細胞死亡係奧希替尼和其他EGFR TKI抗癌作用的關鍵機制。然而，某些癌症可能對這樣的細胞凋亡產生（或本質上具有）抗性，從而降低治療的有效性。

【0005】 通過使用對奧希替尼敏感的癌細胞群體進行實驗室實驗，發現AKT抑制劑的組合使用可在一些患者中增強EGFR TKI的作用。AKT係一種絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白激酶，其在多種細胞過程（如葡萄糖代謝、細胞凋亡、細胞增殖、轉錄和細胞遷移）中發揮關鍵作用。哺乳動物細胞表現三種密切相關的AKT亞型，它們由不同的基因編碼：AKT1（蛋白激酶B α ）、AKT2（蛋白激酶B β ）和AKT3（蛋白激酶B γ ）。AKT抑制劑的實例包括卡帕塞替尼（也稱為

AZD5363，化學名稱為(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺)或其藥學上可接受的鹽，其係所有三種AKT亞型的選擇性抑制劑。

【0006】不受理論的束縛，提出在對EGFR途徑依賴的癌細胞中，抑制該蛋白質可誘導細胞對AKT抑制劑易感的狀態。經過EGFR TKI單一療法長期治療後仍能存活的細胞可具有細胞死亡缺陷，並可作為臨床抗性發展的儲存庫。然而，在該等患者的子集中，在EGFR抑制存在下的癌細胞避免死亡所需的細胞適應可能會揭示出AKT抑制劑的新穎脆弱性。

【0007】在臨床前細胞系模型中，與對奧希替尼敏感的親本細胞相比，對奧希替尼耐受的細胞子集顯示出對AKT抑制劑的敏感性增強。這使得AKT和奧希替尼的組合能夠克服已產生的抗性，從而為治療癌症對單獨的EGFR TKI不再產生響應的患者提供了潛在途徑。

【0008】因此，已經確定用AKT抑制劑治療可以克服這樣的抗性，從而使癌症對EGFR TKI的凋亡作用再次敏化。此外，EGFR抑制劑和AKT抑制劑的組合可以在療法中共同作用以預防抗性或延遲其發作。

【發明內容】

【0009】本說明書提供了一種利用AKT抑制劑與EGFR TKI組合來增強癌症（例如NSCLC）中EGFR TKI治療的抗增殖作用和促凋亡作用的手段。

【0010】因此，本說明書揭露了EGFR TKI和AKT抑制劑的組合，其既作為EGFR突變型NSCLC的一線治療（即，在EGFR TKI初治患者中），也作為其微量殘存疾病階段的治療（即，在先前用EGFR TKI治療的患者中，其中在最大藥

物響應點處啟動組合治療，其中剩餘的腫瘤細胞的數目可能很少，以至於它們不會引起任何體征或症狀）。

【0011】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。

【0012】 術語「治療（treat、treating和treatment）」係指至少部分地減輕、抑制、預防和/或緩解病症、障礙或疾病（如肺癌）。術語「癌症的治療」包括體外治療和體內治療兩者（包括在溫血動物（如人）中）。癌症的治療的有效性能以多種方式進行評估，該等方式包括但不限於：抑制癌細胞增殖（包括逆轉癌症生長）；促進癌細胞死亡（例如，藉由促進細胞凋亡或另一細胞死亡機制）；改善症狀；對治療響應的持續時間；延遲疾病的進展；和延長存活。也可以關於與治療相關的副作用的性質和程度來評估治療。此外，有效性可以關於生物標誌物（如已知與特定生物學現象相關的蛋白質的表現水平或磷酸化水平）來評估。有效性的其他評估方式係熟悉該項技術者已知的。

【0013】 短語「與.....組合」和類似的術語（包括「同時」）涵蓋向受試者投與兩或更多種活性藥物成分，並且包括在分開的組成物中同時投與、在分開的組成物中在不同的時間投與、或在其中存在兩或更多種活性藥物成分的組成物中投與。

【0014】 在另外的方面，提供了EGFR TKI在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。

【0015】 在另外的方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的AKT抑制劑組合投與。

【0016】 術語「有效量」或「治療有效量」係指足以影響預期應用（包括但不限於疾病治療）的如本文所述之化合物或化合物組合的量。治療有效量可以

根據預期應用（體外或體內）或所治療的受試者和疾病狀況（例如，受試者的體重、年齡和性別）、疾病狀況的嚴重程度、投與方式等而變化，這可藉由熟悉該項技術者輕易確定。該術語也適用於將在靶細胞中誘導特定響應的劑量（例如，細胞凋亡的量）。具體劑量將根據所選擇的特定化合物、待遵循的劑量方案、是否將化合物與其他化合物組合投與、投與時間、投與到的組織以及攜帶化合物的物理遞送系統而變化。

【0017】 在另外的方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的AKT抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量。

【0018】 在另外的方面，提供了包含EGFR TKI、AKT抑制劑和藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。

【0019】 術語「藥學上可接受的」用於指定對象（例如鹽、劑型或賦形劑[如稀釋劑或載劑]）係適合在患者中使用的。藥學上可接受的鹽的實例清單可見於「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use [藥用鹽手冊：特性、選擇和用途]」, P. H. Stahl和C. G. Wermuth, 編輯, 魏因海姆/蘇黎世：Wiley-VCH/VFiCA出版社 [Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VFiCA], 2002或後續版本。

【0020】 藥學上可接受的酸加成鹽可以用無機酸和有機酸來形成。可以從中衍生鹽的無機酸包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可以從中衍生鹽的有機酸包括，例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、丁二酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸和水楊酸。藥學上可接受的鹼加成鹽可以用無機鹼和有機鹼來形成。可以從中衍生鹽的無機鹼包括，例如，鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳和鋁。可以從中衍生鹽的有機鹼包括，例如，一級、二級和三級胺，

取代的胺（包括天然存在的取代的胺），環胺和鹼性離子交換樹脂。實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。

【0021】 在另外的方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的AKT抑制劑，其中該AKT抑制劑與EGFR TKI組合投與。

【圖式簡單說明】

【0022】 [圖1]：與親本PC9細胞相比，PC9 PIK3CA^{H1047R}和PC9 PIK3CA^{E453K}細胞的活力測定（CTG）。PC9 PIK3CA^m細胞對奧希替尼的抗性更大（A）。

【0023】 [圖2]：與親本PC9細胞相比，PC9 PIK3CA^{H1047R}細胞的活力測定（CTG）。PC9 PIK3CA^m細胞對奧希替尼的抗性更大，並且可以使用與500 nM AZD5363的共同處理而使其部分再次敏化。

【0024】 [圖3]：與親本PC9細胞相比，PC9 PIK3CA^{E453K}細胞的活力測定（CTG）。PC9 PIK3CA^m細胞對奧希替尼的抗性更大，並且可以使用與500 nM AZD5363的共同處理而使其部分再次敏化。

【0025】 [圖4]：藉由胱天蛋白酶3/7激活測定，與PC9親本細胞相比，PC9 PIK3CA^{H1047R}細胞中奧希替尼介導的細胞凋亡響應。藉由與AZD5363共同處理無法恢復PC9 PIK3CA^{H1047R}中減弱的細胞凋亡響應。

【0026】 [圖5]：與親本PC9細胞相比，PC9 PIK3CA^m的成株試驗。PC9-PIK3CA^m細胞對奧希替尼產生抗性，該抗性可藉由與卡帕塞替尼組合部分挽救。

【0027】 [圖6]：用160 nM奧希替尼單獨或與卡帕塞替尼組合處理4小時的PC9 PIK3CA^m細胞的WB分析。

【0028】 [圖7]：與親本細胞相比，兩種不同的HCC-827 PTEN^{KO}細胞系的細胞活力（CTG）。與親本細胞相比，HCC-827 PTEN^{KO}細胞對奧希替尼的抗性更大。

【0029】 [圖8]：與親本細胞相比，初治的或暴露於奧希替尼3週的PC9 PTEN^{KO}細胞系的細胞活力（CTG）。在3週的藥物選擇後，PC9 PTEN^{KO}產生抗性。

【0030】 [圖9]：分別用奧希替尼160 nM單獨或與500 nM AZD5363組合處理3或5週的PC9 PTEN^{KO}細胞的成株試驗。PTEN^{KO}細胞產生抗性，藉由與卡帕塞替尼組合可使其部分再次敏化。

【0031】 [圖10]：分別用奧希替尼160 nM單獨或與500 nM AZD5363組合處理3或5週的HCC-827 PTEN^{KO}細胞的成株試驗。PTEN^{KO}細胞產生抗性，藉由與卡帕塞替尼組合可使其部分再次敏化。

【0032】 [圖11]：與親本細胞相比，藉由HCC-827 PTEN^{KO}細胞系的WB分析的細胞內變化。

【0033】 [圖12]：與親本細胞相比，藉由PC9 PTEN^{KO}（初治的或暴露於160 nM奧希替尼3週）細胞系的WB分析的細胞內變化。

【0034】 [圖13]：藉由用卡帕塞替尼（作為單一療法）處理的HCC-827 PTEN^{KO}細胞系的WB分析的細胞內變化。

【0035】 [圖14]：藉由用卡帕塞替尼（與奧希替尼療法組合）處理的HCC-827 PTEN^{KO}細胞系的WB分析的細胞內變化。

【0036】 [圖15]：用奧希替尼（3 nM-10 mM）單獨或與500 nM卡帕塞替尼組合處理的HCC-827細胞的細胞活力測定（CTG）。

【0037】 [圖16]：與親本NTC細胞相比，用奧希替尼單獨或與卡帕塞替尼或PI3K抑制劑組合處理的2種不同的PC9 PTEN^{KO}的成株試驗（上小圖）。PC9 PTEN^{KO}細胞對奧希替尼產生抗性，藉由卡帕塞替尼可使其部分再次敏化。

【0038】 [圖17]：在PC9 PIKC3A^{H1047}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0039】 [圖18]：在PC9 PIKC3A^{E453K}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0040】 [圖19]：在LC-F-12 PIKC3A^{E545K}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0041】 [圖20]：在MR131 PTEN^{D326H}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0042】 [圖21]：在CTG-2939 PTEN^{DeepDel}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0043】 [圖22]：在CTG-2180 PTEN^{C304fs}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0044】 [圖23]：在PC9 PTEN^{KO}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【0045】 [圖24]：在HCC-827 PTEN^{KO}異種移植模型中使用EGFR TKI和AKT抑制劑的組合作用。

【實施方式】

EGFR突變陽性NSCLC、患者選擇和診斷方法

【0046】在實施方式中，癌症包含PIK3CA突變（例如，功能獲得突變或缺失、取代或插入突變，如PIK3CA^{H1047R}突變、PIKC3A^{E453K}突變、PI3K^{E542K}突變或PIKC3A^{E545K}突變）。可以藉由本領域已知的方法確定PI3KCA突變狀態。

【0047】在實施方式中，癌症係PTEN缺陷型（例如包含癌性細胞（例如癌性細胞群，如大多數癌性細胞），其中PTEN腫瘤遏制蛋白質的正常量[例如與同一患者的非癌性細胞相比]或功能減少）。可以藉由本領域已知的方法確定PTEN狀態。

【0048】在實施方式中，癌症係肺癌，如非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0049】在實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0050】在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的激活突變。在另外的實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含非抗性突變。在另外的實施方式中，EGFR中的激活突變包含外顯子18-21中的激活突變。在另外的實施方式中，EGFR中的激活突變包含外顯子19缺失或外顯子21中的誤義突變。在另外的實施方式中，EGFR中的激活突變包含外顯子19缺失或L858R取代突變。在另外的實施方式中，EGFR中的突變包含T790M突變。

【0051】在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC係局部晚期EGFR突變陽性NSCLC。

【0052】在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC係轉移性EGFR突變陽性NSCLC。

【0053】在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC不適用於治癒性手術或放射療法。

【0054】技術者將認識到存在許多檢測EGFR激活突變的方法。適合用於在該等方法中使用的多個測試已由美國食品和藥物管理局（US Food and Drug Administration，FDA）批准。該等包括基於腫瘤組織的診斷方法和基於血漿的診

斷方法。通常，首先使用來源於人患者的腫瘤組織活檢樣本來評估EGFR突變狀態。如果腫瘤樣本不可用，或如果腫瘤樣本為陰性，則可以使用血漿樣本來評估EGFR突變狀態。用於檢測EGFR突變，特別是用於檢測外顯子19缺失、L858R取代突變和T790M突變的合適的診斷測試的特定實例係Cobas™ EGFR突變測試v2（羅氏分子診斷公司（Roche Molecular Diagnostics））。

【0055】 因此，在實施方式中，EGFR突變陽性NSCLC包含EGFR中的激活突變（如外顯子18-21中的激活突變，例如外顯子19缺失、外顯子21中的誤義突變和L858R取代突變；以及抗性突變如T790M突變），其中已使用適當的診斷測試來確定人患者的EGFR突變狀態。在另外的實施方式中，已使用腫瘤組織樣本來確定EGFR突變狀態。在另外的實施方式中，已使用血漿樣本來確定EGFR突變狀態。在另外的實施方式中，診斷方法使用FDA批准的測試。在另外的實施方式中，診斷方法使用Cobas™ EGFR突變測試（v1或v2）。

【0056】 在實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。

【0057】 在實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在實施方式中，人患者先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療。在另外的實施方式中，人患者的疾病在先前EGFR TKI治療期間或之後已達到最大響應（微量殘存疾病）階段。在另外的實施方式中，人患者的疾病在先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療期間或之後已達到最大響應。EGFR TKI治療包括用第一代、第二代、或第三代EGFR TKI或其組合治療。在實施方式中，人患者已發生EGFR T790M突變陽性NSCLC。

EGFR TKI

【0058】 EGFR TKI可以表徵為第一代、第二代或第三代EGFR TKI，如下所述。

【0059】 第一代EGFR TKI係帶有激活突變的EGFR的可逆抑制劑，其不會顯著抑制帶有T790M突變的EGFR。第一代TKI之實例包括吉非替尼和埃羅替尼。

【0060】 第二代EGFR TKI係帶有激活突變的EGFR的不可逆抑制劑，其不會顯著抑制帶有T790M突變的EGFR。第二代TKI之實例包括阿法替尼和達克替尼。

【0061】 第三代EGFR TKI係帶有激活突變的EGFR的抑制劑，其也顯著抑制帶有T790M突變的EGFR，而不顯著抑制野生型EGFR。第三代TKI之實例包括具有式 (I) 之化合物、奧希替尼、AZD3759（佐利替尼（zorifertinib））、拉澤替尼（lazertinib）、納紮替尼（nazartinib）（EGF816）、CO1686（羅西替尼（rociletinib））、HM61713（奧美替尼（olmutinib））、ASP8273（那屈替尼（naquotinib））、PF-06747775（馬韋爾替尼（mavelertinib））、阿維替尼（avitinib）（艾維替尼（abivertinib））、艾氟替尼（alflutinib）（AST2818）、CX-101（奧拉夫替尼（olafertinib）；RX-518）、阿美替尼（aumolertinib）（HS-10296；阿美替尼（almonertinib））和BPI-7711（瑞芙利替尼（rezivertinib））。

【0062】 在一方面，EGFR TKI係第一代EGFR TKI。在另外的實施方式中，第一代EGFR TKI選自由以下組成之群組：吉非替尼或其藥學上可接受的鹽、埃克替尼或其藥學上可接受的鹽、和埃羅替尼或其藥學上可接受的鹽。

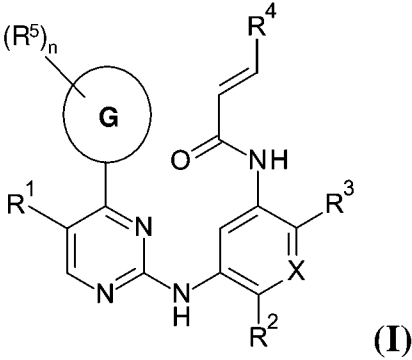
【0063】 在一方面，EGFR TKI係第二代EGFR TKI。在另外的方面，第二代EGFR TKI選自達克替尼或其藥學上可接受的鹽和阿法替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0064】 在一方面，EGFR TKI係第三代EGFR TKI。在另外的方面，第三代EGFR TKI係如下定義的具有式 (I) 之化合物。在另外的方面，第三代EGFR TKI選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759或其藥學上可接受的鹽、拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽、艾維替尼或其藥學上可接受的

鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、CX-101或其藥學上可接受的鹽、HS-10296或其藥學上可接受的鹽和BPI-7711或其藥學上可接受的鹽。在另外的方面，第三代EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

具有式 (I) 之化合物

【0065】 在一方面，EGFR TKI係具有式 (I) 之化合物：



其中：

G選自4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲唑-1-基、3,4-二氫-1H-[1,4]口罈口并並[4,3-*a*]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-*a*]吲哚-10-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,2-*i*]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基和吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹選自氫、氟、氯、甲基和氰基；

R²選自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

R³選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基、2-(甲基胺基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌口井-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌口井-1-基、甲基[2-(4-甲基哌口井-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(口末啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基和4-[(2*S*)-2-胺基丙醯基]哌口井-1-基；

R⁴選自氫、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基胺基甲基；

R⁵獨立地選自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和環丙基；

X係CH或N；並且

n係0、1或2；

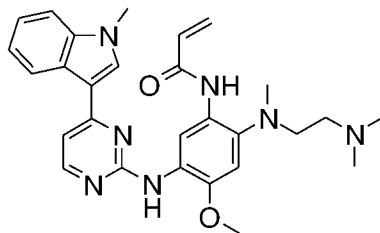
或其藥學上可接受的鹽。

【0066】 在另外的方面，提供了如上定義的具有式 **(I)** 之化合物，其中**G**選自吡啶-3-基和吡啶-1-基；**R¹**選自氫、氟、氯、甲基和氰基；**R²**選自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基；**R³**選自[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基和2-(甲基胺基)乙氧基；**R⁴**係氫；**R⁵**選自甲基、2,2,2-三氟乙基和環丙基；**X**係CH或N；並且**n**係0或1；或其藥學上可接受的鹽。

【0067】 具有式 **(I)** 之化合物之實例包括描述於WO 2013/014448、WO 2015/175632、WO 2016/054987、WO 2016/015453、WO 2016/094821、WO 2016/070816和WO 2016/173438中的那些。

奧希替尼及其藥物組成物

【0068】 奧希替尼具有以下化學結構：



已知奧希替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(2-{2-二甲基胺基乙基-甲基胺基}-4-甲氧基-5-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)丙-2-烯醯胺。奧希替尼描述於WO 2013/014448中。奧希替尼也被稱為AZD9291。

【0069】 奧希替尼能以如下甲磺酸鹽的形式存在：*N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。甲磺酸奧希替尼也被稱為TAGRISSO™。

【0070】 甲磺酸奧希替尼目前被批准為每日一次口服片劑配製物，劑量為80 mg（以游離鹼表示，相當於95.4 mg甲磺酸奧希替尼），用於治療轉移性EGFR T790M突變陽性NSCLC患者。如果需要修改劑量，則可用40 mg每日一次口服片劑配製物（以游離鹼表示，相當於47.7 mg甲磺酸奧希替尼）。片芯包含藥物稀釋劑（如甘露醇和微晶纖維素）、崩散劑（如低取代的羥丙基纖維素）和潤滑劑（如硬脂酸富馬酸鈉）。片劑配製物描述於WO 2015/101791中。

【0071】 因此，在一方面，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽呈甲磺酸鹽的形式，即*N*-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲基氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯醯胺甲磺酸鹽。

【0072】 在一方面，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的方面，甲磺酸奧希替尼每日一次投與。

【0073】 在一方面，奧希替尼的總日劑量為約80 mg。在另外的方面，甲磺酸奧希替尼的總日劑量為約95.4 mg。

【0074】 在一方面，奧希替尼的總日劑量為約40 mg。在另外的方面，甲磺酸奧希替尼的總日劑量為約47.7 mg。

【0075】 在一方面，奧希替尼或其藥學上可接受的鹽呈片劑形式。

【0076】 在一方面，以包含一或多種藥學上可接受的賦形劑（例如稀釋劑或載劑）的藥物組成物的形式投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的方面，該組成物包含一或多種藥物稀釋劑（如甘露醇和微晶纖維素）、一或多種藥物崩散劑（如低取代的羥丙基纖維素）或一或多種藥物潤滑劑（如硬脂酸富馬酸鈉）。

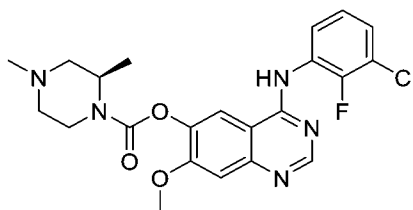
【0077】 在一方面，該組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 從2至70份的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；(b) 從5至96份的兩或更多種藥物稀釋劑；(c) 從2至15份的一或多種藥物崩散劑；以及 (d) 從0.5至3份的一或多種藥物潤滑劑；並且其中所有份數均是按重量計，並且份數之和 $(a)+(b)+(c)+(d)=100$ 。

【0078】 在一方面，該組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 從7至25份的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽；(b) 從55至85份的兩或更多種藥物稀釋劑，其中該等藥物稀釋劑包含微晶纖維素和甘露醇；(c) 從2至8份的藥物崩散劑，其中該藥物崩散劑包含低取代的羥丙基纖維素；(d) 從1.5至2.5份的藥物潤滑劑，其中該藥物潤滑劑包含硬脂醯富馬酸鈉；並且其中所有份數均是按重量計，並且份數之和 $(a)+(b)+(c)+(d)=100$ 。

【0079】 在一方面，該組成物呈片劑的形式，其中片芯包含：(a) 約19份的甲磺酸奧希替尼；(b) 約59份的甘露醇；(c) 約15份的微晶纖維素；(d) 約5份的低取代的羥丙基纖維素；以及 (e) 約2份的硬脂醯富馬酸鈉；並且其中所有份數均是按重量計，並且份數之和 $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$ 。

AZD3759 (佐利替尼)

【0080】 AZD3759具有以下化學結構：



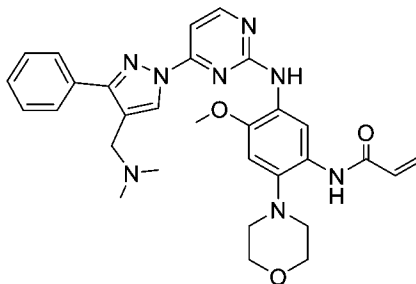
已知AZD3759的游離鹼的化學名為：4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-噻啉基(2R)-2,4-二甲基-1-哌口井甲酸酯。AZD3759描述於WO 2014/135876中。

【0081】 在一方面，AZD3759或其藥學上可接受的鹽每日兩次投與。在另外的方面，AZD3759每日兩次投與。

【0082】 在一方面，AZD3759的總日劑量為約400 mg。在另外的方面，約200 mg的AZD3759每日兩次投與。

拉澤替尼

【0083】 拉澤替尼具有以下化學結構：



已知拉澤替尼的游離鹼的化學名為*N*-{5-[4-{4-[(二甲基氨基)甲基]-3-苯基-1H-吡唑-1-基}-2-嘧啶基)胺基]-4-甲氧基-2-(4-哌啶基)苯基}丙烯醯胺。拉澤替尼描述於WO 2016/060443中。拉澤替尼也被稱為YH25448和GNS-1480。

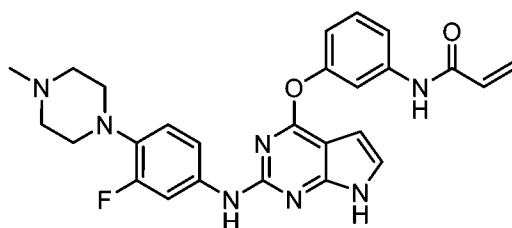
【0084】 在一方面，拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的方面，拉澤替尼每日一次投與。

【0085】 在一方面，拉澤替尼的總日劑量為約20至320 mg。

【0086】 在一方面，拉澤替尼的總日劑量為約240 mg。

阿維替尼

【0087】 阿維替尼具有以下化學結構：



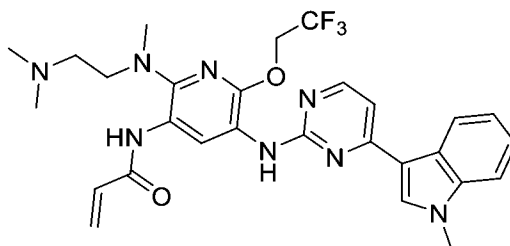
已知阿維替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙-2-烯醯胺。阿維替尼揭露於US 2014038940中。阿維替尼也被稱為艾維替尼。

【0088】 在一方面，阿維替尼或其藥學上可接受的鹽每日兩次投與。在另外的方面，馬來酸阿維替尼每日兩次投與。

【0089】 在一方面，馬來酸阿維替尼的總日劑量為約600 mg。

艾氟替尼

【0090】 艾氟替尼具有以下化學結構：



已知艾氟替尼的游離鹼的化學名為：N-{2-[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)胺基}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]吡啶-3-基}丙烯醯胺。艾氟替尼揭露於WO 2016/15453中。艾氟替尼也被稱為AST2818。

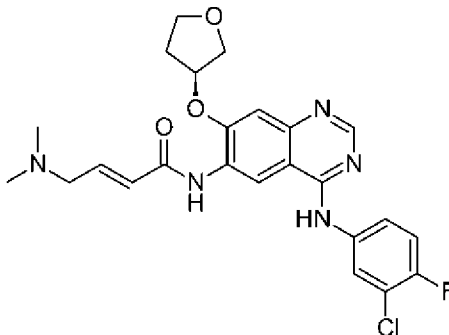
【0091】 在一方面，艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的方面，甲磺酸艾氟替尼每日一次投與。

【0092】 在一方面，甲磺酸艾氟替尼的總日劑量為約80 mg。

【0093】 在一方面，甲磺酸艾氟替尼的總日劑量為約40 mg。

阿法替尼

【0094】 阿法替尼具有以下化學結構：



已知阿法替尼的游離鹼的化學名為：*N*-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-[(3*S*)-氧雜戊環-3-基]氧基喹唑啉-6-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺。阿法替尼揭露於WO 02/50043中。阿法替尼也被稱為吉泰瑞（Gilotrif）。

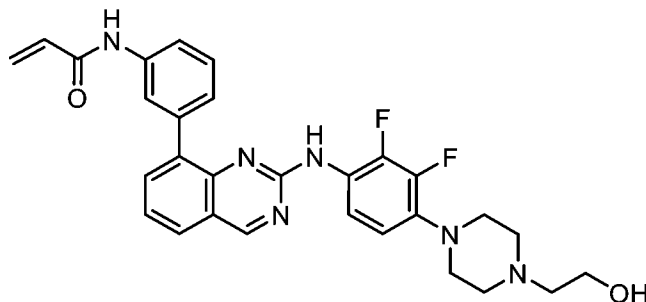
【0095】 在一方面，阿法替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的方面，二馬來酸阿法替尼每日一次投與。

【0096】 在一方面，二馬來酸阿法替尼的總日劑量為約40 mg。

【0097】 在一方面，二馬來酸阿法替尼的總日劑量為約30 mg。

CX-101

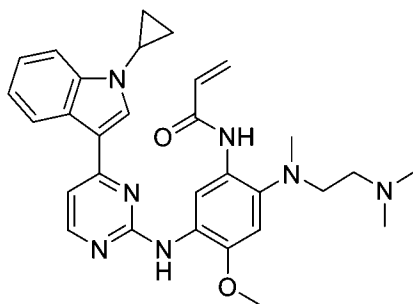
【0098】 CX-101具有以下化學結構：



已知CX-101的游離鹼的化學名為：*N*-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羥乙基)哌口并-1-基)苯基)胺基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯醯胺。CX-101揭露於WO 2015/027222中。CX-101也被稱為RX-518和奧拉夫替尼。

HS-10296（阿美替尼（almonertinib、aumolertinib））

【0099】 HS-10296（阿美替尼（almonertinib、aumolertinib））具有以下化學結構：

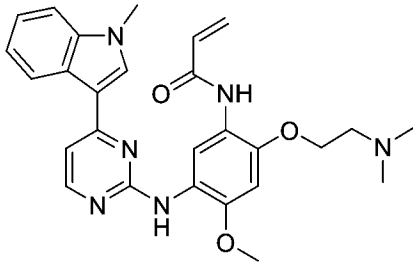


已知HS-10296的游離鹼的化學名為：N-[5-[[4-(1-環丙基呋)哌-3-基)嘧啶-2-基]胺基]-2-[2-(二甲基胺基)乙基-甲基-胺基]-4-甲氧基-苯基]丙-2-烯醯胺。HS-10296揭露於WO 2016/054987中。

【0100】 在一方面，HS-10296的總日劑量為約110 mg。

BPI-7711（瑞芙利替尼）

【0101】 BPI-7711具有以下化學結構：

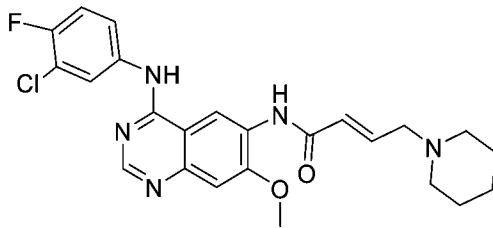


已知BPI-7711的游離鹼的化學名為：N-[2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基呋)哌-3-基)嘧啶-2-基]胺基]苯基]丙-2-烯醯胺。BPI-7711揭露於WO 2016/94821中。

【0102】 在一方面，BPI-7711的總日劑量為約180 mg。

達克替尼

【0103】 達克替尼具有以下化學結構：



已知達克替尼的游離形式的化學名為：(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯醯胺。達克替尼描述於WO 2005/107758中。達克替尼也被稱為PF-00299804。

【0104】達克替尼能以如下達克替尼一水合物的形式存在，即(2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯醯胺一水合物。

【0105】在一方面，達克替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。在另外的方面，達克替尼一水合物每日一次投與。

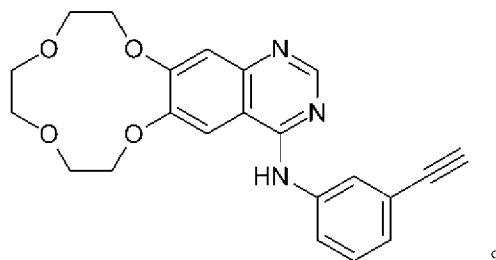
【0106】在一方面，達克替尼一水合物的總日劑量為約45 mg。

【0107】在一方面，達克替尼或其藥學上可接受的鹽呈片劑形式。

【0108】在一方面，以包含一或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物的形式投與達克替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的方面，一或多種藥學上可接受的賦形劑包含乳糖一水合物、微晶纖維素、羥乙酸澱粉鈉和硬脂酸鎂。

埃克替尼

【0109】埃克替尼具有以下化學結構：



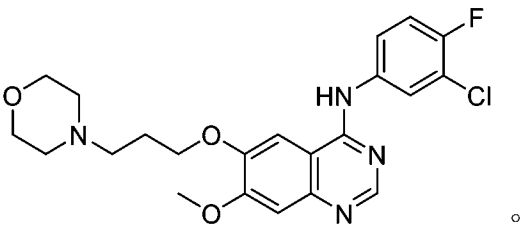
【0110】已知埃克替尼的游離鹼的化學名為：*N*-(3-乙炔基苯基)-2,5,8,11-四氧雜-15,17-二氮雜三環[10.8.0.0^{14,19}]二十碳-1(12),13,15,17,19-五烯-18-胺。埃克替尼揭露於WO 2013064128中。埃克替尼也被稱為凱美納（Conmana）。

【0111】在實施方式中，埃克替尼或其藥學上可接受的鹽每日三次投與。在另外的實施方式中，鹽酸埃克替尼每日三次投與。

【0112】在實施方式中，鹽酸埃克替尼的總日劑量為約375 mg。

吉非替尼

【0113】吉非替尼具有以下化學結構：



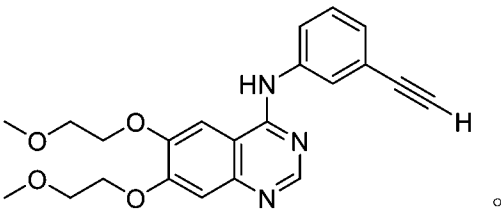
【0114】 已知吉非替尼的游離鹼的化學名為：N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-口末啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-胺。吉非替尼揭露於WO 1996/033980中。吉非替尼也被稱為IRESSA™。

【0115】 在實施方式中，吉非替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。
在另外的實施方式中，吉非替尼每日一次投與。

【0116】 在實施方式中，吉非替尼的總日劑量為約250 mg。

埃羅替尼

【0117】 埃羅替尼具有以下化學結構：



【0118】 已知埃羅替尼的游離鹼的化學名為：N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺。埃羅替尼揭露於WO 1996/030347中。埃羅替尼也被稱為TARCEVA™。

【0119】 在實施方式中，埃羅替尼或其藥學上可接受的鹽每日一次投與。
在另外的實施方式中，埃羅替尼每日一次投與。

【0120】 在實施方式中，埃羅替尼的總日劑量為約150 mg。

【0121】 在實施方式中，埃羅替尼的總日劑量為約100 mg。

AKT抑制劑

【0122】 在實施方式中，AKT抑制劑係與一或多種AKT亞型結合並抑制其活性的任何分子。

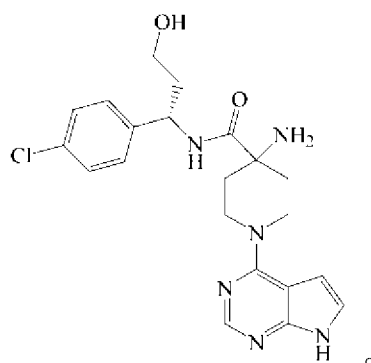
【0123】在實施方式中，AKT抑制劑選自由以下組成之群組：米拉塞替（miransertib）（ARQ-092）或其藥學上可接受的鹽、BAY1125976或其藥學上可接受的鹽、博魯塞替（borussertib）或其藥學上可接受的鹽、AT7867或其藥學上可接受的鹽、CCT128930或其藥學上可接受的鹽、A-674563或其藥學上可接受的鹽、PHT-427或其藥學上可接受的鹽、Akti-1/2或其藥學上可接受的鹽、AT13148或其藥學上可接受的鹽、SC79或其藥學上可接受的鹽、卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽、米替福新（miltefosine）或其藥學上可接受的鹽、哌立福新（perifosine）或其藥學上可接受的鹽、MK-2206或其藥學上可接受的鹽、RX-0201或其藥學上可接受的鹽、芥基磷酸膽鹼（erucylphosphocholine）或其藥學上可接受的鹽、PBI-05204或其藥學上可接受的鹽、GSK690693或其藥學上可接受的鹽、阿氟色替（afuresertib）（GSK2110183）或其藥學上可接受的鹽、優普色替（uprosertib）（GSK2141795）或其藥學上可接受的鹽、XL-418或其藥學上可接受的鹽、和帕他色替（ipatasertib）（GDC-0068）或其藥學上可接受的鹽。

【0124】在實施方式中，AKT抑制劑選自由以下組成之群組：卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽、哌立福新或其藥學上可接受的鹽、MK-2206或其藥學上可接受的鹽、RX-0201或其藥學上可接受的鹽、芥基磷酸膽鹼或其藥學上可接受的鹽、PBI-05204或其藥學上可接受的鹽、GSK690693或其藥學上可接受的鹽、優普色替（GSK2141795）或其藥學上可接受的鹽、XL-418或其藥學上可接受的鹽、和帕他色替或其藥學上可接受的鹽。

【0125】在實施方式中，AKT抑制劑選自由以下組成之群組：卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽、哌立福新或其藥學上可接受的鹽、MK-2206或其藥學上可接受的鹽、GSK690693或其藥學上可接受的鹽、阿氟色替（GSK2110183）或其藥學上可接受的鹽、優普色替（GSK2141795）或其藥學上可接受的鹽、和帕他色替（GDC-0068）或其藥學上可接受的鹽。

卡帕塞替尼

【0126】卡帕塞替尼具有以下化學結構：



【0127】已知卡帕塞替尼的游離鹼的化學名為(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-4-甲醯胺。卡帕塞替尼揭露於WO 2009/047563中，其揭露了卡帕塞替尼（在實例9中）並描述了其合成。

【0128】在一方面，以包含一或多種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物的形式投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的方面，該組成物包含一或多種藥物稀釋劑（如甘露醇和微晶纖維素）、一或多種藥物崩散劑（如低取代的羥丙基纖維素）或一或多種藥物潤滑劑（如硬脂酸鈉富馬酸鈉）。

【0129】在一方面，該組成物呈片劑形式。

【0130】與奧希替尼組合，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽通常以約100 mg至約1600 mg的每日劑量向受試者投與。

【0131】在一些實施方式中，以約150 mg至約1500 mg的每日劑量投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，以約200 mg至約1400 mg的每日劑量投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約300 mg至約1300 mg的每日劑量投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約400 mg至約1200 mg的每日劑量投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約500 mg至約1100 mg的每日劑量投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約600 mg至約1000 mg的每日劑量投與卡帕塞替尼或其藥學上可接

受的鹽。在一些實施方式中，每日一次（QD）向受試者投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0132】 在一個方面，以約100 mg至約1000 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0133】 在另一方面，以約150 mg至約900 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約200 mg至約850 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約250 mg至約800 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約300 mg至約750 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0134】 在另一方面，以約350 mg至約700 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約400 mg至約650 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0135】 在一些實施方式中，每日兩次（BID）向受試者投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，以約50 mg至約900 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約100 mg至約875 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約200 mg至約850 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約250 mg至約825 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約150 mg至約250 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約250 mg至約350 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約350 mg至約450 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約450 mg至約550 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約550 mg至約650 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

的鹽。在另一方面，以約650 mg至約750 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約750 mg至約850 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約160 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約200 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約240 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約280 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約320 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約360 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約400 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約440 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約480 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約520 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約560 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約600 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約640 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約680 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約720 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約760 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，以約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

【0136】 在一些實施方式中，按照連續給藥時間表投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，例如，投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽持續超過1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49或56天。在另一方面，

給藥週期係28天。只要受試者耐受且有益，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽的投與和給藥週期的重複就可以繼續。

【0137】 在一些實施方式中，按照連續給藥時間表每日一次（QD）投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，按照連續給藥時間表以約100 mg至約900 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約150 mg至約875 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約175 mg至約850 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約200 mg至約825 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約225 mg至約800 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約250 mg至約750 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約275 mg至約700 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約300 mg至約650 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，按照連續給藥時間表每日兩次（BID）投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，按照連續給藥時間表以約100 mg至約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約150 mg至約750 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約200 mg至約700 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約225 mg至約650 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約250 mg至約650 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時

間表以約300 mg至約600 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約200 mg至約300 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約300 mg至約400 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約400 mg至約500 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約500 mg至約600 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約600 mg至約700 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約700 mg至約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約160 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約200 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約240 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約280 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約320 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約360 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約400 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約440 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約480 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約520 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約580 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約600 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約640 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約680 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約720 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約760 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照連續給藥時間表以約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，按照間歇劑量時間表向受試者投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。例如，與按照連續給藥時間表相比，按照間歇劑量時間表投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽可具有更大的有效性和/或耐受性。在一個方面，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽以給予1天/停止6天的時間表間歇給藥（即，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽投與一天，隨後係六天假期）。在另一方面，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽以給予2天/停止5天的時間表間歇給藥（即，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽投與兩天，隨後係五天假期）。在另一方面，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽以給予3天/停止4天的時間表間歇給藥（即，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽投與三天，隨後係四天假期）。在另一方面，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽以給予4天/停止3天的時間表間歇給藥（即，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽投與四天，隨後係三天假期）。在另一方面，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽以給予5天/停止2天的時間表間歇給藥（即，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽投與五天，隨後係兩天假期）。在另一方面，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽以給予6天/停止1天的時間表間歇給藥（即，卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽投與六天，隨後係一天假期）。然後，只要受試者耐受且有益，這樣的實施方式的給藥週期就可重複。在一些實施方式中，給藥週期

係7天。在一個方面，給藥週期係14天。在另一方面，給藥週期係21天。在另一方面，給藥週期係28天。在另一方面，給藥週期係兩個月。在另一方面，給藥週期係六個月。在另一方面，給藥週期係一年。

【0138】 在一些實施方式中，給藥週期係28天，但在給藥週期的第四週期間，不向受試者共同投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽（即，在給藥週期的最後一週期間存在卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽的藥物假期）。

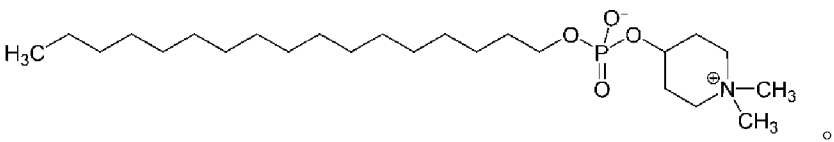
【0139】 在一些實施方式中，按照間歇給藥時間表每日一次（QD）投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，按照間歇給藥時間表以約100 mg至約900 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約150 mg至約850 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約175 mg至約800 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約200 mg至約750 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約225 mg至約725 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約250 mg至約700 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約275 mg至約675 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約300 mg至約650 mg的劑量每日一次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，按照間歇給藥時間表每日兩次（BID）投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在一個方面，按照間歇給藥時間表以約100 mg至約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約150 mg至約750 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約200 mg至約700 mg

的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約225 mg至約675 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約250 mg至約650 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約300 mg至約625 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約200 mg至約300 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約300 mg至約400 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約400 mg至約500 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約500 mg至約600 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約600 mg至約700 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約700 mg至約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約160 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約200 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約240 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約280 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約320 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約360 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約400 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約440 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥

學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約480 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約520 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約580 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約600 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約640 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約680 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約720 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約760 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一方面，按照間歇給藥時間表以約800 mg的劑量每日兩次投與卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

哌立福新

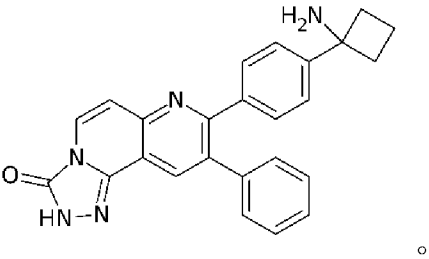
【0140】 哌立福新具有以下化學結構：



【0141】 已知哌立福新的化學名為1,1-二甲基哌啶鎗-4-基十八烷基磷酸酯。哌立福新揭露於US 8383607中。

MK-2206

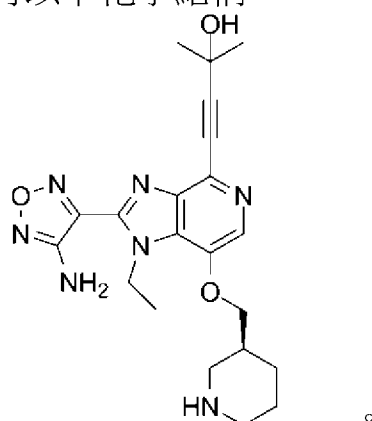
【0142】 MK-2206具有以下化學結構：



【0143】 已知MK-2206的游離鹼的化學名為8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,6]口奈啉-3(2H)-酮。MK-2206揭露於WO 2008070016中。

GSK690693

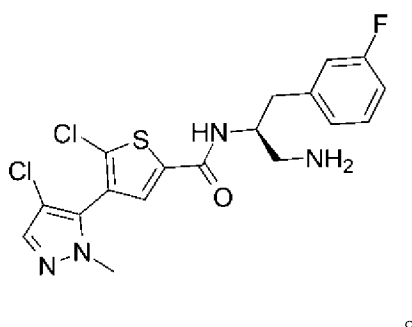
【0144】 GSK690693具有以下化學結構：



【0145】 已知GSK690693的游離鹼的化學名為4-(2-(4-胺基-1,2,5-口喏二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3S)-3-哌啶基甲基]氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇。GSK690693揭露於WO 2007058850中。

阿氟色替

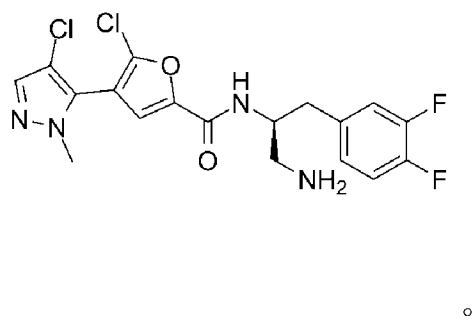
【0146】 阿氟色替（GSK2110183）具有以下化學結構：



【0147】 已知阿氟色替的游離鹼的化學名為N-[(1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基]-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-噻吩甲醯胺。阿氟色替揭露於WO 2008098104中。

優普色替

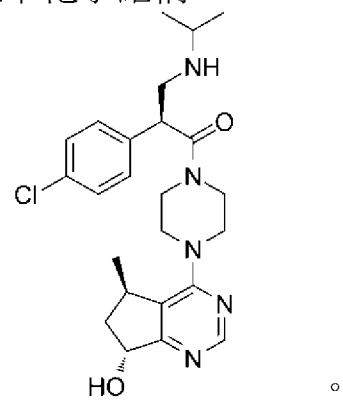
【0148】 優普色替（GSK2141795）具有以下化學結構：



【0149】 已知優普色替的游離鹼的化學名為N-[(1S)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基]-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-呋喃甲醯胺。優普色替揭露於WO 2008098104中。

帕他色替

【0150】 帕他色替具有以下化學結構：



【0151】 已知帕他色替的游離鹼的化學名為2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羥基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)哌口井-1-基)-3-(異丙基胺基)丙-1-酮。帕他色替揭露於WO 2008006040中。

另外的實施方式

【0152】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0153】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的AKT抑制劑組合投與。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0154】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的AKT抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0155】 在一方面，提供了EGFR TKI在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0156】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI和AKT抑制劑的組合。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0157】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI和治療有效量的AKT抑制劑的組合。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人

患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0158】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的AKT抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0159】 在一方面，提供了EGFR TKI和AKT抑制劑的組合在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0160】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和AKT抑制劑的組合，其中在向該人患者投與AKT抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0161】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和治療有效量的AKT抑制劑的組合，其中在向該人患者投與AKT抑制劑之前，

向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0162】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的AKT抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量，其中在向該人患者投與AKT抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0163】 在一方面，提供了奧希替尼或其藥學上可接受的鹽和AKT抑制劑的組合在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中在向該人患者投與AKT抑制劑之前，向該人患者投與奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0164】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) EGFR TKI和ii) AKT抑制劑。如果治療係分別的或順序的，則可以選擇EGFR TKI劑量與AKT抑制劑劑量之間的時間間隔，以確保產生組合的治療性效果。

【0165】 「治療性效果」涵蓋治療性益處和/或預防性益處。預防性效果包括延遲或消除疾病或病症的出現，延遲或消除疾病或病症的症狀的發作，減緩、停止或逆轉疾病或病症的進展，或其任何組合。

【0166】 在實施方式中，順序投與EGFR TKI和AKT抑制劑，並且在投與該AKT抑制劑之前投與該EGFR TKI。

【0167】 在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希

替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0168】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者分別、順序或同時投與i) 治療有效量的EGFR TKI和ii) 治療有效量的AKT抑制劑。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0169】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者分別、順序或同時投與i) 第一量的EGFR TKI和ii) 第二量的AKT抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0170】 在一方面，提供了EGFR TKI在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) EGFR TKI和ii) AKT抑制劑。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0171】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的AKT抑制劑，其中該AKT抑制劑與EGFR TKI組合投與。

【0172】 在一方面，提供了用於在治療人患者的癌症中使用的AKT抑制劑，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) AKT抑制劑和ii) EGFR TKI。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0173】 在一方面，提供了AKT抑制劑在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該治療包括向該人患者分別、順序或同時投與i) EGFR TKI和ii) AKT抑制劑。在實施方式中，EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在另外的實施方式中，人患者係EGFR TKI初治人患者。在另外的實施方式中，人患者先前接受過EGFR TKI治療。在另外的實施方式中，人患者先前接受過奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。在仍另外的實施方式中，癌症係肺癌，如NSCLC。在又另外的實施方式中，NSCLC係EGFR突變陽性NSCLC。

【0174】 在一方面，提供了套組（kit），該套組包含：

- 第一藥物組成物，該第一藥物組成物包含EGFR TKI和藥學上可接受的賦形劑；和
- 第二藥物組成物，該第二藥物組成物包含AKT抑制劑和藥學上可接受的賦形劑。

【0175】 在一方面，提供了用於在治療人患者的非小細胞肺癌中使用的AKT抑制劑，其中該患者的疾病在先前EGFR TKI治療期間或之後已達到最大響

應。在實施方式中，人患者在先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療期間或之後已出現疾病進展。

【0176】 在一方面，提供了在治療人患者的非小細胞肺癌中的奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，其中該人患者在先前用不同的EGFR TKI治療期間或之後已出現疾病進展。

【0177】 在一方面，提供了在需要這樣的治療的人患者中治療非小細胞肺癌之方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的AKT抑制劑，其中該患者在先前EGFR TKI治療期間或之後已出現疾病進展。在實施方式中，人患者在先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療期間或之後已出現疾病進展。

【0178】 在一方面，提供了AKT抑制劑在製備用於治療人患者的非小細胞肺癌的藥物中之用途，其中該患者在先前EGFR TKI治療期間或之後已出現疾病進展。在實施方式中，人患者在先前用奧希替尼或其藥學上可接受的鹽治療期間或之後已出現疾病進展。

實例

【0179】 提供了以下具體實例並參考附圖，僅用於說明目的而不應被解釋為限制本文的教導。

【0180】 PC9係來源於攜帶EGFR del E746_A750中激活突變(Ex19-del)的人肺腺癌的細胞系。HCC-827係來源於攜帶EGFR E746 - A750中激活突變(Ex19del)的人肺腺癌的細胞系。兩種細胞系均獲自ATCC。LC-F-12係來源於攜帶EGFR L858R和PIKC3A E545K中激活點突變的人肺腺癌的細胞系。MR131係來源於攜帶EGFR L858R和PTEN D326H中激活點突變的人肺腺癌的內部PDX。CTG-2939係來源於攜帶EGFR E746 - A750中激活突變(Ex19del)和PTEN深度缺失的人肺腺癌的PDX，CTG-2180係來源於攜帶EGFR L747_T751del中激

活突變 (Ex19del) 和在C304處的PTEN框移的人肺腺癌的PDX，兩種模型均可在冠軍腫瘤公司 (Champions Oncology) 處獲得。

【0181】除非另有說明，否則所有試劑都是可商購的，並按原樣使用。

【0182】實例1：PIK3CA激活突變在體外驅動對奧希替尼的抗性，該抗性可以藉由與卡帕塞替尼組合處理來克服。

【0183】為了在臨床前驗證PIK3CA激活突變驅動對奧希替尼的抗性的假設，我們使用CRISPR/Cas9技術在肺癌細胞系模型中引入了PIK3CA^{H1047R}和PIK3CA^{E453K}變體。由於使用該技術的敲入效率通常很低，預期只有一小部分細胞會被基因修飾，從而模仿腫瘤中共同發生抗性突變的出現。然後將該異質性細胞池在奧希替尼 (100 nM) 的選擇壓力下培養3週，以產生用於下游分析的奧希替尼抗性細胞池。在奧希替尼選擇結束時對CRISPR細胞池進行的DNA定序 (NGS和SANGER) 證實了PIK3CA H1047R和PIK3CA E453K陽性細胞的選擇性過度生長 (outgrowth)，表明插入的PIK3CA突變賦予了對奧希替尼的抗性。

【0184】藉由不同的實驗方法更詳細地分析了PIK3CA^m誘導的對奧希替尼的抗性以及藉由與卡帕塞替尼組合進行的挽救，該等方法包括：

a) **細胞活力**：在用奧希替尼單獨或與卡帕塞替尼組合處理後，將具有奧希替尼抗性的PC9-PIK3CA^m細胞池的活力與親本PC9細胞進行比較。PIK3CA^m誘導的對奧希替尼的抗性與奧希替尼的EC₅₀增加相關，並且可以藉由與卡帕塞替尼共同處理來部分挽救 (圖1-3：用奧希替尼3 nM-10 μM單獨或與卡帕塞替尼500 nM組合處理6天的PC9-PIK3CA^{H1047R}和PC9-PIK3CA^{E453K}的Cell-TiterGlo®測定)。

b) **胱天蛋白酶3/7激活測定**：藉由胱天蛋白酶-Glo® 3/7測定 (一種測量細胞內胱天蛋白酶-3和胱天蛋白酶-7活性的發光測定)，將奧希替尼誘導的PC9-PIK3CA^m細胞中的細胞凋亡響應與親本PC9細胞進行比較。PIK3CA^m誘導的對

奧希替尼的抗性與減弱的細胞凋亡響應相關，並且不能藉由與卡帕塞替尼共同處理來恢復（圖4）。

c) **成株試驗**：將PC9-PIK3CAm細胞的增殖特性與親本PC9進行比較。將細胞以低密度（ 1.5×10^3 ）鋪板在6孔板中，並用奧希替尼（160 nM）單獨或與卡帕塞替尼（500 nM）組合處理。在處理結束時（8天）用結晶紫對細胞進行染色，並藉由ImageJ對細胞密度（表面%）進行定量。如圖5所示，PC9-PIK3CAm細胞對奧希替尼產生抗性，該抗性可藉由與卡帕塞替尼組合部分挽救。

d) **藉由WB分析的細胞內變化**。藉由西方墨點法進行的蛋白質分析顯示，當與親本PC9細胞相比時，PC9-PIK3CAm CRISPR細胞池中pAKT、pERK和pS6的基礎水平增加，這表明具有奧希替尼抗性的細胞中下游PI3K/AKT和MAPK傳訊途徑的激活。奧希替尼處理導致親本細胞和PC9-PIK3CAm細胞中P-EGFR水平和MAPK傳訊的下調。然而，在PC9-PIK3CAm細胞中，P-AKT和P-S6的水平對奧希替尼處理無效（refractory），並且可以藉由用奧希替尼 + 卡帕塞替尼共同處理以劑量依賴性方式部分下調（圖6，PC9和PC9 PIK3CAm細胞，用160 nM奧希替尼單獨或與100 nM-300 nM-1 μ M卡帕塞替尼組合處理4小時）。

實例2：PTEN丟失在體外驅動對奧希替尼的抗性，該抗性可以藉由與卡帕塞替尼組合處理來克服

【0185】為了在臨床前驗證PTEN丟失驅動對奧希替尼的抗性的假設，在2個NSCLC細胞系（PC9和HCC-827）中藉由CRSIPR KO使PTEN耗竭。DNA定序和WB分析證實了生成的PC9和HCC-827 PTEN^{KO}（「PTEN敲除」）細胞系中PTEN的耗竭，並藉由以下評價了對奧希替尼的抗性和藉由與卡帕塞替尼組合進行的挽救：

a) **細胞活力**：藉由CTG將HCC-827 PTEN KO和PC9 PTEN^{KO}細胞系對奧希替尼的敏感性與親本細胞進行比較（奧希替尼3 nM-10 μ M處理6天）。當與HCC-

827親本細胞相比時，兩個獨立的HCC-827 PTEN^{KO}細胞系展示出對奧希替尼的抗性，如藉由奧希替尼的EC50增加所指示（圖7）。當與親本PC9細胞相比時，PC9細胞PTEN^{KO}對奧希替尼展示出相似的敏感性，並且稍後在奧希替尼處理2-3週後出現抗性（圖8）；在該PC9模型中，當與經歷相同的奧希替尼暴露的PC9細胞（PC9 NTC奧希替尼3週）相比時，用160 nM奧希替尼處理3週的PC9 PTEN^{KO}細胞的抗性與EC50增加相關。

b) 成株試驗：在長期測定中，將用160 nM奧希替尼處理的HCC-827 PTEN^{KO}和PC9 PTEN^{KO}細胞系的增殖特性與親本細胞進行比較。將 1.5×10^3 個細胞以低密度鋪板在6孔板中，用160 nM奧希替尼處理，並在處理結束時計算細胞密度（表面%）。3週後，當與親本HCC-827相比時，HCC-827 PTEN^{KO}細胞展示出更高的細胞密度（20倍），這表明PTEN的耗竭導致出現奧希替尼抗性。與500 nM卡帕塞替尼的共同處理可部分挽救奧希替尼抗性（圖9）。在PC9模型中，觀察到較溫和的抗性表型，其中當與親本PC9細胞相比時，PC9 PTEN^{KO}的細胞密度僅高2倍（圖10）。

c) 藉由WB分析的細胞內變化。藉由西方墨點法進行的蛋白質分析顯示，當與親本細胞相比時，PC9 PTEN^{KO}和HCC-827 PTEN^{KO}中的P-AKT和P-S6水平均升高。儘管沒有預計到，但在HCC-827 PTEN^{KO}中，還觀察到RAS-MAPK傳訊升高（圖11）。在用奧希替尼160 nM處理3週的PC9 PTEN^{KO}細胞中，觀察到持續的p-S6水平（圖12）。對於卡帕塞替尼與奧希替尼的組合，觀察到P-S6水平的劑量依賴性下調（圖13和14）。

d) 另外的觀察：

- 在HCC-827體外模型中，可以藉由與卡帕塞替尼組合來挽救對奧希替尼的抗性（圖15，CTG測定），這與PTEN丟失驅動抗性的假設一致。

- 在PC9體外模型中，奧希替尼 + 卡帕塞替尼的組合可以使細胞對奧希替尼輕度敏化。（圖16，成株試驗）。

實例3：體內異種移植模型

【0186】 將使用患者來源的細胞系的另外的體內模型用於研究組合活性。

【0187】 a) 將PC9 PIKC3A^{H1047}和PC9 PIKC3A^{E453K}細胞系在補充有10% FCS的RPMI1640中培養，並在37°C、5% CO₂的加濕培養箱中培養。藉由將在100 μ L細胞懸浮液（包括50%基質膠）中的 5×10^6 個細胞/動物皮下植入到雌性NOD/SCID小鼠的脅腹中建立了PC9 PIKC3A^{H1047}和PC9 PIKC3A^{E453K}異種移植。在植入細胞時，所有小鼠均大於6週。藉由雙邊卡尺測量每週兩次監測腫瘤生長，並且使用公式TV (mm³) = [長度 (mm) $\times$ 寬度 (mm)²] $\times$ 0.5計算腫瘤體積，其中長度和寬度係腫瘤的最長的和最短的直徑。

【0188】 PC9 PIKC3A^{H1047}和PC9 PIKC3A^{E453}係CRISPR工程化細胞系。圖17和18顯示EGFR TKI和AKT抑制劑的組合增強治療時的響應，並在治療停止時延遲過度生長。

【0189】 b) 收穫來自接種有原代人肺癌組織的供體小鼠的LC-F-12腫瘤片段，並將其經皮下接種到無胸腺的雌性裸鼠的脅腹中。藉由雙邊卡尺測量每週兩次監測腫瘤生長，並且使用公式TV (cm³) = [長度 (cm) $\times$ 寬度 (cm)²] $\times$ 0.5計算腫瘤體積，其中長度和寬度係腫瘤的最長的和最短的直徑。

【0190】 LC-F-12係來源於TKI初治患者的PDX模型。圖19顯示EGFR TKI和AKT抑制劑的組合增強治療時的響應，並在治療停止時延遲過度生長。

【0191】 c) 收穫來自接種有原代人肺癌組織的供體小鼠的MR131和CTG-2939腫瘤片段，並將其經皮下接種到雌性NSG小鼠的脅腹中。藉由雙邊卡尺測量每週兩次監測腫瘤生長，並且使用公式TV (cm³) = [長度 (cm) $\times$ 寬度 (cm)²] $\times$ 0.5計算腫瘤體積，其中長度和寬度係腫瘤的最長的和最短的直徑。

【0192】 圖20顯示在MR131（一種通過PTEN丟失的獲得性抗性模型）中，EGFR TKI和AKT抑制劑的組合誘導腫瘤停滯。類似地，圖21顯示在CTG-2939（一種通過PTEN丟失的獲得性抗性模型）中，該組合表現出比EGFR TKI單一療法更優異的活性並誘導腫瘤停滯。

【0193】 d) 收穫來自接種有原代人肺癌組織的供體小鼠的CTG-2180腫瘤片段，並將其經皮下接種到無胸腺的雌性裸鼠的脅腹中。藉由雙邊卡尺測量每週兩次監測腫瘤生長，並且使用公式 $TV\ (cm^3) = [長度\ (cm) \times 寬度\ (cm)^2] \times 0.5$ 計算腫瘤體積，其中長度和寬度係腫瘤的最長的和最短的直徑。

【0194】 圖22顯示在CTG-2180（一種來源於TKI初治患者的PDX模型）中，EGFR TKI和AKT抑制劑的組合誘導比EGFR TKI單一療法更優異的腫瘤消退。

【0195】 e) 將PC9 PTEN-KO和HCC827 PTEN-KO細胞系在補充有10% FCS的RPMI1640中培養，並在37°C、5% CO₂的加濕培養箱中培養。藉由將在100 μL細胞懸浮液（包括50%基質膠）中的 5×10^6 個細胞/動物分別皮下植入到雌性NOD/SCID小鼠和裸鼠的脅腹中建立了PC9 PTEN-KO和HCC827 PTEN-KO異種移植物。在植入細胞時，所有小鼠均大於6週。藉由雙邊卡尺測量每週兩次監測腫瘤生長，並且使用公式 $TV\ (mm^3) = [長度\ (mm) \times 寬度\ (mm)^2] \times 0.5$ 計算腫瘤體積，其中長度和寬度係腫瘤的最長的和最短的直徑。

【0196】 圖23顯示在體內，在PTEN KO CRISPR工程化模型中，沒有證據表明奧希替尼與卡帕塞替尼之間存在組合益處。圖24顯示在體內，PC9/HCC827 PTEN KO模型中對奧希替尼的抗性程度充其量是非常適度的，因此檢測組合益處的機會有限。

【符號說明】

【0197】 無

【生物材料寄存】

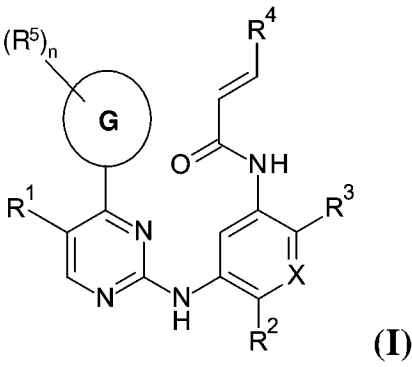
【0198】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於在治療人患者的癌症中使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。

【請求項2】如請求項1所述使用的EGFR TKI，其中分別、順序或同時投與該EGFR TKI和該AKT抑制劑。

【請求項3】如請求項1或請求項2所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係具有式 (I) 之化合物：



其中：

G選自4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、吲哚-3-基、吲哚-1-基、3,4-二氫-1H-[1,4]口喙口并並[4,3-*a*]吲哚-10-基、6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-*a*]吲哚-10-基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-1-基、吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基和吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

R¹選自氫、氟、氯、甲基和氰基；

R²選自甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和甲基；

R³選自(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基、(3*S*)-3-(二甲基-胺基)吡咯啉-1-基、3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-基、[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基、2-(甲基胺基)乙氧基、5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基、(3*aR*,6*aR*)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-甲基哌口并-1-基、4-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]哌

口井-1-基、甲基[2-(4-甲基哌口井-1-基)乙基]胺基、甲基[2-(口末啉-4-基)乙基]胺基、1-胺基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基和4-[(2S)-2-胺基丙醯基]哌口井-1-基；

R⁴選自氫、1-哌啶基甲基和N,N-二甲基胺基甲基；

R⁵獨立地選自甲基、乙基、丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟、氯和環丙基；

X係CH或N；並且

n係0、1或2；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項4】如請求項3所述使用的EGFR TKI，其中**G**選自吡啶-3-基和吡啶-1-基；**R¹**選自氫、氟、氯、甲基和氰基；**R²**選自甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基；**R³**選自[2-(二甲基胺基)乙基]-(甲基)胺基、[2-(甲基胺基)乙基](甲基)胺基、2-(二甲基胺基)乙氧基和2-(甲基胺基)乙氧基；**R⁴**係氫；**R⁵**選自甲基、2,2,2-三氟乙基和環丙基；**X**係CH或N；並且**n**係0或1；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項5】如請求項1或請求項2所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759或其藥學上可接受的鹽、拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽、艾維替尼或其藥學上可接受的鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、阿法替尼或其藥學上可接受的鹽、CX-101或其藥學上可接受的鹽、HS-10296或其藥學上可接受的鹽、BPI-7711或其藥學上可接受的鹽、達克替尼或其藥學上可接受的鹽、埃克替尼或其藥學上可接受的鹽、吉非替尼或其藥學上可接受的鹽、和埃羅替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項6】如請求項5所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI選自由以下組成之群組：奧希替尼或其藥學上可接受的鹽、AZD3759或其藥學上可接受的鹽、艾氟替尼或其藥學上可接受的鹽、HS-10296或其藥學上可接受的鹽、和拉澤替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項7】如請求項6所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項8】如前述請求項中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該AKT抑制劑選自由以下組成之群組：米拉塞替（ARQ-092）或其藥學上可接受的鹽、BAY1125976或其藥學上可接受的鹽、博魯塞替或其藥學上可接受的鹽、AT7867或其藥學上可接受的鹽、CCT128930或其藥學上可接受的鹽、A-674563或其藥學上可接受的鹽、PHT-427或其藥學上可接受的鹽、Akti-1/2或其藥學上可接受的鹽、AT13148或其藥學上可接受的鹽、SC79或其藥學上可接受的鹽、卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽、米替福新或其藥學上可接受的鹽、哌立福新或其藥學上可接受的鹽、MK-2206或其藥學上可接受的鹽、RX-0201或其藥學上可接受的鹽、芥基磷酸膽鹼或其藥學上可接受的鹽、PBI-05204或其藥學上可接受的鹽、GSK690693或其藥學上可接受的鹽、阿氟色替（GSK2110183）或其藥學上可接受的鹽、優普色替（GSK2141795）或其藥學上可接受的鹽、XL-418或其藥學上可接受的鹽、和帕他色替（GDC-0068）或其藥學上可接受的鹽。

【請求項9】如前述請求項中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項10】如請求項9所述使用的EGFR TKI，其中該非小細胞肺癌係EGFR突變陽性非小細胞肺癌。

【請求項11】如請求項10所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR突變陽性非小細胞肺癌包含EGFR中的激活突變，該激活突變選自外顯子19缺失和L858R取代突變。

【請求項12】如請求項10或請求項11所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR突變陽性非小細胞肺癌包含T790M突變。

【請求項13】如請求項1至11中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該人患者係EGFR TKI初治人患者。

【請求項14】如前述請求項中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該癌症包含PIK3CA突變。

【請求項15】如前述請求項中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該癌症係PTEN缺陷型。

【請求項16】如請求項1至12、14或15中任一項所述使用的EGFR TKI，其中該人患者在先前EGFR TKI治療期間或之後已出現疾病進展。

【請求項17】如請求項16所述使用的EGFR TKI，其中該EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽，並且該人患者在先前用不同的EGFR TKI治療期間或之後已出現疾病進展。

【請求項18】EGFR TKI在製備用於治療人患者的癌症的藥物中之用途，其中該EGFR TKI與AKT抑制劑組合投與。

【請求項19】一種在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與治療有效量的EGFR TKI，其中該EGFR TKI與治療有效量的AKT抑制劑組合投與。

【請求項20】一種在需要這樣的治療的人患者中治療癌症之方法，該方法包括向該人患者投與第一量的EGFR TKI和第二量的AKT抑制劑，其中該第一量和該第二量一起構成治療有效量。

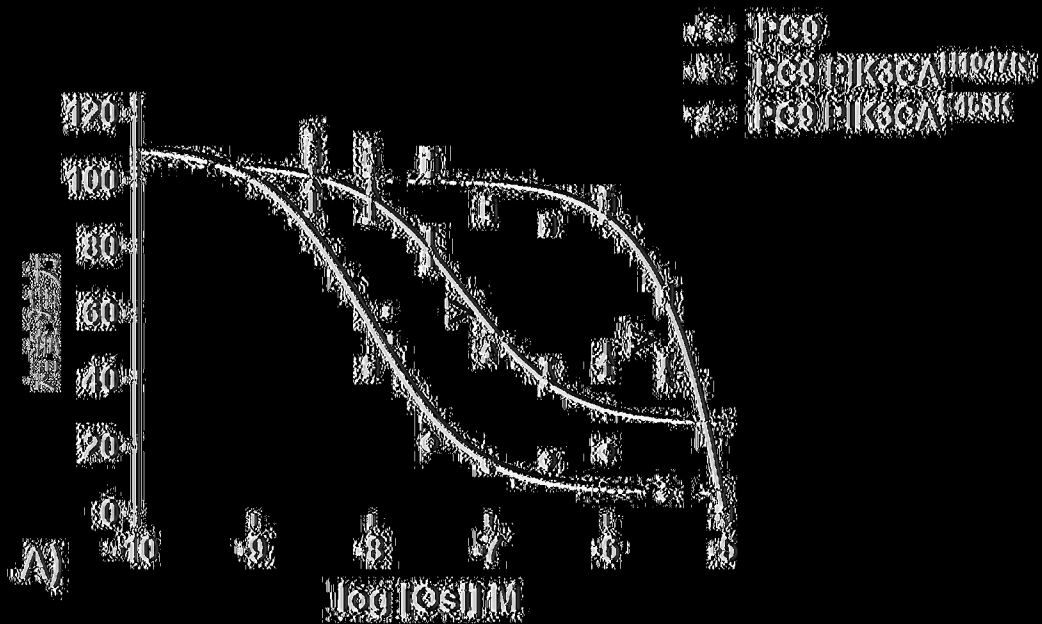
【請求項21】一種藥物組成物，該藥物組成物包含EGFR TKI、AKT抑制劑和藥學上可接受的賦形劑。

【請求項22】一種用於在治療人患者的癌症中使用的AKT抑制劑，其中該AKT抑制劑與EGFR TKI組合投與。

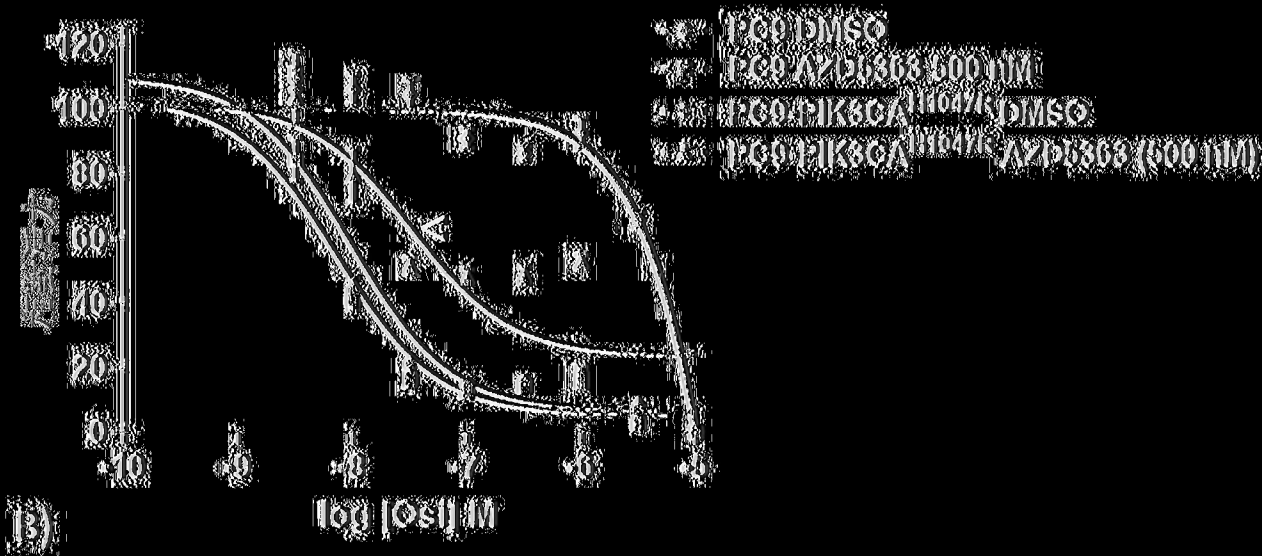
【請求項23】如請求項22所述用於在治療癌症中使用的AKT抑制劑，其中該EGFR TKI係奧希替尼或其藥學上可接受的鹽。

【請求項24】如請求項22或請求項23所述用於在治療非小細胞肺癌中使用的AKT抑制劑，其中該AKT抑制劑係卡帕塞替尼或其藥學上可接受的鹽。

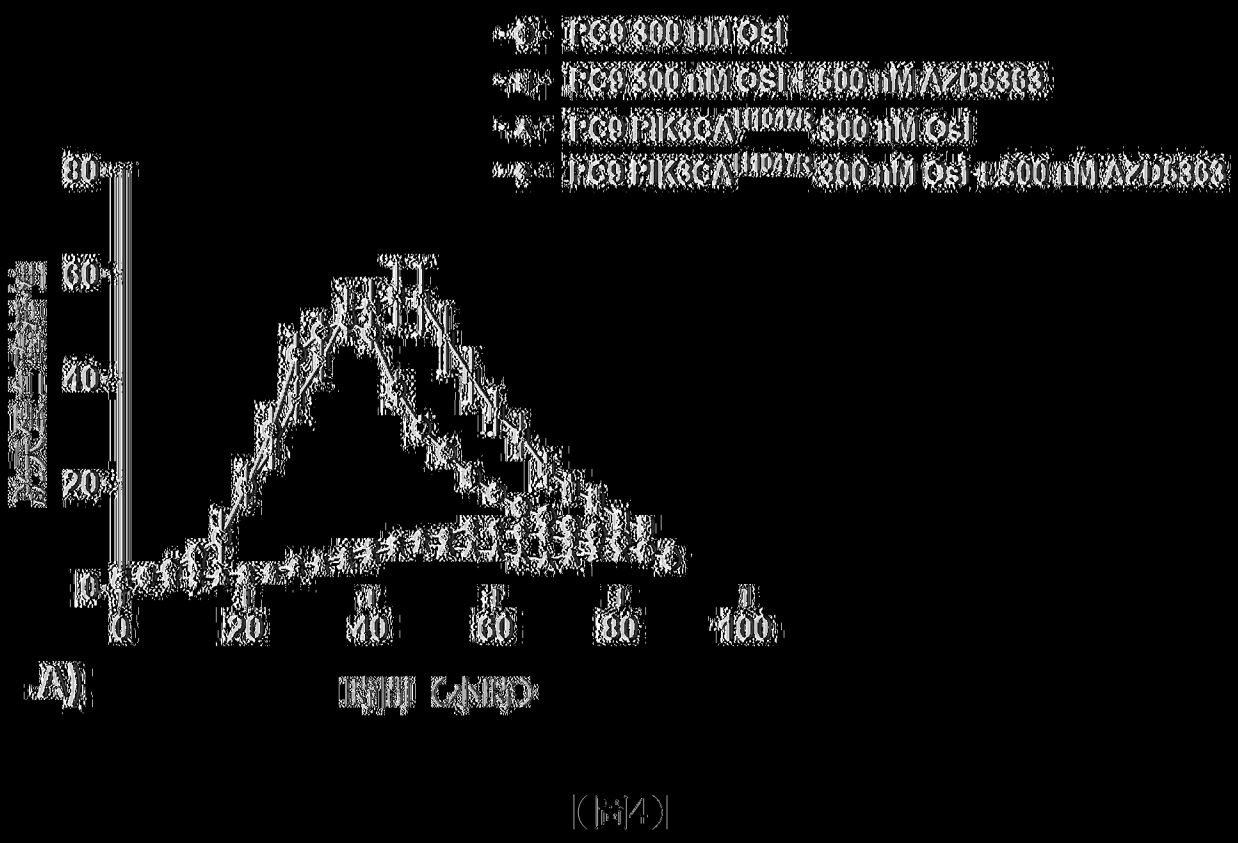
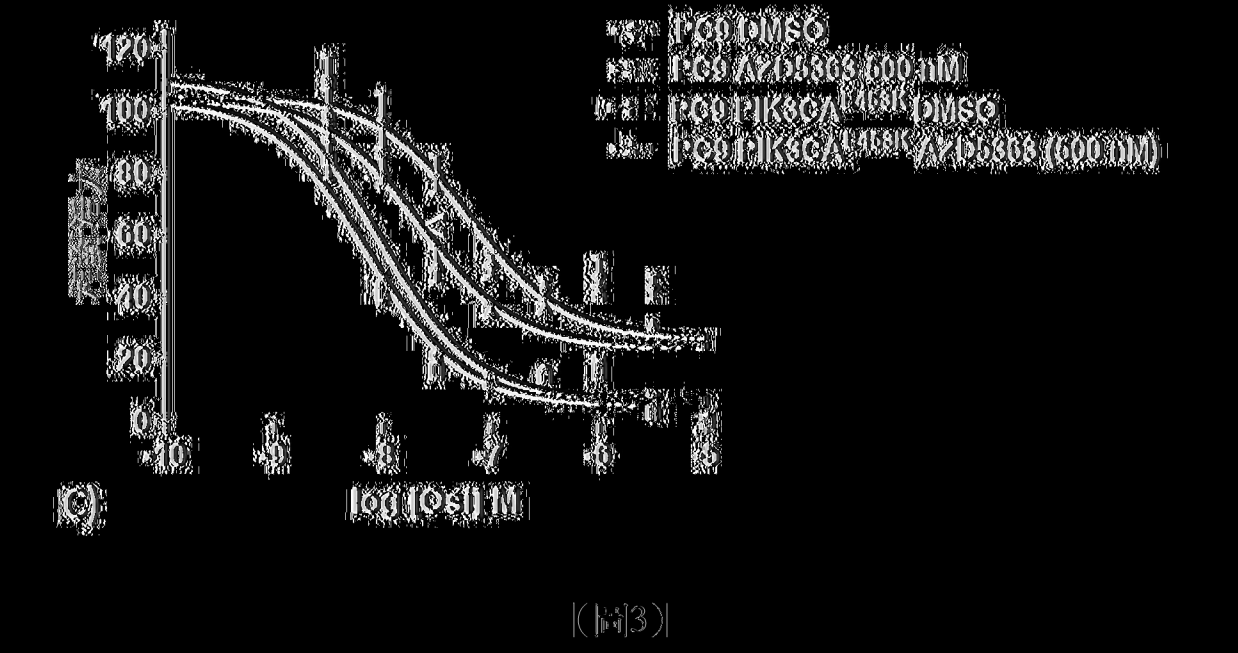
[(發明圖式)]

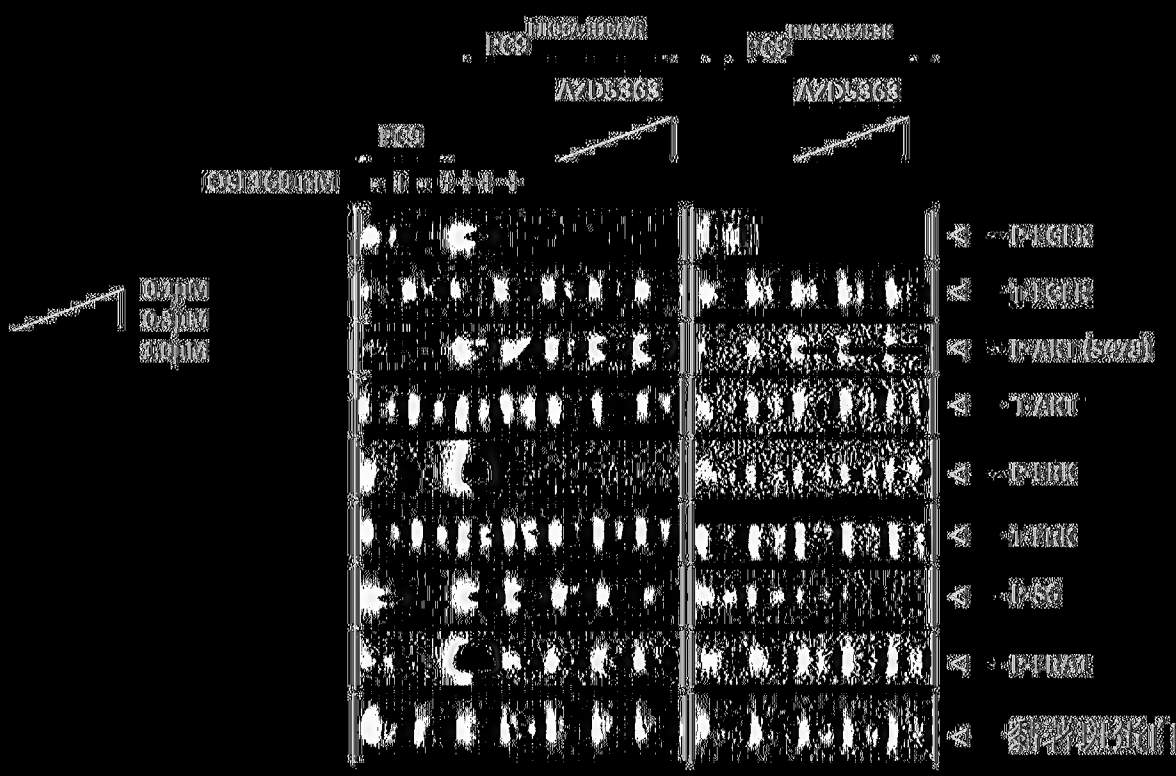


[(圖1)]

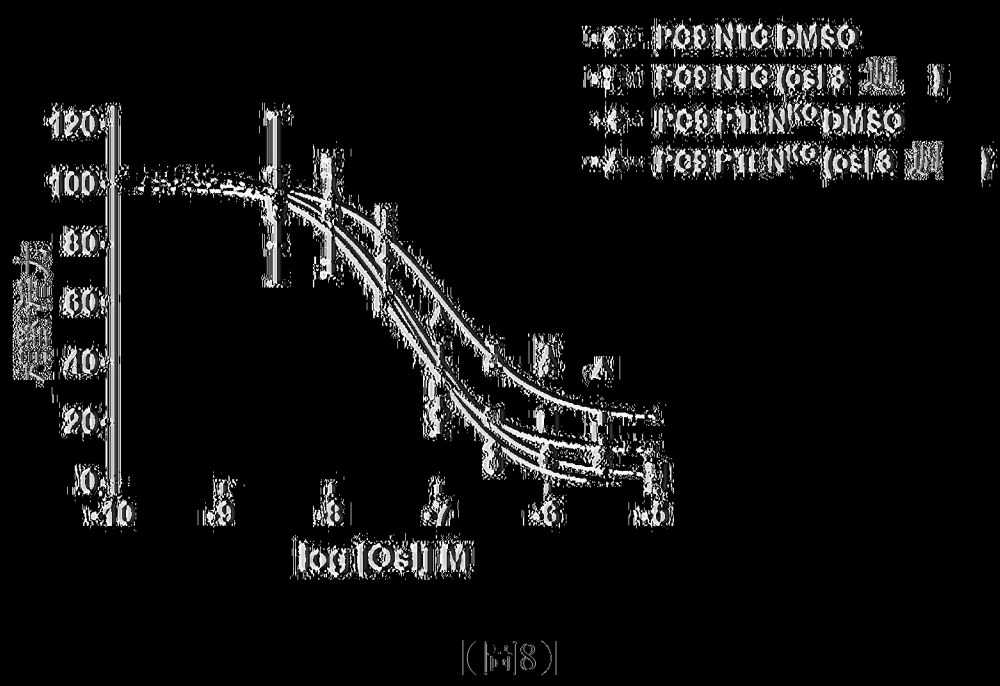
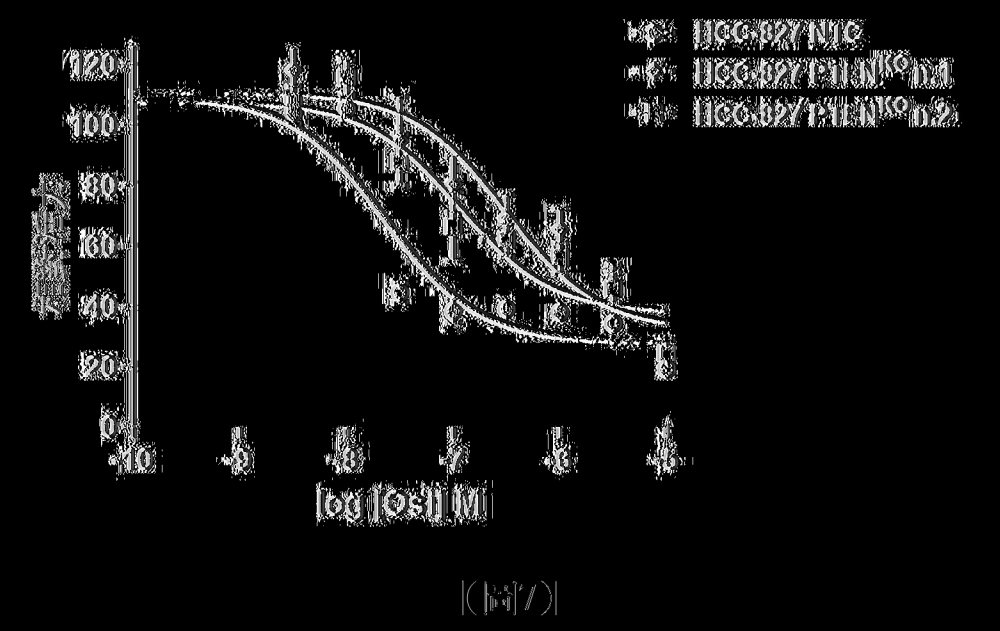


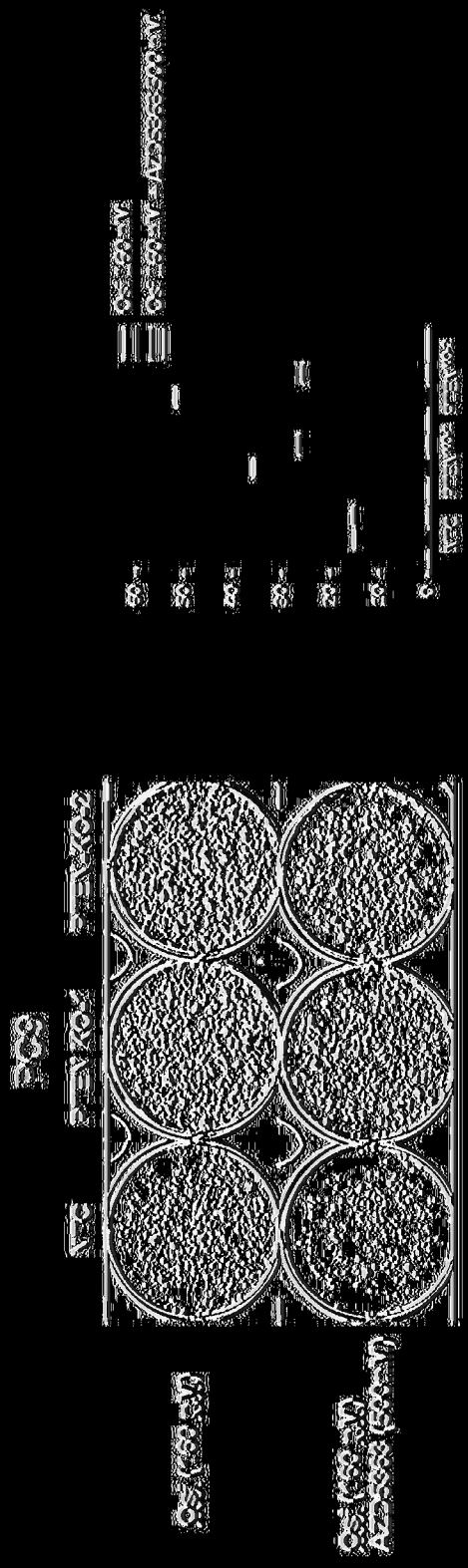
[(圖2)]



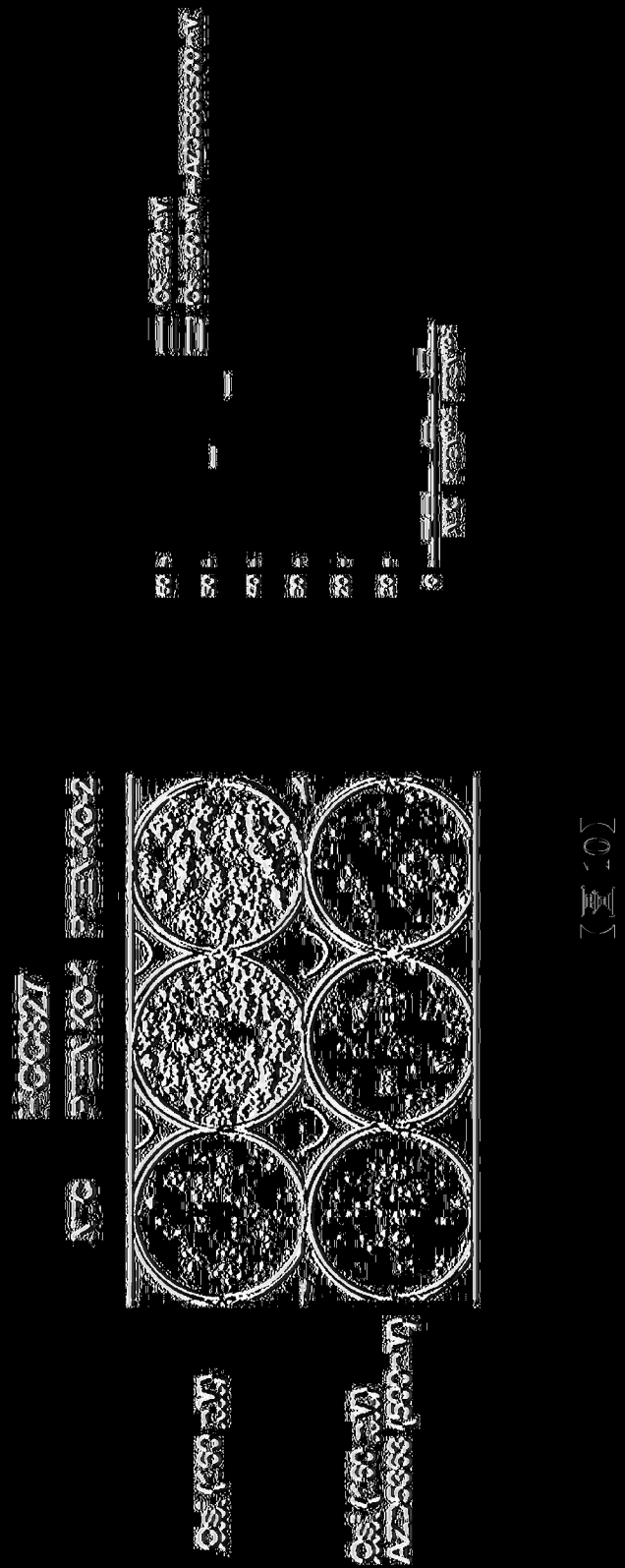


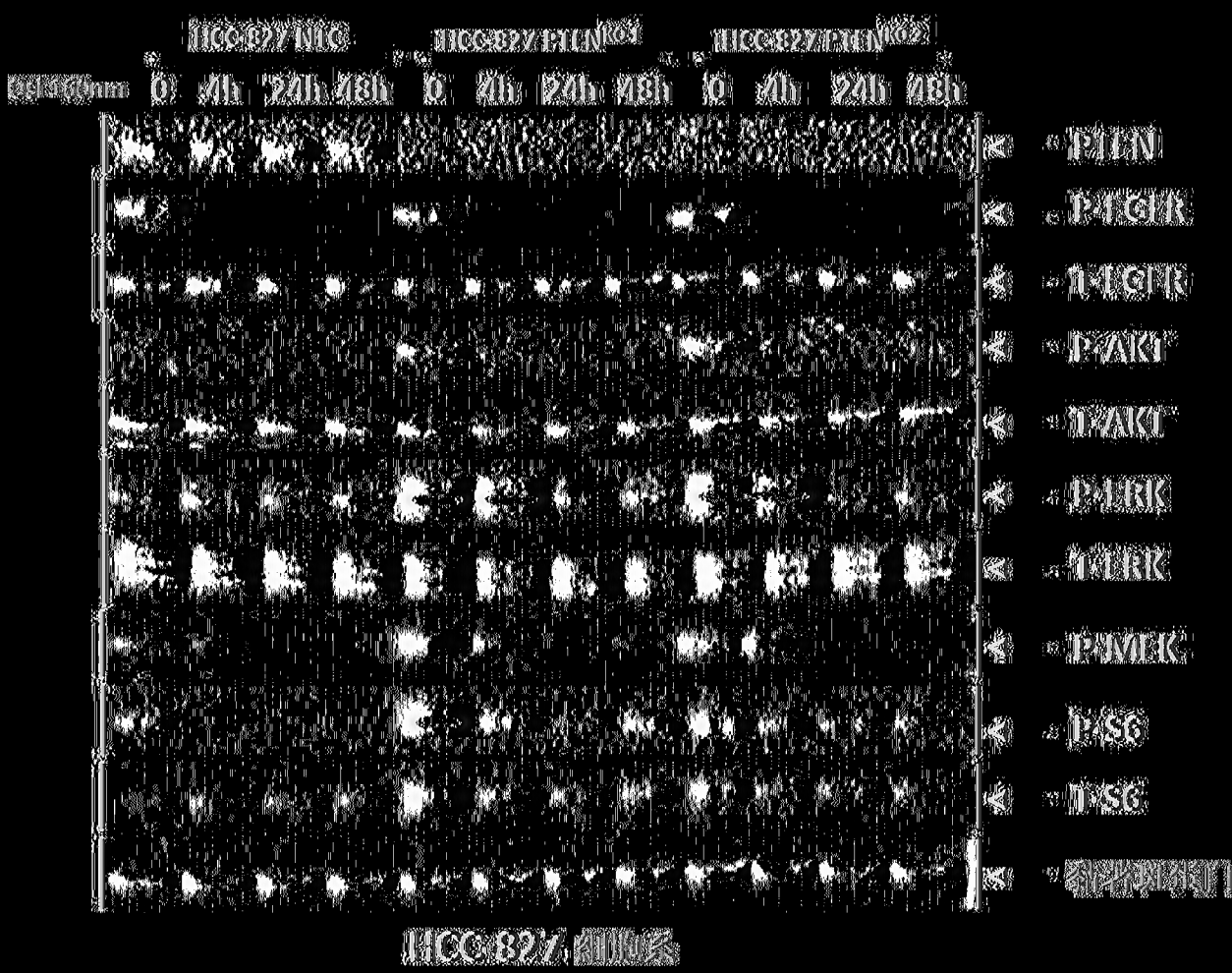
(圖6)





[6]





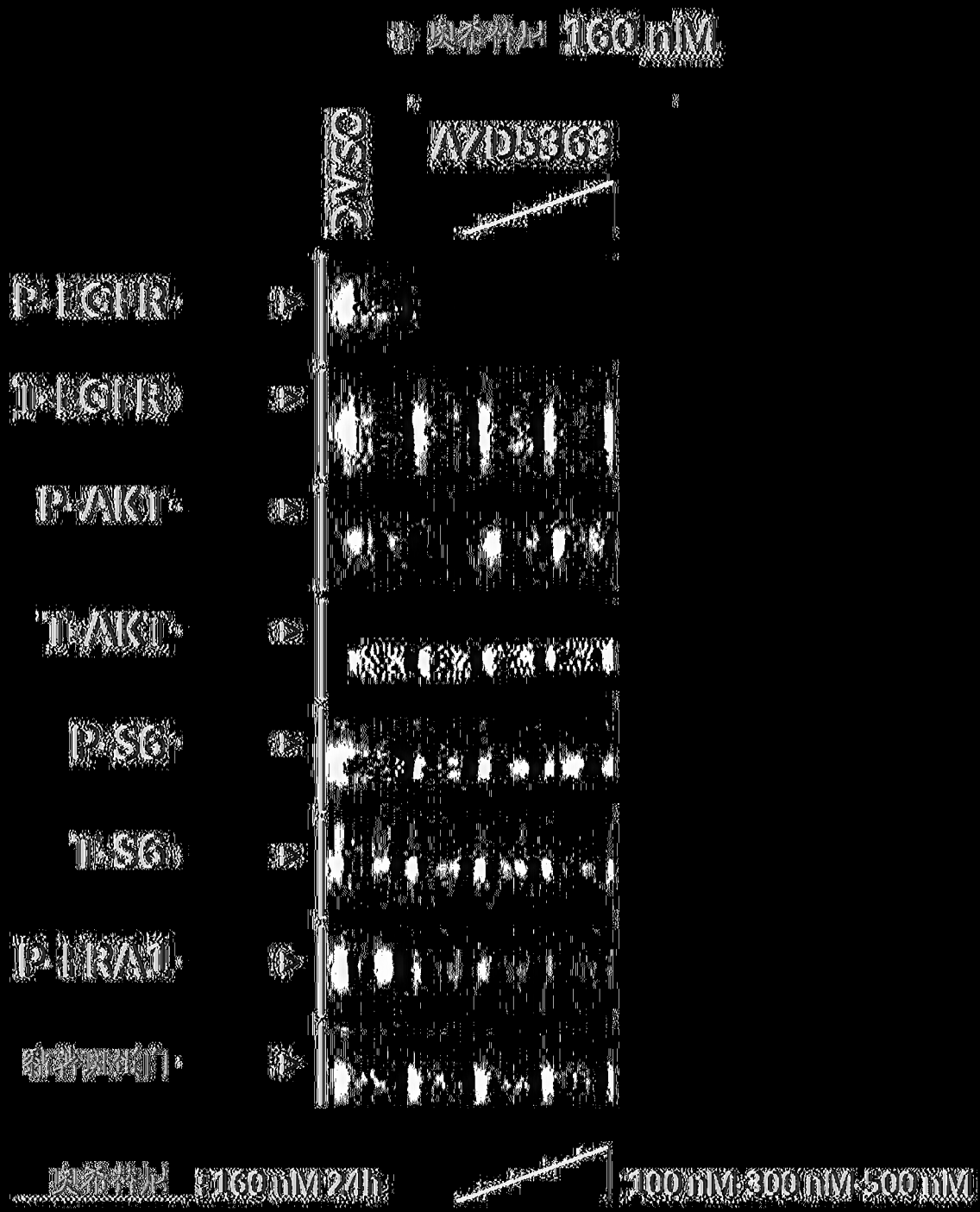
[(B)11]



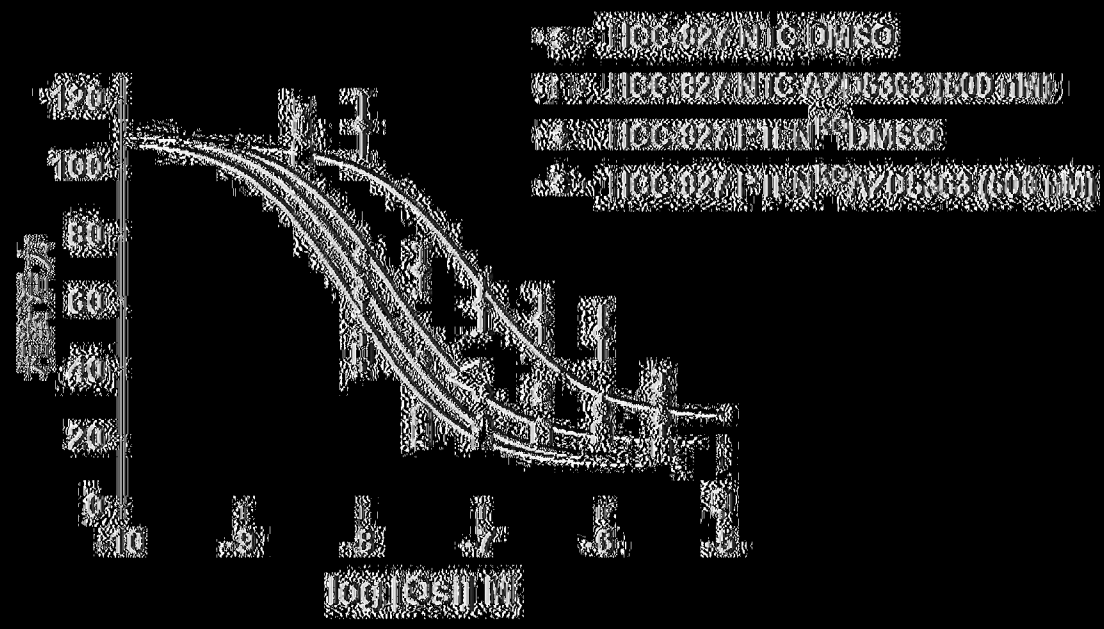
[(12)]



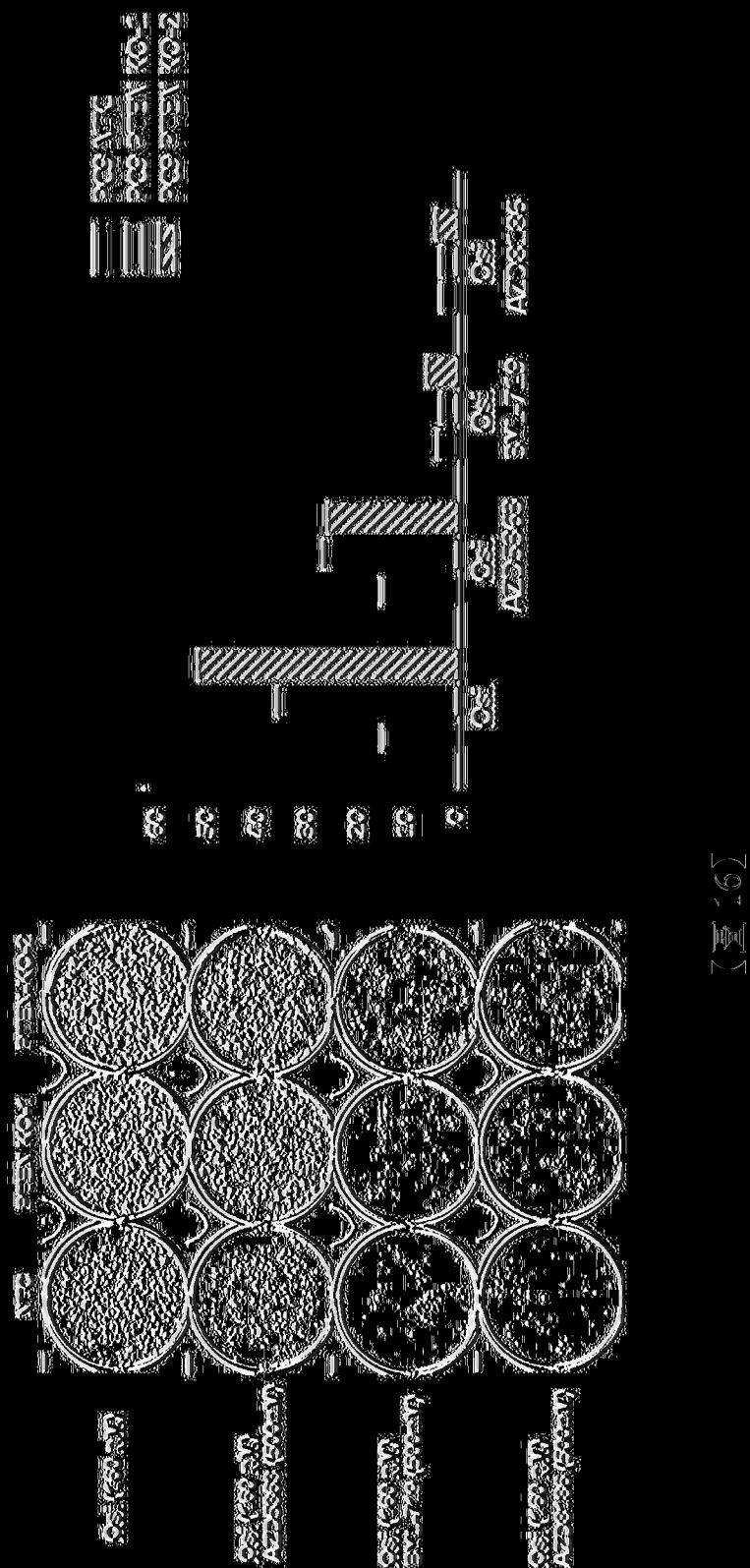
[(圖)13]

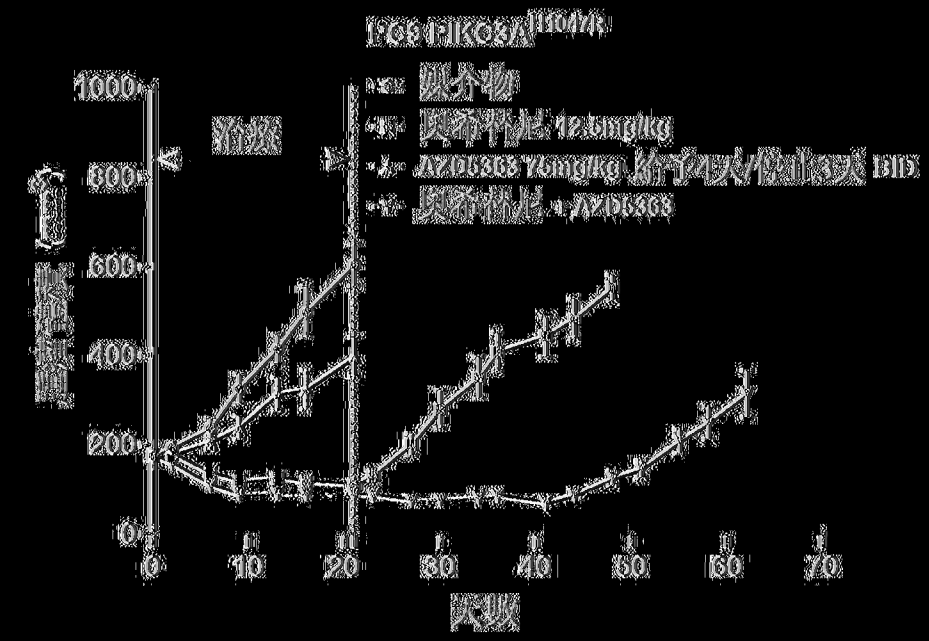


[(图]14)

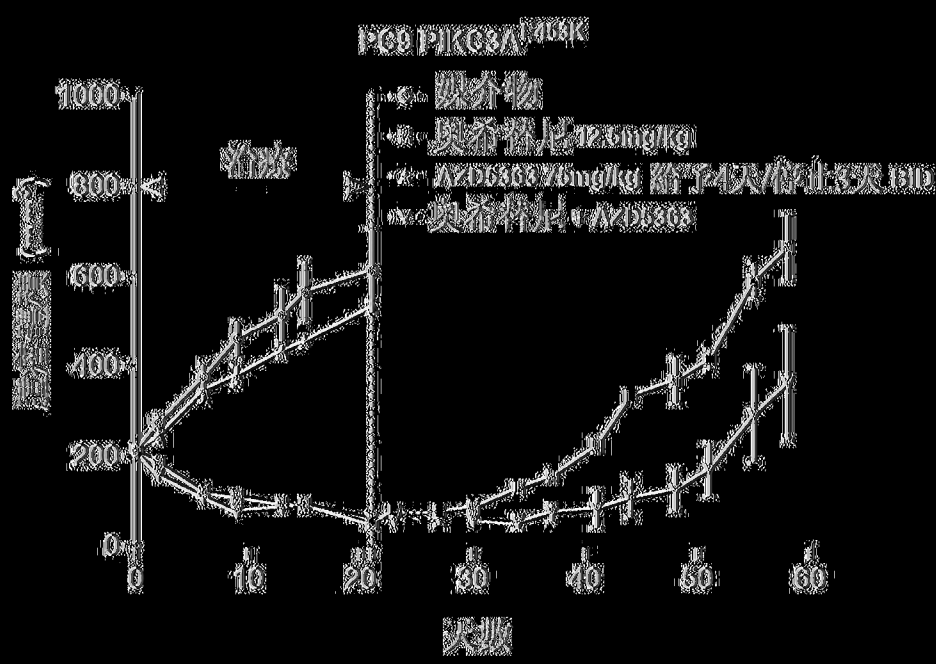


[(η)]15)

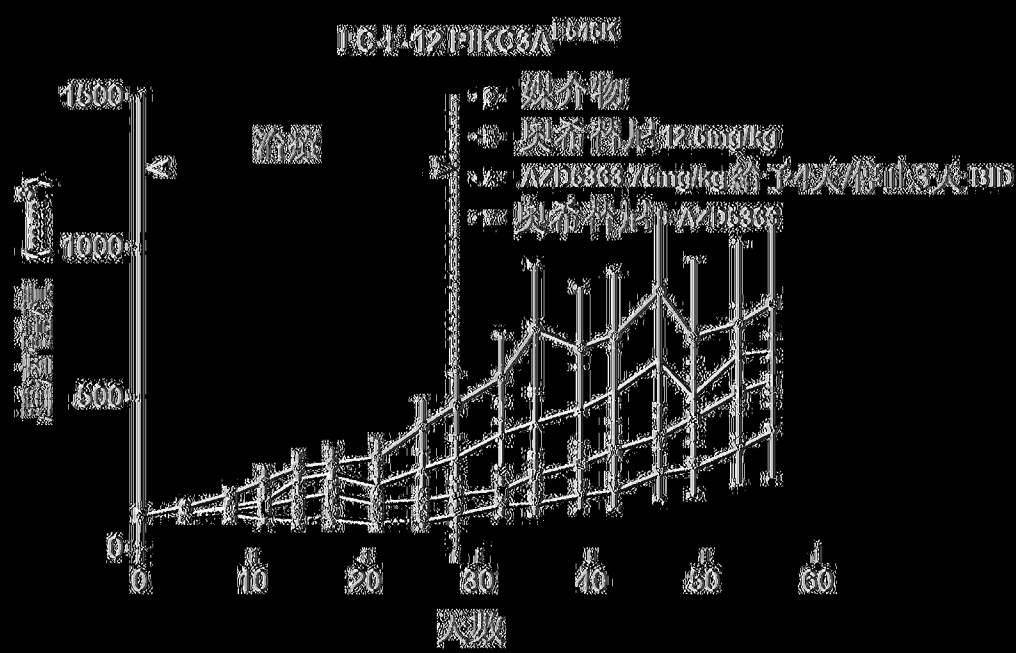




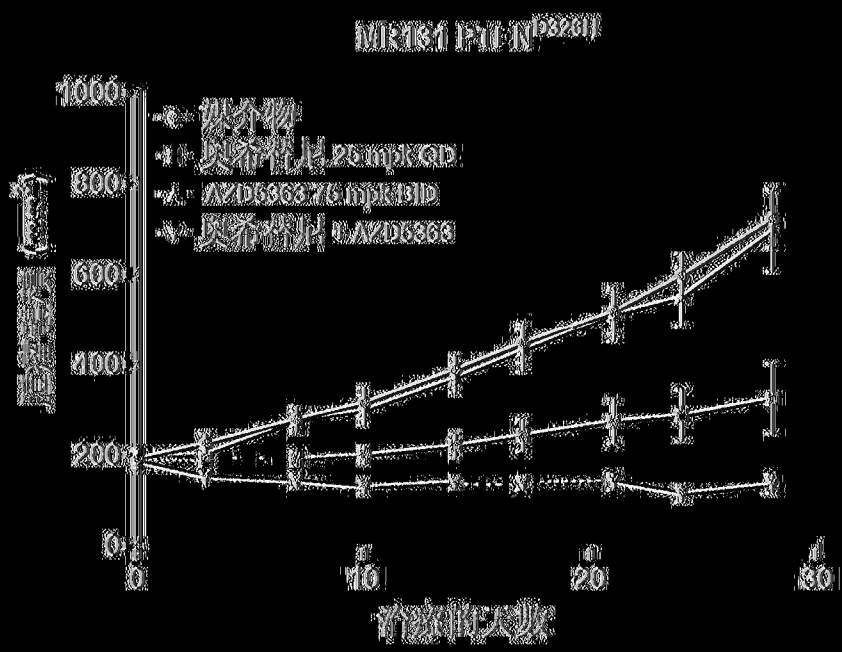
[(図)17]



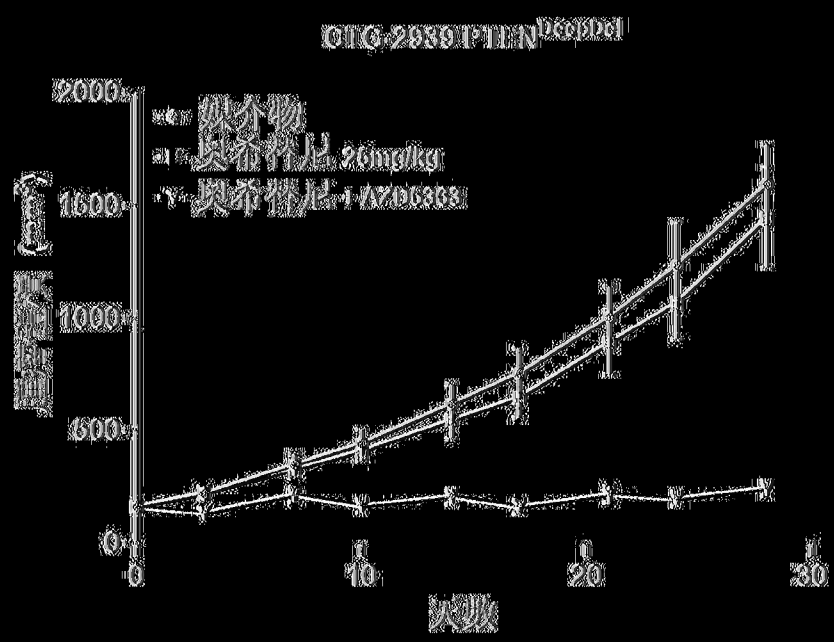
[(図)18]



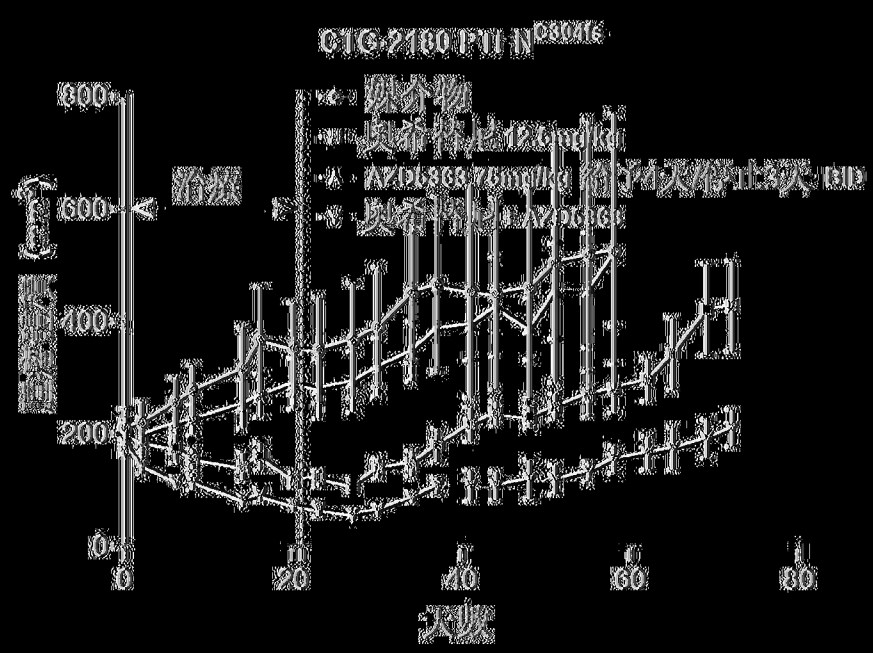
[(图)19]



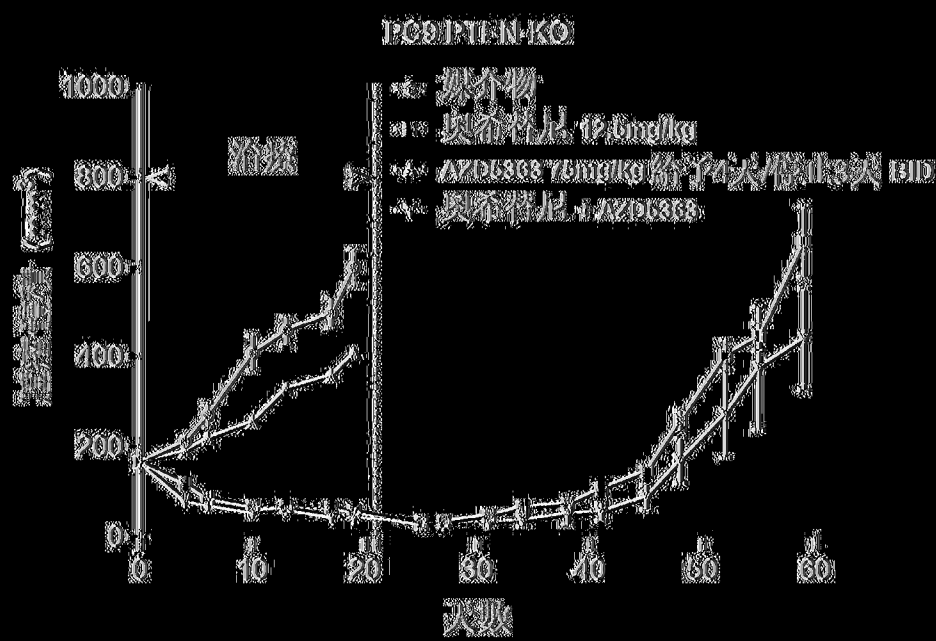
[(图)20]



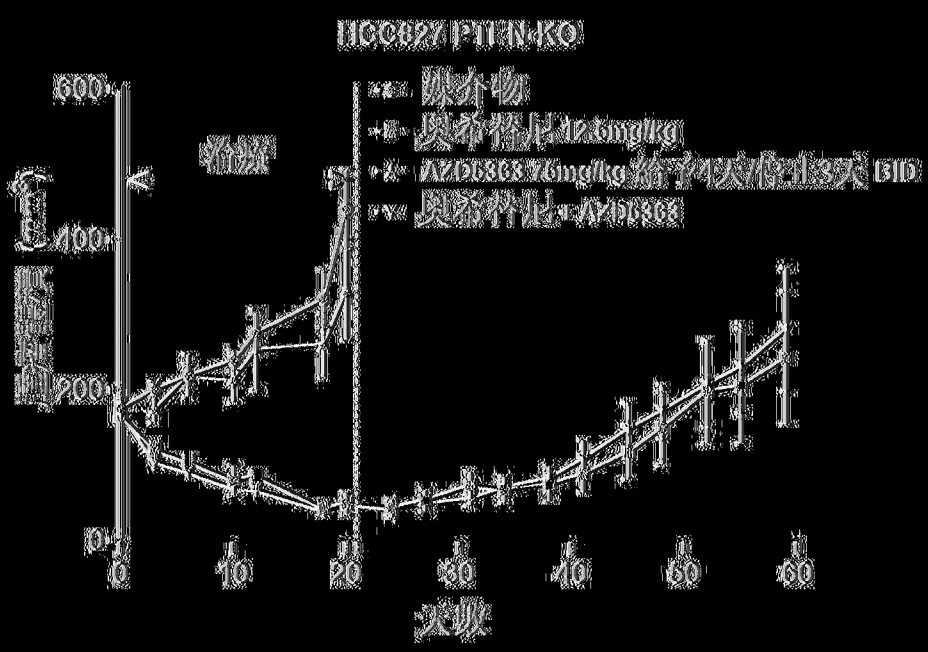
[(図21)]



[(図22)]



[(圖23)]



[(圖24)]