



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I831916 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：109104042

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 10 日

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

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/12 美國

62/804,708

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：陳 潘瀛楠 CHEN, YING-NAN PAN (US)；郝淮湘 HAO, HUAIXIANG (CN)；劉晨 LIU, CHEN (CN)；莫桑尼 莫維里德 MOHSENI, MORVARID (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2018/130928A1

審查人員：陳璦如

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：4 共 34 頁

(54)名稱

包含 TNO155 和瑞博西尼之藥物組合

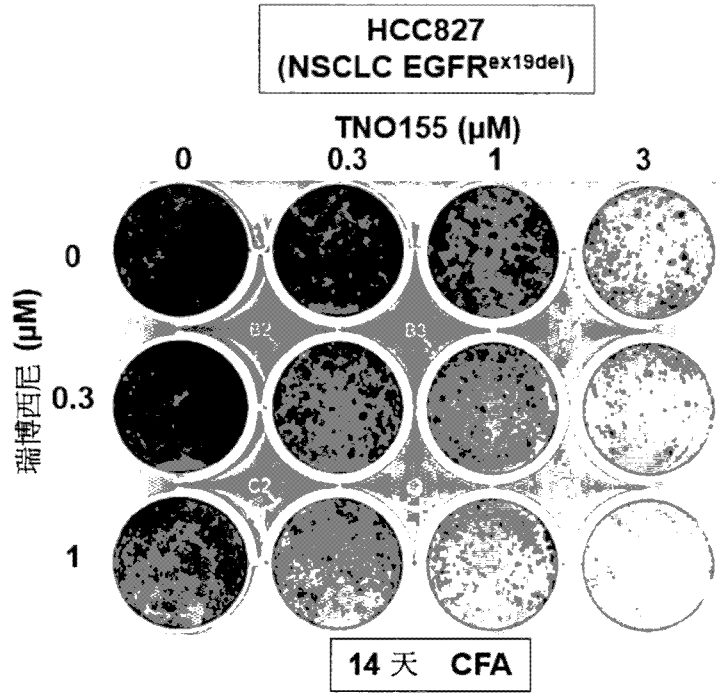
(57)摘要

本發明關於包含 TNO155 和瑞博西尼之藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防 SHP2 抑制劑與 CDK4/6 抑制組合係例如在治療癌症中有益的病症中使用此類組合和組成物之方法。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising TNO155 and ribociclib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in a SHP2 inhibitor combined with CDK4/6 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

指定代表圖：

TNO155和瑞博西尼在EGFR^{mut} NSCLC細胞中的體外組合益處



【圖 1】

I831916

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 包含TNO155和瑞博西尼之藥物組合**【英文發明名稱】** PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING
TNO155 AND RIBOCICLIB**【中文】**

本發明關於包含TNO155和瑞博西尼之藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防SHP2抑制劑與CDK4/6抑制組合係例如在治療癌症中有益的病症中使用此類組合和組成物之方法。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising TNO155 and ribociclib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in a SHP2 inhibitor combined with CDK4/6 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

【指定代表圖】 圖1**【代表圖之符號簡單說明】** 無**【特徵化學式】** 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含TNO155和瑞博西尼之藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING
TNO155 AND RIBOCICLIB

【技術領域】

【0001】 本發明關於包含TNO155和瑞博西尼的藥物組合；包含該藥物組合的藥物組成物；以及在治療或預防其中SHP2抑制與CDK4/6抑制組合係有益的病症中、例如在治療癌症中使用此類組合和組成物之方法。

【先前技術】

【0002】 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結構域變構抑制劑，該蛋白酪胺酸磷酸酶-2將來自激活的受體酪胺酸激酶 (RTK) 的訊息傳導到下游途徑 (包括促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 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植物中顯示出功效。

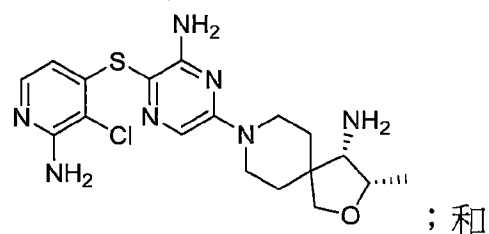
【0003】 週期蛋白D蛋白在癌細胞分裂中起關鍵作用並且與CDK4和CDK6蛋白激酶複合以藉由高磷酸化和激活視網膜母細胞瘤蛋白 (pRb) 促進G1進展。瑞博西尼 (Ribociclib) 抑制pRb的CDK4/6特異性磷酸化，從而阻止G1期中的細胞週期進程。週期蛋白D1係突變體EGFR和其他RTK下游傳訊的效應物，表明週期蛋白D1-CDK4/6軸在RTK的下游增殖中起重要作用。

【0004】 與單獨使用單一藥劑相比，本發明的組合TNO155和瑞博西尼在治療以下中顯示出改善的功效：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

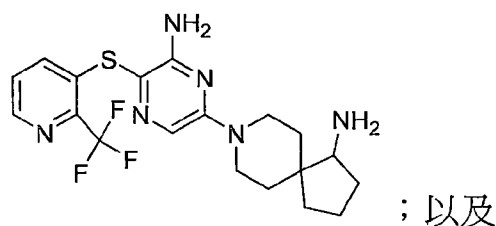
【發明內容】

【0005】 本發明提供了藥物組合，該藥物組合包含：

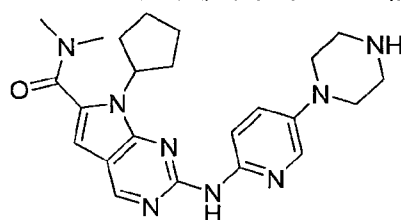
【0006】 (a) SHP2抑制劑，該抑制劑選自：(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（TNO155）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



8-(6-胺基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)吡咩-2-基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



【0007】 (b) 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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：



【0008】 TNO155或其藥學上可接受的鹽和瑞博西尼或其藥學上可接受的鹽的組合在本文中也稱為「本發明的組合」。

【0009】 在本發明的組合的另一個實施方式中，TNO155或其藥學上可接受的鹽和瑞博西尼或其藥學上可接受的鹽係在相同配製物中。

【0010】 在本發明的組合的另一個實施方式中，TNO155或其藥學上可接受的鹽和瑞博西尼或其藥學上可接受的鹽係在分開的配製物中。

【0011】 在另一個實施方式中，本發明的組合用於同時或依序（以任何順序）投與。

【0012】 在另一個實施方式中係用於治療或預防有需要的受試者中的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的本發明的組合。

【0013】 在該方法的另一個實施方式中，癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0014】 在該方法的另一個實施方式中，癌症選自結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌和非小細胞肺癌。

【0015】 在該方法的另一個實施方式中，癌症係腎細胞癌。

【0016】 在另一個實施方式中，本發明的組合提供了在製造用於治療癌症的藥物中之用途，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0017】 在另一個實施方式中係藥物組成物，該藥物組成物包含本發明的組合。

【0018】 在另一個實施方式中，藥物組成物進一步包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【圖式簡單說明】

【0019】 [圖1]：TNO155和Irobociclib在EGFR^{mut} NSCLC細胞中的體外組合益處。

【0020】 [圖2]：在EGFR^{mut} NSCLC細胞中，TNO155阻止瑞博西尼誘導的週期蛋白D1積累。

【0021】 [圖3]：SHP2i（TNO155和LWS391）和瑞博西尼在NSCLC和CRC細胞系中具有組合益處。

【0022】 [圖4]：在PTX研究中，TNO155和瑞博西尼在多種適應症中比任一單一藥劑更有效。

【實施方式】

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，從而定義本發明的更詳細實施方式。

【0024】 如本文所用的，術語「受試者」或「患者」旨在包括易於患有癌症或任何障礙（直接或間接涉及癌症）或受其折磨的動物。受試者的實例包括哺乳動物，例如人、猿、猴、狗、乳牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠和轉基因非人動物。在一個實施方式中，受試者係人，例如患有癌症、具有患癌症的風險或可能易於患有癌症的人。

【0025】 如本文所用的術語「治療（treating）」或「治療（treatment）」包括解除、減輕或緩解受試者的至少一種症狀或者實現疾病進展延遲的治療。例如，治療可以是減少一種或幾種障礙的症狀，或者完全根除障礙（如癌症）。在

本揭露的含義範圍內，術語「治療」還表示阻止、延遲發作（即在疾病的臨床表現之前的時間段）和/或降低疾病發展或疾病惡化的風險。

【0026】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。

【0027】除非本文另外指明或明顯與上下文矛盾，否則在描述本發明的上下文中（尤其是在以下申請專利範圍的上下文中），術語「一個」、「一種」和「該」以及類似的指示詞應當被解釋為涵蓋單數和複數這兩者。當複數形式用於化合物、鹽等時，這也意指單數的化合物、鹽等。

【0028】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（例如癌症）。這種投與涵蓋以基本上同時的方式共同投與該等治療劑，如以具有固定比率的活性成分的單一膠囊投與。可替代地，這種投與涵蓋在多個容器中或在每種活性成分的獨立容器（例如，膠囊、粉末和液體）中共同投與。可以將粉末和/或液體在投與之前重構或稀釋到所期望的劑量。此外，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的病症或障礙方面提供藥物組合的有益效果。

【0029】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果的總和。當將活性成分為下述情形時可以獲得協同效應：(1) 共同配製並以組合的單位劑量配製物的形式同時投與或遞送；(2) 以單獨配製物的形式交替或平行遞送；或(3) 藉由一些其他方案進行。當以交替療法遞送時，可以在依序（例如藉由在單獨注射器中不同的注射）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。

【0030】如本文所用的，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藥盒，其中兩種或更多種治療劑可以在同一時間獨立地投與或在時間間隔內分別投與，特別地其中該等時間間隔允許組合配偶體顯示合作性例如協同效應。

【0031】如本文所用的，協同效應係指兩種治療劑（例如像作為SHP2抑制劑的化合物TNO155、和作為CDK4/6抑制劑的瑞博西尼）的作用，以產生如下效果，例如減緩增殖性疾病（特別是癌症）或其症狀的症狀進展），這比自身投與的每種藥物的效果的簡單加和要大。可以例如使用合適的方法（如Sigmoid-Emax方程式（Holford, N. H. G.和Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet [臨床藥物動力學]. 6: 429-453 (1981)）、Loewe加和性方程式（Loewe, S.和Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. [實驗病理學和藥理學的檔案] 114: 313-326 (1926)）和中值效應方程（Chou, T. C.和Talalay, P., Adv. Enzyme Regul [酶調節進展]. 22: 27-55 (1984)））計算協同效應。上面所指的每個方程式都可以應用於實驗數據以生成相應的圖以說明評估藥物組合的效果。與上述方程相關的相對應的圖分別是濃度-效果曲線、等效圖曲線和組合指數曲線。

【0032】本發明的組合（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個或多個原子被具有選定原子質量或質量數的原子取代。可以摻入TNO155和瑞博西尼的同位素的實例包括氫、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。本發明的同位素標記的

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。

【0033】 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善）的某些治療優點。應當理解，在此上下文中，氘可以被認為係TNO155或瑞博西尼的取代基。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。如本文所用的，術語「同位素富集因子」意指同位素豐度與特定同位素的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）。

較佳的實施方式的描述

【0034】 TNO155係試驗藥劑，其係口服生物可利用的SHP2活性的小分子抑制劑。SHP2轉導激活的RTK的下游傳訊。在臨床前模型中，腫瘤對RTK的依賴預示著對SHP2的依賴。

【0035】 在一個實施方式中係治療癌症之方法，該方法包括將藥物組成物與第二治療劑組合施用於有需要的受試者，該藥物組成物包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嘧啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0036】 在另一個實施方式中，癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0037】 在另一個實施方式中，癌症係食管癌。

【0038】 在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0039】 在另一個實施方式中，癌症係結直腸癌。

【0040】 在另一個實施方式中，癌症係卵巢癌。

【0041】 在另一個實施方式中，癌症係胰臟癌。

【0042】 在另一個實施方式中，癌症係非小細胞肺癌。

【0043】 在另一個實施方式中，癌症係腎細胞癌。

【0044】 在另一個實施方式中，將 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【0045】 在另一個實施方式中，投與於有需要的受試者的 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽對治療癌症係有效的。

【0046】 在另一個實施方式中，方法包括第二治療劑。

【0047】 在另一個實施方式中，投與於有需要的受試者的 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑的量對治療癌症係有效的。

【0048】 在另一個實施方式中，第二治療劑係CDK4/6抑制劑。

【0049】 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。

【0050】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50

mg/天、或60 mg/天、或70 mg/天、或80 mg/天、或90 mg/天、或100 mg/天的劑量口服投與。

【0051】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。

【0052】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。

【0053】在另一個實施方式中係治療癌症之方法，該方法包括向有需要的患者投與 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺，其以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天、或70 mg/天、或80 mg/天、或90 mg/天、或100 mg/天的劑量口服投與。

【0054】在另一個實施方式中，癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0055】在另一個實施方式中，癌症係食管癌。

【0056】在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0057】在另一個實施方式中，癌症係結直腸癌。

【0058】在另一個實施方式中，癌症係卵巢癌。

【0059】在另一個實施方式中，癌症係胰臟癌。

【0060】在另一個實施方式中，癌症係非小細胞肺癌。

【0061】在另一個實施方式中，癌症係腎細胞癌。

【0062】在另一個實施方式中，方法包括第二治療劑。

【0063】 在另一個實施方式中，將 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【0064】 在另一個實施方式中，第二治療劑係CDK4/6抑制劑。

【0065】 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。

【0066】 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。

【0067】 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。

【0068】 在一個實施方式中，關於本發明的藥物組合，係包含 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7-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的藥物組合。

【0069】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和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分開地、同時地或依序地（以任何順序）投與。

【0070】 在另一個實施方式中，藥物組合用於口服投與。

【0071】 在另一個實施方式中，(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺係口服劑型。

【0072】 在另一個實施方式中，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-甲醯胺係口服劑型。

【0073】 在另一個實施方式中，係藥物組成物，該藥物組成物包含 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和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的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑。

【0074】 在另一個實施方式中，係 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和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的藥物組合，用於在治療食管或頭頸部鱗狀細胞癌中使用。

【0075】 在另一個實施方式中，係 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和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的藥物組合，用於在治療結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌中使用。

【0076】 在另一個實施方式中，係 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和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的藥物組合，用於在治療腎細胞癌中使用。

【0077】在另一個實施方式中，係 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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的藥物組合用於製造用於治療癌症的藥物之用途，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0078】在另一個實施方式中，係治療癌症之方法，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌；該方法包括向有需要的患者投與 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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的藥物組合，或包含 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑的藥物組成物。

【0079】在另一個實施方式中，係治療癌症之方法，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌；該方法包括向有需要的患者投與 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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的藥物組合，或包含 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑的藥物組成物。

【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-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天的劑量口服投與。

【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/天的劑量連續地口服投與。

【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-甲醯胺以約100 mg/天、或200 mg/天、或300 mg/天、或400 mg/天、或500 mg/天、或600 mg的劑量口服投與，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。

藥理學及效用

【0085】 TNO155係野生型SHP2的同類首個變構抑制劑。SHP2係由兩個N末端SH2結構域、一個經典的PTP結構域和一個C末端尾部組成的、泛表現的非受體蛋白酪胺酸磷酸酶（PTP）。磷酸酶活性被結合到PTP結構域（封閉構象）的兩個SHP2結構域自身抑制。當受體酪胺酸激酶（RTK）激活時，SHP2被募集

到質膜上，在此處與激活的RTK和許多銜接蛋白結合，藉由激活RAS/MAPK途徑來傳遞傳訊。TNO155結合SHP2的非活性或「封閉」構象，從而阻止其開口進入活性構象。這就阻止了從激活的RTK到下游RAS/MAPK途徑的傳訊的轉導。

【0086】 TNO155已在多種RTK依賴性人癌細胞系和體內異種移植物中顯示出功效。在RTK依賴性人癌症（如食管癌、HNSCC和NSCLC）模型中，TNO155的體外和體內臨床前評估證明對SHP2磷酸酶的選擇性和有效的抑制。可以藉由評估MAPK傳訊途徑中的生物標誌物（如磷酸化ERK1/2（pERK）水平的降低和雙特異性磷酸酶6（DUSP6）mRNA轉錄物的下調）測量SHP2抑制。在KYSE-520（食管鱗狀細胞癌）和DETROIT-562（咽部鱗狀細胞癌）癌細胞系中，體外pERK IC₅₀分別為8 nM（3.4 ng/mL）和35 nM（14.8 ng/mL），並且抗增殖IC₅₀分別為100 nM（42.2 ng/mL）和470 nM（198.3 ng/mL）。TNO155的抗增殖效應揭示其在依賴RTK傳訊的癌細胞系中最為有效。在體內，藉由口服投與TNO155（20 mg/kg）抑制SHP2達到了DUSP6 mRNA轉錄物在EGFR依賴性DETROIT-562癌細胞系中降低大約95%並且當以每日兩次方案給藥時消退47%。劑量分級研究連同腫瘤DUSP6生物標誌物的調節表明當至少80%的給藥間隔獲得50% PD抑制時達到最大功效。鑒於癌細胞中MAPK途徑和CDK4/6途徑之間存在廣泛串擾（cross-talk），探究了TNO155與選擇性CDK4/6抑制劑瑞博西尼的組合。

【0087】 在生化測定中，瑞博西尼抑制CDK4/週期蛋白D（CCND1）和CDK6/CCND3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pRb陽性細胞系中，瑞博西尼抑制視網膜母細胞瘤蛋白（pRb）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pRb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。

【0088】 小鼠和大鼠對分別每日一次高達250 mg/kg或每日一次高達150 mg/kg的瑞博西尼的口服劑量在持續長達28天中耐受良好，並且體重損失不超過12.5%。然而，觀察到骨髓抑制且其與pRb抑制相關。瑞博西尼已在腫瘤異種移植模型亞組（包括但不限於乳腺癌、黑色素瘤、神經母細胞瘤、惡性橫紋肌樣、肺、胰腺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、促分裂原活化蛋白激酶激酶（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。

【0089】 表皮生長因子受體（EGFR）係攜帶激活EGFR突變的NSCLC中已確認的關鍵治療靶標。用第1代（例如厄洛替尼（erlotinib），吉非替尼（gefitinib））和第2代（例如阿法替尼（afatinib），達克替尼（dacomitinib））EGFR抑制劑在EGFR突變體晚期/不可切除性NSCLC群體中進行了大量試驗，並且始終證明在這一群體中，EGFR酪氨酸激酶抑制劑（TKI）的功效優於化學療法。已經表明，對第1代EGFR TKI的抗性係藉由EGFR「看門人（gatekeeper）」T790M突變（該突變削弱TKI的結合）的發展以及藉由激活包括MET和ERBB2擴增在內的其他RTK途徑而產生的。使用抑制EGFR激活和看門人突變的第3代不可逆EGFR抑制劑（例如奧希替尼（osimertinib），諾司替尼（rociletinib））的臨床試驗已經證明，在EGFR T790M突變體NSCLC中的功效，從而突出了它們對EGFR傳訊的持續依賴性。對第3代抑制劑已經產生抗性的癌症的新數據表明該等癌症繼續針對激活的RTK傳訊具有選擇性，並且具有已描述的EGFR（C797S）中的抗性突變以及RTK擴增（*MET*、*ERBB2*、*FGFR1*）。對於已經對第1/2代和第3代EGFR TKI產生抗性的癌症患者，治療選擇有限。由於SHP2轉導EGFR傳訊，並且臨床前模型已經證明RTK依賴和SHP2依賴之間有很強的相關性，因此無論抗性係由EGFR的傳訊還是其他RTK的傳訊驅動，TNO155都有望在該等癌症中提供臨床益處。

【0090】 90%以上的頭頸部癌症以EGFR的過表現或擴增為特徵；其他RTK（特別是FGFR及其配位基）的擴增/過表現也很常見。還證明了西妥昔單抗（cetuximab）在晚期HNSCC中抑制EGFR的臨床益處，但疾病控制並不持久。HNSCC中的適度EGFR抑制功效可能與藉由其他RTK的補償性傳訊（其可以用TNO155治療進行SHP2抑制來消除）有關。此外，臨床前測試將頭頸部癌細胞鑒定為對SHP2抑制具有最高頻率敏感性的譜系。

【0091】 患有轉移性或不可切除性RTK驅動的癌症（如間變性淋巴瘤激酶（*ALK*）重排的NSCLC或幹細胞因子受體（*KIT*）突變體胃腸道間質瘤（GIST））的患者受益於直接靶向該等RTK的分子，但總是會產生對該等藥劑的抗性。抗性機制經常包括靶向RTK的藥物抗性突變和/或旁路RTK途徑的激活；在大多數情況下，另外的治療選擇係有限的。用TNO155靶向SHP2係此類RTK依賴性癌症中的合理方法。

【0092】 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（pRb）促進G1進展。週期蛋白D1係突變體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。

【0093】 以下實例中展現的臨床前數據提供了SHP2抑制劑（TNO155）和CDK4/6抑制劑（瑞博西尼）的組合在多種癌症譜系中發揮了顯著組合益處的體外和體內證據。在體外，在四個NSCLC和一個CRC模型中評估了TNO155和另一種選擇性SHP2抑制劑LWS391。SHP2抑制劑與瑞博西尼的組合與任一單一藥劑相比表現出增強的抗細胞增殖效果。在體內，在一大組植入免疫受損的小鼠中的人原代異種移植物的不同譜系中評估了TNO155和瑞博西尼的組合。當投與TNO155和瑞博西尼組合時，在所有評估了組合功效的譜系（NSCLC、CRC、HNSCC、食管SCC和腎）中達到腫瘤進展的時間顯著延長。基於描述於以下「實

例」部分的抑制性研究，體內和體外數據顯示了在幾種適應症中，TNO155和瑞博西尼的組合與任一單一藥劑相比具有改善的功效。

藥物組成物

【0094】在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該組成物包含治療有效量的TNO155和瑞博西尼，其與一種或多種藥學上可接受的載劑（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。如下面詳細描述的，本發明的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））。

【0095】如本文所用的短語「治療有效量」係指包含本發明化合物的化合物、材料或組成物的量，其對於在動物中的至少一個細胞亞群中以適用於任何醫學治療的合理的受益/風險比產生一些所期望的治療效果係有效的。

【0096】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。

【0097】如本文所用的短語「藥學上可接受的載劑」係指藥學上可接受的材料、組成物或運載體，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑（例如潤滑劑、滑石鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸）或溶劑包封材料，參與將主題化合物從一個器官或身體的一部分運送或運輸到另一個器官或身體的一部分。在與配製物的其他成分相容並且對患者無害的意義上，每種載劑必須是「可接受的」。可用作藥學上可接受的載劑的材料的一些實例包括：(1) 糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；(4) 粉狀黃芪膠；(5) 麥芽；(6) 明

膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；(9) 油類，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、大豆油等；(10) 二醇類，如丙二醇；(11) 多元醇類，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯類，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無熱原水；(17) 等滲鹽水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21) 聚酯，聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及 (22) 藥物配製物中使用的其他無毒相容物質。

【0098】 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」係指本發明的化合物的相對無毒的無機和有機酸加成鹽。該等鹽可以在投與運載體或劑型製造過程中原位製備，或者藉由使純化的游離鹼形式的本發明化合物與合適的有機或無機酸分別反應，並在隨後的純化期間分離由此形成的鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽 (naphylate)、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖醛酸鹽和月桂基磺酸鹽等。（參見例如 Berge 等人 (1977) 「Pharmaceutical Salts[藥用鹽]」, *J. Pharm. Sci.* [藥物科學雜誌] 66:1-19）。

【0099】 主題化合物的藥學上可接受的鹽包括化合物的常規的無毒鹽或季銨鹽，例如來自無毒的有機酸或無機酸。例如，此類常規無毒鹽包括來自無機酸（如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸等）的那些；以及由有機酸（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、乙烷二磺酸、草酸、

等硫離子酸等)製備的鹽。例如,藥學上可接受的TNO155和瑞博西尼的鹽係琥珀酸鹽。

【0100】 在其他情況下,本發明的化合物可以含有一個或多個酸性官能基,並且因此能夠與藥學上可接受的鹼形成藥學上可接受的鹽。在該等例子中,術語「藥學上可接受的鹽」係指本發明化合物的相對無毒的無機和有機鹼加成鹽。該等鹽也可以在投與運載體或劑型製造過程中原位製備,或者藉由使純化的游離酸形式的化合物與合適的鹼(例如,藥學上可接受的金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)與氨、或與藥學上可接受的有機一級、二級或三級胺分別反應來製備。代表性的鹼或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽和鋁鹽等。可用於形成鹼加成鹽的代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶等。(參見例如Berge等人,同上)

【0101】 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。

【0102】 藥學上可接受的抗氧化劑的實例包括:(1)水溶性抗氧化劑,如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等;(2)油溶性抗氧化劑,如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁羥茴醚(BHA)、丁羥甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3)金屬螯合劑,如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

【0103】 本發明的配製物包括適合於口服、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直腸、陰道和/或腸胃外投與的那些。配製物可以方便地以單位劑型存在並且可以藉由藥學領域熟知的任何方法製備。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將取決於所治療的宿主和特定的投與方式而變化。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量通常為產生治療效果的化合物的量。通

常，在百分之百的範圍內，量的範圍為從約0.1%至約99%的活性成分，較佳的是從約5%至約70%，最較佳的是從約10%至約30%。

【0104】 在某些實施方式中，本發明的配製物包含選自由以下組成之群組的賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、膠束形成劑（例如膽汁酸）和聚合物載劑（例如聚酯和聚酸酐）；和本發明的化合物。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。

【0105】 製備該等配製物或組成物的方法包括將本發明的化合物與載劑和視需要的一種或多種輔助成分結合的步驟。通常，藉由將本發明化合物與液體載劑或細碎固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，並且然後如果需要，使產物成形來製備配製物。

【0106】 適用於口服投與的本發明的配製物可以呈膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、錠劑（使用調味基質，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠）、粉劑、顆粒劑的形式，或作為在水性或非水性液體中的溶液、懸浮液或固體分散體，或作為水包油或油包水液體乳劑，或作為酏劑或糖漿，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的化合物作為活性成分。本發明化合物還能以大丸劑、藥糖劑或糊劑形式投與。

【0107】 在本發明用於口服投與的固體劑型（膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、粉劑、顆粒劑、含片（trouches）等）中，將活性成分與以下混合：一種或多種藥學上可接受的載劑，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，和/或以下任何一種：(1) 填充劑或增量劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或矽酸；(2) 黏合劑，例如像羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖和/或阿拉伯膠；(3) 保濕劑，如甘油；(4) 崩解劑，如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽和碳酸鈉；(5) 溶液阻滯劑，如石蠟；(6) 吸收促進劑，如季銨化合物

和表面活性劑，如泊洛沙姆（poloxamer）和十二烷基硫酸鈉；(7) 潤濕劑，例如像鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯和非離子表面活性劑；(8) 吸收劑，如高嶺土和膨潤土；(9) 潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10) 著色劑；和(11) 控釋劑，如交聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，藥物組成物還可以包含緩衝劑。還可以使用此類賦形劑，如乳糖（lactose或milk sugar）以及高分子量聚乙二醇等，將相似類型的固體組成物用作軟殼和硬殼明膠膠囊中的填料。

【0108】 片劑可以藉由壓縮或模製（視需要與一種或多種輔助成分一起）來製備。可以使用黏合劑（例如，明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、表面活性劑或分散劑來製備壓縮片劑。模製片劑可以藉由在合適的機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕的粉末化合物的混合物來製備。

【0109】 片劑和本發明的藥物組成物的其他固體劑型（如糖衣丸、膠囊、丸劑和顆粒劑）可視需要進行刻痕或製備有包衣和外殼，例如腸溶包衣和藥物配製領域熟知的其他包衣。也可以使用例如不同比例的羥丙基甲基纖維素將它們配製成使其中的活性成分緩慢或受控釋放以提供所需的釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體和/或微球。可以將它們配製用於快速釋放，例如冷凍乾燥。它們可以例如藉由細菌截留過濾器濾過，或藉由併入呈無菌固體組成物形式的滅菌劑來滅菌，該等無菌固體組成物可以在使用前立即溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。該等組成物也可以視需要包含遮光劑並且可以是如下組成物，該組成物在胃腸道的某一部分中，視需要以一種延遲的方式僅或者優先釋放一種或多種活性成分。可利用的嵌入式組成物的實例包括聚合物質以及蠟。活性成分還可以是微囊化形式，如果適當的話，可包含一種或多種上述賦形劑。

【0110】 用於口服投與本發明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、聚乙二醇和脫水山梨醇脂肪酸酯，及其混合物。

【0111】 除了惰性稀釋劑之外，口服組成物還可包括佐劑，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。

【0112】 除了含有活性化合物外，懸浮液還可以含有懸浮劑如，例如乙氧基化異硬脂醇、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（bentonite）、瓊脂和黃芪膠，及其混合物。

【0113】 可以在本發明的藥物組成物中使用的合適的水性和非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇（如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其合適的混合物、植物油（如橄欖油）和可注射的有機酯（如油酸乙酯）。適當流動性可以例如藉由以下方式來維持：藉由使用包衣材料（如卵磷脂），在分散體的情況下藉由維持所需粒度，以及藉由使用表面活性劑。

【0114】 該等組成物也可以含有佐劑如防腐劑、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。

【0115】 當將本發明的化合物作為藥物向人和動物投與時，它們可以本身或作為藥物組成物給予，該藥物組成物含有例如與藥學上可接受的載劑組合的0.1%至99%（更較佳的是10%至30%）的活性成分。

【0116】藉由熟悉該項技術者已知的常規方法將本發明的化合物（其能以合適的水合形式使用）和/或本發明的藥物組成物配製成藥學上可接受的劑型。

【0117】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應答，而對患者沒有毒性。

【0118】選擇的劑量水平將取決於各種因素，包括所使用的本發明的具體化合物或其酯、鹽或醯胺的活性，投與途徑，投與時間，所採用的具體化合物的排泄率或代謝率，吸收的速度和程度，治療的持續時間，與所採用的具體化合物組合使用的其他藥物、化合物和/或材料，正被治療的患者的年齡、性別、體重、病症、一般健康狀況和先前病史，以及在醫學領域中熟知的類似因素。

【0119】具有本領域普通技術的醫師或獸醫可以容易地確定並開出所需的藥物組成物的有效量。例如，醫生或獸醫能以低於實現所期望的治療效果所需的水平開始給藥於藥物組成物中使用的本發明化合物，並逐漸增加劑量直至達到所期望的效果。

【0120】通常，本發明的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。這種有效劑量通常取決於上述因素。

【0121】在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該藥學上可接受的組成物包含治療有效量的一種或多種上述主題化合物，其與一種或多種藥學上可接受的載劑（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。

實例

TNO155 和瑞博西尼

【0122】分別根據WO 2015/107495中的實例69和實例1合成(3S,4S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-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

烷-4-胺 (TNO155) 和 8-(6-胺基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)吡啶-2-基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺。根據 WO 2010/020675 中的實例 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)。

【0123】 本文所述的 TNO155 和瑞博西尼的效用可以藉由以下實例中的測試來證明。

實例 1

TNO155 和瑞博西尼在 EGFR^{mut} NSCLC 細胞中的體外組合益處

【0124】 向 6 孔板中的每個孔中接種在 2 mL 生長培養基中的一萬個 HCC827 細胞。一天後，添加指定濃度的 TNO155 或瑞博西尼或其組合。14 天後，將細胞用磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) 洗滌並用 2 mL 結晶紫染色緩衝液 (1% 結晶紫、1% 多聚甲醛、PBS 中的 1% 甲醇) 染色。孵育 10 分鐘後，吸掉結晶紫染色緩衝液並且將細胞用 PBS 洗滌兩次並用水洗滌一次 (每次洗滌 5 分鐘)。將板乾燥並藉由 EPSON 掃描器掃描成像。TNO155 和瑞博西尼在多個濃度下有抗增殖組合益處。

實例 2

在 EGFR^{mut} NSCLC 細胞中，TNO155 阻止瑞博西尼誘導的週期蛋白 D1 積累

【0125】 將 HCC827 細胞鋪板到 6 孔板中，密度為 2×10^5 個細胞/孔，置於 2 ml 完全培養基中。24 小時後，用指定濃度的 TNO155 或瑞博西尼或其組合處理細胞。處理後 48 小時，在補充有蛋白酶和磷酸酶抑制劑混合物的新鮮製備的 RIPA 細胞裂解緩衝液中收穫細胞。藉由使用 NuPAGE 4%-12% Bis-Tis 凝膠的電泳來分離從細胞裂解物中提取的蛋白質並轉移至硝化纖維素膜上，然後進行免疫印跡程序。使用的一級抗體均來自細胞傳訊技術有限公司 (Cell Signaling Technology)，目錄號如下：磷酸-RB (S807/811, #8516)、週期蛋白 D1 (#2978)、

裂解的PARP (#9546)、磷酸-ERK (T202/Y204, #4370)、磷酸-RSK3 (T356/S360, #9348)、磷酸-AKT (S473, #4060) 和微管蛋白 (#3873)。藉由用與Alexa Fluor® 700軛合的山羊抗兔二級抗體和與IRDye 800 CW (用於微管蛋白) 軛合的山羊抗小鼠二級抗體 (蛋白上樣對照) 同時孵育並用Odyssey紅外成像系統掃描使訊號視覺化。

【0126】 參加圖2中的結果，顯示TNO155阻止瑞博西尼誘導的週期蛋白D1積累，並且藉由組合瑞博西尼和TNO155顯示與任一單獨的瑞博西尼或TNO155相比更好地p-RB抑制。

實例 3

SHP2i (TNO155或LWS391) 和瑞博西尼在NSCLC和CRC細胞系中具有組合益處

【0127】 向6孔板中的每個孔中接種在2 mL生長培養基中的約10,000個細胞。一天後，將TNO155或LWS391或瑞博西尼 (全部溶解在DMSO中) 添加至指定的最終濃度。每7天補充一次化合物。7-14天後，當DMSO處理組的細胞達到所期望的匯合時，將細胞用磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) 洗滌並用2 mL結晶紫染色緩衝液 (1%結晶紫、1%多聚甲醛、PBS中的1%甲醇) 染色。孵育10分鐘後，吸掉結晶紫染色緩衝液並且將細胞用PBS洗滌兩次並用水洗滌一次 (每次洗滌5分鐘)。將板乾燥並藉由EPSON掃描器掃描成像。測試的癌細胞系為：SK-MES-1 (NSCLC, EGFR WT)；NCI-H226 (NSCLC, EGFR WT)；A-427 (NSCLC, KRAS G12D)；NCI-H747 (CRC, KRAS G13D)；和HCC366 (NSCLC, EGFR WT)，1 μ M TNO155。

【0128】 參見圖3中的結果，在7至14天的二維集落形成測定中用一組NSCLC和CRC細胞系評估了變構的SHP2抑制劑 (TNO155或LWS391) 和瑞博西尼的體外組合益處。在三個EGFR/ALK/KRAS野生型NSCLC細胞系 (SK-MES-1、

NCI-H226和HCC366)，以及兩個KRAS突變體細胞系（A-427（NSCLC）和NCI-H747（CRC））中，1或3 μ M的TNO155或LWS391以及1 μ M的瑞博西尼的組合對集落形成的損害優於任一單一藥劑的損害。

實例 4

TNO155 和瑞博西尼在移植到免疫受損 Nu/Nu 小鼠中的多個譜系的原代人異種移植模型中的組合益處

【0129】藉由將患者腫瘤組織直接皮下植入到裸鼠建立人非小細胞肺癌（NSCLC）、結直腸癌（CRC）、頭頸部癌（HNSCC）、胰臟癌（Panc）、食管癌（Esoph SCC）、腎癌和卵巢癌的患者來源的異種移植（PDX）模型。對於每個譜系，評估的人原代模型的數目為：NSCLC = 32個模型、CRC = 38個模型、HNSCC = 33個模型、胰臟癌（Panc）= 21個模型、食管SCC = 30個模型、腎癌（renal）= 21個模型、卵巢癌（ovarian）= 18個模型。在劑量耐受良好水平下，每日藉由口服管飼法投與TNO155和瑞博西尼。以10 mg/kg BID的腫瘤穩定（tumoristatic）劑量投與TNO155，以75 mg/kg QD（這一劑量在小鼠中達到的暴露與在人中以400 mg QD的臨床相關劑量達到的暴露相似）給藥瑞博西尼。在單一藥劑劑量水平下進行TNO155和瑞博西尼的組合，並發現耐受良好。藉由評估接受治療的原發性腫瘤異種移植物群體中無腫瘤倍增的腫瘤模型的比例，評估TNO155與瑞博西尼的組合益處。

【0130】參見圖4中的結果，顯示了卡普蘭-梅爾（Kaplan-Meier）圖，其描繪了每種癌症類型的沒有倍增的腫瘤的比例相對時間的作圖。在多種適應症中（尤其是在NSCLC、CRC、HNSCC、食管SCC和腎癌中），TNO155和瑞博西尼的組合比TNO155或瑞博西尼單一療法更加有效。

【0131】 應理解，本文所述的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】

【0132】 無

【生物材料寄存】

【0133】 無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種包含(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]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物在製造用於治療癌症的藥物中之用途，其中該藥物進一步包含第二治療劑或將該藥物與第二治療劑組合投與，其中該第二治療劑為 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。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

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

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

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

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡咩-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

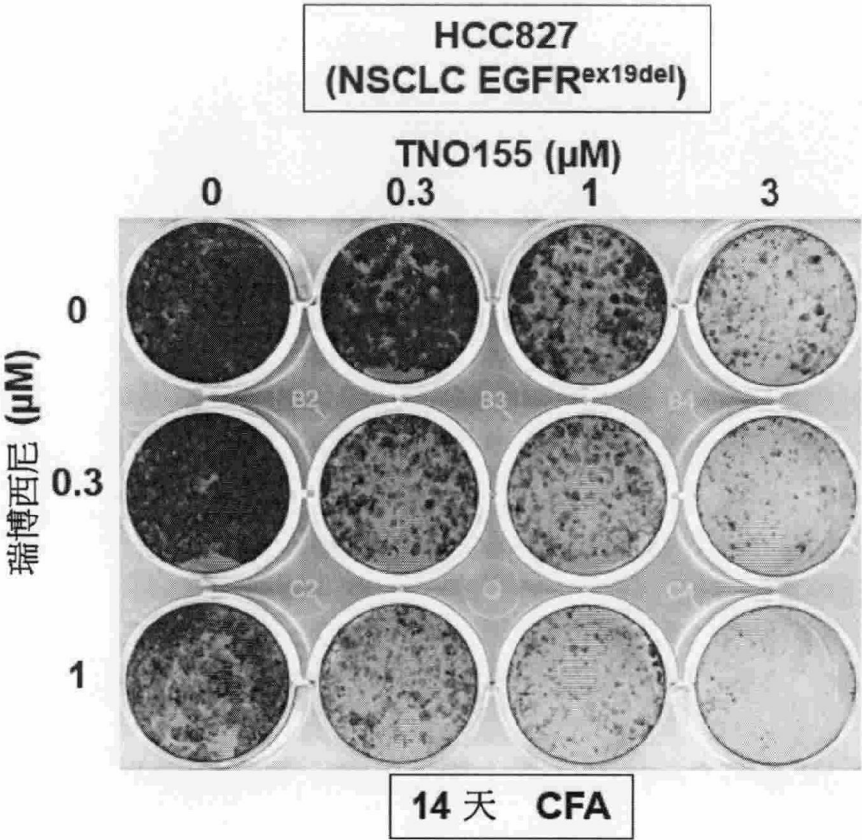
-4-胺以約 1.5 mg/天、或 3 mg/天、或 6 mg/天、或 10 mg/天、或 20 mg/天、或 30 mg/天、或 40 mg/天、或 50 mg/天、或 60 mg/天的劑量口服投與。

【第 7 項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中將 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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。

【第 8 項】 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中將 7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌咩-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。

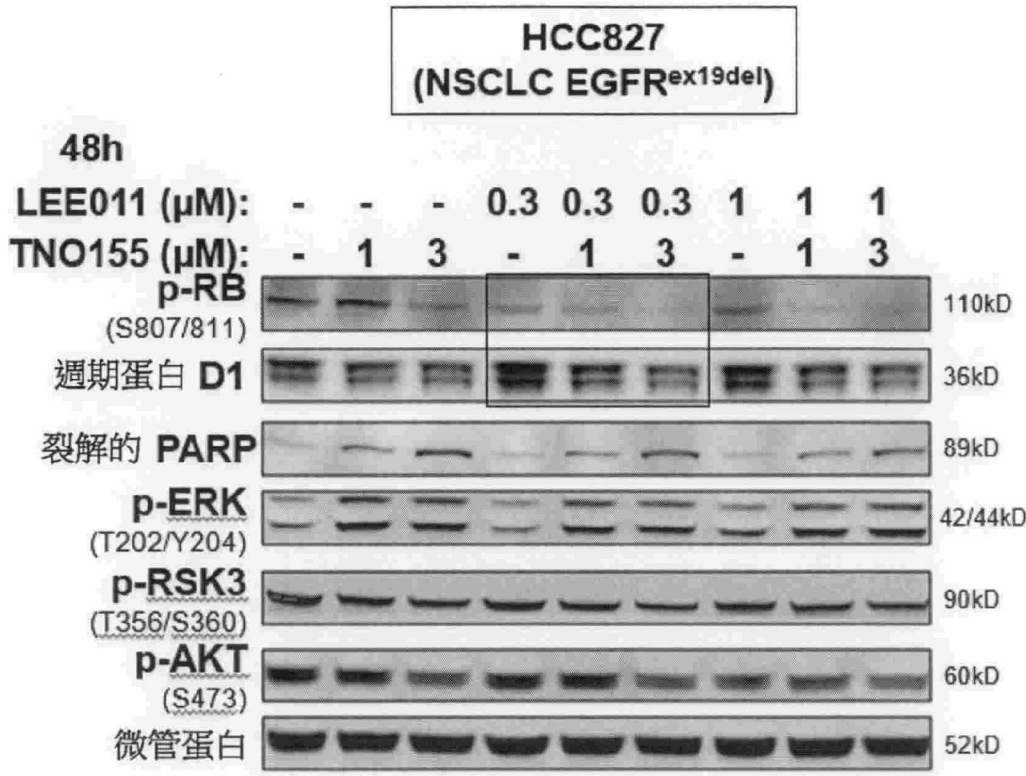
【發明圖式】

TNO155和瑞博西尼在EGFR^{mut} NSCLC細胞中的體外組合益處



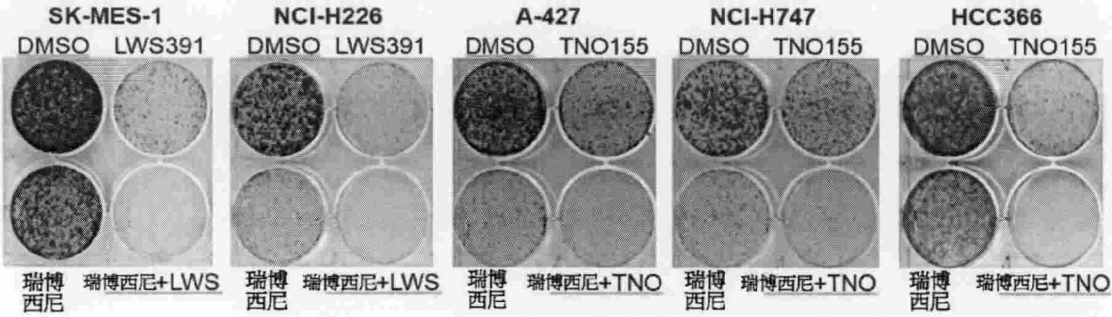
【圖 1】

在EGFR^{mut} NSCLC細胞中，TNO155阻止瑞博西尼誘導的週期蛋白D1積累



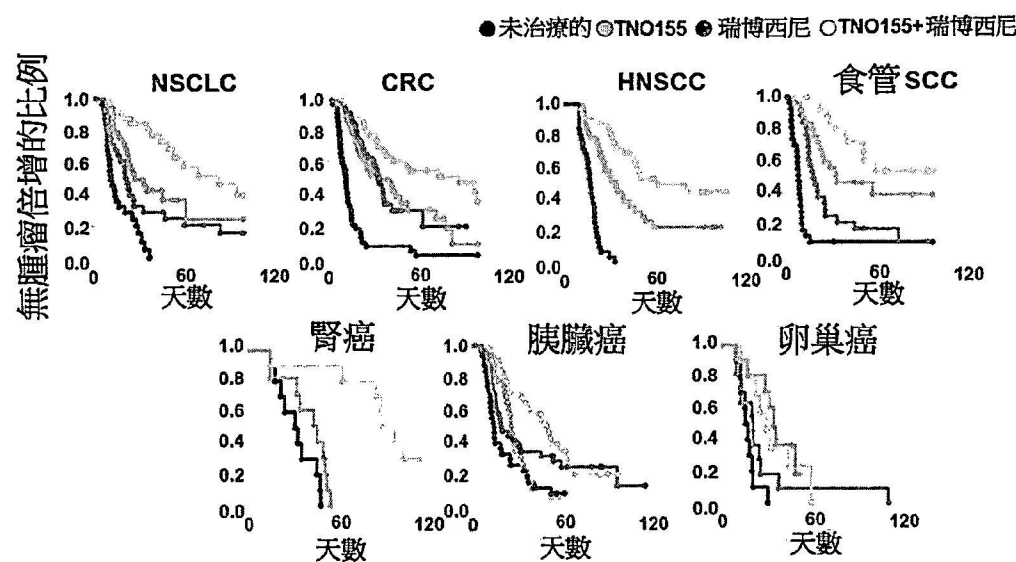
【圖 2】

SHP2i（TNO155和LWS391）和瑞博西尼在NSCLC和CRC細胞系中具有組合益處



【圖 3】

在PTX研究中，TNO155和瑞博西尼在多種適應症中比任一單一藥劑更有效



【圖 4】