I873485

(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 I873485 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：111146439　(22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/41 (2006.01)*　*A61K31/12 (2006.01)*

A61K31/495 (2006.01)　*A61K31/35 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/02　美國　63/285,457

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠 (美國) PFIZER INC.　(US)
美國

(72)發明人：安德斯　拉爾斯 ANDERS, LARS (US)；李　傑瑞 LI, JERRY (US)；林　敦敦 LIN, TUN TUN (US)；維納戴爾　泰德　里伊 VANARSDALE, TODD LEE (US)；韋　萍 WEI, PING (US)；楊　靜 YANG, JING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2019/207463A1　WO　2020/157652A2

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：25 項　圖式數：0　共 102 頁

(54)名稱

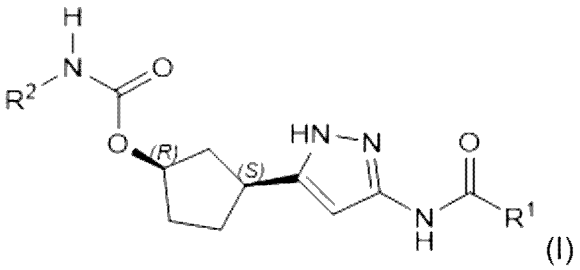
用於治療癌症之方法及包含 CDK2 抑制劑及 CDK4 抑制劑之給藥方案

(57)摘要

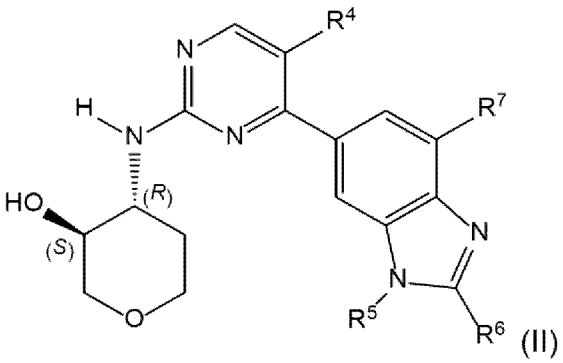
本發明係關於用於治療癌症之組合療法，其包含式(I)之 CDK2 抑制劑及式(II)之選擇性 CDK4 抑制劑，各自如本文進一步描述，視情況進一步與另外抗癌劑組合。

This disclosure relates to combination therapies for use in treating cancer, comprising a CDK2 inhibitor of Formula (I) and a selective CDK4 inhibitor of Formula (II), each as further described herein, optionally in further combination with an additional anti-cancer agent.

特徵化學式：



(I)



(II)

公告本

I873485

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之方法及包含CDK2抑制劑及CDK4抑制劑之給藥方案

【英文發明名稱】

METHODS AND DOSING REGIMENS COMPRISING A CDK2 INHIBITOR AND A CDK4 INHIBITOR FOR TREATING CANCER

【中文】

本發明係關於用於治療癌症之組合療法，其包含式(I)之CDK2抑制劑及式(II)之選擇性CDK4抑制劑，各自如本文進一步描述，視情況進一步與另外抗癌劑組合。

【英文】

This disclosure relates to combination therapies for use in treating cancer, comprising a CDK2 inhibitor of Formula (I) and a selective CDK4 inhibitor of Formula (II), each as further described herein, optionally in further combination with an additional anti-cancer agent.

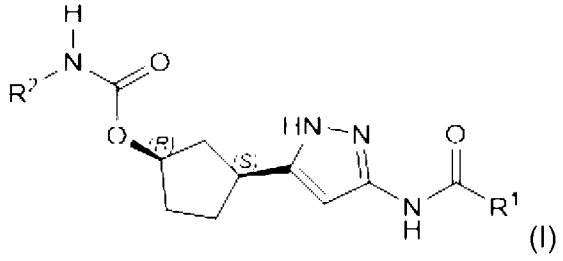
【指定代表圖】

無

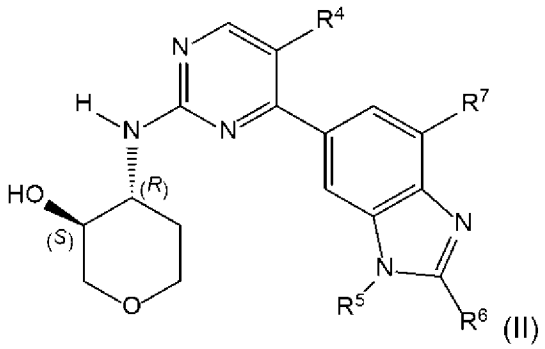
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)



(II)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之方法及包含CDK2抑制劑及CDK4抑制劑之給藥方案

【英文發明名稱】

METHODS AND DOSING REGIMENS COMPRISING A CDK2 INHIBITOR AND A CDK4 INHIBITOR FOR TREATING CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於治療有需要個體之癌症的方法及組合療法。特定言之，本發明係關於包含週期蛋白依賴性激酶2 (CDK2)抑制劑(諸如丙-2-基胺基甲酸(1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基]羰基}胺基)-1*H*-吡唑-5-基]環戊酯(下文PF-07104091)或其單水合物)以及選擇性週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)抑制劑(諸如1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(下文PF-07220060)或其醫藥學上可接受之鹽)組合，其中該組合視情況進一步與另外抗癌劑(諸如內分泌治療劑)組合。本發明亦係關於相關給藥方案、用途及醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 週期蛋白依賴型激酶(CDK)為重要的細胞酶，該等細胞酶在調控真核細胞分裂及增殖中執行必要功能。CDK抑制劑可適用於治療增殖性病症，包括癌症。

【0003】 CDK2之過度表現與細胞週期之失調相關。週期蛋白E/CDK2複合物在G1/S過渡、組蛋白生物合成及中心體複製之調控中發揮重要作用。週期蛋白D/Cdk4/6及週期蛋白E/Cdk2對視網膜母細胞瘤(RB)

之進行性磷酸化釋放G1轉錄因子E2F，且促進進入S期。S期早期的週期蛋白A/CDK2活化促進內源性受質磷酸化，從而准許DNA複製及E2F之不活化，從而使S期完成。(Asghar等人, The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14(2): 130-146)。

【0004】 週期蛋白E (用於CDK2之調控性週期蛋白)常常過度表現於癌症中。週期蛋白E擴增或過度表現一直與乳癌之不良結果相關。(Keyomarsi等人, Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med.* (2002) 347:1566-75)。週期蛋白E2 (CCNE2)過度表現與乳癌細胞之內分泌抗性相關，且已報導CDK2抑制使他莫昔芬(tamoxifen)耐藥性及CCNE2過度表現細胞的他莫昔芬或CDK4抑制劑敏感性恢復。(Caldon等人, Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* (2012) 11:1488-99；Herrera-Abreu等人, Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, *Cancer Res.* (2016) 76: 2301-2313)。亦報導週期蛋白E擴增有助於人類表皮生長因子受體2陽性(HER2+)乳癌中之曲妥珠單抗(trastuzumab)耐藥性。(Scaltriti等人, Cyclin E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients, *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108: 3761-6)。亦報導週期蛋白E過度表現在一定程度上引起基底細胞型及三陰性乳癌(TNBC)以及發炎性乳癌。(Elsawaf及Sinn, Triple Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations, *Breast Care* (2011) 6:273-

278；Alexander等人, Cyclin E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14897-14911。)

【0005】在PALOMA-3試驗之基因表現分析中發現高CCNE1 mRNA表現與對帕柏西利(palbociclib)之相對耐藥性相關，從而表明CDK2抑制在降低或克服對CDK4/6抑制之抗性中的作用。(Turner等人, Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer, *J. Clin. Oncol.* (2019) 37:1169-1178)。週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現亦與卵巢癌、胃癌、子宮內膜癌及其他癌症之不良結果相關。(Nakayama等人, Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, *Cancer* (2010) 116: 2621-34；Etemadmoghadam等人, Resistance to CDK2 Inhibitors Is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer, *Clin Cancer Res* (2013) 19: 5960-71；Au-Yeung等人, Selective Targeting of Cyclin E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cyclin-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition, *Clin. Cancer Res.* (2017) 23:1862-1874；Ayhan等人, CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis, *Modern Pathology* (2017) 30: 297-303；Ooi等人, Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization, *Hum Pathol.* (2017) 61: 58-67；Noske等人, Detection

of CCNE1/URI (19q12) amplification by in situ hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805)。

【0006】 CDK4及CDK6為G1-S核查點處之細胞週期進程的重要調控因子，其受D型週期蛋白及INK4內源性CDK抑制劑(諸如$p16^{INK4a}$(CDKN2A))控制。據報導，D型週期蛋白-CDK4/6-INK4-視網膜母細胞瘤(Rb)路徑之失調與內分泌治療耐藥性之發展相關。

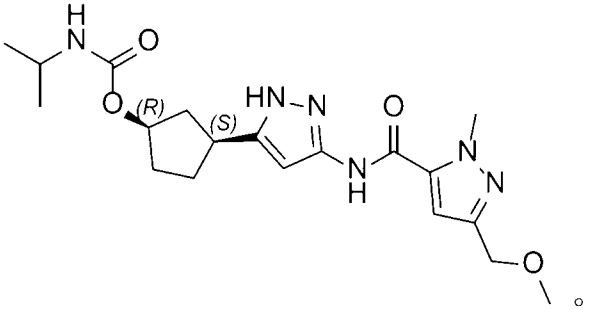
【0007】 CDK4/6抑制已成為用於癌症療法，尤其用於治療內分泌耐藥性乳癌(BC)之有前景的策略。(Rani, A.等人, Endocrine Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer-From Mechanism to Therapy. Front Endocrinol (Lausanne) 10:245, 2019)。

【0008】 CDK4/6抑制劑(例如，帕柏西利、阿貝西利(abemaciclib)、利波西利(ribociclib))與內分泌療法組合給藥時顯著提高患有HR-陽性/HER2-陰性晚期或轉移性乳癌之患者的無進展存活期及/或總存活期。(Spring, L.M.等人, Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. Lancet, 395, 817-827, 2020)。然而，CDK4/6抑制劑已與劑量限制性血液毒性、原發性嗜中性白細胞減少症及胃腸道毒性相關。如同其他激酶抑制劑，CDK4/6抑制劑之有效性可隨時間推移因出現原發性或獲得性耐藥性而受到限制。

【0009】 新出現的資料表明週期蛋白D3-CDK6可與所觀測血液毒性有關。(Malumbres等人, Mammalian Cells Cycle without the D-type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6, (2004) Cell 118(4):493-504；

Sicinska等人, Essential Role for Cyclin D3 in Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Driven Expansion of Neutrophil Granulocytes (2006), Mol. Cell Biol 26(21): 8052-8060;Cooper等人, A unique function for cyclin D3 in early B cell development, (2006), Nat. Immunol. 5(7):489-497)。已將CDK4鑑別為許多乳癌之單一致癌驅動因子。因此，由於與雙重CDK4/6抑制劑相比更高及/或連續給藥之潛能，CDK4選擇性抑制劑可提供改良之安全型態或增強之總體功效。

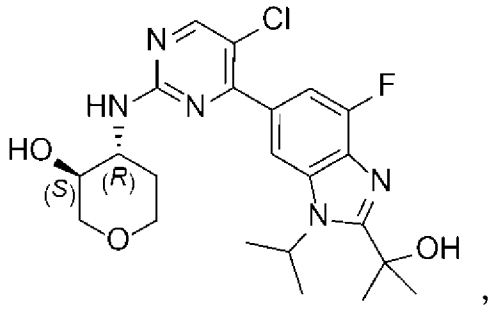
【0010】 化合物丙-2-基胺基甲酸(1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基]羰基}胺基)-1*H*-吡唑-5-基]環戊酯(下文PF-07104091)為CDK2之強效及選擇性抑制劑，其具有以下結構：



。

【0011】 PF-07104091 (Pfizer Inc.)當前處於用於治療某些癌症之臨床開發中。PF-07104091之製備揭示於國際專利公開案第WO 2020/157652號及美國專利第11,014,911號中，其各者之內容以全文引用之方式併入本文中。PF-07104091亦具有如由ChemDraw 20.1.1.生產的名稱異丙基胺基甲酸(1R,3S)-3-(3-(3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-1H-吡唑-5-基)環戊酯。

【0012】 化合物1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(下文PF-07220060)為CDK4之強效及選擇性抑制劑，其具有以下結構：



，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 PF-07220060 (Pfizer Inc.)當前處於用於治療某些癌症之臨床開發中。PF-07220060之製備揭示於國際專利公開案第WO 2019/207463號及美國專利第10,766,884號中，其各者之內容以全文引用之方式併入本文中。PF-07220060亦具有如由ChemDraw 20.1.1生產的名稱(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇。

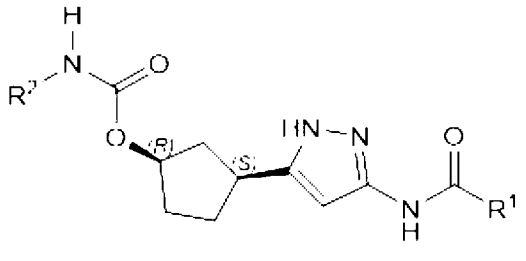
【0014】 仍需要經改良之用於治療癌症之療法。咸信本文所揭示之組合、方法、給藥方案及用途具有一或多個優點，諸如比單獨用任一治療劑治療更大的功效；降低藥物-藥物相互作用之潛能；實現經改良之給藥排程的潛能；降低副作用之潛能；克服抗性機制之潛能及類似者。

【發明內容】

【0015】 本發明係關於用於治療有需要個體之癌症的方法、組合、給藥方案、用途及醫藥組合物，其包含式(I)之選擇性CDK2抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及選擇性CDK4抑制劑，諸如式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

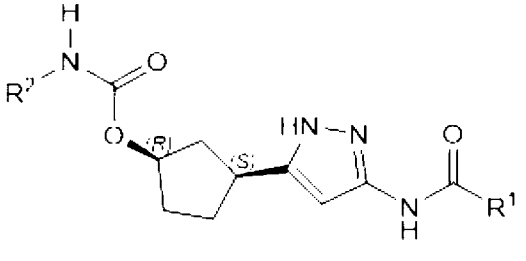
(b)一定量之選擇性週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)抑制劑；

其中(a)及(b)之量一起有效治療癌症。

【0017】 在此態樣之一些實施例中，本發明提供一種方法，其進一步包含向個體投與：(c)一定量之另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)中之量一起有效治療癌症。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視

情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

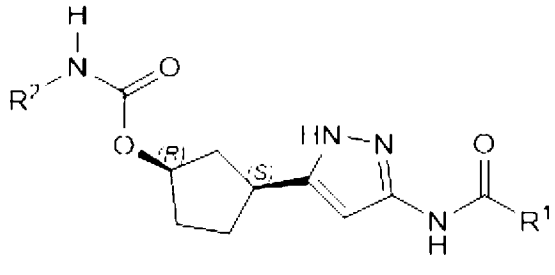
(b)選擇性週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)抑制劑；

其中(a)及(b)之組合有效治療癌症。

【0019】 在此態樣之一些實施例中，該組合進一步包含(c)另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)之組合有效治療癌症。

【0020】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各

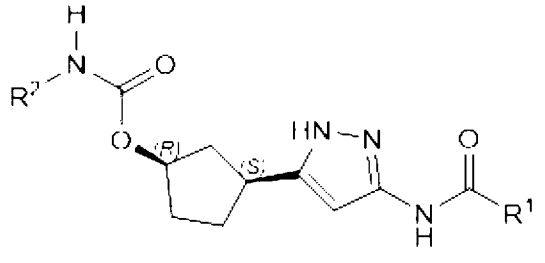
C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)選擇性週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)抑制劑。

【0021】 在此態樣之一些實施例中，供使用之組合進一步包含(c)另外抗癌劑。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

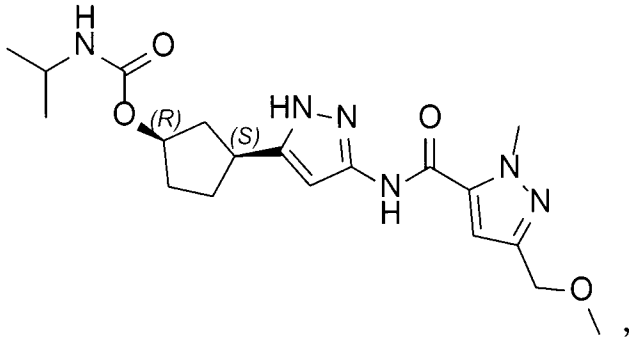
(b)選擇性週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)抑制劑；

其中組合之用途有效治療癌症。

【0023】 在此態樣之一些實施例中，該組合進一步包含(c)另外抗癌劑，其中(a)、(b)及(c)之組合之用途有效治療癌症。

【0024】 在本文中之方法、組合及用途中之各者之較佳實施例中，式(I)化合物為丙-2-基胺基甲酸(1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(甲氧基甲基)-1-甲基-

1*H*-吡唑-5-基]羰基}胺基)-1*H*-吡唑-5-基]環戊酯(PF-07104091)，CDK2之強效抑制劑，其具有以下結構：

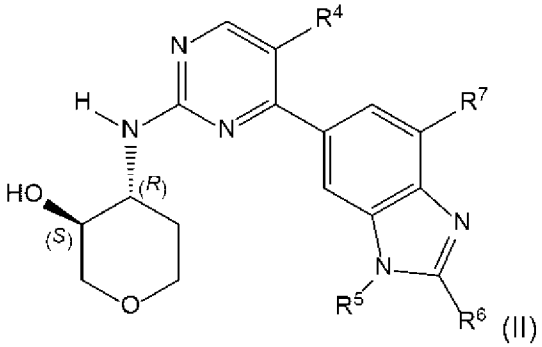


或其單水合物。

【0025】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之尤佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091單水合物。

【0026】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，式(I)化合物及選擇性CDK4抑制劑之組合為協同的。在本文所描述之方法、組合及用途之一些實施例中，式(I)化合物、CDK4抑制劑及另外抗癌劑之組合為協同的。

【0027】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，選擇性CDK4抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷

基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

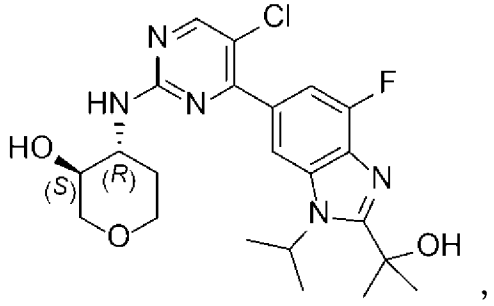
R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基。

【0028】 在較佳實施例中，式(II)化合物為1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(PF-07220060)，CDK4之強效及選擇性抑制劑，其具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之較佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091或其醫藥學上可接受之溶劑合物，且式(II)化合物為PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之尤佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091單水合物，且式(II)化合物為PF-07220060。

【0030】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，本發明進一步包含一或多種另外抗癌劑。在較佳實施例中，癌症為乳

癌(包括HR+/HER2-乳癌)且另外抗癌劑為內分泌治療劑。在一些此類實施例中，內分泌治療劑為芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)或選擇性雌激素受體調節劑(SERM)。在較佳實施例中，內分泌治療劑為來曲唑(letrozole)或氟維司群(fulvestrant)。

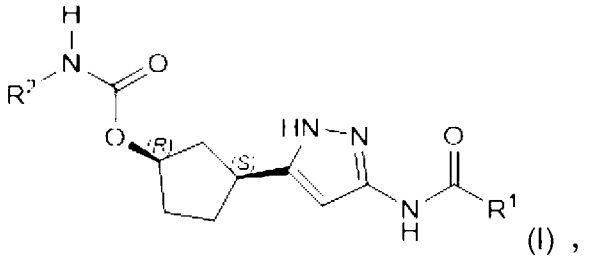
【0031】 本文所描述之方法、組合及用途中之各者之實施例可與一或多個其他實施例組合，其限制條件為此等實施例彼此不一致。

【實施方式】

【0032】 藉由參考以下對本發明之較佳實施例之以下詳細描述以及其中包括之實例，可更容易地理解本發明。應理解，本文所用之術語係出於僅描述具體實施例之目的且並非意欲為限制性的。應進一步理解，除非在本文中加以特定限制，否則本文所用之術語具有其在相關技術中所知的傳統含義。

【0033】 E1. 一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

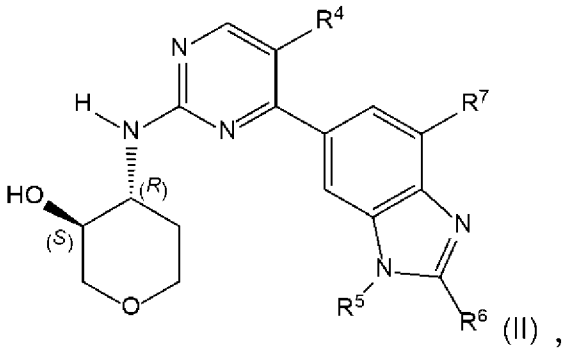
R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)一定量之式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基；

其中(a)及(b)之量一起有效治療癌症。

【0034】 E2. 如實施例E1之方法，其進一步包含向該個體投與：(c)一定量之另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)中之量一起有效治療癌症。

【0035】 E3. 如實施例E1或E2之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、膀胱癌、大腸癌、

子宮癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【0036】 E4. 如實施例E2或E3之方法，其中該癌症為激素受體陽性(HR+)乳癌且該另外抗癌劑為選自由以下組成之群的內分泌治療劑：芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。

【0037】 E5. 如實施例E4之方法，其中該內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【0038】 E6. 如實施例E1至E3中任一項之方法，其中該癌症為肺癌。

【0039】 E7. 如實施例E6之方法，其中該肺癌為小細胞肺癌(SCLC)。

【0040】 E8. 如實施例E7之方法，其中該SCLC之特徵在於視網膜母細胞瘤(RB)功能之喪失。

【0041】 E9. 如實施例E6之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0042】 E10. 如實施例E9之方法，其中該NSCLC為肺鱗狀細胞癌(LUSC)或肺腺癌(LUAD)。

【0043】 E11. 如實施例E10之方法，其中該NSCLC為KRAS驅動之肺腺癌(LUAD)。

【0044】 E12. 如實施例E1至E11中任一項之方法，其中該式(I)化合物為丙-2-基胺基甲酸(1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基]羰基}胺基)-1*H*-吡唑-5-基]環戊酯(PF-07104091)單水合物。

【0045】 E13. 如實施例E12之方法，其中PF-07104091之量為約

75 mg至約500 mg BID。

【0046】 E14. 如實施例E13之方法，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約150 mg BID或約225 mg BID。

【0047】 E15. 如實施例E12之方法，其中PF-07104091之量為約100 mg至約500 mg BID。

【0048】 E16. 如實施例E15之方法，其中PF-07104091之量為約150 mg至約300 mg BID。

【0049】 E17. 如實施例E15或E16之方法，其中PF-07104091之量為約150 mg BID、約225 mg BID或約300 mg BID。

【0050】 E18. 如實施例E1至E17中任一項之方法，其中該式(II)化合物為1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(PF-07220060)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 E19. 如實施例E18之方法，其中PF-07220060之量為約100 mg至約500 mg BID。

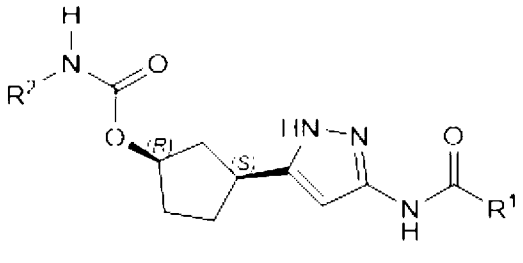
【0052】 E20. 如實施例E19之方法，其中PF-07220060之量為約300 mg至約500 mg BID。

【0053】 E21. 如實施例E20之方法，其中PF-07220060之量為約100 mg BID、約200 mg BID或約300 mg BID。

【0054】 E22. 如實施例E19或E20之方法，其中PF-07220060之量為約300 mg BID或約400 mg BID。

【0055】 E23.一種組合，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

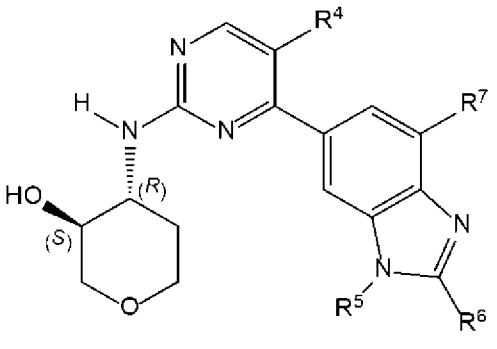
R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基；

其中(a)及(b)之組合有效治療癌症。

【0056】 E24. 如實施例E23之組合，其進一步包含(c)另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)之組合有效治療癌症。

【0057】 E25. 如實施例E23或E24之組合，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、膀胱癌、大腸癌、子宮癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【0058】 E26. 如實施例E24或E25之組合，其中該癌症為激素受體陽性(HR+)乳癌且該另外抗癌劑為選自由以下組成之群的內分泌治療劑：芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。

【0059】 E27. 如實施例E26之組合，其中該內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【0060】 E28. 如實施例E23至E25中任一項之組合，其中該癌症為肺癌。

【0061】 E29. 如實施例E28之組合，其中該肺癌為小細胞肺癌(SCLC)。

【0062】 E30. 如實施例E29之組合，其中該SCLC之特徵在於視網膜母細胞瘤(RB)功能之喪失。

【0063】 E31. 如實施例E28之組合，其中該肺癌為非小細胞肺癌

(NSCLC)。

【0064】 E32. 如實施例E31之組合，其中該NSCLC為肺鱗狀細胞癌(LUSC)或肺腺癌(LUAD)。

【0065】 E33. 如實施例E32之組合，其中該NSCLC為KRAS驅動之肺腺癌(LUAD)。

【0066】 E34. 如實施例E23至E33中任一項之組合，其中該式(I)化合物為丙-2-基胺基甲酸(1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基]羰基}胺基)-1*H*-吡唑-5-基]環戊酯(PF-07104091)單水合物。

【0067】 E35. 如實施例E34之組合，其中PF-07104091之量為約50 mg至約250 mg BID。

【0068】 E36. 如實施例E35之組合，其中PF-07104091之量為約75 mg至約150 mg BID。

【0069】 E37. 如實施例E35或E36之組合，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約100 mg BID、約125 mg BID或約150 mg BID。

【0070】 E38. 如實施例E35之組合，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約150 mg BID或約225 mg BID。

【0071】 E39. 如實施例E23至E38中任一項之組合，其中該式(II)化合物為1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(PF-07220060)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0072】 E40. 如實施例E39之組合，其中PF-07220060之量為約100 mg至約500 mg BID。

【0073】 E41. 如實施例E40之組合，其中PF-07220060之量為約

300 mg至約500 mg BID。

【0074】 E42. 如實施例E40或E41之組合，其中PF-07220060之量為約300 mg BID或約400 mg BID。

【0075】 E43. 如實施例E40之方法，其中PF-07220060之量為約100 mg BID、約200 mg BID或約300 mg BID。

【0076】 E44. 一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之PF-07104091；及

(b)一定量之PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；

其中(a)及(b)之量一起有效治療癌症。

【0077】 E45. 一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之PF-07104091；

(b)一定量之PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c)一定量之另外抗癌劑；

其中(a)、(b)及(c)之量一起有效治療癌症。

【0078】 E46. 如實施例E44或E45之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、膀胱癌、大腸癌、子宮癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【0079】 E47. 如實施例E44至E46中任一項之方法，其中該癌症為激素受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)乳癌。

【0080】 E48. 如實施例E45至E47中任一項之方法，其中該另外抗癌劑為選自由以下組成之群的內分泌治療劑：芳香酶抑制劑、SERM及

SERD。

【0081】 E49. 如實施例E48之方法，其中該內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【0082】 E50. 如實施例E44至E46中任一項之方法，其中該癌症為肺癌。

【0083】 E51. 如實施例E50之方法，其中該肺癌為小細胞肺癌(SCLC)。

【0084】 E52. 如實施例E51之方法，其中該SCLC之特徵在於視網膜母細胞瘤(RB)功能之喪失。

【0085】 E53. 如實施例E50之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0086】 E54. 如實施例E53之方法，其中該NSCLC為肺鱗狀細胞癌(LUSC)或肺腺癌(LUAD)。

【0087】 E55. 如實施例E54之方法，其中該NSCLC為KRAS驅動之肺腺癌(LUAD)。

【0088】 E56. 如實施例E44至E55中任一項之方法，其中PF-07104091之量為約50 mg至約250 mg BID。

【0089】 E57. 如實施例E56之方法，其中PF-07104091之量為約75 mg至約150 mg BID。

【0090】 E58. 如實施例E56或E57之方法，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約100 mg BID、約125 mg BID或約150 mg BID。

【0091】 E59. 如實施例E56或E57之方法，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約150 mg BID或約225 mg BID。

【0092】 E60. 如實施例E44至E59中任一項之方法，其中該式(II)化合物為1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(PF-07220060)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0093】 E61. 如實施例E60之方法，其中PF-07220060之量為約100 mg至約500 mg BID。

【0094】 E62. 如實施例E61之方法，其中PF-07220060之量為約300 mg至約500 mg BID。

【0095】 E63. 如實施例E61之方法，其中PF-07220060之量為約100 mg BID、約200 mg BID或約300 mg BID。

【0096】 E64. 如實施例E61或E62之方法，其中PF-07220060之量為約300 mg BID或約400 mg BID。

【0097】 E65. 如實施例E1至E22中任一項之方法，其中該癌症為CDK4/6抑制劑耐藥性癌症。

【0098】 E66. 如實施例E65之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕柏西利。

【0099】 E67. 如實施例E1或E22中任一項之方法，其中該個體先前已用CDK4/6抑制劑治療。

【0100】 E68. 如實施例E67之方法，其中該CDK4/6抑制劑為帕柏西利。

【0101】

定義：

除非另外規定，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該

(the)」包括複數個參考物。舉例而言，「一」取代基包括一或多個取代基。

【0102】 在不存在非特定揭示於本文中之任何要素之情況下，可適當地實踐本文所描述之本發明。因此，舉例而言，在本文之各情況下，術語「包含(comprising(」、「基本上由……組成(consisting essentially of)」及「由……組成(consisting of)」中之任一者可經另兩個術語中之任一者置換。

【0103】 當由一般熟習此項技術者考慮時，術語「約」意謂具有屬於可接受之平均值誤差標準內之值。在一些實施例中，術語「約」意謂在指示值之±10%內。舉例而言，應理解，約150 mg之劑量意謂劑量可在135 mg與165 mg之間變化。

【0104】 術語「癌症」、「癌性」或「惡性」係指或描述哺乳動物中之生理學病狀，其特徵典型地在於不受調控之細胞生長。如本文所使用，癌症可指由異常細胞生長引起之任何惡性及/或侵襲性生長或腫瘤，包括針對形成其之細胞類型命名的實體腫瘤，以及血液、骨髓或淋巴系統之癌症。實體腫瘤之實例包括(但不限於)肉瘤及癌瘤。血液癌症之實例包括但不限於白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。術語癌症包括但不限於源自身體特定部位之原發性癌症、自開始之位置擴散至身體其他部分之轉移性癌症、原始原發性癌症在緩解後之復發及作為個人之新原發性癌症之第二原發性癌症，其病史中的前一種癌症與後一種癌症類型不同。

【0105】 如本文所使用，「PF-07104091」可指PF-07104091游離鹼及/或PF-07104091單水合物。在較佳實施例中，如本文中所提及之PF-07104091為PF-07104091單水合物。

【0106】如本文所使用，「劑量限制毒性」(DLT)係指例如PF-07104091或本文所描述之另一種藥劑之劑量，其為劑量進一步增加的禁忌。

【0107】如本文所使用，「最大耐受劑量」(maximum tolerated dose；MTD)係指不引起不可接受之副作用或不耐受毒性的PF-07104091或本文所描述之另一種藥劑之最高劑量。基於所觀測DLT率使用mTPI估計MTD。

【0108】術語「患者」或「個體」係指所需治療或參與臨床試驗、流行病研究或用作對照的任何單個個體，包括人類及哺乳動物獸醫學患者，例如家畜，諸如牛、馬、狗及貓；非人類靈長類動物，諸如猴；實驗室動物，諸如大鼠、小鼠、天竺鼠；及圈養的野生動物，諸如獅子、老虎及類似者。在較佳實施例中，個體為人類。

【0109】在一些實施例中，個體為成年個體。在一些實施例中，成年個體為任何絕經狀態之女性或男性。在一些此類實施例中，個體為絕經後女性或男性。在一些此類實施例中，個體為絕經後女性。在一些此類實施例中，個體為絕經前或圍絕經期女性。在一些此類實施例中，個體為用促黃體素釋放激素(LHRH)促效劑治療之絕經前或圍絕經期女性。在一些此類實施例中，個體為男性。在一些此類實施例中，個體為用LHRH促效劑治療之男性。在一些實施例中，個體為年齡在出生與18歲之間的人類兒童。在一些實施例中，個體為年齡在出生與15歲之間的患有兒科癌症的兒童。

【0110】出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之一或多者：減小(或毀壞)贅生性或癌細胞之增殖；抑制癌轉移或贅

生性細胞；使腫瘤大小縮小或減小；緩解癌症；減少由癌症引起之症狀；增加罹患癌症之彼等患者之生活品質；減少治療癌症所需之其他藥品之劑量；延緩癌症之進展；治癒癌症；克服癌症之一或多種耐藥性機制；及/或延長癌症患者之存活期。對癌症之積極治療效果可以多種方式量測(參見例如W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50增刊 1:1S-10S (2009)。舉例而言，關於腫瘤生長抑制(T/C)，根據國家癌症研究所(National Cancer Institute；NCI)標準，T/C小於或等於42%為抗腫瘤活性之最低水準。T/C ＜10%視為高抗腫瘤活性水準，其中T/C (%) =經治療之腫瘤體積中值/對照之腫瘤體積中值× 100。

【0111】 本文中之方法、組合及用途之治療效果可參考以下中之任一者定義：部分反應(PR)、完全反應(CR)、無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)、反應持續時間(DoR)、總反應率(ORR)或總存活期(OS)。在一些實施例中，對本文所揭示之組合、方法或用途的反應為使用RECIST v1.1反應準則評定之PR、CR、PFS、DFS、DoR、ORR或OS中之任一者(Eisenhauer等人, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (版本1.1), *Eur J of Cancer*, 2009; 45(2):228-47)。

【0112】 在一些實施例中，本文中之方法、組合及用途與新輔助療法、輔助療法、一線療法、二線療法或三線或更晚線療法有關。在如本文進一步描述之各情況下，癌症可為局部、晚期或轉移性的，且干預可在沿疾病連續帶之時刻(亦即，癌症之任何階段)進行。

【0113】 有效治療個體之癌症的組合、方法或用途之治療方案可根據以下因素變化，諸如個體之疾病狀態、年齡及體重，及療法引發個體之

抗癌反應的能力。儘管本文所揭示之態樣中之任一者之實施例可能未有效地在每一個體中達成積極治療效果，但其應在藉由此項技術中已知的任何統計檢驗所測定的統計顯著數目之個體中達成積極治療效果，該檢驗諸如司圖頓t檢驗(Student's t-test)、chi2檢驗、曼-惠特尼U檢驗(U-test according to Mann and Whitney)、克拉斯卡-瓦立斯檢驗(Kruskal-Wallis test) (H檢驗)、喬卡契爾-特普斯特拉特檢驗(Jonckheere-Terpstrat-test)及威爾康檢驗(Wilcon on-test)。

【0114】 如本文所使用，供使用及/或用於治療個體之「有效量」或「治療有效量」係指以單個或多個劑量單獨的或與一或多種其他藥劑、治療、方案或治療方案組合提供任何持續時間(短暫、中期或長期)之可偵測反應、在個體中提供所需結果或為個體提供任何可量測或可偵測程度或持續任何持續時間(例如，持續數小時、數天、數月、數年，處於緩解或治癒)的客觀或主觀益處的量。此類量通常有效於在可量測程度上改善疾病、或疾病之一種、多種或所有副作用/症狀、後果或併發症，但認為降低或抑制疾病之進展或惡化或提供疾病之穩定性(亦即，不惡化)狀態亦為令人滿意的結果。術語「治療有效量」亦意謂在向個體投與後有效於產生所需治療作用的活性劑之量，例如阻止癌性腫瘤之生長或引起癌性腫瘤之縮小。

【0115】 有效量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重之因素而不同。對於防治性用途，有益或所需結果可包括消除或降低疾病風險、減輕疾病嚴重程度或延遲疾病發作。對於治療性用途，有益或所需結果可包括降低疾病發病率或改善疾病之一或多種症狀、降低用於治療疾病之另一藥物之劑量、增強用於治療疾病之另一藥物之功效或安全性、延遲

疾病惡化時間或延長存活期。

【0116】 如本文所使用，「治療週期」係指包含投與一或多種藥劑的時段，各治療週期之間具有或不具有停藥期。治療週期可為連續的，亦即治療週期之間無停藥期。替代地，治療週期可為間斷的且包括治療週期之間的停藥期(亦即，停止治療一或多天或週的劑量中斷時段)。在此類情況下，另一藥劑在停藥期之投與不應干擾或不利於本文所描述之一或多種藥劑之投與。

【0117】 舉例而言，分別具有14或21天治療期接著7天停藥期(亦即，治療中斷)的21天或28天治療週期為間斷性治療週期之實例。具有2或3週治療期及1週停止治療之治療週期有時分別稱為2/1-週或3/1-週治療週期。替代地，間斷性治療週期可包含7天週期，其中5天治療及2天不治療。

【0118】 如本文所使用，術語「改善」係指特定疾病之症狀或臨床徵象特徵之程度、嚴重程度、頻率及/或可能性的任何減少。「症狀」係指疾病或個體病狀之任何主觀跡象。

【0119】 如本文所使用，「治療(treat)」或「治療(treating)」癌症及/或癌症相關疾病意謂向患有癌症或經診斷患有癌症之個體、患者或個人投與根據本發明之單療法或組合療法，以達成至少一種積極的治療效果，諸如(例如)癌細胞之數目減少、腫瘤大小減小、浸潤至周邊器官之癌細胞的比率下降或腫瘤轉移或腫瘤生長速率下降，逆轉、緩解、抑制此病症或病狀之進展，或預防應用此術語之病症或病狀或此病症或病狀之一或多種症狀。除非另外指示，否則如本文中所使用之術語「治療」係指如緊接上文所定義之「治療」般的治療行為。術語「治療」亦包括對個體之輔助治

療及新輔助治療。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之一或多者：減小(或毀壞)贅生性或癌細胞之增殖；抑制癌轉移或贅生性細胞；使腫瘤大小縮小或減小；緩解癌症；減少由癌症引起之症狀；增加罹患癌症之彼等之生活品質；減少治療癌症所需之其他藥品之劑量；延緩癌症之進展；治癒癌症；克服癌症之一或多種耐藥性機制；及/或延長癌症患者之存活期。可以多種方式量測癌症中之積極治療性作用(參見W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009))。

【0120】「腫瘤」在應用於經診斷患有或疑似患有癌症之個體時係指任何大小之惡性或潛在惡性贅瘤或組織塊狀物，且包括原發性腫瘤及繼發性贅瘤。實體腫瘤為通常不含囊腫或液體區域之組織之異常生長或塊狀物。實體腫瘤之實例為肉瘤、癌瘤及淋巴瘤。白血病(血液癌)通常不形成實體腫瘤(國家癌症研究所(National Cancer Institute)，癌症術語詞典(Dictionary of Cancer Terms))。

【0121】如本文所使用，術語「組合」或「組合療法」係指作為化合物或以醫藥組合物或藥劑之形式投與組合療法之兩種或更多種治療劑。組合療法可依序地、並行地或同時投與。

【0122】當投與兩種或更多種藥劑之組合療法時，該等藥劑可在同一治療週期或使用不同週期投與。在較佳實施例中，PF-07104091係以28天週期持續投與。在較佳實施例中，PF-07220060係以28天週期持續投與。氟維司群通常在第一個治療週期之第1天、第15天、第29天肌內投與且之後每月一次投與。來曲唑通常係以28天治療週期持續投與。

【0123】本文所描述之方法及組合療法之各治療劑可作為化合物或以包含治療劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑的醫藥

組合物(在本文中亦稱為藥劑)形式根據醫藥實踐進行投與。

【0124】 術語「依序(sequential)」或「依序(sequentially)」係指單獨或以藥劑形式相繼投與組合療法之各治療劑，其中各治療劑可以任何次序進行投與。依序投與可尤其適用於當組合療法中之治療劑呈不同劑型(例如，一種藥劑為錠劑且另一藥劑為無菌液體)時，及/或藥劑係根據不同給藥排程進行投與，例如一種藥劑每日投與，且第二藥劑以更低頻率(諸如每週)投與。

【0125】 術語「並行地」係指單獨或以單獨的藥劑形式投與組合療法中之各治療劑，其中第二治療劑緊接在第一治療劑之後投與，但治療劑可以任何次序進行投與。在一較佳實施例中，治療劑並行地進行投與。

【0126】 術語「同時」係指在同一藥劑中，例如以在單一劑型中包含兩種或更多種藥物之固定劑量組合的形式投與組合療法之各治療劑。

【0127】 「給藥方案」係指投與一或多種藥物、化合物或組合物之時段，其包含一或多個治療週期，其中各治療週期可包括以不同時間、頻率或量使用相同或不同的投與途徑來投與一或多種藥劑。可視需要進行投與或給藥方案之重複或投與或給藥方案之調整以達成所需治療作用。

【0128】 「BID」或「bid」係指一天兩次投與藥物、化合物或組合物。

【0129】 「QD」或「qd」係指一天一次投與藥物、化合物或組合物。

【0130】 「TID」或「tid」係指一天三次投與藥物、化合物或組合物。

【0131】 術語「添加劑」意謂兩種或更多種藥物、化合物或組合物

之組合之結果不超過單獨的各藥物、化合物或組合物之總和。

【0132】術語「協同性」或「協同的」意謂兩種或更多種藥物、化合物或組合物之組合之結果大於單獨的各藥物、化合物或組合物之總和。提供協同效應之組合可稱為協同組合。

【0133】「協同量」為產生協同效應的組合中兩種或更多種藥物、化合物或組合物之量。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))、洛伊相加方程式(equation of Loewe additivity) (Loewe, S.及Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926))及中位數效應方程式(median-effect equation) (Chou, T. C.及Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))之適合方法來計算。上文所提及之各方程式可應用於實驗資料以產生幫助評定藥物組合之效果的對應圖表。與上文提及之方程式相關的對應圖分別為濃度-效應曲線、等效線圖曲線及組合指數曲線。Ma & Motsinger-Reif, Current Method for Quantifying Drug Synergism, Proteom. Bioinform (2019) 1(2):43-48；Tang等人, What is Synergy? The Saariselkä Agreement Revisited, Front Pharmacol. (2015) 章節181, 6: 1-5。

【0134】本文中所有對式(I)之CDK2抑制劑或對式(II)之CDK4抑制劑之提及包括(在化學上可行之程度下)對其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及複合物及對其醫藥學上可接受之鹽之溶劑合物、水合物及複合物的提及，且包括其非晶形及多晶形式、立體異構物及經同位素標記之型式。

【0135】如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留親

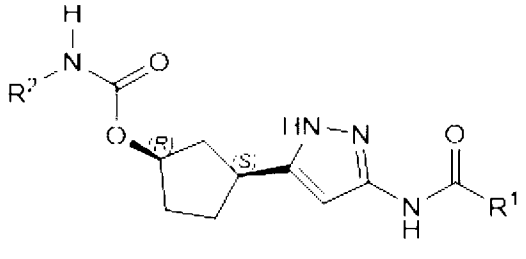
本化合物之生物有效性及特性的鹽。除非另外指明，否則如本文所使用，片語「醫藥學上可接受之鹽」包括可存在於本文所揭示之式之化合物中的酸性或鹼性基團之鹽。舉例而言，本質上呈鹼性之化合物可能夠與各種無機及有機酸形成廣泛多種鹽。可用於製備此類鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒酸加成鹽，亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽的彼等酸。適用於單酸及二酸加成鹽的陰離子之實例包括但不限於乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、癸酸鹽、依地酸鹽、乙二磺鹽、依託酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、己酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海卓胺、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲磺醯鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物及戊酸鹽。替代地，本質上呈酸性之化合物可能夠與形成無毒鹼鹽之藥理學上可接受之陽離子形成鹼鹽。此類無毒鹼鹽包括但不限於衍生自此類藥理學上可接受之陽離子(諸如鹼金屬陽離子(例如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣及鎂))的彼等鹼鹽、銨或水溶性胺加成鹽(諸如N-甲基葡糖胺(葡甲胺))及低碳烷醇銨，及醫藥學上可接受之有機胺之其他鹼鹽。適用於此類鹽的陽離子之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽及其他陽離子，包括鋁、精胺酸、苯乍生(benzathine)、鈣、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙醇

胺、乙二胺、離胺酸、鎂、組胺酸、鋰、葡甲胺、鉀、普魯卡因(procaine)、鈉、三乙基胺及鋅。鹽可藉由習知技術製備。亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。關於合適的鹽之綜述，參見Stahl及Wermuth之Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。用於製造醫藥學上可接受之鹽的方法為熟習此項技術者已知。

【0136】

治療方法、組合、用途

本發明提供包含CDK2抑制劑之方法、組合及用途，該CDK2抑制劑為式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

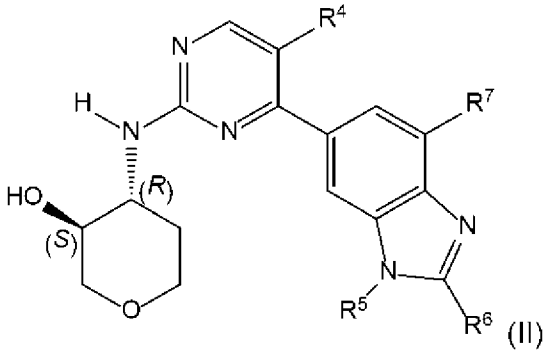
R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代。

【0137】 在本文中所列舉之各情況下，對「式(I)化合物」之提及可經「式(I)之CDK2抑制劑」置換。

【0138】本發明進一步提供包含選擇性CDK4抑制劑之方法、組合及用途，該選擇性CDK4抑制劑為式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

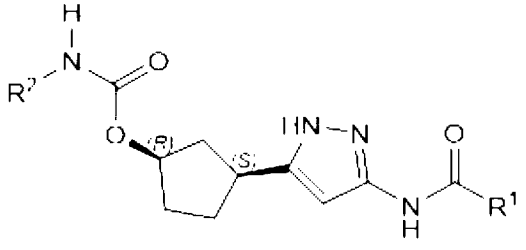
各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基。

【0139】在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

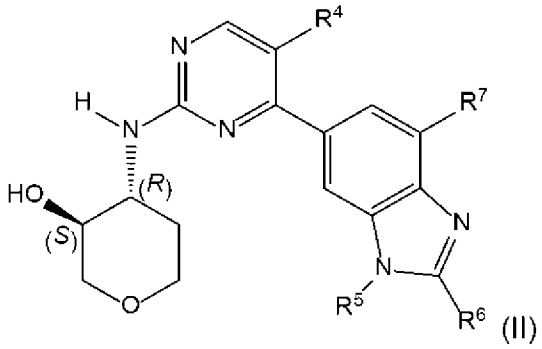
R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)一定量之式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

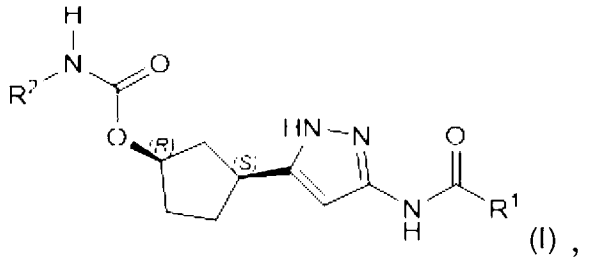
各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基；

其中(a)及(b)之量一起有效治療癌症。

【0140】 在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與(c)一定量之另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)之量一起有效治療癌症。

【0141】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

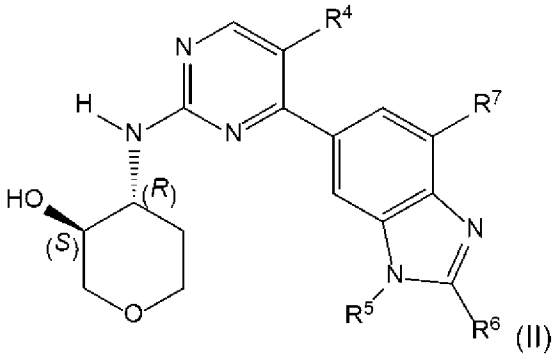
R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

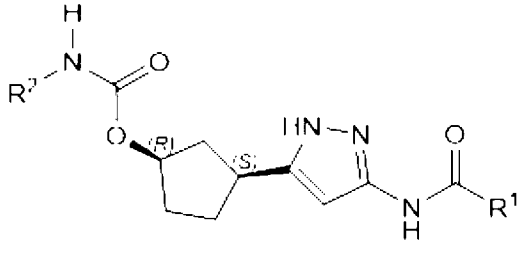
各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基；

其中(a)及(b)之組合有效治療癌症。

【0142】 在一些實施例中，該組合進一步包含(c)另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)之組合有效治療癌症。

【0143】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

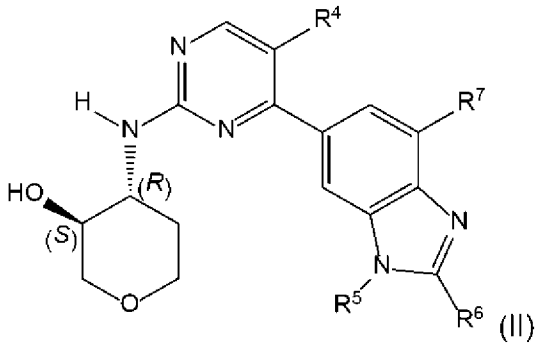
R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

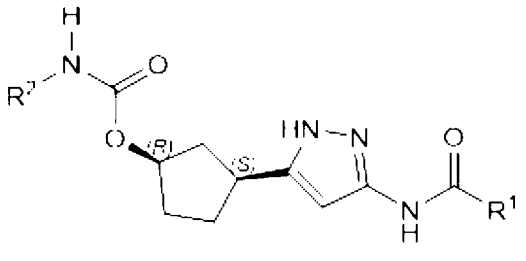
各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基。

【0144】 在一些實施例中，所使用之組合進一步包含(c)另外抗癌劑。

【0145】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

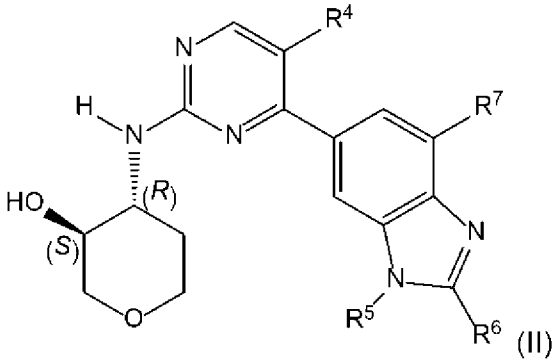
R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代；及

(b)式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^4為H、F或Cl；

R^5為H、C_1-C_5烷基、C_1-C_5氟烷基或C_3-C_8環烷基，其中各該C_1-C_5烷基及C_1-C_5氟烷基視情況經R^8取代且各該C_3-C_8環烷基視情況經R^9取代；

R^6為H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4氟烷基，其中各該C_1-C_4烷基及該C_1-C_4氟烷基視情況經R^8取代；

R^7為H、F或Cl；

各R^8獨立地為OH、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；

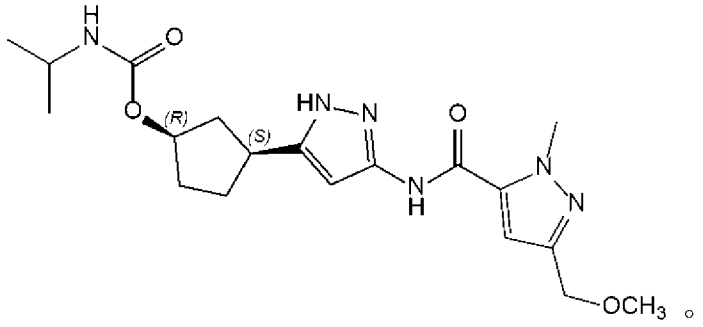
各R^9獨立地為F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或$NR^{10}R^{11}$；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為H或C_1-C_2烷基；

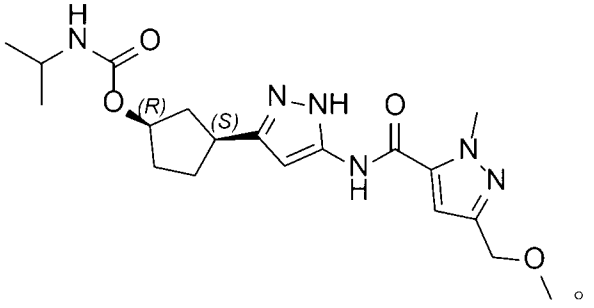
其中(a)及(b)之組合之用途有效治療癌症。

【0146】 在此態樣之一些實施例中，該組合進一步包含(c)另外抗癌劑，其中(a)、(b)及(c)之組合之用途有效治療癌症。

【0147】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，式(I)化合物為丙-2-基胺基甲酸(1*R*,3*S*)-3-[3-({[3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基]羰基}胺基)-1*H*-吡唑-5-基]環戊酯(PF-07104091)，其具有以下結構：

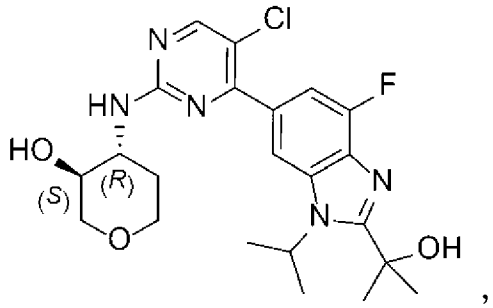


【0148】 應瞭解，PF-07104091之上述結構式包括可共存且在適當條件下直接互相轉化之所有互變異構形式。舉例而言，在一些實施例中，PF-07104091具有以下之結構：



【0149】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之較佳實施例

中，式(II)化合物為1,5-脫水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二去氧-D-蘇-戊五醇(PF-07220060)，其具有以下結構：



，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0150】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之PF-07104091單水合物；及

(b)一定量之PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；

其中(a)及(b)之量一起有效治療癌症。

【0151】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之PF-07104091單水合物；

(b)一定量之PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c)一定量之另外抗癌劑；

其中(a)、(b)及(c)之量一起有效治療癌症。

【0152】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之PF-07104091單水合物；及

(b)一定量之選擇性CDK4抑制劑；

其中(a)及(b)之量一起有效治療癌症。

【0153】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與：

(a)一定量之PF-07104091單水合物；

(b)一定量之選擇性CDK4抑制劑；及

(c)一定量之另外抗癌劑；

其中(a)、(b)及(c)之量一起有效治療癌症。

【0154】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；及

(b)PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；

其中(a)及(b)之組合有效治療癌症。

【0155】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；

(b)PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c)另外抗癌劑；

其中(a)、(b)及(c)之組合有效治療癌症。

【0156】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；及

(b)選擇性CDK4抑制劑；

其中(a)及(b)之組合有效治療癌症。

【0157】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；

(b)選擇性CDK4抑制劑；及

(c)另外抗癌劑；

其中(a)、(b)及(c)之組合有效治療癌症。

【0158】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；及

(b)PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽。

【0159】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；

(b)PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c)另外抗癌劑。

【0160】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；及

(b)選擇性CDK4抑制劑。

【0161】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之組合，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；

(b)選擇性CDK4抑制劑；及

(c)另外抗癌劑。

【0162】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；及

(b)PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；

其中(a)及(b)之組合之用途有效治療癌症。

【0163】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；

(b)PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c)另外抗癌劑；

其中(a)、(b)及(c)之組合之用途有效治療癌症。

【0164】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；及

(b)選擇性CDK4抑制劑；

其中(a)及(b)之組合之用途有效治療癌症。

【0165】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含：

(a)PF-07104091單水合物；

(b)選擇性CDK4抑制劑；及

(c)另外抗癌劑，

其中(a)、(b)及(c)之組合之用途有效治療癌症。

【0166】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：乳癌、前列腺癌、肺癌(包括非小細胞肺癌NSCLC及小細胞肺癌SCLC)、肝癌(包括肝細胞癌，HCC)、腎癌(包括腎細胞癌，RCC)、膀胱癌(包括尿道上皮癌瘤，諸如上泌尿道尿道上皮癌，UUTUC)、卵巢癌(包括上皮卵巢癌，EOC)、腹膜癌(包括原發性腹膜癌，PPC)、輸卵管癌、子宮頸癌、子宮癌(包括子宮內膜癌)、胰臟癌、胃癌、大腸直腸癌、食道癌、頭頸癌(包括頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、甲狀腺癌及唾液腺癌)、睪丸癌、腎上腺癌、皮膚癌(包括基底細胞癌及黑色

素瘤)、腦癌(包括星形細胞瘤、脊膜瘤及神經膠質母細胞瘤)、肉瘤(包括骨肉瘤及脂肪肉瘤)及淋巴瘤(包括套細胞淋巴瘤，MCL)。

【0167】 在一些此類實施例中，癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、膀胱癌、子宮癌、大腸癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【0168】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)及/或週期蛋白E2 (CCNE2)之擴增或過度表現。在一些此類實施例中，癌症之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現。

【0169】 週期蛋白E顯性癌症之實例包括但不限於卵巢癌、乳癌、肝癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、大腸癌、前列腺癌或胰臟癌。

【0170】 視網膜母細胞瘤易感性基因(RB1)為以分子形式限定的第一腫瘤抑制基因。視網膜母細胞瘤基因產物RB在視網膜母細胞瘤及骨肉瘤中頻繁突變或缺失，且在其他腫瘤類型(諸如前列腺癌(包括神經內分泌前列腺癌)、乳癌(包括三陰性乳癌，TNBC)、肺癌(包括小細胞肺癌SCLC及非小細胞肺癌NSCLC)、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、神經膠質母細胞瘤及淋巴瘤)中以可變頻率突變或缺失。在人類癌症中，RB之功能可經由結合蛋白中和(例如，子宮頸癌中之人類乳頭狀瘤病毒-E7蛋白質；Ishiji, T, 2000[0021] , J Dermatol., 27: 73-86)或最終引起其磷酸化之路徑失調而受到破壞。

【0171】 「RB路徑」意謂分子傳訊之整個路徑，其包括視網膜母細胞瘤蛋白質(RB)及路徑中之其他蛋白質/蛋白質家族，包括但不限於

CDK、E2f、非典型蛋白激酶C及Skp2。RB路徑不活化通常由p16INK4a、週期蛋白D1及CDK4之擾動引起。

【0172】術語「RB+」、「RB plus」、「RB功能正常」或「RB陽性」可用於描述表現可偵測量之功能RB蛋白的細胞。RB陽性包括野生型及非突變RB蛋白質。野生型RB (RB-WT)通常理解為意謂通常存在於對應人群中且具有當前分配給此蛋白質之功能的RB蛋白質之形式。RB陽性可為含有功能性RB基因之細胞。作為RB陽性之細胞亦可為可編碼可偵測RB蛋白質功能之細胞。

【0173】術語「RB-」、「RB minus」、「RB基因缺失」或「RB陰性」描述其中RB功能遭破壞之若干類型的細胞，包括不產生可偵測量之功能性RB蛋白質的細胞。作為RB陰性之細胞可為不含有功能性RB基因之細胞。作為RB陰性之細胞亦可為可編碼RB蛋白質之細胞，但其中蛋白質不正常運作。

【0174】在本文所描述之方法及用途中之各者之一些實施例中，癌症表徵為視網膜母細胞瘤野生型(RB-WT)。在本文所描述之方法及用途中之各者之一些實施例中，癌症表徵為RB陽性或RB功能正常。此類RB陽性或RB功能正常癌症含有至少一些功能型視網膜母細胞瘤基因。在一些實施例中，此類RB-WT、RB陽性或RB功能正常癌症表徵為RB1-WT、RB1陽性或RB1功能正常癌症。

【0175】在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症表徵為RB陰性或RB缺陷型。此類RB陰性或RB缺陷型癌症之特徵可為功能損失型突變，其可編碼錯義突變(亦即，編碼錯誤的胺基酸)或無義突變(亦即，編碼終止密碼子)。替代地，此類RB陰性癌症之特徵可

在於缺失全部或部分視網膜母細胞瘤基因。在一些實施例中，此類RB陰性或RB缺陷型癌症表徵為RB1陰性或RB1缺乏。

【0176】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症為晚期或轉移性癌症。

【0177】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症為難治性的，亦即，癌症對治療藥劑或類別(包括標準照護藥劑或類別)之治療完全無反應或最初有反應，但在極短時段內開始再次生長。

【0178】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症對治療藥劑或類別(包括標準護理藥劑或類別)具有抗性。在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症之特徵在於對治療藥劑或類別(包括標準照護藥劑或類別)具有先天性或獲得性耐藥性。

【0179】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係依序、同時或並行投與。在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，PF-07104091或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係依序、同時或並行投與。在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，PF-07104091及選擇性CDK4抑制劑係依序、同時或並行投與。

【0180】 在本文所描述之方法、組合及用途之較佳實施例中，癌症為乳癌。在本文所描述之乳癌亞型中之各者之一些實施例中，乳癌為晚期或轉移性乳癌。

【0181】在一些實施例中，乳癌為激素受體陽性(HR+)，亦即乳癌為雌激素受體陽性(ER+)及/或孕酮受體陽性(PR+)。在一些實施例中，乳癌為激素受體陰性(HR-)，亦即乳癌為雌激素受體陰性(ER-)及孕酮受體陰性(PR-)。

【0182】在其中癌症為HR+乳癌之一些實施例中，本文所描述之方法、組合及用途進一步包含另外抗癌劑，其中另外抗癌劑為內分泌治療劑。在一些此類實施例中，內分泌治療劑為芳香酶抑制劑、SERD或SERM。在較佳實施例中，內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【0183】在一些實施例中，乳癌為人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)。在一些實施例中，乳癌為人類表皮生長因子受體2陽性(HER2+)。

【0184】在一些實施例中，乳癌與BRCA1或BRCA2基因相關。

【0185】在較佳實施例中，乳癌為HR+/HER2-乳癌。在一些此類實施例中，HR+/HER2-乳癌難以用CDK4/6抑制劑治療或已在用CDK4/6抑制劑治療時取得進展。在一些此類實施例中，HR+/HER2-乳癌對用CDK4/6抑制劑(諸如帕柏西利)或其醫藥學上可接受之鹽治療具有抗性。在一些實施例中，HR+/HER2-乳癌之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)及/或週期蛋白E2 (CCNE2)之擴增或過度表現。在一些實施例中，HR+/HER2-乳癌之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現。在前述中之各者之一些實施例中，HR+/HER2-乳癌為晚期或轉移性HR+/HER2-乳癌。

【0186】在一些實施例中，乳癌為HR+/HER2+乳癌。在其他實施例中，乳癌為HR-/HER2+乳癌。在其中乳癌HER2+之一些實施例中，本文所描述之方法、組合及用途進一步包含另外抗癌劑，其中另外抗癌劑為

HER2-靶向劑(例如，曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、法姆曲妥珠單抗德魯特坎(fam-trastuzumab deruxtecan)、帕妥株單抗(pertuzumab)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)或圖卡替尼(tucatinib))，或靶向PI3K/AKT分子路徑之藥劑(例如，伊巴替布(ipatasertib))。

【0187】在其他實施例中，乳癌為三陰性乳癌(TNBC)，亦即乳癌為ER-、PR-及HER2-。在一些實施例中，TNBC難以用CDK4/6抑制劑(諸如帕柏西利)或其醫藥學上可接受之鹽治療或對用其治療具有抗性。在一些實施例中，TNBC之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)及/或週期蛋白E2 (CCNE2)之擴增或過度表現。在一些此類實施例中，TNBC之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現。在一些實施例中，TNBC為晚期或轉移性TNBC。

【0188】在前述中之各者之一些實施例中，乳癌難以用一或多種標準護理藥劑治療。在前述中之各者之一些實施例中，乳癌對用一或多種標準護理藥劑治療具有抗性。

【0189】在一些此類實施例中，乳癌難以用內分泌治療劑(諸如芳香酶抑制劑、SERD或SERM)治療或對用其治療具有抗性。在一些實施例中，乳癌難以用CDK4/6抑制劑治療或對用其治療具有抗性或已對用其治療取得進展。在其他實施例中，乳癌難以用抗贅生性化學治療劑(諸如鉑劑、紫杉烷、蒽環黴素或抗代謝物)治療或對用其治療具有抗性或已對用其治療取得進展。

【0190】在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症為肺癌。在一些此類實施例中，肺癌為晚期或轉移性肺癌。

【0191】在一些此類實施例中，肺癌為小細胞肺癌(SCLC)。在一些此類實施例中，SCLC之特徵在於視網膜母細胞瘤(RB)功能之喪失。在一些此類實施例中，SCLC為晚期或轉移性SCLC。在一些此類實施例中，SCLC為以視網膜母細胞瘤(RB)功能之喪失為特徵的晚期或轉移性SCLC。

【0192】在本文所描述之方法及用途之一些實施例中，癌症為SCLC。在一些此類實施例中，SCLC為Rb陰性或Rb缺陷型。

【0193】在本文所描述之方法及用途之一些實施例中，癌症為NSCLC。在一些此類實施例中，NSCLC之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)及/或週期蛋白E2 (CCNE2)之擴增或過度表現。在一些實施例中，NSCLC之特徵在於週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現。在一些此類實施例中，NSCLC為晚期或轉移性NSCLC。在一些此類實施例中，NSCLC為以週期蛋白E1 (CCNE1)之擴增或過度表現為特徵的晚期或轉移性NSCLC。在其他實施例中，NSCLC為肺鱗狀細胞癌(LUSC)或肺腺癌(LUAD)。在一較佳實施例中，肺癌為LUAD。肺腺癌之單基因驅動癌基因驅動子包括但不限於EGFR、BRAF及KRAS。約25%之肺腺癌經KRAS驅動，其可包括KRAS G12C及非G12C驅動節段，諸如G12A、G12D、G12V、G13D及L19F驅動腫瘤。

【0194】在一些實施例中，癌症為肺癌，包括SCLC或NSCLC，且本文所描述之方法、組合及用途進一步包含另外抗癌劑。

【0195】在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症為卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌(FTC)。在一些此類實施例中，卵巢癌為上皮卵巢癌(EOC)。在一些此類實施例中，腹膜癌為原發性腹膜癌

病(PPC)。在一些實施例中，癌症為上皮卵巢癌(EOC)、原發性腹膜癌病(PPC)或輸卵管癌(FTC)。在一些實施例中，卵巢癌為持續性、難治性或復發性卵巢癌。在一些實施例中，癌症為鉑耐藥性卵巢癌。在一些此類實施例中，癌症為晚期或轉移性卵巢癌。在一些此類實施例中，癌症為鉑耐藥性晚期或轉移性卵巢癌。在一些此類實施例中，癌症為晚期或轉移性EOC、PPC或FTC。在一些此類實施例中，癌症為鉑耐藥性晚期或轉移性EOC、PPC或FTC。

【0196】 在一些實施例中，本文所描述之方法,組合及用途中之各者進一步包含另外抗癌劑。在一些實施例中，另外抗癌劑為癌症類型之標準護理藥劑。在一些實施例中，本文所描述之方法、組合及用途中之各者進一步包含另外抗癌劑，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另外抗癌劑係依序、同時或並行投與。

【0197】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症為乳癌(包括HR+或HR+/HER2-乳癌)，且方法、組合及用途進一步包含另外抗癌劑。在一些實施例中，另外抗癌劑為內分泌治療劑。在一些此類實施例中，內分泌治療劑為芳香酶抑制劑、SERD或SERM。在一些實施例中，內分泌治療劑為芳香酶抑制劑。在一些此類實施例中，芳香酶抑制劑係選自由以下組成之群：來曲唑、阿那曲唑及依西美坦。在一些較佳實施例中，芳香酶抑制劑為來曲唑。在一些實施例中，內分泌治療劑為SERD。在一些此類實施例中，SERD係選自由以下組成之群：氟維司群、艾拉司群(elacestrant) (RAD-1901，Radius Health)、SAR439859 (Sanofi)、RG6171 (Roche)、AZD9833 (AstraZeneca)、AZD9496

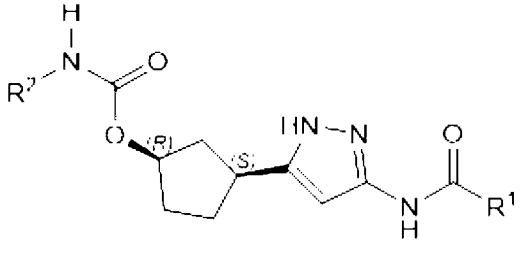
(AstraZeneca)、林托司群(rintodestrant) (G1 Therapeutics)、ZN-c5 (Zentalis)、LSZ102 (Novartis)、D-0502 (Inventisbio)、LY3484356 (Lilly)及SHR9549 (Jiansu Hengrui Medicine)。在一些較佳實施例中，SERD為氟維司群。在一些實施例中，內分泌治療劑為SERM。在一些此類實施例中，SERM係選自由以下組成之群：他莫昔芬、雷洛昔酚(raloxifene)、托瑞米芬(toremifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)及阿非昔芬(afimoxifene)。在一些此類實施例中，SERM為他莫昔芬或雷洛昔酚。

【0198】 在本文所描述之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，癌症為乳癌(包括HR+或HR+/HER2-乳癌)，且方法、組合及用途進一步包含另外抗癌劑，其中式(I)化合物為PF-07104091，式(II)化合物為PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽，且另外抗癌劑為內分泌治療劑，其中內分泌治療劑一芳香酶抑制劑、SERD或SERM。在一些此類實施例中，內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【0199】

醫藥組合物、藥劑及套組

本發明進一步提供醫藥組合物、藥劑及套組，其包含式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1為-L-(5至6員雜芳基)或-L-(苯基)，其中該5至6員雜芳基或苯基視情況經一至三個R^3取代；

R^2為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，其中該C_3-C_7環烷基視情況經C_1-C_4烷基取代；

L為鍵或亞甲基；且

各R^3獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或SO_2-C_1-C_4烷基，其中各C_1-C_4烷基視情況經F、OH或C_1-C_4烷氧基取代。

【0200】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、選擇性CDK4抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在此態樣之一些實施例中，醫藥組合物進一步包含另外抗癌劑(例如，內分泌治療劑)。

【0201】 在另一態樣中，本發明提供第一醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，及第二醫藥組合物，其包含式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，其中第一及第二醫藥組合物係依序、同時或並行投與。此態樣之一些實施例進一步包含第三醫藥組合物，其包含另外抗癌劑(例如，內分泌治療劑)及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，其中第一、第二及第三醫藥組合物係依序、同時或並行投與。

【0202】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及選擇性CDK4抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用於治療個體之癌症的藥劑。

【0203】 在另一態樣中，本發明提供組合之用途，其包含PF-07104091或其醫藥學上可接受之溶劑合物及PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用於治療個體之癌症的藥劑。在此等態樣之一些實施例中，組合進一步包含用於製造藥劑之另外抗癌劑(例如，內分泌治療

劑)。

【0204】 在另一態樣中，本發明提供一種用於製造用於治療癌症之藥劑的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中藥劑適於與式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。在另一態樣中，本發明提供一種用於製造用於治療癌症之藥劑的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中藥劑適於與式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另外抗癌劑(例如，內分泌治療劑)組合使用。

【0205】 在本文所描述之醫藥組合物、套組及藥劑中之各者之較佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091或其單水合物。在本文所描述之醫藥組合物、套組及藥劑中之各者之較佳實施例中，式(II)化合物為PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽。

【0206】 在本文所描述之醫藥組合物、套組及藥劑中之各者之尤佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091單水合物且式(II)化合物為PF-07220060。

【0207】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含第一容器、第二容器及藥品說明書，其中第一容器包含至少一次劑量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；第二容器包含至少一次劑量之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；且藥品說明書包含使用藥劑治療個體之癌症的說明書。在一些實施例中，套組進一步包含第三容器，其中第三容器包含至少一次劑量之另外抗癌劑(例如，內分泌治療劑)；且藥品說明書包含使用藥劑治療個體之癌症的說明書。

【0208】 在包含另外抗癌劑之醫藥組合物、藥劑及套組之實施例中，另外抗癌劑為內分泌治療劑，諸如芳香酶抑制劑、SERD或SERM。

在一些此類實施例中，內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【0209】 本文所描述之醫藥組合物、藥劑及套組可能適用於治療上文關於本文所揭示之方法、組合及用途所描述之癌症。在一些實施例中，醫藥組合物、藥劑及套組可能適用於治療選自由以下組成之群的癌症：乳癌(包括HR+/HER2-、HR+/HER2+、HR-/HER2+或TNBC)、肺癌(包括SCLC或NSCLC)、卵巢癌(包括EOC)、腹膜癌(包括PPC)、輸卵管癌(包括FTC)、膀胱癌、大腸癌、子宮癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【0210】

劑型及方案

包括於本文中之組合、給藥方案、方法及用途中的各治療劑可單獨或以包含治療劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑之藥劑(在本文中亦稱為醫藥組合物)形式根據醫藥實踐進行投與。

【0211】 如本文所使用，術語「組合」或「組合療法」係指作為化合物或以醫藥組合物之形式投與組合療法之兩種或更多種治療劑。組合療法可依序地、並行地或同時投與。

【0212】 在某些實施例中，當與PF-07220060組合使用時，PF-07104091之每日有效量(亦即，總日劑量)為每天約100 mg至約500 mg、每天約100 mg至約450 mg、每天約100 mg至約400 mg、每天約100 mg至約375 mg、每天約100 mg至約350 mg、每天約100 mg至約325 mg、每天約100 mg至約300 mg、每天約100 mg至約275 mg、每天約100 mg至約250 mg、每天約100 mg至約225 mg、每天約100 mg至約200 mg、每天約100 mg至約175 mg、每天約100 mg至約150 mg、每天約150 mg至約500

mg、每天約150 mg至約450 mg、每天約150 mg至約400 mg、每天約150 mg至約375 mg、每天約150 mg至約350 mg、每天約150 mg至約325 mg、每天約150 mg至約300 mg、每天約150 mg至約275 mg、每天約150 mg至約250 mg、每天約150 mg至約225 mg、每天約150 mg至約200 mg、每天約200 mg至約500 mg、每天約200 mg至約450 mg、每天約200 mg至約400 mg、每天約200 mg至約375 mg、每天約200 mg至約350 mg、每天約200 mg至約325 mg、每天約200 mg至約300 mg、每天約200 mg至約275 mg或每天約200 mg至約250 mg。

【0213】 在某些實施例中，當與PF-07220060組合QD投與時，PF-07104091之有效量為約100 mg至約500 mg QD、約100 mg至約450 mg QD、約100 mg至約400 mg QD、約100 mg至約375 mg QD、約100 mg至約350 mg QD、約100 mg至約325 mg QD、約100 mg至約300 mg QD、約100 mg至約275 mg QD、約100 mg至約250 mg QD、約100 mg至約225 mg QD、約100 mg至約200 mg QD、約100 mg至約175 mg QD、約100 mg至約150 mg QD、約150 mg至約500 mg QD、約150 mg至約450 mg QD、約150 mg至約400 mg QD、約150 mg至約375 mg QD、約150 mg至約350 mg QD、約150 mg至約325 mg QD、約150 mg至約300 mg QD、約150 mg至約275 mg QD、約150 mg至約250 mg QD、約150 mg至約225 mg QD、約150 mg至約200 mg QD、約200 mg至約500 mg QD、約200 mg至約450 mg QD、約200 mg至約400 mg QD、約200 mg至約375 mg QD、約200 mg至約350 mg QD、約200 mg至約325 mg QD、約200 mg至約300 mg QD、約200 mg至約275 mg QD、約200 mg至約250 mg QD。

【0214】 在較佳實施例中，當與PF-07220060組合BID投與時，PF-

07104091之有效量為約50 mg至約250 mg BID、約50 mg至約225 mg BID、約50 mg至約200 mg BID、約50 mg至約175 mg BID、約50 mg至約150 mg BID、約50 mg至約125 mg BID、約50 mg至約100 mg BID、約75 mg至約250 mg BID、約75 mg至約225 mg BID、約75 mg至約200 mg BID、約75 mg至約175 mg BID、約75 mg至約150 mg BID、約75 mg至約125 mg BID、約75 mg至約100 mg BID、約100 mg至約250 mg BID、約100 mg至約225 mg BID、約100 mg至約200 mg BID、約100 mg至約175 mg BID、約100 mg至約150 mg BID，或約100 mg至約125 mg BID。

【0215】在一些實施例中，當與PF-07220060組合使用時，PF-07104091以約100 mg/天、約150mg/天、約200 mg/天、約250 mg/天、約300 mg/天、約350 mg/天或約400 mg/天之劑量投與。

【0216】在一些實施例中，當與PF-07220060組合使用時，PF-07104091以約100 mg QD、約150 mg QD、約200 mg QD、約250 mg QD、約300 mg QD、約350 mg QD或約400 mg QD之QD劑量投與。

【0217】在一些實施例中，當與PF-07220060組合使用時，PF-07104091以約50 mg BID、約75 mg BID、約100 mg BID、約125 mg BID、約150 mg BID、約175 mg BID或約200 mg BID之BID劑量投與。

【0218】在較佳實施例中，PF-07104091係以一天兩次(BID)給藥排程投與。在較佳實施例中，當與PF-07220060組合使用時，PF-07104091之有效量為約75 mg BID、約100 mg BID、約125 mg BID或約150 mg BID。

【0219】在某些實施例中，當與PF-07104091組合使用時，PF-07220060之治療有效量為每天約200 mg至約1000 mg (亦即，總日劑量)，

例如每天約200 mg至約500 mg、約200 mg至約450 mg、約200 mg至約400 mg、約200 mg至約350 mg、約200 mg至約300 mg、約400 mg至約950 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約850 mg、約400 mg至約800 mg、約500 mg至約950 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約850 mg、約500 mg至約800 mg、約600 mg至約950 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約850 mg或約600 mg至約800 mg。

【0220】在某些實施例中，當與PF-07104091組合使用時，PF-07220060以約200 mg至約1000 mg一日一次(QD)之劑量投與，例如約200 mg至約500 mg QD、約200 mg至約450 mg QD、約200 mg至約400 mg QD、約200 mg至約350 mg QD、約200 mg至約300 mg QD、約400 mg至約950 mg QD、約400 mg至約900 mg QD、約400 mg至約850 mg QD、約400 mg至約800 mg QD、約500 mg至約950 mg QD、約500 mg至約900 mg QD、約500 mg至約850 mg QD、約500 mg至約800 mg QD、約600 mg至約950 mg QD、約600 mg至約900 mg QD、約600 mg至約850 mg QD或約600 mg至約800 mg QD。

【0221】在某些實施例中，當與PF-07104091組合使用時，PF-07220060之治療有效量為約100 mg至約500 mg一天兩次(BID)，例如約200 mg至約500 mg BID、約250 mg至約500 mg BID、約300 mg至約500 mg BID、約350 mg至約500 mg BID、約400 mg至約500 mg BID、約200 mg至約450 mg BID、約250 mg至約450 mg BID、約300 mg至約450 mg BID、約350 mg至約450 mg BID、約400 mg至約450 mg BID、約200 mg至約400 mg BID、約250 mg至約400 mg BID、約300 mg至約400 mg BID或約350 mg至約400 mg BID。

【0222】在一些實施例中，當與PF-07104091組合使用時，以每天約200 mg至約1000 mg之劑量，例如以約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg或約1000 mg之每日劑量向個體投與PF-07220060。

【0223】在一些實施例中，PF-07220060係以約200 mg QD、約300 mg QD、約400 mg QD、約500 mg QD、約600 mg QD、約700 mg QD、約800 mg QD、約900 mg QD或約1000 mg QD之劑量投與。

【0224】在較佳實施例中，當與PF-07104091組合使用時，PF-07220060以約100 mg BID、約200 mg BID、約300 mg BID、約400 mg BID或約500 mg BID之劑量投與。

【0225】在一些實施例中，以本文所揭示之有效量中之任一者之劑量向個體投與PF-07104091及PF-07220060。

【0226】在一些實施例中，向個體投與約75 mg BID PF-07104091及約100 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約150 mg BID PF-07104091及約100 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約225 mg BID PF-07104091及約100 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約75 mg BID PF-07104091及200 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約150 mg BID PF-07104091及約200 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約225 mg BID PF-07104091及約PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約75 mg BID PF-07104091及約300 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約150 mg BID PF-07104091及約300 mg BID PF-07220060。在一些實施例中，向個體投與約225 mg BID PF-07104091及約300 mg

BID PF-07220060。

【0227】 可基於個體之體重、年齡、健康狀況、性別或醫學病狀增加或減少所投與之PF-07104091及PF-07220060之量。熟習此項技術者將能夠基於本發明測定用於個體之恰當劑量。

【0228】 當投與包含PF-07104091及PF-07220060之組合療法時，藥劑可在相同治療週期或使用不同治療週期投與。

【0229】 PF-07104091及PF-07220060可以治療週期投與，各治療週期之間具有或不具有停藥期。治療週期之持續時間可為約7天、約14天、約21天、約28天、約35天等，或其間的任何天。停藥期可為一天或幾天(例如，1天、2天、3天、4天、5天、6天等)、一週、幾週(例如，2週、3週等)，或其間的任何天(例如，1週及3天)。

【0230】 在一些實施例中，PF-07104091在治療週期之間無停藥期的情況下持續投與(亦即，持續治療直至終止)。在一些實施例中，投與PF-07104091持續具有或不具有停藥期之治療週期(例如，約28天)。在一些實施例中，投與PF-07104091持續具有約一週之停藥期的約28天。PF-07104091可投與至少約7天、約14天、約21天、約28天、約2個月、約3個月、約12個月、約24個月及更久。在一較佳實施例中，PF-07104091以28天治療週期持續投與而無停藥期。

【0231】 在一些實施例中，連續投與PF-07220060，在治療週期之間無停藥期(亦即連續治療直至終止)。在一些實施例中，投與PF-07220060治療週期(例如約28天)，有或無停藥期。在一些實施例中，投與PF-07220060約28天，有約一週之停藥期。PF-07220060可投與至少約7天、約14天、約21天、約28天、約2個月、約3個月、約12個月、約24個

月及更久。在一個較佳實施例中，PF-07220060以28天治療週期連續投與而無停藥期。

【0232】 醫藥組合物可與或不與食物一起投與。

【0233】 醫藥組合物可藉由熟悉此項技術者認為適當之一或多種途徑且視劑型而定來投與。醫藥組合物可與或不與食物一起投與。藥物之調配物論述於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, (1995) Mack Publishing Co., Easton, Pa中。藥物調配物之其他實例可見於Liberman, H. A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, 第3卷, 第2版, New York, N.Y.中。當化合物經口投與時，其可用醫藥學上可接受之載劑、助滑劑或賦形劑調配成丸劑、膠囊、錠劑等。

【0234】 醫藥組合物可呈一或多種劑型(例如，膠囊、錠劑、散劑或液體)。

【0235】 在本文中之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，向先前未經治療(亦即未治療)之個體投與組合療法。

【0236】 在本文中之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，向在使用生物治療劑或化學治療劑的先前療法後未能實現持續反應(亦即經歷治療)之個體投與組合療法。

【0237】 在本文中之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，可向先前已用化學療法、放射療法及/或手術切除治療之個體投與組合療法。

【0238】 在本文中之方法、組合及用途中之各者之某些實施例中，個體先前已用CDK4/6抑制劑治療。在一些實施例中，CDK4/6抑制劑為帕柏西利。

【0239】 在本文中之方法、組合及用途中之各者之一些實施例中，本發明係關於新輔助治療、輔助療法、一線療法、第二線療法或第三線或後續療法，如本文進一步描述在各情況下用於治療癌症。在前述實施例中之各者中，癌症可為局部、晚期或轉移性的，且干預可在沿疾病連續帶之時刻(亦即，癌症之任何階段)進行。

【0240】 可調整給藥方案以提供最佳所需反應。舉例而言，本文所揭示之組合療法之治療劑可以單次彈丸注射(bolus)形式投與，隨時間推移投與若干分次劑量，或劑量可如治療情況之緊急程度所指示按比例減少或增加。就投與之簡便性及劑量之均一性而言，以單位劑型調配治療劑可為尤其有利的。如本文所使用，單位劑型係指適合以單位劑量用於待治療之哺乳動物個體的實體不連續單元；各單元均含有經計算可產生所需治療效果的預定量之活性化合物與所需醫藥學載劑。單位劑型之規格可藉由下列情況規定且直接視以下情況而定：(a)化學治療劑之獨特特徵及待達成之特定治療或防治作用，及(b)對用於治療個體敏感性之此活性化合物進行混配之技術中的固有限制。

【0241】 在一些實施例中，內分泌治療劑為來曲唑，其可以每天2.5 mg之劑量經口投與。在一些實施例中，內分泌治療劑為氟維司群，其可在第一個月之第1天、第15天、第29天分別以250 mg或500 mg之劑量在一次或兩次注射中肌內投與且接著之後每月一次投與。

【0242】 在一些實施例中，式(I)化合物及式(II)化合物係以照間歇性給藥排程投與。在其他實施例中，式(I)化合物及式(II)化合物以連續給藥排程投與。

【0243】 在另其他實施例中，式(I)化合物及式(II)化合物中之一者

以間歇性給藥排程(例如，2/1-週或3/1-週排程)投與且另一者以連續給藥排程投與。在一些此類實施例中，式(I)化合物以間歇性給藥排程投與且式(II)化合物以連續給藥排程投與。在其他此類實施例中，式(I)化合物以連續給藥排程投與且式(II)化合物以間歇性給藥排程投與。

【0244】 在本文所揭示之一些實施例中，式(I)化合物及式(II)化合物以一起有效治療癌症之量給藥。

【0245】 在本文所揭示之一些實施例中，式(I)化合物及式(II)化合物以一起具有協同性之量給藥。

【0246】 在本文所揭示之一些實施例中，式(I)化合物及式(II)化合物以一起為添加劑之量給藥。

【0247】 在前述中之各者之較佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091或其單水合物，且式(II)化合物為PF-07220060或其醫藥學上可接受之鹽。在前述中之各者之尤佳實施例中，式(I)化合物為PF-07104091單水合物且式(II)化合物為PF-07220060。

【0248】

醫藥組合物及投與途徑

「醫藥組合物」係指作為活性成分之本文所描述之治療劑中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽溶劑合物、水合物或前驅藥及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之混合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含兩種或更多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

【0249】 如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」係指不會對生物體造成顯著的刺激且不消除活性化合物或治療劑之生物活性及特性的載劑或稀釋劑。

【0250】 醫藥學上可接受之載劑可包含任何習知醫藥學載劑或賦形劑。載劑及/或賦形劑之選擇在很大程度上將視諸如特定投與模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質的因素而定。

【0251】 適合的醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑合物)。視需要，醫藥組合物可含有另外成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及類似物。因此，對於經口投與，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、褐藻酸及某些複合矽酸鹽)以及黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠(acacia))一起使用。賦形劑之實例非限制性地包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖及各種類型之澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。此外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)常適用於製錠之目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬填充之明膠膠囊形式使用。因此，物質之非限制性實例包括乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。當需要經口投與水性懸浮液或酏劑時，可將其中活性化合物與各種甜味劑或調味劑、著色劑及視情況乳化劑或懸浮劑以及與稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、丙三醇或其組合)組合在一起。

【0252】 醫藥組合物可例如呈適用於經口投與(如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、溶液或懸浮液)、非經腸注射(如無菌溶液、懸浮液或乳液)、局部投與(如軟膏或乳膏)或直腸投與(如栓劑)之形式。

【0253】 例示性非經腸投與形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。必要時，此類劑型可適當地緩衝。

【0254】 醫藥組合物可呈適用於單次投與精確量之單位劑型。

【0255】 適用於遞送本文所揭示之組合療法之治療劑的醫藥組合物

及其製備方法對於熟習此項技術者將為容易地顯而易見的。此類組合物及其製備方法可見於例如『Remington's Pharmaceutical Sciences』, 第19版(Mack Publishing Company, 1995)中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0256】 本文所揭示之組合療法之治療劑可經口投與。經口投與可涉及吞咽，使得治療劑進入胃腸道，或可採用經頰或舌下投與，藉此使治療劑直接自口腔進入血流中。

【0257】 適用於經口投與之調配物包括固體調配物，諸如錠劑、含有微粒、液體或粉末之膠囊、口含錠(包括填有液體之口含錠)、咀嚼片、多微粒及奈米微粒、凝膠、固溶體、脂質體、薄膜(包括黏膜黏著性薄膜)、卵形栓劑、噴霧劑及液體調配物。

【0258】 液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。此類調配物可作為填充劑用於軟膠囊或硬膠囊中，且通常包括例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合油之載劑，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由將固體(例如，來自藥囊)復原來製備。

【0259】 本文所揭示之組合療法之治療劑亦可用於快速溶解、快速崩解劑型，諸如Liang及Chen (2001)之Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986中所描述之彼等劑型，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0260】 對於錠劑劑型而言，治療劑可佔劑型之1 wt%至80 wt%，更通常佔劑型之5 wt%至60 wt%。除活性劑之外，錠劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包括羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基

纖維素、微晶纖維素、經低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝化澱粉及褐藻酸鈉。一般而言，崩解劑可佔劑型之1 wt%至25 wt%，較佳5 wt%至20 wt%。

【0261】 黏合劑一般用於向錠劑調配物賦予內聚品質。適合的黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯啶酮、預膠凝化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、噴霧乾燥之單水合物、無水物及類似物)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

【0262】 錠劑亦可視情況包括界面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80；及滑動劑，諸如二氧化矽及滑石。若存在，界面活性劑之量通常為錠劑之0.2 wt%至5 wt%，且滑動劑通常為錠劑之0.2 wt%至1 wt%。

【0263】 錠劑通常亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑之量通常為錠劑之0.25 wt%至10 wt%，較佳0.5 wt%至3 wt%。

【0264】 其他習知成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及遮味劑。

【0265】 例示性錠劑可含有至多約80 wt%活性劑、約10 wt%至約90 wt%黏合劑、約0 wt%至約85 wt%稀釋劑、約2 wt%至約10 wt%崩解劑及約0.25 wt%至約10 wt%潤滑劑。

【0266】 錠劑摻合物可直接或藉由滾筒壓縮以形成錠劑。錠劑摻合物或摻合物之部分可在製錠之前交替地進行濕式、乾式或熔融粒化、熔融

聚結或擠出。最終調配物可包括一或多個層且可經包覆包衣或未包覆包衣；或經囊封。

【0267】 錠劑之調配詳細論述於H. Lieberman及L. Lachman之「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第1卷」, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0268】 用於經口投與之固體調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

【0269】 適合的調節釋放調配物描述於美國專利第6,106,864號中。其他適合釋放技術(諸如高能分散體及滲透且包覆之粒子)的細節可見於Verma等人, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)中。達成受控釋放之口嚼錠之使用描述於WO 2000/035298中。此等參考之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0270】 本文所描述之套組可尤其適用於投與不同劑型(例如經口及非經腸)、在不同給藥時間間隔投與各別組合物，或相對於彼此調定(titrating)各別組合物。為有助於順應性，套組通常包括投與說明且可具備記憶輔助件。套組可進一步包含可適用於投與藥劑之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋及線、針及注射器，及類似物。

【0271】

另外抗癌劑

本文所揭示之方法、組合及用途可另外包含一或多種另外抗癌劑，諸如下文所描述之抗血管生成劑、信號轉導抑制劑或抗贅生劑，其中該等

量一起有效治療癌症。在一些實施例中，本文所揭示之方法、組合及用途，另外抗癌劑可包含緩和照護藥劑。另外抗癌劑可包括小分子治療劑及其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、治療抗體、抗體-藥物結合物(ADC)、異雙官能蛋白質降解劑(例如，蛋白分解靶向嵌合體或PROTAC)，或反義分子。

【0272】在一些實施例中，本文所揭示之方法、組合及用途進一步包含一或多種選自以下之另外抗癌劑：

【0273】抗血管生成劑包括例如VEGF抑制劑、VEGFR抑制劑、TIE-2抑制劑、PDGFR抑制劑、血管生成素抑制劑、PKCβ抑制劑、COX-2 (環氧化酶II)抑制劑、整合素(α-v/β-3)、MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑及MMP-9 (基質金屬蛋白酶9)抑制劑。

【0274】信號轉導抑制劑包括例如激酶抑制劑(例如酪胺酸激酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶或週期蛋白依賴性激酶之抑制劑)、蛋白酶體抑制劑、PI3K/AKT/mTOR路徑抑制劑、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、異檸檬酸去氫酶1及2 (IDH1及IDH2)抑制劑、B細胞淋巴瘤2 (BCL2)抑制劑、神經營養素受體激酶(neurotrophin receptor kinase；NTRK)抑制劑、轉染重排(Rearranged during Transfection；RET)抑制劑、Notch抑制劑、PARP抑制劑、刺蝟路徑抑制劑(Hedgehog pathway inhibitor)，及選擇性核輸出抑制劑(selective inhibitors of nuclear export；SINE)。

【0275】信號轉導抑制劑之實例包括但不限於：阿卡替尼(acalabrutinib)、阿法替尼(afatinib)、阿來替尼(alectinib)、阿吡利塞(alpelisib)、阿西替尼(axitinib)、貝美替尼(binimetinib)、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼

(cabozantinib)、卡非佐米(carfilzomib)、塞利替尼(ceritinib)、考比替尼(cobimetinib)、考班昔布(copanlisib)、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼(dabrafenib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、德衛利昔(duvelisib)、艾那尼布(enasidenib)、恩拉非尼(encorafenib)、恩曲替尼(entrectinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(gilteritinib)、格拉德吉(glasdegib)、依魯替尼(ibrutinib)、艾德昔布(idelalisib)、伊馬替尼(imatinib)、伊巴替布(ipatasertib)、艾伏尼布(ivosidenib)、伊沙佐米(ixazomib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉羅替尼(larotrectinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、勞拉替尼(lorlatinib)、米哚妥林(midostaurin)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼拉帕尼(niraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、奧希替尼(osimertinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、普納替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、盧卡帕尼(rucaparib)、盧利替尼(ruxolitinib)、索尼得吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、拉唑帕尼(talazoparib)、曲美替尼(trametinib)、凡德他尼(vandetanib)、維羅非尼(vemurafenib)、維納妥拉(venetoclax)及維莫德吉(vismodegib)或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

【0276】抗贅生性藥劑包括例如烷基化劑、鉑配位複合物、細胞毒性抗生素、抗代謝物、生物反應調節劑、組蛋白脫乙醯化(HDAC)抑制劑、激素劑、單株抗體、生長因子抑制劑、紫杉烷、拓樸異構酶抑制劑、長春花生物鹼(*Vinca alkaloids*)及混雜劑。

【0277】烷基化劑包括：六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥

(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲二乙胺、美法侖(melphalan)、丙卡巴肼(procarbazine)、鏈脲菌素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及曲貝替定(trabectedin)

【0278】鉑配位複合物包括：卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【0279】細胞毒性抗生素包括：博萊黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、道諾比星(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡黴素(plicamycin)及伐柔比星(valrubicin)。

【0280】抗代謝物包括：抗葉酸劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)、克拉屈濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、巰基嘌呤(mercaptopurine)及硫鳥嘌呤(thioguanine)；及嘧啶類似物，諸如氮胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)及曲氟尿苷(trifluridine)/替普西爾(tipracil)。

【0281】生物反應調節劑包括：阿地白介素(aldesleukin) (IL-2)、地尼白介素(denileukin diftitox)及干擾素γ。

【0282】組蛋白脫乙醯基酶抑制劑包括貝利司他(belinostat)、帕比諾他(panobinostat)、羅米地辛(romidepsin)及伏立諾他(vorinostat)。

【0283】內分泌治療劑(亦即，激素療法劑)包括抗雄激素、抗雌激素、促性腺激素釋放激素(GnRH)類似物及肽激素。抗雌激素之實例包括：芳香酶抑制劑，諸如來曲唑、阿那曲唑及依西美坦；SERD，諸如氟維司群、艾拉司群(RAD-1901，Radius Health/Menarini)、阿塞司群(amcenestrant) (SAR439859，Sanofi)、吉雷司群(giredestrant) (GDC9545，Roche)、RG6171 (Roche)、卡米司群(camizestrant) (AZD9833，AstraZeneca)、AZD9496 (AstraZeneca)、林托司群(G1 Therapeutics)、ZN-c5 (Zentalis)、LSZ102 (Novartis)、D-0502 (Inventisbio)、LY3484356 (Eli Lilly)、SHR9549 (Jiansu Hengrui Medicine)；及SERM，諸如他莫昔芬、雷洛昔酚、托瑞米芬、拉索昔芬、巴多昔芬、阿非昔芬。GnRH類似物之實例包括：地加瑞克(degarelix)、戈舍瑞林(goserelin)、組胺瑞林(histrelin)、亮丙立德(leuprolide)及曲普瑞林(triptorelin)。肽激素之實例包括：蘭瑞肽(lanreotide)、奧曲肽(octreotide)及帕瑞肽(pasireotide)。抗雄激素之實例包括：阿比特龍(abiraterone)、阿帕魯胺(apalutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、環丙孕酮(cyproterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)及尼魯米特(nilutamide)及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

【0284】單株抗體包括：阿侖單抗(alemtuzumab)、阿替利珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、博納吐單抗(blinatumomab)、本妥昔單抗(brentuximab)、西米普利單抗(cemiplimab)、西妥昔單抗(cetuximab)、達雷木單抗(daratumumab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、埃羅妥珠單抗

(elotuzumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(ipilimumab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、帕西妥莫單抗(moxetumomab pasudotox)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、納武單抗(nivolumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、帕妥株單抗、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)及曲妥珠單抗(trastuzumab)。

【0285】紫杉烷包括：卡巴他賽(cabazitaxel)、多西他賽(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)及紫杉醇白蛋白穩定之奈米粒子調配物。

【0286】拓樸異構酶抑制劑包括：依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、替尼泊苷(teniposide)及拓朴替康(topotecan)。

【0287】長春花生物鹼包括：長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞濱(vinorelbine)及其醫藥學上可接受之鹽。

【0288】混雜抗贅生性藥劑包括：天冬醯胺酶(asparaginase) (培門冬酶(pegaspargase))、貝沙羅汀(bexarotene)、艾日布林(eribulin)、依維莫司(everolimus)、羥基脲、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(lenalidomide)、米托坦(mitotane)、奧馬他辛(omacetaxine)、泊利度胺(pomalidomide)、塔格索夫(tagraxofusp)、特羅司他(telotristat)、坦羅莫司(temsirolimus)、撒利多胺(thalidomide)及維納妥拉(venetoclax)。

【0289】在一些實施例中，另外抗癌劑係選自由以下組成之群：乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)；阿卡替尼；恩美曲妥珠單抗(ado-trastuzumab emtansine)；二順丁烯二酸阿法替尼；阿非昔芬；阿地白介素；阿來替尼；阿侖單抗；阿吡利塞；阿米福汀(amifostine)；阿那曲

唑；阿帕魯胺；阿匹坦(aprepitant)；三氧化二砷；天冬醯胺酶菊歐文氏菌(asparaginase erwinia chrysanthemi)；阿替利珠單抗；阿瓦替尼(avapritinib)；阿維魯單抗；阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel)；阿西替尼；氮胞苷；AZD9833 (AstraZeneca)；AZD9496 (AstraZeneca)；巴多昔芬；貝利司他；鹽酸苯達莫司汀；貝伐珠單抗；貝沙羅汀；比卡魯胺；貝美替尼；硫酸博萊黴素；博納吐單抗；硼替佐米；伯舒替尼；本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)；布加替尼；卡巴他賽；卡博替尼-s-蘋果酸鹽；卡拉斯酶pegol-mknl (calaspargase pegol-mknl)；卡培他濱；卡普賽珠單抗-yhdp (caplacizumab-yhdp)；鹽酸卡馬替尼；卡鉑；卡非佐米；卡莫司汀；西米普利單抗-rwlc；塞利替尼；西妥昔單抗；苯丁酸氮芥；順鉑；克拉屈濱；氯法拉濱(clofarabine)；考比替尼；鹽酸考班昔布；克卓替尼；環磷醯胺；阿糖胞苷；D-0502 (Inventisbio)；甲磺酸達拉非尼;達卡巴嗪；達可替尼；更生黴素；達雷木單抗；達雷木單抗及玻尿酸酶-fihj (hyaluronidase-fihj)；阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)；達魯胺(darbepoetin alfa)；達沙替尼；鹽酸道諾黴素；地西他濱；去纖苷鈉(defibrotide sodium)；地加瑞克；地尼白介素；地諾單抗(denosumab)；地塞米松(dexamethasone)；鹽酸右雷佐生(dexrazoxane)；地努圖希單抗；多西他賽；鹽酸小紅莓；德瓦魯單抗；德衛利昔；艾拉司群；埃羅妥珠單抗；艾曲波帕乙醇胺(eltrombopag olamine)；依帕伐單抗-lzsg (emapalumab-lzsg)；甲磺酸艾那尼布；恩拉非尼；恩諾單抗維多汀-ejfv (enfortumab vedotin-ejfv)；恩曲替尼；恩雜魯胺；鹽酸表柔比星；阿法依泊汀(epoetin alfa)；厄達替尼(erdafitinib)；甲磺酸艾日布林；鹽酸厄洛替尼；依託泊苷；磷酸依託泊苷；依維莫司；依西美坦；法姆曲妥珠單

抗德魯特坎-nxki；鹽酸非達替尼；非格司亭(erdafitinib)；磷酸氟達拉賓；氟尿嘧啶；氟他胺(flutamide)；福他替尼二鈉(fostamatinib disodium)；氟維司群；吉非替尼；鹽酸吉西他濱；吉妥單抗奧佐米星(disodium)；反丁烯二酸吉列替尼；順丁烯二酸格拉德吉；麩卡匹酶(glucarpidase)；乙酸戈舍瑞林；格拉司瓊(granisetron)；鹽酸格拉司瓊；羥基脲；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)；依魯替尼；鹽酸艾達黴素；艾德昔布；異環磷醯胺；甲磺酸伊馬替尼；咪喹莫特(imiquimod)；奧英妥珠單抗；重組干擾素α-2b；碘苄胍I-131；伊巴替布；伊匹單抗；鹽酸伊立替康；艾薩妥昔單抗-irfc (isatuximab-irfc)；艾伏尼布；伊沙匹隆；檸檬酸伊沙佐米；乙酸蘭瑞肽；二甲苯磺酸拉帕替尼；硫酸拉羅替尼；拉索昔芬；來那度胺；甲磺酸樂伐替尼；來曲唑；甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium)；乙酸亮丙立德；洛莫司汀；勞拉替尼；LSZ102 (Novartis)；蘆比替定(lurbinectedin)；LY3484356 (Lilly)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；美法侖；鹽酸美法侖；巰基嘌呤；甲胺喋呤；米哚妥林；絲裂黴素；鹽酸米托蒽醌；莫格利珠單抗-kpkc；帕西妥莫單抗-tdfk；耐昔妥珠單抗；奈拉濱(nelarabine)；順丁烯二酸來那替尼；尼羅替尼；尼魯米特；甲苯磺酸尼拉帕尼單水合物；納武單抗；阿托珠單抗(obinutuzumab)；奧法木單抗；奧拉帕尼；高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)；鹽酸昂丹司瓊(ondansetron hydrochloride)；甲磺酸奧希替尼；奧沙利鉑；紫杉醇；紫杉醇白蛋白穩定之奈米粒子調配物；帕利夫明(palifermin)；鹽酸帕洛諾司瓊(palonosetron hydrochloride)；帕米膦酸二鈉；帕尼單抗；帕比諾他；鹽酸帕唑帕尼；培門冬酶；派非格司亭(pegfilgrastim)；聚乙二醇化干擾素α-2b；派姆單抗；培美曲塞二鈉；培

米替尼(pemigatinib)；帕妥株單抗；鹽酸吡昔替尼(pexidartinib hydrochloride)；普樂沙福(plerixafor)；泊洛妥珠單抗維多汀-piiq (polatuzumab vedotin-piiq)；泊利度胺；鹽酸普納替尼；普拉曲沙；普賴松(prednisone)；鹽酸丙卡巴肼；鹽酸普萘洛爾(propranolol hydrochloride)；鐳223二氯化物；鹽酸雷洛昔酚；雷莫蘆單抗；拉布立酶(rasburicase)；雷夫利珠單抗-cwvz (ravulizumab-cwvz)；重組干擾素α-2b；瑞戈非尼；RG6171 (Roche)；林托司群；力普替尼(ripretinib)；利妥昔單抗；鹽酸羅拉吡坦(rolapitant hydrochloride)；羅米地辛；羅米司亭(romiplostim)；樟腦磺酸盧卡帕尼；磷酸盧利替尼；戈沙妥珠單抗戈維替康-hziy (sacituzumab govitecan-hziy)；SAR439859 (Sanofi)；塞利尼索(selinexor)；塞爾帕替尼(selpercatinib)；硫酸司美替尼(selumetinib sulfate)；SHR9549 (Jiansu Hengrui Medicine)；司妥昔單抗(siltuximab)；西普亮塞-t (sipuleucel-t)；索尼得吉；甲苯磺酸索拉非尼；塔格索夫-erzs；甲苯磺酸塔拉佐帕瑞；塔里穆尼拉赫帕雷普韋克(talimogene laherparepvec)；檸檬酸他莫昔芬；氫溴酸他澤司他(tazemetostat hydrobromide)；替莫唑胺；坦羅莫司；撒利多胺；硫鳥嘌呤；噻替派；替沙津魯(tisagenlecleucel)；托珠單抗(tocilizumab)；鹽酸拓朴替康；托瑞米芬；曲貝替定；曲美替尼；曲妥珠單抗；曲妥珠單抗及玻尿酸酶-oysk；曲氟尿苷及鹽酸替匹拉希(tipiracil hydrochloride)；圖卡替尼；三乙酸尿苷；伐柔比星；凡德他尼；維羅非尼；維納妥拉；硫酸長春花鹼；硫酸長春新鹼；酒石酸長春瑞濱；維莫德吉；伏立諾他；贊布替尼(zanubrutinib)；塞維-阿柏西普(ziv-aflibercept)；ZN-c5 (Zentalis)；及唑來膦酸(zoledronic acid)；或前述之游離鹼、醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物形式；或其組合。

【0290】 此等及其他態樣將自本文中所含有之教示內容顯而易見。

【0291】 可如美國專利第11,014,911號中所描述來製備PF-07104091。

【0292】 可如美國專利第10,766,884號中所描述來製備PF-07220060。

【0293】

實例

以下實例僅說明本發明且不應視為限制本發明之範疇，因為此等實例及其他其等效例依據本發明及隨附申請專利範圍對於熟習此項技術者將變得顯而易見。

【0294】

實例1 - 球狀體生長抑制

NCI-H1792及NCI-H23肺腺癌(LUAD)細胞株係獲自ATCC且按照ATCC指南維持於補充有10%胎牛血清及青黴素-鏈黴素之RPMI 1640培養基中。將細胞維持於在37℃具有5% CO_2之含濕氣培育箱中。

【0295】 在來自Nexcelom & Thermo Fisher Scientific之96孔超低附著培養盤(ULA-96U)中進行球狀體分析。將兩百(200)個NCI-H1792或NCI-H23細胞分配於各超低附著培養盤之每孔200 μL完全生長培養基(n = 10至12個孔/處理組)中，以允許在開始處理之前每孔形成一個直徑在200 μm與250 μm之間的球狀體(細胞接種數目先前經最佳化以使得所形成之球狀體具有此所需尺寸)。為輔助球狀體形成，將所分配之細胞在超低附著培養盤中以220× g離心6分鐘且在開始處理之前使其形成緊密的球狀體持

續4天。在形成球狀體之後，在不干擾球狀體下自各孔抽吸150 μL培養基，且添加含有單一藥劑化合物(帕柏西利、PF-07220060、PF-07104091)或其所選組合的相同體積之新鮮RPMI培養基。該等孔中各化合物之最終濃度為：30 nM帕柏西利；300 nM PF-07220060或PF-07104091。DMSO (0.01%)用作媒劑對照。將DMSO及所有化合物稀釋於細胞培養基中。以3天及4天時間間隔每週兩次補充培養基及化合物。藉由在不干擾球狀體之情況下抽吸150 μL培養基/孔且接著將相同體積之預混合培養基/化合物溶液添加至球狀體來進行補充。緊接在各培養基變化之後在整個分析持續時間中一週兩次(每3天或每4天)定量球狀體直徑。

【0296】 將腫瘤球狀體之平均直徑繪製於GraphPad Prism 8中且計算AUC。藉由媒劑(DMSO)對照中第0天之平均腫瘤球狀體直徑來測定AUC基線。如下計算球狀體生長抑制或SGI：SGI = (1-AUC處理/AUC DMSO)×100%。所有處理組之SGI係在媒劑(DMSO)處理之球狀體達至其最大直徑(通常接近1 mm，但此可在細胞株中不同)之時間點處推導出；此對應於媒劑(DMSO)處理之球狀體所花費的最後時間點。基於n=10至12個孔/測試組計算SEM。

【0297】 隨時間推移監測肺腺癌多細胞腫瘤球狀體(MCTS)之生長以評定：作為單一藥劑及與CDK2抑制劑PF-07104091組合對CDK4抑制劑PF-07220060之(i)反應幅度(SGI)及(ii)反應持續時間。

【0298】 預計PF-07220060及PF-07104091在人類中獲得比帕柏西利更高的耐受臨床暴露(歸因於劑量限制性毒性之降低) (游離平均血漿濃度為30 nM)。因此，球狀體用300 nM之PF-07220060或PF-07104091處理且與臨床上相關濃度為30 nM之帕柏西利進行比較。PF-07104091處理使

NCI-H1792及NCI-H23球狀體對PF-07220060敏感，從而指示當與單獨的任一化合物相比時，組合使用兩種藥劑增加抗腫瘤效應。此外，當與30 nM帕柏西利加300 nM PF-07104091時，300 nM PF-07220060加300 nM PF-07104091展示優良的球狀體生長抑制。資料提供於表1中。

表1.治療及所觀測球狀體生長抑制(SGI)之概述

細胞株	治療	SGI(%)	天數
NCI-H1792	30 nM帕柏西利	54	14
	300 nM PF-07220060	81	14
	300 nM PF-07104091	12	14
	30 nM帕柏西利 + 300 nM PF-07104091	51	14
	300 nM PF-07220060 + 300 nM PF-07104091	94	14
NCI-H23	30 nM帕柏西利	9	14
	300 nM PF-07220060	35	14
	300 nM PF-07104091	9	14
	30 nM帕柏西利 + 300 nM PF-07104091	31	14
	300 nM PF-07220060 + 300 nM PF-07104091	63	14

【0299】

實例2 – 用PF-07104091與CDK4抑制劑PF-07220060之組合抑制ER+人類乳癌細胞之增殖

在細胞增殖分析中用MCF7及T47D BC細胞株評估PF-07104091及PF-07220060之組合作用。各化合物在兩種細胞模型中展現出強效的單一藥劑劑量依賴性生長抑制。

【0300】 使用劑量等效原理(Dose Equivalence Principle)及洛伊體積評分(Loewe Volume score)分析藥物組合。當使用劑量等效原理建立協同作用模型時，針對組合化合物之洛伊體積評分應大於化合物自交叉對照，且針對組合化合物之組合指數(Combination Index；CI)評分應小於化合物自交叉對照。PF-07104091與PF-07220060之組合在MCF7乳癌細胞株(表2)及T47D乳癌細胞株(表3)中顯示此兩種量度洛伊體積及CI相較於自交叉對照之有利概況。設定成70%抗增殖臨限值之等效線圖證實協同反

應。基於洛伊體積、CI值及等效線圖，在此等細胞株中觀測到適當的組合協同作用，其中在MCF7模型中見到最高的組合益處。

表2.在MCF7細胞中用PF-07104091與PF-07220060之組合抑制ER+人類乳癌細胞之增殖

描述	組合名稱	最佳CI	最佳CI誤差	最佳CI水準	洛伊體積	洛伊體積誤差	N
組合	PF-07104091 x PF-07220060	0.75	0.02	70	0.74	0.02	8
自交叉對照	PF-07104091 x PF-07104091	1.04	0.03	70	-0.08	0.08	4
	PF-07220060 x PF-07220060	1.06	0.01	70	-0.02	0.04	2

表3.在T-47D細胞中用PF-07104091與PF-07220060之組合抑制ER+人類乳癌細胞之增殖

描述	組合	最佳CI	最佳CI誤差	最佳CI水準	洛伊體積	洛伊體積誤差	N
組合	PF-07104091 x PF-07220060	0.91	0.01	70	0.54	0.02	8
自交叉對照	PF-07104091 x PF-07104091	0.95	0.03	70	0.01	0.05	4
	PF-07220060 x PF-07220060	0.97	0.12	70	0.00	0.06	2

【0301】

實例3 - 在乳癌腫瘤模型中PF-07104091與PF-07220060組合之抗腫瘤功效

方法

【0302】

活體內功效評估及統計分析

向雌性NSG小鼠(Jackson Lab)皮下植入片段(27 mm^3至64 mm^3大小)至背側區域中。用於T47D、HCC1428及ST941PBR研究之所有小鼠補充有8.5 μg/mL雌二醇水(β-雌二醇，Sigma-Aldrich，目錄號E2758-5G)且任意提供直至研究結束。對於活體內功效研究，一週兩次量測腫瘤體積及體

重。使用[(長度×寬度×寬度)/2)]公式計算腫瘤體積。將TGI計算為100*(1-ΔT/ΔC)。藉由自評定當天媒劑(治療)組中之平均腫瘤負荷減去治療第一天(第0天)媒劑(治療)組中之平均腫瘤負荷來獲得ΔC (ΔT)。當媒劑治療之小鼠中之平均腫瘤體積達至腫瘤截止大小時，使用ANCOVA進行統計分析。

【0303】

HR+/HER2-T47D乳癌模型中PF-07104091與PF-07220060或帕柏西利組合之活體內功效評估

藉由將第3代腫瘤片段植入受體小鼠中來建立T47D模型。為建立T47D供體小鼠，將腫瘤細胞(5×10^6個細胞/小鼠，50% Cultrex®基底膜基質)皮下植入雌性NSG小鼠中。一旦達至700至800 mm^3之範圍，將供體腫瘤隨後移植至第二受體小鼠中以用於研究擴增。當腫瘤體積達至101 mm^3至255 mm^3之間的範圍時，將攜帶腫瘤之小鼠隨機分配至群組(n = 8隻/組)且給與：1)媒劑(0.5% MC與0.1% Tween 80於水中)；2) 150 mg/kg之PF-07104091；3) 60 mg/kg之PF-07220060；4) 10 mg/kg之PD-0332991；5) 150 mg/kg之PF-07104091加60 mg/kg PF之PF-07220060；6) 150 mg/kg之PF-07104091加10 mg/kg之帕柏西利。(PO.) BID (相隔7小時)投與PF-07104091 (批次016)、PF-07220060 (批次019)及PD-0332991 (批次GR08498)。所有小鼠連續接受治療直至第41天。在第一次給藥後第41天評定TGI。

【0304】

HR+/HER2-HCC1428乳癌模型中PF-07104091與PF-07220060或帕柏西利組合之活體內功效評估

藉由將第4代腫瘤片段植入受體小鼠中來建立HCC1428模型。為建立HCC1428供體小鼠，將腫瘤細胞(5×10^6個細胞/小鼠，50% Cultrex®基底膜基質)皮下植入雌性NSG小鼠中。一旦達至700至800 mm^3之範圍，將供體腫瘤隨後移植至第二受體小鼠中以用於研究擴增。當腫瘤體積達至100 mm^3至272 mm^3之間的範圍時，將攜帶腫瘤之小鼠隨機分配至群組(n = 10隻/組)且給與：1)媒劑(0.5% MC與0.1% Tween 80於水中)；2) 150 mg/kg之PF-07104091；3) 60 mg/kg之PF-07220060；4) 10 mg/kg之PD-0332991；5) 150 mg/kg之PF-07104091加60 mg/kg PF之PF-07220060；6) 150 mg/kg之PF-07104091加10 mg/kg之帕柏西利。(PO.) BID (相隔7小時)投與PF-07104091 (批次016)、PF-07220060 (批次019)及PD-0332991 (批次GR08498)。所有小鼠連續接受治療直至第42天。在第一次給藥後第42天評定TGI。

【0305】

活體內帕柏西利獲得性耐藥性HR+/HER2-BC PDX模型ST941PBR之建立

ST941PBR帕柏西利耐藥性模型係獲自德克薩斯州聖安東尼奧(San Antonio, Texas)之XENOSTART™ LLC。吾等藉由用50 mg/kg PO QD之PD-0332991加10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)之氟維司群連續治療攜帶ST941PBR腫瘤之小鼠來建立自身模型。為繁殖用於TGI研究之供體，將腫瘤移植至受體小鼠中。在植入後一週，受體小鼠接受用帕柏西利加氟維司群進行連續治療(上文所描述之給藥排程)。在用相同的治療方案進行1至2次連續活體內繁殖之後，再植入700至800 mm^3範圍內的耐藥性腫瘤以用於研究擴增。將剩餘腫瘤片段活體冷凍以供將來使用。

【0306】 為證實對治療之抗性，使用如上文所描述之相同治療排程使攜帶ST941PBR腫瘤之小鼠(p12)接受帕柏西利(50 mg/kg)加氟維司群(10 mg/kg)。

【0307】

ST941PBR PDX模型中PF-07104091與PF-07220060或帕柏西利組合之活體內功效評估

藉由植入ST941PBR (p11)腫瘤片段來建立活供體小鼠。一旦達至700至800 mm^3之範圍，將供體腫瘤隨後移植至第二受體小鼠中以用於研究擴增。為維持耐藥性殖株，將攜帶ST941PBR腫瘤之小鼠用50 mg/kg PO QD之PD-0332991加10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)之氟維司群治療10週。在植入之後一週開始治療直至用於研究登記之隨機化當天。當腫瘤體積達至121 mm^3至228 mm^3之間的範圍時，將攜帶腫瘤之小鼠隨機分配至群組(n = 10隻/組)且給與：1)媒劑(0.5% MC與0.1% Tween 80於水中)；2) 150 mg/kg之PF-07104091；3) 60 mg/kg之PF-07220060；4) 10 mg/kg之PD-0332991；5) 150 mg/kg之PF-07104091加60 mg/kg PF之PF-07220060；6) 150 mg/kg之PF-07104091加10 mg/kg之帕柏西利；7) 10 mg/kg之PD-0332991加10 mg/kg之氟維司群；8) 50 mg/kg之PD-0332991加10 mg/kg之氟維司群。(PO) BID (相隔7小時)投與10 mg/kg之PF-07104091 (批次016)、PF-07220060 (批次019)、PF-06873600 (批次022)及PD-0332991 (批次GR08498)；(PO) QD投與50 mg/kg之PD-0332991 (批次GR08498)且以10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)投與氟維司群。所有小鼠連續接受治療直至第28天。在第一次給藥後第28天評定TGI。

【0308】

結果及論述

亦在三種HR+、HER2-BC模型T47D、HCC1428及帕柏西利耐藥性ST941PBR PDX中評估呈單一藥劑形式及與帕柏西利或PF-07220060組合的PF-07104091。以表4中指示之mg/kg (mpk)劑量PO BID投與治療(除了50 mg/kg QD帕柏西利組及第一週兩次且之後每週一次的SC氟維司群以外)。在3個模型中之任一者之整個治療期間未注意到顯著的體重變化或其他臨床觀測結果(未實施臨床病理學)。

【0309】 在T47D模型中，PF-07104091、PF-07220060及帕柏西利單一藥劑治療顯示相對於媒劑之顯著TGI功效($p < 0.05$)。PF-07104091加PF-07220060治療顯示相對於PF-07220060 (TGI 73%)或PF-07104091 (TGI 82%)單藥療法之顯著增強的功效(TGI 106%) (相對於單一藥劑中之任一者，$p < 0.05$)。PF-07104091加帕柏西利(TGI 100%)亦顯示相對於任一單藥療法之顯著增強的功效(相對於單一藥劑中之任一者，$p < 0.05$)。

【0310】 在HCC1428模型中，PF-07104091、PF-07220060及帕柏西利單一藥劑治療中之各者亦顯示相對於媒劑之顯著TGI功效($p < 0.05$)。PF-07104091加PF-07220060治療顯示相對於PF-07220060 (TGI 89%)或PF-07104091 (TGI 95%)單藥療法之顯著增強的功效(TGI 110%) (表4)。

【0311】 在帕柏西利耐藥性ST941PBR PDX模型中，帕柏西利(10 mg/kg BID或50 mg/kg QD)治療與氟維司群組合展示顯著但最小的反應(相對於媒劑，分別為30%及26% TGI)，從而證實獲得耐藥性(表4)。PF-07104091與帕柏西利組合產生相對於媒劑或PF-07104091 (TGI 34%)或帕柏西利單藥療法之顯著TGI (49%)。PF-07104091治療與PF-07220060組

合相對於任一單藥療法顯著增強功效(對於PF-07104091單藥療法，組合TGI為98%相對於34%，且對於PF-07220060單藥療法，為28%)。與此帕柏西利耐藥性ST941PBRPDX模型中PF-07104091加帕柏西利之組合相比，PF-07104091加PF-07220060之組合產生顯著改良的益處。

表4.在HR+、HER2-乳癌模型中作為單一藥劑或與PF-07220060或帕柏西利組合之PF-07104091活性

群組	治療	T47D 第41天 TGI%	HCC1428 第42天 TGI%	ST941PBR 第28天 TGI%
1	媒劑	-	-	-
2	PF-07104091 150mpk BID	82*	95*	24*
3	PF-07220060 60mpk BID	73*	89*	28*
4	帕柏西利10mpk BID	72*	44*	15
5	PF-07104091 150mpk BID + PF-07220060 60mpk BID	106*[a,b]	110*[a,b]	98*[a,b]
6	PF-07104091 150mpk BID + 帕柏西利10mpk BID	100*[a,c]	106*[a,c]	49*[a,c]
7	帕柏西利10mpk BID + 氟維司群10 mpk (1週2x，接著Q7Dx4)	NA	NA	30*
8	帕柏西利50mpk QD +氟維司群10 mpk (1週2x，接著Q7Dx4)	NA	NA	26*

在第一次給藥後第41天評定T47D (n = 7至8隻/組)、第42天評定HCC1428 (n = 10隻/組)及第28天評定ST941PBR (n = 9至10隻/組)之TGI。

媒劑= 0.5% MC與0.1% Tween 80於水中。

使用ANCOVA進行統計分析。

*：指示相對於媒劑，$p < 0.05$；

a：指示相對於PF-07104091治療，$p < 0.05$；

b：指示相對於PF-07220060，$p < 0.05$；

c：指示相對於帕柏西利，$p < 0.05$。

【0312】

實例4 - 在乳癌腫瘤模型中低劑量PF-07104091與PF-07220060組合之抗腫瘤功效

方法

【0313】

活體內功效評估及統計分析

向雌性NSG小鼠(Jackson Lab)皮下植入片段(27 mm^3至64 mm^3大小)至背側區域中。用於HCC1428、MCF7及ST941PBR研究之所有小鼠補充有8.5 μg/mL雌二醇水(β-雌二醇，Sigma-Aldrich，目錄號E2758-5G)且任意提供直至研究結束。對於活體內功效研究，一週兩次量測腫瘤體積及體重。使用[(長度×寬度×寬度)/2)]公式計算腫瘤體積。將TGI計算為100*(1-ΔT/ΔC)。藉由自評定當天媒劑(治療)組中之平均腫瘤負荷減去治療第一天(第0天)媒劑(治療)組中之平均腫瘤負荷來獲得ΔC (ΔT)。當媒劑治療之小鼠中之平均腫瘤體積達至腫瘤截止大小時，使用ANCOVA進行統計分析。

【0314】

HR+/HER2-HCC1428乳癌模型中PF-07104091與PF-07220060或帕柏西利組合之活體內功效評估

藉由將第1代腫瘤片段植入受體小鼠中來建立HCC1428模型。為建立HCC1428供體小鼠，將腫瘤細胞(5×10^6個細胞/小鼠，50% Cultrex®基底膜基質)皮下植入雌性NSG小鼠中。一旦達至700至800 mm^3之範圍，將供體腫瘤隨後移植至第二受體小鼠中以用於研究擴增。當腫瘤體積達至在119 mm^3至267 mm^3之間的範圍時，將攜帶腫瘤之小鼠隨機分配至群組(n=10隻/組)且給與：1)媒劑(0.5% MC與0.1% Tween 80於水中)；2) 120

mg/kg之PF-07104091；3) 60 mg/kg之PF-07220060；4) 30 mg/kg之PF-06873600；5) 10 mg/kg之帕柏西利加10 mg/kg之氟維司群；6) 120 mg/kg之PF-07104091加20 mg/kg之PF-07220060；7) 75 mg/kg之PF-07104091加40 mg/kg之PF-07220060；8) 35 mg/kg之PF-07104091加60 mg/kg之PF-07220060。(PO) BID (相隔7小時)投與PF-07104091 (批次022)、PF-07220060 (批次CPo126812-01-SY-5700-01)、PF-06873600 (批次022)及PD-0332991 (批次GR08498)，同時以10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)投與氟維司群(批次20160224-2)。所有小鼠連續接受治療直至第42天。在第一次給藥後第42天評定TGI。

【0315】

HR+/HER2-MCF7乳癌模型中PF-07104091與PF-07220060或帕柏西利組合之活體內功效評估

藉由將供體腫瘤片段植入受體小鼠中來建立MCF7模型。為建立MCF7供體小鼠，將腫瘤細胞(5×10^6個細胞/小鼠，50% Cultrex®基底膜基質)皮下植入雌性NSG小鼠中。一旦達至700至800 mm^3之範圍，將供體腫瘤隨後移植至第二受體小鼠中以用於研究擴增。當腫瘤體積達至在141 mm^3至231 mm^3之間的範圍時，將攜帶腫瘤之小鼠隨機分配至群組(n= 10隻/組)且給與：1)媒劑(0.5% MC與0.1% Tween 80於水中)；2) 120 mg/kg之PF-07104091；3) 60 mg/kg之PF-07220060；4) 30 mg/kg之PF-06873600；5) 10 mg/kg之帕柏西利加10 mg/kg之氟維司群；6) 120 mg/kg之PF-07104091加20 mg/kg之PF-07220060；7) 75 mg/kg之PF-07104091加40 mg/kg之PF-07220060；8) 35 mg/kg之PF-07104091加60 mg/kg之PF-07220060。(PO) BID (相隔7小時)投與PF-07104091 (批次022)、PF-

07220060 (批次CPo126812-01-SY-5700-01)、PF-06873600 (批次022)及PD-0332991 (批次GR08498)，同時以10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)投與氟維司群(批次20160224-2)。所有小鼠連續接受治療直至第29天。在第一次給藥後第29天評定TGI。

【0316】

活體內帕柏西利獲得性耐藥性HR+/HER2-BC PDX模型ST941PBR之建立

ST941PBR帕柏西利耐藥性模型係獲自德克薩斯州聖安東尼奧之XENOSTART™ LLC。吾等藉由用50 mg/kg PO QD之PD-0332991加10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)之氟維司群連續治療攜帶ST941PBR腫瘤之小鼠來建立自身模型。為繁殖用於TGI研究之供體，將腫瘤移植至受體小鼠中。在植入後一週，受體小鼠接受用帕柏西利加氟維司群進行連續治療(上文所描述之給藥排程)。在用相同的治療方案進行1至2次連續活體內繁殖之後，再植入700至800 mm^3範圍內的耐藥性腫瘤以用於研究擴增。將剩餘腫瘤片段活體冷凍以供將來使用。

【0317】 為證實對治療之抗性，使用如上文所描述之相同治療排程使攜帶ST941PBR腫瘤之小鼠(p14)接受帕柏西利(50 mg/kg)加氟維司群(10 mg/kg)。

【0318】

ST941PBR PDX模型中PF-07104091與PF-07220060或帕柏西利組合之活體內功效評估

藉由植入ST941PBR (p13)腫瘤片段來建立活供體小鼠。一旦達至700至800 mm^3之範圍，將供體腫瘤隨後移植至第二受體小鼠中以用於研

究擴增。為維持耐藥性殖株，將攜帶ST941PBR腫瘤之小鼠用50 mg/kg PO QD之PD-0332991加10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)之氟維司群治療10週。在植入之後一週開始治療直至用於研究登記之隨機化當天。當腫瘤體積達至在137 mm^3至216 mm^3之間的範圍時，將攜帶腫瘤之小鼠隨機分配至群組(n= 10隻/組)且給與：1)媒劑(0.5% MC與0.1% Tween 80於水中)；2) 120 mg/kg之PF-07104091；3) 60 mg/kg之PF-07220060；4) 30 mg/kg之PF-06873600；5) 10 mg/kg之帕柏西利加10 mg/kg之氟維司群；6) 120 mg/kg之PF-07104091加20 mg/kg之PF-07220060；7) 75 mg/kg之PF-07104091加40 mg/kg之PF-07220060；8) 35 mg/kg之PF-07104091加60 mg/kg之PF-07220060。(PO) BID (相隔7小時)投與PF-07104091 (批次021)、PF-07220060 (批次CPo126812-01-SY-5700-01)、PF-06873600 (批次022)及PD-0332991 (批次GR08498)，同時以10 mg/kg SC (第一週兩次，接著之後每週一次)投與氟維司群(批次20160224-2)。所有小鼠連續接受治療直至第28天。在第一次給藥後第28天評定TGI。

【0319】

結果及論述

亦評估劑量含量之PF-07104091 + PF-07220060以測試組合是否可相對於單藥療法、PF-06873600及SOC帕柏西利+氟維司群在三個HR+、HER2-BC模型MCF7、HCC1428及帕柏西利耐藥性ST941PBR PDX中改善功效。以表5中指示之mg/kg (mpk)劑量PO BID投與治療(除了第一週兩次且之後每週一次的10 mg/kg SC氟維司群以外)。在3個模型中之任一者之整個治療期間未注意到顯著的體重變化或其他臨床觀測結果(未實施臨

床病理學)。

【0320】 在MCF7模型中，SOC帕柏西利10 mg/kg + 氟維司群10 mg/kg以 及120 mg/kg之PF-07104091、60 mg/kg之PF-07220060、30 mg/kg之PF-06873600單一藥劑治療展示相對於媒劑之顯著TGI功效(TGI分別為84%、60%、79%及70%，$p < 0.05$)。低劑量之PF-07104091 + PF-07220060治療組-PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg、PF4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg及PF-4091 120 mg/kg + PF0060 20 mg/kg展示相較於媒劑、SOC帕柏西利10 mg/kg + 氟維司群10 mg/kg以及120 mg/kg之PF-07104091、60 mg/kg之PF-07220060及30 mg/kg之PF-06873600之單一藥劑治療的顯著消退(TGI 106%、106%、105%)。在MCF7模型中低劑量PF-4091 + PF-0060群組之間亦不存在顯著功效差異($p > 0.05$)。

【0321】 在HCC1428模型中，SOC帕柏西利10 mg/kg + 氟維司群10 mg/kg以 及120 mg/kg之PF-07104091、60 mg/kg之PF-07220060、30 mg/kg之PF-06873600單一藥劑治療展示相對於媒劑之顯著TGI功效(TGI分別為70%、79%、70%及97%；$p < 0.05$)。低劑量之PF-07104091 + PF-07220060治療組-PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg、PF4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg及PF-4091 120 mg/kg + PF0060 20 mg/kg展示相較於媒劑、SOC帕柏西利10 mg/kg + 氟維司群10 mg/kg以及120 mg/kg之PF-07104091、60 mg/kg之PF-07220060及30 mg/kg之PF-06873600之單一藥劑治療的顯著消退(TGI分別為110%、110%、109%)。在HCC1428模型中低劑量PF-4091 + PF-0060群組之間亦不存在顯著功效差異($p > 0.05$)。

【0322】在帕柏西利耐藥性ST941PBR PDX模型中，帕柏西利(10 mg/kg BID)治療與氟維司群組合展示最小反應(相對於媒劑，14% TGI)，從而確證獲得性耐藥性(表5)。60 mg/kg之PF-07220060展示最小反應(TGI 19%，$p > 0.05$)且120 mg/kg之PF-07104091及30 mg/kg之PF-0873600展示相對於媒劑之顯著但中等的功效(TGI分別為36%及47%；$p < 0.05$)。低劑量之PF-07104091 + PF-07220060治療組-PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg、PF4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg及PF-4091 120 mg/kg + PF0060 20 mg/kg展示相較於媒劑、SOC帕柏西利10 mg/kg + 氟維司群10 mg/kg以及120 mg/kg之PF-07104091、60 mg/kg之PF-07220060及30 mg/kg之PF-06873600之單一藥劑治療的顯著抑制(TGI分別為87%、98%、94%)。在低劑量組之間，PF-4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg及PF-4091 120 mg/kg + PF-0060 20 mg/kg之間不存在顯著功效差異，但相對於PF-4091 35 mg/kg + PF-0060 60 mg/kg，在PF-4091 75 mg/kg + PF-0060 40 mg/kg及PF-4091 120 mg/kg + PF-0060 20 mg/kg之間顯著不同($p<0.05$)。

【0323】結果顯示在原發性疾病(MCF7及HCC1428)之細胞株模型中降低任一藥劑、或兩者之暴露及維持最大腫瘤控制(研究中之消退)之能力。在治療耐藥性模型STR941-PBR中，將組合方案中之CDK2i劑量降低至35 mg BID確實與所測試之其他組合組有區別，從而顯示研究中之TGI略低且從治療中恢復更穩定。

表5.在HR+、HER2-乳癌模型中與PF-07220060組合之低劑量PF-07104091活性

群組	治療	MCF7第29天TGI%	HCC1428第42天TGI%	ST941PBR第28天TGI%

1	媒劑	-	-	-
2	PF-07104091 120mpk BID	60*	79*	36*
3	PF-07220060 60mpk BID	79*	70*	19
4	PF-06873600 30mpk BID	70*	97*	47*
5	帕柏西利10mpk BID + 氟維司群10 mpk (1週2x，接著Q7D)	84*	70*	14
6	PF-07104091 120mpk BID + PF-07220060 20mpk BID	105*a,b	109*a,b	94*a,b,c
7	PF-07104091 75mpk BID + PF-07220060 40mpk BID	106*a,b	110*a,b	98*a,b,c
8	PF-07104091 35mpk BID + PF-07220060 60mpk BID	106*a,b	110*a,b	87*a,b

在第一次給藥後第29天評定MCF7 (n = 10隻/組)、第42天評定HCC1428 (n = 10隻/組)及第28天評定ST941PBR (n = 9至10隻/組)之TGI。

媒劑= 0.5% MC與0.1% Tween 80於水中。

使用ANCOVA進行統計分析。

*：指示相對於媒劑，$p < 0.05$；

a：指示相對於單藥療法(PF-07104091、PF-07220060、PF-06873600)，$p < 0.05$；

b：指示相對於帕柏西利 + 氟維司群，$p < 0.05$；

c：指示相對於PF-4091 35mpk + PF-0060 60mpk，$p < 0.05$。

【0324】

實例5 - 肺腺癌中PF-07104091及PF-07220060之組合活性

在LUAD中以單一藥劑(single agent；s.a.)形式或以組合評定PF-07104091及PF-07220060之組合活性。資料提供於表6中。

表6.

細胞株	分子特徵	PF-0060 (nM) s.a.	PF-4091 (nM) s.a.	PF-0060 (111-1000 nM)及PF-4091(150-450 nM)
H23	KRAS G12C	285	NA	S (95%)
H1792	KRAS G12C	210	NA	CDK2無活性
H358	KRAS G12C	120	NA	A-S (96%)
H2030	KRAS G12C	950	NA	S (90%)

HCC44 (RB-)	KRAS G12C	>1000	NA	CDK4無活性
SW1573	KRAS G12C	>1000	NA	S (92%)
H1373	KRAS G12C	470	NA	S (93%)
NCI-2291	KRAS G12C/F/V	138	~1200	A (82%)
A427	KRAS G12D	123.8	275.6	A-S (98%)
NCIH1944	KRAS G13D	398	227	S (92%)
NCI-H2347	KRAS L19F	70	364	A-S (88%)
A549	WT	813.8	574.5	A-S (94%)
ABC1	WT	407.5	716.1	A (70%)
CAL12T	WT	210	220	S (93%)
CALU6	WT	154.7	268.3	A (96%)
HCC2935	WT	141.2	280.3	A (59%)
NCIH2023	WT	310	>450	A (91%)
NCIH2126	WT	255	372	A-S (93%)
NCIH2228 (RB mut)	WT	839	~1000	A-S (76%)

PF-0060：PF-07220060，PF-4091：PF-0724091

Bliss：A：添加劑；S：協同性；%inh.：在兩種化合物之最高劑量下的最大組合抑制；WT：對EGFR、ALK、ROS、BRAF、NTRK1及KRAS呈陰性

【0325】

實例6 - 初步藥物-藥物相互作用(DDI)風險評估

使用靜態機理模型進行PF-07104091之初步受質/受害者DDI風險評定，其中PF-07220060呈臨床上相關濃度。(Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D等人 Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction. Drug Metab Dispos 2009;37(8):1658-66。)

【0326】基於潛在的組合劑量(300 mg PF-07220060與75 mg PF-07104091)，預測PF-07220060對PF-07104091組合展現潛在的基於犯罪者的細胞色素P450 3A (CYP3A)時間依賴性抑制(TDI)，得到約2之AUC比率(AUCR)。

【0327】 除潛在CYP3A DDI以外，不存在指示在臨床上相關濃度下作為犯罪者及受質/受害者的PF-07104091與PF-07220060兩者之間的顯著DDI風險以及向此組合添加來曲唑或氟維司群的另外資料。

【0328】

實例7 - 評估與PF-07104091組合投與的PF-07220060之安全性、耐受性、PK、PD及抗腫瘤活性的1b/2期開放標記、多中心、非隨機化、劑量遞增及劑量擴增研究

在患有轉移性乳癌(mBC)或其他晚期實體腫瘤之參與者中(部分1)及當在患有轉移性/晚期mBC之參與者中與內分泌療法(ET)一起投與雙聯體組合時(部分2)評估PF-07220060及PF-07104091 (雙聯體組合)之安全性、耐受性、PK、PD及抗腫瘤活性的1b/2期、開放標記、多中心、非隨機化、劑量遞增及劑量擴增研究。截至資料截止日期，12名參與者在部分1(劑量遞增)中在4個劑量群組中接受雙聯體組合療法。

【0329】 在部分2中，大約6名參與者之安全性試運行將登記至2個三聯體組合(PF-07220060、PF-07104091及氟維司群，或PF-07220060、PF-07104091及來曲唑)中之各者，以建立組合之安全性及耐受性。部分2A將包括先前用CDK4/6抑制劑治療之參與者且此等參與者將接受PF-07220060、PF-07104091及氟維司群之三聯體。部分2B將包括未經CDK4/6抑制劑治療但先前已用1 ET治療之參與者，且此等參與者將接受PF-07220060、PF-07104091及氟維司群之三聯體。部分2C將包括未經CDK4/6抑制劑及ET治療晚期疾病之參與者，且此等參與者將接受PF-07220060、PF-07104091及來曲唑之三聯體。

【0330】 根據貝氏邏輯回歸模型(Bayesian logistic regression

model；BLRM)建議，PF-07220060及PF-07104091之劑量遞增將以逐步方式繼續。劑量遞增將繼續直至測定PF-07220060及PF-07104091組合之MTD或滿足進一步遞增的停止準則。待在此研究中測試的PF-07220060及PF-07104091之最高劑量將不高於如分別自單一藥劑研究所測定的各藥物之單藥療法MTD/建議擴增劑量(Recommended dose for expansion；RDE)。劑量遞增決策將亦考慮來自此研究之所有可獲得的臨床資料。

【0331】 將進行PF-07220060及PF-07104091之富集PK取樣以評估PK及DDI潛力。為評定潛在DDI，部分1中之參與者將在第1天投與單次劑量之PF-07104091，且在PF-07104091給藥後至多24小時進行PK評定。開始，第1週期第1天參與者將以作為BID方案給出之連續排程接受PF-07220060及PF-07104091，且將在第1週期第15天評估多次劑量之後的PK評定。PK評定可基於來自DDI評定之初始群組的演進資料而經修改(例如，移除第1週期第1天評估)。

【0332】 部分1將登記患有轉移性/晚期乳癌及其他晚期或轉移性實體腫瘤之參與者，其中無標準替代治療選項即可確定雙聯體MTD/RDE。各群組將登記大約2至4名參與者。至少6名參與者將在開始劑量擴增之前以PF-07220060及PF-07104091之推薦組合劑量進行治療。

【0333】 若發生以下情況，則患有BC之參與者亦可在PF-07220060及PF-07104091之組合之至少2個週期之後由研究人員酌情且經發起人批准接受氟維司群：

- BLRM已確定作為組合療法由參與者接受的當前劑量之PF-07220060及PF-07104091係安全的；
- 參與者尚未經歷符合DLT準則之不良事件(adverse event；AE)

或；

● 符合DLT準則之AE已消退且參與者已恢復PF-07220060及PF-07104091組合療法至少28天而不具有符合DLT準則之AE。

【0334】 部分2 (劑量擴增)將登記至多3個群組的患有待用PF-07220060、PF-07104091及ET (來曲唑或氟維司群)之三聯體組合治療之晚期或轉移性HR-陽性HER2-陰性BC之參與者。

● 部分2A將包括先前用CDK4/6抑制劑治療之參與者。

● 部分2B將包括未經CDK4/6抑制劑治療但先前用1 ET治療之參與者。

● 部分2C將包括未經CDK4/6抑制劑及ET治療晚期疾病之參與者。

【0335】 部分2A及2B中之參與者將在第1週期開始用PF-07220060、PF-07104091及氟維司群之三聯體治療，且部分2C中之參與者將在第1週期開始用PF-07220060、PF-07104091及來曲唑之三聯體治療。

【0336】 視新出現的臨床資料而定，PF-07220060或PF-07104091之完全或中等劑量含量下之劑量遞增或遞減方法將用以選擇組合RDE。BLRM以及EWOC準則將用於部分1中以確定MTD。

【0337】 所有週期之長度為28天且治療將繼續直至疾病進展、不可控制的毒性、參與者或調查員中斷治療之決策或研究終止。經歷毒性(包括DLT)之參與者可藉由劑量修改或中斷PF-07220060或PF-07104091或兩者之治療來管理。

【0338】 PF-07220060及PF-07104091將經口BID連續每日給藥投與。為了實現PF-07220060及PF-07104091與內分泌療法(亦即來曲唑或氟

維司群)組合之最佳給藥方案，可基於新出現的PK資料、安全性、耐受性、實驗室及PD考慮替代給藥方案、排程及PK時間點。

【0339】 截至資料截止日期，總共12名參與者在部分1 (劑量遞增)中在4個劑量群組中接受PF-07220060以及PF-07104091 (選擇性CDK2抑制劑)。

【0340】

人口統計資料

總體而言，平均年齡為55.25歲之總共12名參與者(11名女性及1名男性) (SD：11.19)已接受PF-07220060 + PF-07104091。參與者患有晚期癌症，包括HR+ HER2-乳癌(n=8)、小細胞癌(n=1)、卵巢癌(n=1)、小細胞肺癌(n=1)且尚未報導(n=1)。

【0341】

治療中出現之全因不良事件

在12名治療參與者中，10名(83.3%)參與者報導總共88次治療中出現之不良事件(Treatment-emergent adverse events；TEAE)。

【0342】 最常報導(≥20%)的全因為噁心(58.3%)、腹瀉、嗜中性白血球計數降低及白血球計數降低(各自50.0%)、貧血(41.7%)、淋巴球計數降低(33.3%)、疲勞、血小板計數降低及嘔吐(各自25.0%)。

【0343】 未報導4級TEAE。在研究期間報導疾病進展之一個5級TEAE。

【0344】

治療中出現之治療相關不良事件

12名參與者中總共10名(83.3%)報導治療相關之TEAE。

【0345】 最常報導(≥20%)的治療相關之AE為噁心(58.3%)、腹瀉、嗜中性白血球計數減少及白血球計數減少(各自50.0%)、淋巴球計數減少(33.3%)、貧血、疲乏、血小板計數減少及嘔吐(各自25.0%)。

【0346】 在研究期間未報導4級或5級治療相關之TEAE。

【0347】

劑量限制性毒性

截至資料截止日期，在接受PF-07220060 300 mg BID + PF-07104091 150 mg BID之一名參與者中報導有一個DLT (3級疲勞)。

【0348】

導致停止之不良事件

沒有參與者因不良事件而停止研究藥物。

【0349】

嚴重不良事件及死亡

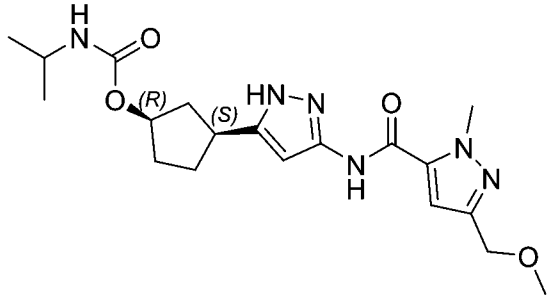
未報導與研究治療相關之嚴重不良事件(Serious Adverse Events；SAE)或死亡。部分1 PF-07220060 200 mg BID + PF-07104091 75 mg BID治療組中之一名參與者報導呼吸困難之SAE。部分1 PF-07220060 300 mg BID + PF-07104091 150 mg BID治療組中之另一名參與者報導導致死亡之疾病進展之SAE。兩個SAE均與研究治療無關。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有：

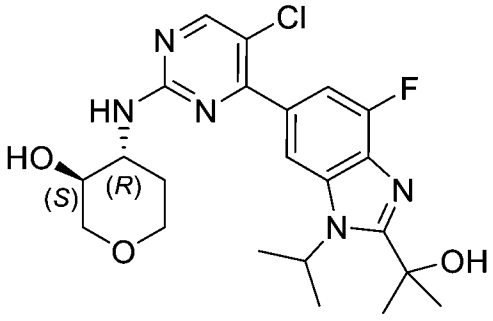
化合物(a)



(PF-07104091)

或其水合物以及

化合物(b)



(PF-07220060)

或其水合物之組合之用途，其係用於製備用於治療癌症之醫藥品。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係與(c)另外抗癌劑組合投與。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、膀胱癌、大腸癌、子宮癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【請求項4】

如請求項2之用途，其中該癌症為激素受體陽性(HR+)乳癌且該另外

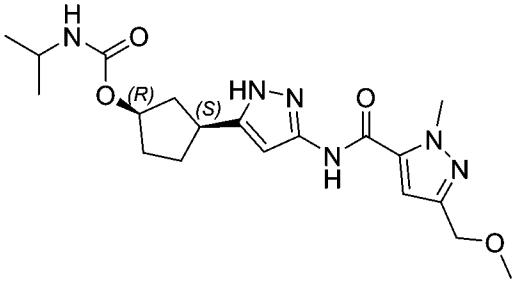
抗癌劑為選自由以下組成之群的內分泌治療劑：芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。

【請求項5】

如請求項4之用途，其中該內分泌治療劑為來曲唑(letrozole)或氟維司群(fulvestrant)。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中化合物(a)係



(PF-07104091)單水合物。

【請求項7】

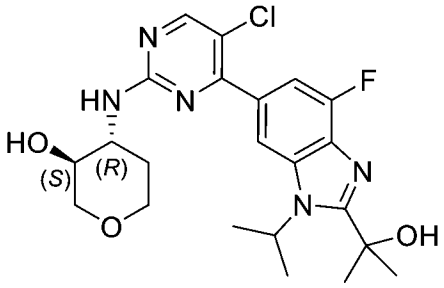
如請求項6之用途，其中PF-07104091之量為約75 mg至約500 mg BID。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約150 mg BID或約225 mg BID。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之用途，其中化合物(b)係



(PF-07220060)之水合物。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中PF-07220060之量為約100 mg至約500 mg BID。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中PF-07220060之量為約100 mg BID、約200 mg BID或約300 mg BID。

【請求項12】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該癌症為帕柏西利(palbociclib)耐藥性癌症。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該個體先前已用CDK4/6抑制劑治療。

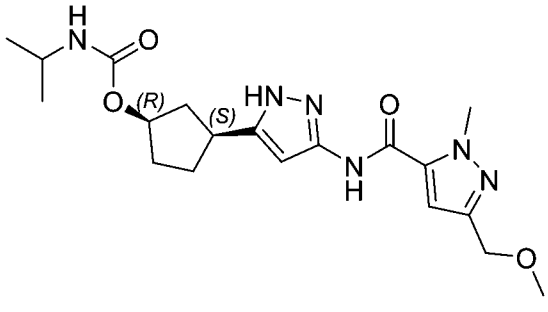
【請求項14】

如請求項13之用途，其中該CDK4/6抑制劑為帕柏西利。

【請求項15】

一種組合，其包含：

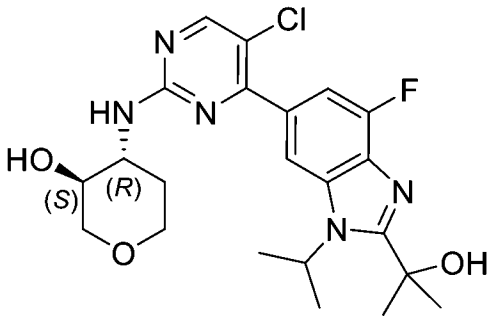
化合物(a)



(PF-07104091)

或其水合物；及

化合物(b)



(PF-07220060)

或其水合物，

其中(a)及(b)之組合有效治療癌症。

【請求項16】

如請求項15之組合，其進一步包含(c)另外抗癌劑；其中(a)、(b)及(c)之組合有效治療癌症。

【請求項17】

如請求項15之組合，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、膀胱癌、大腸癌、子宮癌、前列腺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌及胃癌。

【請求項18】

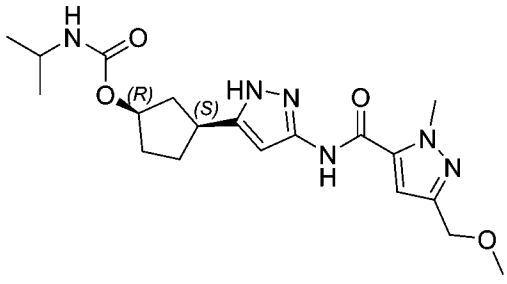
如請求項16之組合，其中該癌症為激素受體陽性(HR+)乳癌及該另外抗癌劑為選自由以下組成之群的內分泌治療劑：芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。

【請求項19】

如請求項18之組合，其中該內分泌治療劑為來曲唑或氟維司群。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之組合，其中化合物(a)係



(PF-07104091)單水合物。

【請求項21】

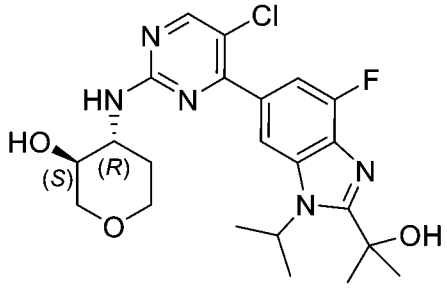
如請求項20之組合，其中PF-07104091之量為約50 mg至約250 mg BID。

【請求項22】

如請求項21之組合，其中PF-07104091之量為約75 mg BID、約150 mg BID或約225 mg BID。

【請求項23】

如請求項15至19中任一項之組合，其中化合物(b)係



(PF-07220060)之水合物。

【請求項24】

如請求項23之組合，其中PF-07220060之量為約100 mg至約500 mg BID。

【請求項25】

如請求項24之組合，其中PF-07220060之量為約100 mg BID、約200 mg或約300 mg BID。