



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201924675 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：107143297

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K31/381 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/01 美國

62/593,760

2018/11/27 美國

62/771,757

(71)申請人：瑞士商諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

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

LARRY ALEXANDER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：12 共 56 頁

(54)名稱

包含 LSZ102 及奧匹裡斯(ALPELISIB)之醫藥組合

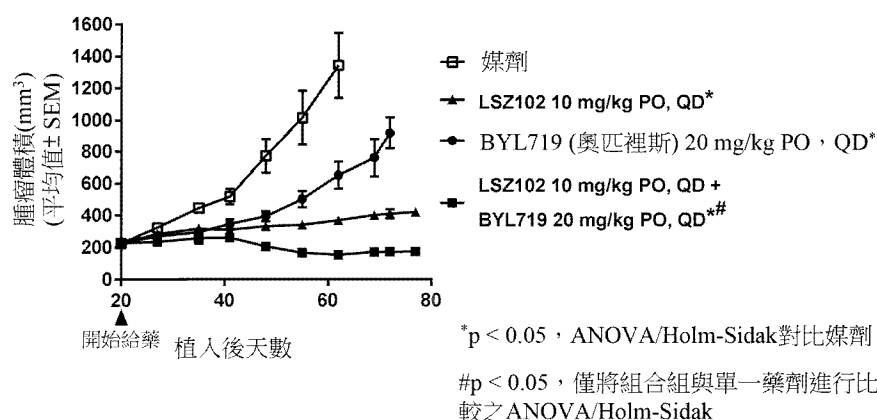
PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING LSZ102 AND ALPELISIB

(57)摘要

本發明係關於一種包含 LSZ102 及奧匹裡斯(alpelisib)之醫藥組合；包含其之醫藥組合物；及使用此類組合及組合物治療或預防雌激素受體降解與 PI3K 抑制組合有益的病況，例如治療癌症的方法。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising LSZ102 and alpelisib; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in which degradation of estrogen receptors combined with PI3K inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

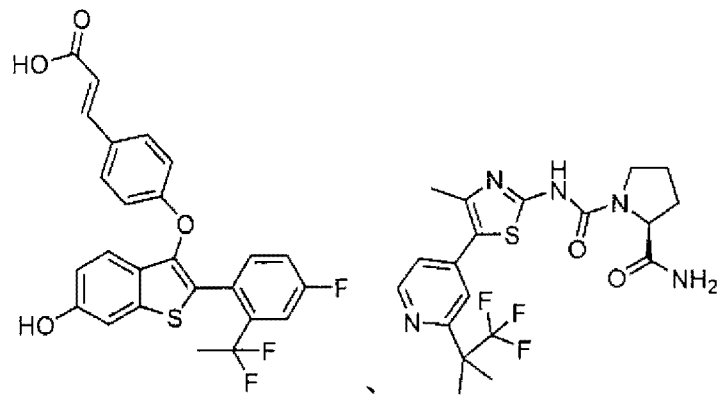
指定代表圖：



【圖9】

特徵化學式：

**TW 201924675 A**



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

包含LSZ102及奧匹裡斯(ALPELISIB)之醫藥組合

### 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING LSZ102  
AND ALPELISIB

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含LSZ102及奧匹裡斯之醫藥組合；包含其之醫藥組合物；及使用此類組合及組合物治療或預防其中與PI3K抑制組合之雌激素受體降解有益的病況，例如治療癌症的方法。

### 【先前技術】

【0002】 雌激素在雌性及雄性生殖組織之發育中起關鍵作用且促進雌激素受體疾病或病症(諸如乳癌、卵巢癌、結腸癌、攝護腺癌、子宮內膜癌及子宮癌)之發展及進展。

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

【0004】 治療抗性係部分由腫瘤演變成對低雌激素含量(AI治療)之過敏狀態或對用於轉錄活化之抗雌激素(SERM治療)發展出依賴性所導致。SERD降解受體，從而有效地消除 $ER\alpha$ 表現且在如此操作時規避對抗內分泌單一療法發展出的基礎抗性機制。此外，臨床及臨床前資料顯示可藉由使用展現SERD活性之抗雌激素來規避大量抗性路徑。

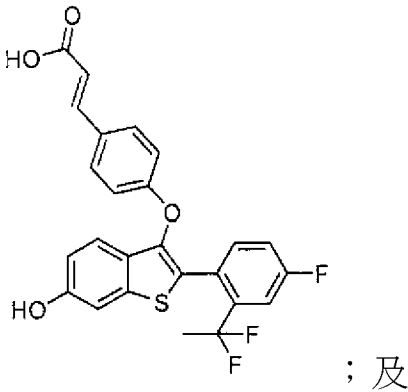
【0005】 PI3K蛋白質包含調節養分攝取、代謝、細胞增殖及存活之脂質激酶家族。癌症生物學中PI3K之最佳研究類別為IA類PI3K，其包括p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 及p110 $\delta$ 。PIK3CA基因之突變存在於28%-47%之HR+乳癌中。PI3K同功異型物，亦即p110 $\alpha$ 在人類癌症中被組成性活化且在乳癌中尤其重要。致癌生長信號亦經由p110 $\beta$ 及p110 $\delta$ 接替，雖然其對乳癌之貢獻具體未經充分定義。關鍵地，ER信號傳導及PI3K活性彼此共調節。二者中任一者之抑制導致另一者的上調，因此同時抑制二者以達成最大抗腫瘤活性為合理方法。

【0006】 本發明之組合LSZ102與奧匹裡斯可用作用於治療雌激素受體疾病或病症之療法，該等疾病或病症例如排卵功能障礙、子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮內膜異位症、骨質疏鬆症、前列腺癌、良性前列腺肥大、雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )-陽性乳癌，尤其是展現對現存抗雌激素及芳香酶抑制劑性之全新抗性(*de novo resistance*)之ER $\alpha$ -陽性乳癌。

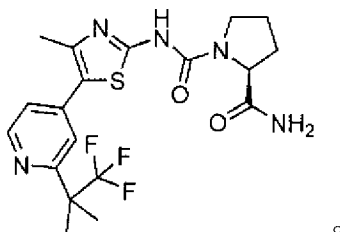
【發明內容】

【0007】 本發明提供一種醫藥組合，其包含：

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



【0009】 (b)(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺(奧匹裡斯或BYL719)或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



【0010】 LSZ102或其醫藥學上可接受之鹽與奧匹裡斯或其醫藥學上可接受之鹽的組合在本文中亦被稱作「本發明之組合」。

【0011】 在本發明之組合之另一實施例中，LSZ102或其醫藥學上可接受之鹽及奧匹裡斯或其醫藥學上可接受之鹽處於同一調配物中。

【0012】 在本發明之組合之另一實施例中，LSZ102或其醫藥學上可接受之鹽及奧匹裡斯或其醫藥學上可接受之鹽處於獨立調配物中。

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

【0014】 另一實施例為用於治療有需要之個體之癌症之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之組合。

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

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

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

【0018】 在另一實施例中，本發明之組合提供在製造用於治療選自

卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌及肺癌之癌症的藥物中的用途。

【0019】 另一實施例為包含本發明之組合之醫藥組合物。

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

【圖式簡單說明】

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

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

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

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

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

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

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

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

【0029】 圖7B：D538G ER突變體MCF-7細胞中之LSZ102及氟維

司群之ER $\alpha$ 降解活性。

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

【0031】 圖8B：LSZ102劑量份化對經ER調整之轉錄物GREB1及PGR mRNA含量之影響。

【0032】 圖9：正位人類乳癌MCF-7異種移植模型中之LSZ102與奧匹裡斯(BYL719)之組合的抗腫瘤功效。

【0033】 圖10：表明組合LSZ102與奧匹裡斯(BYL719)對RPMI加10%全血清培養基中之MCF-7細胞株增殖之效果的劑量矩陣及等效線圖。

【0034】 圖11：表明在經活性炭處理(charcoal stripped)且添加0.1 nM E2之血清中之MCF-7細胞株中組合LSZ102與奧匹裡斯(BYL719)之效果的劑量矩陣及等效線圖。

【0035】 圖12：表明在全血清培養基中之MCF-7細胞株中組合LSZ102與奧匹裡斯(BYL719)之效果的劑量矩陣及等效線圖。

#### 【實施方式】

定義

【0036】 除非另外指示，否則上文及下文所使用之通用術語在本發明之上下文內較佳具有以下含義，其中在任何情況下使用之更通用之術語可彼此獨立地經更特定之定義替代或因此仍定義本發明之更詳細實施例：

【0037】 「ESR1突變」為雌激素受體基因(ESR1)突變。突變產生非配位體依賴性ER活性。。已識別了修飾ER之配位體結合域之數種突變。此等突變包括但不限於D538G、E380Q及Y537S/N/C，其占ESR1突變的超過80%。此等突變為後天性分子事件，因為其近乎不存在於原發

BC腫瘤中(<2%)。ESR1突變常見於已在轉移性環境下接收芳香酶抑制劑之患者中。突變發生在9%早期轉移性ER+疾病(Y537N/S及D538G)及20%後期轉移性ER+乳癌(Y537C/N/S及D538G)中。與野生型相比，在D538G及Y537S突變之情況下腫瘤生長更高。

**【0038】** 如本文中所使用之術語「個體」或「患者」意欲包括能夠患有或罹患癌症或直接地或間接地涉及癌症之任何病症的動物。個體之實例包括哺乳動物，例如，人類、猿、猴、狗、牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠及轉殖基因的非人類動物。在一實施例中，個體為人類，例如患有癌症、處於患有癌症之風險下或潛在地能夠患有癌症之人類。

**【0039】** 如本文中所使用之術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」包含舒解、減輕或緩解個體中之至少一種症狀或實現疾病進展延遲的治療。舉例而言，治療可為一種或數種病症症狀之減輕或病症之完全根除，諸如癌症。在本發明之含義內，術語「治療」亦表示停滯、延遲發作(亦即，在疾病之臨床表現之前的時段)及/或降低產生或惡化疾病之風險。

**【0040】** 所除非另外指出，否則術語「包含」及「包括」在本文中以其開放性及非限制性意義使用。

**【0041】** 除非在本文另外指示或與上下文明顯矛盾，否則在描述本發明之情形下(尤其在以下申請專利範圍之情形下)，術語「一(a)」及「一(an)」及「該(the)」及類似參照應理解為涵蓋單數與複數二者。在複數形式用於化合物、鹽及其類似者之情況下，此亦意謂單個化合物、鹽或其類似者。

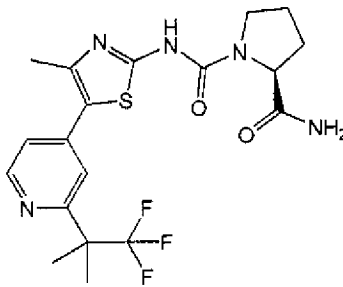


入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5%氘併入)之同位素增濃因數。

較佳實施例之描述

【0044】 LSZ102為研究性試劑，其為經口生物可用的小分子，具有混合SERD及SERM活性及動物中之抗雌激素及促雌激素效果。在活體外乳癌細胞株中，LSZ102已顯示強力ER拮抗作用及降解活性。

【0045】 PI3K抑制劑(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺)(在本文中亦被稱作「奧匹裡斯」或「BYL719」)為特定2-甲醯胺環胺基脲衍生化合物，該化合物強力地且選擇性地以IA類PI3K之 $\alpha$  ( $\alpha$ )-同功異型物為目標且具有以下化學結構：



(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺)及其醫藥學上可接受之鹽描述於PCT申請案第WO2010/029082號中，該申請案以全文引用之方式併入本文中，且其製備方法已描述於例如其中之實例15中。較佳地，化合物(I)呈游離鹼形式。

【0046】 就本發明之醫藥組合而言，一個實施例為醫藥組合，其包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯

胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0047】 在另一實施例中，分開、同時或以任何次序依序投與(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0048】 在另一實施例中，醫藥組合係用於經口投與。

【0049】 在另一實施例中，(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸呈口服劑量形式。

【0050】 在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺呈口服劑量形式。

【0051】 另一實施例為醫藥組合物，其包含以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0052】 另一實施例為用於治療癌症，較佳乳癌之以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0053】 另一實施例為用於治療野生型ER+乳癌之以下之醫藥組

合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0054】 另一實施例為用於治療ESR1突變體ER+乳癌之以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0055】 在另一實施例中，ESR1突變為表現MCR7之ESR1突變。

【0056】 在另一實施例中，ESR1突變選自由以下組成之群：D538G、E380Q、Y537S、Y537N及Y537C。

【0057】 在另一實施例中，ESR1突變選自由D538G及Y537S組成之群。

【0058】 另一實施例為以下之醫藥組合用於製造用於治療癌症，較佳乳癌之藥劑的用途：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)-苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0059】 另一實施例為以下之醫藥組合用於製造用於治療ER+乳癌之藥劑的用途：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-

基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0060】 另一實施例為治療癌症，較佳乳癌之方法，該方法包含向有需要之患者投與以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，或醫藥組合物，其包含以下之醫藥組合：(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0061】 另一實施例為一種治療野生型ER+乳癌之方法，該方法包含向有需要之患者投與(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合；或一種醫藥組合物，其包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0062】 另一實施例為治療ER+乳癌之方法，其中該ER+乳癌含有ESR1突變，該方法包含向有需要之患者投與(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙

基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合；或一種醫藥組合物，其包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0063】 在另一實施例中，突變選自由以下組成之群：D538G、E380Q、Y537S、Y537N及Y537C。

【0064】 在另一實施例中，突變選自D538G及Y537S。

【0065】 在另一實施例中，(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸係以約100 mg/天，或200 mg/天，或300 mg/天，或400 mg/天，或500 mg/天，或600 mg/天之劑量經口投與。

【0066】 在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以約50 mg/天，或100 mg/天，或150 mg/天，或200 mg/天，或250 mg/天，或300 mg/天，或350 mg/天，或400 mg/天，或450 mg/天之劑量以單一劑量或多達一天四次之分次劑量經口投與。

【0067】 在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以約50 mg/天，或100 mg/天，或150 mg/天，或200 mg/天，或250 mg/天，

或300 mg/天，或350 mg/天，或400 mg/天，或450 mg/天之劑量連續經口投與。

【0068】 在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以約50 mg/天，或100 mg/天，或150 mg/天，或200 mg/天，或250 mg/天，或300 mg/天，或350 mg/天，或400 mg/天，或450 mg/天之劑量與食物一起經口投與。

【0069】 在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以200 mg/日經口投與。在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以約300 mg/日之劑量經口投與。在另一實施例中，(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以約400 mg/日之劑量經口投與。

## 藥理學及效用

【0070】 乳癌為女性當中之癌症死亡率之主要原因。儘管常歸納為單一疾病，但乳癌更通常根據其分子亞型在臨床環境中分類，該分子亞型由三個關鍵生物標記之表徵產生。受體雌激素及孕酮之存在或不存在引起激素受體分類(HR+/HR-)，而人類表皮生長因子受體2 (HER2)含量之增加或降低引起HER2蛋白質分類(HER2+/HER2-)。近乎74%之乳癌顯示雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之高表現，該雌激素受體 $\alpha$ 係一種直接參與HR+癌症之進展的核激素受體。此配位體誘導性轉錄因子結合激素雌激素以活化且促進致癌基因之表現。





酸肌醇-3激酶及此傳訊路徑之上游及下游組分的自由化為與人類癌症及增生性疾病相關之最常見自由化中之一者。

【0075】 因此，PI3K $\alpha$ 之抑制劑將在增生性疾病及其他病症治療中具有特定值。PIK3CA基因之突變存在於28%-47%之HR+乳癌中。關鍵地，ER信號傳導及PI3K活性彼此共調節。二者中任一者之抑制導致另一者的上調，因此同時抑制二者以達成最大抗腫瘤活性為合理方法。

【0076】 基於下文「實例」章節中所描述之抑制性研究，LSZ102及奧匹裡斯之組合顯示治療功效。實例8詳述在小鼠中之正位MCF-7乳癌模型中測試之LSZ102及奧匹裡斯作為組合的功效。具有呈10 mg/kg QD之LSZ102及呈20 mg/kg QD之奧匹裡斯之單一藥劑治療引起腫瘤生長抑制(分別13%及38%之 $\Delta T/\Delta C$ ，在第62天)。出人意料地，二者之組合誘導32%腫瘤消退(表7)。

### 醫藥組合物

【0077】 在另一態樣中，本發明提供醫藥學上可接受之組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配之治療有效量的LSZ102及奧匹裡斯。如下文所詳細描述，本發明之醫藥組合物可經專門調配以用於以固體液體形式進行之投與，該形式包括適於經口投與之彼等形式，例如頓服藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如以頰內、舌下及全身性吸收作為目標之彼等錠劑)、大丸劑、散劑、粒劑、用於施加至舌片之糊劑。

【0078】 如本文中所使用之片語「治療有效量」意謂對於以適用於任何醫療治療之合理效益/風險比在動物的至少一個細胞亞群中產生一些所需治療效果有效之包含本發明化合物之化合物、材料或組合物的量。













【0099】藉由熟習此項技術者已知之習知方法將可以合適的水合形式使用之本發明之化合物及/或本發明之醫藥組合物調配成醫藥學上可接受的劑型。

【0100】本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以，以便獲得有效達成特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

【0101】所選劑量水準將視多種因素而定，包括所採用之特定本發明之化合物或其酯、鹽或醯胺的活性、投與途徑、投與時間、所採用之特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所採用之用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療之患者的年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前病史及醫學技術中熟知的類似因素。

【0102】一般熟習此項技術之醫師或獸醫可輕易決定及開具所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所欲治療效果所需之量開始醫藥組合物中所採用之本發明化合物的劑量，且逐漸增加劑量直至達成所欲效果。

【0103】一般而言，本發明組合之合適的每日劑量將為各化合物可有效產生治療效果之最低劑量之量。此有效劑量將一般視上文所描述之因素而定。

【0104】在另一態樣中，本發明提供醫藥學上可接受之組合物，其包含治療有效劑量之一或多種如上述之本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配。

## 實例

## LSZ102及奧匹裡斯

【0105】 (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)係根據WO2014/130310之實例139合成。(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺(奧匹裡斯)係根據WO2010/ 029082之實例15合成。

【0106】 本文所描述之LSZ102及奧匹裡斯之效用可藉由以下實例中之測試來證明。

### 實例1

#### LSZ102促進MCF-7細胞中之ER降解

【0107】 西方墨點. 為了在功效研究結束時LSZ102、氟維司群及他莫昔芬對MCF-7腫瘤中ER $\alpha$ 蛋白質含量的分析，將速凍(snap frozen)腫瘤粉碎成粉末且隨後轉移至溶解基質管(MP Biomedicals 目錄# 6913-500)中與含有Complete Mini (1錠劑至10 mL)、PhosStop(1錠劑至10 mL及1 M脲)之冷溶解緩衝液(1 $\times$ 細胞溶解緩衝液；Cell Signaling, 目錄# 9803S)混合，藉由Fast Prep 24 Tissue Lyser (MP Biomedicals)均質化。根據製造商之說明書藉由BCA檢定(Pierce BCA蛋白質檢定套組，產品# 23225，Thermo Scientific)來測試細胞溶解物之總蛋白質濃度。藉由SDS-PAGE分離裂解物，轉移至膜上，且接著使用抗ER $\alpha$ 抗體(Santa Cruz Biotechnology，HC-20)以及抗微管蛋白抗體作為內參考物(loading control)來進行免疫墨點法。掃描西方墨點以用於定量免疫墨點帶。藉由將來自經治療小鼠之腫瘤與來自媒劑對照組之彼等腫瘤進行比較來測定剩餘ER $\alpha$ 之百分比。圖1證實與氟維司群及他莫昔芬相比，LSZ102促進

MCF-7細胞中之ER降解，藉由LSZ102進行之ER降解與同等濃度下之氟維司群類似，且在MCF-7細胞中在他莫昔芬之情況下未觀測到對ER降解之效果。此等結果表明，LSZ102可降解與氟維司群類似的ER含量且在類似濃度範圍內抑制ER活性。

實例2

MCF-7親代及Y537S細胞中之LSZ102抗增殖及ER降解活性

【0108】 在MCF-7親代(ER野生型或WT)及ER Y537S突變體細胞中研究LSZ102、氟維司群及他莫昔芬作為單一藥劑之效果。在0.1 nM (奈莫耳)雌二醇(WT)或無雌二醇(Y537S)存在下，將MCF-7 WT細胞及Y537S突變體細胞培育於RPMI (無酚紅)加10%活性炭聚葡萄糖處理之血清中且用遞增濃度之化合物處理。在7天化合物處理之後藉由CellTiter-Glo (CTG)檢定測定細胞生存力。對於ERE螢光素酶檢定，在24小時之後使用Bright-Glo檢定來量測細胞螢光素酶信號。IC50為抑制50% CTG信號達50%之化合物濃度。IC50 nM值係使用XLfit軟體來計算且定義為擬合抑制曲線之反曲點。MCF-7 WT及Y537S突變體細胞中之LSZ102、氟維司群及他莫昔芬之抗增殖活性的結果呈現於表1中。

表1

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

【0109】 在MCF-7 WT細胞中，藉由LSZ102、氟維司群及他莫昔芬進行之細胞增殖之抑制為類似的。發現LSZ102抑制在5.2 nM IC50下之MCF-7 WT細胞中之細胞增殖，而氟維司群抑制在2.6 nM IC50下之細胞

增殖，且他莫昔芬抑制在4.5 nM IC<sub>50</sub>下之細胞增殖。在MCF-7 Y537S突變體細胞中，在LSZ102之情況下之細胞增殖之抑制為三者中最強力的。發現LSZ102抑制在27.0 nM IC<sub>50</sub>值下之MCF-7 ER Y537S突變體細胞中之細胞增殖，而氟維司群抑制在53.0 nM IC<sub>50</sub>值下之細胞增殖，且他莫昔芬抑制60.1 nM IC<sub>50</sub>下值之細胞增殖。當所有三種化合物均具有自MCF-7 WT至Y537S突變體之IC<sub>50</sub>功效中之移位時，LSZ102最少移位且保留三個測試化合物之最強力抗增殖活性。此資料表明，LSZ102對患者中之ESR1 Y537S突變體具有較多抑制活性。

**【0110】** PCR分析. 使來自經LSZ102治療之MCF-7 WT及Y537S突變體細胞之mRNA隔離且經受針對ER靶基因表現之qRT-PCR分析(圖2A及2B)。針對作為LSZ102對ER自身之效果之對照的ER (ESR1)的mRNA表現量測典型ER靶基因GREB1及PGR之mRNA水準，從而確保該效果不歸因於對ER mRNA水準之效果但替代地對ER蛋白質水準之效果。LSZ102展現對於MCF-7 WT及Y537S突變體細胞中之GREB1及PGR二者之mRNA表現的劑量反應抑制。該效果在WT細胞中更顯著，但在高濃度下，GREB1及PGR表現顯著地減少。相比而言，ESR1 mRNA水準未在任何細胞株中顯著地減少。此資料證明，如藉由ER靶基因GREB1及PGR所量測，MCF-7 Y537S突變體細胞中之LSZ102之抗增殖效果歸因於ER活性的抑制。此指向對LSZ102之效果，亦即對靶及足以阻斷ER轉錄二者之效果。

**【0111】** 免疫墨點分析. 在具有10%活性炭聚葡萄糖汽提之血清之不含酚紅之RPMI培養基中使MCF-7親代及Y537S突變體細胞連續地(Y537S突變體)生長或生長3天(親代)，隨後伴以24小時作為單一藥劑之

LSZ102、氟維司群及他莫昔芬治療。使所萃取之細胞溶解物經受免疫墨點法分析(圖3)以用於ER $\alpha$ 蛋白質定量。在MCF-7親代細胞中，LSZ102及氟維司群二者皆在劑量反應內顯著地降低ER蛋白質水準。在MCF-7 Y537S突變體細胞中，LSZ102顯著地降低跨越劑量之ER蛋白質水準，但氟維司群並不呈現具有任何效果。此資料明確證明，LSZ102可仍結合且降解細胞中之突變體ESR1 Y537S，且此降解引起對由雌激素誘導之ER轉錄及ER驅動增殖的抑制。

實例3

NSG小鼠中之MCF-7異種移植模型

【0112】 雌激素反應ER陽性(ER+) MCF-7細胞株顯示對活體外LSZ102敏感。為證明NOD scid  $\gamma$  (NSG)小鼠中之正位MCF-7異種移植模型中之靶向抗腫瘤活性，每日一次(QD)經口投與(PO) 1、3、10及20 mg/kg之LSZ102，以及每週一次(Qweek)皮下投與(SC) 5 mg之氟維司群/隻滑鼠，且每日一次經口投與(PO) 60 mg/kg之他莫昔芬，每週持續5天，作為陽性對照物(圖4)。使小鼠補充有雌二醇(0.72 mg雌二醇/90天釋放丸粒)以在細胞移植之前數天進一步支援MCF-7腫瘤生長。藉由將含 $10 \times 10^6$ 個細胞之50% Matrigel<sup>®</sup>注射至各小鼠之腋下乳腺脂肪墊區域中來在雌性NSG小鼠中建立MCF-7腫瘤。當腫瘤達至平均200 mm<sup>3</sup>時，根據腫瘤體積將小鼠隨機分成治療組(n= 8)。第48天之治療對MCF-7乳癌異種移植模型中之腫瘤反應的效果呈現於表2中。

表2

| 化合物 | 劑量，時程       | 腫瘤反應                    |       |
|-----|-------------|-------------------------|-------|
|     |             | $\Delta T/\Delta C$ (%) | 消退(%) |
| 媒劑  | 無<br>PO, QD | 100                     | -     |

|                                    |                                     |       |    |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------|----|
| LSZ102                             | 1 mg/kg ,<br>PO , QD                | 56    | -  |
| LSZ102                             | 3 mg/kg ,<br>PO , QD                | 51    | -  |
| LSZ102                             | 10 mg/kg ,<br>PO , QD               | 25*   | -  |
| LSZ102                             | 20 mg/kg ,<br>PO , QD               | 2*    | -  |
| 他莫昔芬                               | 60 mg/kg , PO , QD x<br>5 天數x Qweek | -0.8* | 1* |
| 氟維司群                               | 5 mg/小鼠<br>SC , Qweek               | 24*   | -  |
| *p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Holm-Sidak事後測試) |                                     |       |    |

【0113】 LSZ102治療引起劑量依賴性抗腫瘤功效且在經20 mg/kg QD劑量治療之小鼠中觀測到最大活性，其對應於腫瘤體積中之平均變化百分比對2.4% (第48天， $p < 0.05$ )之對照( $\Delta T/\Delta C$ )。在20 mg/kg QD劑量下，達成腫瘤停滯且其維持48天。10 mg/kg QD劑量亦為顯著靈驗的( $\Delta T/\Delta C = 25\%$ ， $p < 0.05$ )，而1 mg/kg QD及3 mg/kg QD劑量不為顯著有效的(分別為51%及56%之 $\% \Delta T/\Delta C$ )。用作對照物之他莫昔芬及氟維司群分別誘導腫瘤停滯及生長抑制。

實例4

NSG小鼠中之ER+原發乳癌模型HBRX1298

【0114】 在以下條件下在NSG小鼠中測試對雌激素敏感之ER+原發乳癌模型HBRX1298：LSZ102 20 mg/kg PO QD，LSZ102 80 mg/kg PO QD，他莫昔芬40 mg/kg PO QD，氟維司群每週5 mg/小鼠SC，媒劑對照及在雌二醇定時釋放之丸粒移除情況下之對照(圖5)。第63天之治療對HBRX1298乳癌異種移植模型中之腫瘤反應的效果呈現於表3中。

表3

|                                     |                     | 腫瘤反應                    |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| 測試劑                                 | 劑量，時程               | $\Delta T/\Delta C$ (%) |
| 媒劑                                  | 無<br>PO，QD          | 100                     |
| 媒劑，但在雌二醇丸粒移除之情況下                    | 無<br>PO，QD          | 21*                     |
| LSZ102                              | 20 mg/kg<br>PO，QD   | 45*                     |
| LSZ102                              | 80 mg/kg<br>PO，QD   | 32*                     |
| 他莫昔芬                                | 40 mg/kg<br>PO，QD   | 59                      |
| 氟維司群                                | 5 mg/小鼠<br>SC，Qweek | 48*                     |
| *p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Holm-Sidak事後測試)。 |                     |                         |

【0115】 藉由將腫瘤漿注射至腹股溝乳腺脂肪墊區域中來在NSG雌性小鼠中建立HBRX1298腫瘤。在細胞移植之前數天使小鼠移植有0.72 mg雌二醇/90天釋放丸粒。當腫瘤達至約250 mm<sup>3</sup>時，在第38天根據腫瘤體積將小鼠隨機分組成治療組(除對於雌二醇停藥n = 4之外，對於全部n = 6)。在20 mg/kg及80 mg/kg QD之LSZ102之劑量下存在功效效益。80 mg/kg QD劑量之LSZ102顯示經媒劑治療之對照物上的統計學上顯著的功效及與在雌二醇丸粒移除之情況下之小鼠中所見的功效相當的功效。80 mg/kg QD劑量抑制接近在雌二醇丸粒移除之情況下之小鼠中所觀測到的程度的腫瘤體積(分別為 $\% \Delta T/\Delta C = 32\%$ 及 $21\%$ ； $p < 0.05$ )。

實例5

NSG小鼠中之Y537S ER突變體MCF-7乳癌模型

【0116】 在以下條件下在NSG小鼠中測試Y537S ER突變體MCF-7乳癌模型：LSZ102 20 mg/kg PO QD，LSZ102 80 mg/kg PO QD，氟維司群5 mg/滑鼠SC每週，及媒劑對照(圖6)。第70天之治療對Y537S ER突變體MCF-7乳癌模型中之腫瘤反應的效果呈現於表4中。

表4

| 測試劑                            | 劑量，時程               | 腫瘤反應      |       |
|--------------------------------|---------------------|-----------|-------|
|                                |                     | ΔT/ΔC (%) | 消退(%) |
| 媒劑                             | 無<br>PO，QD          | --        | --    |
| LSZ102                         | 20 mg/kg，QD，PO      | -5.5      | 17.7  |
| LSZ102                         | 80 mg/kg，QD，PO      | -13.9     | 46.9  |
| 氟維司群                           | 5 mg/小鼠<br>SC，Qweek | 39.4      | 無     |
| *p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Tukey事後測試)。 |                     |           |       |

【0117】 使用CRISPR技術工程化MCF-7細胞株以敲除先天性野生型功能性ER且嵌入突變體Y537S ER。在各滑鼠之腋下乳腺脂肪墊區域中使切除卵巢之雌性NSG小鼠移植有含10 × 10<sup>6</sup>個細胞之50% Matrigel<sup>®</sup>。當腫瘤達至平均250 mm<sup>3</sup>時，根據腫瘤體積將小鼠隨機分成治療組。

【0118】 在20及80 mg/kg下之每日LSZ102治療消退Y537S ER表現之MCF-7異種移植，從而證明在表現此ER之突變體形式之乳癌中之活性，而氟維司群並不達至統計學上顯著之功效。

實例6

NSG小鼠中之D538G ER突變體MCF-7乳癌模型

【0119】 在以下條件下在NSG小鼠中測試D538G多西環素誘導性ER突變體MCF-7乳癌模型：LSZ102 80 mg/kg PO QD，氟維司群5 mg/小鼠SC每週，及媒劑對照(圖7A)。第74天之治療對D538G ER突變體MCF-7乳癌模型中之腫瘤反應的效果呈現於表5中。

表5

| 測試劑                            | 劑量，時程               | 腫瘤反應      |       |
|--------------------------------|---------------------|-----------|-------|
|                                |                     | ΔT/ΔC (%) | 消退(%) |
| 媒劑                             | 無<br>PO，QD          | --        | --    |
| LSZ102                         | 80 mg/kg，QD，PO      | -89.3     | 37.7  |
| 氟維司群                           | 5 mg/小鼠<br>SC，Qweek | -66.5     | 28.1  |
| *p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Tukey事後測試)。 |                     |           |       |

【0120】 用多西環素誘導之啟動子工程化MCF-7細胞株以表現D538G突變體ER。在各滑鼠之腋下乳腺脂肪墊區域中使切除卵巢之雌性NSG小鼠移植有含 $10 \times 10^6$ 個細胞之50% Matrigel<sup>®</sup>。在細胞移植之後八天，使小鼠經由小鼠顎接收多西環素。當腫瘤達至平均250 mm<sup>3</sup>時，根據腫瘤體積將小鼠隨機分成治療組。

【0121】 每日80 mg/kg之LSZ102消退D538G ER表現之MCF-7異種移植，從而證明在表現ER此突變體形式之乳癌中之活性，同時氟維司群亦具有活性。

【0122】 在功效結束時將蛋白質與腫瘤隔離以供西方墨點法分析使用(圖7B)。用抗ER或抗血球凝集素(HA)抗體免疫染色膜，此係因為突變體ER蛋白質經HA標記。亦染色膜以用於β-肌動蛋白以充當內參考物。亦包括在兩週給藥LSZ102之後收集之來自腫瘤的一組蛋白質樣品。樣品顯示此D538G突變體ER蛋白質之降解。

實例7

具有MCF-7異種移植之小鼠中之LSZ102的劑量份化研究

【0123】 評估QD給藥對分次劑量每日兩次(BID)給藥效果之具有MCF-7異種移植之小鼠中的LSZ102劑量份化研究顯示等效功效，從而表明LSZ102係由總曝露驅動(圖8A)。單一藥劑LSZ102劑量反應在第61天誘導MCF-7乳癌異種移植模型中之濃度依賴性腫瘤消退。第61天之治療對MCF-7乳癌異種移植模型中之腫瘤反應的效果呈現於表6中。

表6

| 測試劑    | 劑量，時程          | 腫瘤反應      |       |
|--------|----------------|-----------|-------|
|        |                | ΔT/ΔC (%) | 消退(%) |
| 媒劑     | 無<br>PO，QD     | 100*      | -     |
| LSZ102 | 5 mg/kg，PO，BID | 11*       | -     |

|                                     |                       |      |     |
|-------------------------------------|-----------------------|------|-----|
| LSZ102                              | 10 mg/kg , PO , QD    | 16*  | -   |
| LSZ102                              | 10 mg/kg , PO , BID   | -1*  | -   |
| LSZ102                              | 20 mg/kg , PO , QD    | -2*  | 5*  |
| LSZ102                              | 40 mg/kg , PO , BID   | -8 * | 21* |
| LSZ102                              | 80 mg/kg PO , QD      | -11* | 31* |
| 他莫昔芬                                | 60 mg/kg , PO , 5QW   | -4*  | 11* |
| 氟維司群                                | 5 mg/小鼠<br>SC , Qweek | 18*  | -   |
| *p<0.05對媒劑(單向ANOVA/Holm-Sidak事後測試)。 |                       |      |     |

【0124】 在第61天最終治療之後，在24小時之後收集之腫瘤顯示，在24小時劑量間隔期間較高之劑量水準提供對ER調節之轉錄物GREB1及PGR mRNA水準的較強抑制，但QD給藥與BID分次劑量之間的PD係相同的(圖8B)。針對個別動物繪製資料且將標準化至β-2微球蛋白(B2M)之表現。

實例8

小鼠中之ER+MCF-7乳癌模型中之與奧匹裡斯組合的LSZ102

【0125】 在小鼠中之正位MCF-7乳癌模型中測試呈組合形式之LSZ102及奧匹裡斯的功效(圖9)。在具有呈10 mg/kg QD之LSZ102及呈20 mg/kg QD之奧匹裡斯的單一藥劑治療之情況下分別觀測到第62天之腫瘤生長抑制(13%及38%之%ΔT/ΔC)。出人意料地，二者之組合誘導32%腫瘤消退。僅在組合處理中且未在經單一藥劑LSZ102或BYL719治療之MCF-7乳癌異種移植中觀測到腫瘤消退。第62天之治療對MCF-7乳癌模型中之腫瘤反應的效果呈現於表7中。

表7

| 測試劑    | 劑量，時程              | 腫瘤反應      |       |
|--------|--------------------|-----------|-------|
|        |                    | ΔT/ΔC (%) | 消退(%) |
| 媒劑     | 無<br>PO , QD       | 100       | -     |
| LSZ102 | 10 mg/kg , QD , PO | 13*       | -     |

|                                                                                                                         |                                |                   |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| BYL719                                                                                                                  | 20 mg/kg , QD , PO             | 38                | -                 |
| LSZ102 +<br>BYL719                                                                                                      | 10 mg/kg +<br>20 mg/kg QD , PO | -7 <sup>*,#</sup> | 32 <sup>*,#</sup> |
| <p>*p&lt;0.05對媒劑對照之單向ANOVA/Tukey事後測試。</p> <p>#p&lt;0.05將組合組與單一藥劑LSZ102或BYL719進行比較之單向ANOVA/Tukey事後測試或Holm-Sidak事後測試。</p> |                                |                   |                   |

實例9

MCF-7細胞中之LSZ102與奧匹裡斯之組合

【0126】 增殖檢定.在呈棋盤格設計形式之加10%全血清培養基且經遞增濃度之組合化合物處理的RPMI培養基中培養MCF-7細胞。藉由CellTiter-Glo分析測定細胞生存力且在7天化合物治療之後標準化至二甲亞砜(DMSO)對照。使用Chalice軟體(CombinatoRx，Cambridge MA)分析生長抑制及過量抑制百分比。用Loewe算法獲得資料，該算法計算跨越調節以用於劑量抽樣及覆蓋度以及權重以有利於高抑制水準下之組合效果的劑量矩陣的加權「協同分值」(Lehar等人，2009)。產生協同分值及等效線圖以定量組合強度。當與在自體交叉(藥物與自體；理論協同分值为0)內所見之協同分值的變化相比時，高於2之協同分值被視為顯著的(Lehar等人，2009)。使用Loewe協同模型計算過量抑制，該模型量測相對於在兩種藥物以一種劑量加成方式表現時所預期之程度對生長的效果。正數表示增加協同之區域。在加10%全血清培養基之RPMI中之活體外MCF-7細胞中的LSZ102與奧匹裡斯之組合(協同分值=6.3)之情況下觀測到協同抗增殖效果(圖10)。

【0127】 組合細胞生長及生存力檢定.在MCF-7細胞BrDU檢定(Thermo B23151)中測定奧匹裡斯(BYL719)及LSZ102之單一藥劑活性。簡言之，根據生長動力學以每孔約8,000至10,000個細胞將細胞接種在96

孔板中，且24小時之後以對數四劑量範圍(0-10,000 nmol/L)之奧匹裡斯(BYL719)及LSZ102一式三份地給藥。在細胞指數達至指示匯合之平穩狀態之時間點使用AUC來計算IC50值(約處理後96小時)。為了評估奧匹裡斯(BYL719)及LSZ102之組合功效，將MCF-7細胞接種於96孔板中且用奧匹裡斯(BYL719)與LSZ102之組合處理。與檢定組合使用劑量基於藉由BrDU檢定(Thermo B23151)測定之單一藥劑IC50值：將細胞以96孔盤每孔1,000至4,000個細胞塗鋪且24小時之後以相同劑量範圍之任一化合物一式三份地給藥。在6天之後用BrDU檢定(Thermo B23151)量測生存力，且計算IC50值。對於組合研究，劑量選擇包括 $1/4\times$ 至 $4\times$  (其中 $\times$ 指示單一藥劑IC50)之範圍，且將細胞塗鋪於矩陣格式中之雙重複孔中以用於用兩種化合物處理。在6天治療之後，使用BrDU檢定(Thermo B23151)來量測細胞生存力。藉由等效線圖及組合指數方法分析藥物協同，且藉由Chalice測定協同得分(圖11及12)。此等結果明顯地支援用於在ER陽性乳癌治療中之LSZ102及奧匹裡斯之組合的潛在作用。

## 實例10

### 患有晚期或轉移性ER+乳癌之患者中之LSZ102±奧匹裡斯的I/Ib期研究

**【0128】** 初級目標為：表徵在包括劑量限制毒性(DLT)及不良事件(AE)之主要終點之情況下的安全性及耐受性；及識別單獨的LSZ102及/或與奧匹裡斯之組合的建議劑量及方案。二級目標為評估基本抗腫瘤活性，且在總反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、無進展存活期(PFS)、疾病控制速率(DCR)、藥物動力學(PK)及藥力學(PD)下觀察。

**【0129】**  $\geq 18$ 歲之符合條件之患者具有組織學上確認之ER+乳癌，該癌症在用於轉移性或局部晚期疾病或復發之內分泌療法之後、同時在用

芳香酶抑制劑進行輔助治療結束12個月之時或之內已發生進展。

【0130】 在研究經受治療之所有患者接收至少一種劑量之LSZ102。在研究之單一藥劑劑量遞增部分中，LSZ102係以200 mg起始劑量，隨後400 mg、450 mg、600 mg及900 mg之QD劑量或225 mg及300 mg之BID劑量每日一次經口投與。截至2018年7月23日，已在以下劑量群組中治療74名患者：LSZ102 200 mg 空腹QD (n=4)、400 mg QD空腹(n=6)、450 mg QD空腹(n=15)、450 mg QD進食(n=6)、具有高脂膳食之單一450 mg劑量(n=1)、600 mg QD空腹(n=20)、600 mg QD進食(n=4)、900 mg QD (n=6)、225 mg BID進食(n=6)及300 mg BID進食(n=6)。中值年齡為59.5歲，67.6%具有零之ECOG機能狀態，58.9%之前已在轉移性環境下接受氟維司群療法且57.5%之前已在轉移性環境下接受CDK4/6抑制劑療法，且66/74名患者(89.2%)已停止治療，大部分(59/74名患者(79.7%))歸因於進行性疾病。此等患者之基線特徵及素因分別概述於下表8及9中。

表8

| 人口統計變量                                         | LSZ102<br>單一藥劑隊組(n = 74) |
|------------------------------------------------|--------------------------|
| 年齡(歲)<br>中值(範圍)                                | 59.5 (30,77)             |
| ECOG PS， n (%)<br>0<br>1                       | 50 (67.6)<br>24 (32.4)   |
| 轉移性環境下之抗腫瘤療法的先前路線，n中值(最小值，最大值)                 | 4 (0,10)                 |
| 轉移性環境下之內分泌療法的先前路線，中值(最小值，最大值)                  | 3 (0,7)                  |
| 轉移性環境下之先前療法<br>氟維司群， n (%)<br>CDK4/6抑制劑， n (%) | 43(58.9)<br>42 (57.5)    |





療且3名患者由於進行性疾病而停止治療。基於臨床資料，該組合具有良好耐受性及活性。

**【0137】** 應理解，本文中所描述之實例及實施例僅用於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及所附申請專利範圍之範疇內。



201924675

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

包含LSZ102及奧匹裡斯(ALPELISIB)之醫藥組合

### 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING LSZ102  
AND ALPELISIB

### 【中文】

本發明係關於一種包含LSZ102及奧匹裡斯(alpelisib)之醫藥組合；  
包含其之醫藥組合物；及使用此類組合及組合物治療或預防雌激素受體降  
解與PI3K抑制組合有益的病況，例如治療癌症的方法。

### 【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination  
comprising LSZ102 and alpelisib; pharmaceutical compositions  
comprising the same; and methods of using such combinations and  
compositions in the treatment or prevention of conditions in which  
degradation of estrogen receptors combined with PI3K inhibition is  
beneficial in, for example, the treatment of cancers.

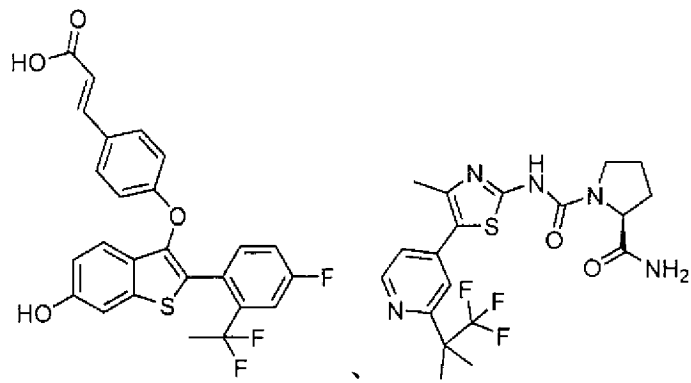
### 【指定代表圖】

圖9

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種醫藥組合，其包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

### 【第2項】

如請求項1之組合，其中分開、同時或以任何次序依序投與(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其醫藥學上可接受之鹽，及(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

### 【第3項】

如請求項1或2之醫藥組合，其係用於經口投與。

### 【第4項】

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

### 【第5項】

如請求項1或2之醫藥組合，其中(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺呈口服劑量形式。

### 【第6項】

一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之醫藥組合及至少

一種醫藥學上可接受之載劑。

**【第7項】**

如請求項1至5中任一項之醫藥組合或如請求項6之醫藥組合物，其係用於治療癌症。

**【第8項】**

如請求項7之醫藥組合，其中該癌症為ER+乳癌。

**【第9項】**

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合或如請求項6之醫藥組合物的用途，其用於製造用於癌症治療之藥劑。

**【第10項】**

如請求項9之醫藥組合之用途，其中該癌症為ER+乳癌。

**【第11項】**

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

**【第12項】**

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

**【第13項】**

如請求項12之用途，其中該ESR1突變為表現MCR7之ESR1突變。

**【第14項】**

如請求項13之用途，其中該等突變選自由以下組成之群：D538G、E380Q、Y537S、Y537N及Y537C。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該等突變選自D538G及Y537S。

【第16項】

如請求項11或12之用途，其中(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸係以約100 mg/天，或200 mg/天，或300 mg/天，或400 mg/天，或450 mg/天，或500 mg/天，或600 mg/天，或900 mg/天之劑量經口投與。

【第17項】

如請求項14之用途，其中(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺係以約50 mg/天，或100 mg/天，或150 mg/天，或200 mg/天，或250 mg/天，或300 mg/天，或350 mg/天，或400 mg/天，或450 mg/天之劑量經口投與。

























