



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111386113 A

(43)申请公布日 2020.07.07

(21)申请号 201880076600.2

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22)申请日 2018.11.29

代理人 杨春刚 黄革生

(30)优先权数据

62/593,760 2017.12.01 US

62/771,757 2018.11.27 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/381(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/059470 2018.11.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/106604 EN 2019.06.06

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 T·阿布拉姆斯 L·A·该赛

权利要求书1页 说明书23页 附图6页

(54)发明名称

包含LSZ102和阿培利司的药物组合

(57)摘要

本发明涉及包含LSZ102和阿培利司的药物组合;包含所述药物组合的药物组合物;以及在治疗或预防其中雌激素受体的降解与PI3K抑制组合是有益的病症中、例如在治疗癌症中使用此类组合和组合物的方法。

1. 一种药物组合,所述药物组合包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的组合,其中将(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐分开地、同时地或以任何顺序依序地施用。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合,将其用于口服施用。

4. 根据权利要求1或2所述的药物组合,其中(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸呈口服剂型。

5. 根据权利要求1或2所述的药物组合,其中(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺呈口服剂型。

6. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据前述权利要求中任一项所述的药物组合和至少一种药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合或根据权利要求6所述的药物组合物,用于在癌症的治疗中使用。

8. 根据权利要求7所述的药物组合,其中所述癌症是ER+乳腺癌。

9. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合或根据权利要求6所述的药物组合物用于制造治疗癌症的药物的用途。

10. 根据权利要求9所述的药物组合的用途,其中所述癌症是ER+乳腺癌。

11. 一种治疗野生型ER+乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合或根据权利要求6所述的药物组合物。

12. 一种治疗ER+乳腺癌的方法,其中所述ER+乳腺癌含有ESR1突变,所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合或根据权利要求6所述的药物组合物。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述ESR1突变是表达MCR7的ESR1突变。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述突变选自由以下组成的组:D538G、E380Q、Y537S、Y537N和Y537C。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述突变选自D538G和Y537S。

16. 根据权利要求11或12所述的方法,其中将(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸以约100mg/天、或200mg/天、或300mg/天、或400mg/天、或450mg/天、或500mg/天、或600mg/天、或900mg/天的剂量口服施用。

17. 根据权利要求14所述的方法,其中将(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺以约50mg/天、或100mg/天、或150mg/天、或200mg/天、或250mg/天、或300mg/天、或350mg/天、或400mg/天、或450mg/天的剂量口服施用。

包含LSZ102和阿培利司的药物组合

技术领域

[0001] 本发明涉及包含LSZ102和阿培利司(alpelisib)的药物组合;包含所述药物组合的药物组合物;以及在治疗或预防其中雌激素受体的降解与PI3K抑制组合是有益的病症中、例如在治疗癌症中使用此类组合和组合物的方法。

背景技术

[0002] 雌激素在女性和男性生殖组织的发育中起关键作用且促成雌激素受体疾病或障碍(例如乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌和子宫癌)的发生和进展。

[0003] 雌激素受体(ER α)-阳性疾病如乳腺癌通常用选择性雌激素受体调节剂(SERM)或芳香酶抑制剂(AI)治疗。尽管这些疗法已经被证实有效地减少乳腺癌进展的发生率,但是一些患者显示出治疗抗性且发展成晚期转移性乳腺癌。

[0004] 治疗抗性部分因肿瘤演变成对低雌激素水平的超敏状态(AI治疗)或发展对用于激活转录的抗雌激素药的依赖性(SERM治疗)所导致。SERD降解所述受体,从而有效地消除ER α 表达且由此规避了针对抗内分泌单一疗法发生的抗性潜在机制。此外,临床和临床前数据显示,可以通过使用显示SERD活性的抗雌激素药来避免大量的抗性途经。

[0005] PI3K蛋白包含调节营养物摄取、代谢、细胞增殖和存活的脂质激酶家族。在癌症生物学中研究最深入的PI3K类别是IA类PI3K,其包括p110 α 、p110 β 和p110 δ 。PIK3CA基因的突变存在于28%-47%HR+乳腺癌中。PI3K同种型(p110 α)在人类癌症中被组成型激活,并且在乳腺癌中特别重要。致癌性生长信号也通过p110 β 和p110 δ 传递,尽管它们对乳腺癌的贡献尚不明确。重要的是,ER信号传导和PI3K活性相互辅调(coregulate)。抑制这两个中的任何一个导致另一个的上调,因此同时抑制这两个以实现最大的抗肿瘤活性是一种合理的方法。

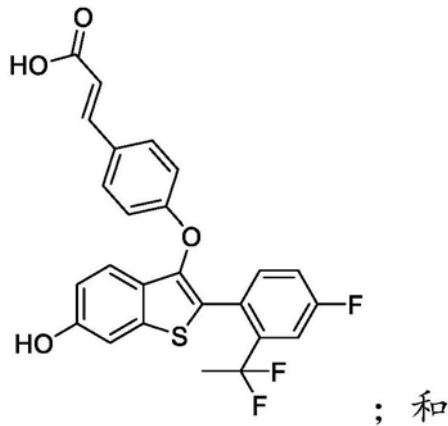
[0006] 本发明的组合(LSZ102和阿培利司)可以用作治疗雌激素受体疾病或障碍的疗法,所述雌激素受体疾病或障碍例如是排卵机能障碍、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫内膜异位症、骨质疏松症、前列腺癌、良性前列腺肥大、雌激素受体 α (ER α)阳性乳腺癌,特别是对现存的抗雌激素药和芳香酶抑制剂显示重新产生(de novo)抗性的ER α 阳性乳腺癌。

发明内容

[0007] 本发明提供了药物组合,所述药物组合包含:

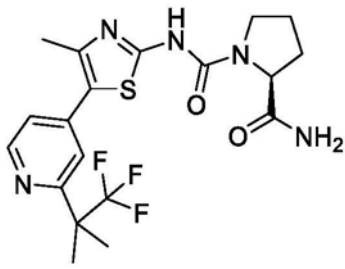
[0008] (a) (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)或其药学上可接受的盐,其具有以下结构:

[0009]



[0010] (b) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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)-酰胺(阿培利司或BYL719)或其药学上可接受的盐,其具有以下结构:

[0011]



[0012] LSZ102或其药学上可接受的盐和阿培利司或其药学上可接受的盐的组合在本文中也称为“本发明的组合”。

[0013] 在本发明的组合的另一个实施例中,LSZ102或其药学上可接受的盐和阿培利司或其药学上可接受的盐是在同一配制品中。

[0014] 在本发明的组合的另一个实施例中,LSZ102或其药学上可接受的盐和阿培利司或其药学上可接受的盐是在分开的配制品中。

[0015] 在另一个实施例中,本发明的组合用于同时或依序(以任何顺序)施用。

[0016] 在另一个实施例中是用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的组合。

[0017] 在所述方法的另一个实施例中,所述癌症是雌激素受体 α (ER α)阳性乳腺癌。

[0018] 在所述方法的另一个实施例中,所述癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌、子宫颈癌和肺癌。

[0019] 在另一个实施例中,本发明的组合提供了用于在制造治疗雌激素受体 α (ER α)阳性乳腺癌的药物中的用途。

[0020] 在另一个实施例中,本发明的组合提供了用于在制造治疗癌症的药物中的用途,所述癌症选自:卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌、子宫颈癌和肺癌。

[0021] 在另一个实施例中是药物组合物,所述药物组合物包含本发明的组合。

[0022] 在另一个实施例中,药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

附图说明

[0023] 图1:LSZ102、氟维司群 (fulvestrant) 和他莫昔芬 (tamoxifen) 对促进MCF-7细胞

内ER降解的比较。

[0024] 图2A:对在LSZ102处理的MCF-7亲本(WT)细胞中的mRNA的PCR分析。

[0025] 图2B:对在LSZ102处理的MCF-7Y537S突变细胞中的mRNA的PCR分析。

[0026] 图3:LSZ102、氟维司群和他莫昔芬在MCF-7亲本(WT)和Y537S突变细胞中的ER α 降解活性的比较。

[0027] 图4:LSZ102、氟维司群和他莫昔芬在原位人乳腺癌MCF-7异种移植模型中的抗肿瘤功效。

[0028] 图5:LSZ102、氟维司群和他莫昔芬在原发性人乳腺癌HBRX1298异种移植模型中的抗肿瘤功效。

[0029] 图6:LSZ102和氟维司群在Y537S ER突变MCF-7乳腺癌异种移植模型中的功效。

[0030] 图7A:LSZ102和氟维司群在D538G ER突变MCF-7乳腺癌异种移植模型中的功效。

[0031] 图7B:LSZ102和氟维司群在D538G ER突变MCF-7细胞中的ER α 降解活性。

[0032] 图8A:LSZ102剂量分级对MCF-7异种移植模型中功效的影响。

[0033] 图8B:LSZ102剂量分级对ER调节的转录物GREB1和PGR mRNA水平的影响。

[0034] 图9:LSZ102与阿培利司(BYL719)组合在原位人乳腺癌MCF-7异种移植模型中的抗肿瘤功效。

[0035] 图10:表明LSZ102与阿培利司(BYL719)组合对RPMI加10%全血清培养基中MCF-7细胞系增殖的影响的剂量矩阵和等效线图。

[0036] 图11:表明LSZ102与阿培利司(BYL719)组合在添加0.1nM E2的活性炭处理的血清中的MCF-7细胞系中的影响的剂量矩阵和等效线图。

[0037] 图12:表明LSZ102与阿培利司(BYL719)组合在全血清培养基中的MCF-7细胞系中的影响的剂量矩阵和等效线图。

[0038] 定义

[0039] 除非另外说明,否则上文和下文中使用的通用术语优选在本披露的上下文具有以下含义,其中无论在什么情况下使用的更通用的术语可以彼此独立地由更具体的定义代替或保留,从而定义本发明的更详细实施例:

[0040] “ESR1突变”是雌激素受体基因(ESR1)突变。突变导致不依赖配体的ER活性。已经鉴定出数种修饰ER的配体结合结构域的突变。这些突变包括但不限于D538G、E380Q和Y537S/N/C,代表80%以上的ESR1突变。由于这些突变在原发性BC肿瘤中几乎不存在(<2%),所以它们是获得性分子事件。ESR1突变在转移性环境中已接受芳香酶抑制剂的患者中很常见。突变发生于9%的早期转移性ER+疾病(Y537N/S和D538G)和20%的晚期转移性ER+乳腺癌(Y537C/N/S和D538G)中。与野生型相比,具有D538G和Y537S突变的肿瘤生长更快。

[0041] 如本文所用的,术语“受试者”或“患者”旨在包括易于患有癌症或任何障碍(直接或间接涉及癌症)或受其折磨的动物。受试者的实例包括哺乳动物,例如人、猿、猴、狗、乳牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在一个实施例中,受试者是人,例如患有癌症、具有患癌症的风险或可能易于患有癌症的人。

[0042] 如本文所用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括解除、减轻或缓解受试者的至少一种症状或者实现疾病进展延迟的治疗。例如,治疗可以是减弱障碍的一种或几种症状或者完全根除障碍(如癌症)。在本披露的含义范围内,术语“治疗”还表示阻

止、延迟发作(即在疾病的临床表现之前的时间段)和/或降低疾病发展或疾病恶化的风险。

[0043] 除非另外指明,否则术语“包含”和“包括”在本文中以其开放式和非限制性的含义使用。

[0044] 除非在此另外指示或与上下文明显矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其是下文权利要求的上下文中),术语“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”和“所述(the)”以及相似的指示语应解释为包括单数和复数两者。当复数形式用于化合物、盐等时,这也意指单数的化合物、盐等。

[0045] 本发明的组合(LSZ102或阿培利司)还旨在表示化合物的未经标记的形式以及化合物的同位素标记形式。同位素标记的化合物的一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子取代。可以掺入LSZ102和阿培利司的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本发明包括同位素标记的LSZ102和阿培利司,例如其中存在放射性同位素(如 ^3H 和 ^{14}C)或非放射性同位素(如 ^2H 和 ^{13}C)。同位素标记的LSZ102和阿培利司可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射治疗。特别地,用 ^{18}F 标记的LSZ102对于PET或SPECT研究可能是特别理想的。本发明的同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或与在使用适当的同位素标记的试剂的所附实例中所述的那些类似的方法来制备。

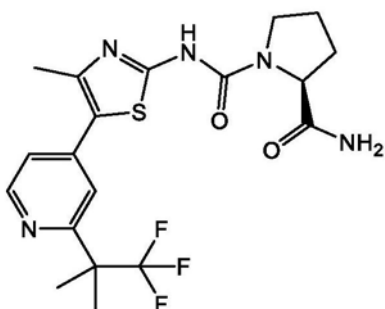
[0046] 此外,用较重的同位素,特别是氘(即, ^2H 或D)取代可以提供来源于更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期延长或剂量需求减少或治疗指数改进)的某些治疗优点。应当理解,在此上下文中,氘可以被认为是LSZ102或阿培利司的取代基。这种较重的同位素(特别是氘)的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用,术语“同位素富集因子”意指同位素丰度与特定同位素的天然丰度之间的比率。如果LSZ102或阿培利司中的取代基指示氘,这种化合物具有针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)、或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

具体实施方式

[0047] LSZ102是一种研究药剂,是一种口服生物可利用的具有混合的SERD和SERM活性的小分子,其在动物中具有抗雌激素作用和促雌激素作用。在体外乳腺癌细胞系中,LSZ102已显示出有效的ER拮抗作用和降解活性。

[0048] PI3K抑制剂(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)(在本文中也称为“阿培利司”或“BYL719”)是特异性2-甲酰胺环氨基脲衍生物化合物,所述化合物有效地并选择性地靶向IA类PI3K的 α -同种型并具有以下化学结构:

[0049]



[0050] (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)及其药学上可接受的盐描述于PCT申请号WO 2010/029082(通过引用以其全文特此并入)中,并且其制备方法已描述于例如其中的实例15中。优选地,化合物(I)呈游离碱形式。

[0051] 在一个实施例中,关于本发明的药物组合,是包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)或其药学上可接受的盐的药物组合。

[0052] 在另一个实施例中,(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)或其药学上可接受的盐分开地、同时地或以任何顺序依序地施用。

[0053] 在另一个实施例中,药物组合用于口服施用。

[0054] 在另一个实施例中,(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸呈口服剂型。

[0055] 在另一个实施例中,(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)呈口服剂型。

[0056] 在另一个实施例中是药物组合物,所述药物组合物包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)或其药学上可接受的盐的药物组合以及至少一种药学上可接受的载体。

[0057] 在另一个实施例中是(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)或其药学上可接受的盐的药物组合,用于在癌症(优选乳腺癌)的治疗中使用。

[0058] 在另一个实施例中是(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺)或其药学上可接受的盐的药物组合,用于在野生型ER+乳腺癌的治疗中使用。

[0059] 在另一个实施例中是(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰

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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合,用于在ESR1突变型ER+乳腺癌的治疗中使用。

[0060] 在另一个实施例中,所述ESR1突变是表达MCR7的ESR1突变。

[0061] 在另一个实施例中,所述ESR1突变选自由以下组成的组:D538G、E380Q、Y537S、Y537N和Y537C。

[0062] 在另一个实施例中,所述ESR1突变选自由以下组成的组:D538G和Y537S。

[0063] 在另一个实施例中是(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合用于制造治疗癌症(优选乳腺癌)的药物的用途。

[0064] 在另一个实施例中是(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合用于制造治疗ER+乳腺癌的药物的用途。

[0065] 在另一个实施例中是治疗癌症(优选乳腺癌)的方法,所述方法包括向有需要的患者施用(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合、或包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0066] 在另一个实施例中是治疗野生型ER+乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者施用(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合、或包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0067] 在另一个实施例中是治疗ER+乳腺癌的方法,其中所述ER+乳腺癌含有ESR1突变,所述方法包括向有需要的患者施用(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合、或包含(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸或其药学上可接受的盐和(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0068] 在另一个实施例中,所述突变选自由以下组成的组:D538G、E380Q、Y537S、Y537N和Y537C。

[0069] 在另一个实施例中,所述突变选自D538G和Y537S。

[0070] 在另一个实施例中,将(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸以约100mg/天、或200mg/天、或300mg/天、或400mg/天、或500mg/天、或600mg/天的剂量口服施用。

[0071] 在另一个实施例中,将(S)-吡咯啉-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺按单次剂量或高至一天四次的分次剂量,以约50mg/天、或100mg/天、或150mg/天、或200mg/天、或250mg/天、或300mg/天、或350mg/天、或400mg/天、或450mg/天的剂量口服施用。

[0072] 在另一个实施例中,将(S)-吡咯啉-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺以约50mg/天、或100mg/天、或150mg/天、或200mg/天、或250mg/天、或300mg/天、或350mg/天、或400mg/天、或450mg/天的剂量连续口服施用。

[0073] 在另一个实施例中,将(S)-吡咯啉-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺以约50mg/天、或100mg/天、或150mg/天、或200mg/天、或250mg/天、或300mg/天、或350mg/天、或400mg/天、或450mg/天的剂量与食物一起口服施用。

[0074] 在另一个实施例中,将(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺以200mg/天口服施用。在另一个实施例中,将(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺以约300mg/天的剂量口服施用。在另一个实施例中,将(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺以约400mg/天的剂量口服施用。

[0075] 药理学及效用

[0076] 乳腺癌是女性中癌症死亡的主要原因。尽管经常被泛化为单一疾病,但由于三种关键生物标记物的特征,乳腺癌在临床环境中更通常按其分子亚型进行分类。雌激素和孕酮受体的存在或缺失导致激素受体分类(HR+/HR-),而人表皮生长因子受体2(HER2)的水平升高或降低则导致HER2蛋白分类(HER2+/HER2-)。近74%的乳腺癌表现出高表达的雌激素受体 α (ER α),这是一种直接与HR+癌症的进展有关的核激素受体。此配体诱导的转录因子结合激素雌激素以激活并促进致癌基因的表达。

[0077] 在ER α 阳性乳腺癌患者中,治疗长期依赖于内分泌疗法,如他莫昔芬(及其活性代谢物4-羟基他莫昔芬)和阿那曲唑,这两种药物均会阻止配体激活并最终阻止基因表达。他莫昔芬(这类患者的基本护理标准)起雌激素受体调节剂的作用,可有效阻断雌激素与受体的结合并阻断其在乳腺组织中的作用。用这种一线疗法治疗的女性通常会产生产积极响应并在临床环境中显示出增加的存活率,但是这些患者获得的抗性最终导致疾病复发,这仍然是一项重大的医学挑战。尽管尚未完全了解ER α 阳性肿瘤对他莫昔芬产生抗药性的具体原理,但芳香酶抑制剂(如来曲唑)已在此类难治性癌症中显示出临床疗效。与他莫昔芬相比,芳香酶抑制剂因其活性能降低雌激素生成,更具体地讲,是通过抑制负责形成雌激素过程

中关键生物合成步骤的酶。不幸的是,与他莫昔芬一样,芳香酶抑制剂也可导致抗性癌症。

[0078] 氟维司群是一种批准用于治疗内分泌抗性癌症的选择性雌激素受体降解剂(SERD)。这种基于类固醇的抗雌激素药结合雌激素受体并加速其降解,并且在疾病已发展的经内分泌治疗的患者中是临床有效的。然而,氟维司群的临床效用受到限制,这在很大程度上是由于其不良物理化学性质。所述药物不能口服施用,而以每月两次5mL注射液施用到臀部的500mg的批准临床剂量似乎不足以完全占据所述受体。LSZ102被开发为口服药物,其具有改善的生物利用度,同时保留了所需的雌激素受体降解特性。

[0079] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)包含脂质激酶家族,其能够催化磷酸盐向肌醇脂质的D-3'位的转移,以产生磷酸肌醇-3-磷酸盐(PIP)、磷酸肌醇-3,4-二磷酸盐(PIP₂)和磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸盐(PIP₃),然后其通过将含有普列克底物蛋白-同源物(pleckstrin-homology)、FYVE、Phox和其他磷脂结合结构域的蛋白停靠至血浆膜中常见的多种信号复合物,可以在信号级联中作为二级信使。在两种I类PI3K中,1A类PI3K是异二聚体,所述异二聚体由催化亚基p110(α 、 β 、 δ 同种型)组成性缔合调节亚基(可以是p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 或p55 γ)所构成。1B类亚类有一个家族成员,即由催化亚基p110 γ 缔合两个调节亚基p101或p84之一所构成的异二聚体。p85/55/50亚基的模块结构域包括Src同源(SH2)结构域,其结合在活化受体和胞质酪氨酸激酶上的特定序列背景下的磷酸酪氨酸残基,引起1A类PI3K活化和定位。1B类PI3K通过G蛋白偶联受体被直接激活,所述受体结合肽配体和非肽配体的多样性库。因此,所得I类PI3K的磷脂产物连接具有下游细胞活性(包括增殖、存活、趋化性、细胞运输、移动、代谢、炎症和过敏反应、转录与翻译)的上游受体。

[0080] 在许多情况下,PIP₂和PIP₃将Akt(病毒致癌基因v-Akt的人类同源物的产物)募集到质膜,在质膜上它充当许多对生长和存活重要的细胞内信号传导通路的节点。PI3K的异常调节(通常经Akt激活来增加存活)是人类癌症中最常见的事件之一且显示在多个水平发生。肿瘤抑制基因PTEN使肌醇环3'位的磷脂酰肌醇脱磷酸且由此拮抗PI3K活性,所述基因在多种肿瘤中功能性缺失。在其他肿瘤中,p110 α 同种型、PIK3CA和Akt的基因扩增,且在数种人类癌症中显示其基因产物的蛋白表达增加。另外,用于上调p85-p110复合体的p85 α 的突变和易位在人类癌症中已有描述。最后,激活下游信号传导通路的PIK3CA中的体细胞错义突变也已经在多种人癌症中以显著的频率描述。这些观察显示磷酸肌醇-3激酶和所述信号通路的上游及下游组分的失调是与人类癌症和增殖性疾病相关的最常见失调之一。

[0081] 因此,PI3K α 的抑制剂在增殖性疾病和其他障碍的治疗中具有特殊价值。PIK3CA基因的突变存在于28%-47%HR+乳腺癌中。重要的是,ER信号传导和PI3K活性相互辅调。抑制这两个中的任何一个导致另一个的上调,因此同时抑制这两个以实现最大的抗肿瘤活性是一种合理的方法。

[0082] 基于以下“实例”部分所述的抑制研究,LSZ102和阿培利司的组合显示出治疗功效。实例8详细说明了在小鼠原位MCF-7乳腺癌模型中测试的LSZ102和阿培利司的组合的功效。以10mg/kg QD的LSZ102和以20mg/kg QD的阿培利司的单一药剂治疗导致肿瘤生长抑制(在第62天,% Δ T/ Δ C分别为13%和38%)。出人意料地,两者的组合诱导了32%的肿瘤消退(表7)。

[0083] 药物组合物

[0084] 在另一个方面,本发明提供了药学上可接受的组合物,所述药学上可接受的组合

物包含治疗有效量的LSZ102和阿培利司,其与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂配制在一起。如下面详细描述,本发明的药物组合物可特别配制用于固体或液体形式施用(包括适合口服施用的那些,例如浸液(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如,针对口腔、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、糊剂(应用于舌))。

[0085] 如本文所用的短语“治疗有效量”是指包含本发明化合物的化合物、材料或组合物的量,其对于在动物中的至少一个细胞亚群中以适用于任何医学治疗的合理的受益/风险比产生一些所期望的治疗效果是有效的。

[0086] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围,适合用于与人和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症,同时具有相称的合理受益/风险比的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0087] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包封材料,参与将主题化合物从一个器官或身体的一部分运送或运输到另一个器官或身体的一部分。在与配制品的其他成分相容并且对患者无害的意义上,每种载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡类;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原的水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20) pH缓冲液;(21)聚酯,聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及(22)药物配制品中所用的其他无毒可相容物质。

[0088] 如上文所述,本发明化合物的某些实施例可含有碱性官能团,例如氨基或烷基氨基,并且由此能够与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。在这方面,术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可以在施用媒介或剂型制造过程中原位制备,或者通过使纯化的游离碱形式的本发明化合物与合适的有机或无机酸分别反应,并在随后的纯化期间分离由此形成的盐来制备。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和月桂基磺酸盐等。(参见例如Berge等人(1977)“Pharmaceutical Salts[药用盐]”,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志]66:1-19)。

[0089] 主题化合物的药学上可接受的盐包括化合物的常规的无毒盐或季铵盐,例如来自无毒的有机酸或无机酸。例如,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些,所述无机酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸等;以及从有机酸制备的盐,所述有机酸例如为乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、异硫磺酸等。

[0090] 在其他情况下,本发明的化合物可以含有一个或多个酸性官能团,并且因此能够

与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些例子中,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐也可以在施用媒剂或剂型制造过程中原位制备,或者通过使纯化的游离酸形式的化合物与合适的碱(例如,药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)与氨、或与药学上可接受的有机伯、仲或叔胺分别反应来制备。代表性的碱或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。(参见例如Berge等人(1977)“Pharmaceutical Salts[药用盐]”,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志]66:1-19)。

[0091] 在组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂,如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0092] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基苯甲醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0093] 本发明的配制品包括适合于口服、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的那些。配制品可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。可以与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。可以与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常为产生治疗效果的化合物的量。通常,在百分之百的范围内,量的范围为从约0.1%至约99%的活性成分,优选从约5%至约70%,最优选从约10%至约30%。

[0094] 在某些实施例中,本发明的配制品包含选自由以下组成的组的赋形剂:环糊精、纤维素、脂质体、胶束形成剂(例如胆汁酸)和聚合物载剂(例如聚酯和聚酸酐);和本发明的化合物。在某些实施例中,前述配制品使得本发明化合物在口服方面是生物可利用的。

[0095] 制备这些配制品或组合物的方法包括将本发明的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常,通过将本发明的化合物与液体载体或细碎固体载体或两者均匀且紧密地结合,并且然后如果需要,使产物成形来制备配制品。

[0096] 适用于口服施用的本发明的配制品可以呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、粉剂、颗粒剂的形式,或作为在水性或非水性液体中的溶液、悬浮液或固体分散体,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酞剂或糖浆,或作为软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶),和/或作为漱口水等等,每一形式含有预定量的本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物还能以大丸剂、药糖剂或糊剂形式施用。

[0097] 在用于口服施用的本发明的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂、糖锭等)中,将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任何下列物质混合到一起:(1)填充剂或增充剂,如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物和表面活性剂,例如泊洛沙姆和十二烷基硫酸钠;(7)润湿剂,例如像鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非阴离子表面活性

剂；(8) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸、及其混合物；(10) 着色剂；以及(11) 控制释放剂，如交聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包含缓冲剂。还可以使用此类赋形剂，如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等，将相似类型的固体组合物用作软壳和硬壳明胶胶囊中的填料。

[0098] 片剂可以通过压缩或模制(任选地与一种或多种辅助成分一起)来制备。可以使用粘合剂(例如，明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如，羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备。

[0099] 片剂和本发明的药物组合物的其他固体剂型(如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)可任选地进行刻痕或制备有包衣和外壳，例如肠溶包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。也可以使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素将它们配制成使其中的活性成分缓慢或受控释放以提供所需的释放曲线、其他聚合物基质、脂质体和/或微球。可以将它们配制用于快速释放，例如冷冻干燥。它们可以例如通过细菌截留过滤器滤过，或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌，这些无菌固体组合物可以在使用前立即溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物也可以任选地包含遮光剂并且可以是如下组合物，所述组合物在胃肠道的某一部分中，任选地以一种延迟的方式仅或者优先释放一种或多种活性成分。可利用的嵌入式组合物的实例包括聚物质以及蜡。活性成分还可以是微囊化形式，如果适当的话，可包含一种或多种上述赋形剂。

[0100] 用于口服施用本发明的化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分之外，液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂(例如像水或其他溶剂)、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯，及其混合物。

[0101] 除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可包括辅助剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂以及防腐剂。

[0102] 除了含有活性化合物外，悬浮液还可以含有悬浮剂如，例如乙氧化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄芪胶，及其混合物。

[0103] 可以在本发明的药物组合物中使用的合适的水性和非水性载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。适当流动性可以例如通过以下方式来维持：通过使用包衣材料(如卵磷脂)，在分散体的情况下通过维持所需粒度，以及通过使用表面活性剂。

[0104] 这些组合物也可以含有辅助剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂(例如，对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、山梨酸苯酚等)确保阻止微生物对主题化合物起作用。还令人希望的是在组合物中包括等渗剂，如糖、氯化钠等。

[0105] 当将本发明的化合物作为药物向人和动物施用，它们可以本身或作为药物组合物给予，所述药物组合物含有例如与药学上可接受的载剂组合的0.1%至99%(更优选10%至30%)的活性成分。

[0106] 通过本领域技术人员已知的常规方法将本发明的化合物(其能以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成药学上可接受的剂型。

[0107] 可以改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平,以便获得一定量的活性成分,所述活性成分的量有效地实现对于特定的患者、组合物和施用方式的所期望的治疗应答,而对患者没有毒性。

[0108] 选择的剂量水平将取决于各种因素,包括所使用的本发明的具体化合物或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所采用的具体化合物的排泄率或代谢率,吸收的速度和程度,治疗的持续时间,与所采用的具体化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,正被治疗的患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况和先前病史,以及在医学领域中熟知的类似因素。

[0109] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定并开出所需的药物组合物的有效量。例如,医生或兽医能以低于实现所期望的治疗效果所需的水平开始给药于药物组合物中使用的本发明的化合物,并逐渐增加剂量直至达到所期望的效果。

[0110] 通常,本发明的组合的合适日剂量将是每种化合物有效产生治疗效果的最低剂量的量。这种有效剂量通常取决于上述因素。

[0111] 在另一个方面,本发明提供了药学上可接受的组合物,所述药学上可接受的组合物包含治疗有效量的一种或多种上述主题化合物,其与一种或多种药学上可接受的载剂(添加剂)和/或稀释剂配制在一起。

[0112] 实例

[0113] LSZ102和阿培利司

[0114] 根据WO 2014/130310的实例139合成(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)。根据WO 2010/029082的实例15合成(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺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}-酰胺(阿培利司)。

[0115] 本文所述的LSZ102和阿培利司的效用可以通过以下实例中的测试来证明。

[0116] 实例1

[0117] LSZ102促进MCF-7细胞中的ER降解

[0118] 蛋白质印迹。为了在功效研究结束时分析LSZ102、氟维司群和他莫昔芬对MCF-7肿瘤中ER α 蛋白水平的影响,将速冻的肿瘤粉碎成粉末,然后转移至与冰冷裂解缓冲液(1X细胞裂解缓冲液;细胞信号传导公司(Cell Signaling),目录号9803S)混合的裂解介质管(Lysing Matrix Tubes)(MP生物化学公司(MP Biomedicals),目录号6913-500)中,所述冰冷裂解缓冲液含有通过Fast Prep 24组织裂解器(MP生物化学公司)均质化的Complete Mini(1片对10mL)、PhosStop(1片对10mL和1M尿素)。根据制造商的说明,通过BCA测定法(Pierce BCA蛋白质测定试剂盒,产品编号23225,赛默科技公司(Thermo Scientific))测试了裂解物的总蛋白浓度。通过SDS-PAGE将裂解物分离,将其转移至膜上,并然后使用抗ER α 抗体(圣克鲁斯生物技术公司(Santa Cruz Biotechnology),HC-20)以及抗微管蛋白抗体作为上样对照进行免疫印迹。将蛋白质印迹扫描用于定量免疫印迹带。剩余ER α 的百分比是通过比较治疗小鼠的肿瘤与媒剂对照组的肿瘤确定的。图1表明,与氟维司群和他莫昔芬相比,LSZ102促进MCF-7细胞中的ER降解,在同等浓度下,LSZ102引起的ER降解与氟维司群相

似,而未观察到在MCF-7细胞中他莫昔芬对ER降解的影响。这些结果表明,LSZ102可以与氟维司群相似地降低ER水平,并在相似的浓度范围内将抑制ER活性。

[0119] 实例2

[0120] 在MCF-7亲本细胞和Y537S细胞中的LSZ102抗增殖和ER降解活性

[0121] 在MCF-7亲本(ER野生型或WT)细胞和ER Y537S突变细胞中研究了LSZ102、氟维司群和他莫昔芬作为单一药剂的作用。将MCF-7WT细胞和Y537S突变细胞在RPMI(无酚红)加10%的活性炭/葡聚糖处理的血清中孵育,并在0.1nM(纳摩尔)雌二醇(WT)或没有雌二醇(Y537S)的存在下用递增浓度的化合物处理。化合物处理7天后,通过CellTiter-Glo(CTG)测定法确定细胞活力。对于ERE萤光素酶测定,在24小时后使用Bright-Glo测定法测量细胞萤光素酶信号。IC50值是抑制50%CTG信号的50%的化合物浓度。使用XLfit软件计算IC50nM值,并将其定义为拟合抑制曲线的拐点。LSZ102、氟维司群和他莫昔芬在MCF-7WT和Y537S突变细胞中的抗增殖活性的结果呈现于表1中。

[0122] 表1

[0123]	MCF-7 增殖		
	Ave IC50 (nM)		
	化合物	ESR1 WT	ESR1 Y537S
[0124]	LSZ102	5.2 +/- 0.5	27.0 +/- 5.1
	氟维司群	2.6 +/- 0.2	53.0 +/- 11.9
	他莫昔芬	4.5 +/- 1.0	60.1 +/- 10.4

[0125] 在MCF-7WT细胞中,LSZ102、氟维司群和他莫昔芬对细胞增殖的抑制作用相似。发现在MCF-7WT细胞中,LSZ102在IC50为5.2nM时抑制细胞增殖,而氟维司群在IC50为2.6nM时抑制细胞增殖,而他莫昔芬在IC50为4.5nM时抑制细胞增殖。在MCF-7Y537S突变细胞中,用LSZ102抑制细胞增殖是这三种药物中最有效的。发现在MCF-7ER Y537S突变细胞中,LSZ102在IC50值为27.0nM时抑制细胞增殖,而氟维司群在IC50值为53.0nM时抑制细胞增殖,而他莫昔芬在IC50值为60.1nM时抑制细胞增殖。尽管所有三种化合物的IC50功效从MCF-7WT到Y537S突变体均有改变,但LSZ102的改变最少,并保留了所测试的三种化合物中最有效的抗增殖活性。此数据表明LSZ102将在患者中具有ESR1 Y537S突变体的更多抑制活性。

[0126] PCR分析。将来自LSZ102处理的MCF-7WT和Y537S突变细胞的mRNA分离,并使其经受qRT-PCR分析用于ER靶基因表达(图2A和2B)。针对ER(ESR1)的mRNA表达,测量典型ER靶基因GREB1和PGR的mRNA水平,以此作为LSZ102对ER自身影响的对照,以确保所述影响不是由于对ER mRNA水平的影响,而是由于对ER蛋白水平的影响。对于MCF-7WT和Y537S突变细胞中GREB1和PGR的mRNA表达,LSZ102均表现出剂量反应抑制。在WT细胞中此作用更明显,但在高浓度下,GREB1和PGR表达均显著降低。相比之下,在任一细胞系中的ESR1 mRNA水平均未显著降低。此数据表明,LSZ102在MCF-7Y537S突变细胞中的抗增殖作用是由于抑制如通过ER靶基因GREB1和PGR所测量的ER活性所致。这表明了LSZ102对靶标的作用,并且该作用足以

阻断ER转录。

[0127] 免疫印迹分析。使MCF-7亲本和Y537S突变细胞在不含酚红的、具有10%活性炭/葡聚糖处理的血清的RPMI培养基连续生长(Y537S突变体)或生长3天(亲本),然后用LSZ102、氟维司群和他莫昔芬作为单一药剂处理24hr。对提取的细胞裂解物进行免疫印迹分析(图3)用于ER α 蛋白定量。在MCF-7亲本细胞中,LSZ102和氟维司群在剂量反应中均显著降低ER蛋白水平。在MCF-7Y537S突变细胞中,LSZ102跨各剂量地明显降低ER蛋白水平,但氟维司群似乎没有任何作用。此数据清楚地表明,LSZ102仍然可以结合并降解细胞中的突变ESR1Y537S,并且这种降解导致对雌激素诱导的ER转录和ER驱动的增殖的抑制。

[0128] 实例3

[0129] NSG小鼠中的MCF-7异种移植模型

[0130] 雌激素反应ER阳性(ER+) MCF-7细胞系显示出在体外对LSZ102敏感。为了证明在NOD scid γ (NSG)小鼠的原位MCF-7异种移植模型中的靶向性抗肿瘤活性,每天一次(QD)口服(PO)施用1、3、10和20mg/kg的LSZ102,以及每只小鼠每周一次(Qweek)皮下(SC)施用5mg氟维司群,且每天一次口服(PO)施用60mg/kg他莫昔芬持续5天/周作为阳性对照(图4)。向小鼠补充雌二醇(0.72mg雌二醇/90天释放丸剂),以在细胞植入前数天进一步支持MCF-7肿瘤的生长。通过将50% Matrigel[®]中的 10×10^6 个细胞注射到每只小鼠的腋窝乳腺脂肪垫区域中,在雌性NSG小鼠中建立MCF-7肿瘤。当肿瘤达到平均200mm³时,根据肿瘤体积将小鼠随机分入治疗组(n=8)。在第48天,所述治疗对MCF-7乳腺癌异种移植模型中的肿瘤反应的作用呈现于表2中。

[0131] 表2

		肿瘤反应	
化合物	剂量, 方案	$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退 (%)
[0132] 媒剂	无 PO, QD	100	-

[0133]	LSZ102	1 mg/kg, PO, QD	56	-
	LSZ102	3 mg/kg PO, QD	51	-
	LSZ102	10 mg/kg PO, QD	25*	-
	LSZ102	20 mg/kg, PO, QD	2*	-
	他莫昔芬	60 mg/kg, PO, QD x 5 天 x QWeek	-0.8*	1*
	氟维司群	5 mg/小鼠 SC, QWeek	24*	-
*p < 0.05, 对比媒剂 (单因素方差分析/Holm-Sidak 事后检验)				

[0134] LSZ102治疗导致剂量依赖性抗肿瘤功效,并在用20mg/kg QD的剂量治疗的小鼠中观察到最大活性,对应于肿瘤体积对比对照($\Delta T/\Delta C$)的平均变化百分数为2.4%(第48天, $p < 0.05$)。在20mg/kg QD的剂量下,达到了肿瘤停滞并维持48天。10mg/kg QD剂量也显著有效($\Delta T/\Delta C = 25\%$, $p < 0.05$),而1和3mg/kg QD剂量无显著疗效($\Delta T/\Delta C$ 分别为51%和56%)。用作对照的他莫昔芬和氟维司群分别诱导肿瘤停滞和生长抑制。

[0135] 实例4

[0136] NSG小鼠中的ER+原发性乳腺癌模型HBRX1298

[0137] 在以下条件下在NSG小鼠中测试了对雌激素敏感的ER+原发性乳腺癌模型HBRX1298:LSZ102 20mg/kg PO QD,LSZ102 80mg/kg PO QD,他莫昔芬40mg/kg PO QD,氟维司群5mg/小鼠SC每周一次,媒剂对照和去除雌二醇定时释放丸剂的对照(图5)。在第63天,所述治疗对HBRX1298乳腺癌异种移植模型中的肿瘤反应的作用呈现于表3中。

[0138] 表3

		肿瘤反应
测试剂	剂量, 方案	$\Delta T/\Delta C$ (%)
媒剂	无 PO, QD	100
媒剂, 但去除雌 二醇丸剂	无 PO, QD	21*
[0139] LSZ102	20 mg/kg PO, QD	45*
LSZ102	80 mg/kg PO, QD	32*
他莫昔芬	40 mg/kg PO, QD	59
氟维司群	5 mg/小鼠 SC, QWeek	48*
* $p < 0.05$, 对比媒剂 (单因素方差分析/Holm-Sidak 事后检验)。		

[0140] 通过将肿瘤浆 (tumor brei) 注射到腹股沟乳腺脂肪垫区域中, 在NSG雌性小鼠中建立HBRX1298肿瘤。在细胞植入前数天, 将0.72mg雌二醇/90天释放丸剂植入小鼠。当肿瘤达到约250mm³时, 在第38天, 根据肿瘤体积将小鼠随机分入治疗组 (所有组n=6, 除雌二醇停药组n=4外)。在LSZ102的剂量为20和80mg/kg QD时有疗效优势。LSZ102的80mg/kg QD剂量显示出比媒剂处理的对照在统计学上的显著功效, 并且与在去除雌二醇丸剂的小鼠中所见的功效相当。80mg/kg QD剂量抑制的肿瘤体积接近于在去除雌二醇丸剂的小鼠中观察到的程度 (% $\Delta T/\Delta C$ 分别为32%和21%; $p < 0.05$)。

[0141] 实例5

[0142] NSG小鼠中的Y537S ER突变MCF-7乳腺癌模型

[0143] 在以下条件下在NSG小鼠中测试了Y537S ER突变MCF-7乳腺癌模型: LSZ102 20mg/kg PO QD, LSZ102 80mg/kg PO QD, 氟维司群5mg/小鼠SC每周一次, 以及媒剂对照 (图6)。在第70天, 所述治疗对Y537S ER突变MCF-7乳腺癌模型中的肿瘤反应的作用呈现于表4中。

[0144] 表4

		肿瘤反应	
测试剂	剂量, 方案	$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退 (%)
媒剂	无 PO, QD	--	--
[0145] LSZ102	20 mg/kg, QD, PO	-5.5	17.7
LSZ102	80 mg/kg, QD, PO	-13.9	46.9
氟维司群	5 mg/小鼠 SC, QWeek	39.4	无
*p < 0.05, 对比媒剂 (单因素方差分析/Tukey 事后检验)。			

[0146] 使用CRISPR技术将MCF-7细胞系进行工程改造,以敲除先天性野生型功能性ER,并敲入突变Y537S ER。将50%**Matrigel**®中的 10×10^6 个细胞植入到每只切除卵巢的雌性NSG小鼠的腋窝乳腺脂肪垫区域中。当肿瘤达到平均250mm³时,根据肿瘤体积将小鼠随机分入治疗组。

[0147] 每天以20和80mg/kg的LSZ102的治疗使表达Y537S ER的MCF-7异种移植物消退,这证明了其在表达这种突变形式的ER的乳腺癌中的活性,而氟维司群未达到统计学上显著的功效。

[0148] 实例6

[0149] NSG小鼠中的D538G ER突变MCF-7乳腺癌模型

[0150] 在以下条件下在NSG小鼠中测试了D538G强力霉素 (doxycycline) 诱导的ER突变MCF-7乳腺癌模型:LSZ102 80mg/kg PO QD,氟维司群5mg/小鼠SC每周一次,以及媒剂对照(图7A)。在第74天,所述治疗对D538G ER突变MCF-7乳腺癌模型中的肿瘤反应的作用呈现于表5中。

[0151] 表5

		肿瘤反应	
测试剂	剂量, 方案	$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退 (%)
媒剂	无 PO, QD	--	--
[0152] LSZ102	80 mg/kg, QD, PO	-89.3	37.7
氟维司群	5 mg/小鼠 SC, QWeek	-66.5	28.1
*p < 0.05, 对比媒剂 (单因素方差分析/Tukey 事后检验)。			

[0153] 用强力霉素诱导的启动子将MCF-7细胞系进行工程改造,以表达D538G突变型ER。将50% Matrigel[®] 中的 10×10^6 个细胞植入到每只切除卵巢的雌性NSG小鼠的腋窝乳腺脂肪垫区域中。细胞植入后八天,小鼠通过其食物接受了强力霉素。当肿瘤达到平均 250mm^3 时,根据肿瘤体积将小鼠随机分入治疗组。

[0154] 每天80mg/kg的LSZ102使表达D538G ER的MCF-7异种移植物消退,这证明了其在表达这种突变形式的ER的乳腺癌中的活性,而氟维司群也具有活性。

[0155] 在功效结束时从肿瘤中分离出蛋白质,用于蛋白质印迹分析(图7B)。由于突变型ER蛋白被HA标记,因此用抗ER或抗血凝素(HA)抗体将膜进行免疫染色。也针对 β -肌动蛋白对膜进行染色以作为上样对照。还包括来自用LSZ102给药两周后收集的肿瘤中的一组蛋白质样品。所述样品显示了此D538G突变型ER蛋白的降解。

[0156] 实例7

[0157] 在具有MCF-7异种移植物的小鼠中的LSZ102的剂量分级研究

[0158] 在具有MCF-7异种移植物的小鼠中的LSZ102的剂量分级研究评估QD给药对比每日两次分次剂量(BID)给药的影响,显示出同等功效,这表明LSZ102通过总暴露量驱动(图8A)。在第61天,单一药剂LSZ102剂量反应在MCF-7乳腺癌异种移植模型中诱导了浓度依赖性肿瘤消退。在第61天,所述治疗对MCF-7乳腺癌异种移植模型中的肿瘤反应的作用呈现于表6中。

[0159] 表6

测试剂	剂量, 方案	肿瘤反应	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	消退 (%)
媒剂	无 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*
氟维司群	5 mg/小鼠 SC, QWeek	18*	-

*p < 0.05, 对比媒剂 (单因素方差分析/Holm-Sidak 事后检验)。

[0161] 在第61天最终治疗后,在24小时后收集的肿瘤显示,在24小时剂量间隔内,较高剂

量水平对ER调节的转录物GREB1 mRNA和PGR mRNA水平提供了更强的抑制作用,但在QD给药和BID分次剂量之间的PD相同(图8B)。绘制各个动物的数据,并将其归一化为 β -2微球蛋白(B2M)的表达。

[0162] 实例8

[0163] 在小鼠ER+MCF-7乳腺癌模型中,LSZ102与阿培利司组合

[0164] 在小鼠原位MCF-7乳腺癌模型中测试了LSZ102和阿培利司的组合作效(图9)。在第62天,分别用10mg/kg QD的LSZ102和20mg/kg QD的阿培利司的单一药剂治疗观察到肿瘤生长抑制($\% \Delta T / \Delta C$ 为13%和38%)。出人意料地,这两种化合物的组合诱导了32%的肿瘤消退。仅在组合治疗中观察到肿瘤消退,而在单一药剂LSZ102或BYL719治疗的MCF-7乳腺癌异种移植物中未观察到肿瘤消退。在第62天,所述治疗对MCF-7乳腺癌模型中的肿瘤反应的作用呈现于表7中。

[0165] 表7

		肿瘤反应	
测试剂	剂量, 方案	$\Delta T / \Delta C$ (%)	消退 (%)
媒剂	无 PO, QD	100	-
LSZ102	10 mg/kg, QD, PO	13*	-
BYL719	20 mg/kg, QD, PO	38	-
LSZ102 + BYL719	10 mg/kg + 20 mg/kg, QD, PO	-7*.#	32*.#

*p < 0.05, 单因素方差分析/Tukey 事后检验, 对比媒剂对照。
#p < 0.05, 单因素方差分析/Tukey 事后检验或 Holm-Sidak 事后检验, 将组合组与单一药剂 LSZ102 或 BYL719 进行比较。

[0167] 实例9

[0168] 在MCF-7细胞中的LSZ102与阿培利司的组合

[0169] 增殖测定。将MCF-7细胞在RPMI培养基加10%的全血清培养基中培养,并以棋盘状设计用递增浓度的组合的化合物进行处理。在化合物处理7天后,通过CellTiter-Glo测定法确定细胞活力,并将其归一化为二甲亚砜(DMSO)对照。使用Chalice软件(马萨诸塞州坎布里奇的CombinatoRx公司(CombinatoRx, Cambridge MA))分析生长抑制百分比和过量抑制百分比。使用Loewe算法获得数据,所述算法计算剂量矩阵的加权“协同作用得分”,所述得分对剂量采样和覆盖范围进行了调整,并且针对高抑制水平下的有利组合效应进行权重(Lehar等人2009)。生成协同作用得分和等效线图,以量化组合强度。与自身交互(药物与其自身交互;理论协同作用得分为0)内所看到的协同作用得分的变化相比,高于2的协同作用得分被认为是有意义的(Lehar等人2009)。用Loewe协同模型计算过量抑制,所述模型相对于两种药物以剂量叠加方式作用的预期情况来测量对生长的影响。正数代表增强协同作用

的区域。LSZ102和阿培利司的组合在RPMI加10%全血清培养基中的体外MCF-7细胞中观察到协同抗增殖作用(协同作用得分=6.3)(图10)。

[0170] 组合细胞生长和活力测定。在MCF-7细胞BrDU测定法(Thermo B23151)中确定阿培利司(BYL719)和LSZ102的单一药剂活性。简言之,将细胞以约8,000至10,000个细胞/孔(根据生长动力学)接种在96孔板中,并在24小时后一式三份地给药四对数剂量范围(0-10,000nmol/L)的阿培利司(BYL719)和LSZ102。当细胞指数稳定指示汇合时(处理后约96小时),在多个时间点使用AUC计算IC50值。为了评估阿培利司(BYL719)和LSZ102的组合功效,将MCF-7细胞接种在96孔板中,并用阿培利司(BYL719)和LSZ102的组合进行处理。组合测定中使用的剂量基于通过BrDU测定法(Thermo B23151)确定的单一药剂IC50值:将细胞以1,000至4,000个细胞/孔铺板于96孔板中,并在24小时后一式三份地给药相同剂量范围的任何一种化合物。6天后用BrDU测定法(Thermo B23151)测量活力,并计算IC50值。为了组合研究,剂量选择包括自 $1/4 \times$ 至 $4 \times$ (用 \times 指示单一药剂IC50)的范围,并将细胞以矩阵形式铺板于一式两份的孔中,以用两种化合物进行处理。处理6天后,使用BrDU测定法(Thermo B23151)测量细胞活力。通过等效线图和联合指数法分析药物协同作用,并通过Chalice确定协同作用得分(图11和图12)。这些结果明显地支持了LSZ102和阿培利司的组合在ER阳性乳腺癌治疗中的潜在作用。

[0171] 实例10

[0172] 晚期或转移性ER+乳腺癌患者中的LSZ102±阿培利司的I/Ib期研究

[0173] 主要目的是:用主要终点表征安全性和耐受性,所述主要终点包括剂量限制性毒性(DLT)和不良事件(AE);并确定单独和/或与阿培利司组合的LSZ102的推荐剂量和方案。次要目的是评估初步抗肿瘤活性并研究总反应率(ORR)、反应持续时间(DOR)、无进展存活期(PFS)、疾病控制率(DCR)、药代动力学(PK)和药效动力学(PD)。

[0174] 合格的患者(≥ 18 岁)患有组织学确认的ER+乳腺癌,所述乳腺癌在内分泌治疗后进展为转移性或局部晚期疾病,或在用芳香酶抑制剂辅助治疗结束时或结束后12个月内复发。

[0175] 研究中接受治疗的所有患者均接受至少一个剂量的LSZ102。在所述研究的单一药剂剂量递增部分,将LSZ102以200mg的起始剂量,然后以400mg、450mg、600mg和900的QD剂量或225mg和300mg的BID剂量每天口服施用一次。截至2018年7月23日,已在以下剂量组中治疗了74名患者:LSZ102 200mg禁食QD(n=4)、400mg QD禁食(n=6)、450mg QD禁食(n=15)、450mg QD进食(n=6)、单一450mg剂量与高脂餐(n=1)、600mg QD禁食(n=20)、600mg QD进食(n=4)、900mg QD(n=6)、225mg BID进食(n=6)、和300mg BID进食(n=6)。中值年龄为59.5岁,其中67.6%的ECOG体能状态为零,58.9%先前已接受转移性环境中的氟维司群治疗,并且57.5%先前已接受转移性环境中的CDK4/6抑制剂治疗,并且有66/74名患者(89.2%)已停止治疗,主要(59/74名患者(79.7%))是由于进行性疾病。以下表8和表9中分别总结了这些患者的基线特征和分布情况。

[0176] 表8

[0177]	人口统计学变量	LSZ102 单一药剂组
--------	---------	-----------------

	(n = 74)
年龄 (岁) 中值 (范围)	59.5 (30,77)
ECOG PS, n (%)	
0	50 (67.6)
1	24 (32.4)
[0178] 先前在转移性环境中的抗肿瘤 治疗线, n 中值 (最小, 最大)	4 (0,10)
先前在转移性环境中的内分泌 治疗线, 中值 (最小, 最大)	3 (0,7)
先前在转移性环境中的治疗 氟维司群, n (%)	43(58.9)
CDK4/6 抑制剂, n (%)	42 (57.5)

[0179] 表9

人口统计学变量	LSZ102 单一药剂组 (n = 74)
[0180] 治疗的患者, n (%)	
进行中	8 (10.8)
停药	66 (89.2)
停药的原因, n (%)	
不良事件	2 (2.7)
进行性疾病	59 (79.7)

[0181]

受试者/监护人的决定	4 (5.4)
医师决定	1 (1.4)

[0182] 四名患者 (5.9%) 出现了剂量限制性毒性 (DLT): LSZ102 900mg QD 禁食组的两名患者腹泻、600mg QD 禁食组的一名患者呕吐、LSZ102450mg QD 进食组的一名患者丙氨酸转氨酶增加、以及 LSZ102 450mg QD 进食组的一名患者天冬氨酸转氨酶增加。

[0183] 表10中总结了怀疑与单一药剂LSZ102 A组治疗期相关的 $\geq 10\%$ 的任何级的不良事件(AE)。最常见($\geq 20\%$)的药物相关性不良事件是恶心(60.2%)、腹泻(53.4%)和呕吐(26.1%)。与药物相关的3级(G3)AE很少报道:腹泻(3名患者[4.1%])、恶心(2名患者[2.7%])和呕吐(1名患者[1.4%])。共有七名患者由于AE需要减少剂量,所有这些患者均具有胃肠道毒性。

[0184] 表10

[0185]

优先项, n (%)	所有 A 组治疗期患者 (N = 73)		
	G1	G2	G3
总计	38 (52.1)	20 (27.4)	7 (9.6)
恶心	32 (43.8)	10 (13.7)	2 (2.7)
腹泻	25 (34.2)	11 (15.1)	3 (4.1)
呕吐	14 (19.2)	4 (5.5)	1 (1.4)
食欲下降	11 (15.1)	2 (2.7)	0
便秘	7 (9.6)	1 (1.4)	0
疲劳	5 (6.8)	3 (4.1)	0

[0186] 如表11所总结的,用单一药剂LSZ102观察到了抗肿瘤活性的初步证据,疾病控制率为37.5%。

[0187] 表11

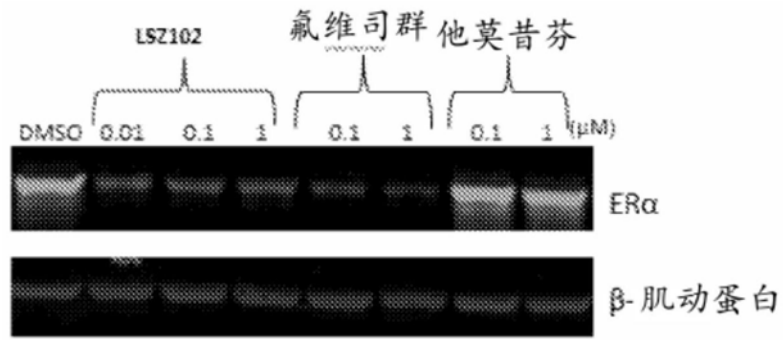
参数, n (%)	所有 LSZ102 单一药剂组患者可评估, n = 72
完全反应 (CR)	0
部分反应 (PR)	1 (1.4)
[0188] 稳定疾病 (SD)	19 (26.4)
无 CR/无 PD	7 (9.7)
进行性疾病 (PD)	40 (55.6)
未知	6 (8.3)
总体反应率 (ORR)	1 (1.4)
疾病控制率 (DCR)	27 (37.5%)

[0189] 初步PK参数表明,LSZ102具有短半衰期(多个剂量范围的几何平均数:3.1-5.6小时),被快速吸收(中值 T_{max} 2-3h),并且在LSZ102暴露中呈剂量比例增加;在剂量 $\geq 400\text{mg}^3$ 时,谷浓度高于预期的肿瘤抑制浓度。基于单一剂量PK,与禁食状况相比,高脂肪高热量的饮食导致LSZ102暴露(AUC)增加约2倍。基于450mg禁食和进食群组,LSZ102暴露不受随常规饮食下给药的影响。

[0190] 口服单一药剂LSZ102在剂量高达600mg QD和在剂量高达300mg BID下呈现出良好的耐受性(表明抗肿瘤活性),并基于PK和药效动力学实现有效暴露水平。

[0191] LSZ102与阿培利司组合的剂量递增试验正在进行,其中LSZ102和阿培利司以如下QD剂量口服施用:LSZ102 300mg和阿培利司200mg (n=6)、LSZ102 450mg和阿培利司200mg (n=4)、以及LSZ102 300mg和阿培利司300mg (n=6)。截至2018年7月23日,有13名患者继续进行治疗,并且有3名患者由于进行性疾病已停止治疗。基于临床数据,所述组合具有良好的耐受性和活性。

[0192] 应理解,本文所述的实例和实施例仅用于举例说明目的,其各种修饰或改变对于本领域技术人员将是明了的,并包括在本申请的精神和范围内和所附权利要求书的范围内。



氟维司群 (Fulves/ Fulvestrant) ,
他莫昔芬 (Tam/Tamoxifen)

图1

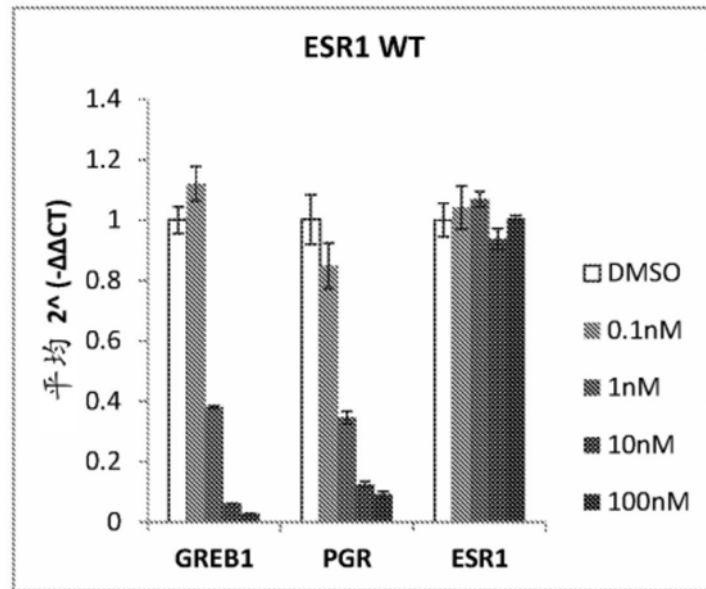


图2A

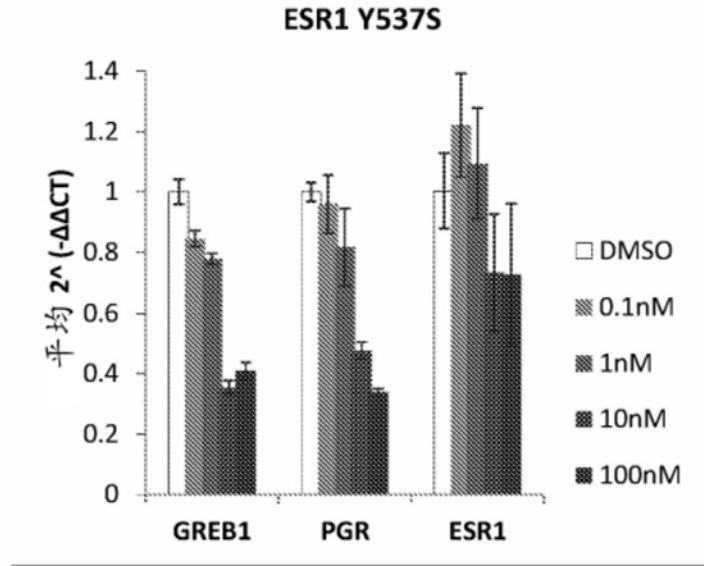


图2B

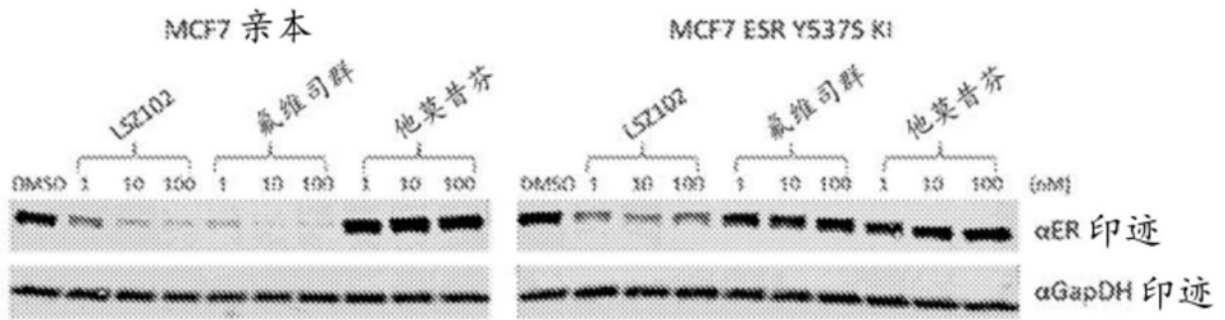


图3

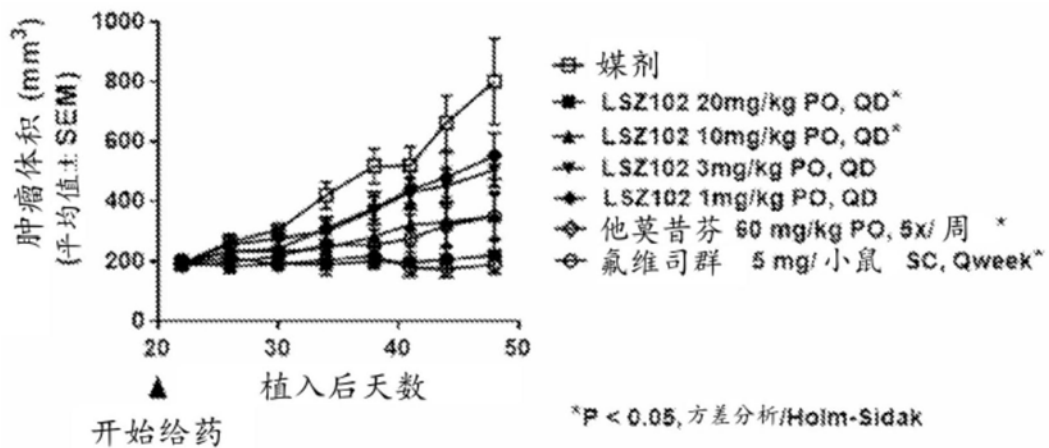


图4

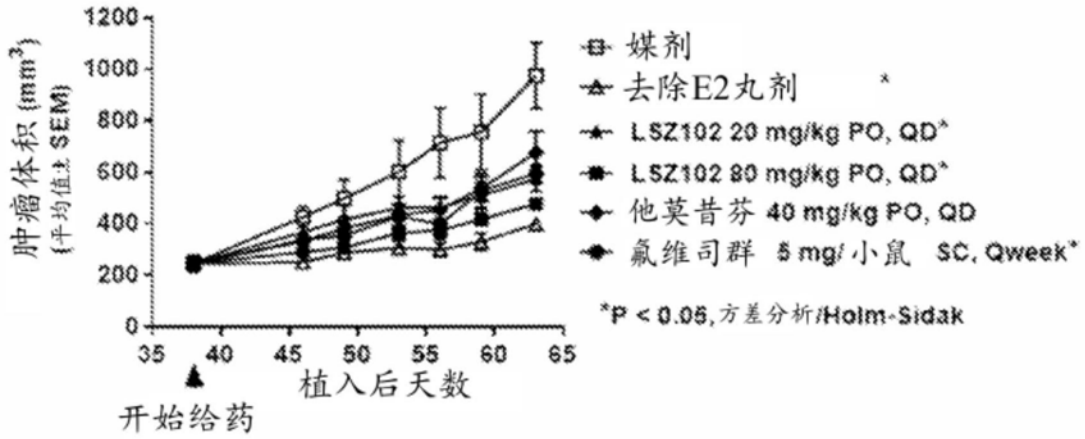


图5

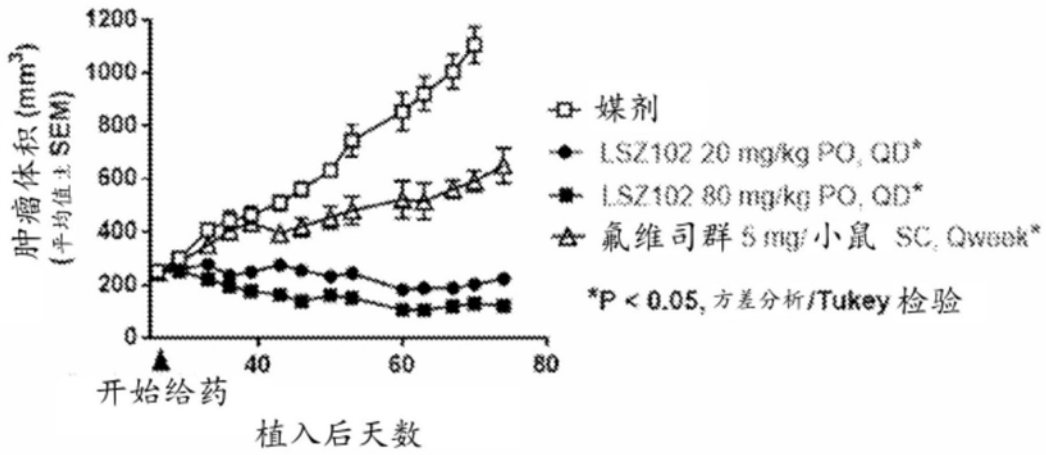


图6

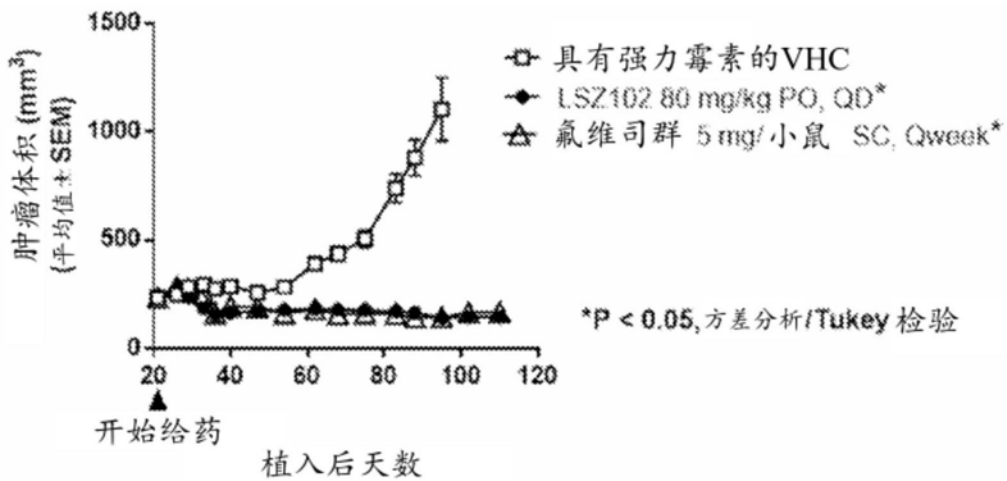


图7A

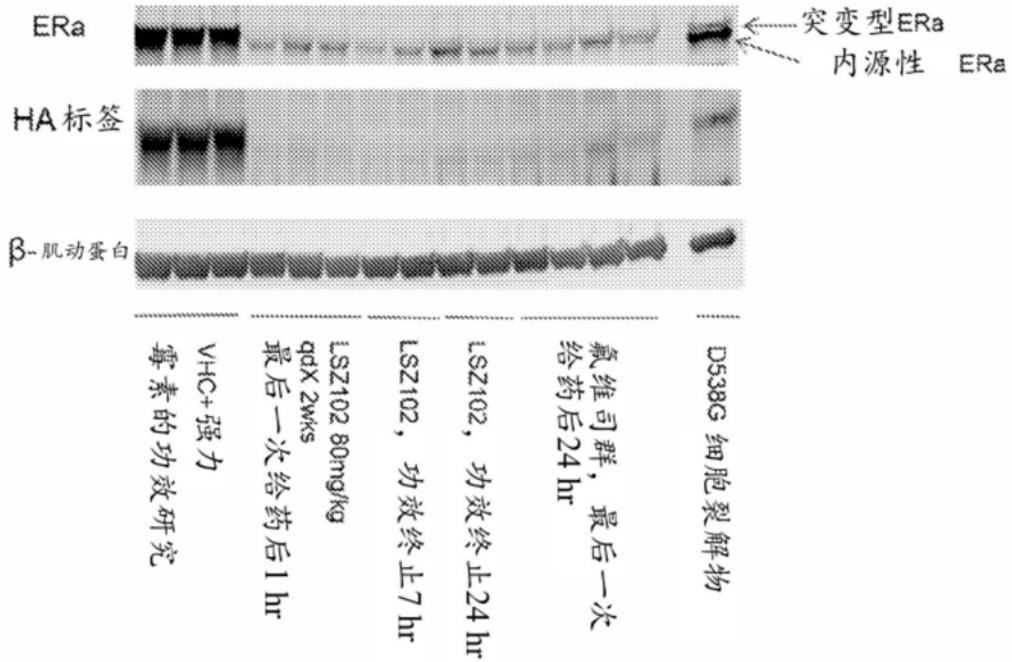


图7B

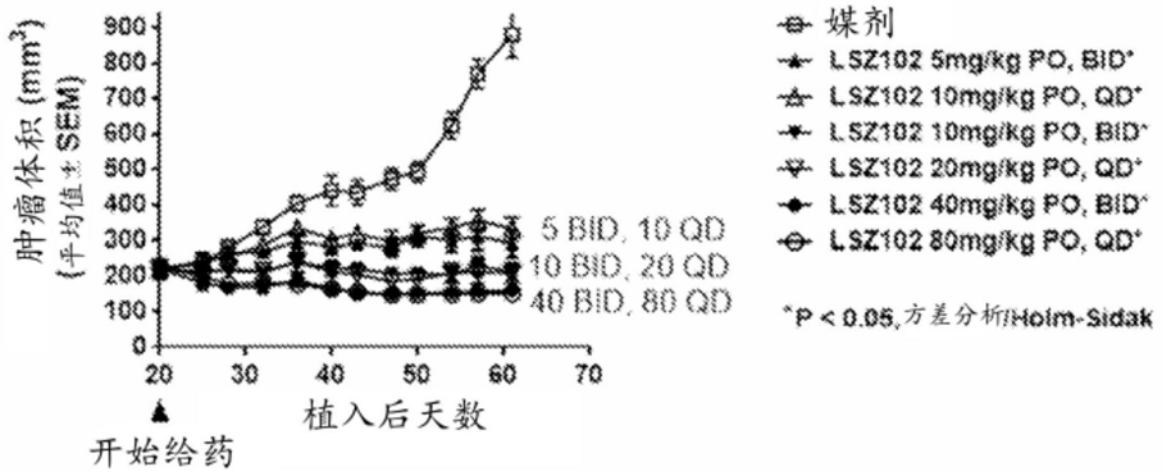


图8A

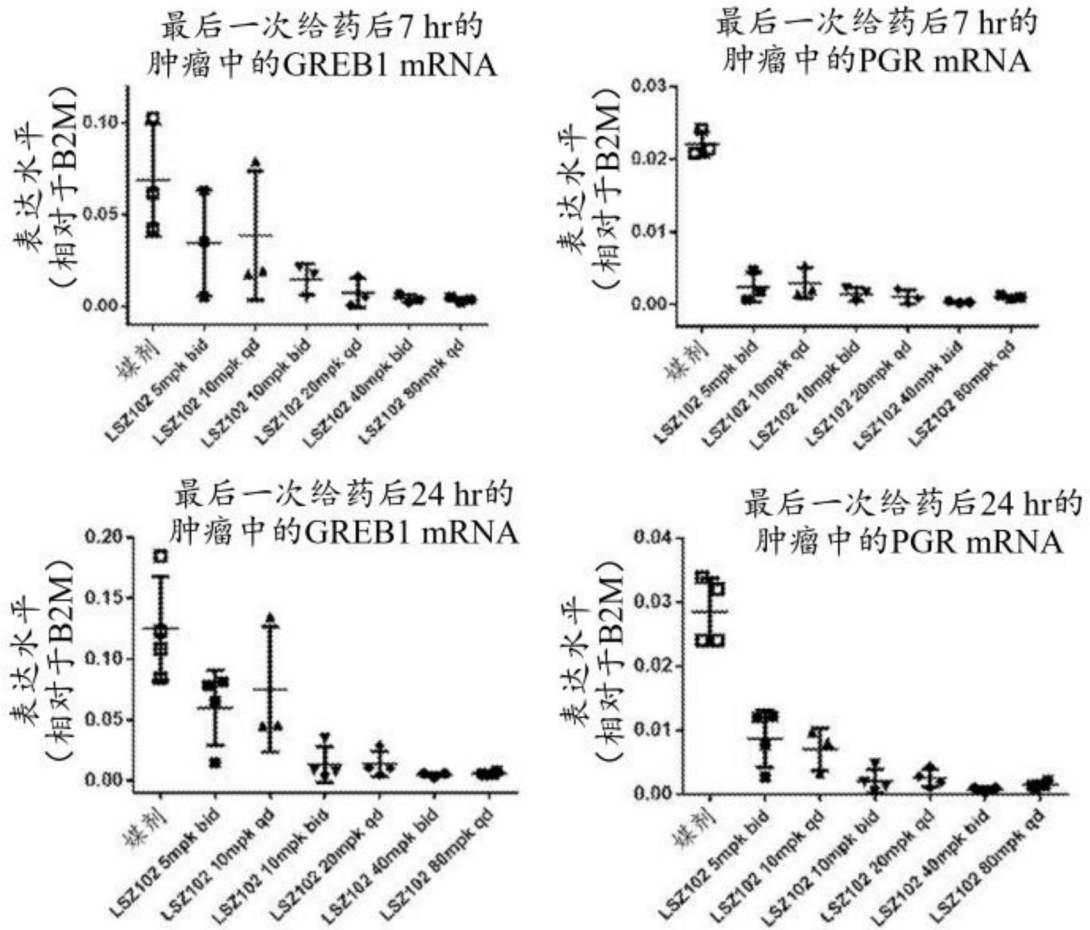


图8B

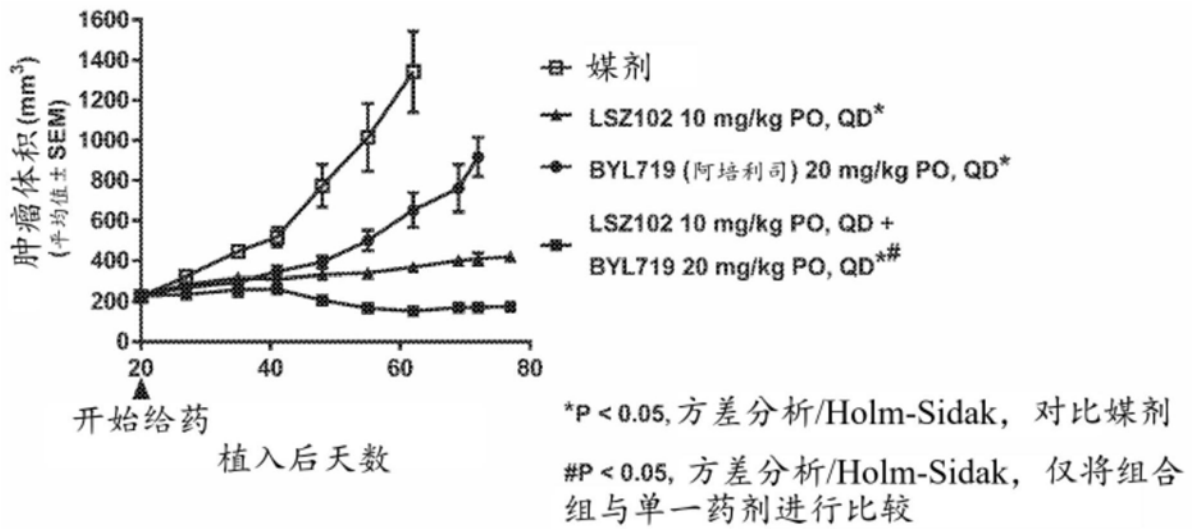


图9

Loewe 协同作用得分 : 6.3

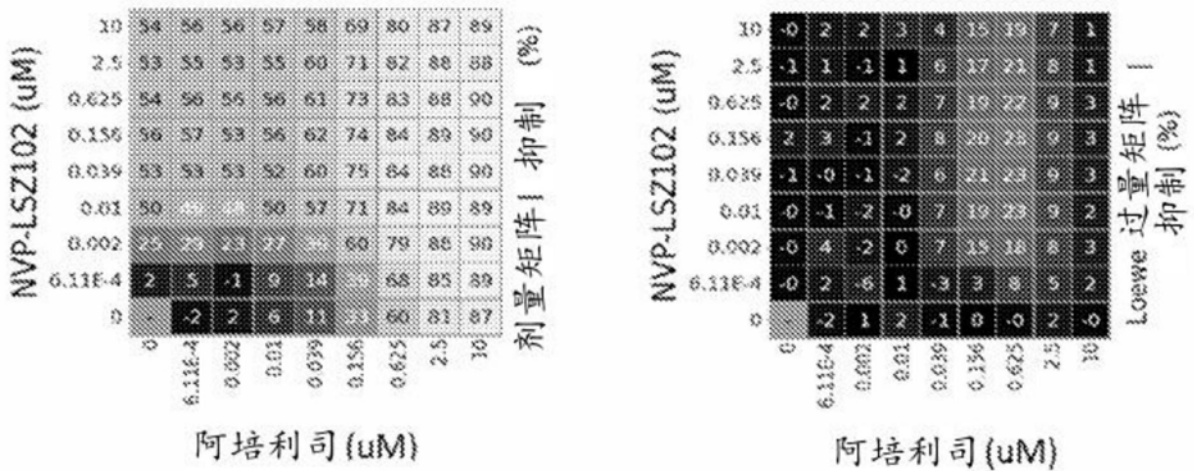


图10

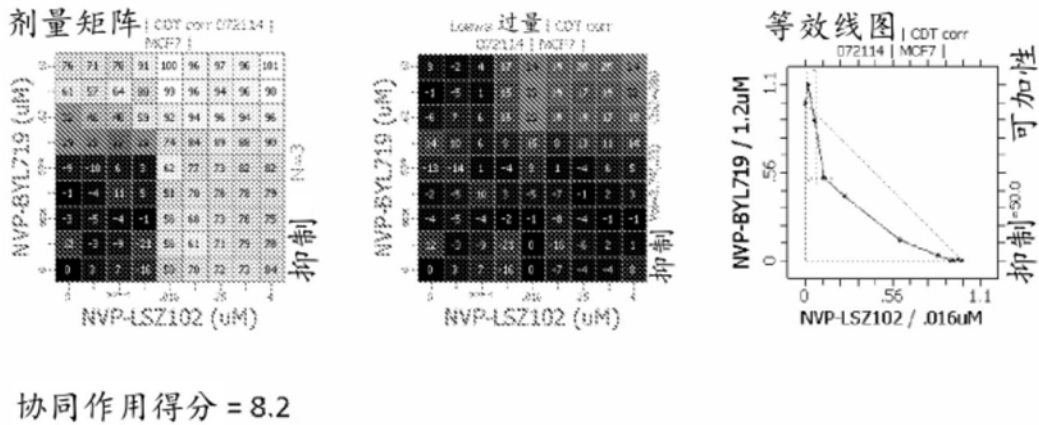


图11

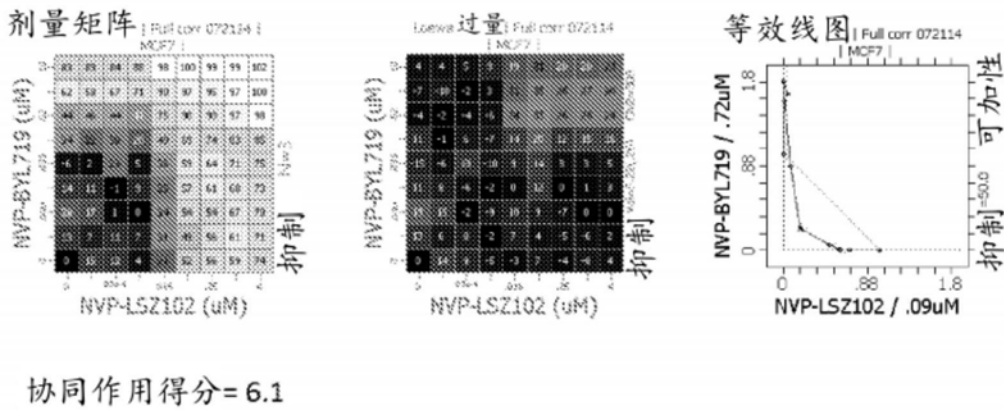


图12