



(21)申請案號：109132919

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/506 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)*

(30)優先權：2019/09/23 美國 62/904,567

(71)申請人：美商貝達醫藥公司 (美國) BETA PHARMA, INC. (US)
美國

(72)發明人：格雷科 邁克爾 尼古拉斯 GRECO, MICHAEL NICHOLAS (US)；科斯坦佐 邁克爾 約翰 COSTANZO, MICHAEL JOHN (US)；格林 邁克爾 阿蘭 GREEN, MICHAEL ALAN (US)；張 東 ZHANG, DON (US)；彭 繼榮 PENG, JIRONG (US)

(74)代理人：陳長文

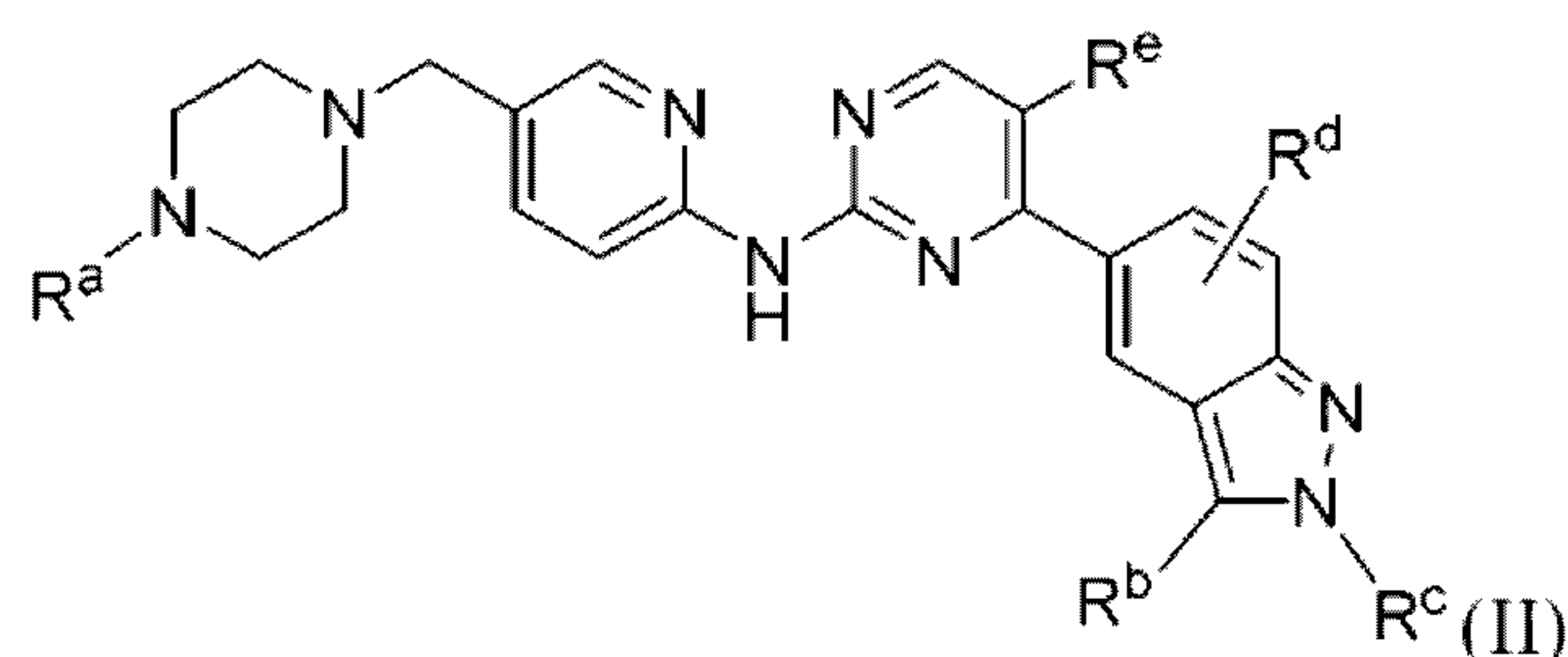
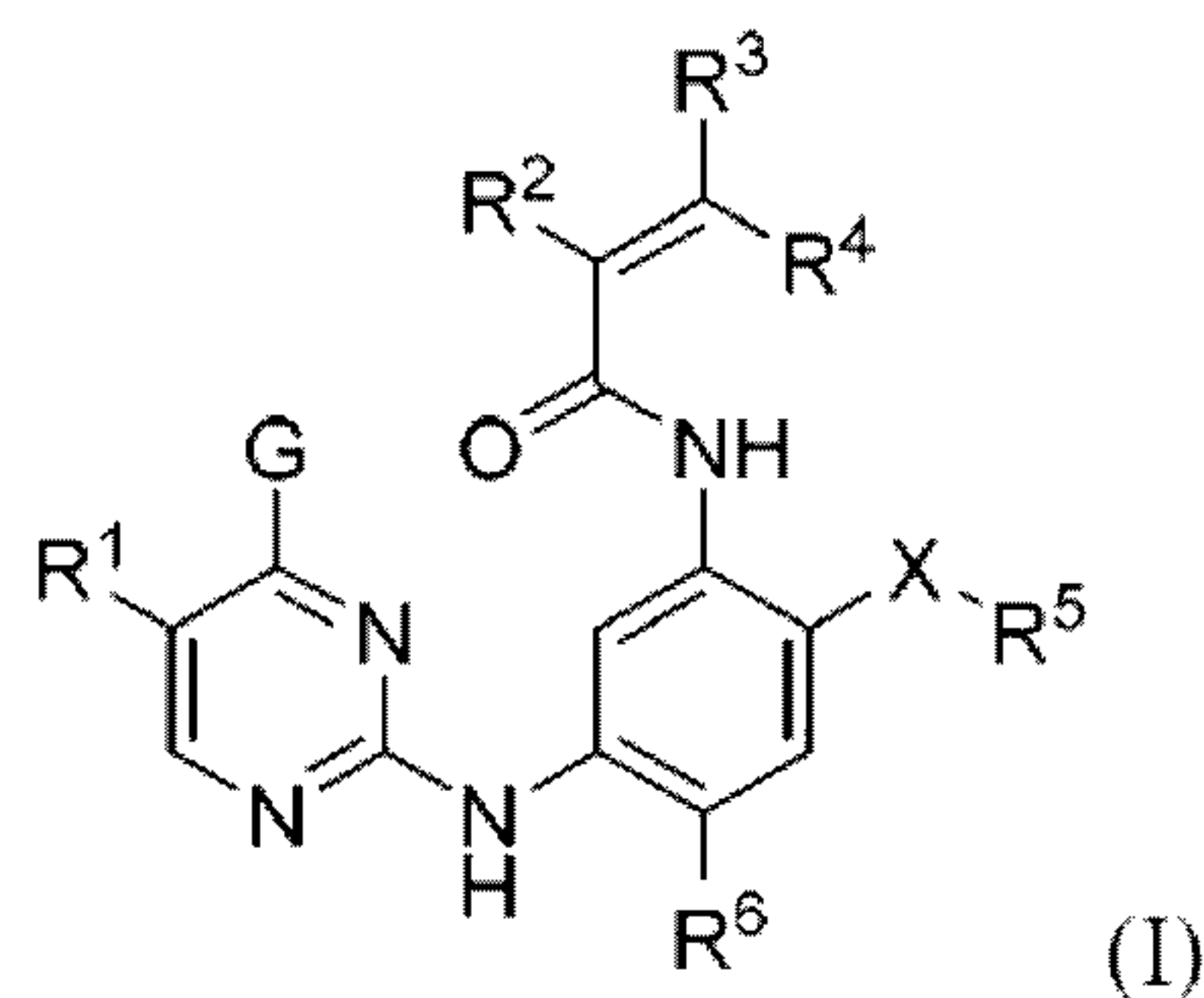
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：2 共 51 頁

(54)名稱

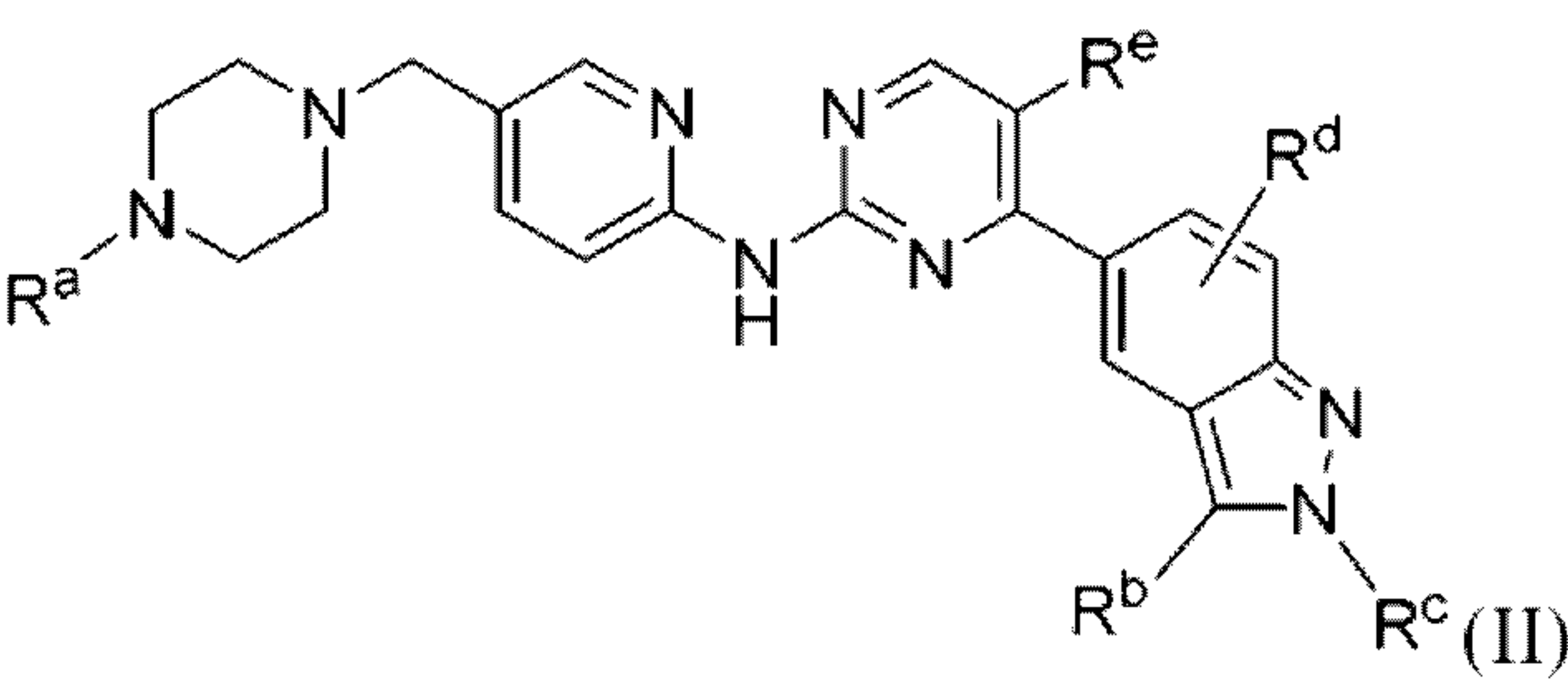
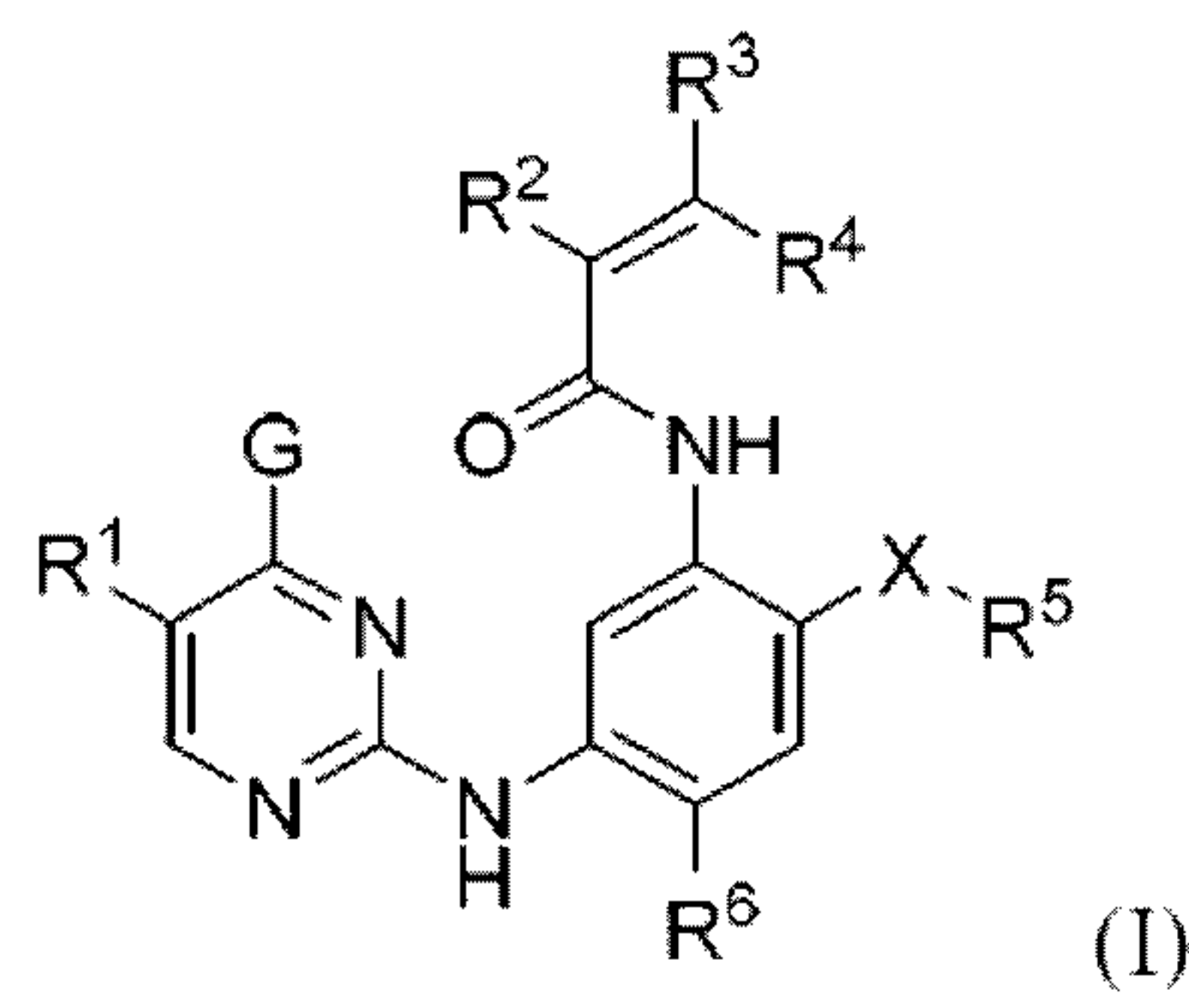
使用 EGFR 及 CDK4/6 抑制劑之組合以治療 EGFR 突變體相關癌症

(57)摘要

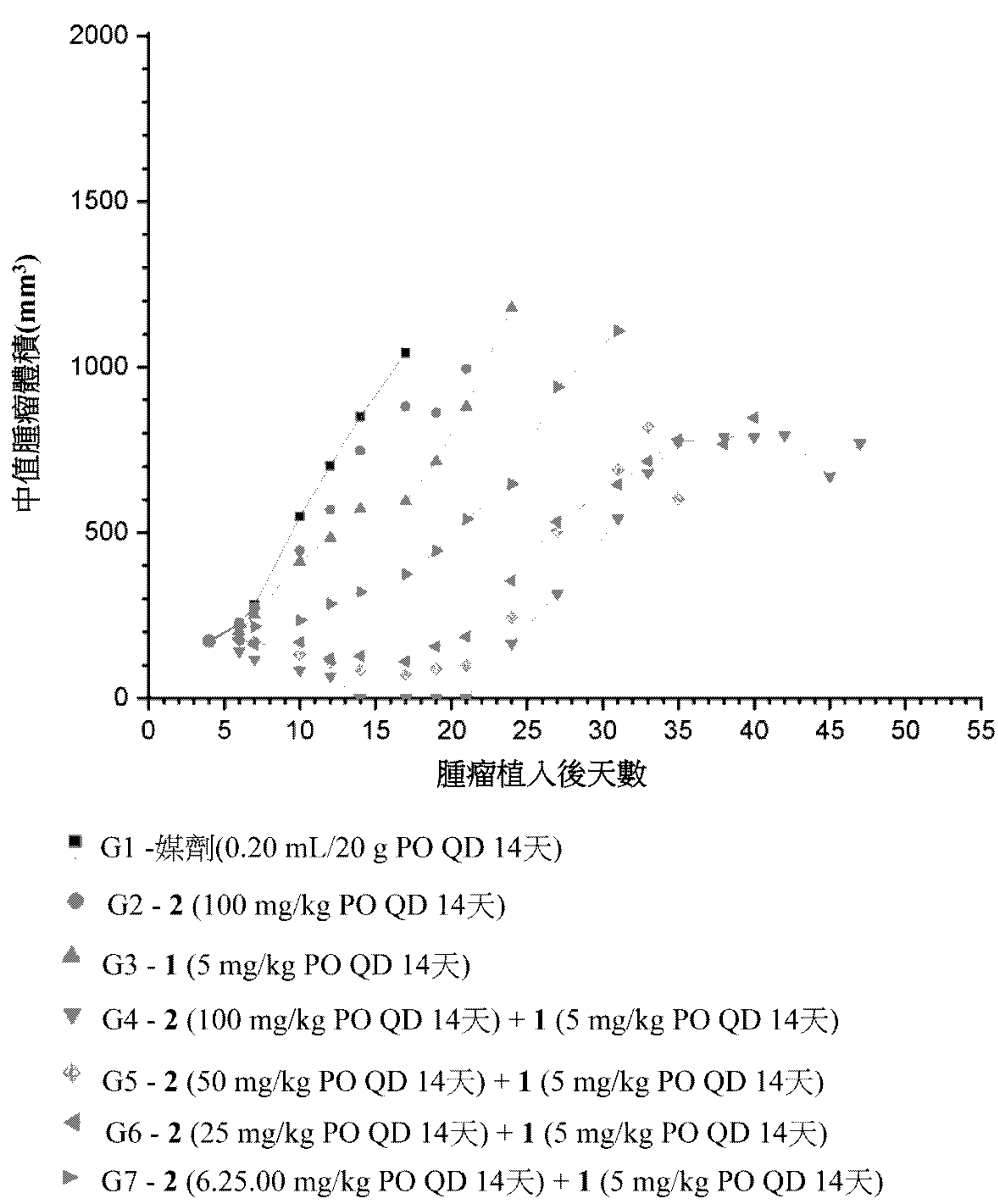
本發明揭示使用式(I)之 EGFR 抑制劑及式(II)之 CDK4/6 抑制劑之組合治療 EGFR 突變體相關癌症之方法及此等化合物之組合在製造用於治療 EGFR 突變體相關癌症之藥物中的用途：



Methods of treating EGFR mutant-related cancers with a combination of an EGFR inhibitor of Formula (I) and the CDK4/6 inhibitor of Formula (II) and use of combinations of these compounds in the manufacture of medicaments for the treatment of EGFR mutant-related cancers are disclosed:

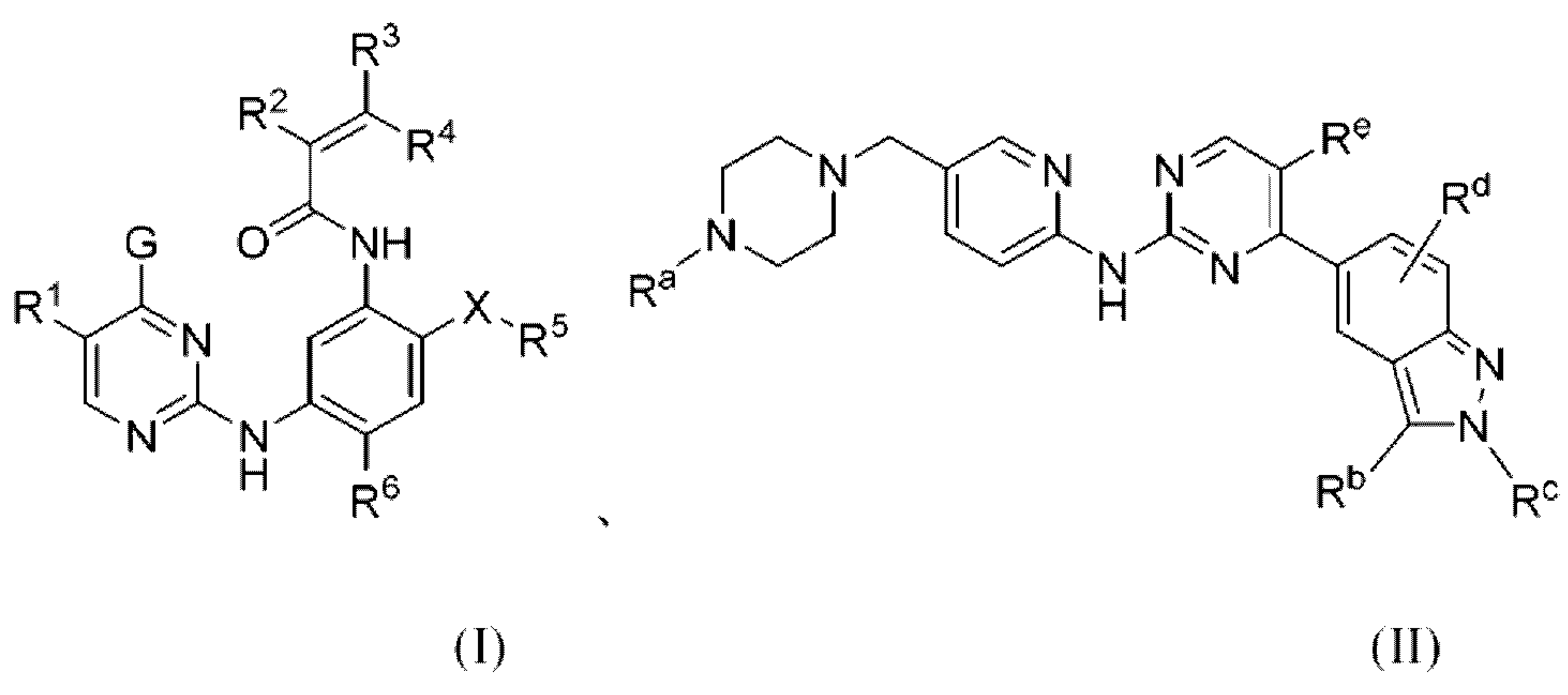


指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



202126305

【發明摘要】

【中文發明名稱】

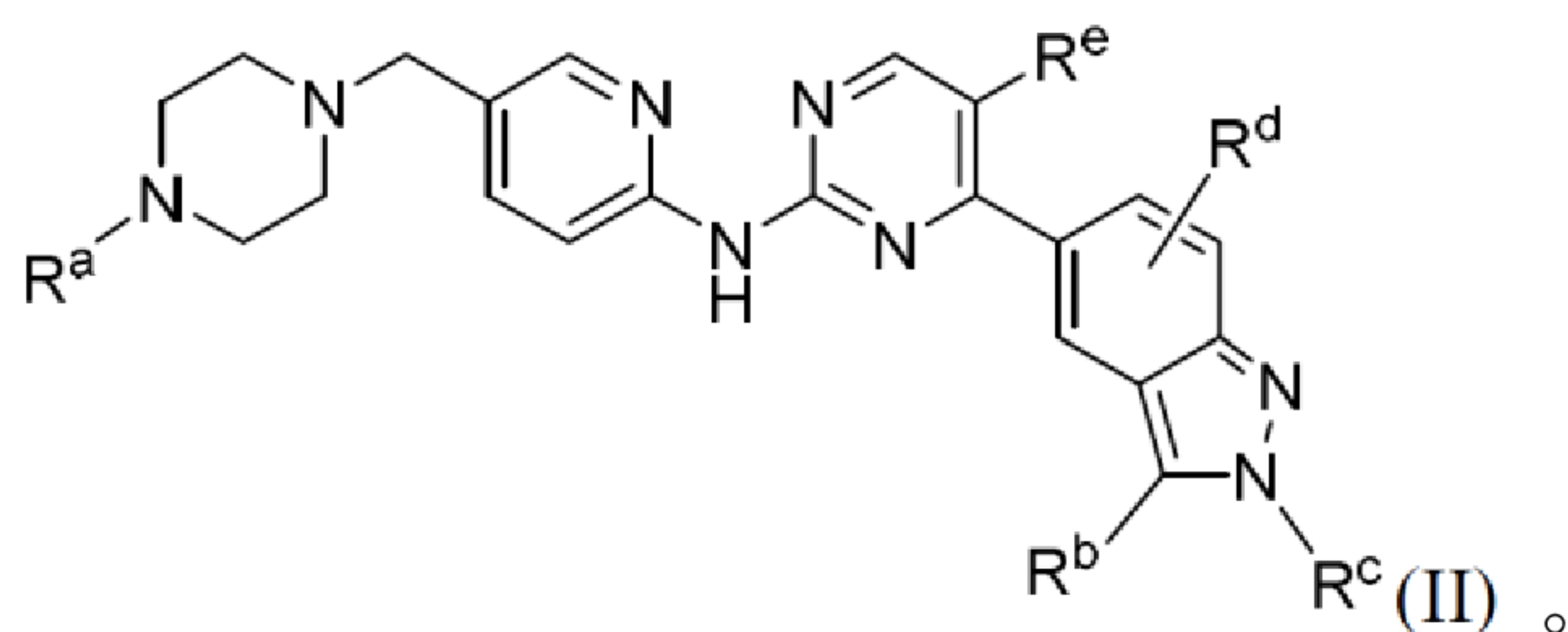
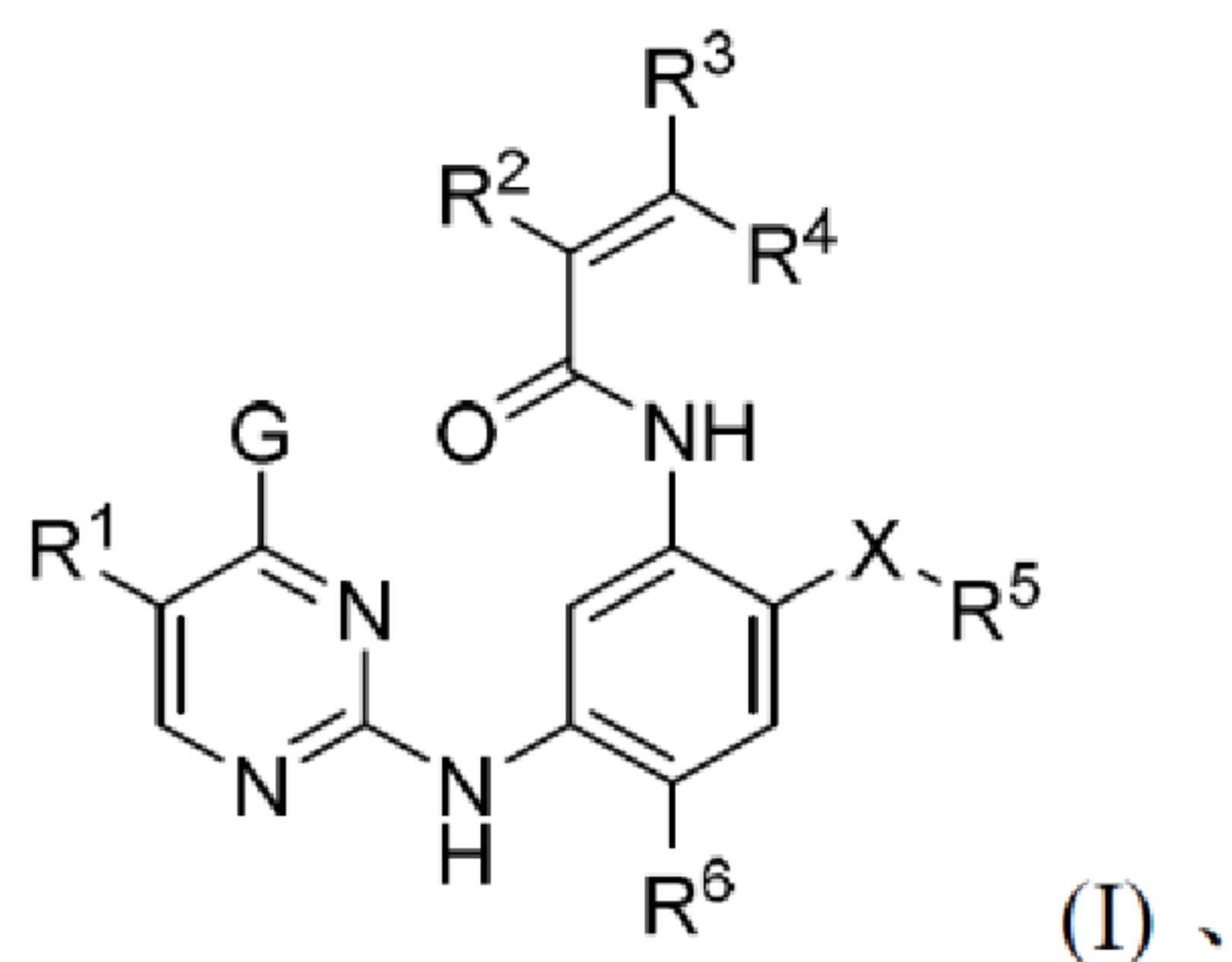
使用EGFR及CDK4/6抑制劑之組合以治療EGFR突變體相關癌症

【英文發明名稱】

TREATMENT OF EGFR MUTANT-RELATED CANCERS USING A COMBINATION OF EGFR AND CDK4/6 INHIBITORS

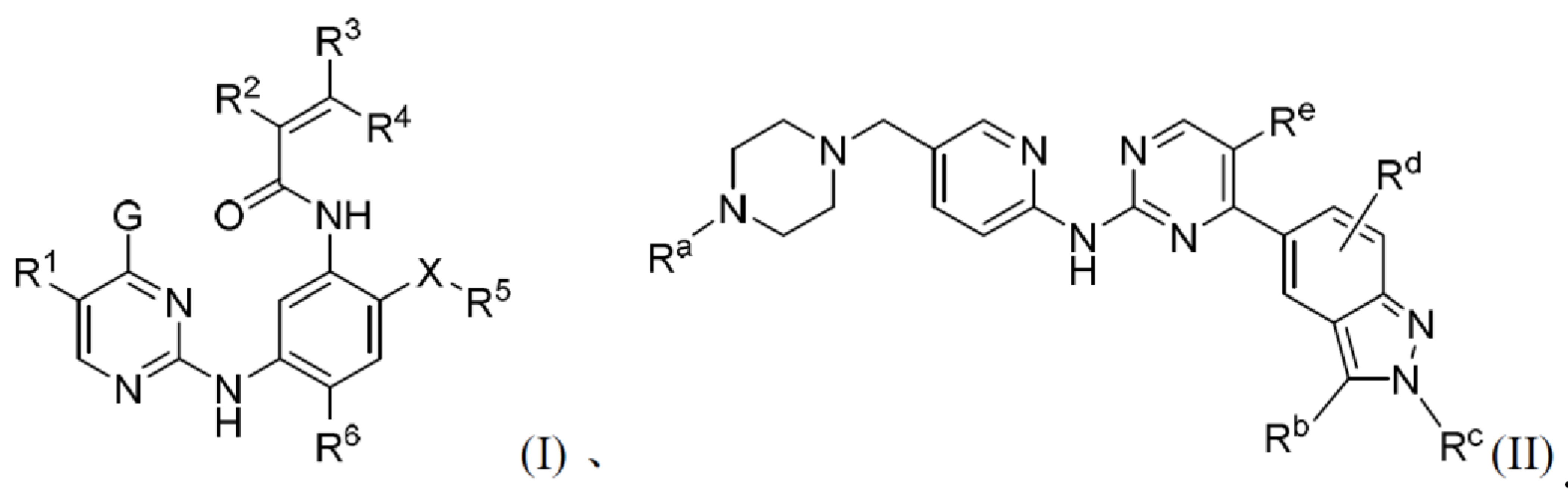
【中文】

本發明揭示使用式(I)之EGFR抑制劑及式(II)之CDK4/6抑制劑之組合治療EGFR突變體相關癌症之方法及此等化合物之組合在製造用於治療EGFR突變體相關癌症之藥物中的用途：



【英文】

Methods of treating EGFR mutant-related cancers with a combination of an EGFR inhibitor of Formula (I) and the CDK4/6 inhibitor of Formula (II) and use of combinations of these compounds in the manufacture of medicaments for the treatment of EGFR mutant-related cancers are disclosed:



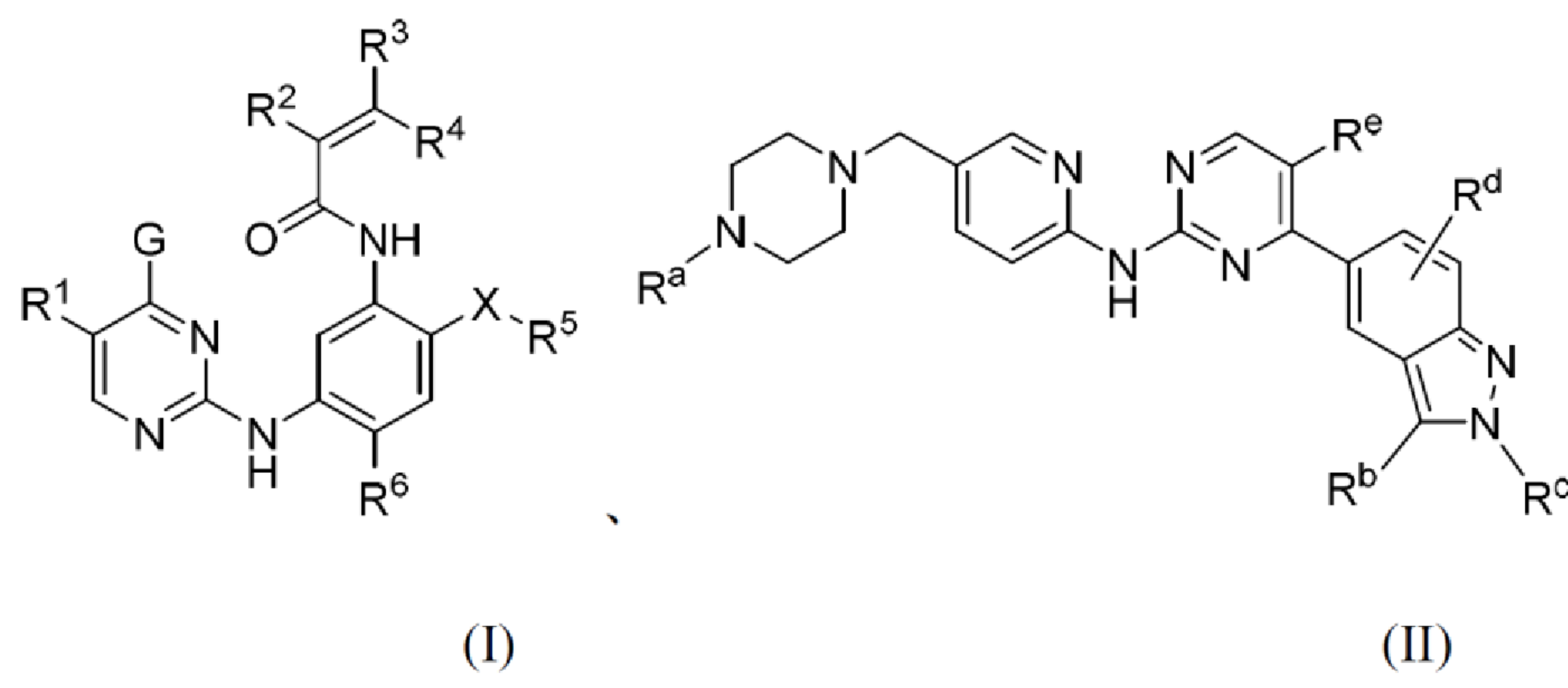
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用EGFR及CDK4/6抑制劑之組合以治療EGFR突變體相關癌症

【英文發明名稱】

TREATMENT OF EGFR MUTANT-RELATED CANCERS USING A
COMBINATION OF EGFR AND CDK4/6 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於表皮生長因子受體(EGFR)突變體相關癌症之治療之領域。

【先前技術】

【0002】 表皮生長因子受體(EGFR，Her1，ErbB1)為具有四種結構相關之細胞表面受體之ErbB家族之主要成員，其中其他成員為Her2 (Neu，ErbB2)、Her3 (ErbB3)及Her4 (ErbB4)。EGFR經由其固有催化性酪胺酸蛋白激酶活性發揮其主要細胞功能。受體藉由與生長因子配體(諸如表皮生長因子(EGF)及轉型生長因子- α (TGF- α))結合而活化，該等配體將無催化活性EGFR單體轉型成催化活性同質二聚體及雜二聚體。此等催化活性二聚體隨後引發細胞內酪胺酸激酶活性，此導致特定EGFR酪胺酸殘基之自體磷酸化且引起信號傳導蛋白之下游活化。隨後，信號傳導蛋白引發多個信號轉導級聯(MAPK、Akt及JNK)，該等級聯最終介導細胞生長、增殖、運動及存活之必要生物過程。

【0003】 EGFR以異常高的含量發現於許多類型之癌細胞表面上，且EGFR之含量增加已與晚期疾病、癌擴散及不良臨床預後相關。EGFR中之突變可導致受體過度表現、永久活化或持續機能亢進且導致不受控的

細胞生長，亦即癌症。因此，已在若干類型之惡性腫瘤中鑑別出EGFR突變，該等惡性腫瘤包括轉移性肺癌、頭頸癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、大腸直腸癌、胃食道癌、甲狀腺癌及胰臟癌。在人非小細胞肺癌(NSCLC)中，突變主要出現在外顯子18至21中，該等外顯子編碼激酶域之三磷酸腺苷(ATP)結合袋。臨床上相關度最高的藥物敏感EGFR突變為外顯子19中之消除共同胺基酸模體(LREA)之缺失；及外顯子21中之導致在位置858處精胺酸取代白胺酸(L858R)之點突變。此等兩種活化突變加起來佔肺癌中觀測到的EGFR突變之近85%。兩種突變皆具有永久酪胺酸激酶活性，且因此該兩種突變皆致癌。

【0004】 在至少50%的起初對當前療法有反應之患者中，疾病進程與EGFR之外顯子20中之繼發性突變T790M (有時稱為守門員突變)之發展相關。不幸的是，已知EGFR抑制劑引起各種非所要毒性，尤其在較高劑量下。另外，對現有EGFR酪胺酸激酶抑制劑之後天抗性仍然為主要挑戰，尤其對於NSCLC。

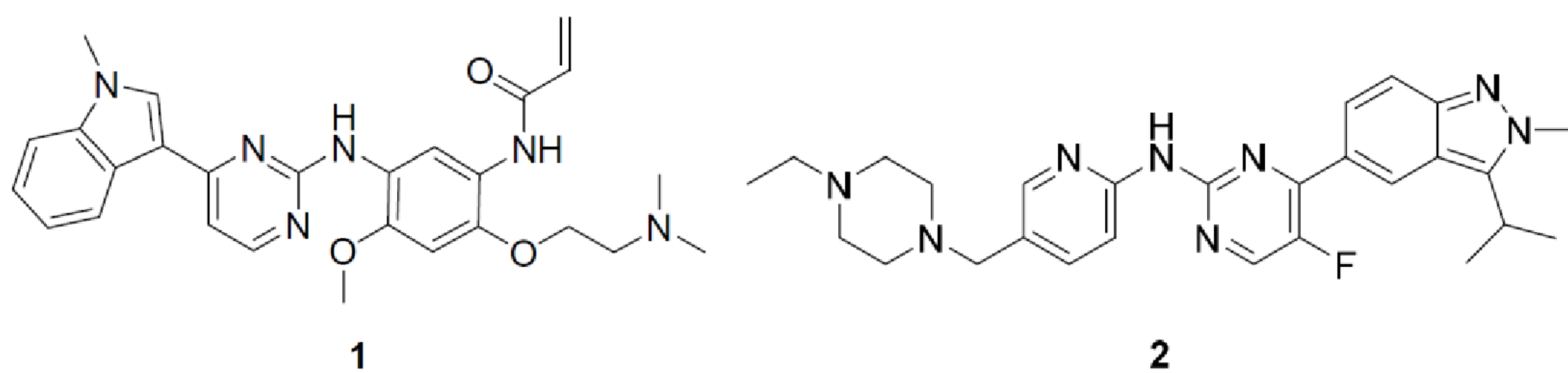
【0005】 細胞週期蛋白依賴型激酶為調節細胞分裂及增殖之蛋白激酶家族。細胞週期進程受週期蛋白及其相關之週期蛋白依賴型激酶(諸如CDK1-CDK4及CDK6)控制，而其他CDK (諸如CDK7-CDK9)對於轉錄至關重要。CDK與週期蛋白結合形成雜二聚體複合物，該等雜二聚體複合物使絲胺酸及蘇胺酸殘基上之其受質磷酸化，此轉而引發細胞週期轉錄及進程所需之事件(Malumbres等人 *Trends Biochem. Sci.* **2005**, 30, 630-641)。由於不受控之細胞增殖為癌症之標誌，且大多數癌細胞表現出CDK的失調，因此抑制CDK已成為各種癌症之潛在治療。已報導對CDK

具有不同程度之選擇性之抑制劑。對CDK4及CDK6有選擇性之抑制劑為一類有前景的潛在抗癌藥物，此係因為其在調節細胞增殖中具有關鍵作用且與抑制其他CDK相關之毒性作用增加。

【0006】已報導，經由最小化EGFR抑制劑之劑量，例如，藉由與選擇性週期蛋白依賴型激酶抑制劑組合給藥增強肺癌細胞(包括抗性形式)之敏感性，可在一定程度上減輕EGFR抑制劑之不良作用(Liu, M.等人，*Oncotarget* **2016**, 7(51), 84951)。然而，仍然需要開發引起改良功效(尤其對抗抗性形式)且產生更少副作用之針對各種EGFR突變體相關癌症之新的低劑量治療方案。

【發明內容】

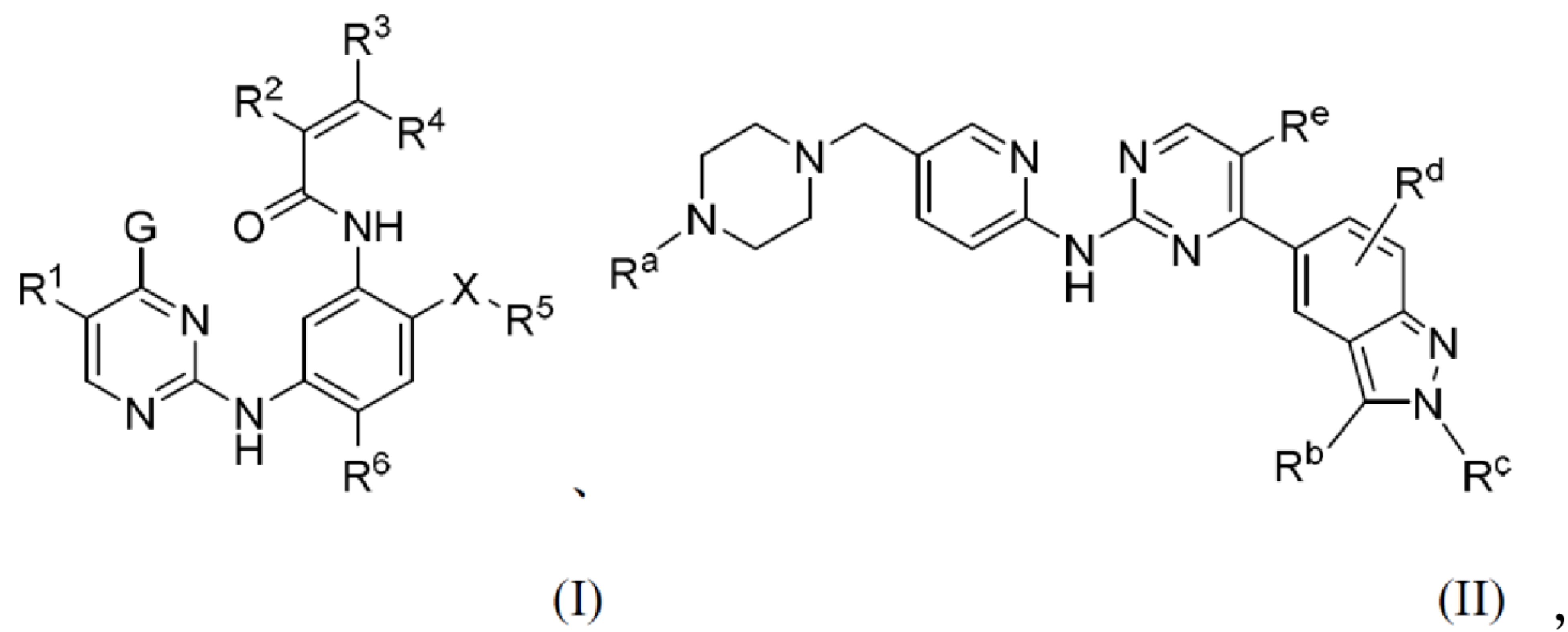
【0007】基於出人意料的發現，本發明滿足前述需求：除活化突變之外，有效抑制T790M雙重突變體之激酶域之第三代不可逆EGFR酪胺酸激酶抑制劑化合物**1** (參見WO2016094821 A2)，可與較佳地呈協同有效量之已在MCF7人類乳癌細胞株中展示強效活體外活性之選擇性CDK4/6抑制劑化合物**2** (參見WO2016014904 A1)組合使用，以用於治療人類非小細胞肺癌。



【0008】因為化合物**1**克服當前使用之第一代及第二代可逆EGFR酪胺酸激酶抑制劑所觀測到之抗性，所以新的組合方案應在治療EGFR突變體相關癌症，例如，肺癌(尤其非小細胞肺癌)、乳癌、膀胱癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺

癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌及/或甲狀腺癌中得到廣泛應用。特定而言，由於此等化合物之優良腦-血屏障(brain-blood barrier；BBB)穿透性，因此其組合在治療轉移性腦癌(尤其起源於EGFR突變體相關癌症之彼等，特定而言，非小細胞肺癌)方面具有巨大潛力。

【0009】 因此，在一個態樣中，本發明提供一種治療個體中之與表皮生長因子受體(EGFR)之突變體相關之癌症之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式(I)之EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，與較佳地呈協同有效量之式(II)之週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的組合：



其中在式(I)中：

G係選自經取代或未經取代之1*H*-吡啶-3-基、經取代或未經取代之1*H*-吡啶-3-基、經取代或未經取代之2*H*-吡啶-3-基以及經取代或未經取代之吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基及經取代或未經取代之4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基；

X係選自氧、硫及亞甲基；

R¹係選自氫、鹵素、甲基、三氟甲基及氰基；

R^2 、 R^3 及 R^4 相同或不同且獨立地選自氫、鹵素及三氟甲基；

R^5 係選自低碳數烷基、視情況經取代之3員至6員雜環基、 R^7R^8N -(低

碳數烷基)及 R^7R^8N -(環烷基烷基)，其中 R^7 及 R^8 相同或不同且獨立地選自氫及低碳數烷基；且

R^6 係選自低碳數烷氧基及低碳數烷基；

且其中在式(II)中：

R^a 為氫、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_7 環烷基，或可在生理條件下移除以形成對應之未經取代之化合物的可代謝基團；

R^b 及 R^c 各自獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_7 環烷基或 C_3 - C_7 環烷基甲基；

R^d 為氫、鹵素、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_7 環烷基；且

R^e 為氫或鹵素。

【0010】 在一個實施例中，本發明係關於一種採用EGFR酪胺酸激酶抑制劑*N*-[2-[2-(二甲胺基)乙氧基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]-2-丙烯醯胺(**1**)與選擇性CDK4/6抑制劑*N*-[5-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-2-吡啶基]-5-氟-4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2*H*-吡啶-5-基]-2-嘧啶胺(**2**)之組合治療NSCLC之方法。**1**及**2**之組合療法出人意料地導致協同功效，從而使每一化合物之劑量最小化且提供減少不良副作用之潛能。

【0011】 在一個實施例中，本發明係針對一種治療患有具有EGFR突變之非小細胞肺癌之人類個體的方法，該方法包含以下步驟：投與有效量之式**1**之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，與協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。該非小細胞肺癌可具有EGFR T790M抗性突變。式**1**之抑制劑之鹽形式可為甲烷磺酸鹽，且式**2**之抑制劑之鹽形式可為鹽酸鹽。

【0012】 在另一實施例中，本發明係針對一種治療患有已對表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)治療產生後天抗性之EGFR突變體癌症之人類個體的方法，該方法包含以下步驟：向該人類個體投與有效量之式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，與協同有效量之式2之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。該EGFR突變體癌症可為乳癌。乳癌可為雌激素受體陽性乳癌、孕酮受體陽性乳癌或HER2陽性乳癌。該EGFR突變體癌症可為膀胱癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌或甲狀腺癌。

【0013】 在另一實施例中，本發明係針對一種治療患有EGFR突變體癌症之人類個體之方法，其中該個體為未經EGFR-TKI治療的，該方法包含以下步驟：向該人類個體投與有效量之式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與協同有效量之式2之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在另一態樣中，本發明係關於一種較佳地以協同有效量之式(I)化合物及式(II)化合物之任何組合之用途，其用於製造用於治療如本文所揭示之EGFR突變體相關癌症的藥物。

【0015】 鑒於以下實施方式、圖式及申請專利範圍將更好地瞭解本發明之其他態樣及益處。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖1說明EGFR酪胺酸激酶抑制劑1、CDK4/6抑制劑2及其組合在HCC827小鼠異種移植腫瘤模型中之抗腫瘤作用的曲線(平均值 $\pm$ SD，n =

8)。

圖2說明EGFR酪胺酸激酶抑制劑**1**、CDK4/6抑制劑**2**及其組合在NCI-H1975-Luc小鼠異種移植腫瘤模型中之抗腫瘤作用的曲線(平均值±SD，n = 10)。

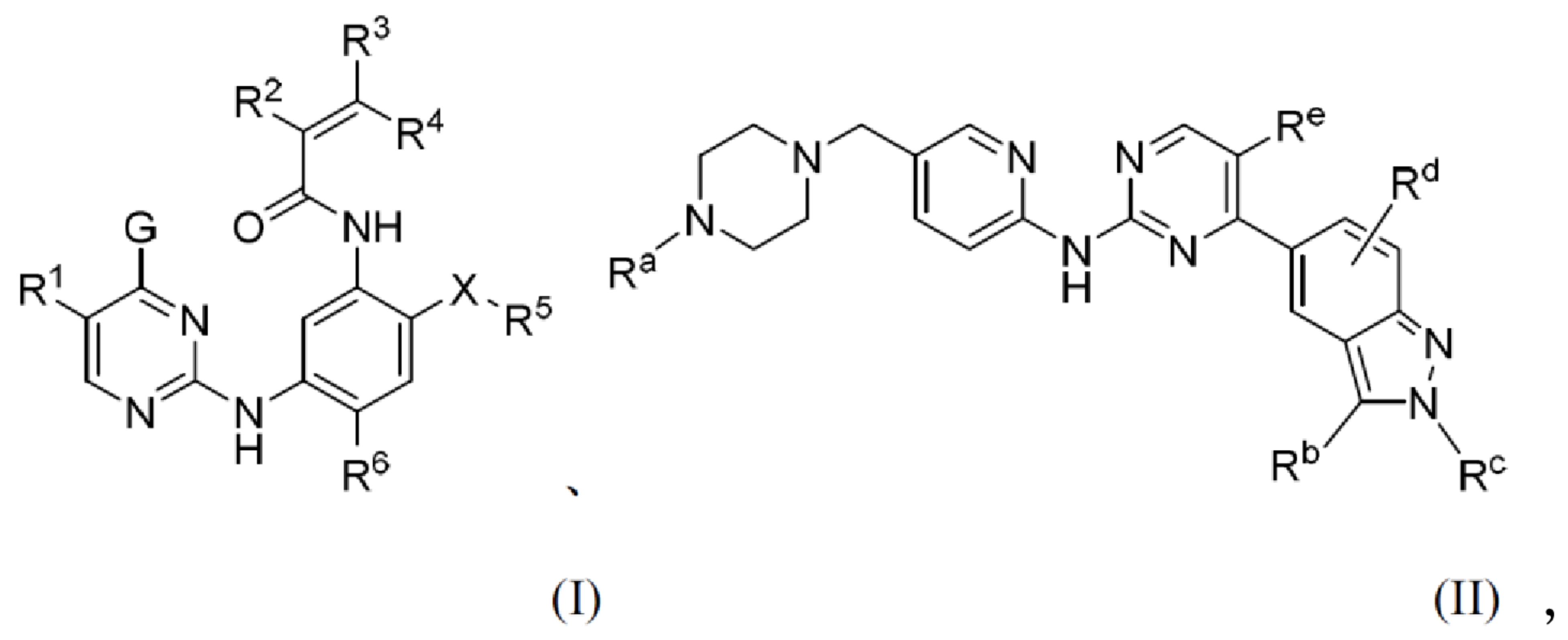
【實施方式】

【0017】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2019年9月23日申請之美國臨時申請案序列號62/904,567之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0018】 在一個態樣中，本發明提供一種治療個體中與表皮生長因子受體(EGFR)之突變體相關之癌症之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式(I)之EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，併與較佳地呈協同有效量之式(II)之週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的組合：



其中在式(I)中：

G係選自經取代或未經取代之1*H*-吡啶-3-基、經取代或未經取代之1*H*-吡啶-3-基、經取代或未經取代之2*H*-吡啶-3-基以及經取代或未經取代之吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基及經取代或未經取代之4,5,6,7-四氫吡啶并

[1,5-*a*]吡啶-3-基；

X係選自氧、硫及亞甲基；

R¹係選自氫、鹵素、甲基、三氟甲基及氰基；

R²、R³及R⁴相同或不同且獨立地選自氫、鹵素及三氟甲基；

R⁵係選自低碳數烷基、視情況經取代之3員至6員雜環基、R⁷R⁸N-(低碳數烷基)及R⁷R⁸N-(環烷基烷基)，其中R⁷及R⁸相同或不同且獨立地選自氫及低碳數烷基；且

R⁶係選自低碳數烷氧基及低碳數烷基；

且其中在式(II)中：

R^a為氫、C₁-C₈烷基或C₃-C₇環烷基，或可在生理條件下移除以形成對應之未經取代之化合物的可代謝基團；

R^b及R^c各自獨立地為氫、C₁-C₈烷基、C₃-C₇環烷基或C₃-C₇環烷基甲基；

R^d為氫、鹵素、C₁-C₈烷基或C₃-C₇環烷基；且

R^e為氫或鹵素。

【0019】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中，R^a為氫。

【0020】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中，R^a為C₁-C₆烷基。

【0021】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中，R^a為甲基、乙基、丙基或異丙基。

【0022】 如在本文中所使用之片語「可在生理條件下移除以形成對應之未經取代之化合物的可代謝基團」係指在生理條件下可水解之彼等基團。在一些實施例中，可代謝基團為RC(O)-，其中R包括但不限於H、甲

基、乙基、丙基、異丙基或類似者，較佳地甲基或乙基，且更佳地甲基。
在一些實施例中，可代謝基團為 ROC(O)- ，其中 R 包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基或類似者，較佳地甲基或乙基，且更佳地甲基。

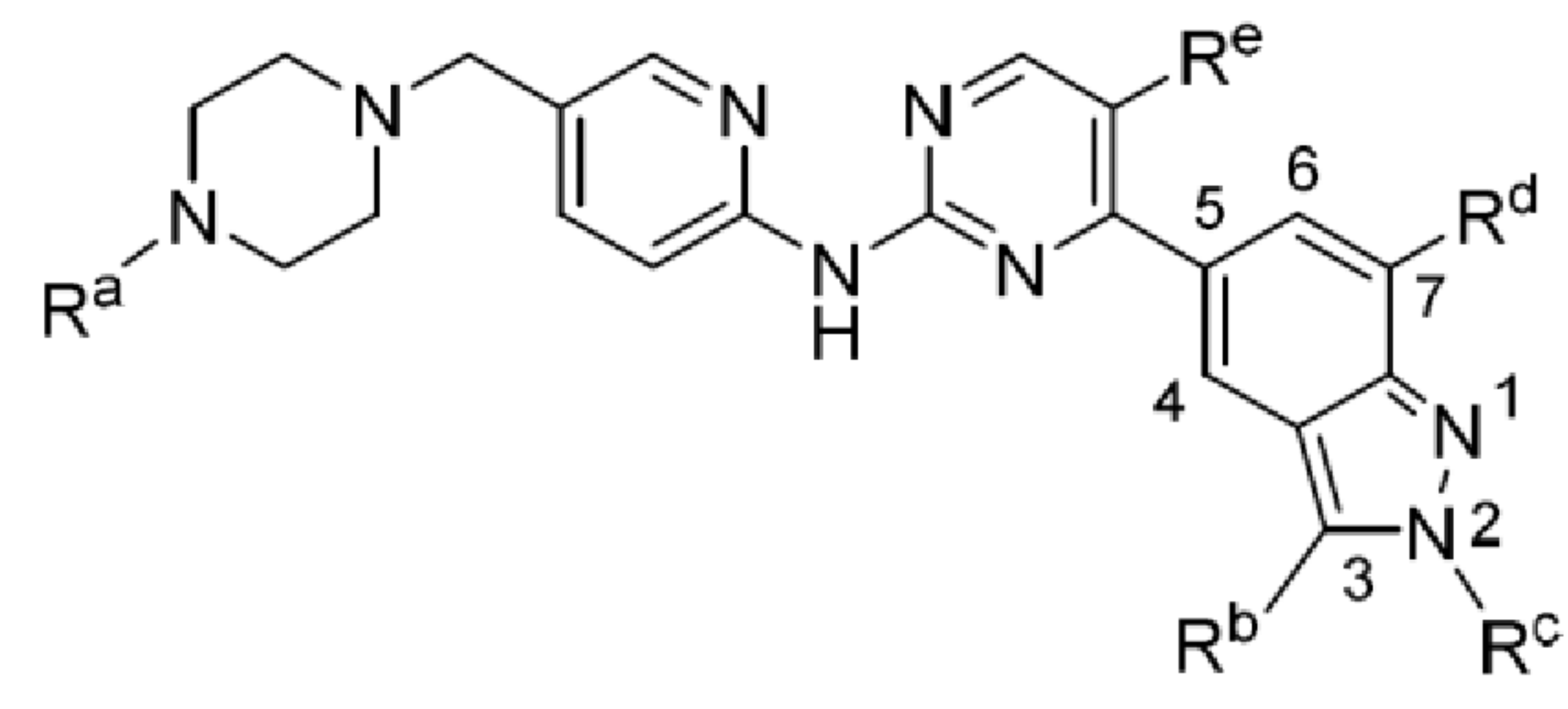
【0023】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^b 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基甲基。

【0024】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^b 為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環戊基、環丙基甲基或環戊基甲基。

【0025】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^c 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基。

【0026】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^c 為甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基。

【0027】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^d 位於吡啶環之7-位處，其特徵在於式IIa：



(IIa)

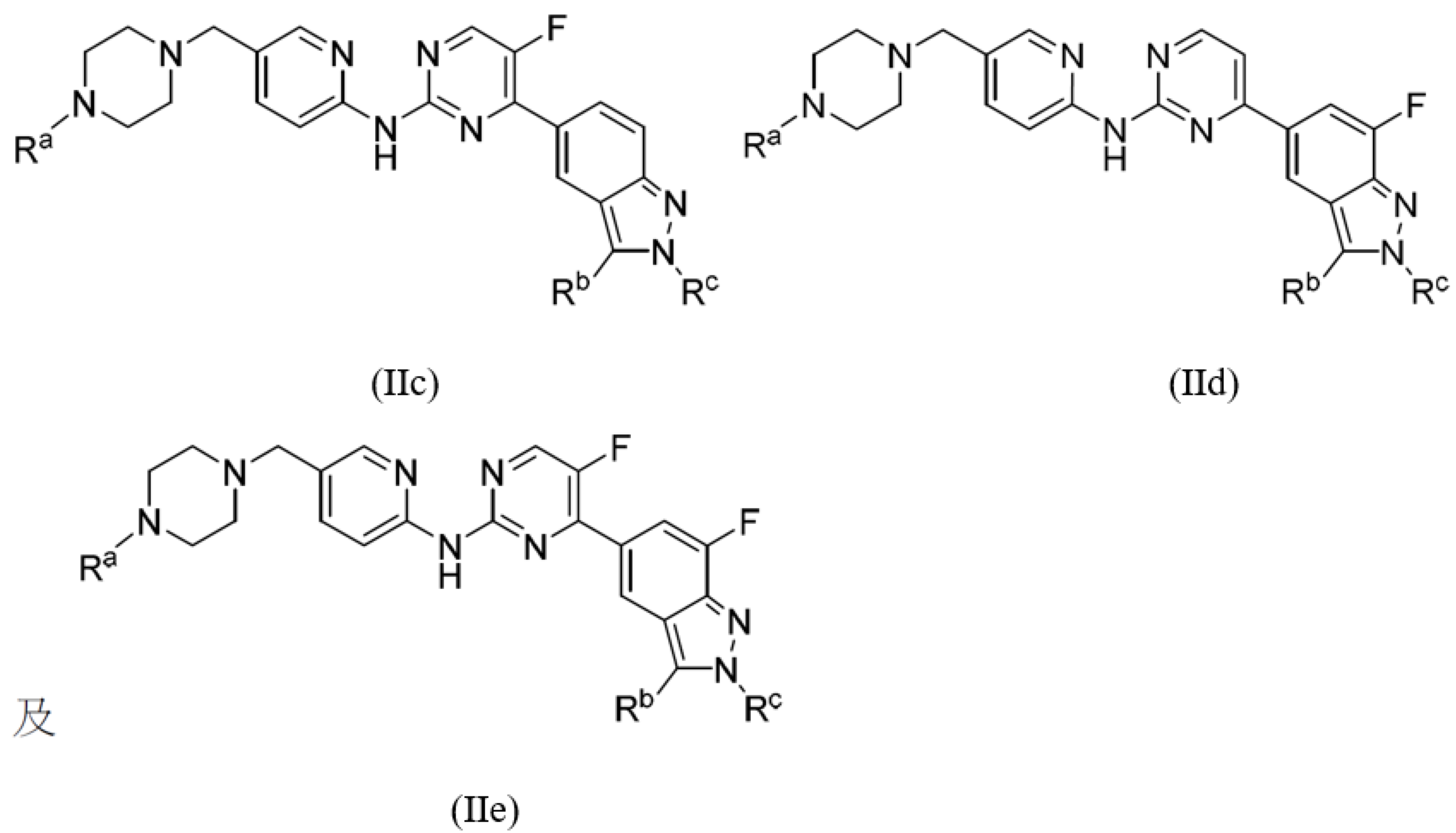
【0028】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^d 為氫或鹵素。

【0029】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^e 為氫或氟。

【0030】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中， R^a 為甲基或

乙基； R^b 為異丙基、環丙基、環丙基甲基或環戊基； R^3 為甲基或乙基； R^4 為氫或氟；且 R^5 為氫或氟。

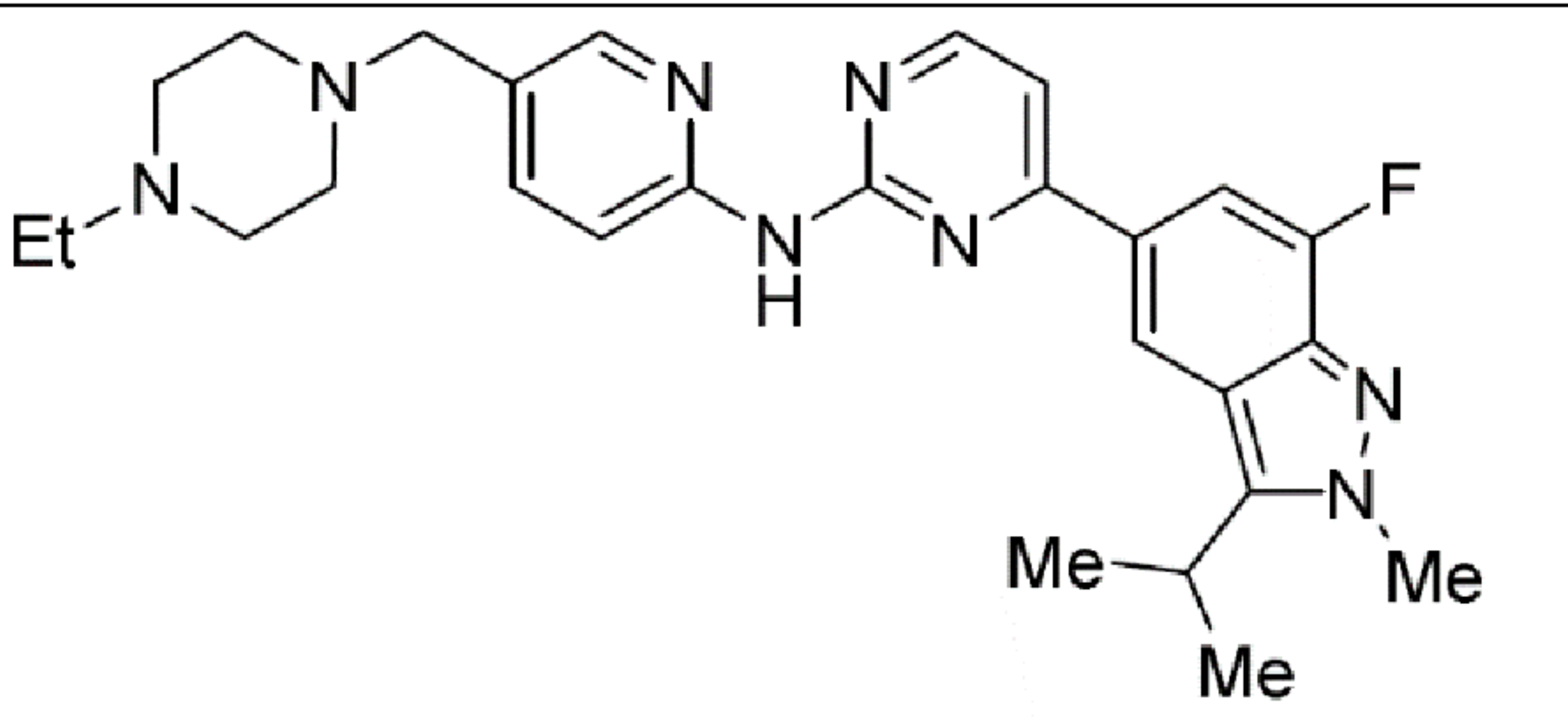
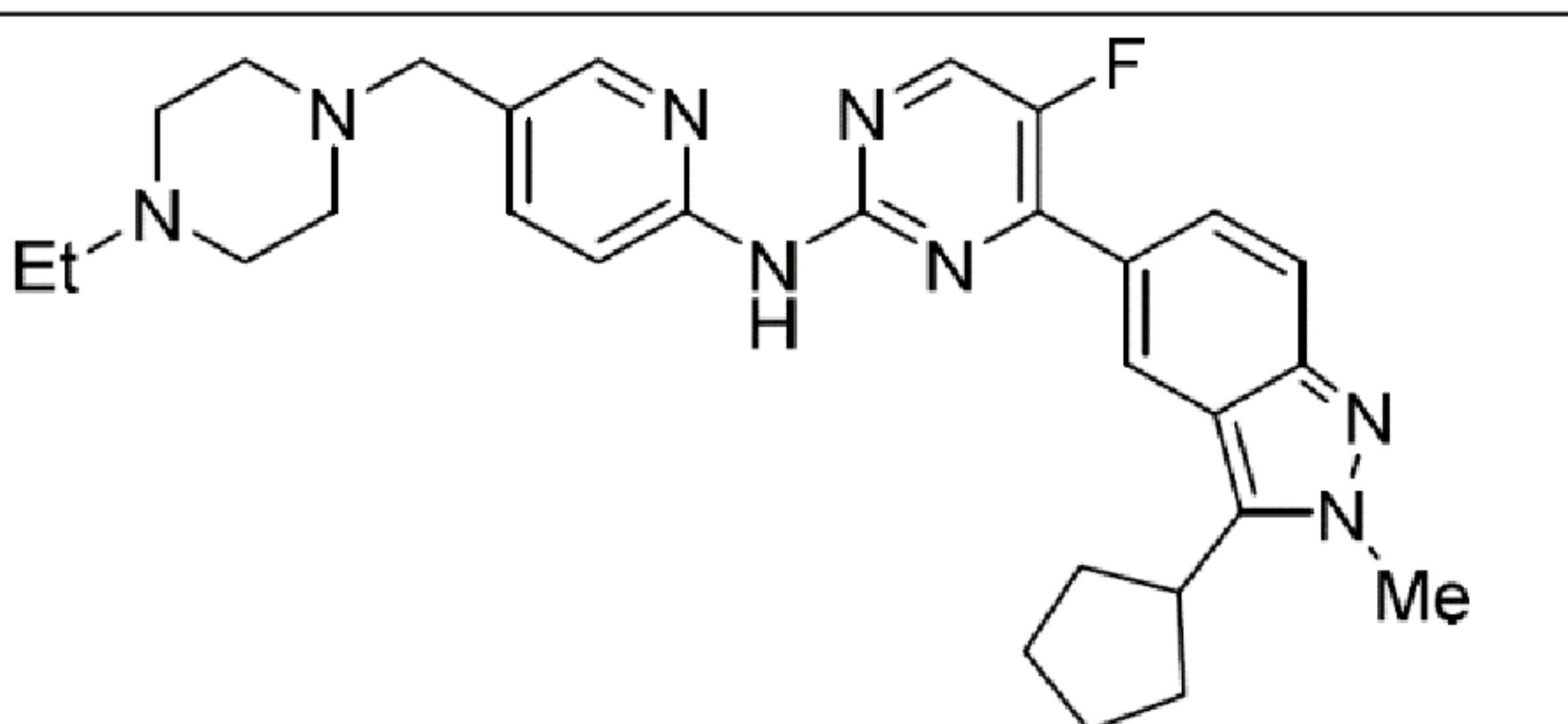
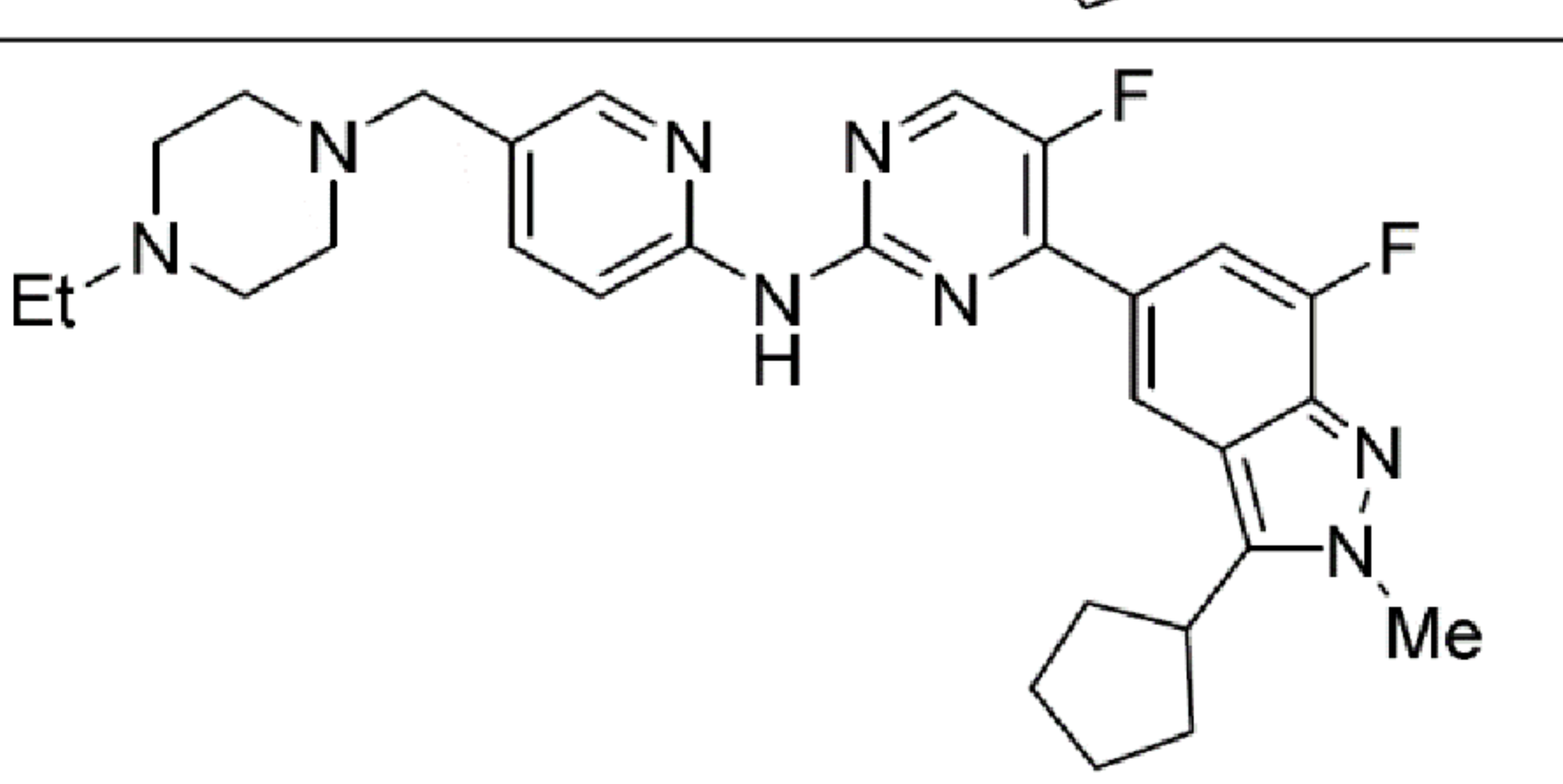
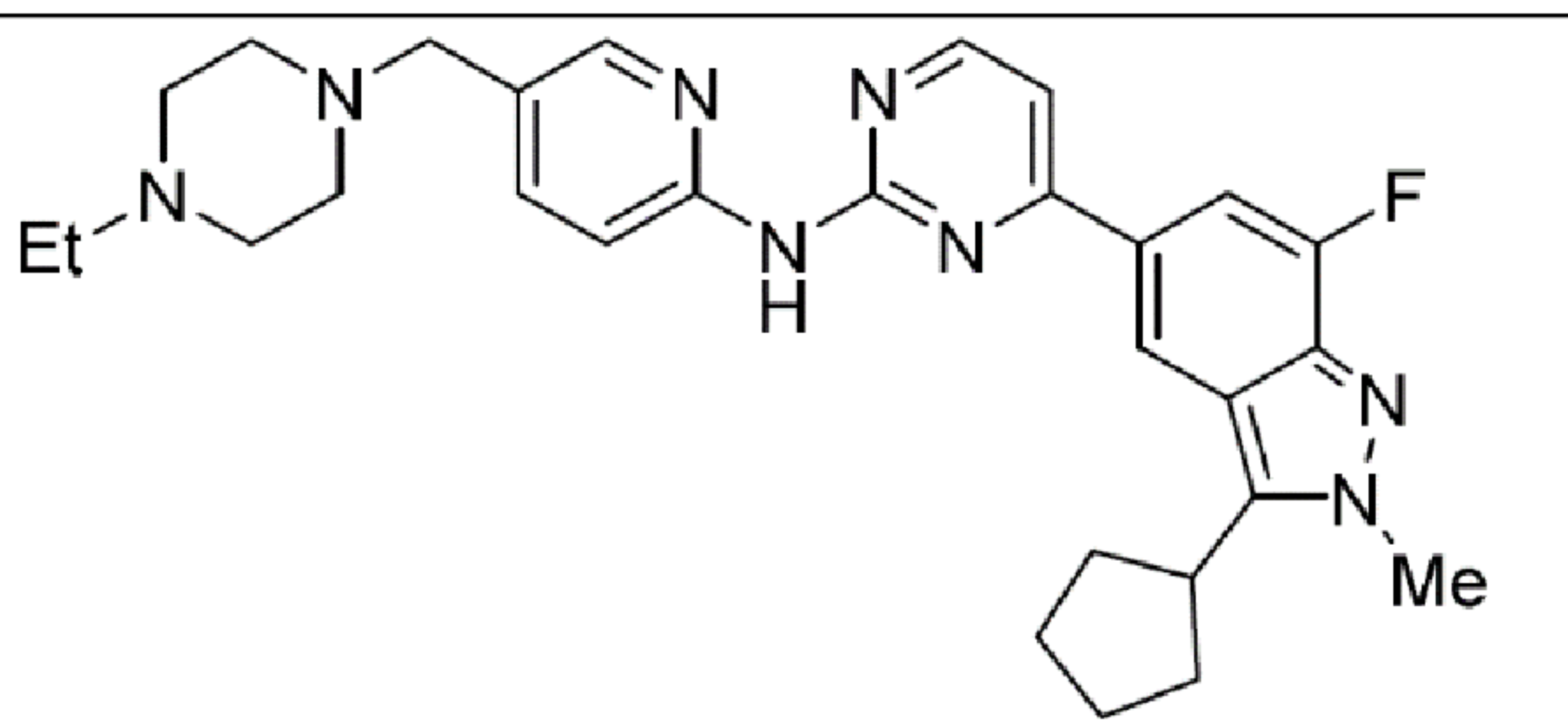
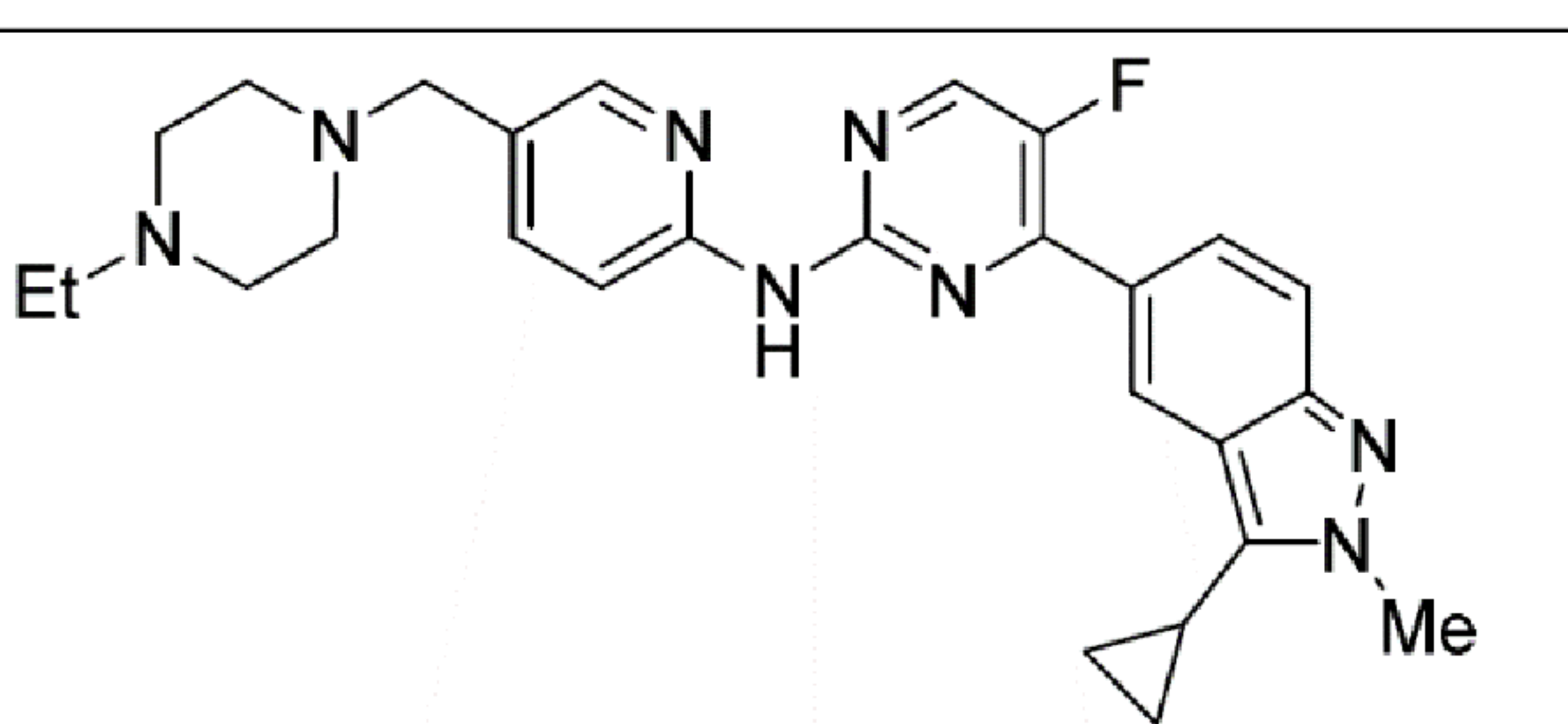
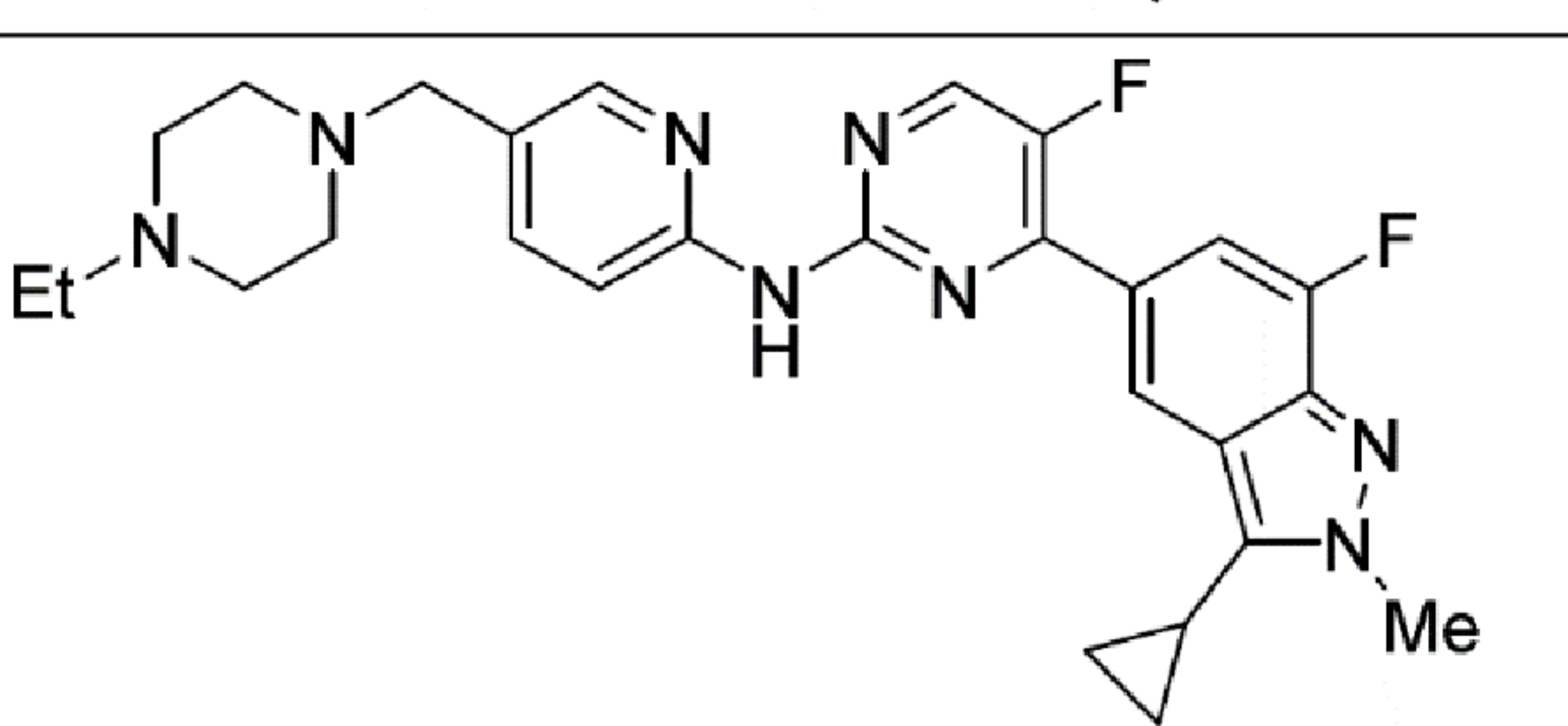
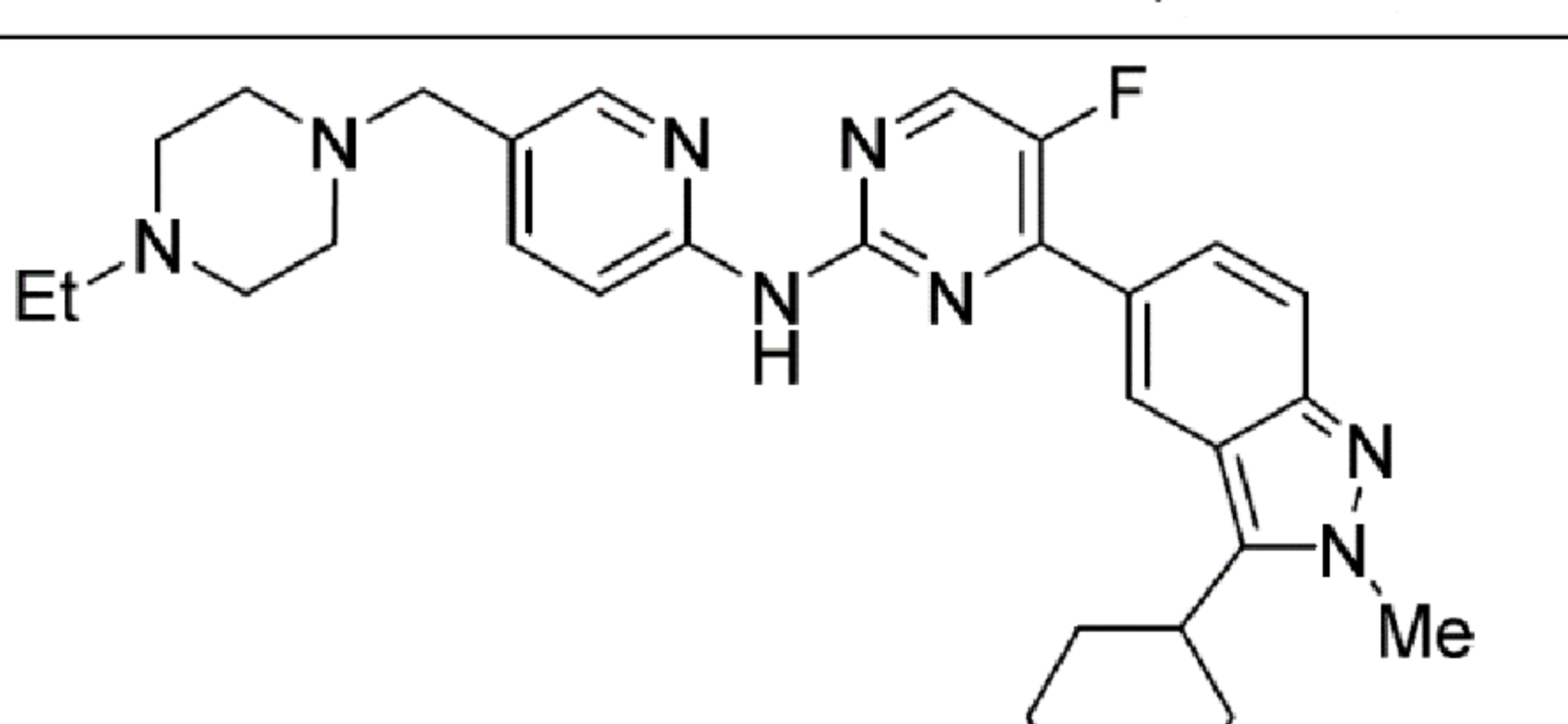
【0031】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(II)中，式(II)化合物係選自由以下組成之群：

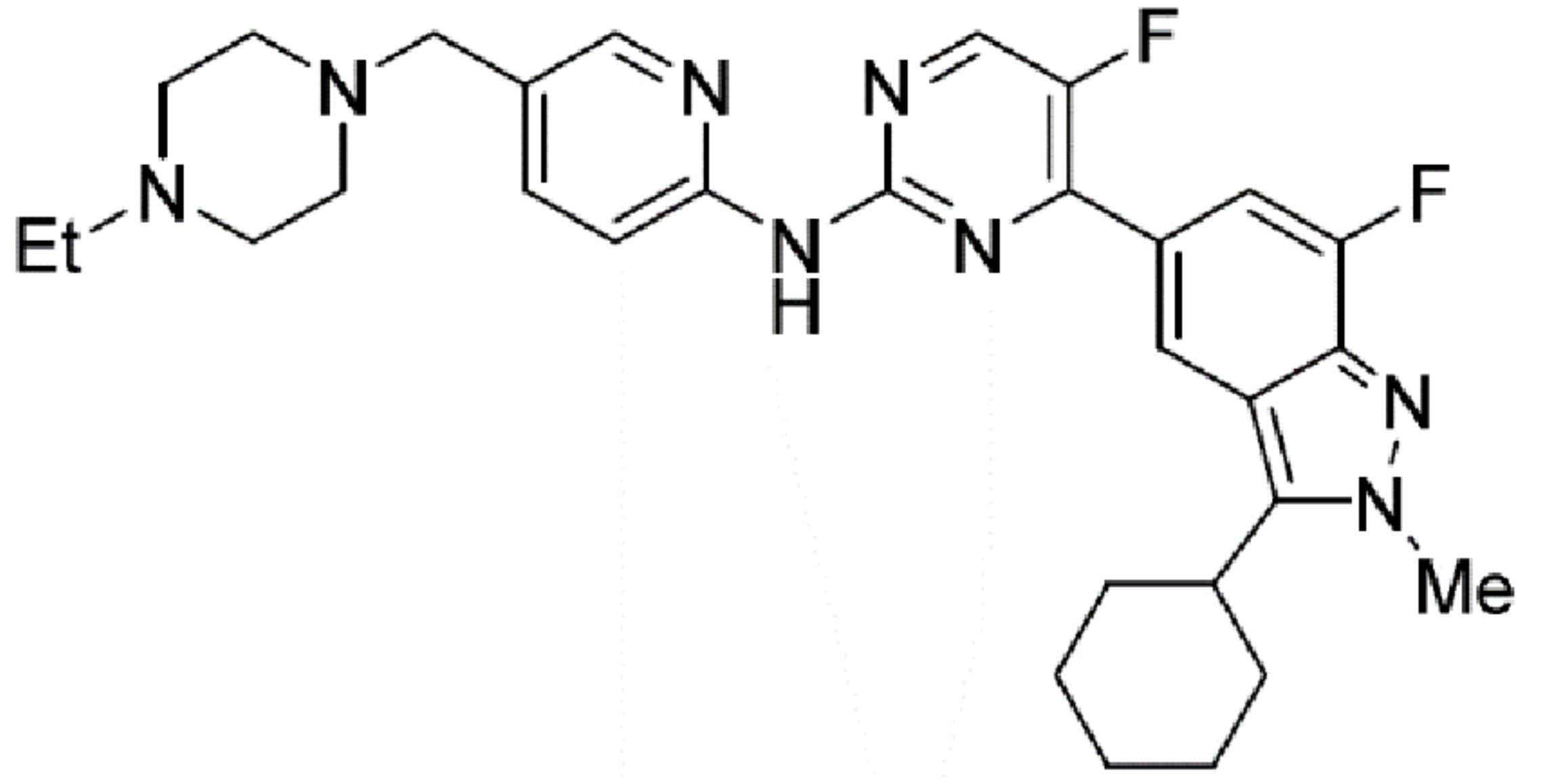
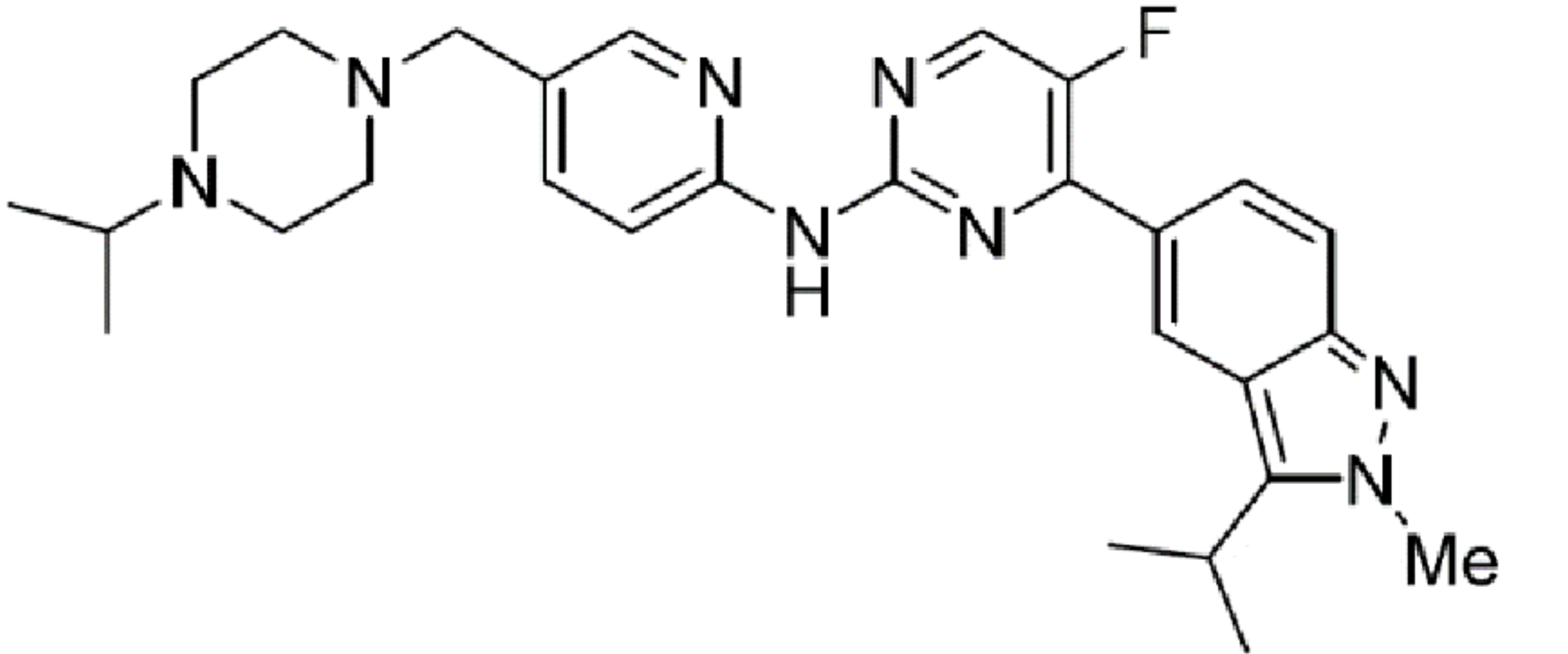
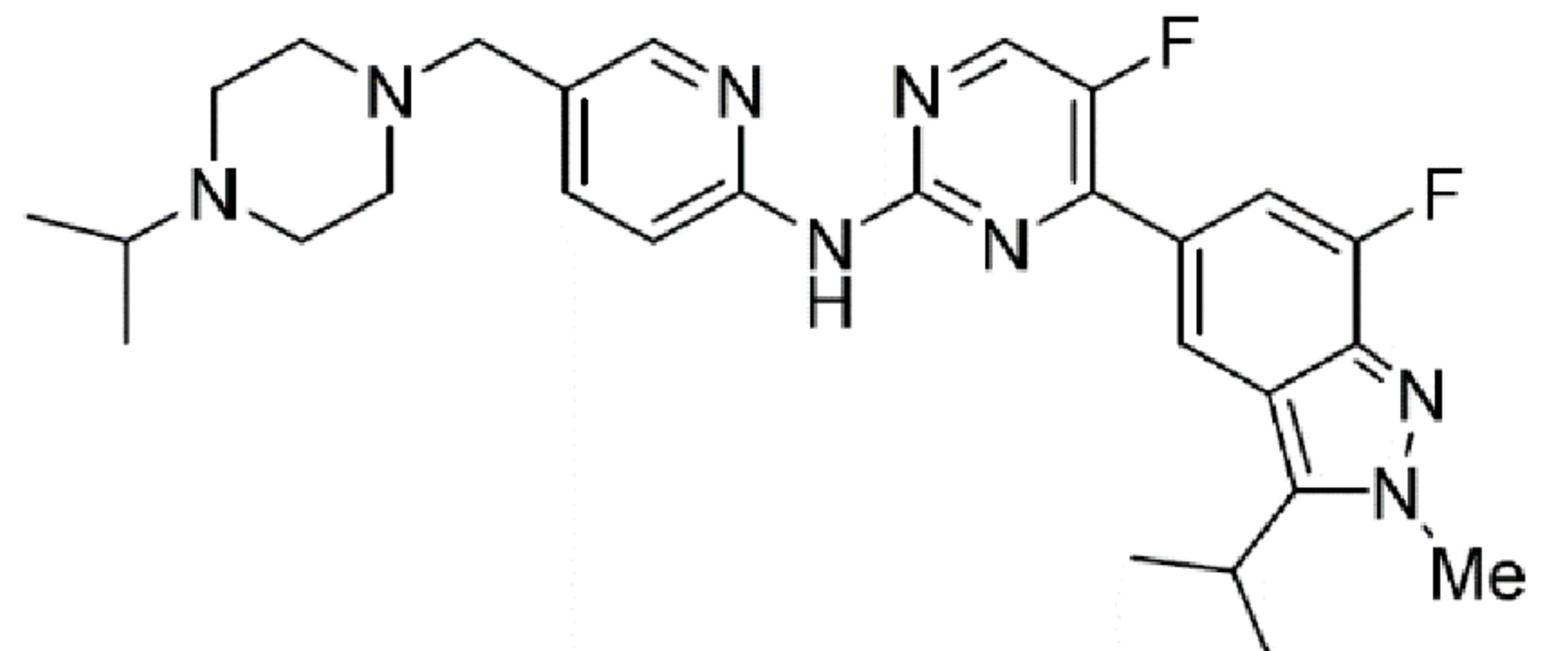
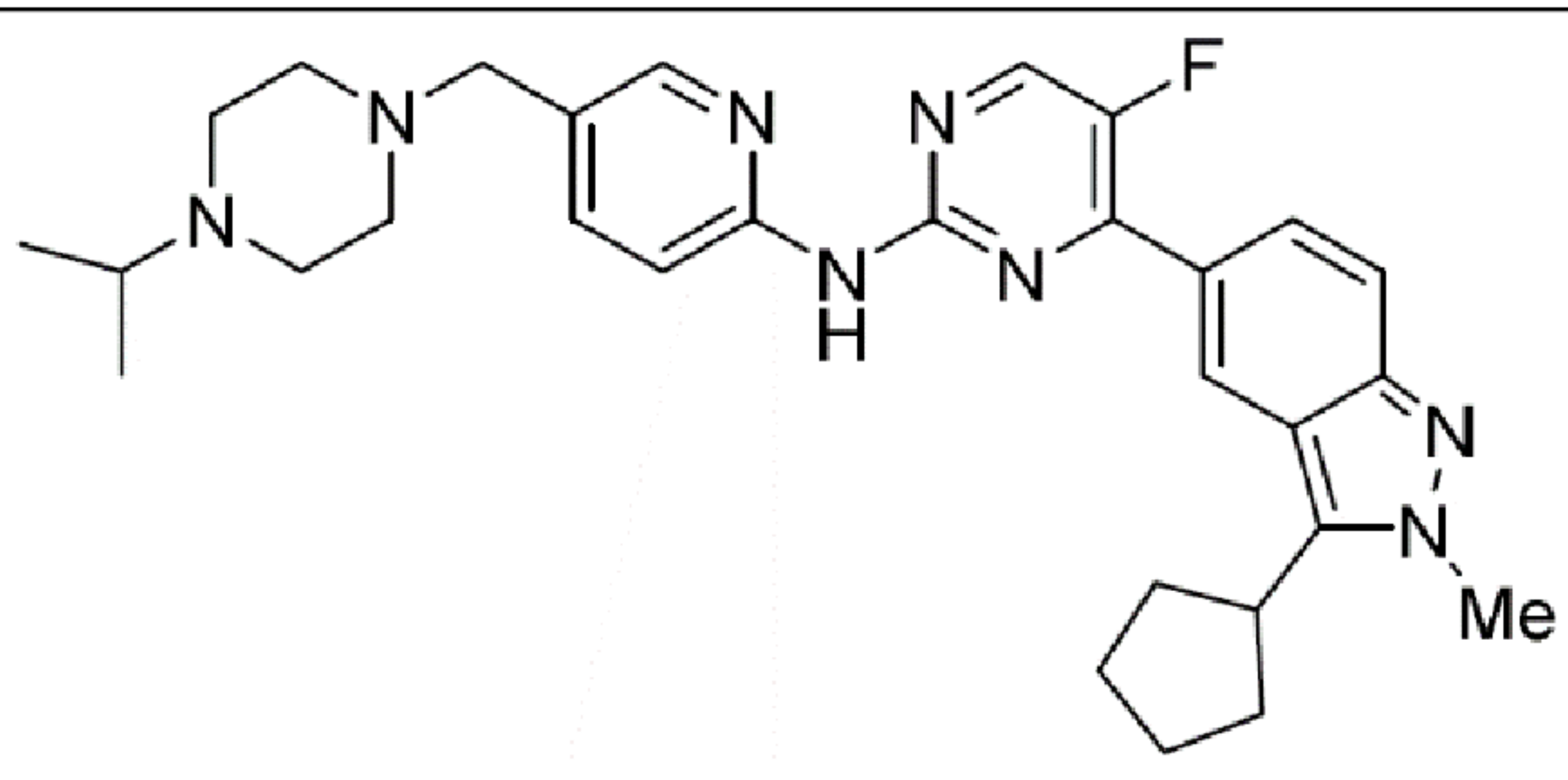
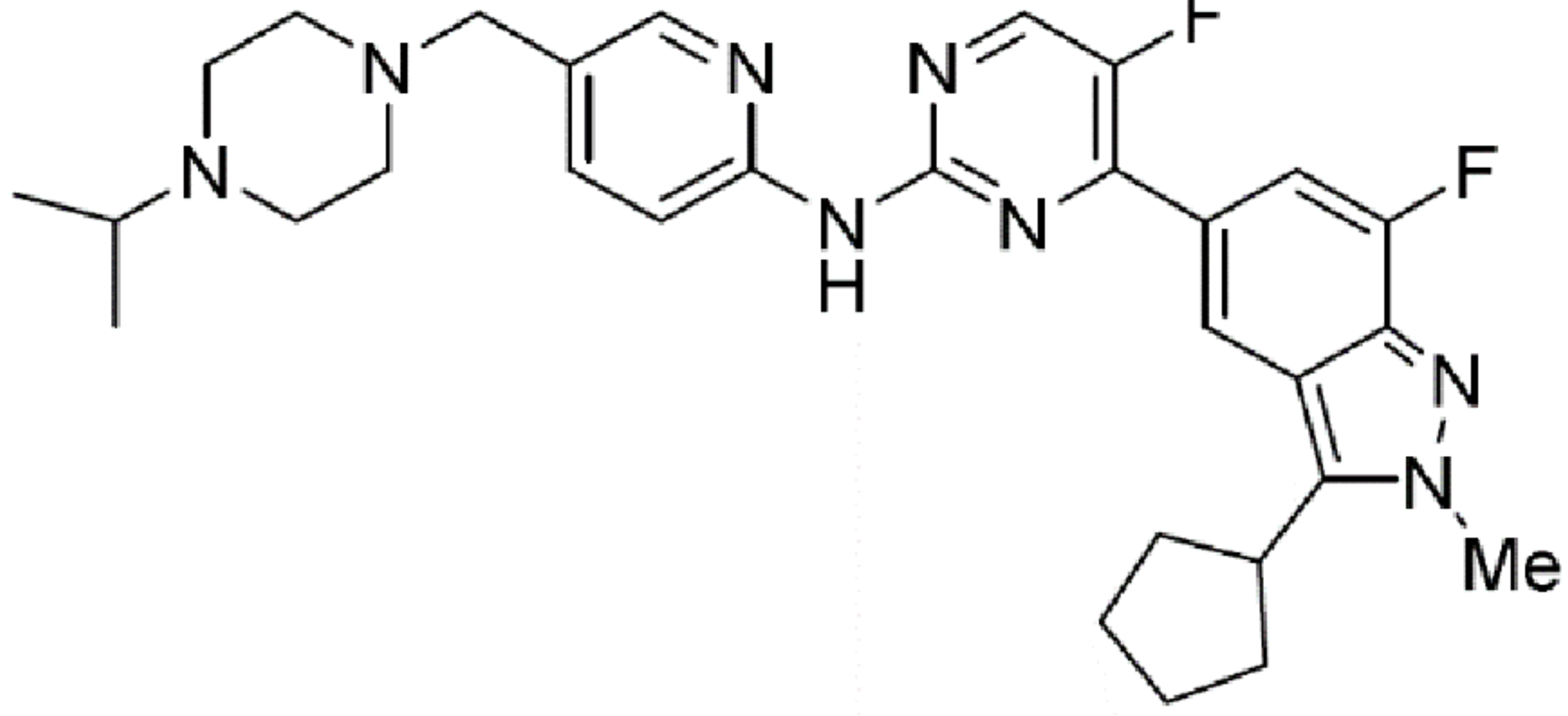
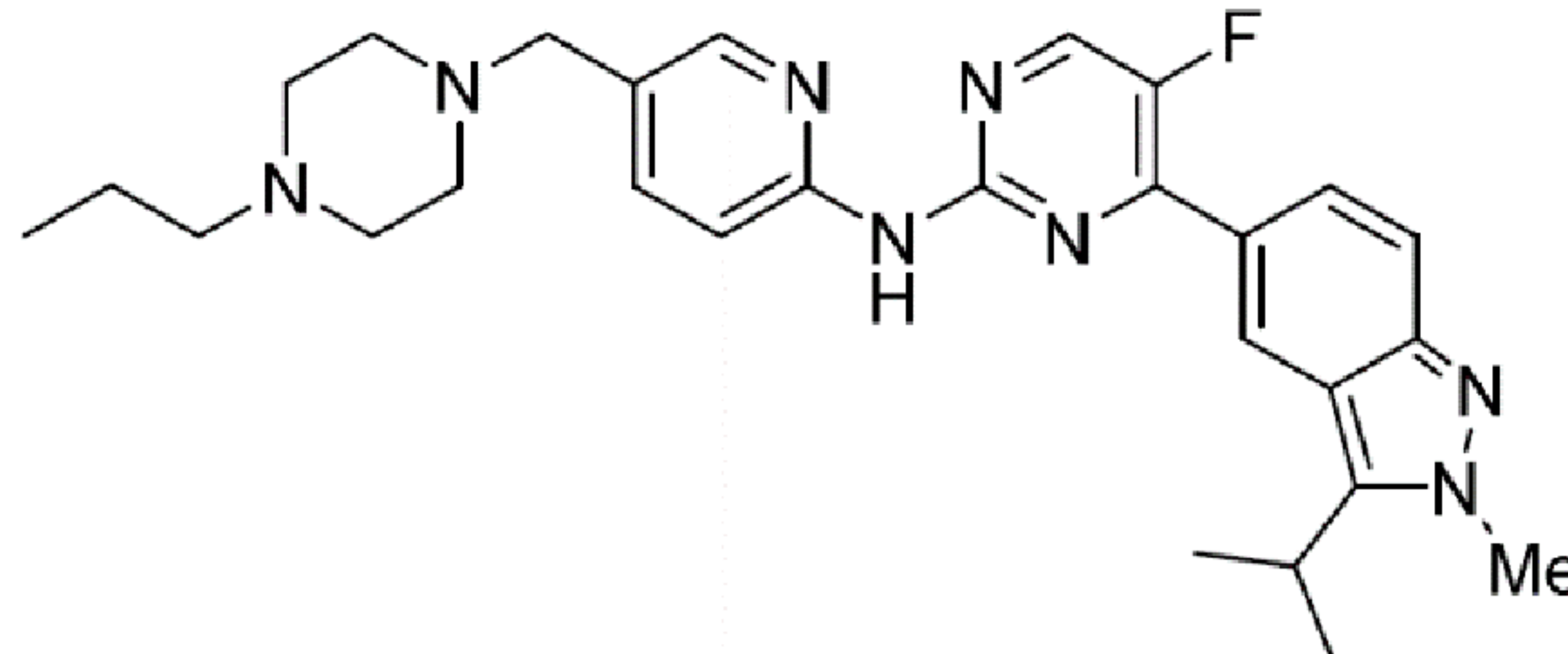
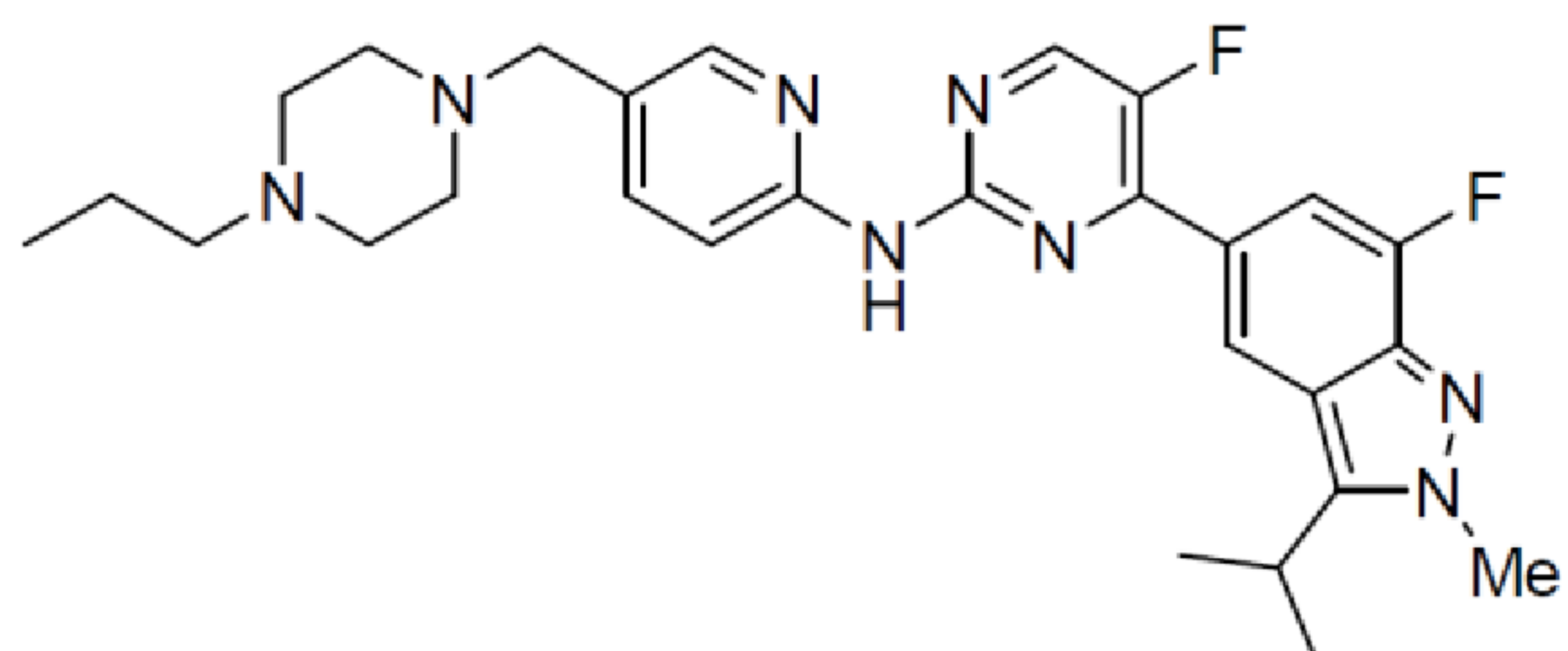


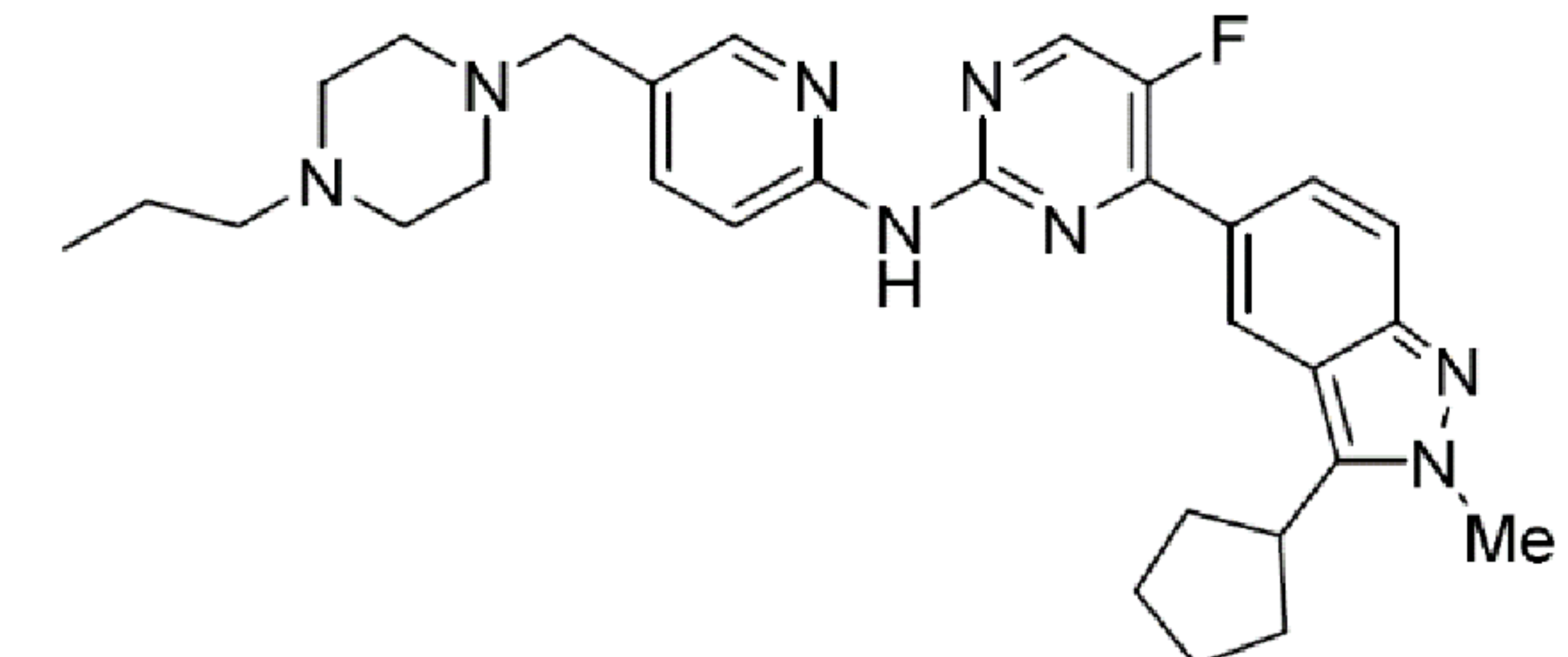
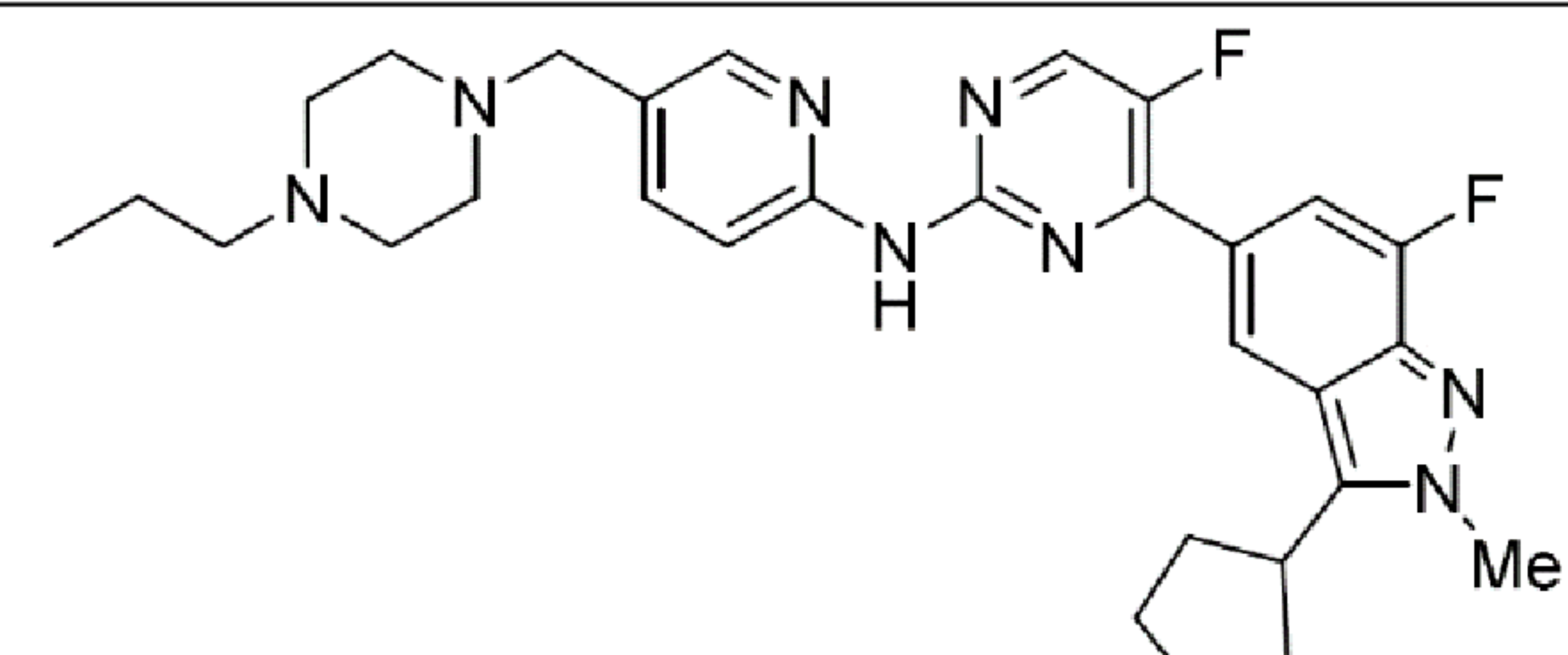
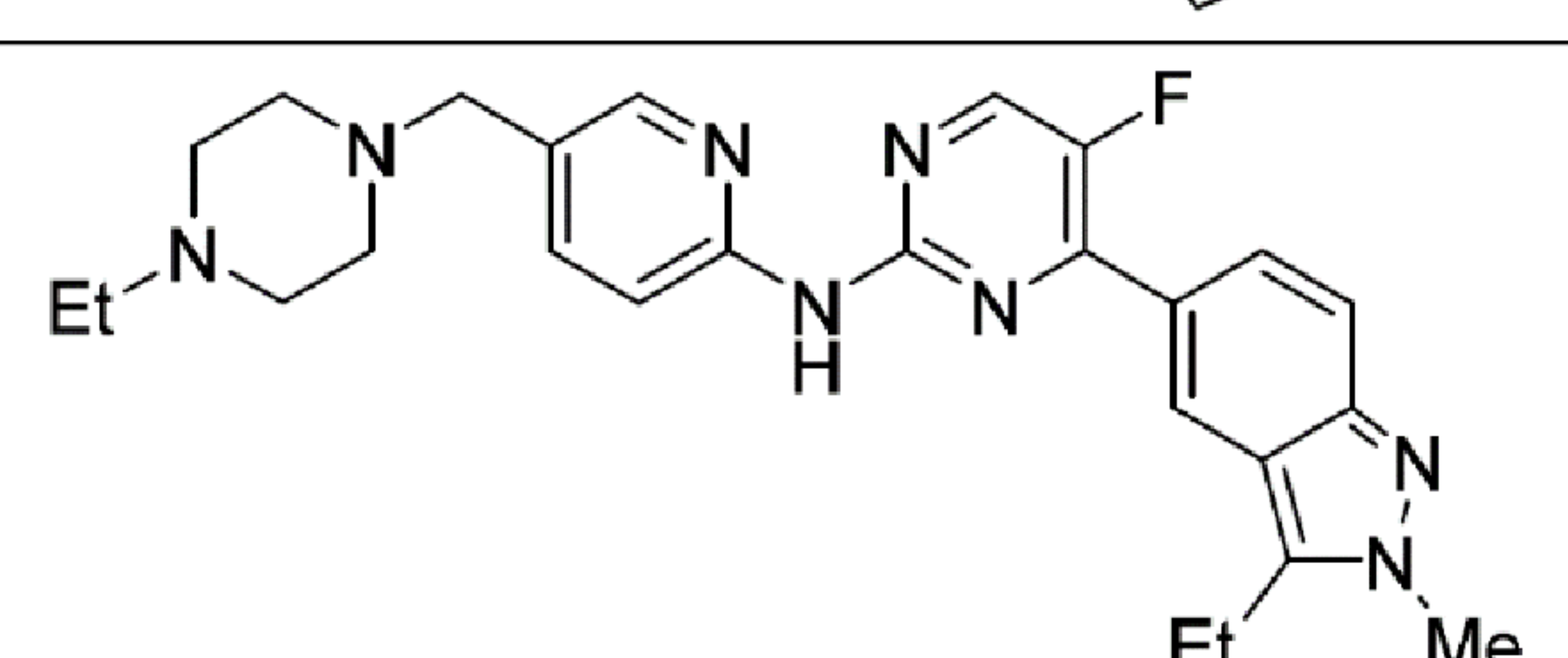
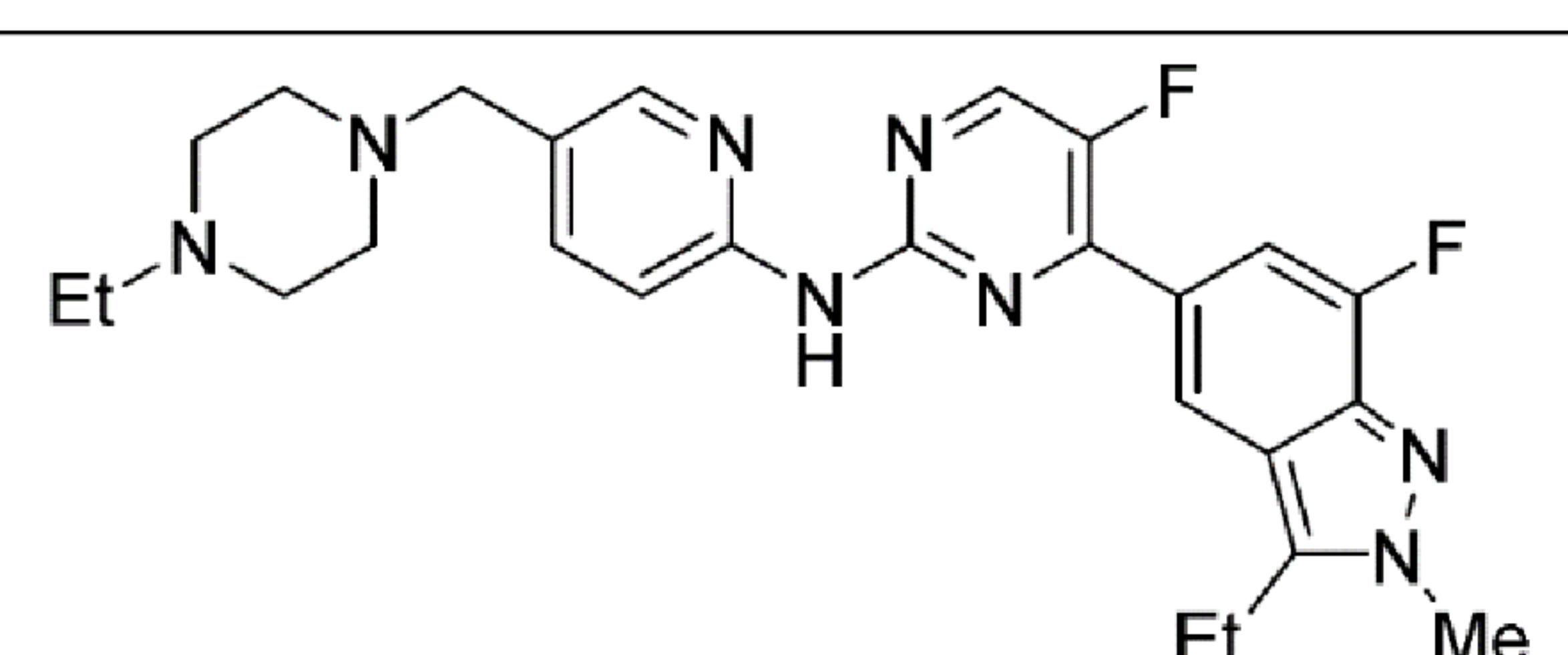
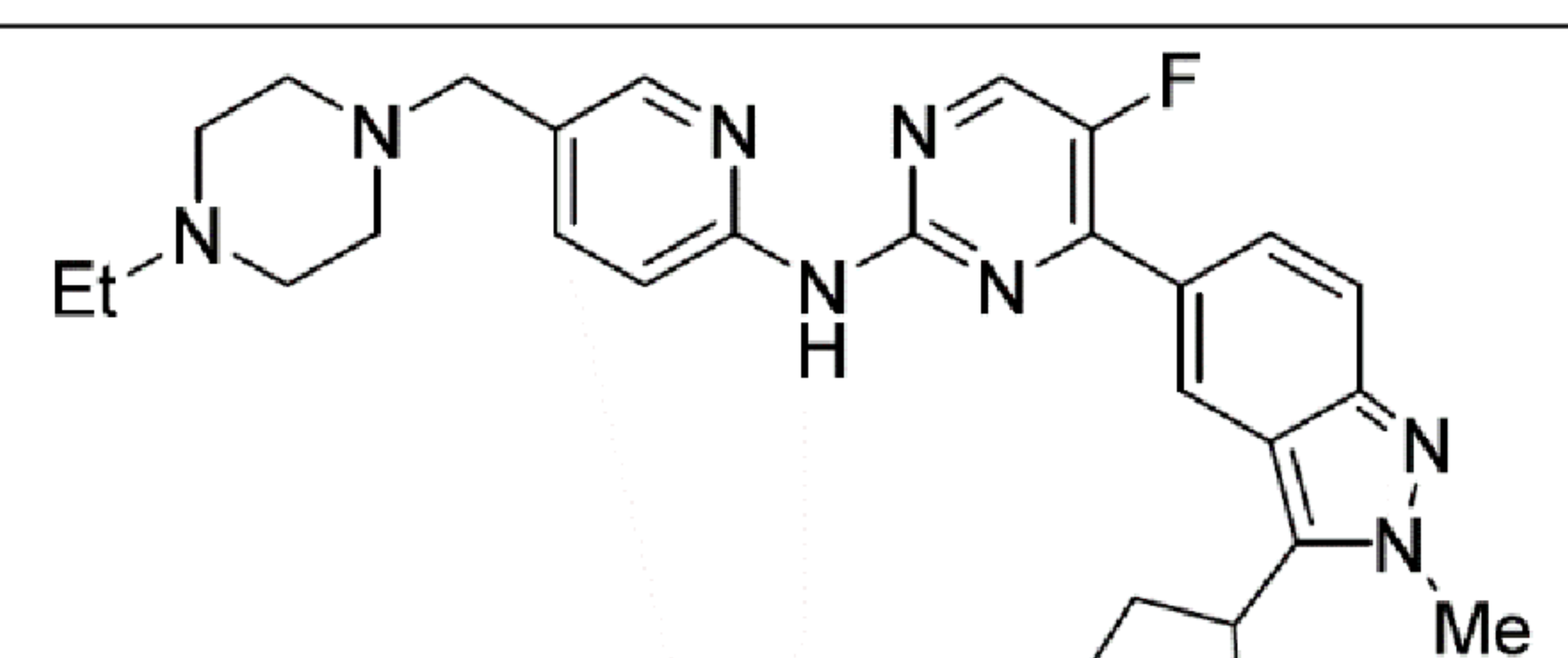
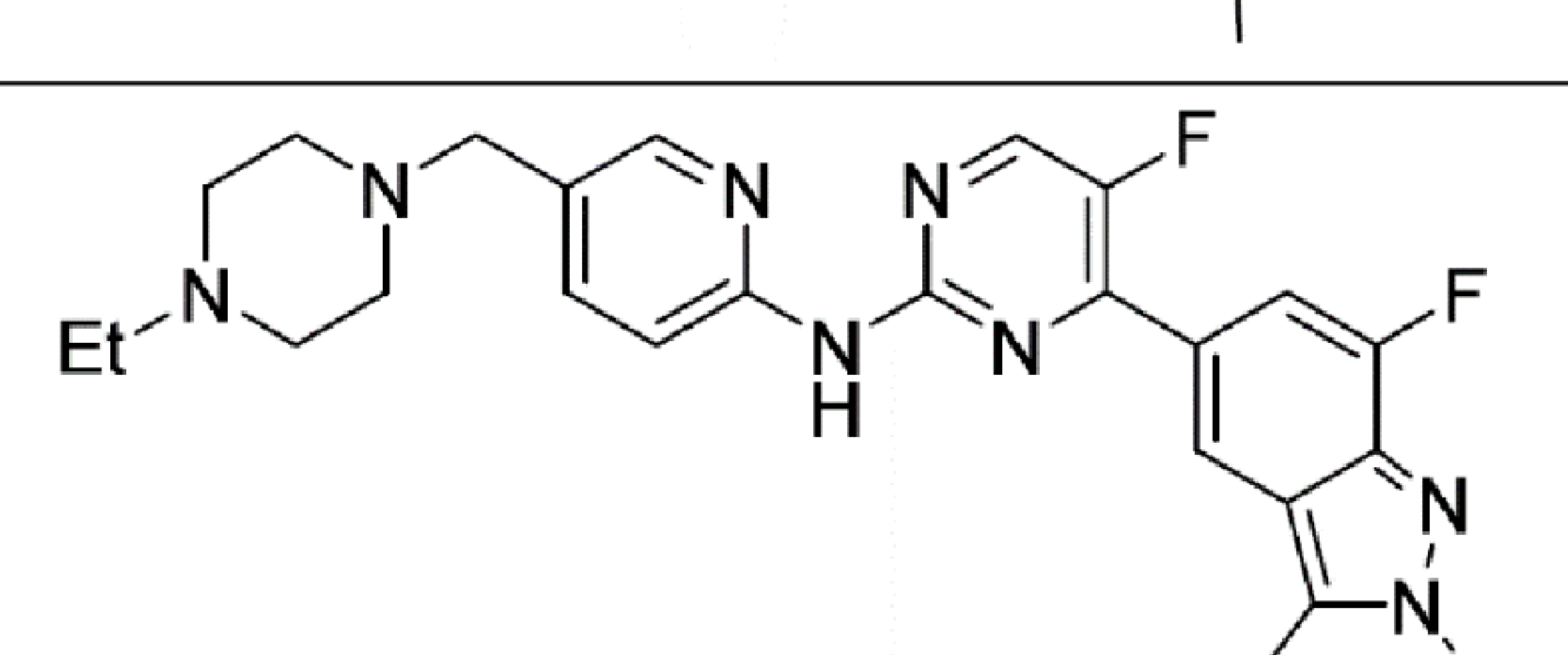
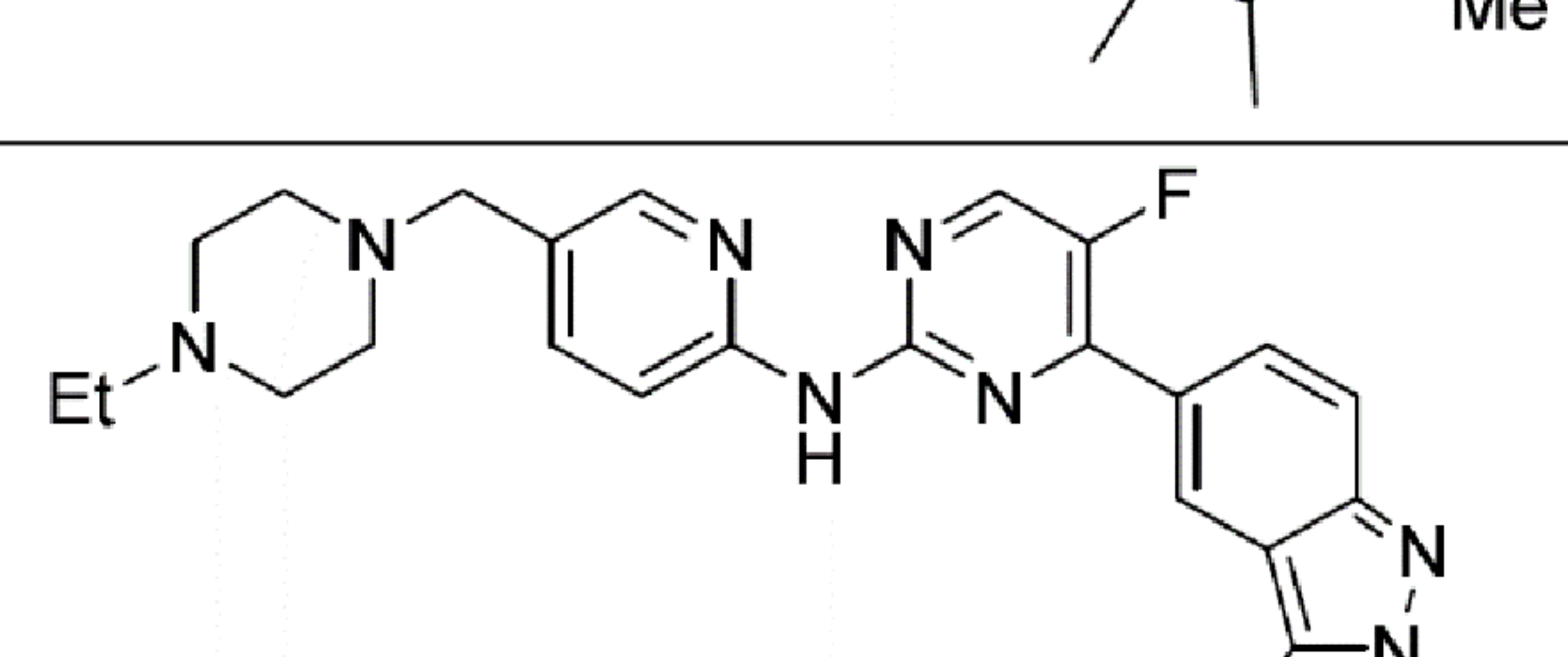
【0032】 在一個實施例中，有時較佳地，式(II)化合物係選自表1之清單。

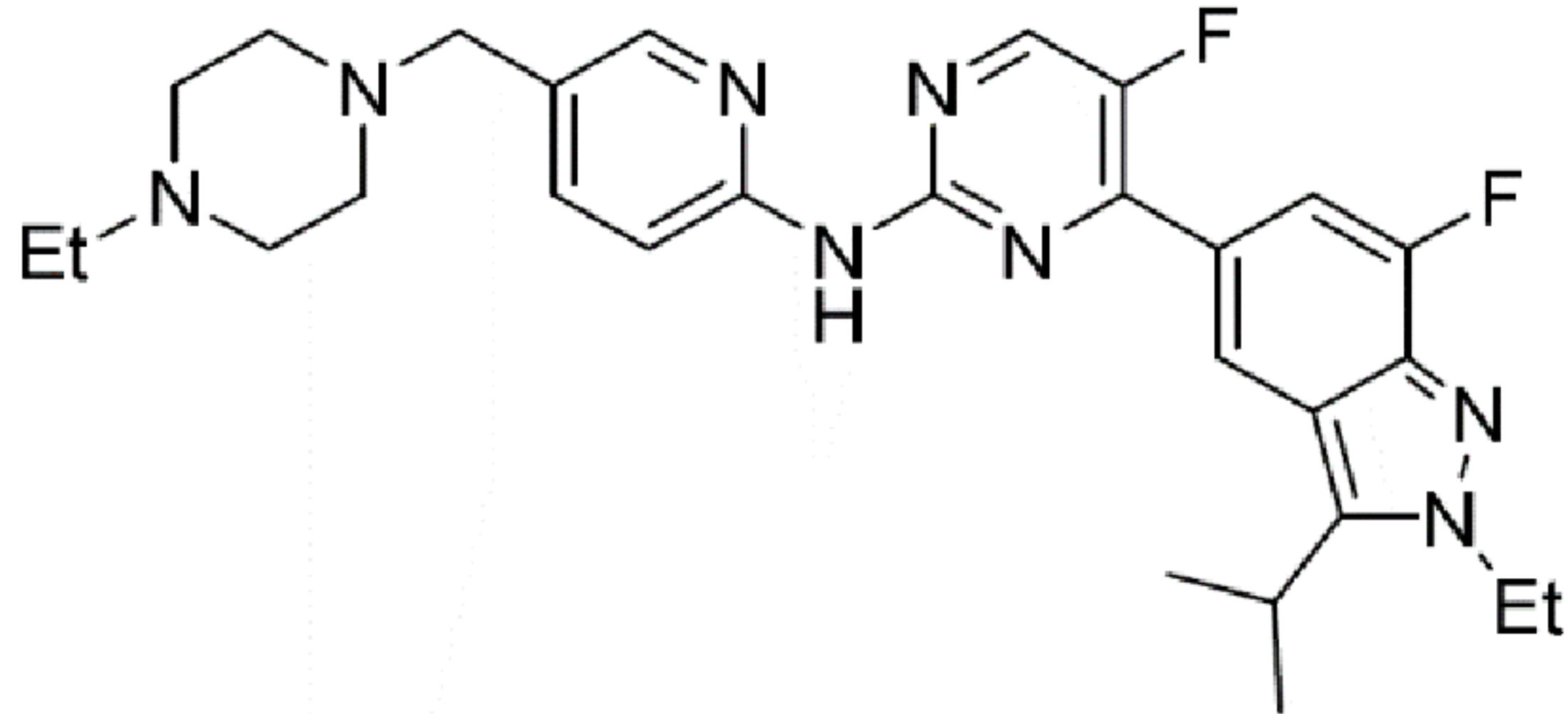
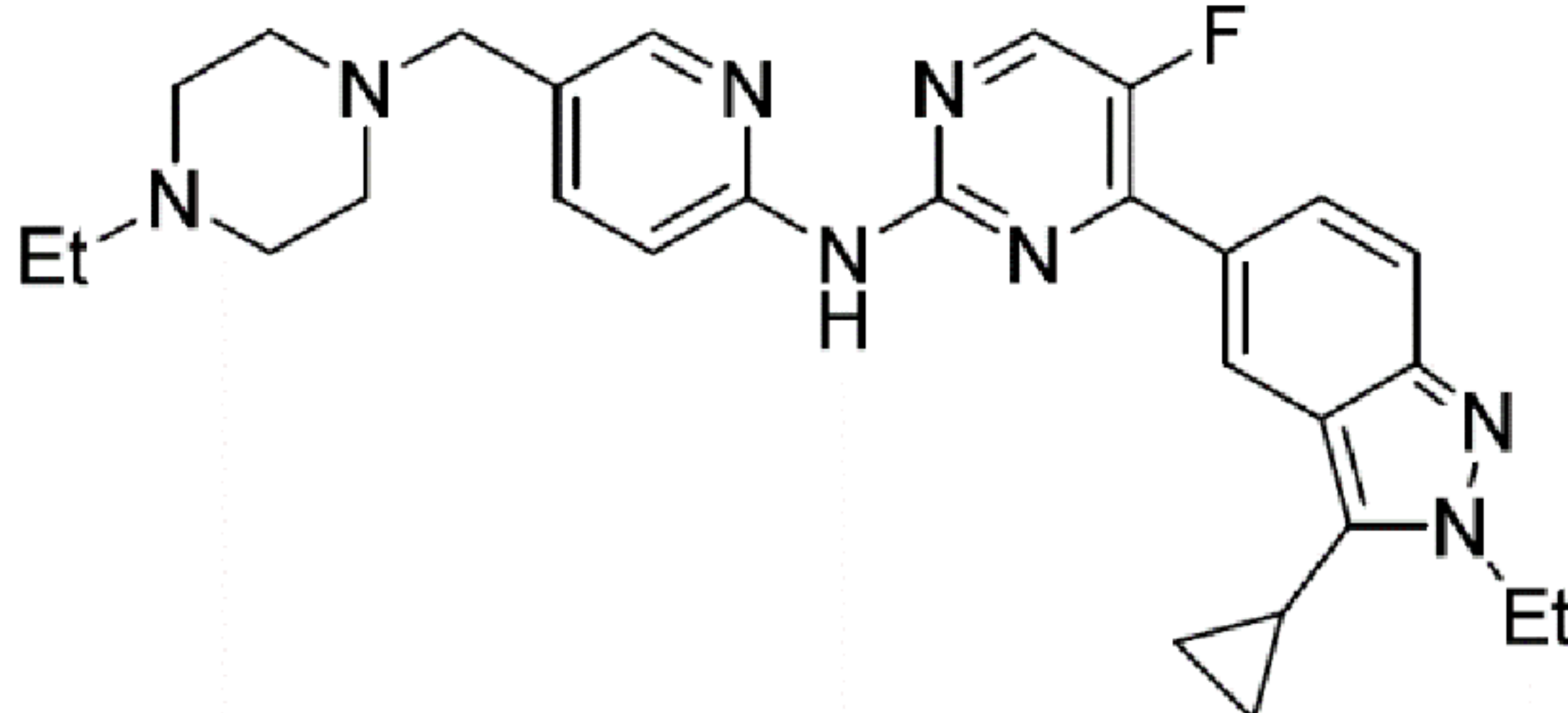
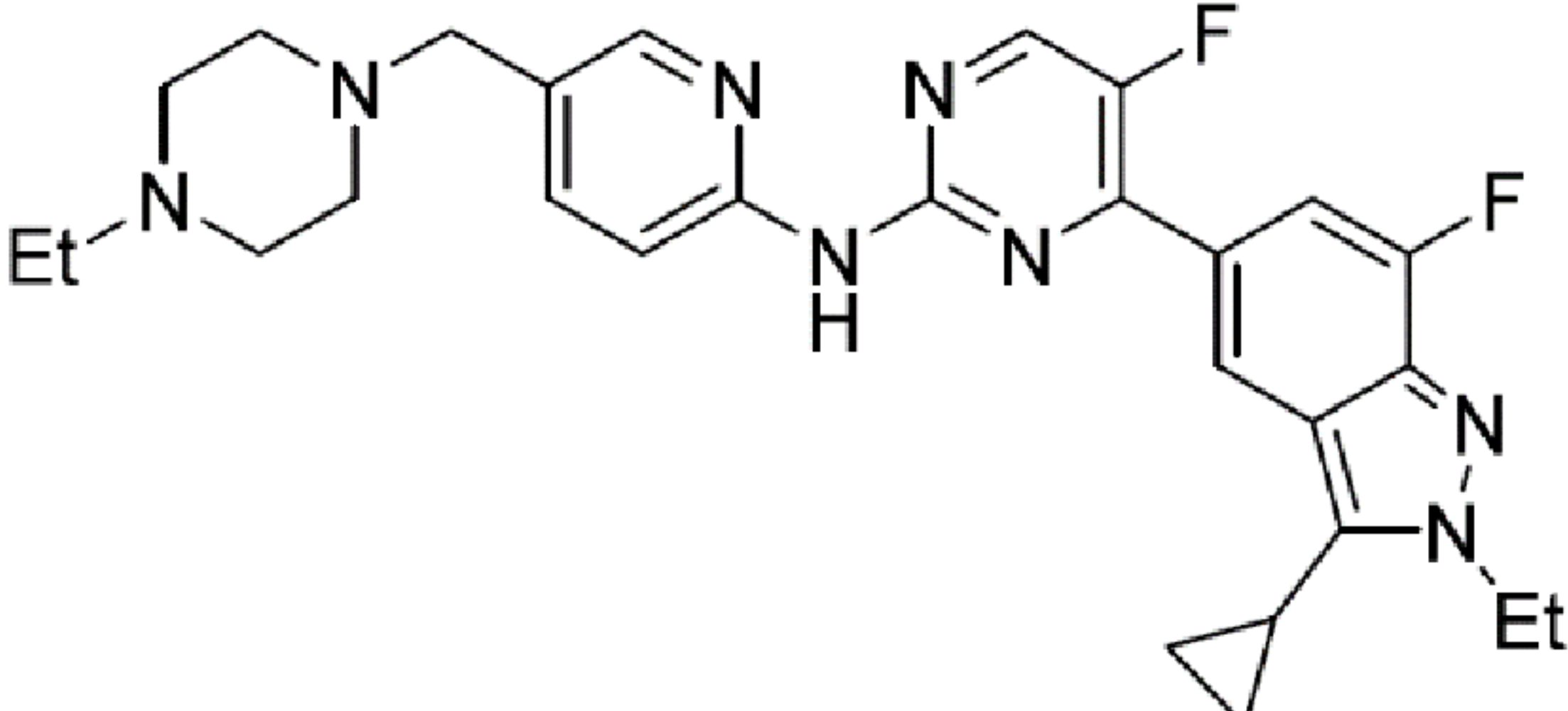
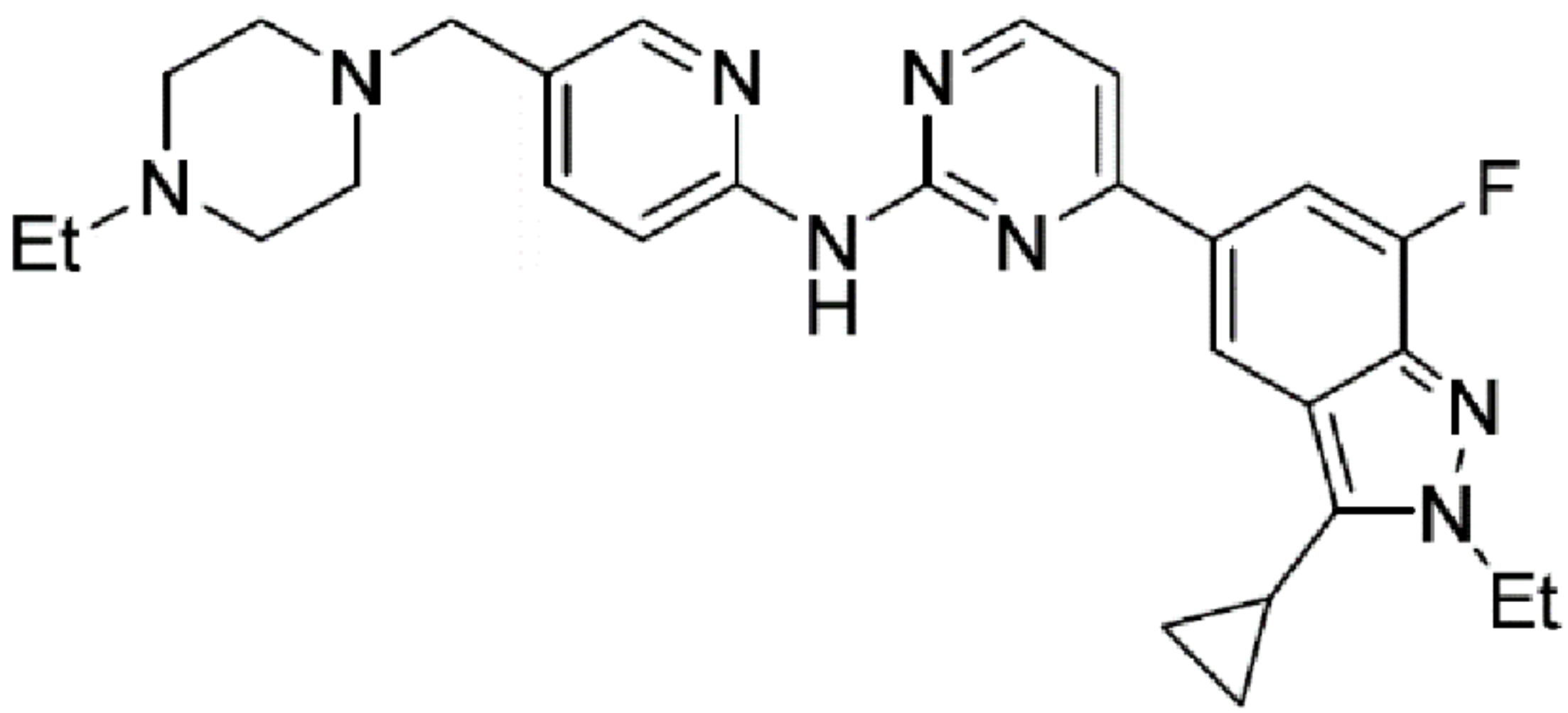
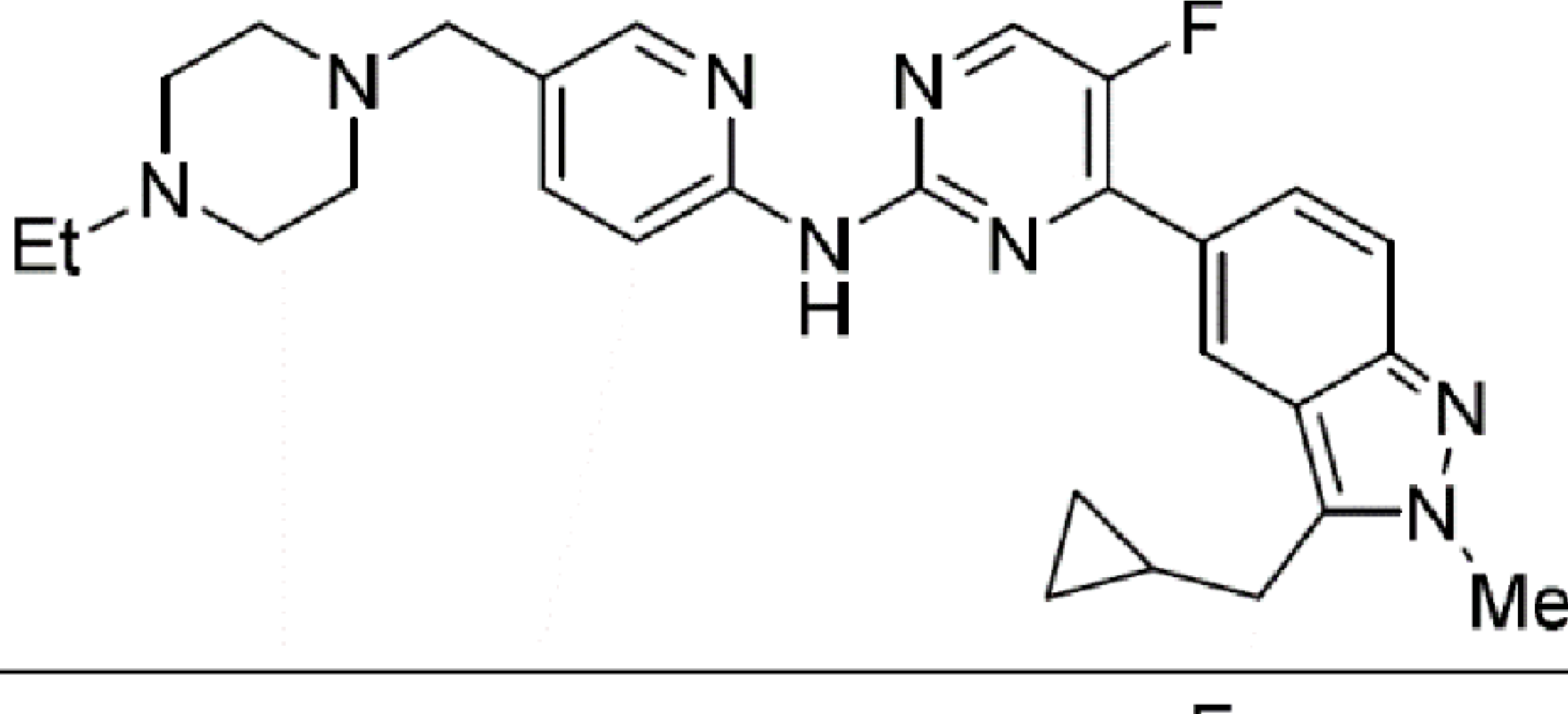
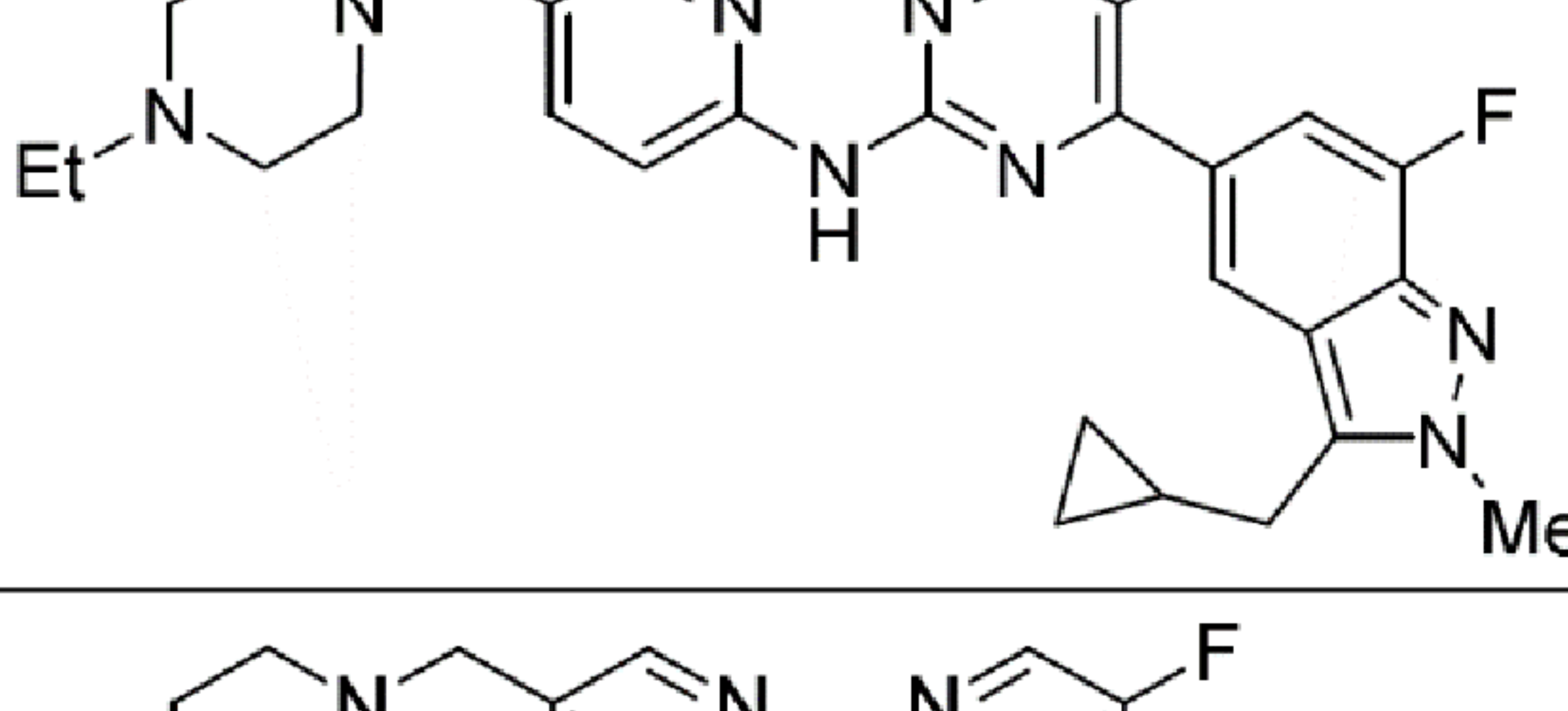
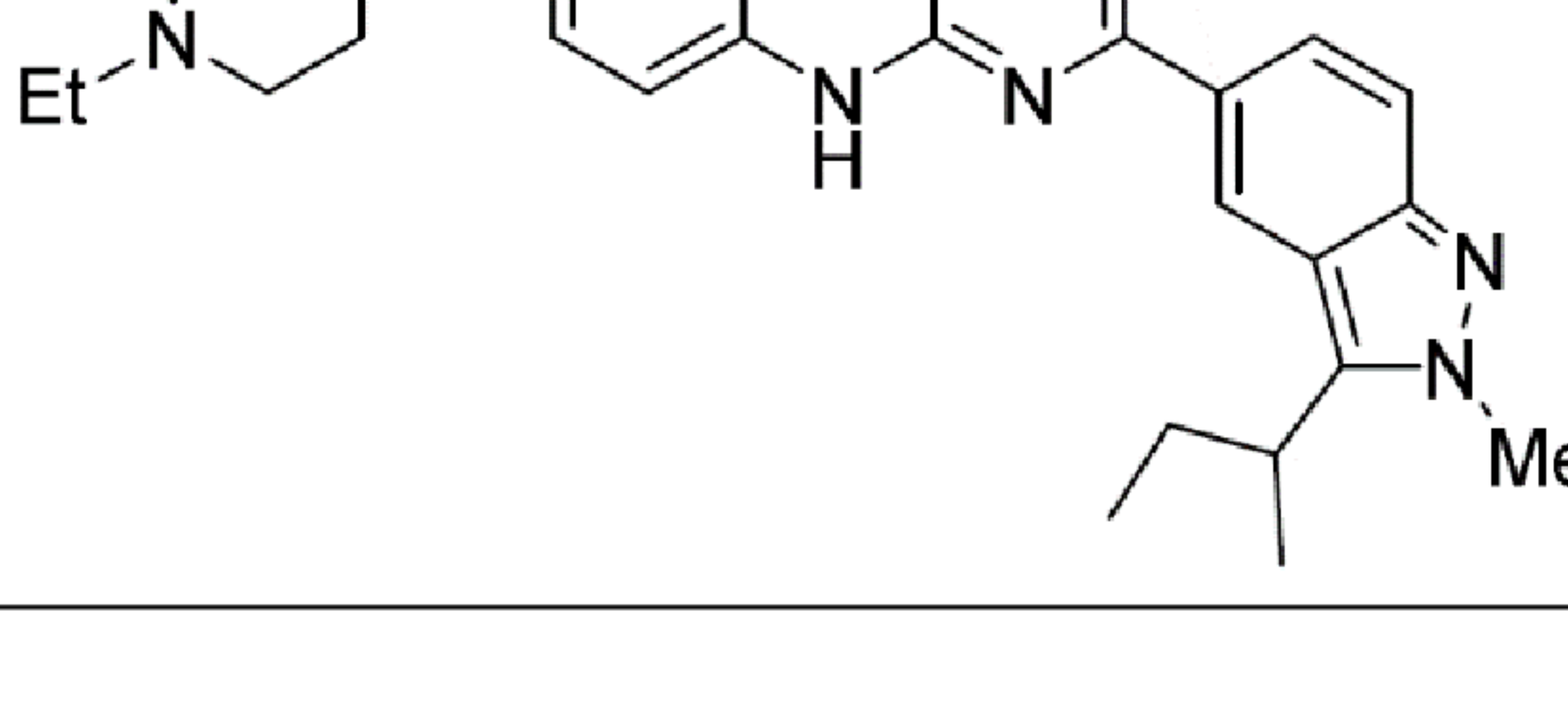
表1.化合物之選擇實例

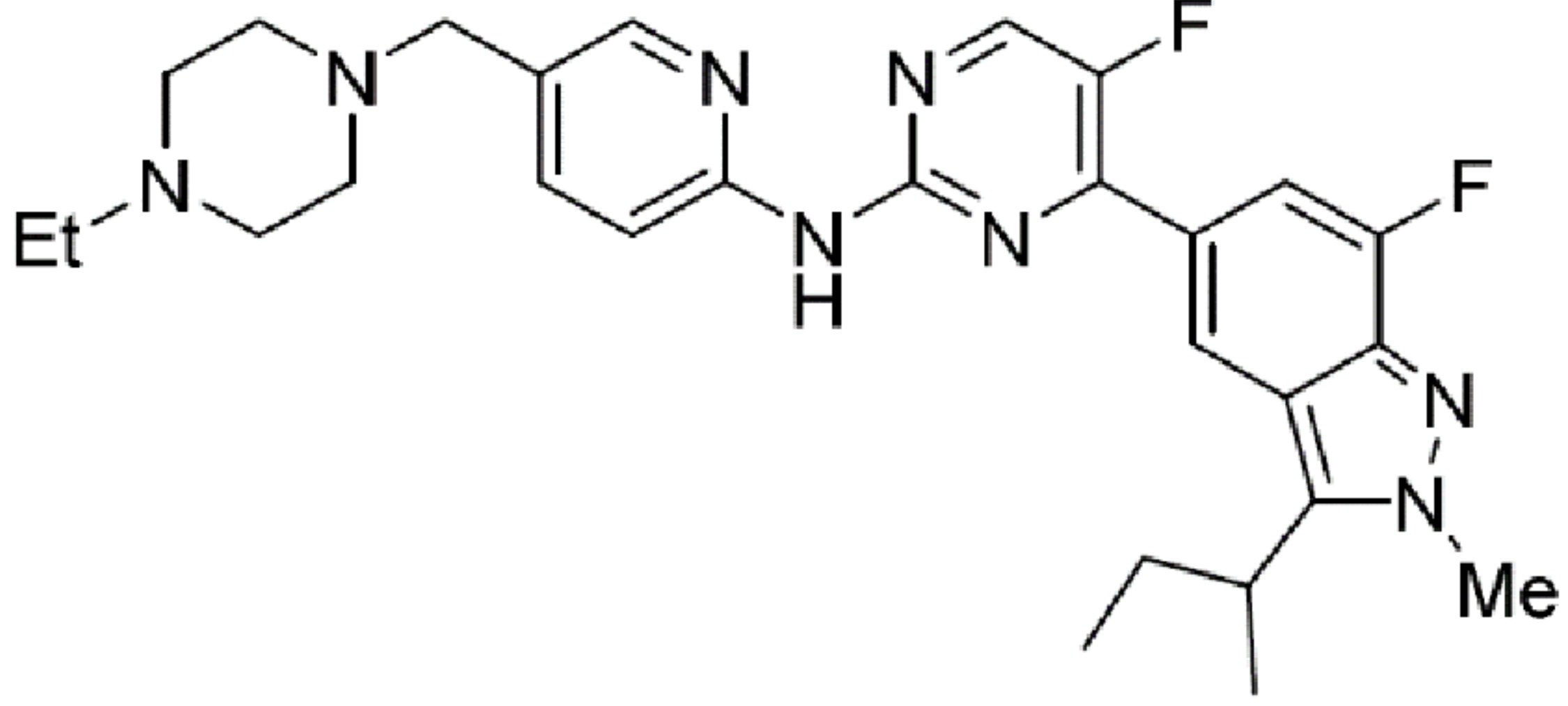
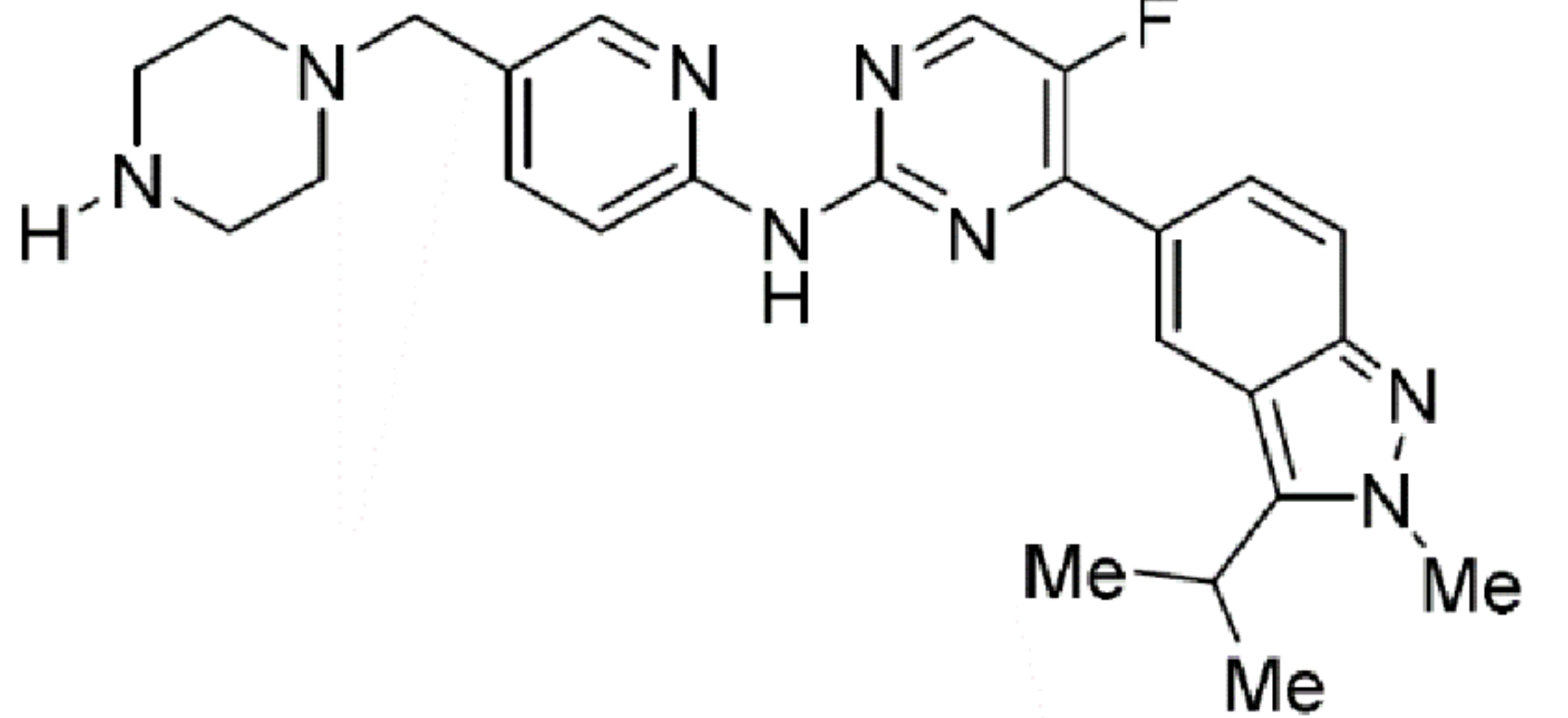
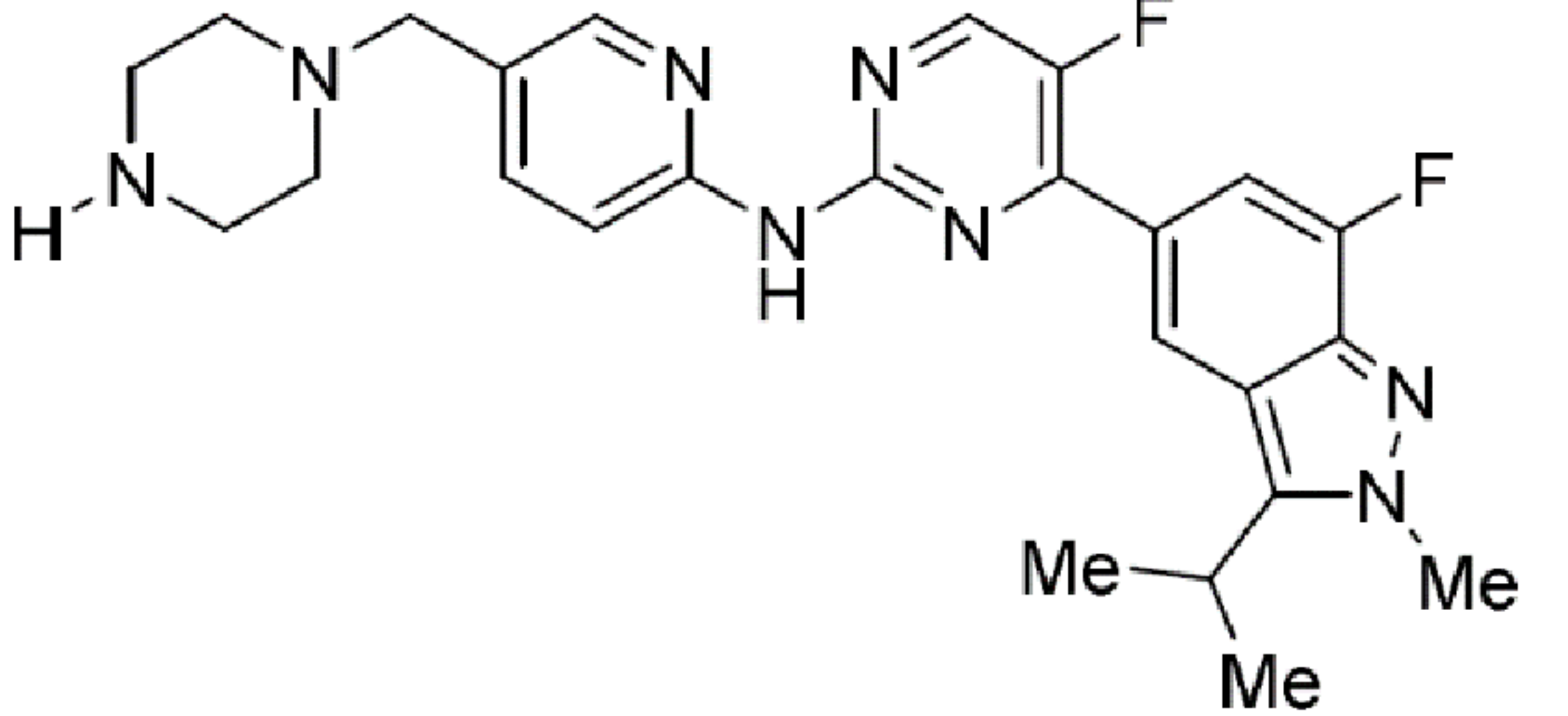
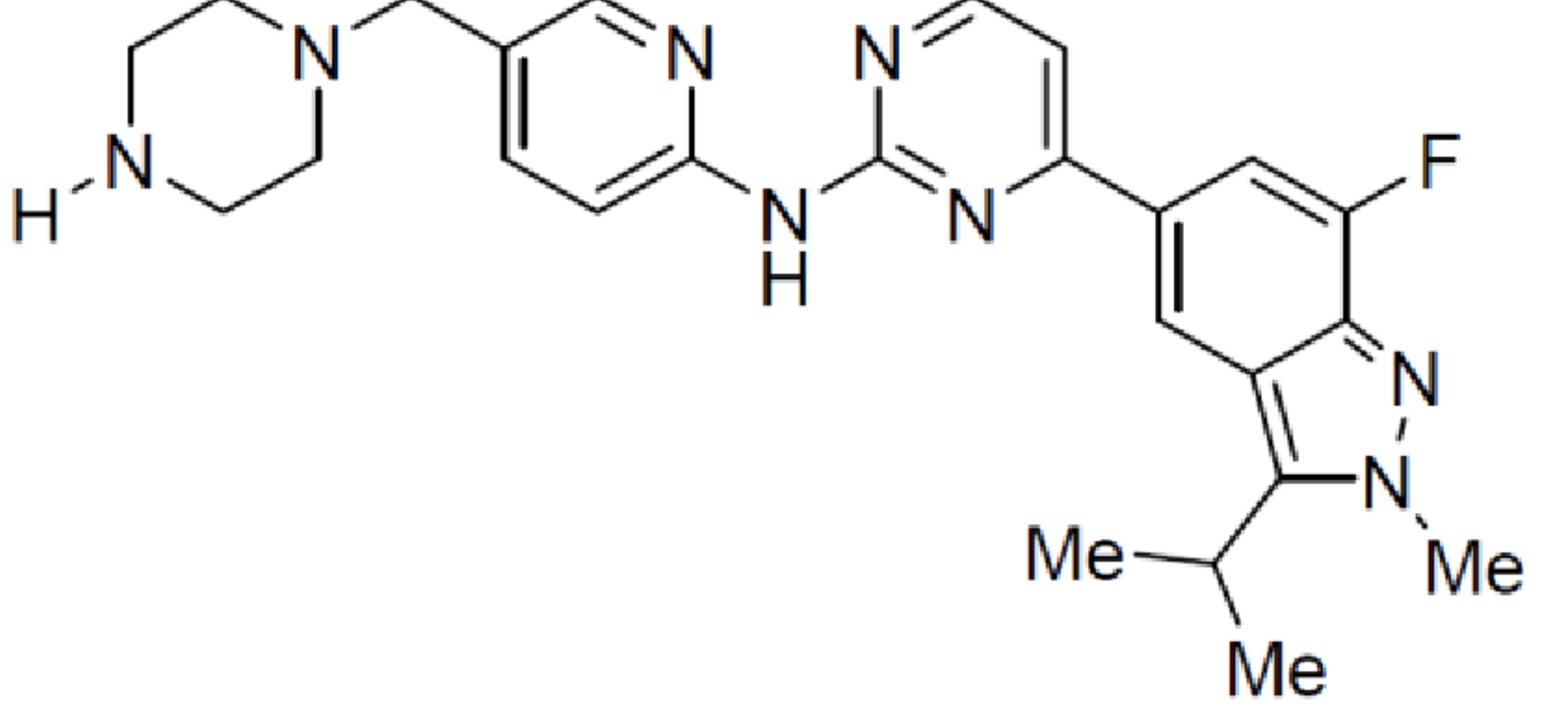
實例	結構	名稱
II-1 (或2)		<i>N</i> -(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-呋唑-5-基)嘧啶-2-胺
II-2		<i>N</i> -(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-2H-呋唑-5-基)嘧啶-2-胺

II-3		<i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-2H-呋唑-5-基)嘧啶-2-胺
II-4		4-(3-環戊基-2-甲基-2H-呋唑-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-5		4-(3-環戊基-7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-6		4-(3-環戊基-7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-7		4-(3-環丙基-2-甲基-2H-呋唑-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-8		4-(3-環丙基-7-氟-2-甲基-2H-呋唑-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-9		4-(3-環己基-2-甲基-2H-呋唑-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺

II-10		4-(3-環己基-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-11		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-異丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-12		5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-異丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-13		4-(3-環戊基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((4-異丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-14		4-(3-環戊基-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((4-異丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-15		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-16		5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

II-17		4-(3-環戊基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-18		4-(3-環戊基-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-丙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-19		4-(3-乙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-20		4-(3-乙基-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-21		4-(3-(第二丁基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-22		4-(3-(第二丁基)-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-23		4-(2-乙基-3-異丙基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺

II-24		4-(2-乙基-7-氟-3-異丙基-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-25		4-(3-環丙基-2-乙基-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-26		4-(3-環丙基-2-乙基-7-氟-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-27		4-(3-(環丙基甲基)-2-甲基-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-28		4-(3-(環丙基甲基)-7-氟-2-甲基-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-29		4-(3-環丙基-2-乙基-7-氟-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-30		4-(3-(第二丁基)-2-甲基-2H-𠵿唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌咩-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺

II-31		4-(3-(第二丁基)-7-氟-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺
II-32		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-33		5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
II-34		4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-N-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

【0033】 可用於本發明之式(II)之CDK4/6抑制劑之其他實例包括在WO 2019/148161中所揭示之彼等，該申請案以全文引用之方式併入本文中，如同在本文中闡述本申請案之全文一般。

【0034】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中：

G係選自由以下組成之群：*1H*-吡啶-3-基、1-甲基-*1H*-吡啶-3-基、1-(2-氟乙基)-*1H*-吡啶-3-基、1,2-二甲基-*1H*-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1-甲基-*1H*-吡啶-3-基及2-甲基-2*H*-吡啶-3-基。

【0035】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中：

R⁵係選自C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取

代之吡咯啉基、經取代或未經取代之哌啉基、 $R^7R^8N-(CH_2)_n-$ ($n = 1$ 至 5)、 $R^7R^8N-(C_3-C_6\text{環烷基})-(CH_2)_m-$ ($m = 1$ 至 3)，其中 R^7 及 R^8 相同或不同且獨立地選自氫及低碳數烷基。

【0036】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中：

R^5 係選自甲基、1-(二甲胺基)-環丙基甲基、3-(二甲胺基)環丁基、1-甲基吡啶-3-基、(*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基、(*S*)-1-甲基吡咯啉-3-基以及1-甲基哌啶-4-基及2-二甲胺基-乙基。

【0037】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中， R^1 為氫、鹵素或甲基。

【0038】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中， R^1 為氫。

【0039】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中， R^2 為氫或鹵素。

【0040】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中， R^4 為氫。

【0041】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中：

R^2 為氫、F或Cl；

R^3 為氫、F、Cl、或 $-CF_3$ ；且

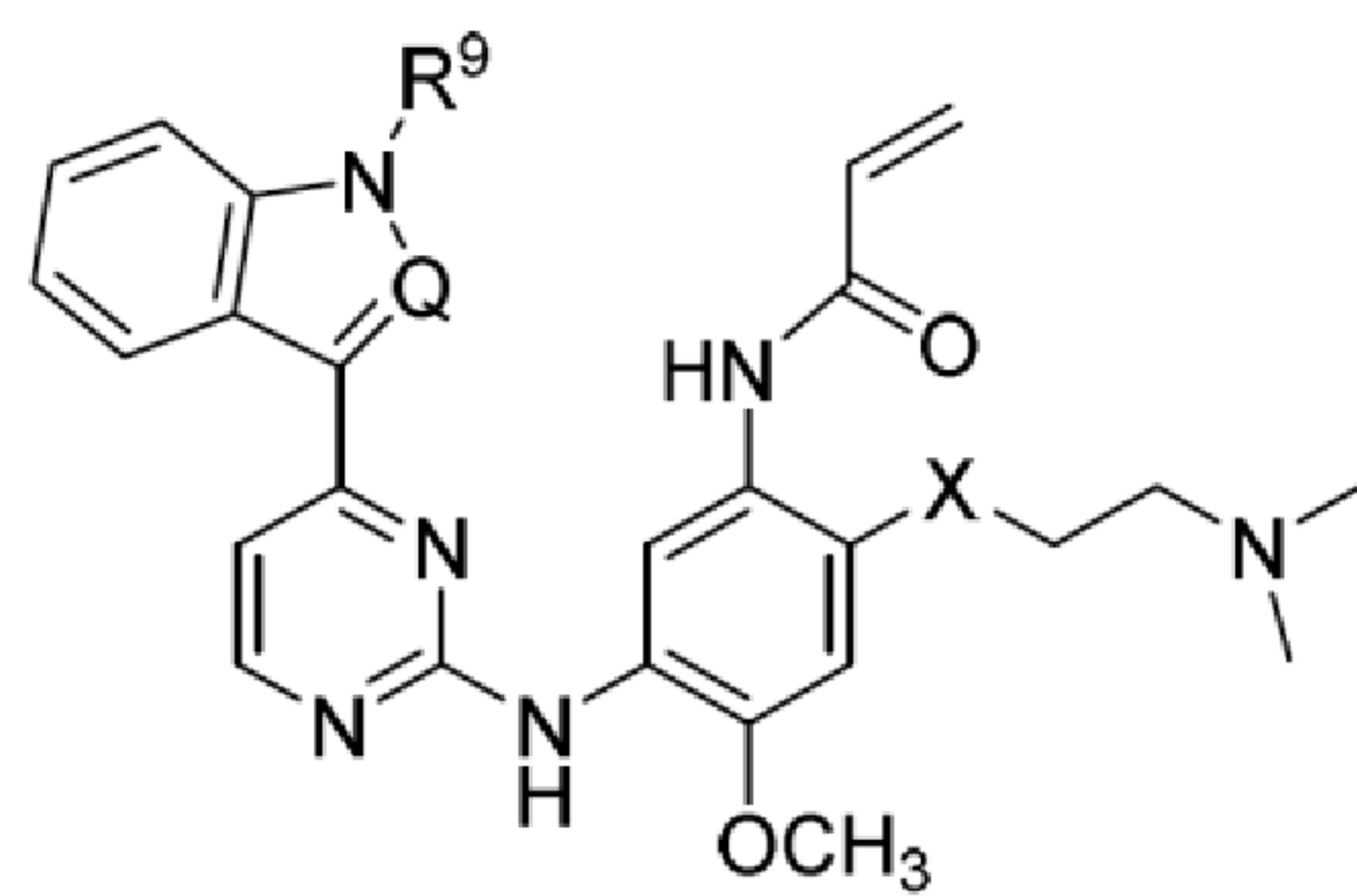
R^4 為氫。

【0042】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中，X為氧。

【0043】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中，X為硫。

【0044】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(I)中，X為 $-CH_2-$ 。

【0045】 在一個實施例中，有時較佳地，式(I)化合物為式(Ia)化合物：



(Ia) ,

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

X為O、S或CH₂；

Q為C-R¹⁰或N；

R⁹為CH₃或CH₂CH₂F；且

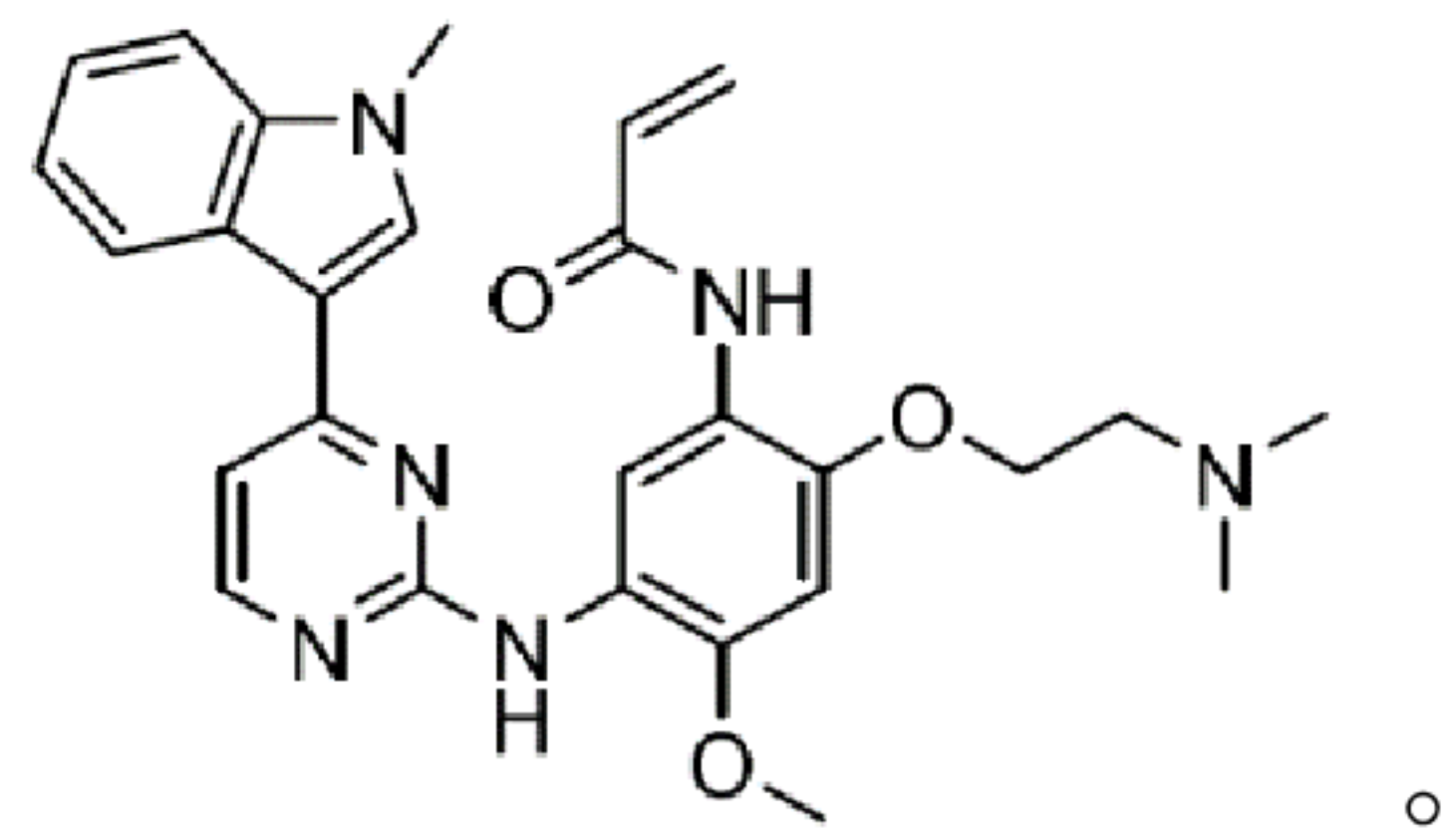
R¹⁰為H或CH₃。

【0046】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，Q為C-R¹⁰。

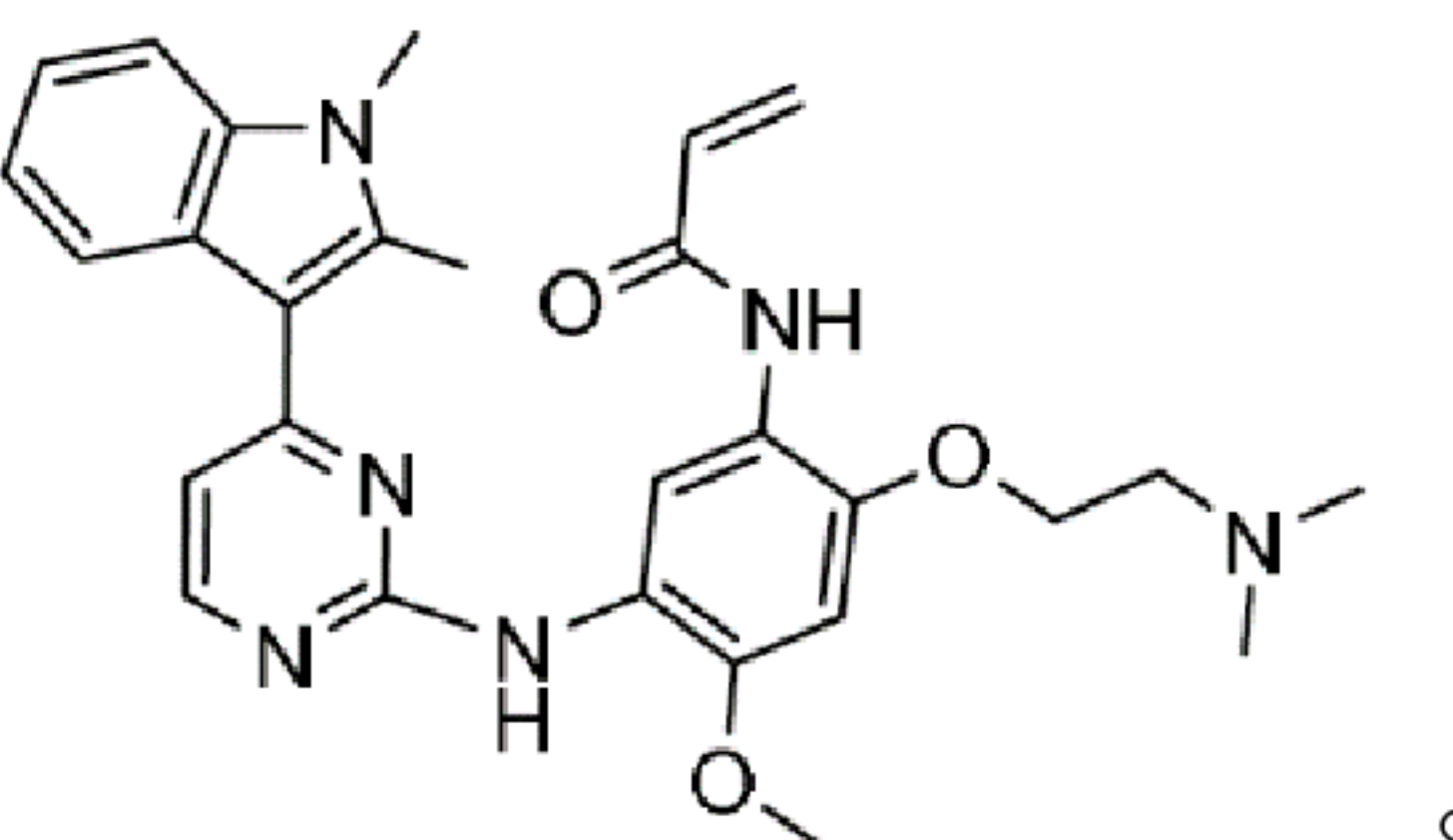
【0047】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，R⁹為CH₃。

【0048】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，X為O。

【0049】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：

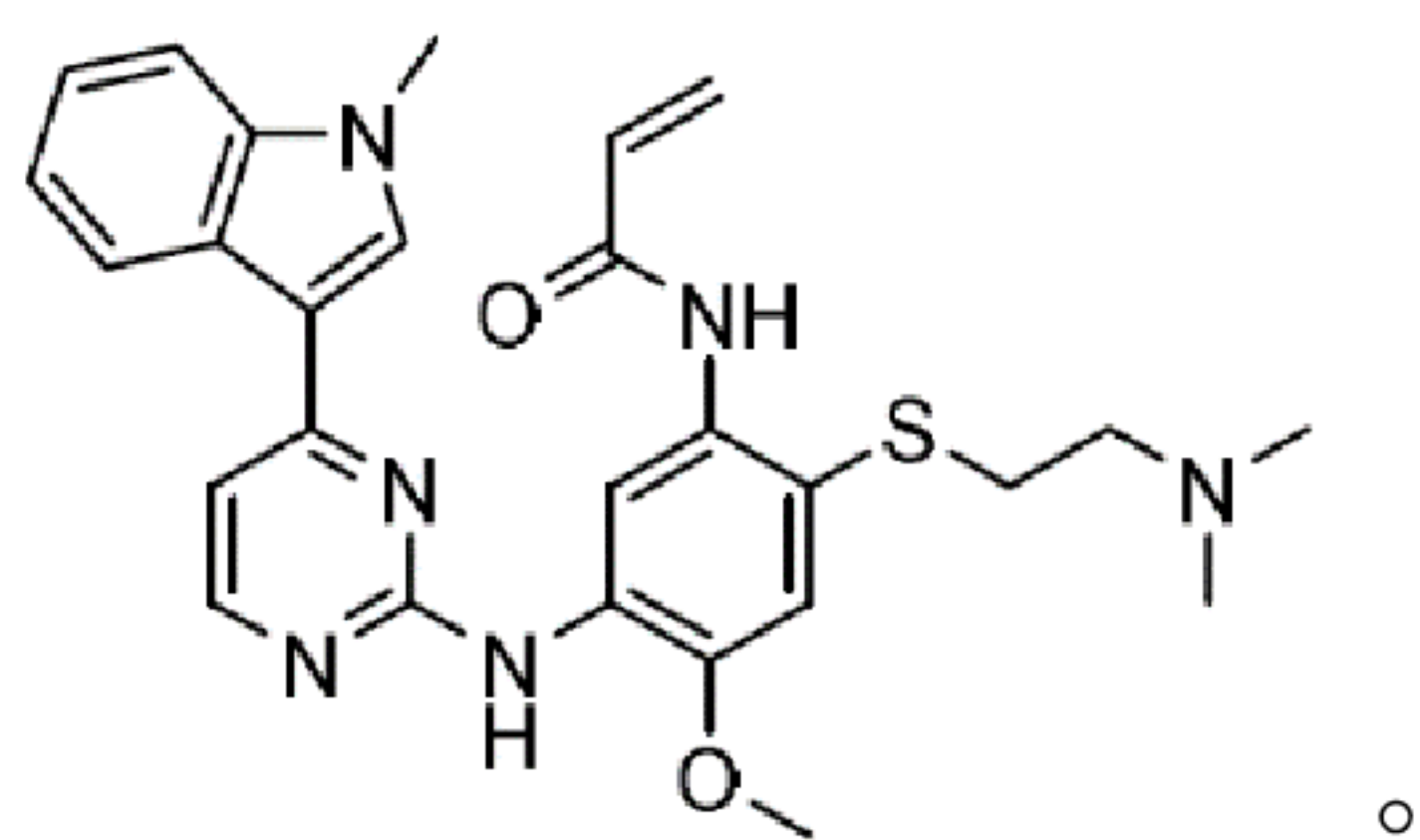


【0050】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：



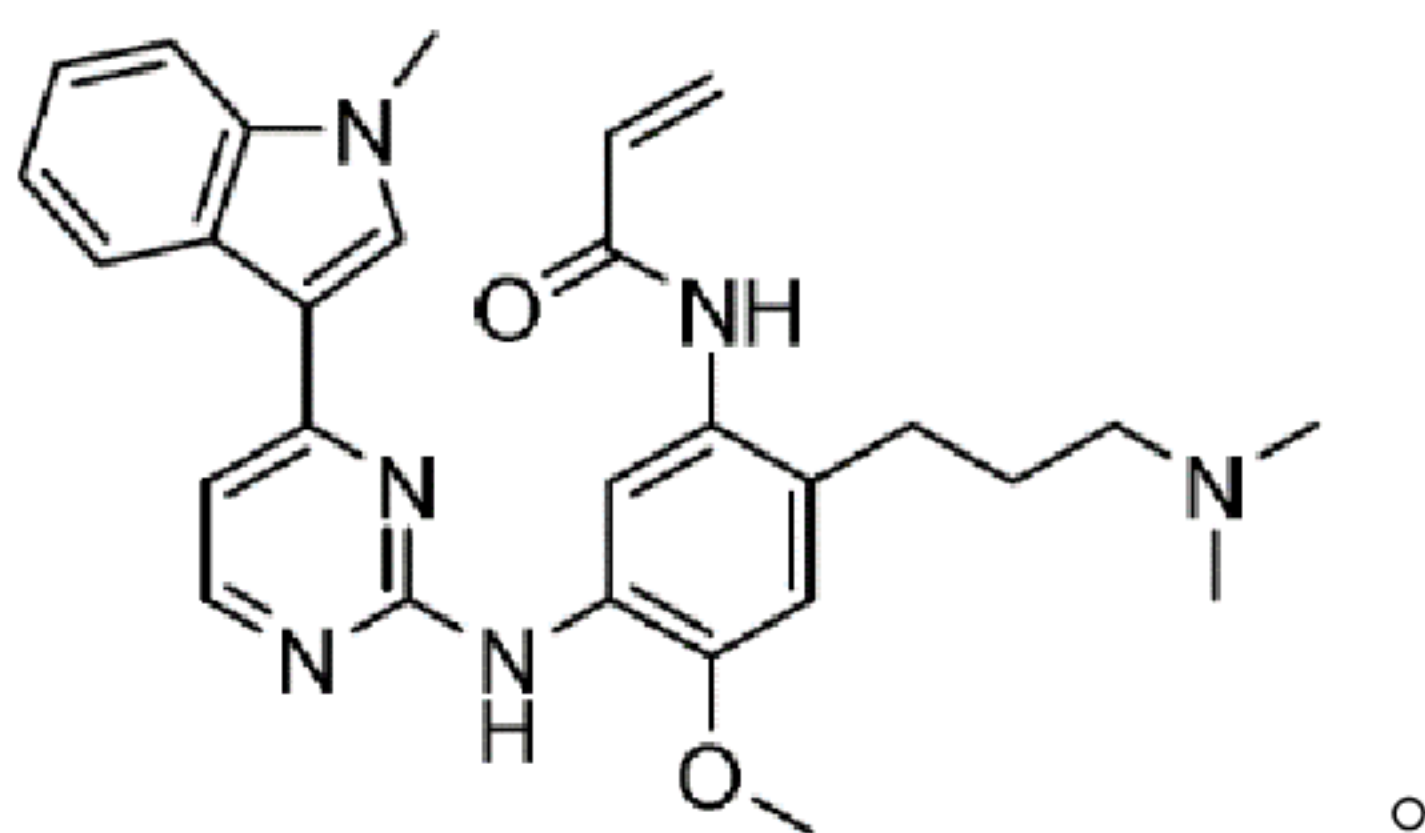
【0051】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，X為S。

【0052】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：



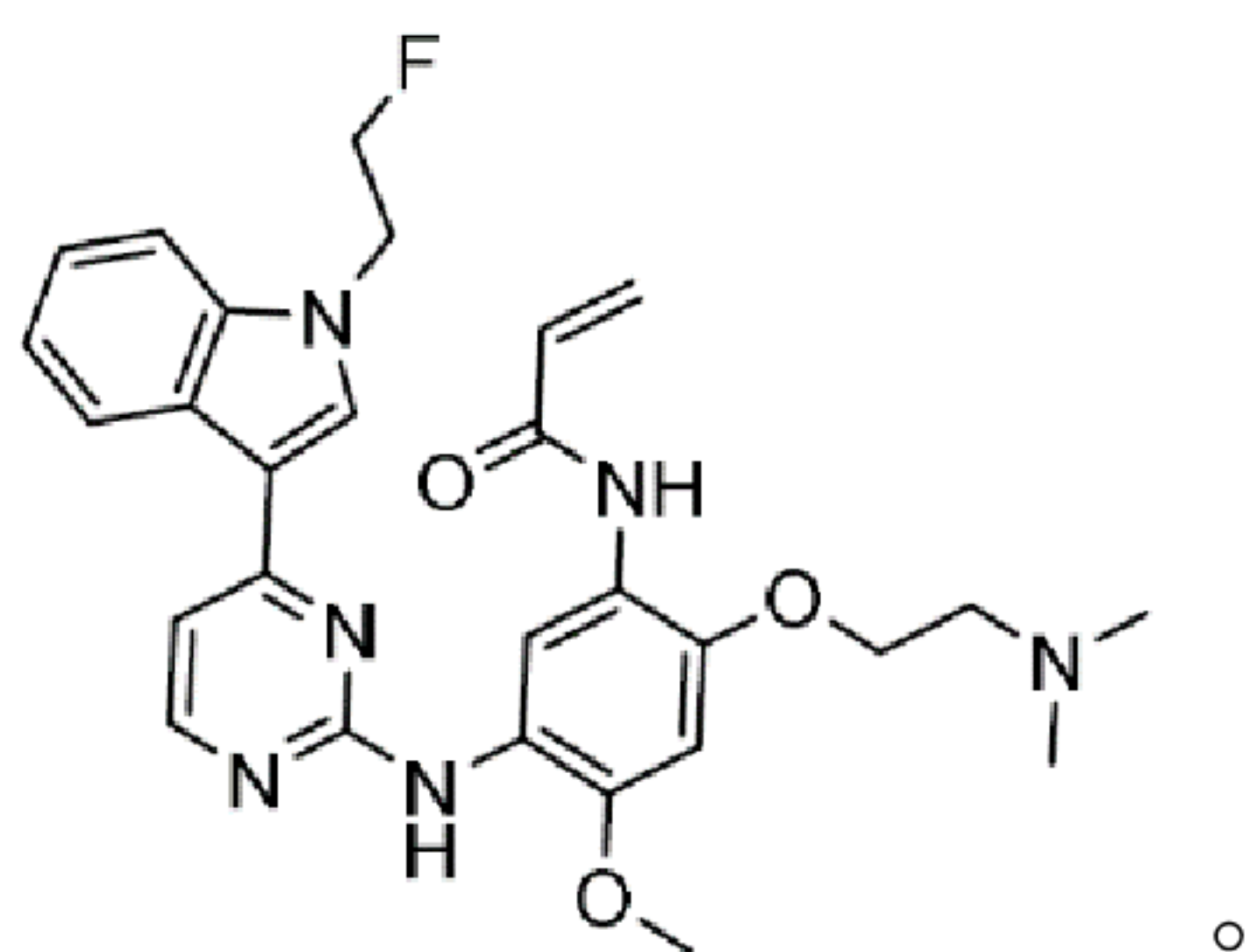
【0053】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，X為CH₂。

【0054】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：



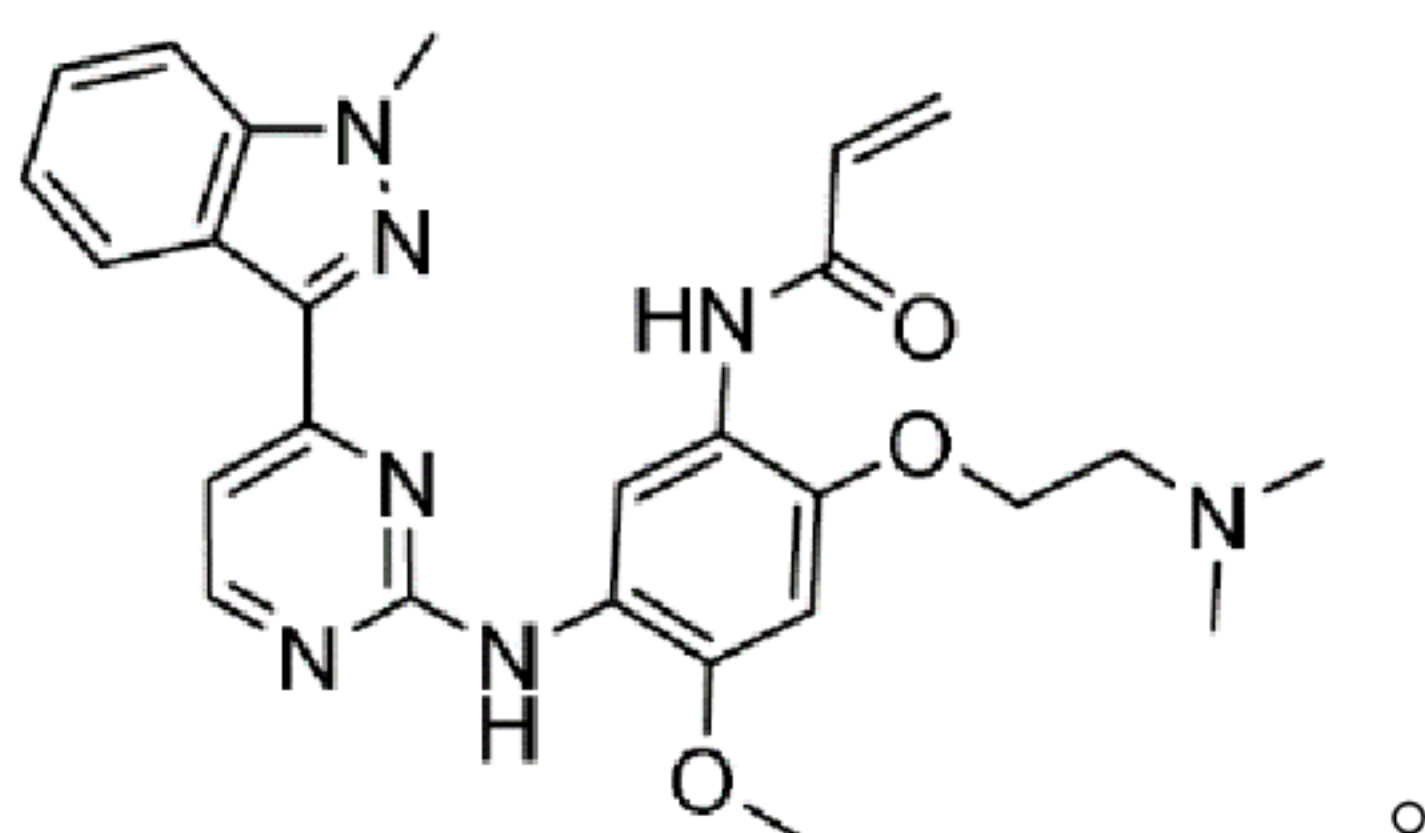
【0055】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，R⁹為CH₂CH₂F。

【0056】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：

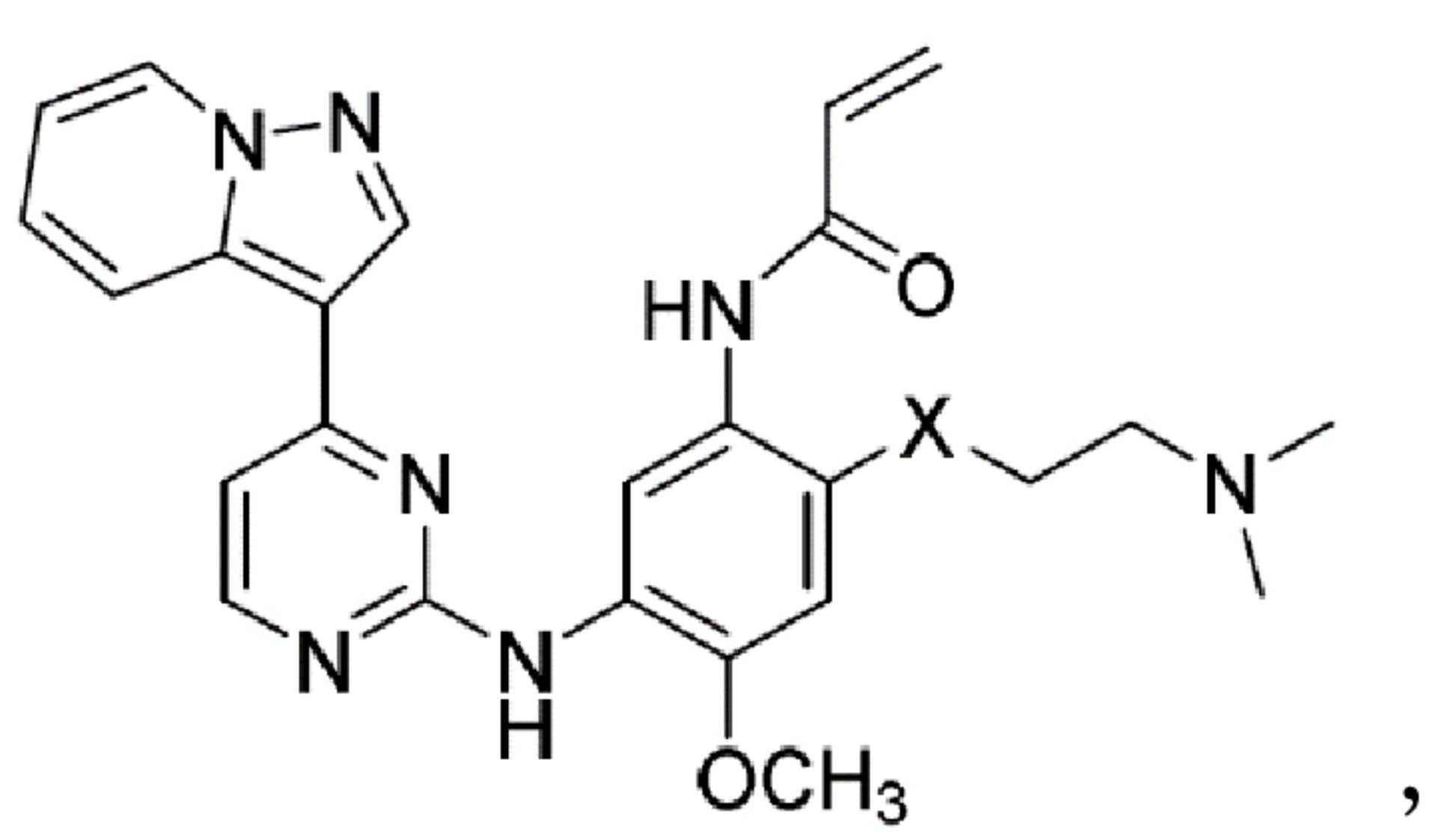


【0057】 在一個實施例中，有時較佳地，在式(Ia)中，Q為N。

【0058】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：

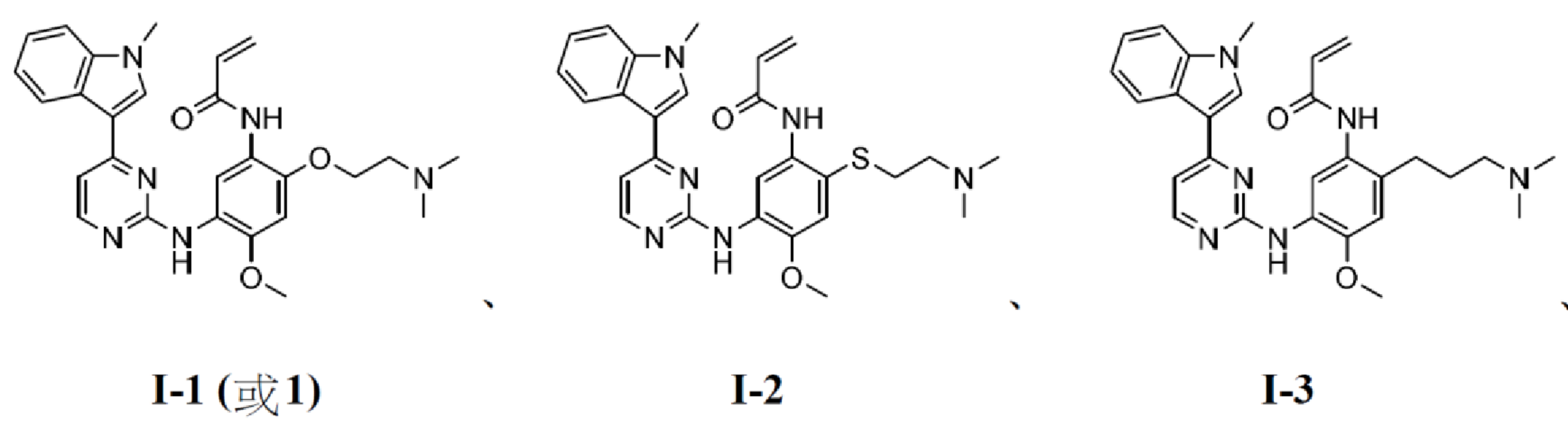


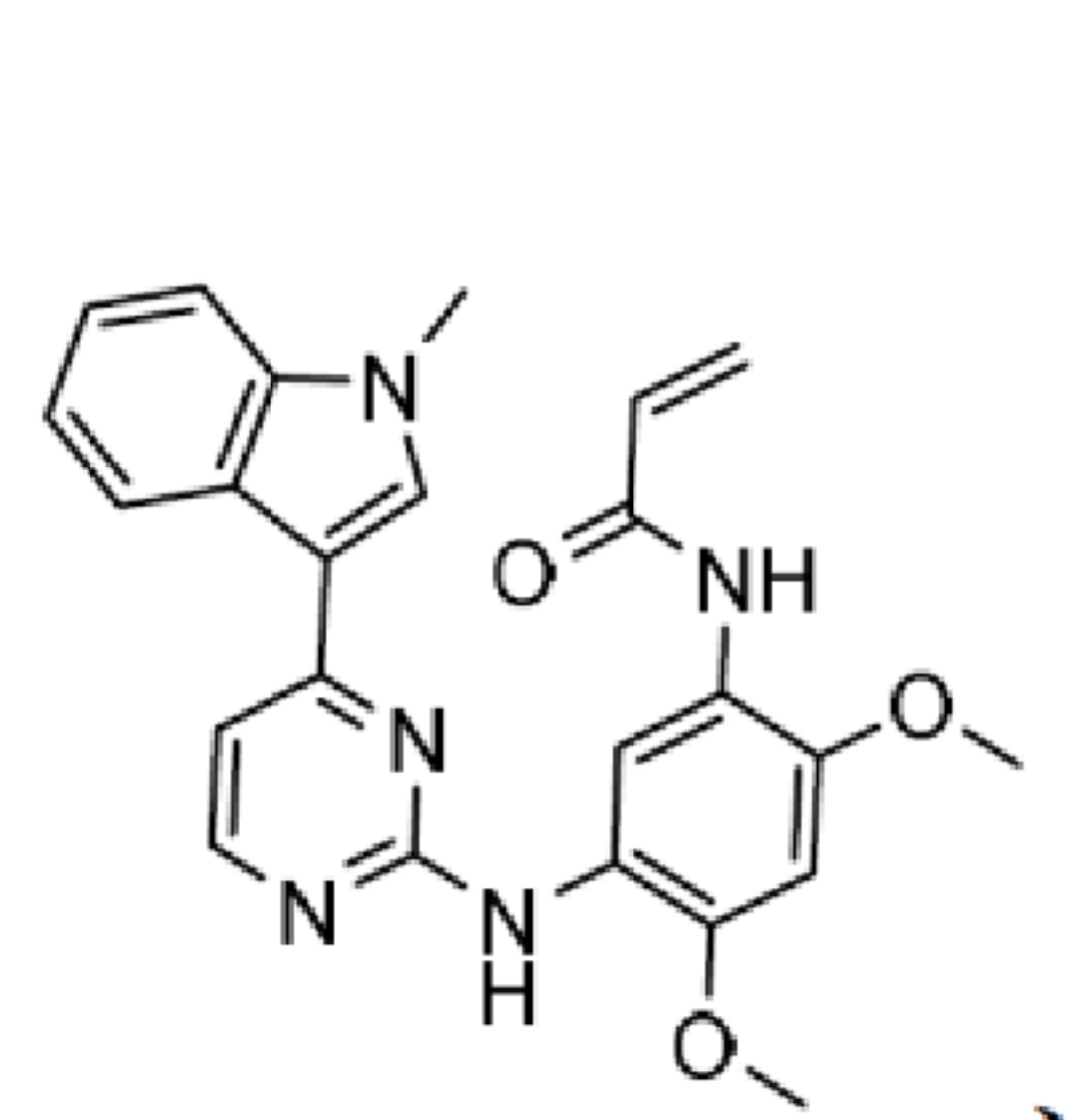
【0059】 在一個實施例中，有時較佳地，式(Ia)化合物具有以下結構：



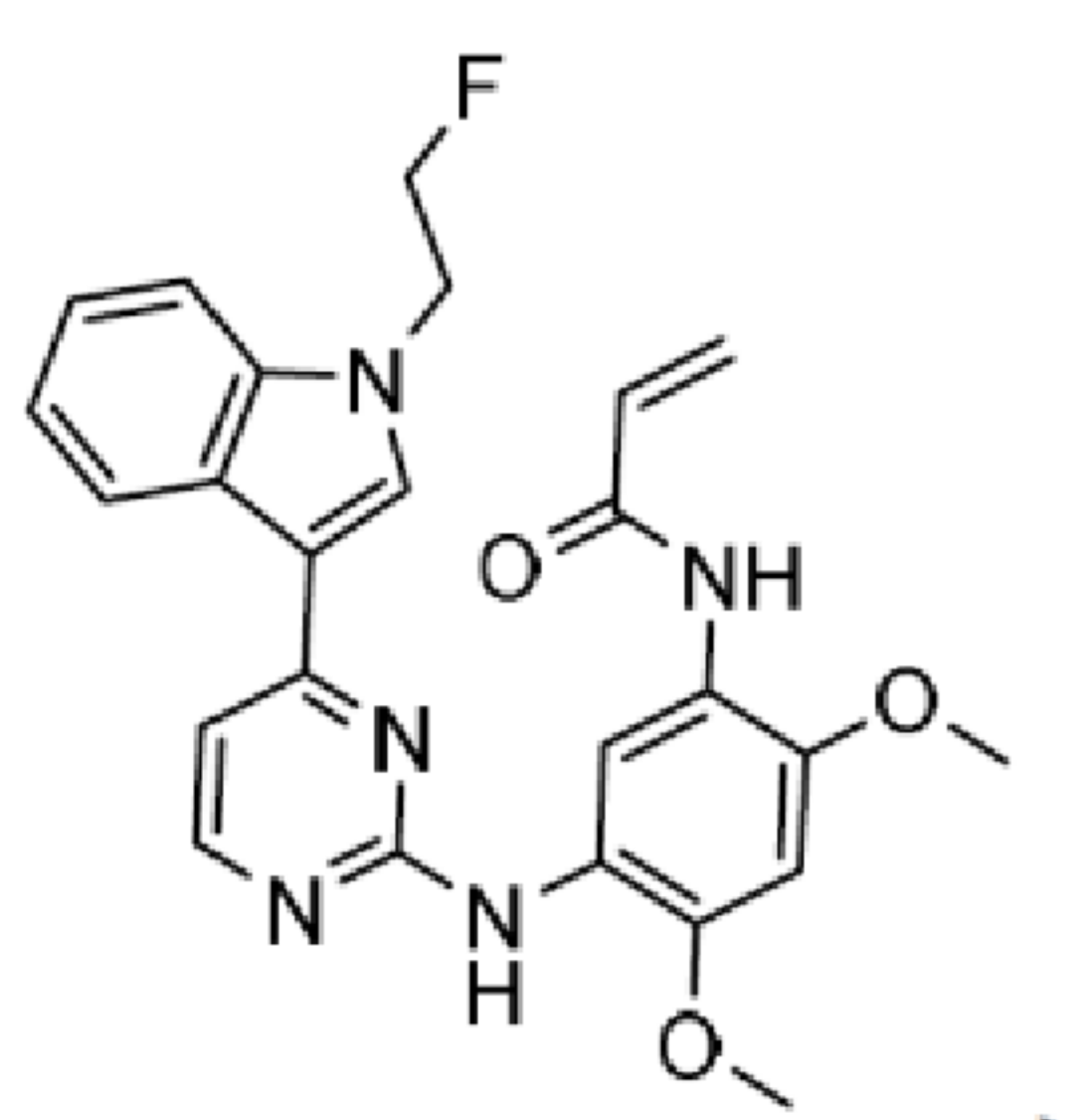
其中X為O、S或CH₂，且有時較佳地X為O。

【0060】 在一個實施例中，有時較佳地，式(I)化合物係選自由以下組成之群：

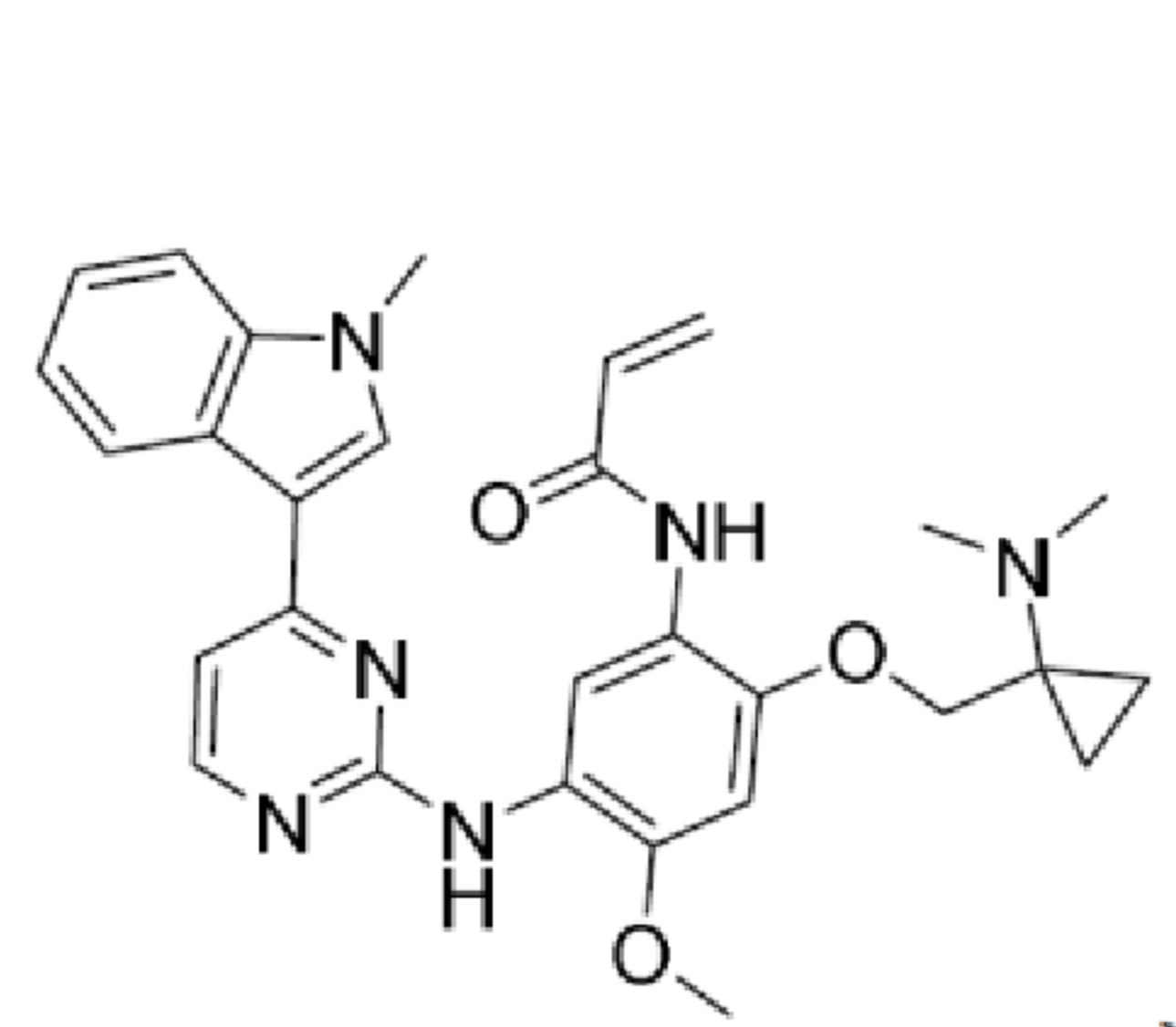




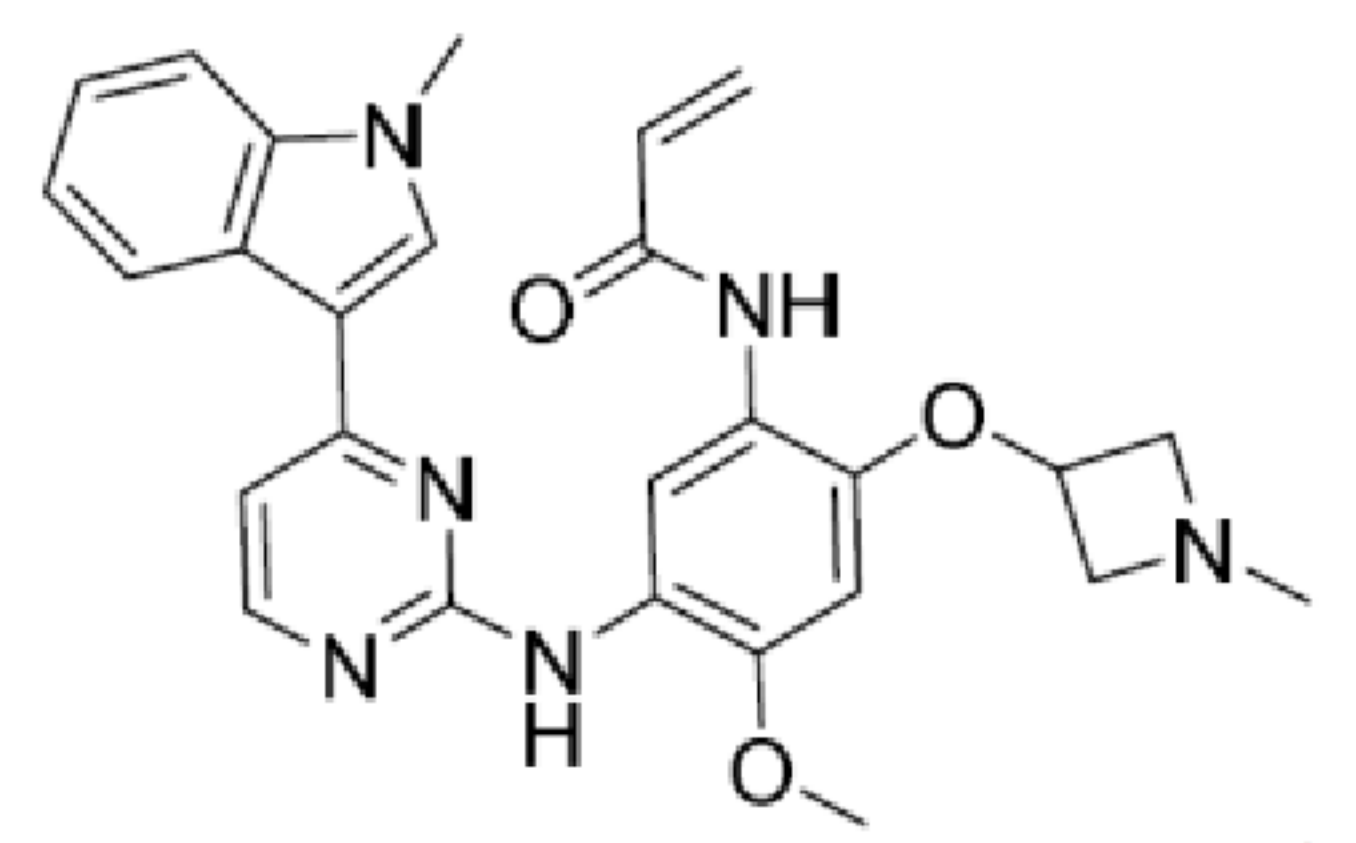
I-4



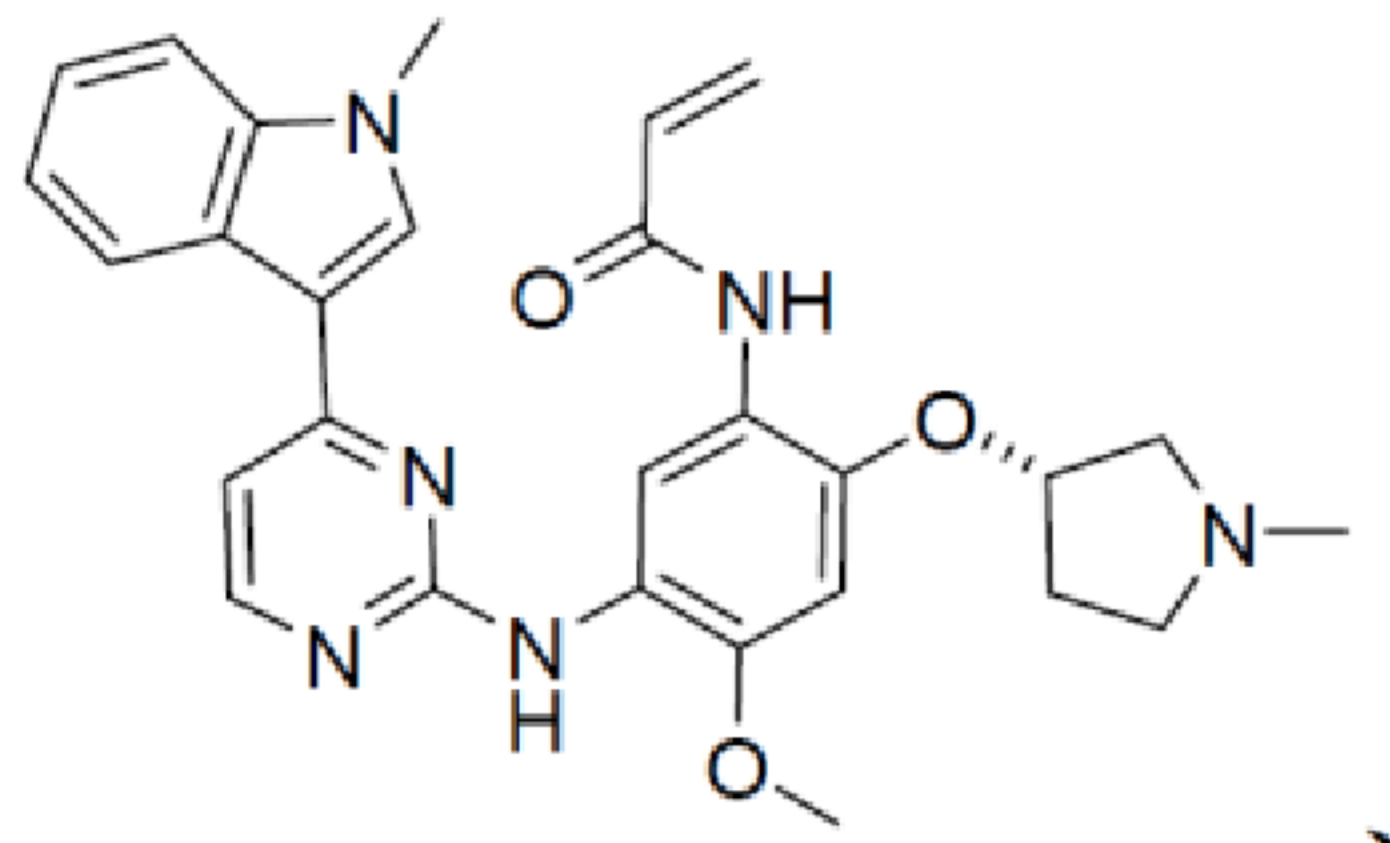
I-5



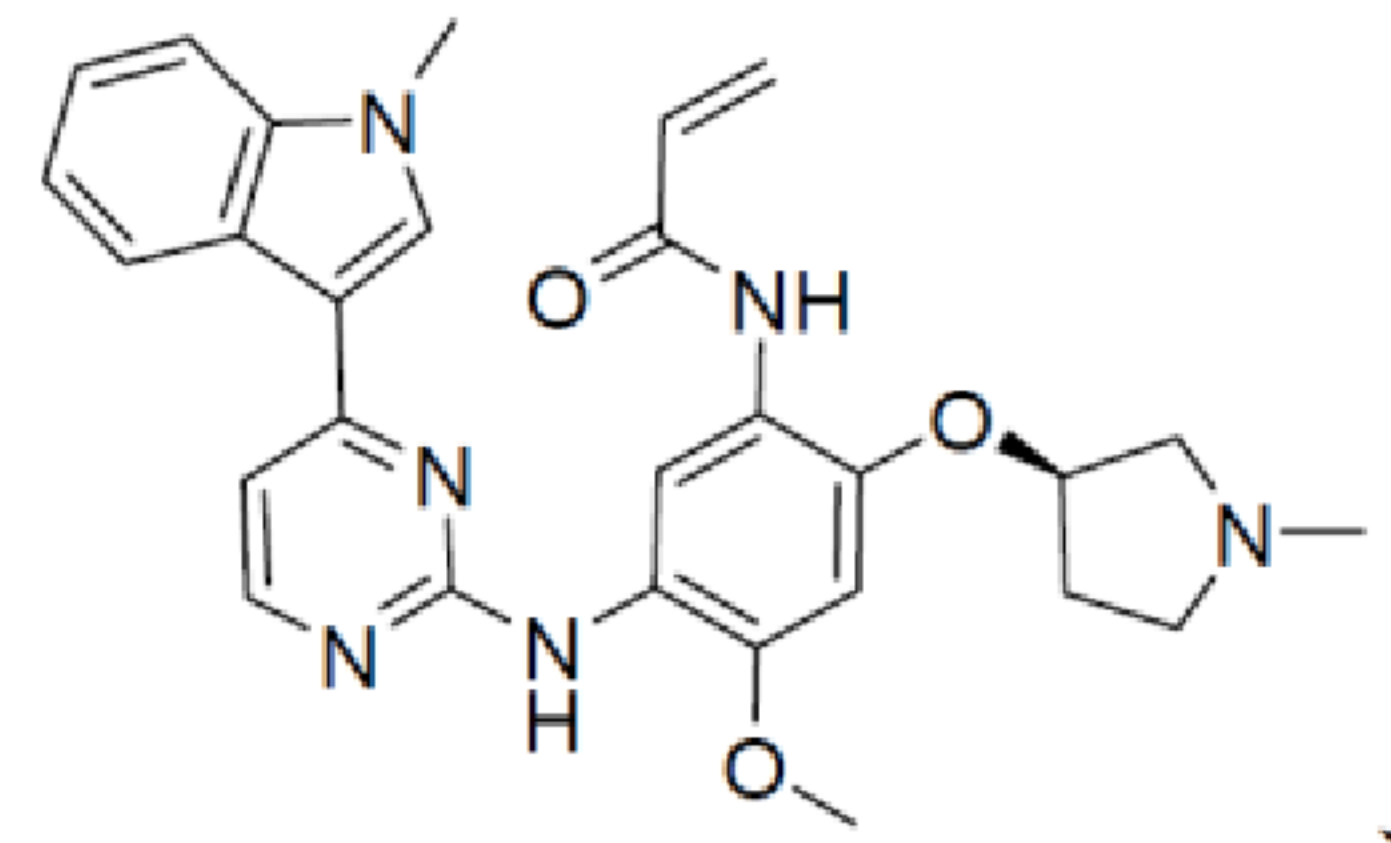
I-6



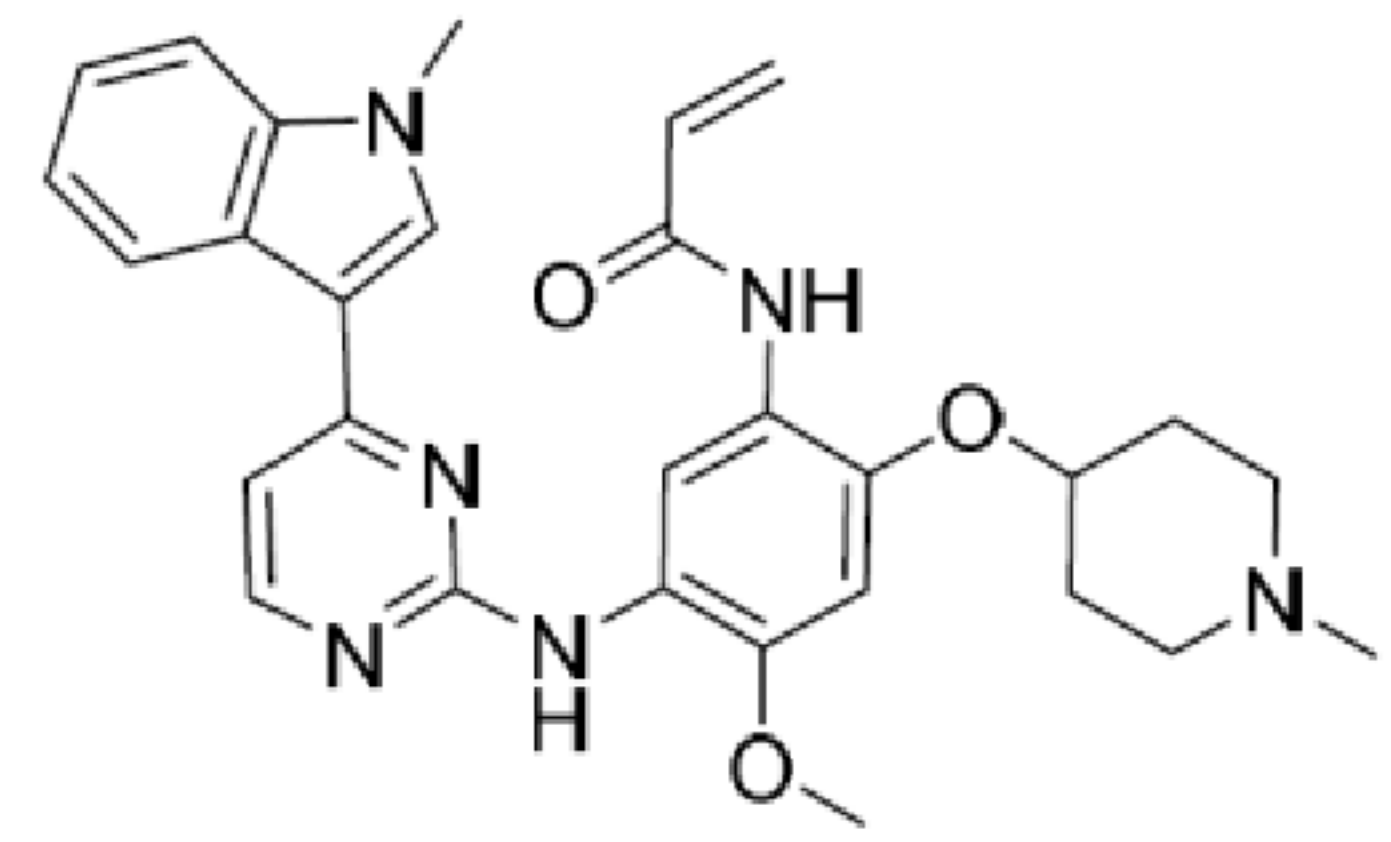
I-7



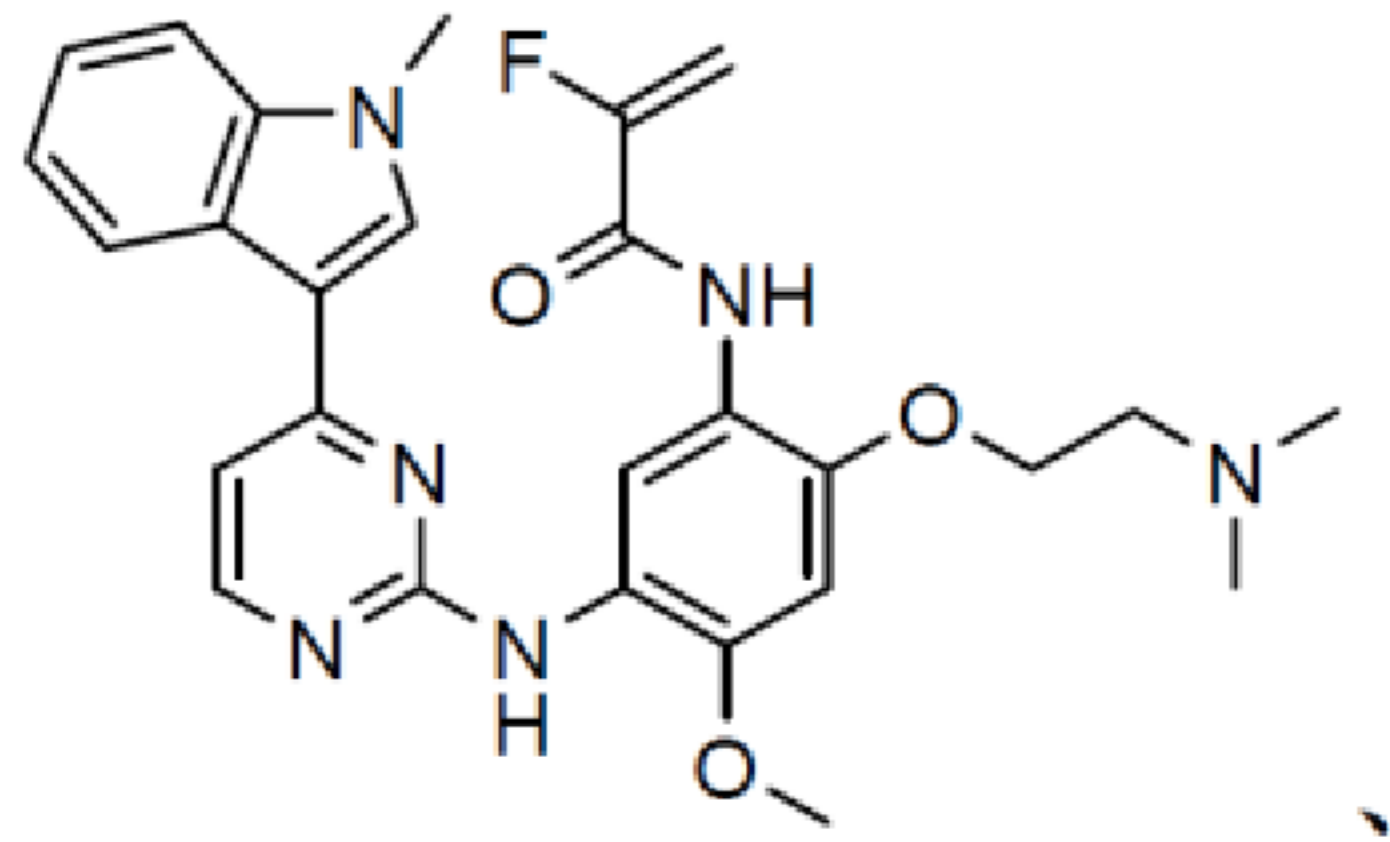
I-8



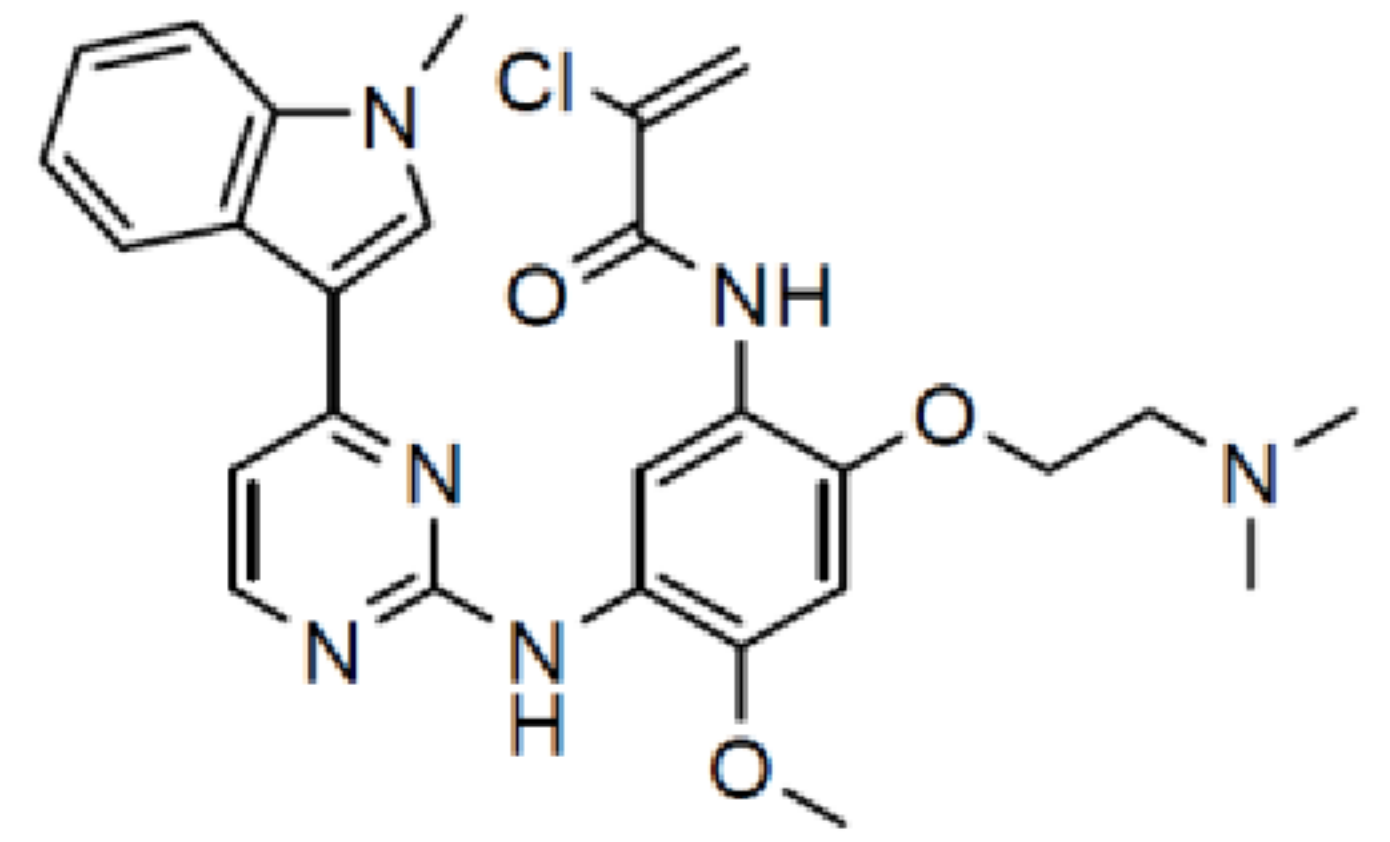
I-9



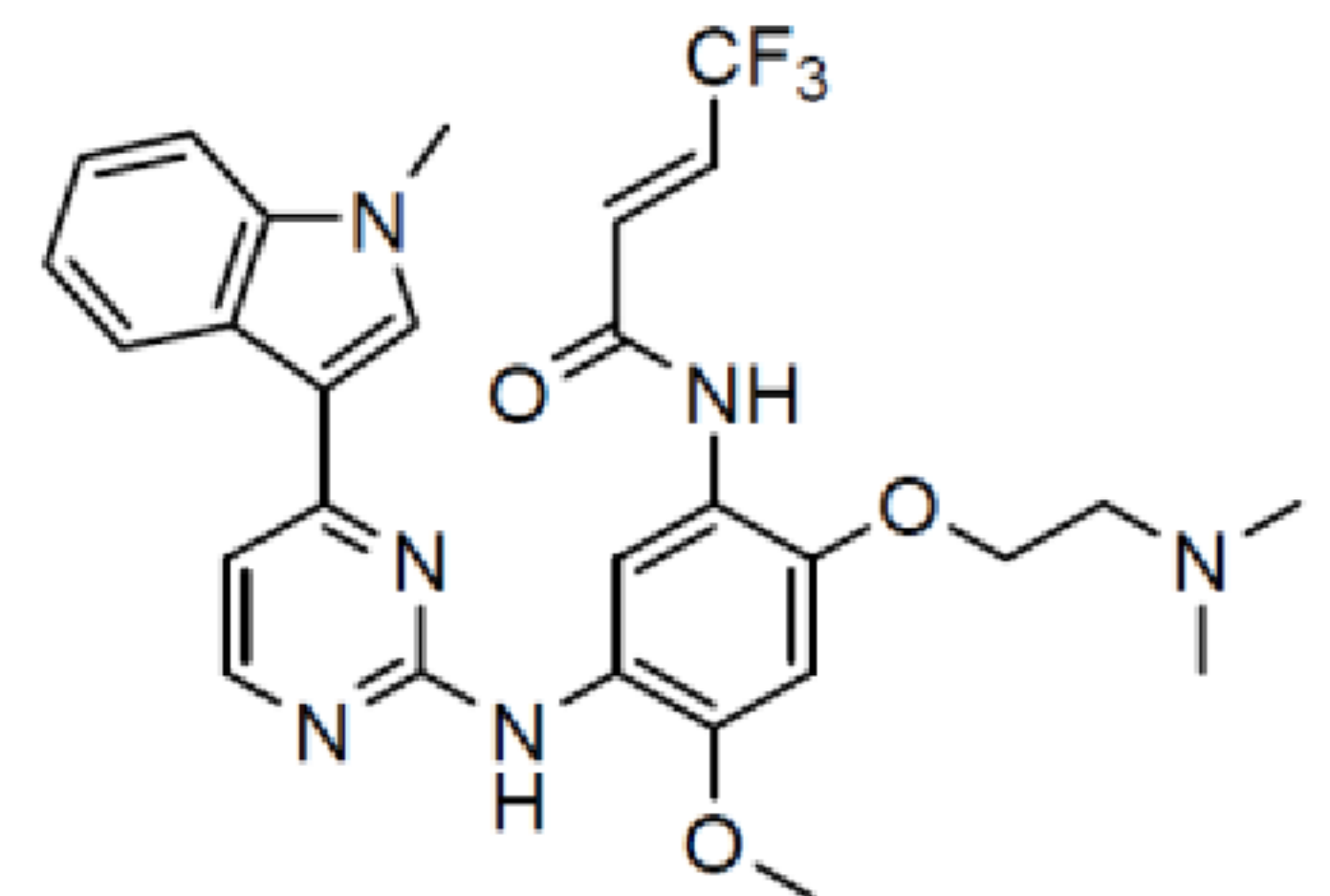
I-10



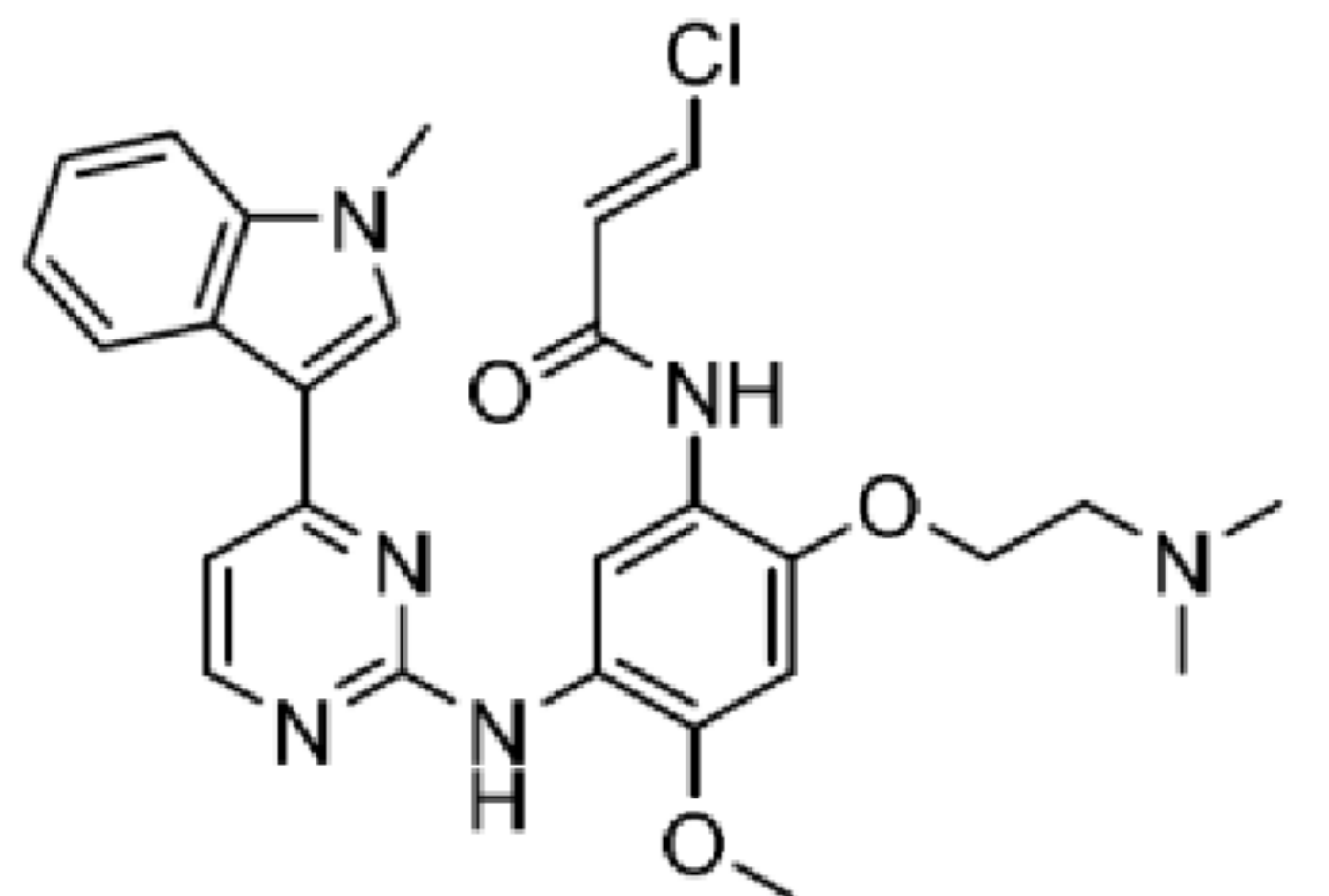
I-11



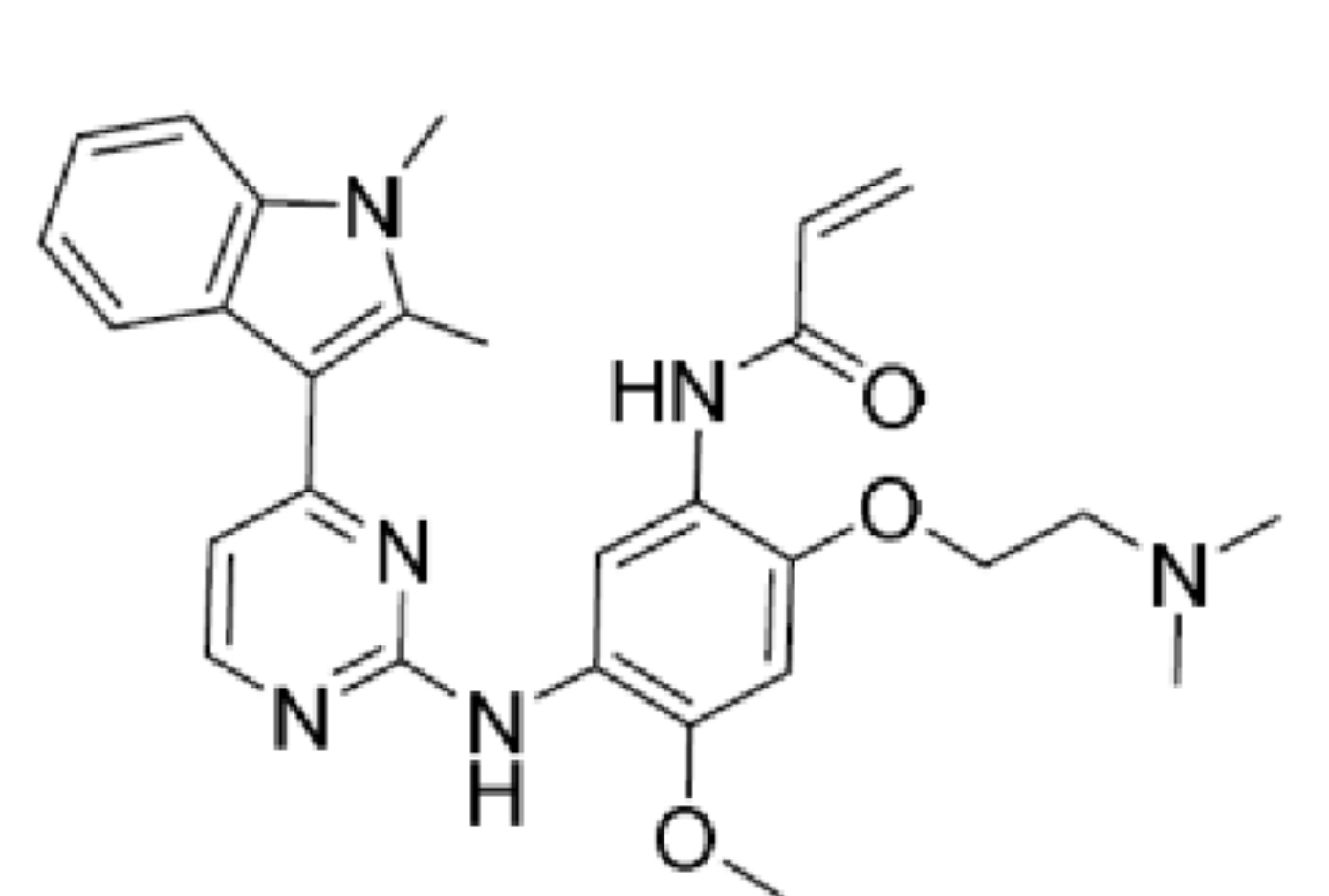
I-12



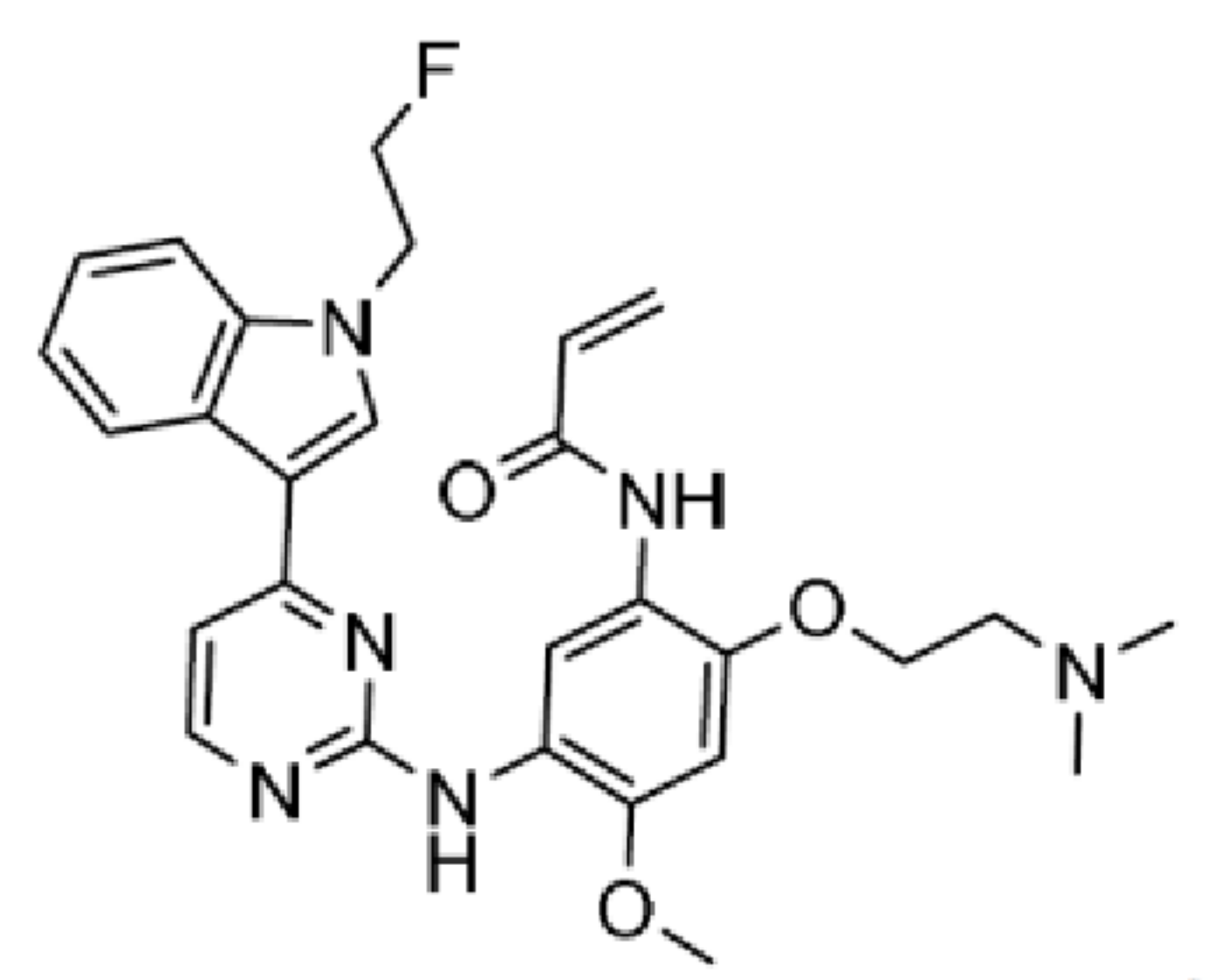
I-13



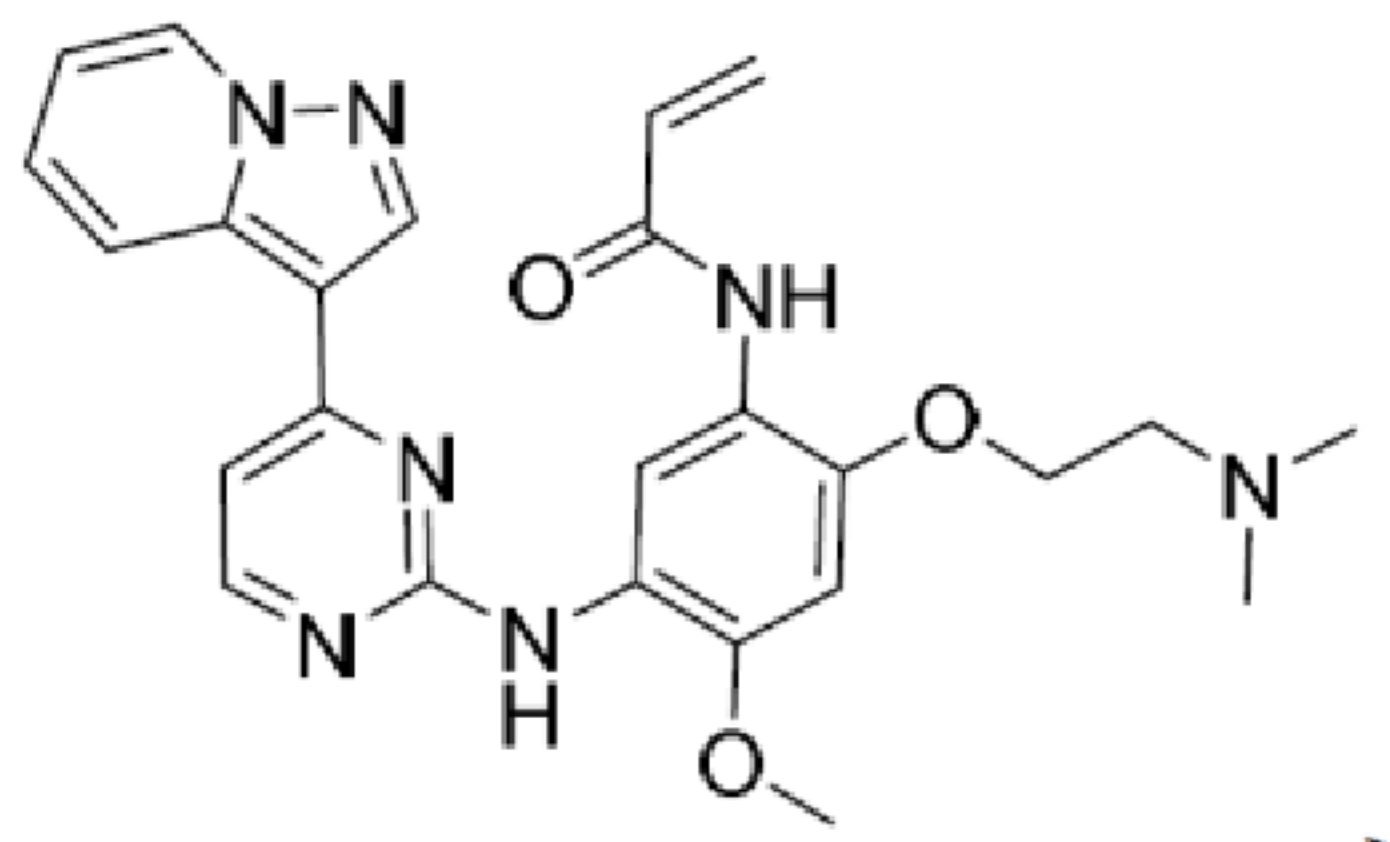
I-14



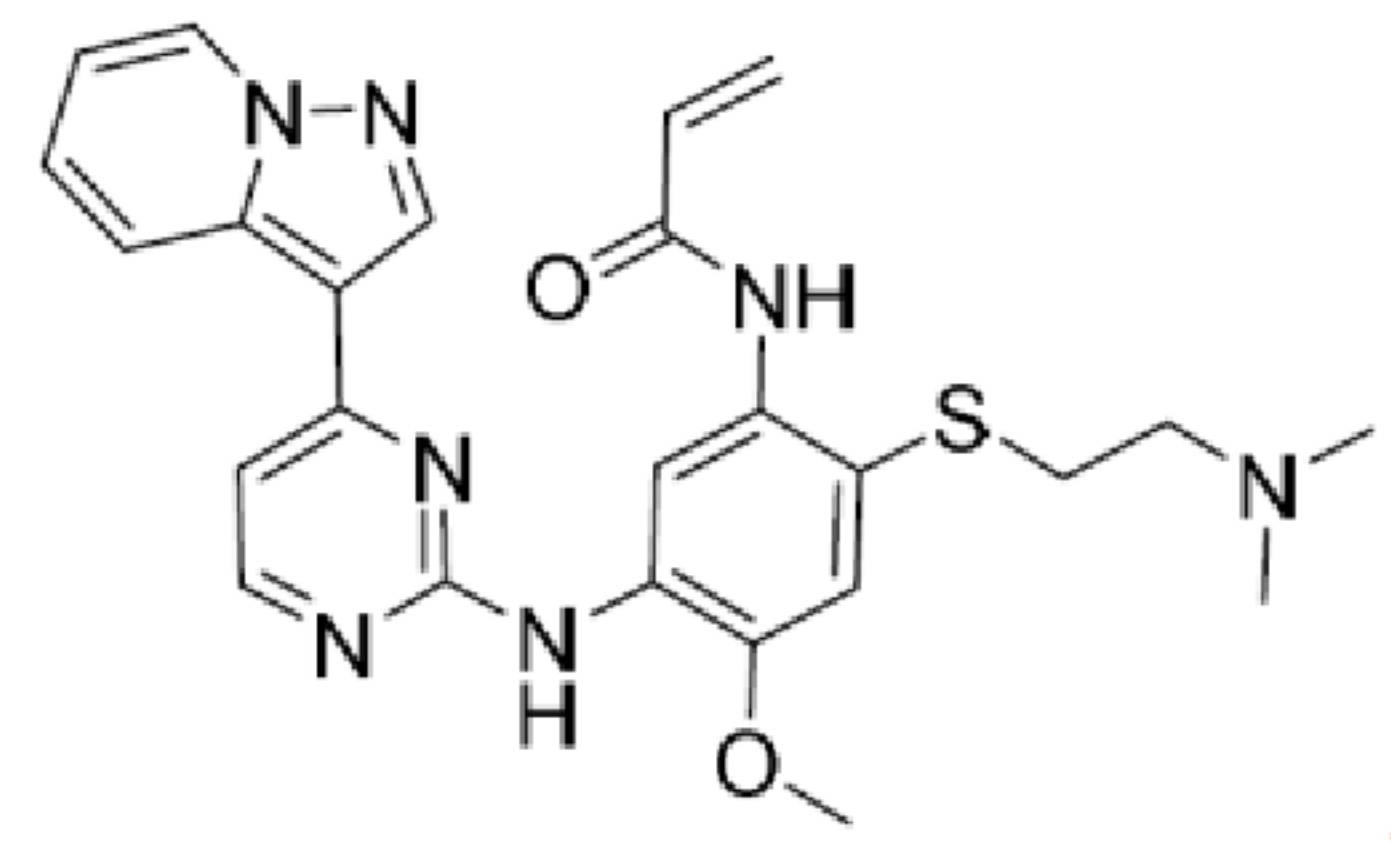
I-15



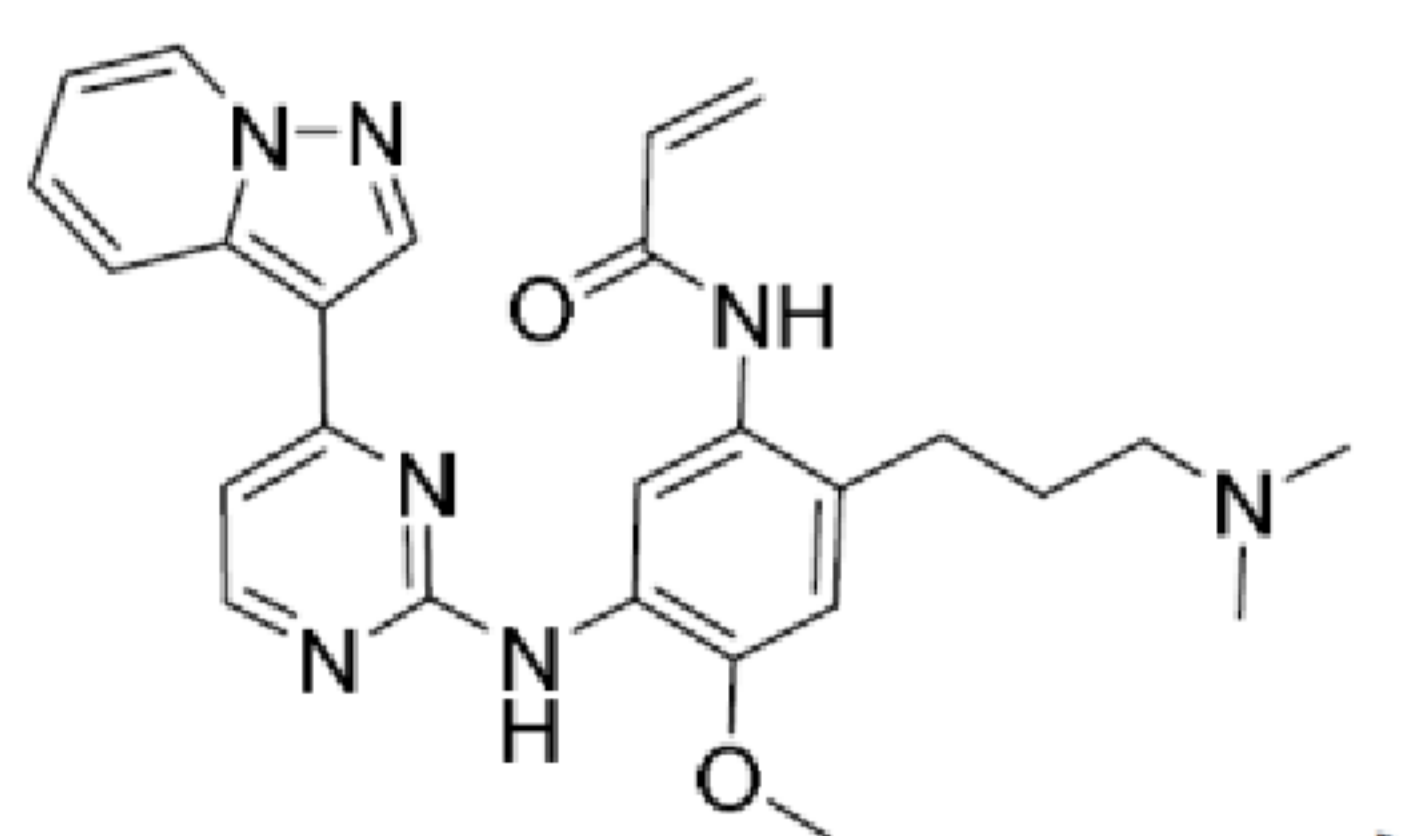
I-16



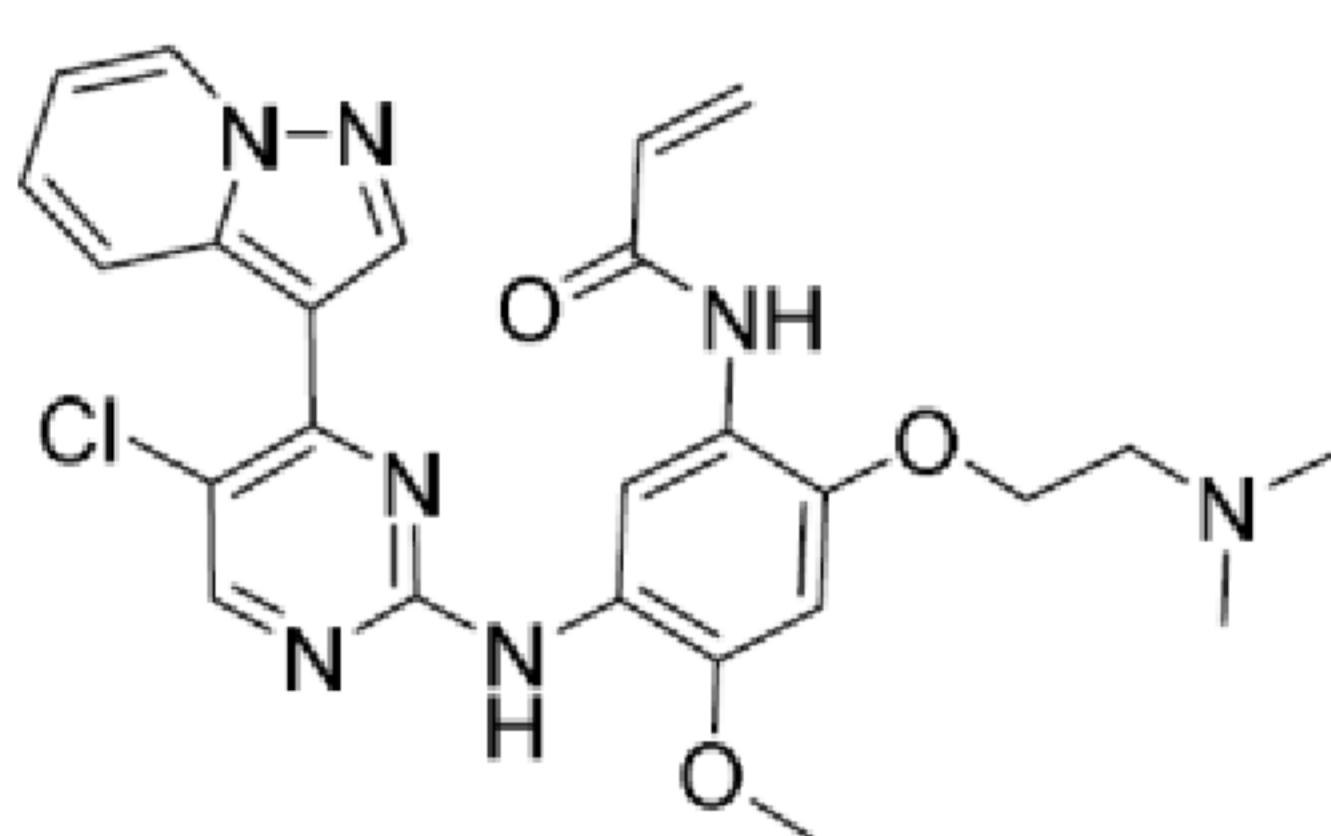
I-17



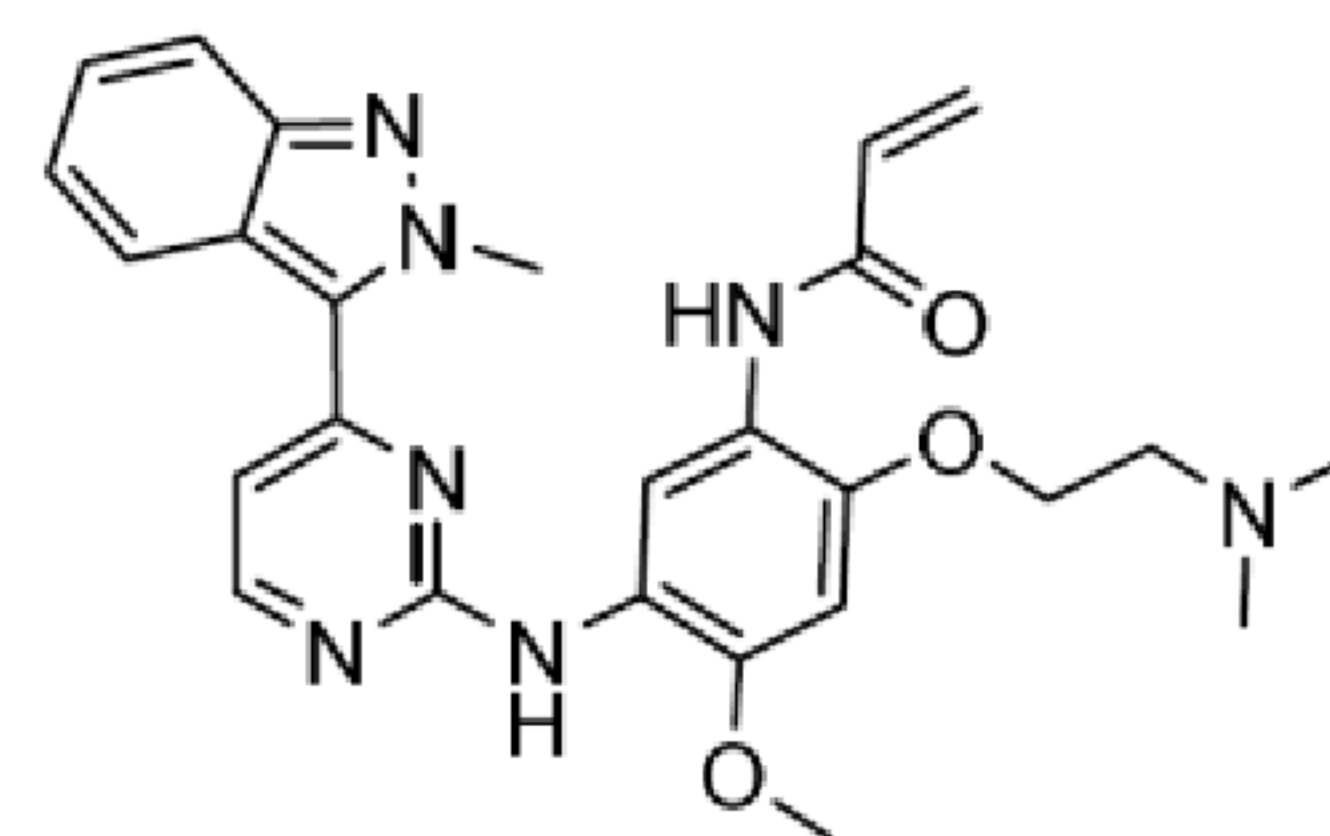
I-18



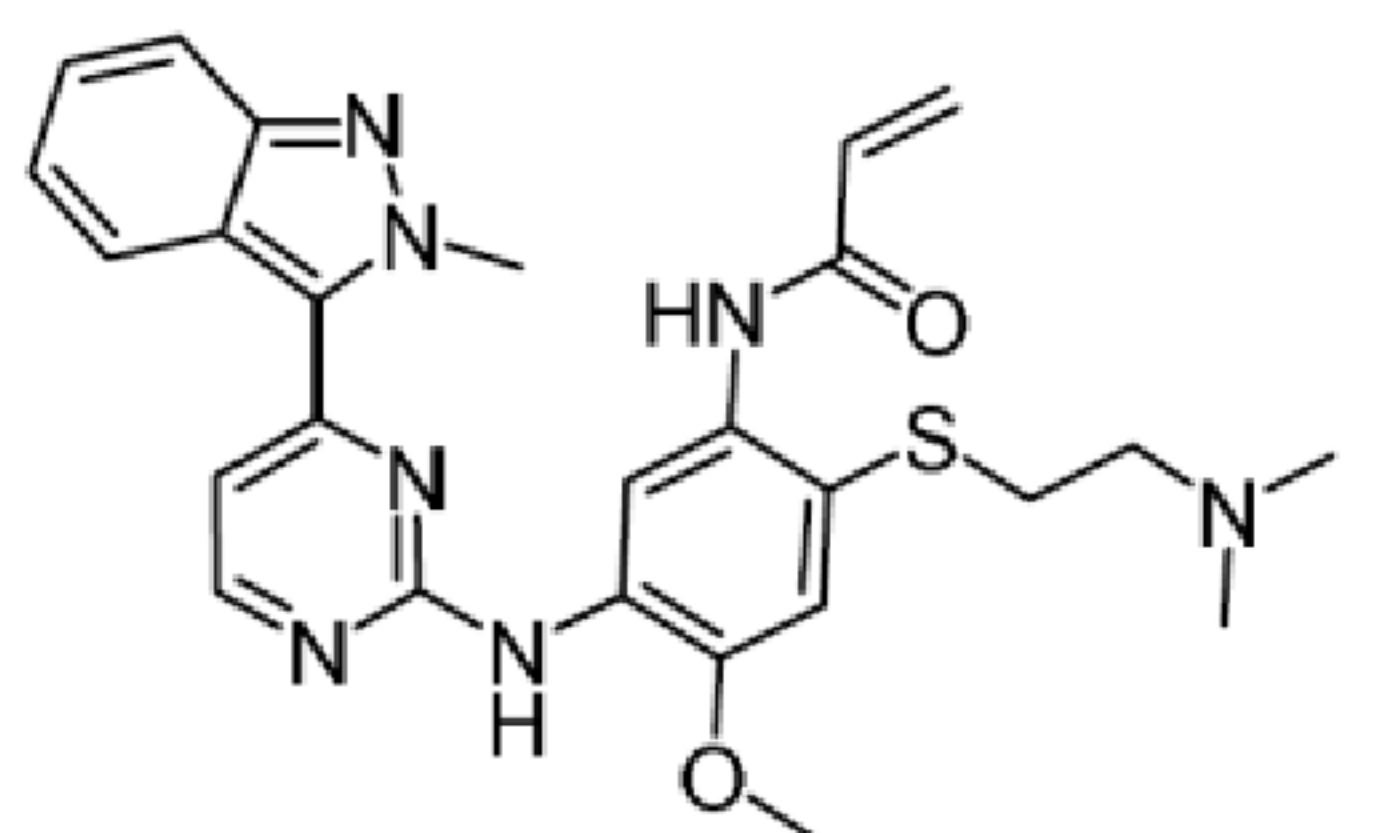
I-19



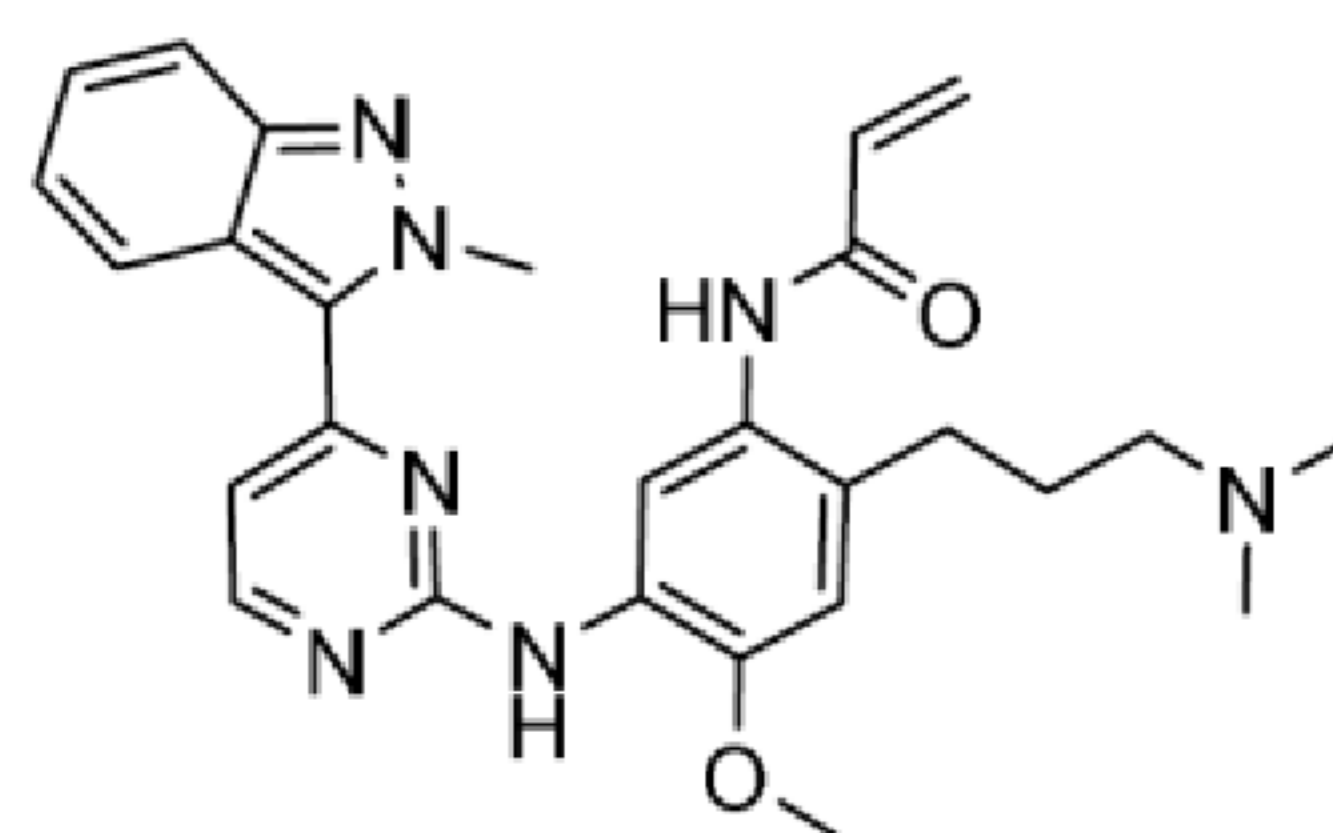
I-20



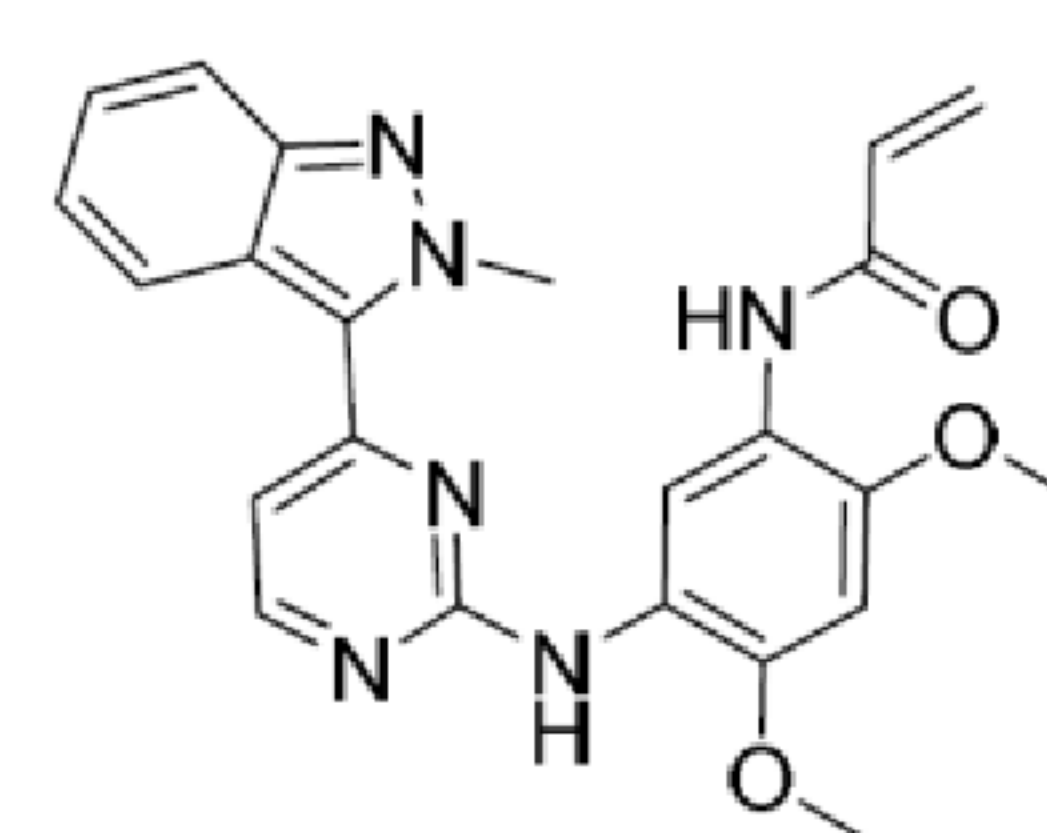
I-21



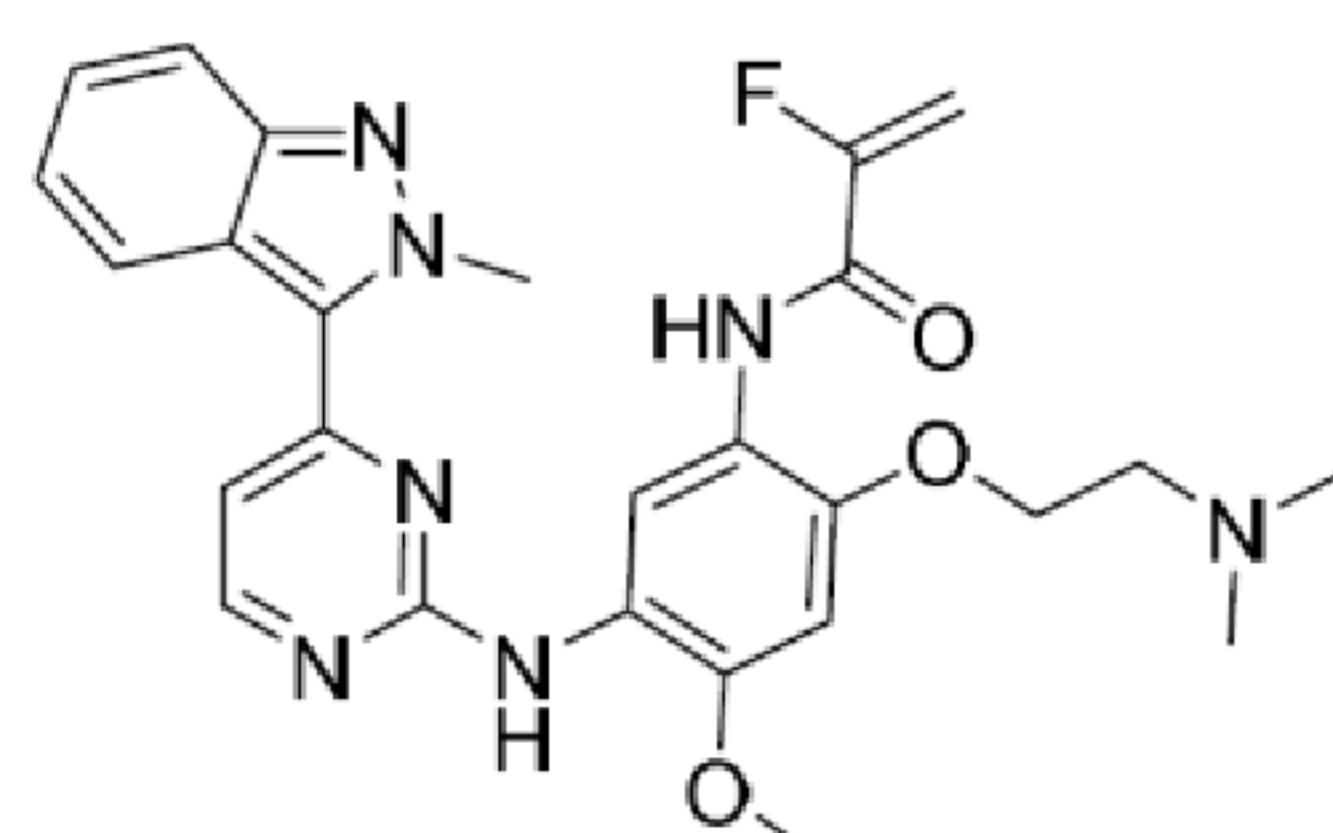
I-22



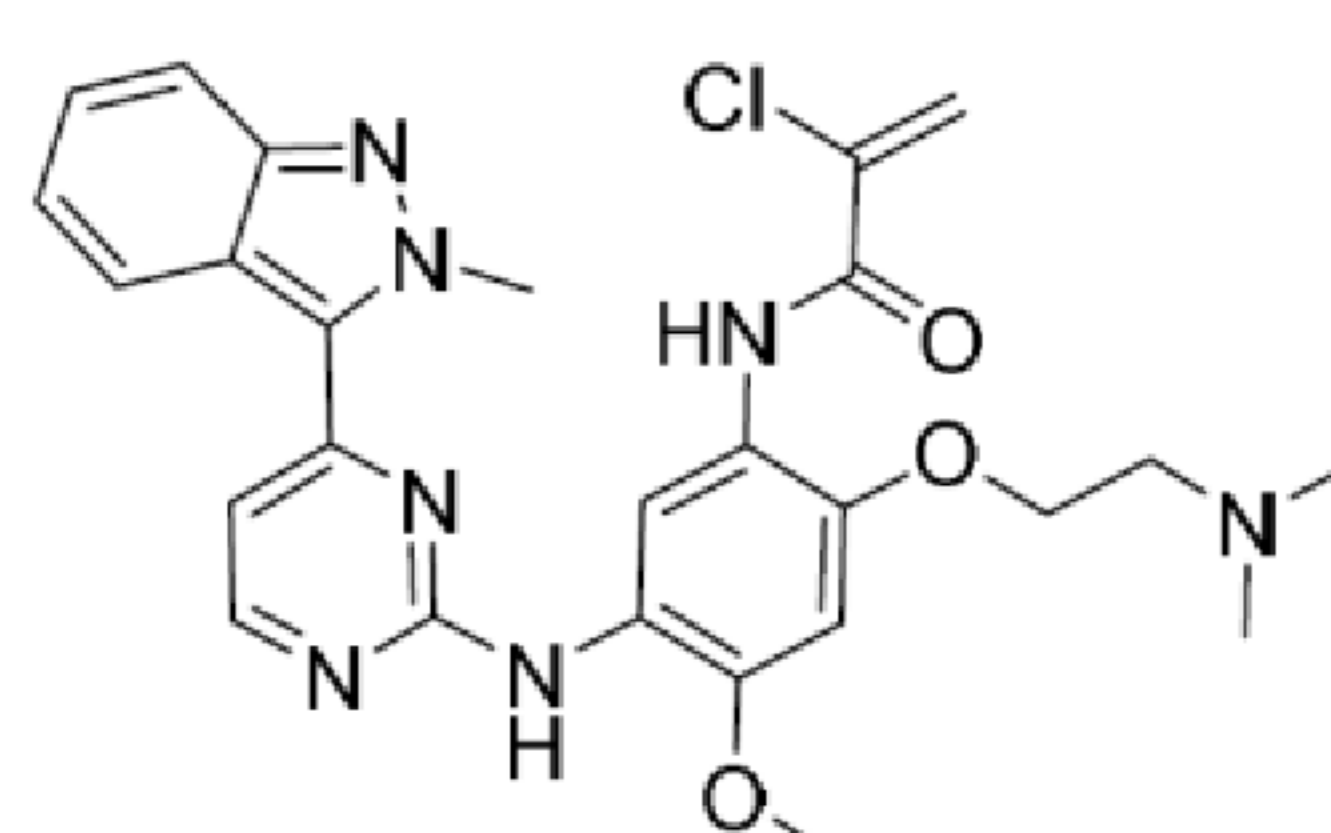
I-23



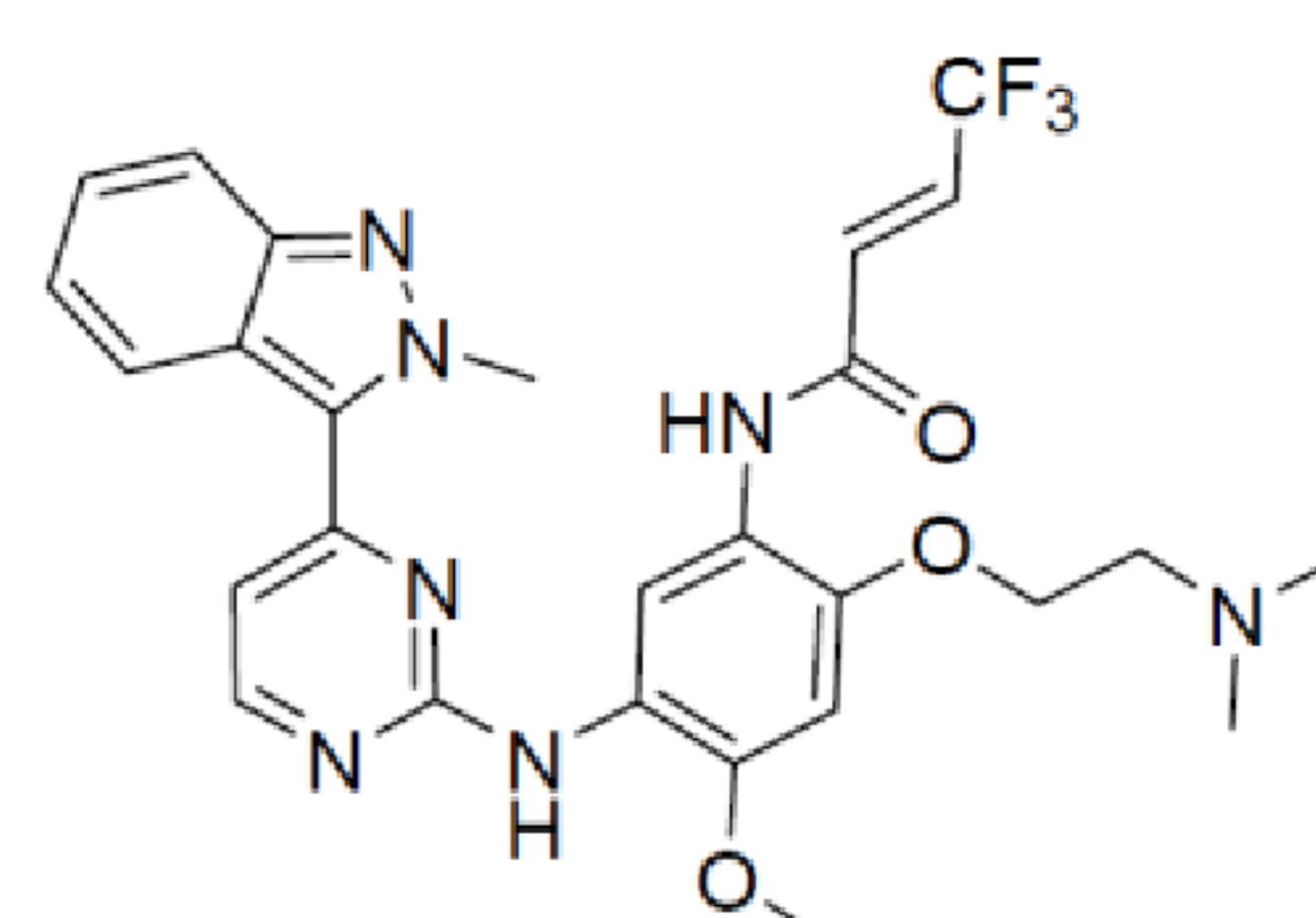
I-24



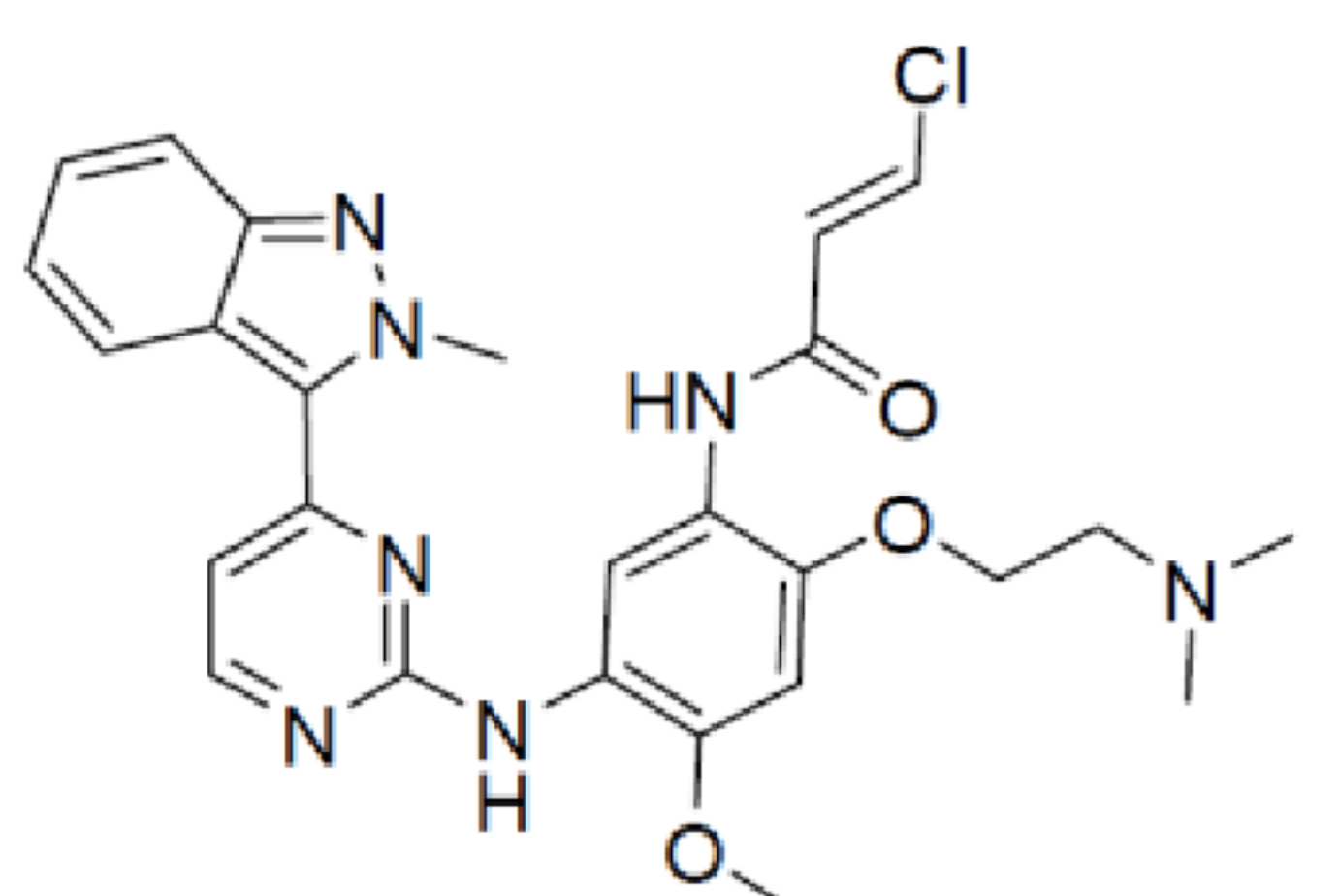
I-25



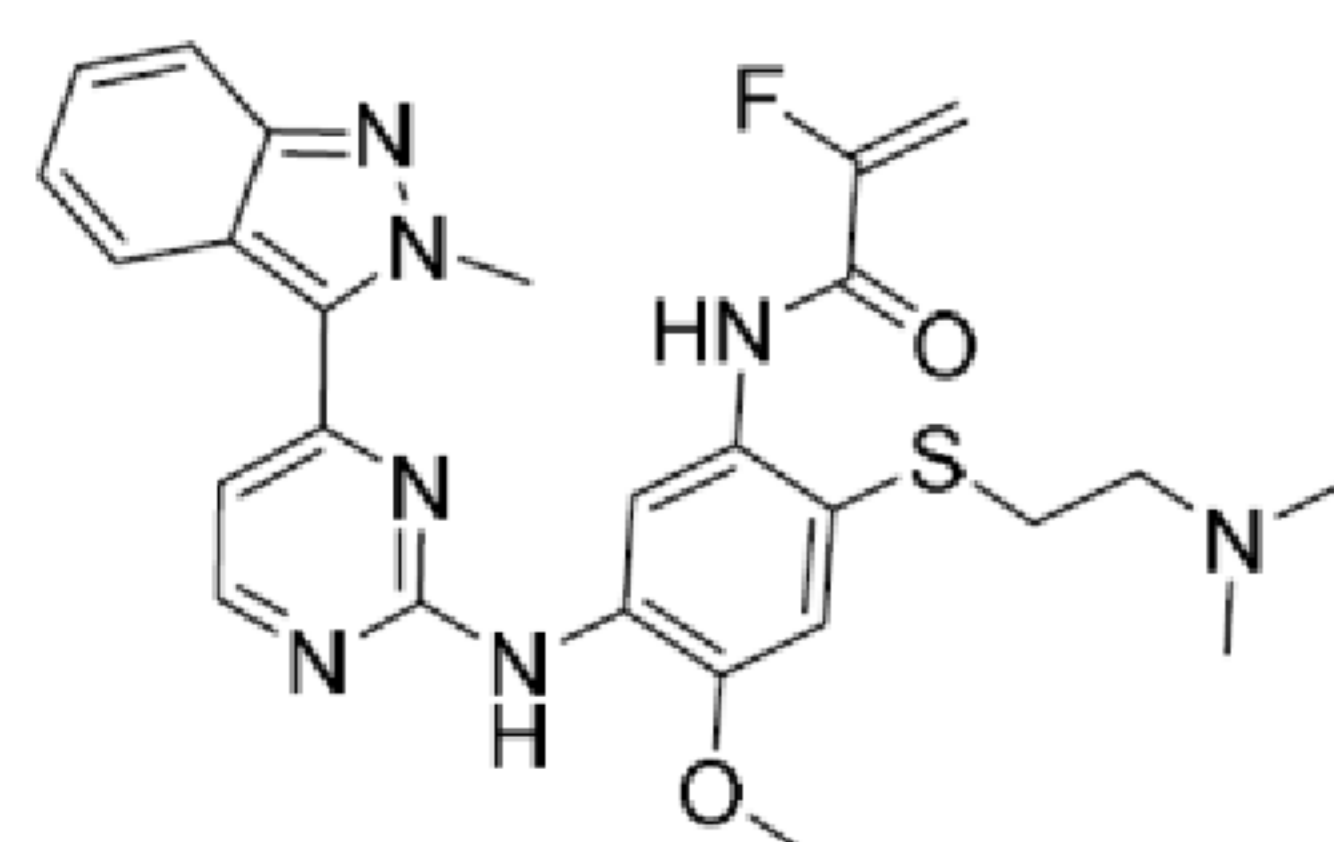
I-26



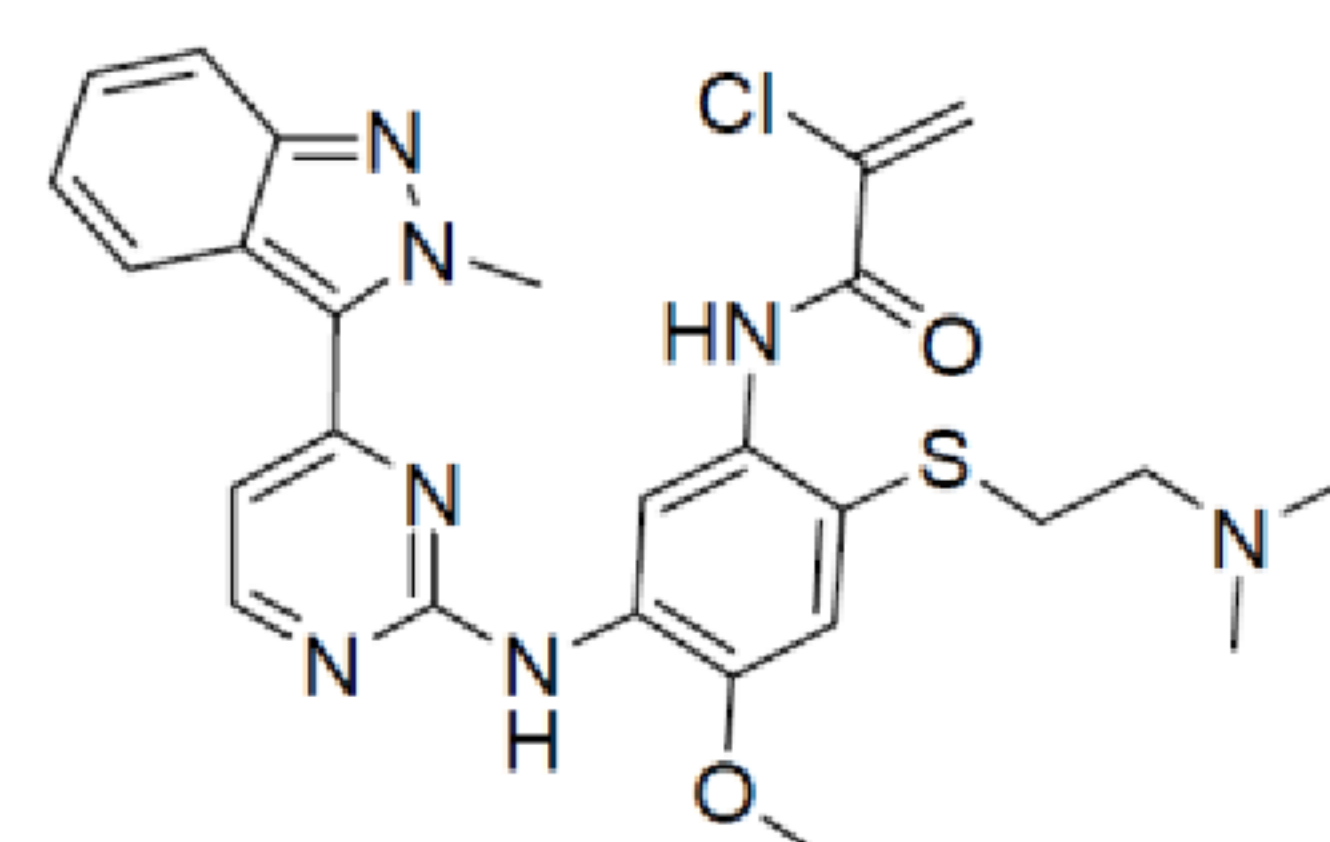
I-27



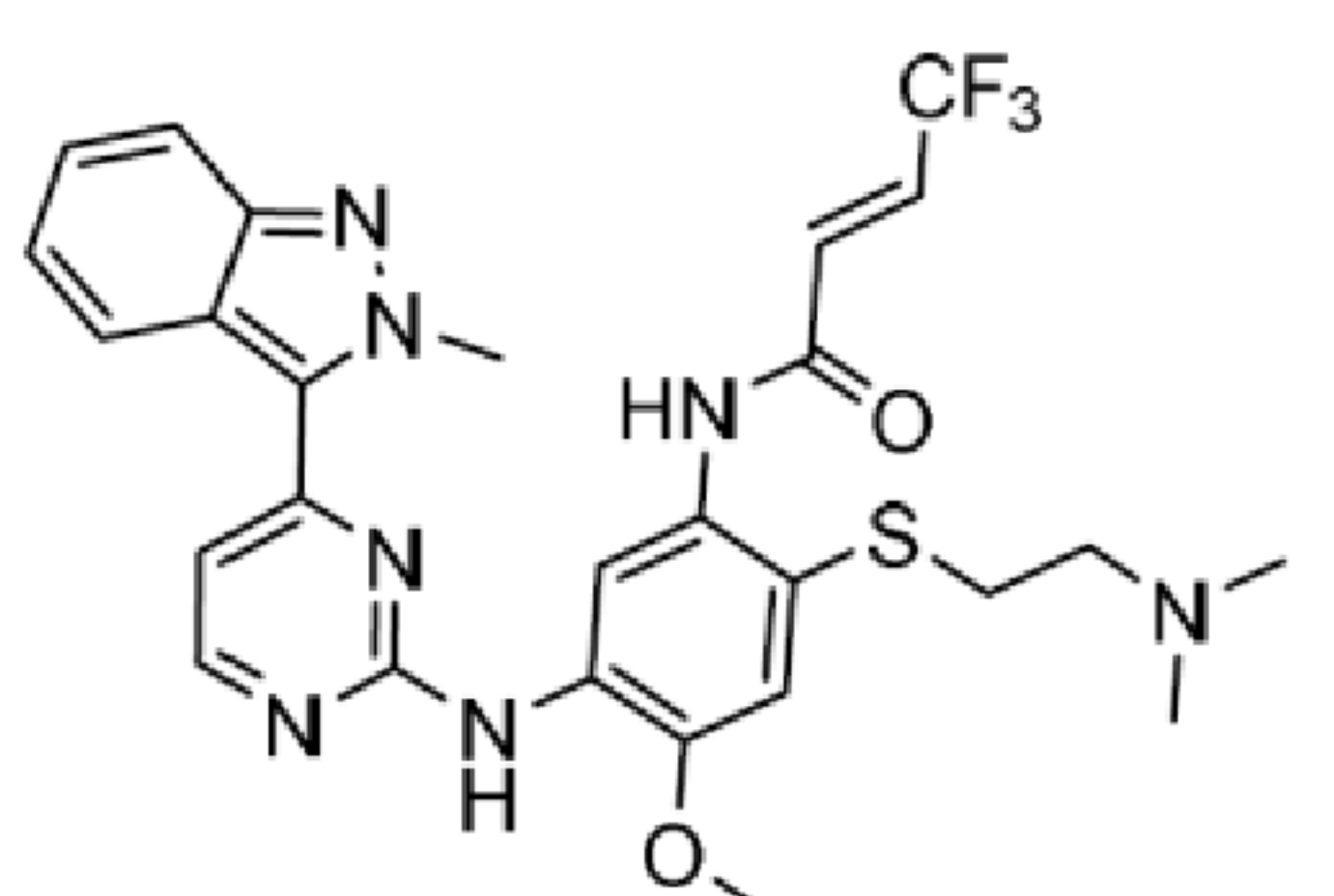
I-28



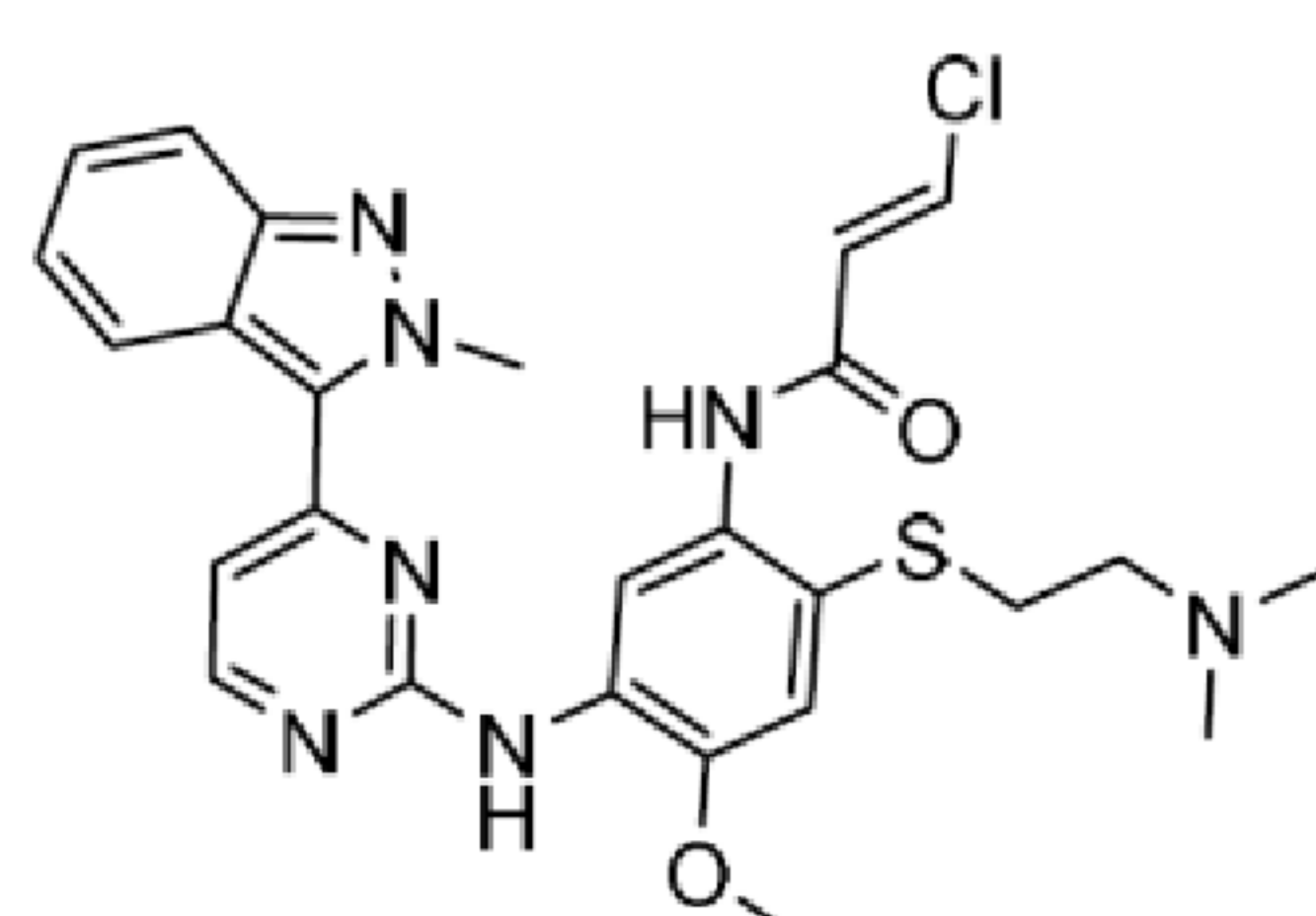
I-29



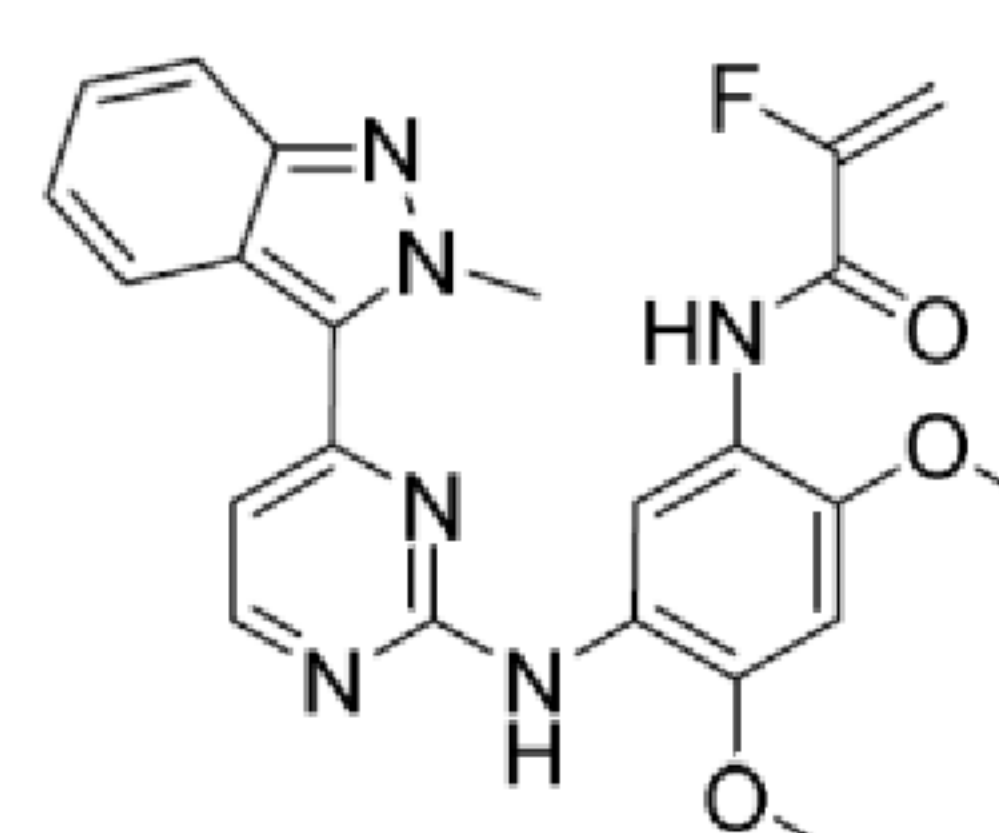
I-30



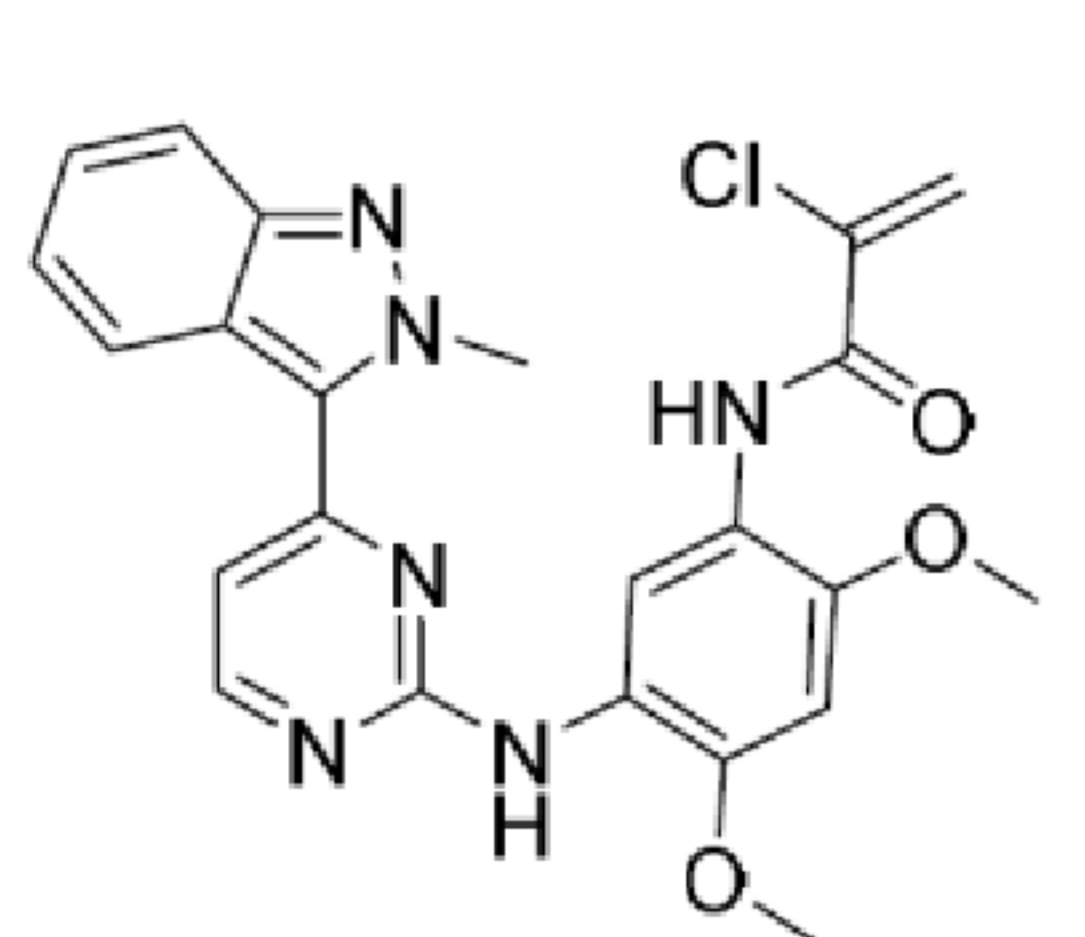
I-31



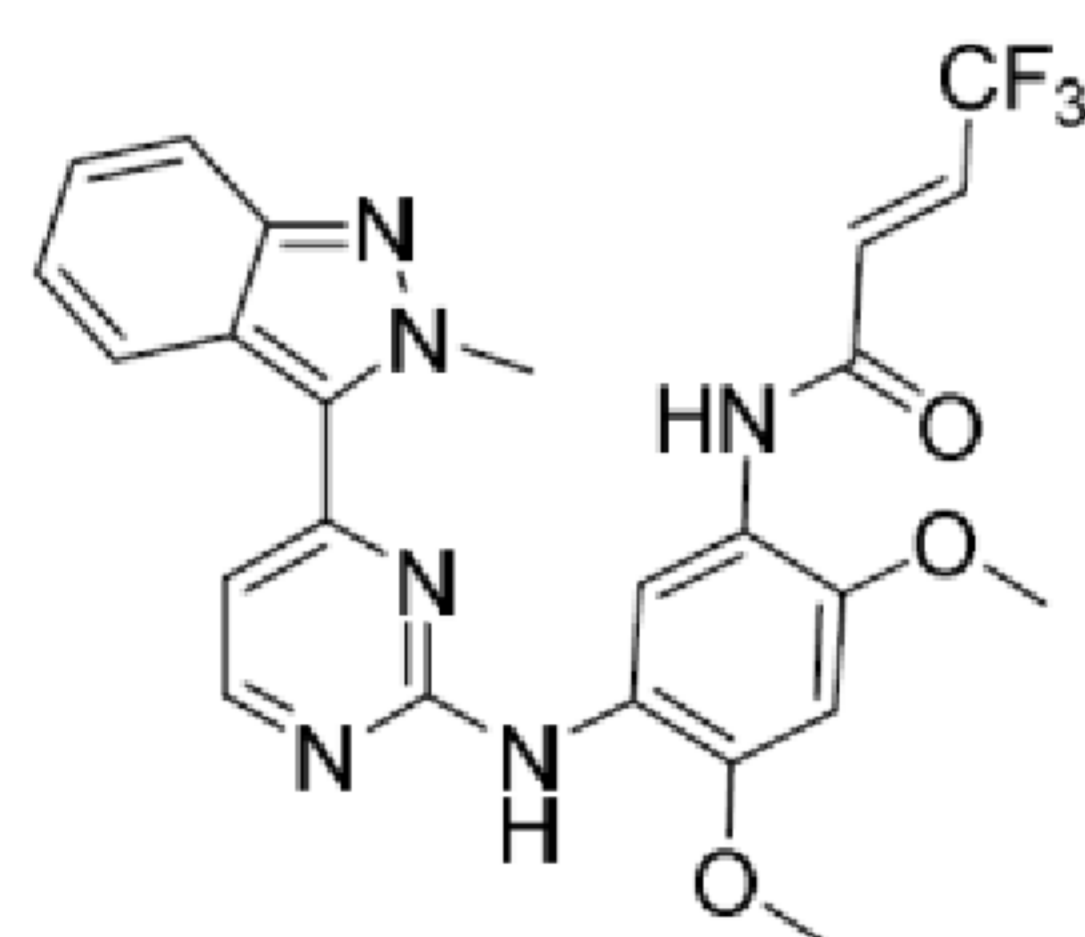
I-32



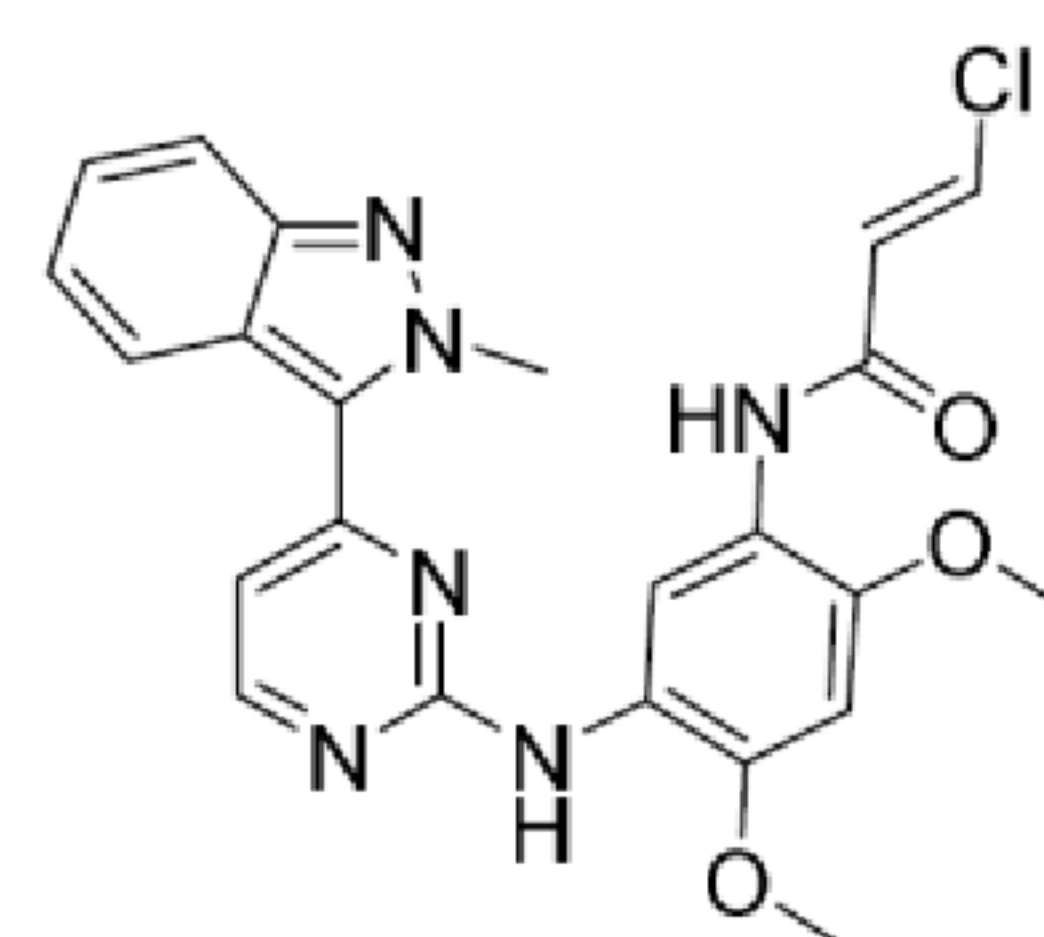
I-33



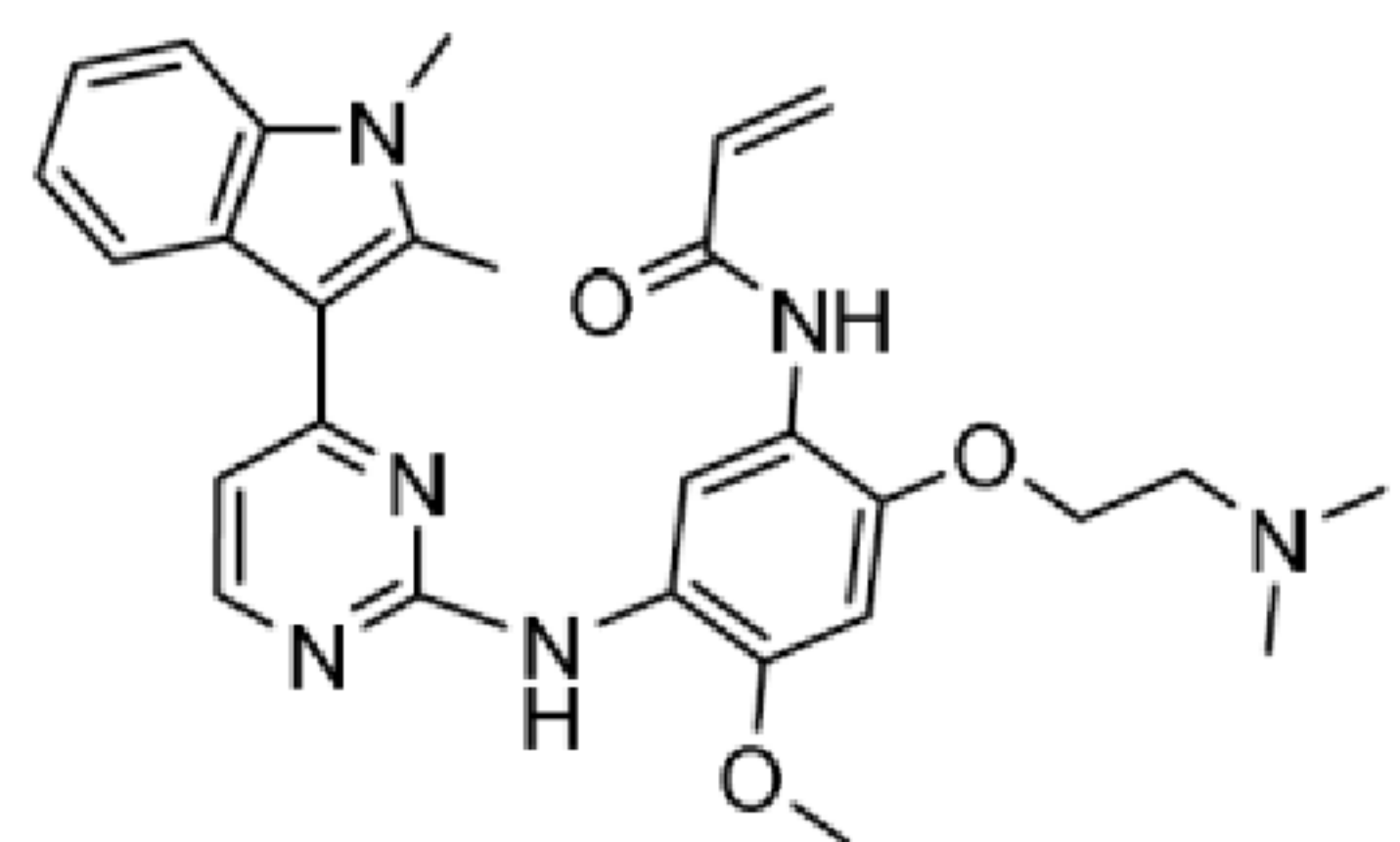
I-34



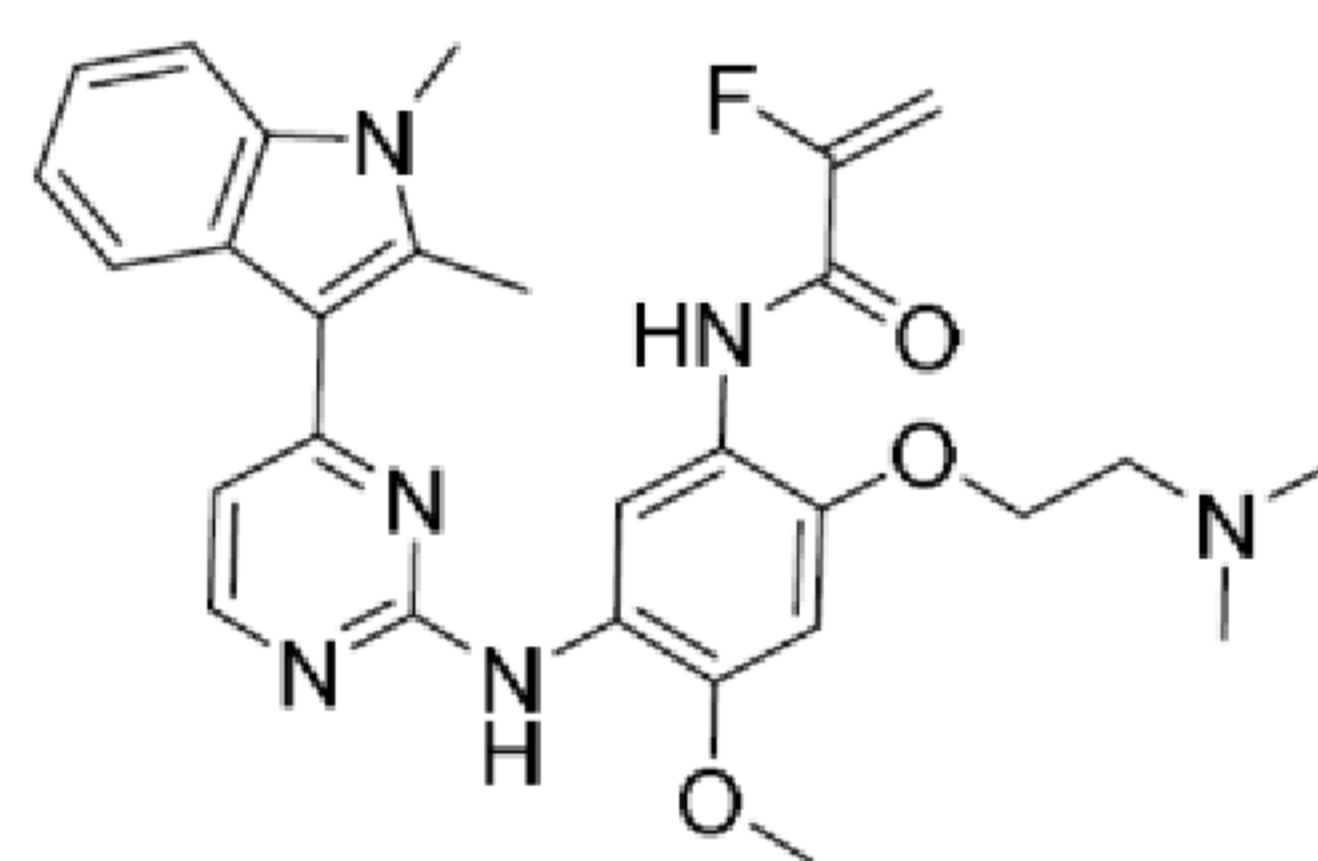
I-35



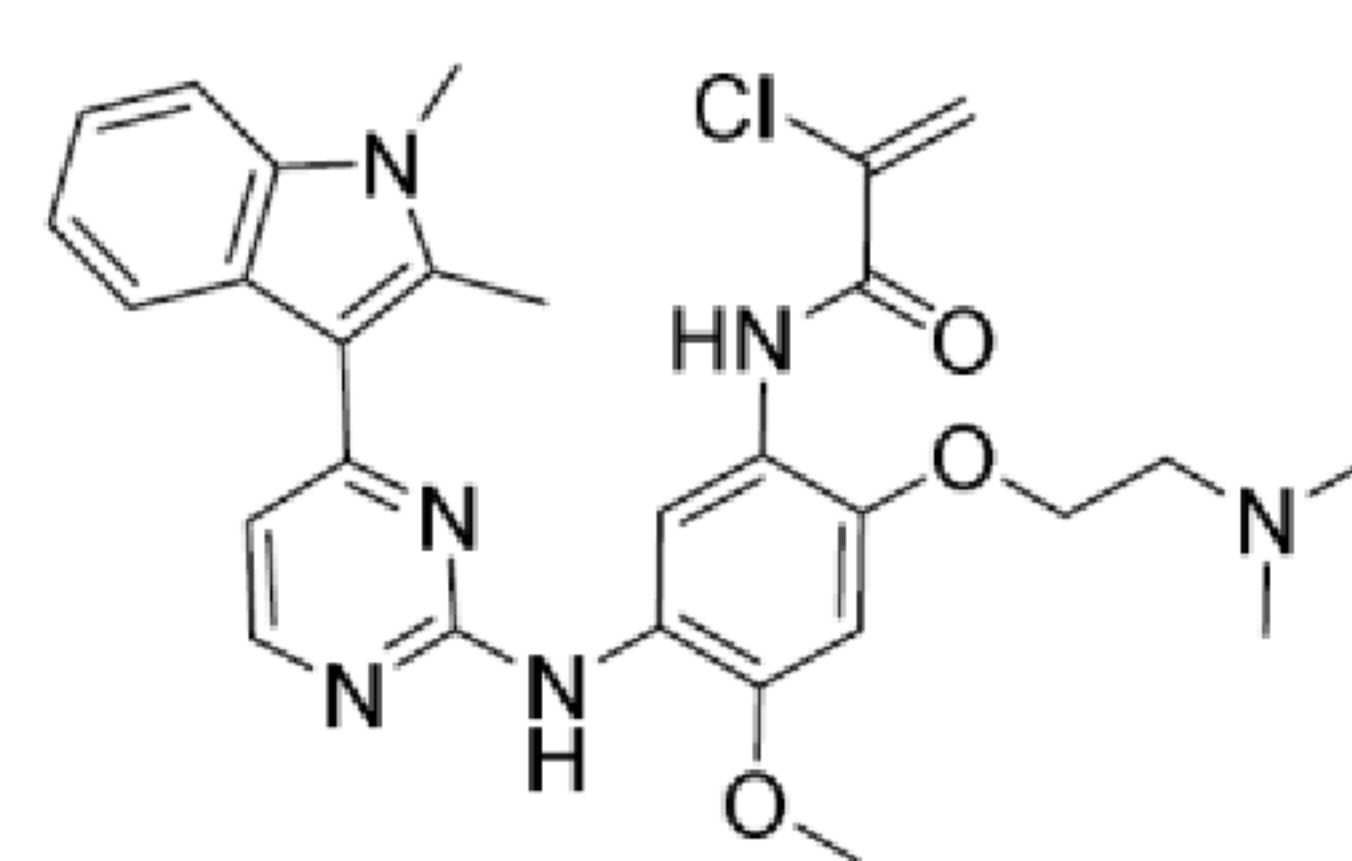
I-36



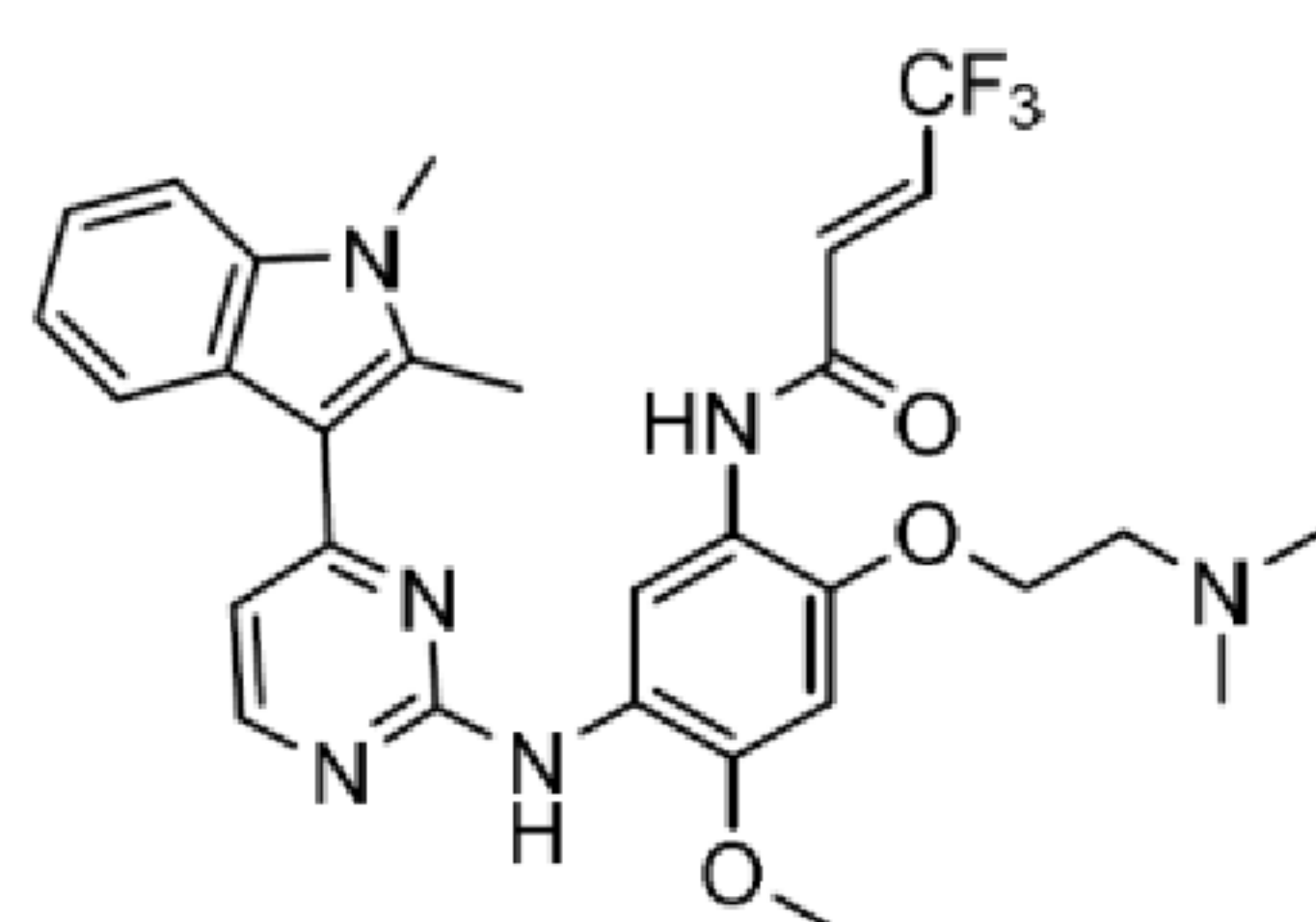
I-37



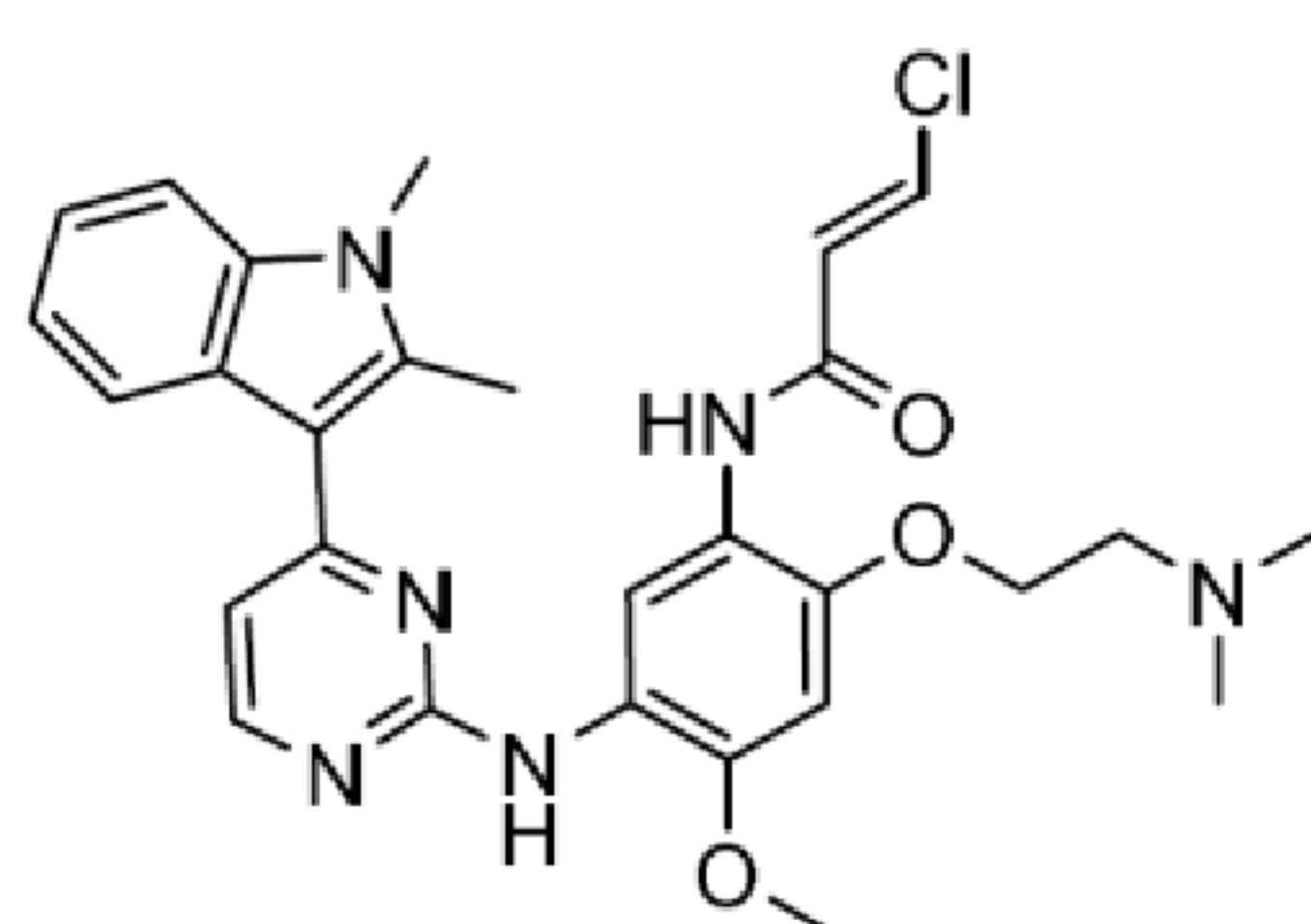
I-38



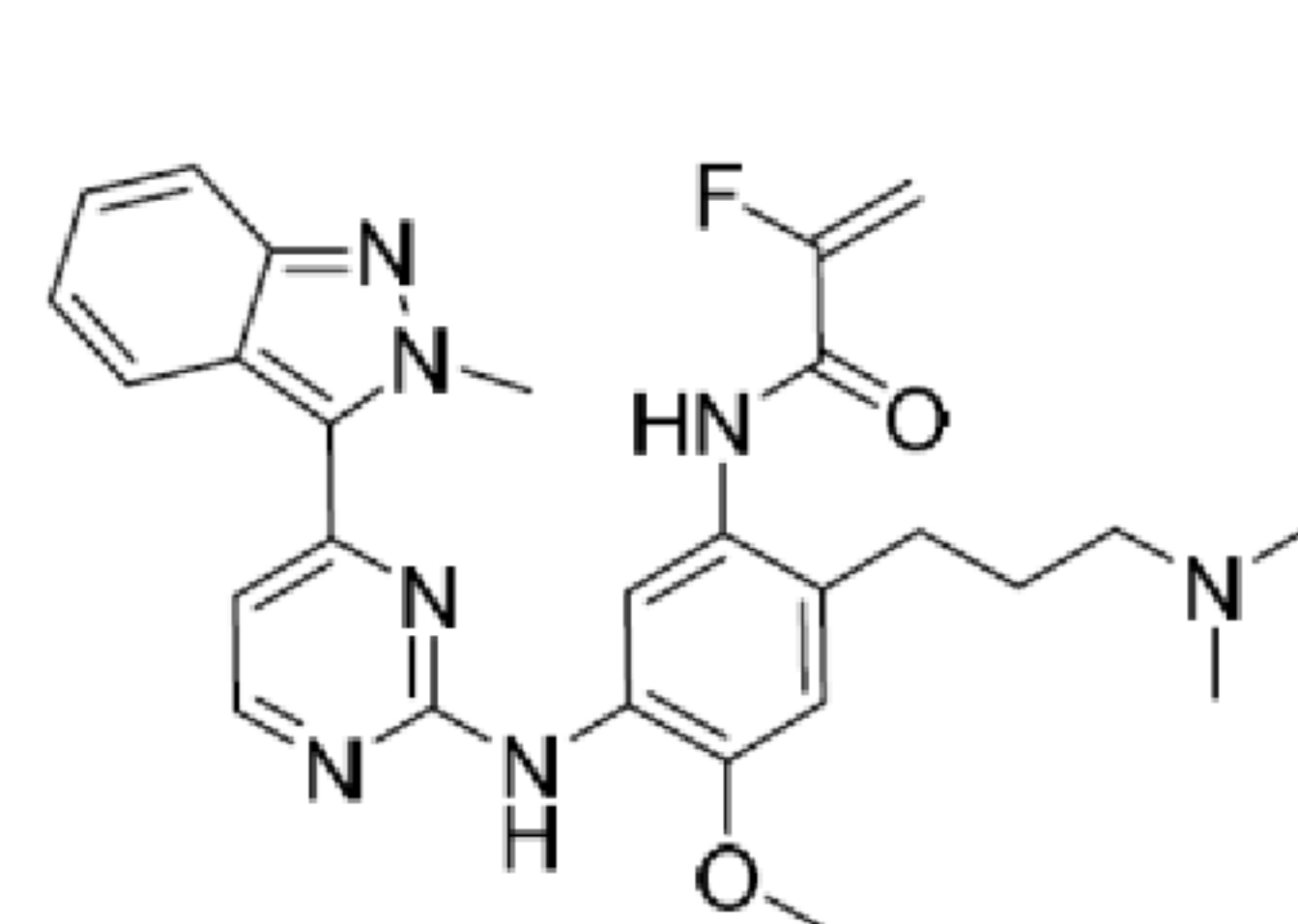
I-39



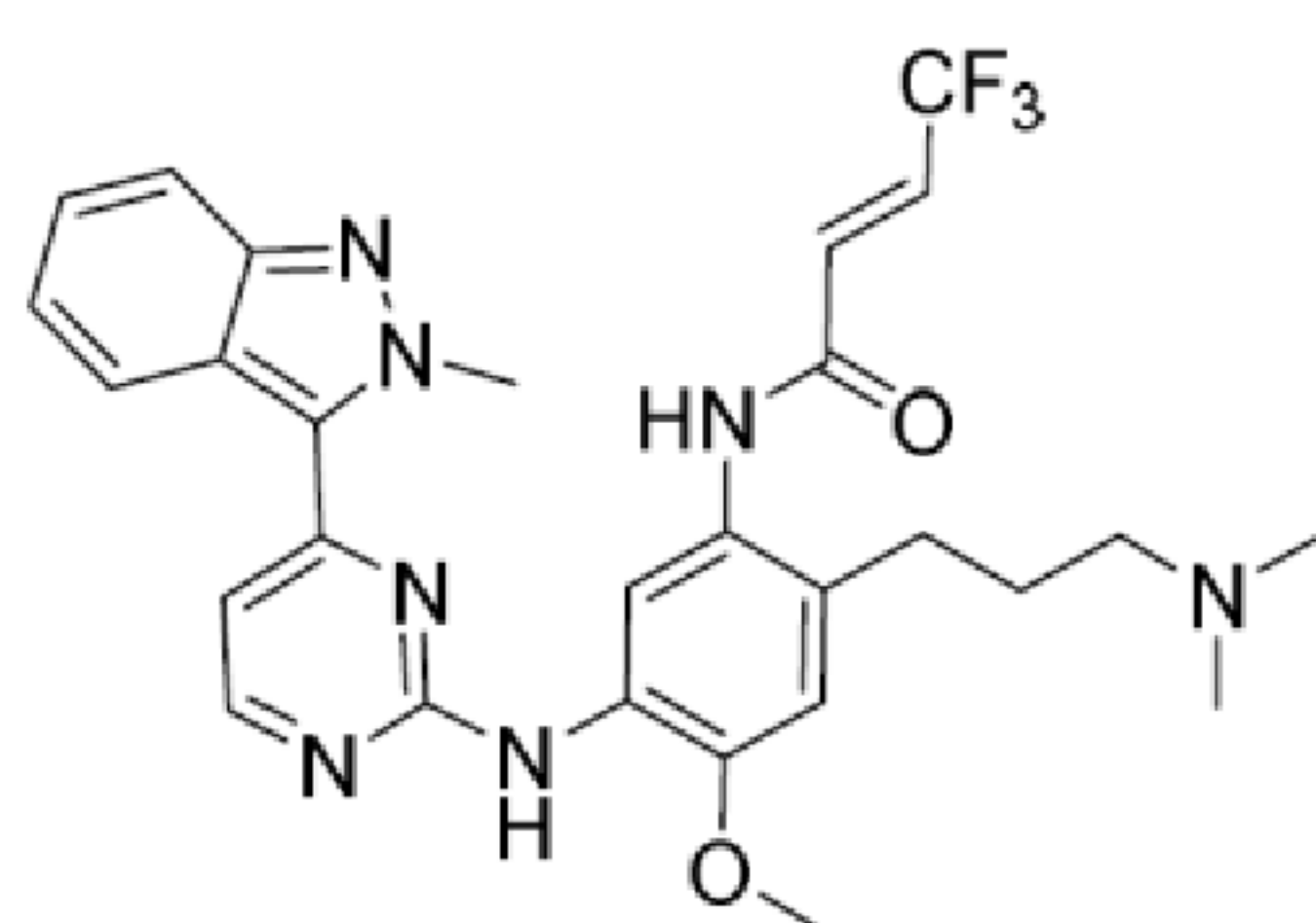
I-40



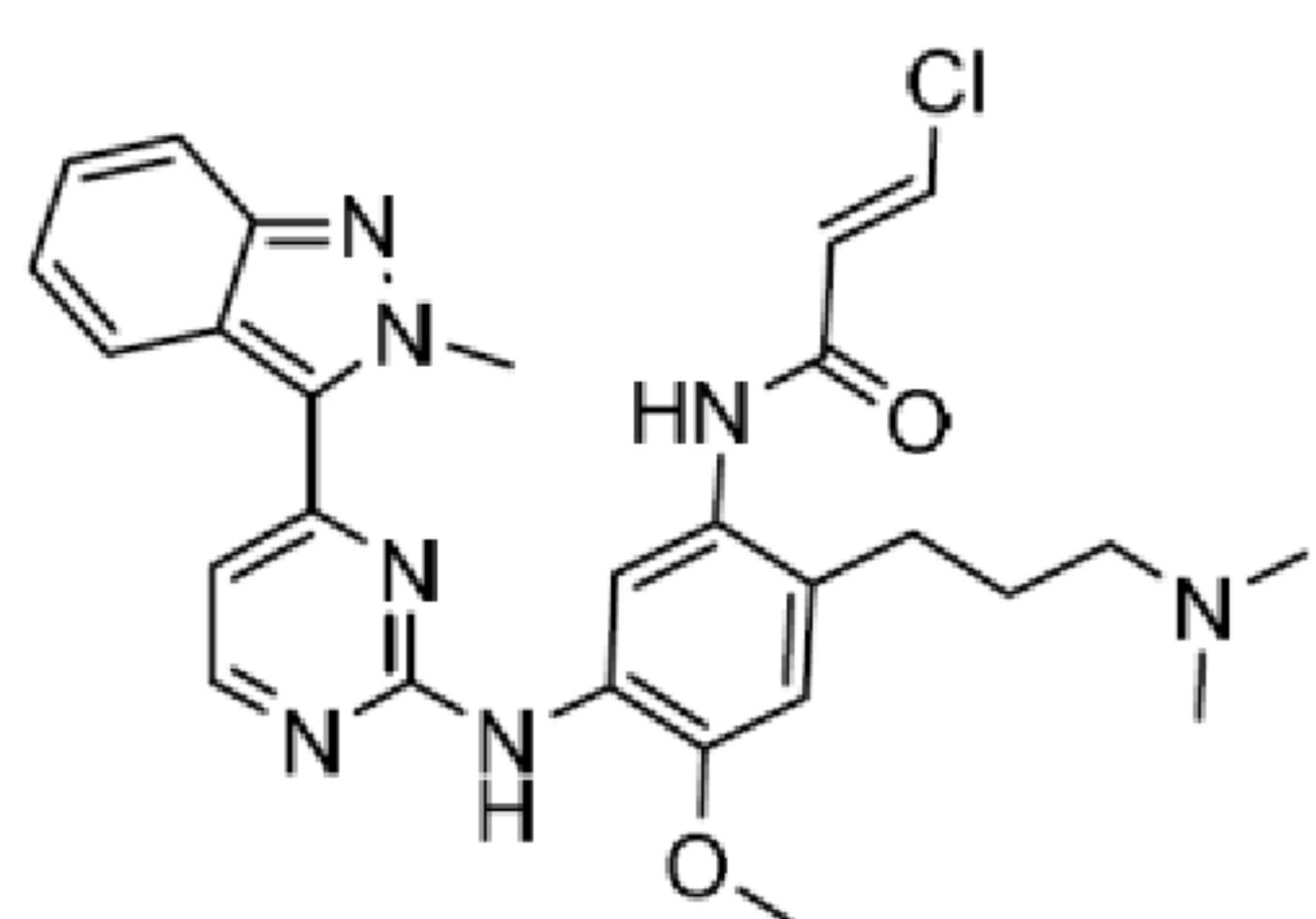
I-41



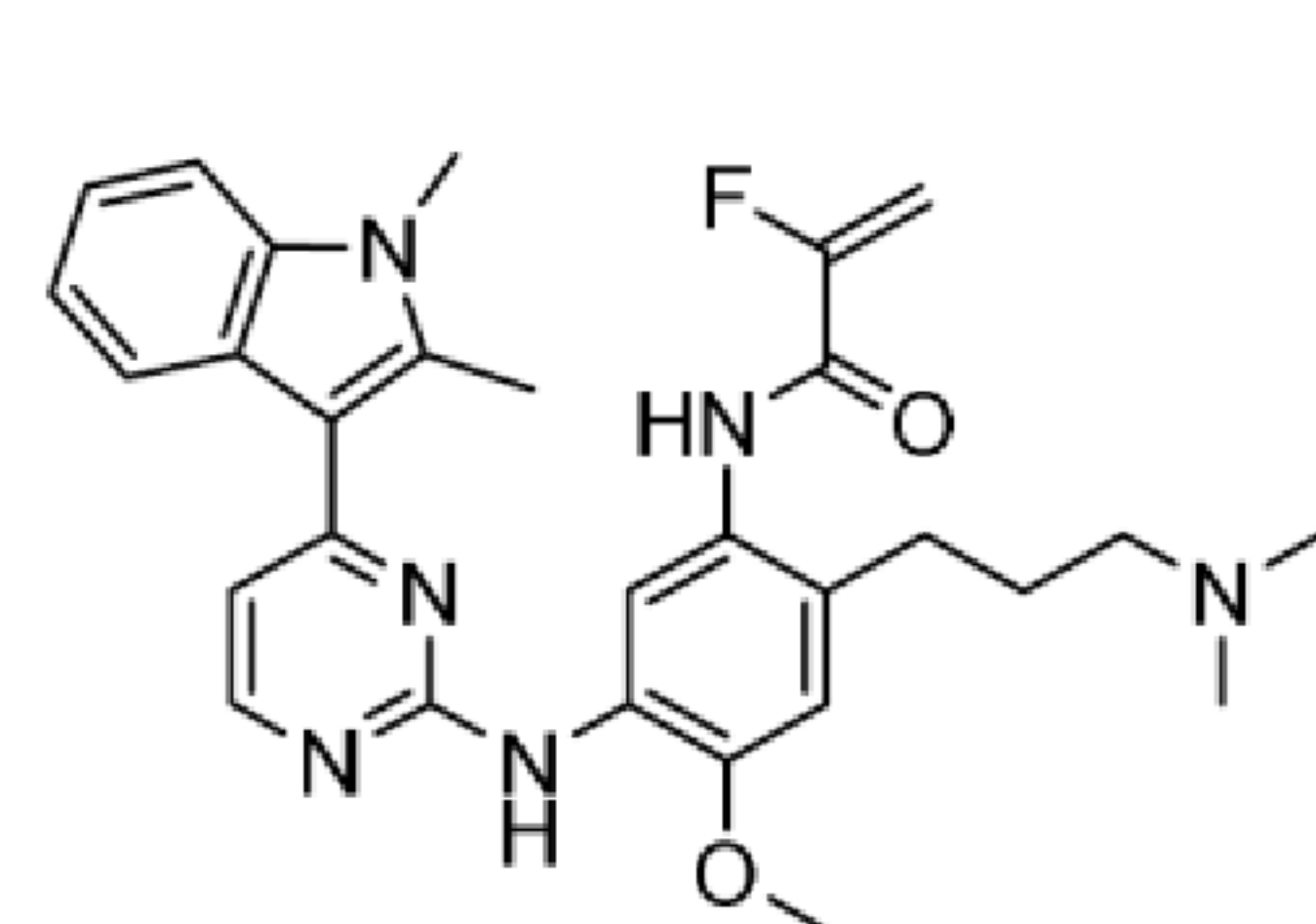
I-42



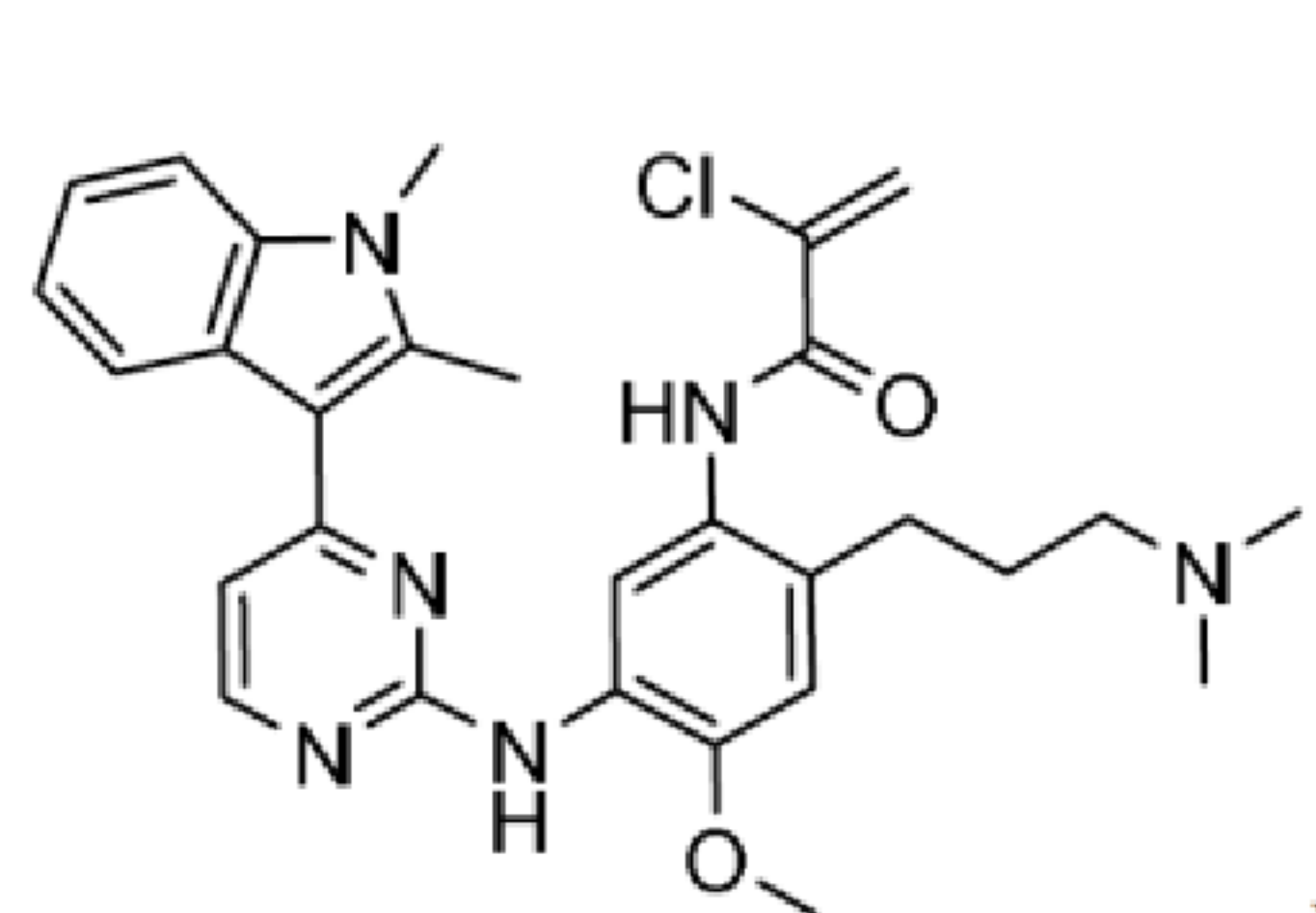
I-43



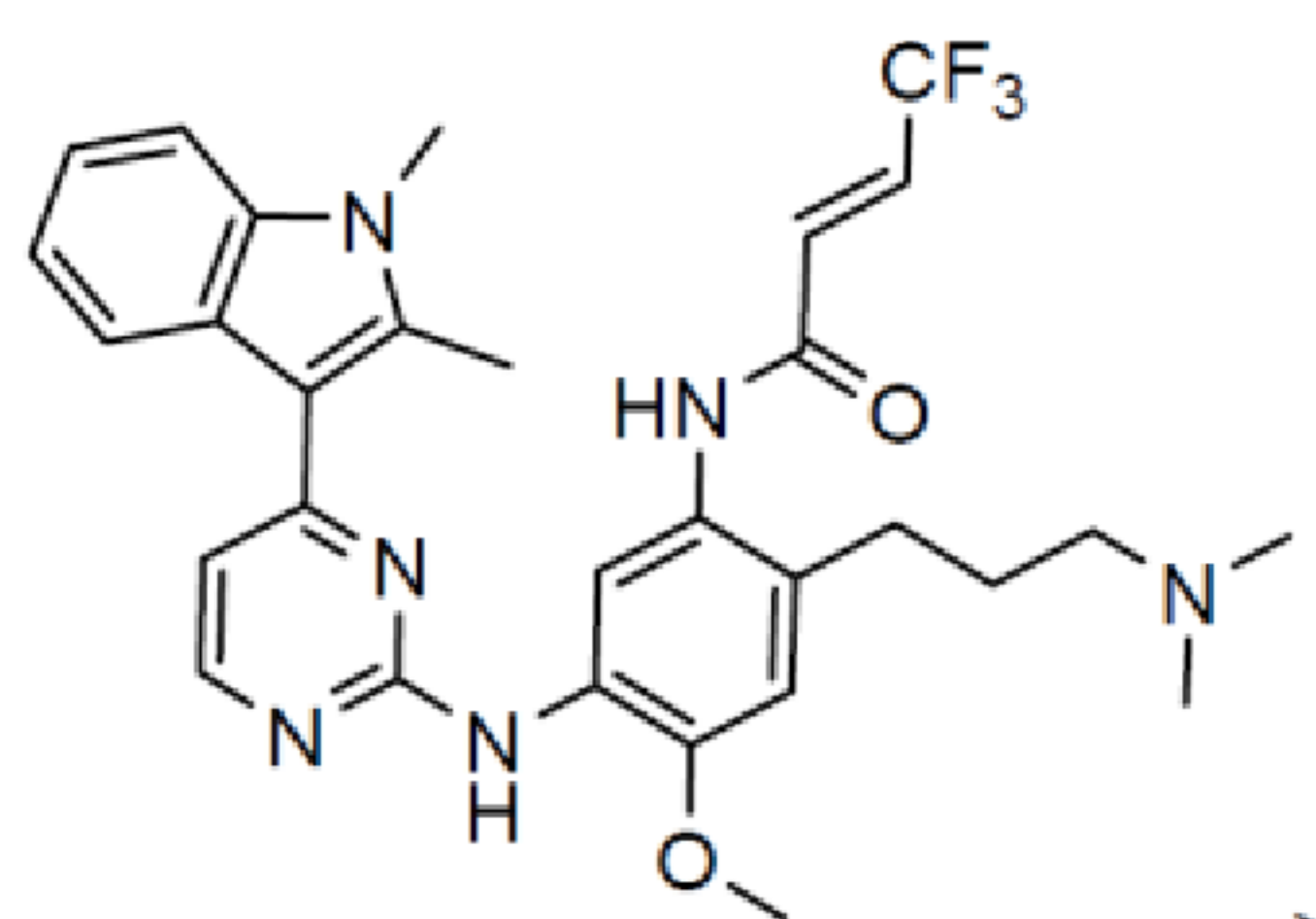
I-44



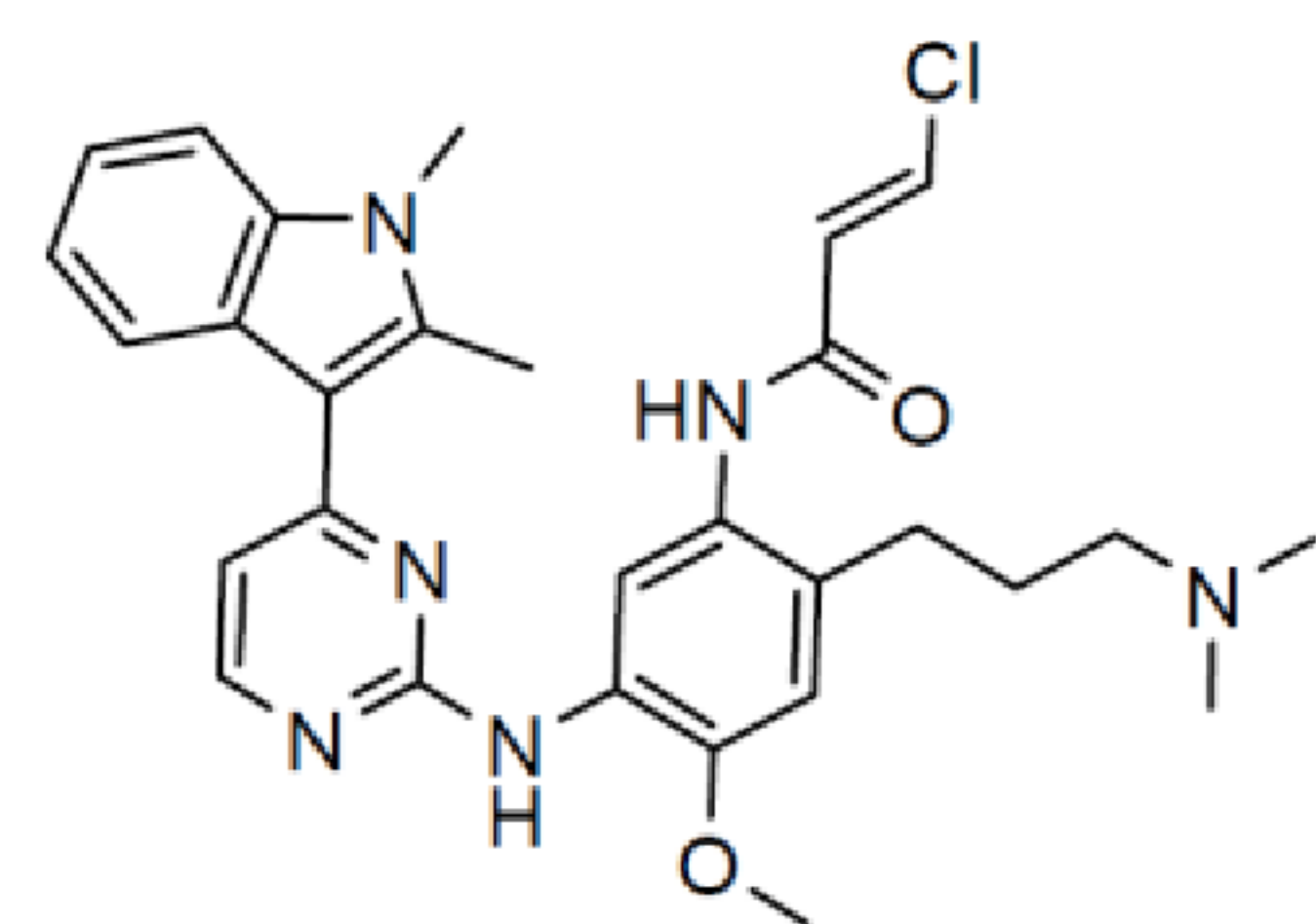
I-45



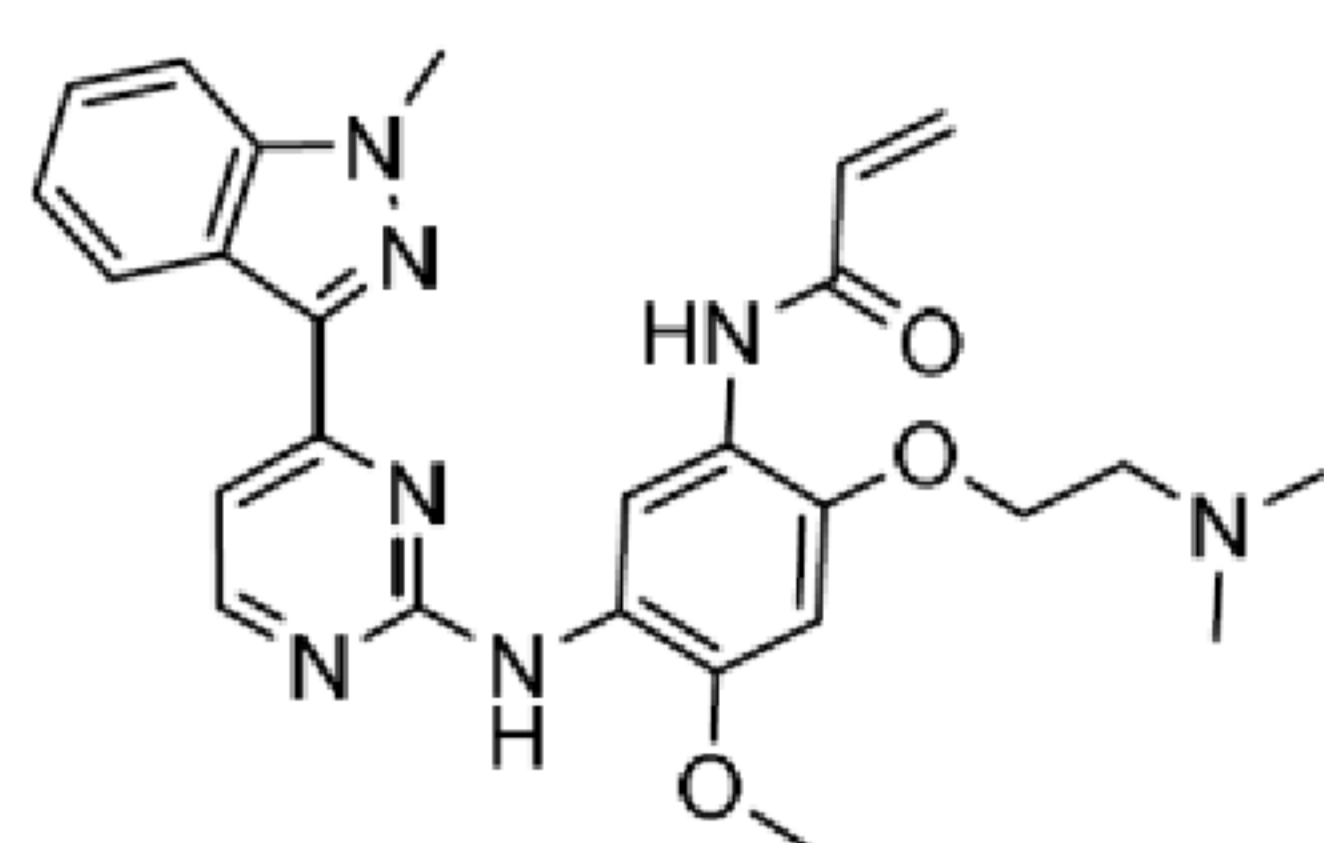
I-46



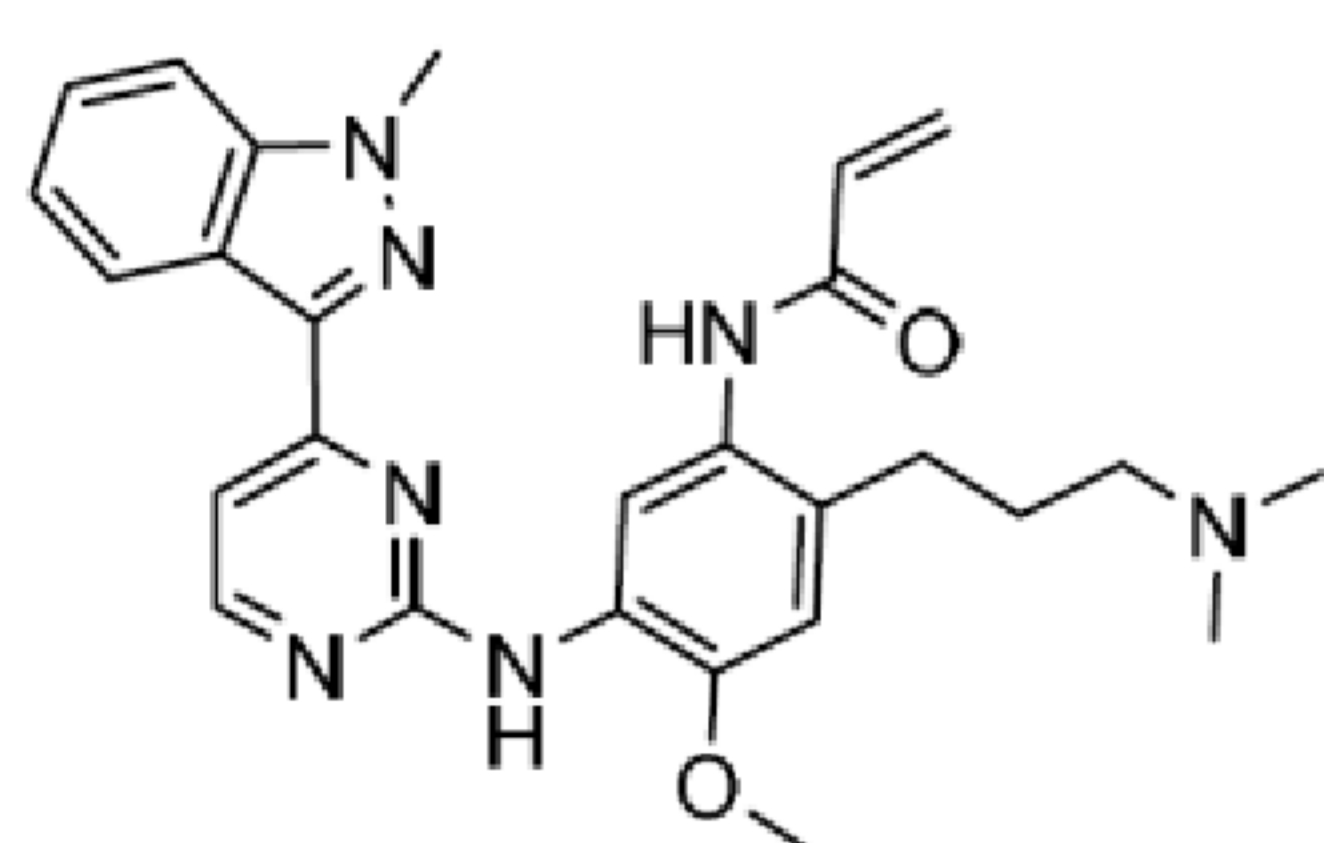
I-47



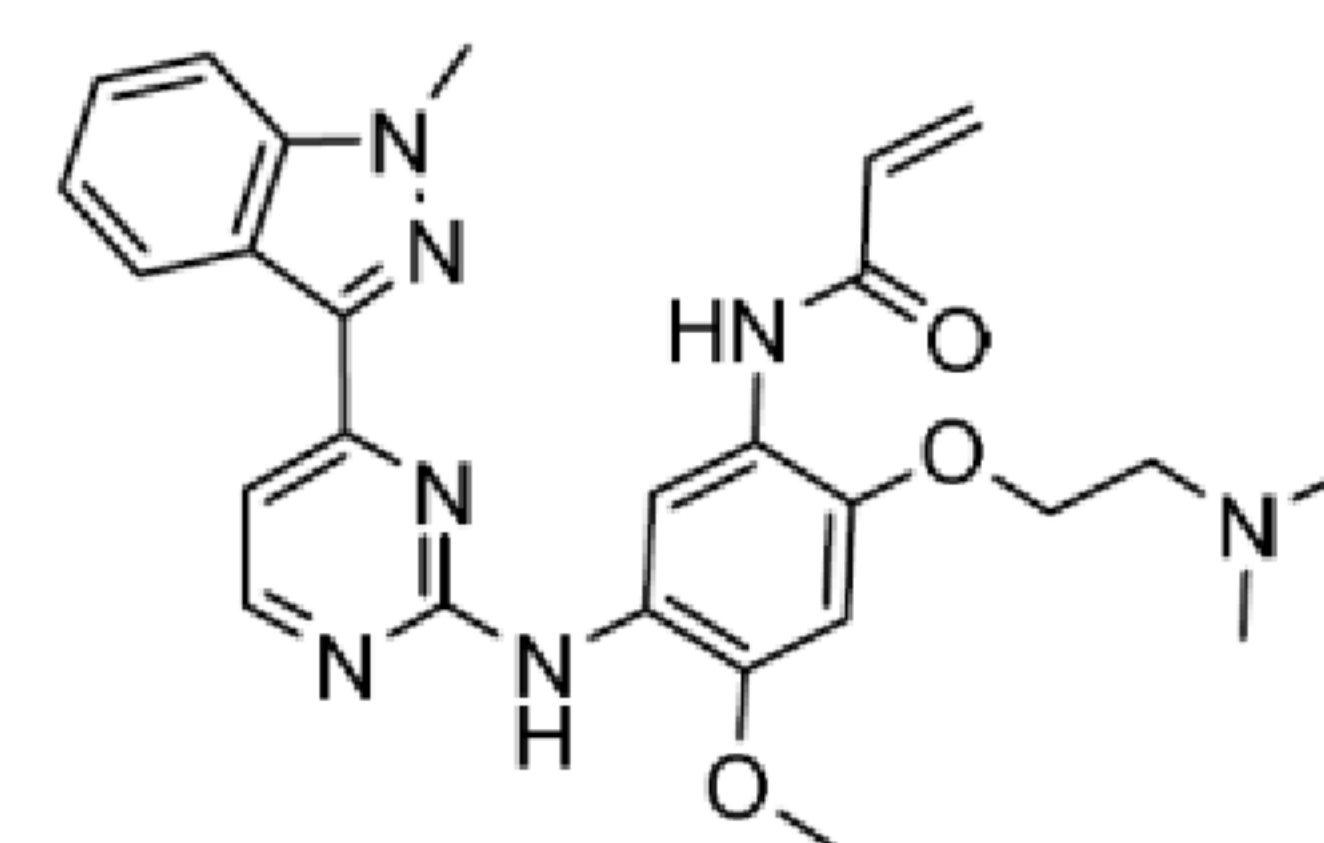
I-48



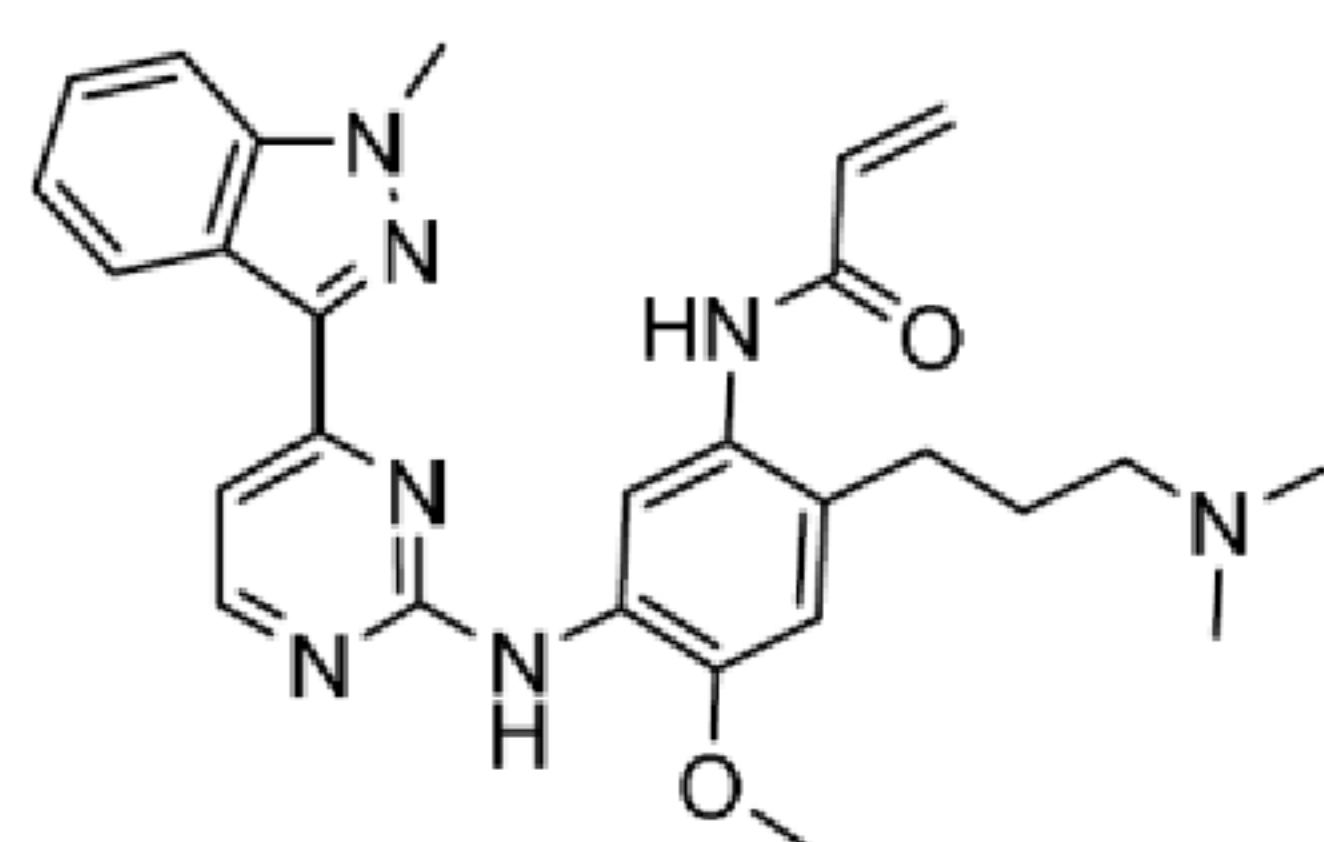
I-49



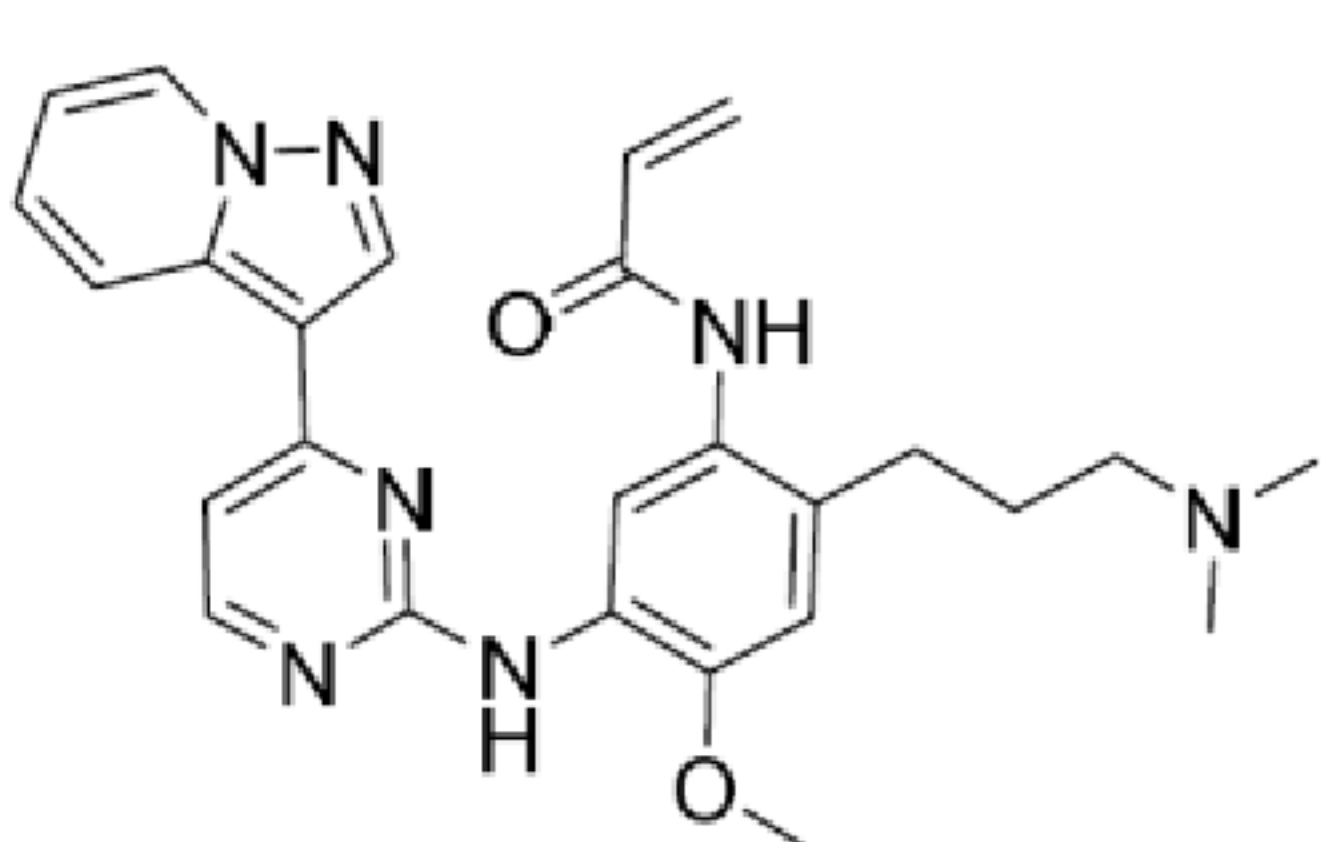
I-50



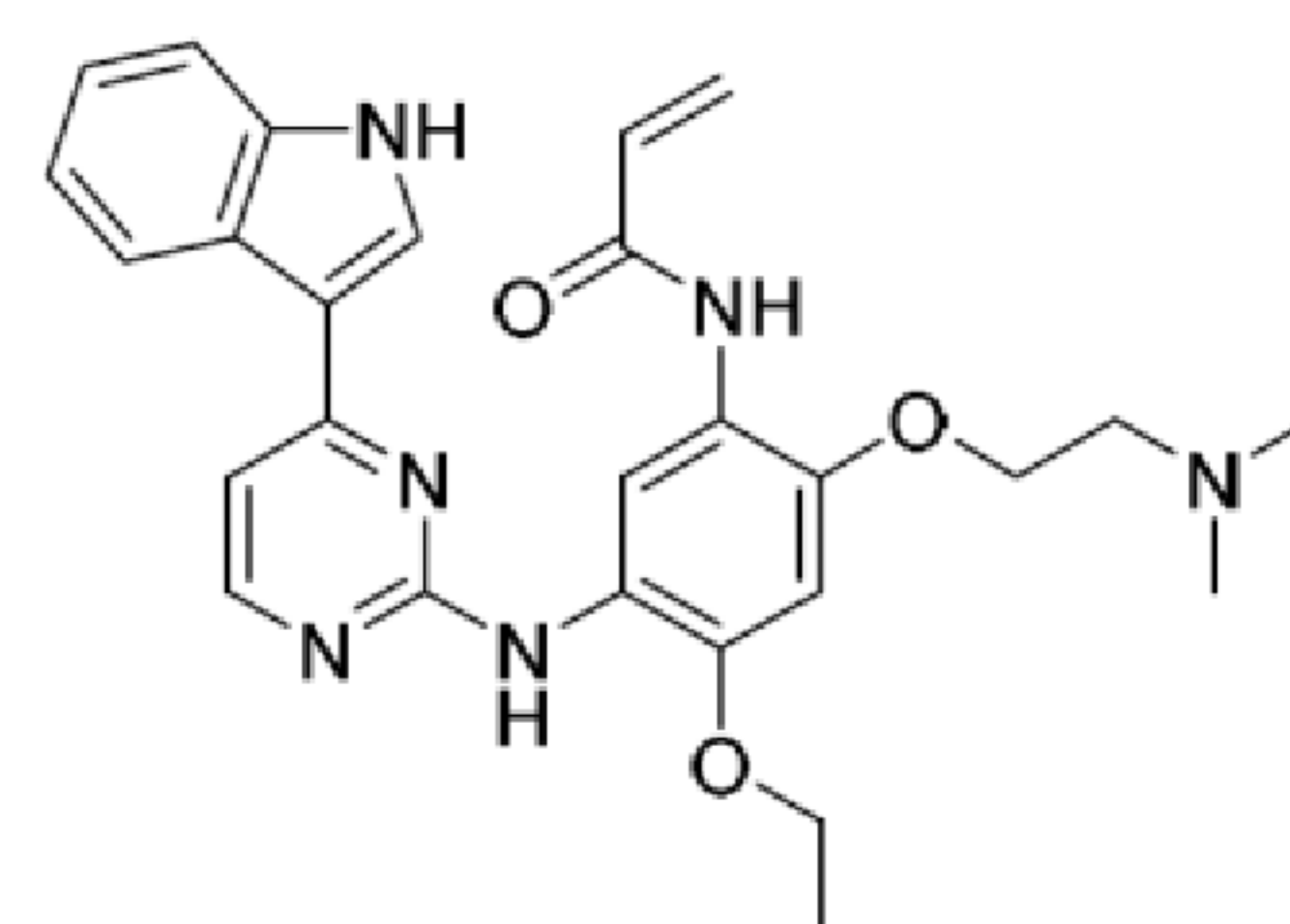
I-51



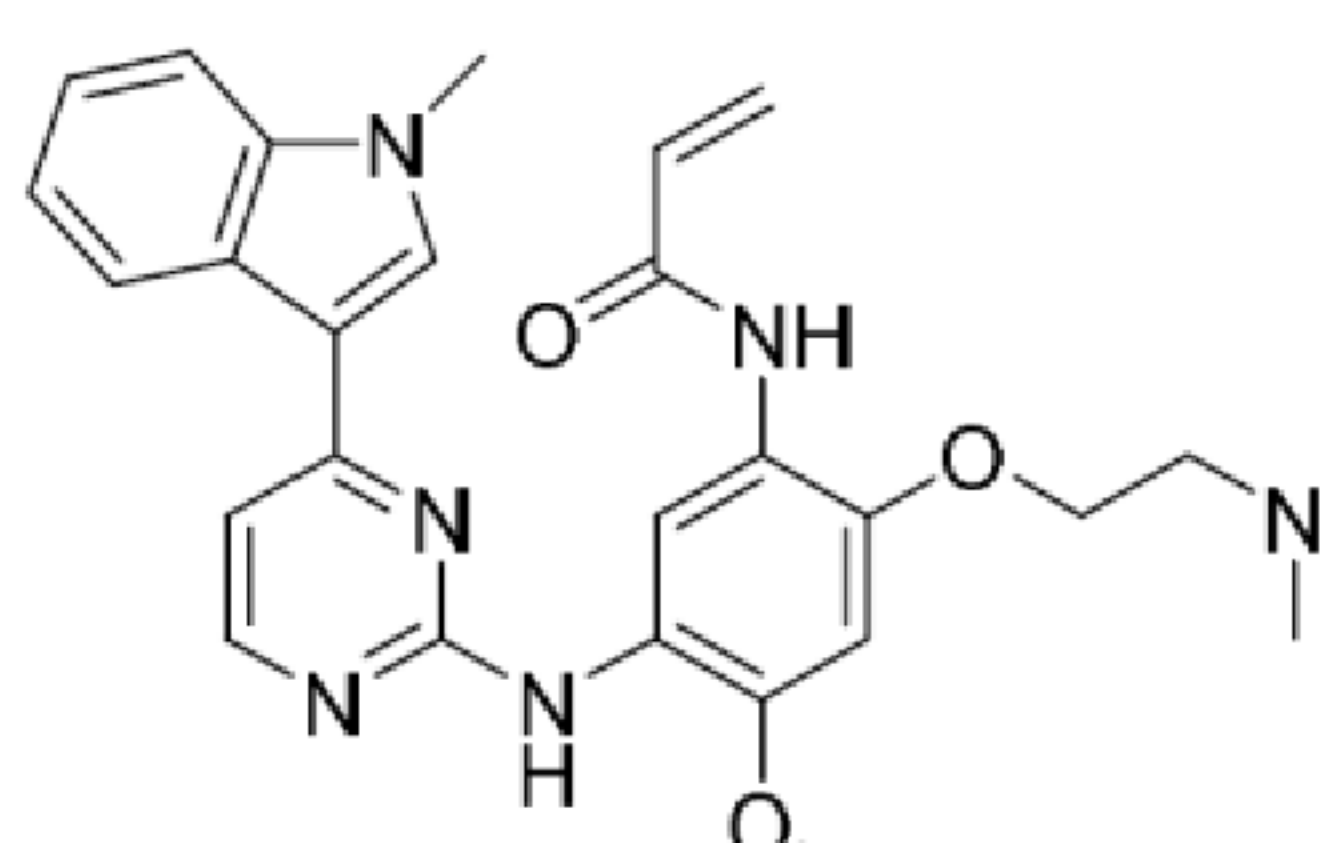
I-52



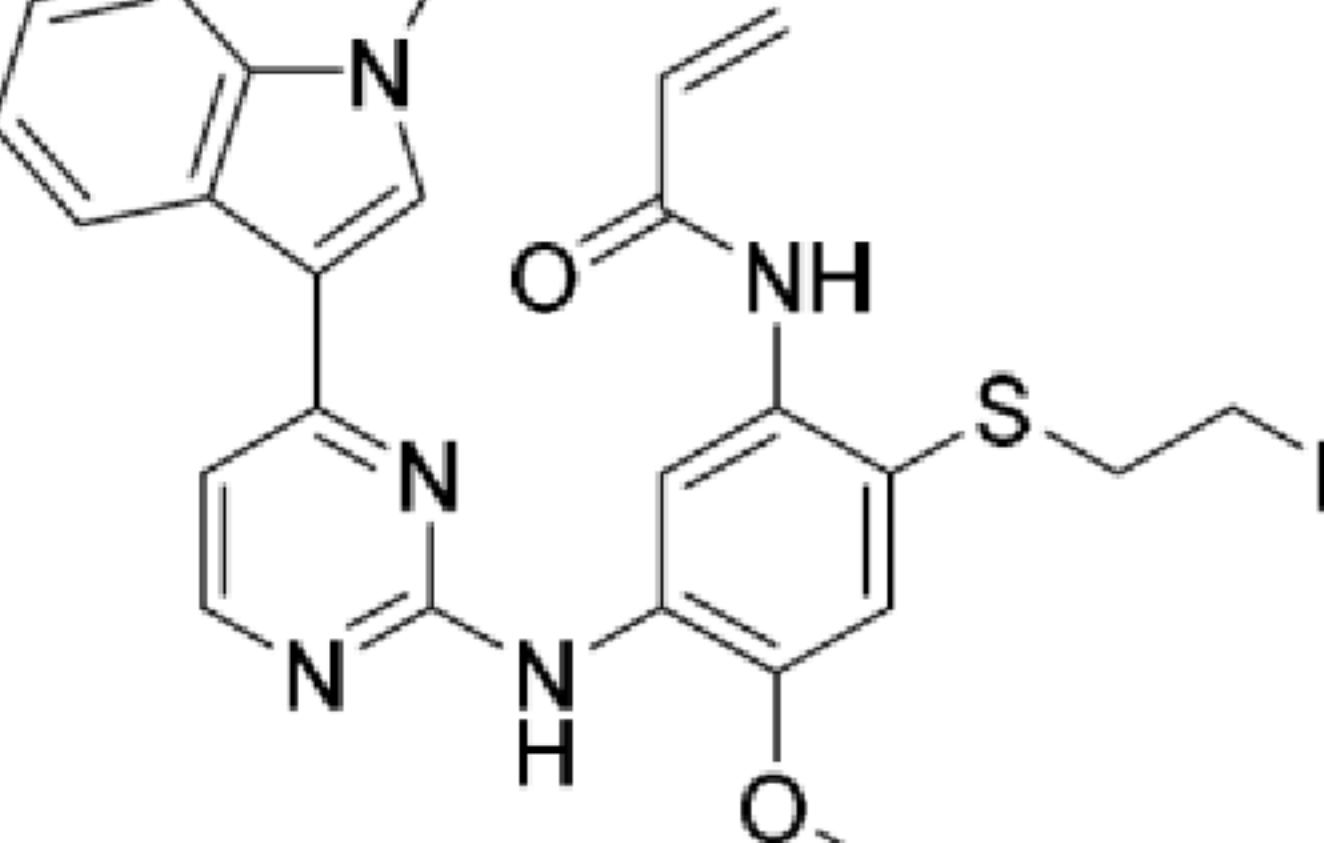
I-53



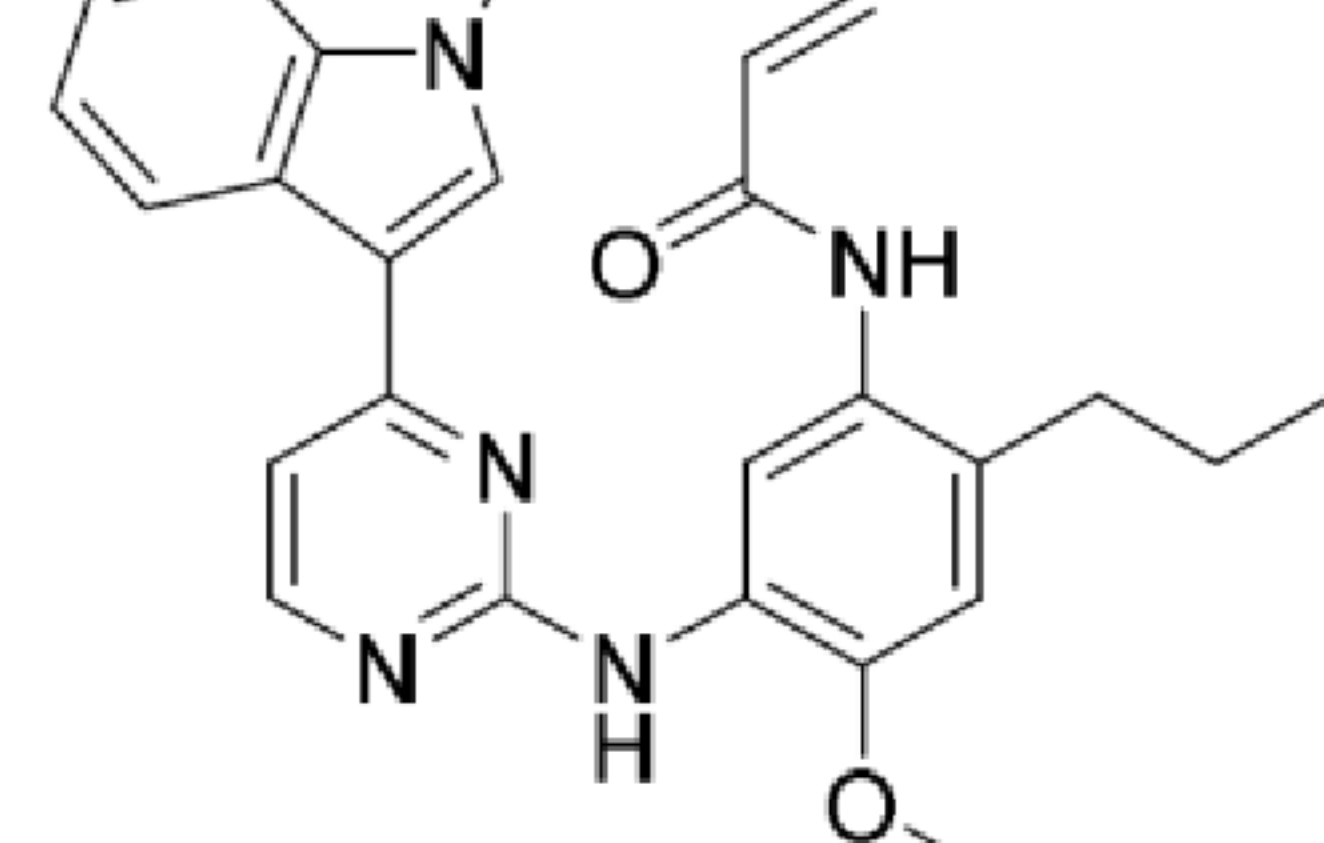
I-54



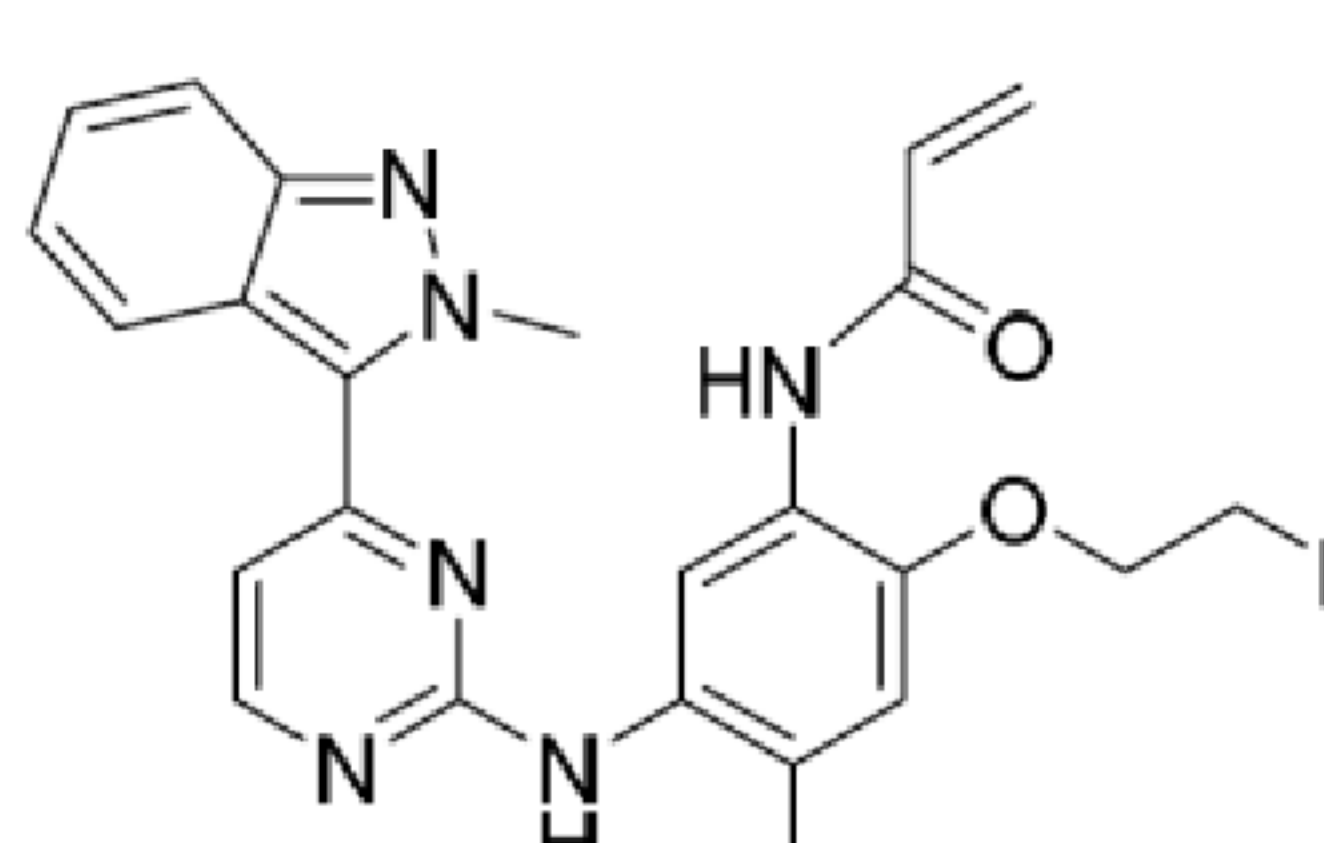
I-55



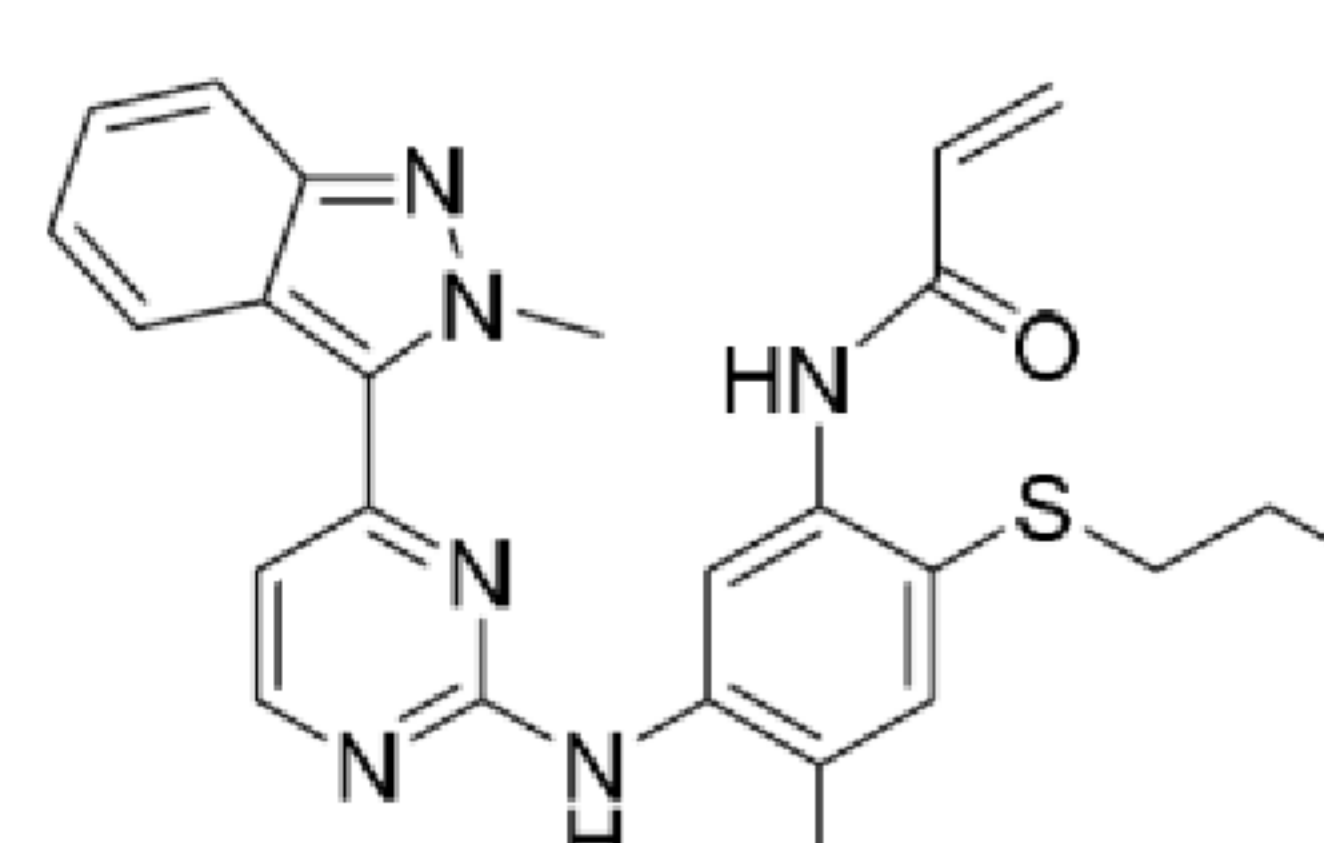
I-56



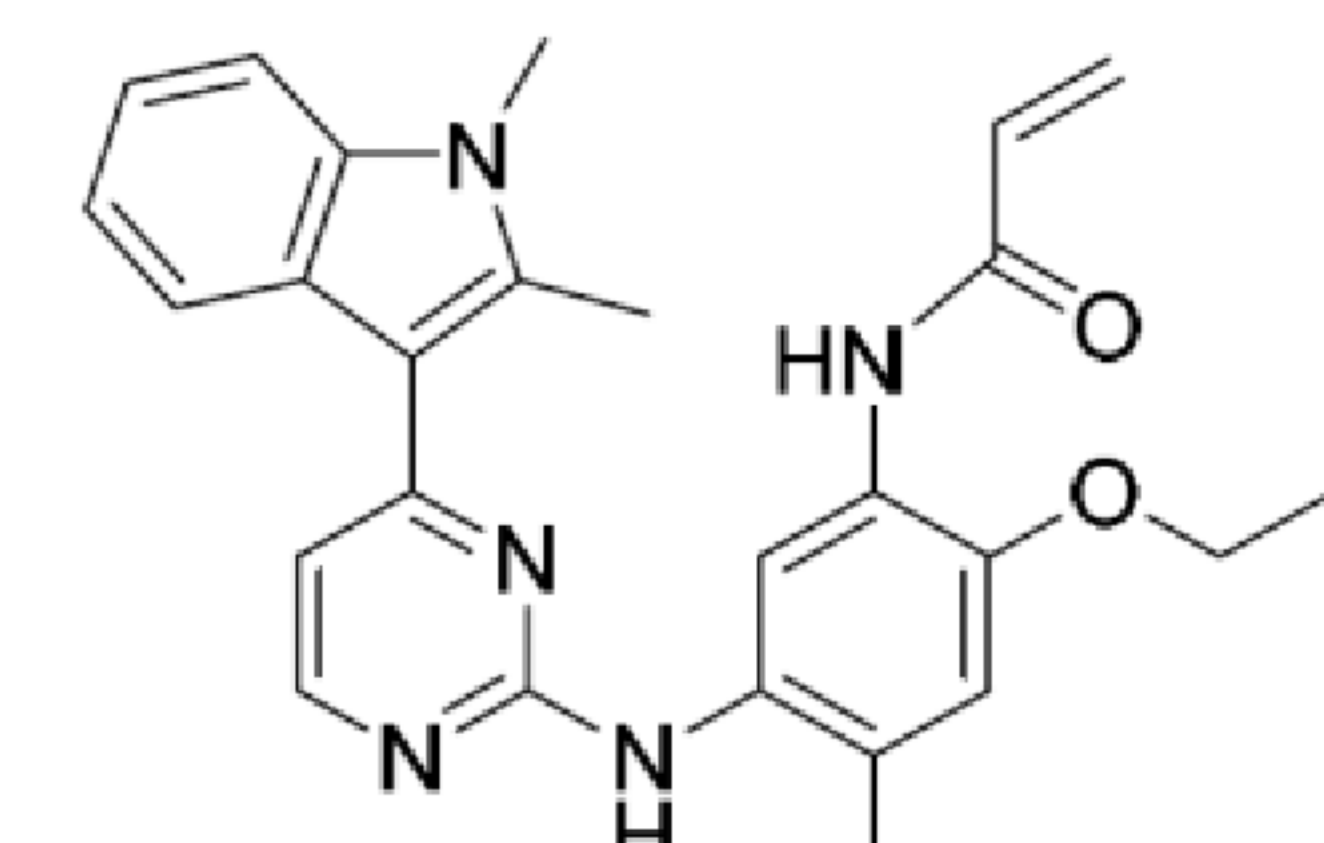
I-57



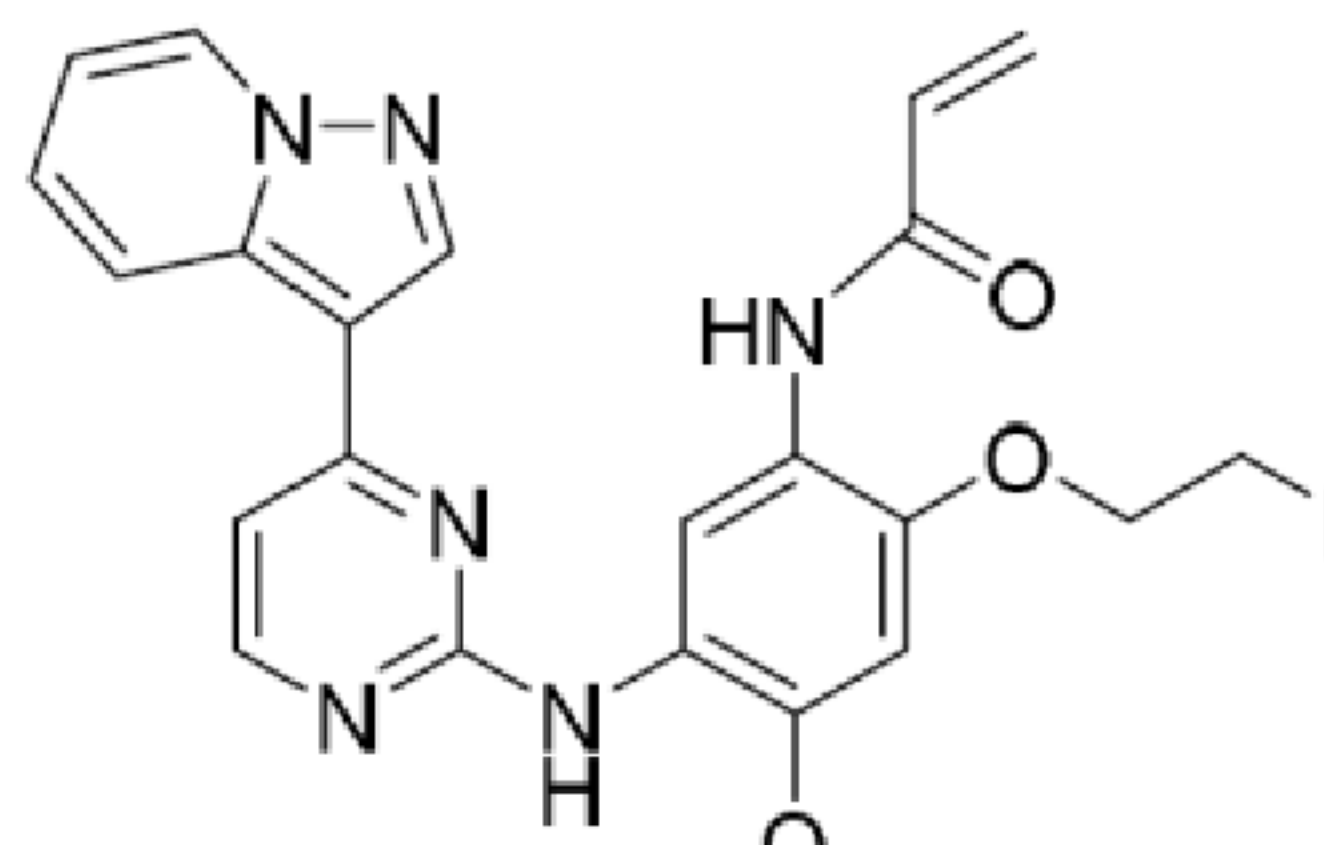
I-58



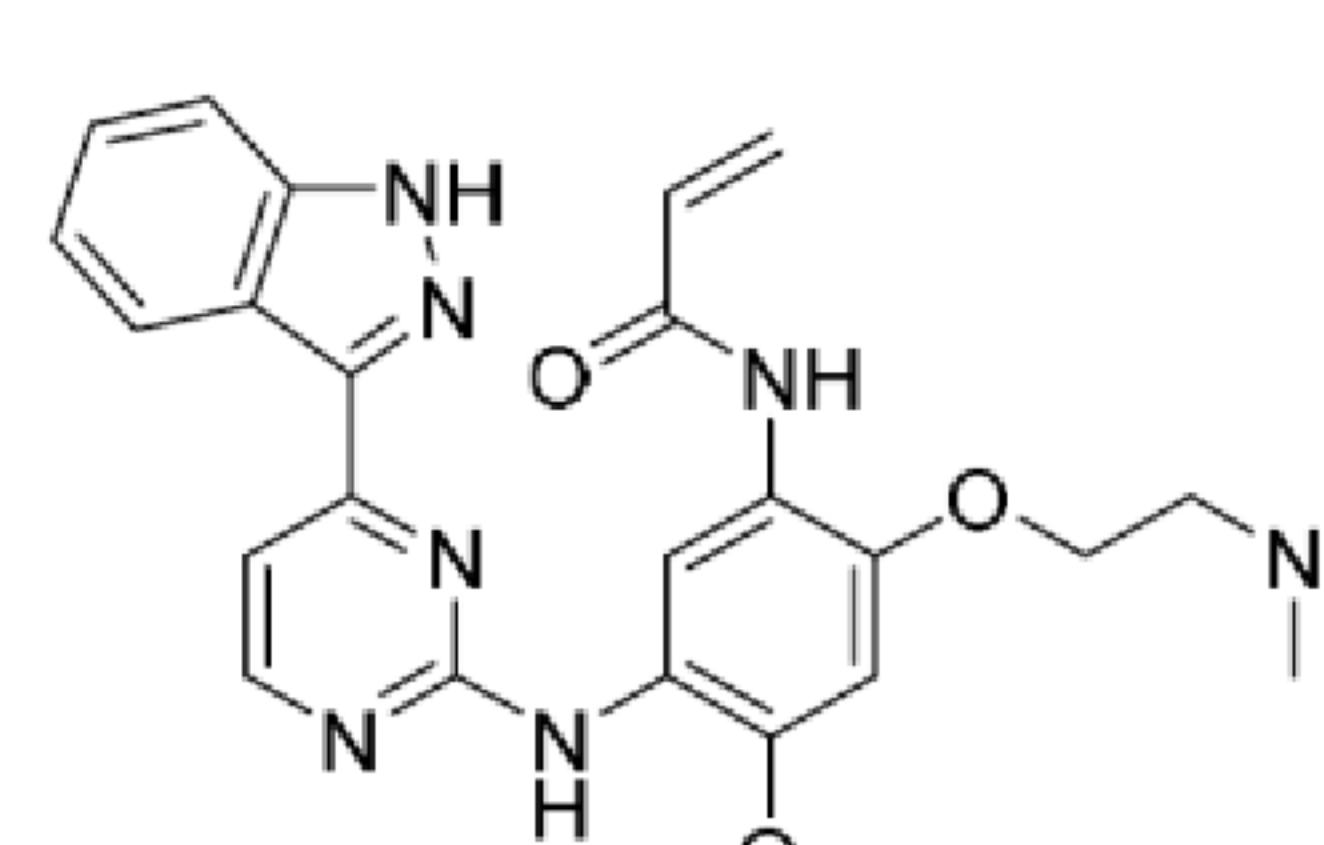
I-59



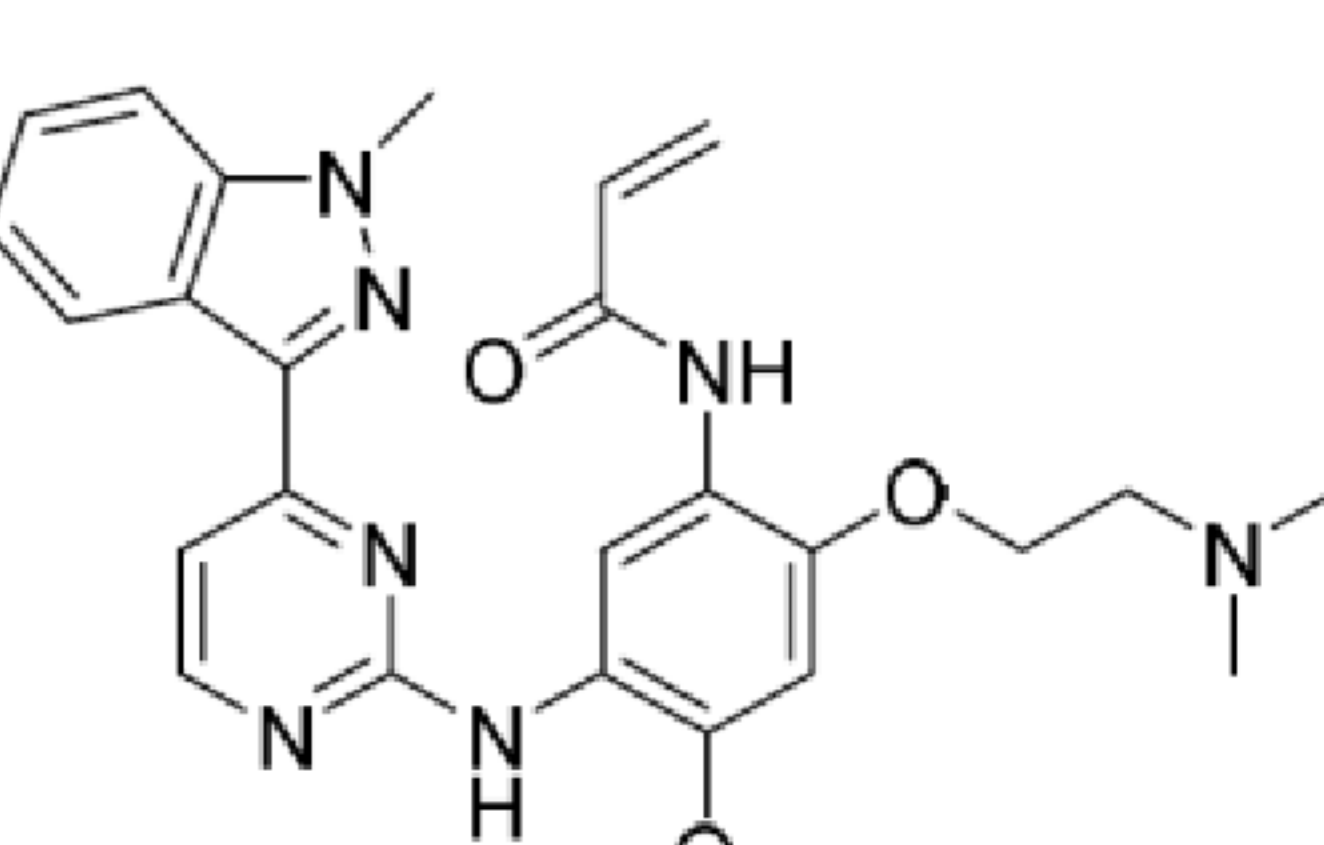
I-60



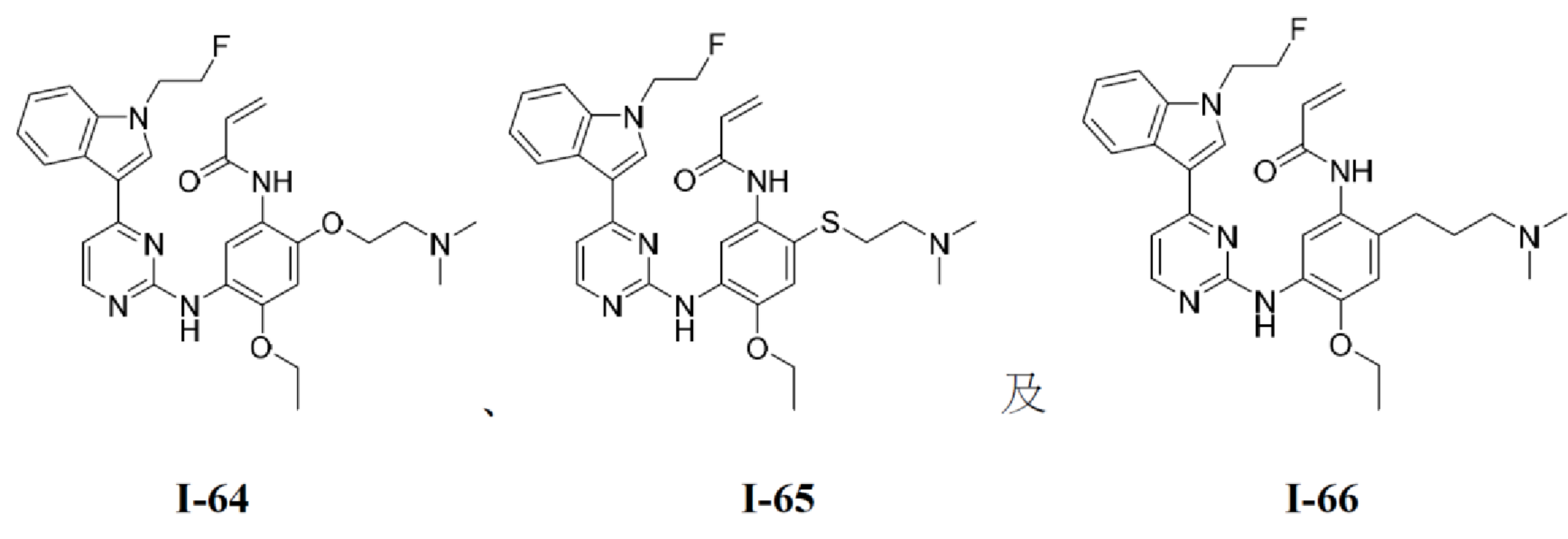
I-61



I-62

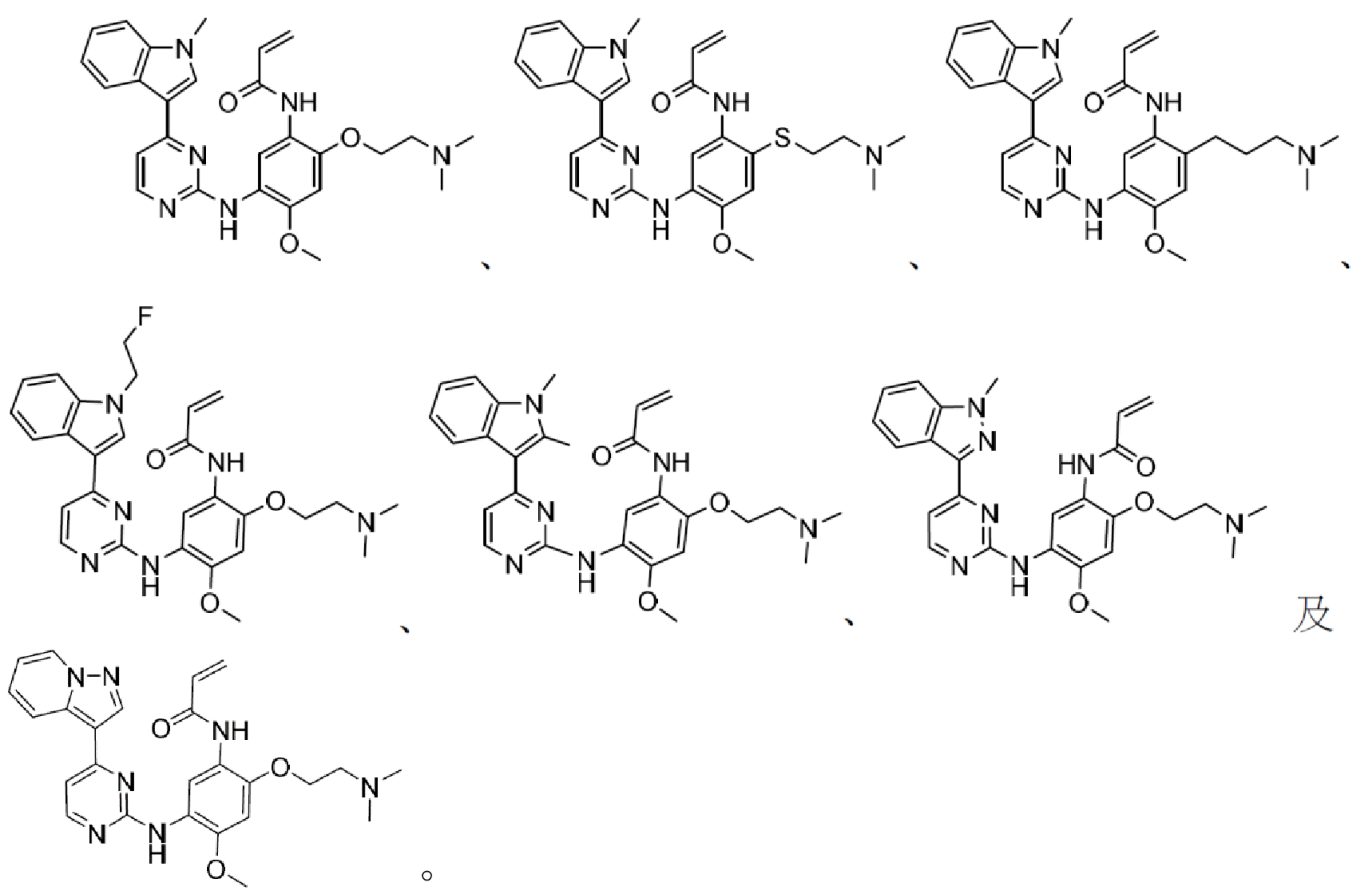


I-63



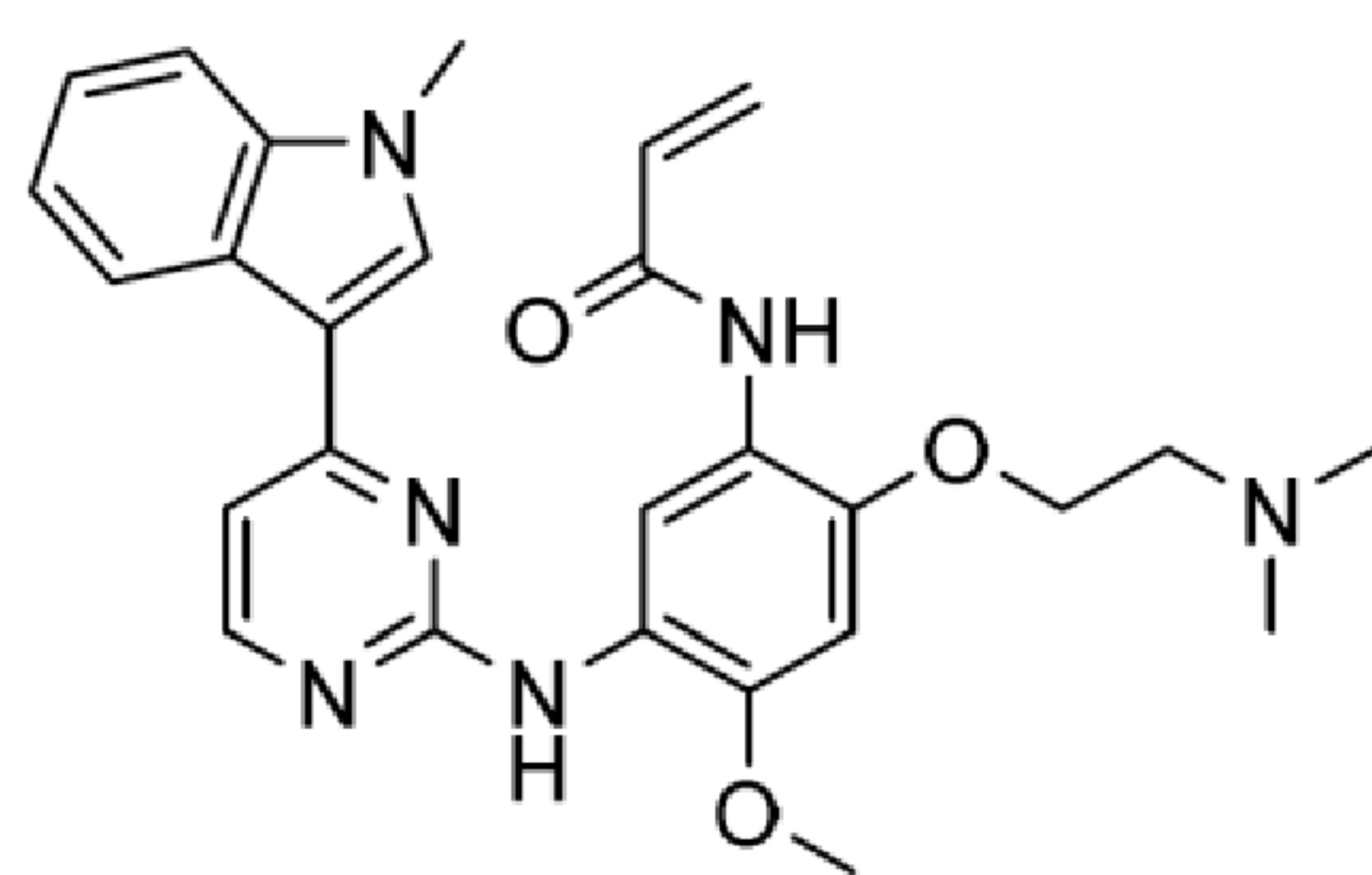
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0061】 在一個實施例中，有時較佳地，式(I)化合物係選自由以下組成之群：



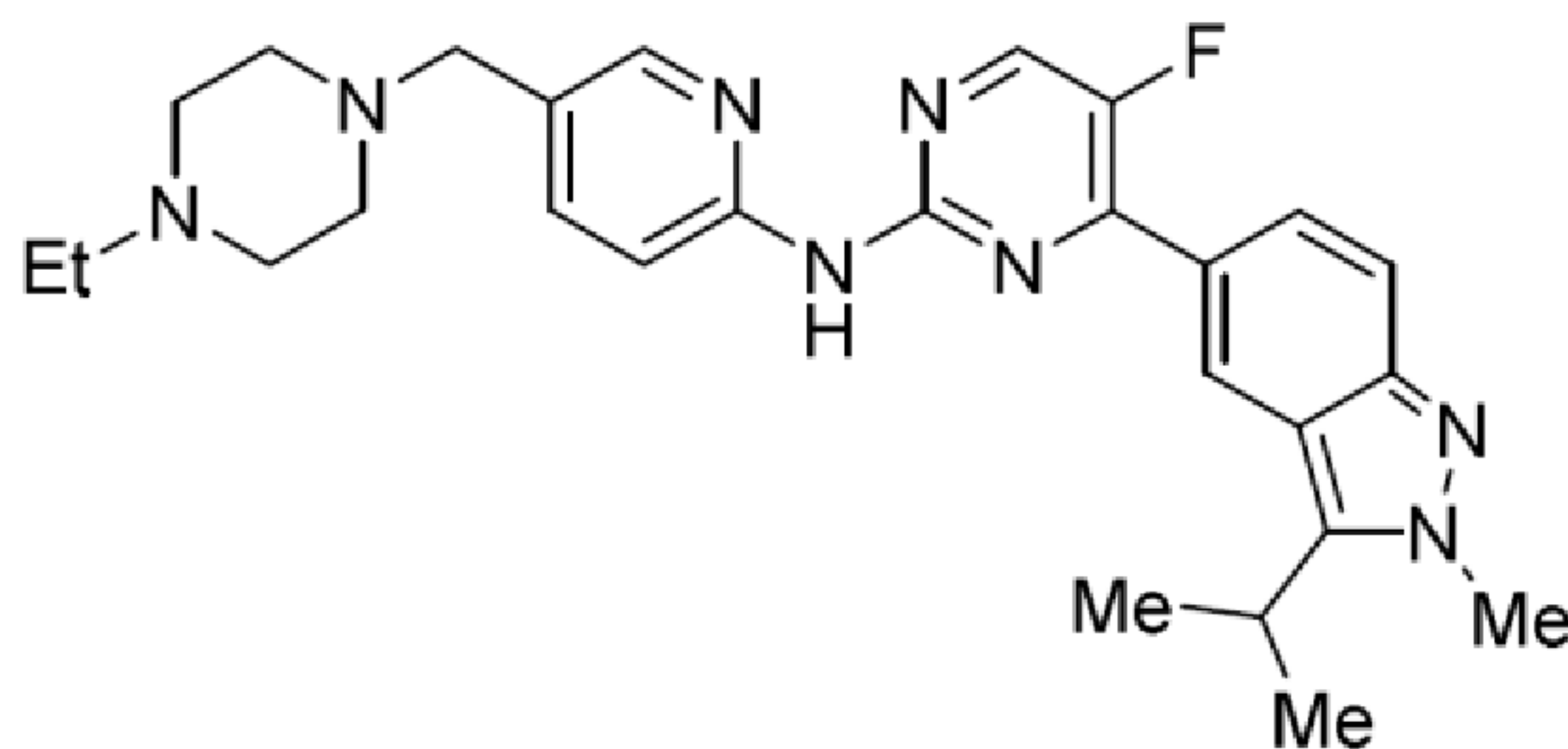
【0062】 如一般熟習此項技術者應理解，如本揭示中所描述之式(I)或式(II)化合物涵蓋本文中所描述之各別實施例的任何似乎合理之組合，只要其等不違反化學鍵結原理，而是形成穩定化合物。

【0063】 在一個實施例中，有時較佳地，本發明提供一種治療患有具有EGFR突變之非小細胞肺癌之人類個體的方法，該方法包含以下步驟：投與有效量之式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑：



1 ,

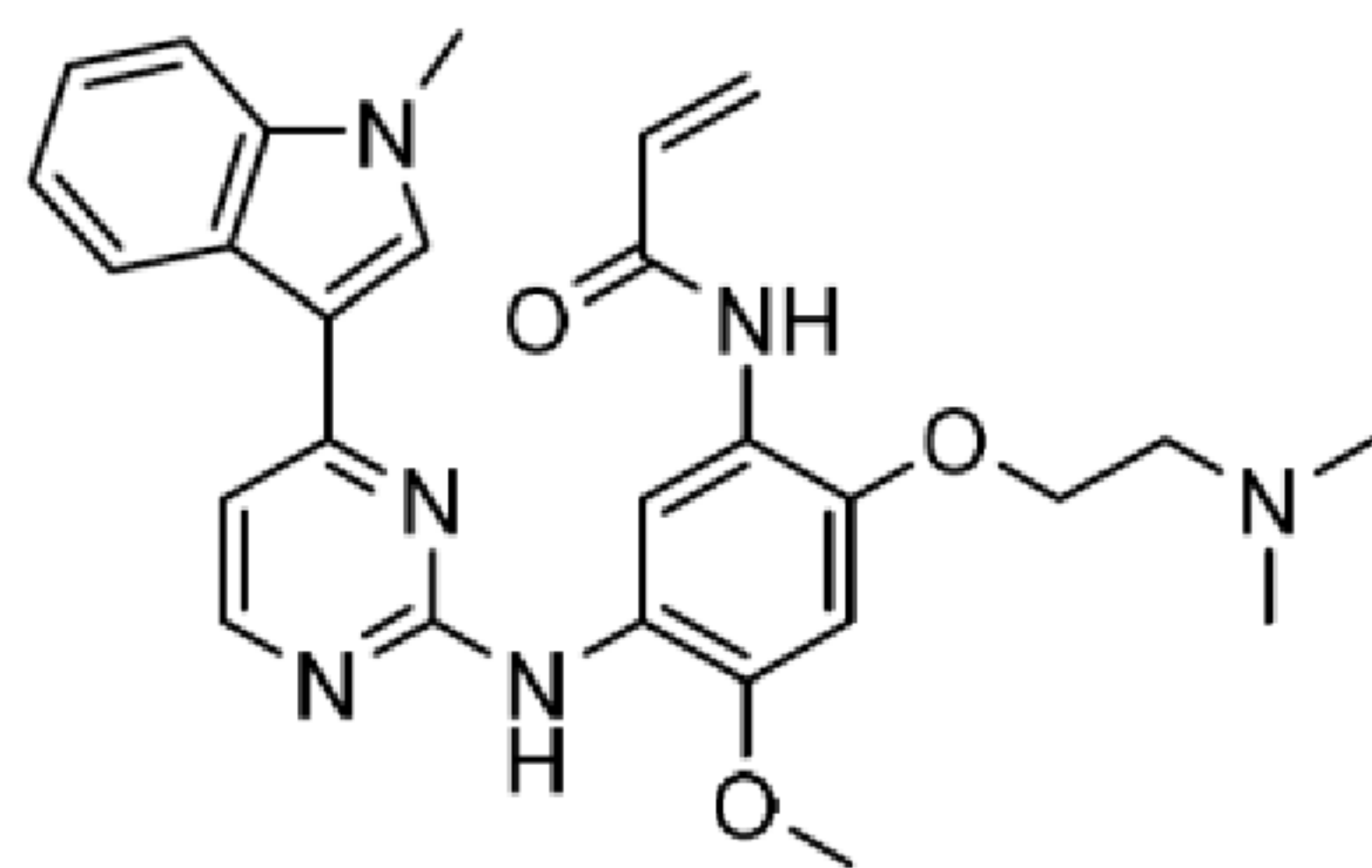
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，與協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑：



2

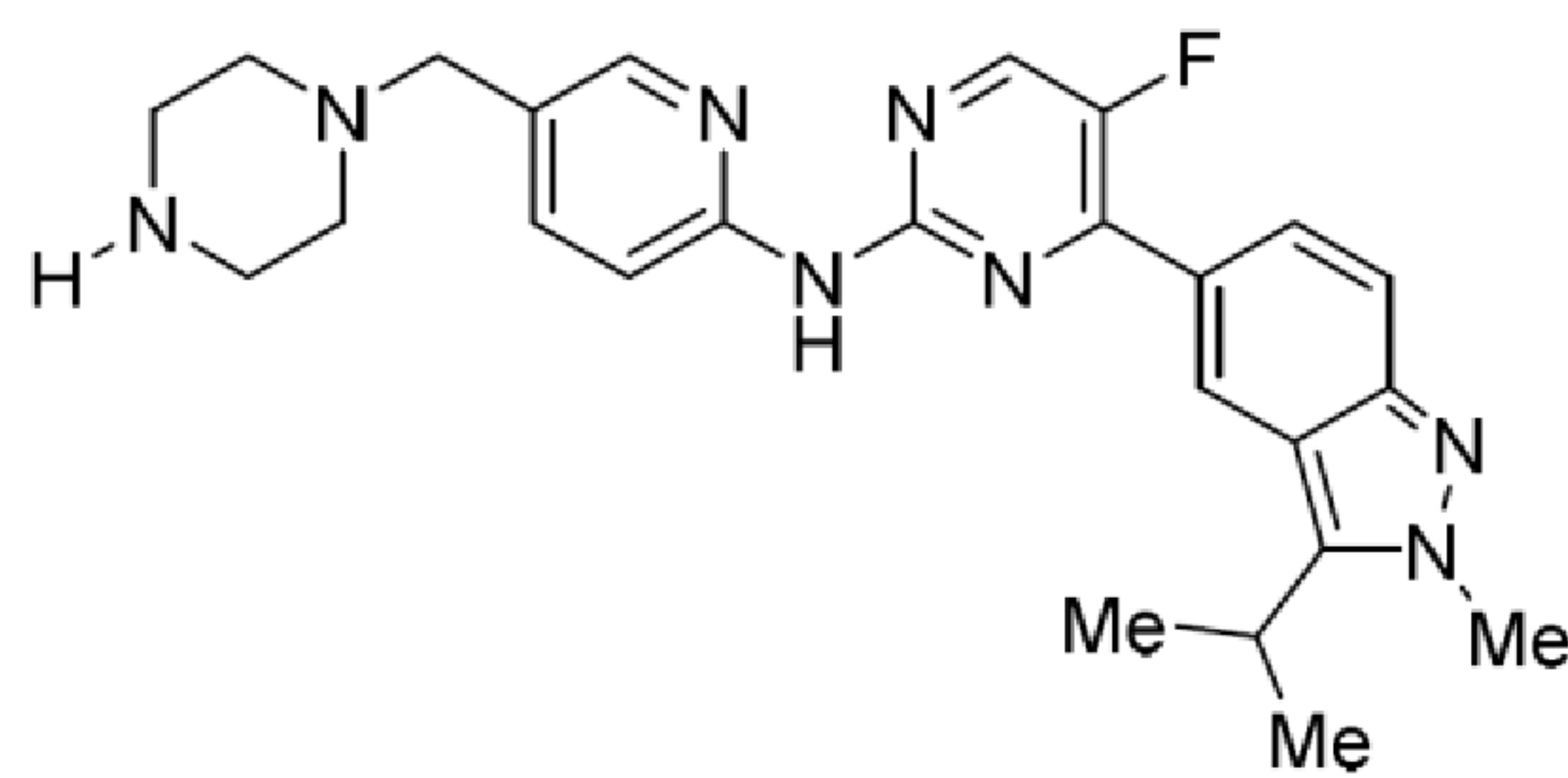
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的組合。

【0064】 在一個實施例中，有時較佳地，本發明提供一種治療患有具有EGFR突變之非小細胞肺癌之人類個體的方法，該方法包含以下步驟：投與有效量之式**1**之EGFR酪胺酸激酶抑制劑：



1 ,

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，併與協同有效量之式**II-32**之CDK4/6抑制劑：



II-32

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的組合。

【0065】 在一個實施例中，有時較佳地，非小細胞肺癌具有EGFR T790M抗性突變。

【0066】 在一個實施例中，有時較佳地，式**1**之抑制劑之鹽形式為甲烷磺酸鹽，且式**2**之抑制劑之鹽形式為鹽酸鹽。

【0067】 在另一實施例中，有時較佳地，本發明提供一種治療患有已對表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)治療產生後天抗性之EGFR突變體癌症的方法，該方法包含以下步驟：向人類個體投與有效量之式**1**之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，併與協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的組合。

【0068】 在一尤其較佳實施例中，EGFR突變體癌症為乳癌。

【0069】 在一尤其較佳實施例中，乳癌為雌激素受體陽性乳癌、孕酮受體陽性乳癌或HER2陽性乳癌。

【0070】 在另一實施例中，有時較佳地，EGFR突變體癌症為膀胱癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌或甲狀腺癌。

【0071】 在另一實施例中，有時較佳地，本發明提供一種治療患有EGFR突變體癌症之人類個體之方法，其中個體為未經EGFR-TKI治療

的，該方法包含以下步驟：向人類個體投與有效量之式**1**之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥與協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0072】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥與協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之組合的用途，其用於製造用於治療個體中的與表皮生長因子受體(EGFR)的突變體相關的癌症的藥物。

【0073】 在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、乳腺癌、腦癌、膀胱癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌或甲狀腺癌。

【0074】 在一些較佳實施例中，癌症為肺癌，有時較佳地為非小細胞肺癌。

【0075】 在一些較佳實施例中，癌症為乳腺癌，有時較佳地為雌激素受體陽性乳腺癌、孕酮受體陽性乳腺癌或HER2陽性乳腺癌。

【0076】 在一些較佳實施例中，癌症為腦癌，有時較佳地為轉移性腦癌，特定而言，起源於EGFR突變體相關非小細胞肺癌之轉移性癌症。

【0077】 在一些實施例中，EGFR抑制劑及CDK4/6抑制劑可在製造組合治療劑中以將對個體之治療產生協同作用之適當比例組合在一起。舉例而言，醫藥組合物可包括治療有效量之EGFR抑制劑(第一化合物)、治療有效量之CD4/6抑制劑(第二化合物)及醫藥學上可接受之載劑。

【0078】 在一些實施例中，EGFR抑制劑及CDK4/6抑制劑可作為相異的方案同時分開投與。

【0079】 在一些實施例中，EGFR抑制劑可在投與CDK4/6抑制劑之前的一定時間段內投與。

【0080】 在一些其他實施例中，EGFR抑制劑可在比投與CDK4/6抑制劑晚之時間投與。

【0081】 在一個特定實施例中，本發明提供一種治療患有具有EGFR突變之非小細胞肺癌之人類個體之方法，其中該方法包含以下步驟：投與有效量之式**1**之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與較佳地呈協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。投與可為同時的或依序的。該方法之非小細胞肺癌可進一步具有EGFR T790M抗性突變。在一較佳實施例中，式**1**抑制劑鹽形式為甲烷磺酸鹽，有時較佳地為單甲烷磺酸鹽，且式**2**抑制劑鹽形式為鹽酸鹽。

【0082】 在一個特定實施例中，本發明提供一種治療患有已對表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)治療產生後天抗性之EGFR突變體癌症之人類個體之方法，其中方法包含以下步驟：向人類個體投與有效量之式**1**之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與協同有效量之式**2**之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。投與可為同時的或依序的。EGFR突變體癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌及甲狀腺癌。在一較佳實施例中，EGFR突變體癌症為乳癌。乳癌可為雌激素受體陽性乳癌、孕酮受體陽性乳癌或HER2陽性乳癌。在一較佳實施例中，式**1**抑制劑鹽形式為甲烷磺酸鹽，有時較佳地為單甲烷磺酸鹽，且式**2**抑制劑鹽形式為鹽酸鹽。

【0083】 在一個特定實施例中，本發明提供一種治療患有EGFR突變體癌症之人類個體之方法，其中個體為未經EGFR-TKI治療的，且其中方法包含以下步驟：向人類個體投與有效量之式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與較佳地呈協同有效量之式2之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。投與可為同時的或依序的。EGFR突變體癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌及甲狀腺癌。在一較佳實施例中，EGFR突變體癌症為乳癌。乳癌可為雌激素受體陽性乳癌、孕酮受體陽性乳癌或HER2陽性乳癌。在一較佳實施例中，式1抑制劑鹽形式為甲烷磺酸鹽，有時較佳地為單甲烷磺酸鹽，且式2抑制劑鹽形式為鹽酸鹽。

【0084】 如一般熟習此項技術者將瞭解，在本文中所揭示之任何實施例中，本發明中涵蓋式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥與式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的任何可行組合，只要此類組合可在對需要此類治療之個體之治療中產生一些協同作用。

【0085】 當在本發明中使用任何化合物時，包括其醫藥學上可接受之形式中之任一者，包括但不限於異構體、互變異構體、鹽、溶劑合物、多晶形物、前藥及其類似者。應理解，無論是否明確陳述，術語「化合物」包括任何或所有此類形式，儘管有時僅明確陳述某些術語，諸如「鹽」、「前藥」。

【0086】 除非另外具體定義，否則如本文中所使用之所有術語採用作為一般熟習此項技術者將瞭解或理解之該等術語之一般含義。

【0087】如本文中所使用之術語「一(a/an)」或「該(the)」表示單數及複數形式兩者。大體而言，當使用名詞之單數或複數形式時，其指代名詞之單數及複數形式兩者。

【0088】當術語「約」應用於參數時，指示參數可變化 $\pm 10\%$ ，較佳地在 $\pm 5\%$ 內，包括自下限至上限之任何數值。當術語「約」應用於範圍時，其適用於該範圍之下限及上限兩者。如熟習此項技術者應理解，當參數並非關鍵時，通常僅出於說明之目的而非限制性地給出數值。

【0089】「烷氧基」意謂基團-OR，其中R為如本文中所定義之烷基。代表性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基或類似者。

【0090】「烷基」係指藉由自飽和碳中之一者移除氫而衍生自直鏈或支鏈飽和烴之基團。烷基較佳地含有一個至八個碳原子，有時較佳地一個至六個碳原子，且有時甚至更佳地一個至四個碳原子。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基或類似者。「低碳數烷基」、「低碳數烷氧基」或「低碳數鹵烷基」意謂具有一個至四個，有時較佳一個至三個或一個至兩個碳原子之烷基或烷基部分。

【0091】如本文中所使用，術語「氰基」係指-CN。

【0092】如本文中所使用，術語「環烷基」係指藉由自飽和碳環移除氫原子，衍生自具有較佳三個至八個，更佳三個至六個碳原子之單環飽和碳環之基團。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環戊基及環己基。

【0093】如本文中所使用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、

Br或I。

【0094】如本文中所使用，術語「鹵烷基」是指經至少一個鹵素原子取代之烷基。鹵烷基可為所有氫原子均經鹵素取代之烷基。鹵烷基之代表性實例包括但不限於三氟甲基、氟甲基、二氟甲基、溴甲基、1-氯乙基、全氯乙基及2-氟乙基或類似者。

【0095】如本文中所使用，術語「雜環基」係指在非芳族環中包含一或多個，較佳地一個至三個獨立地選自氮(N)、氧及硫(S、S(O)或S(O)₂)之雜原子之3員至10員單環或雙環非芳族基團。本揭示之雜環基可經由基團中之碳原子或氮原子連接至母分子部分。雜環基可為飽和或不飽和的，例如，在環中含有一或多個雙鍵。除非另外陳述，否則基團之原子價可位於基團內之任何環之任何原子上，只要原子價規則允許即可。實例可包括但不限於吡啶基、吡咯啉基、2-側氧基吡咯啉基、2,5-二氫-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、咪啉基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、2-側氧基哌啶基、硫代咪啉基、吡啶啉基、咪啉基、咪啶基或類似者。

【0096】當將任何基團，例如「環烷基」或「雜環基」稱為「經取代或未經取代」或「視情況經取代」時，除非具體定義，否則其意謂基團經一個至五個，有時較佳地一個至三個或一個至兩個獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及氰基或類似者的取代基取代或未取代。

【0097】如本文中所使用，術語「溶劑合物」意謂本發明之化合物與一或多個，較佳一個至三個溶劑分子(不論有機還是無機)之物理性結合。此物理性結合包括氫鍵結。在某些實例中，例如在將一或多個，較佳

一個至三個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。例示性溶劑合物包括但不限於水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑合之方法一般在此項技術中已知。

【0098】「前藥」係指可在生理條件下活體內經轉型(諸如經由在血液中水解)以產生活性母體化合物之化合物。常見實例包括但不限於具有帶有羧酸部分之活性形式之化合物的酯及鹽胺形式。本發明化合物之鹽胺及酯可根據習知方法製備。特定而言，在本發明中，前藥亦可藉由雜環基環結構中之胺基或氮原子之鹽化形成，該鹽基可在活體內水解。此類鹽基包括但不限於C₁-C₆鹽基，較佳C₁-C₄鹽基且更佳C₁-C₂ (甲鹽基或乙鹽基)基團或苯甲鹽基。前藥之詳盡論述提供於T. Higuchi及V. stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series之第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，出於所有目的，兩者均以引用之方式併入本文中。

【0099】如本文中所使用，術語「個體」係指人類或其他哺乳動物，諸如猴、狗、貓、馬及其類似者。該術語意欲涵蓋「患者」，有時可與「患者」互換。

【0100】如本文中所使用，術語「投與(administering/administration)」係指向患有待治療或預防之疾病或病況或處於其風險下之個體提供化合物或醫藥組合物。

【0101】任何投與途徑可適合於本發明。在一個實施例中，本發明之化合物可以固體劑型(諸如片劑、膠囊或類似者)向個體投與。在一個實施例中，本發明之化合物可經由靜脈注射向個體投與。在另一實施例中，

本發明之化合物可經由任何其他合適的全身遞送(諸如口服、非經腸、鼻內、舌下、直腸或經皮投與)向個體投與。

【0102】 如本文中所使用，術語「治療有效量」係指將引起如醫生、獸醫或研究人員所尋求之個體之所要或意欲之生物學或醫學反應的化合物或組合物的量。化合物及特定醫藥學上可接受之載劑之治療有效量將視例如個體之年齡、體重、性別、投與模式及所治療之疾病或病況而變化。

【0103】 當在化合物、鹽、前藥、組合物或載劑之前使用時，術語「醫藥學上可接受」意謂此類化合物、鹽、前藥、組合物或載劑就所需之治療而言適合於向個體投與以用於治療而不對個體造成不耐受副作用。

【0104】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指與本發明中所使用之化合物相容且可用於在本發明之方法中投與化合物之目的之材料，該材料較佳地為無毒的、抑或其他惰性及醫藥學上可接受之材料。醫藥學上可接受之載劑可為固體、液體或氣體材料，且包括任何及所有乾粉、溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等張劑、吸收延遲劑及其類似者。此類載劑之實例包括油(諸如玉米油)、緩衝劑(諸如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS))、鹽水、聚乙二醇、丙三醇、聚丙二醇、二甲基亞砷、醯胺(諸如二甲基乙醯胺)、蛋白(諸如白蛋白)及清潔劑(諸如Tween 80)、單醣及寡聚糖(諸如葡萄糖、乳糖、環糊精、澱粉及其類似物)。

【0105】 如本文中所描述，本發明化合物之某些實施例可含有鹼性官能基，諸如胺基或烷基胺基，且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。在此態樣中，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明之化合物的相對無毒的無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在投與媒劑或劑

型製造方法中原位製備，或藉由以下來製備：使呈其游離鹼形式之本發明之經純化化合物與合適的有機酸或無機酸單獨反應，且在隨後純化期間分離由此形成之鹽。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似者。參見S. M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

【0106】 本發明中所使用之調配物亦可含有穩定劑、防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑或熟習此項技術者已知之其他添加劑。用於醫藥活性物質之此類介質及藥劑之用途在此項技術中眾所周知。

【0107】 如本文中所使用，術語「協同」或類似者係指由兩種或更多種藥劑之組合所引起之效果，該效果大於單獨使用的兩種或更多種藥劑之相加效果。組合療法之此類協同作用包括更高功效、更低副作用或其兩者。在一些實施例中，協同作用包括由於降低兩種治療抑制劑之劑量而實質上降低兩種治療抑制劑之副作用，而總體治療功效保持在大約相同或改良的水準。在一些實施例中，協同作用包括在抑制癌細胞之增殖中之實質上改良的功效，而由兩種藥劑引起之副作用保持在大約相同或更低水準。協同作用准許使用更低劑量之單獨藥劑有效治療疾病。總體而言，與單一療法相比，兩種或更多種藥劑之協同組合可導致改良之疾病治療。

【0108】 組合療法可允許使用更低劑量之第一治療劑(例如，EGFR抑制劑)或第二治療劑(例如，CD4/6抑制劑)或比單獨使用任一藥物時通常所需之劑量更低劑量之兩種治療劑。本發明涵蓋任何及所有此類「協同」

作用。

【0109】醫藥組合物可含有在本發明之方法中使用之EGFR抑制劑及CDK4/6抑制劑，其總量為總組合物之0.01重量%至99重量%，較佳地為總組合物之0.1重量%至80重量%，且更佳地為總組合物之0.1重量%至50重量%。在EGFR抑制劑與CDK4/6抑制劑之間的重量比可在1:20至20:1，有時較佳1:15至15:1，且有時更佳1:10至10:1之範圍內。

【0110】對於全身投與，如用於成人治療之EGFR抑制劑之每日劑量將在約0.01 mg/kg至約150 mg/kg，較佳約0.05 mg/kg至約100 mg/kg，且有時更佳約0.1 mg/kg至約50 mg/kg之範圍內。

【0111】

實例

【0112】

材料

【0113】

N-[2-[2-(二甲胺基)乙氧基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]-2-丙烯醯胺甲烷磺酸鹽(1·CH₃SO₃H).

大體而言，式(I)化合物(特定而言，化合物1)之製備已描述於WO 2016/094821 A2中，且對應之單甲烷磺酸鹽(特定而言化合物1之單甲烷磺酸鹽)已描述於WO 2018/232235 A1中，該等申請案兩者均以全文引用之方式併入本文中，如同其等在本文中完全列舉一般。

【0114】

N-[5-[(4-乙基-1-哌啶基)甲基]-2-吡啶基]-5-氟-4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2*H*-吡啶-5-基]-2-嘧啶胺鹽酸鹽(2·HCl).

大體而言，式(II)化合物(特定而言化合物**2**)之製備已描述於WO 2016/014904 A1中，該申請案以全文引用之方式併入本文中，如同其在本文中完全列舉一般。將根據WO 2016/014904 A1所製備之化合物**2** (500 mg，1.02 mmol)溶解於20 mL甲醇中，且用1當量HCl (1.02 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌24 h且在10,000 rpm下離心5 min。分離固體，且在40℃下真空乾燥24 h，得到呈淡黃色粉末狀之**2**之HCl鹽(37 mg)。

【0115】

實例1. 1及2及其組合在HCC827小鼠異種移植模型中之抗腫瘤活性

細胞培養及植入.將HCC827細胞在CO₂培養箱中在含有經改良之RPMI (Hyclone，目錄號：SH30809.01)、10%胎牛血清(Gibco，目錄號：10099-141)、100 U/ml青黴素及100 µg/ml鏈黴素(Hyclone，目錄號：SV30010)之培養基中培養。用0.25%胰蛋白酶(Hyclone，目錄號：SH30042.01)消化細胞且每四天繼代培養。當所需細胞處於對數生長期時，收集細胞計數，且以 1×10^7 個/0.2 mL/小鼠(50%基質膠，CORNING，目錄號：354234)將腫瘤皮下植入至在Balb/c雌性裸小鼠(14至19 g)中之每一小鼠之右後側。植入8天後，選擇腫瘤體積為132-289 mm³之56隻小鼠，且根據腫瘤體積及體重將該等小鼠隨機劃分為7個組。

【0116】 測試樣本製劑調配及投與.在正常鹽水中以0.3 mg/mL製備呈甲烷磺酸鹽形式之1之儲備溶液。在無菌水中製備2.0 mg/mL呈鹽酸鹽形式之2之儲備溶液。媒劑對照為0.5%羧甲基纖維素鈉於無菌水中之溶液。所有儲備溶液均儲存在2至8℃下且在每週基礎上新鮮製備。以圖1及表2中所描繪之指定鹽劑量單獨或組合經口投與儲備溶液，一天一次，持

續14天。當體重減輕超過15%時，暫停給藥。

【0117】 腫瘤體積測定及資料分析.藉由使用游標測徑規量測每一腫瘤之長度及寬度且計算腫瘤體積，每週測定腫瘤體積兩次。在第35天採集所有腫瘤且稱重。經由以下方程式計算腫瘤重量抑制率($IR_{TW}\%$)： $IR_{TW}\% = (1 - (TW_{(treated)} / TW_{(control)})) \times 100\%$ ，其中TW定義為腫瘤重量。使用Prism GraphPad產生直方圖(平均值 $\pm$ S.E.M.)，且將T分析用於統計分析。p值小於0.05表示各組之間的顯著性差異，且p值小於0.01表示各組之間的高度顯著性差異。

【0118】

實例2. 1及2及其組合在NCI-H1975-Luc小鼠異種移植模型中之抗腫瘤活性

細胞培養及植入.將NCI-H1975-Luc細胞(ATCC)在含有經改良之RPMI 1640培養基、1 mM丙酮酸鈉、10 mM HEPES、2.8 mL 45%葡萄糖(1.25 g)、2 mM L-麩醯胺酸、5 μ g/ml殺稻瘟菌素、10%非熱滅活胎牛血清(FBS)及1X青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(PSG)之培養基中培養。在漢克氏(Hank's)平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution；HBSS)中用0.25%胰蛋白酶及2.21 mM乙二胺四乙酸(EDTA)消化細胞。以0.200微升/小鼠(50%基質膠)以 5×10^6 個台盼排除細胞與無血清RPMI 1640培養基一起將腫瘤皮下植入至在6至7週齡之Hsd:無胸腺裸-Foxn1^{nu}雌性小鼠(20.7至22.7 g)中之每一小鼠之右高側腋窩中。基於腫瘤負荷之測徑規評估，將所有小鼠分選至研究組中。分配小鼠以確保所有組之平均腫瘤負荷均在研究群體之總體平均腫瘤負荷之10%內。

【0119】 測試樣本製劑調配及投與.在無菌水中以0.5 mg游離鹼/mL

於0.5%甲基纖維素中製備呈甲烷磺酸鹽形式之**1**之儲備混濁白色懸浮液。在無菌水中以2.0 mg游離鹼/mL製備呈鹽酸鹽形式之**2**之澄清無色儲備溶液。**1**之媒劑對照為0.5%羧甲基纖維素鈉於無菌水中之溶液且**2**之媒劑對照為無菌水。儲備溶液在每天基礎上新鮮製備且以圖2中所描繪之指定游離鹼劑量單獨或組合經口投與，一天一次持續14天。

【0120】 腫瘤生長及腫瘤體積測定.在治療之第一天，實驗中之所有組的平均估計腫瘤負荷為172 mm³，且實驗中之所有組均良好匹配(組平均值之範圍為168-175 mm³)。在療法開始時，所有動物重量至少為17.9 g。在第一次治療時之平均組體重亦為良好匹配的(組平均值之範圍，20.7-22.7 g)。選擇1000 mm³之腫瘤負荷，藉由進展時間來評估功效。在對照組中，進展之中值時間為12.5天，且中值腫瘤體積倍增時間為4.0天。對照動物在治療方案期間經歷1.4 g (6.4%)之平均重量增加。對照組中不存在自發消退。在第4、6、7、10、12、14、17、19、21及24天，藉由使用測徑規量測每一腫瘤且計算腫瘤體積來測定腫瘤體積。

【0121】 進展時間(TP).進展時間為壽命或研究時間之替代物。其用於涉及IACUC授權之因過度腫瘤負荷而對動物進行安樂死之研究(即使動物在其他方面表現正常)。進展時間資料僅作為傳統壽命資料藉由卡普蘭邁耶方法(Kaplan Meier methods)分析。個別動物之進展時間(TP)為治療開始與該動物死亡或需要安樂死之間的天數。第一次治療之日為整個研究中之第一次治療日，且並不特定於所討論之組。當因過度腫瘤負荷(>1000 mm³)而提示安樂死時，根據腫瘤負荷極限任一側上相鄰資料點之間的對數-線性內插(而非自安樂死之實際日)計算安樂死天數。將因預定取樣或與疾病進展或療法不相關之其他原因而安樂死之動物自此計算排除。使用

群組之中值進展時間來計算進展時間增量% (ITP%)。藉由以下方程式計算進展時間增量% (ITP%)：

$$ITP\% = \left\{ \frac{[(\text{中值經治療}TP) - (\text{中值對照}TP)]}{\text{中值對照}TP} \right\} \cdot 100。$$

【0122】 在HCC827及NCI-H1975人類非小細胞肺癌小鼠異種移植模型中，藉由與選擇性CDK4/6抑制劑**2**同時給藥，增強肺癌細胞對EGFR酪胺酸激酶抑制劑**1**之敏感性，如分別在圖1及圖2中所展示。HCC827腫瘤具有delE746-A750活化突變，而NCI-H1975腫瘤具有L858R活化突變及T790M抗性突變兩者。

【0123】 在HCC827小鼠異種移植模型(實例1)中，化合物**1** (呈甲烷磺酸鹽形式)以3 mg/kg單獨給藥且以5、10或20 mg/kg與化合物**2** (呈鹽酸鹽形式)組合給藥，一天一次持續21天。如藉由腫瘤生長曲線(圖1)所展示，在與增加量之**2**共同給藥後，3 mg/kg劑量之**1**之功效在此模型中以劑量依賴型方式增加。在腫瘤重量抑制率中亦觀測到類似功效增加(表2)。當與增加量(5至20 mg/kg)之**2**共同給藥時，3 mg/kg劑量之**1**之腫瘤重量抑制率以劑量依賴型方式自83.1%提高至95.6%。

【0124】 如圖2中所展示，在NCI-H1975-Luc人類非小細胞肺癌小鼠異種移植模型(實例2)中，亦觀測到化合物**1**及**2**之組合之協同抗腫瘤作用。化合物**1**以5 mg/kg單獨給藥且以6.25、25、50或100 mg/kg與**2**組合給藥，一天一次持續14天。如藉由圖2中之腫瘤生長曲線所展示，在與增加量之**2**共同給藥後，5 mg/kg劑量之**1**之功效在此模型中以劑量依賴型方式明顯增加，其中100 mg/kg劑量為最有效的。**1**及**2**之組合治療產生在90至257%範圍內之進展時間百分比增加(ITP%)。

【0125】 表2. **1**及**2**對HCC827小鼠異種移植模型中之腫瘤重量之作

用^a

組 ^b	腫瘤重量(g) ^c	腫瘤重量抑制率(%) ^d
媒劑對照(0.5% CMC Na) ^e	0.8406 ± 0.4170	
1 (3 mg/kg)	0.1423 ± 0.1152	83.1 ^f
2 (20 mg/kg)	0.5864 ± 0.2235	30.2
1 (3 mg/kg) + 2 (20 mg/kg)	0.0370 ± 0.0281	95.6 ^f
1 (3 mg/kg) + 2 (10 mg/kg)	0.0522 ± 0.0418	93.8 ^f
1 (3 mg/kg) + 2 (5 mg/kg)	0.0666 ± 0.0573	92.1 ^f

^a 化合物**1**及**2**分別以1.0甲烷磺酸鹽及1.0鹽酸鹽形式投與。^b 所有組均口服QD 21天，且在第35天採集腫瘤。^c 平均值±標準差(n = 8)。^d 腫瘤重量抑制率：(IR_{TW}%) = (1-(TW_(treated)/TW_(control))) × 100%。^e 0.5% CMC Na為含0.5%羧甲基纖維素鈉之無菌水。^f p < 0.01，指示相對於對照之高統計顯著性。

【0126】 來自HCC827及NCI-H1975-Luc異種移植研究之結果顯示，藉由與CDK4/6抑制劑**2**之組合療法，能夠最小化EGFR酪胺酸激酶抑制劑**1**之有效劑量。使所投與之**1**及**2**之量最小化的淨效果具有減小不良副作用之潛能。

【0127】 本文中所引用之所有專利或非專利公開案均以引用之方式併入本文中。熟習此項技術者將理解，在不脫離本發明之精神之情況下，可對本發明之化合物、組合物及/或方法進行大量及各種修改。因此，本文中所描述之本發明之各種實施例僅為說明性的且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。本文中所描述之本發明之特定實施例的許多等效物可存在且皆意欲由本發明涵蓋。

不同且獨立地選自氫及低碳數烷基；且

R^6 為低碳數烷氧基或低碳數烷基；

且其中在式(II)中：

R^a 為氫、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_7 環烷基；

R^b 及 R^c 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及 C_3 - C_7 環烷基甲基；

R^d 為氫、鹵素、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_7 環烷基；且

R^e 為氫或鹵素。

【請求項2】

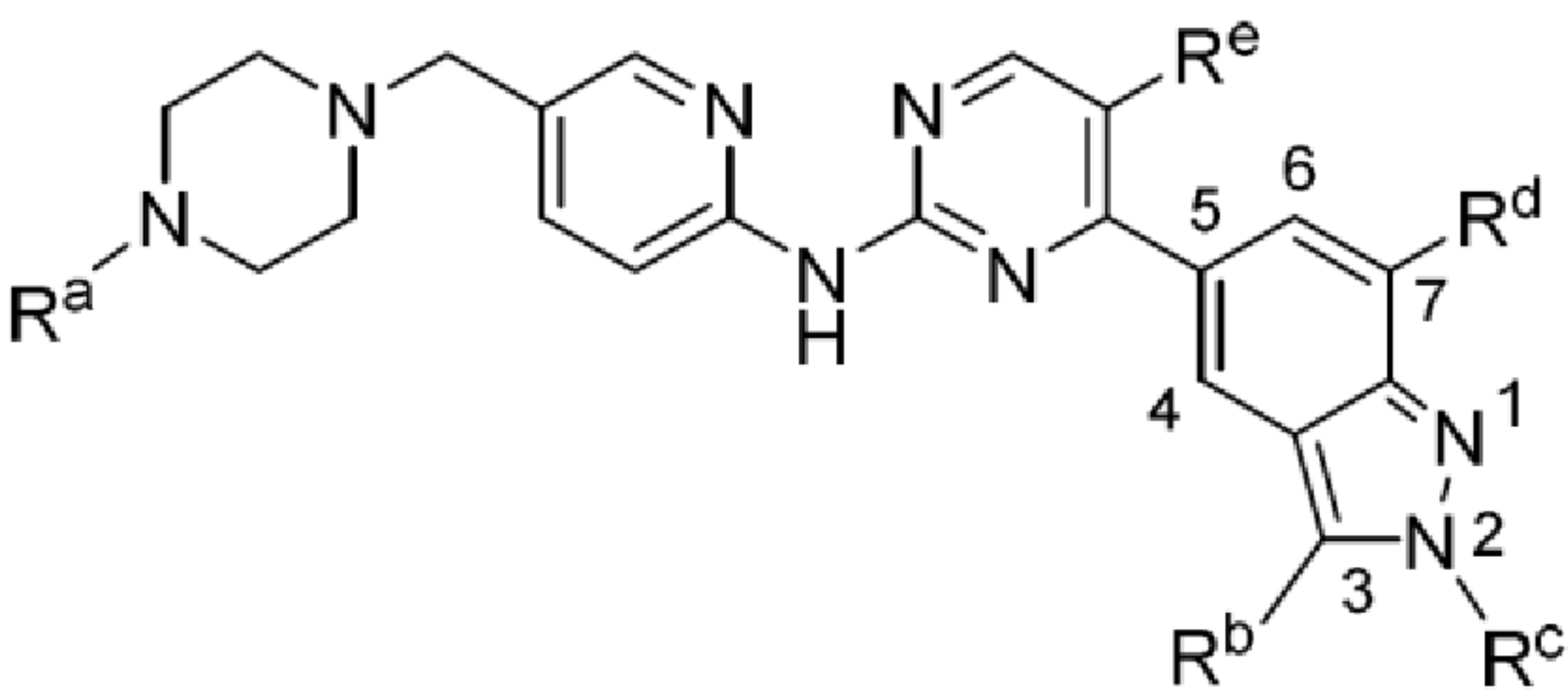
如請求項1之方法，其中 R^a 為 C_1 - C_6 烷基； R^b 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_6 環烷基甲基；且 R^c 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中 R^a 為甲基、乙基、丙基或異丙基； R^b 為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環戊基、環丙基甲基或環戊基甲基；且 R^c 為甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中具有以下式IIa特徵之 R^d 位於吡啶環7-位處為氫或鹵素，且 R^e 為氫或氟：



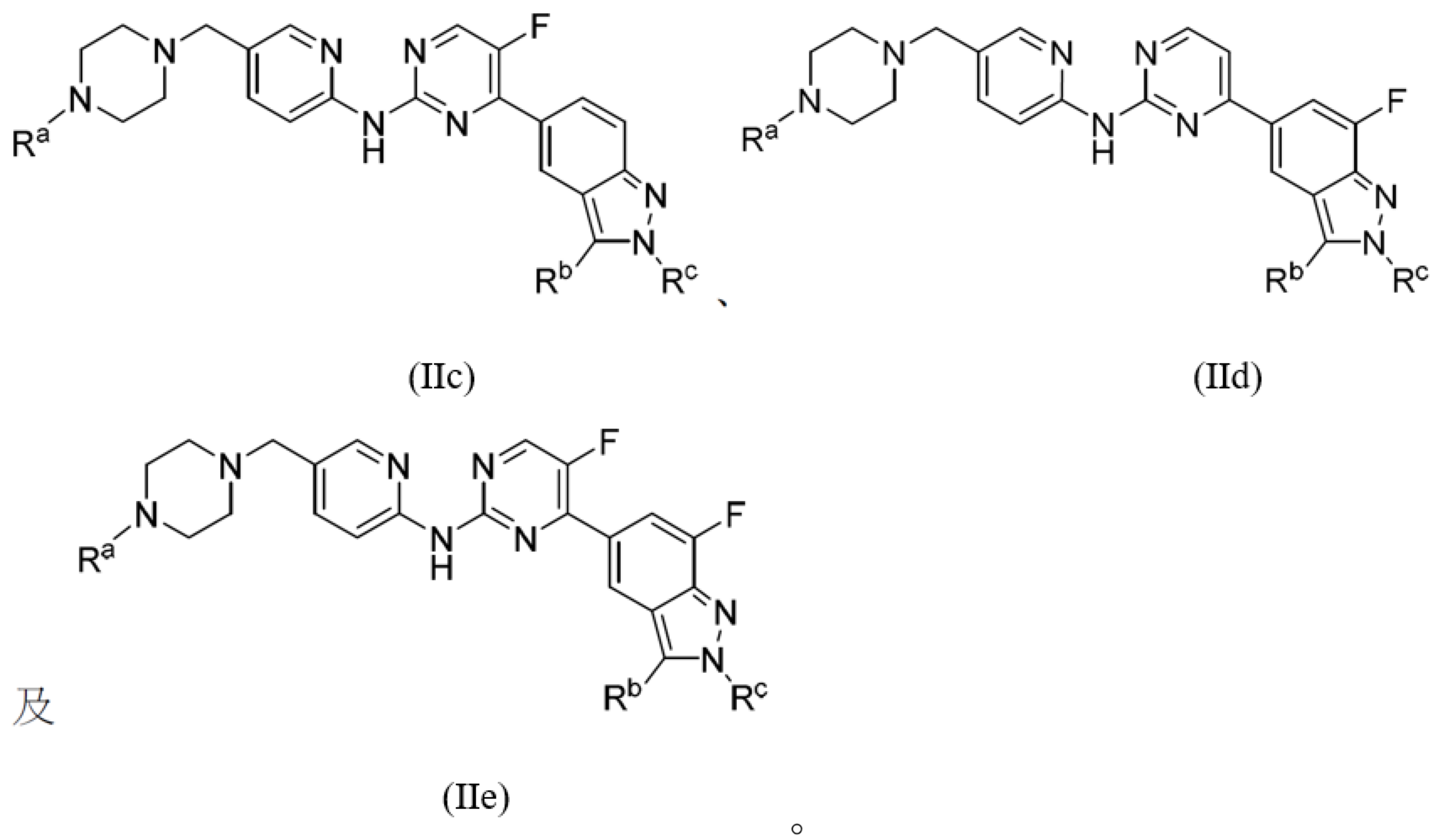
(IIa)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中R^a為甲基或乙基；R^b為異丙基、環丙基、環丙基甲基或環戊基；R³為甲基或乙基；R⁴為氫或氟；且R⁵為氫或氟。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該式(II)化合物係選自由以下組成之群：



【請求項7】

如請求項1之方法，其中該式(II)化合物係選自表1中之化合物II-1至II-34的清單或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中：

G係選自由以下組成之群：1*H*-吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基、1-(2-氟乙基)-1*H*-吡啶-3-基、1,2-二甲基-1*H*-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-*a*]-吡啶-3-基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基及2-甲基-2*H*-吡啶-3-基；R¹為氫、鹵素或甲基；R²為氫、F或Cl；R³為氫、

F、Cl或 $-\text{CF}_3$ ； R^1 為氫或鹵素；且 R^5 係選自 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡咯啉基、經取代或未經取代之哌啶基、 $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n = 1$ 至 5)、 $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-(\text{C}_3$ - C_6 環烷基)- $(\text{CH}_2)_m-$ ($m = 1$ 至 3)，其中 R^7 及 R^8 相同或不同且獨立地選自氫及低碳數烷基。

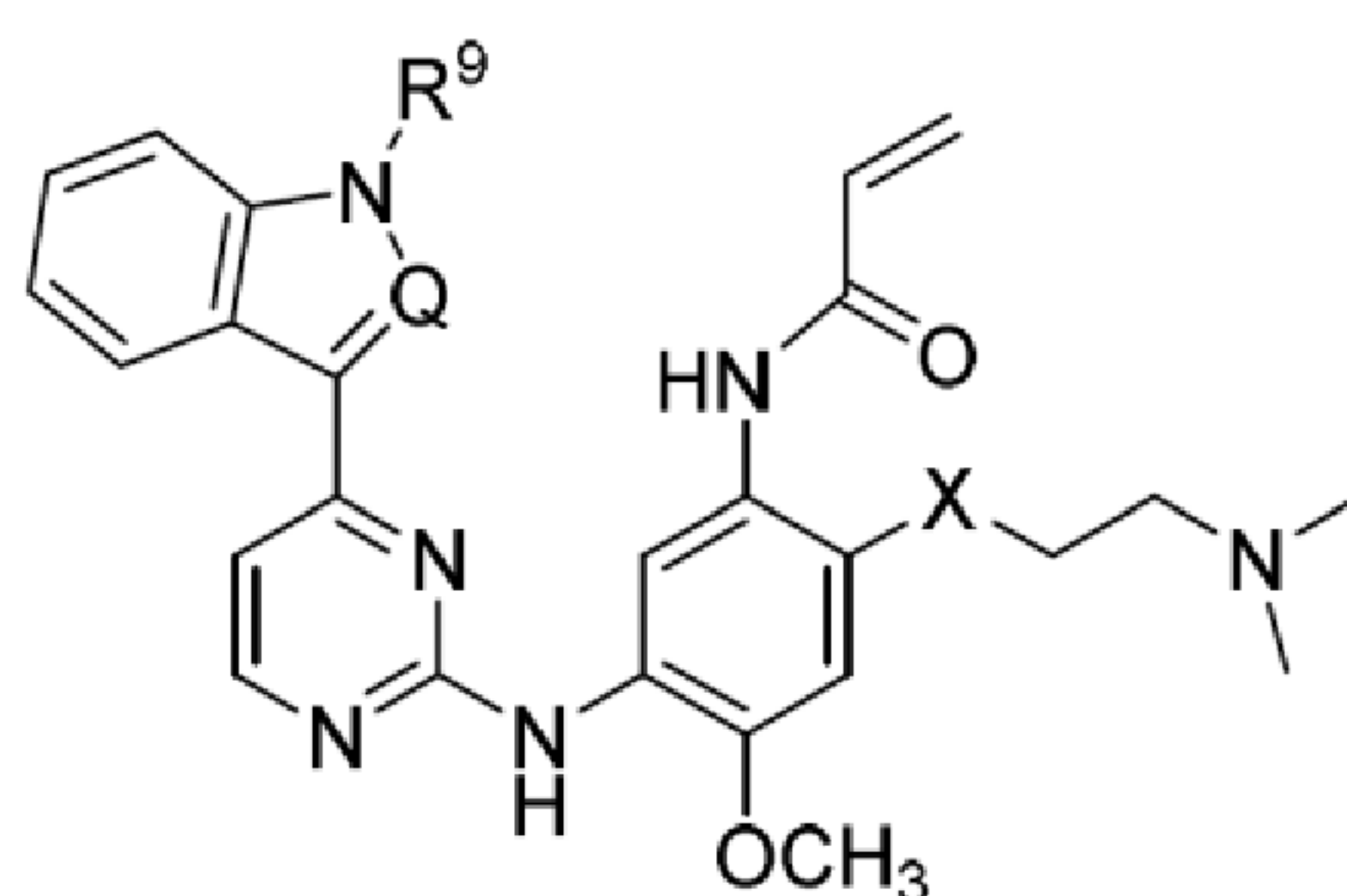
【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中：

R^1 至 R^4 各自為氫；且 R^5 係選自甲基、1-(二甲胺基)-環丙基甲基、3-(二甲胺基)環丁基、1-甲基吡啶-3-基、(*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基、(*S*)-1-甲基吡咯啉-3-基以及1-甲基哌啶-4-基及2-二甲胺基-乙基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該式(I)化合物為式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

X為O、S或 CH_2 ；

Q為C- R^{10} 或N

R^9 為 CH_3 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ；且

R^{10} 為H或 CH_3 。

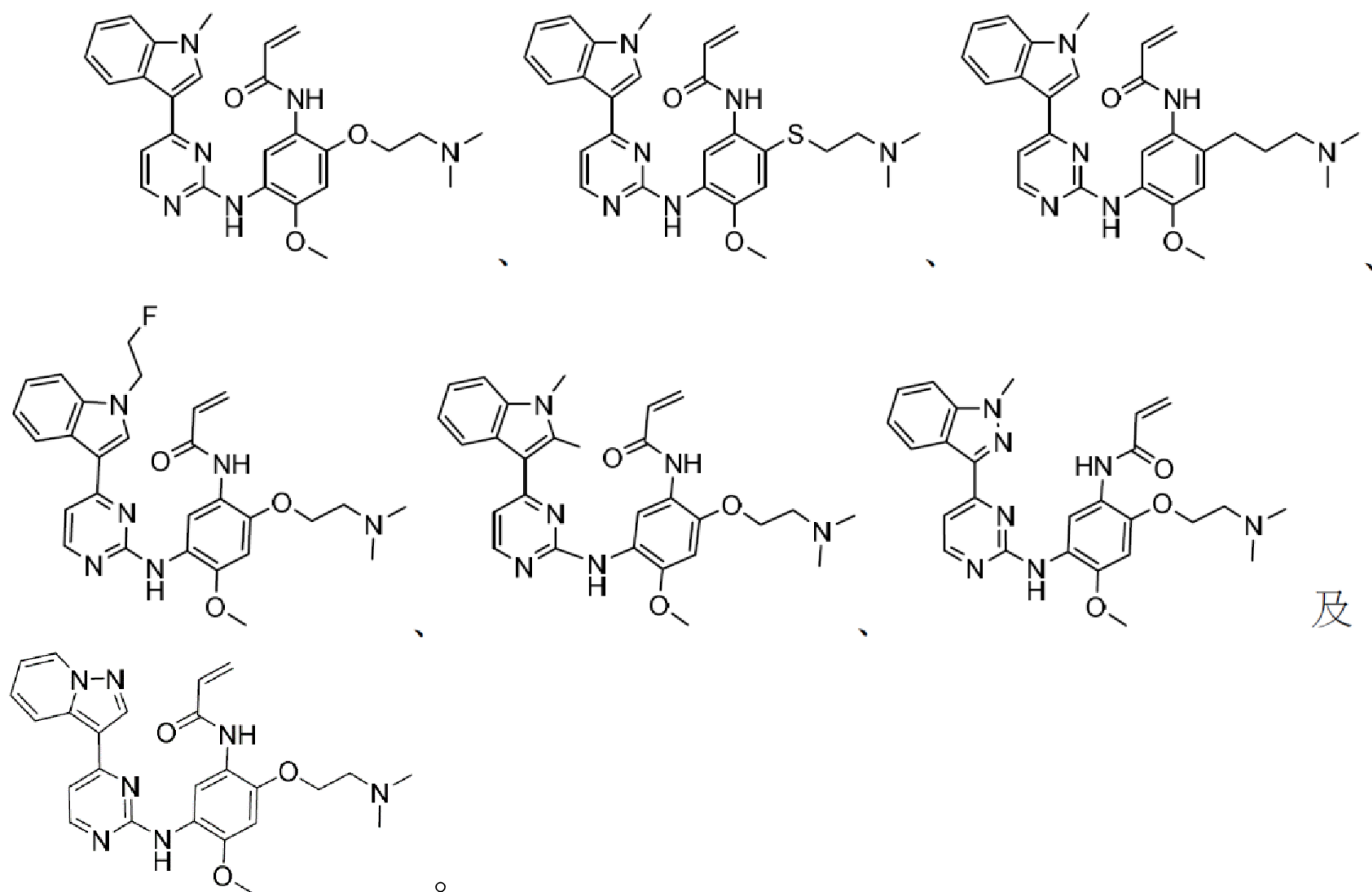
【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該式(I)化合物係選自由化合物

I-1至I-66或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥組成之群。

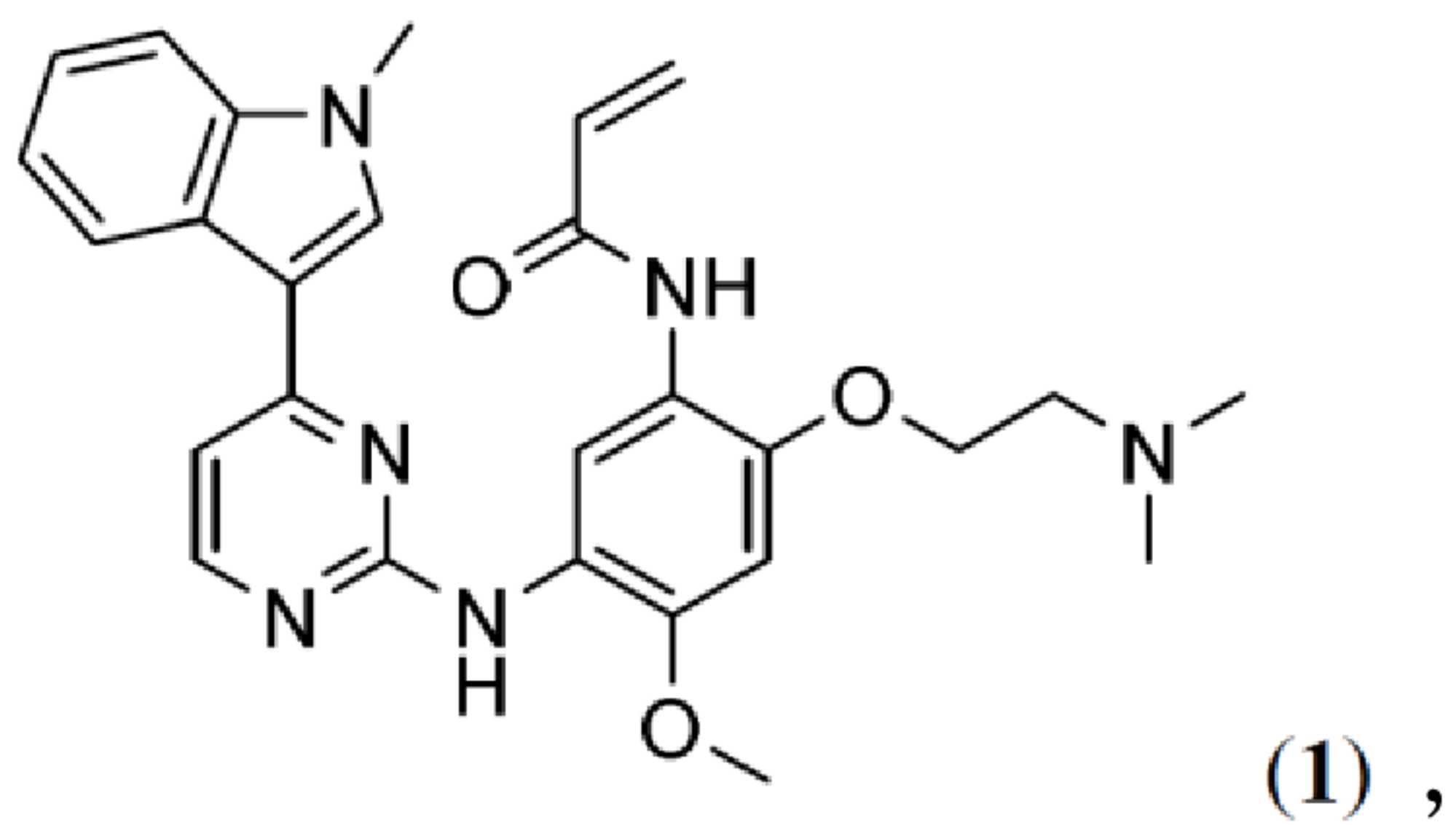
【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：

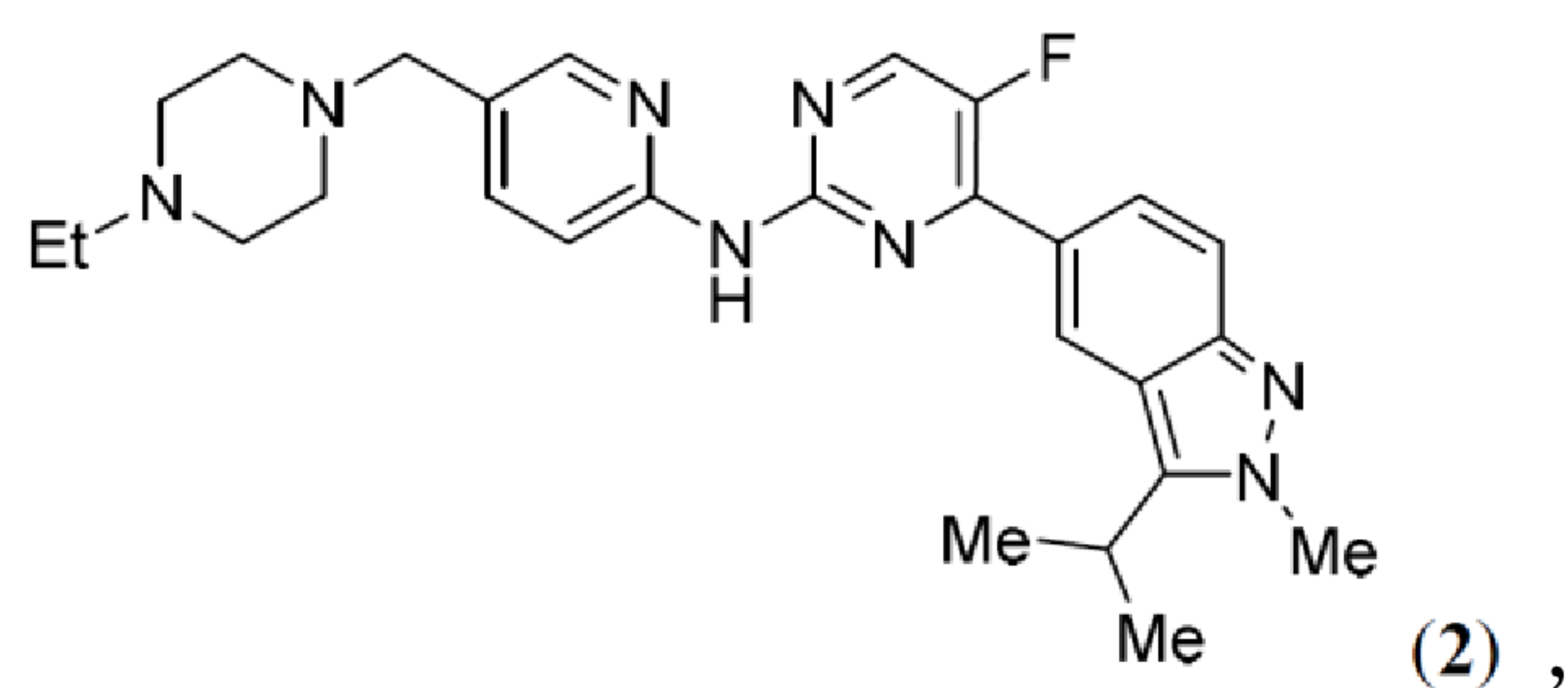


【請求項13】

一種治療患有具有EGFR突變之非小細胞肺癌之人類個體的方法，該方法包含以下步驟：投與有效量之式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽：



併與式2之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽：



的組合。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該非小細胞肺癌具有EGFR T790M抗性突變。

【請求項15】

如請求項13或14之方法，其中該式1之抑制劑之鹽形式為甲烷磺酸鹽，且該式2之抑制劑之鹽形式為鹽酸鹽。

【請求項16】

一種治療患有已對表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor；EGFR-TKI)治療產生後天抗性之EGFR突變體癌症之人類個體之方法，該方法包含以下步驟：向該人類個體投與有效量之該式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽併與該式2之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該EGFR突變體癌症為乳癌。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該乳癌為雌激素受體陽性乳癌、孕酮受體陽性乳癌或HER2陽性乳癌。

【請求項19】

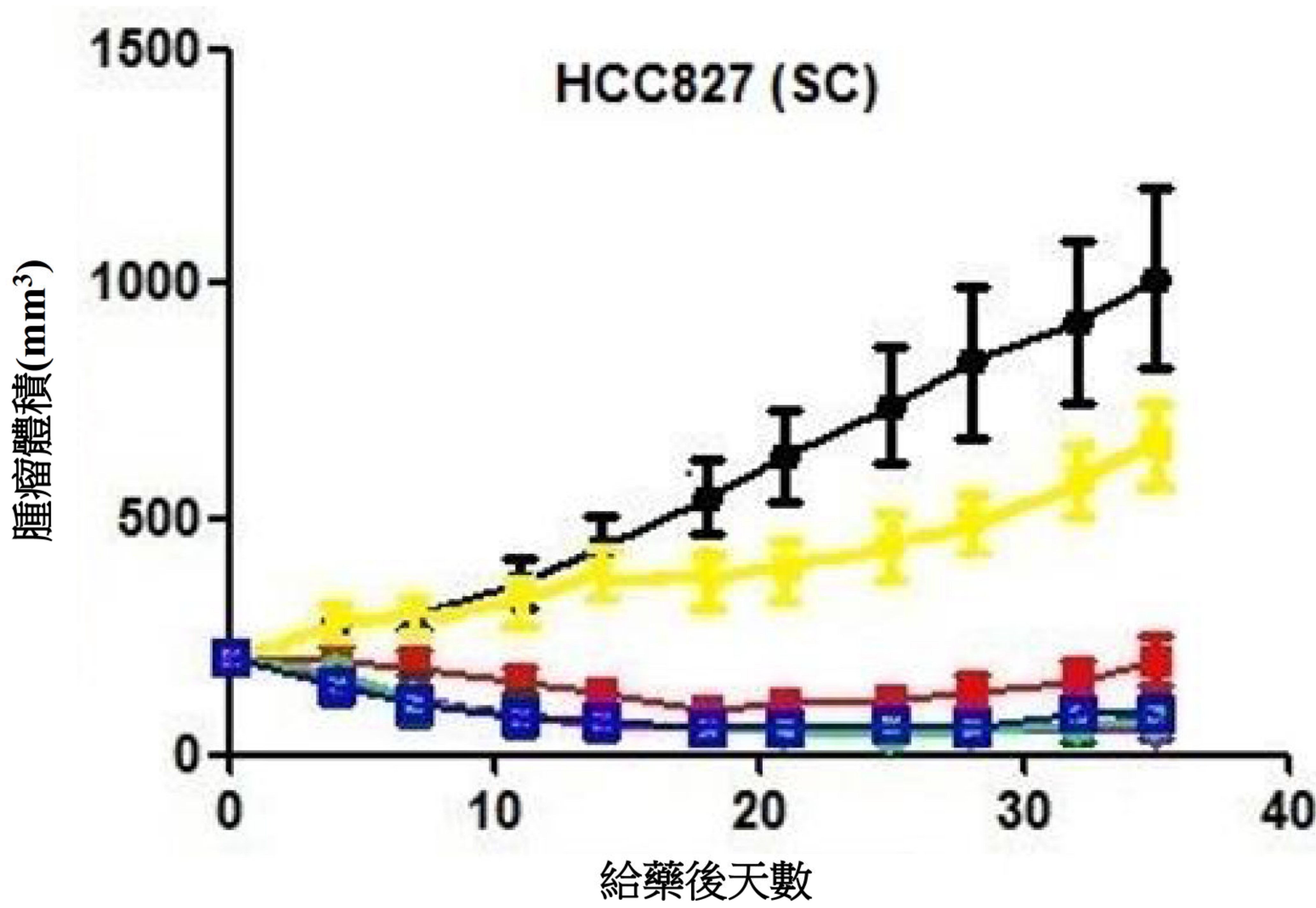
如請求項16之方法，其中該EGFR突變體癌症為膀胱癌、神經膠母細

胞瘤、頭頸癌、子宮頸癌、子宮癌、大腸直腸癌、胃食道癌、前列腺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、鱗狀細胞癌或甲狀腺癌。

【請求項20】

一種治療患有EGFR突變體癌症之人類個體之方法，其中該個體為未經EGFR-TKI治療的，該方法包含以下步驟：向該人類個體投與有效量之該式1之EGFR酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與該式2之CDK4/6抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

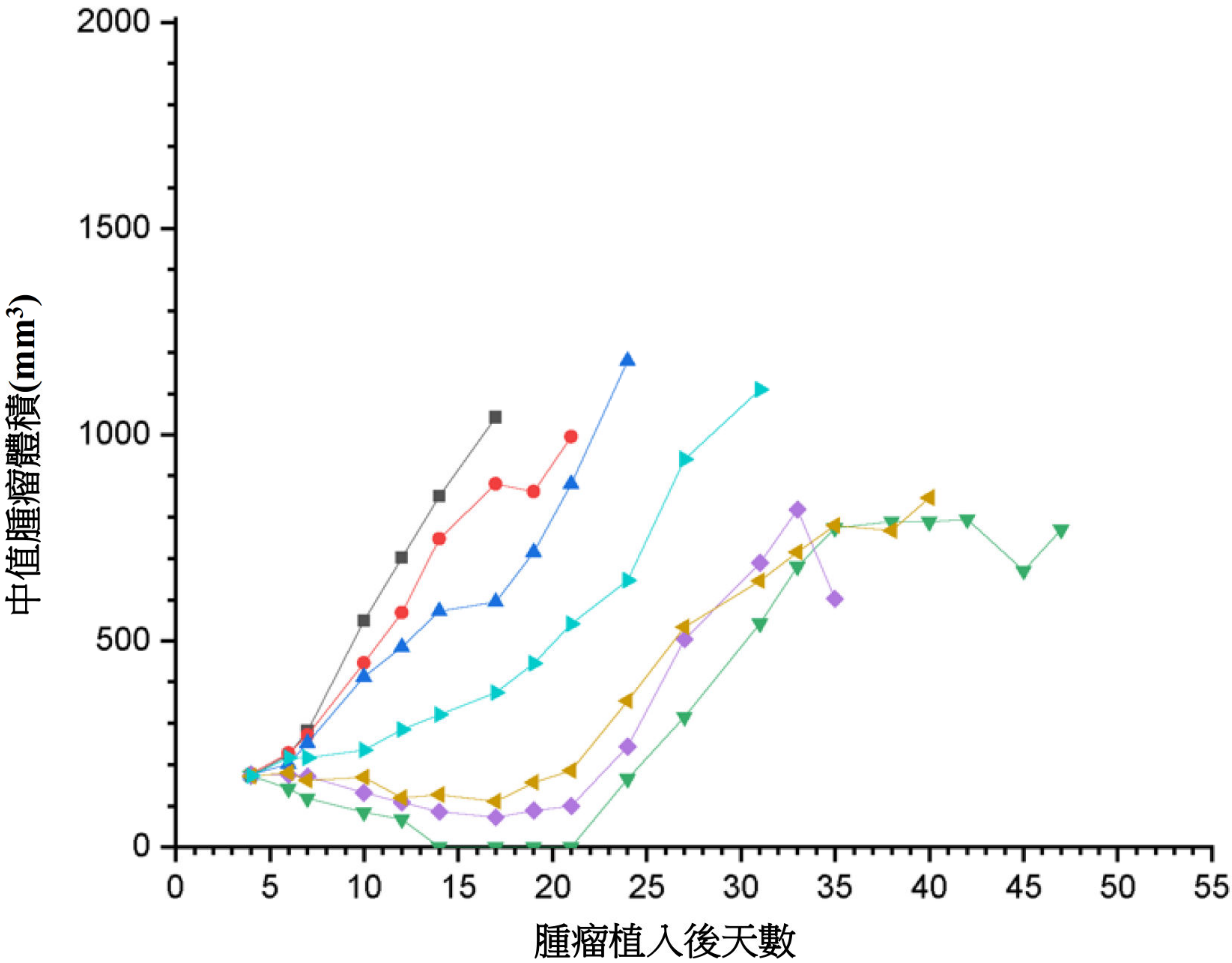
【發明圖式】



- 媒劑(0.5% CMCNa) po qd*21
- 1^a (3 mpk) po qd*21
- ◆ 2^b (20 mpk) po qd*21
- ◆ 1^a/2^b (3 mpk / 20 mpk) po qd*21
- 1^a/2^b (3 mpk / 10 mpk) po qd*21
- 1^a/2^b (3 mpk / 5 mpk) po qd*21

其中：1^a = 甲烷磺酸鹽
2^b = 鹽酸鹽

【圖1】



- G1 - 媒劑(0.20 mL/20 g PO QD 14天)
- G2 - 2 (100 mg/kg PO QD 14天)
- ▲ G3 - 1 (5 mg/kg PO QD 14天)
- ▼ G4 - 2 (100 mg/kg PO QD 14天) + 1 (5 mg/kg PO QD 14天)
- ◆ G5 - 2 (50 mg/kg PO QD 14天) + 1 (5 mg/kg PO QD 14天)
- ◀ G6 - 2 (25 mg/kg PO QD 14天) + 1 (5 mg/kg PO QD 14天)
- ▶ G7 - 2 (6.25.00 mg/kg PO QD 14天) + 1 (5 mg/kg PO QD 14天)

【圖2】