



(21) 申請案號：108142530

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 22 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/407 (2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/11/23

世界智慧財產權組織

PCT/CN2018/117271

2019/11/19

中國大陸

201911132834.7

(71) 申請人：大陸商蘇州亞盛藥業有限公司 (中國大陸) ASCENTAGE PHARMA(SUZHOU) CO.,LTD. (CN)

中國大陸

香港商亞盛醫藥集團有限公司 (香港地區) ASCENTAGE PHARMA GROUP CORP LIMITED (HK)

香港

(72) 發明人：楊 大俊 YANG, DA-JUN (US) ; 翟 一帆 ZHAI, YI-FAN (US) ; 方 東 FANG, DOUGLAS DONG (US) ; 唐秋琼 TANG, QIU-QIONG (CN)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：6 共 53 頁

(54) 名稱

新穎藥物組成物及其用途

(57) 摘要

本發明公開了一種新穎藥物組成物及其用途。該藥物組成物包含(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；(ii) CDK 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，可用於預防及/或治療由 MDM2 及/或 CDK 活性媒介的疾病。

指定代表圖：

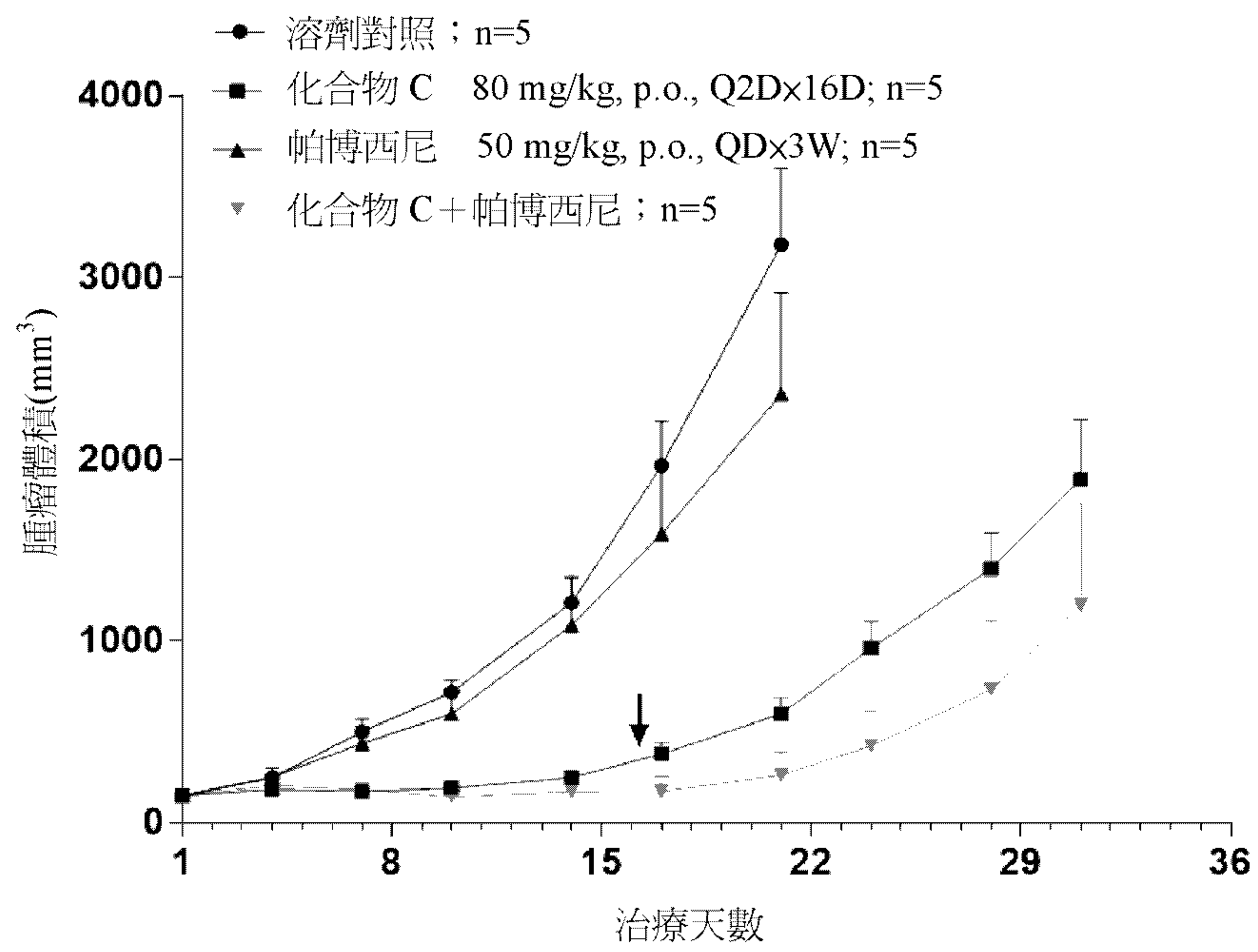
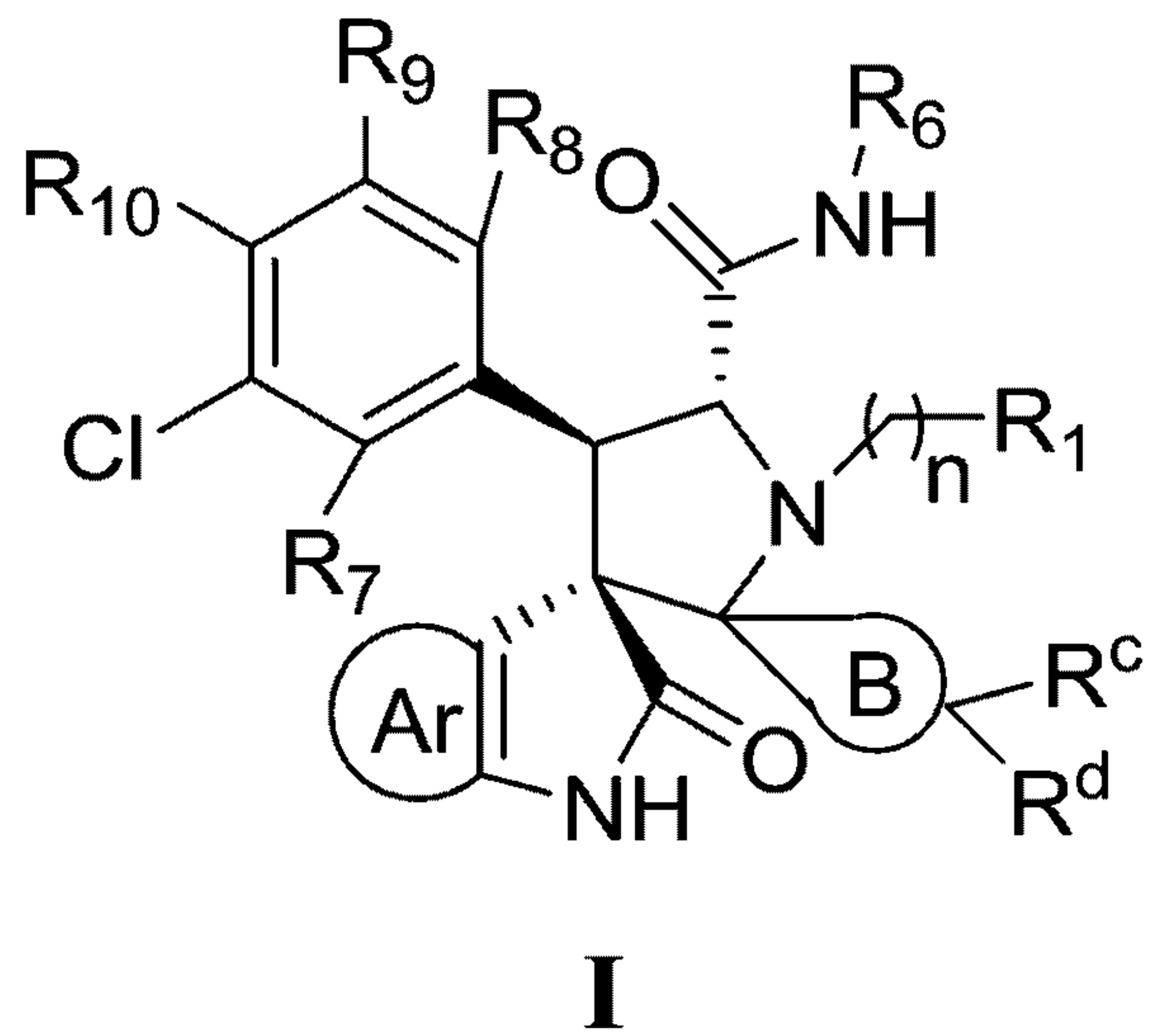


圖 1

特徵化學式：





202033191

## 【發明摘要】

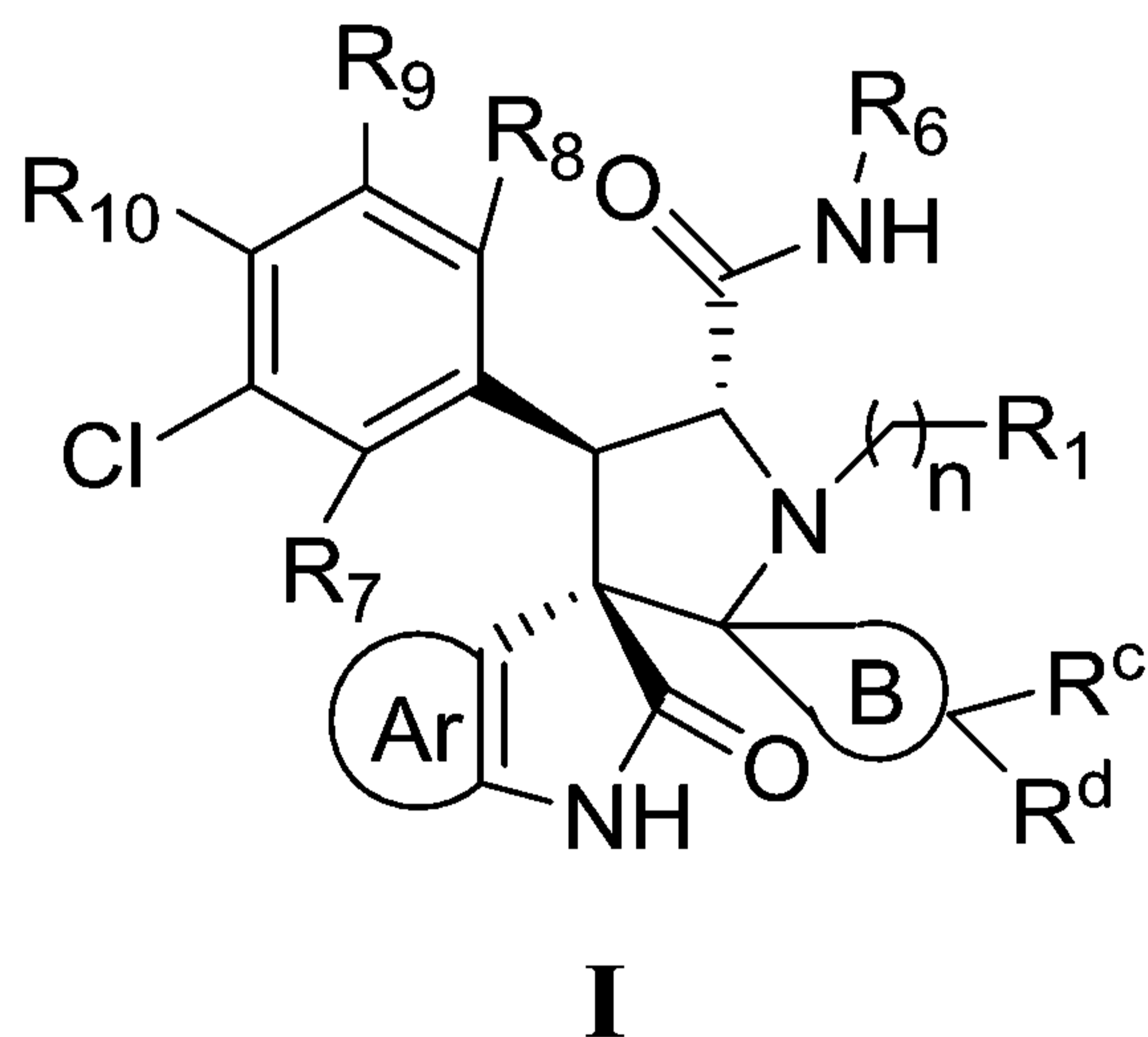
【中文發明名稱】 新穎藥物組成物及其用途

【中文】

本發明公開了一種新穎藥物組成物及其用途。該藥物組成物包含(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；(ii) CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽，可用於預防及/或治療由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病。

【指定代表圖】 圖 1

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 新穎藥物組成物及其用途

【技術領域】

【0001】 本申請要求申請日為2018年11月23日的專利申請PCT/CN2018/117271的優先權。本申請要求申請日為2019年11月19日的中國專利申請CN201911132834.7的優先權。本申請引用上述專利申請的全文。

【0002】 本發明涉及一種新穎藥物組成物及其用途。

【先前技術】

【0003】 TP53 (或p53)是一種腫瘤抑制因子，在細胞遇到環境壓力或基因組不穩定時，其在調控細胞週期、凋亡和防止腫瘤發生方面發揮重要作用。TP53在很多類型的癌症中經常發生突變，且在攜帶野生型p53基因的癌症中，p53可能由於MDM2 (一種調控p53蛋白降解的E3連接酶)的擴增而失活。因此，抑制TP53和MDM2之間的相互作用可以恢復野生型p53的功能，成為癌症治療的新標的。

【0004】 細胞週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)是一種Ser/Thr蛋白激酶，並且是細胞週期蛋白依賴性激酶家族的成員。CDK4在G1-S期發揮重要作用。考慮到CDK4在細胞週期中的重要功能，CDK4基因擴增和過度表現很可能在腫瘤發生中起重要作用。口服

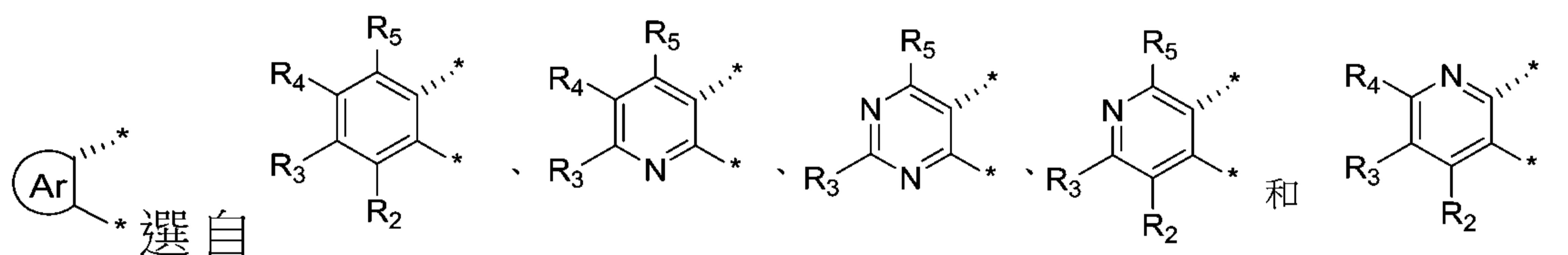
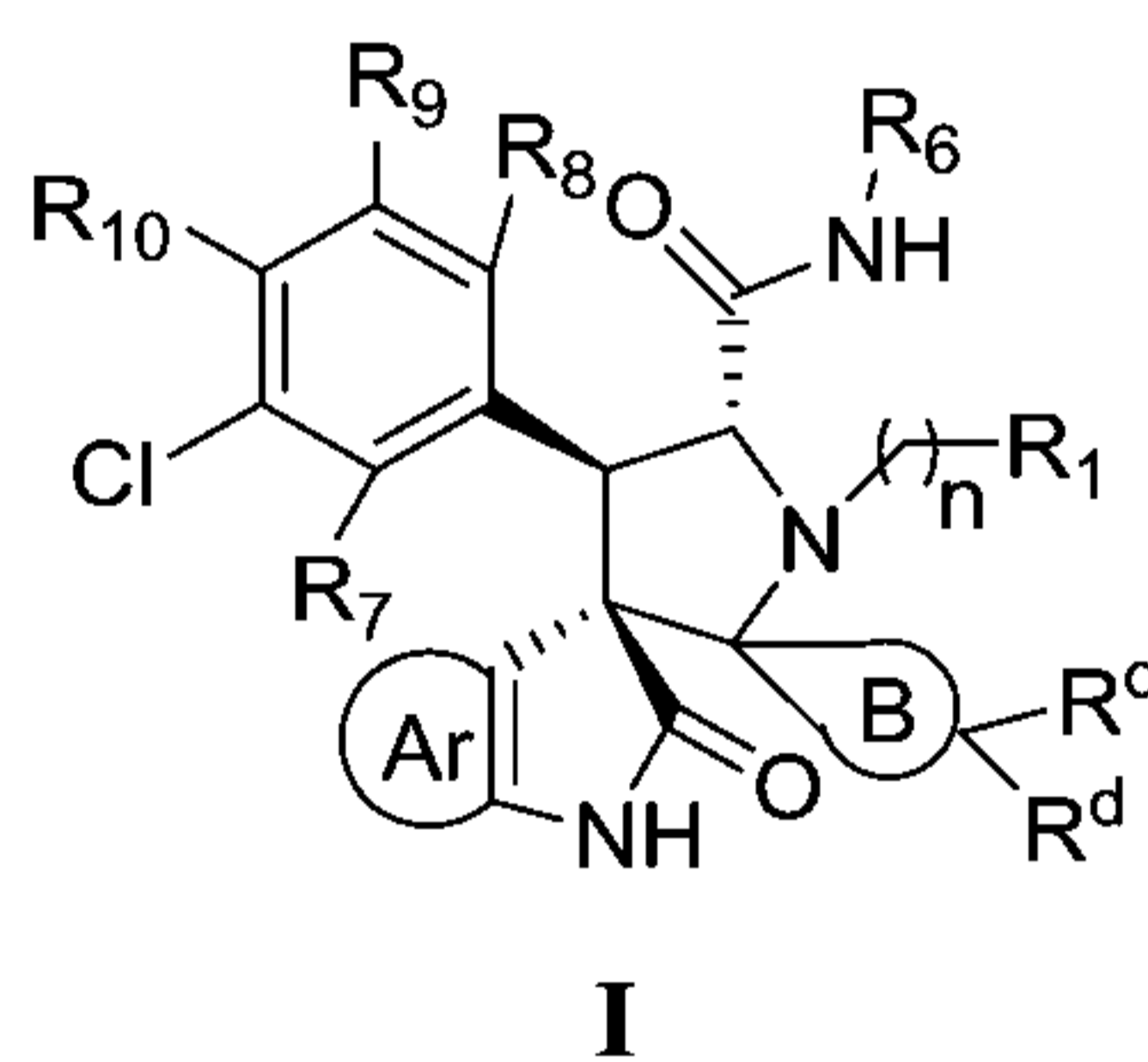
的高選擇性CDK抑制劑，包括帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和阿貝西尼(abemaciclib)，代表了腫瘤學中重要的治療進展。但是這些抑制劑在治療癌症如去分化脂肪肉瘤方面仍存在一些缺陷。

### 【發明內容】

【0005】 一方面，本發明提供了一種藥物組成物，其包括

(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和

(ii)CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

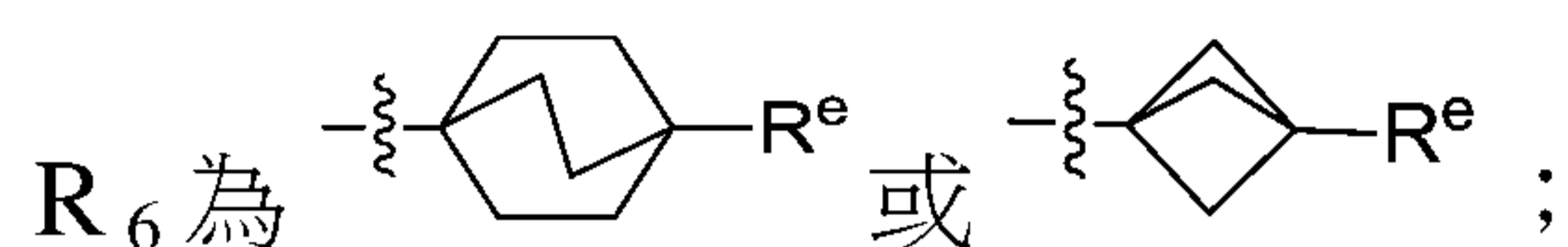


環B為C<sub>4-7</sub>碳環；

R<sub>1</sub>為H、取代或未取代的C<sub>1-4</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>3-8</sub>環烷基、取代或未取代的4-12員雜環烷基、OR<sup>a</sup>或NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；所述雜環烷基的雜原子獨立地選自氮、氧和硫，雜原子的數目是1-4個；

n為0、1或2；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選自H、F、Cl、 $CH_3$ 和 $CF_3$ ；



每個 $R^a$ 獨立地為H或取代或未取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

每個 $R^b$ 獨立地為H或取代或未取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

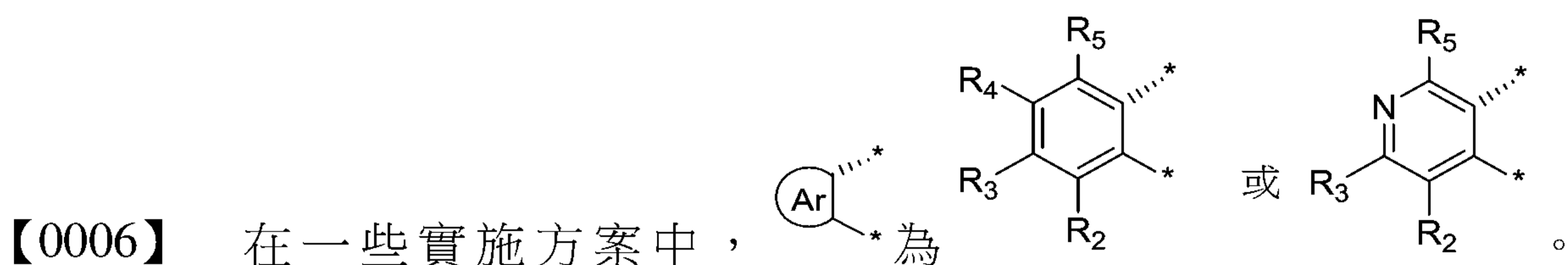
$R^c$ 和 $R^d$ 為環B的一個碳原子上的取代基，其中

$R^c$ 為H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 伸烷基- $OR^a$ 、 $OR^a$ 或鹵素；

$R^d$ 為H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 伸烷基- $OR^a$ 、 $OR^a$ 或鹵素；或

$R^c$ 和 $R^d$ 與它們所連接的碳原子一起形成4-6員的螺環取代基，任選地包含氧原子；

$R^e$ 為 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 或 $-C(=O)NHSO_2CH_3$ 。



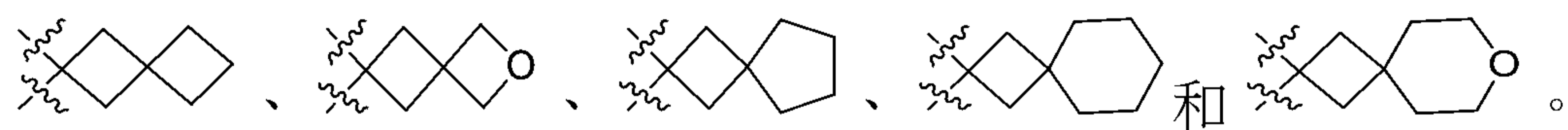
【0007】 在一些實施方案中，環B為  或 。在一些實施



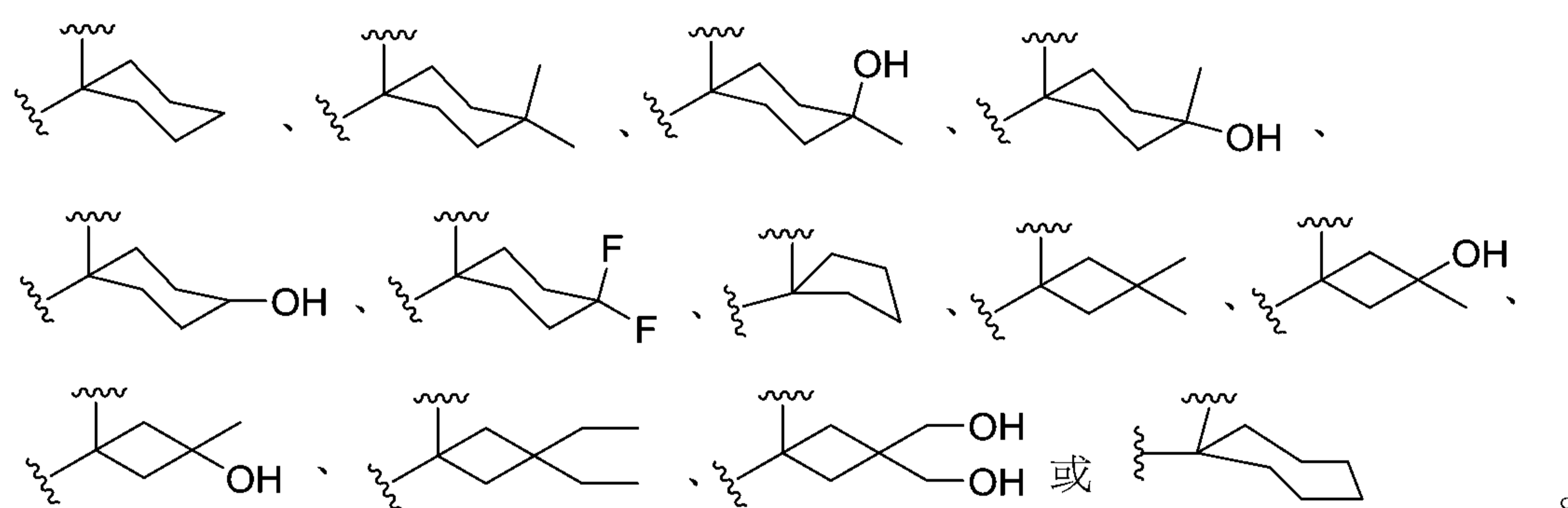
【0008】 在一些實施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 獨立地為H、鹵素、OH、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 或 $CH_2OH$ 。在一些實施方案中， $R^c$ 和 $R^d$ 為F和F；H

和H; OH和CH<sub>3</sub>; OH和H; CH<sub>3</sub>和CH<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>和OH; H和OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 或, CH<sub>2</sub>OH和CH<sub>2</sub>OH。

【0009】 在一些實施方案中, R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>與環B一起形成螺環, 所

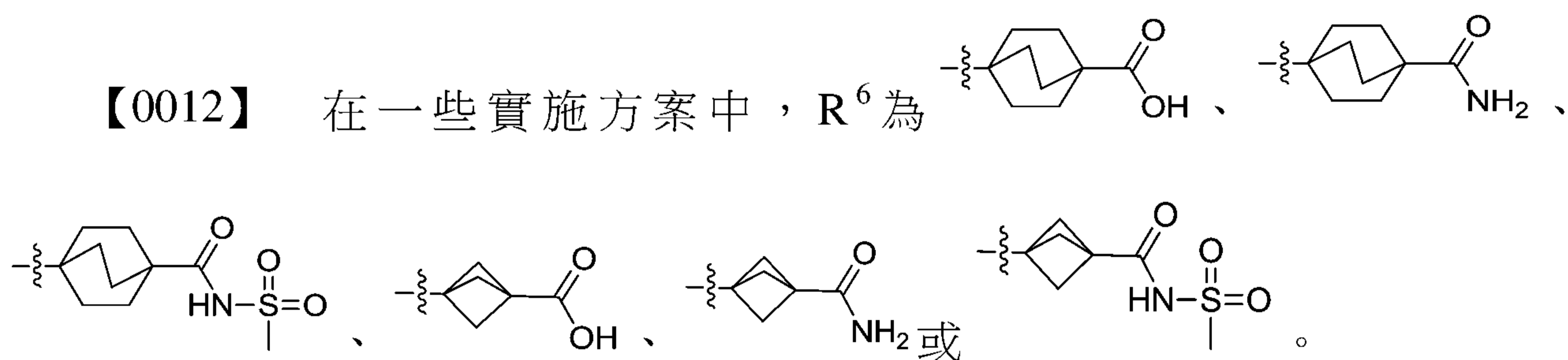
述螺環選自  。

【0010】 在一些實施方案中, R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>與環B一起形成



【0011】 在一些實施方案中, R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>獨立地為H、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

【0012】 在一些實施方案中, R<sup>6</sup>為



【0013】 在一些實施方案中, n為0或1。在一些實施方案中, R<sub>1</sub>為H或CH<sub>3</sub>。在一些實施方案中,  $\sum_n R_1$ 為H、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

【0014】 在一些實施方案中, R<sub>2</sub>為H。

【0015】 在一些實施方案中, R<sub>4</sub>為H。在一些實施方案中, R<sub>5</sub>為H。在一些實施方案中, R<sub>3</sub>為鹵素, 優選為氯。

【0016】 在一些實施方案中， $R_4$ 和 $R_5$ 為H。

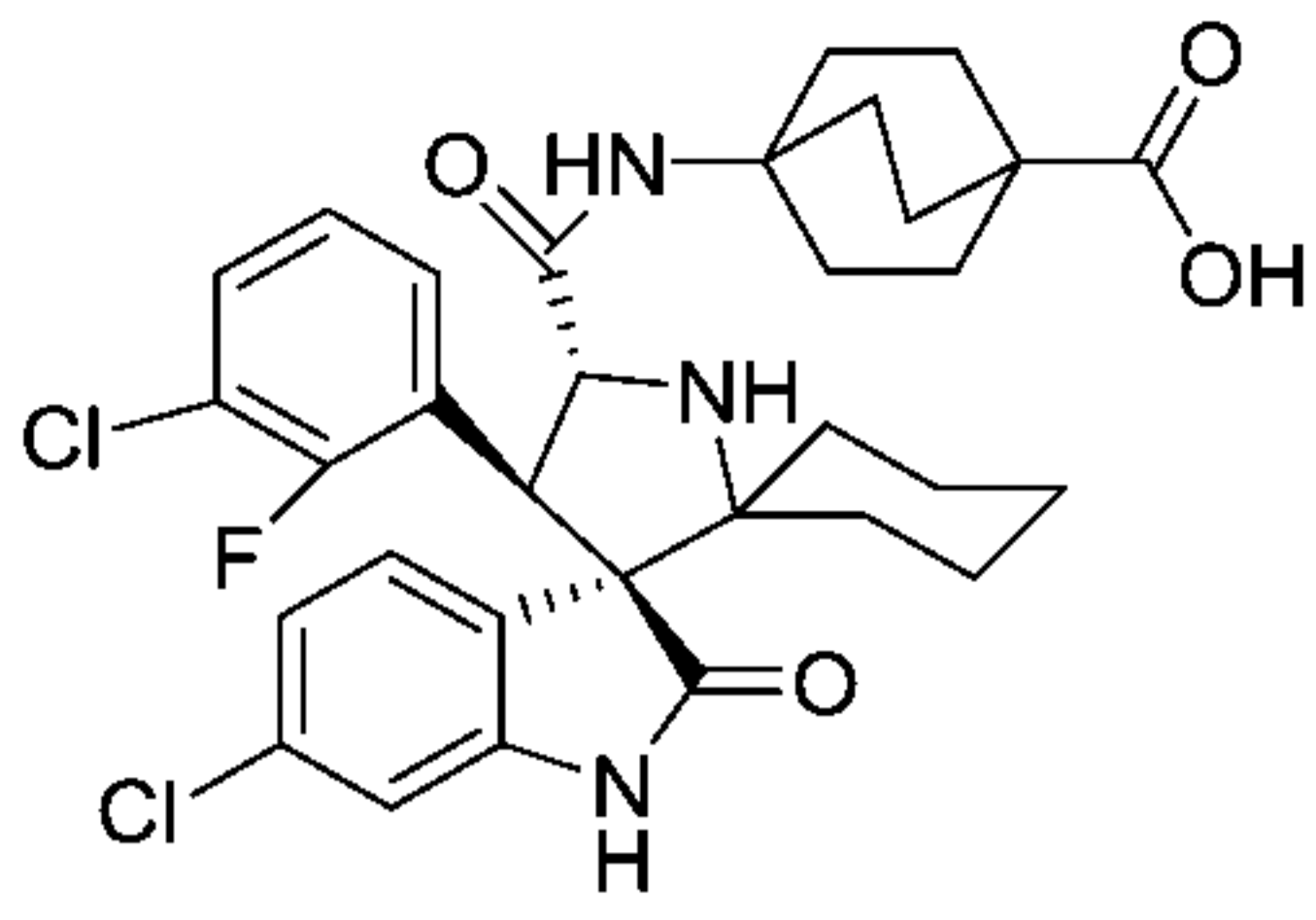
【0017】 在一些實施方案中， $R_7$ 為氟。

【0018】 在一些實施方案中， $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 均為H。

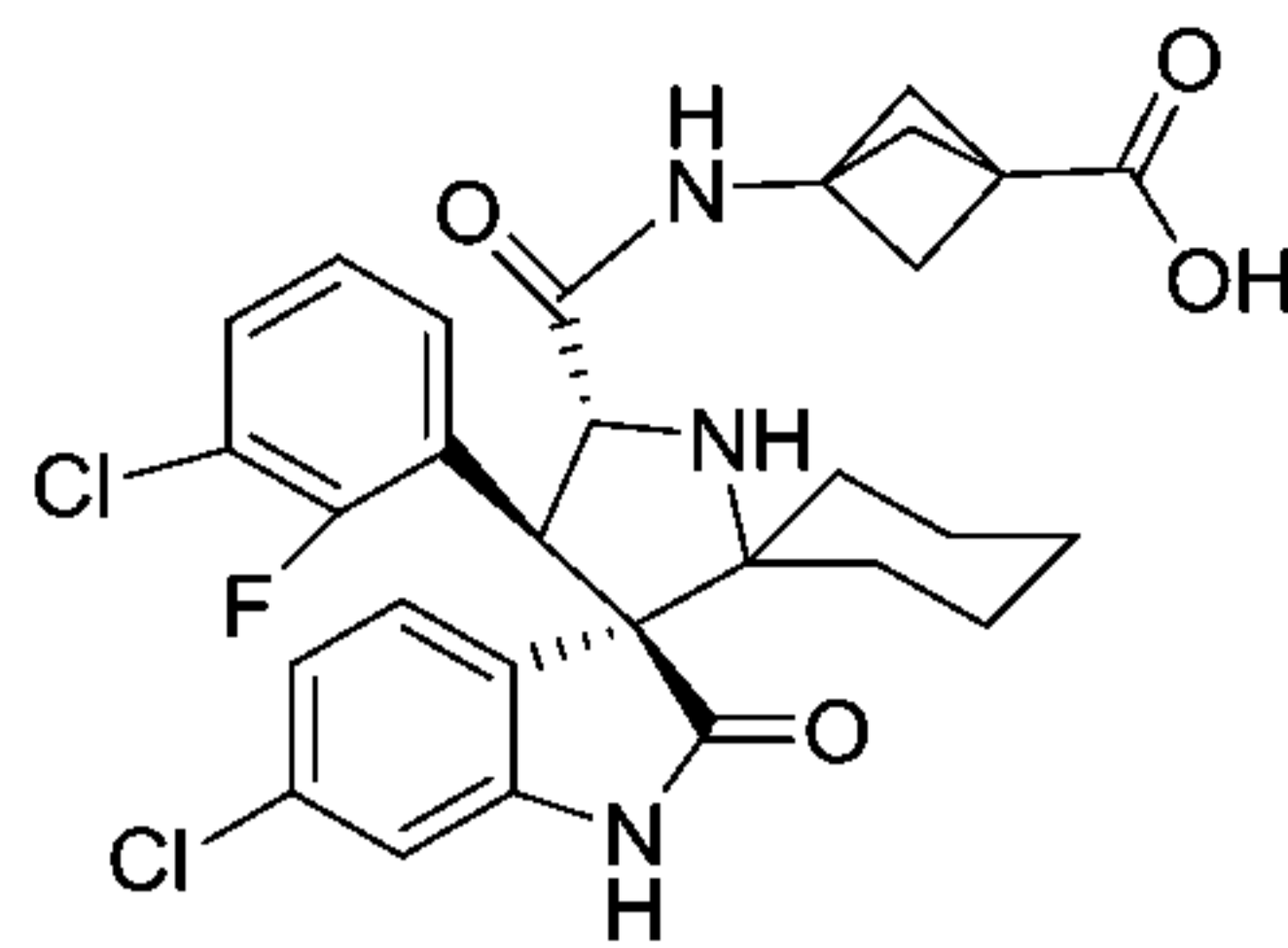
【0019】 在一些實施方案中， $R^e$ 為 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 或  
 $-C(=O)NHSO_2CH_3$ 。

【0020】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物選自

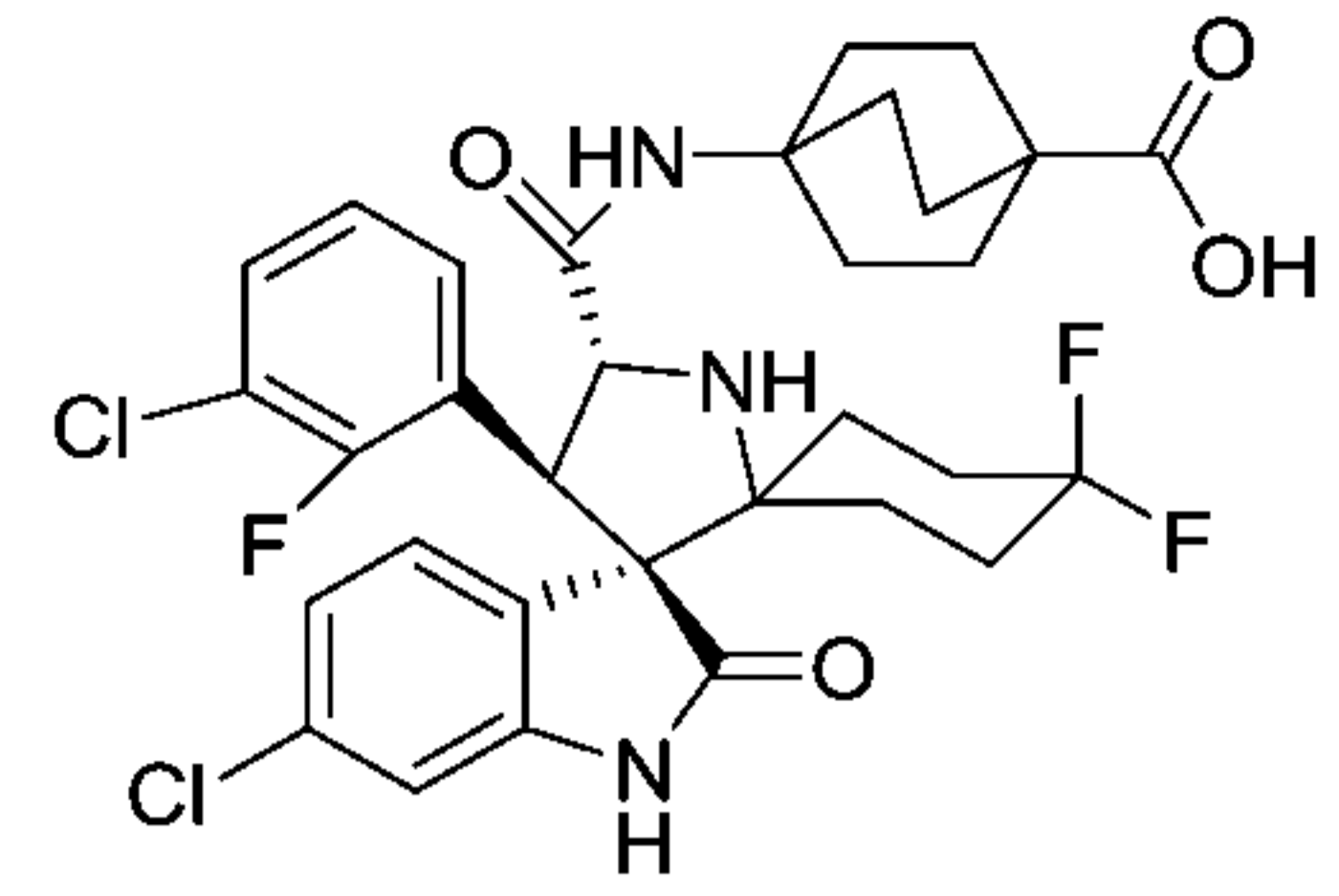




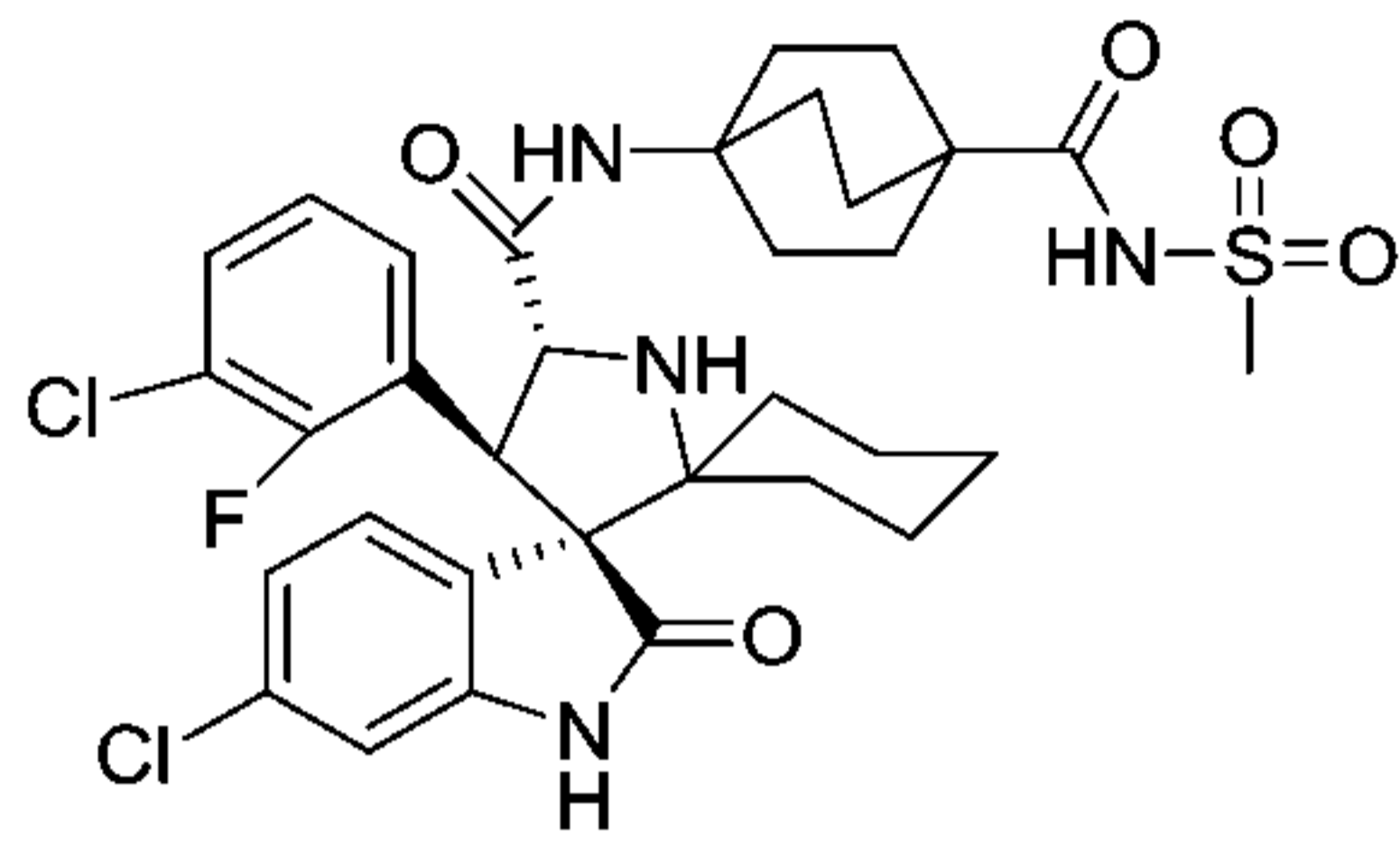
化合物 Q



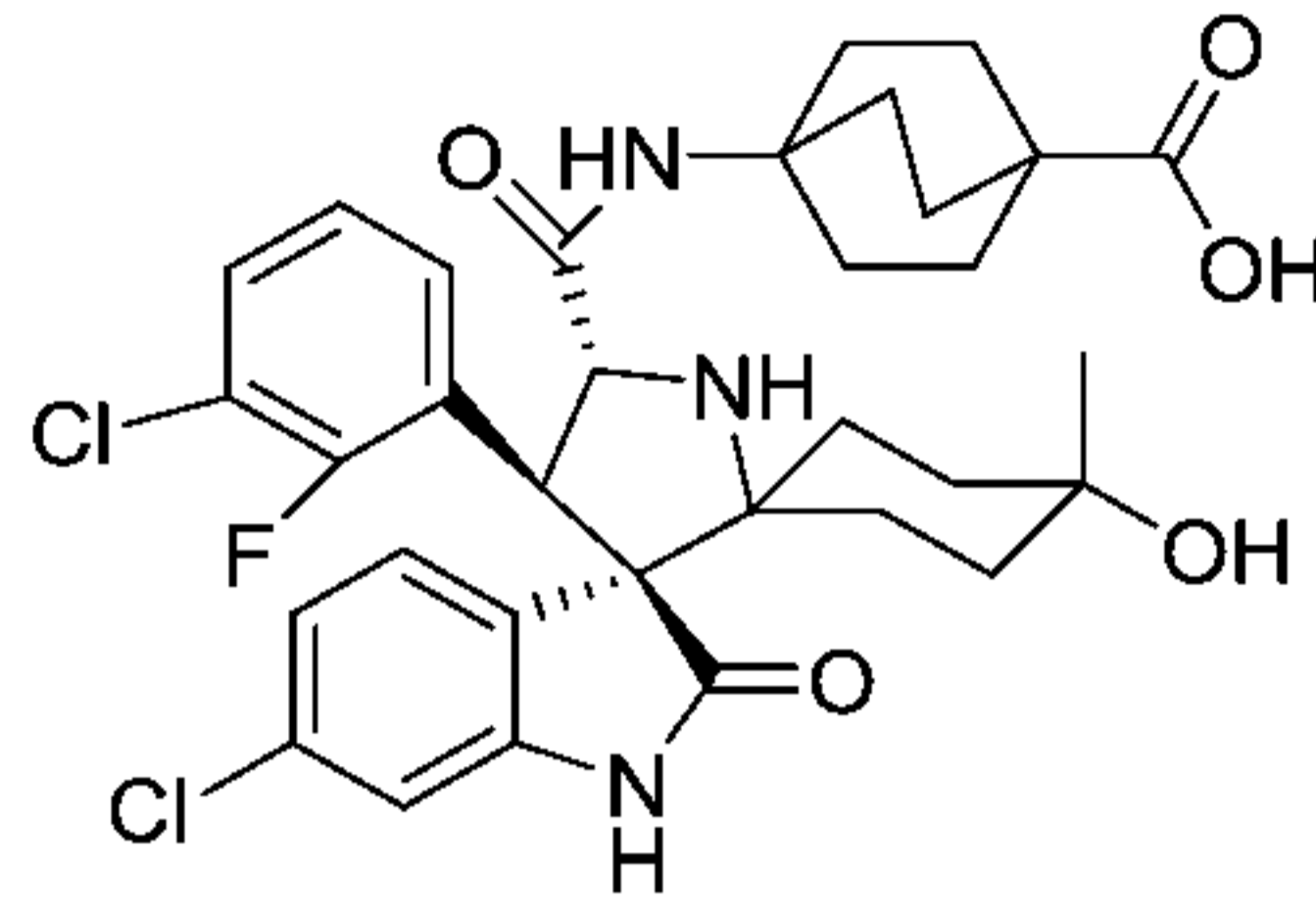
化合物 M



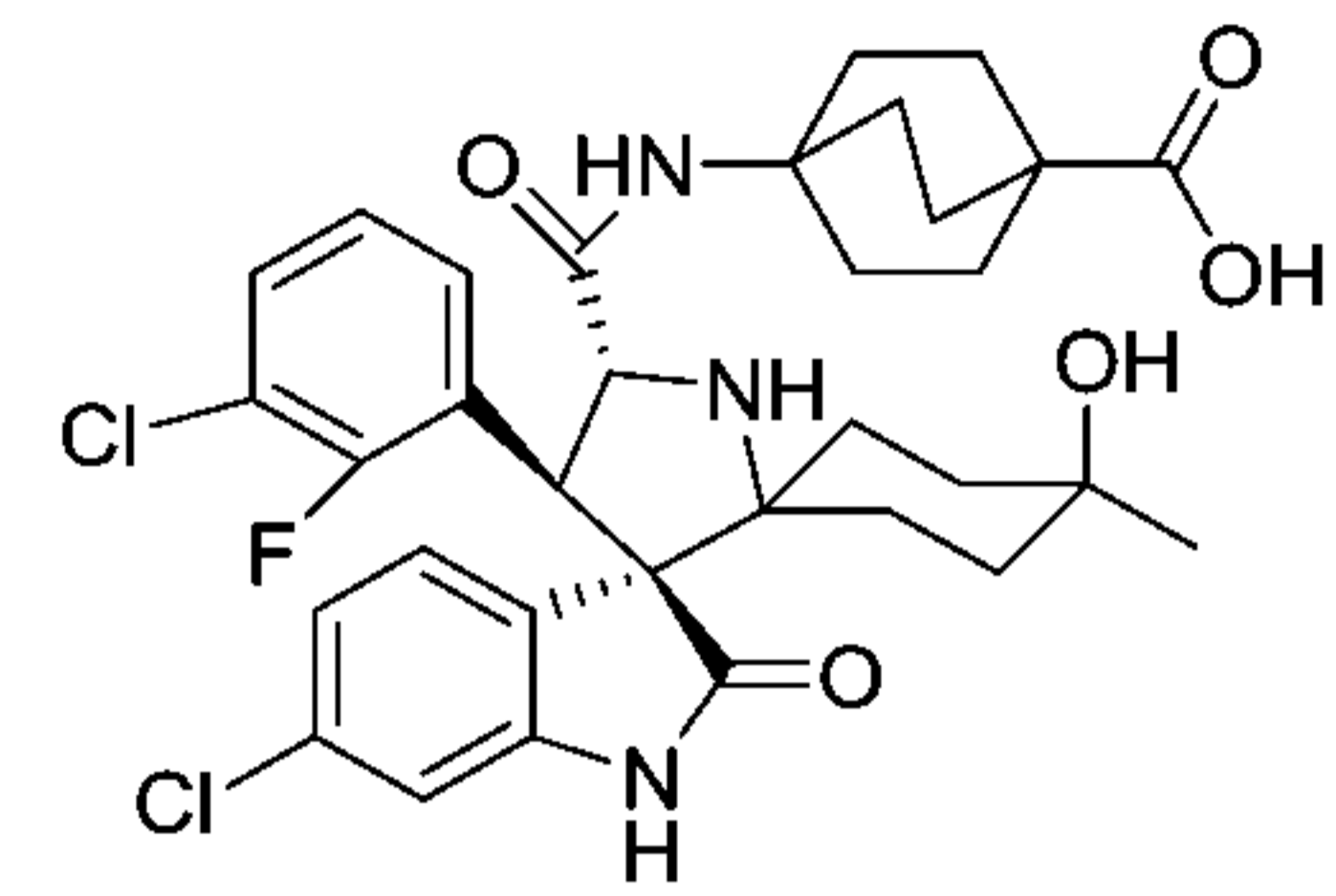
化合物 N



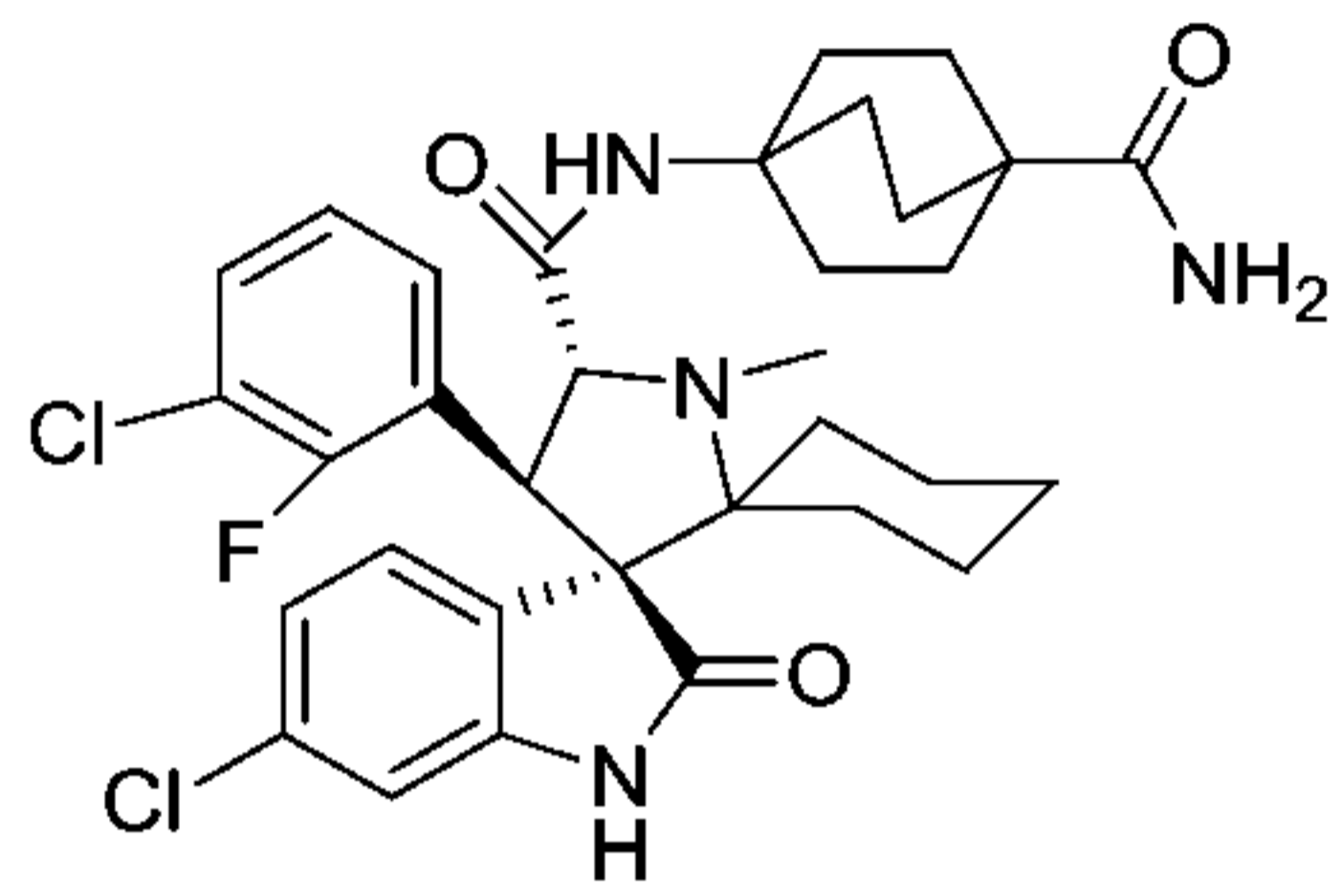
化合物 H



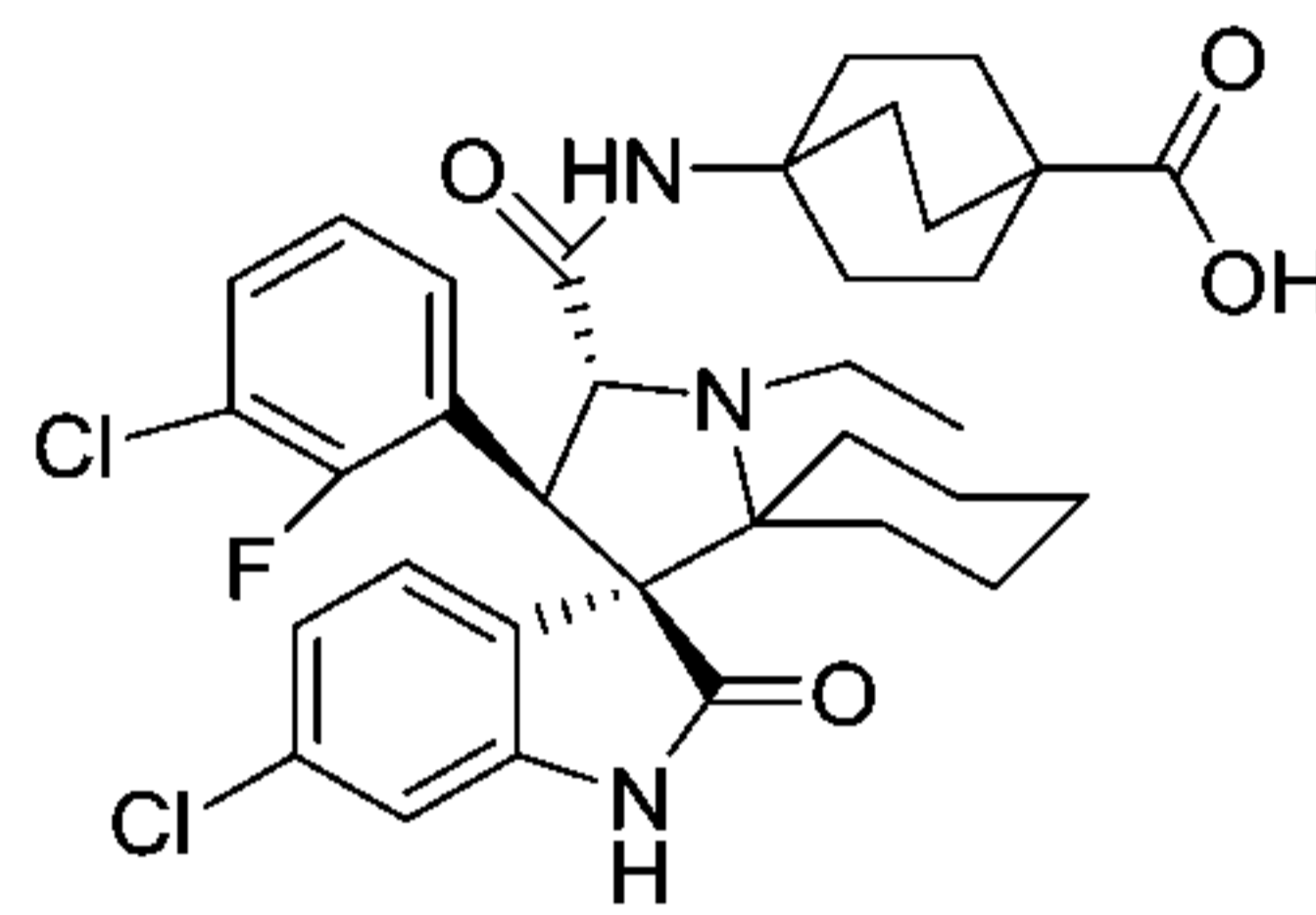
化合物 J



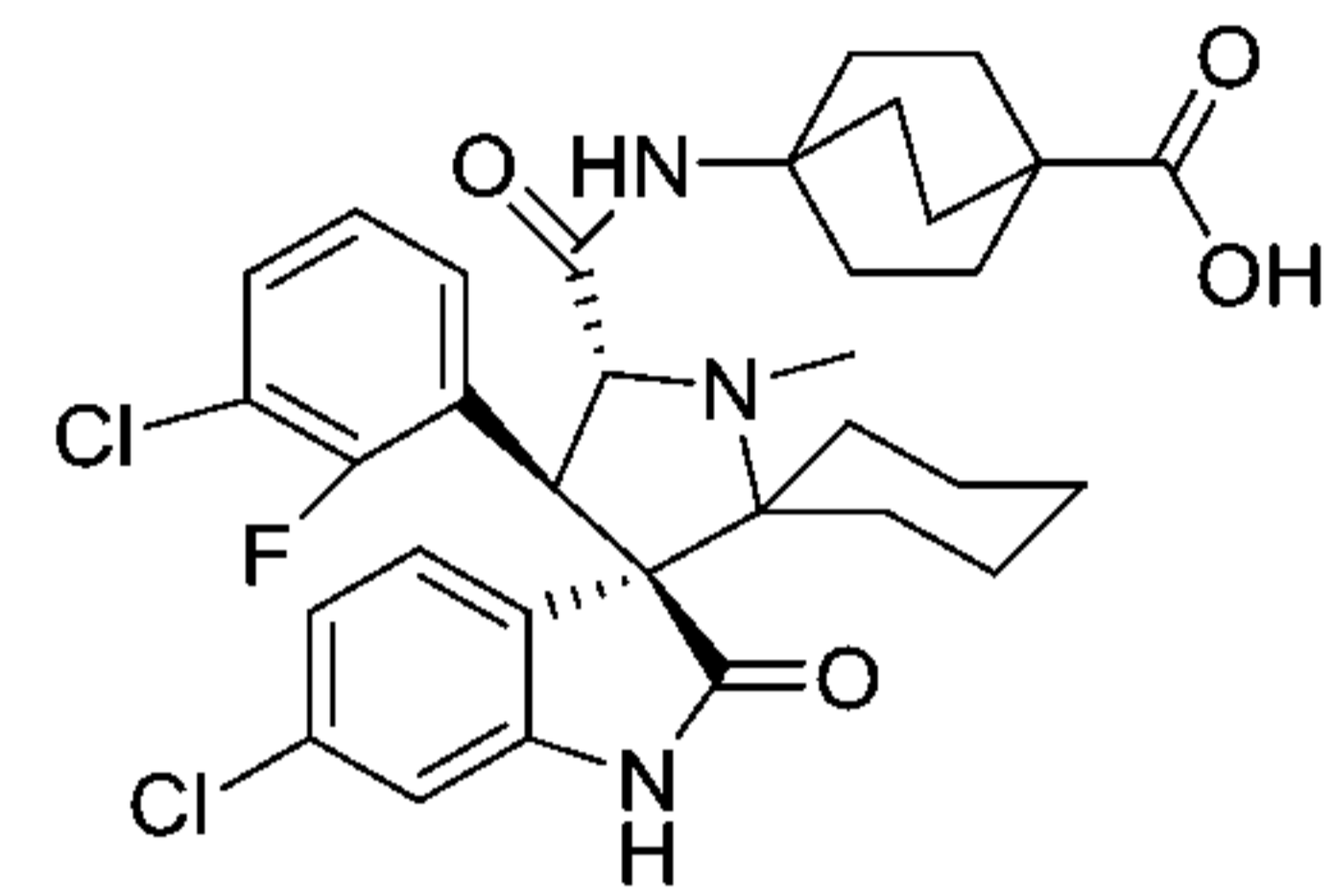
化合物 G



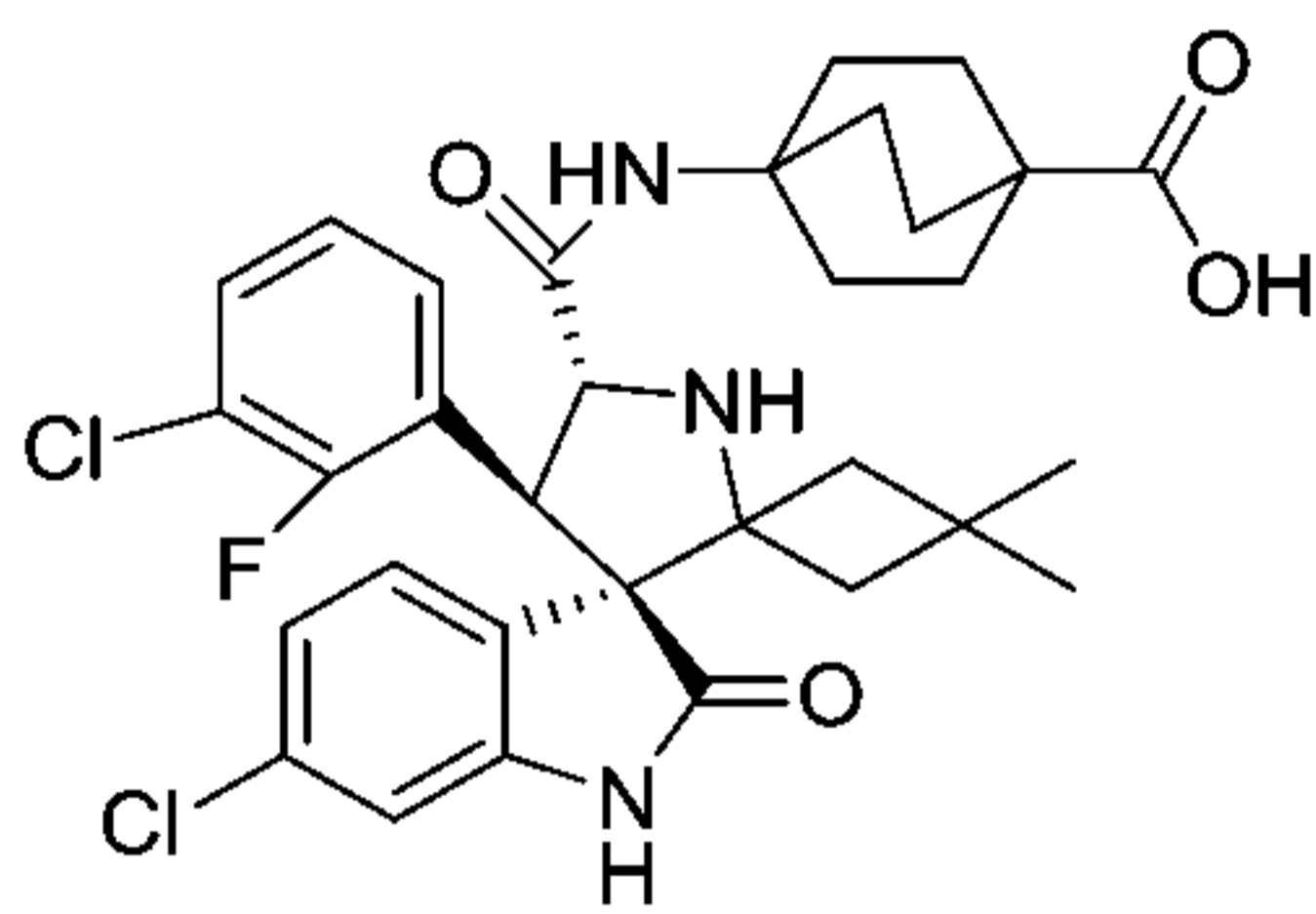
化合物 E



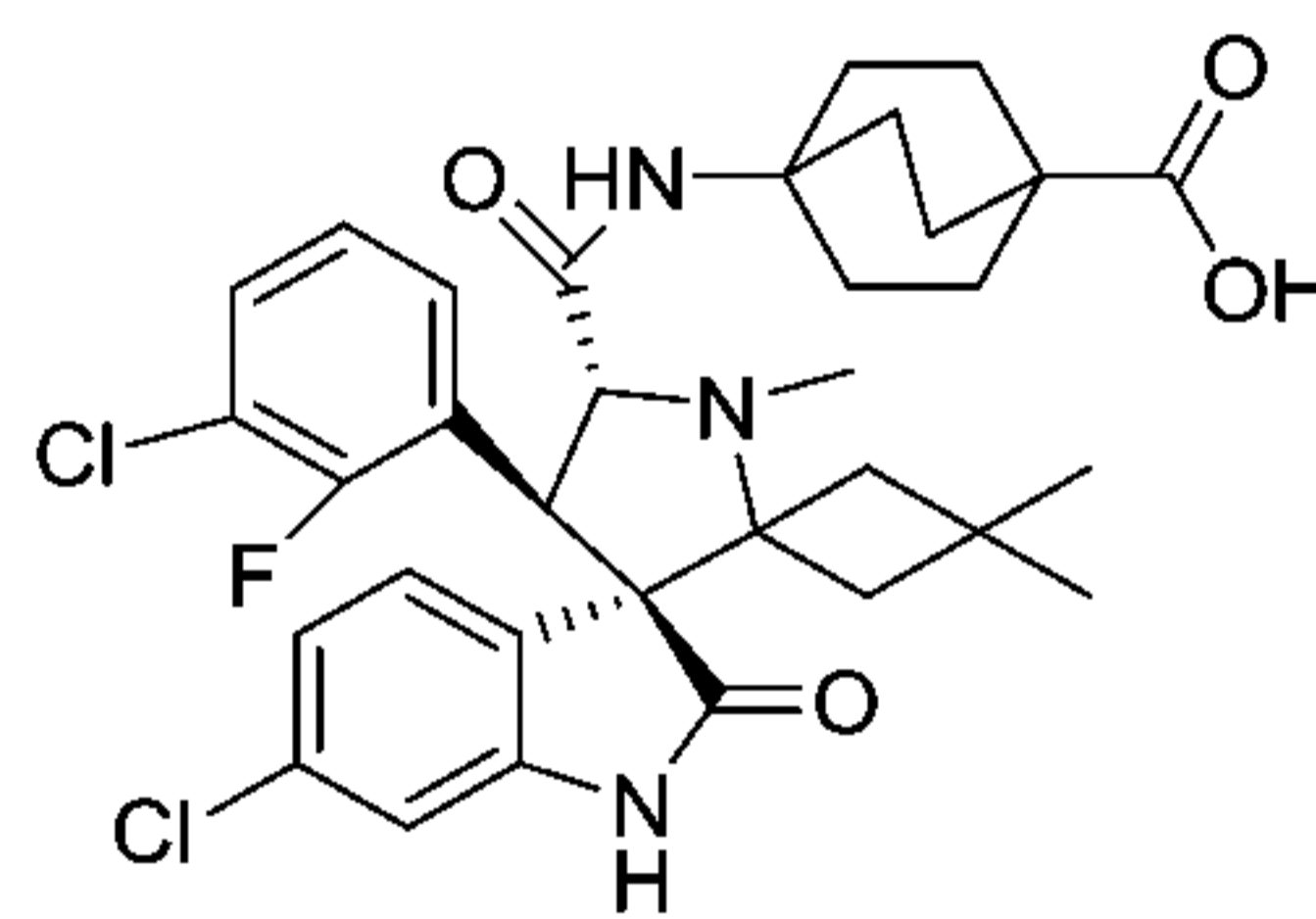
化合物 C



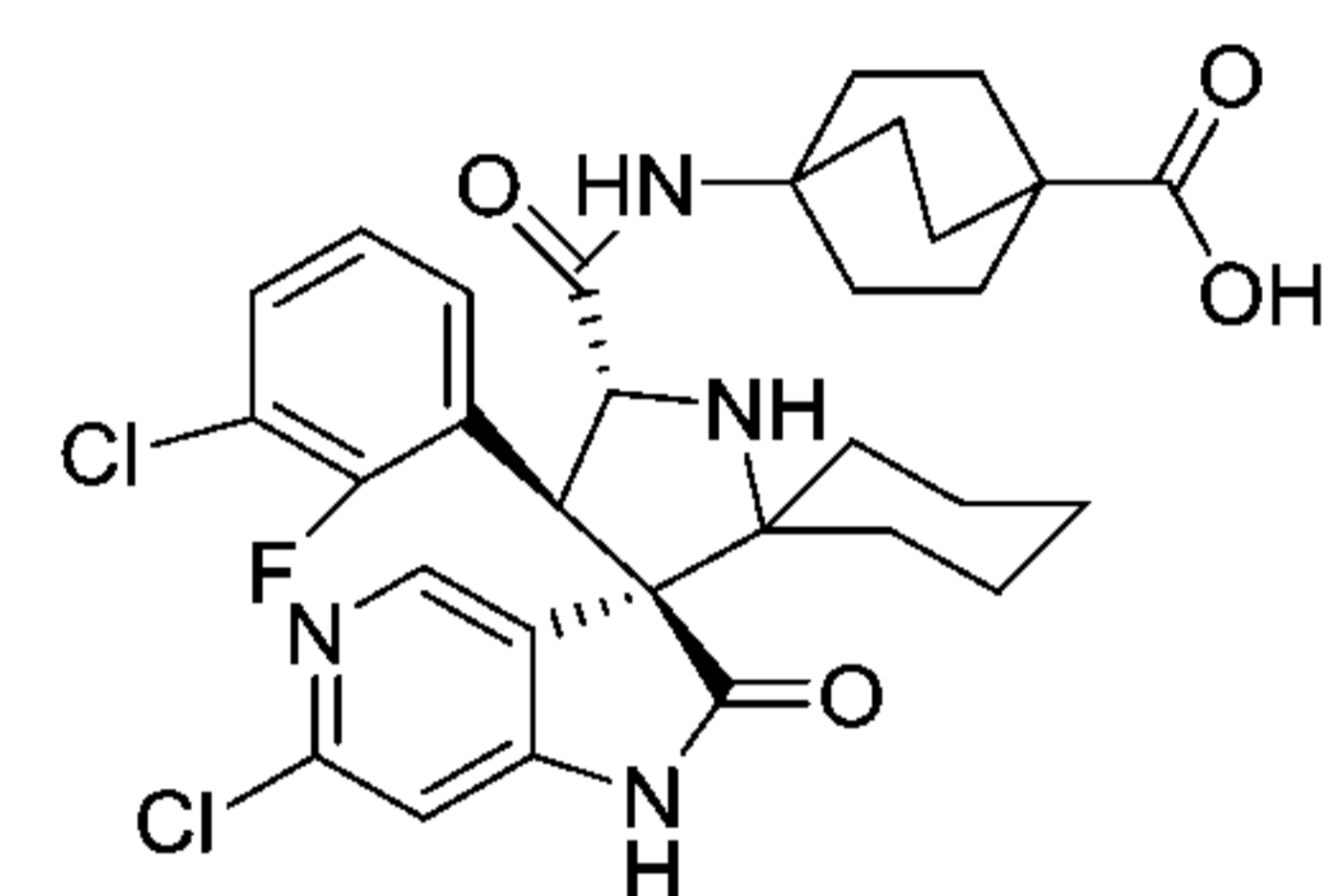
化合物 F



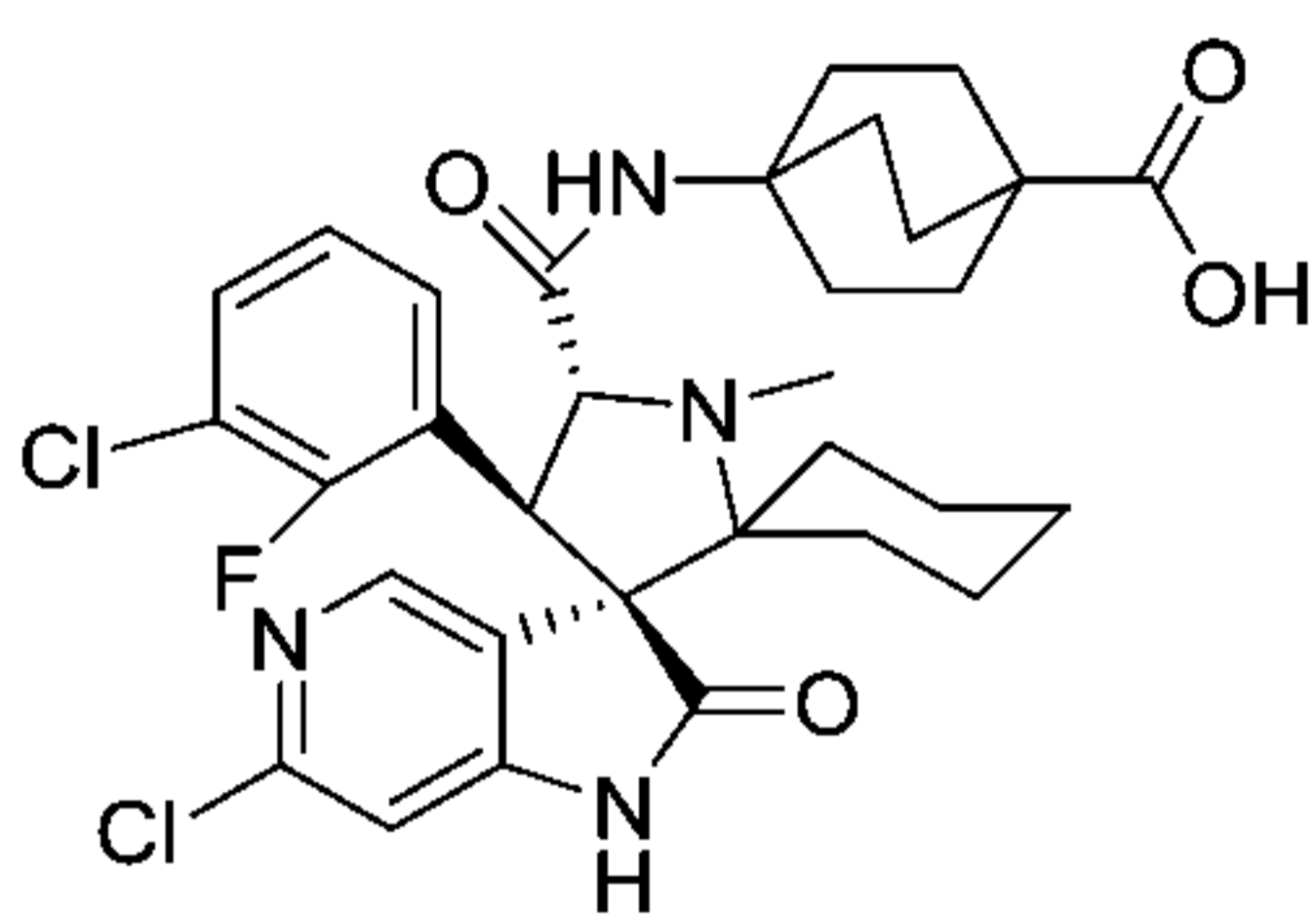
化合物 Y



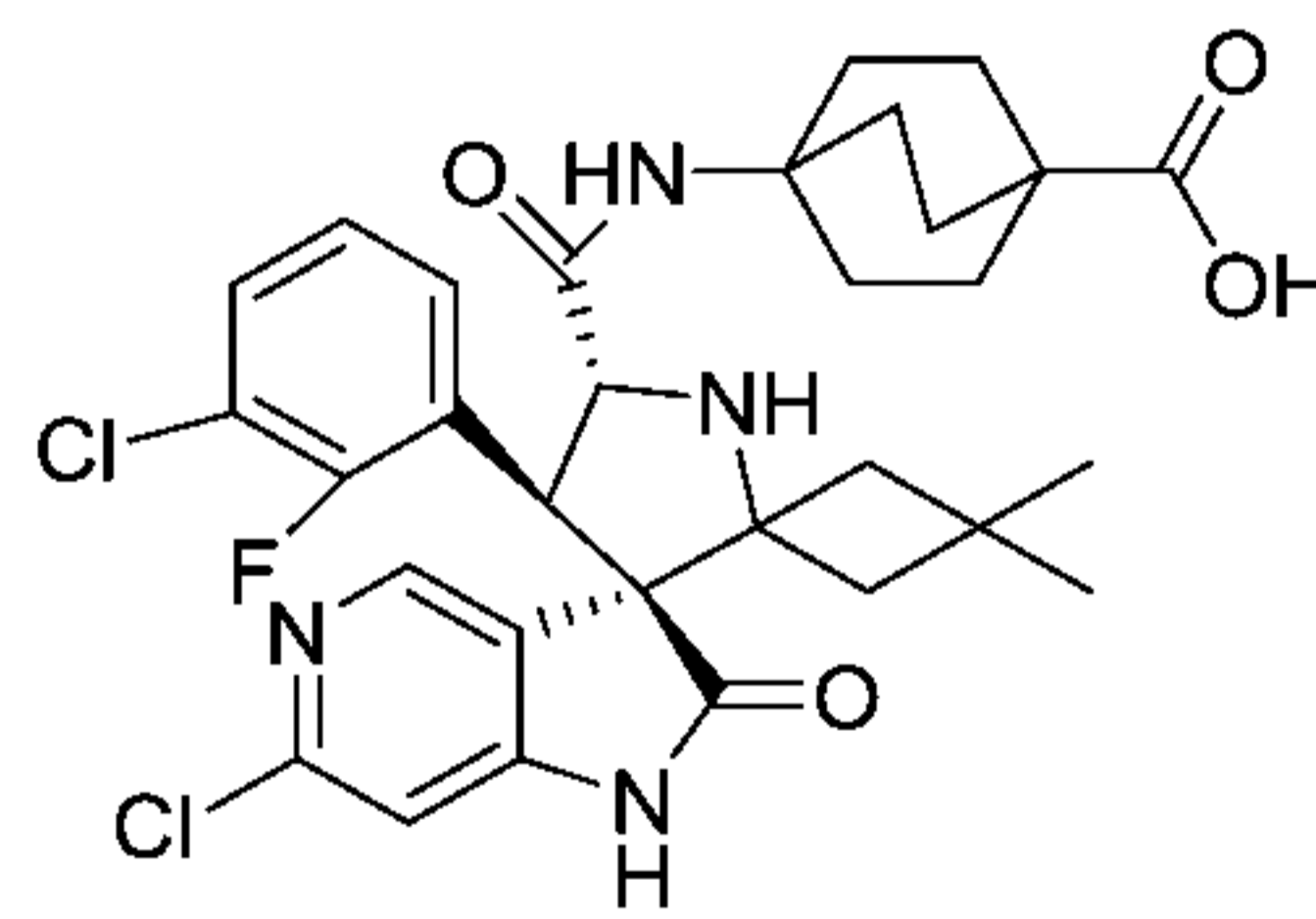
化合物 K



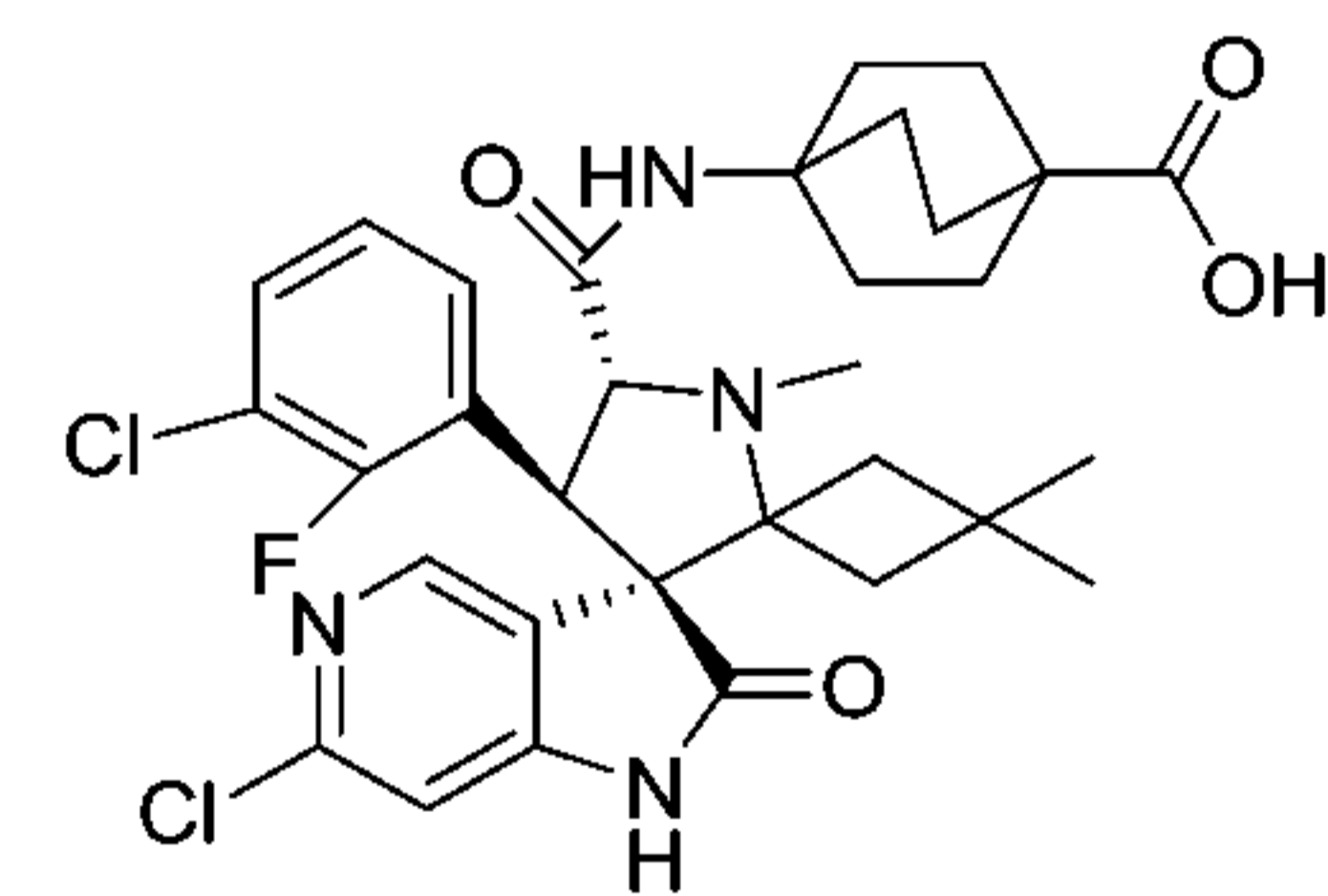
化合物 P



化合物 T

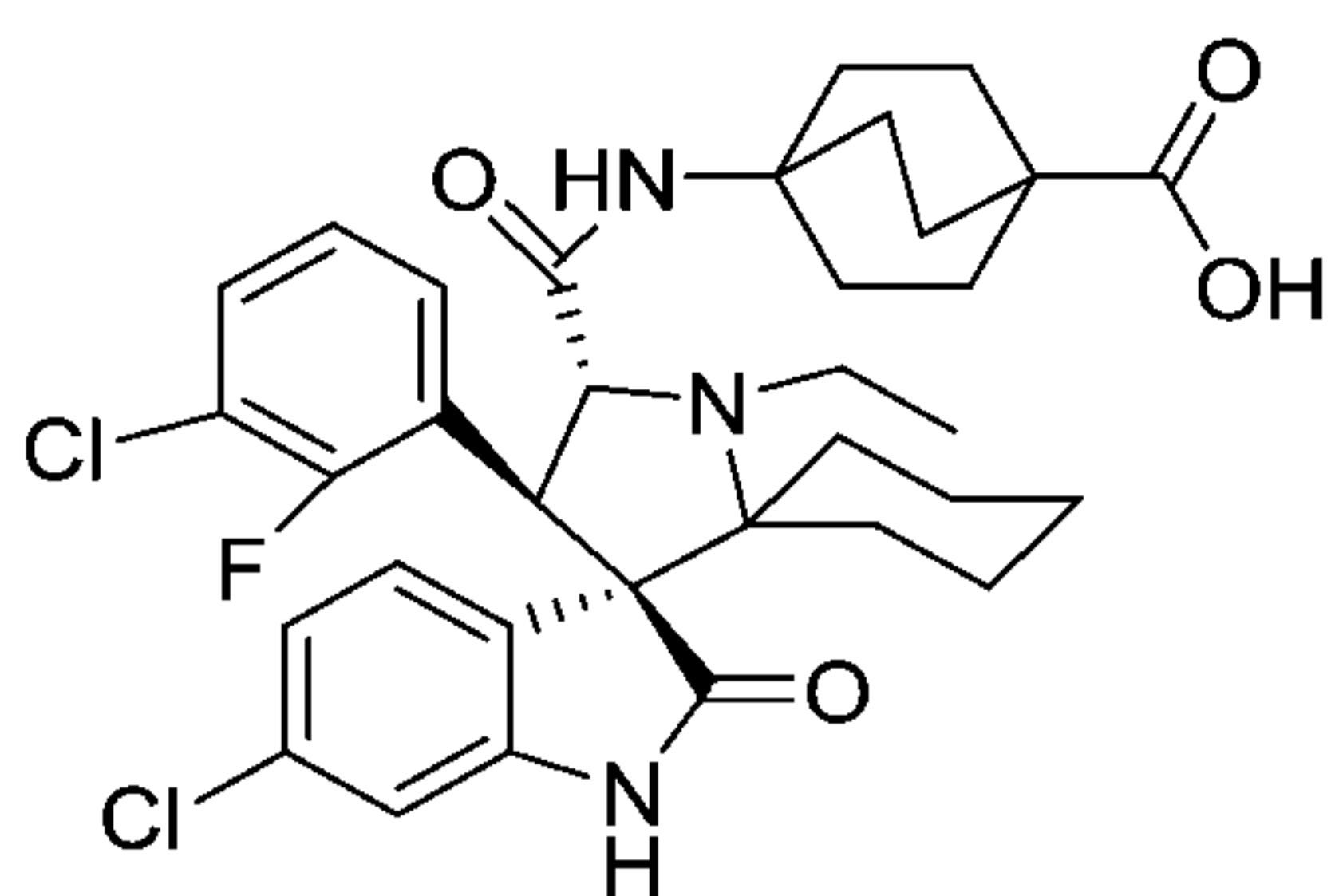


化合物 S



化合物 W

【0021】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為



化合物 C

(化學名稱為 4-((3'*R*,4'*S*,5'*R*)-6''-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-1'-乙基-2''-氧代二螺環[環己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-吡啶]-5'-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸)。

【0022】 另一方面，本發明提供了一種藥物組合，其包括

(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和

(ii)CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

【0023】 在上述藥物組成物或藥物組合中，組分(i)(即式(I)化合物)和組分(ii)(即CDK抑制劑)可以存在於一種單位劑型中，或者分開存在於兩種或更多的單位劑型中。所述單位劑型也可以是一種固定組合。

【0024】 本發明還提供了一種試劑盒，其包含在單個包裝中獨立容器內的藥物組成物，該藥物組成物包括在第一容器中的含有式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及在第二容器中的含有CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物。當各組分需要以不同的劑型(例如式(I)化合物的口服製劑和CDK抑制劑的腸外給藥製劑)或在不同的時間間隔(例如式(I)的化合物是每兩天施用

一次，而CDK抑制劑是每天施用一次)施用時，該試劑盒形式有很大的優勢。

**【0025】** 另一方面，本發明提供了一種所述藥物組成物或藥物組合在製備用於預防及/或治療由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病藥物中的用途。

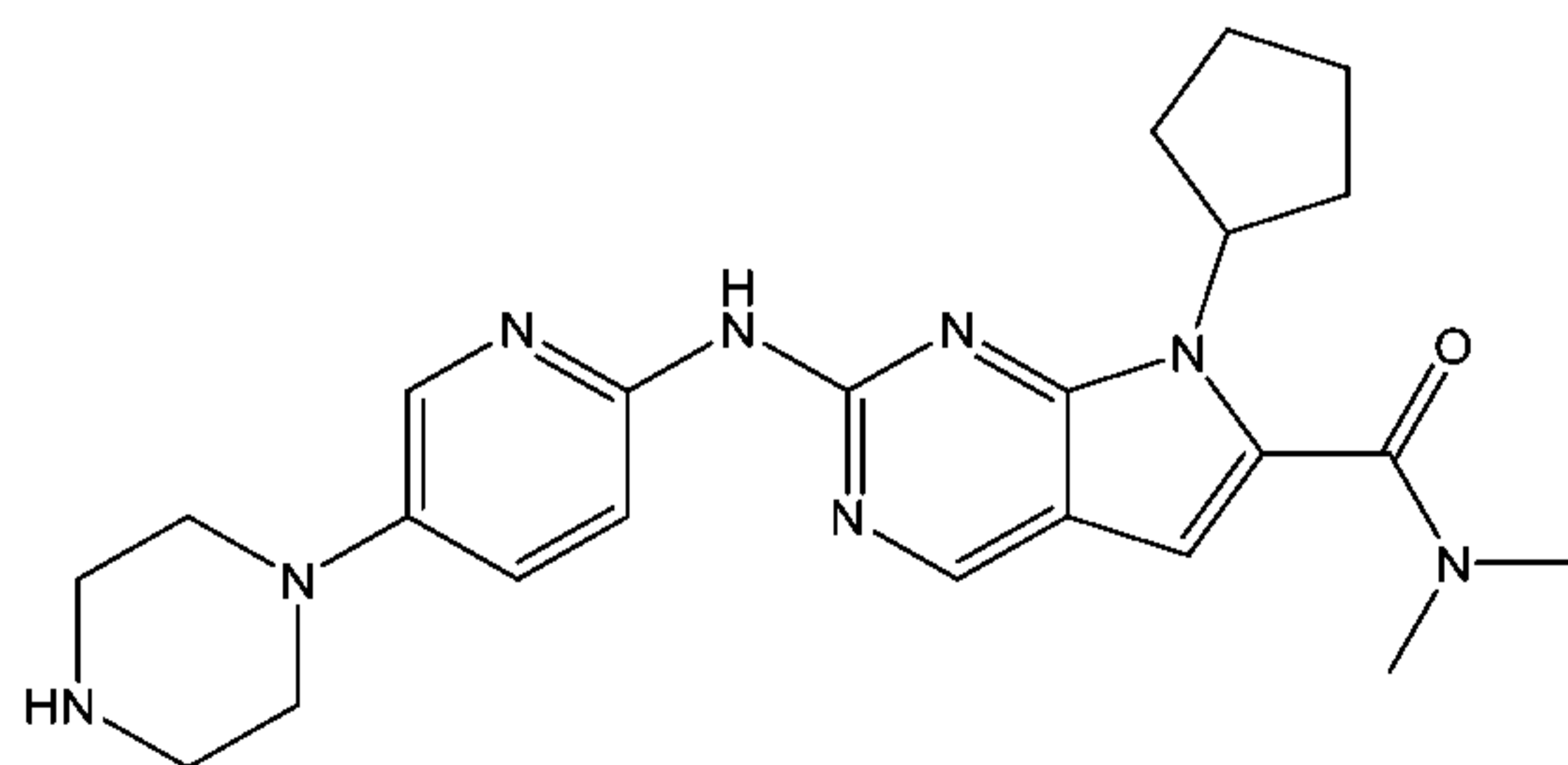
**【0026】** 另一方面，本發明提供了一種預防及/或治療由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的所述藥物組成物或藥物組合。本發明的藥物組成物或藥物組合的每種組分可以同時或以任何順序分開施用。

**【0027】** 另一方面，本發明提供了一種預防及/或治療由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及治療有效量的CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽。所述式(I)化合物和CDK抑制劑可以同時或以任何順序分開施用。

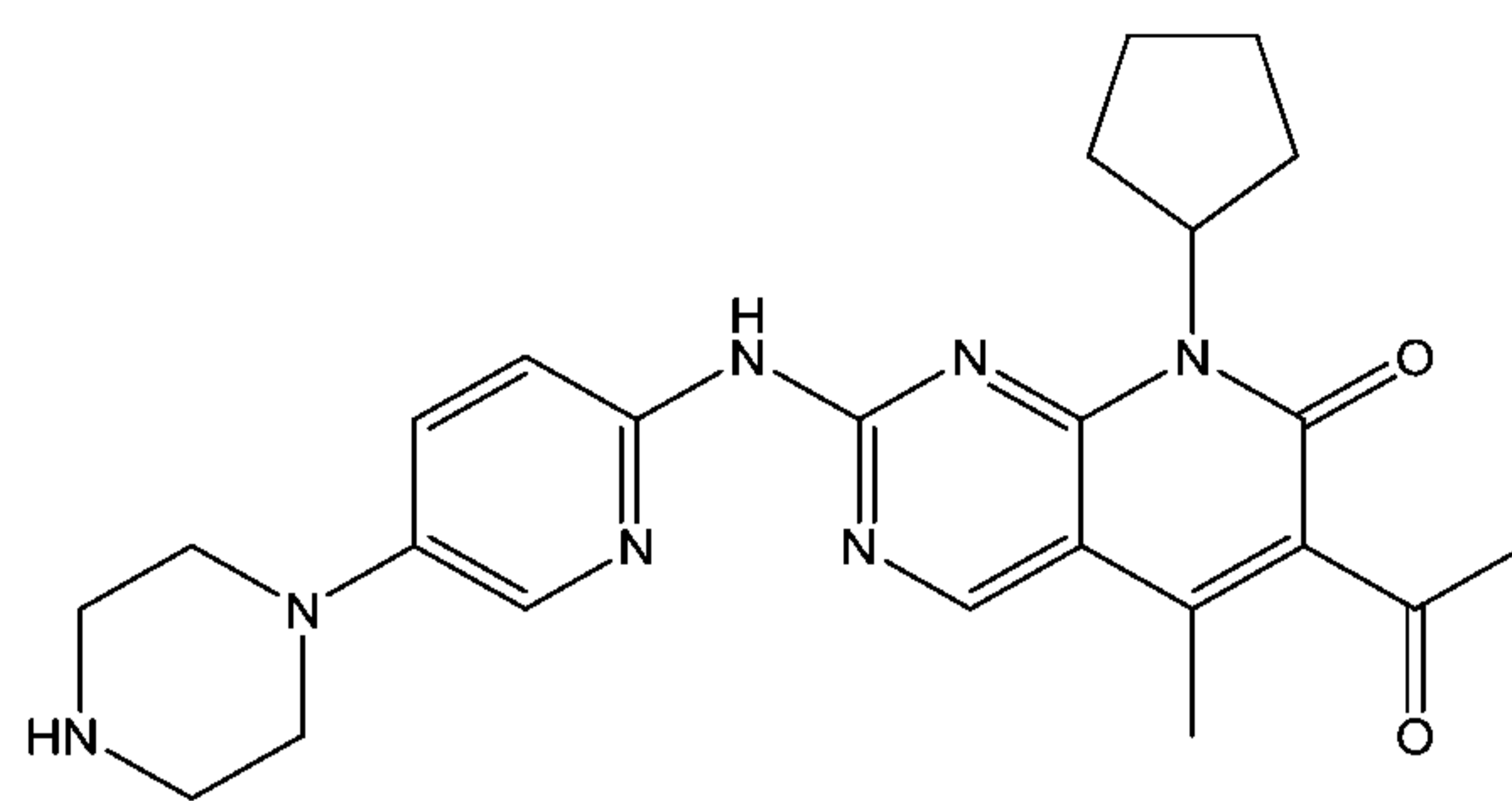
**【0028】** 所述CDK抑制劑可以選自肯帕羅酮(kenpaullone)、丁內酯 I (butyrolactone I)、夫拉平度(即 flavopiridol 或 alvocidib)(例如，夫拉平度鹽酸鹽)、N9-異丙基-奧羅莫星(N9-isopropyl-olomoucine)、靛玉紅-3'-單肟(indirubin-3'-monoxime)、NU2058、olomoucine II、9-cyanopaullone、5-碘-靛玉紅-3'-單肟

(5-iodo-indirubin-3'-monoxime)、NU6102、oxindole I、SU9516、roscovitine、RO-3306、10Z-hymenialdisine、AZD5438、AT7519、AT7519 HCl、dinaciclib、R547、CGP 74514A、SNS-032 (BMS-387032)、XL413 (BMS-863233)、BMS-265246、JNJ-7706621、PHA-793887、P276-00、PHA-767491、milciclib (PHA-848125)、NU6027、LDC000067、LDC4297 (LDC044297)、MK-8776 (SCH 900776)、Atuveciclib (BAY-1143572)、Skp2抑制劑C1 (SKPin C1)、BS-181-HCl、THZ1 2HCl、Senexin A、MSC2530818、漢黃芩素(Wogonin)、Purvalanol A、LY2857785、K03861、ML167、ON123300、瑞博西尼(ribociclib, Kisqali<sup>®</sup>)、帕博西尼(palbociclib, Ibrance<sup>®</sup>)和阿貝西尼(abemaciclib, Verzenio<sup>®</sup>)中的一種或多種。

【0029】 在一些實施方案中，所述CDK抑制劑為CDK4及/或CDK6抑制劑，例如化合物A（也稱為瑞博西尼）及/或化合物B（也稱為帕博西尼）：



化合物A



化合物B

【0030】 在一些實施方案中，所述CDK抑制劑為化合物A或其藥學上可接受的鹽。

【0031】 在一些實施方案中，所述CDK抑制劑為化合物B或其藥學上可接受的鹽。

【0032】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為化合物C或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物A或其藥學上可接受的鹽。

【0033】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為化合物C或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物B或其藥學上可接受的鹽。

【0034】 所述由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病可以為癌症。所述癌症包括但不限於腎上腺皮質癌、晚期癌症、肛門癌、再生障礙性貧血、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨轉移、成人腦/中樞神經系統腫瘤、兒童腦/中樞神經系統腫瘤、乳腺癌、男性乳腺癌、兒童癌症、原發灶不明癌、巨大淋巴結增生症(Castleman disease)、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤因家族腫瘤(Ewing

family of tumor)、眼癌、膽囊癌、胃腸道類癌瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃腸道基質瘤(GIST)、妊娠滋養層細胞疾病、何杰金氏症(Hodgkin disease)、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、喉癌和下咽癌、成人急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、兒童白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺類癌瘤、皮膚淋巴瘤、惡性間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群、鼻腔鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、兒童非何杰金氏淋巴瘤、口腔口咽癌、骨肉瘤、脂肪肉瘤(例如高分化脂肪肉瘤或去分化脂肪肉瘤)、平滑肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤和胚胎型橫紋肌肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、陰莖癌、腦下垂體瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、成人軟組織肉瘤、皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、皮膚癌-黑色素瘤、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症和腎母細胞瘤。

**【0035】** 在一些實施方案中，所述由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病為平滑肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、胚胎型橫紋肌肉瘤、高分化脂肪肉瘤或去分化脂肪肉瘤。在一些實施方案中，所述由MDM2

及/或CDK活性媒介的疾病為去分化脂肪肉瘤。在一些實施方案中，所述由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病為高分化脂肪肉瘤。

**【0036】** 本發明還提供了一種預防及/或治療癌症的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，和治療有效量的CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽。所述癌症包括但不限於腎上腺皮質癌、晚期癌症、肛門癌、再生障礙性貧血、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨轉移、成人腦/中樞神經系統腫瘤、兒童腦/中樞神經系統腫瘤、乳腺癌、男性乳腺癌、兒童癌症、原發灶不明癌、巨大淋巴結增生症(Castleman disease)、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤因家族腫瘤(Ewing family of tumor)、眼癌、膽囊癌、胃腸道類癌瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃腸道基質瘤(GIST)、妊娠滋養層細胞疾病、何杰金氏症(Hodgkin disease)、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、喉癌和下咽癌、成人急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、兒童白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺類癌瘤、皮膚淋巴瘤、惡性間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群、鼻腔鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、兒童非何杰金氏淋巴瘤、口腔口咽癌、骨肉瘤、脂肪肉瘤(例如高分化脂肪肉瘤或去分化

脂肪肉瘤)、平滑肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤和胚胎型橫紋肌肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、陰莖癌、腦下垂體瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、成人軟組織肉瘤、皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、皮膚癌-黑色素瘤、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症和腎母細胞瘤。

**【0037】** 本發明的藥物組成物或藥物組合還可包含藥物載體。

**【0038】** 在上述藥物組成物或藥物組合中，所述式(I)化合物與CDK抑制劑的重量比可為50:1至1:50，例如50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、0.8:1、1:1、1.6:1、8:15、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45或1:50。

**【0039】** 治療有效量的式(I)化合物和CDK抑制劑可以50:1至1:50(例如50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、0.8:1、1:1、1.6:1、8:15、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45或1:50)的重量比給予受試者。



**【0040】** 在一些實施方案中，所述式(I)化合物(例如化合物C)和CDK抑制劑(例如帕博西尼)可以1.6:1的重量比給予受試者。在一些實施方案中，所述式(I)化合物和CDK抑制劑(例如帕博西尼)可以0.8:1的重量比給予受試者。在一些實施方案中，所述式(I)化合物(例如化合物C)和CDK抑制劑(例如帕博西尼)可以2:1的重量比給予受試者。

**【0041】** 在一些實施方案中，所述式(I)化合物(例如化合物C)和CDK抑制劑(例如瑞博西尼)可以8:15的重量比給予受試者。

**【0042】** 本發明化合物的劑量優選為治療有效量，尤其是市場上已有的劑量。

**【0043】** 化合物或組成物的“治療有效量”是指足以治癒、減輕或部分抑制特定疾病或病症及其併發症的臨床表現的量。某一特定治療目的的治療有效量將取決於疾病或損傷的嚴重程度以及受試者的體重和一般狀態。應當理解，合適的劑量可以透過使用常規實驗確定，如透過構建值矩陣並測試矩陣中的不同點來確定合適的劑量，所有這些都是在受過訓練的醫師或臨床科學家的普通技能範圍內。應當理解，每一單位劑型中包含的每種活性成分的含量本身不需要構成治療有效量，因為可以透過施用多個該單位劑型來達到需要的治療有效量。

**【0044】** 例如，作為本發明藥物組成物或藥物組合的一部分的式(I)化合物可以1-1000 mg (例如1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500 mg)的劑量經口服給予受試者。在一些實施方案中，作為本發明的藥物組成物或藥物組合的一部分的式(I)化合物(例如化合物C)可以經口服給予受試者(例如人)，劑量可為1-500 mg，例如1-200 mg，例如100-200 mg，例如150-200 mg。上述劑量可以每天施用一次、兩次或三次。上述劑量也可以每兩天施用一次。例如，式(I)化合物可以1-500 mg (例如1-200 mg，例如100-200 mg，例如150-200 mg)的劑量經口服給予受試者，每兩天一次。

**【0045】** 例如，作為本發明藥物組成物或藥物組合的一部分的CDK抑制劑(如化合物A或化合物B)可以0.1-1000 mg (例如0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500 mg)的劑量經口服給予受試者。上述劑量可

以每天施用一次、兩次或三次。例如，CDK抑制劑(如化合物A或化合物B)可以每天經口服施用一次。

**【0046】** 所述式(I)化合物已在WO 2015161032 A1中公開，其全文透過引用併入本文中。

**【0047】** 所述式(I)化合物和CDK抑制劑可以同時或以任何順序分開施用。“同時”是指在同一時間點施用。如果不同時施用，則意味著它們依次給予受試者，並且在時間上足夠接近從而它們能夠共同作用以達到期望的治療效果。例如，CDK抑制劑可以在施用式(I)化合物之前(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、同時或之後(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)給予有需要的受試者。在各種實施方案中，CDK抑制劑和式(I)化合物可以間隔1分鐘、間隔10分鐘、間隔30分鐘、間隔小於1小時、間隔1小時、間隔1小時至2小時、間隔2小時至3小時、間隔3小時至4小時、間隔4小時至5小時、間隔5小時至6小時、間隔6小時至7小時、間隔7小時至8小時、間隔8小時至9小時、間隔9小時至10小時、間隔10小時至11小時、間隔11小時至12小時、間隔不超過24小時或間隔不超過48小時施用。

**【0048】** 本發明化合物可以經口服施用。口服施用可涉及吞嚥使得化合物進入胃腸道、及/或經頰、舌或舌下施用，藉此化合物直接從口腔進入血液。例如，式(I)化合物可以經口服施用。例如，CDK抑制劑(如化合物A或化合物B)可以經口服施用。

**【0049】** 適於口服給藥的製劑包括固體、半固體和液體體系，例如片劑，含有多奈米微粒、液體或粉末的軟或硬膠囊，錠劑(包括液體填充的)，咀嚼劑，凝膠劑，快速分散劑型，膜劑，胚珠劑型(ovules)，噴霧劑，和頰/黏附貼劑。此外，本發明的化合物可以噴霧乾燥分散體的形式施用。用於口服給藥的固體製劑可以配製成立即及/或調控釋放。調控釋放製劑包括延遲、持續、脈衝、控制、標靶和程序釋放。

**【0050】** 液體製劑包括懸浮液、溶液、糖漿和酏劑。此類製劑可用作軟或硬膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)中的填料，並且通常包含載體，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或合適的油，和一種或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體製劑也可以透過固體(例如從藥囊中)的重製(reconstitution)來製備。

**【0051】** 本發明的化合物也可以直接給予至血液、肌肉或內臟器官中。用於腸外給藥的合適方式包括靜脈內、動脈內、腹腔內、鞘內、心或腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內和皮下。用於腸外給藥的合適裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器和

輸液技術。腸外製劑通常是水溶液，其可以含有賦形劑，例如鹽、碳水化合物和緩衝劑(優選pH值為3至9)，但是對於某些應用而言，它們可能更適合配製成無菌非水溶液，或作成乾燥形式與適當的賦形劑(如無菌、無熱原的水)一起使用。

**【0052】** 用於腸外給藥的製劑可以配製成立即及/或調控釋放。調控釋放製劑包括延遲、持續、脈衝、控制、標靶和程序釋放。因此，本發明的化合物可以配製成懸浮液或固體、半固體或觸變液體，作為植入儲庫提供活性化合物的調控釋放。此類製劑的實例包括藥物塗層支架和包含載藥聚(dl-乳酸-乙醇酸共聚物)(PGLA)微球的半固體和懸浮液。

**【0053】** 本發明的化合物也可以經局部、經皮內或經皮膚施用於皮膚或黏膜。用於該目的典型製劑包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、面霜、軟膏、撒粉、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶和微乳液。也可以使用脂質體。典型的載體包括酒精、水、礦物油、液體礦脂、白礦脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以摻入滲透促進劑，參見，例如，*J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958, Finnin和Morgan (1999年10月)。

**【0054】** 用於局部給藥的製劑可以配製成立即及/或調控釋放。調控釋放製劑包括延遲、持續、脈衝、控制、標靶和程序釋放。

【0055】 術語“載體”是指與化合物一起施用的稀釋劑、佐劑或賦形劑。合適的藥物載體在 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中有描述。典型的藥用載體如下：糖如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇；澱粉如玉米澱粉、木薯澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和甲基纖維素；鈣的磷酸鹽如磷酸氫鈣和磷酸三鈣；硫酸鈉；硫酸鈣；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇；硬脂酸；鹼土金屬的硬脂酸鹽如硬脂酸鎂和硬脂酸鈣；硬脂酸；植物油如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和玉米油；非離子、陽離子和陰離子界面活性劑；乙二醇聚合物； $\beta$ -環糊精；脂肪醇；水解的穀物固體；以及其他無毒的相容的填充劑、粘合劑、崩解劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、潤滑劑、調味劑等常用於藥物製劑中的載體。

【0056】 術語“藥物組合”在此用於表示一種包含本發明的活性成分(例如化合物 C、CDK 抑制劑)的產品。藥物組合所包含的活性成分可以存在於單一實體(例如單一劑型，例如一個注射劑、一個片劑或一個膠囊)中，因此它們可以同時施用於受試者。藥物組合所包含的活性成分也可以分開地存在於單獨的實體中(例如，一種活性成分存在於片劑中，而另一種活性成分存在於膠囊中)，因此它們可以彼此獨立地施用於受試者，無論是同時施用還是無時間限制地分開施用。如果藥物組合包含的活性成分分開地存在於單獨的實體中，

則它們可以彼此獨立地出售，並且僅在包裝(例如傳單等)或其他資訊(例如提供給醫師和醫務人員的資訊，例如口頭交流)中提供有關它們組合使用可能性的說明。

**【0057】** 術語“組合”在此用於表示同時施用、或以任何方式按次序分別施用治療有效量的式(I)化合物和CDK抑制劑或其藥物上可接受的鹽。優選地，如果不是同時施用，則化合物在彼此接近的時間內施用。此外，化合物是否以相同的劑型施用是無關緊要的，例如，一種化合物可以局部施用且另一種化合物可以口服施用。適當地，兩種化合物均口服施用。

**【0058】** 本文中使用的術語“協同作用”是指使用本發明的方法、組合和組成物實現的效果大於分別單獨使用包含本發明活性成分各個方法和組成物的效果之和。本文透過Clarke R. Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models[J]. *Breast Cancer Research & Treatment*, 1997, 46(2-3):255-278描述的方法評估組合的協同作用，其全文透過引用併入本文中。另見Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine*. 2015 21, 431-439，其全文透過引用併入本文中。

【0059】 術語“藥學上可接受的鹽”是指常用於製藥工業的無毒鹽，其可以根據本領域熟知的方法製備。

【0060】 本文中所使用的術語“藥學上可接受的”是指那些在合理的醫學判斷範圍內，適於接觸哺乳動物，尤其是人類的組織，而沒有過度的毒性、刺激性、過敏反應或其它有問題的併發症，具有合理的利益/風險比的化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0061】 術語“預防”是指對健康患者進行預防性治療，以防止形成本文提及的病症。此外，“預防”一詞還指對處於所要治療疾病前期的患者預防性地給藥。

【0062】 術語“治療”指對患者的管理和護理以達到對抗疾病、病症或病症的目的。

【0063】 術語“受試者”指任何動物，包括哺乳動物，例如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物或人。優選的受試者是人。

【0064】 術語“CDK”是“細胞週期蛋白依賴性激酶”的縮寫，指能夠與細胞週期蛋白錯合並能夠催化基質磷酸化的蛋白質家族。細胞週期蛋白依賴性激酶(也稱為CDKs)是本領域已知的，包括例如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8和CDK9。



**【0065】** 術語“CDK抑制劑”是指能夠降低或抑制(部分或完全)CDK活性的任何化合物。CDK抑制劑可以直接或間接降低或抑制一種或多種特定CDK的活性。例如，CDK4和CDK6的抑制劑可以同時抑制CDK4和CDK6的活性。

**【0066】** 術語“由MDM2媒介的疾病”是指某一疾病，其中MDM2的活性導致調控途徑的異常活性，包括過度表現、突變或細胞內其他調控途徑活性的相對缺乏，引起細胞過度增殖，例如癌症。

**【0067】** 術語“CDK媒介的疾病”是指某一疾病，其中CDK的活性導致調控途徑的異常活性，包括過度表現、突變或細胞內其他調控途徑活性的相對缺乏，引起細胞過度增殖，例如癌症。

**【0068】** 術語“容器”是指適用於儲存、運輸、分配及/或處理藥品的任何容器和封蓋。

**【0069】** 除非另有說明，術語“一個”、“一種”、“所述”和在本發明的上下文中(特別是申請專利範圍的內容中)類似的用語，應被理解為涵蓋單數和複數。除非另有說明外，本文對數值範圍的表述僅旨在用作分別單獨提及落入該範圍的每個單獨值的簡寫方法，並且落入數值範圍的每個單獨值被併入說明書中，如同其在本文中單獨地被描述一樣。除非另有說明外，本文提供的任何和所有示例或示例性語言(例如，“例如”)的使用旨在更好地說明本發明，而不對

本發明的範圍構成限制。說明書中的語言不應被解釋為指示任何未要求保護的元件對於實施本發明是必要的。

**【0070】** 藥物組成物和製劑可以透過常規的混合、製粒、製糖衣、溶解或凍乾的方法製造。

**【0071】** 本發明的化合物可以以藥學上可接受的鹽存在。如果這些化合物具有例如至少一個鹼性中心，則它們可以形成酸加成鹽。如果需要，還可以形成具有另外存在的鹼性中心的相應酸加成鹽。具有至少一個酸性基團(例如COOH)的化合物也可以與鹼形成鹽。如果化合物包括例如羧基和胺基，則可進一步形成相應的內鹽。

**【0072】** 本發明的化合物可以水合物的形式存在，或者其它溶劑化形式存在。

**【0073】** 本發明的化合物可以以一種或多種多晶型的形式存在。

**【0074】** 本發明還包括化合物的所有可能的立體異構體和幾何異構體。本發明包括外消旋化合物和光學活性異構體。當化合物需要作為單一對映體時，可透過最終產物的拆分或透過異構純起始材料的立體定向合成或使用掌性輔助試劑來獲得，例如，參見Z. Ma等，*Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), 883-888 (1997)。最終產物、中間物或原料的拆分可透過本領域已知的任何合適方法實現。

另外，在式(I)化合物的互變異構體是可能存在的情況下，本發明旨在包括化合物的所有互變異構形式。

**【0075】** 本發明包括所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，例如式(I)化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子序數但不同於通常在自然界中發現的原子質量或質量數的原子取代。

**【0076】** 適合包含在本發明化合物中的同位素的實例包括氫的同位素，例如<sup>2</sup>H和<sup>3</sup>H；碳，例如<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C；氮，例如<sup>13</sup>N和<sup>15</sup>N；氧，例如<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O和<sup>18</sup>O。

**【0077】** 用較重的同位素如氘(即<sup>2</sup>H)替代可能由於代謝穩定性更高帶來某些治療優勢，例如體內半衰期增加或所需劑量減少，因此在某些情況下可能是優選的。

**【0078】** 本發明化合物可以前驅藥形式存在。因此，當施用到身體內或身體上時，某些可能幾乎沒有或沒有藥理活性的衍生物可以轉化成具有所需活性的本發明化合物，例如透過水解裂解，可將其轉化為具有所需活性的本發明化合物。這種衍生物被稱為“前驅藥”。關於前驅藥的更多資訊，可參照“*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*”，Vol. 14, *ACS Symposium Series* (T Higuchi 和 W Stella) 和“*Bioreversible Carriers in Drug Design*”，*Pergamon Press*, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。

【0079】 例如，前驅藥可以透過將本發明化合物中存在的適當官能基替換為本領域技術人員已知的某些部分作為“前驅部分”來製備，例如“Design of Prodrugs”，H Bundgaard (Elsevier, 1985) 中所述。

【0080】 此類前驅藥的一些實例包括：

【0081】 (i) 若化合物含有醇官能基(-OH)，其醚，例如，用(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基甲基替代氫；

【0082】 (ii) 如果化合物包含二級胺基官能基，其醯胺，例如，用(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷醯基取代氫。

【0083】 如本文所用，術語“烷基”是指直鏈和支鏈的飽和烴基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。術語C<sub>m-n</sub>是指烷基具有“m”至“n”個碳原子。術語“伸烷基”是指具有取代基的烷基。烷基，例如甲基或伸烷基，例如-CH<sub>2</sub>-，可以被一個或多個(通常是1-3個)獨立選自鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷氧基、硝基、氰基、烷基胺基和胺基的基團取代。

【0084】 如本文所用，術語“鹵代”是指氟、氯、溴和碘。

【0085】 術語“羥基”是指-OH。

【0086】 術語“烷氧基”是指-OR，其中R是烷基。

【0087】 術語“胺基”是指-NH<sub>2</sub>，並且術語“烷基胺基”是指-NR<sub>2</sub>，其中至少一個R為烷基，第二個R為烷基或氫。

【0088】 術語“胺基甲醯基”是指-C(=O)NR<sub>2</sub>。術語“硝基”是指-NO<sub>2</sub>。

【0089】 術語“氰基”是指-CN。

【0090】 術語“三氟甲基”定義為-CF<sub>3</sub>。

【0091】 術語“三氟甲氧基”定義為-OCF<sub>3</sub>。

【0092】 如本文所用，術語“芳基”是指單環或多環芳族基團，優選單環或雙環芳族基團。芳基的實例包括但不限於苯基、萘基、芴基、茛基、蔥基、菲基、芘基、聯苯基和三聯苯基。芳基還指雙環和三環碳環，其中一個環為芳香性的而另一個為飽和、部分不飽和或芳香性的，例如二氫萘基、茛基、茛滿基或四氫萘基。除非另有說明，芳基可以是未取代的或被一個或多個(特別是1-4個)獨立選自例如鹵素、烷基、烯基、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、烷基胺基、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>烷基、-OCO烷基、芳基和雜芳基的基團取代。

【0093】 如本文所用，術語“雜環的”是指雜芳基和雜環烷基的環系。

**【0094】** 如本文所用，術語“雜芳基”是指包含一個或兩個芳環並且在芳環中包含至少一個氮、氧或硫原子的單環或雙環系統。雜芳基的每個環可以包含一個或兩個O原子，一個或兩個S原子及/或1-4個N原子，前提是每個環中的雜原子總數少於四個並且每個環包含至少一個碳原子。在某些實施方案中，雜芳基具有5至20、5至15或5至10個環原子。單環雜芳基的實例包括但不限於呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。雙環雜芳基基團的實例包括但不限於苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚嗪基、吲哚基、吲唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、蔡啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。除非另有說明，雜芳基可以是未取代的或被一個或多個(特別是1-4個)獨立選自例如鹵素、烷基、烯基、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、烷基胺基、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>烷基、-OCO烷基、芳基和雜芳基的基團取代。

**【0095】** 如本文所用，術語“環烷基”是指含有三至八個碳原子的、單環或雙環的、飽和或部分不飽和的環狀系統，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基，任選地被一個或多個(通常是1-3個)獨立選自鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷氧基、硝基、氰基、烷基胺基或胺基的基團取代。

**【0096】** 如本文所用，術語“雜環烷基”是指含有4至12個原子的、單環或雙環的、飽和或部分不飽和的環狀系統，其中1-5個原子獨立地選自氮、氧和硫且其餘原子為碳。雜環烷基的非限制性實例是氮雜環丁烷基、吡咯烷基、呋啶基、呋嗪基、二氫吡咯基、嗎啉基、硫代嗎啉基、二氫吡啶基、氧雜環庚基、二氧雜環庚基、硫代環庚基、二氮雜環庚基，各自任選被一個或多個(通常是1-3個)獨立選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、氰基、胺基、胺基甲醯基、硝基、羧基、 $C_{2-7}$ 烯基、 $C_{2-7}$ 炔基等基團取代。

**【0097】** 縮寫“p.o”(即口服)，“q.d”或“QD”(即每天一次)，“q.2d”或“Q2D”(即每兩天一次)等以其一般含義用於描述給藥途徑或給藥方案。

**【0098】** 本文中引用的所有出版物和專利申請均透過將其全文以引用的方式併入本文中，如同每個單獨的出版物或專利申請被具體地和單獨地指明透過引用併入。

**【0099】** 本領域技術人員完全能夠選擇相關的測試模型來證明本發明的組成物在上述和以下所示的治療適應症中的療效。代表性的研究採用了式(I)化合物和帕博西尼或瑞博西尼的組合。

**【0100】** 令人驚訝地發現，在脂肪肉瘤患者來源的異種移植模型中，與單獨施用化合物C或帕博西尼相比，化合物C和帕博西尼的組合達到了更好的治療效果，顯著降低了腫瘤生長並提高了緩解率，顯示出顯著的協同效應。

**【0101】** 進一步的優勢可以是，根據本發明的組合可減少單個藥物的劑量，例如，劑量不僅可以減少，而且應用的頻率也能降低，或者可用於減少副作用。

#### **【圖式簡單說明】**

**【0102】** 圖1示出了實施例2中化合物C作為單一藥劑或與帕博西尼組合在脂肪肉瘤患者來源異種移植模型中的抗腫瘤活性(平均值 $\pm$ SEM)。

**【0103】** 圖2示出了實施例2中化合物C和帕博西尼治療帶有脂肪肉瘤患者異種移植瘤的小鼠的體重變化(%)(平均值 $\pm$ SEM)。

**【0104】** 圖3示出了實施例3中化合物C作為單一藥劑或與帕博西尼、瑞博西尼組合在脂肪肉瘤患者來源異種移植模型中的抗腫瘤活性(平均值 $\pm$ SEM)。



【0105】 圖4示出了實施例3中化合物C、帕博西尼、瑞博西尼或其組合治療帶有脂肪肉瘤患者來源異種移植瘤的小鼠的體重變化(%) (平均值±SEM)。

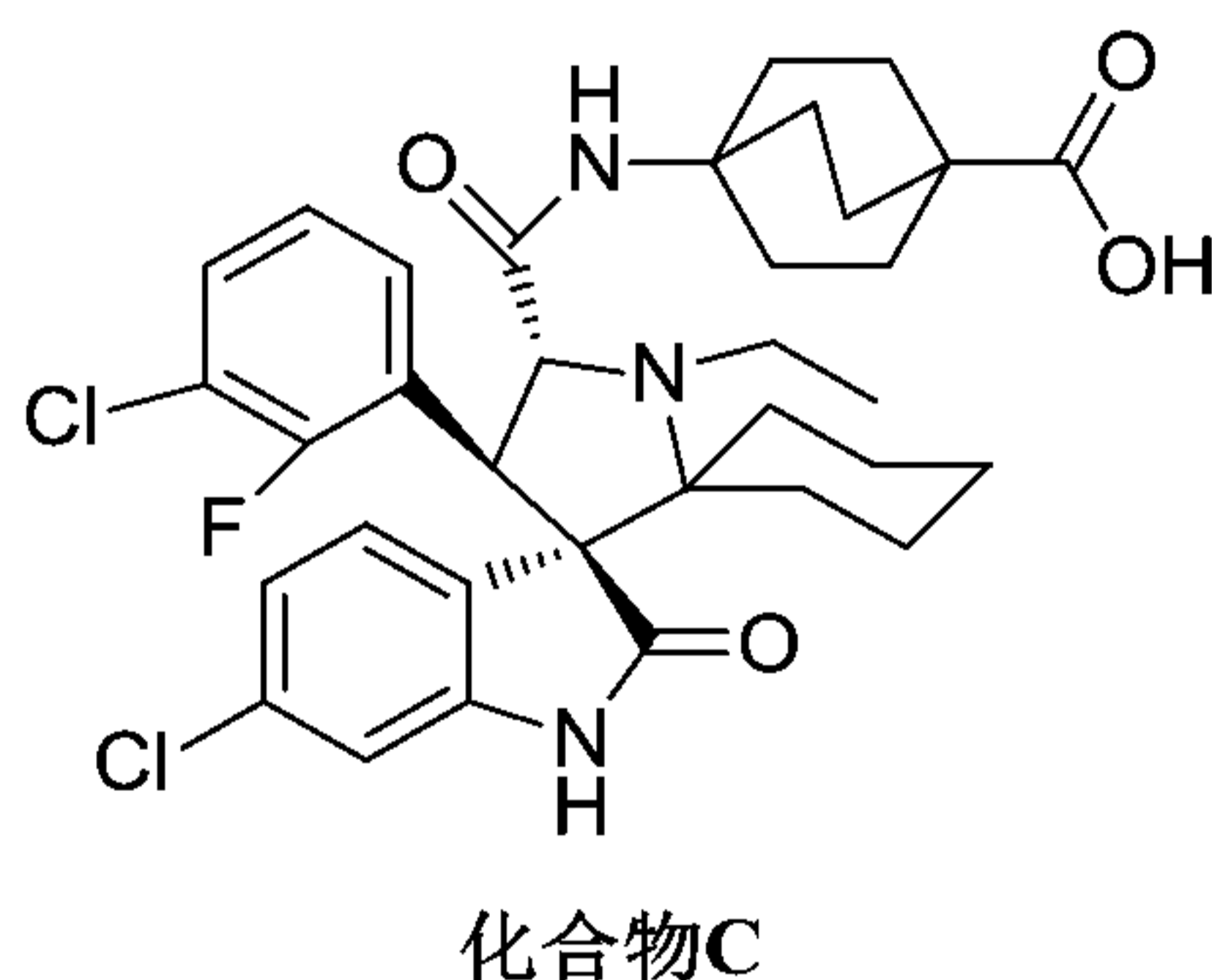
【0106】 圖5示出了實施例4中化合物C、帕博西尼或其組合治療帶有肺癌患者來源異種移植瘤的小鼠的體重變化(%) (平均值±SEM)。

【0107】 圖6示出了實施例4中化合物C作為單一藥劑或與帕博西尼組合在肺癌患者來源異種移植模型中的抗腫瘤活性(平均值±SEM)。

#### 【實施方式】

【0108】 以下實施例進一步說明本發明，但本發明不限於此。

#### 實施例1：化合物C的合成



【0109】 化合物C的合成參照WO 2015161032 A1。

#### 實施例2：化合物C作為單一藥劑或與帕博西尼組合在脂肪肉瘤患者來源異種移植模型中的抗腫瘤活性

【0110】 動物：Balb/c裸鼠，雌性，6-8週，重約18-22 g。研究總共需要40隻小鼠(20+100%)，從上海斯萊克實驗動物有限責任公司購買。

【0111】 脂肪肉瘤患者來源的皮下異種移植(LP-19-0029 PDX)模型的建立：LP-19-0029 PDX模型最初從手術切除的臨床樣品(腫瘤類型：脂肪肉瘤；病理診斷：去分化脂肪肉瘤)建立，將其移植於裸鼠體內，定義為第0代(P0)。在小鼠連續移植過程中，P0腫瘤的下一代被定義為第1代(P1)，以此類推。凍存的腫瘤碎片將在NOD SCID小鼠體內復甦，當腫瘤生長到合適的大小後，再接種至Balb/c裸鼠體內。P4-P7腫瘤將用於本次研究。

【0112】 腫瘤植入與動物分組

【0113】 將LP-19-0029 P4腫瘤切片(約30 mm<sup>3</sup>)在小鼠右翼進行皮下接種，以形成腫瘤。當平均腫瘤體積達到約150 mm<sup>3</sup>，開始治療。使用基於excel的隨機化軟體，根據腫瘤體積進行分層隨機分組。每組5隻荷瘤小鼠。按照表1中所示的預定方案將實驗樣品給予小鼠。

表 1 分組和給藥方案

分組	n	治療方法	劑量 (mg/kg)	給藥體積 (μL/g)	給藥 途徑	給藥 間隔
1	5	化合物 C 溶劑 + 帕博西尼溶劑	--	10+10	p.o.	Q2D +QD

2	5	化合物 C	80	10	p.o.	Q2D ×16D
3	5	帕博西尼	50	10	p.o.	QD×3W
4	5	化合物 C + 帕博西尼	80+50	10+10	p.o. +p.o.	Q2D +QD

註：n：動物數量；給藥體積：10  $\mu$ L/g，根據體重調整給藥體積。如果體重減輕>15%可調整治療方案。Q2D：每兩天一次；QD：每天一次。p.o.：口服。

**【0114】 觀察**

**【0115】** 本研究中與動物處理、護理和治療相關的所有過程均按照藥明康德(WuXi AppTec)實驗動物管理與使用委員會批准的指南執行，遵循國際實驗動物管理評估與認證協會(AAALAC)的規定。在常規監測時，每天檢查腫瘤生長和治療對動物正常行為的影響，如活動性、食物和水的消耗量(目測)、體重增加/減少(體重每週測量兩次)、眼睛/毛髮光澤和方案中規定的任何其他異常影響。根據每個亞群內的動物數量記錄死亡數和觀察到的臨床症狀。

**【0116】 腫瘤測量和終點**

**【0117】** 接種腫瘤後，每天檢查動物的發病率和死亡率。在常規監測時，檢查腫瘤生長和治療對動物正常行為的任何影響，例如活動性、食物和水的消耗量(目測)、體重增加/減少(體重每週測量兩次)、眼睛/頭髮光澤和其他任何異常影響。根據每個亞群中的動物數量記錄死亡數和觀察到的臨床症狀。整個給藥過程以及腫瘤和體重測量均在層流櫃中進行。

【0118】 腫瘤體積透過使用卡尺在兩個維度上測量，每週兩次，並且使用以下公式計算體積( $\text{mm}^3$ )：

$$\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3)=0.5a \times b^2$$

其中a和b分別是腫瘤的長徑和短徑。

【0119】 使用以下公式計算相對腫瘤體積(RTV)：

$$\text{RTV}=V_t/V_1$$

其中 $V_1$ 和 $V_t$ 是治療第一天(D1)的平均腫瘤體積和某一時間點(Dt)的平均腫瘤體積。

【0120】 協同分數透過 Clarke R. Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models[J]. *Breast Cancer Research & Treatment*, 1997, 46(2-3):255-278 描述的公式計算，其全文透過引用併入本文：

$$\text{協同分數}=\left(\frac{A}{C} \times \frac{B}{C}\right) / \left(\frac{AB}{C}\right) ;$$

其中A為藥物A的RTV值；B為藥物B的RTV值；C為溶劑對照組的RTV值；AB為A、B聯合療法的RTV值。協同分數： $>1$ 表示協同效應， $=1$ 為疊加效應， $<1$ 為拮抗效應(參照 Gould SE等，Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine*. 2015 21, 431-439)。

【0121】 使用NCI的標準方案計算腫瘤參數。腫瘤生長抑制百分比(%T/C)為治療組腫瘤的平均RTV (T)除以對照組腫瘤的平均

$RTV(C) \times 100\%$ 。T/C百分比值是抗腫瘤有效性的指標： $T/C < 42\%$ 被認為表示顯著抗腫瘤活性(依據NCI)。 $T/C < 10\%$ 被認為表示高度顯著的抗腫瘤活性，並且是NCI用於證明臨床試驗合理性的標準，如果滿足毒性和某些其他要求(稱為DN-2層級活性)。體重減輕(組的平均值)大於20%，或死亡大於20%被認為表示過度毒性劑量。

#### 【0122】 統計分析

【0123】 統計分析各組各時間點的腫瘤體積，包括平均值和平均值的標準差(SEM)。根據最終劑量後最佳治療時間點獲得的數據對各組之間的腫瘤體積差異進行統計學分析。採用單因子變異數分析比較各組之間的腫瘤體積和腫瘤重量，當獲得顯著的F-統計量(處理方差與誤差方差之比)時，使用Games-Howell檢驗進行組間比較。所有數據用SPSS 17.0統計軟體進行分析。 $p < 0.05$ 被認為具有統計學意義。

#### 【0124】 結論

【0125】 在雌性Balb/c裸鼠的脂肪肉瘤患者來源皮下異種移植模型中測試了化合物C與帕博西尼的組合。如圖1和表2所示，化合物C以80 mg/kg、p.o.給藥16天，對脂肪肉瘤有良好的抑制作用，在D21(即第21天)的T/C值為22% ( $P < 0.01$ )。帕博西尼以50 mg/kg (p.o.，q.d×3w)給藥顯示出中等的抗腫瘤活性，T/C值為70% ( $P < 0.05$ )。然而，化合物C聯合帕博西尼取得了更高的抗腫瘤活性，

T/C值為7% (P<0.01)。協同分數為2.21，表明組合療法產生協同作用。組合治療後，五分之二的小鼠表現出部分緩解(PR)。如圖2所示，所有治療組動物體重均無明顯變化。

表 2：在關鍵時間點的 RTV、T/C(%)值和協同得分

	RTV @ D21	T/C(%) @ D21	協同分數 @ D21	腫瘤狀態(緩解) @ D21
溶劑對照	21.70±2.50	-	-	-
化合物 C 80 mg/kg	4.83 ±1.56***	22.28	-	-
帕博西尼 50 mg/kg	15.19 ±1.31**	70.00	-	-
化合物 C+ 帕博西尼	1.53 ±0.60***###	7.04	2.21	2/5 PR

註：  
協同分數：>1，協同效應；=1，疊加效應；<1，拮抗效應。  
\*\* p<0.01 vs 溶劑對照組；  
\*\*\*：p<0.001 vs 溶劑對照組；  
###：p<0.001 vs 帕博西尼組；  
PR：部分緩解。

### 實施例3

【0126】 在實施例2中描述的同一直肪肉瘤患者來源異種移植模型中，進一步測試了化合物C與兩種CDK4/6抑制劑，帕博西尼和瑞博西尼的組合。如圖3和表3所示，帕博西尼的劑量為50 mg/kg (p.o, q.d×3w)和瑞博西尼劑量為75 mg/kg (p.o, q.d×3w)對腫瘤生長的抗腫瘤活性有限，T/C值分別為83.5% (P>0.05)和71.7% (P>0.05)。在D22，劑量為40 mg/kg的化合物C (p.o, q.d×3w)

表現出較強的抗腫瘤活性，T/C值為38.4% (P<0.05)。化合物C (40 mg/kg，p.o，q.2d×3w)和帕博西尼(50 mg/kg，p.o，q.d×3w)或瑞博西尼(75 mg/kg，p.o，q.d×3w)的組合療法顯著抑制了腫瘤生長，在D22，T/C值分別為16.87%和27.09%。協同分數大於1，證明了化合物C和帕博西尼或瑞博西尼的組合具有協同作用。重要的是，兩個組合療法組均出現部分緩解。如圖4所示，在所有治療組中均未觀察到明顯的體重變化。

表 3：關鍵時間點 RTV、T/C 值及協同分數

	RTV @ D22	T/C (%) @ D22	協同分數 @ D22	RTV @ D35	腫瘤狀態 (緩解) @ D33
溶劑對照	13.63 ±2.29	-	-	-	
化合物 C 40 mg/kg	5.24 ±0.61	38.44	-	10.95 ±1.66	
帕博西尼 50 mg/kg	11.36 ±0.96	83.50	-	-	
瑞博西尼 75 mg/kg	9.77 ±1.22	71.70	-	-	
化合物 C + 帕博西尼	2.30 ±0.63 <sup>**###</sup>	16.87	1.90	3.41 ±1.82	1/5 PR
化合物 C + 瑞博西尼	3.69 ±0.71 <sup>++</sup>	27.09	1.02	5.26 ±1.64	1/5 PR
**：p<0.05 vs 對照組； ###：p<0.001 vs 帕博西尼組； ++：p<0.05 vs 瑞博西尼組； 協同分數：>1，協同效應；=1，疊加效應；<1，拮抗效應； PR：部分緩解。					

#### 實施例 4

【0127】 本實驗進一步在另一種患者來源的異種移植模型 (LU-01-0448 PDX模型) 中測試了化合物C與帕博西尼組合的效果。LU-01-0448 PDX模型是肺癌患者來源的皮下異種移植模型，根據實施例2中的LP-19-0029 PDX模型描述的步驟建立。

【0128】 本實驗根據表4和實施例2中描述的步驟進行。

表 4：分組和給藥方案

組別	n	治療	劑量(mg/kg)	給藥途徑	給藥頻率
1	2	化合物 C 溶劑 + 帕博西尼溶劑	-	p.o.+p.o.	QD×5D +QD×21D
2	2	化合物 C	100	p.o.	QD×5D
3	2	帕博西尼	50	p.o.	QD×21D
4	2	化合物 C + 帕博西尼	100+50	p.o.+p.o.	QD×5D +QD×21D

註：n 表示動物數量；p.o 表示口服；QD：每天一次。

【0129】 如圖5所示，各組動物治療期間體重均無明顯變化。如圖6所示，化合物C和帕博西尼的組合療法顯著抑制了腫瘤生長，在D33（即第33天）的T/C值為11.30%。協同分數大於1表明化合物C和帕博西尼的組合具有協同效應，如表5所示。

表 5：關鍵時間點 RTV、T/C 值及協同分數

治療	RTV @D33	T/C(%) @D33	協同分數 @D33	mRECIST	緩解率 @D33
溶劑對照	11.72±2.12	-	-	2/2 PD	2/2 PD
化合物 C	4.85±1.85	41.43	-	2/2 SD	2/2 PD
帕博西尼	4.18±0.80	35.71	-	2/2 PD	2/2 PD
化合物 C	1.32±0.84	11.30	1.31	1/2 PR, 1/2 SD	1/2 PR, 1/2 PD



+ 帕博西尼					
註： 協同分數 > 1，協同效應；= 1，疊加效應；< 1，拮抗效應。 PD：疾病進展；SD：疾病穩定；PR：部分緩解。					

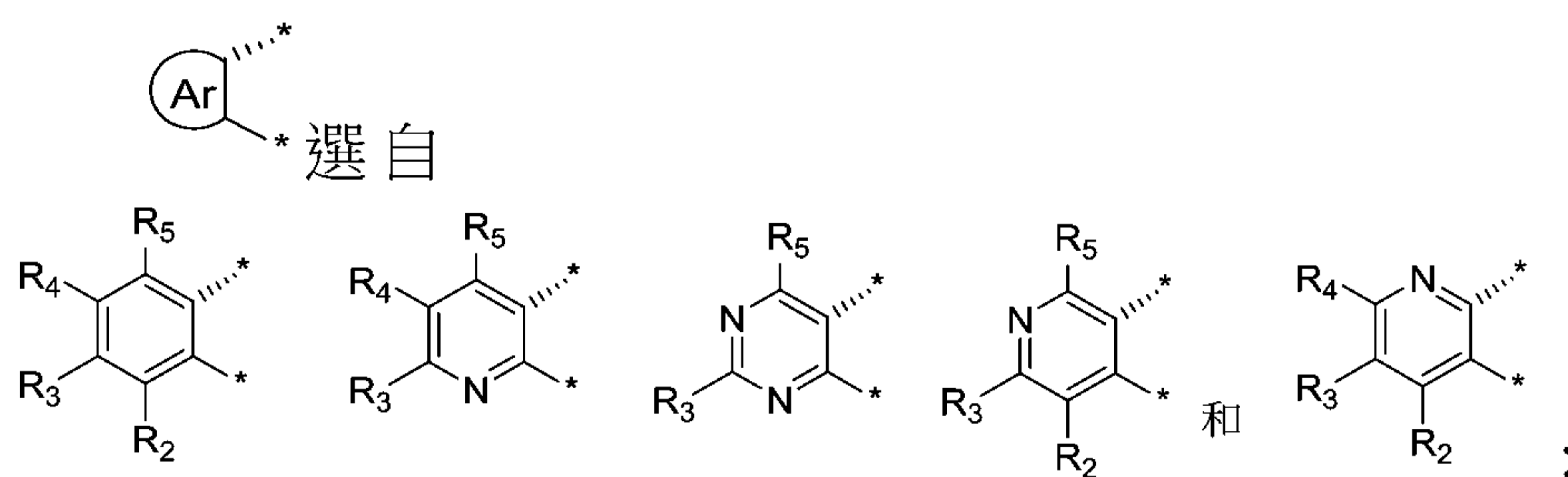
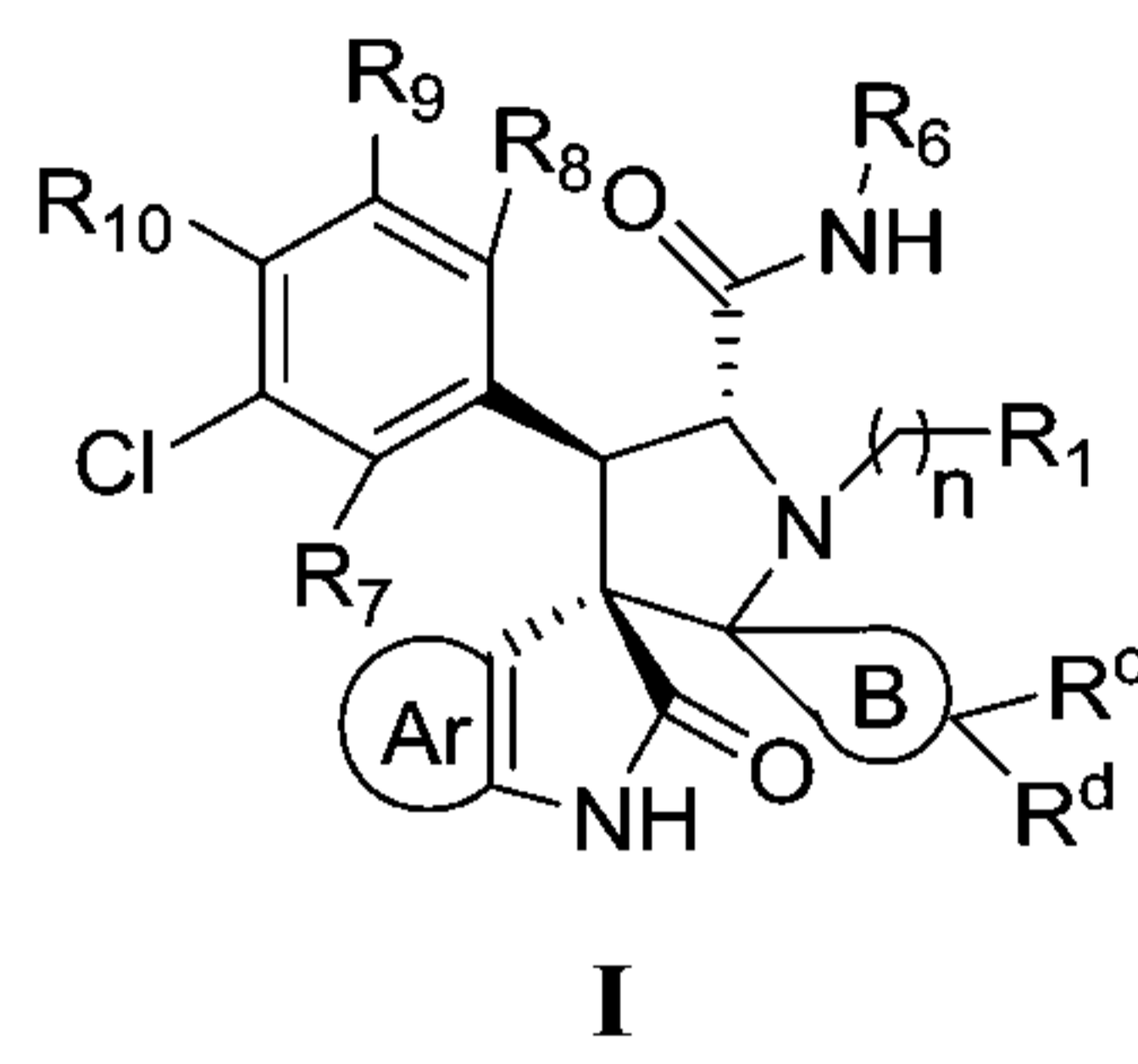
**【0130】** 應當理解，前文對優選實施例的描述旨在純粹地說明本發明的原理，而並非窮舉，並且其變化和改動對於本領域技術人員來說是顯而易見的，因此除了在申請專利範圍中明確闡述之外，本發明不限於此。

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種藥物組成物，其包含

(i) 式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

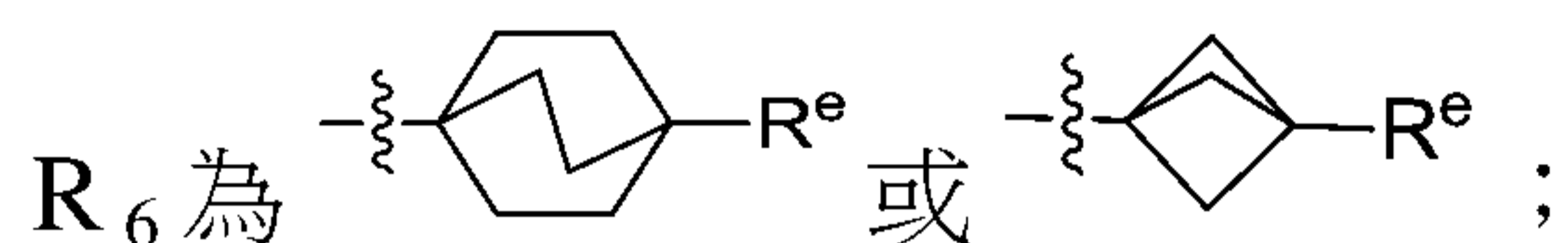


環B為C<sub>4-7</sub>碳環；

R<sub>1</sub>為H、取代或未取代的C<sub>1-4</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>3-8</sub>環烷基、取代或未取代的4-12員雜環烷基、OR<sup>a</sup>或NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；所述雜環烷基的雜原子獨立地選自氮、氧和硫，雜原子的數目為1-4個；

n為0、1或2；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>獨立地選自H、F、Cl、CH<sub>3</sub>和CF<sub>3</sub>；



每個R<sup>a</sup>獨立地為H或取代或未取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

每個R<sup>b</sup>獨立地為H或取代或未取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>為環B的一個碳原子上的取代基，其中

$R^c$  為 H、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  伸烷基-OR<sup>a</sup>、OR<sup>a</sup> 或鹵素；

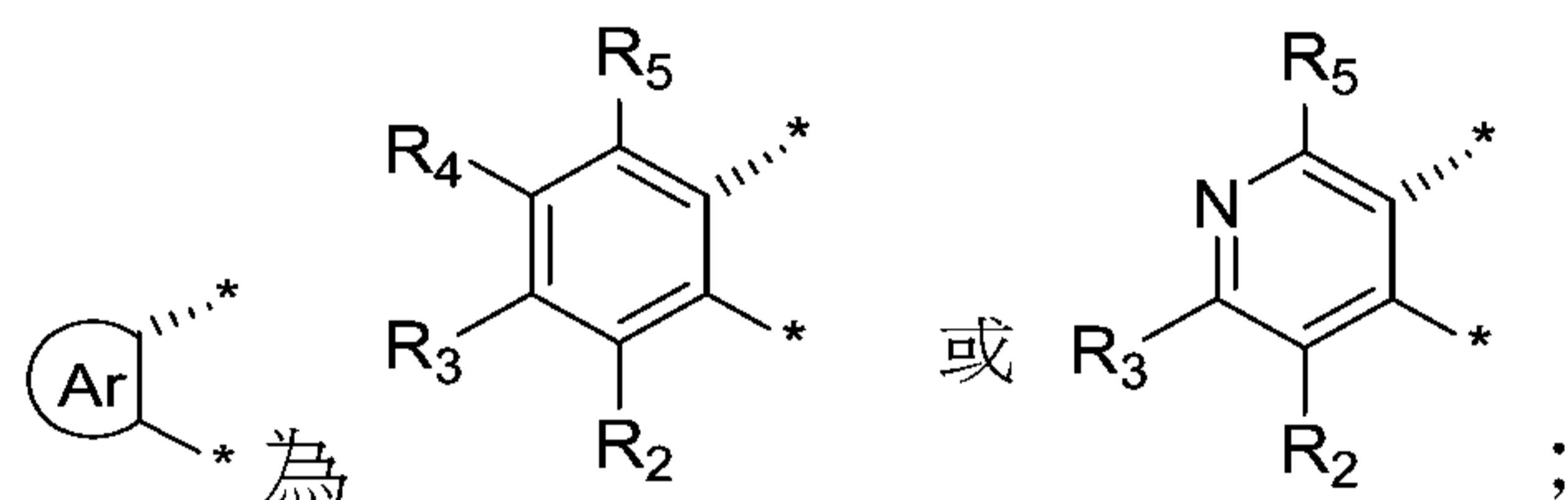
$R^d$  為 H、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  伸烷基-OR<sup>a</sup>、OR<sup>a</sup> 或鹵素；

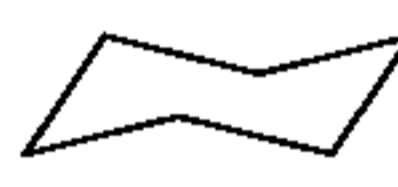

或

$R^c$  和  $R^d$  與它們所連接的碳原子一起形成 4-6 員的螺環取代基，任選地包含氧原子；

$R^e$  為  $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$  或  $-C(=O)NHSO_2CH_3$ 。

【第2項】如請求項 1 所述的藥物組成物，其中，



及/或，環 B 為  或 ；

及/或， $R^c$  和  $R^d$  獨立地為 H、鹵素、OH、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  或  $CH_2OH$ ；

及/或，n 為 0 或 1；

及/或， $R_1$  為 H 或  $CH_3$ ；

及/或， $R_2$  為 H；

及/或， $R_3$  為鹵素；

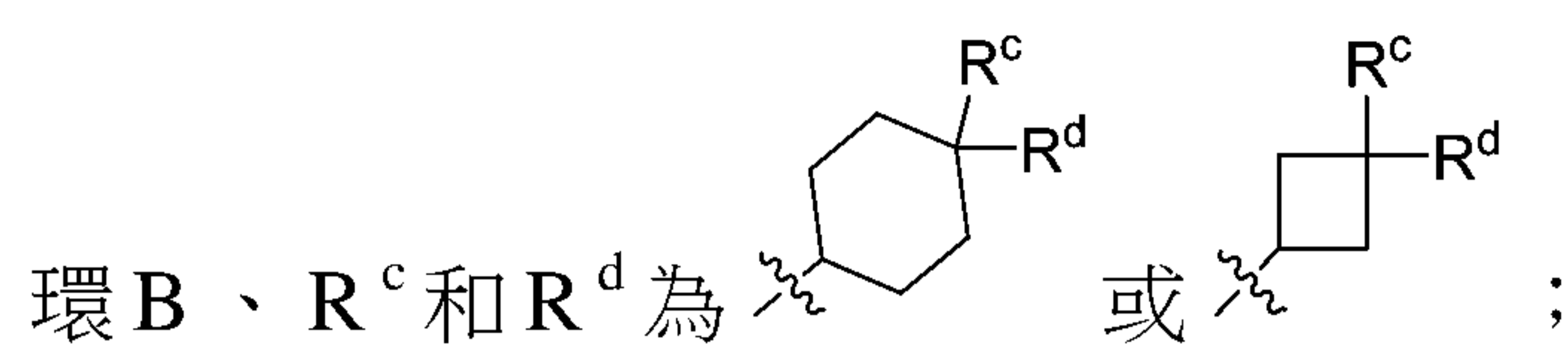
及/或， $R_4$  和  $R_5$  為 H；

及/或， $R_7$  為氟；

及/或， $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_{10}$  均為 H；

及 / 或， $R^e$  為  $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$  或  $-C(=O)NHSO_2CH_3$ 。

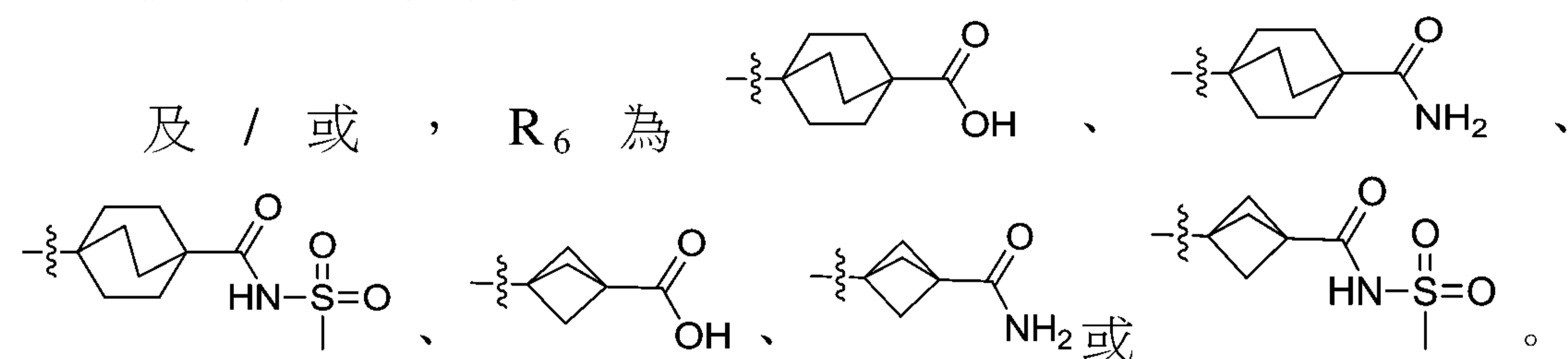
【第3項】如請求項 1 所述的藥物組成物，其中，



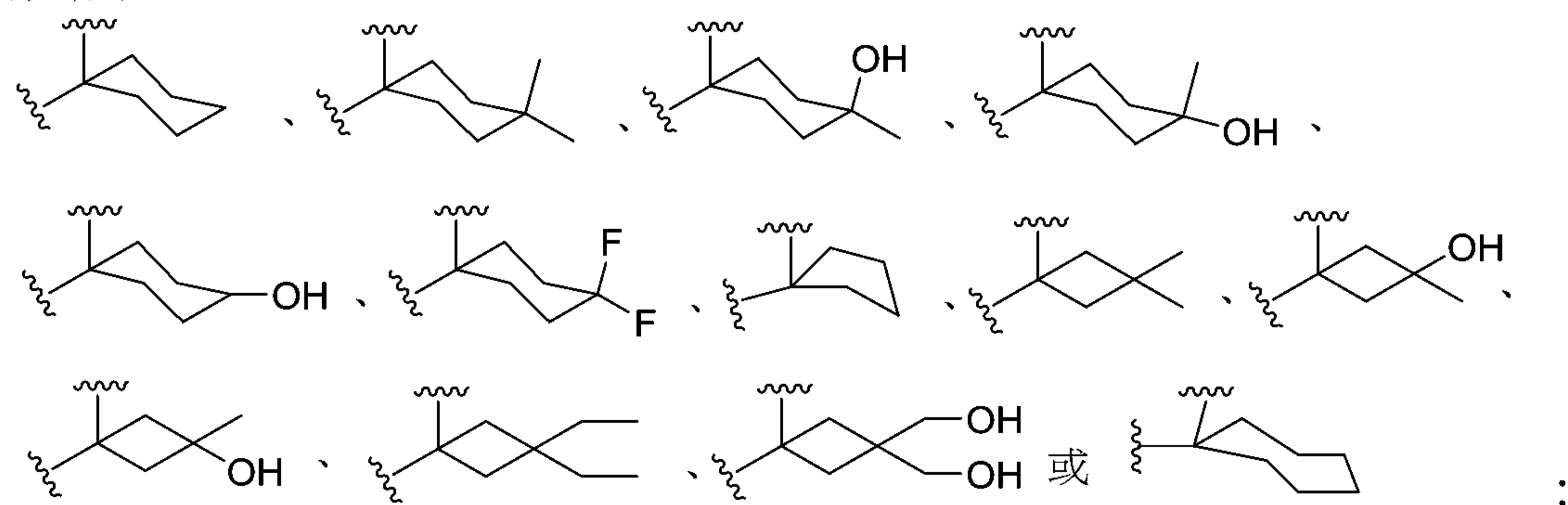
及/或， $R^c$ 和 $R^d$ 為F和F；H和H；OH和 $CH_3$ ；OH和H； $CH_3$ 和 $CH_3$ ； $CH_3$ 和OH；H和OH； $CH_2CH_3$ 和 $CH_2CH_3$ ；或， $CH_2OH$ 和 $CH_2OH$ ；

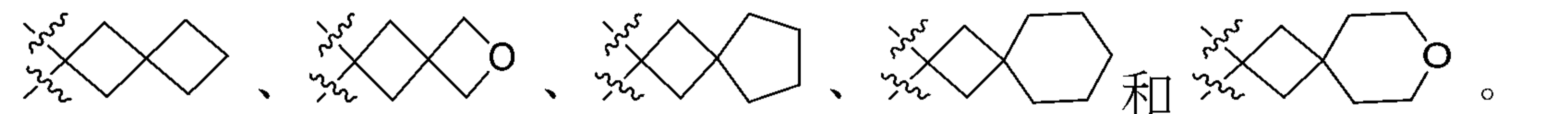
及/或， $\text{---}R_1$ 為H、 $CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ；

及/或， $R_3$ 為氯；

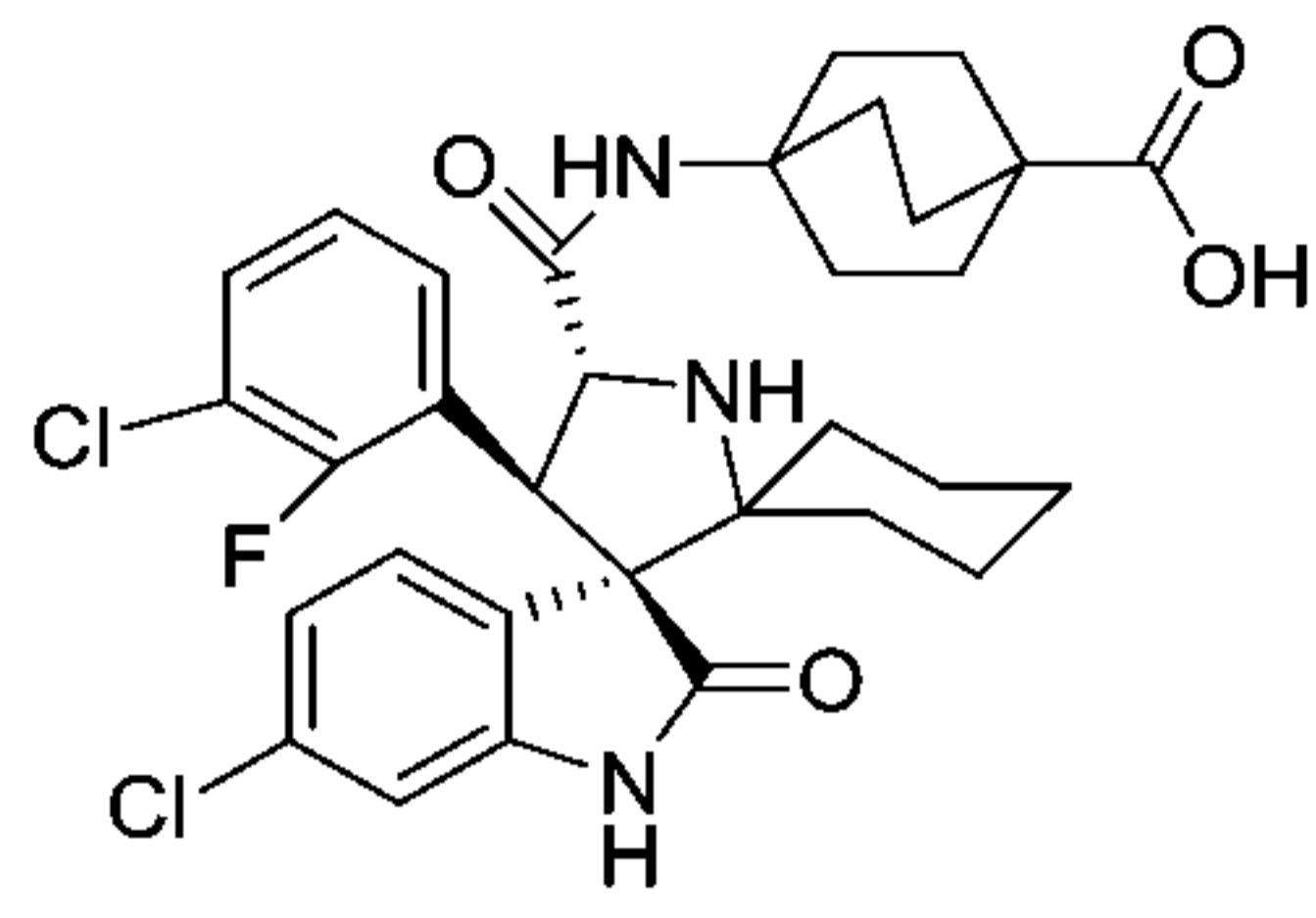


【第4項】如請求項1所述的藥物組成物，其中， $R^c$ 和 $R^d$ 與環B一起形成

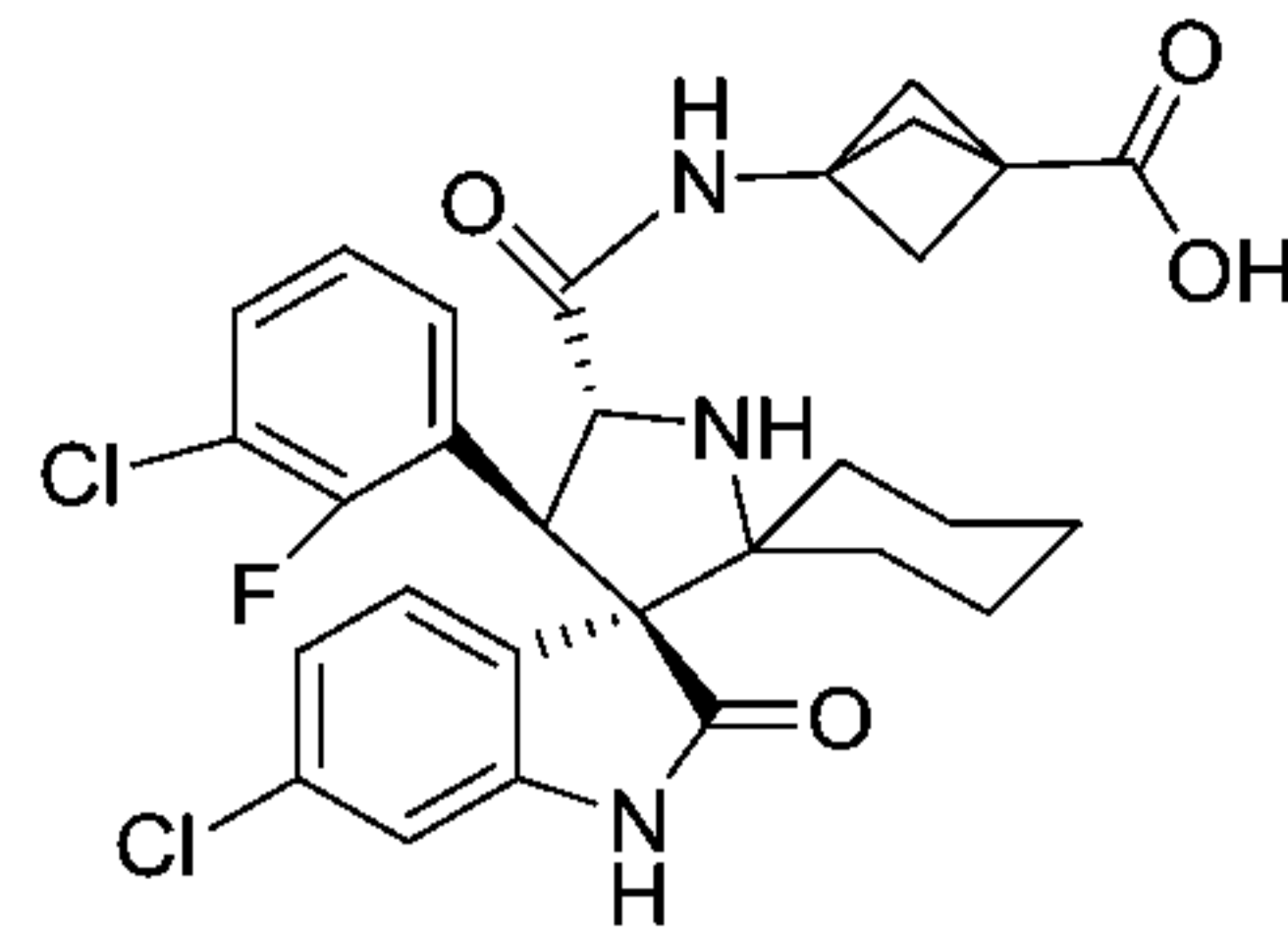


或， $R^c$ 和 $R^d$ 與環B一起形成螺環，所述螺環選自：  
 。

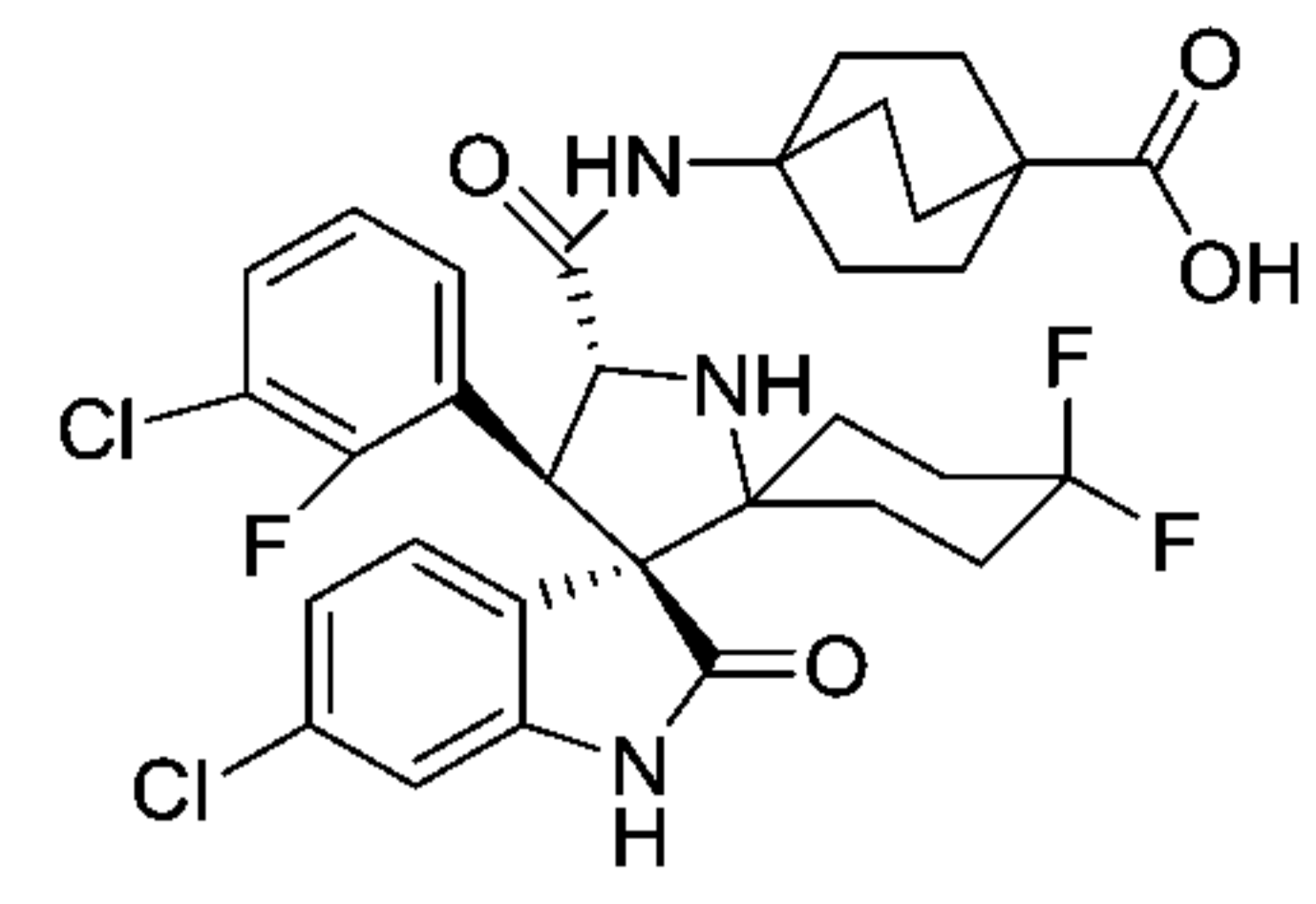
【第5項】如請求項1所述的藥物組成物，其中，所述式(I)化合物選自



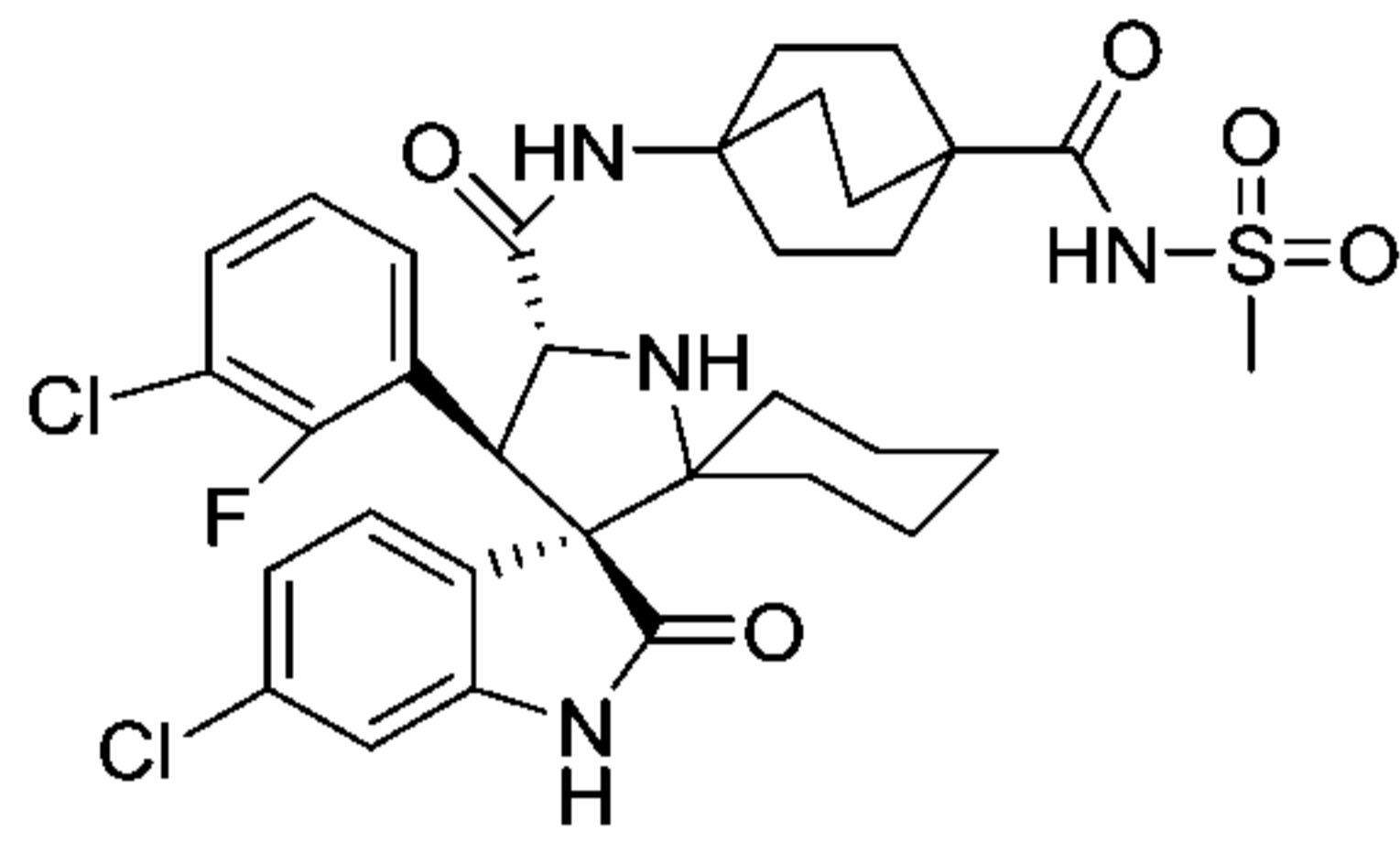
化合物 Q



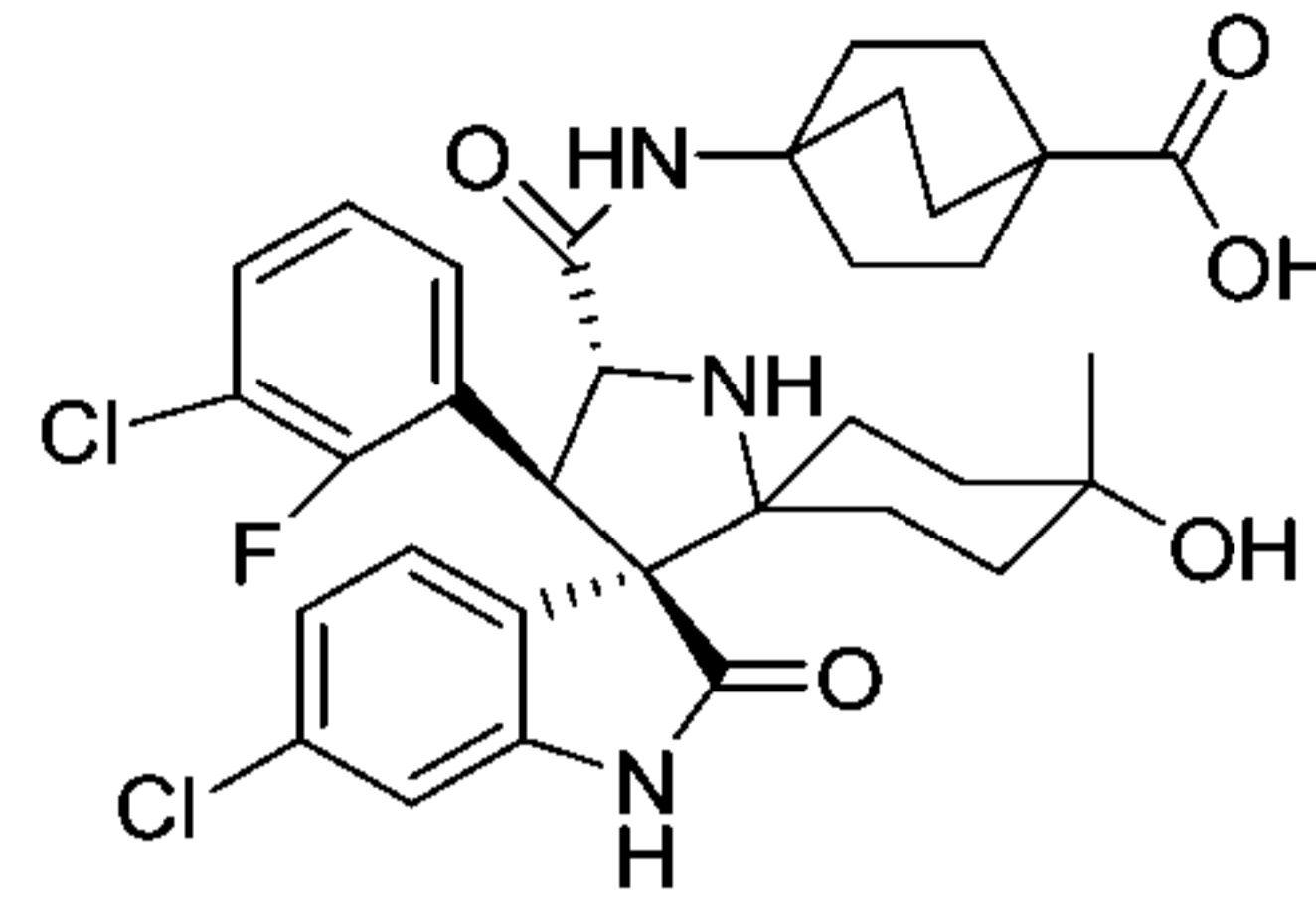
化合物 M



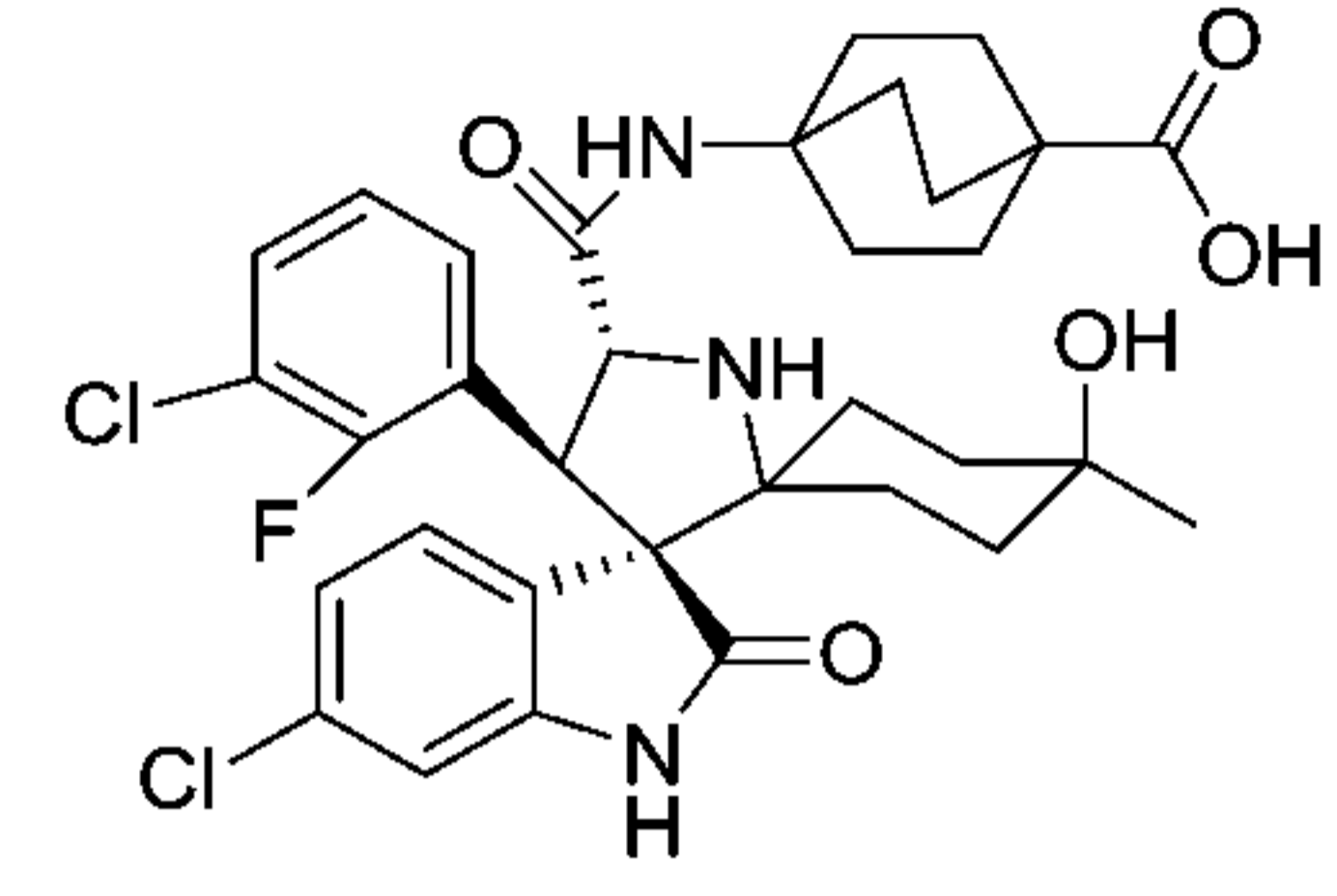
化合物 N



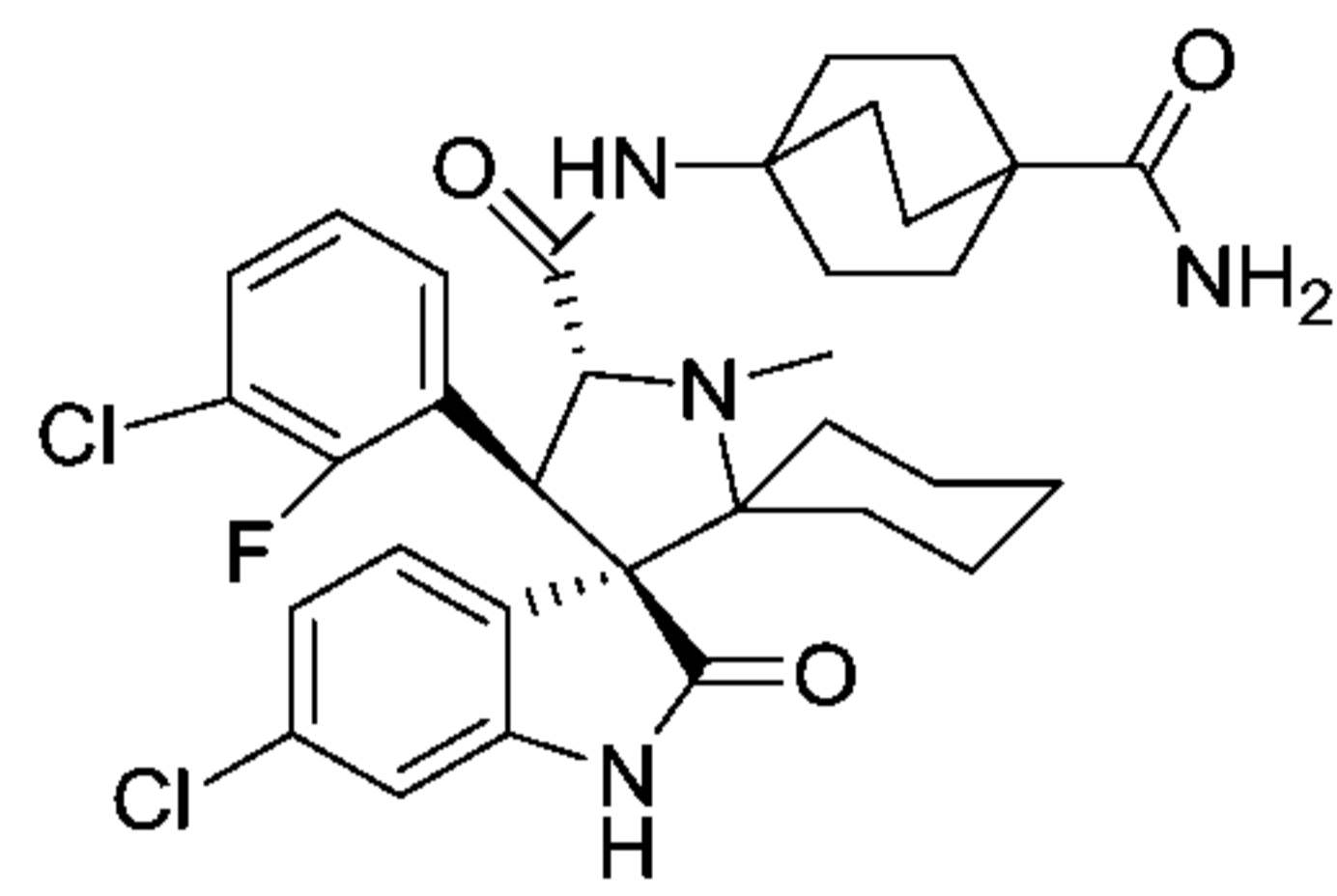
化合物 H



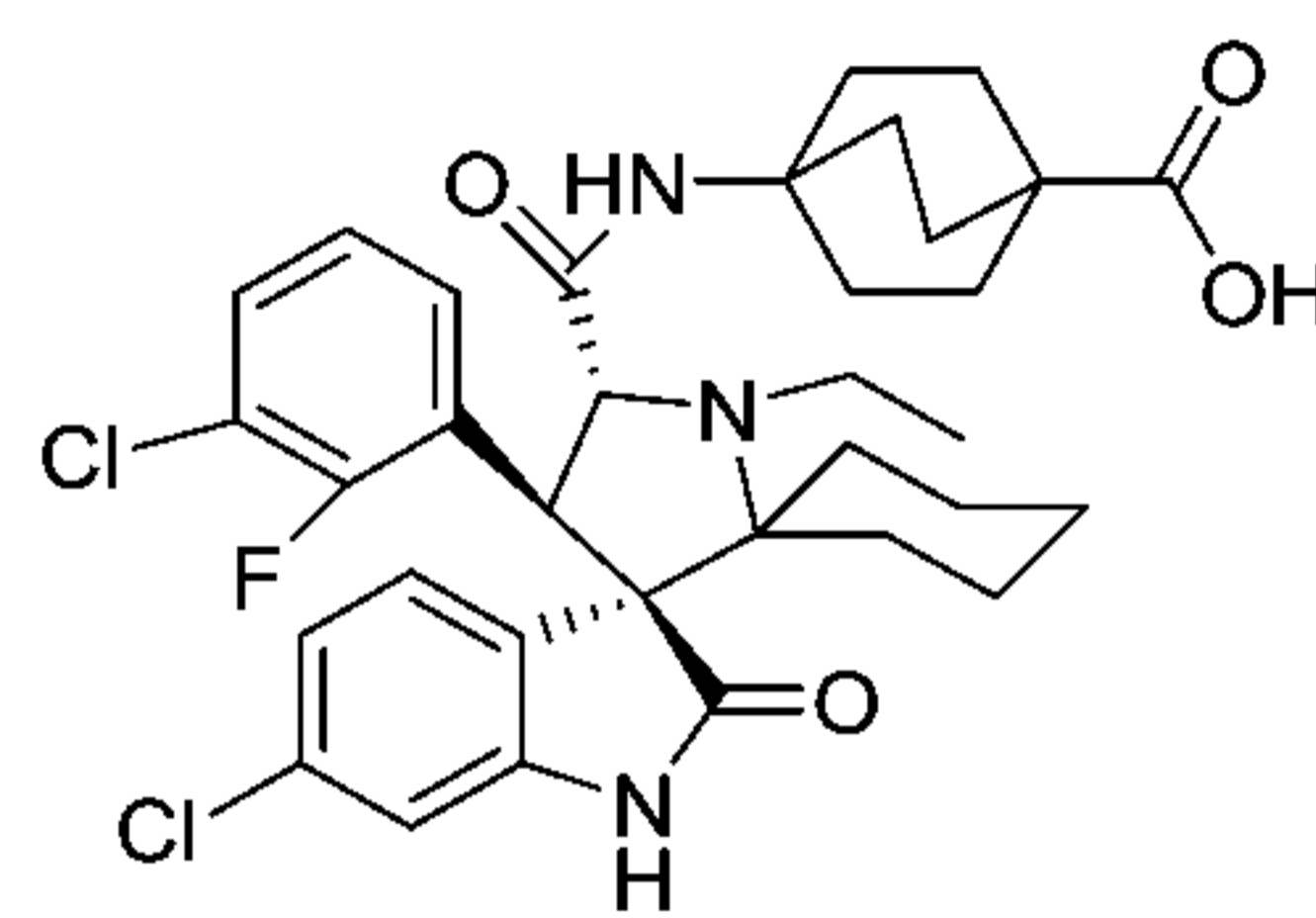
化合物 J



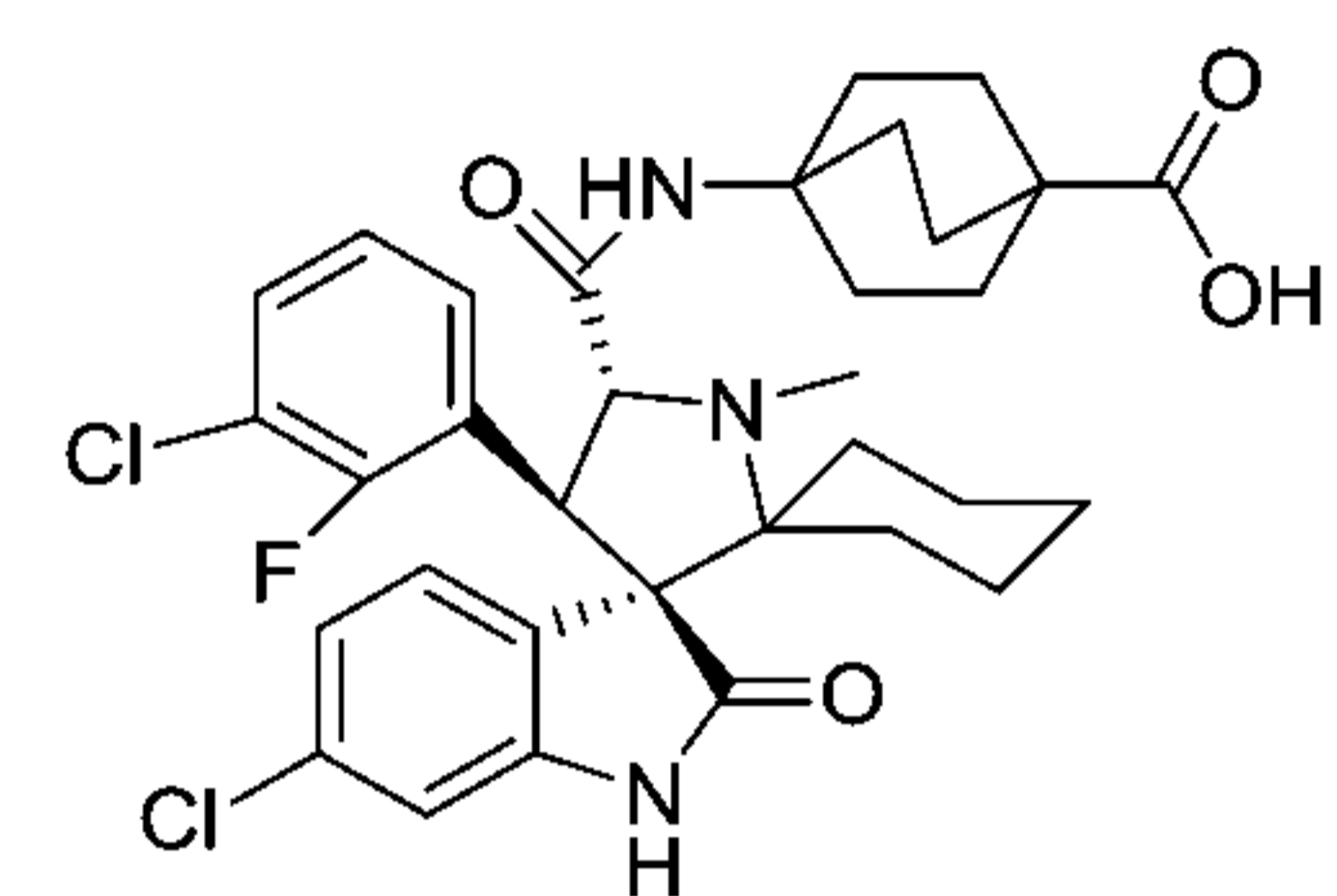
化合物 G



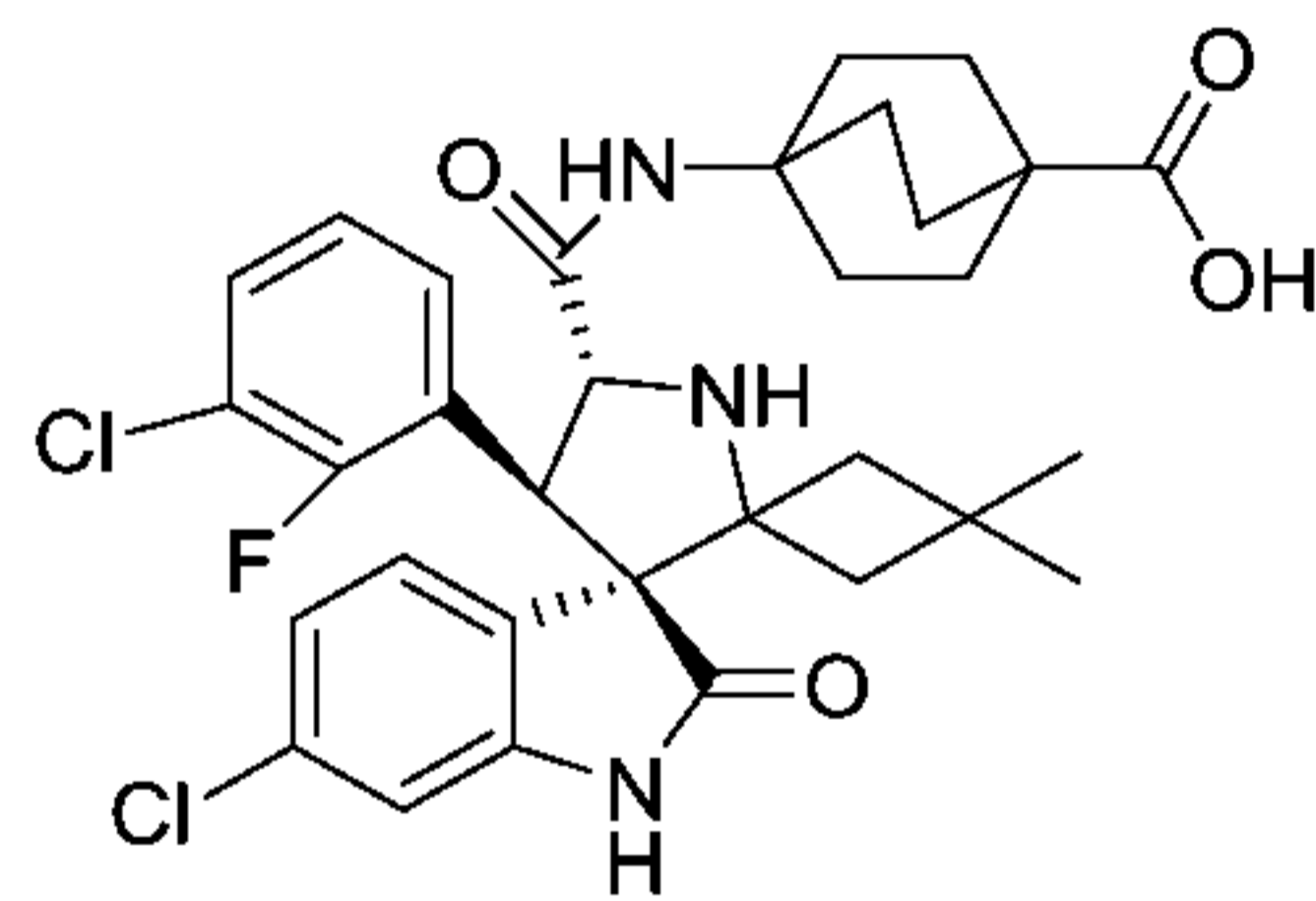
化合物 E



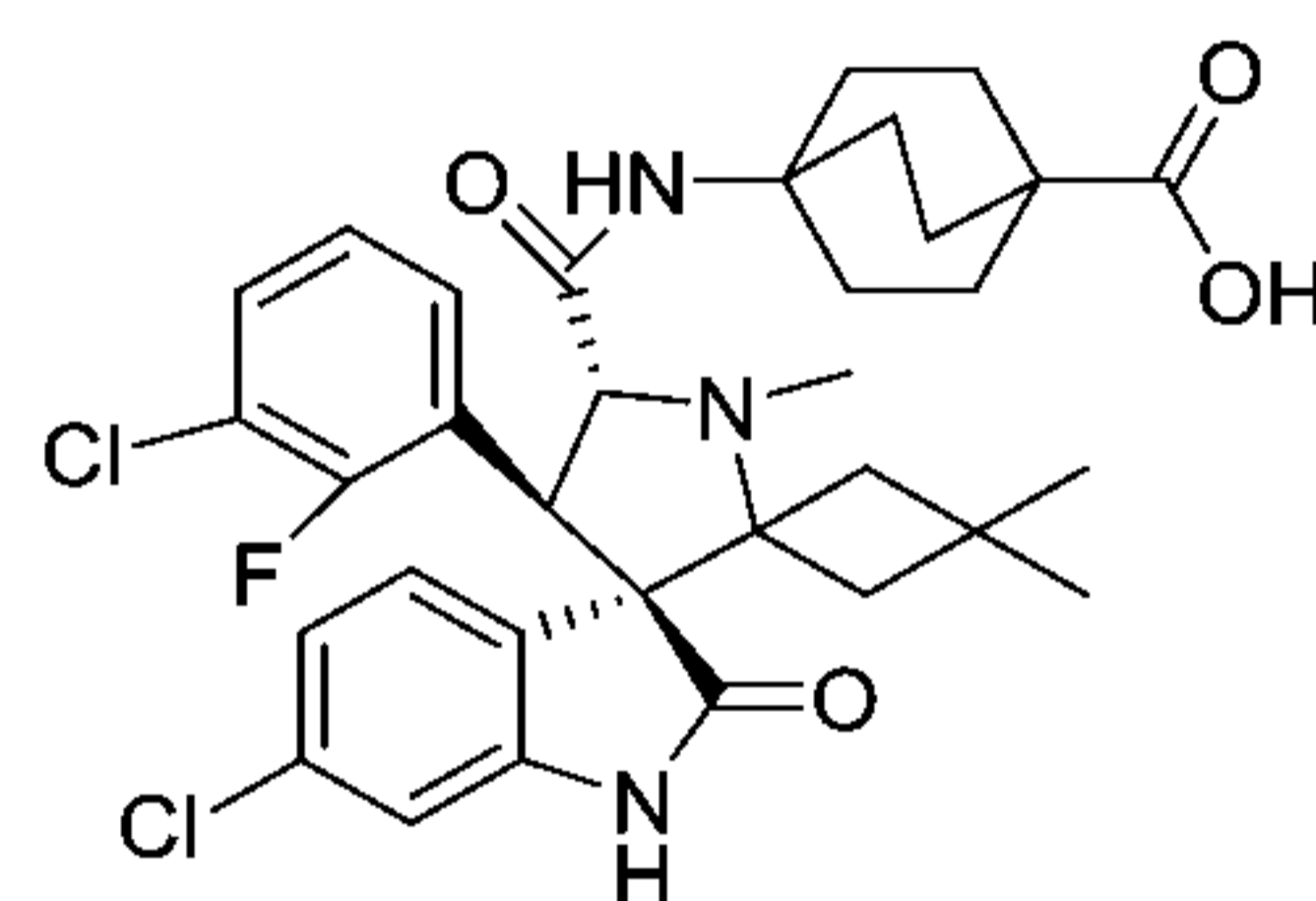
化合物 C



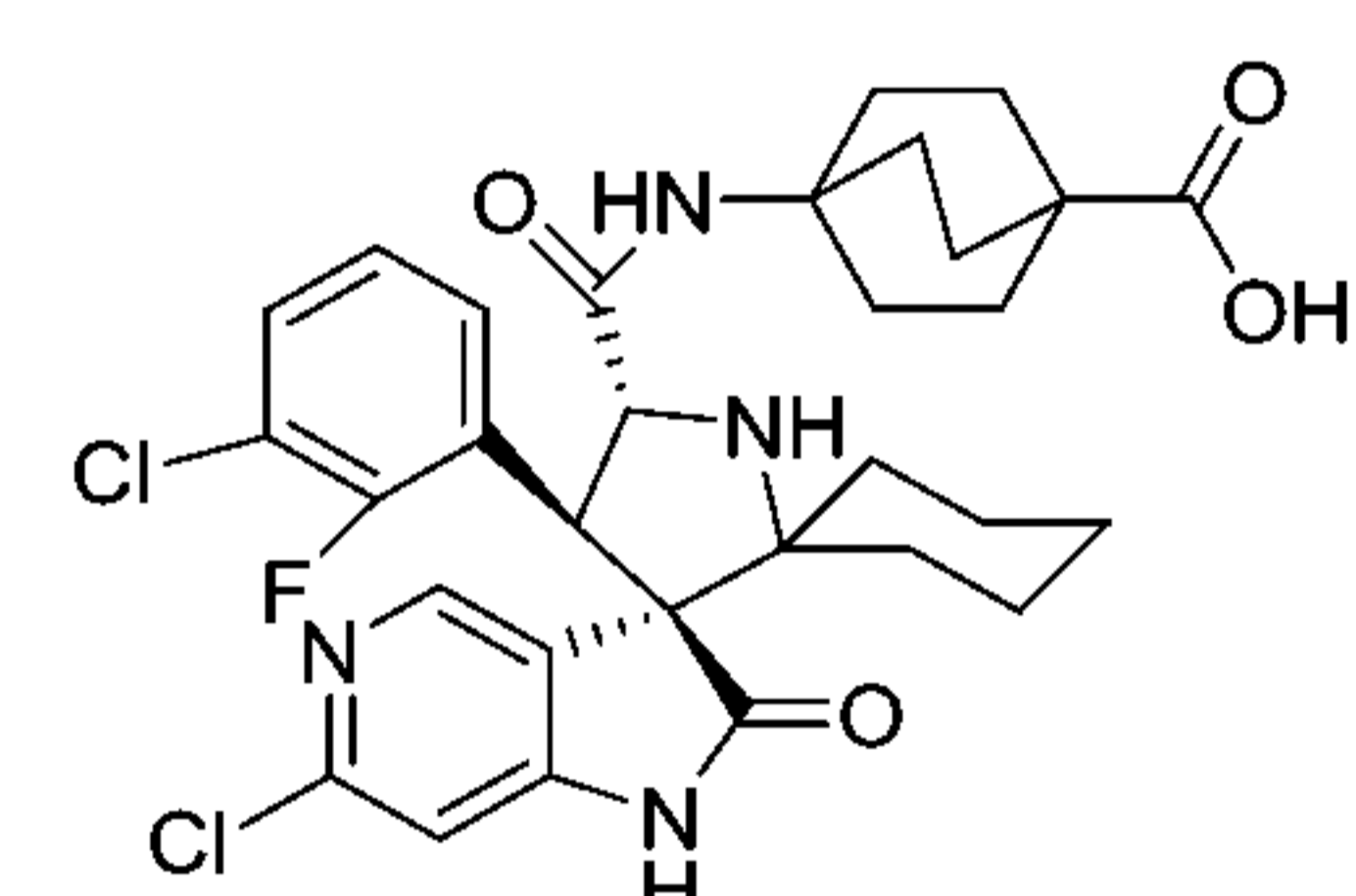
化合物 F



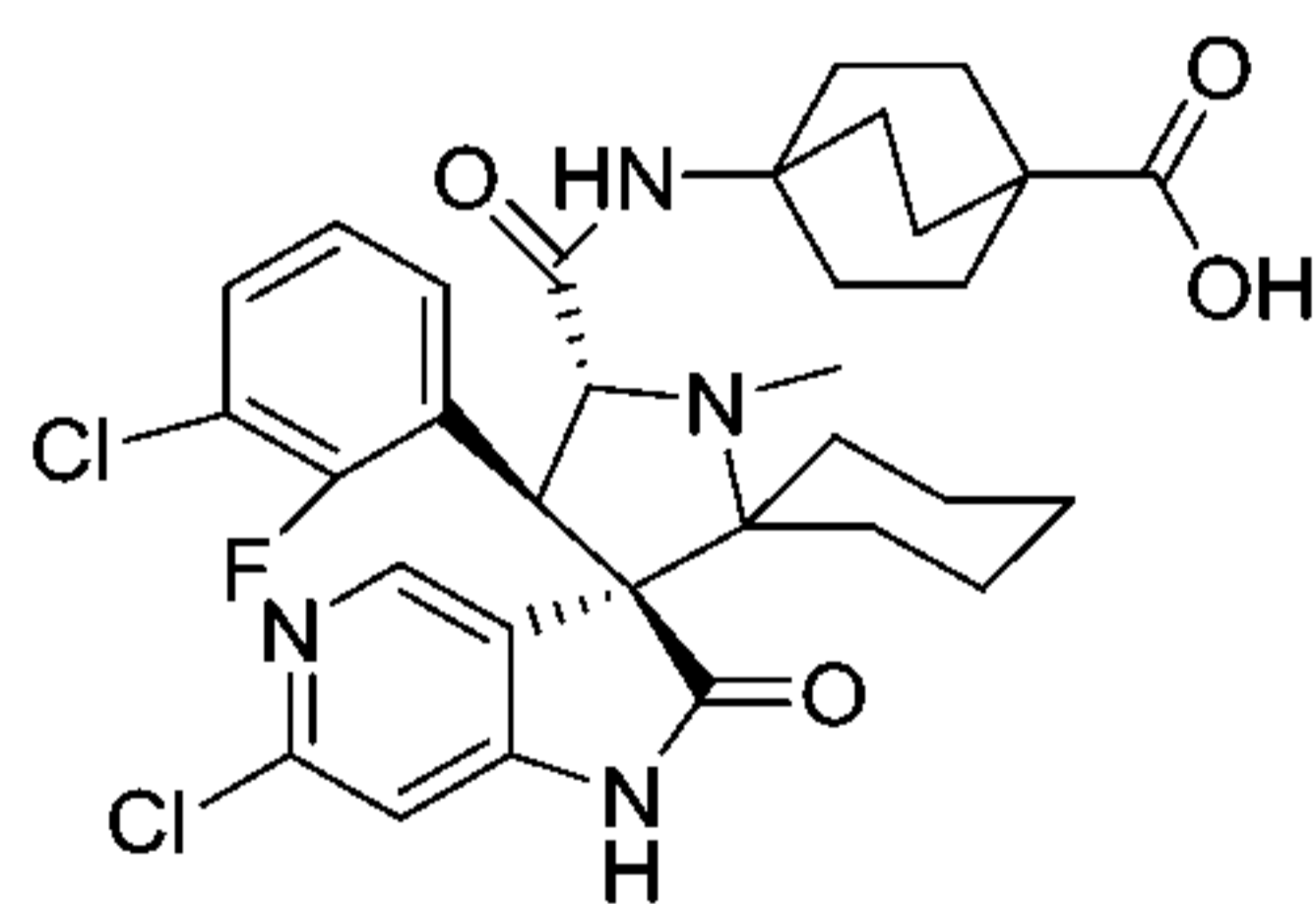
化合物 Y



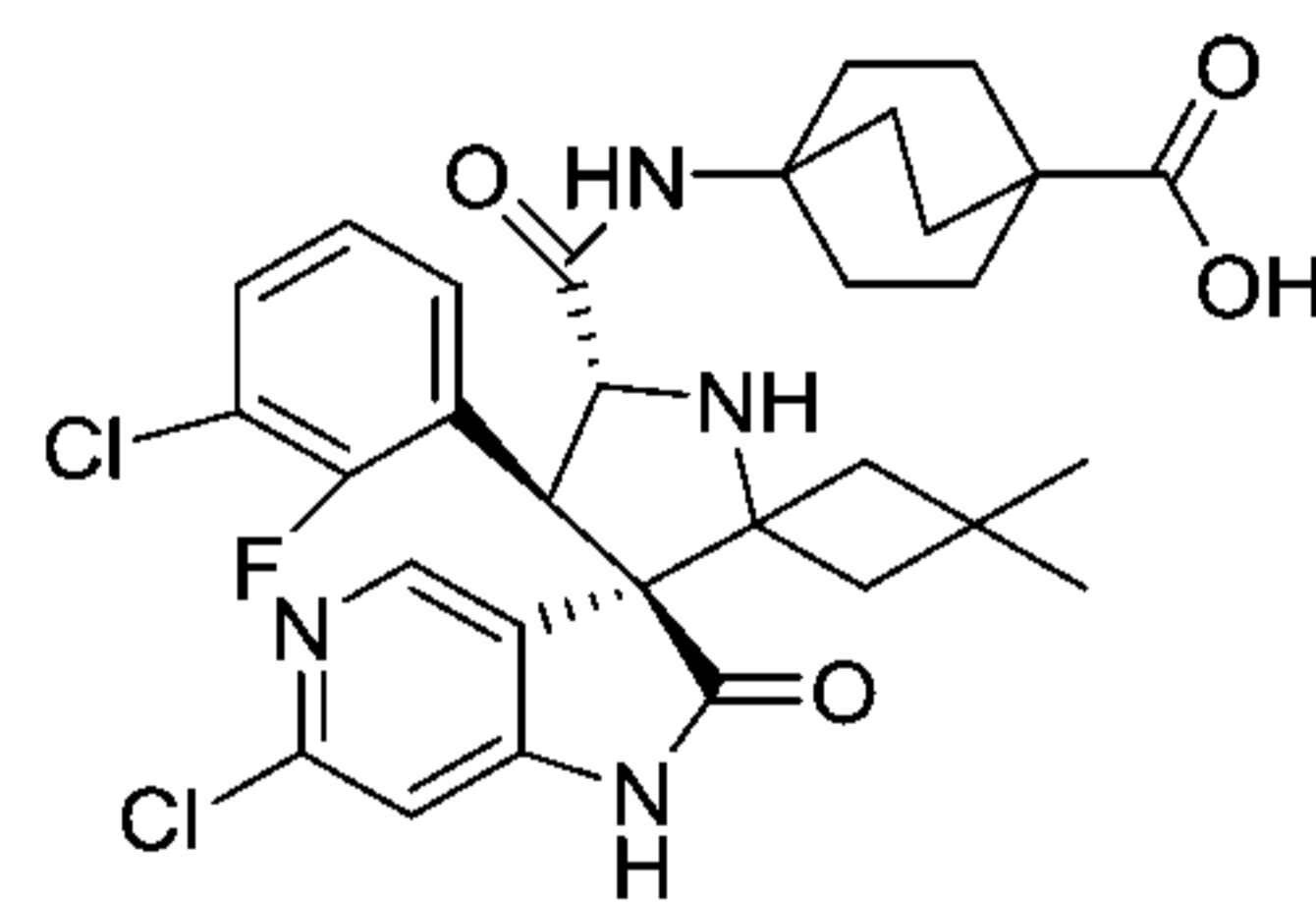
化合物 K



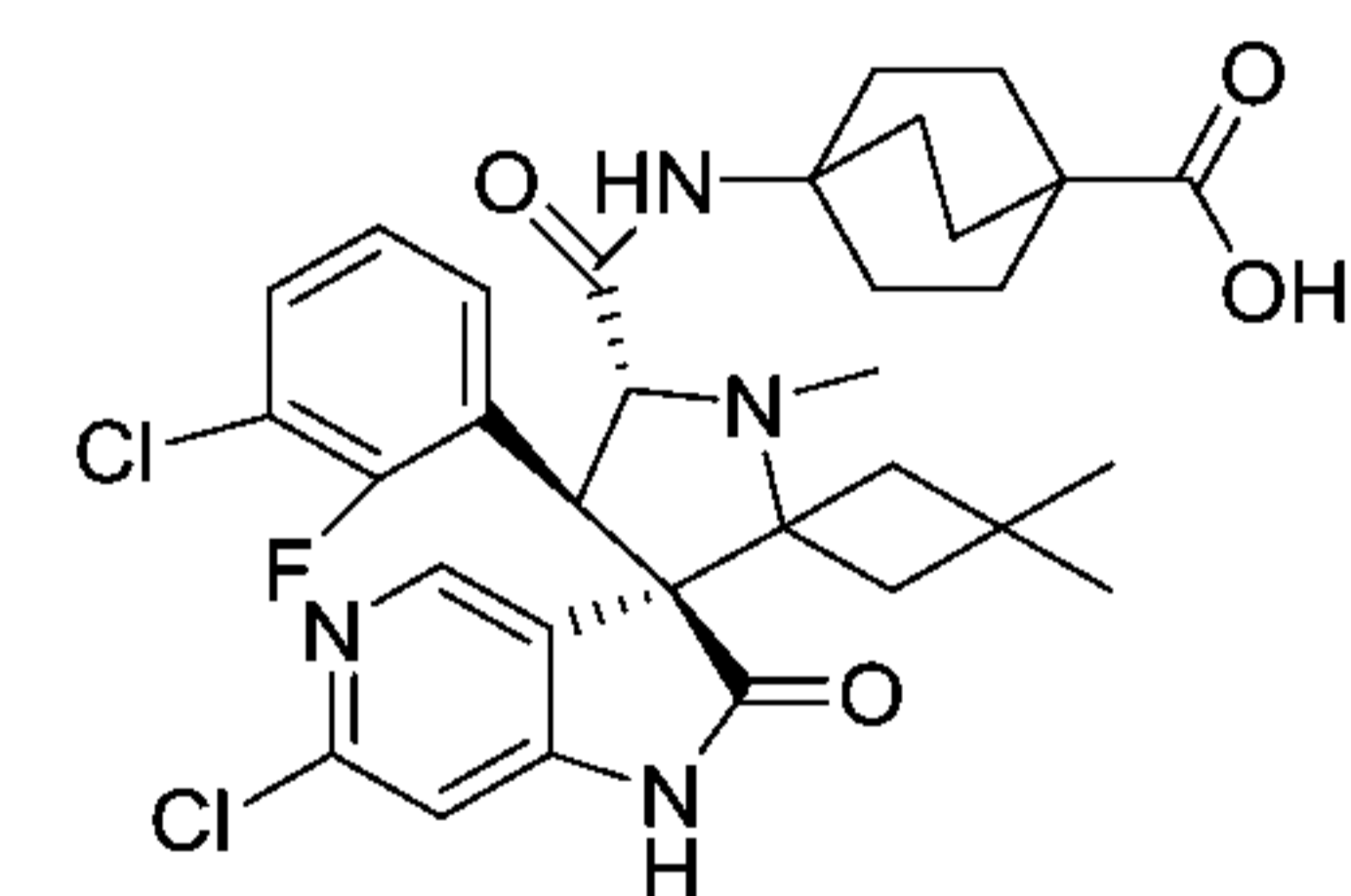
化合物 P



化合物 T



化合物 S



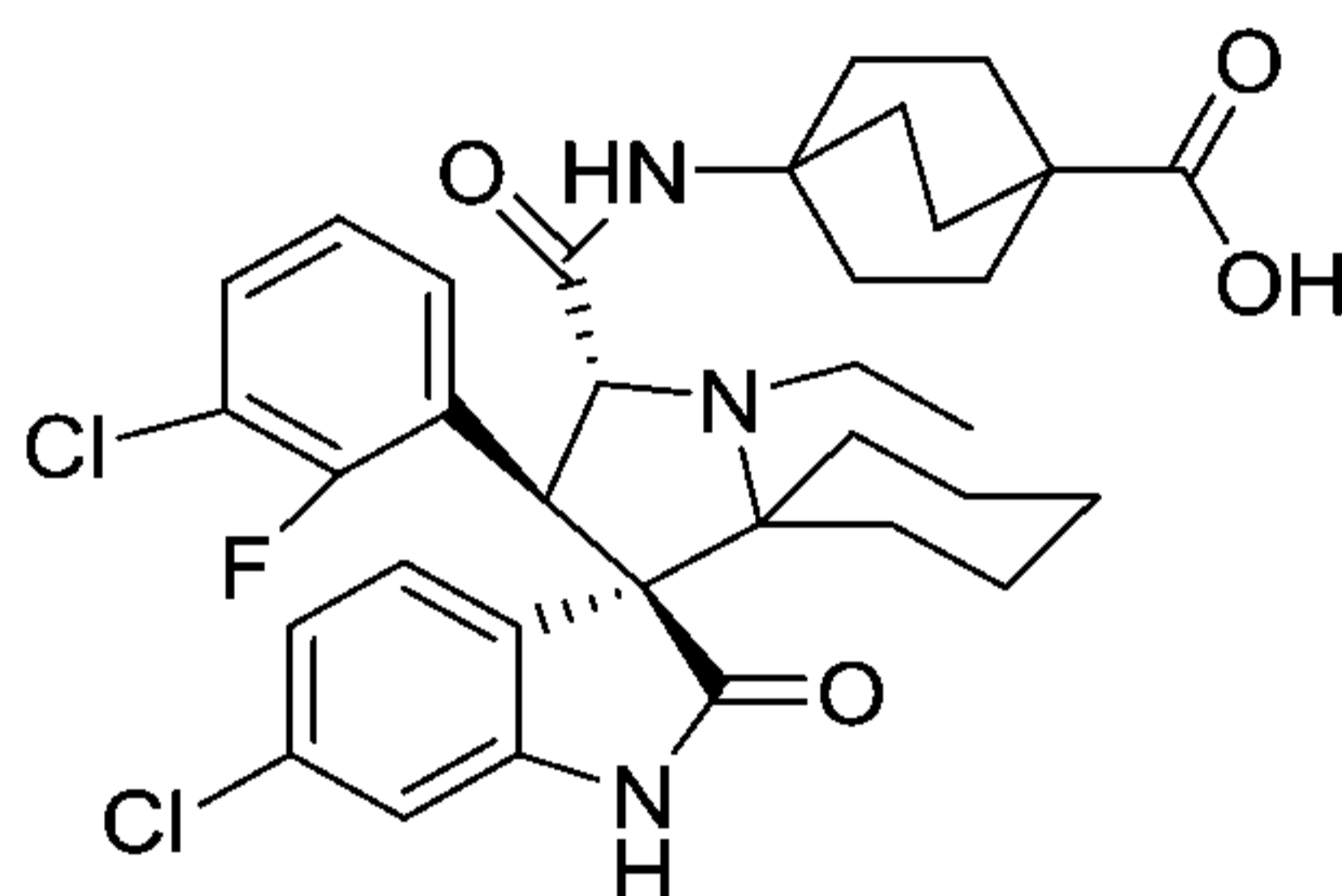
化合物 W

【第6項】 如請求項1-5中任一項所述的藥物組成物，其中，所述CDK抑制劑選自肯帕羅酮、丁內酯I、夫拉平度、N9-異丙基-奧羅莫星、靛玉紅-3'-單脞、NU2058、olomoucine II、9-cyanopauellone、5-碘-靛玉紅-3'-單脞、NU6102、oxindole I、SU9516、roscovitine、RO-3306、

10Z-hymenialdisine、AZD5438、AT7519、AT7519 HCl、dinaciclib、R547、CGP 74514A、SNS-032、XL413、BMS-265246、JNJ-7706621、PHA-793887、P276-00、PHA-767491、milciclib、NU6027、LDC000067、LDC4297、MK-8776、Atuveciclib、Skp2 抑制劑 C1、BS-181-HCl、THZ1 2HCl、Senexin A、MSC2530818、漢黃芩素、Purvalanol A、LY2857785、K03861、ML167、ON123300、瑞博西尼、帕博西尼和阿貝西尼中的一種或多種。

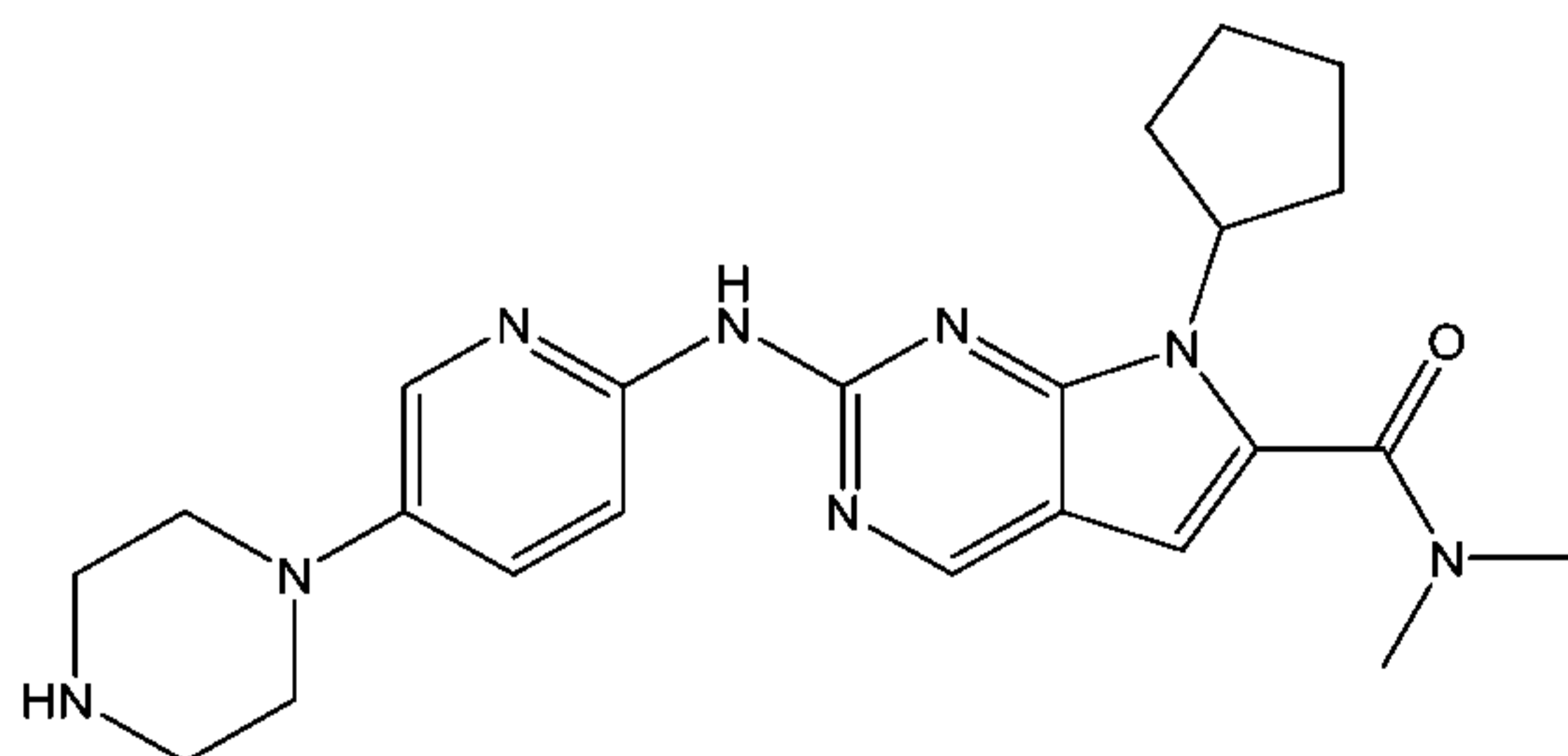
【第7項】如請求項1-5中任一項所述的藥物組成物，其中，所述CDK抑制劑為CDK4及/或CDK6的抑制劑。

【第8項】如請求項1-7中任一項所述的藥物組成物，其中，所述式

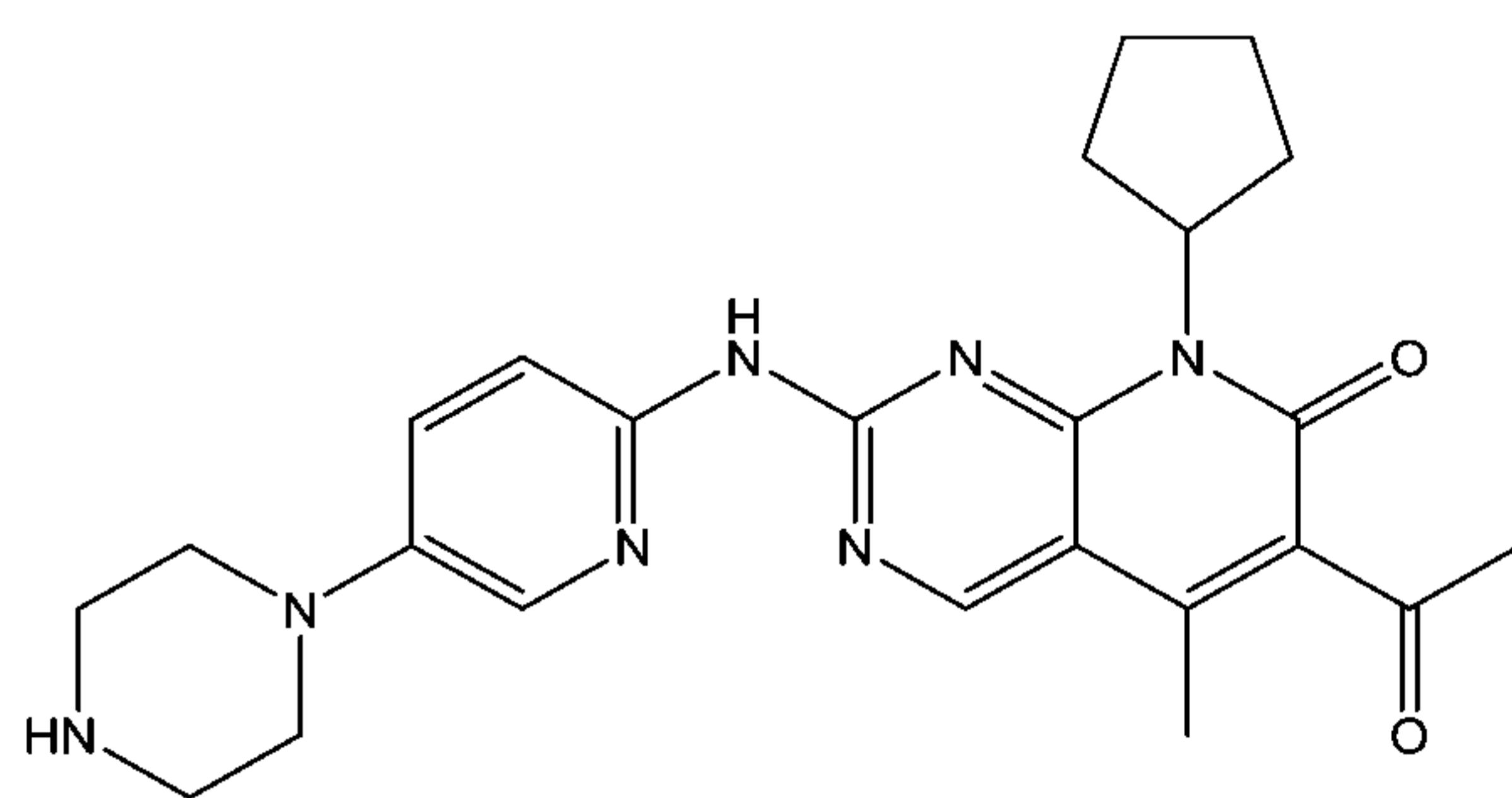


(I) 化合物為 化合物 C 或其藥學上可接受的鹽；

及/或，所述CDK抑制劑為化合物A及/或化合物B，或其藥學上可接受的鹽；

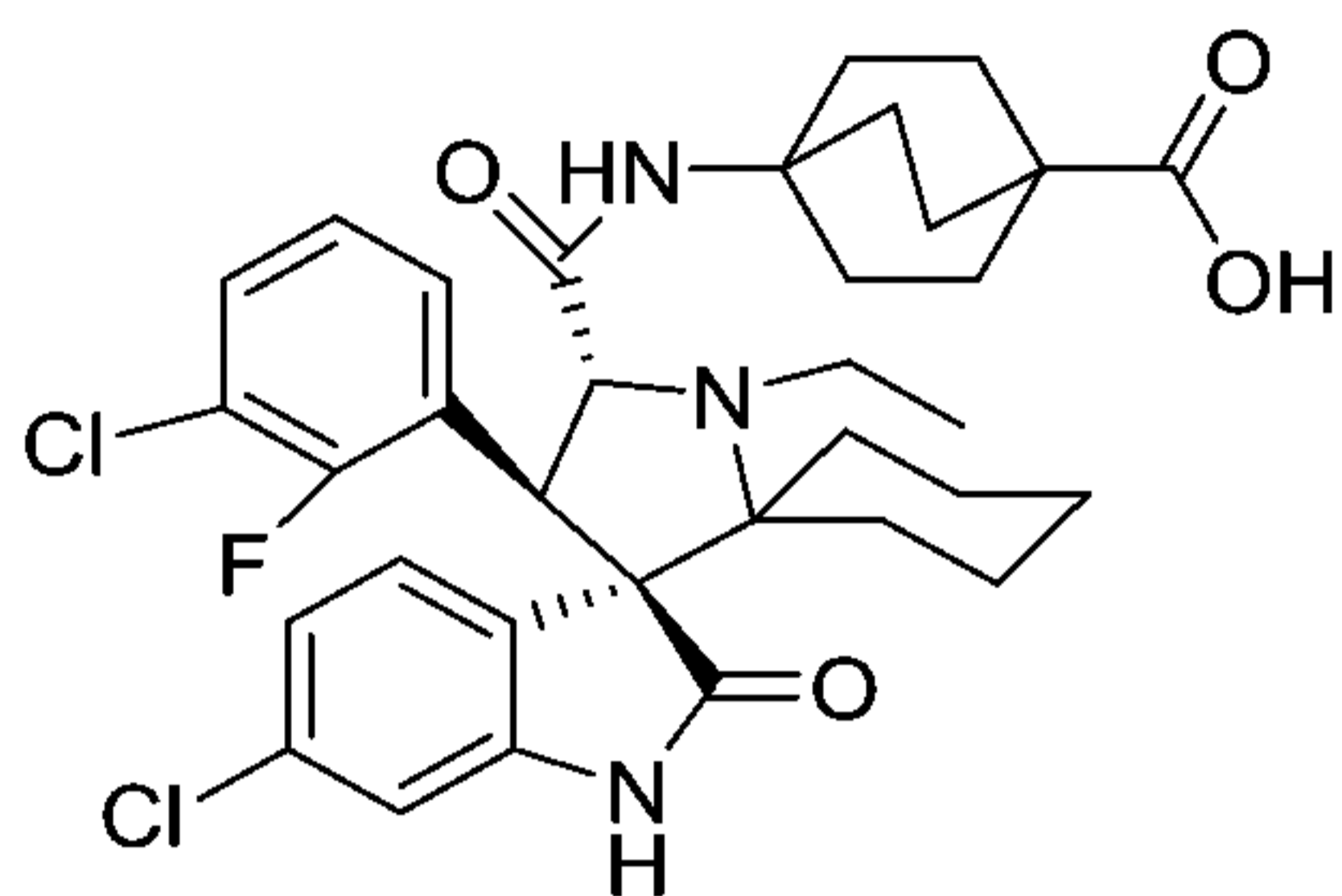


化合物A ;



化合物B

【第9項】如請求項8所述的藥物組成物，其中，所述式(I)化合物為

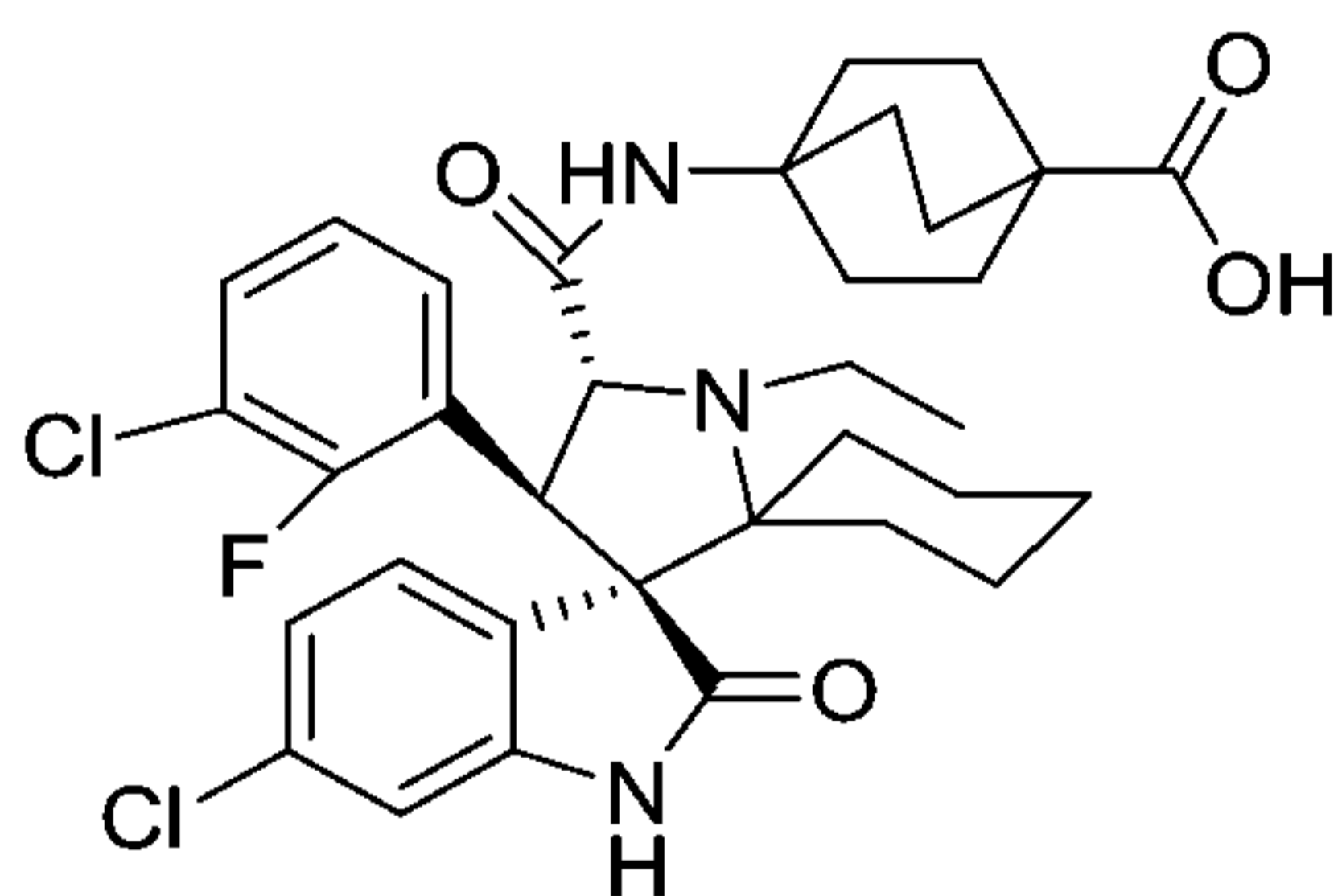


化合物 C

或其藥學上可接受的鹽，且所述

CDK抑制劑為化合物A或其藥學上可接受的鹽。

【第10項】如請求項8所述的藥物組成物，其中，所述式(I)化合物為



化合物 C

或其藥學上可接受的鹽，且所述

CDK抑制劑為化合物B或其藥學上可接受的鹽。

【第11項】如請求項1-10中任一項所述的藥物組成物，其中，所述式(I)化合物與CDK抑制劑的重量比為50:1至1:50，例如50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、0.8:1、1:1、1.6:1、8:15、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、

1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、  
1:45或1:50。

**【第12項】**一種藥物組合，其包含(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和(ii)CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽；  
其中，所述式(I)化合物和CDK抑制劑如請求項1-11中任一項所述。

**【第13項】**一種如請求項1-11中任一項所述的藥物組成物或如請求項12所述的藥物組合在製備用於預防及/或治療由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病的藥物中的用途。

**【第14項】**如請求項13所述的用途，其中，所述由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病為癌症，例如腎上腺皮質癌、晚期癌症、肛門癌、再生障礙性貧血、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨轉移、成人腦/中樞神經系統腫瘤、兒童腦/中樞神經系統腫瘤、乳腺癌、男性乳腺癌、兒童癌症、原發灶不明癌、巨大淋巴結增生症、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤因家族腫瘤、眼癌、膽囊癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質瘤、妊娠滋養層細胞疾病、何杰金氏症、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉癌和下咽癌、成人急性淋巴細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、兒童白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺類癌瘤、皮膚淋巴瘤、惡性間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群、鼻腔鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、兒童非何杰金氏淋巴瘤、口腔口咽癌、骨肉瘤、脂肪肉瘤、平



滑肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤和胚胎型橫紋肌肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、陰莖癌、腦下垂體瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、成人軟組織肉瘤、皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、皮膚癌-黑色素瘤、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症和腎母細胞瘤。

**【第15項】**如請求項13所述的用途，其中，所述由MDM2及/或CDK活性媒介的疾病為平滑肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、胚胎型橫紋肌肉瘤、高分化脂肪肉瘤或去分化脂肪肉瘤，優選高分化脂肪肉瘤或去分化脂肪肉瘤，更優選去分化脂肪肉瘤。

**【第16項】**一種試劑盒，其包含在單個包裝中獨立容器內的藥物組成物，該藥物組成物包括在第一容器中的含有式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及在第二容器中的含有CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物；其中，所述式(I)化合物和CDK抑制劑如請求項1-11中的任一項所述。

## 【發明圖式】

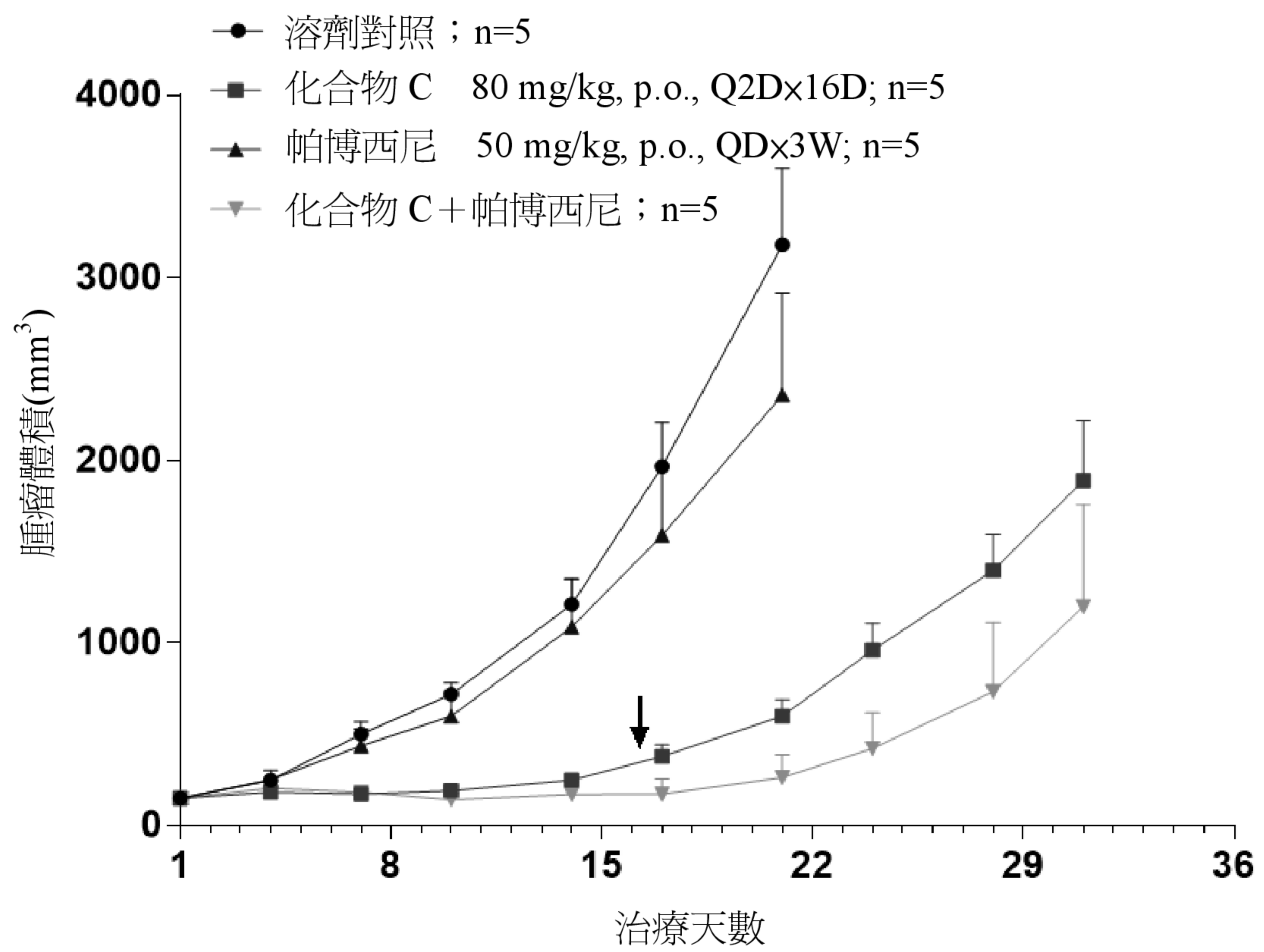


圖 1

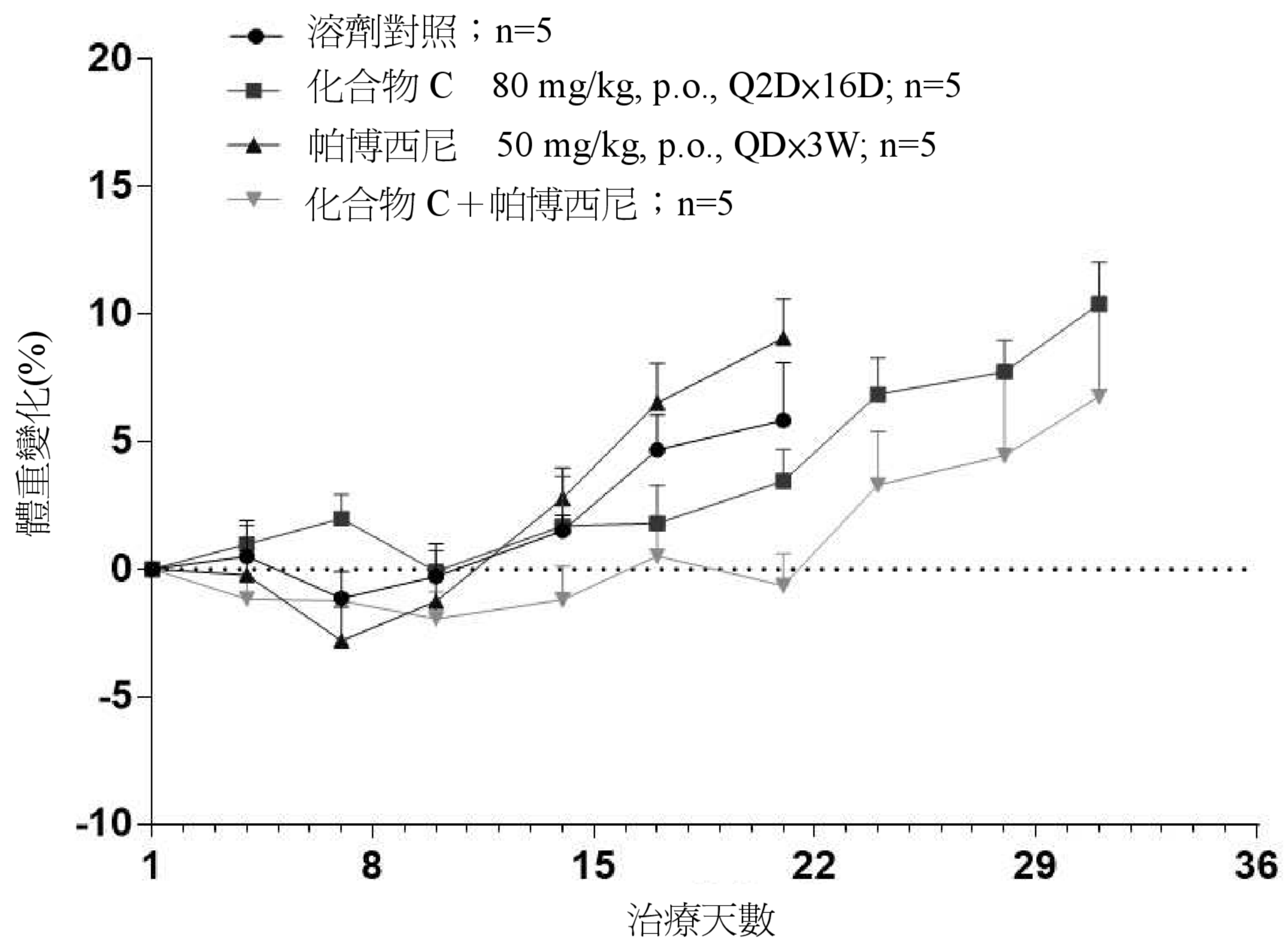


圖 2

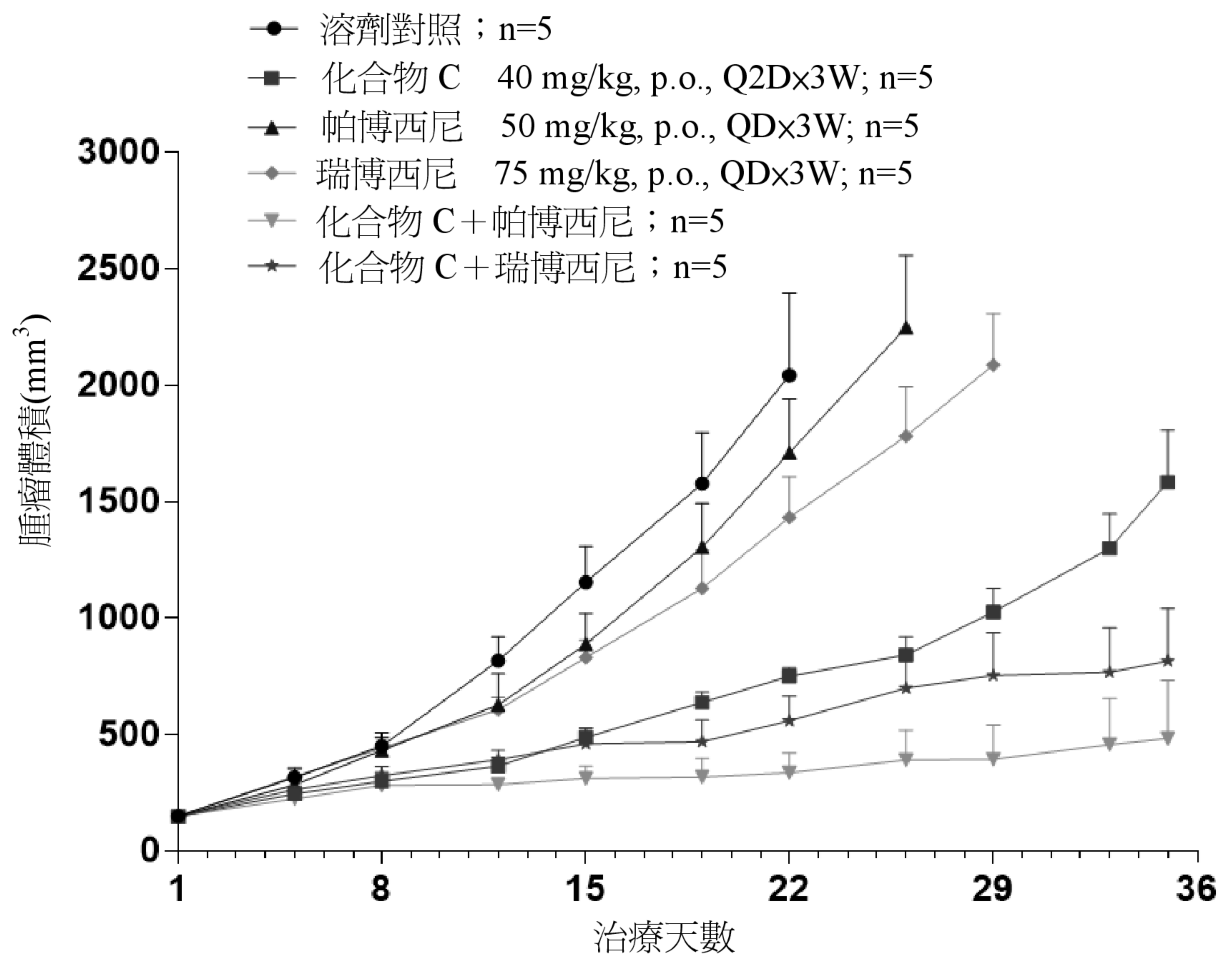


圖 3

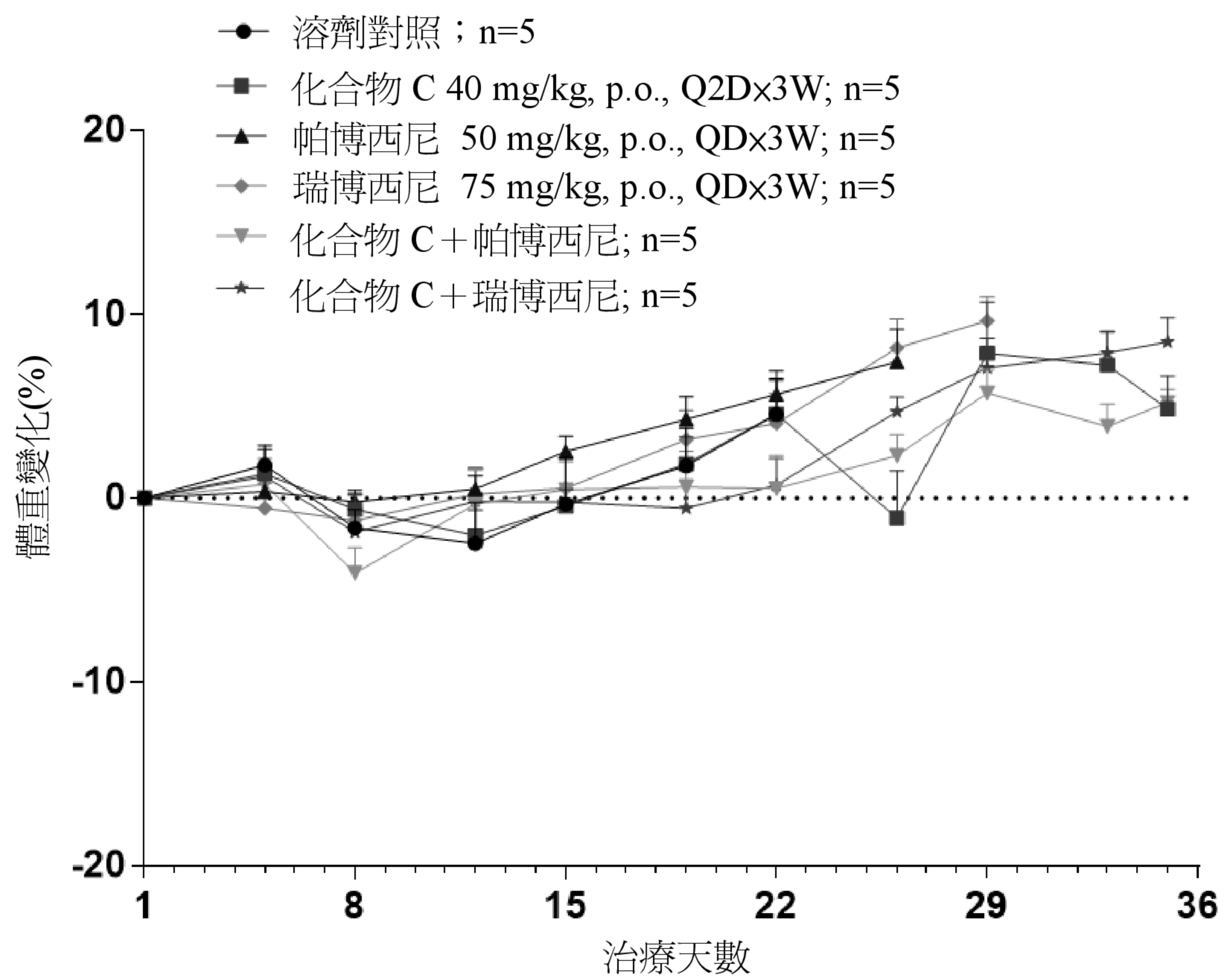


圖 4

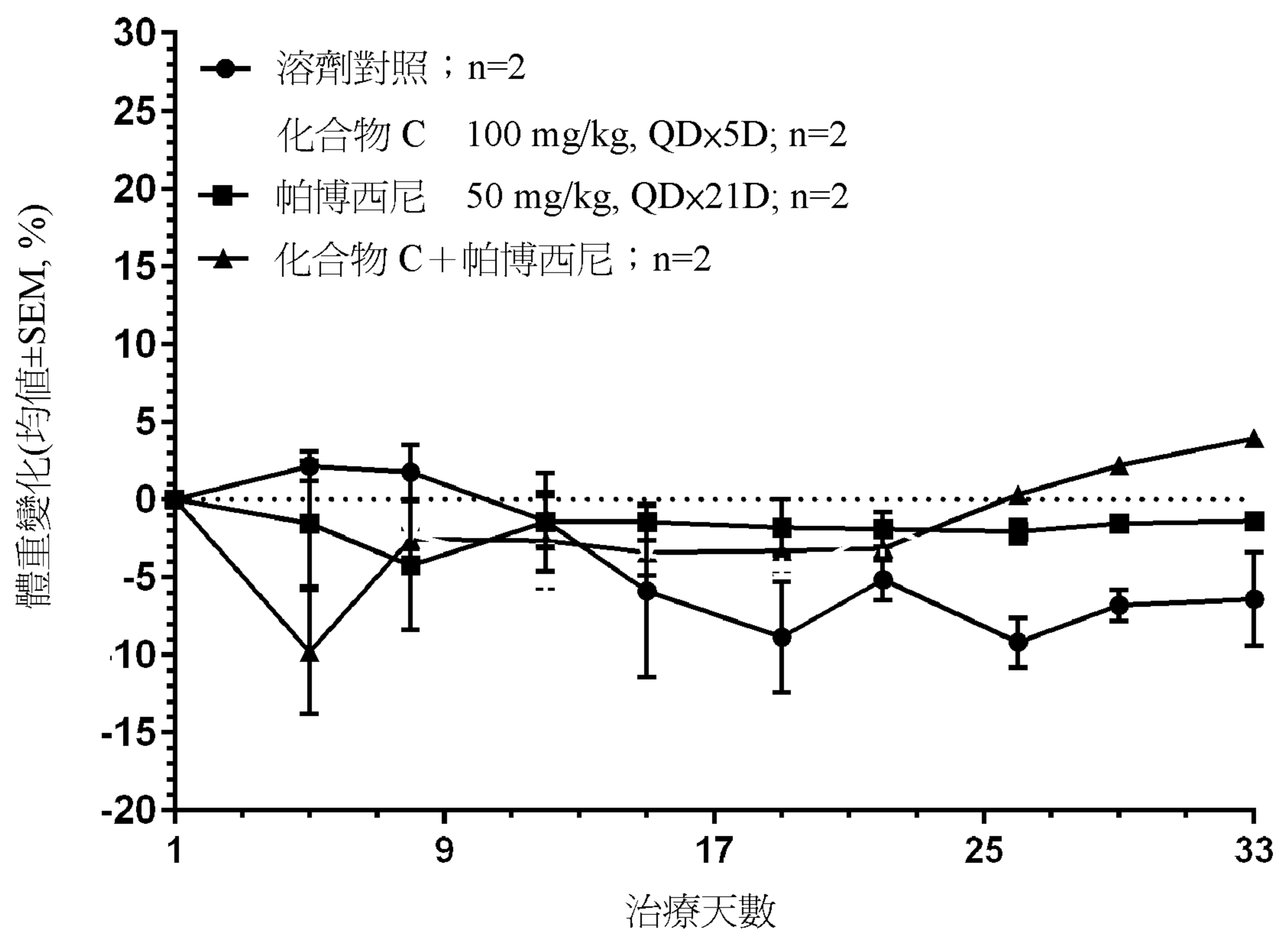


圖 5

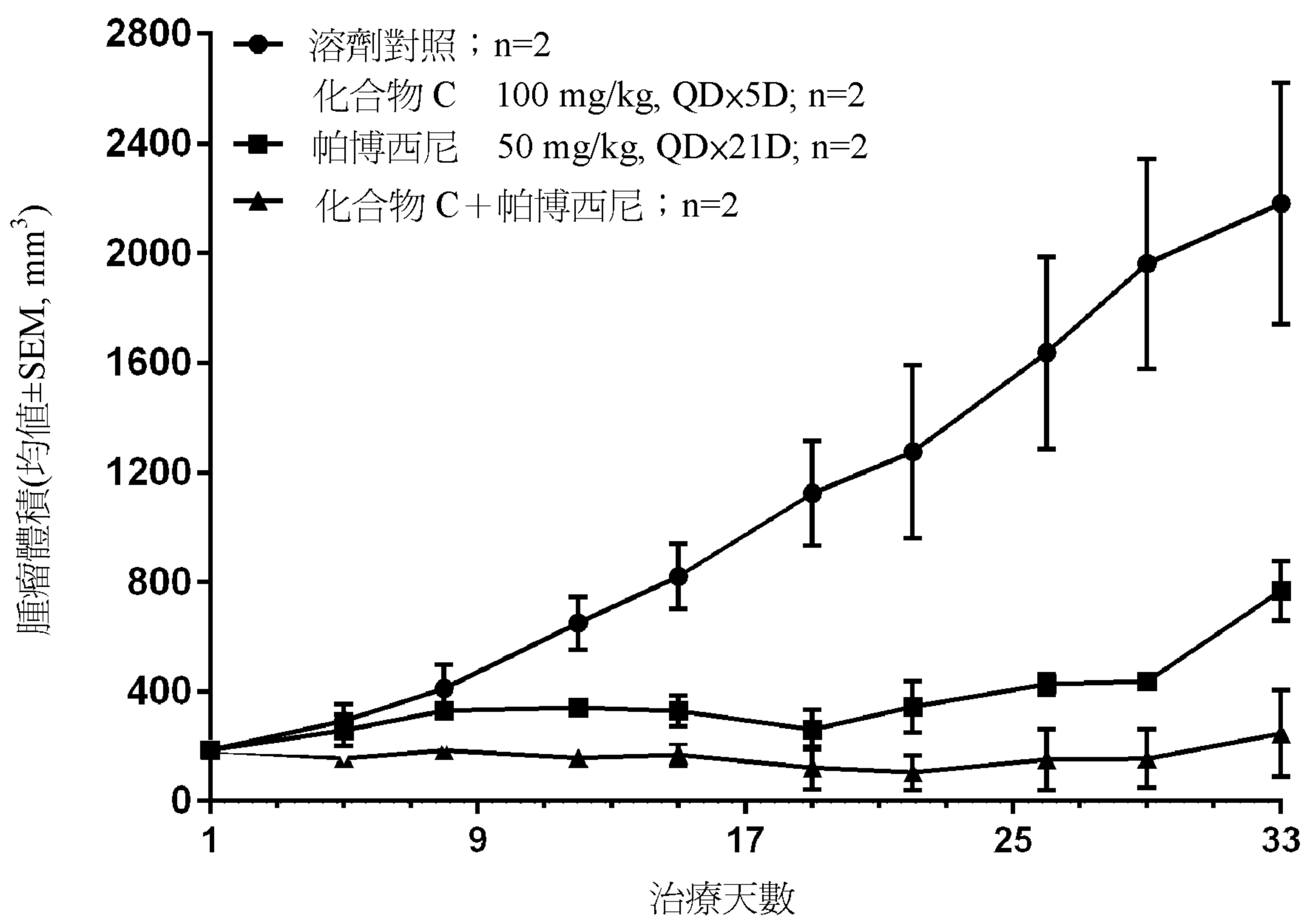


圖 6