



(21)申請案號：111138061

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/435 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K31/34 (2006.01)**A61K31/535 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61K31/35 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/06

美國

63/253,003

(71)申請人：美商艾瑞斯卡公司(美國)ERASCA, INC. (US)

美國

(72)發明人：伯爾 萊斯利 哈里斯 BRAIL, LESLIE HARRIS (US)；林 衛 LIN, WEI (US)；

宣 大偉 XUAN, DAWEI (US)；休梅克 羅伯特 F SHOEMAKER, ROBERT F.

(US)；馬汀 里努斯 MARTIN, LEENUS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 77 頁

(54)名稱

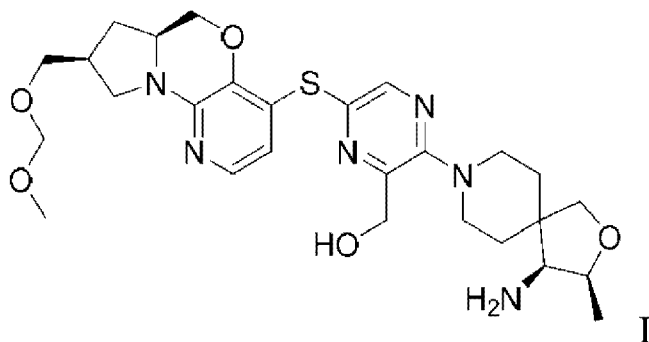
三取代雜芳基衍生物作為 SRC 同源-2 磷酸酶抑制劑之用途

(57)摘要

本揭示內容提供某些三取代雜芳基衍生物，其等係 Src 同源-2 磷酸酶(Src Homology-2 phosphatase；SHP2)抑制劑且因此可用於治療可藉由抑制 SHP2 治療之疾病。本揭示內容亦提供含有該等化合物之醫藥組合物及該等化合物之用途。

The present disclosure provides certain tri-substituted heteroaryl derivatives that are Src Homology-2 phosphatase (SHP2) inhibitors and are therefore useful for the treatment of diseases treatable by inhibition of SHP2. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and uses of such compounds.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

三取代雜芳基衍生物作為SRC同源-2磷酸酶抑制劑之用途

【英文發明名稱】

USES OF TRI-SUBSTITUTED HETEROARYL DERIVATIVES AS SRC HOMOLOGY-2 PHOSPHATASE INHIBITORS

【中文】

本揭示內容提供某些三取代雜芳基衍生物，其等係Src同源-2磷酸酶 (Src Homology-2 phosphatase；SHP2)抑制劑且因此可用於治療可藉由抑制SHP2治療之疾病。本揭示內容亦提供含有該等化合物之醫藥組合物及該等化合物之用途。

【英文】

The present disclosure provides certain tri-substituted heteroaryl derivatives that are Src Homology-2 phosphatase (SHP2) inhibitors and are therefore useful for the treatment of diseases treatable by inhibition of SHP2. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and uses of such compounds.

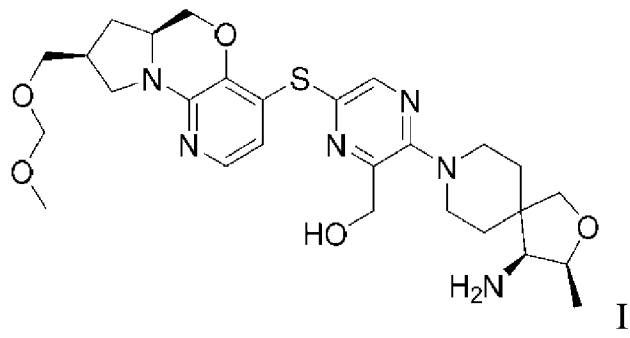
【指定代表圖】

無

【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】

三取代雜芳基衍生物作為SRC同源-2磷酸酶抑制劑之用途

【英文發明名稱】

USES OF TRI-SUBSTITUTED HETEROARYL DERIVATIVES AS SRC HOMOLOGY-2 PHOSPHATASE INHIBITORS

【技術領域】

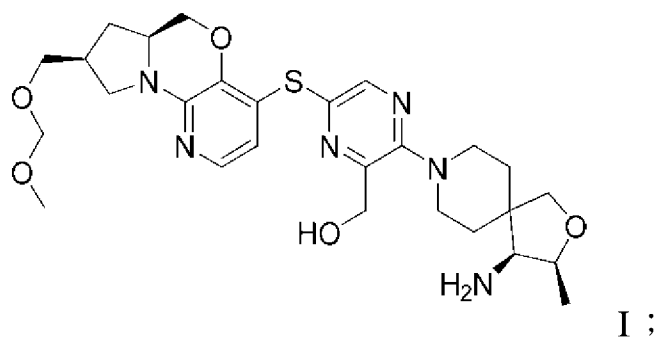
【先前技術】

【0001】 Src同源-2磷酸酶(SHP2)係在各種組織及細胞類型中遍在表現之非受體蛋白磷酸酶(參見綜述：Tajan M等人，Eur J Med Genet 2016 58(10):509-25；Grossmann KS等人，Adv Cancer Res 2010 106:53-89)。SHP2係由在其NH₂末端之兩個Src同源2 (N-SH₂及C-SH₂)結構域、一個催化性PTP (蛋白質-酪胺酸磷酸酶)結構域及一個具有調節性質之C-末端尾組成。在基礎狀態下，SH₂結構域與PTP結構域之間之分子間相互作用阻止受質進入催化口袋，使SHP2處於封閉、自動抑制構形。因應於刺激，帶有磷酸化酪胺酸基序之SHP2活化蛋白與SH₂結構域結合，此導致SHP2之活性位點暴露及酶促活化。

【發明內容】

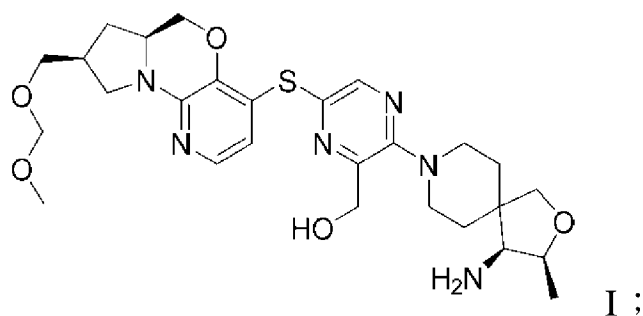
【0002】本揭示內容提供某些三取代雜芳基衍生物，其係Src同源-2磷酸酶(SHP2)抑制劑且因此可用於治療可藉由抑制SHP2治療之疾病。

【0003】本文揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



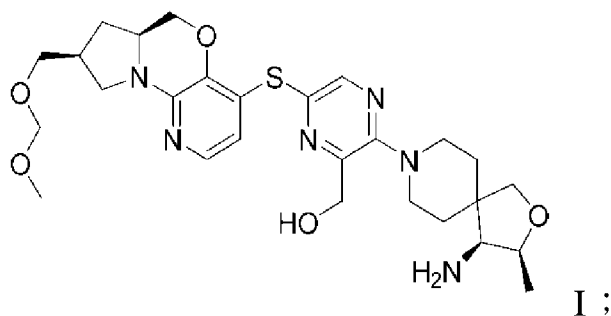
或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個三週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【0005】本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：

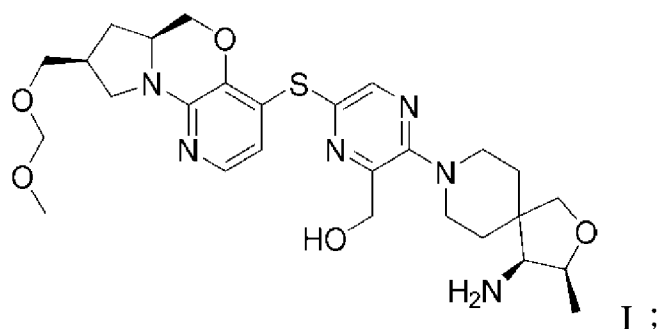


或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【0006】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至60 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至40 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以25 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以30 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以35 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以40 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以45 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以50 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以55 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以60 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以65 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以70 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以75 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以80 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以85 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以90 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以95 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以100 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以105 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受

之鹽係以110 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以115 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以120 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少兩個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少三個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少四個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少五個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少六個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成醫藥組合物。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成口服組合物。在一些實施例中，疾病係癌症。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病。在一些實施例中，疾病係Noonan症候群或Leopard症候群。

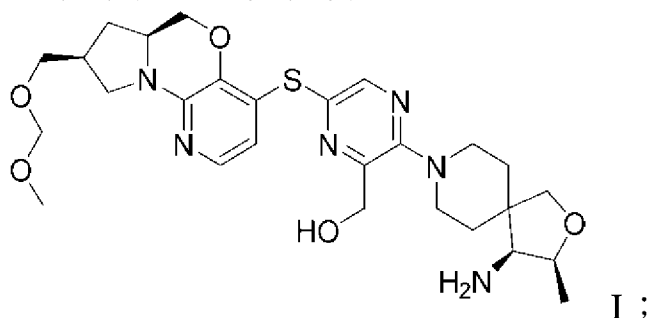
【0007】本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以

下方式投與至少一個三週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【0008】本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【0009】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以40 mg至80 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以40 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以45 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以50 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以55 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以60 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以65 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以70 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以75 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以80 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以

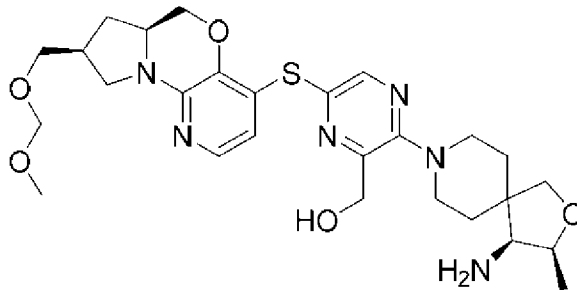
85 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以90 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以95 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以100 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以105 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以110 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以115 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以120 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少兩個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少三個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少四個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少五個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係投與至少六個三週或四週週期。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成醫藥組合物。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成口服組合物。在一些實施例中，疾病係癌症。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病。在一些實施例中，該疾病係Noonan症候群或Leopard症候群。

【實施方式】

【0010】本申請案主張於2021年10月6日申請之美國臨時申請案第

63/253,003號之權益，其全部內容以引用的方式併入本文中。

【0011】本發明實施例提供藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



I；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0012】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成醫藥組合物。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成口服組合物。

【0013】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次或兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與。

【0014】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在連續28天週期內投與。

【0015】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以10 mg至140 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至80 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至60 mg之量每天一次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至40 mg之量每天一次

投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至120 mg之量每天一次投與。

【0016】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以10 mg至100 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以40 mg至120 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以40 mg至80 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至60 mg之量每天兩次投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係以20 mg至40 mg之量每天兩次投與。

【0017】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係3週時期內每天一次投與達兩週，隨後一週停藥。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係4週時期內每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0018】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係3週時期內每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係4週時期內每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0019】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在6週時期內投與。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在8週時期內投與。

【0020】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係每週投與3次。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在每週之第1天、第3天及第5天投與。

【0021】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係每週投與4次。在其他實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係3週時期內每週

4次投與達兩週，隨後一週停藥。在其他實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係4週時期內每週4次投與達三週，隨後一週停藥。

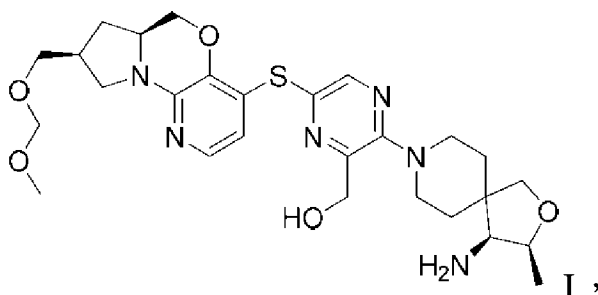
【0022】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次、每週兩天投與。

【0023】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在8週時期內投與。

【0024】在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在每週之第1天及第2天投與。

【0025】在一些實施例中，可藉由抑制SHP2治療之疾病係癌症。在其他實施例中，癌症係結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病。在一些實施例中，可藉由抑制SHP2治療之疾病係Noonan症候群或Leopard症候群。

【0026】在相關態樣中，本揭示內容提供醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；

其用於治療藉由抑制患者SHP2之可治療疾病。

定義

【0027】除非另外特定指明，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與熟習實施例所屬領域之技術者通常所瞭解相同之含義。另外，與本文所述方法或材料類似或等效之任何方法或材料可用於本文實施例之實踐中。出於本文所揭示實施例之目的，定義以下術語。

【0028】如本文所用，「一(a, an)」或「該」不僅包括一個成員之多個態樣，亦包括多於一個成員之多個態樣。例如，除非上下文另外明確指明，否則單數形式「一(a, an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，對「一細胞」之提及包括複數個該等細胞且對「該試劑」之提及包括對熟習此項技術者已知之一或多種試劑之提及等等。

【0029】如本文所用，術語「約」意欲限定其所修飾之數值，此將此值表示為在誤差邊際內之變量。在未列舉特定誤差邊際(例如圖表或數據表中給出之平均值的標準偏差)時，術語「約」應理解為意指包括將涵蓋所列舉值及範圍之 $\pm 10\%$ 、較佳 $\pm 5\%$ 之範圍。

【0030】「投與」係指向個體經口投與、以栓劑形式投與、局部接觸、非經腸、靜脈內、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內或皮下投與、鞘內投與或植入緩慢釋放裝置(例如，微量滲透幫浦)。在本文所揭示組合療法之上下文中，投與可在不同時間或同時或實質上同時進行。

【0031】「治療有效劑量」係指其投與會產生治療效應之劑量。準確劑量將取決於治療目的，且將由熟習此項技術者使用已知技術確定(例如，參見Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003,

Gennaro編輯, Lippincott, Williams & Wilkins), 該等中每一者之所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中, 用於本文之任何實施例及揭示內容。在敏化細胞中, 治療有效劑量通常可低於用於非敏化細胞之習用治療有效劑量。

【0032】「醫藥上可接受之賦形劑」係指幫助將活性劑投與給個體並由個體吸收之物質。可用於本發明實施例中之醫藥賦形劑包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、表面活性劑、塗層、甜味劑、矯味劑及顏料。熟習此項技術者將認識到, 其他醫藥賦形劑可用於本發明實施例中。

【0033】「治療(treat, treating, treatment)」係指在治療或改善損傷、病狀或病況(包括任何客觀或主觀參數)之任何成功跡象, 例如, 症狀減輕、緩解、減弱或使患者更能耐受該損傷、病狀或病況; 減緩退化或衰退速率; 使退化之終點稍減弱; 改良患者之身體或精神狀態。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數; 包括身體檢查、神經精神檢查及/或精神評估之結果。

【0034】「個體」係指患有或易患疾病或病況之生物體, 該疾病或病況可藉由投與本文所提供之醫藥組合物進行治療。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、綿羊、牛、鹿、馬及其他非哺乳動物。在一些實施例中, 患者係人類。

【0035】術語「患者」通常與術語「個體」同義且包括所有哺乳動物, 包括人類。患者之實例包括人類、家畜(例如牛、山羊、綿羊、豬及兔)及伴侶動物(例如狗、貓、兔及馬)。較佳地, 患者係人類。

【0036】「抑制(Inhibition)」、「抑制(inhibits)」及「抑制劑」係指

部分或完全阻止或禁止特定行為或功能之化合物或部分或完全阻止或禁止特定行為或功能之方法。

【0037】「癌症」係指在哺乳動物(例如人類)中發現之所有類型之癌症、贅瘤或惡性腫瘤，其包括但不限於白血病、淋巴瘤、癌及肉瘤。可利用本文所提供之化合物或方法治療之實例性癌症包括腦癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經胚細胞瘤、前列腺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、髓母細胞瘤、黑色素瘤、子宮頸癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、頭部癌症、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)及非霍奇金氏淋巴瘤。可利用本文所提供之化合物或方法治療之實例性癌症包括甲狀腺、內分泌系統、腦部、乳房、子宮頸、結腸、頭頸、肝、腎、肺、卵巢、胰臟、直腸、胃及子宮之癌症。額外實例包括甲狀腺癌、膽道癌、胰臟腺癌、皮膚黑色素瘤、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食管癌、頭頸部鱗狀細胞癌、乳房侵襲性癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、多發性骨髓瘤、神經胚細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦瘤、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病灶、睪丸癌、甲狀腺癌、神經胚細胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或胰腺外分泌部之贅瘤、甲狀腺髓樣癌、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺乳頭狀癌、肝細胞癌或前列腺癌。

【0038】「EGFR抑制劑」係指野生型EGFR或EGFR突變體之任何抑制劑。EGFR突變包括(但不限於)美國專利公開案第2018/0235968號(其整體以引用的方式併入本文中)中所揭示之彼等中之任一者。EGFR突變包括(但不限於)單核苷酸多型性、外顯子插入及確實、多染色體性及諸如此

類。突變之特定實例包括(但不限於) EGFR基因拷貝增加、EGFR基因擴增、染色體7多染色體性、EGFR L858R、EGFR外顯子19缺失/插入(例如 E746_A750del 、 E746_T751delinsI 、 E746_T751delinsIP 、 E746_S752delinsA 、 E746_S752delinsV 、 E746_S752delinsV 、 L747_S752del 、 L747_T751del 及 L747_P753delinsS)、EGFR L861Q、EGFR G719C、EGFR G719S、EGFR G719A、EGFR V765A、EGFR T783A、EGFR 外顯子 20 插入(例如 N771dup、N771_H773dup 及 P772_H773dup)、EGFR剪接變體(例如Viii、Vvi及Vii)、EGFR A289D、EGFR A289T、EGFR A289V、EGFR G598A、EGFR G598V、EGFR T790M及EGFR C797S。在一些實施例中，此段落及本文中別處所列舉突變中之一或多者可特定地自本文所闡釋之實施例排除，包括(但不限於)任何方法、套組及物質組合物等。EGFR抑制劑之非限制性實例包括奧希替尼(osimertinib)、達克替尼(dacomitinib)、拉澤替尼(lazertinib)、納紮替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)、莫博替尼(mobocertinib)、阿法替尼(afatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、利拉非尼(lifirafenib)、埃萬妥單抗(amivantamab)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、奈昔木單抗(necitumumab)、克米佐妥單抗(mirzotamab clezutoclax)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)及凡德他尼(vandetanib)。其他EGFR抑制劑包括美國專利申請案第2020/0002279號、第2019/0202920號及第2019/0167686號及國際申請案WO2012/061299、WO2019/067543、WO2020/190765中所揭示之彼等，其每一者均以整體引用的方式併入本文中。在一些實施例中，此段落及本文中別處所列舉抑制劑中之一或多者及所併入參考文獻中之彼等

可特定地自本文所闡釋實施例中之一或多者排除，包括(但不限於)任何方法、套組及物質組合物等。

【0039】「醫藥上可接受之載劑或賦形劑」意指可用於製備藥物組合物之通常安全、無毒且生物學上或其他方面均非不期望的載劑或賦形劑，且包括獸醫用途以及人類藥物用途可接受之載劑或賦形劑。如說明書及申請專利範圍中所用，「醫藥上可接受之載劑/賦形劑」包括一種或一種以上該賦形劑。

【0040】本文所用之術語「疾病」通常與術語「病症」、「症候群」及「病況」(如在醫學病況中)同義且可與其互換使用，此乃因所有均反映人類或或動物體或其一部分之異常狀況，該異常狀況損害正常功能，通常由不同體徵及症狀體現，且導致人或動物之壽命或生活品質降低。

治療方法

【0041】本文揭示治療可藉由抑制SHP2治療之疾病之方法，該方法包含向個體或患者投與治療有效量之化合物I或其醫藥上可接受之鹽。

【0042】Src同源-2磷酸酶(SHP2)係由PTPN1 1基因編碼之蛋白質酪胺酸磷酸酶，其有助於多種細胞功能，包括增殖、分化、細胞週期維持及遷移。SHP2藉助Ras-促分裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT路徑參與信號轉導。SHP2藉由受體酪胺酸激酶(例如ErbB1、ErbB2及c-Met)介導Erk1及Erk2 (Erk1/2, Erk) MAP激酶之活化。

【0043】SHP2具有兩個N-末端Src同源2結構域(N-SH2及C-SH2)、一催化結構域(PTP)及一C-末端尾。該兩個SH2結構域控制SHP2之亞細胞定位及功能調節。該分子係以非活性構形存在，其經由涉及來自N-SH2及PTP結構域二者之殘基的結合網路抑制其自身活性。因應於生長因子刺

激，SHP2經由其SH2結構域結合至停靠蛋白(docking protein)(例如Gab1及Gab2)上之特定酪胺酸-磷酸化位點。此誘導導致SHP2活化之構形改變。

【0044】 PTPN11中之突變已在若干人類疾病中鑑別出，例如Noonan症候群、Leopard症候群、青少年骨髓單核球性白血病、神經胚細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病及乳房、肺及結腸之癌症。SHP2係各種受體酪胺酸激酶(包括血小板源生長因子(PDGF-R)、纖維母細胞生長因子(FGF-R)及表皮生長因子(EGF-R)之受體)之重要下游信號傳導分子。SHP2亦係活化促分裂原活化蛋白(MAP)激酶路徑之重要下游信號傳導分子，該路徑可導致細胞轉化，才係癌症發展之先決條件。SHP2之敲低顯著抑制SHP2突變或EML4/ALK易位之肺癌細胞系以及EGFR擴增乳癌及食管癌之細胞生長。SHP2亦在胃癌、間變性大細胞淋巴瘤及神經膠母細胞瘤中致癌基因之下游被激活。

【0045】 Noonan症候群(NS)及Leopard症候群(LS)：PTPN11突變造成LS(多發性斑痣、心電圖傳導異常、眼距過寬、肺動脈狹窄、生殖器異常、生長遲緩、神經感覺性耳聾)及NS(先天異常，包括心臟缺陷、顱面異常及身材矮小)。兩種病症均係由正常細胞生長及分化所需之RAS/RAF/MEK/ERK促分裂原活化蛋白激酶路徑之組分中之種系突變造成之體染色體顯性症候群家族中之一部分。此路徑之異常調節尤其對心臟發育具有極大影響，其導致各種異常，包括瓣膜間隔(valvuloseptal)缺損及/或肥厚性心肌病(HCM)。MAPK信號傳導路徑之擾動已確立為該等疾病之核心，且已在人類中鑑別出沿此路徑之幾個候選基因，包括KRAS、NRAS、SOS1、RAF1、BRAF、MEK1、MEK2、SHOC2及CBL中之突

變。NS及LS中最常突變之基因係PTPN1 1。在-50%患有NS之病例及幾乎所有患有與NS共用某些特徵之LS的患者中發現PTPN1 1 (SHP2)之種系突變。對於NS，蛋白質中之Y62D及Y63C取代在很大程度上係不變的且係最常見突變之一。該等突變影響SHP2之催化無活性構形，而不擾亂磷酸酶與其磷酸化信號傳導配對物之結合。

【0046】 青少年骨髓單核球性白血病(JMML)：- 在約35%患有JMML (兒童期骨髓增生性病變(MPD))之患者中發生PTPN1 1(SHP2)之體細胞突變。該等功能獲得型突變通常係N-SH2結構域或磷酸酶結構域中之點突變，其阻止催化結構域與N-SH2結構域之間之自我抑制，導致SHP2活性。

【0047】 急性骨髓性白血病：PTPN1 1突變已在以下中鑑別出：- 10%之小兒急性白血病，例如骨髓發育不良症候群(MDS)；-7%之B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)；及-4%之急性骨髓性白血病(AML)。

【0048】 NS及白血病突變導致在自我抑制SHP2構形中位於N-SH2及PTP結構域所形成之界面處之氨基酸發生變化，此破壞抑制性分子內相互作用，導致催化結構域之過度活躍。

【0049】 SHP2在受體酪胺酸激酶(RTK)信號傳導中充當正調節劑。含有RTK改變(EGFR amp、Her2 amp、FGFR amp、Met 31 " 15、易位/活化RTK (即ALK)、BCR/ABL)之癌症包括食管癌、乳癌、肺癌、結腸癌、胃癌、神經膠質瘤、頭頸癌。

【0050】 食管癌(Esophageal cancer)(或食管癌(esophageal cancer))係食管之惡性病。其存在各種亞型，主要係鱗狀細胞癌(<50%)及腺癌。在食管腺癌及鱗狀細胞癌中具有高RTK表現率。因此，本發明之SHP2抑

制劑可用於創新性治療策略。

【0051】乳癌係女性之主要癌症類型及主要死亡原因，其中患者對目前藥物產生抗性。存在乳癌之四種主要亞型，包括管腔A、管腔B、Her2樣及三陰性/基底樣。三陰性乳癌(TNBC)係侵襲性乳癌，缺乏特異性靶向療法。表皮生長因子受體I (EGFR)已成為TNBC中之有希望靶標。經由SHP2抑制Her2以及EGFR可係乳癌中之有希望療法。

【0052】肺癌- NSCLC係目前癌症相關死亡之主要原因，約佔肺癌(主要地腺癌及鱗狀細胞癌)之約85%。儘管細胞毒性化學療法仍係治療之重要部分，但基於腫瘤中之基因改變(例如EGFR及ALK)之靶向療法更有可能自靶向療法受益。

【0053】結腸癌 -已知大約30%至50%之結腸直腸腫瘤具有一個突變(異常) KRAS，而BRAF突變發生在10%至15%之結腸直腸癌中。對於結腸直腸腫瘤已被證明過度表現EGFR之患者子集，該等患者對抗EGFR療法展現有利的臨床反應。

【0054】胃癌係最普遍癌症類型之一。酪胺酸激酶之異常表現(如由胃癌細胞中異常酪胺酸磷酸化所反映)在此項技術中係已知的。三種受體-酪胺酸激酶c-met (HGF受體)、FGF受體2及erbB2/neu在胃癌中通常經擴增。因此，破壞不同的信號路徑可促使不同類型胃癌之進展。

【0055】神經胚細胞瘤係發育中交感神經系統之兒科腫瘤，佔兒童期癌症之約8%。間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因之基因體改變被認為促成神經胚細胞瘤發病機制。

【0056】頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)。高EGFR表現位準與各種癌症中、主要地頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)中之差的預後及對放射療法之

抗性有關。阻斷EGFR信號傳導導致抑制受體之刺激、細胞增殖及減少之侵襲性及轉移。EGFR因此係SCCHN之新抗癌療法之主要靶標。

【0057】 在一些實施例中，本發明係關於上文所提及之方法，其中該等SHP2介導之病症係選自(但不限於)以下之癌症：JMML；AML；MDS；B-ALL；神經胚細胞瘤；食管癌；乳癌；肺癌；結腸癌；胃癌、頭頸癌。

【0058】 本發明之化合物亦可用於治療與SHP2之異常活性有關之其他疾病或病況。因此，作為其他態樣，本發明係關於治療選自以下之病症之方法：NS；LS；JMML；AML；MDS；B-ALL；神經胚細胞瘤；食管癌；乳癌；肺癌；結腸癌；胃癌；頭頸癌。

醫藥組合物

【0059】 一般而言，此揭示內容之化合物將以治療有效量藉由用於類似用途之任一接受藥劑投與模式投與。此揭示內容化合物之治療有效量可在約0.01至約500 mg/kg患者體重/天之範圍內，其以單一或多個劑量投與。適宜劑量量可為約0.1至約250 mg/kg/天；約0.5至約100 mg/kg/天。適宜劑量量可為約0.01至約250 mg/kg/天、約0.05至約100 mg/kg/天或約0.1至約50 mg/kg/天。在此範圍內，劑量可為約0.05至約0.5、約0.5至約5或約5至約50 mg/kg/天。對於經口投與，組合物可以含有約1.0至約1000毫克活性成分、特定地約1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及1000毫克活性成分之錠劑形式提供。本揭示內容化合物(即活性成分)之實際量將取決於多種因素，例如所治療疾病之嚴重程度、患者之年齡及相對健康狀況、所使用化合物之功效、投與途徑及形式以及其他因素。

【0060】一般而言，本揭示內容化合物將作為醫藥組合物藉由以下途徑中之任一者投與：經口、全身(例如經皮、鼻內或藉由栓劑)或非經腸(例如肌內、靜脈內或皮下)投與。較佳投與方式通常係使用可根據患病程度調整之方便的日劑量方案經口投與。組合物可採取錠劑、丸劑、膠囊、半固體、粉末、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣霧劑或任何其他適當組合物之形式。

【0061】調配物之選擇取決於各種因素，例如藥物投與方式(例如，對於經口投與，呈錠劑、丸劑或膠囊之形式(包括腸包衣或緩釋錠劑、丸劑或膠囊)之調配物係較佳的)及原料藥之生物利用度。

【0062】該等組合物通常包含本發明化合物與至少一種醫藥上可接受賦形劑之組合。可接受之賦形劑係無毒輔助投與，且不會不利地影響本發明化合物之治療益處。該賦形劑可為任何固體、液體、半固體或在氣霧劑組合物之情形中熟習此項技術者通常可獲得之氣態賦形劑。

【0063】固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化鈉、脫脂乳粉及諸如此類。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物油、植物油或合成來源之油，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。尤其用於可注射溶液之較佳液體載劑包括水、鹽水、右旋糖水溶液及二醇。

【0064】該等化合物可經調配藉由注射(例如，濃注或連續輸注)用於非經腸投與。用於注射之調配物可以單位劑型存在，例如於安瓿(ampoule)或多劑量容器中，同時添加防腐劑。組合物可採取諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定

劑及/或分散劑等調配劑。該等調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)提供，且可以粉末形式或於冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如，生理鹽水或無菌無致熱源水)。臨時注射溶液及懸浮液可自先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑來製備。

【0065】化合物在調配物中之量可在熟習此項技術者所採用之全範圍內變化。通常，調配物將基於總調配物以重量百分比(wt%)計含有約0.01 -99.99 wt%之本發明化合物，其餘為一或多種適宜醫藥賦形劑。

【0066】醫藥上可接受之鹽包括利用相對無毒酸或鹼製備之活性化合物之鹽，此取決於在本文所述化合物上所發現之特定取代基。當本發明實施例之化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足量之期望鹼純淨的或於適宜惰性溶劑中接觸獲得鹼加成鹽。醫藥上可接受之鹼加成鹽之實例包含鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似鹽。當本發明實施例之化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足量之期望酸純淨的或於適宜惰性溶劑中接觸獲得酸加成鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽之實例包括彼等衍生自諸如以下無機酸者：鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或磷酸及諸如此類；以及衍生自諸如以下相對無毒有機酸之鹽：乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及諸如此類。亦包括胺基酸之鹽(例如精胺酸鹽及及諸如此類)以及有機酸(例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及諸如此類)之鹽(例如，參見Berge等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of*

Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19), 其所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中, 用於本文之任何實施例及揭示內容。本發明實施例之某些特定化合物含有允許將化合物轉化成鹼或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基。

【0067】 該等化合物之中性形式較佳藉由使鹽與鹼或酸接觸並以習知方式分離出母體化合物來重新生成。化合物之母體形式與各種鹽形式在某些物理性質(例如在極性溶劑中之溶解性)方面有所不同。

【0068】 本發明實施例之某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言, 溶劑化形式與非溶劑化形式等效且涵蓋於本發明實施例之範圍內。本發明實施例之某些化合物可以多晶型或非晶型形式存在。一般而言, 所有物理形式對於由本發明實施例所考慮之用途均係等效的且意欲在本發明之範圍內。

【0069】 本發明實施例之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵; 鏡像異構物、外消旋物、非鏡像異構物、互變異構物、幾何異構物、可依據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-或對於胺基酸定義為(D)-或(L)-之立體異構形式及個別異構物涵蓋於本發明實施例之範圍內。本發明實施例之化合物不包括此項技術中已知對於合成及/或分離不穩定之彼等。本發明實施例意欲包括呈外消旋及光學純形式之化合物。光學活性(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構物可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備或使用習用技術進行拆分。

【0070】 除非另有說明, 否則本發明實施例之化合物亦可在構成該等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言, 本發明實施例之化合物可經放射性或穩定同位素(例如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-

125 (^{125}I)、氟-18 (^{18}F)、氮-15 (^{15}N)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、碳-13 (^{13}C)或碳-14 (^{14}C)標記。本發明實施例之化合物之所有同位素變化形式(無論是否有放射性)均涵蓋在本發明實施例之範圍內。

【0071】除鹽形式以外，本發明實施例提供呈前藥形式之化合物。本文所述化合物之前藥係在生理條件下易於發生化學變化以提供本發明實施例之化合物之彼等化合物。此外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化成本發明實施例之化合物。舉例而言，當與適宜酶或化學試劑一起放置於經皮貼片容器中時，前藥可緩慢轉化成本發明實施例之化合物。

【0072】在一些實施例中，提供包含化合物I及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物構形為口服錠劑製劑。

【0073】本發明實施例之化合物可以各種經口、非經腸及局部劑型製備並投與。口服製劑包括適於患者攝取之錠劑、丸劑、粉末、糖衣錠、膠囊、液體、菱形錠劑、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等。本發明實施例之化合物亦可藉由注射(亦即靜脈內、肌內、皮內、皮下、十二指腸內或腹腔內)投與。同樣，本文所述化合物可藉由吸入(例如鼻內)投與。另外，本發明實施例之化合物可經皮投與。本文所揭示化合物I亦可藉由眼內、陰道內及直腸內途徑投與，包括栓劑、吹入劑、粉末及氣霧劑調配物(例如類固醇吸入劑，參見Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995；Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995)，其所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中，用於本文之任何實施例及揭示內容。因此，本發明實施例亦提供醫藥組合物，其包括一或多種醫藥上可接受之載劑及/

或賦形劑及化合物I或化合物I之醫藥上可接受之鹽。

【0074】對於自本發明實施例化合物製備醫藥組合物，醫藥上可接受之載劑可係固體或液體。固體形式製劑包括粉末、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可用作稀釋劑、矯味劑、表面活性劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料。關於調配及投與技術之細節充分闡述於科學及專利文獻中參見例如最新版 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA (「Remington's」)，其所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中，用於本文之任何實施例及揭示內容。

【0075】在粉末中，載劑係微細固體，其與微細活性組分混合。在錠劑中，活性組分與具有所需黏合性質之載劑及視需要額外賦形劑以適宜比例混合並以期望形狀及大小壓縮。

【0076】粉末、膠囊及錠劑較佳含有5%或10%至70%之活性化合物。適宜載劑係碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及諸如此類。術語「製劑」意欲包括活性化合物與作為載劑提供膠囊之囊封材料之調配物，其中有或沒有其他載劑之活性組分由載劑包圍，該載劑由此與活性組分相結合。類似地，亦包括扁囊劑及菱形錠劑。錠劑、粉末、膠囊、丸劑、扁囊劑及菱形錠劑可用作適於經口投與之固體劑型。

【0077】適宜固體賦形劑係碳水化合物或蛋白質填充劑，包括(但不限於)糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；來自玉米、小麥、稻穀、馬鈴薯或其他植物之澱粉；纖維素，例如甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維

素或羧甲基纖維素鈉；及樹膠，包括阿拉伯膠及黃蓍膠；以及蛋白質，例如明膠及膠原。若期望，可添加崩解劑或增溶劑，例如交聯聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂、海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。

【0078】糖衣錠核心提供有適宜塗層，例如濃縮糖溶液，其亦可含有阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烷基吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液(lacquer solution)及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠塗層中用於產品鑑別或表徵活性化合物之數量(即，劑量)。本文所揭示之醫藥製劑亦可使用例如由明膠製得之推入配合式(push-fit)膠囊、以及由明膠及塗層(例如甘油或山梨醇)製得之軟密封膠囊經口使用。推入配合式膠囊可含有化合物I與填充劑或黏合劑(例如乳糖或澱粉)、潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑之混合物。在軟膠囊中，可將化合物I在有或沒有穩定劑之情況下溶解或懸浮於適宜液體(例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。

【0079】液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如，水或水/丙二醇溶液。對於非經腸注射，液體製劑可在聚乙二醇水溶液中調配成溶液。

【0080】適於經口使用之水溶液可藉由將活性組分溶於水中並視需要添加適宜著色劑、矯味劑、穩定劑及增稠劑來製備。適於經口使用之水懸浮液可藉由將微細活性組分與以下各項一起分散於水中製得：黏性材料，例如天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；及分散或潤濕劑，例如天然磷脂(例如，卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烷硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例

如，十七乙炔氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙炔山梨醇單油酸酯)或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙炔山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種矯味劑及一或多種甜味劑(例如蔗糖、阿斯巴甜(aspartame)或糖精)。調配物可針對滲透性進行調整。

【0081】亦包括意欲在即將投與之前轉化為用於經口投與之液體形式製劑之固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。除活性組分以外，該等製劑可含有著色劑、矯味劑、穩定劑、緩衝液、人工及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及諸如此類。

【0082】油性懸浮液可藉由將化合物I懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(例如液體石蠟)；該等之混合物中進行調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑以提供可口的經口製劑，例如甘油、山梨醇或蔗糖。該等調配物可藉由添加抗氧化劑(例如抗壞血酸)保藏。作為可注射油性媒劑之實例，參見Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997，其所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中，用於本文之任何實施例及揭示內容。本文所揭示之醫藥調配物亦可呈水包油乳液形式。油相可為上述植物油或礦物油或該等之混合物。適宜乳化劑包括天然樹膠(例如阿拉伯膠及黃蓍膠)、天然磷脂(例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯(例如山梨醇酐單油酸酯)及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙炔山梨醇酐單油酸酯)。乳液亦可如糖漿及酞劑之調配物中一樣含有甜味劑及矯味劑。該等

調配物亦可含有緩和劑、防腐劑或著色劑。

【0083】本文所揭示化合物I之醫藥調配物亦可作為鹽提供且可與鹼形成，即陽離子鹽，例如鹼金屬及鹼土金屬鹽，例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂，以及銨鹽，例如銨、三甲基-銨、二乙基銨及參-(羥基甲基)-甲基-銨鹽。

【0084】醫藥製劑較佳呈單位劑型。在該形式中，將該製劑細分為含有適當量活性組分之單位劑量。單位劑型可為經包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑，例如小包錠劑、膠囊及小瓶或安瓿中之粉末。同樣，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁囊劑或菱形錠劑自身，或其可為適當數目之該等包裝形式中之任一者。

【0085】根據特定應用及活性組分之效力，單位劑量製劑中之活性組分之量可自0.1 mg至10000 mg、更通常1.0 mg至1000 mg、最通常10 mg至500 mg有所變化或調整。組合物亦可(若需要)含有其他相容治療劑。

醫藥給藥

【0086】當然，本申請化合物之劑量方案將端視諸如以下已知因素而變：特定藥劑之藥效學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病況及體重；症狀之性質及程度；同時治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及期望效應。臨床醫師可確定並開出預防、對抗或阻止疾病或病症進展所需藥物之有效量。

【0087】藉助一般導則，在用於指定效應時，每一活性成分之日口服劑量將介於約0.001至約1000 mg/kg體重之間，較佳介於約0.01至約100 mg/kg體重/天之間，且最佳介於約0.1至約20 mg/kg/天之間。在一些實施

例中，化合物I可以約10 mg/天與約200 mg/天之間之劑量投與。在一些實施例中，化合物I可以以下劑量投與：約10 mg/天、15 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天、35 mg/天、40 mg/天、45 mg/天、50 mg/天、55 mg/天、60 mg/天、65 mg/天、70 mg/天、75 mg/天、80 mg/天、85 mg/天、90 mg/天、95 mg/天、100 mg/天、105 mg/天、110 mg/天、115 mg/天、120 mg/天、125 mg/天、130 mg/天、135 mg/天、140 mg/天、145 mg/天、150 mg/天、155 mg/天、160 mg/天、165 mg/天、170 mg/天、175 mg/天、180 mg/天、185 mg/天、190 mg/天、195 mg/天或200 mg/天。劑量可為所列舉範圍內之任何值或子範圍。

【0088】 端視患者之病況及預期治療效應，治療劑之給藥頻率可例如自每天一次至每天六次變化。亦即，給藥頻率可為QD，即每天一次；BID，即每天兩次；TID，即每天三次；QID，即每天四次；每天五次，或每天六次。在另一實施例中，給藥頻率可為BIW，即每週兩次；TIW，即每週三次，或QIW，即每週四次。

【0089】 端視患者之狀況及預期治療效應，治療週期可具有不投與治療劑之一段時期。如本文所用，「間隔投與」係指投與治療劑，隨後係空白日(void days)或空白週。舉例而言，治療週期可為3週長，其包括2週治療劑給藥，隨後1週不投與治療劑。在一些實施例中，治療週期可為4週長，其包括3週治療劑給藥，隨後1週不投與治療劑。

【0090】 如本文所用，術語「治療週期」意指投與化合物I之預定時間段。在一些實施例中，治療週期係三週週期，其中化合物I係在三週週期之前兩週投與。在一些實施例中，治療週期係四週週期，其中化合物I係在四週週期之前三週投與。通常，在每一治療週期結束時檢查患者以評

估療法之效應。在一些實施例中，化合物I投與達多個週期(三週或四週週期)。在一些實施例中，化合物I投與達至少一個週期(三週或四週週期)。在一些實施例中，化合物I投與達至少兩個週期(三週或四週週期)。在一些實施例中，化合物I投與達至少三個週期(三週或四週週期)。在一些實施例中，化合物I投與達至少四個週期(三週或四週週期)。在一些實施例中，化合物I投與達至少五個週期(三週或四週週期)。在一些實施例中，化合物I投與達至少六個週期(三週或四週週期)。

【0091】 在一個實施例中，每一治療週期具有約3或更多天。在另一實施例中，每一治療週期具有約3至約60天。在另一實施例中，每一治療週期具有約5至約50天。在另一實施例中，每一治療週期具有約7至約28天。在另一實施例中，每一治療週期具有28天。在一個實施例中，治療週期具有約29天。在另一實施例中，治療週期具有約30天。在另一實施例中，治療週期具有約31天。在另一實施例中，治療週期具有約一個月長之治療週期。在另一實施例中，治療週期為3週至8週之任何時間長度。在另一實施例中，治療週期為3週至6週之任何時間長度。在另一實施例中，治療週期為3週。在另一實施例中，治療週期為一個月。在另一實施例中，治療週期為4週。在另一實施例中，治療週期為5週。在另一實施例中，治療週期為6週。在另一實施例中，治療週期為7週。在另一實施例中，治療週期為8週。治療週期之持續時間可包括所列舉範圍內之任何值或子範圍，包括端點。

【0092】 如本文所用，術語「共投與 (co-administration, coadministration)」係指(a)額外治療劑及(b)化合物I或其鹽、溶劑合物、酯及/或前藥一起以協同方式投與。舉例而言，共投與可為同時投與、依

序投與、重疊投與、間隔投與、連續投與或其組合。

【0093】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案係在連續28天週期內每天一次。在一些實施例中，化合物I之每天一次給藥方案可為(但不限於) 20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天、35 mg/天、40 mg/天、45 mg/天、50 mg/天、55 mg/天、60 mg/天或65 mg/天。化合物I可以20 mg至60 mg之任何值每天一次投與。劑量可為所列舉範圍內之任何值或子範圍。

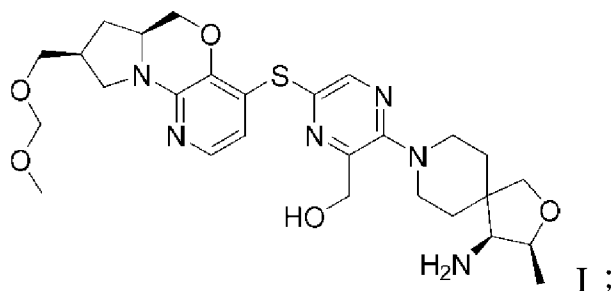
【0094】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案係在連續28天週期內每天兩次。在一些實施例中，化合物I之每天兩次給藥方案可為(但不限於) 10 mg/天、15 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天、35 mg/天、40 mg/天、45 mg/天、50 mg/天、55 mg/天、60 mg/天、65 mg/天、70 mg/天、75 mg/天、80 mg/天、85 mg/天、90 mg/天、95 mg/天、100 mg/天、105 mg/天、110 mg/天、115 mg/天、120 mg/天、125 mg/天、130 mg/天、135 mg/天、140 mg/天、145 mg/天、150 mg/天、155 mg/天或160 mg/天。式(I)化合物可以5 mg至80 mg之任何值每天兩次投與。在一些實施例中，式(I)化合物可以10 mg/天至160 mg/天之任何值投與。劑量可為所列舉範圍內之任何值或子範圍。

【0095】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在3週時期內每天投與10 mg至140 mg之任何量達兩週，隨後一週停藥。在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在3週時期內每天投與20 mg至80 mg之任何量達兩週，隨後一週停藥。

【0096】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在至少一個三週週期每天投與20 mg至120 mg之任何量達兩週，隨後一週停藥。在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在至少一個三

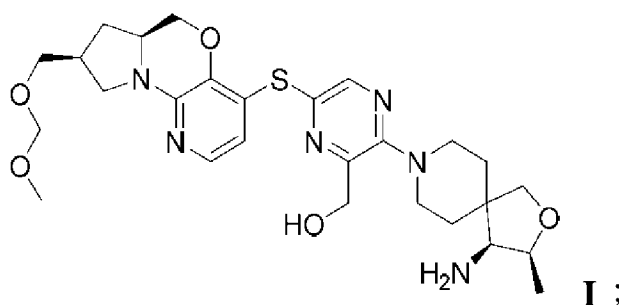
週週期每天投與20 mg至60 mg之任何量達兩週，隨後一週停藥。在一些實施例中，該治療係至少兩個週期中投與達總共至少6週。

【0097】 本文揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個三週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【0098】 本文揭示治療患者之癌症(例如結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病)之方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個三週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【0099】在一些實施例中，方法進一步包含投與西妥昔單抗 (Erbitux®，由Eli Lilly出售)。

【0100】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為20 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0101】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為25 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0102】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為30 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0103】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為35 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0104】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為40 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0105】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為45 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0106】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為50 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0107】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為55 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0108】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為60 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0109】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為65 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0110】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為70 mg，在至少

一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0111】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為75 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0112】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為80 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0113】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為85 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0114】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為90 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0115】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為95 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0116】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為100 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0117】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為105 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0118】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為110 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0119】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為115 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

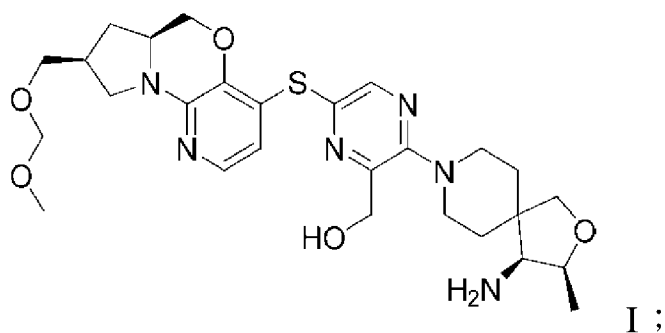
【0120】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為120 mg，在至少一個三週週期每天一次達兩週，隨後一週停藥。

【0121】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天兩次，在至少一個三週週期每天兩次投與10 mg至80 mg之任何量達兩週，隨後一週

停藥。在一些實施例中，該治療係至少兩個週期投與達總共至少六週。

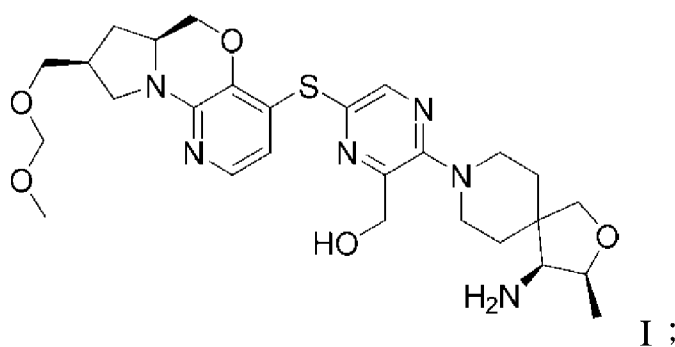
【0122】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天兩次，在至少一個三週週期每天兩次投與40 mg至120 mg之任何量達兩週，隨後一週停藥。

【0123】 本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個三週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【0124】 本文亦揭示治療患者之癌症(例如結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病)之方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以以下方式投與至少一個三週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【0125】在一些實施例中，方法進一步包含投與西妥昔單抗 (Erbitux®，由Eli Lilly出售)。

【0126】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天兩次，在至少一個三週週期每天兩次投與40 mg至80 mg之任何量達兩週，隨後一週停藥。

【0127】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為40 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0128】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為45 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0129】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為50 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0130】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為55 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0131】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為60 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0132】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為65 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0133】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為70 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0134】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為75 mg，在至少

一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0135】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為80 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0136】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為85 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0137】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為90 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0138】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為95 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0139】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為100 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0140】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為105 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0141】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為110 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

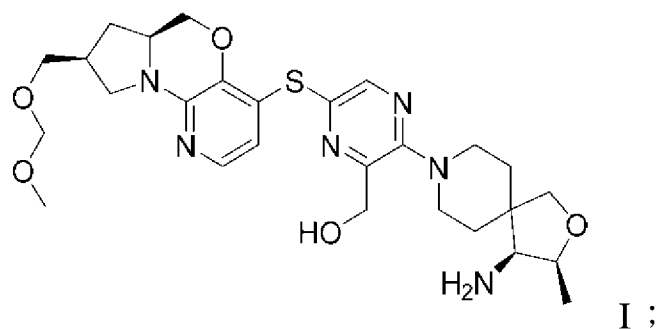
【0142】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為115 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0143】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為120 mg，在至少一個三週週期每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥。

【0144】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在至少一個四週週期每天投與10 mg至100 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在至少一個四週週期每天投與20 mg至120 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。在一些

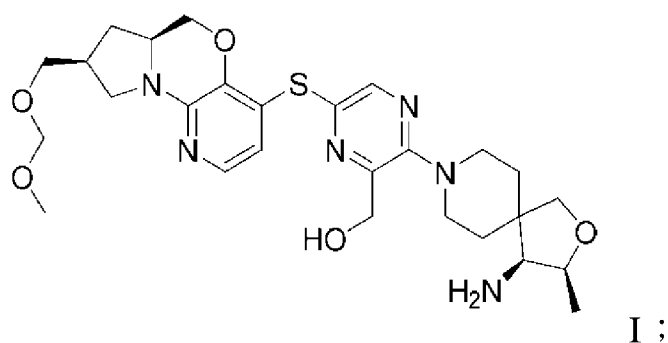
實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在至少一個四週週期每天投與20 mg至60 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天一次，在至少一個四週週期每天投與20 mg至40 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。

【0145】本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【0146】本文亦揭示治療患者之癌症(例如結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病)之方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【0147】在一些實施例中，方法進一步包含投與西妥昔單抗(Erbitux®，由Eli Lilly出售)。

【0148】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為20 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0149】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為25 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0150】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為30 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0151】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為35 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0152】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為40 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0153】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為45 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0154】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為50 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0155】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為55 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0156】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為60 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0157】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為65 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0158】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為70 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0159】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為75 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0160】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為80 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0161】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為85 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0162】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為90 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0163】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為95 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0164】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為100 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0165】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為105 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0166】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為110 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0167】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為115 mg，在至少一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0168】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為120 mg，在至少

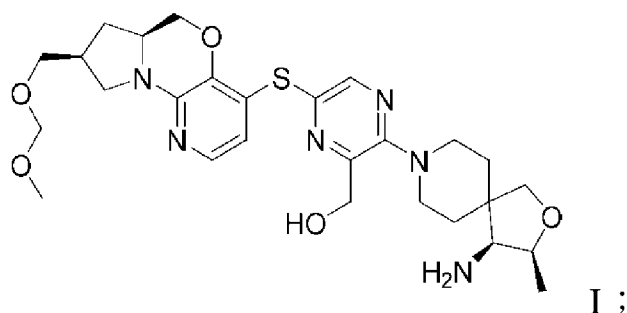
一個四週週期每天一次投與達三週，隨後一週停藥。

【0169】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天兩次，在至少一個四週週期每天兩次投與10 mg至80 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。在一些實施例中，該治療係兩個週期中投與達總共八週。

【0170】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天兩次，在至少一個四週週期每天兩次投與40 mg至120 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。

【0171】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為每天兩次，在至少一個四週週期每天兩次投與40 mg至80 mg之任何量達三週，隨後一週停藥。

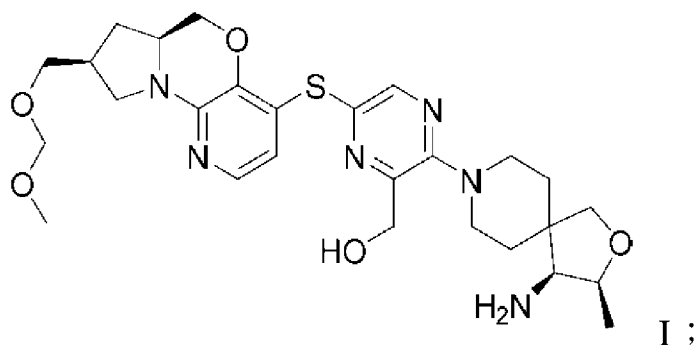
【0172】本文亦揭示藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【0173】本文亦揭示治療患者之癌症(例如結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病)之方法，其包

含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【0174】 在一些實施例中，方法進一步包含投與西妥昔單抗 (Erbitux®，由Eli Lilly出售)。

【0175】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為40 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0176】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為45 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0177】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為50 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0178】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為55 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0179】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為60 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0180】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為65 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0181】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為70 mg，在至少

一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0182】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為75 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0183】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為80 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0184】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為85 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0185】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為90 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0186】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為95 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0187】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為100 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0188】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為105 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0189】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為110 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0190】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為115 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0191】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為120 mg，在至少一個四週週期每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。

【0192】在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為在第1天及第2天每天兩次，持續四週。在一些實施例中，式(I)化合物之給藥量可為(但不

限於)每天10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg或160 mg。在一些實施例中，化合物I之給藥量可為每天兩次，在第1天及第2天自40 mg至120 mg之任何量。在一些實施例中，化合物I之給藥量可為每天兩次，在第1天及第2天自40 mg至80 mg之任何量。

【0193】 在一些實施例中，化合物I之給藥方案可為在第1天、第2天及第3天每天一次，持續四週。在一些實施例中，式(I)化合物之給藥量可為(但不限於)每天10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg或160 mg。在一些實施例中，化合物I之給藥量可為每天一次，在第1天、第2天及第3天自80 mg至200 mg之任何量。在一些實施例中，化合物I之給藥量可為每天一次，在第1天、第2天及第3天自80 mg至120 mg之任何量。

【0194】 當化合物I每週投與多次時，劑量可在一週內之任一天或幾天之組合投與。舉例而言，每週投與三次可包括在第1天、第3天及第5天；第1天、第2天及第3天；第1天、第3天及第5天等等投與。每週投與兩天可包括在第1天及第2天；第1天及第3天；第1天及第4天；第1天及第5天；第1天及第6天；第1天及第7天等等投與。

組合

【0195】在一些實施例中，方法可包括共投與至少一種細胞毒性劑。如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指抑制或防止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212及Lu之放射性同位素)；化學治療劑；生長抑制劑；酶及其片段，例如溶核酶；及毒素，例如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變體。

【0196】細胞毒性劑之實例可選自抗微管劑、鉑配位錯合物、烷基化劑、抗生素劑、拓撲異構酶II抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶I抑制劑、激素及激素類似物、信號轉導路徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管發生抑制劑、免疫治療劑、促細胞凋亡劑、LDH-A抑制劑、脂肪酸生物合成抑制劑、細胞週期信號傳導抑制劑、HDAC抑制劑、蛋白酶體抑制劑及癌症代謝抑制劑。

【0197】化學治療劑包括可用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之實例包含厄洛替尼(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®, Millennium Pharm.)、雙硫侖(disulfiram)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、嗜鹽放線菌醯胺A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG (格爾德黴素(geldanamycin))、根赤殼菌素(radicalin)、乳酸去氫酶A (LDH-A)、氟維司群(fulvestrant) (FASLODEX®, AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitinib) (SUTENT®, Pfizer/Sugen)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®, Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC®, Novartis)、非納索特(finansunate) (VATALANIB®, Novartis)、奧沙利鉑(oxaliplatin) (ELOXATIN®,

Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、雷帕黴素(Rapamycin) (西羅莫司(Sirolimus), RAPAMUNE®, Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(Lonafamib) (SCH 66336)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®, Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA®, AstraZeneca)、AG1478；烷基化劑，例如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺(cyclophosphamide)；磺酸烷基酯類，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶類(aziridines)，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)及烏瑞多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫磷醯胺及三甲基蜜胺；多聚乙醯類(acetogenins)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin) (包括托泊替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利司他汀(callystatin)；CC 1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycins) (尤其念珠藻素1及念珠藻素8)；腎上腺皮質類固醇(包括潑尼松(prednisone)及普賴蘇濃(prednisolone))；乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)；5 α -還原酶(包括非那雄胺(finasteride)及度他雄胺(dutasteride))；伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、莫西司他(mocetinostat)、尾海兔素(dolastatin)；阿地白介素(aldesleukin)、滑石倍癌黴素(talc duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼

(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustards)，例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlomaphazine)、氯磷醯胺(chlorophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二(氯乙基)胺、氧化甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，例如烯二炔類抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)，包含達內黴素A；雙膦酸鹽，例如氯膦酸鹽(clodronate)；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔類抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安麩黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycins)、c放線菌素(cactinomycin)、卡拉黴素(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素D (dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星(doxorubicin))、嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)(例如絲裂黴素C)、黴酚酸

(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫烏嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-阿紮尿苷(6 azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，例如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯；抗腎上腺劑，例如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，例如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷；胺基酮戊酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝拉布昔(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟烏胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；脛基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美坦素(maytansinoids)，例如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蔥醯

(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamrol)；硝胺丙吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蔥醌(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK® 多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecenes) (尤其T-2毒素、疣孢菌素A (verrucurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(vindesine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷類(taxoids)，例如TAXOL(紫杉醇(paclitaxel)；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE® (不含克列莫佛(Cremophor-free))、紫杉醇之白蛋白工程化奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)及TAXOTERE® (多西他賽(docetaxel)、多西紫杉醇(doxetaxel)；Sanofi-Aventis)；苯丁酸氮芥；GEMZAR® (吉西他濱(gemcitabine))；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；米托蔥醌；長春新鹼(vincristine)；NAVELBINE® (長春瑞濱(vinorelbine))；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；卡培他濱(capecitabine)(XELODA®)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲

異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，例如視黃酸；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0198】化學治療劑亦包括(i)抗激素劑，其用於調控或抑制激素對腫瘤之作用，例如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、依多昔芬(iodoxyfene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®(檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate))；(ii)芳香酶抑制劑，其抑制酶芳香酶，其調節腎上腺中之雌激素產生，例如，4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®(乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN®(依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美坦(formestane)、法曲唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏氯唑(vorozole))、FEMARA®(來曲唑(letrozole)；Novartis)，及ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(tripterelin)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、倍美力(premarin)、氟羥甲甾酮(flouxymesterone)、全反式維A酸(all transretinoic acid)、芬維A胺(fenretinide)以及曲沙他濱(troxacitabine)(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其彼等抑制信號傳導路徑中與異常細胞增殖有關之基因之表現者，例如PKC- α 、Ralf及H-Ras；(vii)核糖酶，例如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑

制劑；(viii) 疫苗，例如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及 VAXID®；PROLEUKIN®、rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，例如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；及(ix)上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0199】化學治療劑亦包括抗體，例如阿侖珠單抗(alemtuzumab)(Campath)、貝伐株單抗(bevacizumab)(AVASTIN®)；西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX®)；帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX®)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN®)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(OMNITARG®, 2C4)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®)、托西莫單抗(tositumomab)(Bexxar, Corixa)及抗體藥物偶聯物吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®)。作為藥劑與本發明化合物組合具有治療潛力之額外人類化單株抗體包括：阿泊珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、托珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、比伐珠單抗莫登素(bivatuzumab mertansine)、坎妥珠單抗莫登素(cantuzumab mertansine)、塞得利珠單抗(cedelizumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、西土珠單抗(cidfusituzumab)、西杜珠單抗(cidtuzumab)、達克珠單抗(daclizumab)、依庫珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、泛維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥株單抗(gemtuzumab)、伊珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、

莫特珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾維珠單抗(nolovizumab)、努維珠單抗(numavizumab)、歐瑞珠單抗(ocrelizumab)、奧馬珠單抗(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕考珠單抗(pascalizumab)、佩斯珠單抗(pecfusituzumab)、佩妥珠單抗(pectuzumab)、培克珠單抗(pexelizumab)、拉維珠單抗(ralivizumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、瑞利珠單抗(reslivizumab)、來利珠單抗(reslizumab)、萊維珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、希普利珠單抗(siplizumab)、索土珠單抗(sontuzumab)、泰坦他妥珠單抗(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、替非珠單抗(tefibazumab)、托珠單抗(tocilizumab)、托利珠單抗(toralizumab)、西莫白介素托卡珠單抗(tucotuzumab celmoleukin)、吐西珠單抗(tucusituzumab)、烏維珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab)、維西珠單抗(visilizumab)及抗介白素-12 (ABT-874/J695)，其係經基因修飾以識別介白素-12 p40蛋白質之重組排他性人類序列、全長IgG1 λ 抗體。

【0200】化學治療劑亦包括「EGFR抑制劑」，其係指結合或以其他方式與EGFR或其突變體形式直接相互作用且防止或減小其信號傳導活性之化合物，且另一選擇稱為「EGFR拮抗劑」。該等藥劑之實例包括結合EGFR之抗體及小分子。結合EGFR之抗體之實例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見美國專利第4,943,533號)及其變體(例如嵌合225 (C225或西妥昔單抗；ERBUTIX®)及重建人類225

(H225) (參見WO 96/40210)；IMC-11F8，一種完全人類、EGFR靶向抗體；結合II型突變體EGFR之抗體(美國專利第5,212,290號)；結合EGFR之人類化及嵌合抗體，如美國專利第5,891,996號中所闡述；及結合EGFR之人類抗體，例如ABX-EGF或帕尼單抗(Panitumumab)(參見WO98/50433, Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto等人，*Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，一種與EGF及TGF- α 二者競爭EGFR結合之針對EGFR之人類化EGFR抗體；人類EGFR抗體，HuMax-EGFR；稱為E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及E7.6.3且闡述於US 6,235,883中之完全人類抗體；MDX-447；及mAb 806或人類化mAb 806 (Johns等人，*J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004))。抗EGFR抗體可與細胞毒性劑偶聯，由此生成免疫偶聯物(例如參見EP659,439A2)。EGFR拮抗劑包括小分子，例如闡述於以下中之化合物：美國專利第5,616,582號、第5,457,105號、第5,475,001號、第5,654,307號、第5,679,683號、6,084,095號、第6,265,410號、第6,455,534號、第6,521,620號、第6,596,726號、第6,713,484號、第5,770,599號、第6,140,332號、第5,866,572號、第6,399,602號、第6,344,459號、第6,602,863號、第6,391,874號、第6,344,455號、第5,760,041號、第6,002,008號及第5,747,498號以及以下PCT公開案：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016及WO99/24037。特定小分子EGFR拮抗劑包括OSI-774 (CP-358774，埃羅替尼，TARCEVA[®])；PD 183805 (CI 1033，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺二鹽酸鹽)；ZD1839 (吉非替尼(IRESSA[®]) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹啉)；ZM 105180

((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-嘓啶并[5,4-d]嘓啶-2,8-二胺)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙重EGFR/HER2酪胺酸激酶抑制劑，例如拉帕替尼(TYKERB®，GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹啉胺)。上述參考文件中之每一者對於其所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中，用於本文之任何實施例及揭示內容。

【0201】化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，其包括前述段落中所提及之EGFR靶向藥物；小分子HER2酪胺酸激酶抑制劑，例如TAK165；CP-724,714，一種ErbB2受體酪胺酸激酶之口服選擇性抑制劑；雙重HER抑制劑，例如EKB-569，其優先結合EGFR，但抑制HER2及EGFR-過表現細胞二者；拉帕替尼(GSK572016)，一種口服HER2及EGFR酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166；泛-HER抑制劑，例如卡奈替尼(CI-1033)；Raf-1抑制劑，例如反義試劑ISIS-5132，其抑制Raf-1信號傳導；非HER靶向TK抑制劑，例如甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)；多靶向酪胺酸激酶抑制劑，例如舒尼替尼(SUTENT®)；VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，例如瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787/ZK222584)；MAPK細胞外調節激酶I抑制劑CI-1040；喹啉，例如PD 153035，4-(3-氯苯胺基)喹啉；

吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，例如CGP 59326、CGP 60261及CGP 62706；吡啶并嘧啶、4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素(curcumin)(二阿魏醯甲烷(diferuloyl methane)，4,5-雙(4-氟苯胺基)酞醯亞胺)；含有硝基噻吩部分之酪胺酸磷酸化抑制劑；PD-0183805；反義分子(例如，結合至HER-編碼核酸之彼等)；喹啉(美國專利第5,804,396號)；酪胺酸蛋白激酶抑制劑(tyrphostin)(美國專利第5,804,396號)；ZD6474；PTK-787；泛-HER抑制劑，例如CI-1033；Affinitac；甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)；PKI 166；GW2016；CI-1033；EKB-569；司馬沙尼(Semaxinib)；ZD6474；PTK-787；INC-1C11，雷帕黴素(西羅莫司，RAPAMUNE®)；或如以下專利申請案中任一者所闡述：美國專利第5,804,396號；WO 1999/09016；WO 1998/43960；WO 1997/38983；WO 1999/06378；WO 1999/06396；WO 1996/30347；WO 1996/33978；WO 1996/3397；及WO 1996/33980。上述參考文獻中之每一者對於其所有教示(包括但不限於所有方法、化合物、組合物、數據及諸如此類)均以整體引用的方式併入本文中，用於本文之任何實施例及揭示內容。

【0202】化學治療劑亦包括地塞米松(dexamethasone)、干擾素、秋水仙鹼(colchicine)、氯苯胺啶(metoprine)、環孢素(cyclosporine)、兩性黴素(amphotericin)、甲硝唑(metronidazole)、阿倫珠單抗(alemtuzumab)、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、阿米福汀(amifostine)、三氧化砷、天門冬醯胺酶、活BCG、貝伐單抗(bevacuzimab)、貝沙羅汀(bexarotene)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、地尼白介素

(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、埃羅替尼(elotinib)、非格司亭(filgrastim)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab)、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、雷利竇邁(lenalidomide)、左旋咪唑(levamisole)、美司鈉(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、苯丙酸諾龍(nandrolone)、奈拉濱(nelarabine)、諾非妥莫單抗(nofetumomab)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、維A酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑來膦酸鹽(zoledronate)及唑來膦酸及其醫藥上可接受之鹽。

【0203】化學治療劑亦包括氫化可體松(hydrocortisone)、乙酸氫化可體松、乙酸可體松(cortisone acetate)、新戊酸替可體松(tixocortol pivalate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、曲安奈德醇、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟洛奈皮質醇(flucinonide)、丙酮氟洛皮質醇(flucinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸鈉、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉、氟可龍(flucortolone)、丁酸氫化可體松-17、戊酸氫化可體松-17、二丙酸阿克羅美他松(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、二丙酸倍他米松、潑尼卡酯(prednicarbate)、丁酸氯倍他松-17 (clobetasone-17-

butyrate)、丙酸氯倍他索-17 (clobetasol-17-propionate)、己酸氟可龍、新戊酸氟可龍及乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)；免疫選擇性抗發炎性肽(ImSAID)，例如苯基丙胺酸-麩醯胺酸-甘胺酸(FEG)及其D-異構體形式(feG)；抗風濕性藥物，例如硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢素(ciclosporin) (環孢素A)、D-青黴胺(D-penicillamine)、金鹽、羥基氯喹(hydroxychloroquine)、來氟米特(leflunomide)、米諾四環素(minocycline)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；腫瘤壞死因子 α (TNF α)阻斷劑，例如依那西普(etanercept) (Enbrel)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi)；介白素1 (IL-1)阻斷劑，例如阿那白滯素(anakinra) (Kineret)；T細胞共刺激阻斷劑，例如阿巴西普(abatacept) (Orencia)；介白素6 (IL-6)阻斷劑，例如托珠單抗(tocilizumab) (ACTEMERA®)；介白素13 (IL-13)阻斷劑，例如來金珠單抗(lebrikizumab)；干擾素 α (IFN)阻斷劑，例如羅利珠單抗(Rontalizumab)； β 7整合素阻斷劑，例如rhuMAb β 7；IgE路徑阻斷劑，例如Anti-M1 prime；分泌同源三聚體LTa3及膜結合異源三聚體LTa1/ β 2阻斷劑，例如抗淋巴毒素 α (LTa)；放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²及Lu之放射性同位素)；各種試驗藥劑，例如硫鉑(thioplantin)、PS-341、苯基丁酸鹽、ET-18-OCH₃或法尼基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多酚，例如槲皮素(quercetin)、白藜蘆醇(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、茶黃素(theaflavins)、黃烷醇(flavanols)、原花青素(procyanidin)、樺木酸(betulinic acid)及其衍生物；自體吞噬抑制劑，例

如氯喹(chloroquine)； δ -9-四氫大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)； β -拉帕醌(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼；樺木酸；乙醯基喜樹鹼(acetylcamptothecin)、東莨菪素(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；替加氟(tegafur) (UFTORAL®)；貝沙羅汀(TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，例如氯膦酸鹽(clodronate) (例如 BONEFOS® 或 OSTAC®)、羥乙膦酸鹽(etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸(zoledronic acid)/唑來膦酸鹽(ZOMETA®)、阿侖膦酸鹽(alendronate) (FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(pamidronate)(AREDIA®)、替魯膦酸鹽(tiludronate) (SKELID®)或利塞膦酸鹽(risedronate) (ACTONEL®)；及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，例如THERATOPE®疫苗；哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制劑(例如塞來昔布(celecoxib)或依託昔布(etoricoxib))、蛋白酶體抑制劑(例如PS341)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib) (R11577)；奧拉菲妮(orafenib)、ABT510；Bcl-2抑制劑，例如奧利默森鈉(oblimersen sodium) (GENA SENSE®)；匹杉瓊(pixantrone)；法尼基轉移酶抑制劑，例如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636，SARASAR™)；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩者或更多者之組合，例如CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍之組合療法之縮寫)及FOLFOX (奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及甲醯四氫葉酸之治療方案之縮寫)。

【0204】化學治療劑亦包括具有鎮痛、退熱及抗發炎性效應之非類固醇抗發炎性藥物。NSAID包括酶環氧合酶之非限制性抑制劑。NSAID之特定實例包括阿斯匹林(aspirin)、丙酸衍生物(例如布洛芬(ibuprofen)、

非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普秦(oxaprozin)及萘普生(naproxen)、乙酸衍生物(例如吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac))、烯醇酸衍生物(例如吡羅昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、屈惡昔康(droxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)及伊索昔康(isoxicam))、芬那酸衍生物(例如甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid))及COX-2抑制(例如塞來昔布、依託昔布、羅美昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、羅非昔布及伐地考昔(valdecoxib))。NSAID可指示用於症狀性緩解諸如以下之病況：類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性關節病、強直性脊柱炎、牛皮癬關節炎、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、急性痛風、痛經、轉移性骨痛、頭痛及偏頭痛、手術後疼痛、由發炎及組織損傷所致之輕微至中等疼痛、發熱、腸阻塞及腎絞痛。

【0205】 在一些實施例中，化學治療劑尤其包括(但不限於)多柔比星、地塞米松、長春新鹼、環磷醯胺、氟尿嘧啶、托泊替康、干擾素、鉑衍生物、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇、多西他賽)、長春花生物鹼(例如長春鹼)、蔥環(例如多柔比星)、表鬼臼毒素(例如依託泊苷)、順鉑、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素)、胺甲喋呤、放線菌素D、尾海兔素10、秋水仙鹼、三甲曲沙、氯苯胺啶、環孢素、道諾黴素、替尼泊苷、兩性黴素、烷基化劑(例如氮芥苯丁酸)、5-氟尿嘧啶、喜樹鹼、順鉑、甲硝唑及甲磺酸伊馬替尼。在其他實施例中，本文所揭示之化合物係與生物藥劑(例如貝伐珠單抗或帕尼單抗)組合投與。

【0206】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與選自以下中之任一或多者之抗增殖或化學治療劑組合投與：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素、阿倫單抗、阿曲諾英、別嘌呤醇、六甲蜜胺、阿米福汀、阿那曲唑、三氧化砷、天冬醯胺酶、阿紫胞苷、活BCG、貝伐單抗、氟尿嘧啶、貝沙羅汀、博來黴素、硼替佐米、白消安、卡普羅酮、卡培他濱、喜樹鹼、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、氮芥苯丁酸、克拉屈濱、氮法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、放線菌素D、阿法達貝泊汀、道諾黴素、地尼白介素、右雷佐生、多西他賽、多柔比星(中性)、鹽酸多柔比星、丙酸屈他雄酮、泛艾黴素、阿法依伯汀、埃羅替尼、雌氮芥、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟達拉濱、氟維司群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗、乙酸戈舍瑞林、乙酸組胺瑞林、羥基脲、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、伊立替康、雷利竇邁、來曲唑、甲醯四氫葉酸、乙酸柳培林、左旋咪唑、洛莫司汀、乙酸甲地孕酮、美法侖、巯嘌呤、6-MP、美司鈉、胺甲喋呤、甲氧沙林、絲裂黴素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸諾龍、奈拉濱、諾非妥莫單抗、奧普瑞白介素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕利夫明、帕米膦酸、培加酶、培門冬酶、聚乙二醇非格司亭、培美曲塞二鈉、噴司他汀、哌泊溴烷、普卡黴素、吡吩姆鈉、丙卡巴肼、奎納克林、拉布立酶、利妥昔單抗、沙格司亭、索拉菲尼、鏈脲黴素、馬來酸舒尼替尼、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、羥內酯、硫鳥嘌呤、6-TG、噻替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維A酸、ATRA、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、唑來膦酸鹽或唑來膦酸。

實例

生物學分析

SHP2別位抑制分析

【0207】 SHP2具有兩個N-末端Src同源2 (SH2)結構域、一中央蛋白質-酪胺酸磷酸酶(PTP)結構域及一C-末端尾。在基礎狀態下，SHP2係自動抑制的且藉由SH2結構域與PTP結構域之間之分子間相互作用阻止受質進入催化位點。當雙-酪胺醯基-磷酸化肽結合至SHP2之SH2結構域時，PTP結構域變得可用於受質識別及反應催化，且SHP2經別位活化。SHP2催化活性可使用螢光人工受質DiFMUP量測。

【0208】 磷酸酶反應係在室溫下在384孔黑色聚苯乙烯板(Greiner Bio-One, 目錄號784076)中使用含有60 mM HEPES (pH 7.2)、75 mM NaCl、75 mM KCl、1 mM EDTA、0.05% P-20及5 mM DTT之分析緩衝液實施。

【0209】 將0.33 nM SHP2與0.5 μ M bisphos-IRS1肽(序列：H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-醯胺)及各種濃度之化合物在室溫下共培育30-60 min。然後藉由添加替代受質DiFMUP (Invitrogen, Cat# D6567, 100 μ M最終)起始反應。

【0210】 使用微板讀取儀(CLARIOstar, BMG Labtech)利用分別為340 nm及450 nm之激發及發射波長每5 min量測DiFMUP至DiFMU (6, 8-二氟-7-羥基-4-甲基-香豆素)之即時轉化，持續30 min。藉由數據之線性擬合確定起始反應速率，並使用基於對照之正規化之正規化IC₅₀回歸曲線擬合分析抑制劑劑量反應曲線。

醫藥給藥研究1

本發明化合物在具有晚期或轉移性實體腫瘤之患者中之開放標籤 1b/2期研究

研究設計

【0211】在開放標籤、多中心臨床研究中，將呈醫藥組合物形式之本發明化合物(例如化合物I)係作為單一療法投與給具有實體腫瘤之患者，該等實體腫瘤具有特定分子改變。在篩選期後，入選合格個體並利用包含化合物I之醫藥組合物作為單一療法進行治療，直至疾病進展、不可接受毒性或符合停止治療之另一準則。

【0212】該研究將評估當作為單一療法投與時本發明化合物之遞增劑量之安全性及耐受性；測定當作為單一療法投與時該化合物之最大耐受劑量(MTD)及/或推薦劑量(RD)；表徵當作為單一療法投與時該化合物之藥物動力學(PK)輪廓；及評估當作為單一療法投與時之抗腫瘤活性。

結果量測

【0213】欲評估之主要結果量測：(1) 劑量限制性毒性(DLT) (基於所觀察之毒性) (2) 最大耐受劑量(MTD) (基於所觀察之毒性) (3) 推薦劑量(RD) (基於所觀察之毒性) (4) 不良事件(AE) (治療緊急AE及嚴重AE之發生率及嚴重程度) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月) (5) 血漿濃度(C_{max}) (時間訊框：研究日直至第29天) (6) 達成C_{max}之時間(T_{max}) (時間訊框：研究日直至第29天) (7) 曲線下面積(本發明化合物之血漿濃度-時間曲線下之面積) (8) 半衰期(時間訊框：研究第1天直至第29天)。

【0214】欲評估之次要結果量測：(9) 客觀反應率(ORR) (基於根據RECIST 1.1版本之放射照相成像之評價) (時間訊框：自第一次給藥開始

評價，直至24個月) (10) 反應之持續時間(DOR) (基於根據RECIST 1.1版本之放射照相成像之評價) (11) 反應之時間(TTR) (基於根據RECIST 1.1版本之放射照相成像之評價) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月)。

【0215】 其他預先規定之結果量測：(12) 藥效學評價(藉由IHC或免疫螢光評價PBMC或腫瘤組織中之磷酸化ERK (pERK)抑制) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月)。

合格性

【0216】 *納入準則*：(1) 年齡 \geq 18歲 (2) 願意且能夠給出書面知情同意書 (3) 組織學或細胞學證實為晚期或轉移性實體腫瘤 (4) 目前尚無可用於患者之腫瘤組織學及/或分子生物標記輪廓之可用標準全身性療法；或標準療法係不可忍受、無效或不可獲得的 (5) 能夠吞嚥口服藥劑 (6) 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)為0或1 (7) 足夠的心血管、血液、肝臟及腎臟功能 及(7) 願意遵守所有協議要求之訪視、評價及程序。

【0217】 *排除準則*：(1) 先前曾用SHP2抑制劑治療 (2) 記錄有PTPN11突變 (3) 接受另一研究療法或在第一劑量之四週內參與研究藥劑之研究 (4) 在第1週期第1天之7天內接受既往姑息性輻射 (5) 具有原發性中樞神經系統疾病或已知活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎 (6) 可影響藥物吸收之既往手術或胃腸功能障礙 (7) 活動性、臨床上有意義之間質性肺疾病或肺炎 (8) 在第一劑量前12週內有血栓栓塞性或腦血管事件病史 (9) 有視網膜靜脈阻塞(RVO)之歷史或當前證據或RVO之當前風險因素 (10) 具有任何潛在醫學病況、精神病況或社會狀況，在研究者看來，將會損害

按照方案進行之研究投與或損害對AE之評價及(11) 懷孕或哺乳或預期在預計之試驗持續時間內懷孕或生育。

【0218】 每天一次連續給藥(QD)之劑量為20 mg至60 mg QD、40 mg QD、60 mg QD。每天兩次連續給藥(BID)之劑量為20 mg至80 mg。QD或BID之計劃給藥時間表為兩週給藥/一週停藥(21天排程表)及三週給藥/一週停藥(28天排程表)；一週三次(D1D3D5 TIW)，例如第1天、第3天及第5天；一天兩次/一週兩次，例如第1天及第2天(BID-D1D2-BIW)。

醫藥給藥研究2

化合物1與其他抗癌療法之組合在具有晚期或轉移性實體腫瘤之患者中之開放標籤1b/2期研究

研究設計

【0219】 在開放標籤、多中心臨床研究中，將呈醫藥組合物形式之化合物1與其他癌症療法(例如西妥昔單抗)之組合投與給具有實體腫瘤之患者，該等實體腫瘤具有特定分子改變。在篩選期後，入選合格個體並利用包含式I化合物及另一抗癌療法之醫藥組合物進行治療，直至疾病進展、不可接受毒性或符合停止治療之另一準則。

【0220】 該研究將評估當與其他癌症療法組合投與時化合物1之遞增劑量之安全性及耐受性；測定當與其他癌症療法組合投與時該化合物1之最大耐受劑量(MTD)及/或推薦劑量(RD)；表徵當與其他癌症療法組合投與時該化合物之藥物動力學(PK)輪廓；及評估當與其他癌症療法組合投與時之抗腫瘤活性。

結果量測

【0221】欲評估之主要結果量測：(1) 劑量限制性毒性(DLT) (基於所觀察之毒性) (2) 最大耐受劑量 (MTD) (基於所觀察之毒性) (3) 推薦劑量(RD) (基於所觀察之毒性) (4) 不良事件(AE) (治療緊急AE及嚴重AE之發生率及嚴重程度) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月) (5) 血漿濃度(Cmax) (時間訊框：研究日直至第29天) (6) 達成Cmax之時間(Tmax) (時間訊框：研究日直至第29天) (7) 曲線下面積 (本發明化合物之血漿濃度-時間曲線下之面積) (8) 半衰期(時間訊框：研究第1天直至第29天)。

【0222】欲評估之次要結果量測：(9) 客觀反應率(ORR) (基於根據RECIST 1.1版本之放射照相成像之評價) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月) (10) 反應之持續時間(DOR) (基於根據RECIST 1.1版本之放射照相成像之評價) (11) 反應之時間(TTR) (基於根據RECIST 1.1版本之放射照相成像之評價) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月)。

其他預先規定之結果量測：(12) 藥效學評價(藉由IHC或免疫螢光評價PBMC或腫瘤組織中之磷酸化ERK (pERK)抑制) (時間訊框：自第一次給藥開始評價，直至24個月)。

合格性

【0223】納入準則：(1) 年齡 \geq 18歲 (2) 願意且能夠給出書面知情同意書 (3) 組織學或細胞學證實為晚期或轉移性實體腫瘤 (4) 目前尚無可用於患者之腫瘤組織學及/或分子生物標記輪廓之可用標準全身性療法；或標準療法係不可忍受、無效或不可獲得的 (5) 能夠吞嚥口服藥劑 (6) 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態(ECOG PS)為0或1 (7) 足夠的心血

管、血液、肝臟及腎臟功能及(7) 願意遵守所有協議要求之訪視、評價及程序。

【0224】排除準則：(1) 先前曾用SHP2抑制劑治療 (2) 記錄有PTPN11突變 (3) 接受另一研究療法或在第一劑量之4週內參與研究藥劑之研究 (4) 在第1週期第1天之7天內接受既往姑息性輻射 (5) 具有原發性中樞神經系統疾病或已知活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎 (6) 可影響藥物吸收之既往手術或胃腸功能障礙 (7) 活動性、臨床上有意義之間質性肺疾病或肺炎 (8) 在第一劑量前12週內有血栓栓塞性或腦血管事件病史 (9) 有視網膜靜脈阻塞(RVO)之歷史或當前證據或RVO之當前風險因子 (10) 具有任何潛在醫學病況、精神病況或社會狀況，在研究者看來，將會損害按照方案進行之研究投與或損害對AE之評價及(11) 懷孕或哺乳或預期在預計之試驗持續時間內懷孕或生育。

【0225】HPV陰性、頭頸部鱗狀細胞癌：較佳給藥時間表係化合物1以40 mg至120 mg (40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在四週週期內每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。額外給藥時間表係如下：
1) 化合物1以40 mg至120 mg (40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在三週週期內每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥；2) 化合物1以20 mg至120 mg (20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在四週週期內每天一次投與達三週，隨後一週停藥；及3) 化合物1以20 mg至120 mg (20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在三週週期內每天一次投與達兩週，隨後一週停藥。西妥昔單抗之給藥係每週一次或每隔一周給藥。

【0226】wtKRAS/wtNRAS/wtBRAF結腸直腸癌：較佳給藥時間表係

化合物1以40 mg至120 mg (40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在四週週期內每天兩次投與達三週，隨後一週停藥。額外給藥時間表係如下：1) 化合物1以40 mg至120 mg (40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在三週週期內每天兩次投與達兩週，隨後一週停藥；2) 化合物1以20 mg至120 mg (20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在四週週期內每天一次投與達三週，隨後一週停藥；及3) 化合物1以20 mg至120 mg (20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、100 mg及120 mg)之量在三週週期內每天一次投與達兩週，隨後一週停藥。西妥昔單抗之給藥係每週一次或每隔一周給藥。

調配物實例

【0227】 以下係含有本發明化合物之代表性醫藥調配物。

錠劑調配物

【0228】 將以下成分緊密地混合並壓製成單刻痕錠劑。

成分	數量/錠劑(mg)
本揭示內容化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

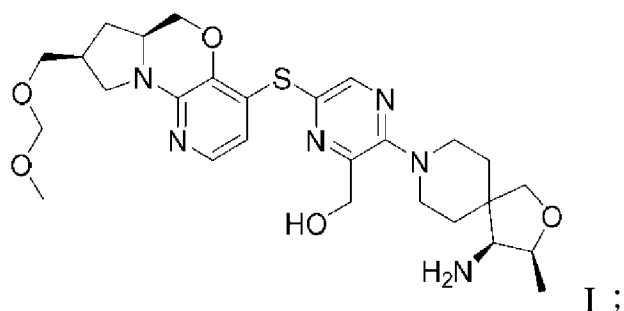
膠囊調配物

【0229】 將以下成分緊密地混合並加載至硬殼明膠膠囊中。

成分	數量/膠囊(mg)
本揭示內容化合物	200
噴霧乾燥之乳糖	148
硬脂酸鎂	2

可注射調配物

【0230】於2% HPMC中之本揭示內容化合物(例如化合物1)，於DI
水中之1% Tween 80，pH 2.2，利用MSA補足至至少20 mg/mL。



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天一次投與20 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【請求項4】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與20 mg至60 mg之量。

【請求項5】

如請求項2至4中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與20 mg至40 mg之量。

【請求項6】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與20 mg之量。

【請求項7】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與25 mg之量。

【請求項8】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與30 mg之量。

【請求項9】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與35 mg之量。

【請求項10】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與40 mg之量。

【請求項11】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與45 mg之量。

【請求項12】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與50 mg之量。

【請求項13】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與55 mg之量。

【請求項14】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與60 mg之量。

【請求項15】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與65 mg之量。

【請求項16】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與70 mg之量。

【請求項17】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與75 mg之量。

【請求項18】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與80 mg之量。

【請求項19】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與85 mg之量。

【請求項20】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與90 mg之量。

【請求項21】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與95 mg之量。

【請求項22】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與100 mg之量。

【請求項23】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與105 mg之量。

【請求項24】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天

一次投與110 mg之量。

【請求項25】

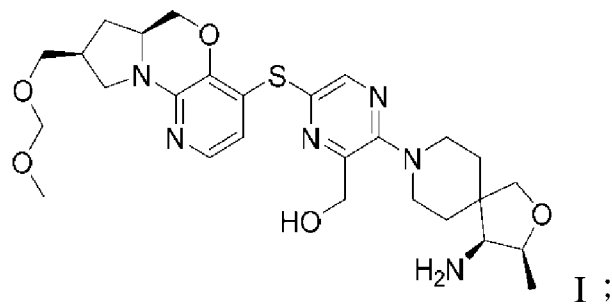
如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與115 mg之量。

【請求項26】

如請求項2或3之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天一次投與120 mg之量。

【請求項27】

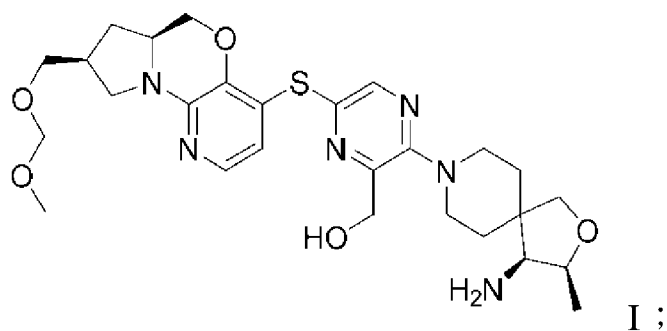
一種藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個三週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達兩週，隨後一週停藥。

【請求項28】

一種藉由抑制患者SHP2之可治療疾病的治療方法，其包含向該患者投與治療有效量之化合物I：



或其醫藥上可接受之鹽；其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽以以下方式投與至少一個四週週期：每天兩次投與40 mg至120 mg之量達三週，隨後一週停藥。

【請求項29】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與40 mg至80 mg之量。

【請求項30】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與40 mg之量。

【請求項31】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與45 mg之量。

【請求項32】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與50 mg之量。

【請求項33】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與55 mg之量。

【請求項34】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與60 mg之量。

【請求項35】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與65 mg之量。

【請求項36】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與70 mg之量。

【請求項37】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與75 mg之量。

【請求項38】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與80 mg之量。

【請求項39】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與85 mg之量。

【請求項40】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與90 mg之量。

【請求項41】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與95 mg之量。

【請求項42】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與100 mg之量。

【請求項43】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與105 mg之量。

【請求項44】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與110 mg之量。

【請求項45】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與115 mg之量。

【請求項46】

如請求項27或28之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次投與120 mg之量。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽投與達至少兩個三週或四週週期。

【請求項48】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽投與達至少三個三週或四週週期。

【請求項49】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之

鹽投與達至少四個三週或四週週期。

【請求項50】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽投與達至少五個三週或四週週期。

【請求項51】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽投與達至少六個三週或四週週期。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成醫藥組合物。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成口服組合物。

【請求項54】

如請求項1至53中任一項之方法，其中該疾病係癌症。

【請求項55】

如請求項54之方法，其中該癌症係結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、胰臟癌、胰臟導管腺癌、黑色素瘤、脂肪肉瘤、神經胚細胞瘤、青少年骨髓單核球性白血病或急性骨髓性白血病。

【請求項56】

如請求項1至53中任一項之方法，其中該疾病係努南氏症候群(N Noonan syndrome)或豹皮症候群(Leopard syndrome)。