



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I726363 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：108125814 (22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 22 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/505 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01) *C07D407/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/07/31 中國大陸 201810859424.1

(71) 申請人：大陸商蘇州亞盛藥業有限公司 (中國大陸) (CN)
 中國大陸

(72) 發明人：楊 大俊 (US)；翟 一帆 (US)；方 東 (US)；王光鳳 (CN)

(74) 代理人：蔡清福；蔡馭理

(56) 參考文獻：
 WO 2018/044767A2
 1、Jaebong Jang et al, "Discovery of a Potent Dual ALK and EGFR T790M Inhibitor", Eur J Med Chem. 2017 August 18; 136: 497-510.

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 52 頁

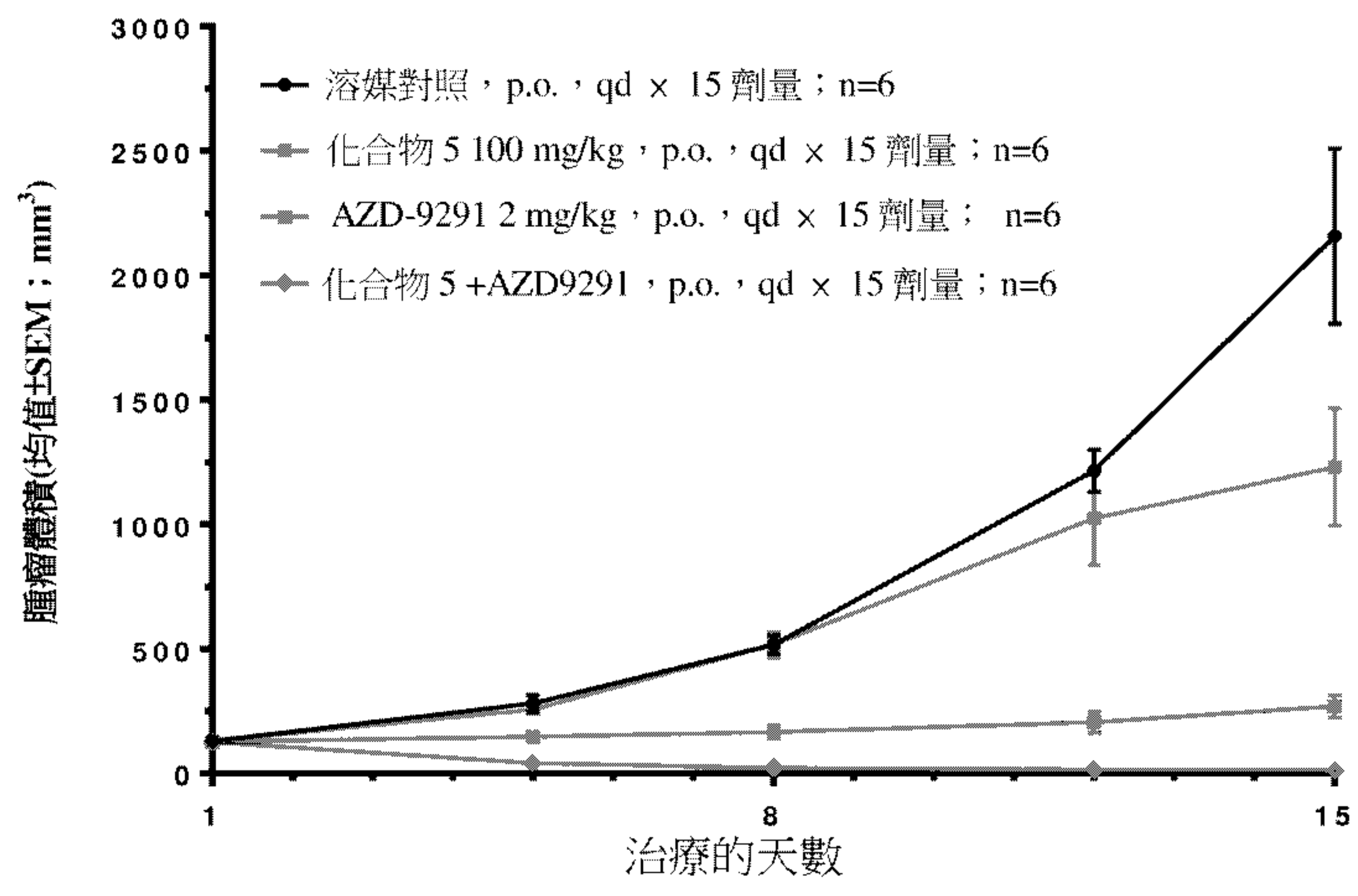
(54) 名稱

FAK/ALK/ROS1 抑制劑與 EGFR 抑制劑的組合治療癌症的方法

(57) 摘要

本發明屬生物醫藥領域，並具體涉及治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的方法，該方法包括向該個體給藥治療有效量的 FAK 抑制劑、ALK 抑制劑和 ROS1 抑制劑中的一種或多種以及治療有效量的 EGFR 抑制劑。本發明還涉及包含 FAK 抑制劑、ALK 抑制劑和 ROS1 抑制劑中的一種或多種以及 EGFR 抑制劑的藥物組合物或藥盒。

指定代表圖：



第 3 圖



I726363

【發明摘要】

【中文發明名稱】 FAK/ALK/ROS1抑制劑與EGFR抑制劑的組合治療癌症的方法

【中文】

本發明屬生物醫藥領域，並具體涉及治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的方法，該方法包括向該個體給藥治療有效量的FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及治療有效量的EGFR抑制劑。本發明還涉及包含FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及EGFR抑制劑的藥物組合物或藥盒。

【指定代表圖】 第3圖

【發明說明書】

【中文發明名稱】 FAK/ALK/ROS1抑制劑與EGFR抑制劑的組合治療癌症的方法

【技術領域】

【0001】本發明屬生物醫藥領域，並具體涉及治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的方法，該方法包括向該個體給藥治療有效量的FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及治療有效量的EGFR抑制劑。本發明還涉及包含FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及EGFR抑制劑的藥物組合物或藥盒。

【先前技術】

【0002】肺癌是全球最常見的惡性腫瘤之一，其為我國發病率、死亡率第一的癌症。在過去三十年中，我國肺癌發病增長率高達465%，且死亡率接近發病率，約占全球比重40%。非小細胞肺癌(NSCLC)約占肺癌的80%-85%。與小細胞肺癌相比，非小細胞肺癌惡化程度較低，擴散相對較晚，但大多數患者(~75%)發現時已處於中晚期且復發率高，5年生存率低於54%。

【0003】EGFR突變、ALK重排及ROS1突變是NSCLC中最常見的驅動基因。ALK及ROS1突變的機率約為5-7%。EGFR突變與30%的NSCLC相關，亞裔可高達60%。多種針對突變的分子靶向藥物已在臨床使用。目前上市針對EGFR突變的靶向藥物包括：一代針對19、21外顯子突變的埃克替尼(icotinib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)；二代針對8、20號外顯子突變的阿法替尼(afatinib)及三代針對T790M突變的奧希替尼(osimertinib,

在本文中也可稱作AZD9291)。針對ALK突變的靶向藥物包括：一代靶向藥物克唑替尼(crizotinib)，二代靶向藥色瑞替尼(ceritinib)、艾樂替尼(alectinib)、布格替尼(brigatinib)及三代的靶向藥物勞拉替尼(lorlatinib)等。但靶向藥物耐藥性多出現於用藥後1年左右。克服靶向藥物的耐藥性，或推遲耐藥時間是藥物研發的主要目標。

【發明內容】

【0004】在一個方面中，本發明提供治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的方法，該方法包括向該個體給藥治療有效量的FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及治療有效量的EGFR抑制劑。

【0005】在另一方面中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種在製備用於與EGFR抑制劑組合來治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的藥物中的用途。

【0006】在另一方面中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種，其用於與EGFR抑制劑組合來治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移。

【0007】在另一方面中，本發明提供藥物組合物，其包含FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種和EGFR抑制劑以及藥學上可接受的載體。

【0008】在另一方面中，本發明提供藥盒，其包含：
(a) 位於第一容器中的第一組分，該第一組分包含FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種和任選存在的藥學上可接受的載體；

- (b) 位於第二容器中的第二組分，該第二組分包含EGFR抑制劑和任選存在的藥學上可接受的載體；以及
- (c) 任選存在的說明書。

【圖式簡單說明】

【0009】第1圖. 化合物5與EGFR抑制劑的聯合用藥增強對NCI-H1975腫瘤細胞增殖的抑制作用。

第2圖. 化合物5與AZD9291 (奧希替尼)或阿法替尼聯合用藥在人NCI-H1975肺癌小鼠異種移植瘤模型中的協同抗腫瘤作用。

第3圖. 化合物5與AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥在攜帶EGFR^{T790M}-突變的人肺癌NCI-H1975異種移植瘤模型中的協同抗腫瘤作用。

第4圖. 化合物5與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥和defactinib與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥在人NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較。

第5圖. 化合物5與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥和恩沙替尼 (Ensartinib) 與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥在人NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較。

第6圖. 化合物5與艾維替尼聯合用藥和恩沙替尼 (Ensartinib) 與艾維替尼聯合用藥在人NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較。

第7圖. 化合物5與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥和化合物5與艾維替尼聯合用藥在人NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較。

【實施方式】

【0010】 除非在下文中另有定義，本文中所用的所有技術術語和科學術語的含義意圖與本領域技術人員通常所理解的相同。提及本文中使用的技術

意圖指在本領域中通常所理解的技術，包括那些對本領域技術人員顯而易見的技術的變化或等效技術的替換。雖然相信以下術語對於本領域技術人員很好理解，但仍然闡述以下定義以更好地解釋本發明。

【0011】如本文中所使用，術語“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它變體形式為包含性的(*inclusive*)或開放式的，且不排除其它未列舉的元素或方法步驟。

【0012】如本文中所使用，“FAK”指局部黏著斑激酶(*focal adhesion Kinase*)，“FAK抑制劑”是指對FAK具有抑制作用的藥劑。在一些實施方案中，該FAK抑制劑還對於其它一種或多種靶點(例如ALK及/或ROS1)具有抑制作用。

【0013】如本文中所使用，“ALK”指間變性淋巴瘤激酶(*anaplastic lymphoma kinase*)，“ALK抑制劑”是指對ALK具有抑制作用的藥劑。在一些實施方案中，該ALK抑制劑還對於其它一種或多種靶點(例如FAK及/或ROS1)具有抑制作用。

【0014】如本文中所使用，“ROS1”是一種人體內由ROS1原癌基因編碼的酪氨酸蛋白激酶，“ROS1抑制劑”是指對ROS1具有抑制作用的藥劑。在一些實施方案中，該ROS1抑制劑還對於其它一種或多種靶點(例如FAK及/或ALK)具有抑制作用。

【0015】如本文中所使用，“EGFR抑制劑”指可選擇性地、有效地抑制攜帶某種突變形式的表皮生長因子受體(EGFR)的藥劑。

【0016】如本文中以其自身或作為另一基團的一部分所使用，術語“烷基”是指未取代的直鏈或支鏈脂族烴，其包含1-12個碳原子(即C₁₋₁₂烷基)或者所指明的碳原子數目，例如諸如甲基的C₁烷基、諸如乙基的C₂烷基、諸如正丙基或異丙基的C₃烷基、諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基的C₁₋₃烷基等。

在一個實施方案中，該烷基為C₁₋₄烷基。C₁₋₁₂烷基的非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、異丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。示例性的C₁₋₄烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基和異丁基。

【0017】如本文中以其自身或作為另一基團的一部分所使用，術語“環烷基”是指飽和和部分不飽和(包含一個或兩個雙鍵)的環狀脂族烴，其包含具有3-12個碳原子或者所指明的碳原子數目的1或2個環(即C₃₋₁₂環烷基)。在一個實施方案中，該環烷基具有兩個環。在一個實施方案中，該環烷基具有一個環。在另一實施方案中，該環烷基選自C₃₋₈環烷基。在另一實施方案中，該環烷基選自C₃₋₆環烷基。環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降冰片基、十氫化萘基、金剛烷基、環己烯基和環戊烯基。

【0018】如本文中以其自身或作為另一基團的一部分所使用，術語“雜環”或“雜環基”是指飽和或部分不飽和(例如包含一個或兩個雙鍵)環狀基團，其包含具有3-14個環成員的1、2或3個環(即3-14元雜環基)，其中環中之一的至少一個碳原子被雜原子代替。各個雜原子獨立地選自氧、硫(包括亞磺和磺)及/或氮原子(其可以是氧化的或季銨化的)。術語“雜環基”意指包括其中環中的-CH₂-被-C(=O)-代替的基團，例如環狀脲基(諸如2-咪唑烷酮)和環狀醯胺基團(諸如β-內醯胺、γ-內醯胺、δ-內醯胺、ε-內醯胺)和呱嗪-2-酮。在一個實施方案中，該雜環基為包含1個環和1或2個氧及/或氮原子的3-8元環狀基團。在一個實施方案中，該雜環基為包含1個環和1或2個氧及/或氮原子的4、5或6元環狀基團。在一個實施方案中，該雜環基為包含1個環和1或2個氧及/或氮原子的4或6元環狀基團。該雜環基可藉由任意可用的碳或氮原子連接至分子的其餘部分。雜環基的非限制性實例包括二噁烷基、四

氫吡喃基、2-氧代吡咯烷-3-基、呱嗪-2-酮、呱嗪-2,6-二酮、2-咪唑烷酮、呱啶基、嗎啉基、呱嗪基、吡咯烷基和二氫吲哚基。

【0019】如本文中所使用，術語“對映體過量”或“ee”是指一種對映異構體相對於另一種對映異構體存在多少的量度。對於R和S對映異構體的混合物，百分比對映異構體過量定義為 $|R - S| * 100$ ，其中R和S為混合物中各自的摩爾或重量份數，其中 $R + S = 1$ 。在知道手性物質的旋光度後，百分比對映體過量定義為 $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$ ，其中 $[\alpha]_{\text{obs}}$ 為對映異構體混合物的旋光度， $[\alpha]_{\text{max}}$ 為純對映異構體的旋光度。可使用多種分析技術測定對映體過量，包括NMR波譜法、手性柱色譜法或旋光法。本發明中的化合物可具有約70%或更高的ee，例如約80%或更高、90%或更高、91%或更高、92%或更高、93%或更高、94%或更高、95%或更高、96%或更高、97%或更高、98%或更高或者99%或更高。

【0020】如本文中所使用，術語“藥學上可接受的鹽”包括化合物的酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0021】適合的酸加成鹽由形成無毒鹽的酸來形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬氨酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己氨磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽(naphthylate)、2-萘磺酸鹽、烟酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦谷氨酸鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及昔萘酸鹽(xinofate)。

【0022】適合的鹼加成鹽由形成無毒鹽的鹼來形成。實例包括鋁鹽、精氨酸鹽、苜星青黴素鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、甘氨酸鹽、賴氨酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、氨丁三醇鹽及鋅鹽。

【0023】適合的鹽的綜述參見 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用於製備本發明的化合物的藥學上可接受的鹽的方法為本領域技術人員已知的。

【0024】如本文中所使用，術語“溶劑合物”是本發明的化合物與溶劑分子的組合、物理結合及/或溶劑化，例如二溶劑合物、單溶劑合物或半溶劑合物，其中溶劑分子與本發明的化合物的比率分別為約2:1、約1:1或約1:2。該物理結合涉及不同程度的離子化和共價鍵合(包括氫鍵鍵合)。在某些情況中(諸如當一個或多個溶劑分子摻入結晶固體的晶格中)，可將溶劑合物分離。因此，溶劑合物涵蓋溶液相和可分離的溶劑合物。本發明的化合物可呈用藥學上可接受的溶劑(諸如水、甲醇和乙醇)的溶劑化形式，並且本申請意圖涵蓋本發明的化合物的溶劑化和非溶劑化形式。

【0025】一種類型的溶劑化物為水合物。“水合物”涉及溶劑合物的特定子集，其中溶劑分子為水。溶劑合物通常可以藥理學等同物的形式發揮作用。溶劑合物的製備是本領域已知的，參見例如M. Caira等人, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)，其記載用乙酸乙酯和用水製備氟康唑的溶劑合物。溶劑合物、半溶劑合物、水合物等的類似製備描述於van Tonder等人, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004)以及A.L. Bingham等人, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)中。溶劑合物的代表性、非限制性製備方法涉及將本發明的化合物在期望的溶劑(有機溶劑、水或其混合物)中於高於20°C至約25°C的溫度下溶解，然後將溶液以足以形成晶體的速率冷卻，並藉由已

知的方法(例如過濾)分離晶體。可使用分析技術(諸如紅外光譜法)確證溶劑存在於溶劑合物的晶體中。

【0026】 本發明中“藥學上可接受的載體”是指與治療劑一同給藥的稀釋劑、輔劑、賦形劑或媒介物，並且其在合理的醫學判斷的範圍內適於接觸人類及/或其它動物的組織而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應或與合理的益處/風險比相應的其它問題或並發症。

【0027】 在本發明的藥物組合物或藥盒中可使用的藥學上可接受的載體包括但不限於無菌液體，例如水和油，包括那些石油、動物、植物或合成來源的油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。當該藥物組合物藉由靜脈內給藥時，水是示例性載體。還可以使用生理鹽水和葡萄糖及甘油水溶液作為液體載體，特別是用於注射液。適合的藥物賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽糖、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。該藥物組合物還可以視需要包含少量的濕潤劑、乳化劑或pH緩衝劑。口服製劑可以包含標準載體，如藥物級的甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。適合的藥學上可接受的載體的實例如在Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

【0028】 本發明的藥物組合物及藥盒中的各組分可以系統地作用及/或局部地作用。為此目的，它們可以適合的途徑給藥，例如藉由注射(如靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌內注射，包括滴注)或經皮給藥；或藉由口服、含服、經鼻、透黏膜、局部、以眼用製劑的形式或藉由吸入給藥。

【0029】 對於這些給藥途徑，可以適合的劑型給藥本發明的藥物組合物及藥盒中的各組分。

【0030】該劑型包括但不限於片劑、膠囊劑、錠劑、硬糖劑、散劑、噴霧劑、乳膏劑、軟膏劑、栓劑、凝膠劑、糊劑、洗劑、軟膏劑、水性混懸劑、可注射溶液劑、酞劑、糖漿劑。

【0031】本文所用的術語“容器”為用於容納藥物組分的容器。此容器可用於製備、儲存、運輸及/或獨立/批量銷售，其意圖涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如用於乳膏製品)，或者用於製備、容納、儲存或分配藥物產品的任何其它容器。

【0032】本文所用的術語“說明書”為插頁、標籤、標示等，其列舉了與位於該容器內的藥物組分相關的資訊。所列出的資訊通常由管轄待銷售該製品的區域的管理機構(例如美國食品與藥品管理局)決定。較佳該包裝說明書具體列出了該藥物組分獲准用於的適應症。該包裝說明書可由任何材料製成，可從該材料上讀取包含於其中或其上的資訊。較佳該包裝說明書為可印刷材料(例如紙、塑膠、卡紙板、箔、膠黏紙或塑膠等)，其上可形成(例如印刷或施塗)所需資訊。

【0033】如本文中所使用的術語“有效量”指被給藥後會在一定程度上緩解所治療病症的一或多種症狀的活性成分的量。

【0034】如本文所使用的“個體”包括人或非人動物。示例性人個體包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人個體(稱為患者)或正常個體。本發明中“非人動物”包括所有脊椎動物，例如非哺乳動物(例如鳥類、兩栖動物、爬行動物)和哺乳動物，例如非人靈長類、家畜及/或馴化動物(例如綿羊、犬、貓、乳牛、豬等)。

【0035】如本文中所使用，“癌症轉移”是指從其初始部位擴散(轉移)到身體另一區域的癌症。幾乎所有的癌症都具有擴散的潛能。是否會發生轉移取決於多個腫瘤細胞因素(包括癌症的類型、腫瘤細胞的成熟(分化)程度、所

在位置和癌症已存在多長時間，以及其它未完全瞭解的因素)之間複雜的相互作用。轉移擴散有三種方式-從腫瘤到周圍組織的局部擴展、藉由血流到達遠處的部位或藉由淋巴系統到達鄰近或遠處的淋巴結。每種癌症都可具有代表性的擴散途徑。腫瘤是根據原發部位命名的(例如，已擴散到腦的乳腺癌被稱為轉移至腦的轉移性乳腺癌)。

【0036】如本文中所使用，“耐藥”是指對化學療法獲得耐藥性的癌細胞。癌細胞可藉由一系列機制獲得對化學療法的耐藥性，包括藥物靶點的突變或過表達、藥物的失活或藥物從細胞消除。

治療方法和用途

【0037】在一個實施方案中，本發明提供治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的方法，該方法包括向該個體給藥治療有效量的FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及治療有效量的EGFR抑制劑。

【0038】在另一實施方案中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種在製備用於與EGFR抑制劑組合來治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的藥物中的用途。

【0039】在另一實施方案中，本發明提供EGFR抑制劑在製備用於與FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種組合來治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的藥物中的用途。

【0040】在另一實施方案中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種在製備用於治療、遏制正在用包含EGFR抑制劑的癌症療法進行治療的個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的藥物中的用途。

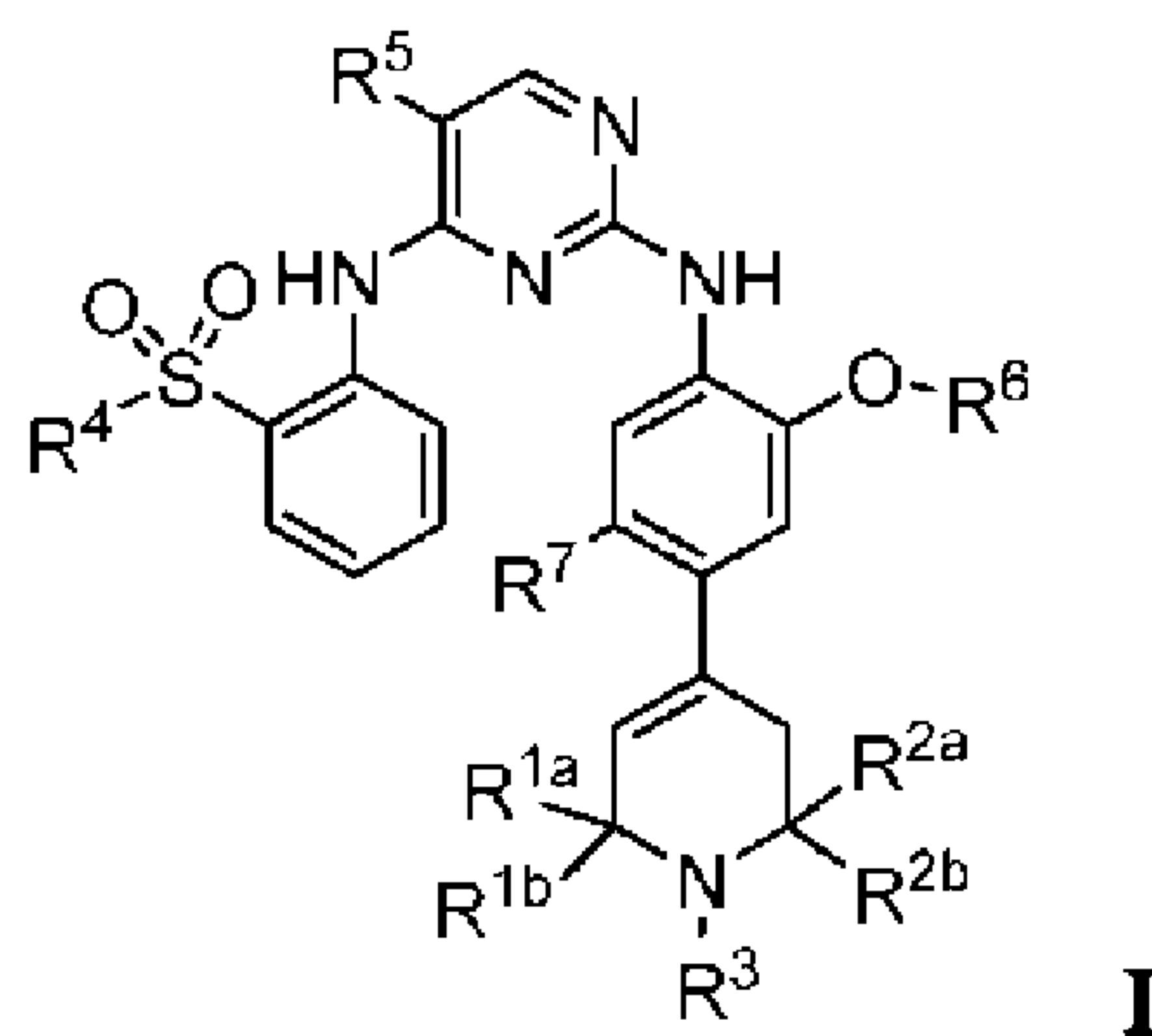
【0041】在另一實施方案中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種，其用於與EGFR抑制劑組合來治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移。

【0042】在另一實施方案中，本發明提供EGFR抑制劑，其用於與FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種組合來治療、遏制個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移。

【0043】在另一實施方案中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種，其用於治療、遏制正在用包含EGFR抑制劑的癌症療法進行治療的個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移。

【0044】在較佳實施方案中，該ALK抑制劑為克唑替尼、色瑞替尼、艾樂替尼、Ensartinib、布格替尼或勞拉替尼，或者該ALK抑制劑為如WO 2018/044767 (將其藉由援引加入本文)中所記載的ALK抑制劑。

【0045】在較佳實施方案中，該ALK抑制劑為式I的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：



其中：

R^{1a} 和 R^{1b} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基；

R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基；

R^3 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基和4-8元雜環基；

R^4 選自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；

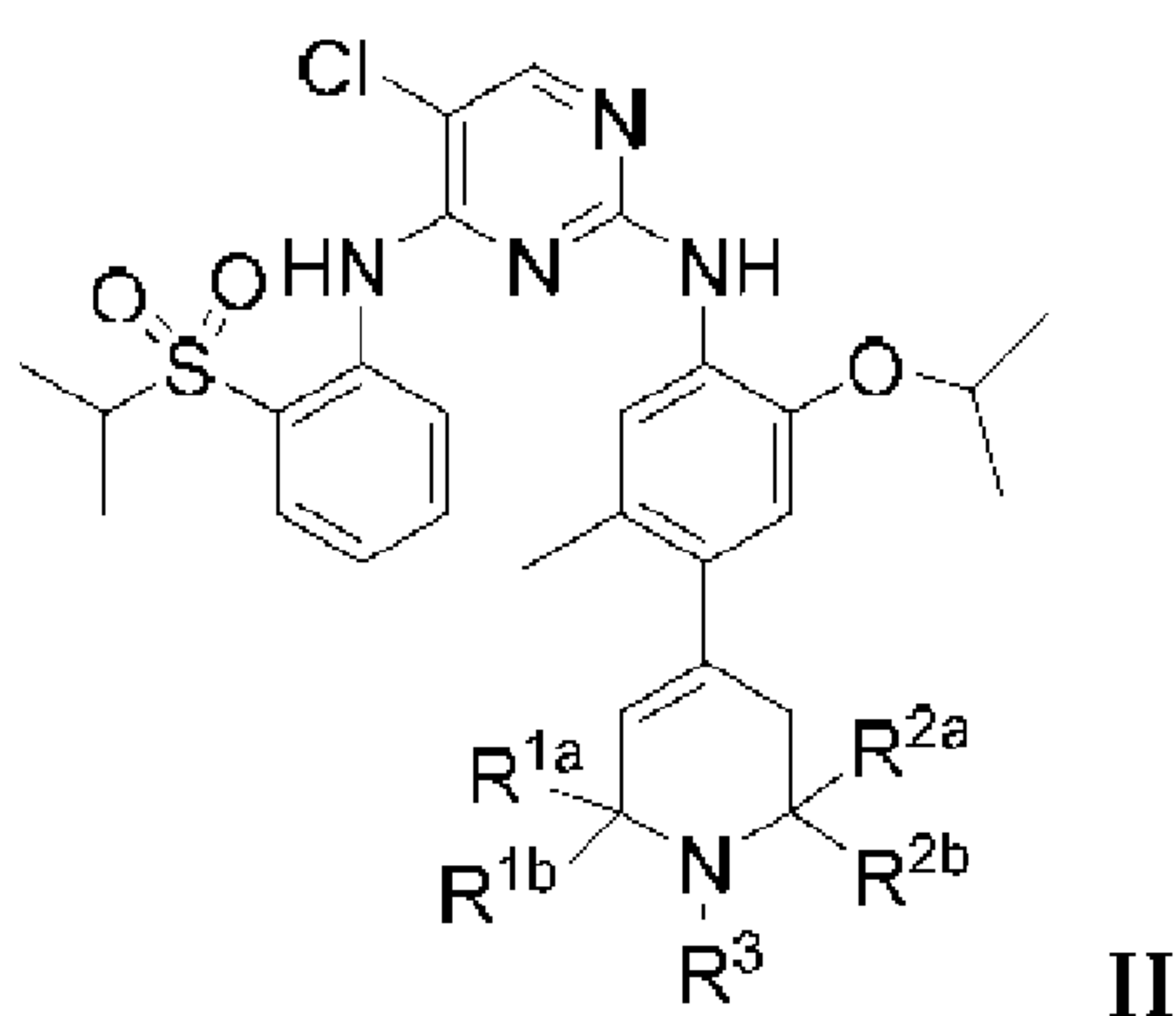
R^5 為鹵素；

R^6 選自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；並且

R^7 選自氫、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；

條件是當 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 各自為氫時，則 R^3 選自 C_{3-6} 環烷基和 4-8 元雜環基。

【0046】在較佳的實施方案中，該 ALK 抑制劑為式 II 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：



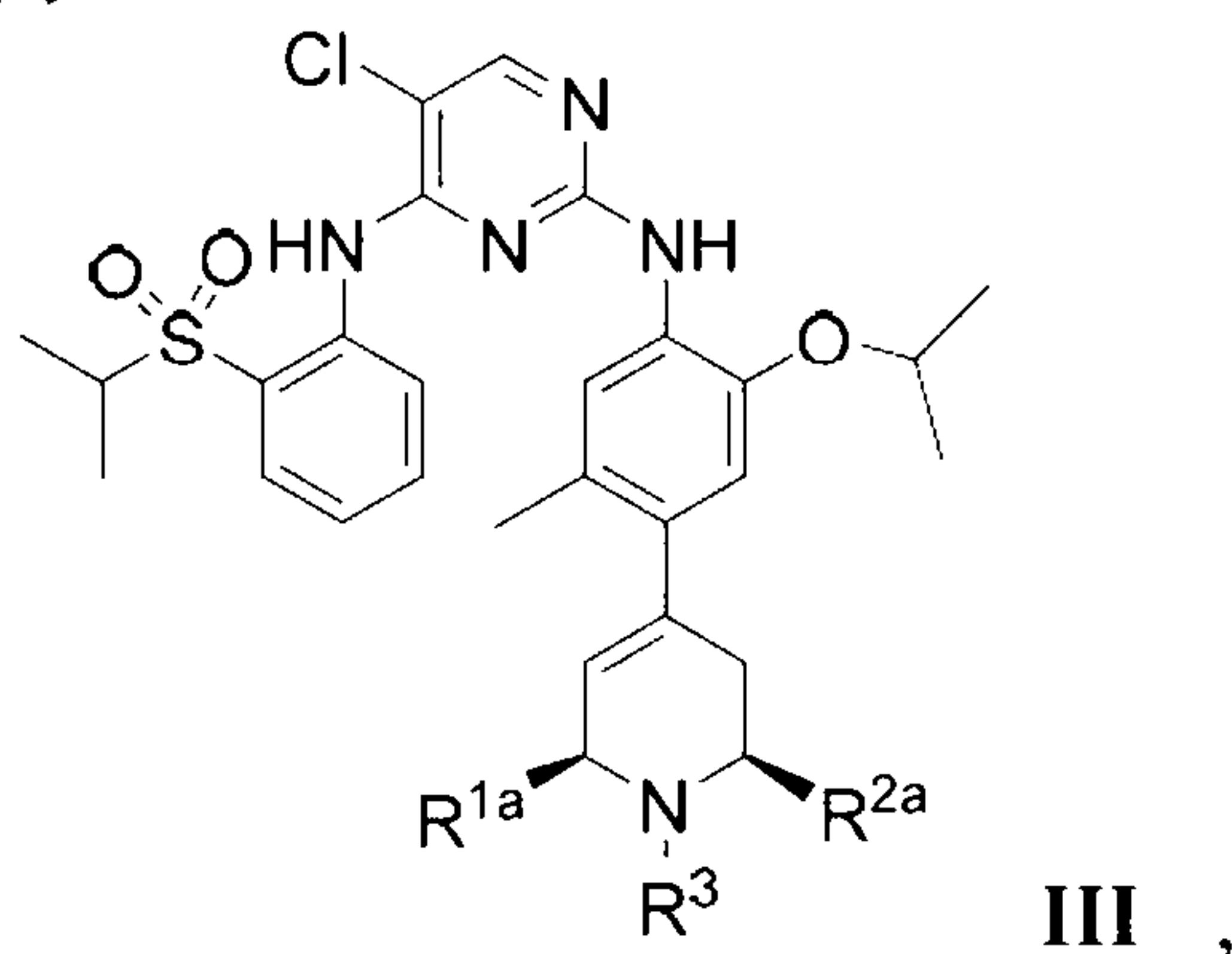
其中：

R^{1a} 和 R^{1b} 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；

R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；並且

R^3 選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基和 4-8 元雜環基。

【0047】在較佳的實施方案中，該 ALK 抑制劑為式 III 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：

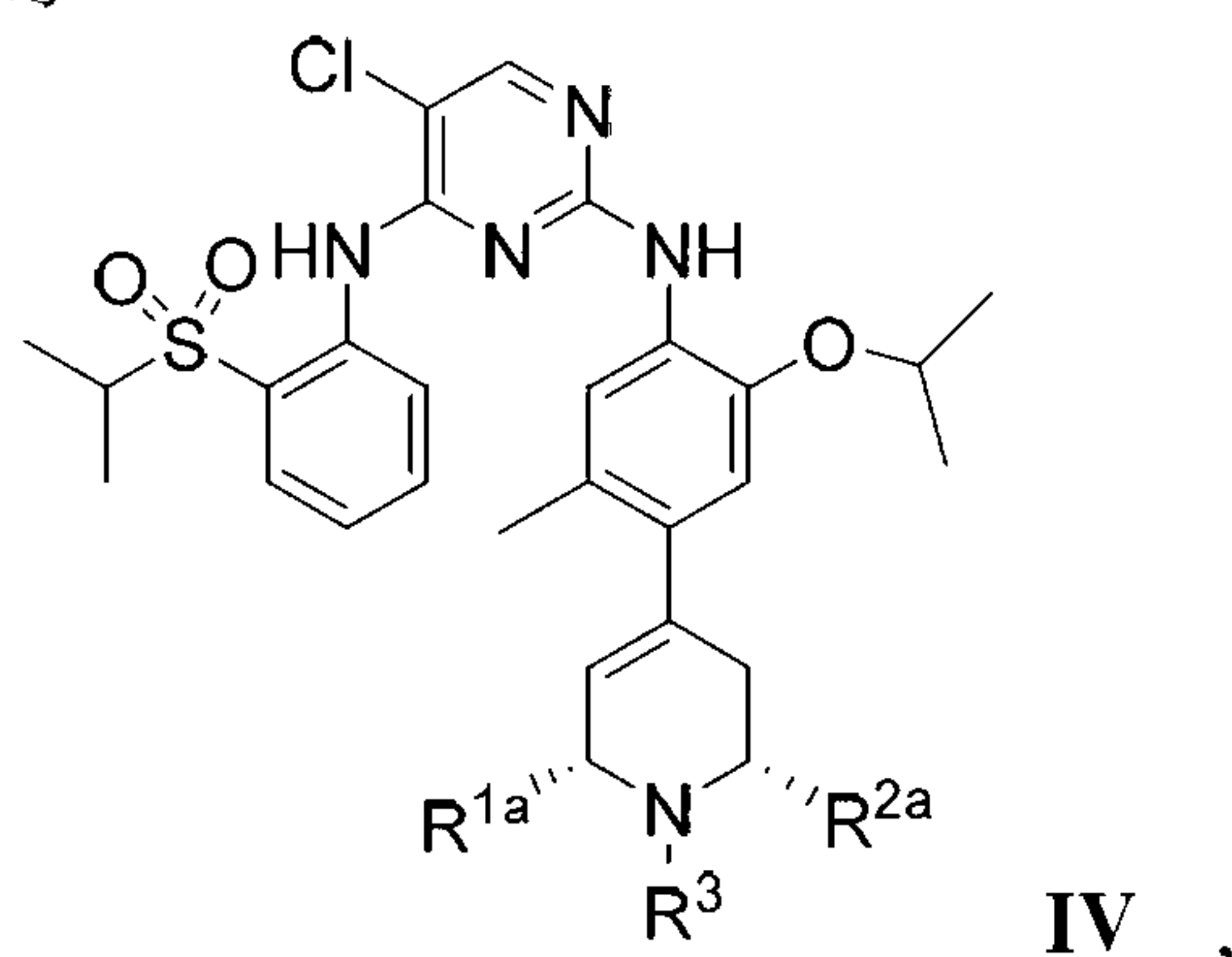


其中：

R^{1a} 和 R^{2a} 各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；並且

該化合物具有90%或更高的對映體過量。在一些實施方案中，該化合物具有約91%或更高、約92%或更高、約93%或更高、約94%或更高、約95%或更高、約96%或更高、約97%或更高、約98%或更高或者約99%或更高的對映體過量。

【0048】在較佳的實施方案中，該ALK抑制劑為式IV的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：

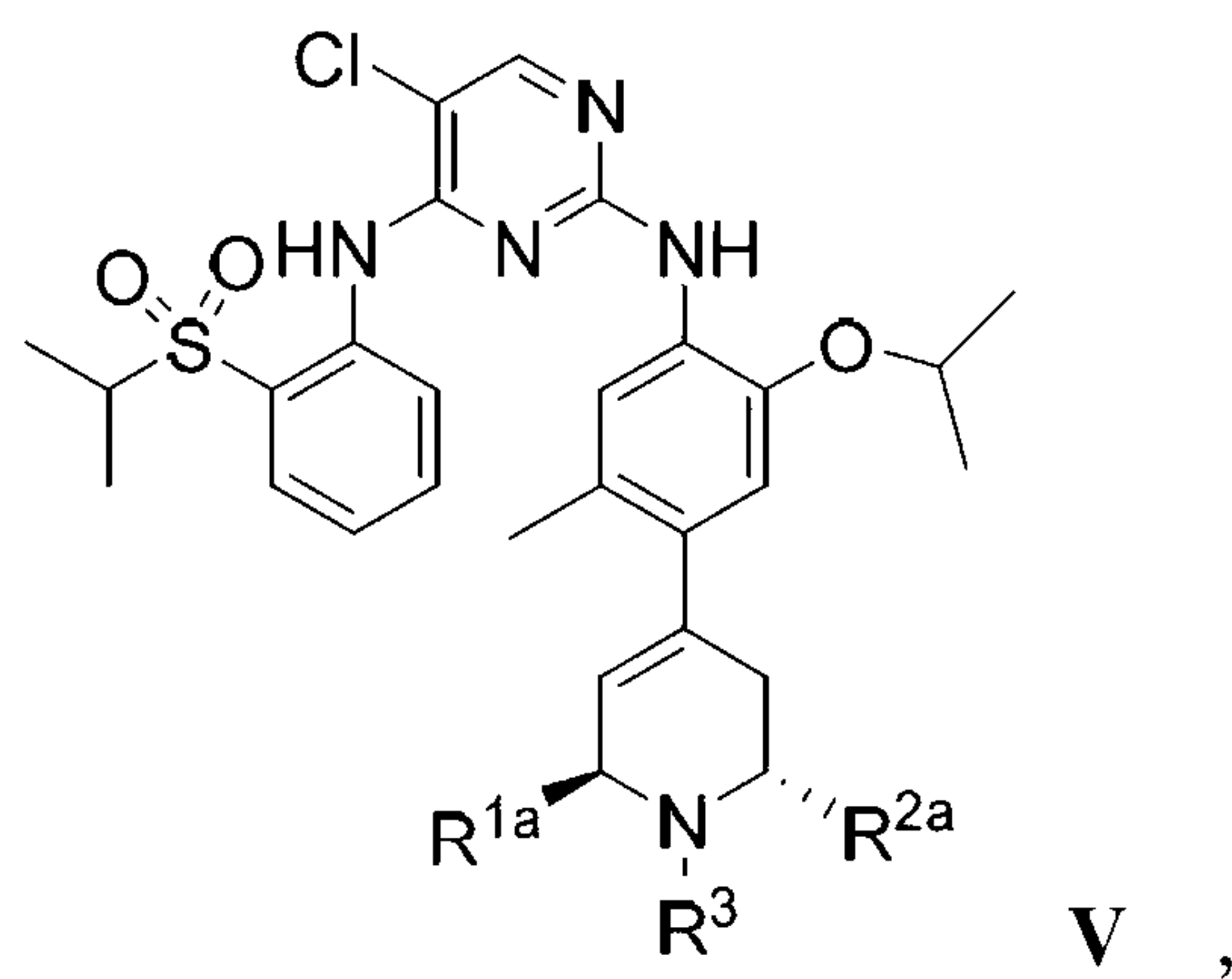


其中：

R^{1a} 和 R^{2a} 各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；並且

該化合物具有90%或更高的對映體過量。在一些實施方案中，該化合物具有約91%或更高、約92%或更高、約93%或更高、約94%或更高、約95%或更高、約96%或更高、約97%或更高、約98%或更高或者約99%或更高的對映體過量。

【0049】在較佳的實施方案中，該ALK抑制劑為式V的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：

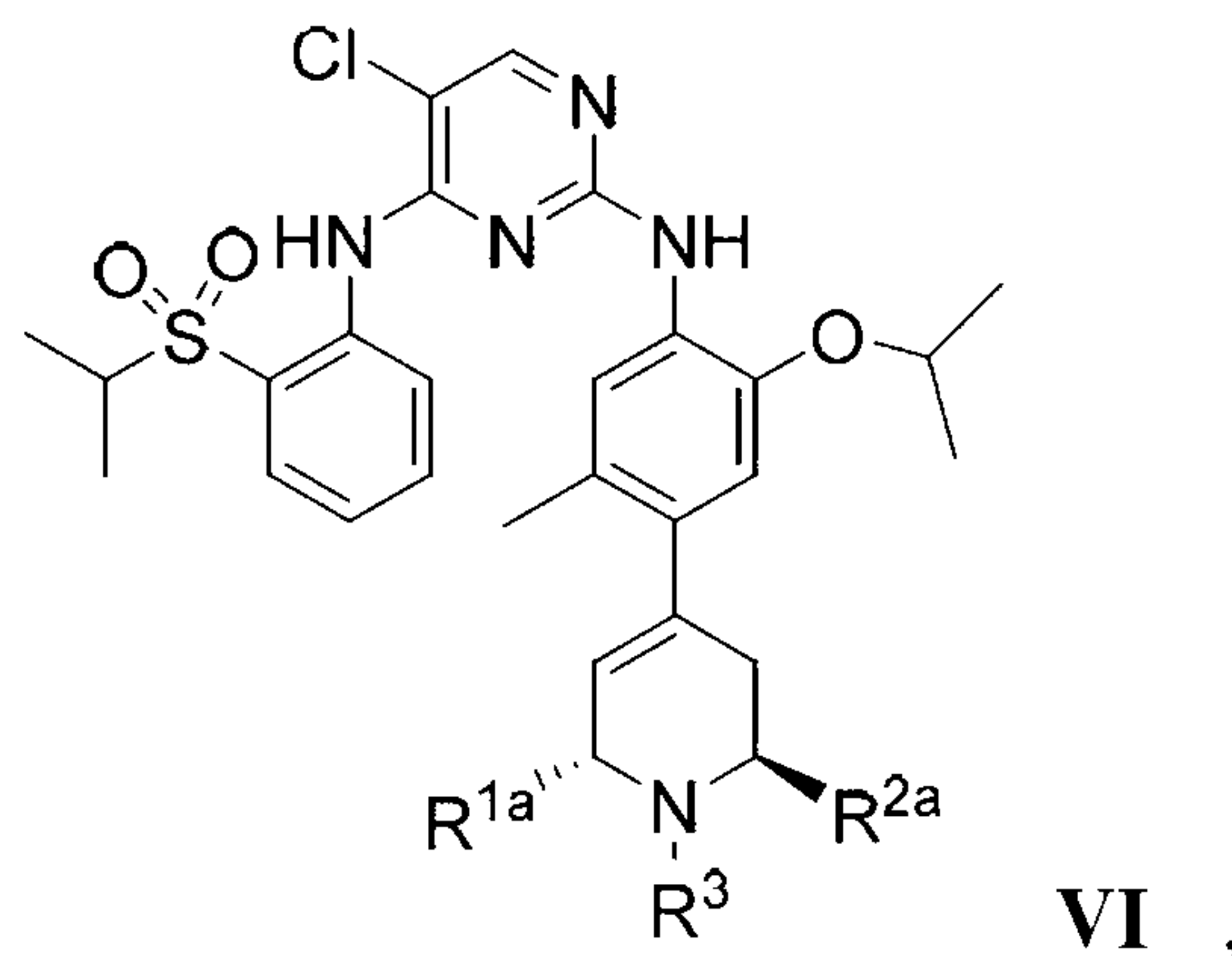


其中：

R^{1a} 和 R^{2a} 各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；並且

該化合物具有90%或更高的對映體過量。在一些實施方案中，該化合物具有約91%或更高、約92%或更高、約93%或更高、約94%或更高、約95%或更高、約96%或更高、約97%或更高、約98%或更高或者約99%或更高的對映體過量。

【0050】在較佳的實施方案中，該ALK抑制劑為式VI的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：



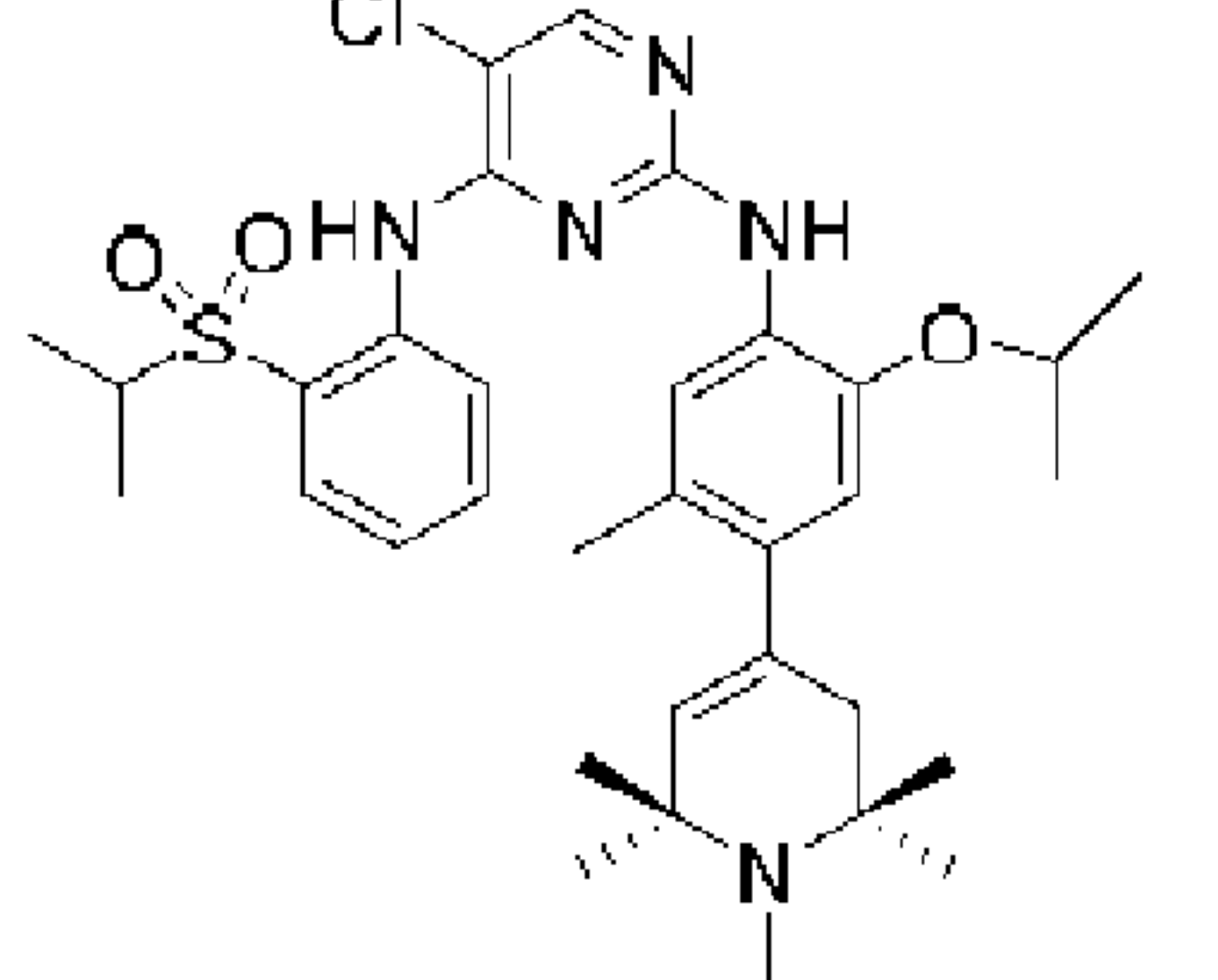
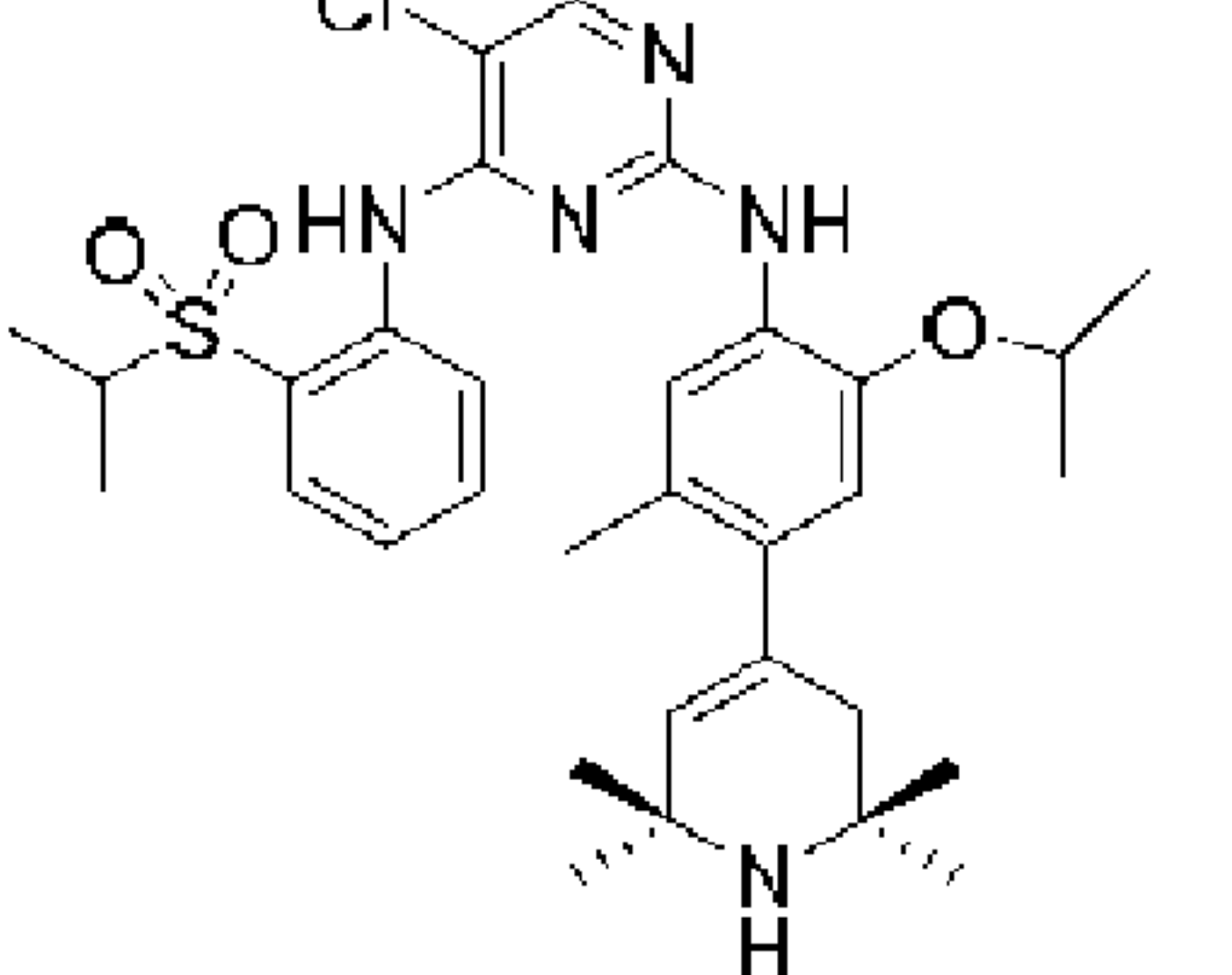
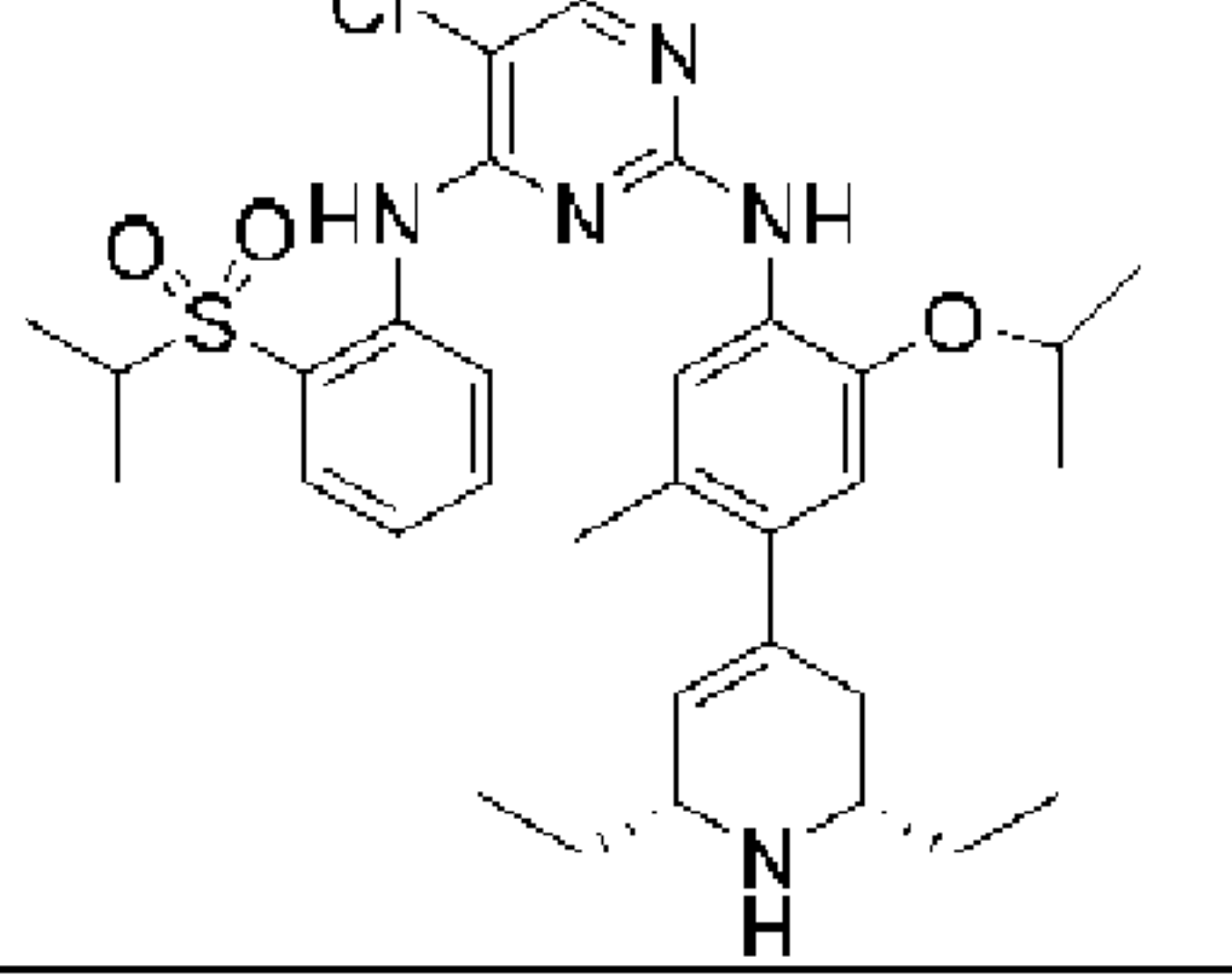
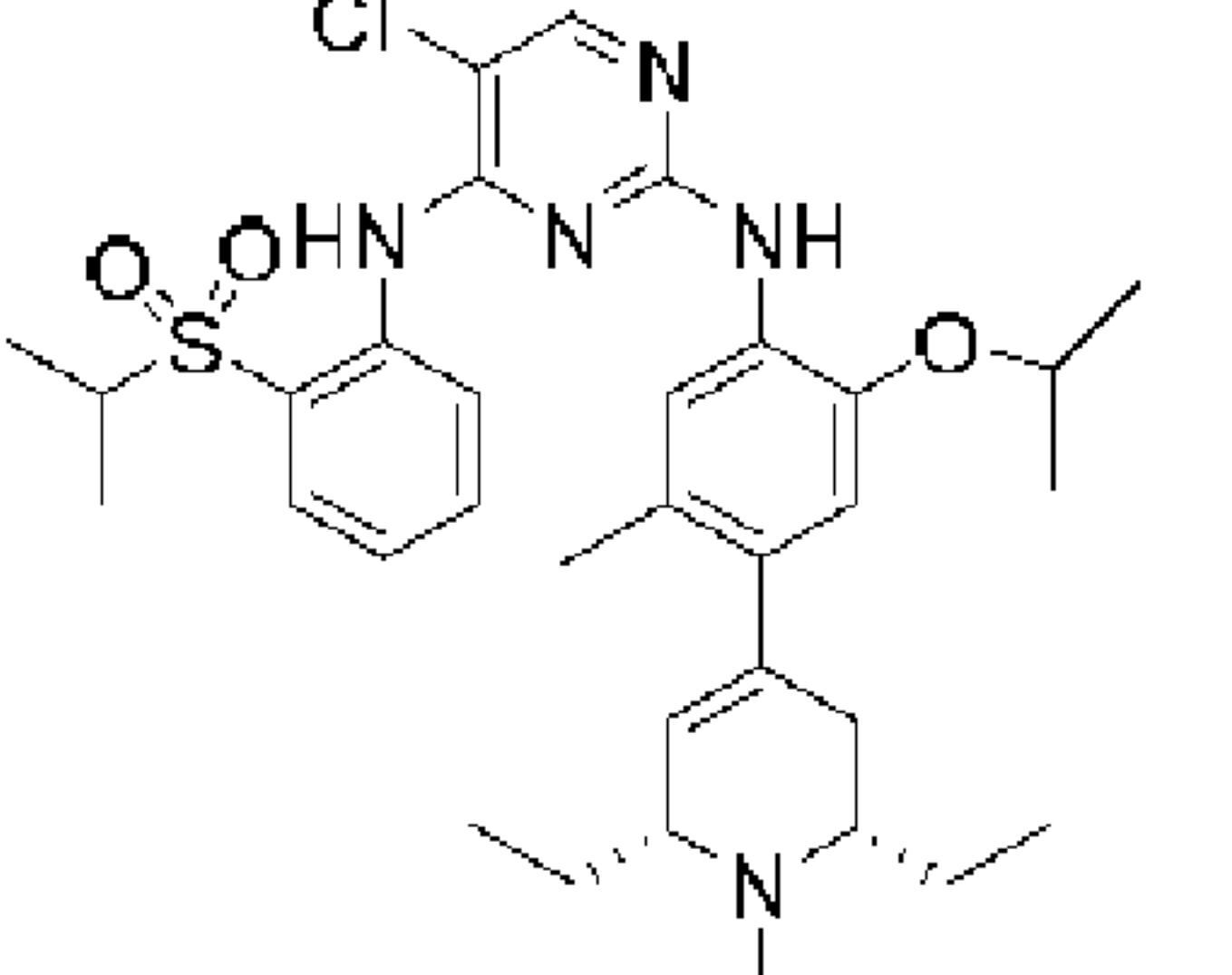
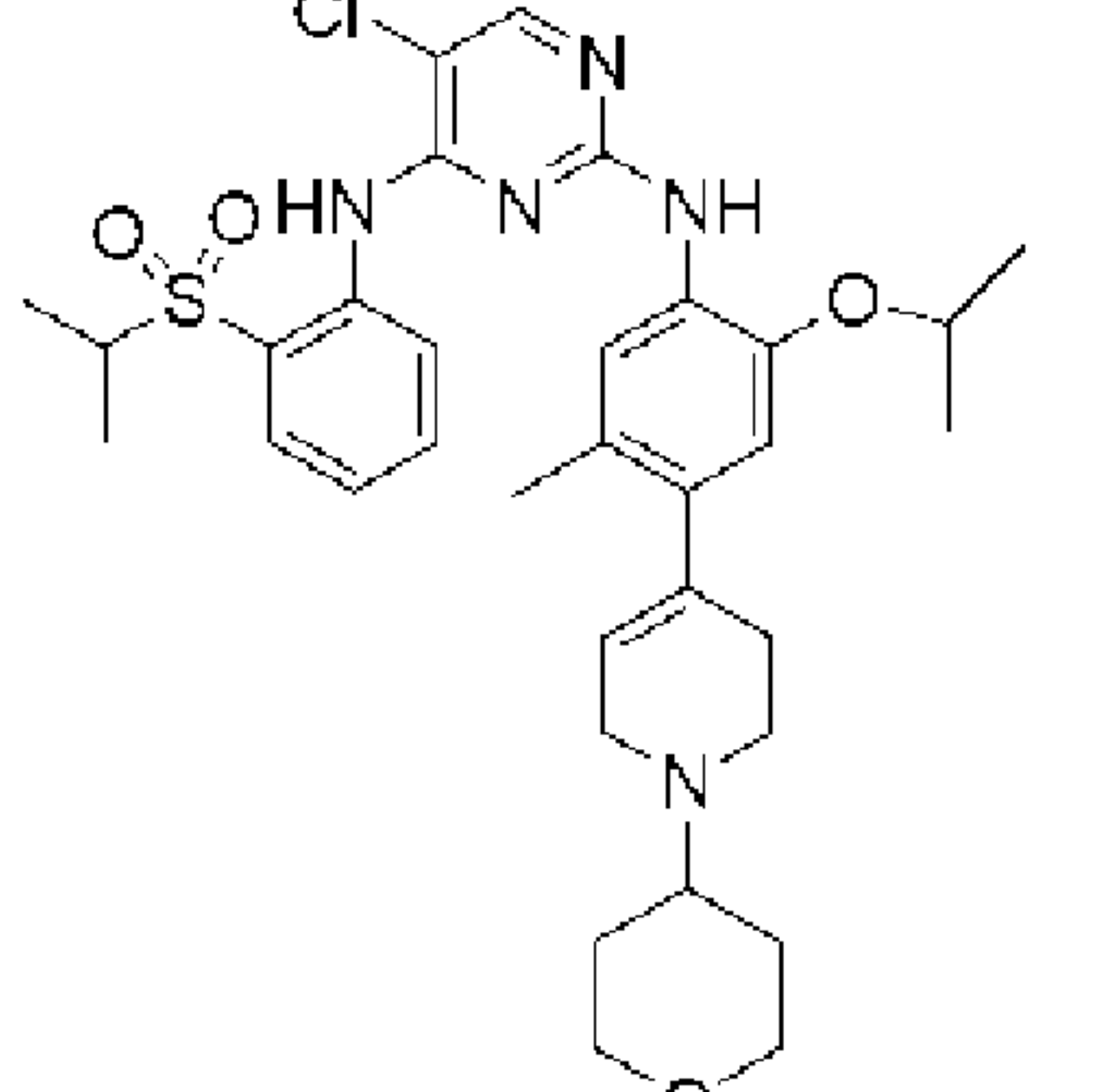
其中：

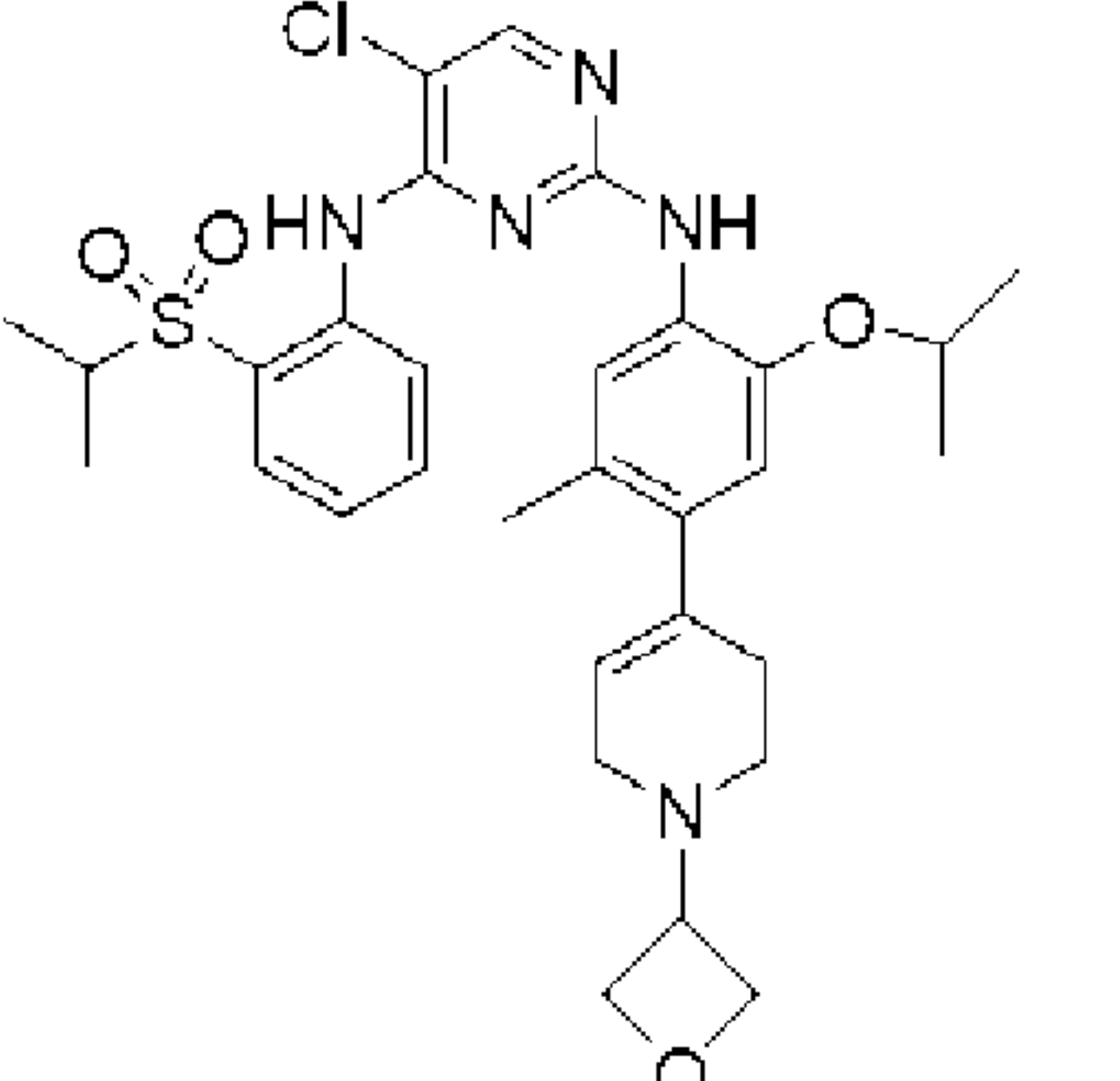
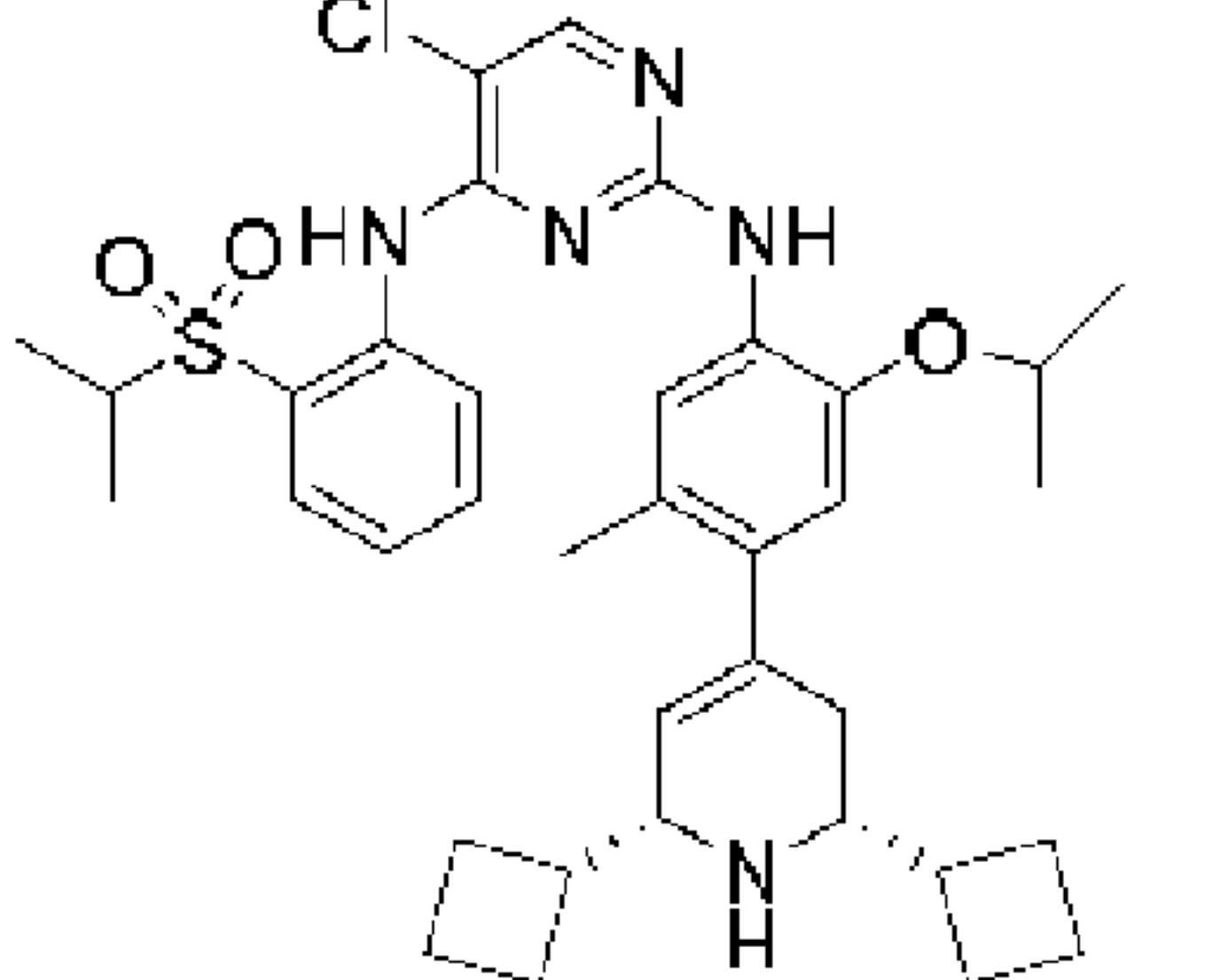
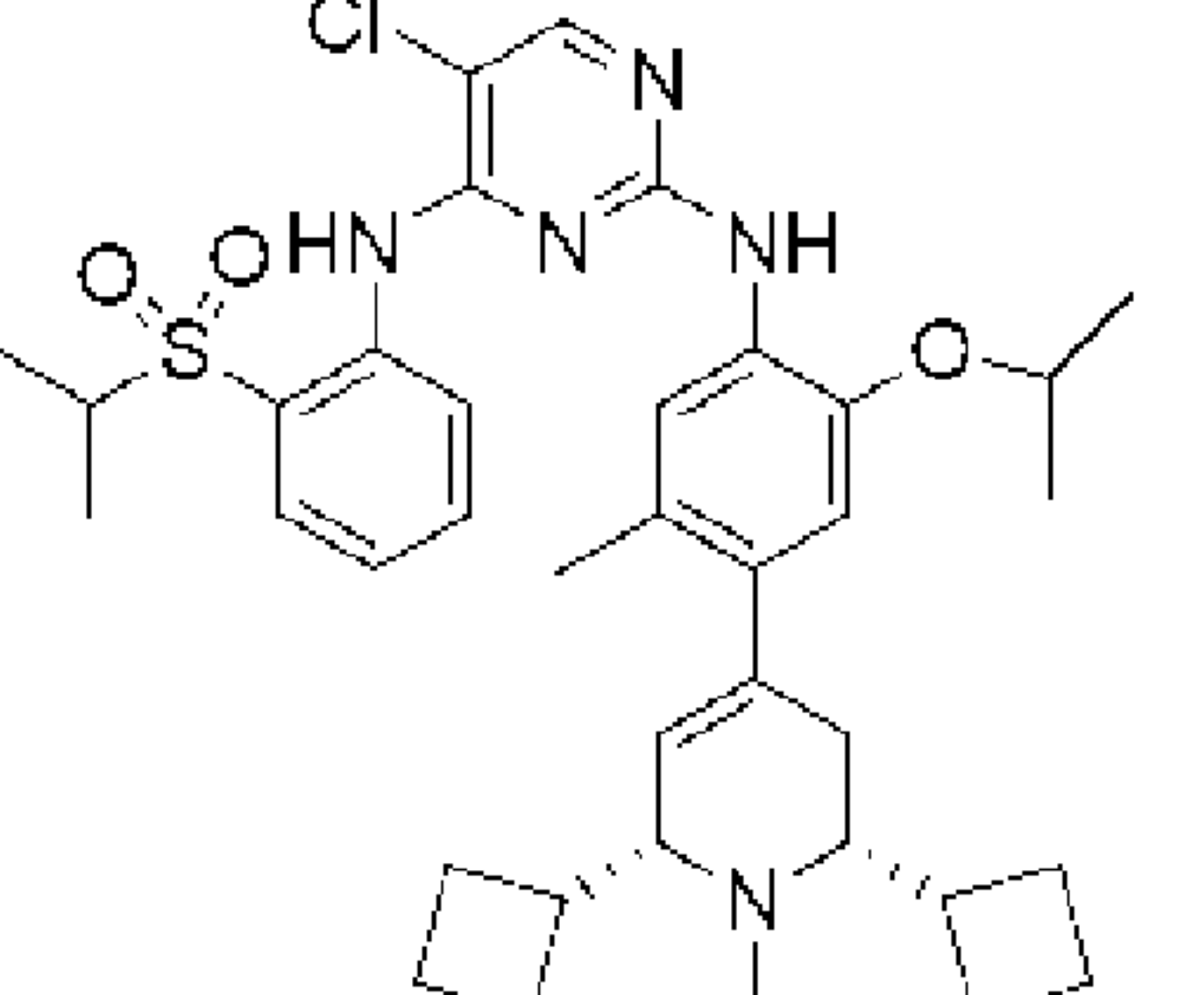
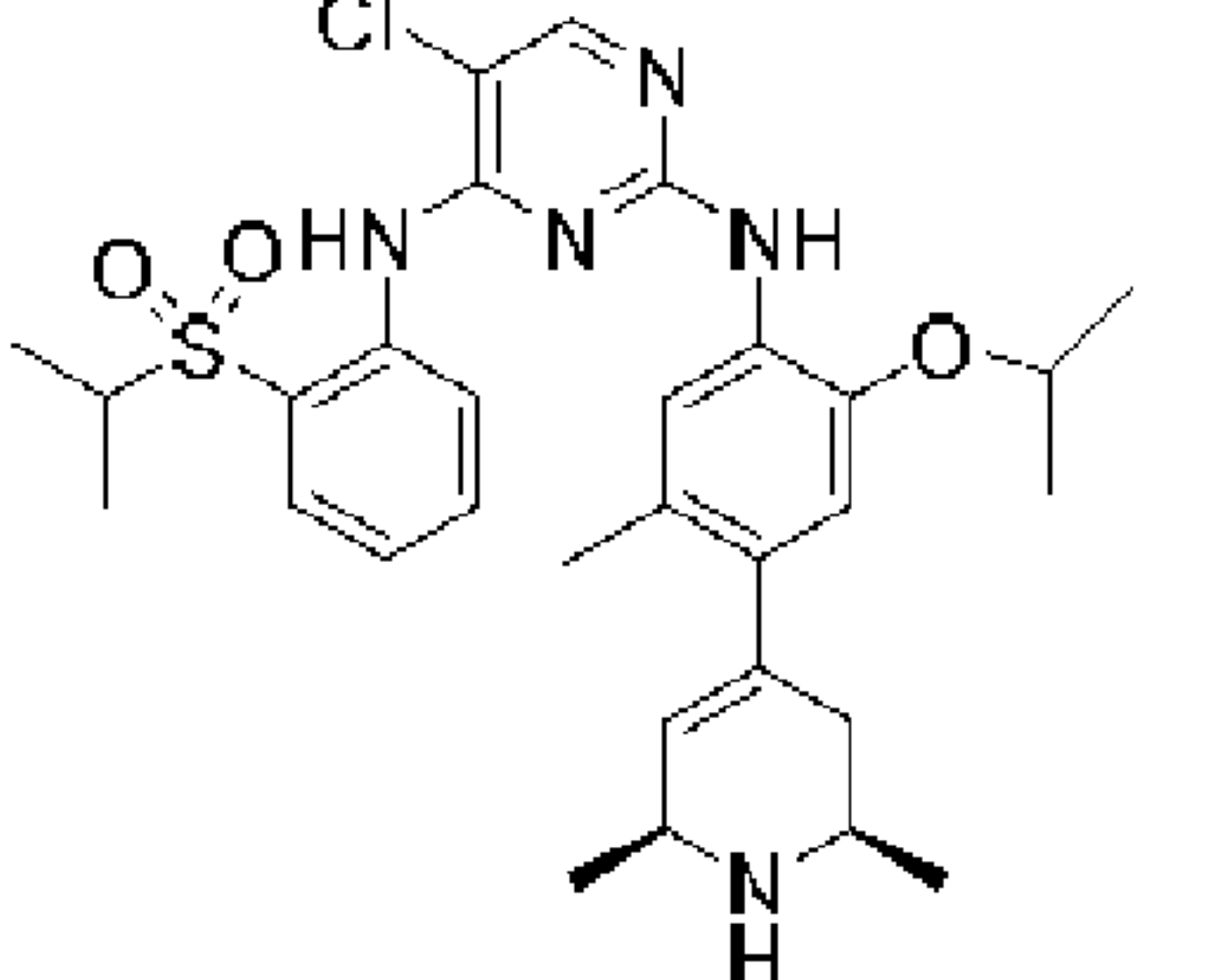
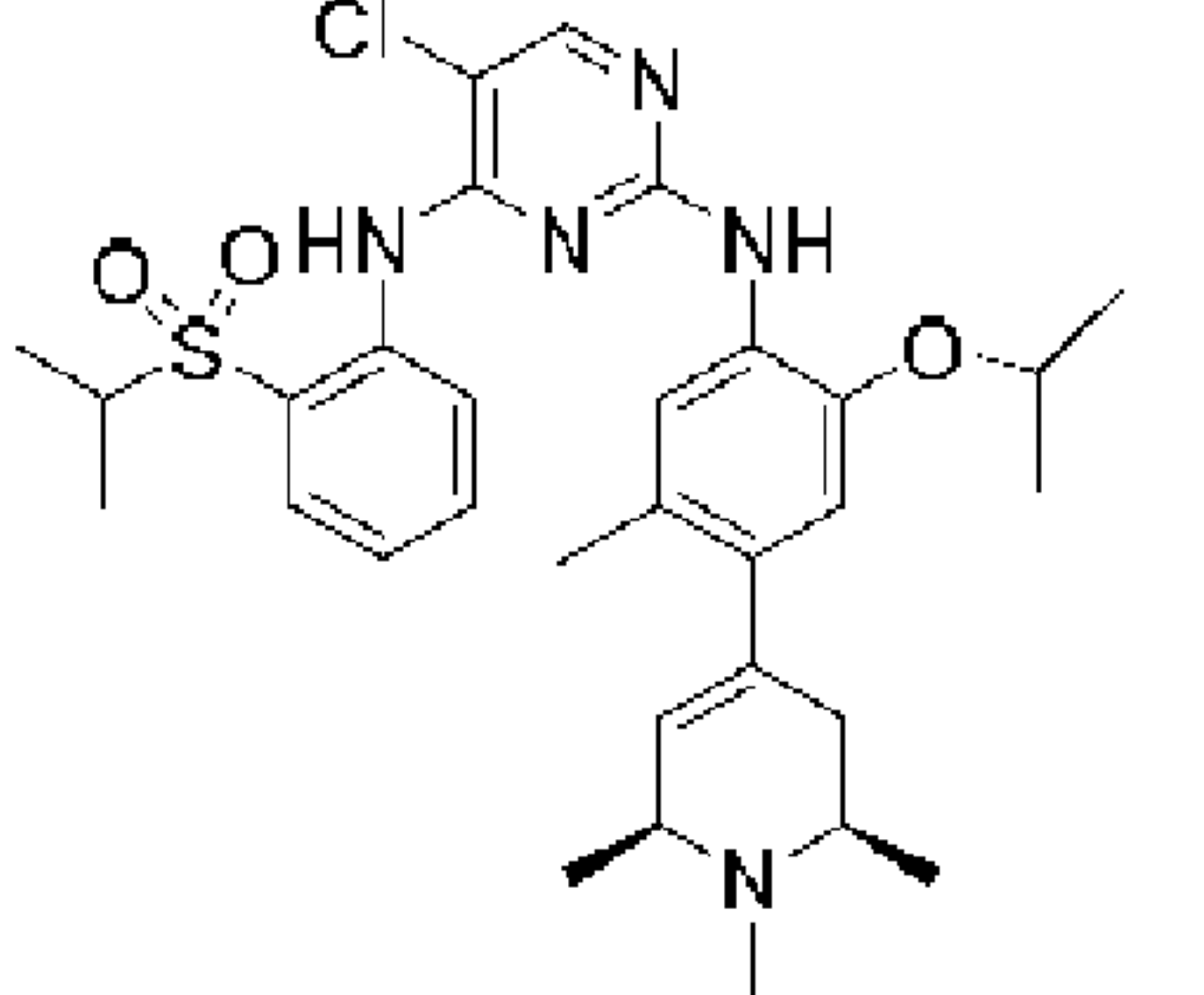
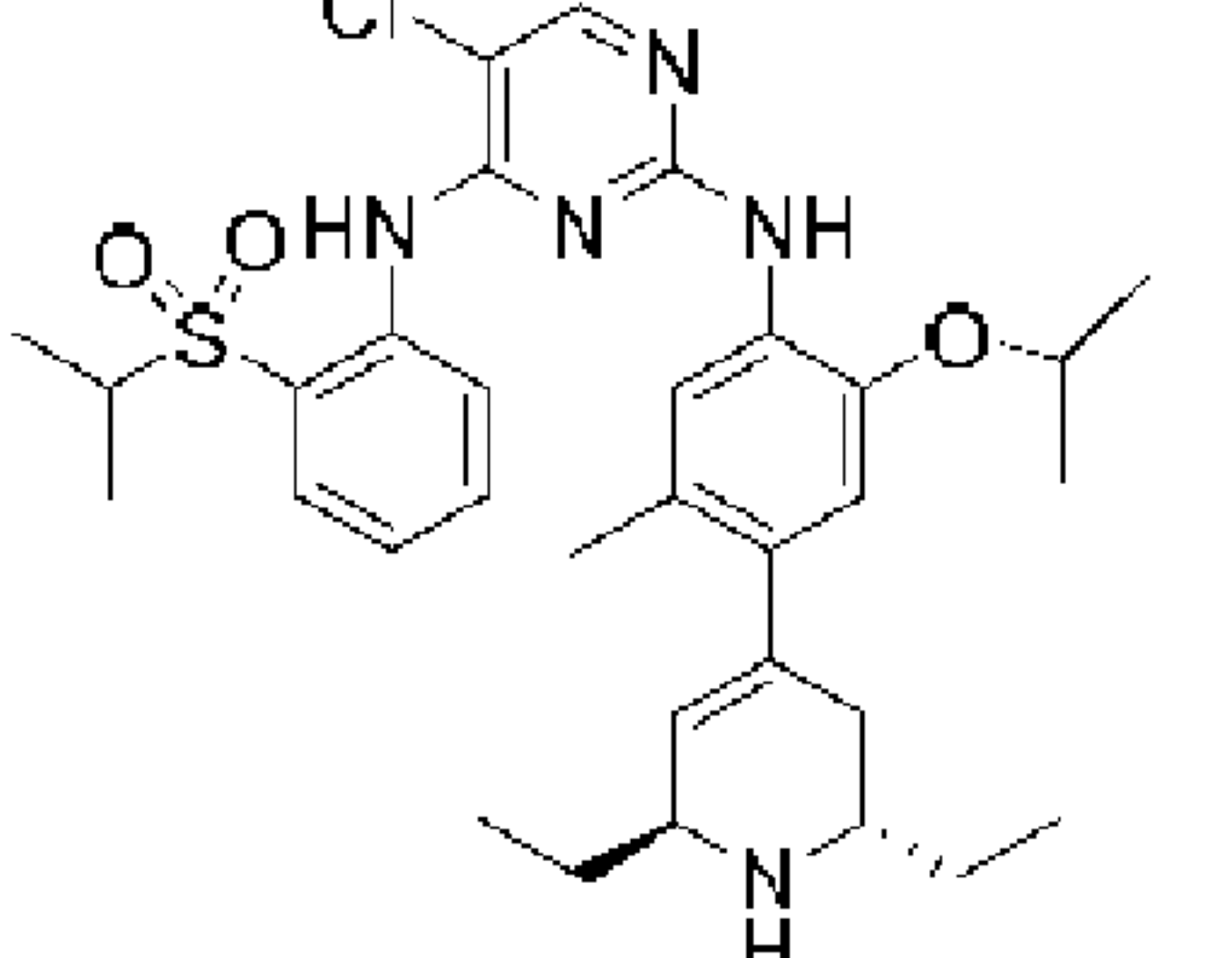
R^{1a} 和 R^{2a} 各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基；並且

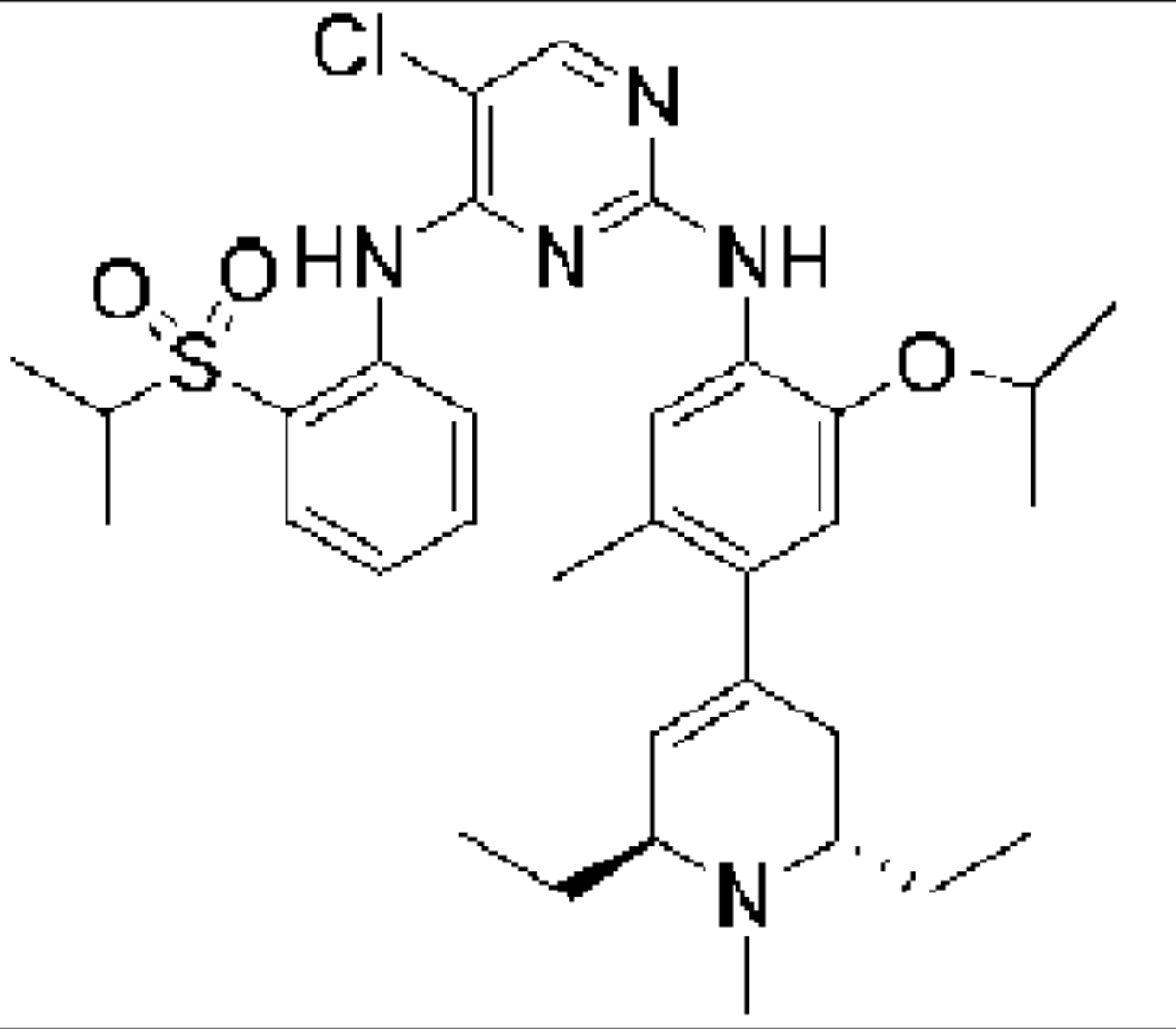
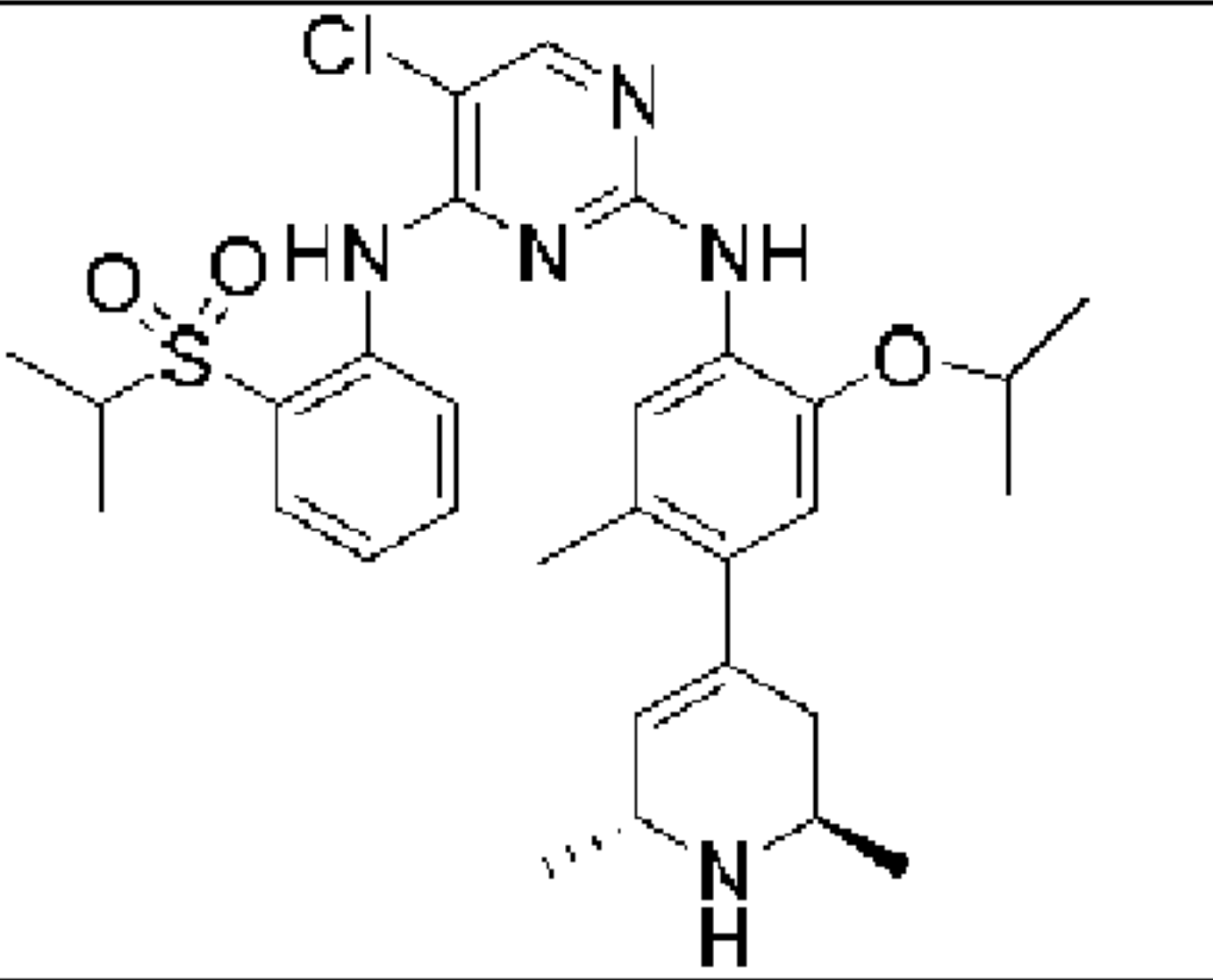
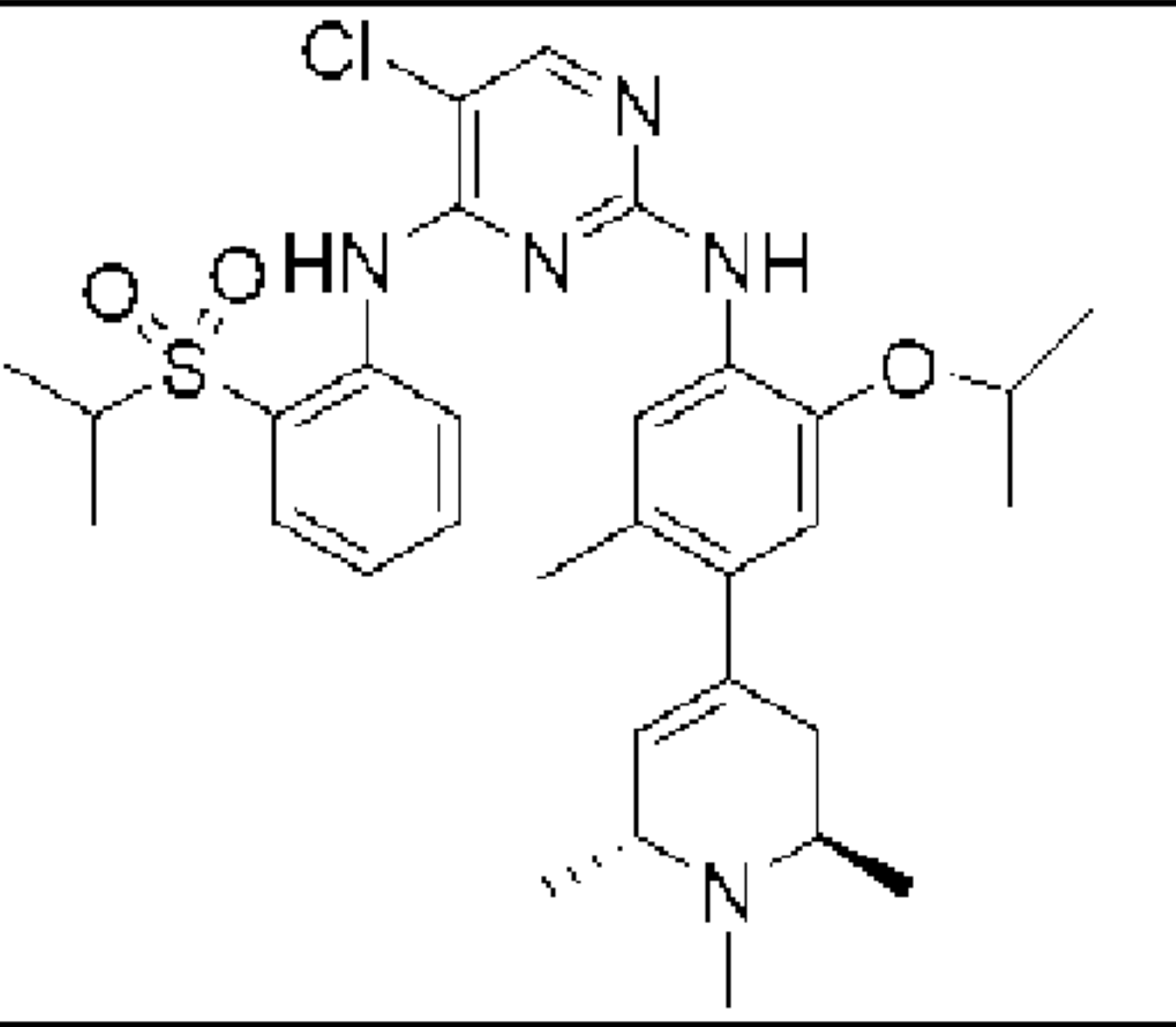
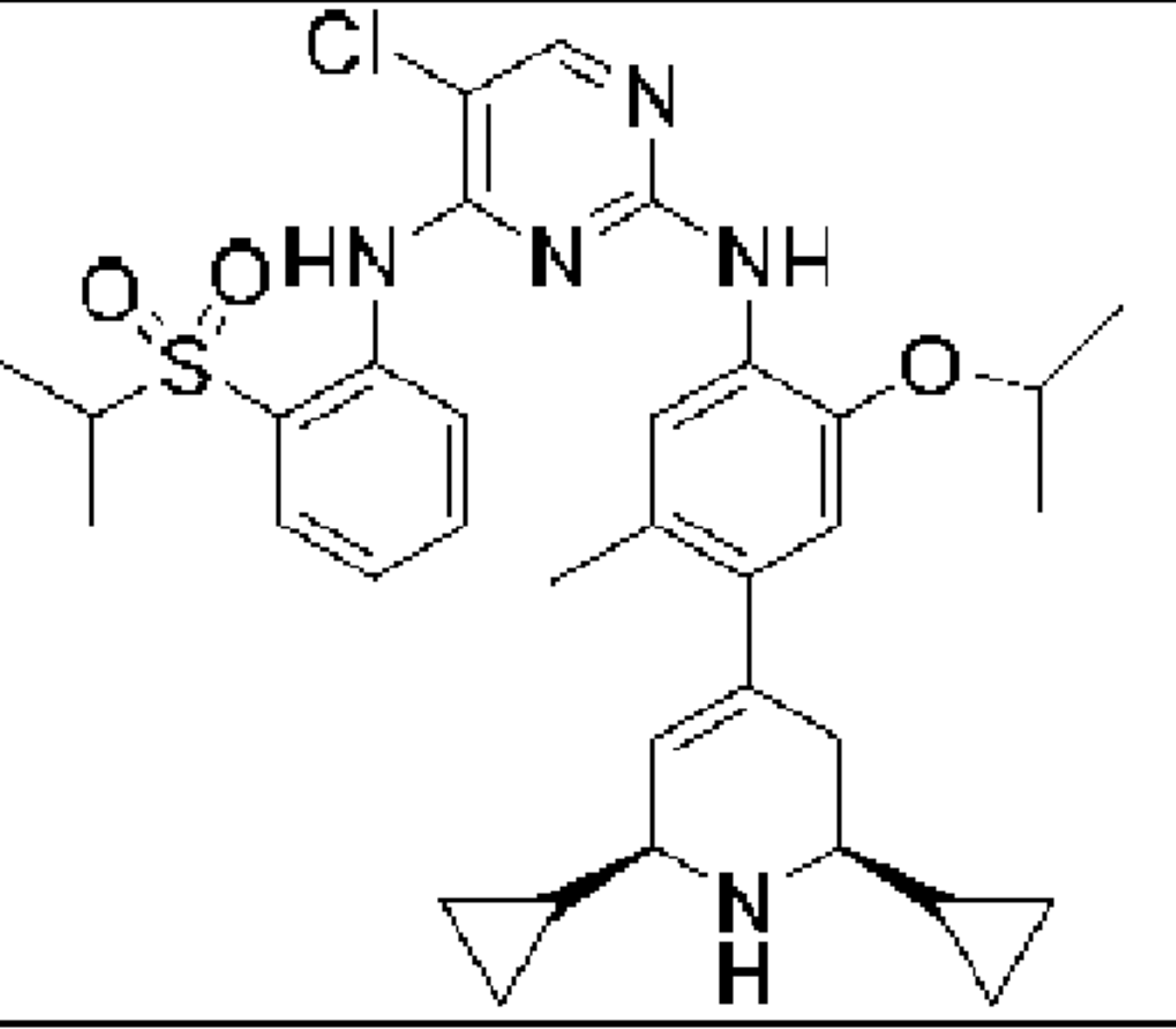
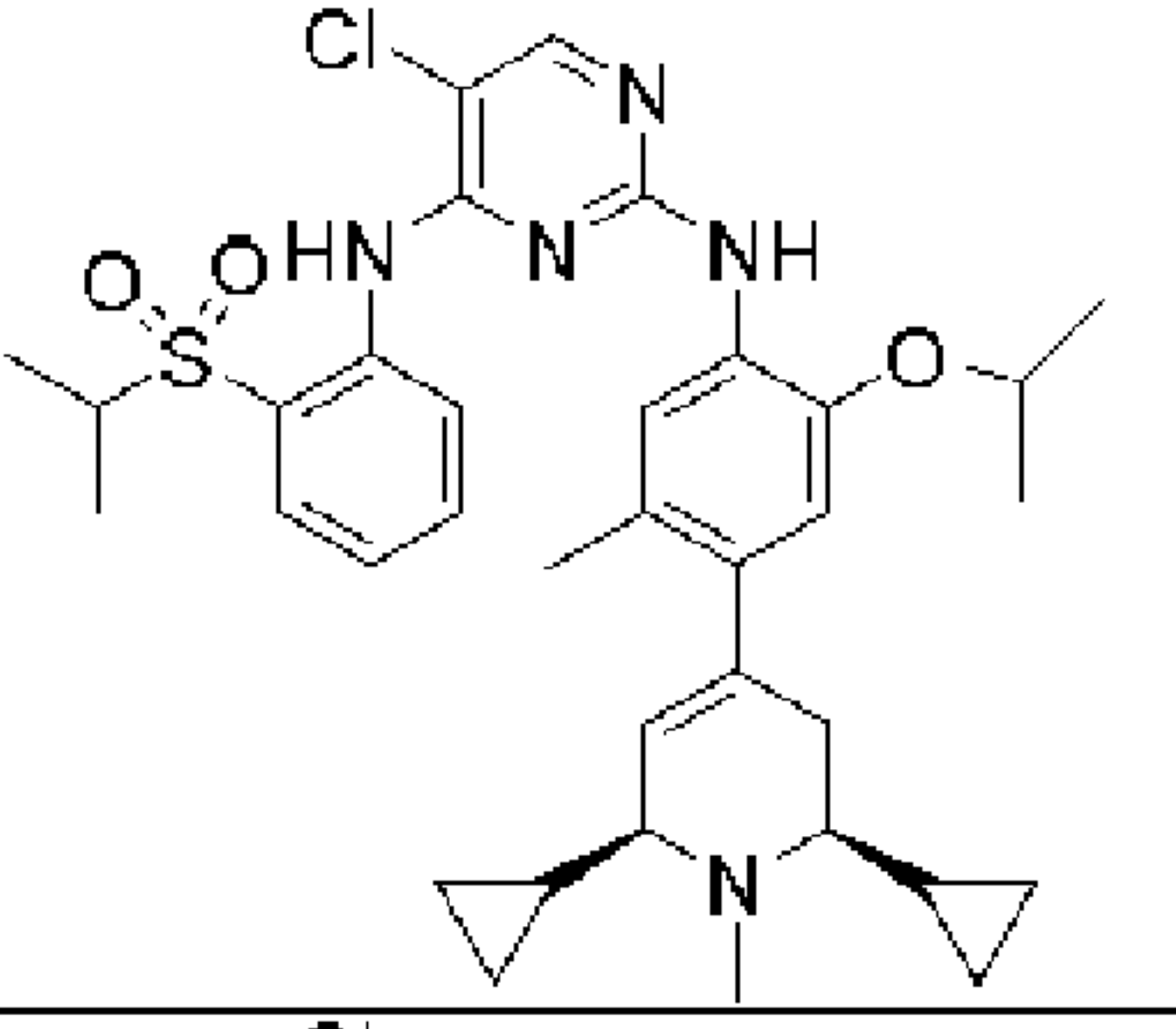
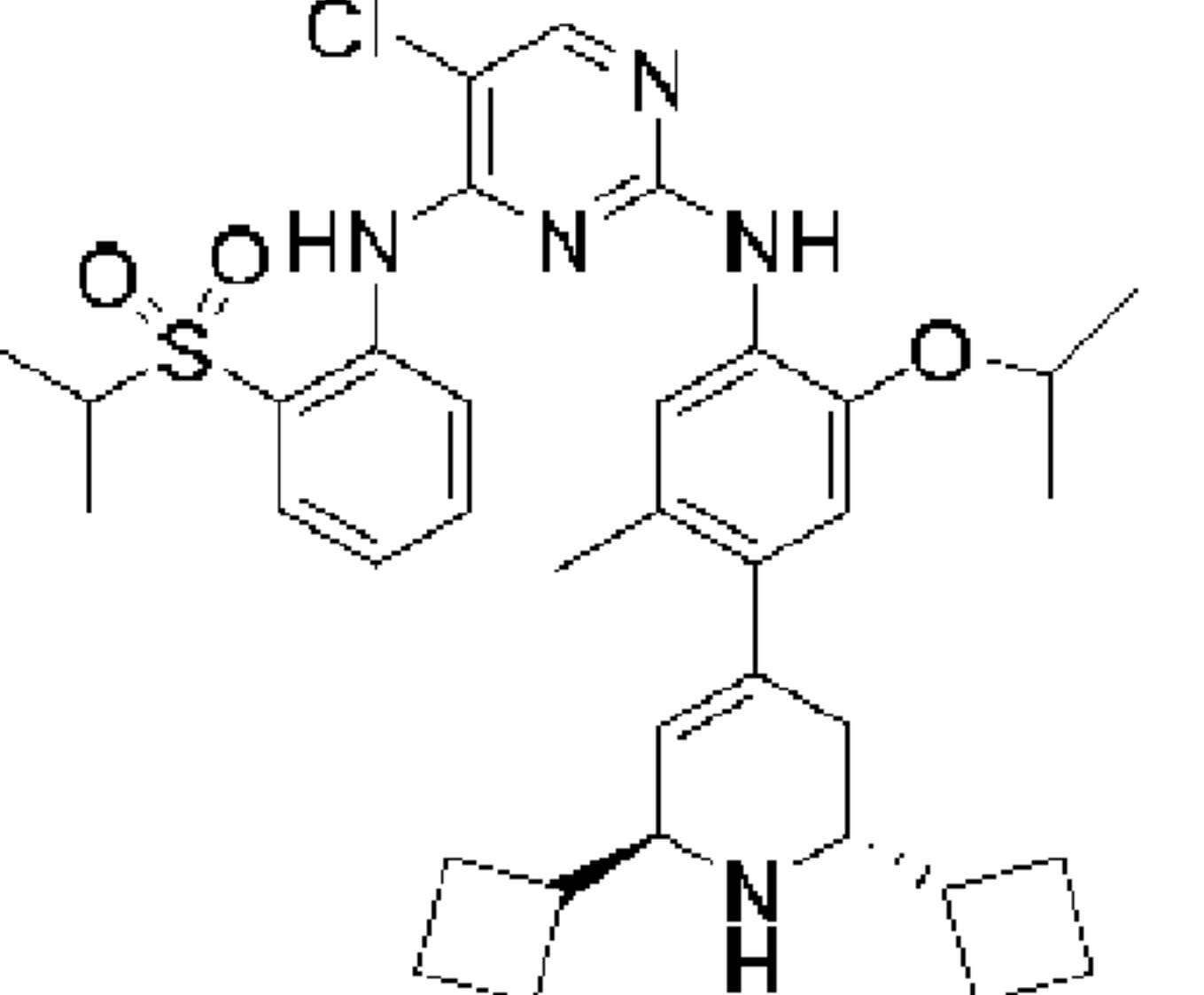
該化合物具有90%或更高的對映體過量。在一些實施方案中，該化合物具有約91%或更高、約92%或更高、約93%或更高、約94%或更高、約95%或

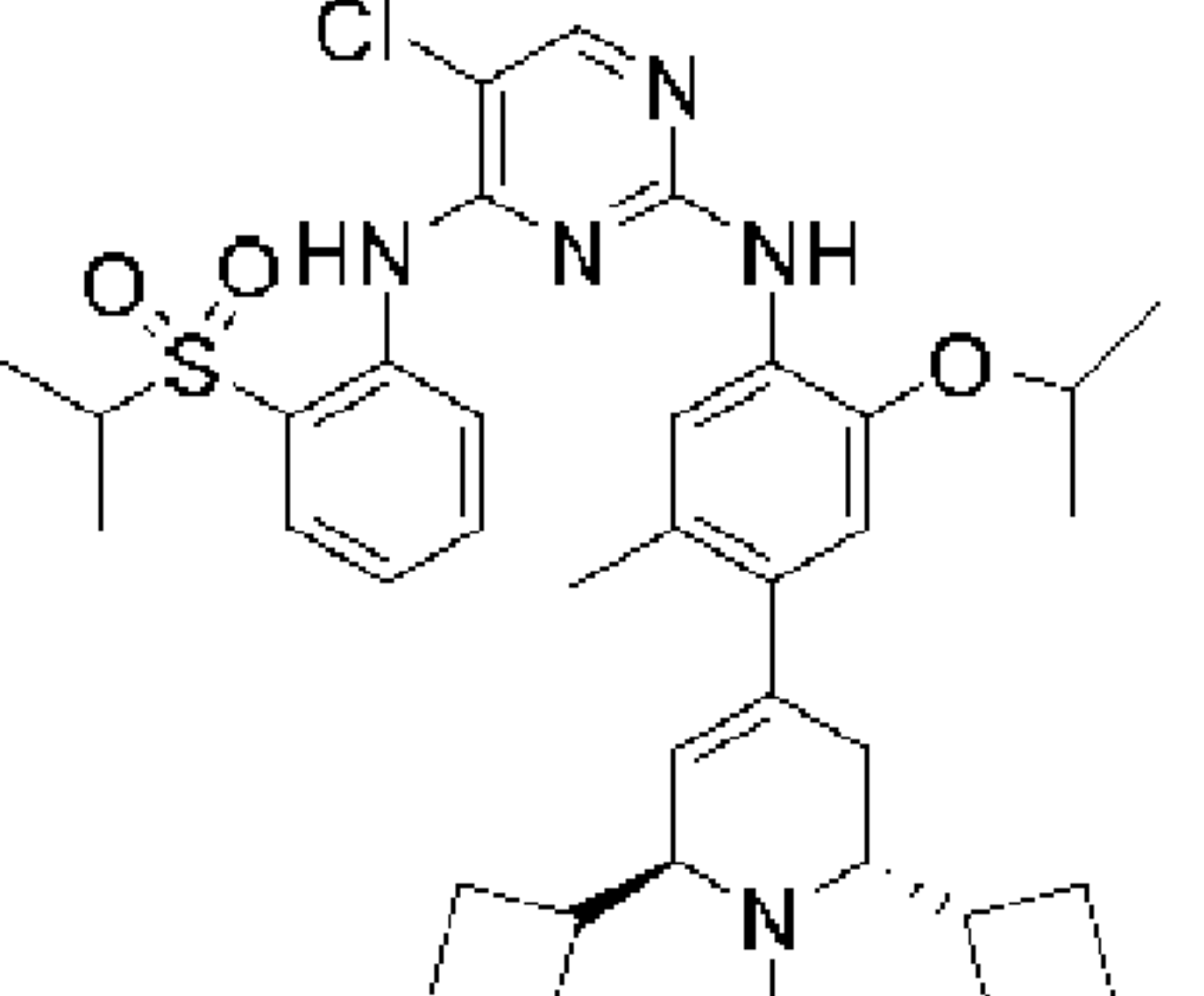
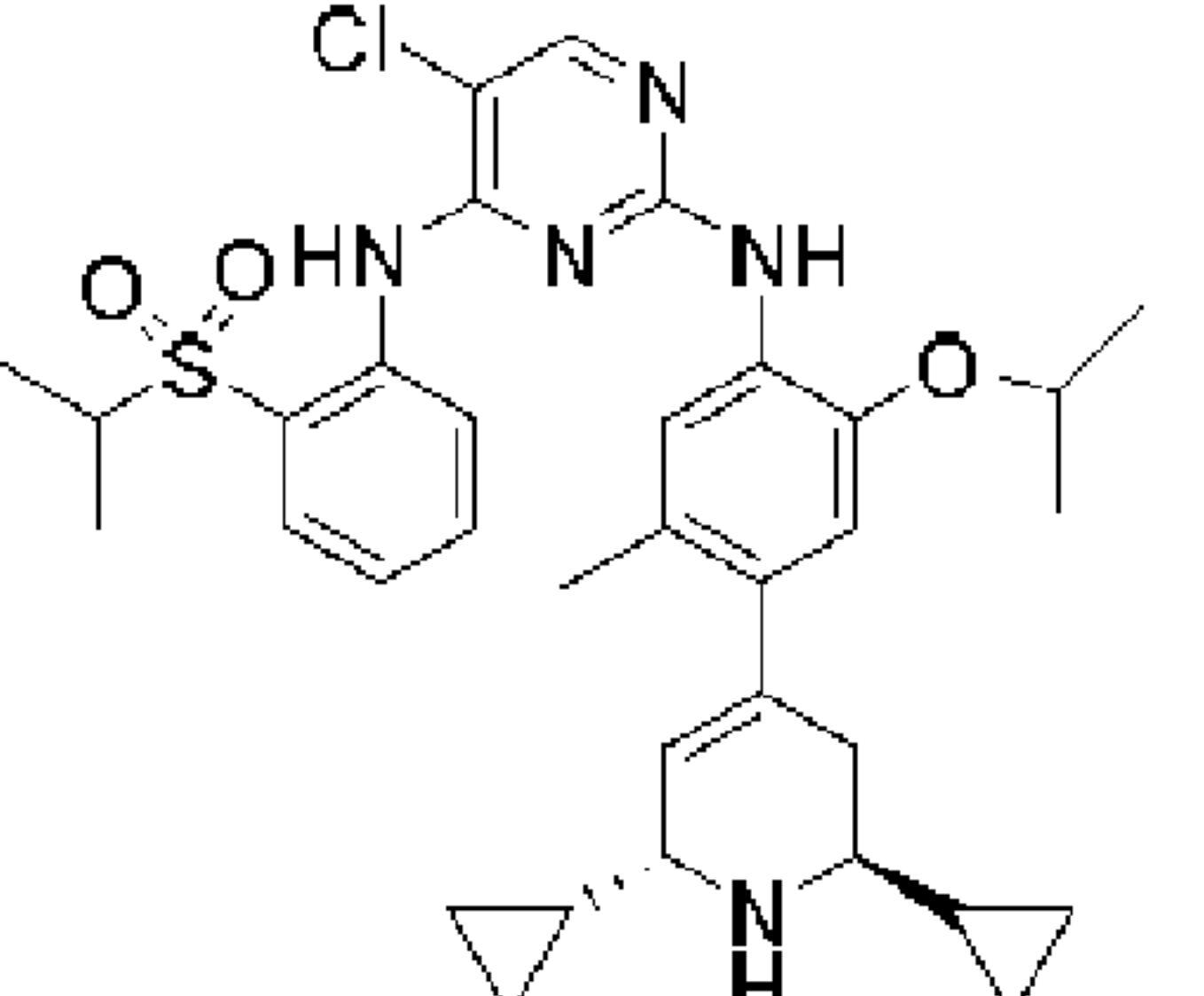
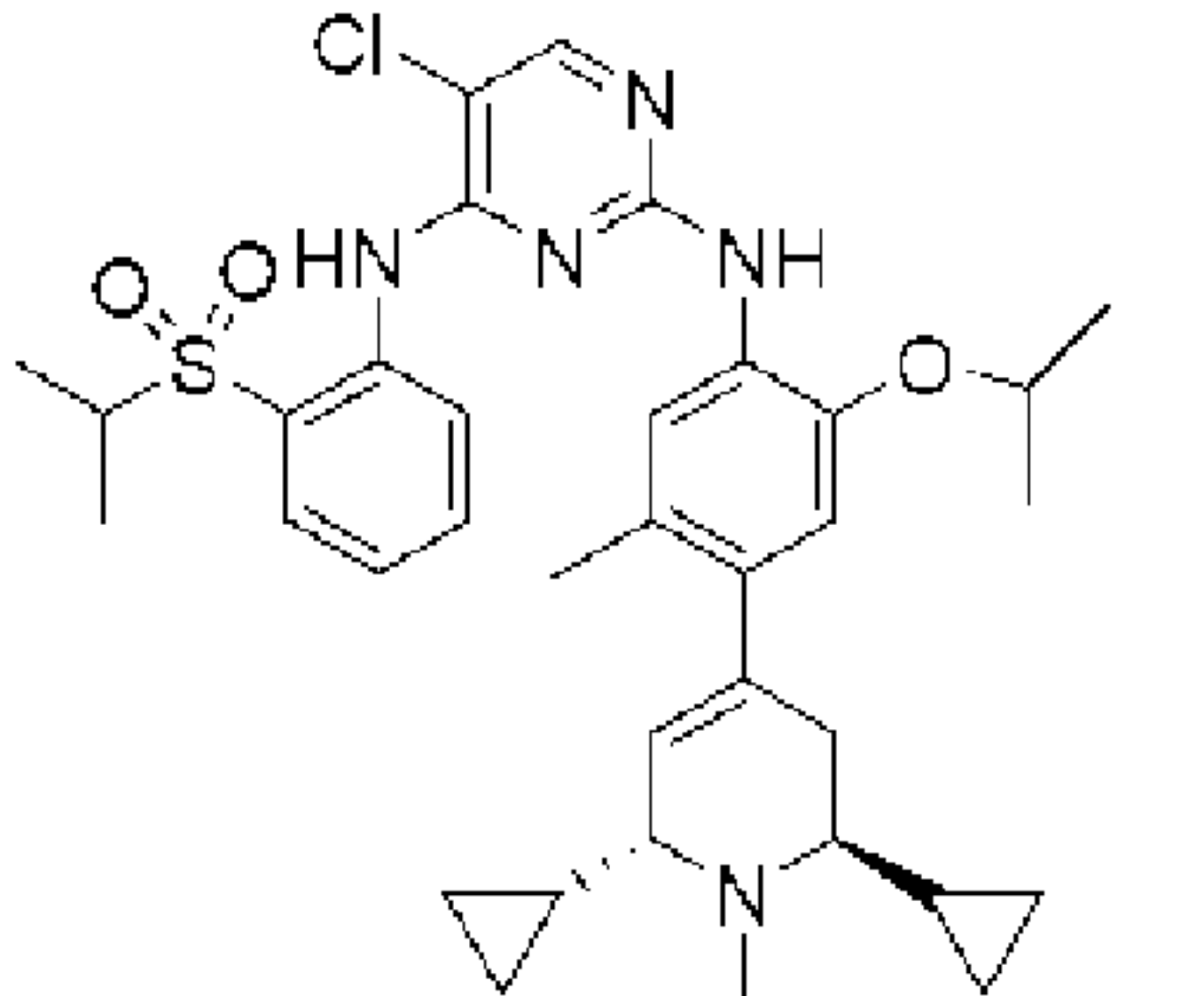
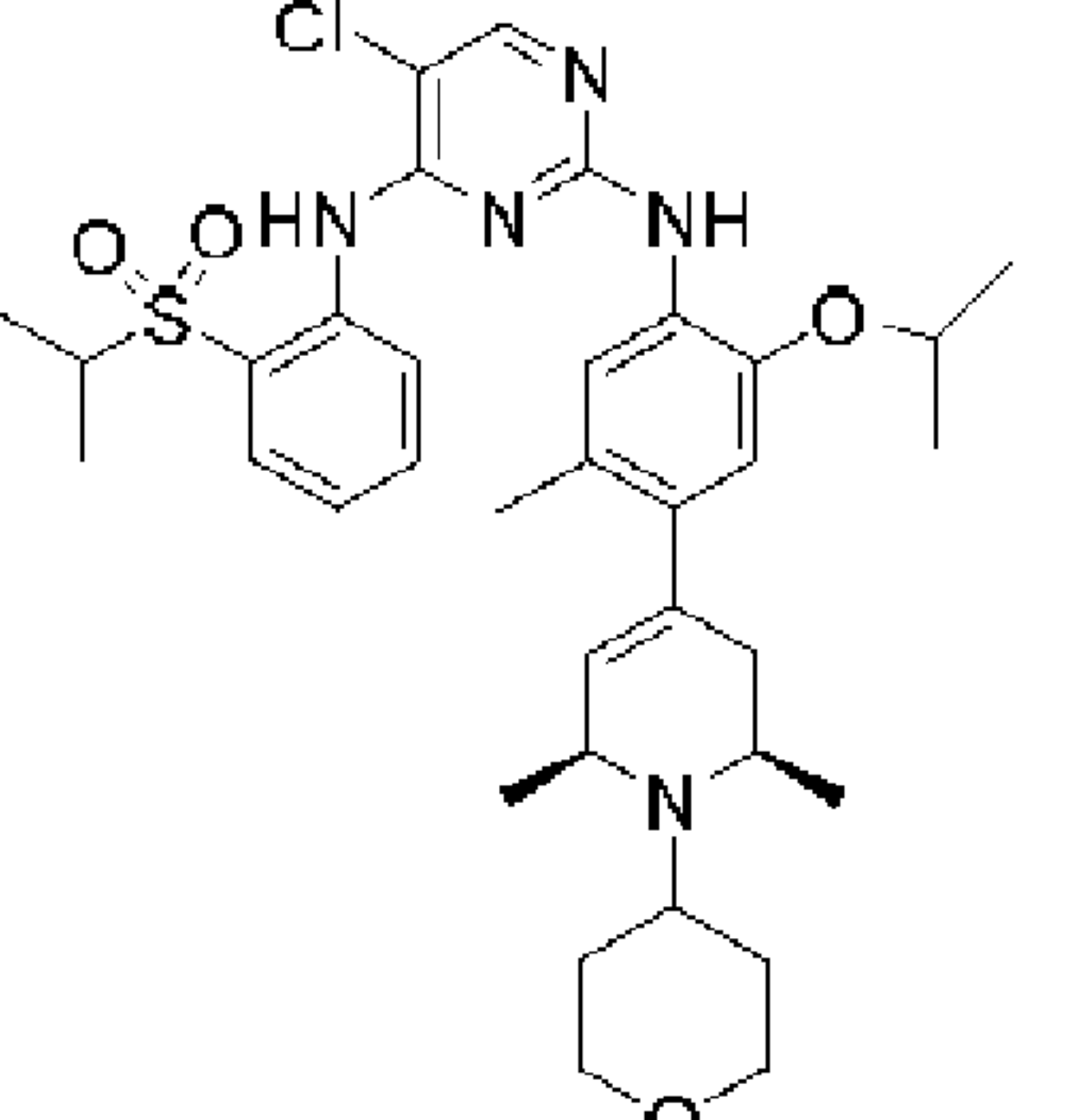
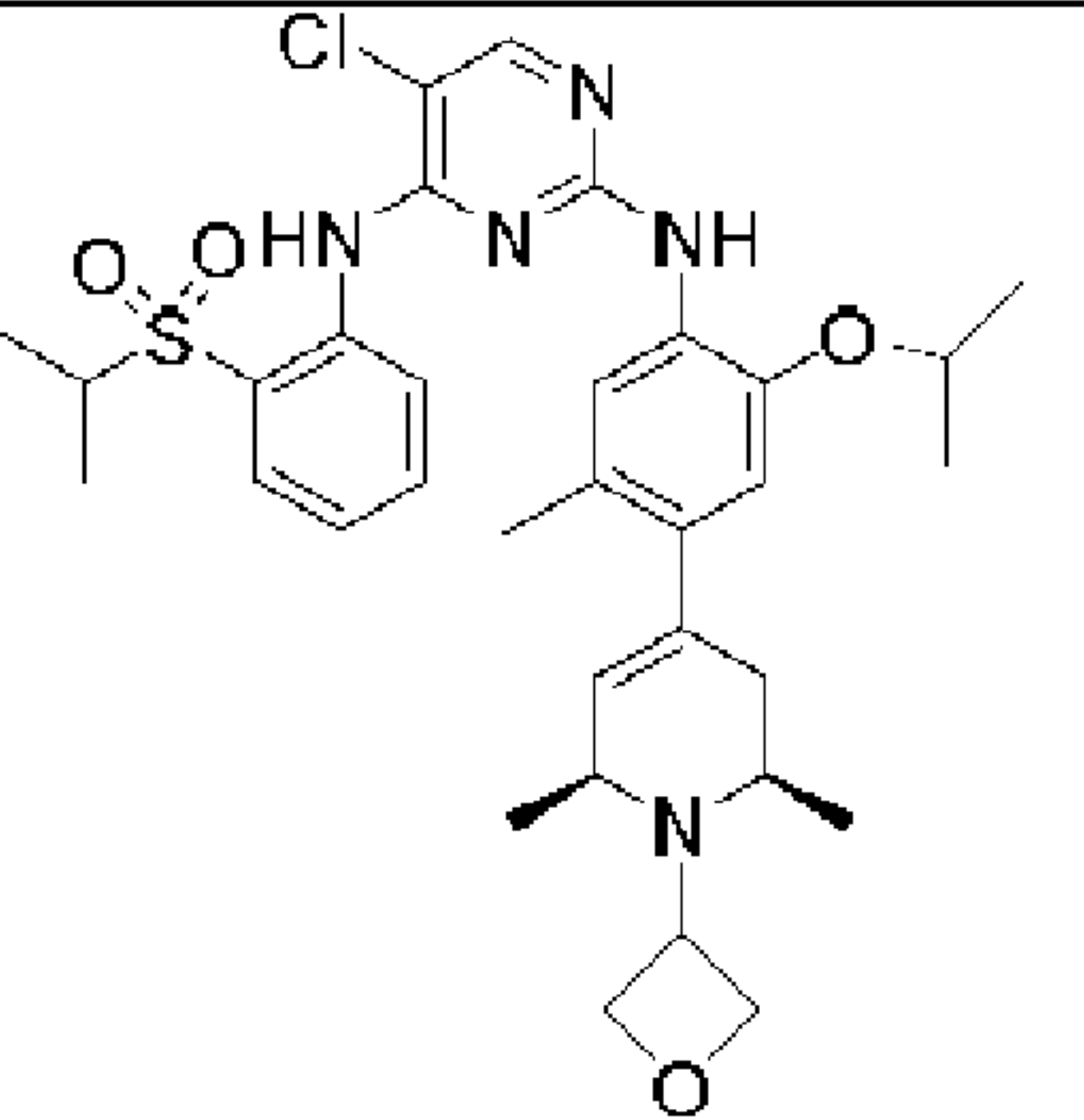
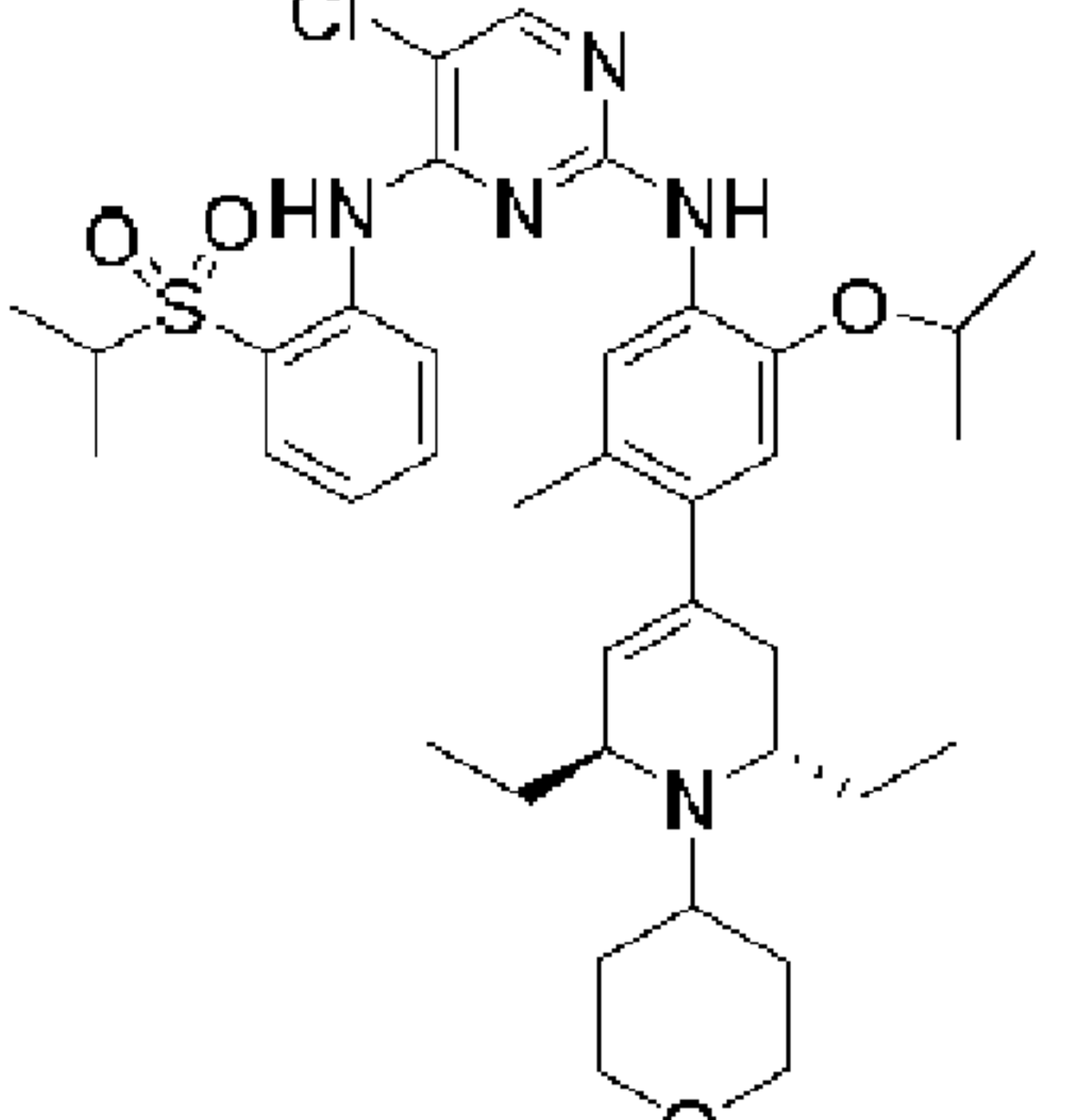
更高、約96%或更高、約97%或更高、約98%或更高或者約99%或更高的對映體過量。

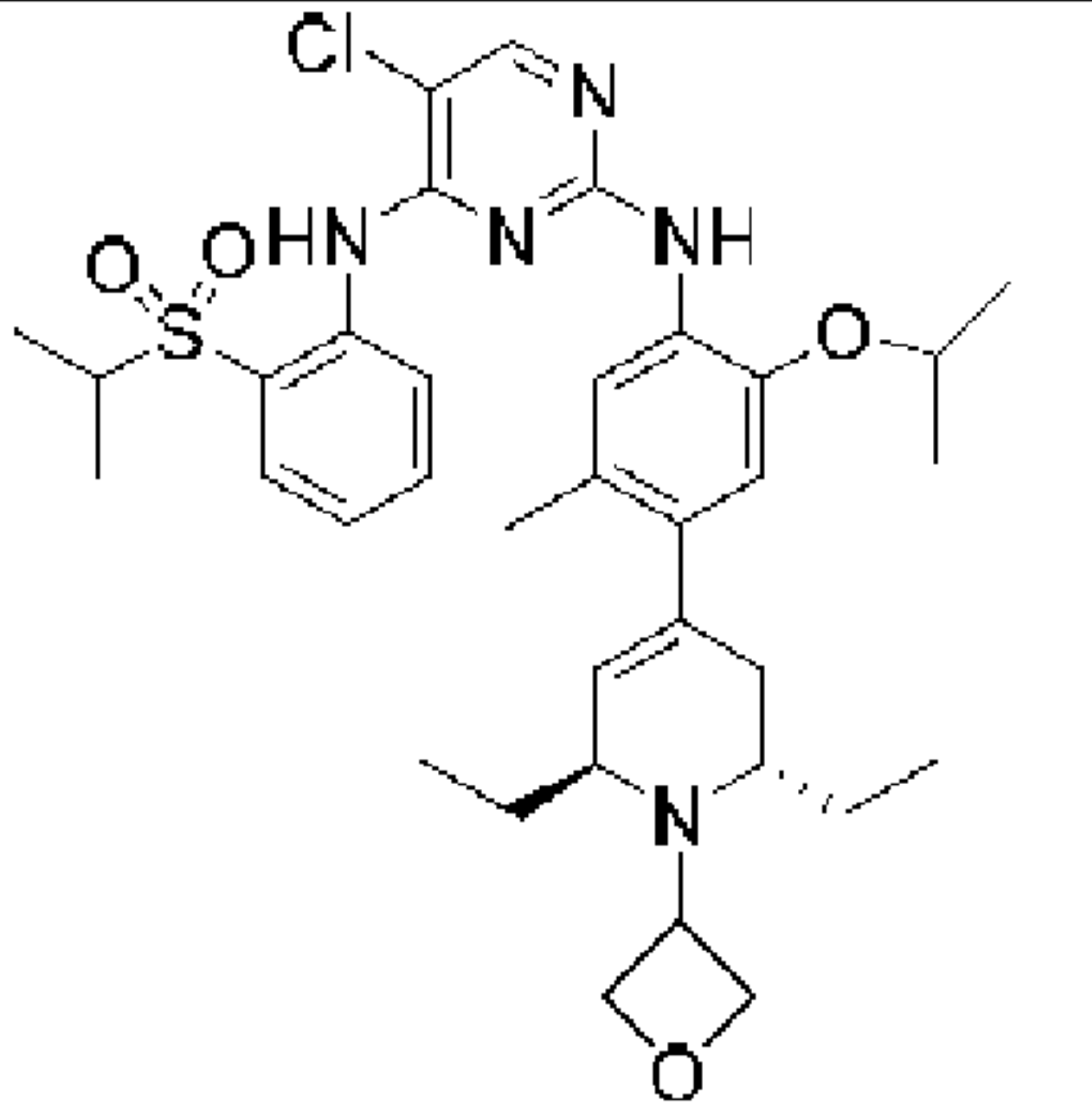
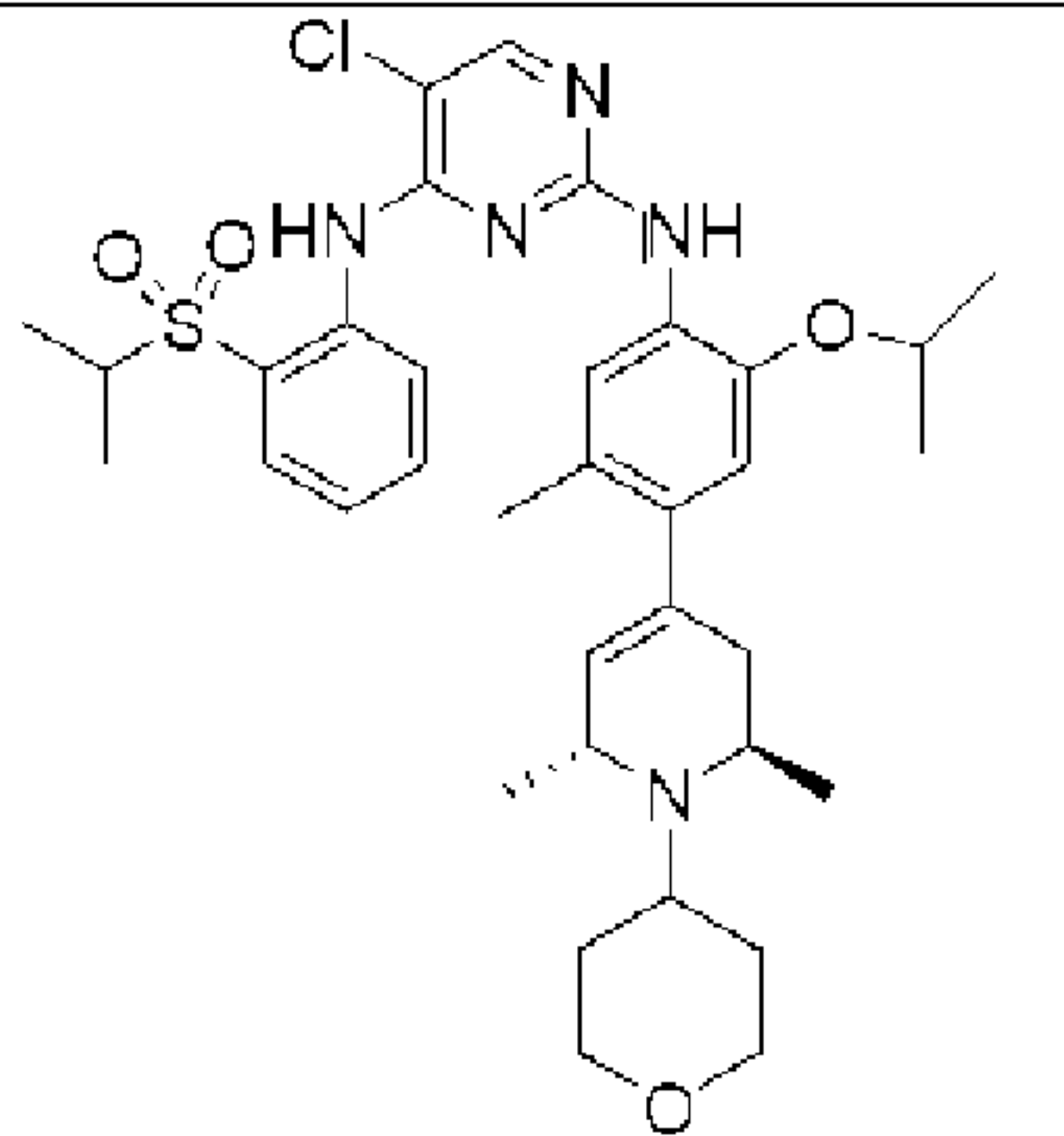
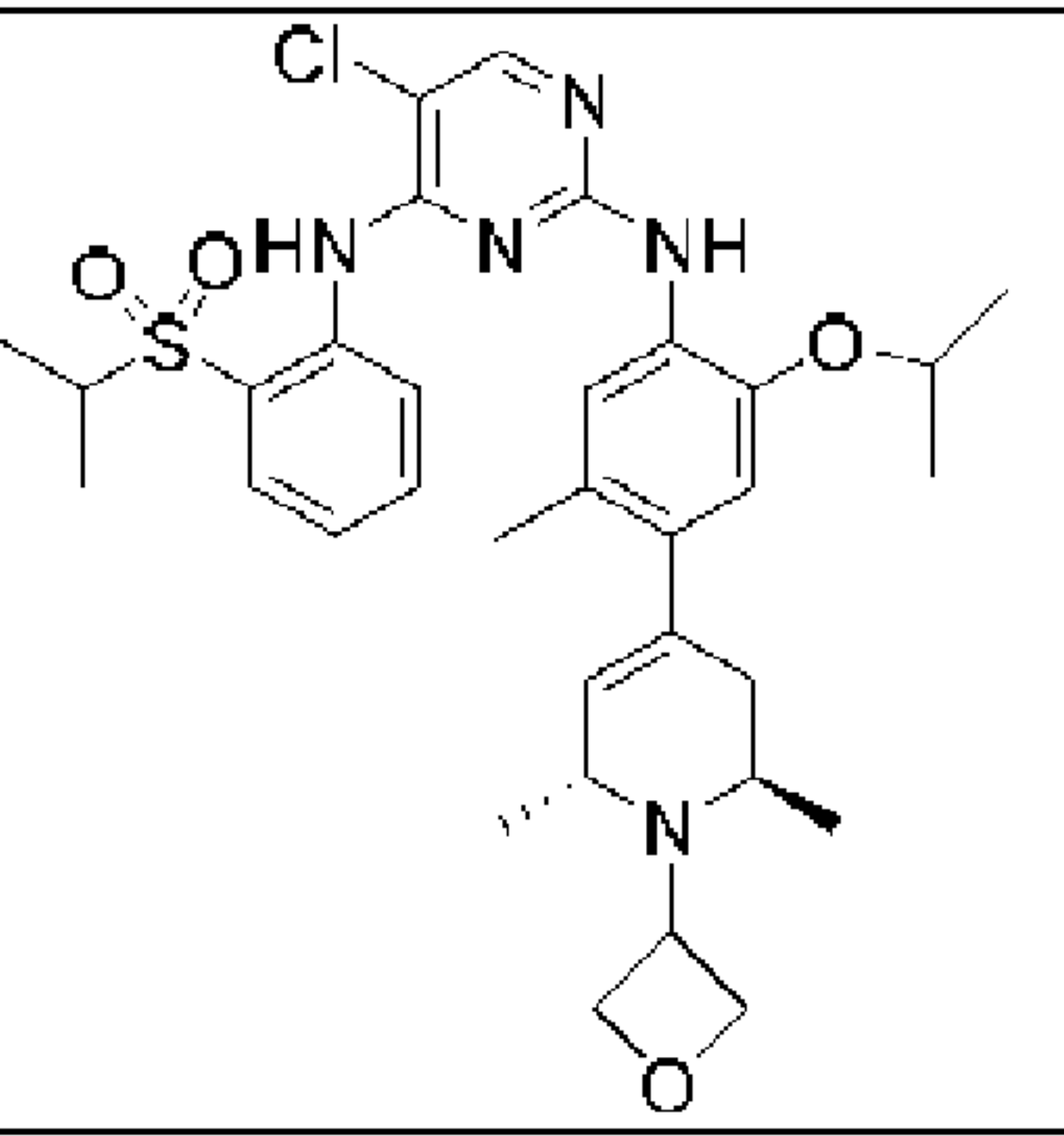
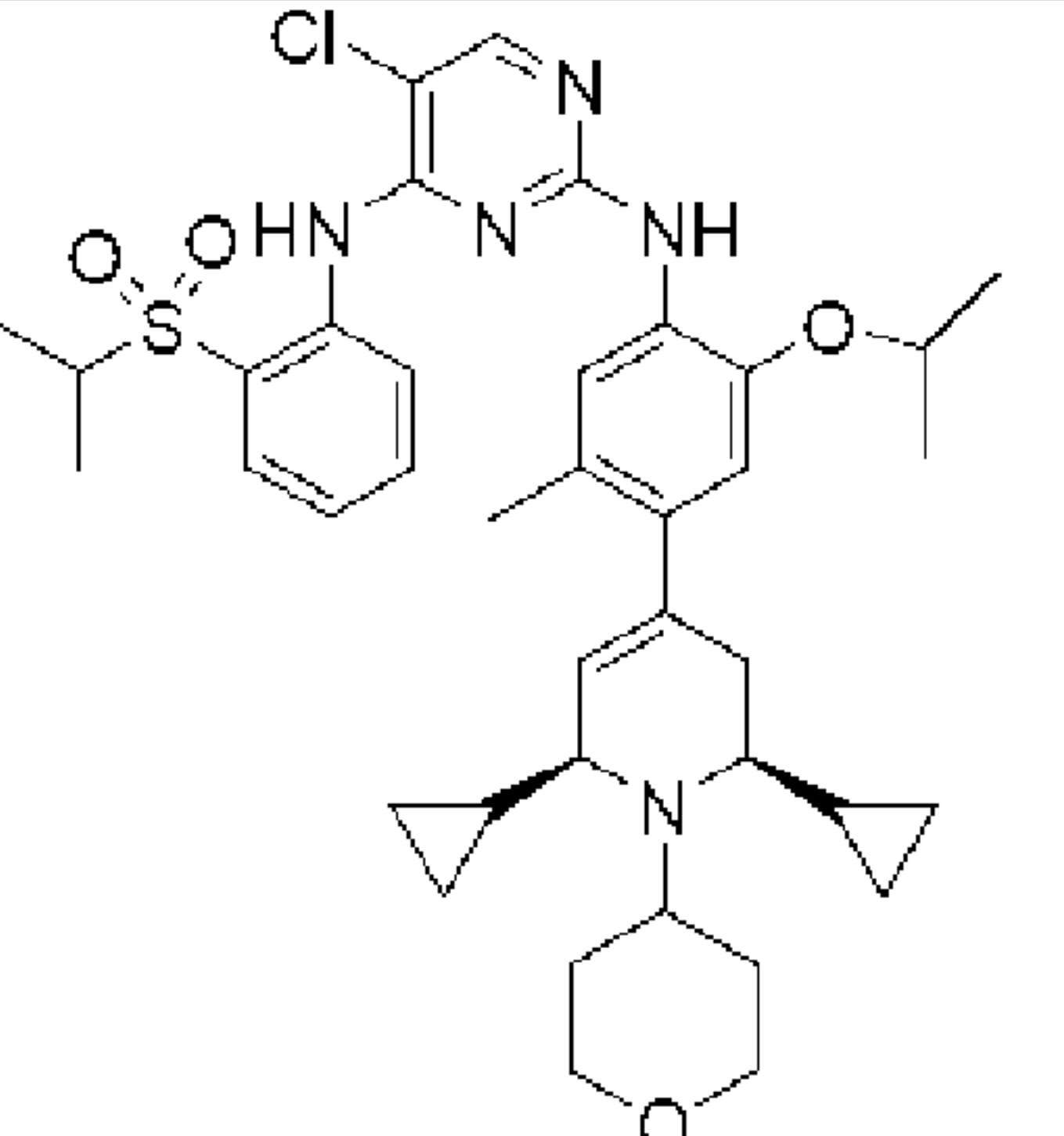
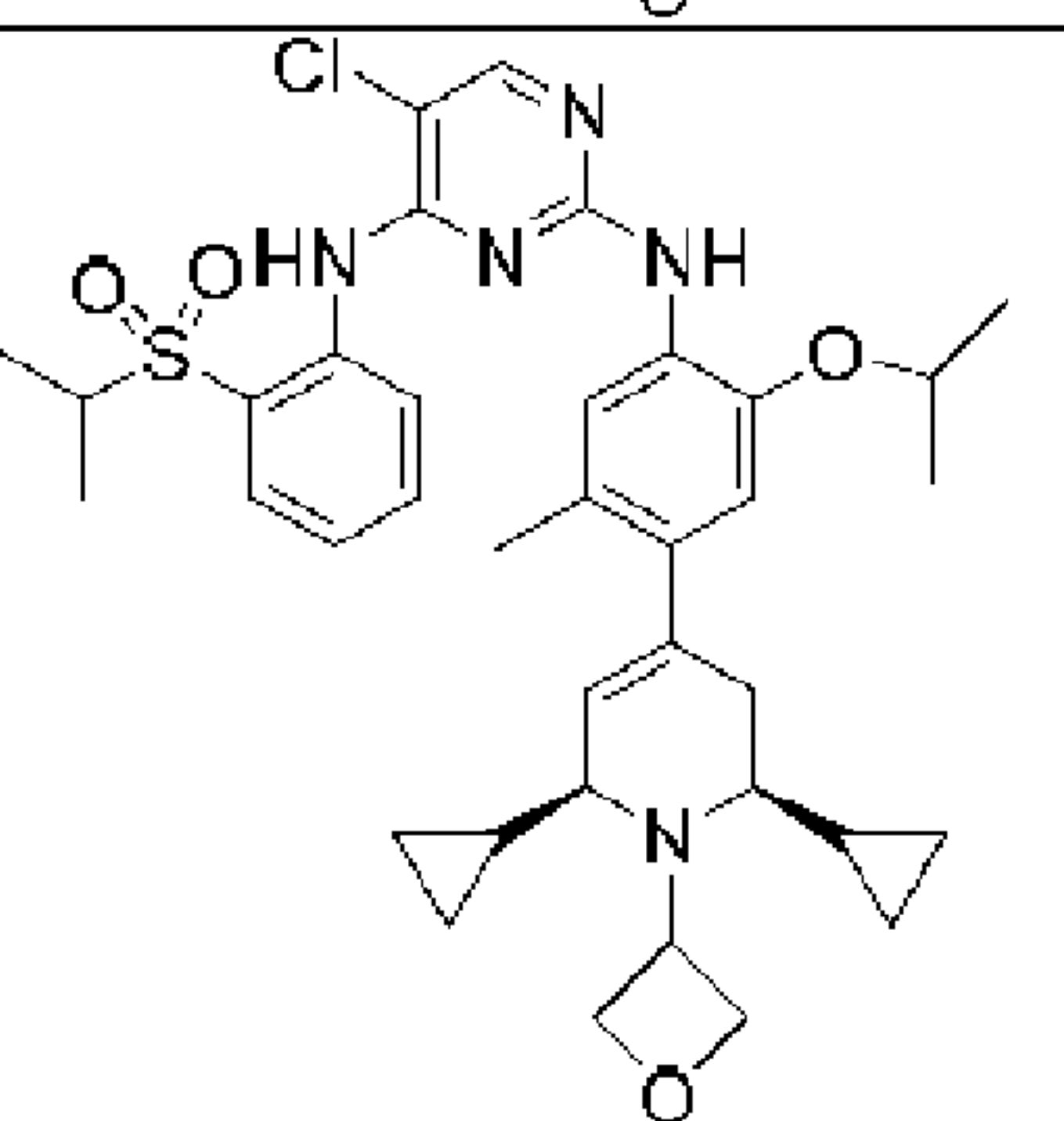
【0051】在較佳的實施方案中，該ALK抑制劑為：

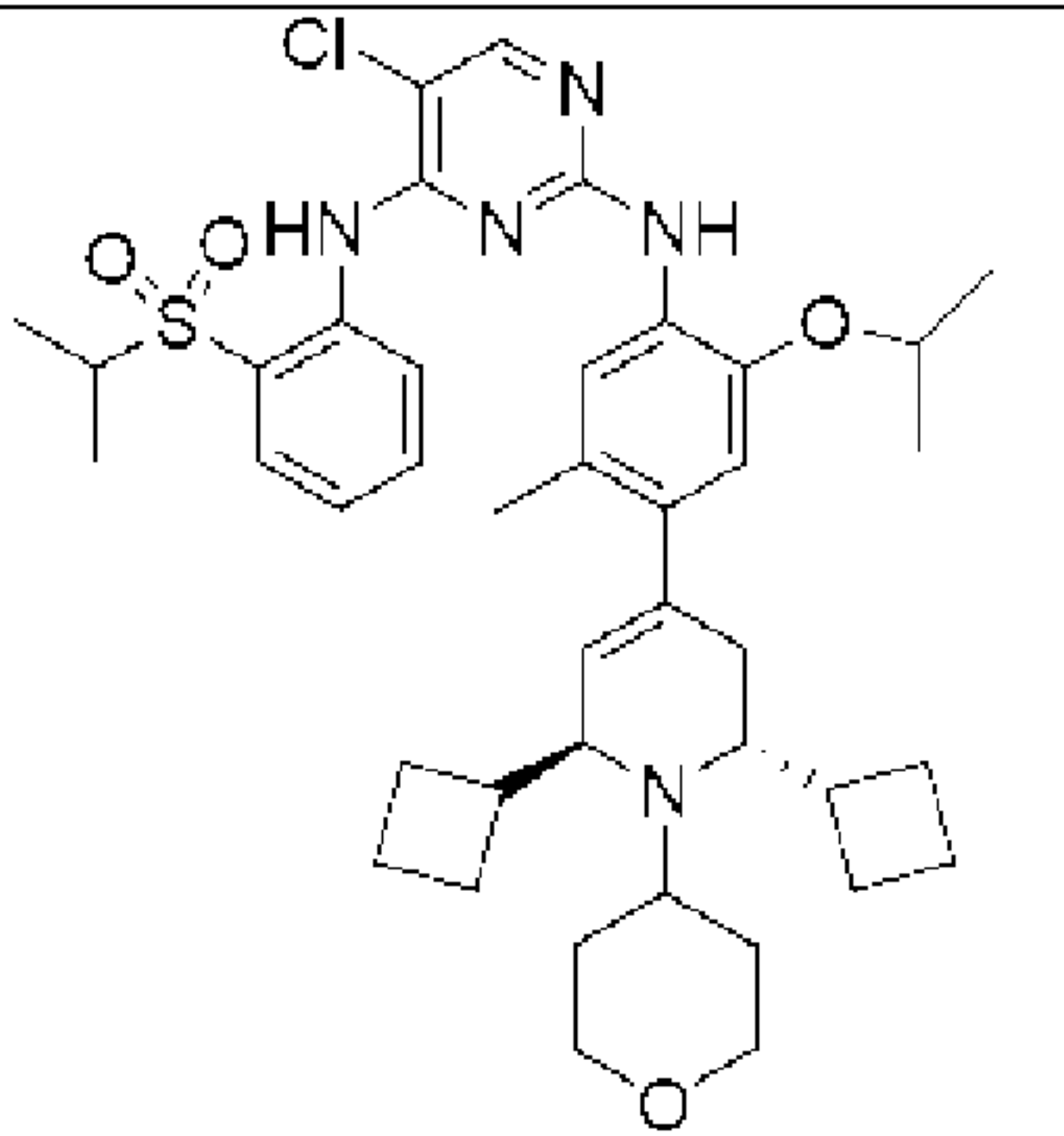
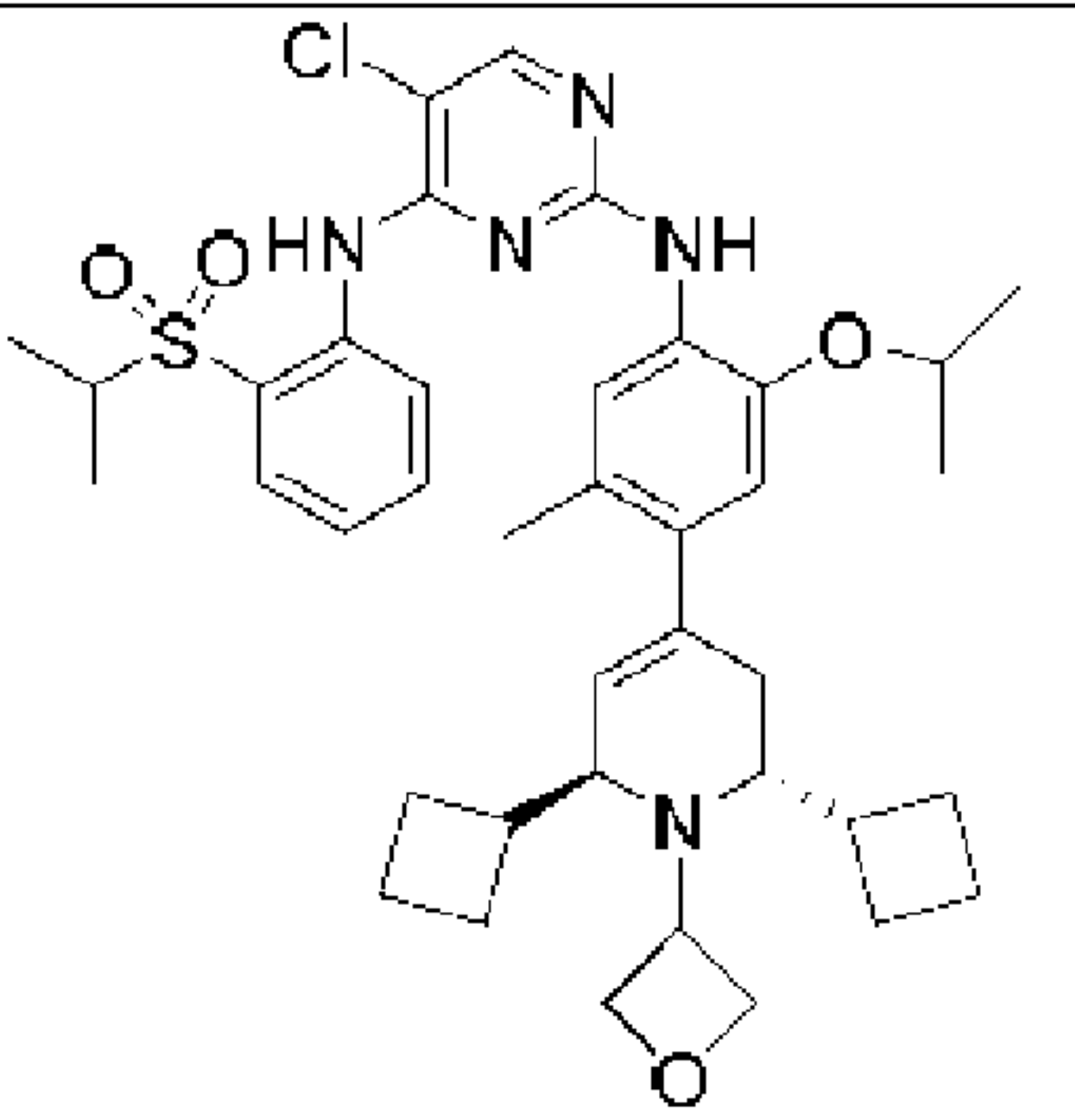
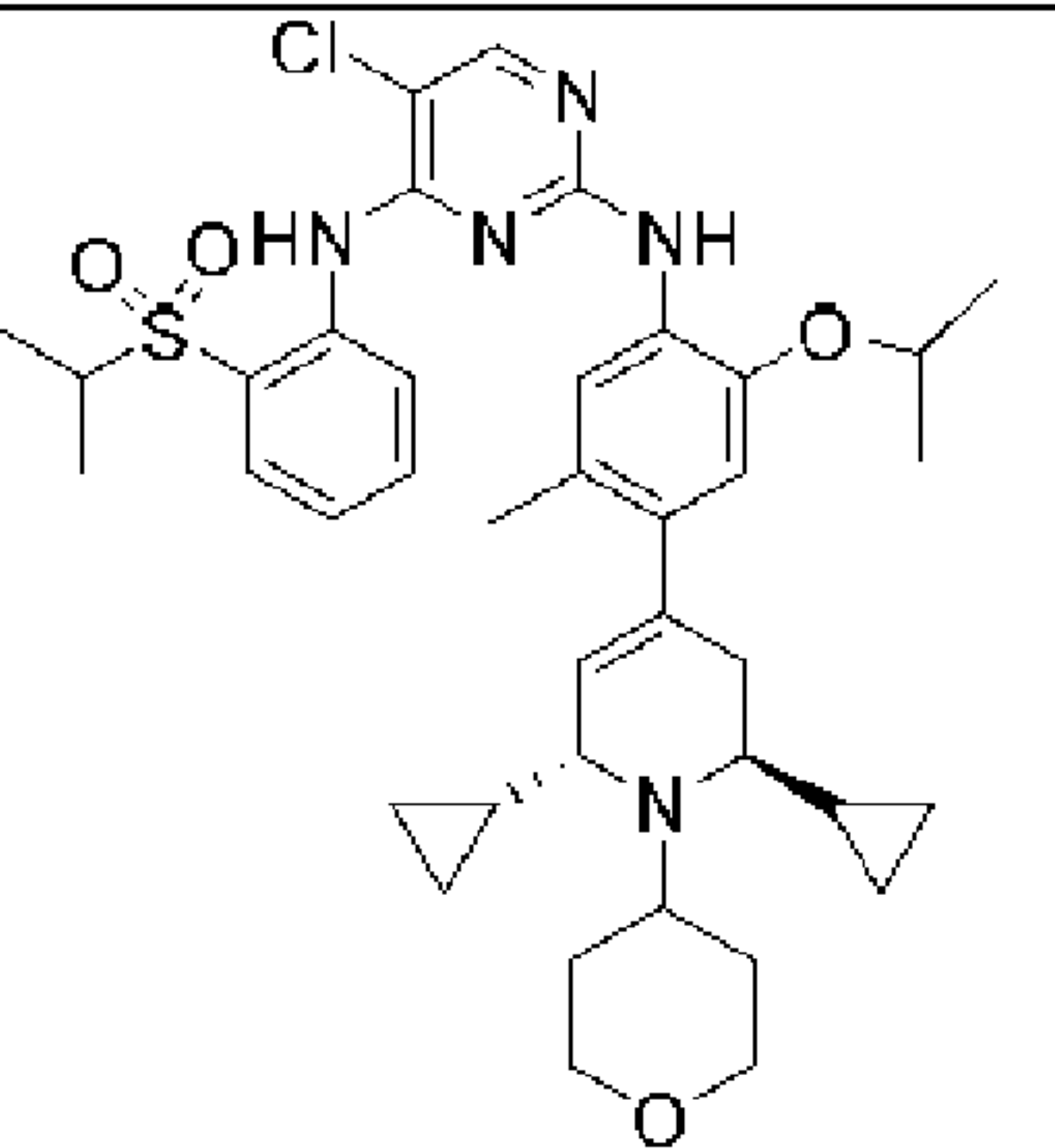
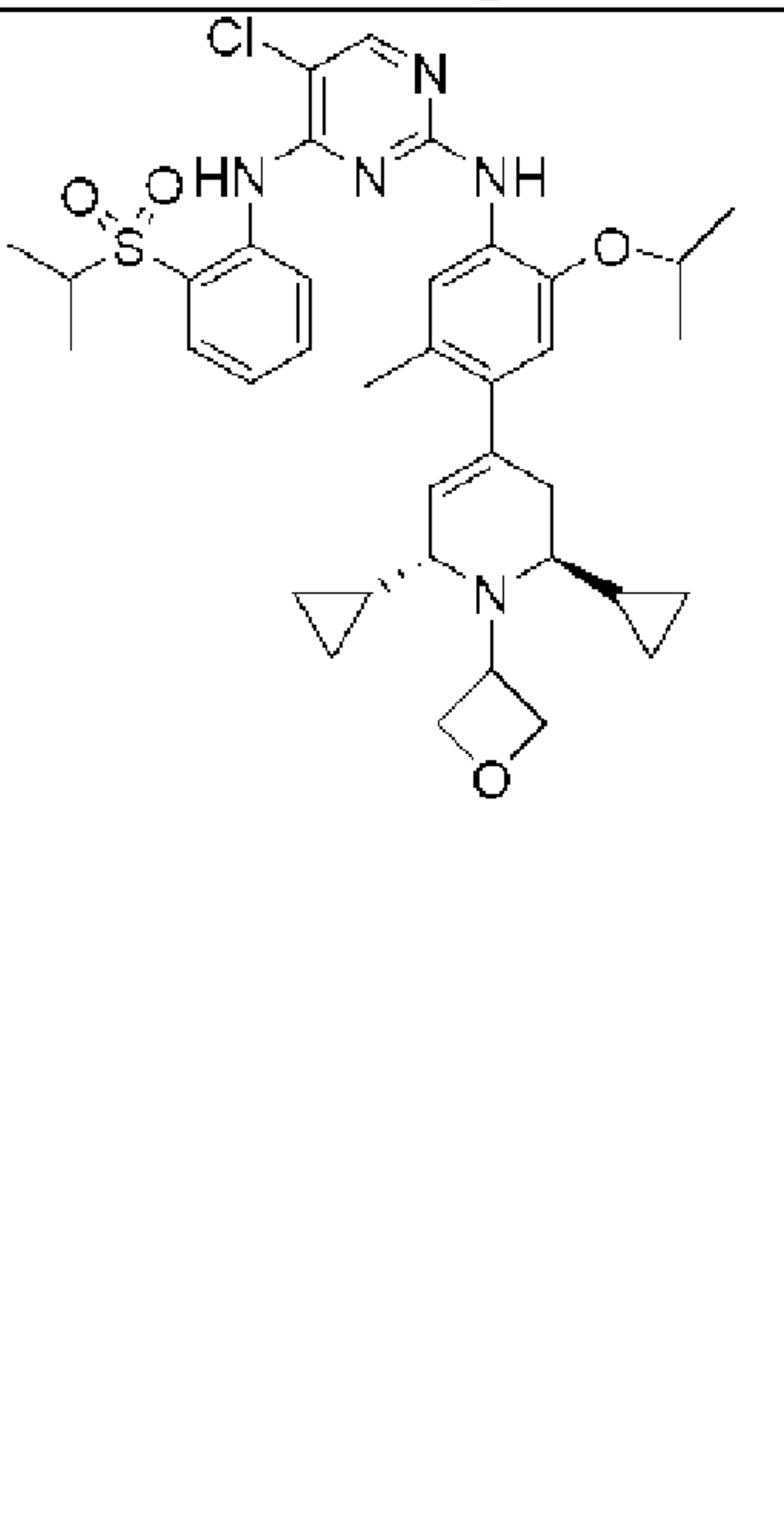
No.	結構	名稱
1		5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1,2,2,6,6-五甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
2		5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
3		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二乙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
4		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二乙基-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
5		5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；

6		5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
7		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二環丁基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
8		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二環丁基-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
9		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
10		5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-((順式)-1,2,6-三甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
11		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二乙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；

12		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二乙基-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
13		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
14		5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-((反式)-1,2,6-三甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
15		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二環丙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
16		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二環丙基-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
17		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二環丁基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；

18		5-氯-N ² -(4-((反式)-2,6-二環丁基-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)-N ⁴ -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
19		5-氯-N ² -(4-((反式)-2,6-二環丙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)-N ⁴ -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
20		5-氯-N ² -(4-((反式)-2,6-二環丙基-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)-N ⁴ -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
21		5-氯-N ² -(4-((順式)-2,6-二甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)-N ⁴ -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
22		5-氯-N ² -(4-((順式)-2,6-二甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)-N ⁴ -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
23		5-氯-N ² -(4-((反式)-2,6-二乙基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)-N ⁴ -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；

24		5-氯- N^2 -(4-((2S,6S)-2,6-二乙基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
25		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
26		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
27		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二環丙基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
28		5-氯- N^2 -(4-((順式)-2,6-二環丙基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；

29		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二環丁基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
30		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二環丁基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；
31		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二環丙基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺；或者
32		5-氯- N^2 -(4-((反式)-2,6-二環丙基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-異丙氧基-5-甲基苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺。

【0052】在較佳的實施方案中，該ALK抑制劑為5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

第 20 頁，共 41 頁(發明說明書)

【0053】在較佳實施方案中，該EGFR抑制劑選自埃克替尼、奧希替尼(AZD9291)、阿法替尼、艾維替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽、奈拉替尼、西妥昔單抗、帕木單抗、凡他尼布、奈昔木單抗、AG-490、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 1478、CL-387、CL-785、癌基因抑活劑類似物、PD 168393、PKC-412、PD 174265、酪氨酸磷酸化抑制劑51、紫鉀因、伐拉尼布二鹽酸鹽、酪氨酸磷酸化抑制劑47、AG 494、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 112、AZD8931、CUDC-101、XL647、AG 43、(+)-shy-Aeropylsinin-1、PD 153035、OSI-420游離鹼(去甲基厄洛替尼)、WZ4002、酪氨酸磷酸化抑制劑B44, (-)對映異構體、酪氨酸磷酸化抑制劑B44, (+)對映異構體、PD161570、奈拉替尼、HDS029、厄洛替尼-d6、薰草菌素C甲酯、RO 106-9920、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 99、AG 555、AG 556、RG-13022、酪氨酸磷酸化抑制劑RG 14620、DAPH、BPIQ-II HCl鹽、二去甲基厄洛替尼鹽酸鹽、去甲基厄洛替尼乙酸鹽、PD 153035鹽酸鹽、BIBX 1382、GW2974、PD 166285、培利替尼、EGFR抑制劑III、AST 1306、吉非替尼鹽酸鹽、ARRY334543、達克替尼、吉非替尼O-甲基-D3、OSI-420-d4、游離鹼(去甲基厄洛替尼-d4)、LFM-A12、BPDQ、酪氨酸磷酸化抑制劑47、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 528、BPIQ-I、吉非替尼2鹽酸鹽、卡紐替尼二鹽酸鹽、GW 583340二鹽酸鹽、BIBU 1361二鹽酸鹽、TAK 285、WZ 3146、WZ8040、O-去甲基吉非替尼、O-去嗎啉代丙基吉非替尼、TAK 165、CGP 74514A。

【0054】在較佳實施方案中，該EGFR抑制劑較佳為阿法替尼、艾維替尼或奧希替尼(AZD9291)。

【0055】在較佳實施方案中，該癌症選自膀胱癌、乳腺癌、子宮頸癌、結腸癌(包括結直腸癌)、食管癌、食管鱗狀細胞癌、頭頸癌、肝癌、肺癌(包

第 21 頁，共 41 頁(發明說明書)

括小細胞肺癌和非小細胞肺癌)、黑色素瘤、骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、炎性肌纖維母細胞瘤、成神經細胞瘤(神經母細胞瘤, neuroblastoma)、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、腎細胞癌、肉瘤(包括骨肉瘤)、皮膚癌(包括鱗狀細胞癌)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、間皮瘤、膽管癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、鼻咽癌、神經內分泌癌、卵巢癌、唾液腺癌、梭形細胞癌引起的轉移瘤、間變性大細胞淋巴瘤、甲狀腺未分化癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤, 以及惡性血液病, 例如急性髓細胞性白血病(AML)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性粒細胞白血病(CML)。

【0056】在更佳的實施方案中, 該癌症為FAK高表達實體腫瘤、ALK/ROS1陽性腫瘤、突變型腫瘤(較佳為EGFR突變型腫瘤(更佳為攜帶EGFR^{T790M}突變的腫瘤)、ALK突變型腫瘤或ROS1突變型腫瘤)、耐藥性腫瘤(較佳為EGFR抑制劑耐藥性腫瘤或ALK抑制劑耐藥性腫瘤), 其中該腫瘤較佳為非小細胞肺癌。

【0057】在較佳實施方案中, 將該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以約0.005 mg/日至約5000 mg/日的量, 例如約0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000 mg/日的量給藥。

【0058】在較佳實施方案中, 將該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以每單位劑量約1 ng/kg至約200 mg/kg、約1 µg/kg至約100 mg/kg或者約1 mg/kg至約50 mg/kg的量給藥, 例如以每單位劑量約1 µg/kg、約10 µg/kg、約25 µg/kg、約50 µg/kg、約75 µg/kg、約100 µg/kg、約125 µg/kg、約150 µg/kg、約175 µg/kg、約200 µg/kg、約225 µg/kg、約250 µg/kg、約275

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約325 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約425 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約475 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約525 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約550 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約575 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約675 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約725 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約775 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約825 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約875 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約925 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約975 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約1 mg/kg 、約5 mg/kg 、約10 mg/kg 、約15 mg/kg 、約20 mg/kg 、約25 mg/kg 、約30 mg/kg 、約35 mg/kg 、約40 mg/kg 、約45 mg/kg 、約50 mg/kg 、約60 mg/kg 、約70 mg/kg 、約80 mg/kg 、約90 mg/kg 、約100 mg/kg 、約125 mg/kg 、約150 mg/kg 、約175 mg/kg 、約200 mg/kg 的量給藥，並且每天給藥一個或多個(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個)單位劑量。

【0059】在較佳實施方案中，將該EGFR抑制劑以0.005 $\text{mg}/\text{日}$ 至約5000 $\text{mg}/\text{日}$ 的量，例如約0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000 $\text{mg}/\text{日}$ 的量給藥。

【0060】在較佳實施方案中，將該EGFR抑制劑以每單位劑量約1 ng/kg 至約200 mg/kg 、約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約100 mg/kg 或者約1 mg/kg 至約50 mg/kg 的量給藥，例如以每單位劑量約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約175 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約275 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約325 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約425 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約475 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約525 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約550 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約575 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約675 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約725 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約775 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約825 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約875 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約900

μg/kg、約925 μg/kg、約950 μg/kg、約975 μg/kg、約1 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約60 mg/kg、約70 mg/kg、約80 mg/kg、約90 mg/kg、約100 mg/kg、約125 mg/kg、約150 mg/kg、約175 mg/kg、約200 mg/kg的量給藥，並且每天給藥一個或多個(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個)單位劑量。

【0061】在較佳實施方案中，將該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種以及該EGFR抑制劑一起、同時、順序或交替給藥。

【0062】在較佳實施方案中，將該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種及/或該EGFR抑制劑連續給藥至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天或至少50天。

【0063】在較佳實施方案中，將該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種及/或該EGFR抑制劑給藥一個或多個(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個)療程，其中每個療程持續至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天或至少50天；並且每兩個療程之間間隔0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天、兩週、三週或四週。

【0064】在較佳實施方案中，當給藥多個療程時，各療程所給藥的該FAK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑及/或EGFR抑制劑的量相同或不同。在

更佳的實施方案中，在上一療程中所給藥的該FAK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑及/或EGFR抑制劑的量是後一療程所給藥量的1-10倍，較佳1-5倍，例如1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5倍。

【0065】在較佳實施方案中，將該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種和該EGFR抑制劑以相同(例如口服)或不同途徑(例如分別以口服及腸胃外(如注射))給藥。

【0066】在較佳實施方案中，將該EGFR抑制劑以比當將該EGFR抑制劑單獨給藥或在未給藥該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種時所給藥的量更低的量給藥。

【0067】在較佳實施方案中，該FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種增強該EGFR抑制劑在治療癌症中的療效及/或降低了該EGFR抑制劑在治療癌症中的副作用。

【0068】在較佳實施方案中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種在製備用於增強EGFR抑制劑在治療癌症中的療效及/或降低EGFR抑制劑在治療癌症中的副作用的藥物中的用途。

【0069】在較佳實施方案中，該個體患有晚期癌症。

【0070】在較佳實施方案中，該個體患有難治性癌症、復發性癌症或耐藥性癌症，特別是患有對於包含該EGFR抑制劑的癌症療法耐藥的癌症。

【0071】在另一實施方案中，本發明提供FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種在製備用於與EGFR抑制劑組合來治療患有耐藥性癌症，特別是患有對於包含該EGFR抑制劑的癌症療法耐藥的癌症的個體的藥物中的用途。

藥物組合物和藥盒

【0072】在另一實施方案中，本發明提供藥物組合物，其包含FAK抑制劑、ALK抑制劑和ROS1抑制劑中的一種或多種和EGFR抑制劑以及藥學上可接受的載體。

【0073】在較佳實施方案中，該藥物組合物包含ALK抑制劑(較佳為如上文所定義的ALK抑制劑)和EGFR抑制劑(較佳為如上文所定義的EGFR抑制劑)以及藥學上可接受的載體。

【0074】在另一實施方案中，本發明提供藥盒，其包含：

(a) 位於第一容器中的第一組分，該第一組分包含FAK抑制劑、ALK抑制劑(較佳為如上文所定義的ALK抑制劑)和ROS1抑制劑中的一種或多種和任選存在的藥學上可接受的載體；

(b) 位於第二容器中的第二組分，該第二組分包含EGFR抑制劑(較佳為如上文所定義的EGFR抑制劑)和任選存在的藥學上可接受的載體；以及

(c) 任選存在的說明書。

實施例

【0075】為了使本發明的目的和技術方案更加清楚，以下結合具體實施例進一步闡述本發明。應理解，這些實施例僅用於說明本發明而不用於限制本發明的範圍。並且，下列實施例中未提及的具體實驗方法，均按照常規實驗方法進行。

【0076】本文中的縮寫具有以下含義：

縮寫	含義
CDCl ₃	氘代氯仿
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
DME	乙二醇二甲醚

HCl	鹽酸
H ₂ O	水
HPLC	高效液相色譜法
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦
Pd(OAc) ₂	醋酸鈦
THF	四氫呋喃
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽

實施例1. 5-氯-*N*²-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-*N*⁴-(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘓啶-2,4-二胺的製備

步驟A：4-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的合成

【0077】 將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(620 mg, 2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0.08 mmol)和K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol)加入到1-溴-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(470 mg, 2 mmol)的DME-H₂O (22 mL, 10:1混合物)溶液中。氮氣條件下將混合物在80°C下攪拌12小時。將反應物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯萃取產物。減壓除去溶劑，並將殘餘物藉由矽膠色譜法用己烷/乙酸乙酯(9/1, v/v)純化，得到步驟A的標題化合物(640 mg, 95%收率)，其為淺黃色油狀物。

【0078】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

步驟B：4-(5-異丙氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的合成

【0079】向4-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(640 mg, 1.9 mmol)的20 mL 2-丙醇溶液中加入Cs₂CO₃ (1.862 g, 5.7 mmol)。將混合物在60°C下攪拌過夜，並冷卻至室溫，然後減壓蒸除大部分2-丙醇。加入水和乙酸乙酯萃取。合並有機層，用無水Na₂SO₄乾燥、濃縮，並將粗產物用己烷/乙酸乙酯(8/2, v/v)藉由矽膠色譜法純化，得到步驟B的標題化合物(650 mg, 91%)，其為黃色油狀物。

【0080】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

步驟C：4-(5-異丙氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶的合成

【0081】向4-(5-異丙氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(217 mg, 0.576 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液加入三氟乙酸(1 mL)，並將反應混合物在室溫下攪拌6小時。真空除去二氯甲烷和三氟乙酸，並加入100 mL二氯甲烷，用飽和NaHCO₃溶液洗滌。將水層用二氯甲烷再萃取兩次(各100 mL)。合並有機層，用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥並蒸發。將殘餘物溶於二氯甲烷(10 mL)和四氫-4H-吡喃-4-酮(173 mg, 1.728 mmol)，然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(244 mg, 1.152 mmol)和乙酸(69 mg, 1.152 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜。藉由加水(80 mL)淬滅反應，用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。合並有機層，用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由矽膠柱色譜法用乙酸乙酯/甲醇(9/1, v/v)純化，得到步驟C的標題化合物(170 mg, 82%，兩步)，其為黃色油狀物。

【0082】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.62-5.59 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

步驟D: 2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯胺的合成

【0083】向4-(5-異丙氧基-2-甲基-4-硝基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(2.4 g, 6.66 mmol)的30 mL乙醇溶液中加入4 mL 10% HCl, 然後加入鐵粉(2.23 g, 40 mmol)。將混合物在60°C下攪拌3小時。將反應物冷卻至室溫, 濾除鐵粉。減壓除去乙醇, 得到步驟D的標題化合物, 其為淺黃色油狀物(2.0 g, 91%收率)。MS *m/z* = 331 [M + H]。

步驟E: 5-氯-N²-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-N⁴-(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺的合成

【0084】將2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯胺(330 mg, 1 mmol)、2,5-二氯-N-(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-4-胺(345 mg, 1 mmol)、Xantphos (58 mg, 0.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol)和Cs₂CO₃ (975 mg, 3 mmol)溶解在無水THF (20 mL)中。將N₂鼓泡藉由反應混合物5分鐘, 然後將反應容器密封並在微波輻射下加熱至150°C, 持續30分鐘。過濾混合物, 並減壓濃縮濾液。濃縮後, 將粗產物藉由製備型HPLC (梯度為10%至60%乙腈水溶液)純化, 得到步驟E的標題化合物(125 mg, 20%收率)。

【0085】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.57

- 5.50 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.31 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【0086】將所得的化合物製備為甲磺酸鹽(化合物5)供以下實施例中使用。

實施例2. WST實驗

【0087】細胞鋪板：藉由基於水溶性四唑鹽(WST)的CCK-8 (Cell Counting Kit-8)實驗檢測抗增殖作用。將細胞接種於96孔板中，每個陰性對照組僅加入95 μ L完全培養基，每個待測孔加入95 μ L完全培養基細胞懸液，細胞密度為(5-10) $\times 10^4$ 個/孔。

【0088】加藥(避光操作)：在96孔培養板中，根據不同細胞對不同藥物的敏感性，選擇最高濃度為10 μ M，按1:3比例系列稀釋得到9個濃度。每孔加入5 μ L化合物，每個濃度做2-3個複孔。化合物加好後，將96孔板置於5% CO₂，37°C的孵箱中孵育。藉由使用9個不同濃度藥物與3個固定劑量的化合物5作用72小時，測試化合物5與該藥物的聯合作用。

【0089】讀數：培養結束時，除去待測孔內舊液，加入100 μ L/孔CCK-8檢測液(含10% CCK-8，5% FBS的相應培養基)。將培養板繼續於37°C，CO₂培養箱中孵育2-4小時。

【0090】使用酶標儀(SpectraMax Plus 384, Molecular Devices, LLC., US) A450 nm檢測OD值。使用3複孔平均OD值，藉由下列公式計算細胞存活率百分比：

$$(O.D.測試孔 - O.D.空白對照孔) / (O.D.細胞對照孔 - O.D.空白對照孔) \times 100\%$$

【0091】使用Graphpad Prism 6.0軟體的非線性回歸數據分析方法計算IC₅₀。結果如**第1圖**和**表1**中所示。

【0092】對於聯合實驗，藉由單藥對照的3複孔平均OD值歸一化處理後計算細胞存活率。藉由將由聯合給藥與單獨給藥的曲線得到的IC₅₀進行比較，表明2個化合物取得了協同作用(聯合給藥的曲線左移)。

表1. 化合物5與EGFR抑制劑的聯合用藥增強對NCI-H1975腫瘤細胞增殖的抑制作用

化合物 A	化合物 B (EGFR 抑制劑)	化合物 A IC ₅₀	化合物 B IC ₅₀	聯合用藥 IC ₅₀ (A+B)*	IC ₅₀ (單藥 B)/IC ₅₀ (A+B)
化合物 5	AZD9291	3.549±1.114	0.41	0.082/0.058/0.002	5/7/205
	阿法替尼		0.337	0.119/0.135/0.136	2.8/2.49/2.48

注：聯合用藥的每個IC₅₀值對應一個化合物5的濃度(μM)。

實施例3. 體內藥效實驗評估方法

【0093】細胞接種法建立人腫瘤免疫缺陷小鼠皮下異種移植瘤模型：收集對數生長期的腫瘤細胞，計數後重懸於1×PBS，調整細胞懸液濃度至2.5-5×10⁷/mL。用1 mL注射器(4號針頭)在免疫缺陷小鼠右側背部皮下接種腫瘤細胞，5-10×10⁶/0.2 mL/鼠。所有動物實驗操作嚴格遵守吉瑪基因股份有限公司和蘇州亞盛藥業有限公司實驗動物使用和管理規範。相關參數的計算參考中國NMPA《細胞毒類抗腫瘤藥物非臨床研究技術指導原則》。

【0094】實驗期間每週測定兩次動物體重和腫瘤大小。每天觀察動物的狀態以及有無死亡等情況發生。常規監測包括腫瘤生長及治療對動物正常行為的影響，具體內容有實驗動物的活動性、攝食和飲水情況、體重增加或降低情況、眼睛、被毛及其它異常情況。實驗過程中觀察到的死亡和臨床症狀均記錄在原始數據中。整個給藥、小鼠體重及腫瘤體積的測量操作均

在超淨工作臺中進行。根據實驗方案要求，末次給藥結束後，收集血漿和腫瘤組織，稱重並拍照記錄。血漿和腫瘤樣本-80 °C凍存備用。

【0095】腫瘤體積(Tumor volume, TV)的計算公式為： $TV=a \times b^2/2$ 。其中a、b分別代表腫瘤測量長和寬。

【0096】相對腫瘤體積(relative tumor volume, RTV)計算公式為： $RTV=V_t/V_1$ 。其中 V_1 為分組給藥時的腫瘤體積， V_t 為給藥後第t天測量時的腫瘤體積。

【0097】抗腫瘤活性的評價指標為相對腫瘤增殖率T/C (%)，計算公式為：相對腫瘤增殖率T/C (%)= $(T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$ ， T_{RTV} 為治療組RTV， C_{RTV} 為溶媒對照組RTV。

【0098】腫瘤緩解率(%)為治療後荷瘤小鼠出現SD (stable disease, 疾病穩定)、PR (partial regression, 腫瘤部分消退)及CR (complete regression, 腫瘤完全消退)的數目除以本組小鼠總數 $\times 100\%$ 。

【0099】動物體重變化(Change of body weight, %)= $(\text{測量體重}-\text{分組時體重})/\text{分組時體重} \times 100\%$ 。

【0100】療效評價標準：根據中國NMPA《細胞毒類抗腫瘤藥物非臨床研究技術指導原則》(2006年11月)，T/C (%)值 $\leq 40\%$ 並經統計學分析 $p < 0.05$ 為有效。若小鼠的體重下降超過20%或藥物相關的死亡數超過20%，則認為該藥物劑量具有嚴重毒性。

【0101】根據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中的記載，協同性分析採用以下公式進行評價：協同因子 = $((A/C) \times (B/C))/(AB/C)$ ；A=A藥單藥組的RTV值；B=B藥單藥組的RTV值；C=溶媒

對照組的RTV值， $AB = A$ 與 B 聯合用藥組的RTV值。協同因子 >1 表明實現了協同作用；協同因子 $=1$ 表明實現了相加作用；協同因子 <1 表明實現了拮抗作用。

實施例 4. 化合物5與EGFR抑制劑的藥物組合在人源NCI-H1975肺癌小鼠異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用

【0102】在體外細胞實驗中，H1975是對化合物5及EGFR抑制劑聯合用藥非常敏感的攜帶EGFR^{T790M}突變的NSCLC模型。因此，在本實驗中建立H1975細胞來源的小鼠異種移植瘤模型以評估化合物5與EGFR抑制劑AZD9291 (奧希替尼)或阿法替尼聯合用藥的抗腫瘤作用。給藥方案如下：

化合物5：100 mg/kg, 口服，每天一次，共給藥21天；

AZD9291：第1-3天：5 mg/kg, 口服，每天一次；第4-21天，2 mg/kg，口服，每天一次，共給藥21天；

阿法替尼：第1-7天：10 mg/kg, 口服，每天一次；第8-14天：停藥；第15-21天，5 mg/kg，口服，每天一次，共給藥14天；

聯合給藥方案中各藥物的給藥方案與單獨給藥方案相同。

【0103】如第2圖和表2所示，在給藥15天後，AZD9291單藥和其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為6%和0.5%；阿法替尼單藥和其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為74%和30%。AZD9291與化合物5聯合用藥組的緩解率為100%，其中完全緩解率(CR)約33.3%，部分緩解率為(PR)為66.7%。停止給藥後，AZD9291單藥組逐漸觀察到腫瘤生成，而AZD9291與化合物5聯合用藥組並未觀察到任何腫瘤。

【0104】結果表明化合物5與EGFR抑制劑聯合用藥所取得的抗腫瘤效果明顯較佳於單獨用藥，取得了協同效果，且化合物5可克服或延緩對第三代EGFR抑制劑奧希替尼的耐藥性。

表2. 化合物5與AZD9291 (奧希替尼)或阿法替尼聯合用藥在人NCI-H1975

肺癌小鼠異種移植瘤模型中的協同抗腫瘤作用

治療	給藥後第 15 天 RTV (均值 ± 標準誤)	給藥後第 15 天 T/C (%)	給藥後第 15 天協同因子	給藥後第 15 天 腫瘤狀態(緩解率%)
溶媒對照	21.0±2.1	-		
化合物 5	13.8±1.8	66.0		
AZD9291	1.4±0.2***	6.0		
阿法替尼	15.5±1.5	74.0		
化合物 5+AZD9291	0.1±0.0***&&	0.5	9.2	2/6 CR; 4/6 PR (100%)
化合物 5+阿法替尼	6.3±1.6***	30.0	1.63	

***P<0.0001，與溶媒對照相比；&&P<0.001，與化合物 5 單藥組相比。

實施例5 化合物5與AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥在EGFR^{T790M}-突變 NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用

【0105】在體外細胞實驗中，H1975是對化合物5及EGFR抑制劑AZD9291(奧希替尼)聯合用藥非常敏感的攜帶EGFR^{T790M}突變的NSCLC模型。因此，在本實驗中建立H1975細胞來源的小鼠異種移植瘤模型以評估化合物5與EGFR抑制劑AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥的抗腫瘤作用。給藥方案如下：

化合物5：100 mg/kg, 口服，每天一次，共給藥15天；

AZD9291：2 mg/kg, 口服，每天一次；共給藥15天；

聯合給藥方案中各藥物的給藥方案與單獨給藥方案相同。

【0106】如第3圖和表3所示，在給藥15天後，AZD9291單藥和其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為12.0%和1.0%。AZD9291與化合物5聯合用藥組的緩解率為100%，其中完全緩解率(CR) 0%，部分緩解率為(PR)為100%。

【0107】結果表明化合物5與EGFR抑制劑聯合用藥所取得的抗腫瘤效果明顯較佳於單獨用藥，取得了協同效果。

【0108】另外，在本研究結束時，對於體重下降的小鼠，其下降範圍小於約5%，認為所有給藥組的劑量均沒有產生嚴重毒性。

表3

治療	給藥後第 15 天 RTV (均值±標準誤)	給藥後第 15 天 T/C (%)	給藥後第 15 天 腫瘤狀態(緩解率 %)	給藥後第 15 天協同因子
溶媒對照	17.0±3.3		0/6 CR, 0/6 PR, 0/6 SD (0%)	
化合物 5	9.6±1.9	57.0	0/6 CR, 0/6 PR, 0/6 SD (0%)	
AZD9291	2.1±0.3	12.0	0/6 CR, 1/6 PR (17%)	
化合物 5 + AZD9291	0.1±0.0*	1.0	0/6 CR, 6/6 PR (100%)	10.39

實施例6. 化合物5與AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥和FAK 選擇性抑制劑 defactinib與AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥在NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較

【0109】在體外細胞實驗中，H1975是對一些第三代EGFR抑制劑敏感的攜帶EGFR^{T790M}突變的NSCLC模型。因此，在本實驗中建立人H1975細胞來源的異種移植瘤模型以評估化合物5與EGFR抑制劑AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥的抗腫瘤作用，以及FAK 選擇性抑制劑 defactinib與AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥的抗腫瘤作用。給藥方案如下：

化合物5：50 mg/kg, 口服，每天一次，共給藥22天；

Defactinib：50 mg/kg, 口服，每天一次，共給藥22天；

AZD9291：2 mg/kg, 口服，每天一次；共給藥22天；

聯合給藥方案中各藥物的給藥方案與單獨給藥方案相同。

【0110】如第4圖和表4所示，在給藥22天後，AZD9291單藥和其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為19.8%和1.4%。作為比較，在給藥22天後，AZD9291單藥和其與Defactinib聯合用藥的T/C值分別為19.8%和19.8%。對於給藥後第22天協同因子，化合物5 + AZD9291組為12.25，Defactinib + AZD9291組

為0.63。據此，可以認為，當與AZD9291組合時，FAK 選擇性抑制劑defactinib的抗腫瘤效果低於化合物5的抗腫瘤效果。

【0111】另外，在本研究結束時，對於體重下降的小鼠，其下降範圍小於約5%，認為所有給藥組的劑量均沒有產生嚴重毒性。

表4

治療	給藥後第 22 天 RTV (均值 ± 標準誤)	給藥後第 22 天 T/C (%)	給藥後第 22 天協同因子
溶媒對照	13.6±1.6		
化合物 5	9.6±4.0	70.6	
Defactinib	8.6±1.1	63.2	
AZD9291	2.7±0.9**	19.8	
化合物 5 + AZD9291	0.2 ± 0.1**	1.4	12.25
Defactinib + AZD9291	2.7±1.2**	19.8	0.63

* p<0.05，與溶媒對照組相比，** p<0.01，與溶媒對照組相比

實施例7. 化合物5與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥和ALKi選擇性抑制劑恩沙替尼 (Ensartinib) 與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥在NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較

【0112】在體外細胞實驗中，H1975是對一些第三代EGFR抑制劑敏感的攜帶EGFR^{T790M}突變的NSCLC模型。因此，在本實驗中建立人H1975細胞來源的小鼠異種移植瘤模型以評估化合物5與EGFR抑制劑AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥的抗腫瘤作用，以及ALK選擇性抑制劑Ensartinib與AZD9291 (奧希替尼)聯合用藥的抗腫瘤作用。給藥方案如下：

化合物5：50 mg/kg, 口服，每天一次，共給藥21天；

Ensartinib：20 mg/kg, 口服，每天一次，共給藥21天；

AZD9291：2 mg/kg, 口服，每天一次；共給藥21天；

聯合給藥方案中各藥物的給藥方案與單獨給藥方案相同。

【0113】如第5圖和表5所示，在給藥21天後，AZD9291單藥和其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為24.4%和0%。作為比較，在給藥21天後，AZD9291

單藥，其與Ensartinib聯合用藥，以及其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為24.4%，42.2%和0。AZD9291與化合物5聯合用藥組的緩解率為100%，其中完全緩解率(CR)80%，部分緩解率為(PR)為20%。對於給藥後第21天協同因子，化合物5 + AZD9291組為44.6，Ensartinib + AZD9291組為0.43。據此，可以認為，當與AZD9291組合時，ALK選擇性抑制劑Ensartinib的抗腫瘤效果低於化合物5的抗腫瘤效果。

【0114】另外，在本研究結束時，對於體重下降的小鼠，其下降範圍小於約5%，認為所有給藥組的劑量均沒有產生嚴重毒性。

表5

治療	給藥後第 21 天 RTV (均值 ± 標準誤)	給藥後第 21 天 T/C (%)	給藥後第 21 天協同因子	給藥後第 21 天 腫瘤狀態(緩解率%)
溶媒對照	16.0±2.07	-	-	-
化合物 5	12.8±1.5&	80	-	-
Ensartinib	9.5±1.1&	61.3	-	-
AZD9291	3.9±0.7*#&	24.4	-	-
化合物 5+AZD9291	0.07±0.07***##\$\$&	0.00	44.6	4/5 CR, 1/5 PR, ORR (總響應率) 100%
Ensartinib+AZD9291	5.4±0.9*#&	42.2	0.43	-

*: p<0.05, **: p<0.01，與溶媒對照組相比; #: p<0.05，##: p<0.01，與化合物 5 組相比; \$: p<0.05, \$\$: p<0.01，與 Ensartinib 組相比; &: p<0.05 與化合物 5+AZD9291 組相比; 協同因子>1,協同作用; 協同因子=1,添加劑; 協同因子<1,拮抗作用

實施例8. 化合物5與艾維替尼聯合用藥和ALK選擇性抑制劑Ensartinib與艾維替尼聯合用藥在NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較

【0115】在體外細胞實驗中，H1975攜帶EGFR^{T790M}突變，是對一些第三代EGFR抑制劑敏感的NSCLC模型。因此，在本實驗中建立人H1975細胞來源的小鼠異種移植瘤模型以評估化合物5與EGFR抑制劑艾維替尼聯合用藥的抗腫瘤作用，以及ALK選擇性抑制劑Ensartinib與EGFR抑制劑艾維替尼聯合用藥的抗腫瘤作用。給藥方案如下：

化合物5：50 mg/kg，口服，每天一次，共給藥21天；

Ensartinib：20 mg/kg，口服，每天一次，共給藥21天；

第 37 頁，共 41 頁(發明說明書)

艾維替尼：10 mg/kg，口服，每天一次；共給藥21天；

聯合給藥方案中各藥物的給藥方案與單獨給藥方案相同。

【0116】如第6圖和表6所示，在給藥21天後，艾維替尼和其與化合物5聯合用藥的T/C值分別為83.1%和56.9%。作為比較，在給藥21天後，艾維替尼單藥和其與Ensartinib聯合用藥的T/C值分別為83.1%和94.2%。對於給藥後第21天協同因子，化合物5+艾維替尼為1.17；而Ensartinib+艾維替尼組為0.54。據此，可以認為，當與艾維替尼組合時，ALK選擇性抑制劑Ensartinib的抗腫瘤效果低於化合物5的抗腫瘤效果。

【0117】另外，在本研究結束時，小鼠體重沒有明顯下降，認為所有給藥組的劑量均沒有產生毒性。

表6

治療	給藥後第 21 天 RTV (均值 ± 標準誤)	給藥後第 21 天 T/C (%)	給藥後第 21 天協同因子	給藥後第 21 天 腫瘤狀態(緩解率 %)
溶媒對照	16.0±2.07	-	-	-
化合物 5 50 mg/kg	12.8±1.5	80	-	-
Ensartinib 20 mg/kg	9.5±1.1	61.3	-	-
艾維替尼	13.29±2.65	83.1	-	-
化合物 5+艾維替尼	9.1±1.7	56.9	1.17	-
Ensartinib+艾維替尼	14.5±2.2	94.2	0.54	-

*: p<0.05, **: p<0.01，與溶媒對照組相比; #: p<0.05，###: p<0.01，與化合物 5 組相比; \$: p<0.05, \$\$: p<0.01 與 Ensartinib 組相比; &: p<0.05，與化合物 5+AZD9291 組相比; 協同因子>1, 協同作用; 協同因子=1, 添加劑; 協同因子<1, 拮抗作用

實施例9. 化合物5與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥和化合物5與艾維替尼聯合用藥在NCI-H1975異種移植瘤模型中的抗腫瘤作用的比較

【0118】在體外細胞實驗中，H1975是攜帶EGFR^{T790M}突變的NSCLC模型，對一些第三代EGFR抑制劑敏感。因此，在本實驗中建立人H1975細胞來源的小鼠異種移植瘤模型以評估化合物5與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥的抗腫瘤作用，以及化合物5與EGFR抑制劑艾維替尼聯合用藥的抗腫瘤作用。給藥方案如下：

化合物5：50 mg/kg，口服，每天一次，共給藥15天；

AZD9291：2 mg/kg，口服，每天一次，共給藥15天；

艾維替尼：10 mg/kg，口服，每天一次；共給藥15天；

聯合給藥方案中各藥物的給藥方案與單獨給藥方案相同。

【0119】如第7圖和表7所示，在給藥15天後，化合物5單藥和其與AZD9291(奧希替尼)聯合用藥的T/C值分別為95.6%和1.2%。作為比較，在給藥15天後，化合物5單藥與艾維替尼聯合用藥的T/C值分別為95.6%和51.7%。對於給藥後第15天協同因子，化合物5+ AZD9291為13.66；而化合物5+艾維替尼組為1.34。據此，可以認為，當化合物5與AZD9291的組合以及化合物5與艾維替尼的組合均顯示抗腫瘤活性，化合物5與AZD9291(奧希替尼)的組合的抗腫瘤活性更強。

表 7

治療	給藥後第 11 天 RTV (均值 = 標準誤)	給藥後第 11 天 TIC (%)	給藥後第 11 天協同因子	給藥後第 11 天 腫瘤狀態 (緩解率%)	給藥後第 15 天 RTV (均值 ± 標準誤)	給藥後第 15 天 TIC (%)	給藥後第 15 天協同因子	給藥後第 15 天 腫瘤狀態 (緩解率 %)
安慰劑	7.2±0.5	-	-	-	10.8±0.8	-	-	-
佐治特 5.50mg/kg	8.2±0.5	113.8	-	-	10.3±1.1	95.6	-	-
AZD9291 2 mg/kg	1.6±0.3	1.6**	-	-	1.8±0.2**	16.8	-	-
佐治特 10 mg/kg	5.9±0.4	82.0	-	-	7.8±0.7	72.4	-	-
佐治特 5+AZD9291	0.2±0.0	2.1**###\$\$\$	11.92	5.5 PR	0.1±0.0**###\$\$\$	1.2	13.66	5.5 PR
佐治特 5+艾維昔尼	3.7±0.4	51.1**###&	1.83	-	5.6±0.7*	51.7	1.34	-

** p<0.01, 與安慰劑組相比; *** p<0.001, 與安慰劑組相比; ## p<0.01, 與佐治特 5 組相比; ### p<0.001, 與佐治特 5 組相比; \$ p<0.05, 與 AZD9291 組相比; \$\$ p<0.01, 與 AZD9291 組相比; \$\$\$ p<0.001, 與 AZD9291 組相比; & p<0.05, 與艾維昔尼組相比; # 協同因子=1, 協同因子<1, 協同因子>1, 協同因子<1, 協同因子>1, 協同因子>1, 協同因子<1, 協同因子>1

【0120】除本文中描述的那些外，根據前述描述，本發明的各種修改對本領域技術人員而言會是顯而易見的。這樣的修改也意圖落入所附申請專利範圍的範圍內。本申請中所引用的各參考文獻(包括所有專利、專利申請、期刊文章、書籍及任何其它揭露)均以其整體援引加入本文。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種治療有效量的一ALK抑制劑以及治療有效量的一EGFR抑制劑在製備治療、遏制一個體的癌症、降低其嚴重性、降低其風險或抑制其轉移的一藥物中的用途，其中該ALK抑制劑為5-氯- N^2 -(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-2,4-二胺或其藥學上可接受的鹽；所述癌症為攜帶EGFR^{T790M}突變的非小細胞肺癌。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中該EGFR抑制劑選自埃克替尼、奧希替尼(AZD9291)、阿法替尼、艾維替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽、奈拉替尼、西妥昔單抗、帕木單抗、凡他尼布、奈昔木單抗、AG-490、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 1478、CL-387、CL-785、PD 168393、PKC-412、PD 174265、酪氨酸磷酸化抑制劑51、紫鈣因、伐拉尼布二鹽酸鹽、酪氨酸磷酸化抑制劑47、AG 494、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 112、AZD8931、CUDC-101、XL647、AG 43、(+)-shy-Aeropylsinin-1、PD 153035、去甲基厄洛替尼、WZ4002、酪氨酸磷酸化抑制劑B44、PD161570、HDS029、厄洛替尼-d6、薰草菌素C甲酯、RO 106-9920、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 99、AG 555、AG 556、RG-13022、酪氨酸磷酸化抑制劑RG 14620、DAPH、BPIQ-II HCl鹽、二去甲基厄洛替尼鹽酸鹽、去甲基厄洛替尼乙酸鹽、PD 153035鹽酸鹽、BIBX 1382、GW2974、PD 166285、培利替尼、EGFR抑制劑III、AST 1306、吉非替尼鹽酸鹽、ARRY334543、達克替尼、吉非替尼O-甲基-D3、去甲基厄洛替尼-d4、LFM-A12、BPDQ、酪氨酸磷酸化抑制劑47、酪氨酸磷酸化抑制劑AG 528、BPIQ-I、吉非替尼2鹽酸鹽、卡紐替尼二鹽酸鹽、GW 583340二鹽酸鹽、BIBU 1361二鹽酸鹽、TAK 285、WZ 3146、WZ8040、O-去甲基吉非替尼、O-去嗎啉代丙基吉非替尼、TAK 165、CGP 74514A。

【第3項】如申請專利範圍第1或2項所述的用途，其中該EGFR抑制劑為阿法替尼、奧希替尼(AZD9291)或艾維替尼。

【第4項】如申請專利範圍第1或2項所述的用途，其中將該ALK抑制劑以0.005 mg/日至5000 mg/日的量給藥。

【第5項】如申請專利範圍第4項所述的用途，其中將該ALK抑制劑以0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000 mg/日的量給藥。

【第6項】如申請專利範圍第1或2項所述的用途，其中將該ALK抑制劑以每單位劑量1 ng/kg至200 mg/kg、1 µg/kg至100 mg/kg或者1 mg/kg至50 mg/kg的量給藥，並且每天給藥一個或多個單位劑量。

【第7項】如申請專利範圍第1或2項所述的用途，其中將該EGFR抑制劑以0.005 mg/日至5000 mg/日的量給藥。

【第8項】如申請專利範圍第1或2項所述的用途，其中將該EGFR抑制劑以0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500或5000 mg/日的量給藥。

【第9項】如申請專利範圍第6項所述的用途，其中將該ALK抑制劑以每單位劑量1 µg/kg、10 µg/kg、25 µg/kg、50 µg/kg、75 µg/kg、100 µg/kg、125 µg/kg、150 µg/kg、175 µg/kg、200 µg/kg、225 µg/kg、250 µg/kg、275 µg/kg、300 µg/kg、325 µg/kg、350 µg/kg、375 µg/kg、400 µg/kg、425 µg/kg、450 µg/kg、475 µg/kg、500 µg/kg、525 µg/kg、550 µg/kg、575 µg/kg、600 µg/kg、625 µg/kg、650 µg/kg、675 µg/kg、700 µg/kg、725 µg/kg、750 µg/kg、775 µg/kg、800 µg/kg、825 µg/kg、850 µg/kg、875 µg/kg、900 µg/kg、925 µg/kg、950 µg/kg、975 µg/kg、1 mg/kg、

5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg的量給藥。

【第10項】如申請專利範圍第1或2項所述的用途，其中將該EGFR抑制劑以每單位劑量1 ng/kg至200 mg/kg、1 µg/kg至100 mg/kg或者1 mg/kg至50 mg/kg的量給藥，並且每天給藥一個或多個單位劑量。

【第11項】如申請專利範圍第10項所述的用途，其中將該EGFR抑制劑以每單位劑量1 µg/kg、10 µg/kg、25 µg/kg、50 µg/kg、75 µg/kg、100 µg/kg、125 µg/kg、150 µg/kg、175 µg/kg、200 µg/kg、225 µg/kg、250 µg/kg、275 µg/kg、300 µg/kg、325 µg/kg、350 µg/kg、375 µg/kg、400 µg/kg、425 µg/kg、450 µg/kg、475 µg/kg、500 µg/kg、525 µg/kg、550 µg/kg、575 µg/kg、600 µg/kg、625 µg/kg、650 µg/kg、675 µg/kg、700 µg/kg、725 µg/kg、750 µg/kg、775 µg/kg、800 µg/kg、825 µg/kg、850 µg/kg、875 µg/kg、900 µg/kg、925 µg/kg、950 µg/kg、975 µg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg的量給藥。

【第12項】如申請專利範圍第1項或第2項所述的用途，其中將該ALK抑制劑以及該EGFR抑制劑同時、交替給藥。

【第13項】如申請專利範圍第1項或第2項所述的用途，其中將該ALK抑制劑及/或該EGFR抑制劑連續給藥至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天或至少50天。

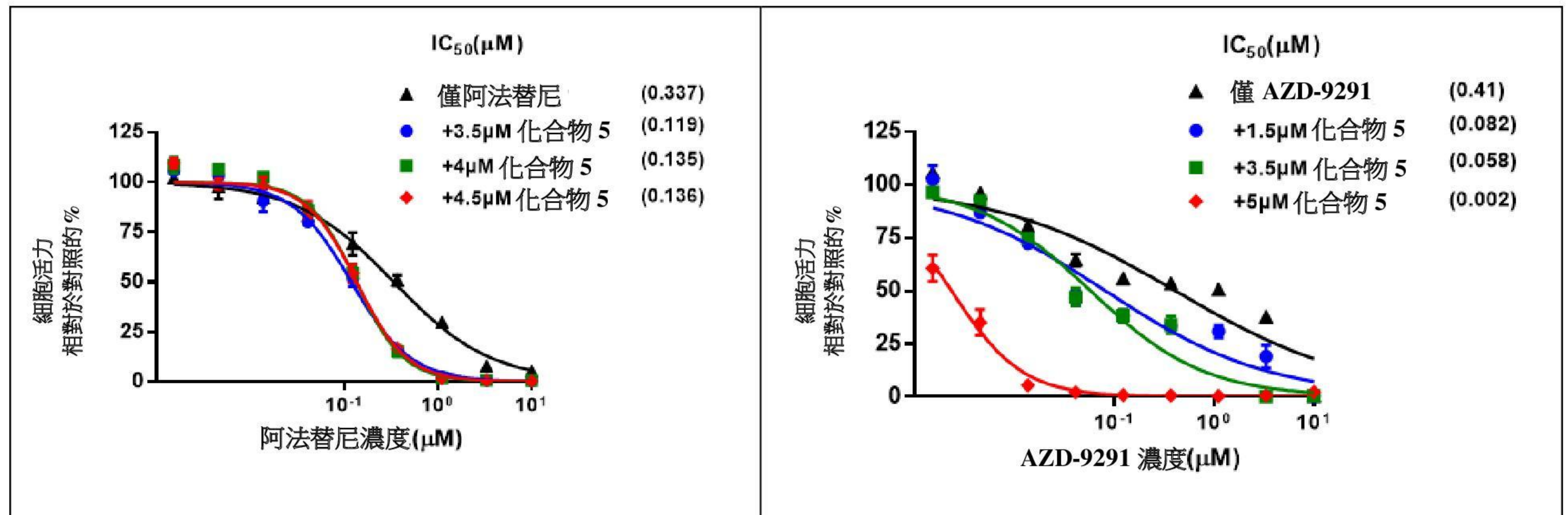
【第14項】如申請專利範圍第1項或第2項所述的用途，其中將該ALK抑制劑及/或該EGFR抑制劑給藥一個或多個療程，其中每個療程持續至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天或至少50天；並且每兩個療程之間間隔0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天、兩週、三週或四週。

【第15項】一藥物組合物，其包含如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述的ALK抑制劑和如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述的EGFR抑制劑以及藥學上可接受的一載體。

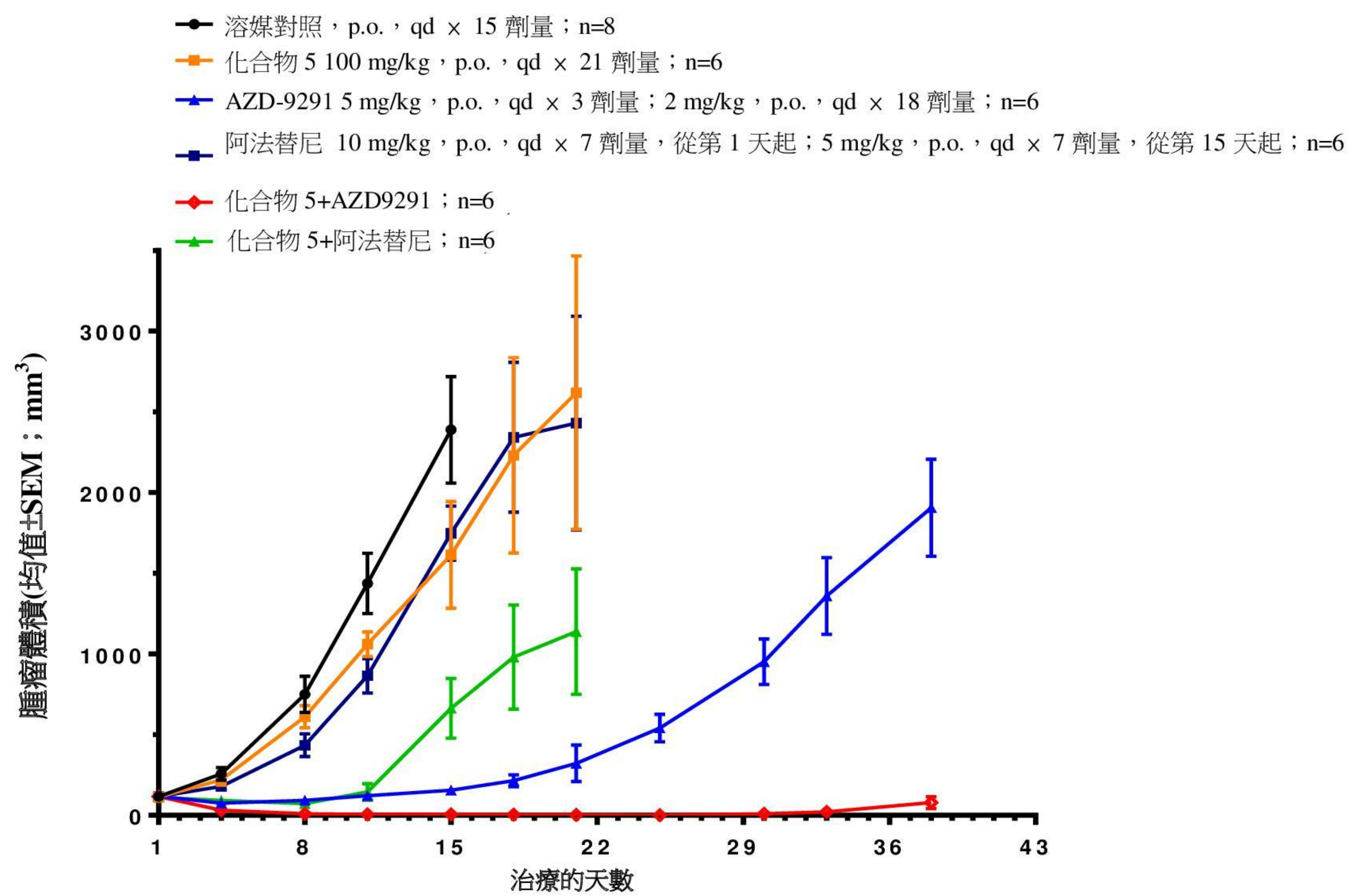
【第16項】一藥盒，其包含：

- (a) 位於第一容器中的一第一組分，該第一組分包含如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述的ALK抑制劑和任選存在的藥學上可接受的一載體；
- (b) 位於第二容器中的一第二組分，該第二組分包含如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述的EGFR抑制劑和任選存在的藥學上可接受的一載體；以及
- (c) 任選存在的說明書。

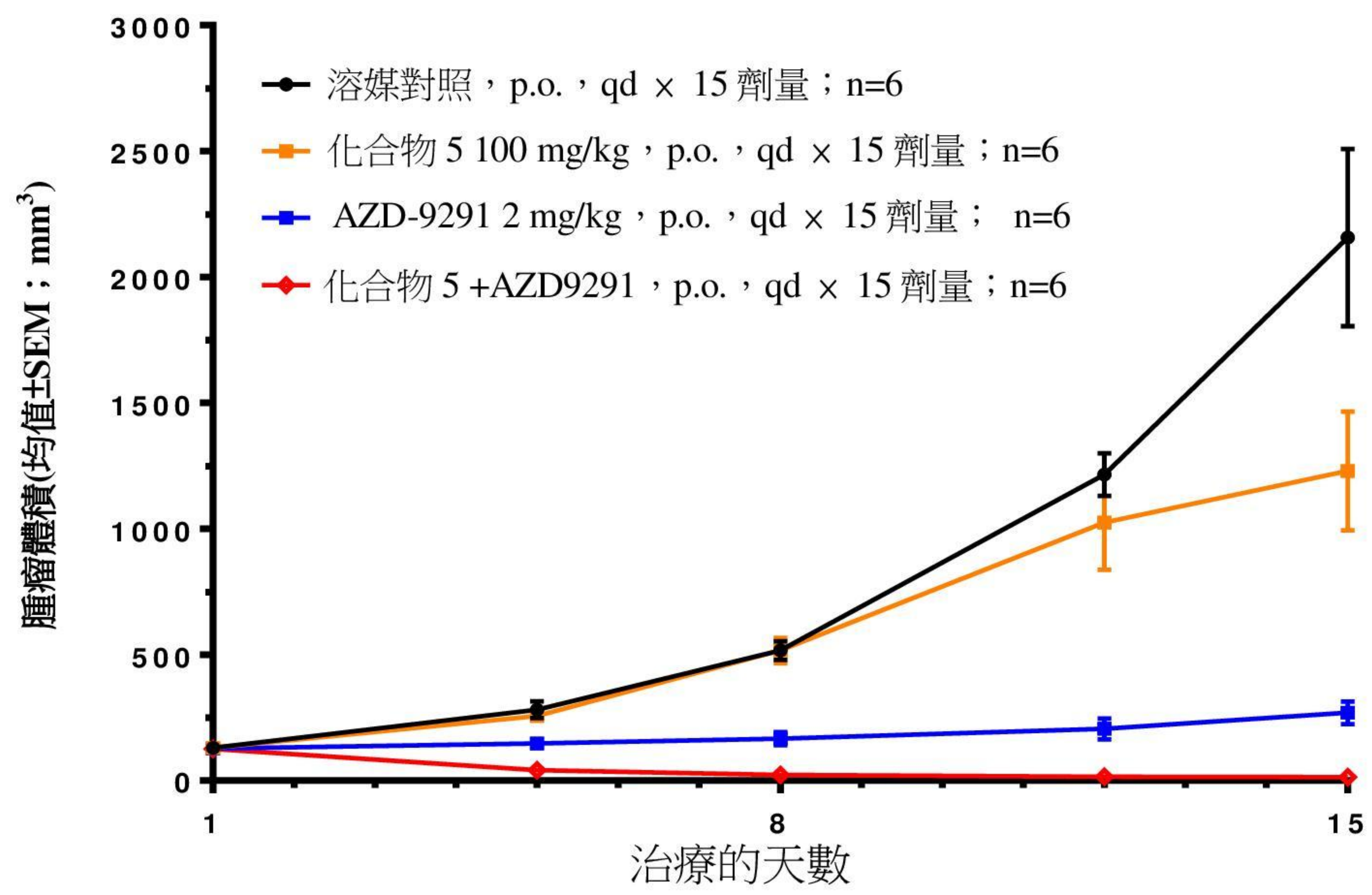
【發明圖式】



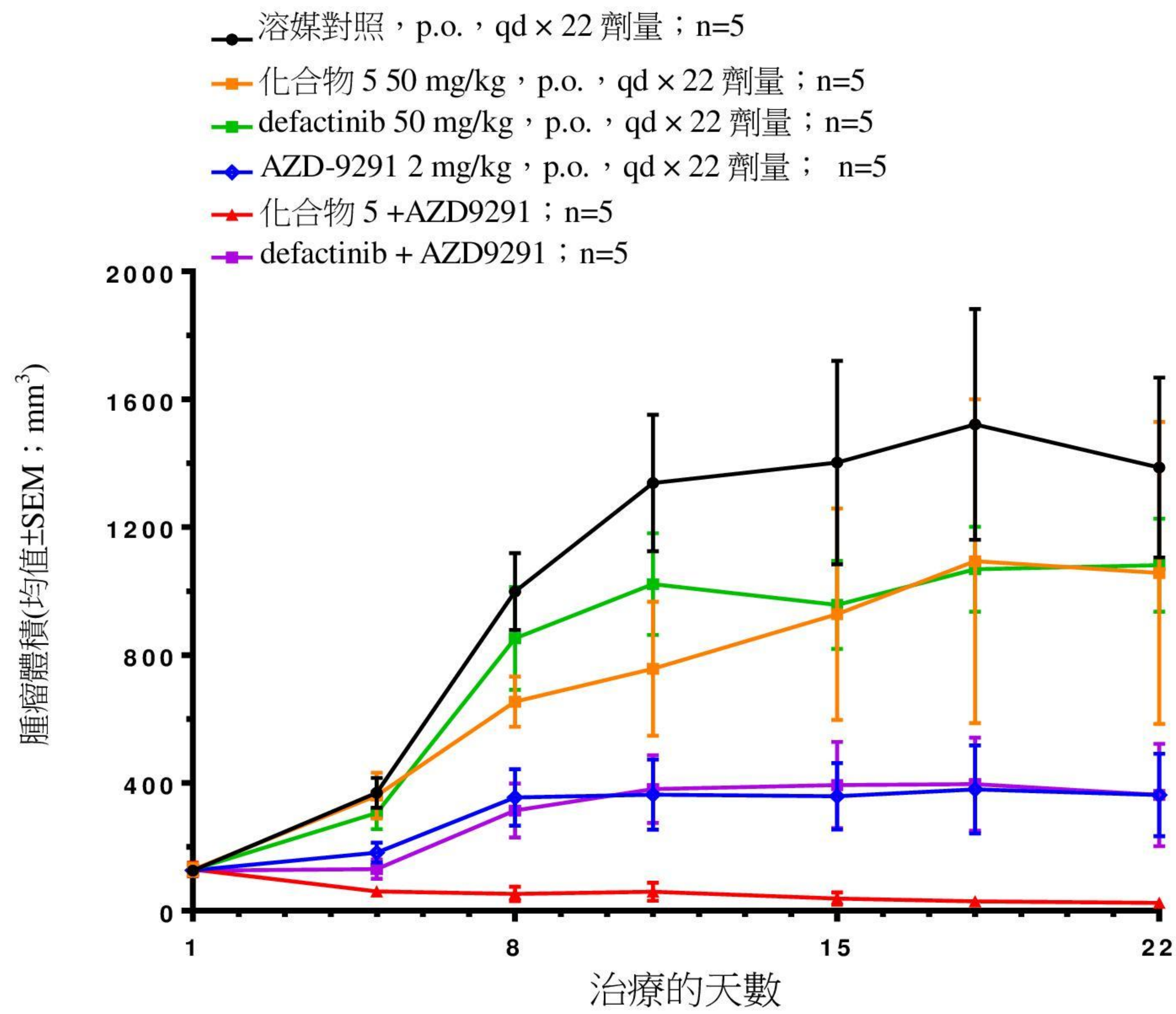
第 1 圖



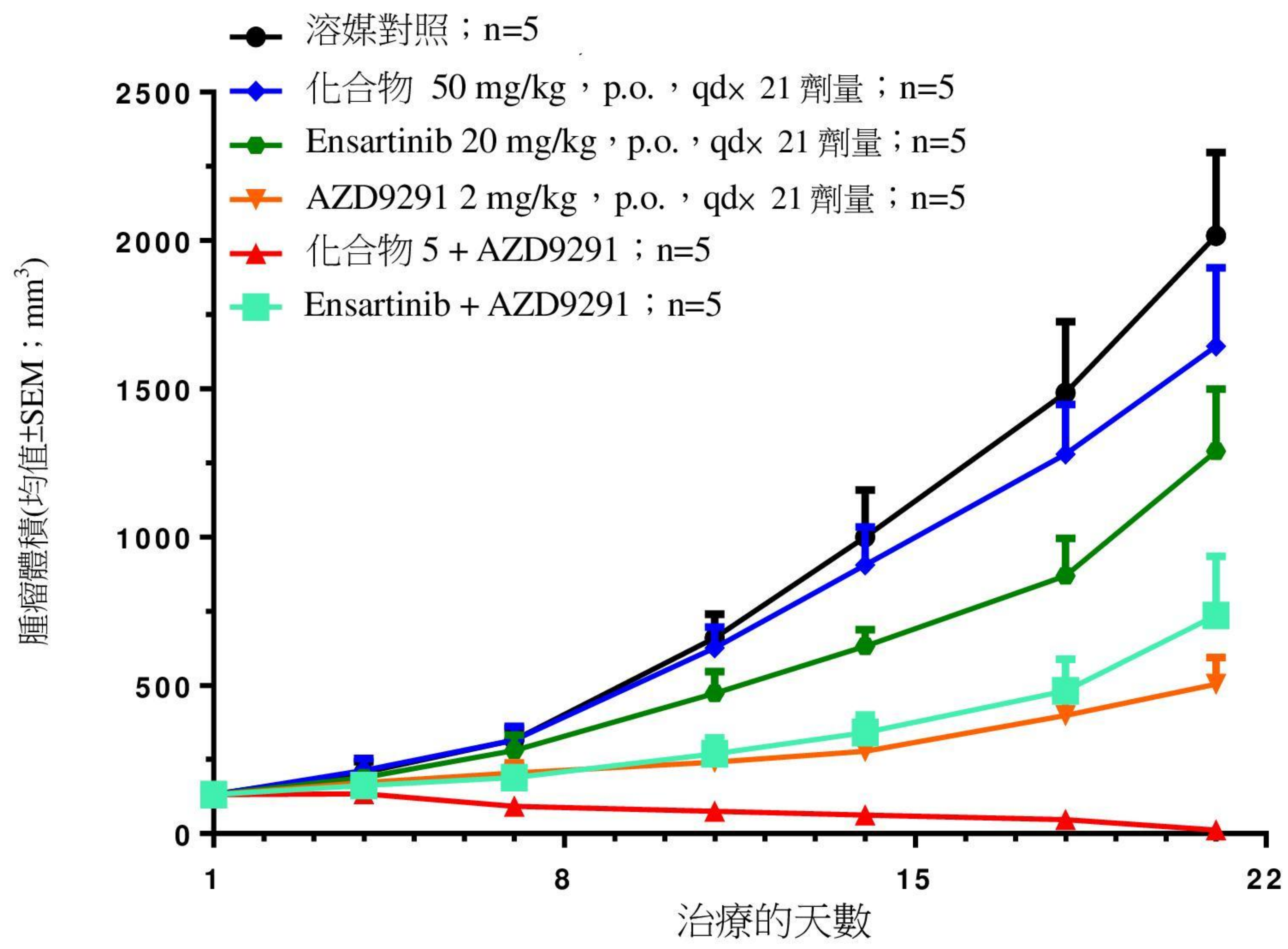
第 2 圖



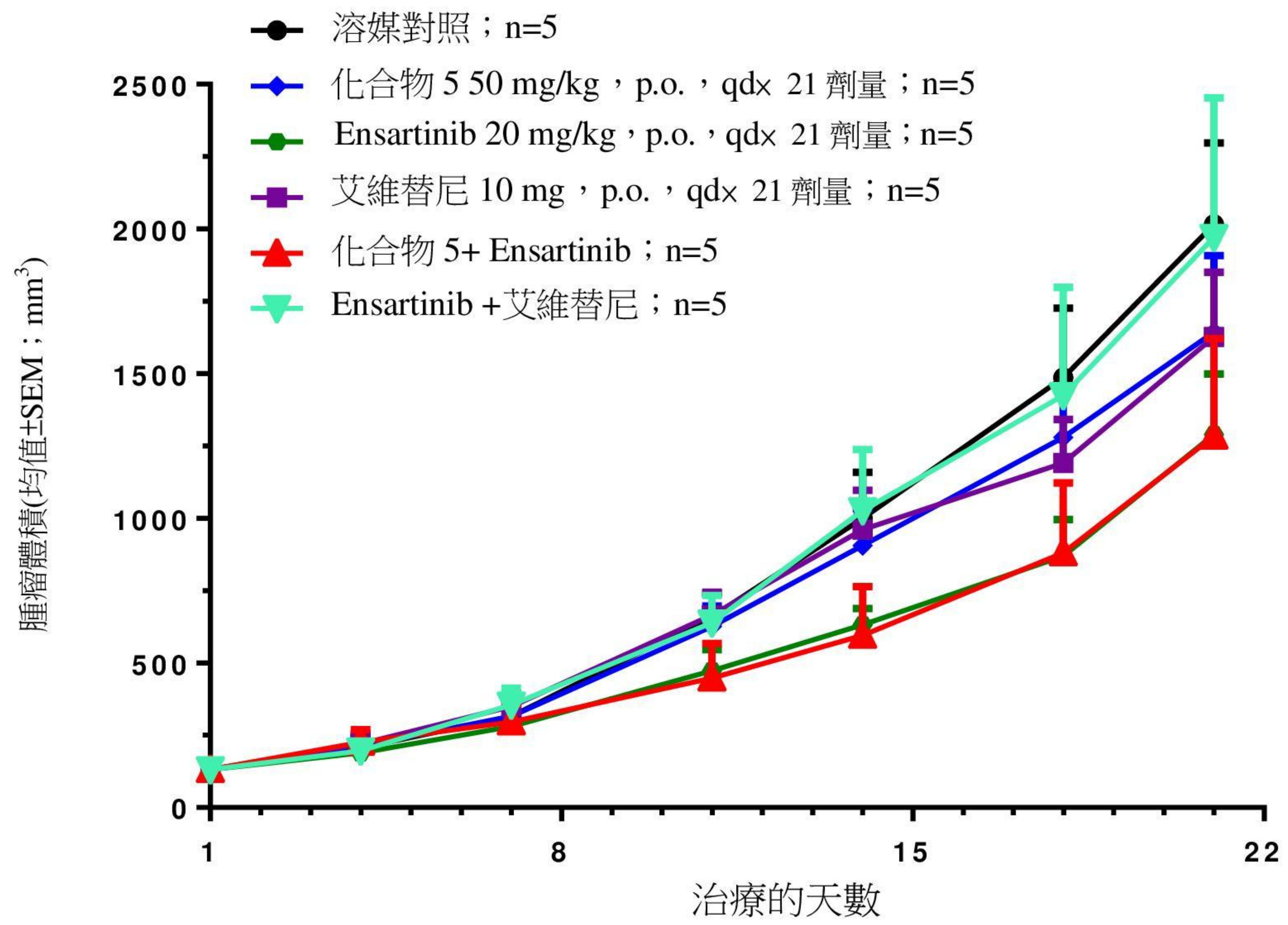
第 3 圖



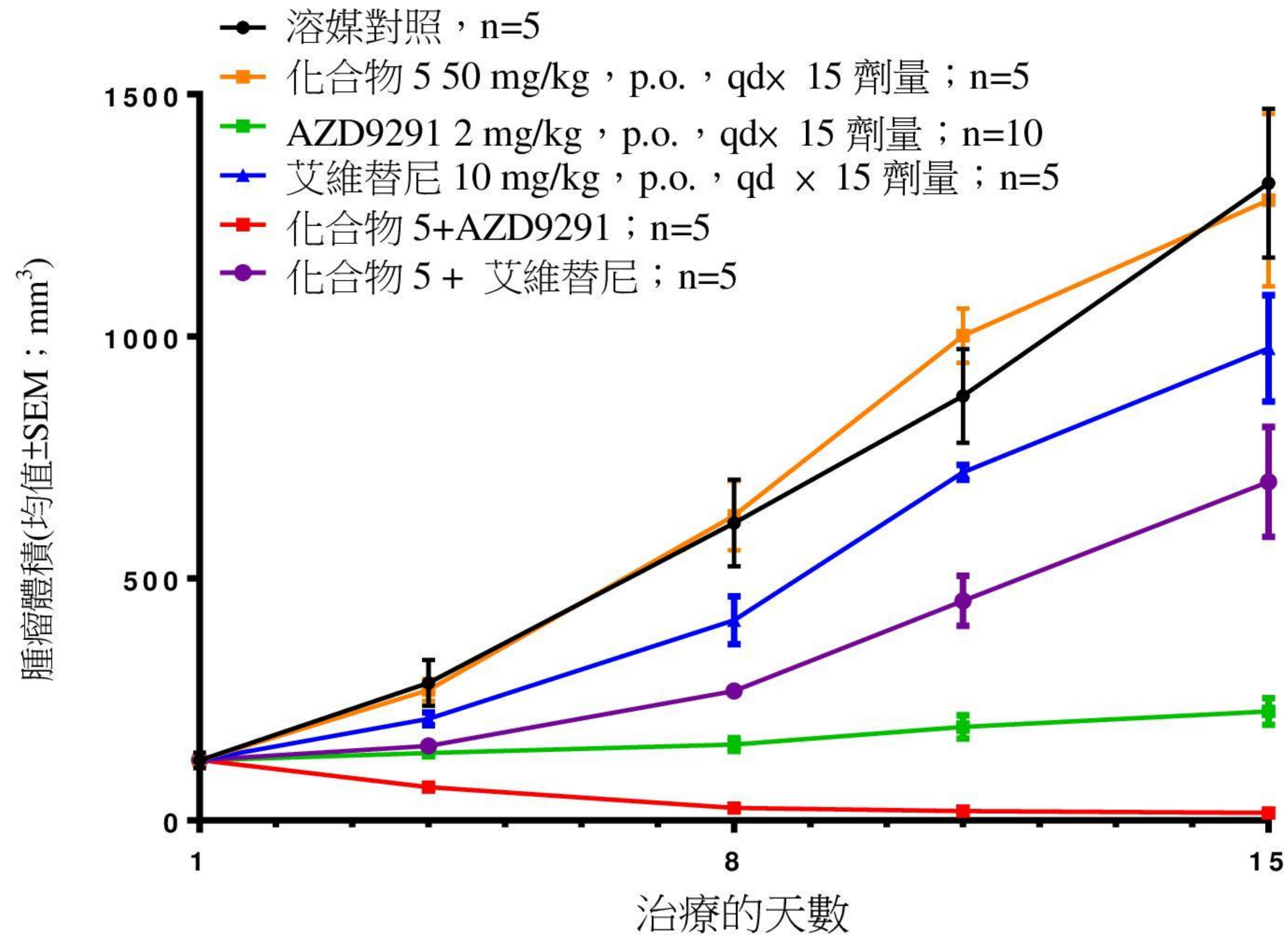
第 4 圖



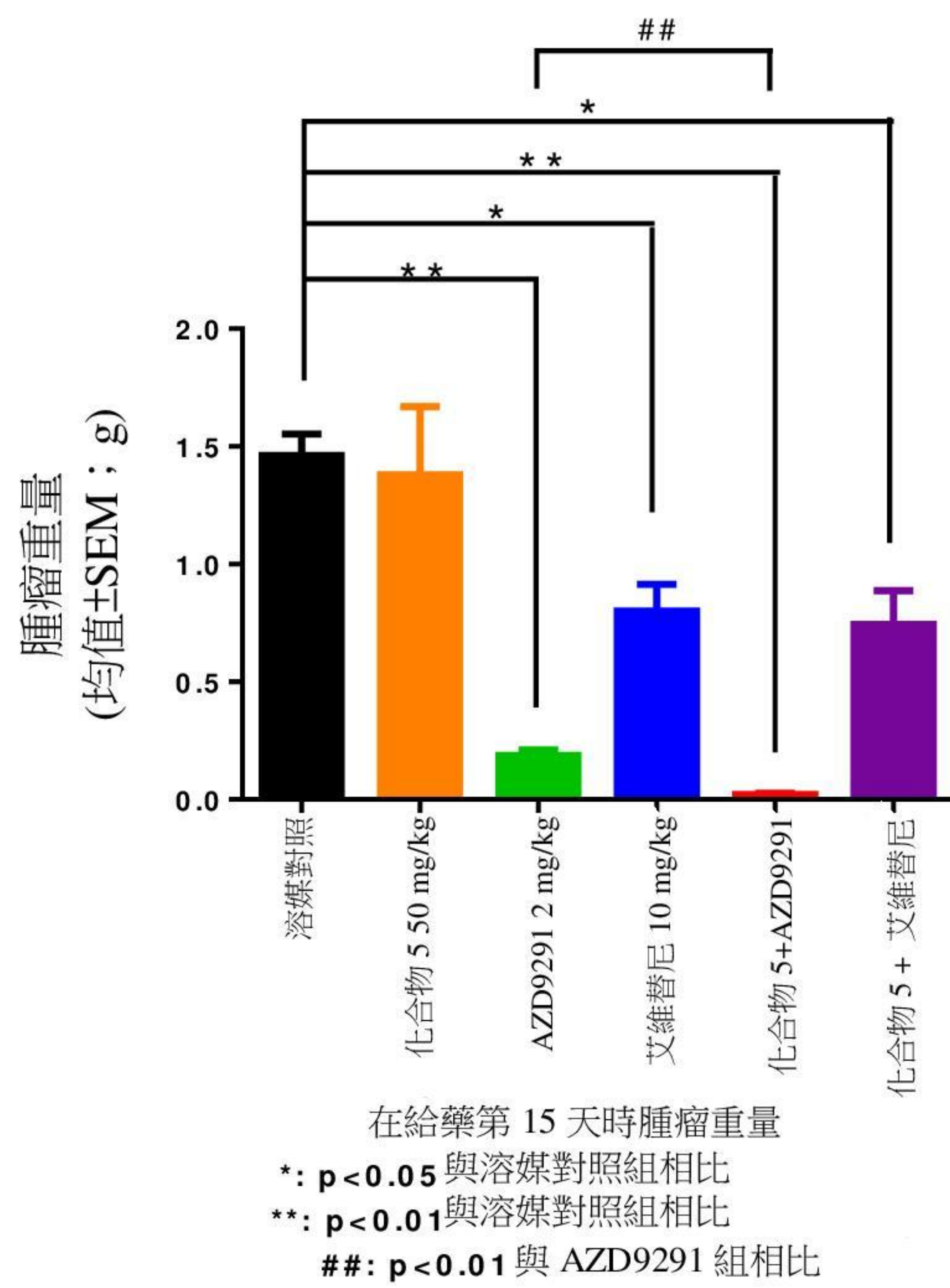
第 5 圖



第 6 圖



第 7 圖 (A)



第 7 圖 (B)