202140011

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202140011 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110100491 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 06 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/497 (2006.01)* *A61K45/06 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/07 美國 62/958,260
2020/01/10 美國 62/959,783
2020/06/18 美國 63/041,090
2020/10/23 美國 63/105,148

(71)申請人：美商銳新醫藥公司 (美國) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)
美國

(72)發明人：寇賽 史提夫 KELSEY, STEVE (US)；辛格 瑪莉卡 SINGH, MALLIKA (US)；
王 曉琳 WANG, XIAOLIN (US)；王 政萍 WANG, ZHENGPING (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：188 項 圖式數：35 共 250 頁

(54)名稱

SHP2 抑制劑給藥和治療癌症的方法

(57)摘要

公開了 SHP2 抑制劑組合物和使用間歇性給藥時間表治療疾病或障礙的方法。

Disclosed are SHP2 inhibitor compositions and methods of treating diseases or disorders using an intermittent dosing schedule.

指定代表圖：

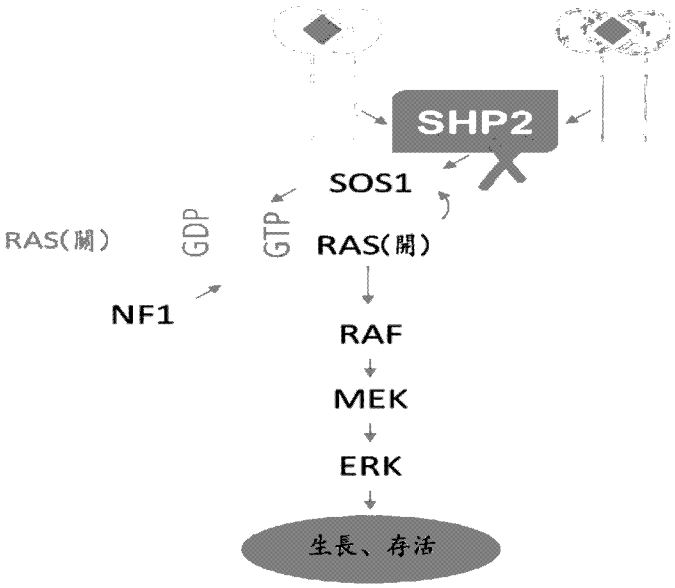


圖1

202140011

【發明摘要】

【中文發明名稱】 SHP2抑制劑給藥和治療癌症的方法

【英文發明名稱】 SHP2 INHIBITOR DOSING AND METHODS OF TREATING CANCER

【中文】

公開了SHP2抑制劑組合物和使用間歇性給藥時間表治療疾病或障礙的方法。

【英文】

Disclosed are SHP2 inhibitor compositions and methods of treating diseases or disorders using an intermittent dosing schedule.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 SHP2抑制劑給藥和治療癌症的方法

【英文發明名稱】 SHP2 INHIBITOR DOSING AND METHODS OF TREATING CANCER

【技術領域】

【0001】 本公開文本涉及用蛋白酪胺酸磷酸酶SHP2的抑制劑治療疾病或障礙（例如，癌症）的方法。具體地，本文公開了使用單獨的或與一種或多種另外的治療劑組合的SHP2抑制劑的間歇性給藥時間表治療受試者的疾病或障礙（諸如癌症）的方法。

【先前技術】

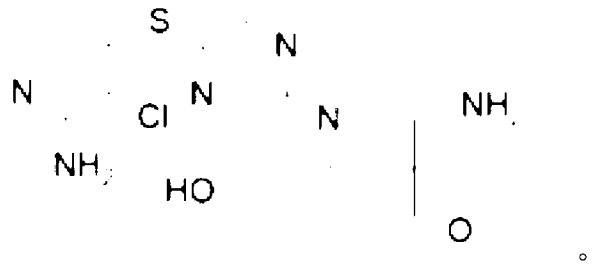
【0002】 癌症仍然是對人類健康的最致命的威脅之一。對於用於使用單獨的或與一種或多種另外的治療劑組合的SHP2抑制劑治療癌症的治療有效給藥方案仍然存在長期以來所需且尚未滿足的需求。

【發明內容】

【0003】 本公開文本提供了一種治療疾病或障礙的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予第一劑量的第一含Src同源區2（SH2）的蛋白酪胺酸磷酸酶2（SHP2）抑制劑和第二劑量的第二SHP2抑制劑，其中所述第一劑量和所述第二劑量根據間歇性時間表投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時

間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述間歇性時間表的第四天（D4）投予。在一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述間歇性時間表的第八天（D8）投予。

【0004】 在本公開文本的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含RMC-4630或由其組成。在一些實施例中，RMC-4630具有以下結構：



。

【0005】 如本文所用，術語「相同的」在其應用於抑制劑（包括本公開文本的SHP2抑制劑）時，其意在描述具有相同結構和/或組成的小分子抑制劑、具有相同序列的核酸、具有相同序列的蛋白質或具有滿足這些標準中的一個或多個的活性成分的組合物。在一些實施例中，相同的SHP2抑制劑是SHP2抑制劑的生物等效物。在一些實施例中，相同的SHP2抑制劑是SHP2抑制劑的生物類似物。

【0006】 本公開文本提供了一種治療疾病或障礙的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予第一劑量的第一含Src同源區2（SH2）的蛋白酪胺酸磷酸酶2（SHP2）抑制劑和第二劑量的第二SHP2抑制劑，其中所述受試者具有SHP2突變，並且其中所述第一劑量和所述第二劑量根據間歇性時間表投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述

間歇性時間表的第四天(D4)投予。在一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述間歇性時間表的第八天（D8）投予。

【0007】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述間歇性時間表的第二天(D2)投予。在一些實施例中，所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的第三天（D3）投予第三劑量的第三SHP2抑制劑，並且在所述間歇性時間表的第四天(D4)投予第四劑量的第四SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑中的至少兩種是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑中的至少三種是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑是不同的。

【0008】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的每個後續一天確定所述受試者的所述第一SHP2抑制劑的血漿濃度值。在一些實施例中，在血漿濃度值小於所述受試者的磷酸化細胞外信號調節激酶(ERK)（pERK）的EC_{50}值之後的第二天投予所述第二劑量。在一些實施例中，所述pERK的EC_{50}值是預先確定值或量測值。在一些實施例中，所述第二劑量在所述間歇性時間表的第四天(D4)投予。在一些實施例中，所述第二劑量在間歇性時間表的

第八天（D8）投予。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代是7天。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代由7天組成。

【0009】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，其中所述第二劑量在所述間歇性時間表的第二天（D2）投予，其中所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的每個後續一天確定所述受試者的所述第一SHP2抑制劑的第一血漿濃度值和所述第二SHP2抑制劑的第二血漿濃度值，並且其中在所述第一血漿濃度值或所述第二血漿濃度值小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予後續劑量的後續SHP2抑制劑。在一些實施例中，在所述第一血漿濃度值和所述第二血漿濃度值各自小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予所述後續劑量的所述後續SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的第三天（D3）投予第三劑量的第三SHP2抑制劑並且在所述間歇性時間表的第四天（D4）投予第四劑量的第四SHP2抑制劑，以及在所述間歇性時間表的每個後續一天確定所述受試者的所述第三SHP2抑制劑的第三血漿濃度值和所述第四SHP2抑制劑的第四血漿濃度值，其中在所述第一血漿濃度值、所述第二血漿濃度值、所述第三血漿濃度值或所述第四血漿濃度值小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予所述後續劑量的所述後續SHP2抑制劑。在一些實施例中，在所述第一血漿濃度值、所述第二血漿濃度值、所述第三血漿濃度值和所述第四血漿濃度值各自小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予所述後續劑量的所述後續SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述pERK的EC_{50}值是預先確定值或量測值。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代是7天。在一些實施例中，所述

間歇性時間表的完整疊代由7天組成。在一些實施例中，所述後續劑量在第八天（D8）投予。在一些實施例中，D8是第二或後續疊代的第一天。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的兩種或更多種是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的三種或更多種是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的四種或更多種是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，第一疊代包括所述第一劑量和所述第二劑量，並且所述後續劑量是第二或後續疊代的所述第一劑量。在一些實施例中，第一疊代包括所述第一劑量、所述第二劑量、所述第三劑量和所述第四劑量，並且所述後續劑量是第二或後續疊代的所述第一劑量。

【0010】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次完整疊代。

【0011】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次完整疊代。

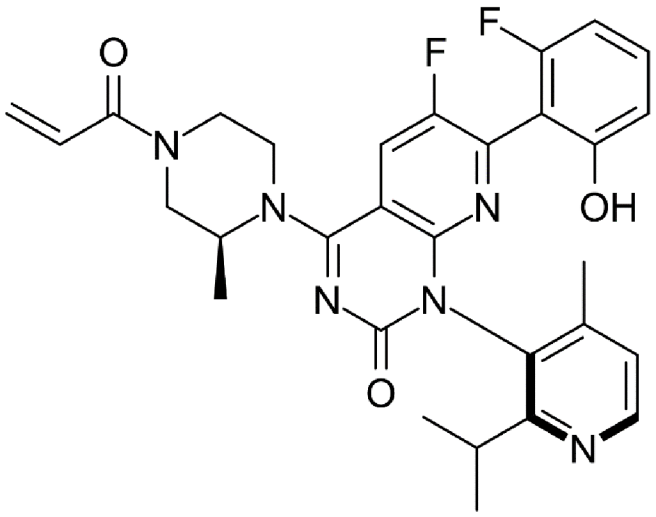
【0012】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述方法進一步包括投予

第二治療劑。在一些實施例中，所述方法進一步包括投予第三或後續治療劑。在一些實施例中，所述方法進一步包括投予第四或後續治療劑。本公開文本的第二、第三、第四或後續治療劑可以包含本領域已知或本文所述的一種或多種治療劑。

【0013】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第二治療劑包含第二細胞增殖抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含第二細胞增殖抑制劑。在一些實施例中，所述第二治療劑包含絲裂原啟動蛋白激酶激酶（MEK）抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含絲裂原啟動蛋白激酶激酶（MEK）抑制劑。在一些實施例中，所述第二治療劑包含考比替尼（cobimetinib）。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含考比替尼。

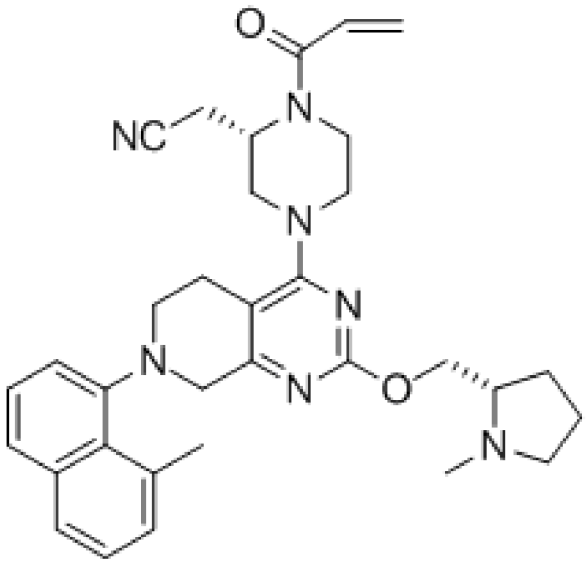
【0014】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第二治療劑包含第二細胞增殖抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含第二細胞增殖抑制劑。在一些實施例中，所述第二治療劑包含大鼠肉瘤（RAS）抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含大鼠肉瘤（RAS）抑制劑。在一些實施例中，所述RAS抑制劑抑制Kristen大鼠肉瘤（KRAS）、神經母細胞瘤RAS（NRAS）和Harvey大鼠肉瘤（HRAS）中的一種或多種。在一些實施例中，所述RAS抑制劑抑制Kristen大鼠肉瘤（KRAS）、神經母細胞瘤RAS（NRAS）和Harvey大鼠肉瘤（HRAS）。在一些實施例中，所述第二治療劑包含KRAS抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含KRAS抑制劑。在一些實施例中，所述RAS抑制劑是非共價抑制劑。在一些實施例中，所述RAS抑制劑是共價抑制劑。在一些實施例中，所述RAS抑制劑抑制啟動的或

鳥嘌呤三磷酸（GTP）結合形式的RAS。在一些實施例中，所述RAS抑制劑抑制失活的或鳥嘌呤二磷酸（GDP）結合形式的RAS。在一些實施例中，所述第二治療劑包含$KRAS^{G12C}$抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含$KRAS^{G12C}$抑制劑。在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含



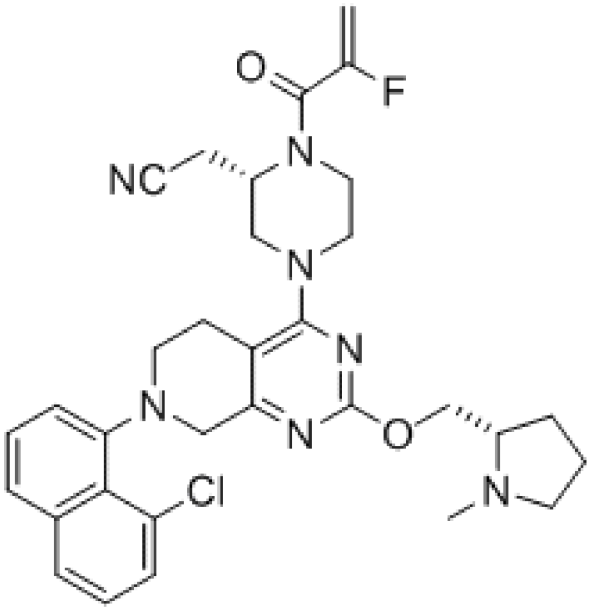
（AMG 510）。

【0015】在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含



（MRTX1257）。

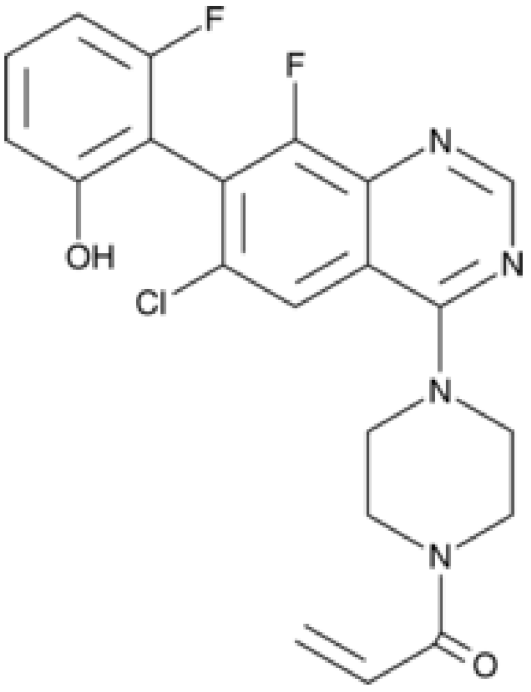
【0016】在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含



（MRTX849）。

【0017】在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含ARS 3248或JNJ-74699157。

【0018】在一些實施例中，所述第二、第三、第四或後續治療劑包含



（ARS 1620）。

【0019】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述方法包括投予第一劑量的所述第二治療劑和第二劑量的所述第二治療劑，其中所述第一劑量的所述第二治療劑和所述第二劑量的所述第二治療劑根據間歇性時間表投予。在一些

實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的一種或多種、和所述第二治療劑同時投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的一種或多種、和所述第二治療劑不同時投予。

【0020】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述方法包括投予第一劑量的所述第二治療劑和第二劑量的所述第二治療劑，其中所述第一劑量的所述第二治療劑和所述第二劑量的所述第二治療劑根據間歇性時間表投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。在一些實施例中，所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。在一些實施例中，所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。在一些實施例中，所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。在一些實施例中，所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。在一些實施例中，所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。在一些實施例中，所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。在一些實施例中，所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。在一些實施例中，所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。

【0021】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述方法包括投予第一劑量的所述第二治療劑和第二劑量的所述第二治療劑，其中所述第一劑量的所述第二治療劑和所述第二劑量的所述第二治療劑根據間歇性時間表投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的一種或多種、和所述第二治療劑依序投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。在一些實施例中，所述第二治療劑在所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑之前投予。在一些實施例中，所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。在一些實施例中，所述第二治療劑在所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑之前投予。在一些實施例中，所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。在一些實施例中，所述第二治療劑在所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑之前投予。在一些實施例中，所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。在一些實施例中，所述第二治療劑在所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑之前投予。在一些實施例中，所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。在一些實施例中，所述第二治療劑在所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑之前投予。

【0022】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的D1投予，並且所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第二劑量的所述第二治療劑在所述間歇

性時間表的不同天投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代是7天。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代由7天組成。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次完整疊代。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次完整疊代。

【0023】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的D1投予，並且所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第一劑量的第三治療劑在所述間歇性時間表的不同天投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，所述第二治療劑和所述第三治療劑是相同的。在一些實施例中，所述第二治療劑和所述第三治療劑是不同的。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代是7天。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代由7天組成。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次完整疊代。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次完整疊代。

【0024】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量的所述SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的不同天投予，並且所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第二劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的同一天投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二

SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代是7天。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代由7天組成。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次完整疊代。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次完整疊代。

【0025】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量的所述SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的不同天投予，並且其中所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第一劑量的第三治療劑在所述間歇性時間表的同一天投予。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。在一些實施例中，所述第二治療劑和所述第三治療劑是相同的。在一些實施例中，所述第二治療劑和所述第三治療劑是不同的。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代是7天。在一些實施例中，所述間歇性時間表的完整疊代由7天組成。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次疊代。在一些實施例中，所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次疊代。

【0026】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑是變構SHP2抑制劑。

【0027】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑是變構SHP2抑制劑，並且所述SHP2突變對變構SHP2抑制劑敏感。在一些實施例中，所述SHP2突變包含F285S、L262R、S189A、D61G、E69K、T73I和Q506P中的一種

或多種。在一些實施例中，所述SHP2突變包含F285S、L262R和S189A中的一種或多種。在一些實施例中，所述SHP2突變包含D61G。在一些實施例中，所述SHP2突變包含E69K、T73I和Q506P中的一種或多種。

【0028】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述受試者不具有對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變。在一些實施例中，所述對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變包含E76K、P491S和S502P中的一種或多種。在一些實施例中，所述對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變包含E76K或P491S。在一些實施例中，所述對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變包含S502P。

【0029】 在本公開文本的方法的一些實施例中，在投予所述第一劑量的SHP2抑制劑之前，所述受試者已被鑒定為具有所述SHP2突變。在一些實施例中，在投予所述第一劑量的SHP2抑制劑之前，所述受試者已被鑒定為處於發展由所述SHP2突變引起的疾病或障礙的風險。在一些實施例中，在投予所述第一劑量的SHP2抑制劑之前，所述受試者已被鑒定為患有由所述SHP2突變引起的疾病或障礙。在一些實施例中，所述SHP2抑制劑是第一SHP2抑制劑、第二SHP2抑制劑、第三SHP2抑制劑、第四SHP2抑制劑或後續SHP2抑制劑。

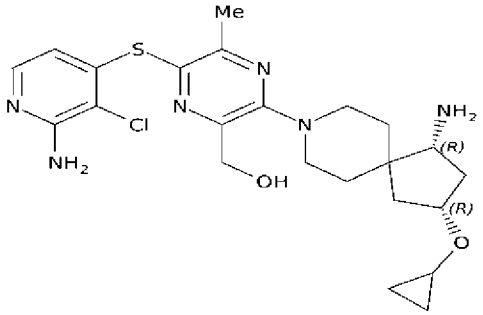
【0030】 在本公開文本的方法的一些實施例（包括用於在治療本公開文本的疾病或障礙中使用的本公開文本的組合物）中，所述受試者已被鑒定為患有復發或難治形式的所述疾病或障礙。在一些實施例中，本公開文本的疾病或障礙包括腫瘤、增殖或癌症。在一些實施例中，所述腫瘤、增殖或癌症起源於身體中的任何細胞類型、組織或位置（是原發性表現）或轉移至身體中的任何細胞類型、組織或位置（繼發性表現）。在一些實施例中，所述腫瘤、增殖或癌症起源於結

腸(是原發性表現)或轉移至結腸(繼發性表現)。在一些實施例中,所述腫瘤、增殖或癌症是結腸癌或其亞型。在一些實施例中,本公開文本的復發疾病或障礙包括以下中的一種或多種:(1) 通過除本公開文本的組合物或方法以外的組合物或方法(包括例如既定的或本領域認可的護理標準)治療的疾病或障礙,在初始的反應、改善或緩解期之後,所述疾病或障礙重新出現或減少/逆轉其對初始治療的反應;(2) 通過本公開文本的組合物或方法治療的疾病或障礙,在初始的反應、改善或緩解期之後,所述疾病或障礙重新出現或減少/逆轉其對初始治療的反應;(3) 當通過任何已知的組合物或方法(包括例如,既定的或本領域認可的護理標準)治療時展示出對治療的敏感性缺乏或對治療的難治性反應的疾病或障礙;(4) 在需要治療的受試者中,當通過任何已知的組合物或方法(包括例如既定的或本領域認可的護理標準)治療時展示出對治療的敏感性缺乏或對治療的難治性反應的疾病或障礙;(5) (1)-(4) 中的任何組合。在一些實施例中,所述護理標準包括針對所述疾病或障礙的一線療法。在一些實施例中,所述護理標準包括針對所述疾病或障礙的經批准的療法(例如,由評估安全性和功效的政府監管機構)。在一些實施例中,所述護理標準包括由評估安全性和功效的政府監管機構批准用於第一疾病或障礙的療法,但所述療法的目的已被改用于本公開文本的疾病或障礙。

【0031】 在本公開文本的方法的一些實施例中,所述SHP2抑制劑包含 (i) SHP099;(ii) 式I、式II、式III、式1-VI、式I-V2、式I-W、式i-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式1V-Z、式VII、式VIII、式IX和式X中任一種的變構SHP2抑制劑化合物;(iii) TNO155;(iv) JAB-3068;(v) 本文公開的來

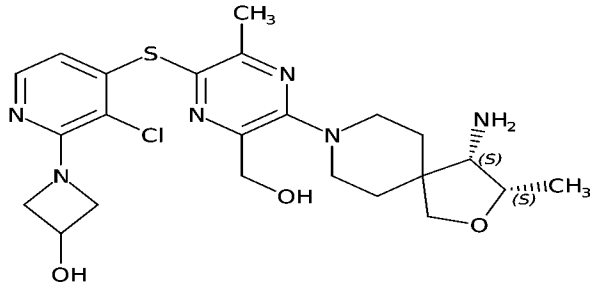
自表l的化合物；(vi) 本文公開的來自表2的化合物；(vii) RLY-1971；或 (viii) 其組合。

【0032】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



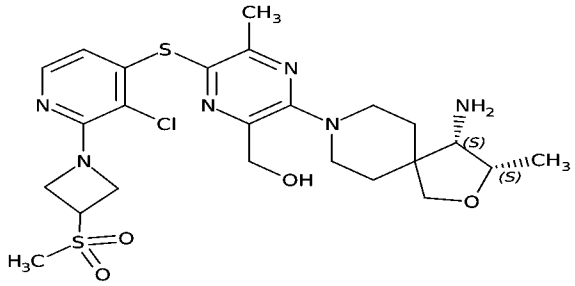
。

【0033】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



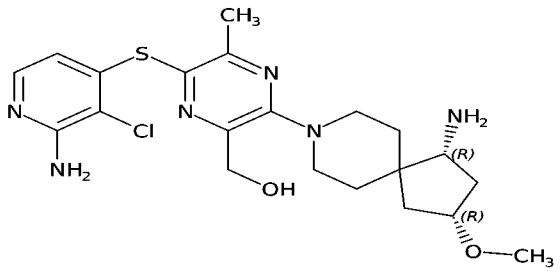
。

【0034】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



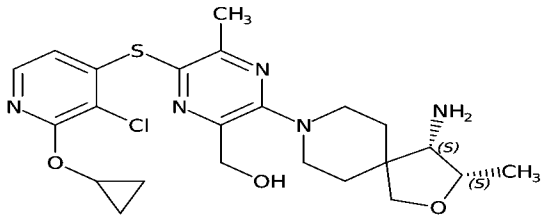
。

【0035】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



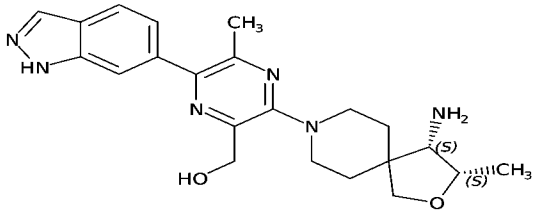
。

【0036】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



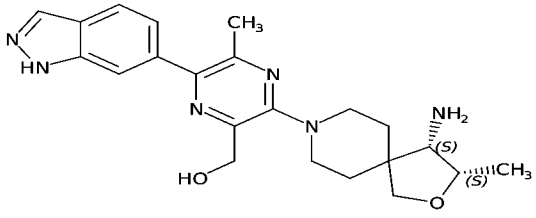
。

【0037】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



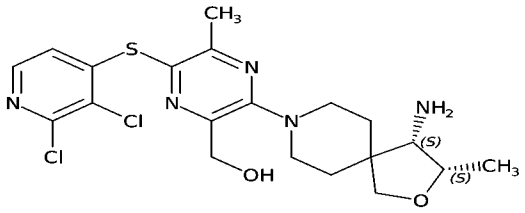
。

【0038】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



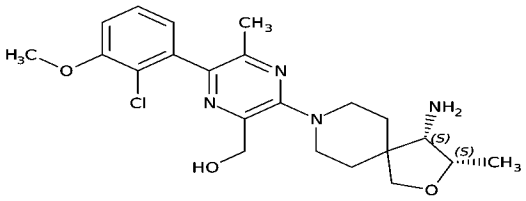
。

【0039】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



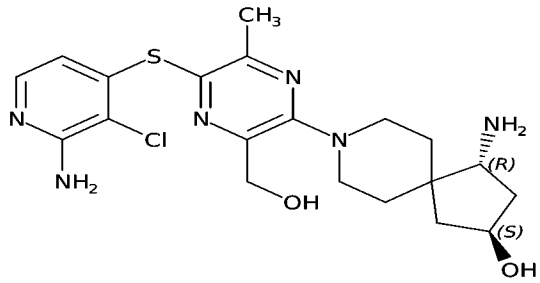
。

【0040】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



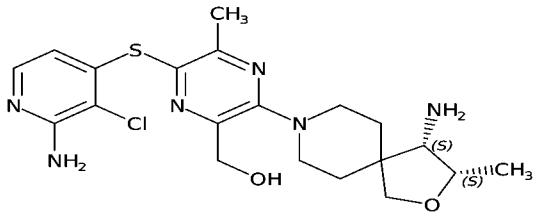
。

【0041】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



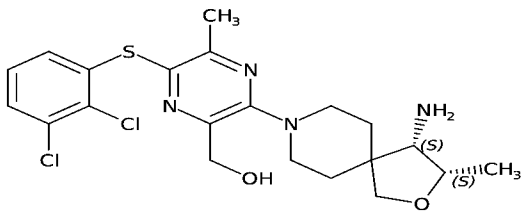
。

【0042】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



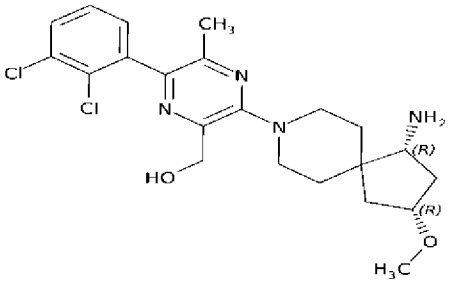
。

【0043】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



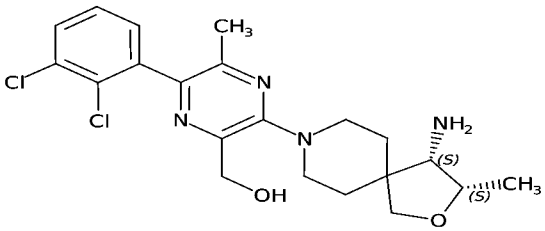
。

【0044】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



。

【0045】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述SHP2抑制劑包含



。

【0046】在本公開文本的方法的一些實施例中，所述受試者進一步包含大鼠肉瘤（RAS）信號傳導途徑的組分中的突變。在一些實施例中，所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變發生在KRAS、神經纖維瘤蛋白1（NF1）、或絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶B-raf（BRAF）中。在一些實施例中，所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變包含在KRAS的位置12處半胱胺酸（C）對甘胺酸（G）的取代（$KRAS^{G12C}$）。在一些實施例中，所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變包含KRAS擴增（$KRAS^{擴增}$）。在一些實施例中，所述RAS信號

傳導途徑的所述組分中的所述突變包含NF1的功能喪失（LOF）突變（$NF1^{LOF}$）。在一些實施例中，所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變包含BRAF的3類突變體（$BRAF^{3類}$）。在一些實施例中，所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變不包含在BRAF的位置600處麩胺酸（E）對纈胺酸（V）的取代。

【0047】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述疾病或障礙是腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是惡性腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是癌症。在一些實施例中，所述腫瘤是轉移性的。在一些實施例中，所述癌症是轉移性的。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的一個或兩個肺中具有原發性表現。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的一個或兩個肺中具有繼發性表現。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症是非小細胞肺癌。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者中表現出腦轉移。

【0048】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述疾病或障礙是腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是惡性腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是癌症。在一些實施例中，所述腫瘤是轉移性的。在一些實施例中，所述癌症是轉移性的。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的胰腺中具有原發性表現。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的胰腺中具有繼發性表現。

【0049】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述疾病或障礙是腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是惡性腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是癌症。在一些實施例中，所述腫瘤是轉移性的。在一些實施例中，所述癌症是轉移性的。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的大腸、小腸、胃、膀胱、腎、結腸或直腸中的一個或多個中具有原發性表現。在一些實施例中，所述腫瘤

或所述癌症在所述受試者的大腸、小腸、胃、膀胱、腎、結腸或直腸中的一個或多個中具有繼發性表現。

【0050】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述疾病或障礙是腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是惡性腫瘤。在一些實施例中，所述腫瘤是癌症。在一些實施例中，所述腫瘤是轉移性的。在一些實施例中，所述癌症是轉移性的。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者中具有作為肉瘤的原發性表現。在一些實施例中，所述腫瘤或所述癌症在所述受試者中具有作為肉瘤的繼發性表現。

【0051】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述受試者是人。在一些實施例中，所述受試者是女性。在一些實施例中，所述受試者是男性。

【0052】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑包含治療有效量的SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述第一劑量的所述SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述SHP2抑制劑各自包含治療有效量的所述SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑降低所述受試者的腫瘤負荷。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑各自降低所述受試者的腫瘤負荷。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑的組合降低所述受試者的腫瘤負荷。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。在一些實施例中，所述第一劑量的所

述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑各自減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑的組合減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【0053】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第一劑量的所述SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述第三SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述第四SHP2抑制劑包含治療有效量的SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述第一劑量的所述SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述第三SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述第四SHP2抑制劑各自包含治療有效量的SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑降低所述受試者的腫瘤負荷。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑各自降低所述受試者的腫瘤負荷。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑的組合降低所述受試者的腫瘤負荷。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑

制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑各自減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。在一些實施例中，所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑的組合減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【0054】 在本公開文本的方法的一些實施例中，治療包括降低所述受試者的腫瘤負荷。

【0055】 在本公開文本的方法的一些實施例中，治療包括減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。在一些實施例中，減少RAS信號傳導途徑的組分的啟動包括減少ERK的磷酸化。

【0056】 在本公開文本的方法的一些實施例中，全身性投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑。在一些實施例中，口服投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑。在本公開文本的方法的一些實施例中，全身性投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑。在一些實施例中，口服投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是至少10毫克（mg）、20 mg、30 mg、40 mg、50

mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg或至少之間的任何數量的mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量在20 mg與300 mg之間，包括端點。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是至少80 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是約80 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是80 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是至少140 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是約140 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續

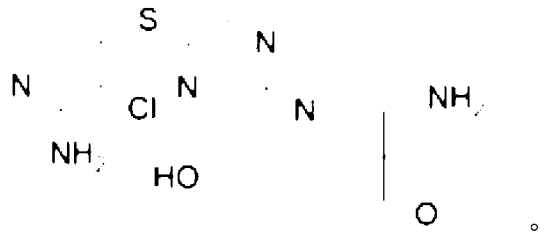
SHP2抑制劑的後續劑量是140 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是至少200 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是約200 mg。在一些實施例中，所述第一SHP2抑制劑的第一劑量、所述第二SHP2抑制劑的第二劑量、所述第三SHP2抑制劑的第三劑量、所述第四SHP2抑制劑的第四劑量或所述後續SHP2抑制劑的後續劑量是200 mg。

【0057】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以下述劑量投予：至少10毫克（mg）、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg或至少之間的任何數量的mg。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以在10 mg與300 mg之間，包括端點，的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以至少20 mg、40 mg、60 mg、80 mg或至少之間的任何數量的mg的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以約20 mg、40 mg、60 mg或80 mg的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以20 mg、40 mg、60 mg或80 mg的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以在20 mg與80 mg之間，包括端點，的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三

或後續治療劑以20 mg的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以40 mg的劑量投予。在一些實施例中，所述第二、第三或後續治療劑以60 mg的劑量投予。

【圖式簡單說明】

【0058】 圖1是描繪SHP2介導的信號傳導途徑的示意圖(參見Nichols等人, Nat Cell Biol, 2018)。RAS信號傳導在人類癌症中經常失調。對於具有除$BRAF^{V600E}$外的RAS、NF1或BRAF突變的腫瘤患者，治療選擇有限。RMC-4630是有效、選擇性、口服生物可利用的SHP2變構抑制劑。RMC-4630臨床程式測試了半自發的SHP2依賴性RAS信號傳導突變的新出現假設，所述突變諸如$KRAS^{G12C}$、$NF1^{LOF}$、$BRAF^{第3類}$等(例如$KRAS^{擴增}$)。在一些實施例中，RMC-4630具有以下結構：



。

【0059】 圖2是展示了RMC-4630在具有KRAS中的突變($KRAS^{G12C}$)的非小細胞肺癌(NSCLC)的臨床前小鼠模型中誘導狀態和消退的一對圖。在這項研究中，每日以10 mg/kg或30 mg/kg投予RMC-4630。

【0060】 圖3是描繪了對於RMC-4630的首次人體內研究的實驗設計的一對示意圖。

【0061】 圖4是提供招募在圖3所描繪的首次人體內研究的患者的基線特徵的一對表。

【0062】 圖5是提供由招募在圖3所描繪的首次人體內研究的患者報告的不良事件的初始資料的表。

【0063】 圖6是描繪了在根據單劑量給藥時間表（以20 mg、40 mg、60 mg或80 mg之一）或間歇性時間表(在7天疊代的D1或D4時提供的140 mg或200 mg）投予RMC-4630後，血漿濃度持續高於針對KRAS G12C腫瘤的pERK EC50的圖。

【0064】 圖7A是描繪了根據圖7C中提供的每日給藥時間表用RMC-4630治療後，從四名患者中的每一名獲得的細胞中細胞核和細胞質ERK磷酸化的H-得分的圖。H得分是pERK陽性的腫瘤細胞染色的百分比和染色強度/細胞的乘積。示出了細胞核和細胞質pERK兩者。

【0065】 圖7B是根據圖7C中提供的每日給藥時間表用RMC-4630治療後，從患者1和3獲得的組織的照片。組織染色揭示了在pERK染色為棕色時對ERK的抑制程度。面板B示出了估計H得分的免疫組織化學切片。pERK染色為棕色。

【0066】 圖7C是提供了針對圖7A和圖7B從其中提取資料的研究的每個專利的疾病特徵和治療方案的表。表（圖C）提供了獲得配對活檢的每名患者的資訊。

【0067】 圖8是描繪了在用RMC-4630治療後，具有NSCLC和KRAS突變（G12C、G12D或G12V）的患者的腫瘤負荷變化的圖。

【0068】 圖9是描繪了在用RMC-4630治療後，診斷為患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC的患者的放射學反應的一系列照片。

【0069】 圖10是提供了根據間歇性給藥時間表，作為RMC-4630-01 1期研究的一部分的接受RMC4630的患者的人口統計學和疾病特徵的表。

【0070】 圖11是提供了根據間歇性給藥時間表，作為RMC-4630-01 1期研究的一部分的用RMC-4630給藥的患者中的超過15%發生的相關不良事件（AE）的列表的表。AE的發生率按級別呈現。

【0071】 圖12是提供了在小鼠研究和RMC-4630-01 1期研究中，通過間歇性給藥時間表投予後，RMC-4630作用的藥動學的表。

【0072】 圖13是描繪了在RMC-4630-01 1期研究中，通過間歇性給藥時間表投予後，RMC-4630作用的藥動學的一對圖。在每週的D1和D4以140 mg或200 mg給藥的RMC-4630的藥動學概況。穩態被認為是疊代1的第15天。EC_{50}/fu和EC_{75}/fu是與在$KRAS^{G12C}$腫瘤模型中pERK的50%和75%抑制相對應的在人中的總估計血漿濃度。

【0073】 圖14是提供了根據每日給藥時間表，作為RMC-4630-01 1期研究的一部分的接受RMC4630的患者的人口統計學和疾病特徵的表。

【0074】 圖15是提供了根據每日給藥時間表，作為RMC-4630-01 1期研究的一部分的用RMC4630給藥的患者中發生的相關不良事件（AE）的列表的表。AE的發生率按級別呈現。

【0075】 圖16是提供了根據每日給藥時間表，作為RMC-4630-01 1期研究的一部分的用RMC4630給藥的患者中發生的嚴重不良事件(SAE)的列表的表。SAE的發生率按級別呈現。

【0076】 圖17是提供了在小鼠研究和RMC-4630-01 1期研究中，通過每日給藥時間表投予後，RMC-4630作用的藥動學的表。

【0077】 圖18是描繪了在RMC-4630-01 1期研究中，通過每日給藥時間表

投予後，RMC-4630作用的藥動學的一對圖。每日以20 mg、40 mg、60 mg或80 mg給藥的RMC-4630的藥動學概況。穩態被認為是疊代1的第22天。EC_{50}/fu和EC_{75}/fu是與在$KRAS^{G12C}$腫瘤模型中pERK的50%和75%抑制相對應的在人中的總估計血漿濃度。

【0078】 圖19是提供了患有$KRAS^{G12C}$腫瘤的患者中的循環$KRAS^{G12C}$等位基因頻率的表。

【0079】 圖20是描繪了$KRAS^{G12C}$ NSCLC中腫瘤負荷自基線的最佳變化的圖。五名患有$KRAS^{G12C}$NSCLC的患者的最佳腫瘤反應的瀑布圖，所述患者評估了基線靶病變，並且對靶病變大小進行了至少一次放射學隨訪評估。百分比（Y軸）表示使用RECIST 1.1的靶病變的最長直徑之和自基線的百分比變化。顏色表示不同的劑量水準。

【0080】 圖21是描繪了對於任何KRAS突變（包括G12C、G12D、G12V和G12S）的NSCLC中腫瘤負荷自基線的最佳變化的圖。十四名患有KRAS突變型NSCLC（包括$KRAS^{G12C}$）的患者的最佳腫瘤反應的瀑布圖，所述患者評估了基線靶病變，並且對靶病變大小進行了至少一次放射學隨訪評估。百分比（Y軸）表示使用RECIST 1.1的靶病變的最長直徑之和自基線的百分比變化。顏色表示不同的KRAS突變。

【0081】 圖22是提供了作為RMC-4630-02 1b/2期研究的一部分的接受RMC-4630和考比替尼的患者的人口統計學和疾病特徵的表。

【0082】 圖23是提供了在作為RMC-4630-02的1b/2期研究的一部分的接受RMC-4630和考比替尼的患者中歸因於RMC-4630的相關AE的表。AE的發生率按

級別呈現。

【0083】 圖24是提供了在作為RMC-4630-02的1b/2期研究的一部分的接受RMC-4630和考比替尼的患者中歸因於考比替尼的相關AE的表。AE的發生率按級別呈現。

【0084】 圖25是提供了RMC-4630-02 1b/2期研究中的藥動學的表。

【0085】 圖26是描繪了作為RMC-4630-02 1b/2期研究的一部分的RMC-4630的藥動學的一對圖。在RMC-4630-02研究中，以80 mg D1、D4給藥的RMC-4630和每日給藥20 mg的考比替尼的藥動學概況。穩態被認為是疊代1的第15天。EC_{50}/fu和EC_{75}/fu是與在$KRAS^{G12C}$腫瘤模型中pERK的50%和75%抑制相對應的在人中RMC-4630的總估計血漿濃度。

【0086】 圖27A是描繪了血漿濃度隨時間的概況的圖。RMC-4630以60 mg每日給藥或以140 mg（D1、D4）或200 mg（D1、D2）間歇性每週兩次給藥。對於60 mg每日給藥，血漿濃度概況是從第1週期第22天開始的（穩態）。對於140 mg（D1、D4）和200 mg（D1、D2）時間表，呈現了從第1週開始的血漿濃度概況。每週兩次給藥後未觀察到累積。曲線圖上的虛線指示細胞抑制閾值和細胞凋亡閾值，並且表示分別將小鼠體內腫瘤異種移植模型中RAS途徑活性抑制50%（EC50）和75%（EC75）所需的近似血漿濃度。這些閾值基於在NCI-H358 KRASG12C異種移植模型中RMC-4630在體內的臨床前抗腫瘤活性。較低劑量的RMC-4630（每日10 mg/kg）產生高於EC50的持久覆蓋（12-16小時），但不超過EC75，並且與腫瘤生長抑制（細胞抑制閾值）而非消退相關。對於較高劑量（每日30 mg/kg）觀察到腫瘤消退（細胞凋亡閾值），在所述劑量下，血漿暴露量超

過EC75 4-6小時並且在整個給藥間隔內超過EC50。已顯示30 mg/kg的單劑量RMC-4630在KRASG12C胰腺腫瘤細胞株MIA PaCa-2中誘導體內細胞凋亡。細胞死亡（細胞凋亡）可能發生的實際血漿濃度可能因腫瘤而異。還應注意，在體外研究中，KRASG12C腫瘤細胞株中細胞凋亡的誘導既是濃度依賴性的，又是時間依賴性的。尚未對正常組織進行RAS途徑啟動的表徵。然而，在體內齧齒動物研究中，較低的谷血漿濃度（低於EC50）與改善的耐受性相關。PK採樣於：[1]C1D22，[2]C1D1給藥後和C1D8谷值（約168 h），[3]C1D1和C1D2給藥後和C1D8谷值（約168 h）。

【0087】 圖27B是在三種耐受劑量時間表下的RMC-4630藥動學的示意圖，其中RMC-4630的峰濃度和谷濃度從圖27A和表3的資料得出。以下三種耐受給藥方案的在人中的藥動學概況的示意性描繪；以60 mg每日，以140 mg間歇性每週兩次（D1、D4）以及以200 mg間歇性每週兩次（D1、D2）。藍條指示相應劑量方案的Cmax和谷血漿濃度（也參見表3和圖27A）。每日60 mg組的藥動學概況可從N = 11獲得。細胞抑制閾值和細胞凋亡閾值定義在圖27A的圖例中。

【0088】 圖28是用RMC-4630治療的患有具有NF1LOF的NSCLC或婦科腫瘤的患者的瀑布圖。呈現了功效可評價群體（N = 6）的資料，所述功效可評價群體定義為具有基線和至少一次基線後掃描的參與者或者在首次基線後掃描前死亡或具有臨床進展的參與者。此圖中未呈現出在首次掃描前由於臨床PD而死亡的一名患者（NSCLC）。NF1LOF是神經纖維瘤蛋白功能的喪失或顯著降低，是從突變的性質推測的。

【0089】 圖29是描繪了1b期劑量遞增設計的示意圖。

【0090】 圖30是提供了圖29中描繪的1b期研究的患者基線特徵的一對表。

【0091】 圖31是提供了與RMC-4630或考比替尼相關的常見不良事件的表。如在此圖中所描繪的研究中所用，在AE的背景下的術語「報告」意在描述臨床醫生向資助者的保密中繼通信。* 包括血小板計數減少；** 公司定義的MedDRA查詢（CMQ）包括眼瞼水腫、面部水腫、全身性水腫、唇部水腫、水腫、外周水腫、眶周水腫和外周腫脹。*** 包括皮疹、斑丘疹和膿皰性皮疹；**** 包括血紅蛋白降低；***** 包括與MEKi視網膜病變相關的症狀，包括視力模糊和視力損害；£ 與每日考比替尼一起測試的RMC-4630劑量：80 mg D1D4（n = 14）和140 mg D1D4（n = 19）；Σ 與間歇性考比替尼一起測試的RMC-4630劑量：140 mg D1D2。

【0092】 圖32是提供了關於RMC-4630 140 mg D1D2 + 考比替尼40 mg D1D2的可接受耐受性的數據的表。£ RMC-4630和考比替尼劑量包括：RMC-4630 80 mg D1D4 + 考比替尼20 mg 21/7（n=8），RMC-4630 80 mg D1D4 + 考比替尼40 mg 21/7（n = 6），RMC-4630 140 mg D1D4 + 考比替尼20 mg 21/7（n = 12），以及RMC-4630 140 mg D1D2 + 考比替尼 20 mg 21/7（n = 7）。§ 與RMC-4630或考比替尼相關；¥ RMC-4630或考比替尼的劑量中斷、減少或停用。

【0093】 圖33是展示了RMC-4630和考比替尼的間歇性給藥（D1D2）超過目標血漿暴露量的一對圖。

【0094】 圖34是展示了$KRAS^{MUT}$結直腸癌中腫瘤負荷自基線的最佳變化的圖和相應表。¥ 針對功效可評價群體（N=8）中的用RMC-4630 140 mg每週兩次和變化的考比替尼劑量治療的7名患有KRAS突變型結直腸癌的患者而呈現的

資料，所述功效可評價群體被定義為具有基線掃描和至少一次基線後掃描的患者或在首次基線後掃描之前死亡或具有臨床進展的患者。PD（進展性疾病）；SD（穩定性疾病；PR（部分反應）。

【0095】 圖35是患有$KRAS^{G12D}$結腸癌的53歲白人女性患者的一對腫瘤圖像。在投予RMC-4630 140 mg D1D2 + 考比替尼60 mg D1D2之前，患者接受了兩種療法：1) FOLFOX + Avastin®和2) FOLFIRI + Avastin®。圖像描繪了在第2週期結束時腫瘤負荷的30%減少；在第4週期結束時的25%減少 – 未證實的部分反應（PR）。在6個月時進行進展性疾病（PD）量測。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0096】 本申請要求以下美國申請號的權益和優先權：2020年1月7日提交的62/958,260；2020年1月10日 提 交 的62/959,783；2020年6月18日 提 交 的63/041,090和2020年10月23日提交的63/105,148；將所述申請的整個內容通過引用併入本文。

【0097】 公開了SHP2抑制劑組合物和治療疾病和障礙的方法，所述方法包括根據間歇性給藥時間表投予本公開文本的SHP2抑制劑組合物。不受理論的束縛，當與每日給藥時間表相比時，間歇性給藥時間表作為包含SHP2抑制劑的單一療法或組合療法提供了優異的治療功效，這至少部分地是因為間歇性時間表可以允許健康細胞在間歇性劑量（例如D1D4或D1D8時間表）之間恢復。可替代地或另外，間歇性時間表（其中緊密連續地提供一系列劑量，然後是一系列休止日）可以通過誘導靶患病細胞進入細胞凋亡來增加對靶細胞的腫瘤細胞殺傷功

效，而這種阻斷的間歇性時間表允許使健康細胞在另一個系列的SHP2抑制劑劑量（例如，在7天疊代中的D1D2或D1D2D3D4時間表）之前恢復足夠的時間段。

【0098】 在一些實施例中，足以允許健康細胞恢復的時間段可以通過在投予SHP2抑制劑後SHP2抑制劑的血漿濃度的確定值和針對ERK磷酸化抑制的EC50的預先確定或量測值的相對水準來確定。在一些實施例中，用於抑制ERK磷酸化的EC50的預先確定值或量測值可以在體外或離體測定中或從包括足夠數量的研究受試者（視情況，特徵匹配的健康個體）以導致統計功效提供在SHP2抑制劑的劑量後處在治療中的受試者中的ERK磷酸化抑制的EC50值的先前研究中預先確定或量測。

【0099】 特定的治療結局量度是腫瘤負荷。如在本公開文本中所用，術語「腫瘤負荷」意在描述但不限於以下中的一種或多種：腫瘤中的癌細胞的數量、活檢中癌細胞的數量、結構（例如淋巴結或器官）中癌細胞的數量、受試者的循環血液中細胞的數量或受試者體內細胞的數量；腫瘤的大小；腫瘤的體積；腫瘤的周長或直徑，或體內癌症的量。術語腫瘤負荷與術語「腫瘤負擔」同義。

【0100】 特定的治療結局量度是ERK磷酸化的抑制。

【0101】 特定的治療結局量度是疾病或障礙的體征或症狀的減少或消除。疾病或障礙的體征由受試者表現為客觀可檢測的特徵，而不管受試者對體征的認識或體征（例如腫瘤負荷）的變化。疾病或障礙的症狀是患者感覺到的對疾病或障礙的主觀體驗（例如疼痛）。

【0102】 特定的治療結局量度是對疾病或障礙的緩解的誘導。可替代地或另外，特定的治療結局量度是對疾病或障礙的復發的預防。

【0103】特定的治療結局量度是對疾病或障礙的消除，也稱為治癒。

【0104】本公開文本的方法包括投予SHP2抑制劑。雖然考慮了任何SHP2抑制劑，但特定的SHP2抑制劑是RMC-4630。本公開文本的SHP2抑制劑可以作為單一療法或作為與任何其他治療劑的組合療法投予。用於在組合療法中使用的特定的第二或另外的治療劑包括增殖抑制劑。示例性增殖抑制劑包括但不限於RAS抑制劑和MEK抑制劑。特定的第二或另外的治療劑包括考比替尼。特定的第二或另外的治療劑是PD-L1或PD-1抑制劑。特定的第二或另外的治療劑是CDK4/6抑制劑。在特定的實施例中，本公開文本的SHP2抑制劑(包括RMC-4630)根據間歇性時間表投予。當作為組合療法提供時，本公開文本的SHP2抑制劑(包括RMC-4630)根據間歇性時間表投予。視情況，當作為組合療法提供時，第二或另外的治療劑根據間歇性時間表提供。可替代地，第二或另外的治療劑可以根據連續、每日、每週或每月時間表提供。

*使用**RMC-4630**的臨床資料*

【0105】RMC-4630 1/2期計畫包括兩個臨床試驗。RMC-4630作為單一藥劑的RMC-4630-01 1期劑量遞增研究，RMC-4630與MEK抑制劑考比替尼(Cotellic®)組合的RMC-4630-02 1b/2期研究。本公開文本提供了來自RMC-4630-01研究和RMC-4630-02研究的臨床資料。

【0106】*單一藥劑RMC-4630在患有晚期實體瘤的患者中的RMC-4630-01研究*。RMC-4630-01是在患有晚期癌症的患者中的1期劑量遞增研究，其評價RMC-4630作為單一藥劑在兩種不同劑量投予時間表(每日給藥和每週兩次給藥)下的安全性、藥動學和藥效學作用。在患有在RAS-MAPK途徑中具有突變的腫

瘤的患者中也評價了抗腫瘤活性。

【0107】 RMC-4630-01研究最初被設計評價兩種不同的時間表：每日給藥時間表和間歇性給藥時間表（每週的D1,D4）。間歇性時間表旨在實現間歇性目標覆蓋，這在臨床前模型中與相似或優異的活性和更好的耐受性相關。

【0108】 在最新的資料截止時，63名患者接受了研究藥物並且可評價安全性：14名用間歇性時間表並且49名用每日時間表。對於每日給藥時間表已經完成了劑量遞增。使用間歇性時間表繼續劑量遞增。初步資料表明，間歇性時間表是RMC-4630的特定時間表。在此與用每日時間表治療的患者分開地提供了用間歇性時間表治療的患者的安全性、耐受性和PK資料。

【0109】 *間歇性時間表的RMC 6430中期安全性和耐受性*。已在2個月的中位隨訪期後評價了用D1,D4時間表給藥的十四名患者的安全性。人口統計學資訊示出於圖10中。

【0110】 新出現的安全性概況與藥物候選物對SHP2以及因此RAS信號傳導級聯的機理作用一致，包括水腫、紅細胞產生減少（低血紅蛋白濃度和預先存在的貧血的惡化）、血小板產生減少（血小板減少症）、高血壓和疲勞。這種安全性概況在很大程度上可以從此途徑的其他熟知抑制劑的非臨床研究和臨床研究中預測。在多於15%的患者中發生的治療相關和新出現的不良事件（AE）提供於圖11中。對於此時間表，未報告相關的4級或5級AE。在接受200 mg每週兩次的患有胰腺癌的患者中報告了一種相關SAE，所述患者因3級腹脹住院；在患者退出研究轉到臨終關懷時，AE尚未解決。

【0111】 *在間歇性時間表的情況下的RMC-4630藥動學*。根據D1,D4時間表

給藥後RMC-4630的藥動學概況示出於圖12和圖13中。口服投予于患者後RMC-4630的血漿水準與從大鼠和狗的臨床前研究中預測的水準相似。從第1天至第15天沒有觀察到累積。在兩種劑量水準下的血漿暴露量均在從臨床前模型預期具有生物活性的範圍內。在單劑量140 mg後，RMC-4630的血漿濃度保持高於pERK的體內EC_{50}持續72小時。RMC-4630的半衰期估計為25小時。

【0112】 *按每日時間表的RMC-4630的中期安全性和耐受性*。已用每日時間表治療四十九名患者。中位隨訪期是2個月（範圍1-14 m）。人口統計學資訊示出於圖14中。

【0113】 與間歇性時間表相比，每日給藥與更頻繁且更嚴重的AE相關。如間歇性給藥時間表那樣，來自每日給藥時間表的新出現的安全性概況與藥物對SHP2和RAS信號傳導途徑的機理作用一致。每日給藥的最大耐受劑量（MTD）尚未正式確定，但劑量遞增不會繼續超過已評價的80 mg日水準。如果追求此時間表的進一步發展，此每日時間表的推薦2期劑量將在60 mg的範圍內。

【0114】 相關的3級和4級AE示出在圖15中。沒有報告與‘脫靶’效應一致的毒性。沒有死亡（5級AE）歸因於RMC-4630的每日投予。在所有級別都觀察到肝酶（諸如丙胺酸轉胺酶和天門冬胺酸轉胺酶）的升高。分別在用每日時間表治療的患者中的10%或16%中它們全部或部分歸因於RMC-4630。在兩名患者（4%）中，丙胺酸轉胺酶或天門冬胺酸轉胺酶的升高是3級或4級。

【0115】 用每日時間表治療的八名患者（16%）經歷了涉及肺部或呼吸系統的毒性，治療研究者將所述毒性部分歸因於RMC-4630。它們通常是中度或輕度的。下面在嚴重不良事件（SAE）的描述中更詳細地討論了另外兩例4級呼吸

衰竭。在用RMC-4630治療的受試者中，幾乎沒有免疫系統的全身性啟動的證據。沒有肺炎的報告。涉及諸如心臟、腦、腎臟的其他重要器官的相關不良事件不常見並且嚴重程度為輕度至中度，或未報告。

【0116】 已經有三種(6%)嚴重不良事件被認為可能或很可能與研究藥物相關，如由資助者評估的(圖16)。發生了三種另外的SAE，其中研究者無法排除與研究藥物的相關性，但其中RMC-4630的因果關係證據不存在或被資助者認為不太可能。一名腫瘤在肺部中廣泛轉移的患者發展出4級呼吸急促，並且住院並且用氧氣治療。當患者退出研究時，不良事件仍在進行中。第二名具有發熱和感染性肺炎放射學證據的患者發展出4級呼吸衰竭並且用氧氣、全身抗生素和皮質類固醇治療。當患者因潛在癌症的進展而死亡時，事件仍在進行中。第三名患者發展出3級QTc延長的單一讀取。此患者接受每日60 mg的RMC-4630，但在讀取時三天內未接受任何劑量。所述患者具有QTc延長的潛在系統性紅斑狼瘡的既往史，並且正在服用昂丹司瓊。在基線處QTc延長(1級)。在延長QTc讀取後五小時，患者具有顯示出正常QTc間隔的兩次隨訪ECG。

【0117】 *在每日時間表的情況下RMC-4630的藥動學*。在每日給藥的情況下，RMC-4630的血漿濃度到第22天達到穩定狀態(圖17和圖18)。在所有每日劑量水準下血液中RMC-4630的血漿濃度始終高於腫瘤模型中pERK的體內EC_{50}。暴露量與漸增劑量大致成比例地增加。在每日60 mg的假定MTD下，在24小時時段內對RMC-4630的總暴露量為14.6 uM.h。這超過在動物模型中看到抗腫瘤作用、特別是腫瘤停滯所需的暴露量(6.44 uM.h)的兩倍。

【0118】 *每日時間表和間歇性時間表的RMC-4630的藥效學作用比較*。對

蛋白ERK（其是RAS信號傳導途徑中的重要蛋白並且是MEK的底物）的啟動是SHP2抑制劑抑制途徑活性的良好替代方式。在用RMC-4630治療的患者的血細胞中研究了RMC-4630對ERK啟動的藥效學作用。儘管存在對於患者中這些類型的動態測定常見的相當大的測定變異性和患者間變異性，但在所有測試劑量水準下，仍存在有利於抑制在外周血細胞中的啟動的ERK的趨勢。這些作用與RMC-4630對SHP2靶標和下游RAS信號傳導的參與和抑制一致。

【0119】已經在接受RMC-4630之前和同時評估了腫瘤中ERK的磷酸化（圖7）。在三個病例中，在RMC-4630處於穩態時，腫瘤中細胞質和細胞核ERK的磷酸化有降低。一名患者的腫瘤未顯示出腫瘤pERK的降低，但此腫瘤在治療前樣品中顯示出很少的磷酸化，並且在第二次腫瘤活檢之前的八天內未接受任何RMC-4630。

【0120】在患有具有$KRAS^{G12C}$的腫瘤的七名患者中，在研究之前並且在研究中至少一次評估了循環$KRAS^{G12C}$腫瘤DNA(ctDNA)的等位基因負荷(圖19)。在研究之前，在七名患者中的四名中檢測到$KRAS^{G12C}$ DNA。在患有NSCLC且PR或SD作為最佳反應的三名患者中，循環$KRAS^{G12C}$有降低。在具有PD的患有結腸癌的一名患者中，$KRAS^{G12C}$的等位基因頻率增加。

【0121】*根據每日時間表和間歇性時間表的RMC-4630的臨床活性的中期證據*。有初步證據表明，RMC-4630在KRAS突變型NSCLC中具有單一藥劑抗腫瘤活性。以每日60 mg治療的患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC的一名患者具有經證實的PR，具有如通過CT成像量測的腫瘤體積的49%減少。用140 mg D1,D4治療的具有$KRAS^{G12D}$ + $SHP2^{V428M}$的第二名NSCLC患者具有未證實的PR。迄今為止，患有

$KRAS^{G12C}$NSCLC的患者的疾病控制率(DCR,PR和SD病例的最佳反應之和)是6/8(75%)。

【0122】 患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC的五名患者進行了靶病變的隨訪CT掃描並且具有PR或SD(圖20);三名患者未報告靶病變的隨訪量測,其中一名已被記錄為SD的最佳反應並且兩名已被記錄為PD的最佳反應。對於患有KRAS突變型NSCLC疾病的所有患者,迄今為止,DCR是12/18(67%)(圖21)。患有$KRAS^{G12V}$ NSCLC的一名患者已接受治療超過14個月,具有穩定性疾病(腫瘤體積減少約15%)。在除NSCLC以外的組織型中,迄今為止的最佳反應是SD。

【0123】 ***RMC-4630****與考比替尼(****Cotellic®****)的組合在患有晚期實體瘤的患者中的****RMC-4630-02****研究*。RMC-4630-02是RMC-4630與MEK抑制劑考比替尼組合在患有在RAS信號傳導途徑中具有突變的晚期癌症的患者中的1b/2期劑量遞增研究。所述研究評價RMC-4630和考比替尼在兩種不同劑量投予時間表下的安全性、耐受性和藥動學,以便確定推薦的2期劑量和時間表用於進一步臨床測試。最初,所述研究評估每週兩次RMC-4630(D1,D4)以及每日考比替尼(21天給藥,7天停藥)。在第二時間表中,將RMC-4630和考比替尼均間歇性給藥。還對抗腫瘤活性進行初步評價。

【0124】 在最新的資料截止時,八名患者以第一劑量水準接受了研究藥物,並且可評價安全性。已經進行至下一個最高劑量水準的劑量遞增,並且招募仍在進行中。

【0125】 *中期安全性和耐受性*。在不到2個月的中位隨訪期後,已對八名患者評價了安全性。人口統計學資訊示出於圖22中。

【0126】新出現的安全性概況與SHP2抑制和MEK抑制兩者的機理作用一致，包括水腫、腹瀉和其他胃腸道毒性、貧血和皮疹。這種安全性概況在很大程度上可從兩種藥劑的單一藥劑臨床研究中預測。

【0127】治療相關和治療中出現的不良事件（AE）列於圖23和圖24中。沒有報告4級或5級AE或相關嚴重不良事件（SAE）。

【0128】*藥動學*。RMC-4630和考比替尼的藥動學概況示出在圖25和圖26中。RMC-4630的血漿水準連續大於臨床前腫瘤模型中pERK抑制的預測EC_{50}。

【0129】*PD和臨床活性*。在這項研究中，只對三名患者評價了功效。在報告時，電子資料庫中沒有可獲得的功效資料或ctDNA資料。

組合療法

【0130】本發明的方法可以包括單獨地或與一種或多種另外的療法（例如，非藥物治療或治療劑）組合使用的本發明化合物。當單獨投予時，一種或多種另外的療法（例如，非藥物治療或治療劑）的劑量可以從標準劑量降低。例如，劑量可以根據藥物組合和排列憑經驗確定，或者可以通過等輻射分析法推斷（例如，Black等人, *Neurology* 65:S3-S6 (2005)）。

【0131】本發明化合物可以在一種或多種此類另外的療法之前、之後或並行投予。當組合時，本發明化合物的劑量和一種或多種另外的療法（例如，非藥物治療或治療劑）的劑量提供治療效果（例如，協同或累加治療效果）。本發明化合物和另外的療法（諸如抗癌劑）可以一起投予，諸如在單一醫藥組合物中，或者分開投予，並且當分開投予時，這可以同時或依序進行。這種依序投予可以在時間上相隔較近或相隔較遠。

【0132】在一些實施例中，另外的療法是投予副作用限制劑（例如，旨在減輕治療副作用的發生或嚴重程度的藥劑）。例如，在一些實施例中，本發明化合物也可以與治療噁心的治療劑組合使用。可用於治療噁心的藥劑的例子包括：屈大麻酚、格拉司瓊、甲氧氯普胺、昂丹司瓊和丙氯拉嗪（prochlorperazine）或其醫藥上可接受的鹽。

【0133】在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括非藥物治療（例如，手術或放射療法）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括治療劑（例如，作為抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增殖劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑的化合物或生物製劑）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括非藥物治療（例如，手術或放射療法）和治療劑（例如，作為抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增殖劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑的化合物或生物製劑）。在其他實施例中，所述一種或多種另外的療法包括兩種治療劑。在其他實施例中，所述一種或多種另外的療法包括三種治療劑。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括四種或更多種治療劑。

非藥物療法

【0134】非藥物治療的例子包括但不限於放射療法、冷凍療法、熱療（hyperthermia）、手術（例如，腫瘤組織的手術切除）和T細胞過繼轉移（ACT）療法。

【0135】在一些實施例中，本發明化合物可以用作手術後的輔助療法。在一些實施例中，本發明化合物可以用作手術前的新輔助療法。

【0136】放射療法可以用於抑制受試者（例如，哺乳動物（例如，人））

的異常細胞生長或治療過度增殖性障礙(諸如癌症)。用於投予放射療法的技術是本領域已知的。放射療法可以通過若干種方法之一或方法組合來投予,所述方法包括但不限於外束療法、內放射療法、植入放射、立體定向放射外科手術、全身性放射療法、放射療法、和永久性或臨時性間質近距離放射療法。如本文所用,術語「近距離放射療法」是指通過插入體內的腫瘤或其他增殖性組織疾病位點處或附近的空間受限放射性材料而遞送的放射療法。所述術語旨在但不限於包括暴露於放射性同位素(例如,At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、和Lu的放射性同位素)。用作本發明的細胞調理劑的合適放射源包括固體和液體兩者。作為非限制性例子,放射源可以是放射性核素,諸如作為固體源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192,作為固體源的I-125,或發射光子、β粒子、γ輻射、或其他治療性射線的其他放射性核素。放射性材料也可以是由一種或多種放射性核素(例如,I-125或I-131)的任何溶液製成的流體,或者放射性流體可以使用含有固體放射性核素(諸如Au-198或Y-90)小顆粒的合適流體的漿液來產生。此外,一種或多種放射性核素可以體現在凝膠或放射性微球中。

【0137】在一些實施例中,本發明化合物可以使異常細胞對用放射的治療更敏感以達到殺傷或抑制此類細胞生長的目的。因此,本發明進一步涉及一種用於使哺乳動物中的異常細胞對用放射的治療敏感的方法,所述方法包括向哺乳動物投予一定量的本發明化合物,所述量有效地使異常細胞對用放射的治療敏感。此方法中化合物的量可以根據用於確定本文所述的此類化合物的有效量的手段法來確定。在一些實施例中,本發明化合物可以用作放射療法後的輔助療法或用作放射療法前的新輔助療法。

【0138】在一些實施例中，非藥物治療是T細胞過繼轉移（ACT）療法。在一些實施例中，T細胞是啟動的T細胞。T細胞可以被修飾以表現嵌合抗原受體（CAR）。CAR修飾的T（CAR-T）細胞可以通過本領域已知的任何方法產生。例如，可以通過將編碼CAR的合適表現載體引入T細胞來生成CAR-T細胞。在T細胞的擴增和遺傳修飾之前，從受試者獲得T細胞來源。T細胞可以從多種來源獲得，包括外周血單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位的組織、腹水、胸腔積液、脾組織和腫瘤。在本發明的某些實施例中，可以使用任何數量的在本領域中可獲得的T細胞株。在一些實施例中，T細胞是自體T細胞。不論在對T細胞進行遺傳修飾以表現所希望的蛋白質（例如，CAR）之前或之後，通常可以使用如例如以下文獻中所述的方法來啟動並且擴增T細胞：美國專利6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；5,858,358；6,887,466；6,905,681；7,144,575；7,067,318；7,172,869；7,232,566；7,175,843；7,572,631；5,883,223；6,905,874；6,797,514；以及6,867,041。

治療劑

【0139】治療劑可以是用於治療癌症或與其相關的症狀的化合物。

【0140】例如，治療劑可以是類固醇。因此，在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括類固醇。合適的類固醇可以包括但不限於21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿爾孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯潑尼松、氯倍他索、氯可托龍、氯潑尼醇、皮質酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羥米松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龍、二氟孕甾丁酯（difuprednate）、甘草次酸、氟紮可特、氟氯奈德（fiucloronide）、氟米松

（flumethasone）、氟尼縮松、醋酸氟輕鬆（fluocinolone acetonide）、氟輕鬆、氟考丁酯、氟考龍、氟米龍、醋酸甲氟龍、醋酸氟潑尼定、氟潑尼龍、氟氫縮松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸鹵倍他索（halobetasol propionate）、鹵米松、氫化可的松、依碳酸氯替潑諾（loteprednol etabonate）、馬潑尼酮、甲羥松、甲潑尼松、甲基潑尼松龍、糠酸莫米松、帕拉米松、潑尼卡酯、潑尼松龍、潑尼松龍25-二乙胺基乙酸酯、潑尼松龍磷酸鈉、潑尼松（prednisone）、潑尼松龍戊酸酯（prednival）、潑尼立定、利美索龍、替可的松、曲安奈德、醋酸曲安奈德（triamcinolone acetonide）、苯曲安奈德（triamcinolone benetonide）、己曲安奈德（triamcinolone hexacetonide）及其鹽和/或衍生物。

【0141】 可以在與本發明化合物的組合療法中使用的治療劑的另外例子包括以下中所述的化合物：美國專利號6,258,812、6,630,500、6,515,004、6,713,485、5,521,184、5,770,599、5,747,498、5,990,141、6,235,764和8,623,885，以及國際專利申請WO 01/37820、WO 01/32651、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、WO 00/12089和WO 00/02871。

【0142】 治療劑可以是用於治療癌症或與其相關的症狀的生物製劑（例如細胞因子（例如干擾素或介白素，諸如IL-2））。在一些實施例中，生物製劑是基於免疫球蛋白的生物製劑，例如激動靶標以刺激抗癌反應或拮抗對癌症重要的抗原的單株抗體(例如，人源化抗體、全人抗體、Fc融合蛋白、或其功能片段)。還包括抗體-藥物綴合物。

【0143】 治療劑可以是T細胞檢查點抑制劑。在一個實施例中，檢查點抑制

劑是抑制性抗體(例如，單特異性抗體，諸如單株抗體)。抗體可以是例如人源化的或完全人的。在一些實施例中，檢查點抑制劑是融合蛋白，例如Fc受體融合蛋白。在一些實施例中，檢查點抑制劑是與檢查點蛋白相互作用的藥劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑是與檢查點蛋白的配體相互作用的藥劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑是CTLA-4的抑制劑(例如，抑制性抗體或小分子抑制劑)(例如，抗CTLA-4抗體或融合蛋白)。在一些實施例中，檢查點抑制劑是PD-1的抑制劑或拮抗劑(例如，抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑是PDL-1的抑制劑或拮抗劑(例如，抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑是PDL-2(例如，PDL-2/Ig融合蛋白)的抑制劑或拮抗劑(例如，抑制性抗體或Fc融合或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑是B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合的抑制劑或拮抗劑(例如，抑制性抗體或Fc融合或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑是派姆單抗、納武單抗、PDR001(NVS)、PD-L1抗體(例如像阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene & Celgene))或在Preusser, M等人 (2015) Nat. Rev. Neurol中公開的檢查點抑制劑，包括但不限於伊匹單抗、曲美木單抗(tremelimumab)、納武單抗、派姆單抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDl4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞魯單抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9和KW-6002。

【0144】治療劑可以是抗TIGIT抗體，諸如MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A或OMP-313M32（etigilimab）。

【0145】治療劑可以是治療癌症或與其相關的症狀的藥劑（例如，細胞毒性劑、非肽小分子或可用于治療癌症或與其相關的症狀的其他化合物，統稱為「抗癌劑」）。抗癌劑可以是例如化學治療劑或靶向治療劑。

【0146】抗癌劑包括有絲分裂抑制劑、嵌入性抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、烷基化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼、表鬼臼毒素、抗生素、L-天門冬醯胺酸酶、拓撲異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位複合物、蒽二酮取代脲、甲基肼衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素釋放激素類似物。另外的抗癌劑包括甲醯四氫葉酸（LV）、伊立替康、奧沙利鉑、卡培他濱、紫杉醇和多西紫杉醇（doxetaxel）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括兩種或更多種抗癌劑。所述兩種或更多種抗癌劑可以在待組合投予的混合劑中使用，或分開投予。組合抗癌劑的合適給藥方案在本領域中是已知的，並且例如描述於Saltz等人, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999)和Douillard等人, *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)中。

【0147】抗癌劑的其他非限制性例子包括Gleevec®（甲磺酸伊馬替尼）；Kyprolis®（卡非佐米）；Velcade®（硼替佐米）；Casodex（比卡魯胺）；Iressa®（吉非替尼）；烷基化劑，諸如噻替哌和環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶，諸如苯佐替派（benzodopa）、卡波醌、美妥替

哌(meturedopa)和烏瑞替哌(uredopa); 乙烯亞胺和甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺、三乙撐蜜胺、三乙撐磷醯胺、三乙撐硫代磷醯胺和三羥甲基蜜胺; 多聚乙醯（尤其是布拉他辛（bullatacin）和布拉他辛酮（bullatacinone））；喜樹鹼（包括合成類似物拓撲替康）；苔蘚抑素；海洋抑素（callystatin）；CC-1065（包括其阿多來新、卡折來新和比折來新合成類似物）; 隱藻素類(cryptophycins)（特別是隱藻素1和隱藻素8）；朵拉司他汀；倍癌黴素（duocarmycin）（包括合成類似物、KW-2189和CB1-TM1）；艾榴塞洛素（eleutherobin）；水鬼蕉鹼；匍枝珊瑚醇A（sarcodictyin A）；海綿抑制素（spongistatin）；氮芥（諸如苯丁酸氮芥）、萘氮芥、氯磷醯胺（chlorophosphamide）、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、鹽酸氧化氮芥（mechlorethamine oxide hydrochloride）、美法侖、新恩比興、苯芥膽甾醇（phenesterine）、松龍苯芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀（ranimustine）；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡奇黴素，諸如卡奇黴素γll和卡奇黴素ωll（參見例如*Agnew, Chem.Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994)）；達內黴素（dynemicin），諸如達內黴素A；二膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯培拉黴素（esperamicin）；新制癌菌素髮色團和相關色素蛋白烯二炔抗生素生色團、阿克拉黴素（aclacinomysins）、放線菌素、安麴黴素（authramycin）、重氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素C（cactinomycin）、卡奇黴素、卡拉比星（carabicin）、caminomycin、洋紅黴素、嗜癌菌素、色黴素、更生黴素、柔紅黴素、地托比星、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素（多柔比星）、(N-嗎啉基)-多柔比星、氰基(N-嗎啉基)-多柔比星、2-吡咯啉並-多柔比星、去氧多柔比星、表柔比星、依

索比星、伊達比星、馬西羅黴素、絲裂黴素諸如絲裂黴素C、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素（potfiromycin）、嘌呤黴素、三鐵阿黴素、羅多比星、鏈黑菌素、鏈脲黴素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物，諸如胺甲蝶呤和5-氟尿嘧啶（5-FU）；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如環胞苷、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素，諸如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯（dromostanolone propionate）、環硫雄醇、美雄烷、睾內酯；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，諸如弗羅林酸（frolinic acid）；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；倍曲布西（bestrabucil）；比生群；依達曲沙；地佛法明（defofamine）；地美可辛；地吖醌；依洛尼塞（elfomithine）；依利醋銨；埃博黴素，諸如埃博黴素B；依託格魯；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明（lonidamine）；美登木素類化合物，諸如美登素和安絲菌素；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌達醇；二胺硝吖啶（nitracrine）；噴司他丁；蛋胺氮芥（phenamet）；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基醯肼；甲基苄肼；PSK®多糖複合物（JHS Natural Products, 尤金, 俄勒岡州）；雷佐生；根黴素；西佐喃；鍺螺胺；細交鏈孢菌酮酸（tenuazonic acid）；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯，諸如T-2毒素、維拉庫林A（verracurin A）、杆孢菌素A和蛇形菌素；胺基甲酸乙酯；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；格塞圖辛（gacytosine）；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺；噻替哌；紫杉烷，例如Taxol®（紫杉醇）、Abraxane®（紫杉醇的無

克列莫佛（cremophor）的白蛋白工程化奈米顆粒配製品）和Taxotere®（多西他賽（doxetaxel））；苯丁酸氮芥（chloranbucil）；他莫昔芬（Nolvadex™）；雷洛昔芬（raloxifene）；抑制4(5)-咪唑的芳香酶；4-羥基他莫昔芬；曲沃昔芬（trioxifene）;可莫昔芬(keoxifene);LY 117018;奧那司酮;托瑞米芬(Fareston®);氟他米特；尼魯米特；比卡魯胺；亮丙瑞林；戈舍瑞林（goserelin）；苯丁酸氮芥；Gemzar®吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；鉑配位絡合物，諸如順鉑、奧沙利鉑和卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷（VP-16）；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；Navelbine®（長春瑞濱）；諾消靈（novantrone）；替尼泊苷；依達曲沙；道諾黴素（daunomycin）；胺基蝶呤；伊班膦酸鹽（ibandronate）；伊立替康（例如，CPT-11）；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸（DMFO）；類視黃醇，諸如維甲酸；埃斯波黴素(esperamicin);卡培他濱(例如，Xeloda®);以及任何以上項的醫藥上可接受的鹽。

【0148】 抗癌藥劑的另外的非限制性例子包括曲妥珠單抗(Herceptin®)、貝伐單抗（Avastin®）、西妥昔單抗（Erbitux®）、利妥昔單抗（Rituxan®）、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒橾鹼（avicine）、阿巴伏單抗（abagovomab）、吖啶甲醯胺、阿德木單抗（adecatumumab）、17-N-烯丙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素、alpharadin、3-胺基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴腙、胺萘非特、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤藥（例如，細胞週期非特異性抗腫瘤劑和本文所述的其他抗腫瘤藥）、抗腫瘤發生草藥、阿帕茲醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康（belotecan）、苯達莫司汀、BIBW 2992、比立考達、伯斯塔利辛（brostallicin）、苔蘚抑素、丁硫胺酸亞碸亞胺、CBV（化學療法）、花

萼海綿誘癌素、二氯乙酸、圓皮海綿內酯、依沙蘆星、依諾他濱、艾瑞布林、依喜替康、依昔舒林、鐵銹醇、呋咯地辛（forodesine）、磷雌酚（fosfestrol）、ICE化學療法方案、IT-101、伊美克（imexon）、咪喹莫特、吲哚並哼唑、伊洛福芬（irofulven）、拉尼喹達（laniquidar）、拉洛他賽（larotaxel）、來那度胺、硫蒽酮（lucanthone）、勒托替康、馬磷醯胺、米托唑胺、萘福昔定（nafoxidine）、奈達鉑、奧拉帕尼、奧他賽（ortataxel）、PAC-1、番木瓜、匹杉瓊（pixantrone）、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素（rebeccamycin）、瑞喹莫德、魯吡替康（rubitecan）、SN-38、鹽孢菌醯胺A（salinosporamide A）、沙帕他濱（sapacitabine）、斯坦福V（stanford V）、苦馬豆素、他拉泊芬（talaporfin）、塔利喹達（tariquidar）、優福定（tegafur-uracil）、特莫多（temodar）、替司他賽（tesetaxel）、四硝酸三鉑、三(2-氯乙基)胺、曲沙他濱（troxacitabine）、烏拉莫司汀、瓦帝莫澤（vadimezan）、長春氟寧、ZD6126或唑喹達（zosuquidar）。

【0149】抗癌劑的另外的非限制性例子包括天然產物，諸如長春花生物鹼（例如，長春鹼、長春新鹼和長春瑞濱）、表鬼臼毒素（epidipodophyllotoxin）（例如，依託泊苷和替尼泊苷）、抗生素（例如，更生黴素（放線菌素D）、柔紅黴素和伊達比星）、蒽環類化合物、米托蒽醌、博來黴素、普卡黴素（光輝黴素）、絲裂黴素、酶（例如，L-天門冬醯胺酸酶，其系統性地代謝L-天門冬醯胺酸並且剝奪不具有合成其自身天門冬醯胺酸的能力的細胞）、抗血小板劑、抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑（諸如氮芥（例如，二氯甲基二乙胺、環磷醯胺和類似物、美法侖和苯丁酸氮芥）、乙撐亞胺和甲基蜜胺（例如，六甲基蜜胺（hexaamethylmelaamin）和噻替哌））、CDK抑制劑（例如，CDK4/6抑制劑，

諸如帕博西利（palbociclib）、塞利西利（seliciclib）、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪那西利（dinaciclib）、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965）、烷基磺酸酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀（BCNU）和類似物和鏈脲黴素）、三氮烯-達卡巴嗪（DTIC）、抗增殖/抗有絲分裂抗代謝藥諸如葉酸類似物、嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷）、嘌呤類似物和相關抑制劑（例如，巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁和2-氯去氧腺苷）、芳香酶抑制劑（例如，阿那曲唑、依西美坦和來曲唑）和鉑配位絡合物（例如，順鉑和卡鉑）、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白脫乙醯酶（HDAC）抑制劑（例如，曲古抑菌素、丁酸鈉、阿匹西坦（apicidan）、辛二醯苯胺異羥肟酸（hydroamic acid）、伏立諾他（vorinostat）、LBH 589、羅米地辛（romidepsin）、ACY-1215和帕比司他（panobinostat））、mTOR抑制劑（例如，維斯圖替尼（vistusertib）、替西羅莫司、依維莫司、地磷莫司（ridaforolimus）和西羅莫司）、KSP（Eg5）抑制劑（例如，Array 520）、DNA結合劑（例如，Zalypsis®）、PI3K抑制劑諸如PI3Kδ抑制劑（例如，GS-1101和TGR-1202）、PI3Kδ和γ抑制劑（例如，CAL-130）、考泮利司（copanlisib）、阿培利司（alpelisib）和艾代拉利司（idelalisib）；多激酶抑制劑（例如，TG02和索拉非尼）、激素（例如，雌激素）和激素促效劑諸如黃體化激素釋放激素（LHRH）促效劑（例如，戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林）、BAFF中和性抗體（例如，LY2127399）、IKK抑制劑、p38MAPK抑制劑、抗IL-6（例如，CNT0328）、端粒酶抑制劑（例如，GRN 163L）、極光激酶抑制劑（例如，MLN8237）、細胞表面單株抗體（例如，抗CD38（HUMAX-CD38）、抗CSl（例如，埃羅妥珠單抗（elotuzumab））、HSP90抑制劑（例如，

17AAG和KOS 953）、P13K/Akt抑制劑（例如，哌立福辛（perifosine））、Akt抑制劑（例如，GSK-2141795）、PKC抑制劑（例如，恩紮妥林）、FTI（例如，Zarnestra™）、抗CD138（例如，BT062）、Torcl/2特異性激酶抑制劑（例如，INK128）、ER/UPR靶向劑（例如，MKC-3946）、cFMS抑制劑（例如，ARRY-382）、JAK1/2抑制劑（例如，CYT387）、PARP抑制劑（例如，奧拉帕尼和維利帕尼（veliparib）（ABT-888））和BCL-2拮抗劑。

【0150】在一些實施例中，抗癌劑選自二氯甲基二乙胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他濱、Navelbine®、索拉非尼或前述的任何類似物或衍生物變體。

【0151】在一些實施例中，抗癌劑是HER2抑制劑。HER2抑制劑的非限制性例子包括單株抗體，諸如曲妥珠單抗(Herceptin®)和帕妥珠單抗(Perjeta®)；小分子酪胺酸激酶抑制劑，諸如吉非替尼（Iressa®）、埃羅替尼（Tarceva®）、奧斯替尼（osimertinib）（TAGRISSO®）、培利替尼（pilitinib）、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼（canertinib）（CI 1033）、HKI-272、拉帕替尼（lapatinib）（GW-572016；Tykerb®）、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543和JNJ-26483327。

【0152】在一些實施例中，抗癌劑是ALK抑制劑。ALK抑制劑的非限制性例子包括色瑞替尼、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼或1066)、艾樂替尼（alectinib）、布加替尼（brigatinib）、恩曲替尼（entrectinib）、恩沙替尼（ensartinib）（X-396）、蘿拉替尼（lorlatinib）、ASP3026、CEP-37440、4SC-203、TL-398、PLB1003、TSR-011、CT-707、TPX-0005和ap26113。 在

WO05016894的實例3-39中描述了ALK激酶抑制劑的另外例子。

【0153】在一些實施例中，抗癌劑是受體酪胺酸激酶（RTK）/生長因子受體的下游成員的抑制劑（例如，SHP2抑制劑（例如，SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068，RLY-1971）、SOS1抑制劑（例如，BI-1701963、BI-3406）、Raf抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、PI3K抑制劑、PTEN抑制劑、AKT抑制劑或mTOR抑制劑（例如，mTORC1抑制劑或mTORC2抑制劑）。在一些實施例中，抗癌劑是JAB-3312。在一些實施例中，抗癌劑是Ras抑制劑（例如，AMG 510、MRTX1257、MRTX849、MRTX1133、JNJ-74699157（ARS-3248）、LY3499446或ARS-1620）、或Ras疫苗，或設計為直接或間接降低Ras的致癌活性的另一種治療方式。

【0154】在一些實施例中，本公開文本提供了一種用於用組合療法治療疾病或障礙（例如，癌症）的方法，所述組合療法包括與RAS的抑制劑（諸如AMG 510、BI-2852或ARS-3248）組合的SHP2抑制劑。在一些實施例中，RAS的抑制劑是選自以下的突變體RAS的抑制劑：

(a) 以下K-Ras突變體：G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V及其組合；

(b) 以下H-Ras突變體：Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R及其組合；以及

(c) 以下N-Ras突變體：Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、

G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T及其組合；

或前述中的任一種的組合。

【0155】在一些實施例中，可以與本發明化合物組合的治療劑是MAP激酶（MAPK）途徑的抑制劑（或「MAPK抑制劑」）。MAPK抑制劑包括但不限於癌症（巴塞爾（Basel））2015年9月; 7(3): 1758-1784中描述的一種或多種MAPK抑制劑。在一些實施例中，MAPK抑制劑可以選自以下中的一種或多種：曲美替尼、比美替尼（binimetinib）、司美替尼、考比替尼、LErafAON（NeoPharm）、ISIS 5132；威羅菲尼(vemurafenib)、匹瑪舍替(pimasertib)、TAK733、RO4987655（CH4987655）；CI-1040；PD-0325901；CH5126766；MAP855；AZD6244；瑞美替尼（refametinib）（RDEA 119/BAY 86-9766）；GDC-0973/XL581；AZD8330（ARRY-424704/ARRY-704）；RO5126766（Roche描述於PLoS One.2014年11月25日; 9(11)中）；以及GSK1120212（或JTP-74057，描述於Clin Cancer Res.2011年3月1日; 17(5):989-1000中）。MAPK抑制劑可以是PLX8394、LXH254、GDC-5573或LY3009120。

【0156】在一些實施例中，抗癌劑是RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信號傳導途徑的破壞劑或抑制劑。PI3K/AKT抑制劑可以包括但不限於Cancers（巴塞爾）2015年9月; 7(3): 1758-1784中所述的一種或多種PI3K/AKT抑制劑。例如，PI3K/AKT抑制劑可以選自以下中的一種或多種：NVP-BEZ235；BGT226；SF1126；GDC-0980；PI-103；PF-04691502；PKI-587；GSK2126458。

【0157】在一些實施例中，抗癌劑是PD-1或PD-L1拮抗劑。

【0158】 在一些實施例中，另外的治療劑包括ALK抑制劑、HER2抑制劑、EGFR抑制劑、IGF-1R抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、AKT抑制劑、TOR抑制劑、MCL-1抑制劑、BCL-2抑制劑、SHP2抑制劑、蛋白酶體抑制劑和免疫療法。在一些實施例中，治療劑可以是泛-RTK抑制劑，諸如阿法替尼。

【0159】 IGF-1R抑制劑包括林西替尼(linsitinib)或其醫藥上可接受的鹽。

【0160】 EGFR抑制劑包括但不限於小分子拮抗劑、抗體抑制劑、或特異性反義核苷酸或siRNA。EGFR的有用抗體抑制劑包括西妥昔單抗 (Erbitux®)、帕尼單抗(Vectibix®)、紮魯妥木單抗(zalutumumabb)、尼妥珠單抗(nimotuzumab) 和馬妥珠單抗 (matuzumab)。另外的基於抗體的EGFR抑制劑包括可以部分或完全阻斷其天然配體的EGFR啟動的任何抗EGFR抗體或抗體片段。基於抗體的EGFR抑制劑的非限制性例子例包括以下中所述的那些：Modjtahedi等人, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253；Teramoto等人, Cancer 1996, 77:639-645；Goldstein等人, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318；Huang等人, 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40；和Yang等人, Cancer Res.1999, 59:1236-1243。EGFR抑制劑可以是單株抗體Mab E7.6.3 (Yang, 1999 同上)、或Mab C225 (ATCC登錄號HB-8508)、或其具有結合特異性的抗體或抗體片段。

【0161】 EGFR的小分子拮抗劑包括阿美替尼(almonertinib)(Ameile®)、吉非替尼 (Iressa®)、厄洛替尼 (Tarceva®)、奧斯替尼 (TAGRISSO®) 和拉帕替尼 (TykerB®)。參見例如Yan等人, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8；和Paez等人, EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To

Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500。小分子EGFR抑制劑的其他非限制性例子包括以下專利出版物中描述的任何EGFR抑制劑，以及此類EGFR抑制劑的所有醫藥上可接受的鹽：EP 0520722；EP 0566226；WO 96/33980；美國專利號5,747,498；WO 96/30347；EP 0787772；WO 97/30034；WO 97/30044；WO 97/38994；WO 97/49688；EP 837063；WO 98/02434；WO 97/38983；WO 95/19774；WO 95/19970；WO 97/13771；WO 98/02437；WO 98/02438；WO 97/32881；DE 19629652；WO 98/33798；WO 97/32880；WO 97/32880；EP 682027；WO 97/02266；WO 97/27199；WO 98/07726；WO 97/34895；WO 96/31510；WO 98/14449；WO 98/14450；WO 98/14451；WO 95/09847；WO 97/19065；WO 98/17662；美國專利號5,789,427；美國專利號5,650,415；美國專利號5,656,643；WO 99/35146；WO 99/35132；WO 99/07701；和WO 92/20642。小分子EGFR抑制劑的其他非限制性例子包括以下中描述的任何EGFR抑制劑：Traxler等人, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625。

【0162】MEK抑制劑包括但不限於匹瑪舍替、司美替尼、考比替尼（Cotellic®）、曲美替尼（Mekinist®）和比美替尼（Mektovi®）。在一些實施例中，MEK抑制劑靶向MEK突變，所述MEK突變是選自D67N；P124L；P124S；和L177V的I類MEK1突變。在一些實施例中，MEK突變是選自ΔE51-Q58；ΔF53-Q58；E203K；L177M；C121S；F53L；K57E；Q56P；和K57N的II類MEK1突變。

【0163】PI3K抑制劑包括但不限於渥曼青黴素；WO06/044453中描述的17-羥基渥曼青黴素類似物；4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基]甲基]噻吩並[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉（也稱為匹替利司（pictilisib）或GDC-0941，

並且描述於WO09/036082和WO09/055730中）；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈（也稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，並且描述於WO06/122806中）；(S)-l-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-(N-嗎啉基)噻吩並[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮（描述於WO08/070740中）；LY294002（2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-l-苯並吡喃-4-酮（可從Axon Medchem獲得）；PI 103鹽酸鹽（3-[4-(4-嗎啉基吡啶並-[3',2':4,5]呋喃並[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽（可從Axon Medchem獲得）；PIK 75（2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑並[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-1-甲基醯肼-苯磺酸·單鹽酸鹽）（可從Axon Medchem獲得）；PIK 90（N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑並[l,2-c]喹唑啉-5-基)-菸醯胺）（可從Axon Medchem獲得）；AS-252424（5-[l-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-噻唑啶-2,4-二酮（可從Axon Medchem獲得）；TGX-221（7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶並-[1,2-a]嘧啶-4-酮（可從Axon Medchem獲得）；XL-765和XL-147。其他PI3K抑制劑包括去甲氧基綠膠黴素（demethoxyviridin）、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、帕羅米德（Palomid）529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

【0164】AKT抑制劑包括但不限於Akt-1-1（抑制Aktl）（Barnett等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408）；Akt-1-1,2（抑制Akl和2）（Barnett等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408）；API-59CJ-Ome（例如，Jin等人, Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12）；1-H-咪唑並[4,5-c]吡啶基化合物（例如，WO 05/011700）；

吲哚-3-甲醇及其衍生物（例如，美國專利號6,656,963；Sarkar和Li J Nutr. 2004, 134(12增刊):3493S-3498S）；哌立福辛（例如，干擾Akt膜定位；Dasmahapatra等人 Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52）；磷脂醯肌醇醚脂質類似物（例如，Gills和Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97）；和曲西立濱（TCN或API-2或NCI識別字：NSC 154020；Yang等人, Cancer Res. 2004, 64:4394-9）。

【0165】 mTOR抑制劑包括但不限於ATP競爭性mTORC1/mTORC2抑制劑，例如PI-103、PP242、PP30；托林（Torin）1）；FKBP12增強劑；4H-1-苯並吡喃-4-酮衍生物；和雷帕黴素（也稱為西羅莫司）及其衍生物，包括：替西羅莫司（Torisel®）；依維莫司（Afinitor®；WO94/09010）；地磷莫司（也稱為地弗莫司(deforolimus)或AP23573）；雷帕黴素類似物(rapalog)，例如，如WO98/02441和WO01/14387中公開的，例如AP23464和AP23841；40-(2-羥乙基)雷帕黴素；40-[3-羥基(羥甲基)甲基丙酸酯]-雷帕黴素（也稱為CC1779）；40-表-(四唑基)-雷帕黴素（也稱為ABT578）；32-去氧雷帕黴素；16-戊炔氧基-32(S)-二氫雷帕黴素；WO05/005434中披露的衍生物；以下專利中公開的衍生物：美國專利號5,258,389、5,118,677、5,118,678、5,100,883、5,151,413、5,120,842和5,256,790中，以及WO 94/090101、WO 92/05179、WO 93/111130、WO 94/02136、WO 94/02485、WO 95/14023、WO 94/02136、WO 95/16691、WO 96/41807，WO 96/41807和WO 2018204416；以及含磷雷帕黴素衍生物（例如，WO 05/016252）。在一些實施例中，mTOR抑制劑是雙立體抑制劑，諸如RMC-5552。

【0166】 可以與本發明化合物組合使用的BRAF抑制劑包括例如威羅菲尼、達拉菲尼和恩諾菲尼（encorafenib）。BRAF可能包含3類BRAF突變。在一些實

施例中，3類BRAF突變選自人BRAF中的以下胺基酸取代中的一個或多個：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R和A762E。

【0167】 MCL-1抑制劑包括但不限於AMG-176、MIK665和S63845。骨髓細胞白血病-1（MCL-1）蛋白是B細胞淋巴瘤-2（BCL-2）蛋白家族中的關鍵抗細胞凋亡成員之一。MCL-1的過表現與腫瘤進展密切相關以及與不僅與對傳統化學療法的抗性密切相關，而且還與對包括BCL-2抑制劑（諸如ABT-263）的靶向治療劑的抗性密切相關。

【0168】 在一些實施例中，所述另外的治療劑選自HER2抑制劑、CDK4/6抑制劑、mTOR抑制劑、SOS1抑制劑或PD-L1抑制劑。參見例如Hallin等人, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290（2019年10月28日）和Canon等人, Nature, 575:217(2019)。

【0169】 蛋白酶體抑制劑包括但不限於卡非佐米（Kyprolis®）、硼替佐米（Velcade®）和奧普佐米（oprozomib）。

【0170】 免疫療法包括但不限於單株抗體、免疫調節醯亞胺(IMiD)、GITR促效劑、基因工程化T細胞（例如CAR-T細胞）、雙特異性抗體（例如，BiTE）和抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAGl和抗OX40劑）。

【0171】 免疫調節劑（IMiD）是一類含有醯亞胺基團的免疫調節藥物（調節免疫反應的藥物）。IMiD類包括沙利度胺（thalidomide）及其類似物（來那度胺、泊馬度胺和阿普斯特（apremilast））。

【0172】 示例性抗PD-1抗體及其使用方法由Goldberg等人, Blood 2007,

110(1):186-192；Thompson等人, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761；和WO06/121168 A1）所述並且在本文別處描述。

【0173】GITR促效劑包括但不限於GITR融合蛋白和抗GITR抗體（例如，二價抗GITR抗體），諸如美國專利號6,111,090、美國專利號8,586,023、WO2010/003118和WO2011/090754中所述的GITR融合蛋白；或例如以下中所述的抗GITR抗體：美國專利號7,025,962、EP 1947183、美國專利號7,812,135、美國專利號8,388,967、美國專利號8,591,886、美國專利號7,618,632、EP 1866339以及WO 2011/028683、WO 2013/039954、WO 05/007190、WO 07/133822、WO 05/055808、WO 99/40196、WO 01/03720、WO 99/20758、WO 06/083289、WO 05/115451和WO 2011/051726。

【0174】可以與本發明化合物組合使用的治療劑的另一個例子是抗血管生成劑。抗血管生成劑包括但不限於體外合成製備的化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核素及其組合和綴合物。抗血管生成劑可以是促效劑、拮抗劑、變構調節劑、毒素，或者更通常地，可以起到抑制或刺激其靶標（例如，受體或酶啟動或抑制）的作用，並且從而促進細胞死亡或阻止細胞生長。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括抗血管生成劑。

【0175】抗血管生成劑可以是MMP-2（基質金屬蛋白酶2）抑制劑、MMP-9（基質金屬蛋白酶9）抑制劑和COX-II（環氧合酶11）抑制劑。抗血管生成劑的非限制性例子包括雷帕黴素、替西羅莫司（CCI-779）、依維莫司（RAD001）、索拉非尼、舒尼替尼和貝伐單抗。有用的COX-II抑制劑的例子包括阿來考昔（alecoxib）、伐地考昔和羅非考昔。有用的基質金屬蛋白酶抑制劑的例子描述

於WO 96/33172、WO 96/27583、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 99007675、EP 0606046、EP0780386、EP 1786785、EP 1181017、EP 0818442、EP 1004578和US 20090012085以及美國專利號5,863,949和5,861,510中。特定的MMP-2和MMP-9抑制劑是具有很小或沒有抑制MMP-1的活性的那些。更具體地是相對於其他基質金屬蛋白酶（即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)選擇性地抑制MMP-2或AMP-9的那些。MMP抑制劑的一些具體例子是AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

【0176】 另外的示例性抗血管生成劑包括KDR（激酶結構域受體）抑制劑（例如，與激酶結構域受體特異性結合的抗體和抗原結合區）、抗VEGF劑（例如，特異性結合VEGF的抗體或抗原結合區（例如貝伐單抗）、或可溶VEGF受體或其配體結合區）（諸如VEGF-TRAP™）和抗VEGF受體劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）、EGFR抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）（諸如Vectibix®（帕尼單抗）、埃羅替尼（Tarceva®）、奧斯替尼（TAGRISSO®））、抗Angl劑和抗Ang2劑（例如，與其或與其受體（例如Tie2/Tek）特異性結合的抗體或抗原結合區）以及抗Tie2激酶抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）。其他抗血管生成劑包括坎帕斯（Campath）、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑（US2003/0162712；US6,413,932）、抗TWEAK劑（例如，特異性結合抗體或抗原結合區，或可溶TWEAK受體拮抗劑；參見US6,727,225）、用於拮抗整聯蛋白與其配體的結合的ADAM去整合素結構域（US 2002/0042368）、

特異性結合抗eph受體或抗肝配蛋白（ephrin）抗體或抗原結合區（美國專利號5,981,245；5,728,813；5,969,110；6,596,852；6,232,447；6,057,124及其專利族成員）和抗PDGF-BB拮抗劑（例如，特異性結合抗體或抗原結合區）以及與PDGF-BB配體特異性結合的抗體或抗原結合區和PDGFR激酶抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）。另外的抗血管發生劑包括：SD-7784（Pfizer，美國）；西侖吉肽（Merck KGaA，德國，EPO 0770622）；哌加他尼八鈉（pegaptanib octasodium）（Gilead Sciences，美國）；阿耳法他汀（Alphastatin）（BioActa，英國）；M-PGA（Celgene，美國，US 5712291）；伊洛馬司他（ilomastat）（Arriva，美國，US5892112）；艾瑪夏尼（emaxanib）（美國，US 5792783）；瓦他拉尼（vatalanib）（Novartis，瑞士）；2-甲氧基雌二醇（EntreMed，美國）；TLC ELL-12（Elan，愛爾蘭）；乙酸阿奈可他（anecortave acetate）（Alcon，美國）；α-D148 Mab（Amgen，美國）；CEP-7055（Cephalon，美國）；抗Vn Mab（Crucell，荷蘭）；DAC抗血管發生劑（ConjuChem，加拿大）；安吉西丁（Angiocidin）（InKine Pharmaceutical，美國）；KM-2550（Kyowa Hakko，日本）；SU-0879（Pfizer，美國）；CGP-79787（Novartis，瑞士，EP 0970070）；ARGENT技術（Ariad，美國）；YIGSR-Stealth（Johnson & Johnson，美國）；纖維蛋白原-E片段（BioActa，英國）；血管發生抑制劑（Trigen，英國）；TBC-1635（Encysive Pharmaceuticals，美國）；SC-236（Pfizer，美國）；ABT-567（Abbott，美國）；轉移抑制素（Metastatin）（EntreMed，美國）；乳腺絲抑蛋白（maspin）（Sosei，日本）；2-甲氧基雌二醇（Oncology Sciences Corporation，美國）；ER-68203-00（IVAX，美國）；氟草胺（Lane Labs，美國）；Tz-93（Tsumura，日本）；TAN-

1120（Takeda，日本）；FR-111142（Fujisawa，日本，JP 02233610）；血小板因子4（RepliGen，美國，EP 407122）；血管內皮生長因子拮抗劑（Borean，丹麥）；貝伐單抗（pINN）（Genentech，美國）；血管發生抑制劑（SUGEN，美國）；XL 784（Exelixis，美國）；XL 647（Exelixis，美國）；第二代MAb α5β3整聯蛋白（Applied Molecular Evolution，美國和MedImmune，美國）；鹽酸恩紮妥林（enzastaurin hydrochloride）（Lilly，美國）；CEP 7055（Cephalon，美國和Sanofi-Synthelabo，法國）；BC 1（Genoa Institute of Cancer Research，義大利）；rBPI 21和BPI衍生的抗血管發生劑（XOMA，美國）；PI 88（Progen，澳大利亞）；西侖吉肽（Merck KgaA，德國；Munich Technical University，德國；Scripps Clinic and Research Foundation，美國）；AVE 8062（Ajinomoto，日本）；AS 1404（Cancer Research Laboratory；紐西蘭）；SG 292（Telios，美國）；內皮抑素（Boston Childrens Hospital，美國）；ATN 161（Attenuon，美國）；2-甲氧基雌二醇（Boston Childrens Hospital，美國）；ZD 6474（AstraZeneca，英國）；ZD 6126（Angiogene Pharmaceuticals，英國）；PPI 2458（Praecis，美國）；AZD 9935（AstraZeneca，英國）；AZD 2171（AstraZeneca，英國）；瓦他拉尼（pINN）（Novartis，瑞士和Schering AG，德國）；組織因子途徑抑制劑（EntreMed，美國）；哌加他尼（Pinn）（Gilead Sciences，美國）；束骨薑黃醇（xanthorrhizol）（Yonsei University，韓國）；基於基因的VEGF-2疫苗（Scripps Clinic and Research Foundation，美國）；SPV5.2（Supratek，加拿大）；SDX 103（聖地牙哥的University of California，美國）；PX 478（ProlX，美國）；轉移抑制素（EntreMed，美國）；肌鈣蛋白I（Harvard University，美國）；SU 6668（SUGEN，美國）；OXI 4503（OXiGENE，美國）；

鄰胍(Dimensional Pharmaceuticals，美國)；莫托普胺C(motuporamine C)(British Columbia University，加拿大)；CDP 791（Celltech Group，英國）；阿替莫德（pINN）(GlaxoSmithKline，英國)；E 7820 (Eisai，日本)；CYC 381 (Harvard University，美國)；AE 941（Aeterna，加拿大）；血管發生疫苗（EntreMed，美國)；尿激酶纖溶酶原啟動因子抑制劑(Dendreon，美國)；奧麩法奈(oglufanide)（pINN)(Melmotte，美國)；HIF-lα抑制劑(Xenova，英國)；CEP 5214(Cephalon，美國)；BAY RES 2622(Bayer，德國)；安吉西丁(InKine，美國)；A6(Angstrom，美國）；KR 31372（Korea Research Institute of Chemical Technology）；GW 2286（GlaxoSmithKline，英國）；EHT 0101（ExonHit，法國）；CP 868596（Pfizer，美國)；CP 564959(OSI，美國)；CP 547632(Pfizer，美國)；786034(GlaxoSmithKline，英國）；KRN 633（Kirin Brewery，日本）；眼內2-甲氧基雌二醇藥物遞送系統；安吉尼克(anginex)(Maastricht University，荷蘭和Minnesota University，美國)；ABT 510（Abbott，美國）；AAL 993（Novartis，瑞士）；VEGI（ProteomTech，美國）；腫瘤壞死因子-α抑制劑；SU 11248（Pfizer，美國和SUGEN美國）；ABT 518(Abbott，美國)；YH16(Yantai Rongchang，中國)；S-3APG(Boston Childrens Hospital，美國和EntreMed，美國）；MAb，KDR（ImClone Systems，美國）；MAb α5β（Protein Design，美國）；KDR激酶抑制劑（Celltech Group，英國和Johnson & Johnson，美國）；GFB 116（South Florida University，美國和Yale University，美國）；CS 706（Sankyo，日本）；康普瑞汀（combretastatin）A4前驅藥（Arizona State University，美國）；軟骨素酶AC（IBEX，加拿大）；BAY RES 2690（Bayer，德國）；AGM 1470（Harvard University，美國；Takeda，日

本和TAP，美國）；AG 13925（Agouron，美國）；四硫鉬酸鹽（University of Michigan，美國）；GCS 100（Wayne State University，美國）；CV 247（Ivy Medical；英國）；CKD 732（Chong Kun Dang，韓國）；伊索拉定（irsogladine）（Nippon Shinyaku，日本）；RG 13577；WX 360（Wilex，德國）；角鯊胺（Genaera，美國）；RPI 4610（Sirna，美國）；類肝素酶抑制劑（InSight，以色列）；KL 3106（Kolon，韓國）；和厚樸酚（EmoryUniversity，美國）；ZK CDK（Schering AG，德國）；ZK Angio（Schering AG，德國）；ZK 229561（Novartis，瑞士和Schering AG，德國）；XMP 300（XOMA，美國）；VGA 1102（Taisho，日本）；VE-鈣粘蛋白-2拮抗劑（ImClone Systems，美國）；伐索他汀（Vasostatin）（National Institutes of Health，美國）；Flk-1疫苗（ImClone Systems，美國）；TZ 93（Tsumura，日本）；腫瘤抑素（Beth Israel Hospital，美國）；截短型可溶FLT 1（血管內皮生長因子受體1）（Merck & Co，美國）；Tie-2配體（Regeneron，美國）；和血小板反應蛋白1抑制劑（Allegheny Health, Education and Research Foundation，美國）。

【0177】可以與本發明化合物組合使用的治療劑的另外例子包括特異性結合並且抑制生長因子活性的藥劑（例如抗體、抗原結合區或可溶受體），諸如肝細胞生長因子（HGF，也稱為散射因子）的拮抗劑、以及特異性結合其受體c-Met的抗體或抗原結合區。

【0178】可以與本發明化合物組合使用的治療劑的另一個例子是自體吞噬抑制劑。自體吞噬抑制劑包括但不限於氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥基氯喹（Plaquenil™）、巴弗洛黴素A1、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖核苷（AICAR）、岡

田酸，抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自體吞噬抑制性藻毒素、cAMP類似物以及升高cAMP水準的藥物（諸如腺苷、LY204002、N6-巯嘌呤核糖核苷和長春鹼）。另外，也可以使用抑制蛋白質表現的反義或siRNA，所述蛋白質包括但不限於ATG5（其參與自體吞噬）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括自體吞噬抑制劑。

【0179】可以與本發明化合物組合使用的治療劑的另一個例子是抗瘤劑。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括抗瘤劑。抗瘤劑的非限制性例子包括包括醋孟南（acemannan）、阿柔比星、阿地介白素、阿侖單抗、阿利維A酸（alitretinoin）、六甲蜜胺、胺磷汀、胺基乙醯丙酸、胺柔比星、安吖啶、阿那格雷、阿那曲唑、ancer、安西司亭（ancestim）、阿加來必（arglabin）、三氧化二砷、BAM-002（Novelos）、貝沙羅汀（bexarotene）、比卡魯胺、溴尿苷、卡培他濱、西莫介白素、西曲瑞克、克拉屈濱、克黴唑、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽（cytarabine ocfosfate）、DA 3030（Dong-A）、達克珠單抗（daclizumab）、地尼介白素（denileukin diftitox）、地洛瑞林（deslorelin）、右雷佐生、地拉卓（dilazep）、多西他賽、二十二醇、度骨化醇、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隱亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯酚酸、干擾素-α、柔紅黴素、多柔比星、維甲酸、依地福新、依決洛單抗、依氟鳥胺酸（eflornithine）、乙嘧替氟、表柔比星、紅細胞生成素β、磷酸依託泊苷、依西美坦、依昔舒林（exisulind）、法倔唑、非格司亭（filgrastim）、非那雄胺、磷酸氟達拉濱、福美司坦（formestane）、福莫司汀、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星（gemtuzumab zogamicin）、吉美拉西（gimeracil）/奧替拉西（oteracil）/替加氟組合、格萊克濱（glycopine）、

戈舍瑞林、庚鉑（heptaplatin）、人絨毛膜促性腺素、人類胎兒甲胎蛋白、伊班膦酸、伊達比星、（咪喹莫特、干擾素-α、干擾素-α、天然干擾素-α-2、干擾素-α-2a、干擾素-α-2b、干擾素-α-Nl、干擾素-α-n3、干擾素alfacon-1、干擾素α、天然干擾素β、干擾素β-la、干擾素β-lb、干擾素γ、天然干擾素γ-la、干擾素γ-lb、介白素-1β、碘苄胍、伊立替康、伊索拉定（irsogladine）、蘭瑞肽（lanreotide）、LC 9018（Yakult）、來氟米特、來格司亭（lenograstim）、硫酸香菇多糖、來曲唑、白細胞α干擾素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑（liarozole）、洛鉑、氯尼達明、洛伐他汀、馬索羅酚、美拉胂醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、錯配雙鏈RNA、米托胍腙、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭（molgramostim）、那法瑞林、納洛酮+噴他佐辛、那托司亭（nartograstim）、奈達鉑、尼魯米特（nilutamide）、那可丁、新穎紅細胞生成刺激蛋白、NSC 631570奧曲肽、奧普瑞介白素（oprelvekin）、奧沙特隆、奧沙利鉑、紫杉醇、帕米膦酸、培門冬酶、聚乙二醇干擾素-α-2b、戊聚糖多硫酸鈉（pentosan polysulfate sodium）、噴司他丁、畢西巴尼（picibanil）、吡柔比星、兔抗胸腺細胞多克隆抗體、聚乙二醇干擾素-α-2a、卟吩姆鈉、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯伯門特（rasburiembodiment）、羥乙膦酸銪Re 186、RII維甲醯酚胺（RII retinamide）、利妥昔單抗、羅莫肽、來昔決南（lexidronam）釤（153Sm）、沙格司亭、西佐喃、索布佐生、索納明（sonermin）、氯化鍶-89、蘇拉明、他索納明（tasonermin）、他紮羅汀、替加氟、替莫泊芬（temoporfin）、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯十氧化物、沙利度胺、胸腺法新、促甲狀腺素α、托泊替康、托瑞米芬、托西莫單抗（tositumomab）-碘131、曲妥珠單抗、曲奧舒凡、維甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、

曲普瑞林、腫瘤壞死因子α、天然烏苯美司、膀胱癌疫苗、Maruyama疫苗、黑色素瘤裂解物疫苗、戊柔比星（valrubicin）、維替泊芬、長春瑞濱、維魯利秦（virulizin）、淨司他丁斯酯（zinostatin stimalamer）或唑來膦酸；阿巴瑞克（abarelix）；AE941（Aeterna）、胺莫司汀（ambamustine）、反義寡核苷酸、bcl-2（Genta）、APC 8015（Dendreon）、地西他濱、德胺魯米特（dexaminoglutethimide）、地吖醌、EL 532（Elan）、EM 800（Endorecherche）、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬維A銨（fenretinide）、非格司亭SD01（Amgen）、氟維司群、加洛他濱、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因療法（Vical）、粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子、組胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗（ibritumomab tiuxetan）、伊洛馬司他、IM 862（Cytran）、介白素-2、艾潑昔芬（iproxifene）、LDI 200（Milkhaus）、來立司亭（leridistim）、林妥珠單抗（lintuzumab）、CA 125 MAb（Biomira））、癌症MAb（日本Pharmaceutical Development）、HER-2和Fc MAb（Medarex）、獨特型105AD7 MAb（CRC Technology）、獨特型CEA MAb（Trilex）、LYM-1-碘131 MAb（Techni clone）、多態性上皮粘液素-釔90 MAb（Antisoma）、馬立馬司他（marimastat）、美諾立爾、米妥莫單抗（mitumomab）、莫特沙芬釓（motexafin gadolinium）、MX 6（Galderma）、奈拉濱（nelarabine）、諾拉曲塞（nolatrexed）、P30蛋白、培維索孟（pegvisomant）、培美曲塞、泊非黴素（porfiromycin）、普馬司他（prinomastat）、RL 0903（Shire）、魯吡替康、沙鉑（satraplatin）、苯乙酸鈉、斯帕磷酸（sparfosic acid）、SRL 172（SR Pharma）、SU 5416（SUGEN）、TA 077（Tanabe）、四硫鉬酸鹽、厚果糖松草鹼（thaliblastine）、血小板生成素、本紫紅素乙酯錫（tin ethyl etiopurpurin）、替拉紮明、癌症疫苗（Biomira）、黑

色素瘤疫苗（New York University）、黑色素瘤疫苗（Sloan Kettering Institute）、黑色素瘤腫瘤裂解物疫苗（New York Medical College）、病毒黑色素瘤細胞裂解物疫苗（Royal Newcastle Hospital）或伐司朴達（valspodar）。

【0180】可以與本發明化合物組合使用的治療劑的另外例子包括伊匹單抗（Yervoy®）；曲美木單抗；加利昔單抗（galiximab）；納武單抗，也稱為BMS-936558（Opdivo®）；派姆單抗（Keytruda®）；阿維魯單抗（Bavencio®）；AMP224；BMS-936559；MPDL3280A，也稱為RG7446；MEDI-570；AMG557；MGA271；IMP321；BMS-663513；PF-05082566；CDX-1127；抗OX40（Providence Health Services）；huMAbOX40L；阿塞西普（atacicept）；CP-870893；魯卡木單抗（lucatumumab）；達西珠單抗（dacetuzumab）；莫羅單抗（muromonab）-CD3；伊匹單抗（ipilumumab）；MEDI4736（Imfinzi®）；MSB0010718C；AMP 224；阿達木單抗（Humira®）；ado-曲妥珠單抗美坦新（ado-trastuzumab emtansine）（Kadcyla®）；阿侖單抗（Campath®）；巴厘昔單抗（basiliximab）（Simulect®）；貝利木單抗（Benlysta®）；巴厘昔單抗（Simulect®）；貝利木單抗（Benlysta®）；維布本妥昔單抗（brentuximab vedotin）（Adcetris®）；卡那單抗（canakinumab）（Ilaris®）；賽妥珠單抗（Cimzia®）；達克珠單抗（Zenapax®）；達雷木單抗（Darzalex®）；地諾單抗（denosumab）（Prolia®）；依庫珠單抗（eculizumab）（Soliris®）；依法珠單抗（efalizumab）（Raptiva®）；吉妥珠單抗-奧佐米星（gemtuzumab ozogamicin）（Mylotarg®）；戈利木單抗（Simponi®）；替伊莫單抗（Zevalin®）；英夫利昔單抗（Remicade®）；莫他韋珠單抗（motavizumab）（Numax®）；那他珠單抗（Tysabri®）；奧比妥珠單抗（obinutuzumab）（Gazyva®）；

奧法木單抗（Arzerra®）；奧馬珠單抗（Xolair®）；帕利珠單抗（Synagis®）；帕妥珠單抗（Perjeta®）；帕妥珠單抗（Perjeta®）；蘭尼單抗（Lucentis®）；雷西庫單抗（raxibacumab）（Abthrax®）；托珠單抗（Actemra®）；托西莫單抗；托西莫單抗-i-131；托西莫單抗和托西莫單抗-i-131（Bexxar®）；優特克單抗（ustekinumab）（Stelara®）；AMG 102；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 706；AMG 745；和AMG 951。

疾病和障礙

【0181】本公開文本的方法可以用於治療任何增殖性疾病或障礙。在本公開文本的方法的一些實施例中，增殖性障礙是癌症。

【0182】本公開文本的方法可以用於治療與啟動MAPK的致癌RTK融合體相關的任何增殖性疾病或障礙。在一些實施例中，啟動MAPK的致癌RTK融合體使突變細胞對SHP2的變構抑制劑敏感。根據本公開文本可以治療的若干種此類疾病或病症在本領域中是已知的。例如，在某些實施例中，本公開文本提供了用於治療疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自但不限於造血和淋巴系統的腫瘤，包括骨髓增生綜合征、骨髓增生異常綜合征和白血病，例如急性髓性白血病和幼年型粒單核細胞白血病；食管癌；乳腺癌；肺癌；結腸癌；胃癌、神經母細胞瘤、膀胱癌、前列腺癌；膠質母細胞瘤；尿路上皮癌、子宮癌、腺樣和卵巢漿液性囊腺癌、副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、胰腺癌、腎上腺皮質癌、胃腺癌、肉瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴瘤、頭頸癌、皮膚癌、腹膜癌、腸癌（小腸和大腸）、甲狀腺癌、子宮內膜癌、膽道癌症、軟組織癌症、卵巢癌、中樞神經系統癌症（例如，原發性CNS淋巴瘤）、胃癌、垂體癌、生殖道癌、尿道癌、涎腺癌、宮頸癌、肝

癌、眼癌、腎上腺癌症、自主神經節癌症、上呼吸消化道癌症、骨癌、睾丸癌、胸膜癌、腎癌、陰莖癌、甲狀旁腺癌、腦膜癌症、外陰癌和黑色素瘤，所述方法包括本文所公開的方法，例如像本文所公開的包含SHP2抑制劑的單一療法或組合療法。

【0183】在本公開文本的方法的一些實施例中，相對于向患有癌症的受試者的一般群體的SHP2抑制劑投予，向患有例如包含啟動MAPK的RTK融合體的癌症的受試者投予SHP2抑制劑可以導致超過累加的功效改善。例如，在某些方面，本公開文本提供了基於受試者的癌細胞中存在或不存在啟動MAPK的RTK融合體，針對用SHP2抑制劑的治療的患者分層，其中與預期由將SHP2抑制劑投予於患有癌症的患者的一般群體而導致的治療相比，將SHP2抑制劑投予於已經確定具有這種啟動MAPK的RTK融合體的患者導致對癌症的協同治療。治療的有效性可以基於任何可檢測的讀數。例如，在一些情況下，協同治療基於腫瘤負荷的減少。在一些情況下，協同治療基於SHP2-抑制劑誘導的腫瘤殺傷。

【0184】在本公開文本的方法的一些實施例中，向患有癌症（例如，婦科癌症）的受試者投予SHP2抑制劑。在本公開文本的一些示例性但非限制性實施例中，婦科癌症包括子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、宮頸癌、陰道癌、外陰癌及其癌症的任何亞型或變體形式中的一種或多種。在本公開文本的一些示例性但非限制性實施例中，婦科癌症包括子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、宮頸癌、陰道癌、外陰癌及其癌症的任何亞型或變體形式中的一種或多種的轉移。

【0185】在本公開文本的方法的一些實施例中，癌症是子宮癌、子宮癌的亞型或變體形式或子宮癌的轉移。本公開文本的子宮癌可以包含子宮內膜癌、子

宮內膜腺癌、腺鱗癌、乳頭狀漿液性癌和/或子宮肉瘤。子宮內膜腺癌可能定位於子宮內膜的腺體或可能從子宮內膜的腺體轉移。腺鱗癌可以包含鱗狀細胞和/或腺樣細胞。乳頭狀漿液性癌的特徵可能為侵襲性癌症或子宮癌的侵襲性亞型，其即使及早發現也傾向于復發。子宮肉瘤可能定位於子宮肌壁（子宮肌層）或可能從子宮肌壁（子宮肌層）轉移。子宮肉瘤的特徵可能為快速擴散的癌症或子宮癌的亞型，其比子宮內膜癌更快地擴散。在一些實施例中，本公開文本的子宮癌轉移至一個或兩個肺。在一些實施例中，本公開文本的子宮肉瘤轉移至一個或兩個肺。

【0186】在本公開文本的方法的一些實施例中，癌症是卵巢癌、卵巢癌的亞型或變體形式或卵巢癌的轉移。本公開文本的卵巢癌可以包含I型癌或II型癌。I型癌的特徵可能為生長緩慢的惰性贅生物，並且可能是由前驅病變引起的。I型癌的示例性形式包括但不限於子宮內膜樣癌、透明細胞癌和低級漿液性癌。II型癌的特徵可能為臨床侵襲性贅生物，其可以從漿液性輸卵管上皮內癌（STIC）和/或卵巢表面上皮中從頭發展。II型癌的示例性形式包括但不限於高級漿液性癌。在本公開文本的一些實施例中，特徵為患有卵巢癌的受試者可能具有前驅病變。

【0187】在本公開文本的方法的一些實施例中，受試者患有癌症，例如婦科癌症，並且表現出婦科癌症的體征或症狀，包括但不限於疲勞、疼痛（局部疼痛或在癌症局部位點以外的區域提及的疼痛）、局部瘙癢感、局部灼熱感、廁所習慣改變（便秘、腹瀉、排尿頻率增加、糞便中有血或尿液中有血）、鼓脹、異常出血或排出物、進食困難、進食時快速飽腹的感覺（尤其是對於卵巢癌）、無法解釋的體重減輕和/或外陰上皮疹、瘡或疣的皮膚肌理、顏色或外觀的變化。

關於疼痛，在患有卵巢癌的受試者中，疼痛可能存在於受試者的背部和/或腹部區域內。關於疼痛，在患有子宮癌或子宮內膜癌的受試者中，疼痛可能存在於受試者的骨盆內或可以作為骨盆中的壓力存在。

【0188】 可以使用本領域已知或本文所述的任何合適的方法來確定MAPK途徑的啟動。例如，MAPK途徑的啟動可以通過免疫印跡；免疫螢光；或ELISA；例如，利用對MAPK信號傳導分子的磷酸化形式具有特異性的抗體來確定。

【0189】 許多合適的基因分型方法是本領域已知的，在下文討論，並且適合用於本發明。它們可以包括例如定序方法、微陣列方法、質譜法、高通量定序方法，例如在單分子水準下。

【0190】 例如但不以任何方式限制，在一些方面，可以使用雜交檢測方法對來自患者的生物樣品（例如，細胞，諸如腫瘤細胞）進行基因分型，以確定細胞是否含有致癌RTK融合體（例如，已知啟動MAPK途徑的致癌RTK融合體）。

【0191】 雜交檢測方法基於互補核酸序列之間的特異性雜交體的形成，所述互補核酸序列用於檢測一個或多個核酸序列突變。此類方法包括例如微陣列分析和即時PCR。也可以使用雜交方法，諸如DNA印跡分析、RNA印跡分析或原位雜交（參見Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel等人編輯, John Wiley & Sons 2003，將所述文獻通過引用以其整體併入）。

【0192】 用於對細胞（例如，腫瘤細胞）進行基因分型以確定其是否含有RTK融合體（例如，已知啟動MAPK途徑的致癌RTK融合體）的其他合適方法包括直接手動定序（Church和Gilbert, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:1991-1995 (1988)；Sanger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:5463-5467 (1977)；Beavis等人 美國專利

號5,288,644，將每篇通過引用以其整體併入）；自動螢光定序；單鏈構象多態性測定（SSCP）；鉗位變性凝膠電泳（CDGE）；二維凝膠電泳（2DGE或TDGE）；構象敏感凝膠電泳（CSGE）；變性梯度凝膠電泳（DGGE）（Sheffield等人, Proc.Natl. Acad. Sci. USA 86:232-236 (1989)）、遷移率變動分析（Orita等人, Proc.Natl. Acad. Sci. USA 86:2766-2770 (1989)，將所述文獻通過引用以其整體併入）、限制酶分析（Flavell等人, Cell 15:25 (1978)；Geever等人, Proc.Natl. Acad. Sci. USA 78:5081 (1981)，將所述文獻通過引用以其整體併入）；定量即時PCR（Raca等人, Genet Test 8(4):387-94 (2004)，將所述文獻通過引用以其整體併入）；異源雙鏈體分析；化學錯配切割（CMC）（Cotton等人, Proc.Natl. Acad. Sci. USA 85:4397-4401 (1985)，將所述文獻通過引用以其整體併入）；RNA酶保護測定（Myers等人, Science 230:1242 (1985)，將所述文獻通過引用以其整體併入）；使用識別核苷酸錯配的多肽，例如大腸桿菌（E. coli）mutS蛋白；例如等位基因特異性PCR。參見例如美國專利公開號2004/0014095，將所述專利通過引用以其整體併入本文。

【0193】 在一個實施例中，首先擴增存在於從受試者獲得的樣品中的含有RTK融合位點的基因組DNA（gDNA）或其片段（「區域」）。在一個實施例中，RTK融合gDNA是本文所述的一種或多種致癌RTK融合體。可以使用基於側接位點的基因組和/或cDNA序列設計的寡核苷酸引物通過PCR擴增和分離此類區域。參見例如，PCR Primer: A Laboratory Manual, Dieffenbach and Dveksler (編輯)；McPherson等人, PCR Basics: From Background to Bench（Springer Verlag, 2000，將所述文獻通過引用以其整體併入）；Mattila等人, Nucleic Acids Res., 19:4967 (1991)，將所述文獻通過引用以其整體併入；Eckert等人, PCR Methods and

Applications, 1:17 (1991)，將所述文獻通過引用以其整體併入；PCR（McPherson等人編輯，IRL Press，牛津），將所述文獻通過引用以其整體併入；以及美國專利號4,683,202，將所述文獻通過引用以其整體併入。可採用的其他擴增方法包括連接酶鏈反應（LCR）（Wu和Wallace, Genomics, 4:560 (1989)；Landegren等人, Science, 241:1077 (1988)、轉錄擴增(Kwoh等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:1173 (1989)）、自我維持序列複製（Guatelli等人, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 87:1874 (1990)，將所述文獻通過引用以其整體併入)以及基於核酸的序列擴增(NASBA)。用於選擇PCR擴增引物的指南對於一般熟習此項技術者而言是已知的。參見例如，McPherson等人, PCR Basics: From Background to Bench, Springer-Verlag, 2000，將所述文獻通過引用以其整體併入。

【0194】在一個例子中，從受試者獲得樣品（例如，包含基因組DNA的樣品）。然後檢查樣品中的DNA以確定如本文所述的其RTK融合譜。術語「RTK融合譜」是指任何一種或多種已知的RTK融合突變（包括例如，如本文所述的致癌RTK融合體）的存在或不存在。所述譜通過本文所述的任何方法（例如通過定序或通過將基因組DNA、RNA或cDNA中的基因與核酸探針（例如，DNA探針（其包括cDNA和寡核苷酸探針）或RNA探針）雜交）來確定。核酸探針可以設計為與RTK融合體上的gDNA區域特異性或優先雜交。

【0195】在一些實施例中，如果替代性RTK融合導致限制位點的產生或消除，則可以使用限制性酶切消化分析來檢測RTK融合體的存在。從個體獲得含有基因組DNA的樣品。可以使用聚合酶鏈反應（PCR）來擴增包含RTK融合位點的區域（例如，與RTK融合的蛋白質的C末端和RTK蛋白的N末端），並且進行限

制性片段長度分析（參見Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel等人編輯, John Wiley & Sons 2003，將所述文獻通過引用以其整體併入）。相關DNA片段的消化模式指示特定RTK融合體的存在或不存在，並且因此指示對用SHP2抑制劑的治療的易感性的存在或不存在。

【0196】 還可以使用序列分析來檢測一種或多種RTK融合體（例如，本文所述的致癌RTK融合體）。從受試者獲得包含DNA或RNA的樣品。如果希望，可以使用PCR或其他適當方法來擴增涵蓋RTK融合位點的部分。然後使用任何標準方法確定序列，並且確定RTK融合體的存在。

【0197】 也可以使用等位基因特異性寡核苷酸來檢測RTK融合體的存在，例如，通過使用擴增的寡核苷酸與等位基因特異性寡核苷酸（ASO）探針的點印跡雜交（參見例如Saiki等人, Nature (倫敦) 324:163-166 (1986)）。「等位基因特異性寡核苷酸」（在本文中也稱為「等位基因特異性寡核苷酸探針」）典型地是具有大約10-50個鹼基對、優選大約15-30個鹼基對的寡核苷酸，所述寡核苷酸與含有RTK融合體的核酸區域特異性雜交。可以使用標準方法製備對特定RTK融合體具有特異性的等位基因特異性寡核苷酸探針（參見Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel等人編輯, John Wiley & Sons 2003，將所述文獻通過引用以其整體併入）。

【0198】 在一些實施例中，為了確定受試者中存在哪種RTK融合體，可以從受試者獲得包含DNA的樣品。可以使用PCR或另一種擴增程式來擴增涵蓋RTK融合位點的部分。

【0199】 即時焦磷酸DNA定序是檢測RTK融合體的又另一種方法

（Alderborn等人, (2000) Genome Research, 10(8):1249-1258，將所述文獻通過引用以其整體併入）。另外的方法包括例如PCR擴增與變性高效液相色譜法（dHPLC）的組合（Underhill等人, Genome Research, 第7卷, 第10期, 第996-1005頁, 1997，出於所有目的將所述文獻通過引用以其整體併入）。

【0200】 也可以使用高通量定序或下一代定序來檢測本文所述的一種或多種RTK融合體。此類方法是本領域已知的（參見例如，Zhang等人, J Genet Genomics.2011年3月20日; 38(3):95-109，出於所有目的將所述文獻通過引用以其整體併入；Metzker, Nat Rev Genet.2010年1月; 11(1):31-46，出於所有目的將所述文獻通過引用以其整體併入）並且包括但不限於諸如以下的技術：ABI SOLiD定序技術（現在由Life Technologies，卡爾斯巴德，加利福尼亞州擁有）；使用通過合成技術的定序（稱為焦磷酸定序）的羅氏454 FLX（Roche，瑞士巴塞爾）；Illumina基因組分析儀（Illumina，聖地牙哥，加利福尼亞州）；Dover Systems Polonator G.007（Salem，NH）；Helicos（Helicos BioSciences Corporation，麻塞諸塞州劍橋，美國）和Sanger。在一個實施例中，DNA定序可以使用本領域熟知的方法進行，所述方法包括質譜技術和全基因組定序技術、單分子定序等。

【0201】 在一個實施例中，使用奈米孔定序對核酸（例如基因組DNA）進行定序以確定本文所述的一種或多種RTK融合體的存在（例如，如Soni等人(2007). Clin Chem 53, 第1996-2001頁中所述，出於所有目的將所述通過引用以其整體併入）。奈米孔定序是單分子定序技術，借此將單分子DNA在其通過奈米孔時直接進行定序。奈米孔是直徑為1奈米級的小孔。將奈米孔浸入傳導流體中並將電勢（電壓）施加在奈米孔上產生了因離子通過奈米孔的傳導而致的輕微電流。

流動的電流量對於奈米孔的大小和形狀是敏感的。在DNA分子通過奈米孔時，在DNA分子上的每個核苷酸以不同程度阻塞奈米孔，從而以不同程度改變通過奈米孔的電流的幅值。因此，在DNA分子通過奈米孔時電流的這種改變呈現DNA序列的讀取。如美國專利號5,795,782、6,015,714、6,627,067、7,238,485和7,258,838和美國專利申請公開號2006/003171和2009/0029477（出於所有目的將個通過引用以其整體併入）中所公開的奈米孔定序技術適用于本文所述的方法。

***RTK**融合體*

【0202】在本公開文本的一些實施例中，RTK融合體可以是致癌RTK融合體。RTK融合體可能誘導、增強或傳播癌發生。示例性RTK融合體包括但不限於ALK融合體、ROS1融合體、RET融合體和NTRK融合體（例如，NTRK1）。可替代地或另外，NTRK融合體可以包括NTRK2或NTRK3融合體。RTK融合體可以包含RTK和SDC4、SLC34A2、FIG、LRIG3、EZR、TPM3、CD74、GOPC、KDELR3、CCDC6或EML4的至少一部分。例如，RTK融合體可以包含與ALK、ROS1、RET、NTRK1融合的SDC4、SLC34A2、FIG、LRIG3、EZR、TPM3、CD74、GOPC、KDELR3、CCDC6或EML4。RTK融合體可以包含與ALK、ROS1、RET、NTRK1的N末端融合的SDC4、SLC34A2、FIG、LRIG3、EZR、TPM3或EML4。在一些實施例中，示例性RTK融合體包括但不限於SDC4-ROS1、SLC34A2-ROS1、FIG-ROS1、LRIG3-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1、CD74-ROS1、GOPC-ROS1、KDELR3v、CCDC6-ROS1。在特定的實施例中，RTK融合體可以包括SDC4-ROS1融合體或SLC34A2-ROS1融合體。在特定的實施例中，RTK融合體可以包括FIG-ROS1融合體、LRIG3-ROS1融合體、EZR-ROS1融合體和TPM3-ROS1融合體。在

特定的實施例中，RTK融合體可以包括EML4-ALK融合體。在特定的實施例中，RTK融合體可以包括ETV6-NTRK3融合體、TPM3-NTRK1融合體、MPRIP-NTRK1融合體、CD74-NTRK1融合體。在特定的實施例中，RTK融合體可以包括與RTK（例如與NTRK）融合的MPRIP；CD74；RABGAP1L；TPM3；TPR；TFG；PPL；CHTOP；ARHGEF2；NFASC；BCAN；LMNA；TP53；QKI；NACC2；VCL；AGBL4；TRIM24；AFAP1；SQSTM1；ETV6；BTB1；LYN；RBPMS。在特定的實施例中，RTK融合體可以包括MPRIP-NTRK1；CD74-NTRK1；RABGAP1L-NTRK1；TPM3-NTRK1；TPR-NTRK1；TFG-NTRK1；PPL-NTRK1；CHTOP-NTRK1；ARHGEF2-NTRK1；NFASC-NTRK1；BCAN-NTRK1；LMNA-NTRK1；TP53-NTRK1；QKI-NTRK2；NACC2-NTRK2；VCL-NTRK2；AGBL4-NTRK2；TRIM24-NTRK2；AFAP1-NTRK2；SQSTM1-NTRK2；ETV6-NTRK3；BTB1-NTRK3；LYN-NTRK3；RBPMS-NTRK3。在一些實施例中，一種或多種特定或考慮的RTK融合體啟動MAPK途徑。

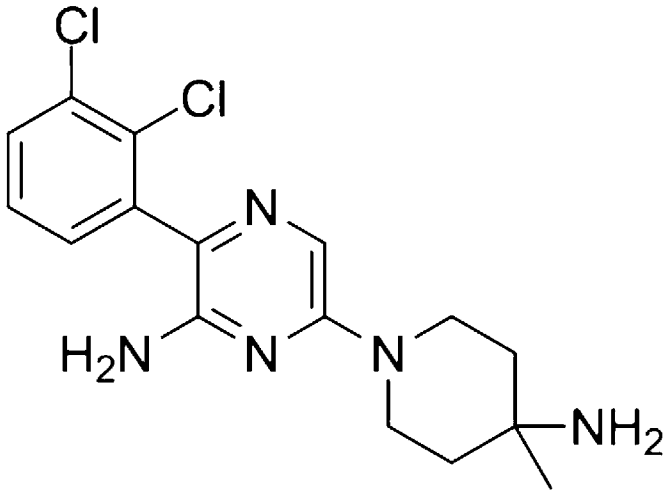
***SHP2**抑制劑*

【0203】在本公開文本的一些實施例中，本文公開的組合物和方法，例如用於治療本文討論的此類疾病或障礙（例如，癌症）的方法涉及向受試者投予有效量的SHP2抑制劑或包含SHP2抑制劑的組合物（例如，醫藥組合物）。術語「SHP2抑制劑」和「SHP2的抑制劑」在本文中可互換用於指能夠抑制SHP2的任何化合物或物質。這些術語包括但不限於本文所述的「變構SHP2抑制劑」以及其他SHP2抑制劑。能夠抑制SHP2的任何此類化合物或物質都可以用於本公開文本抑制SHP2的應用中。

【0204】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含在表1中提供的一種或多種SHP2抑制劑。

【0205】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含在表2中提供的一種或多種SHP2抑制劑。

【0206】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含

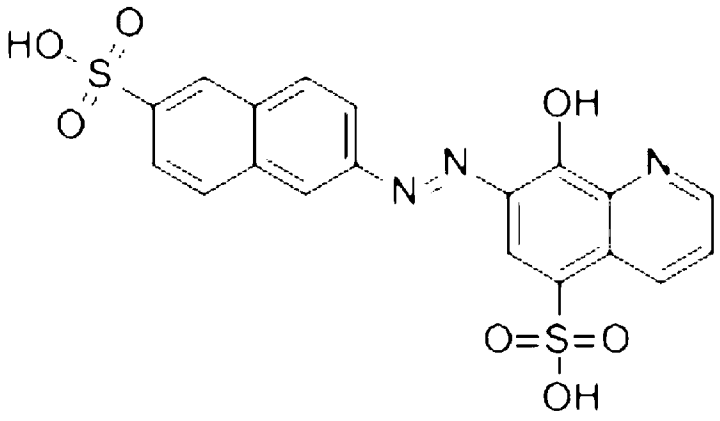


（SHP099）。

【0207】本文所述的組合物和方法可以利用一種或多種SHP2抑制劑，所述一種或多種SHP2抑制劑選自但不限於PCT申請PCT/US2017/041577（WO 2018013597）、PCT/US2018/013018（WO 2018136264）和PCT/US2018/013023（WO 2018136265）中的任一個中公開的任何SHP2抑制劑，將所述專利中的每一個通過引用以其整體併入本文。本文所述的組合物和方法可以利用一種或多種SHP2抑制劑，所述一種或多種SHP2抑制劑選自但不限於以下中公開的任何SHP2抑制劑：PCT申請PCT/IB2015/050343（WO 2015107493）；PCT/IB2015/050344（WO 2015107494）；PCT/IB2015/050345（WO201507495）；PCT/IB2016/053548（WO2016/203404）；PCT/IB2016/053549（WO 2016203405）；PCT/IB2016/053550（WO 2016203406）；PCT/US2010/045817（WO 2011022440）；

PCT/US2017/021784(WO 2017156397); PCT/US2016/060787(WO 2017079723); 和PCT/CN2017/087471（WO 2017211303），將所述專利中的每一個通過引用以其整體併入本文。

【0208】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含



（NSC-87877）。

【0209】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含TNO155（還參見ClinicalTrials.gov識別字：NCT03114319，其可在萬維網地址：clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114319獲得，將其通過引用以其整體併入本文）。

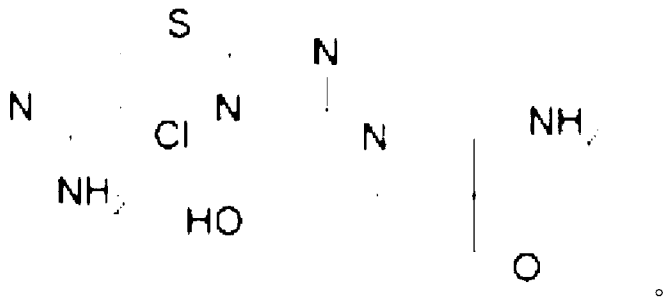
【0210】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含RLY-1971（還參見ClinicalTrials.gov識別字：NCT04252339，其可在萬維網地址：clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252339獲得，將其通過引用以其整體併入本文）。

【0211】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含本文公開的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX和式X中任一種的SHP2抑制劑化合物。

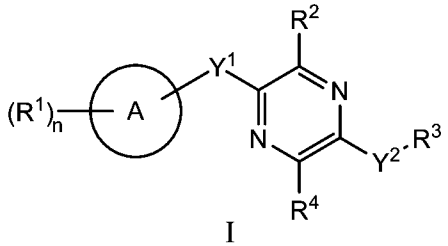
【0212】在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含SHP2抑制劑化合物RMC-4550。

【0213】 在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含SHP2抑制劑化合物RMC-3943。

【0214】 在一些實施例中，本文所述的組合物和方法可以包含SHP2抑制劑化合物RMC-4630。在一些實施例中，化合物RMC-4630具有以下結構：



【0215】 本公開文本提供了式I的化合物：



I，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A是5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；

Y^1是-S-或直接鍵；

Y^2是$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$或-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分

右側上的鍵結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是-OR^b、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基、或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基、或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、

$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3獨立地是$-C_1$-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；

R^4獨立地是-H、-D或$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基視情況被一個或多個-OH、$-NH_2$、鹵素或側氧基取代；或者

R^a和R^4與它們所附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中環烷基或雜環視情況被側氧基取代；

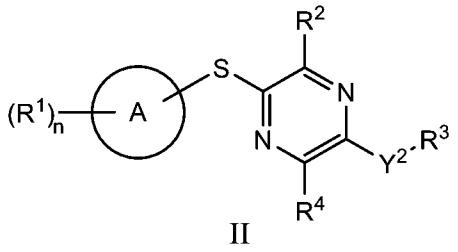
R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、$-OR^7$、$-SR^7$、鹵素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0216】本公開文本提供了式II的化合物：



II ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A是5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；

Y^2是-NR^a-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-$OC(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、-$C(O)N(R^a)O$-、-$N(R^a)C(S)$-、-$C(S)N(R^a)$-或-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是-OR^b、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、$-C_3$-C_8環烷基、或$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個$-NH_2$取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_3$-C_8烯基、$-C_2$-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3獨立地是$-C_1$-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；

R^4獨立地是-H、-D或$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基視情況被一個或多個-OH、$-NH_2$、鹵素或側氧基取代；或者

R^a和R^4與它們所附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中環烷基或雜環視情況被側氧基取代；

R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯

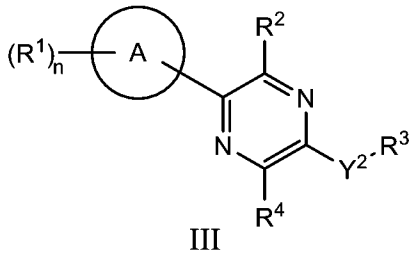
基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0217】本公開文本提供了式III的化合物：



III，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A是5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；

Y^2是-NR^a-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-$OC(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、-$C(O)N(R^a)O$-、-$N(R^a)C(S)$-、-$C(S)N(R^a)$-或-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、

-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是-OR^b、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基、或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8烯基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3獨立地是-C_1-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH或-NH_2取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH或-NH_2取代；

R^4獨立地是-H、-D或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；或者

R^a和R^4與它們所附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中環烷基或雜環視情況被側氧基取代；

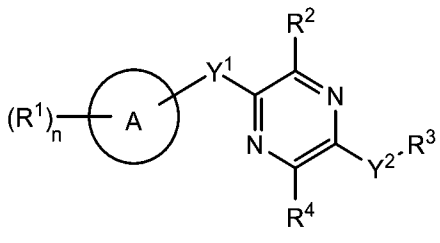
R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0218】本公開文本提供了式I-V1的化合物：



I-V1 ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A是環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基是5至12元單環的或5至12元多環的；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-NH-$、$-C(=CH_2)-$、-CH-或-S(O)-；

Y^2是$-NR^a-$，其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^a和R^4與它們附接的一個或多個原子一起組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中所述雜環視情況在雜環中包含$-S(O)_2-$；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、-OH、$-OR^6$、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、單環或多環雜環基、螺雜環基、雜芳基或側氧基，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、螺雜環基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、=O、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-NH_2$、$-OR^b$、-CN、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、鹵素、$-C(O)OR^b$、$-C_3$-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的

雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、$-C_1$-C_6烷基、$-C_3$-C_8烯基、$-C_2$-C_6烯基、$-(CH_2)_n$-芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、環烷基、烯基、雜環、雜芳基或$-(CH_2)_n$-芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、$-(CH_2)_nOH$、$-C_1$-C_6烷基、$-CF_3$、$-CHF_2$或$-CH_2F$取代；

R^3獨立地是-H、$-C_1$-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、5至12元螺雜環、C_3-C_8環烷基、或$-(CH_2)_n-R^b$，其中每個烷基、螺雜環、雜環或環烷基視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$、$-NHR^b$、$-(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；

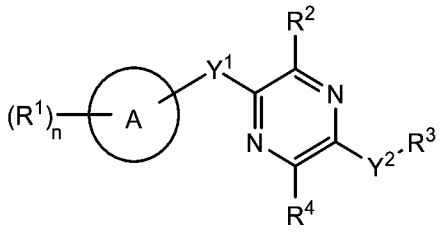
R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、$-OR^7$、$-SR^7$、鹵素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$、$-CF_3$或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯

基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OR^b或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0219】 本公開文本提供了式I-V2的化合物：



I-V2 ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物和異構物，其中：

A是環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基是5至12元單環的或5至12元多環的；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-$C(=CH_2)$-、-CH-或-S(O)-；

Y^2是-NR^a-，其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^3與R^a組合形成3至12元多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、鹵素、-OH、-OR^b、-NH_2、-NHR^b、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nOH$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、-$NHCOOR^b$、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F或=O取代；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、-OR^6、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-

$S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、單環或多環雜環基、螺雜環基、雜芳基或側氧基，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、螺雜環基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、=O、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-NH_2$、$-OR^b$、-CN、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、鹵素、$-C(O)OR^b$、$-C_3$-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、$-C_1$-C_6烷基、$-C_3$-C_8烯基、$-C_2$-C_6烯基、$-(CH_2)_n$-芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、環烷基、烯基、雜環、雜芳基或$-(CH_2)_n$-芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、

雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_nOH$、-C_1-C_6烷基、-CF_3、-CHF_2或-CH_2F取代；

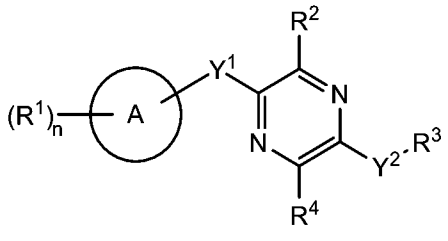
R^4獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵代烷基、-C_1-C_6羥基烷基、-CF_2OH、-CHFOH、-NH-NHR^5、-NH-OR^5、-O-NR^5R^6、-NHR^5、-OR^5、-$NHC(O)R^5$、-$NHC(O)NHR^5$、-$NHS(O)_2R^5$、-$NHS(O)_2NHR^5$、-$S(O)_2OH$、-$C(O)OR^5$、-$NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、-$C(O)R^b$、-NH_2、-OH、-CN、-$C(O)NR^5R^6$、-$S(O)_2NR^5R^6$、C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、-OR^b、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、-NH_2或鹵素取代；

R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2、-CF_3或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OR^b或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0220】 本公開文本提供了式I-W的化合物：



I-W ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物和異構物，其中：

A是環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基是5至12元單環的或5至12元多環的；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-NH-$、$-C(=CH_2)-$、-CH-或-S(O)-；

Y^2是$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$或-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、-OH、$-OR^6$、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、單環或多環雜環基、螺雜環基、雜芳基或側氧基，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、螺雜環基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、=O、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、鹵素、$-C(O)OR^b$、$-C_3-C_8$環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的

雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、$-C_3$-C_8環烷基、$-C_1$-C_6烷基、3至12元雜環基或$-(CH_2)_n$-芳基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個$-NH_2$取代，或者其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、$-C_1$-C_6烷基、$-C_3$-C_8烯基、$-C_2$-C_6烯基、$-(CH_2)_n$-芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、環烷基、烯基、雜環、雜芳基或$-(CH_2)_n$-芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)NR^5R^6$、$-NR^5C(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、$-(CH_2)_nOH$、$-C_1$-C_6烷基、$-CF_3$、$-CHF_2$或$-CH_2F$取代；

R^3獨立地是-H、$-C_1$-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、5至12元螺雜環、C_3-C_8環烷基或$-(CH_2)_n-R^b$，其中每個烷基、螺雜環、雜環或環烷基視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$、$-NHR^b$、$-(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、鹵素、-OH、$-OR^b$、$-NH_2$、$-NHR^b$、

雜芳基、雜環基、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nOH$、$-COOR^b$、$-CONHR^b$、$-CONH(CH_2)_nCOOR^b$、$-NHCOOR^b$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$或=O取代；

R^4獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6鹵代烷基、$-C_1$-C_6羥基烷基、$-CF_2OH$、-CHFOH、$-NH-NHR^5$、$-NH-OR^5$、$-O-NR^5R^6$、$-NHR^5$、$-OR^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NHC(O)NHR^5$、$-NHS(O)_2R^5$、$-NHS(O)_2NHR^5$、$-S(O)_2OH$、$-C(O)OR^5$、$-NH(CH_2)_nOH$、$-C(O)NH(CH_2)_nOH$、$-C(O)NH(CH_2)_nR^b$、$-C(O)R^b$、$-NH_2$、-OH、-CN、$-C(O)NR^5R^6$、$-S(O)_2NR^5R^6$、C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、$-NH_2$、$-OR^b$、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、$-NH_2$或鹵素取代；或者

R^a和R^4與它們附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中雜環視情況在雜環中包含$-S(O)_2-$；

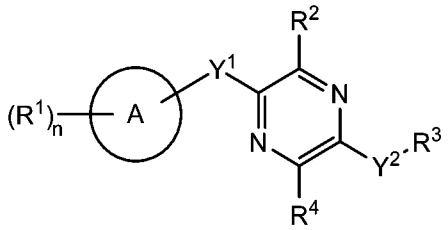
R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、$-OR^7$、$-SR^7$、鹵素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$、$-CF_3$或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、$-OR^b$或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0221】本公開文本提供了式I-X的化合物：



I-X ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A是5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；

Y^1是-S-或直接鍵；

Y^2是$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$或-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是-OR^b、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基、或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基、或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3獨立地是-H、-C_1-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH或-NH_2取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH或-NH_2取代；

R^4獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-NH-NHR^5、-NH-OR^5、-O-NR^5R^6、-NHR^5、-OR^5、-$NHC(O)R^5$、-$NHC(O)NHR^5$、-$NHS(O)_2R^5$、-$NHS(O)_2NHR^5$、-$S(O)_2OH$、

-C(O)OR^5、-C(O)NR^{5}R^6、-S(O)$_2$NR^{5}R^6、C$_3$-C$_8$環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、-NH$_2$、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、-NH$_2$或鹵素取代；或者

R^{a}和R^{4}與它們附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C$_3$-C$_{12}$環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中雜環視情況在雜環中包含-S(O)$_2$-；

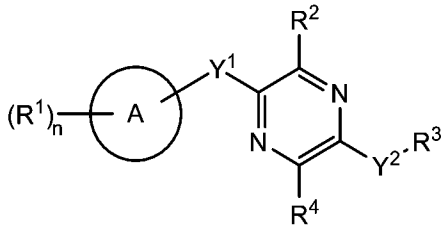
R^{5}和R^{6}在每次出現時獨立地是-H、-D、-C$_1$-C$_6$烷基、-C$_2$-C$_6$烯基、-C$_4$-C$_8$環烯基、-C$_2$-C$_6$炔基、-C$_3$-C$_8$環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^{7}R^8、-NO$_2$或-CN；

R^{7}和R^{8}在每次出現時獨立地是-H、-D、-C$_1$-C$_6$烷基、-C$_2$-C$_6$烯基、-C$_4$-C$_8$環烯基、-C$_2$-C$_6$炔基、-C$_3$-C$_8$環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH$_2$、-NO$_2$或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0222】本公開文本提供了式I-Y的化合物：



I-Y ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，

其中：

A是5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；

Y^1是-S-或直接鍵；

Y^2是$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$或-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基

或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基、或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8烯基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_nOH$、-C_1-C_6烷基、-CF_3、-CHF_2或-CH_2F取代；

R^3獨立地是-H、-C_1-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^b、-NHR^b、-$(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、-$NHCOOR^b$、-CF_3、-CHF_2或-CH_2F取代；

R^4獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-NH-NHR^5、-NH-OR^5、-O-NR^5R^6、-NHR^5、-OR^5、-$NHC(O)R^5$、-$NHC(O)NHR^5$、-$NHS(O)_2R^5$、-$NHS(O)_2NHR^5$、-$S(O)_2OH$、-$C(O)OR^5$、-$NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、-$C(O)R^b$、-NH_2、-OH、-CN、-$C(O)NR^5R^6$、-$S(O)_2NR^5R^6$、C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、

S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、-NH_2或鹵素取代；或者

R^a和R^4與它們附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中雜環視情況在雜環中包含-$S(O)_2$-；

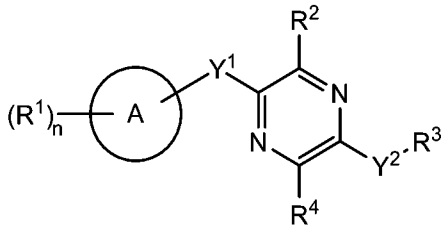
R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0223】 本公開文本提供了式I-Z的化合物：



I-Z ，

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A是5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-NH-$、$-C(=CH_2)-$、-CH-或-S(O)-；

Y^2是$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$或$-C(S)N(R^a)-$；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡嗪環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、$-NH_2$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、鹵素、$-C(O)OR^b$、$-C_3-C_8$環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地是-OH、-C_3-C_8環烷基、或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8烯基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_nOH$、-C_1-C_6烷基、-CF_3、-CHF_2或-CH_2F取代；

R^3獨立地是-H、-C_1-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^b、-NHR^b、-$(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$COOR^b$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^b$、-$NHCOOR^b$、-CF_3、-CHF_2或-CH_2F取代；

R^4獨立地是-C_1-C_6烷基、-NH-NHR^5、-NH-OR^5、-O-NR^5R^6、-NHR^5、-OR^5、-$NHC(O)R^5$、-$NHC(O)NHR^5$、-$NHS(O)_2R^5$、-$NHS(O)_2NHR^5$、-$S(O)_2OH$、-$C(O)OR^5$、-$NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、-$C(O)R^b$、-NH_2、-OH、-$C(O)NR^5R^6$、-$S(O)_2NR^5R^6$、C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P和O的雜原子的雜芳基，其中每個烷

基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、-NH_2或鹵素取代；

R^a和R^4與它們附接的一個或多個原子一起組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中所述雜環視情況在雜環中包含-$S(O)_2$-；

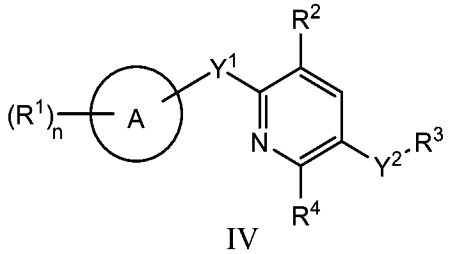
R^5和R^6在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2或-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m在每次出現時獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n在每次出現時獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0224】本公開文本提供了式IV的化合物：



IV

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y^1是-S-或直接鍵；

Y^2選自：$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡啶環，並且Y^2部分右側上的鍵結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、$-C_3-C_8$環烷基和$-C_1-C_6$烷基，其中

每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-C_1-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH或-NH_2取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被-C_1-C_6烷基、-OH或-NH_2取代；

R^4在每次出現時獨立地是-H、-D或-C_1-C_6烷基，其中每個烷基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；或者

R^a和R^4與它們所附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中環烷基或雜環視情況被側氧基取代；

R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

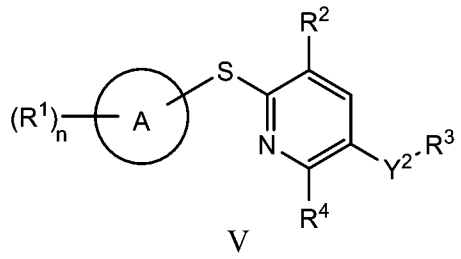
R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN

取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0225】本公開文本提供了式V的化合物：



V

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y^2選自：$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、$-C(O)-$、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$和$-OC(O)O-$；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡啶環，並且Y^2部分右側上的鍵結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、

$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、-CN、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、$-C_3$-C_8環烷基和$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個$-NH_2$取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6環烷基、$-C_2$-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3在每次出現時獨立地選自$-C_1$-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；

R^4在每次出現時獨立地是-H、-D或$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基視情況被一個

或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；或者

R^a和R^4與它們所附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中環烷基或雜環視情況被側氧基取代；

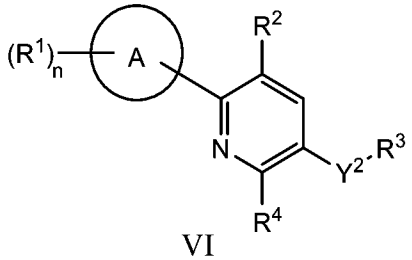
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0226】本公開文本提供了式VI的化合物：



VI

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y^2選自：-NR^a-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、

-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡啶環，並且Y^2部分右側上的鍵結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是-OR^b、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基和-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選

自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^3在每次出現時獨立地選自$-C_1$-C_6烷基或3至12元單環或多環雜環，其中每個烷基或雜環視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被$-C_1$-C_6烷基、-OH或$-NH_2$取代；

R^4在每次出現時獨立地是-H、-D或$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基視情況被一個或多個-OH、$-NH_2$、鹵素或側氧基取代；或者

R^a和R^4與它們所附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中環烷基或雜環視情況被側氧基取代；

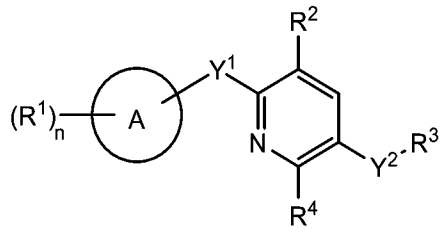
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、$-OR^7$、$-SR^7$、鹵素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0227】本公開文本提供了式IV-Y的化合物：



IV-Y

或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y^1是-S-或直接鍵；

Y^2選自：$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡啶環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、

-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基和-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_n$OH、-C_1-C_6烷基、CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-H、-C_1-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^a、-NHR^a、-$(CH_2)_n$OH、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$COOR^a$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_n$$COOR^a$、-$NHCOOR^a$、-$CF_3$、$CHF_2$或$CH_2F$取

代；

R^4在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-NH-NHR^5、-NH-OR^5、-O-NR^5R^6、-NHR^5、-OR^5、-NHC(O)R^5、-NHC(O)NHR^5、-$NHS(O)_2R^5$、-$NHS(O)_2NHR^5$、-$S(O)_2OH$、-C(O)OR^5、-$NH(CH_2)_nOH$、-C(O)$NH(CH_2)_nOH$、-C(O)$NH(CH_2)_nR^b$、-C(O)R^b、NH_2、-OH、-CN、-C(O)NR^5R^6、-$S(O)_2NR^5R^6$、C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、-NH_2或鹵素取代；或者

R^a和R^4與它們附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中雜環視情況在雜環中包含-$S(O)_2$-；

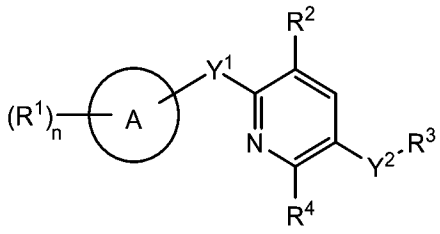
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0228】本公開文本提供了式IV-Z的化合物：



IV-Z

或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-NH-$、$-C(=CH_2)-$、-CH-或-S(O)-；

Y^2選自：$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至吡啶環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、$-C(O)R^5$或$-CO_2R^5$，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

R^2獨立地是$-OR^b$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、

-NH_2、鹵素、-C(O)OR^a、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基和-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_n$OH、-C_1-C_6烷基、CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-H、-C_1-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^a、-NHR^a、-$(CH_2)_n$OH、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、

-$COOR^a$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^a$、-$NHCOOR^a$、-CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^4在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-NH-NHR^5、-NH-OR^5、-O-NR^5R^6、-NHR^5、-OR^5、-$NHC(O)R^5$、-$NHC(O)NHR^5$、-$NHS(O)_2R^5$、-$NHS(O)_2NHR^5$、-$S(O)_2OH$、-$C(O)OR^5$、-$NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nOH$、-$C(O)NH(CH_2)_nR^b$、-$C(O)R^b$、NH_2、-OH、-CN、-$C(O)NR^5R^6$、-$S(O)_2NR^5R^6$、C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被一個或多個-OH、-NH_2、鹵素或側氧基取代；其中每個芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、-NH_2或鹵素取代；或者

R^a和R^4與它們附接的一個或多個原子一起可以組合形成單環或多環C_3-C_{12}環烷基或單環或多環3至12元雜環，其中所述環烷基或雜環視情況被側氧基取代；其中雜環視情況在雜環中包含-$S(O)_2$-；

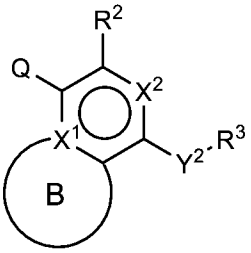
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

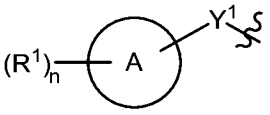
n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0229】本公開文本提供了式VII的化合物：



VII

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

Q是H或

；

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-$C(=CH_2)$-、-CH-或-S(O)-；

X^1是N或C；

X^2是N或CH；

B（包括在附接點處的原子）是單環或多環5至12元雜環或單環或多環5至12

元雜芳基；

R^2獨立地是H、-OR^b、-NR^5R^6、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-NH_2、鹵素、-C(O)OR^a、-C_3-C_8環烷基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

Y^2選自：-NR^a-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-$OC(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、-$C(O)N(R^a)O$-、-$N(R^a)C(S)$-、-$C(S)N(R^a)$-和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基和-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、

$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、$-(CH_2)_nOH$、$-C_1$-C_6烷基、CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-H、$-C_1$-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或$-(CH_2)_n-R^b$，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個$-C_1$-C_6烷基、-OH、$-NH_2$、$-OR^a$、$-NHR^a$、$-(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被$-C_1$-C_6烷基、-OH、$-NH_2$、雜芳基、雜環基、$-(CH_2)_nNH_2$、$-COOR^a$、$-CONHR^b$、$-CONH(CH_2)_nCOOR^a$、$-NHCOOR^a$、$-CF_3$、CHF_2或CH_2F取代；

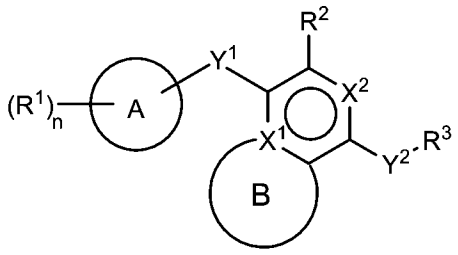
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、$-OR^7$、$-SR^7$、鹵素、$-NR^7R^8$、$-NO_2$和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0230】本公開文本提供了式VIII的化合物：



VIII

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

Y^1是-S-、直接鍵、-NH-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NH-、-$C(=CH_2)$-、-CH-或-S(O)-；

X^1是N或C；

X^2是N或CH；

B（包括在附接點處的原子）是單環或多環5至12元雜環或單環或多環5至12元雜芳基；

R^2獨立地是H、-OR^b、-NR^5R^6、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-NH_2、鹵素、-$C(O)OR^a$、-C_3-C_8環烷基、含有1-5個選自N、S、

P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

Y^2選自：$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、$-C_3$-C_8環烷基和$-C_1$-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個$-NH_2$取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、$-C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6環烷基、$-C_2$-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、$-(CH_2)_nOH$、$-C_1$-C_6烷基、CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-H、$-C_1$-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-

C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^a、-NHR^a、-$(CH_2)_n$OH、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$COOR^a$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^a$、-$NHCOOR^a$、-$CF_3$、$CHF_2$或$CH_2F$取代；

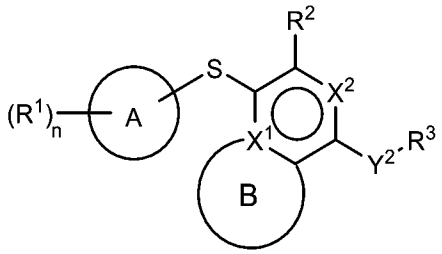
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0231】本公開文本提供了式IX的化合物：



IX

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，

其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

X^1是N或C；

X^2是N或CH；

B（包括在附接點處的原子）是單環或多環5至12元雜環或單環或多環5至12元雜芳基；

R^2獨立地是H、-OR^b、-NR^5R^6、-CN、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-NH_2、鹵素、-$C(O)OR^a$、-C_3-C_8環烷基、芳基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

Y^2選自：-NR^a-、-$(CR^a_2)_m$-、-C(O)-、-$C(R^a)_2NH$-、-$(CR^a_2)_mO$-、-$C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)$-、-$S(O)_2N(R^a)$-、-$N(R^a)S(O)_2$-、-$N(R^a)C(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(S)N(R^a)$-、-C(O)O-、-OC(O)-、-$OC(O)N(R^a)$-、-$N(R^a)C(O)O$-、-$C(O)N(R^a)O$-、-$N(R^a)C(S)$-、-$C(S)N(R^a)$-和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、-C_3-C_8環烷基和-C_1-C_6烷基，其中每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_nOH$、-C_1-C_6烷基、CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-H、-C_1-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^a、-NHR^a、-$(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$COOR^a$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^a$、-$NHCOOR^a$、-CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

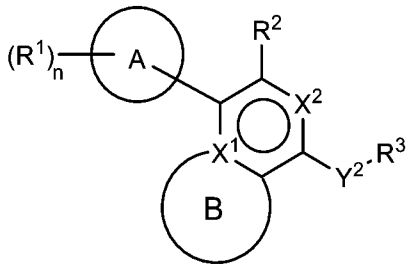
R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代；

m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0232】 本公開文本提供了式X的化合物：



X

及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其中：

A選自5至12元單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、-$C(O)R^5$或-CO_2R^5，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基

視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；

X^1是N或C；

X^2是N或CH；

B（包括在附接點處的原子）是單環或多環5至12元雜環或單環或多環5至12元雜芳基；

R^2獨立地是H、$-OR^b$、$-NR^5R^6$、-CN、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-NH_2$、鹵素、$-C(O)OR^a$、$-C_3$-C_8環烷基、含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基、或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜芳基；其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況被一個或多個-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^5$、$-NR^5R^6$、$-SR^5$、$-S(O)_2NR^5R^6$、$-S(O)_2R^5$、$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$、$-NR^5S(O)_2R^6$、$-S(O)NR^5R^6$、$-S(O)R^5$、$-NR^5S(O)NR^5R^6$、$-NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基或雜芳基取代；並且其中所述雜環基或雜芳基不通過氮原子附接；

Y^2選自：$-NR^a-$、$-(CR^a_2)_m-$、-C(O)-、$-C(R^a)_2NH-$、$-(CR^a_2)_mO-$、$-C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$、-C(O)O-、-OC(O)-、$-OC(O)N(R^a)-$、$-N(R^a)C(O)O-$、$-C(O)N(R^a)O-$、$-N(R^a)C(S)-$、$-C(S)N(R^a)-$和-OC(O)O-；其中Y^2左側上的鍵如所繪示結合至環，並且Y^2部分右側上的鍵如所繪示結合至R^3；

R^a在每次出現時獨立地選自-H、-D、-OH、$-C_3$-C_8環烷基和$-C_1$-C_6烷基，其中

每個烷基或環烷基視情況被一個或多個-NH_2取代，其中2個R^a與它們二者都附接的碳原子一起可以組合形成3至8元環烷基；

R^b獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6環烷基、-C_2-C_6烯基或含有1-5個選自N、S、P或O的雜原子的雜環基；其中每個烷基、環烷基、烯基或雜環視情況被一個或多個-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-OR^5、-NR^5R^6、-SR^5、-$S(O)_2NR^5R^6$、-$S(O)_2R^5$、-$NR^5S(O)_2NR^5R^6$、-$NR^5S(O)_2R^6$、-$S(O)NR^5R^6$、-$S(O)R^5$、-$NR^5S(O)NR^5R^6$、-$NR^5S(O)R^6$、雜環、芳基、雜芳基、-$(CH_2)_nOH$、-C_1-C_6烷基、CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^3在每次出現時獨立地選自-H、-C_1-C_6烷基、3至12元單環或多環雜環、C_3-C_8環烷基或-$(CH_2)_n$-R^b，其中每個烷基、雜環或環烷基視情況被一個或多個-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、-OR^a、-NHR^a、-$(CH_2)_nOH$、雜環基或螺雜環基取代；或者

R^3可以與R^a組合形成3至12元單環或多環雜環或5至12元螺雜環，其中每個雜環或螺雜環視情況被-C_1-C_6烷基、-OH、-NH_2、雜芳基、雜環基、-$(CH_2)_nNH_2$、-$COOR^a$、-$CONHR^b$、-$CONH(CH_2)_nCOOR^a$、-$NHCOOR^a$、-CF_3、CHF_2或CH_2F取代；

R^5和R^6在每次出現時各自獨立地選自-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環、-OR^7、-SR^7、鹵素、-NR^7R^8、-NO_2和-CN；

R^7和R^8在每次出現時獨立地是-H、-D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_4-C_8環烯基、-C_2-C_6炔基、-C_3-C_8環烷基、單環或多環3至12元雜環，其中每個烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況被一個或多個-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN

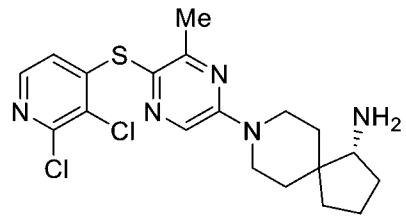
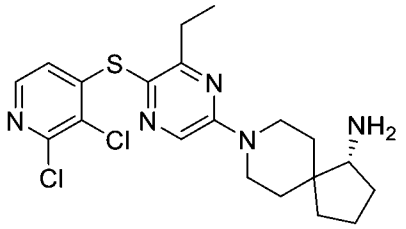
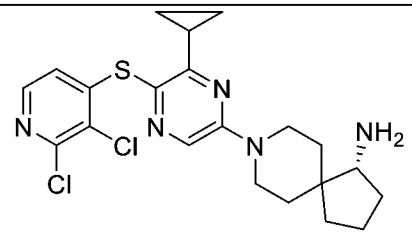
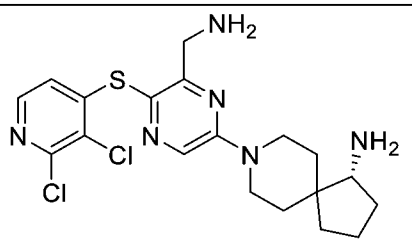
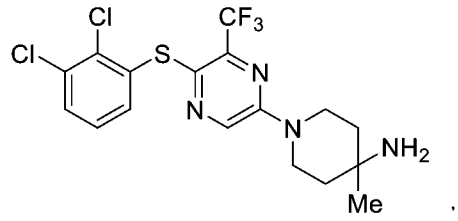
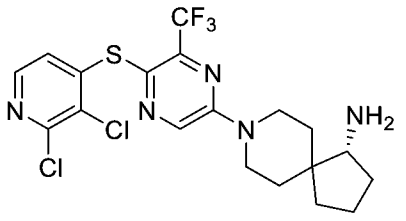
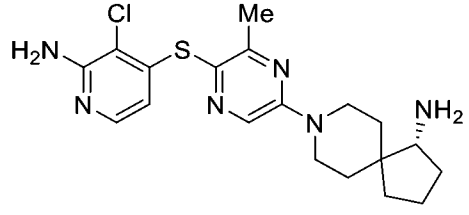
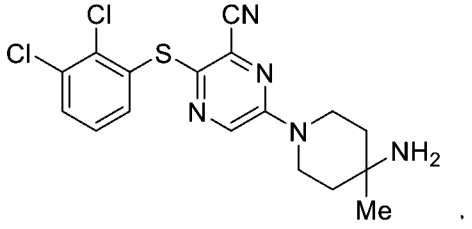
取代；

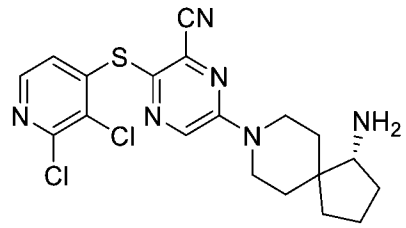
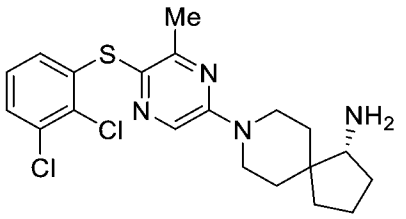
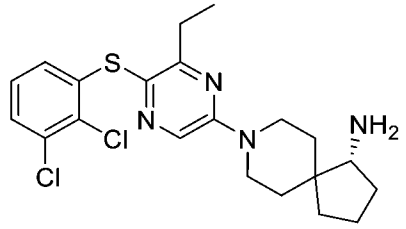
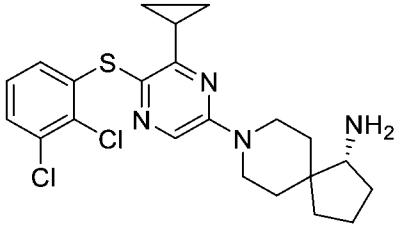
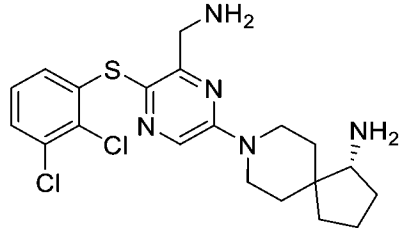
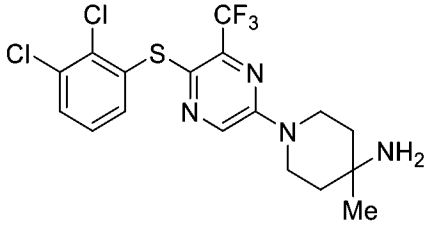
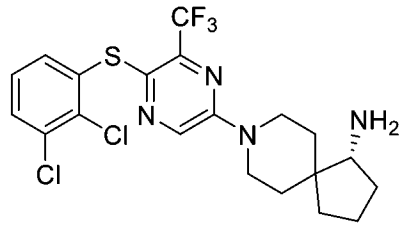
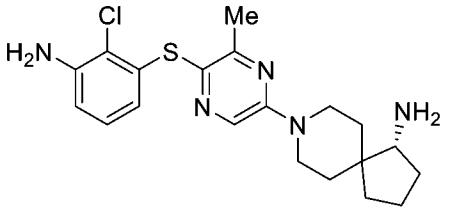
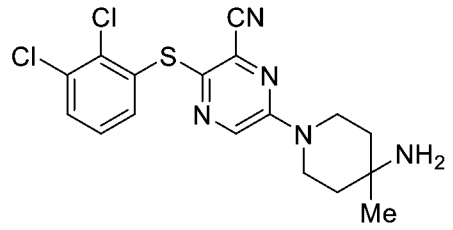
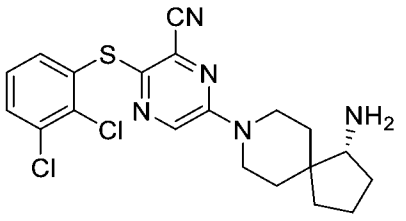
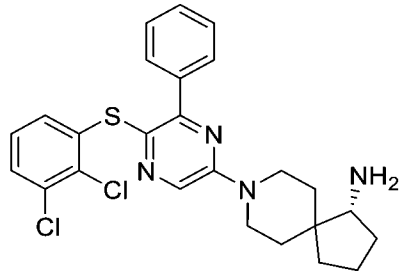
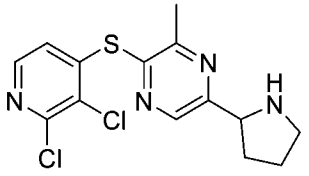
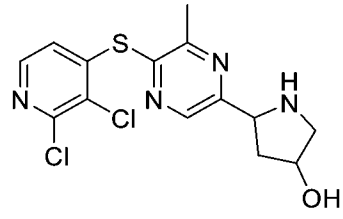
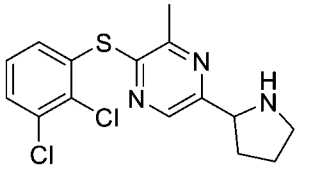
m獨立地是1、2、3、4、5或6；並且

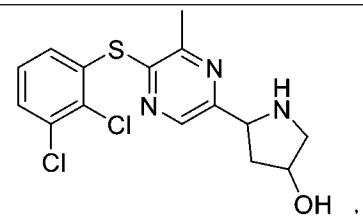
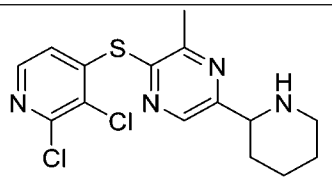
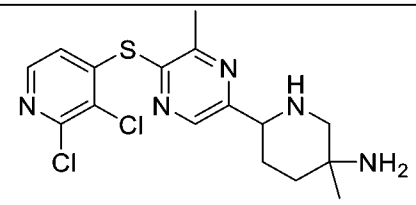
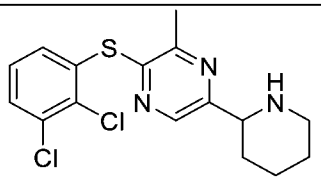
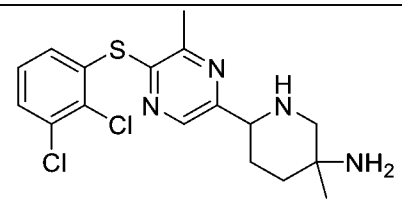
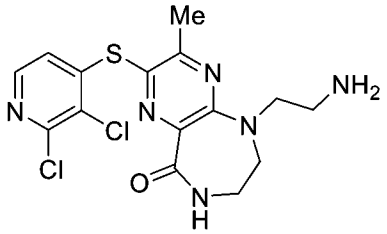
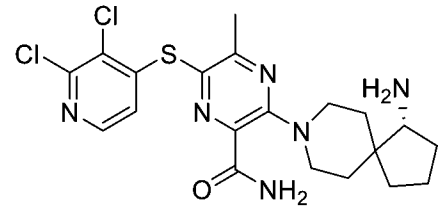
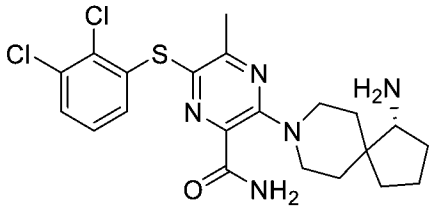
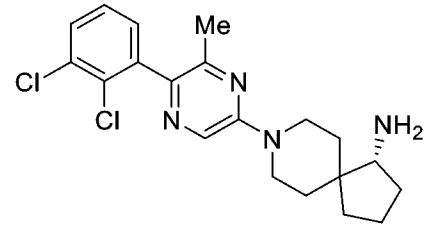
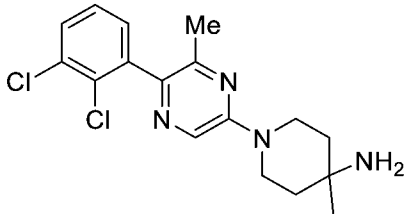
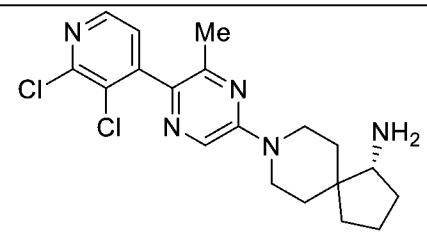
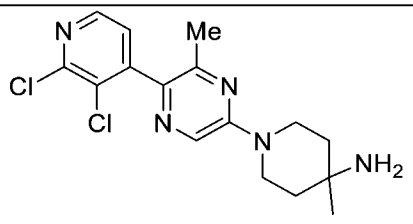
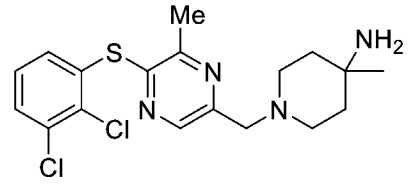
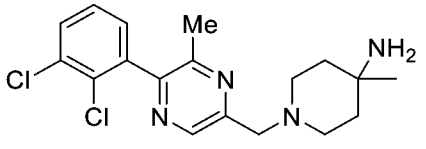
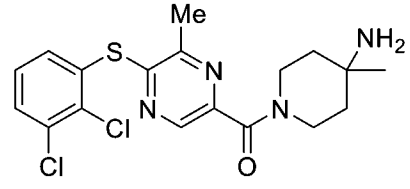
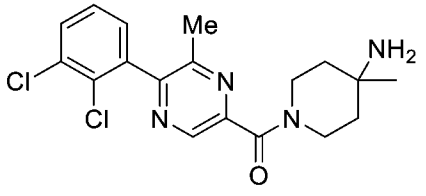
n獨立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

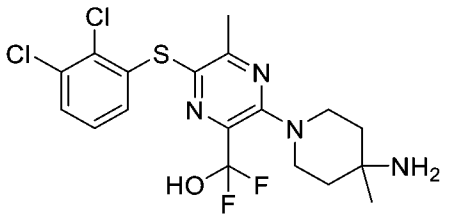
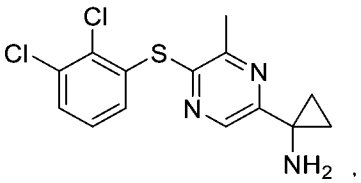
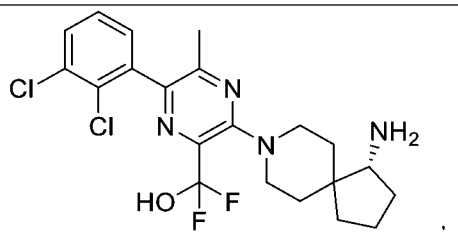
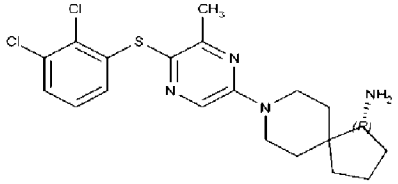
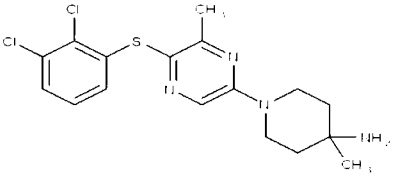
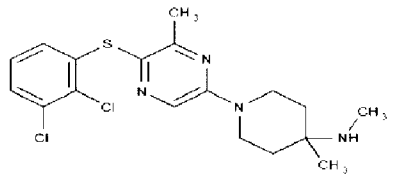
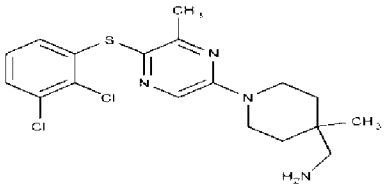
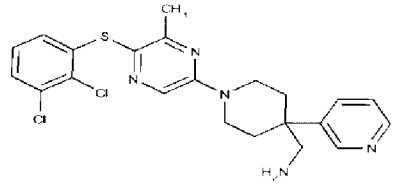
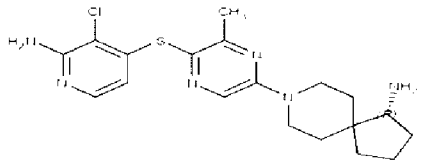
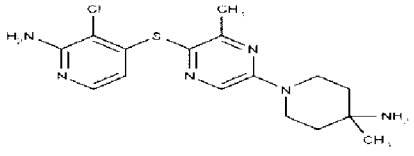
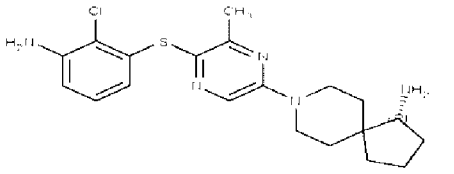
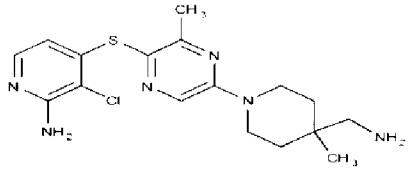
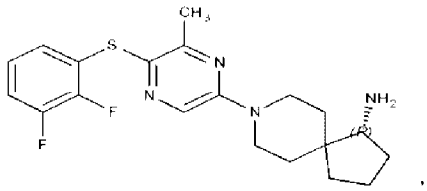
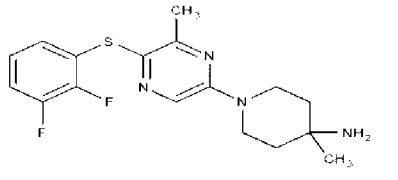
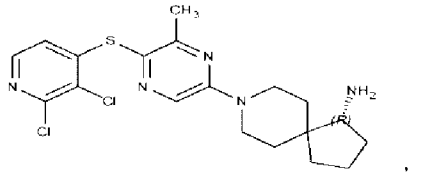
【0233】本公開文本提供了表1中的化合物及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

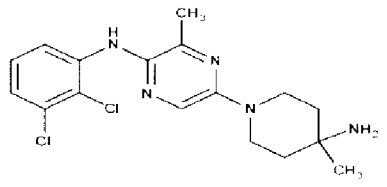
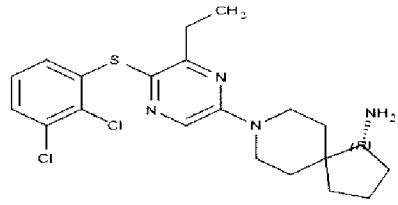
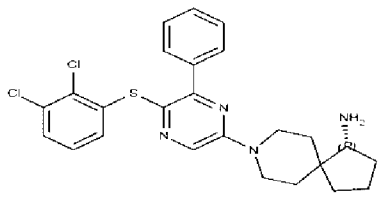
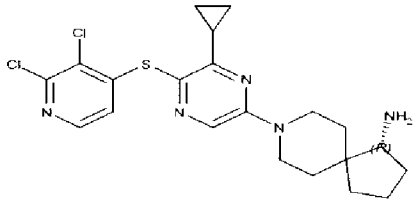
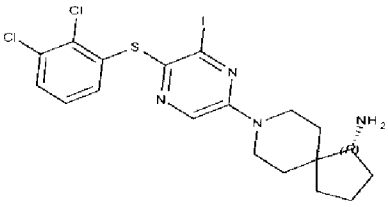
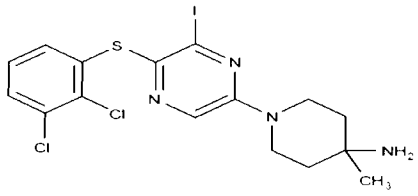
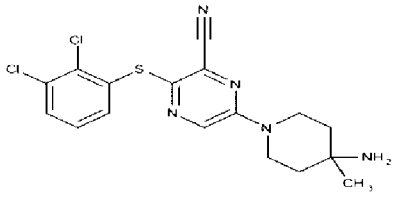
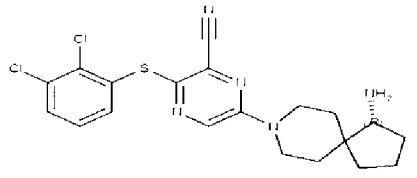
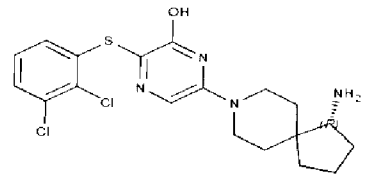
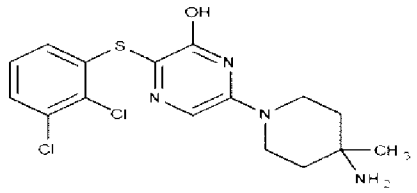
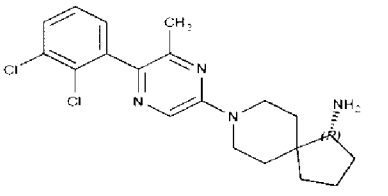
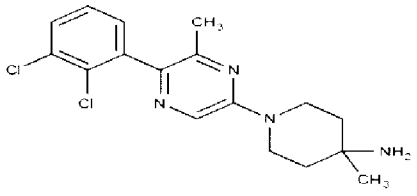
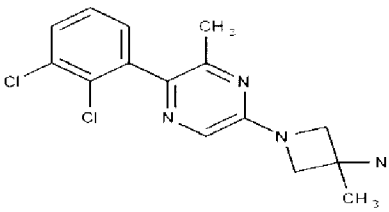
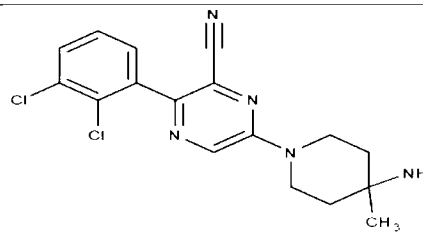
表1

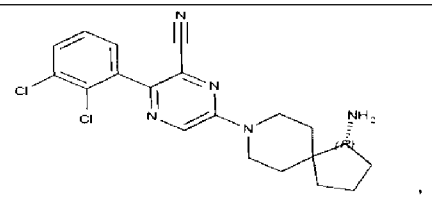
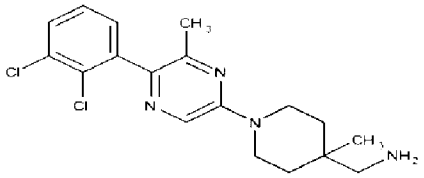
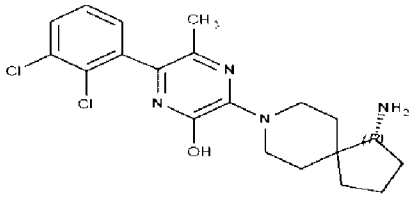
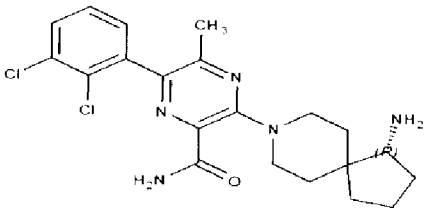
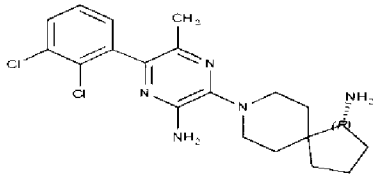
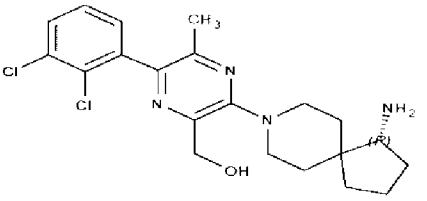
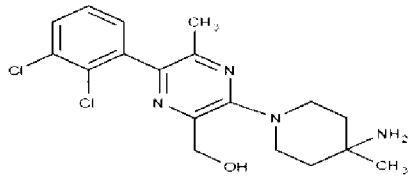
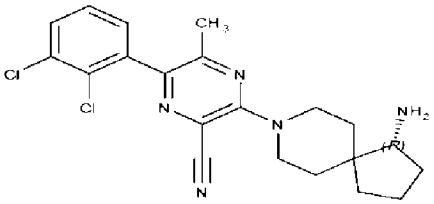
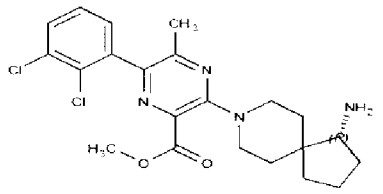
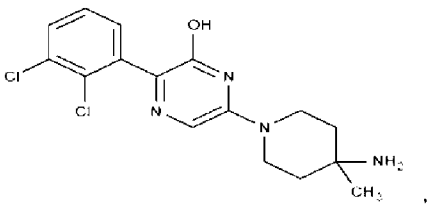
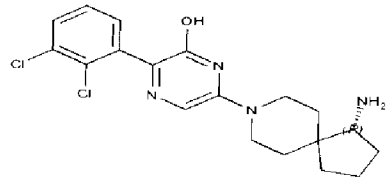
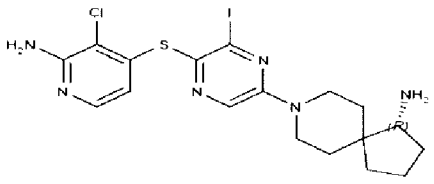
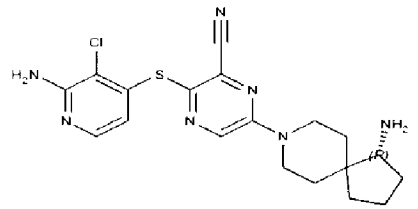
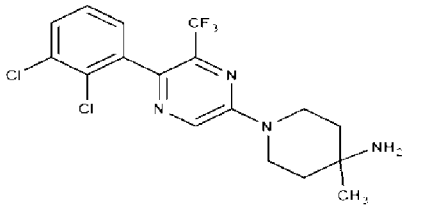
化合物編號	結構	化合物編號	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

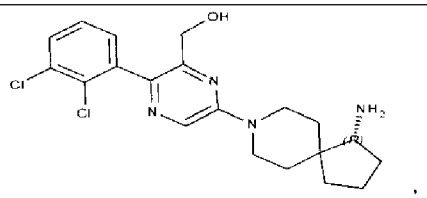
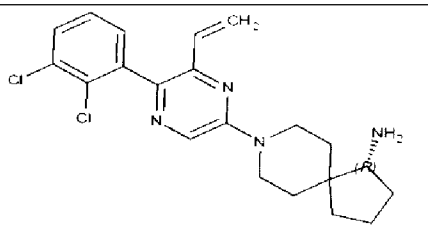
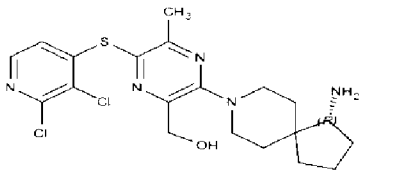
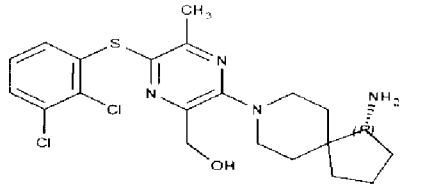
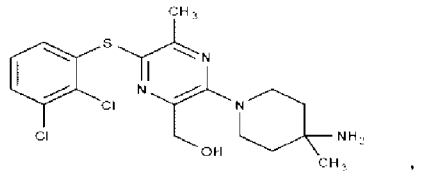
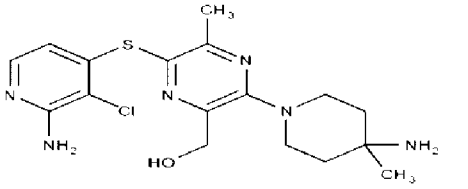
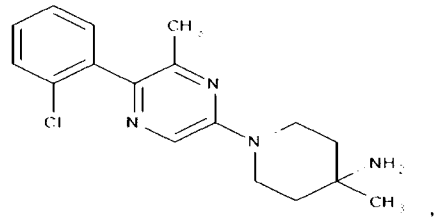
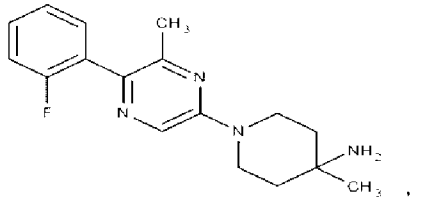
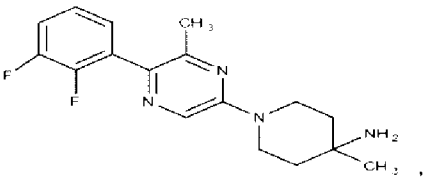
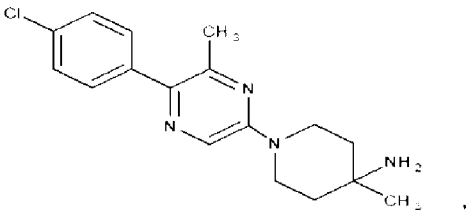
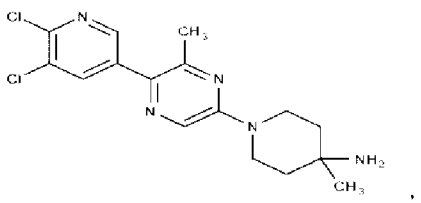
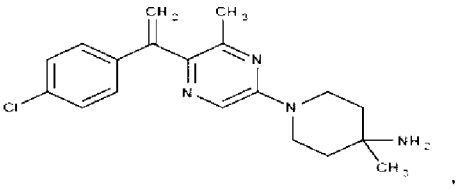
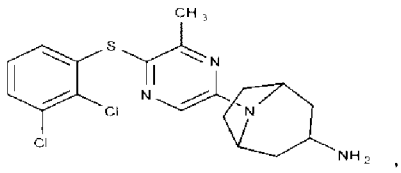
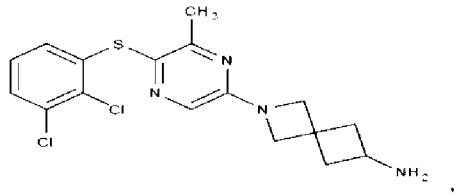
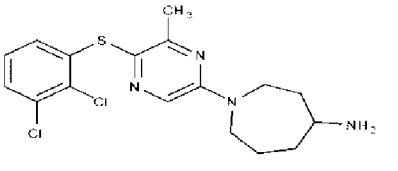
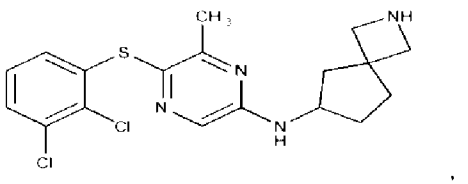
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

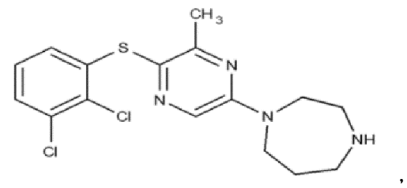
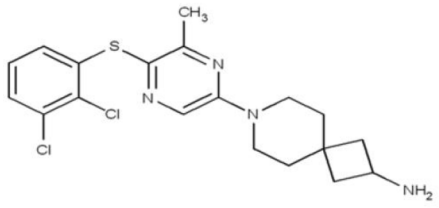
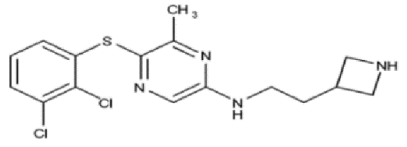
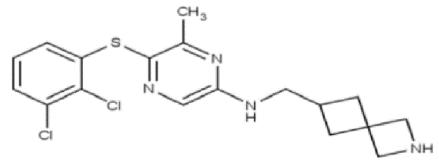
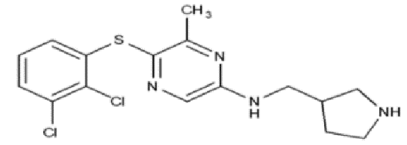
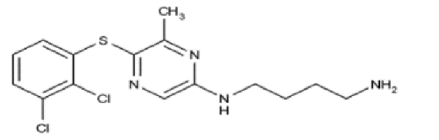
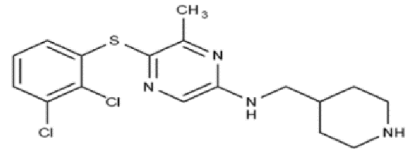
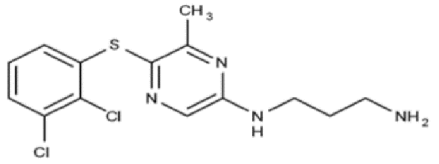
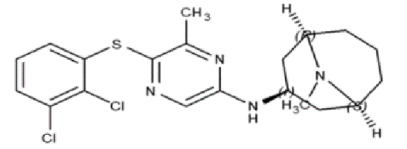
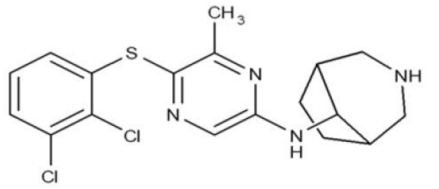
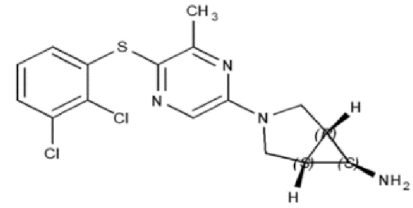
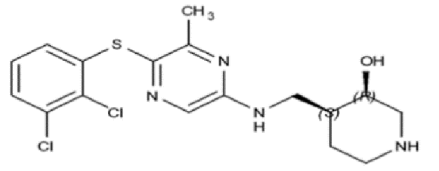
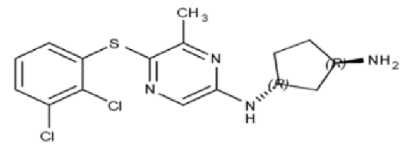
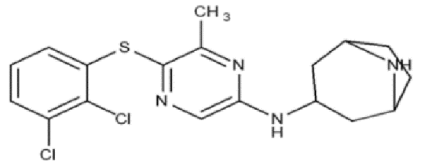
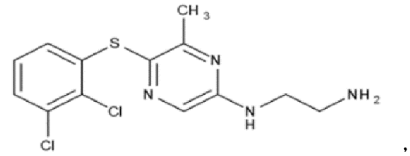
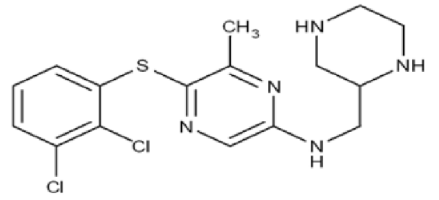
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

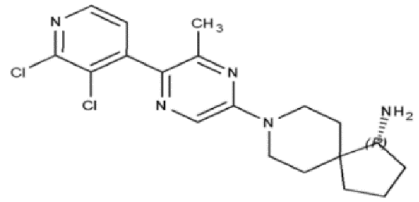
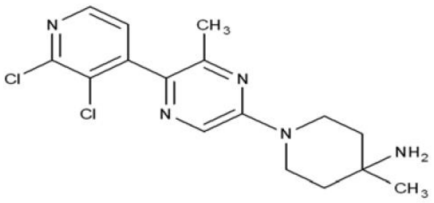
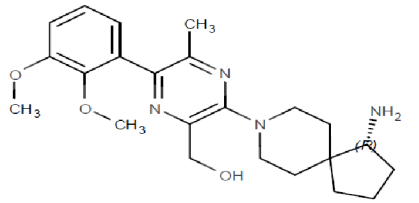
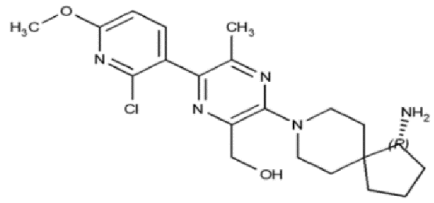
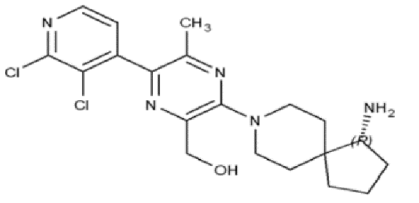
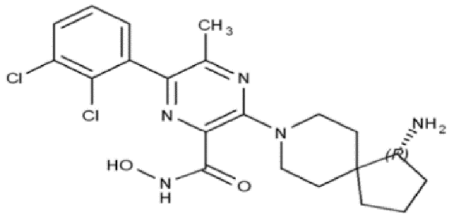
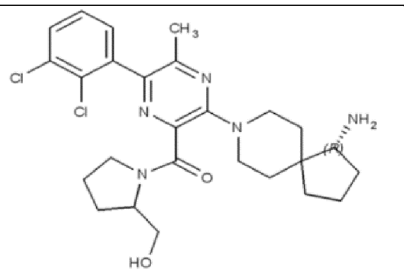
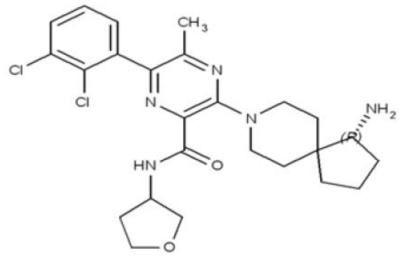
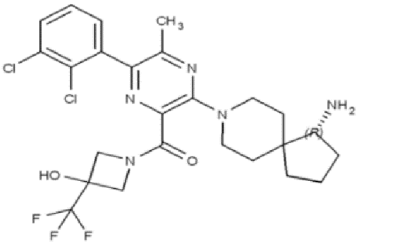
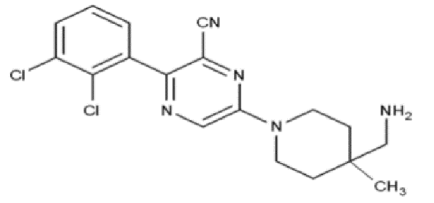
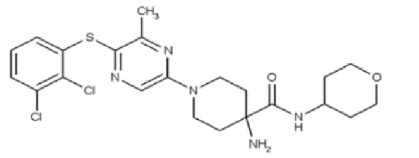
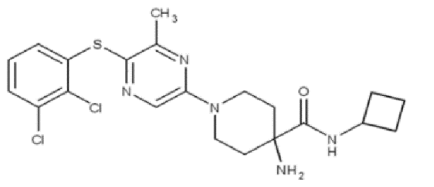
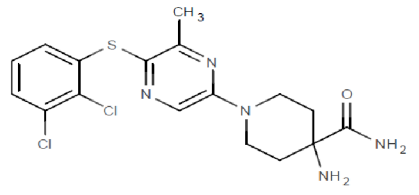
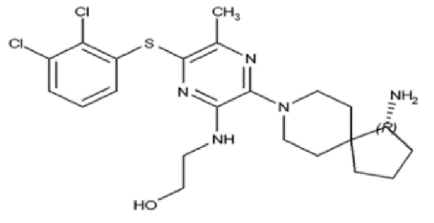
39		40	
41			
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	

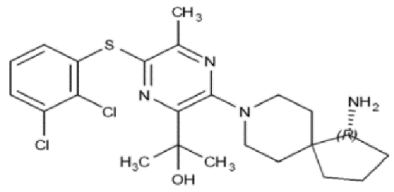
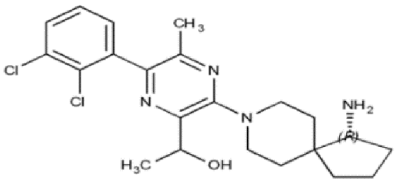
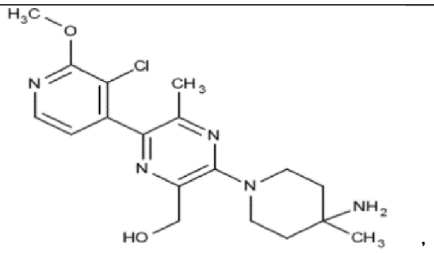
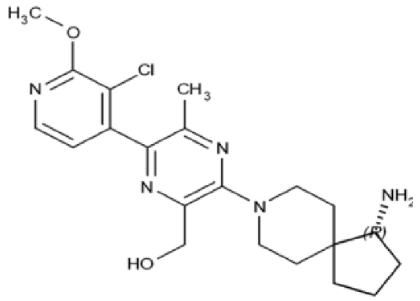
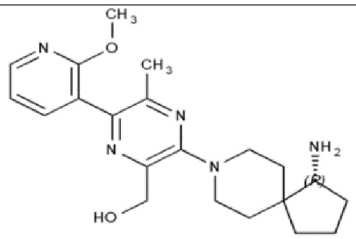
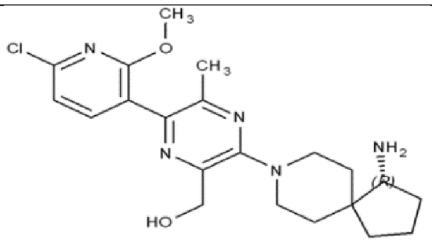
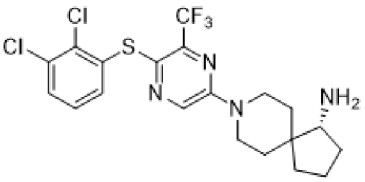
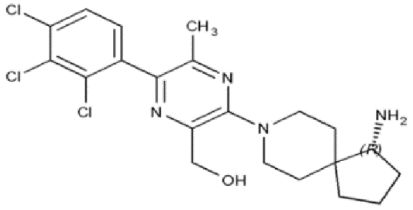
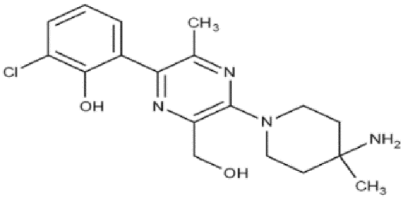
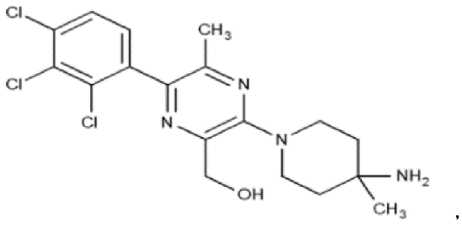
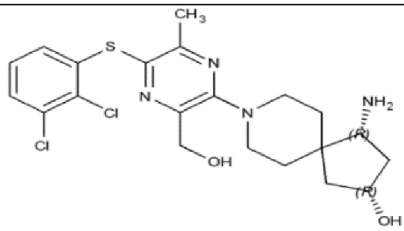
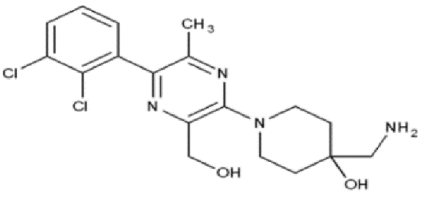
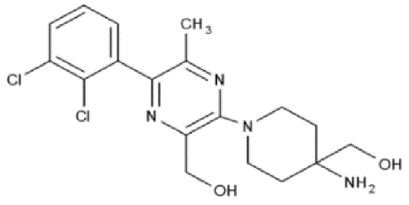
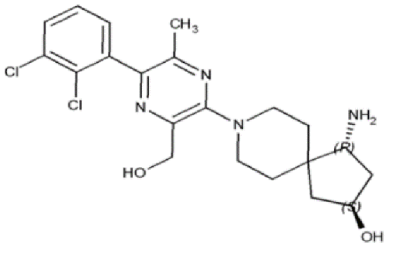
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	

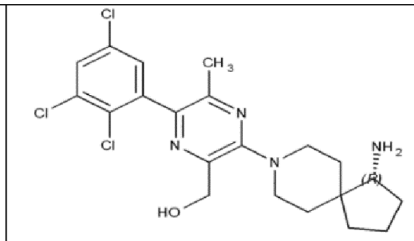
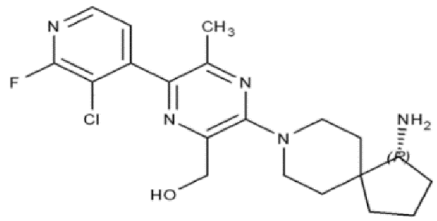
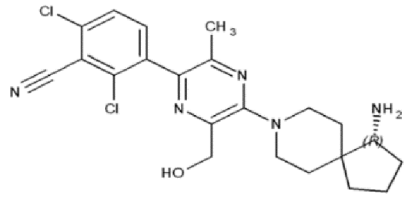
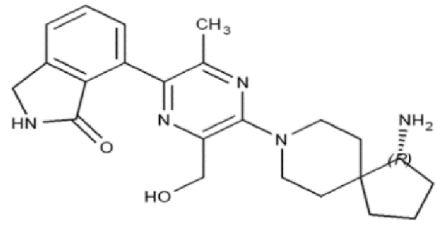
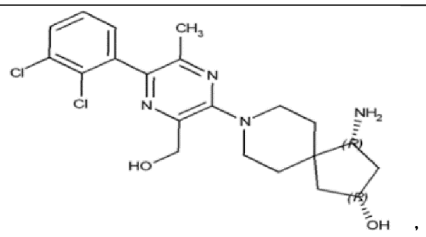
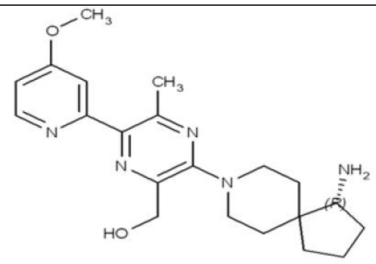
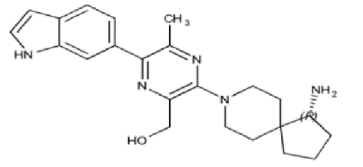
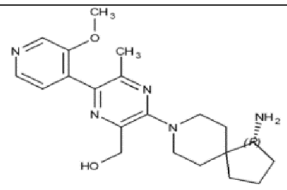
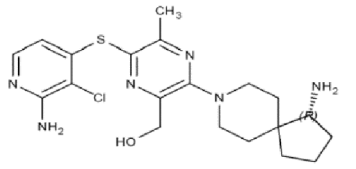
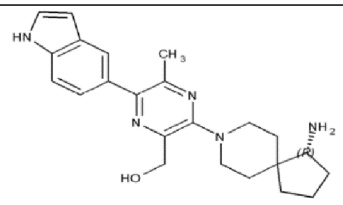
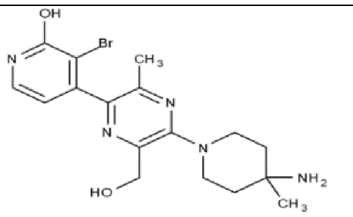
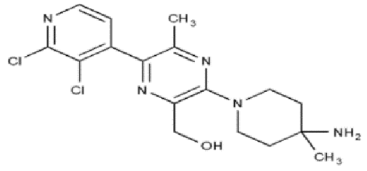
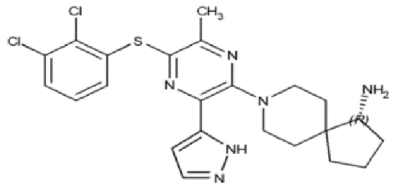
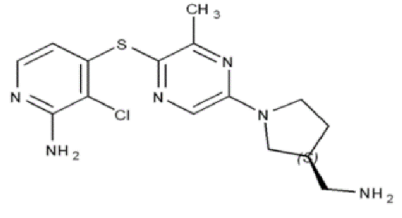
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	

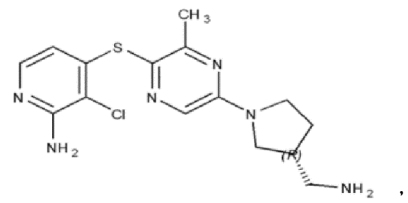
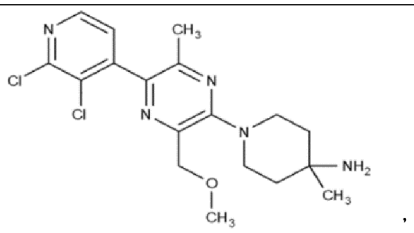
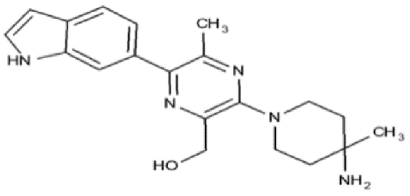
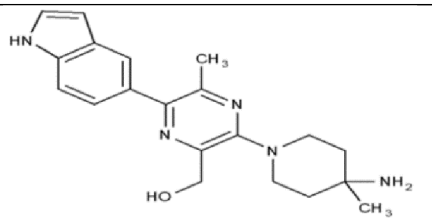
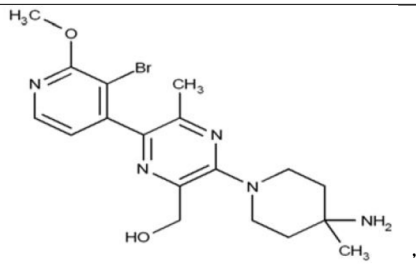
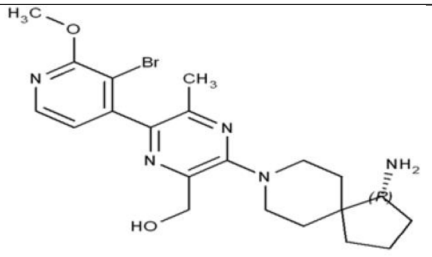
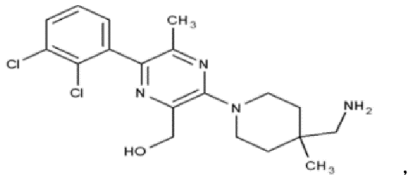
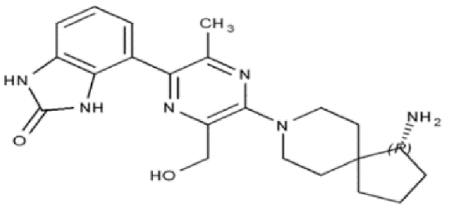
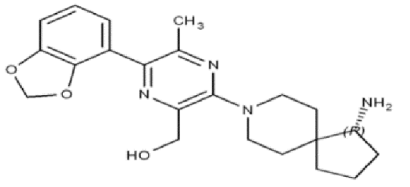
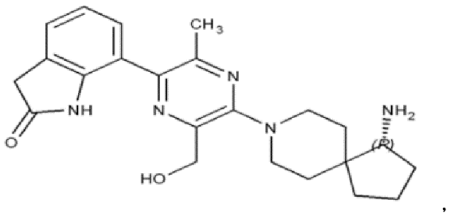
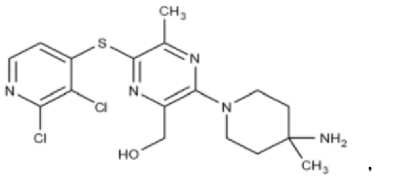
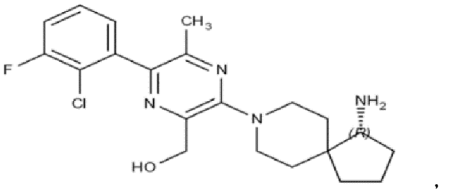
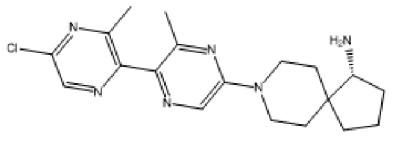
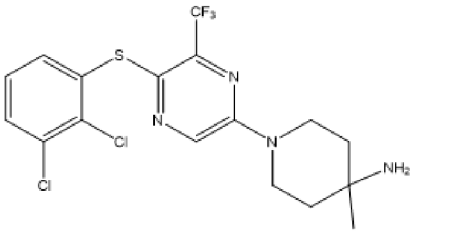
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	

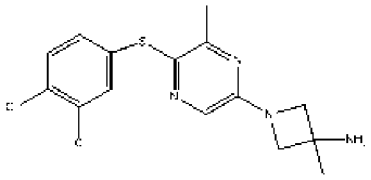
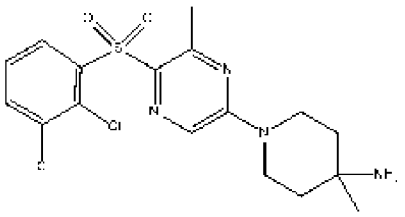
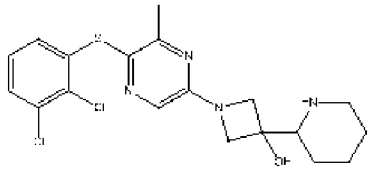
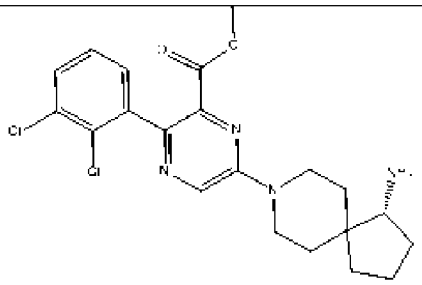
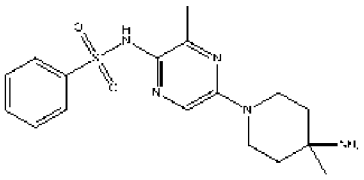
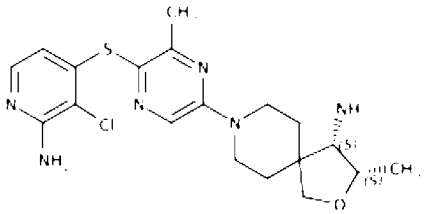
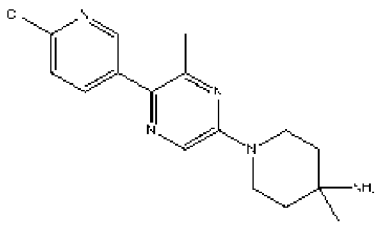
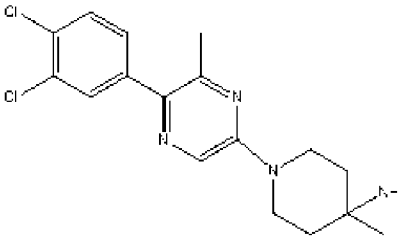
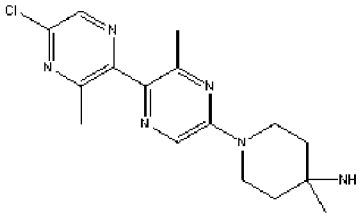
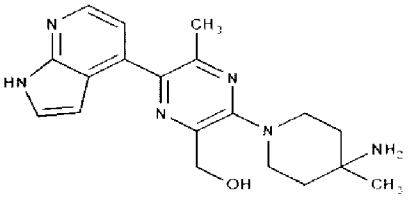
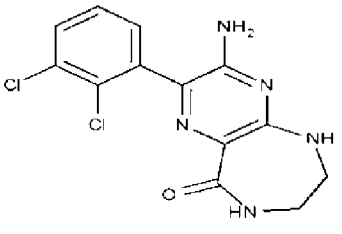
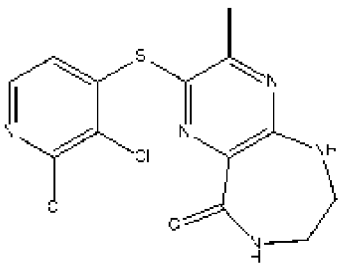
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	

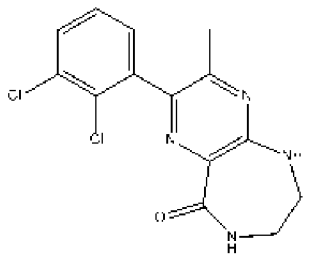
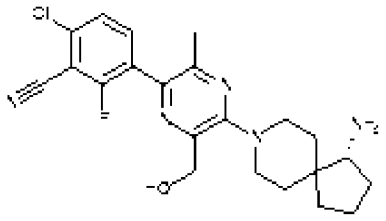
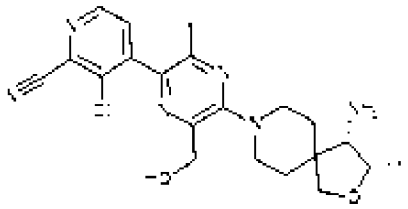
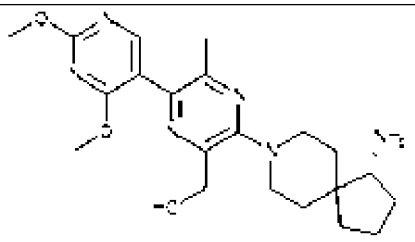
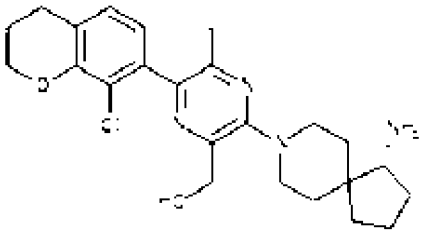
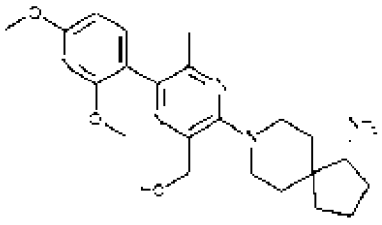
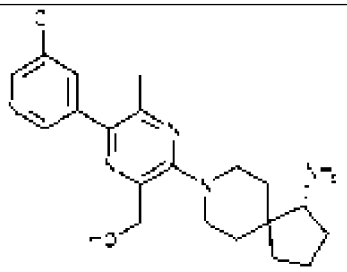
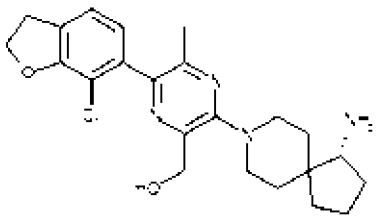
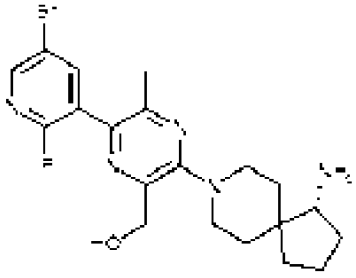
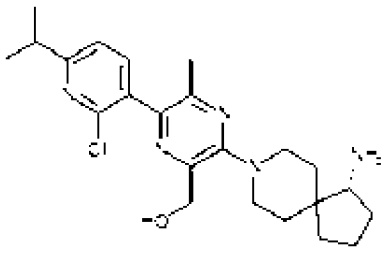
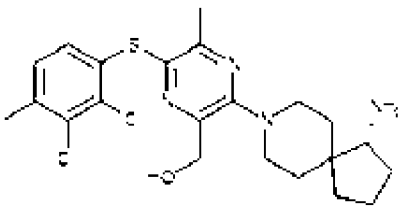
A-73		A-75	
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	
A-83		A-84	
A-85		A-86	

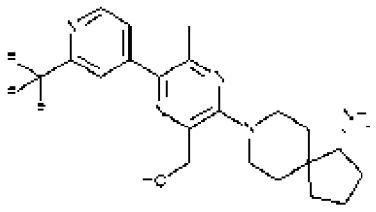
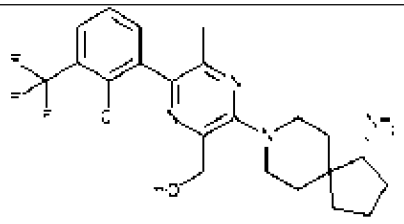
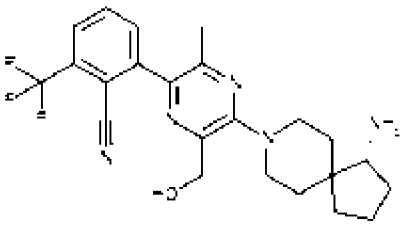
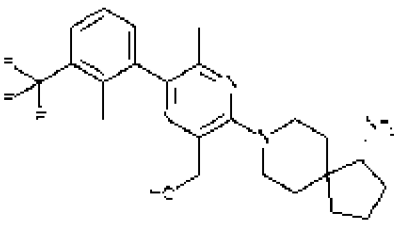
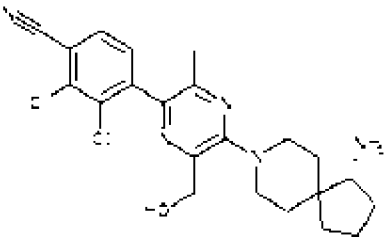
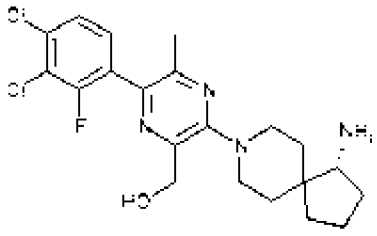
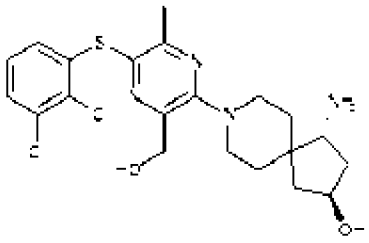
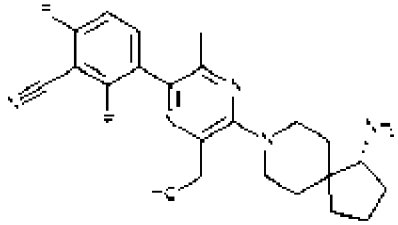
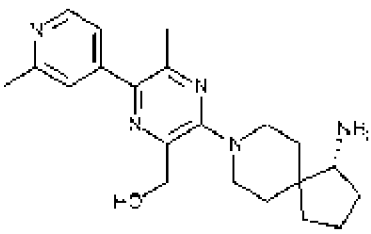
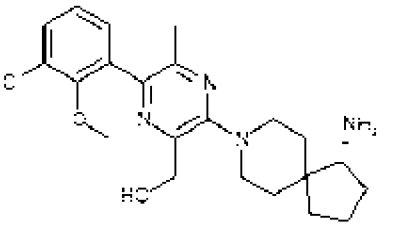
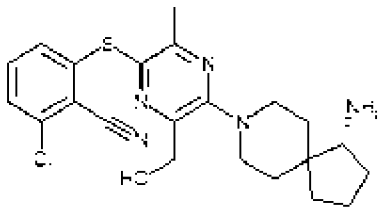
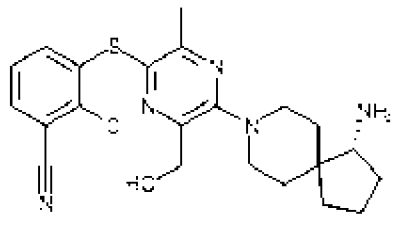
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	

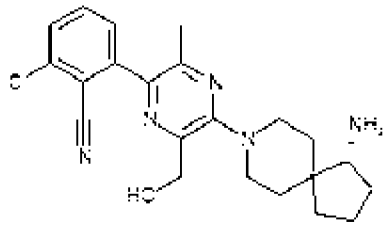
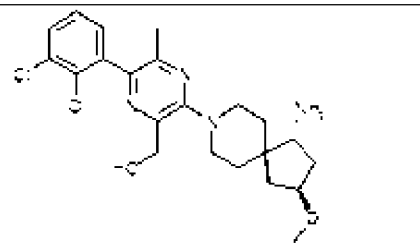
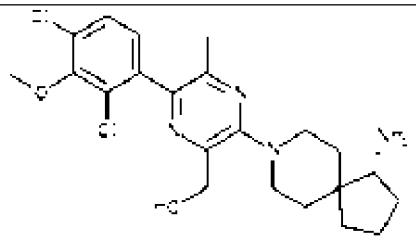
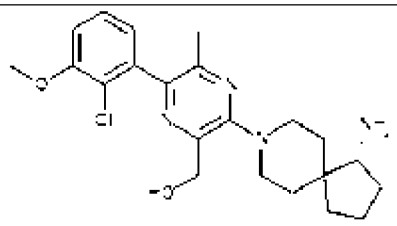
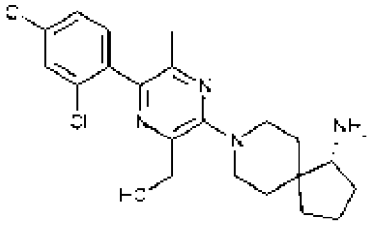
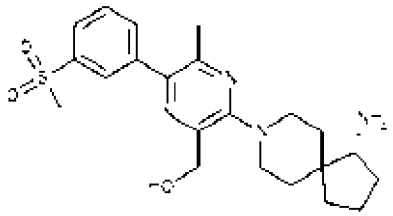
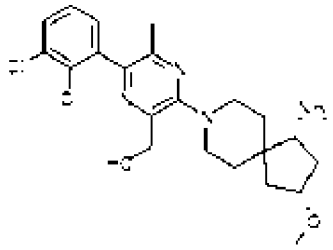
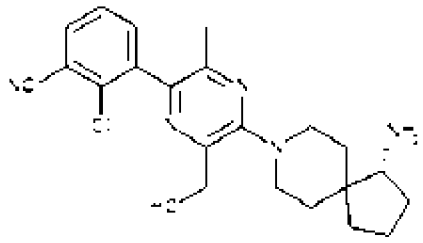
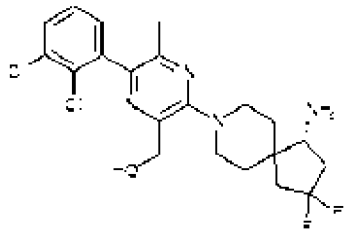
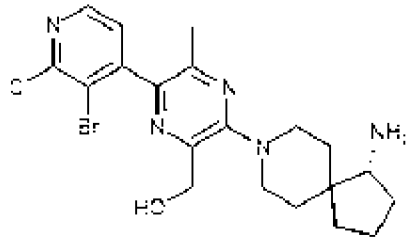
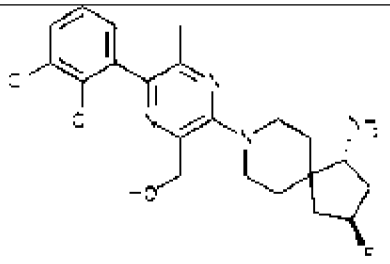
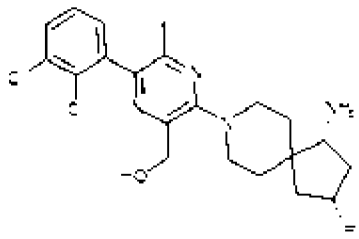
A-101		A-102	
A-103		A-104	
A-105		A-106	
A-107		A-108	
A-109		A-110	
A-111		A-112	
A-113		A-114	

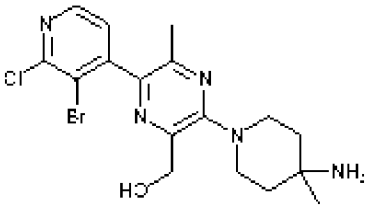
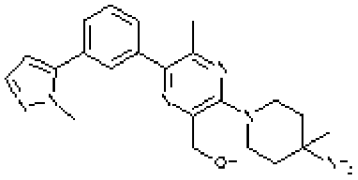
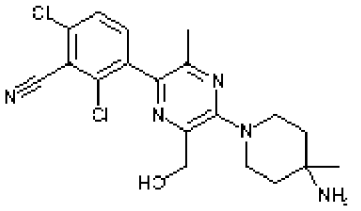
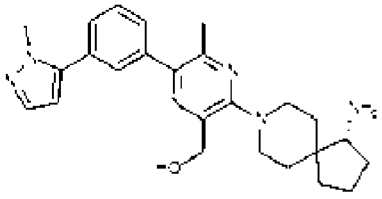
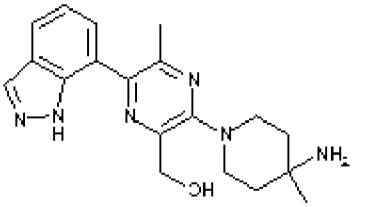
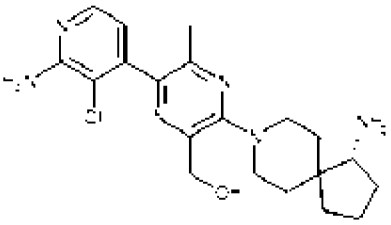
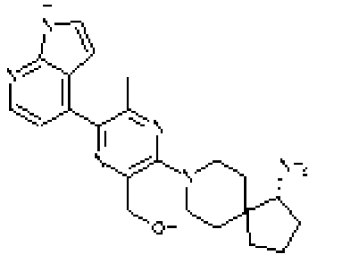
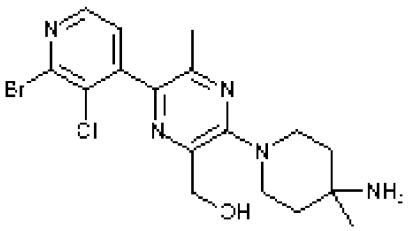
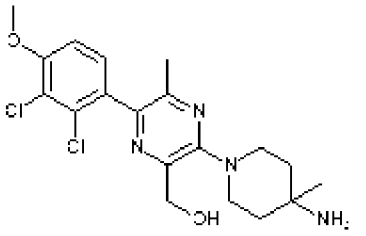
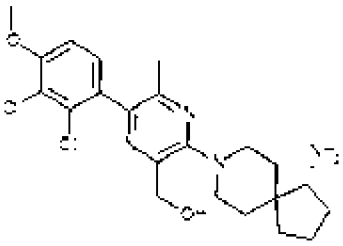
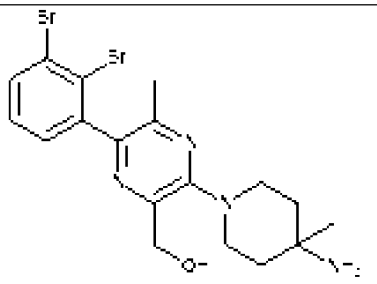
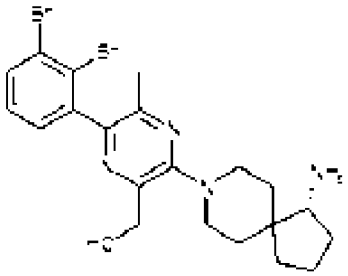
A-115		A-116	
A-117		A-118	
A-119		A-120	
A-121		A-122	
A-123		A-124	
A-125		A-126	
A-127		A-128	

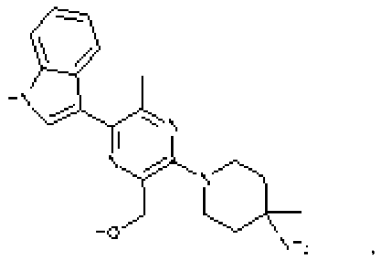
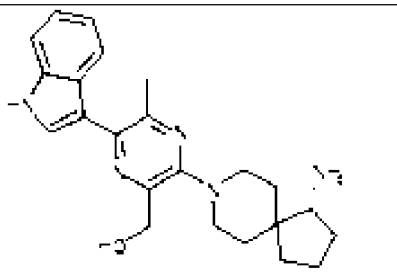
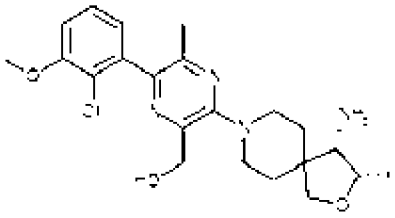
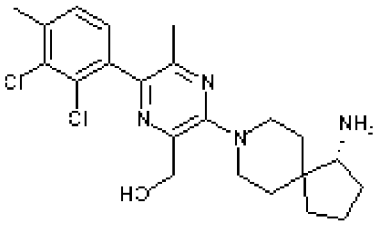
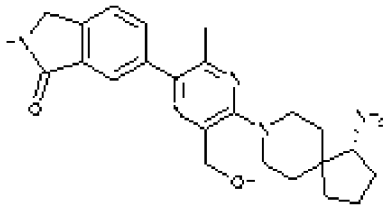
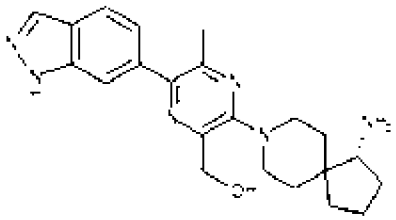
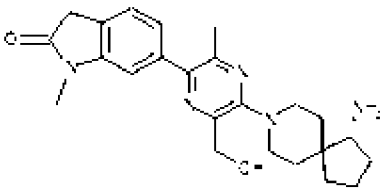
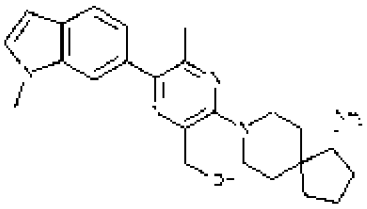
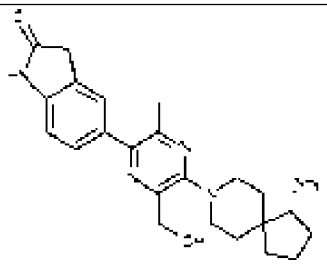
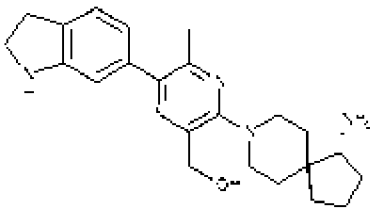
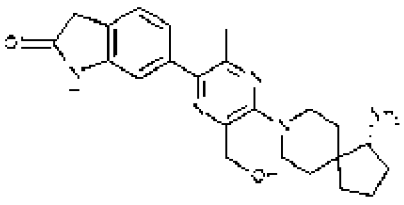
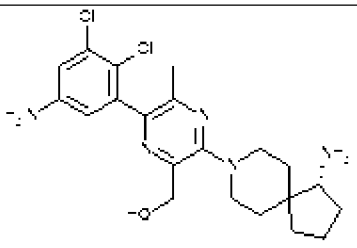
A-129		A-130	
A-131		A-132	
A-133		A-134	
A-135		A-136	
A-137		A-138	
A-139		A-140	

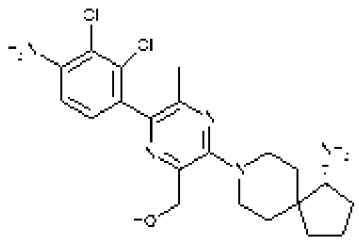
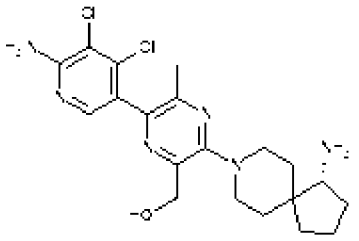
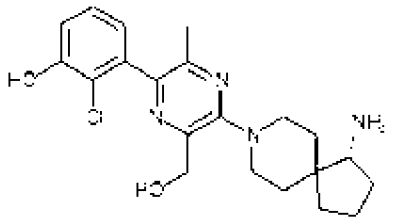
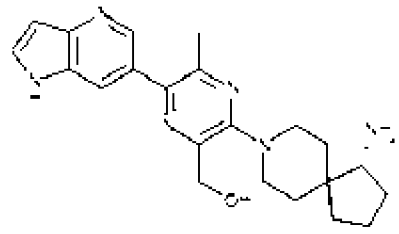
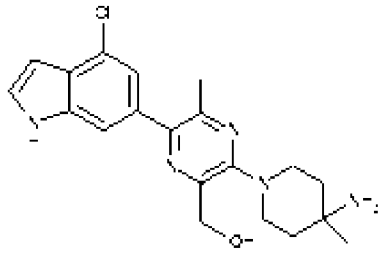
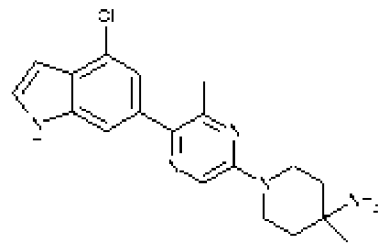
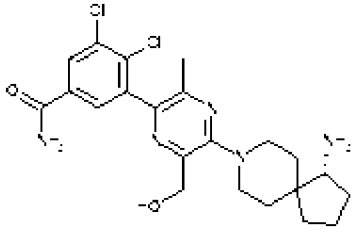
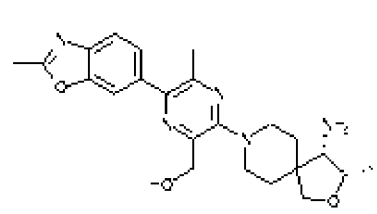
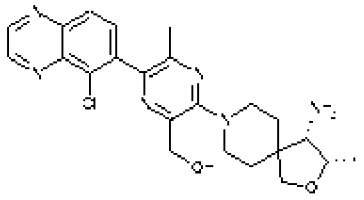
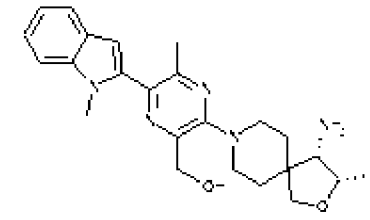
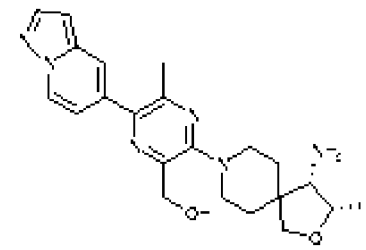
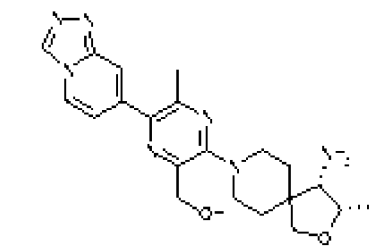
A-141			
A-142		A-143	
A-144		A-145	
A-146		A-147	
A-148		A-149	
A-150		A-151	

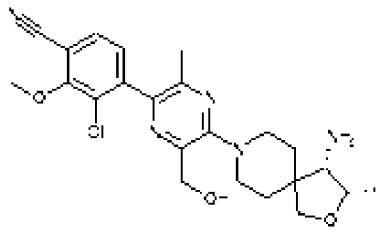
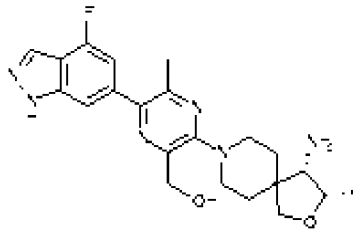
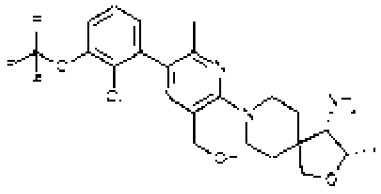
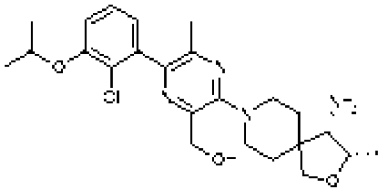
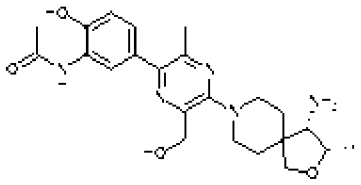
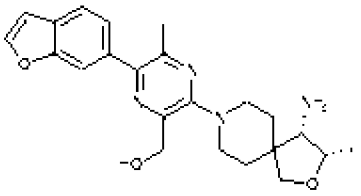
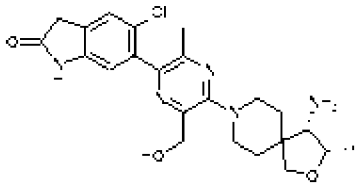
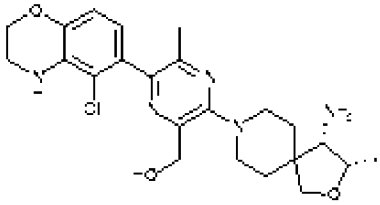
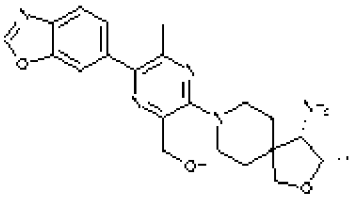
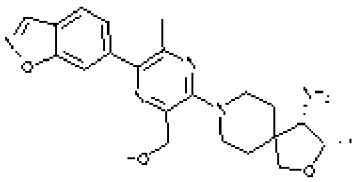
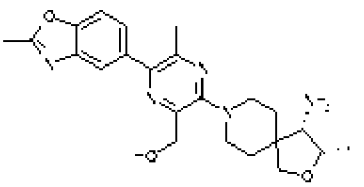
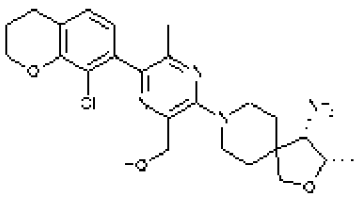
A-152		A-153	
A-154		A-155	
A-156		A-157	
A-158		A-159	
A-160		A-161	
A-162		A-163	

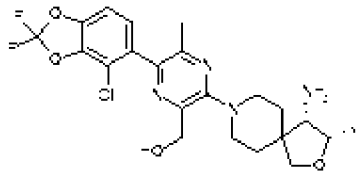
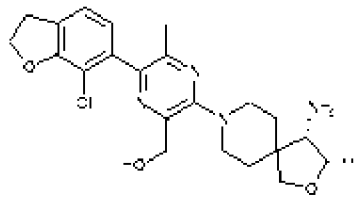
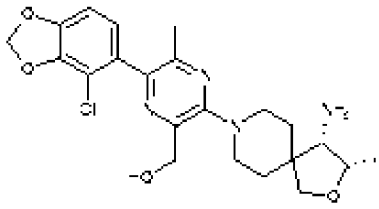
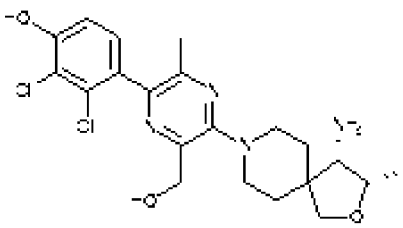
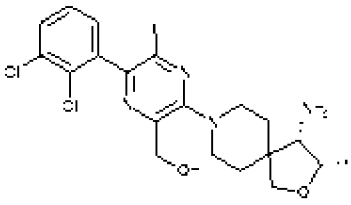
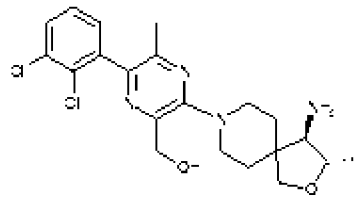
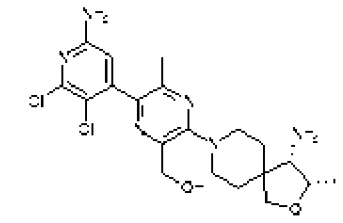
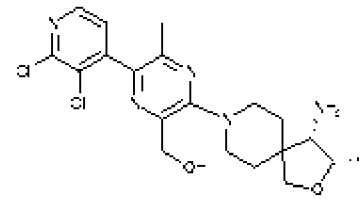
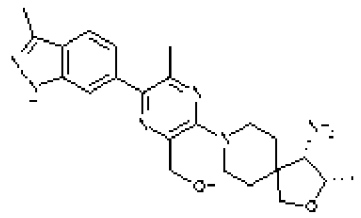
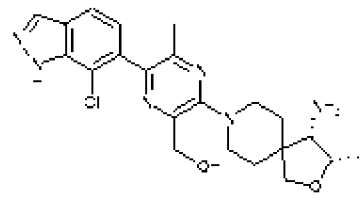
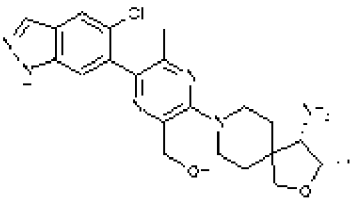
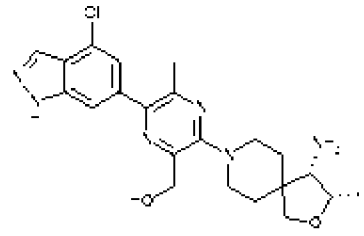
A-164		A-165	
A-166		A-167	
A-168		A-169	
A-170		A-171	
A-172		A-173	
A-174		A-175	

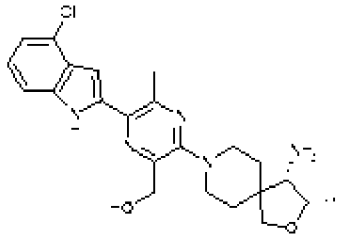
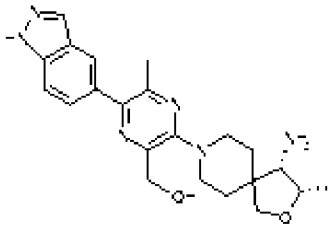
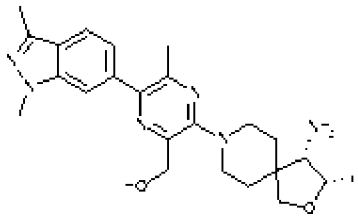
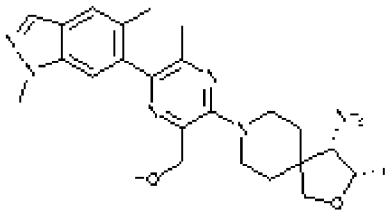
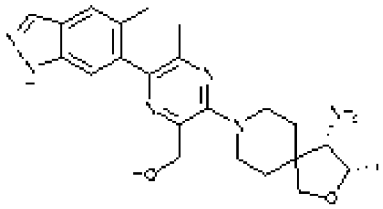
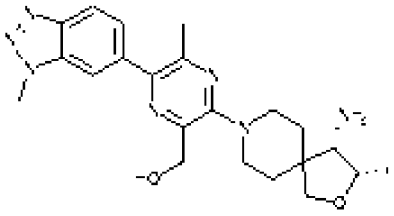
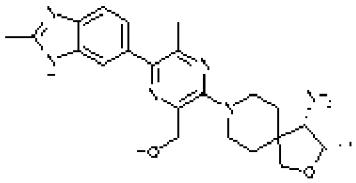
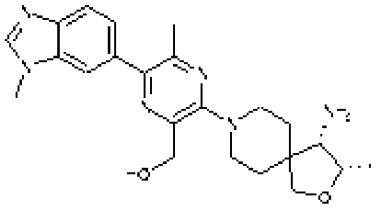
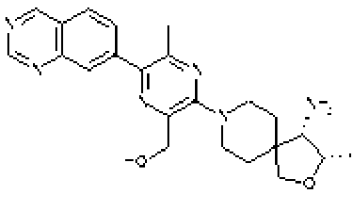
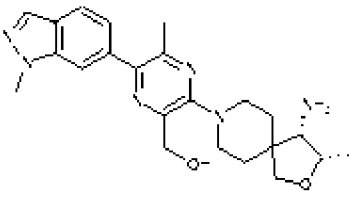
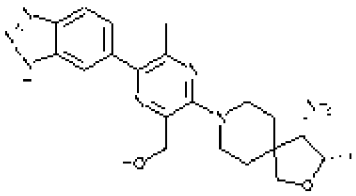
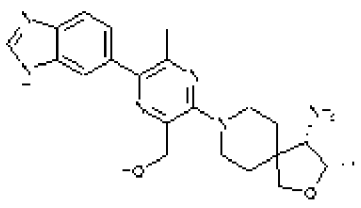
A-176		A-177	
A-178		A-179	
A-180		A-181	
A-182		A-183	
A-184		A-185	
A-186		A-187	

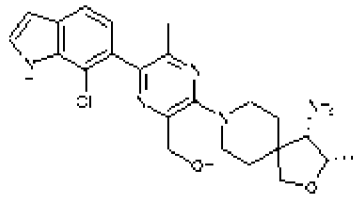
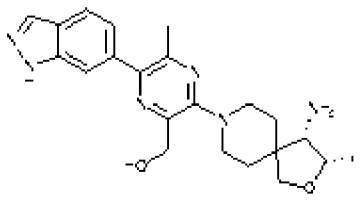
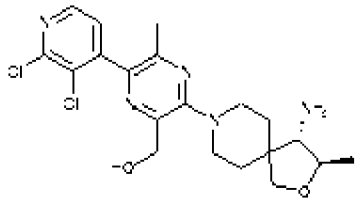
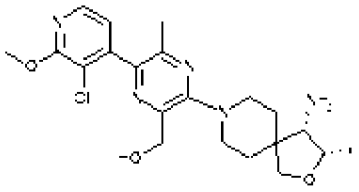
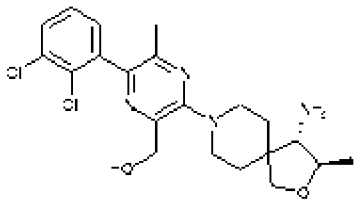
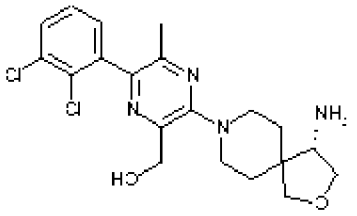
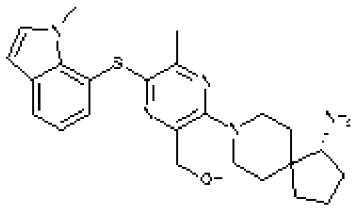
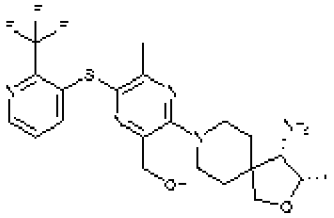
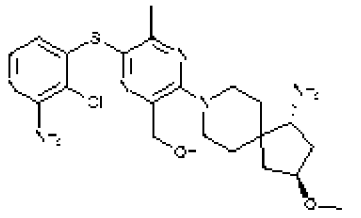
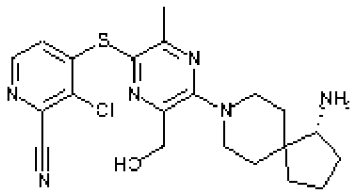
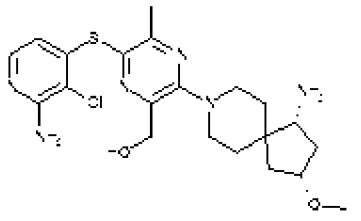
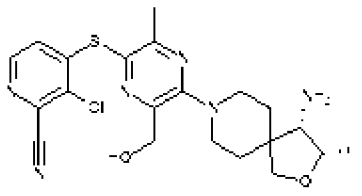
A-188		A-189	
A-190		A-191	
A-192		A-193	
A-194		A-195	
A-196		A-197	
A-198		A-199	

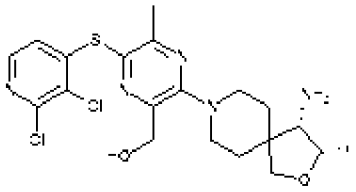
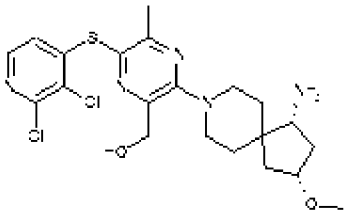
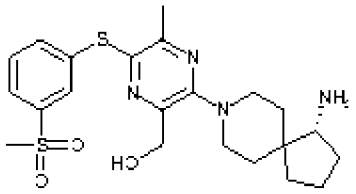
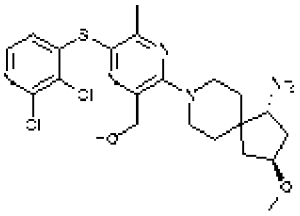
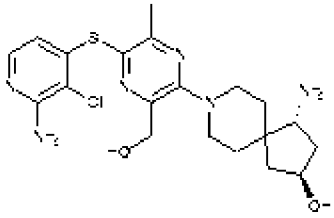
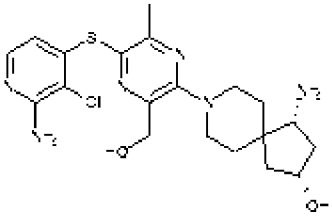
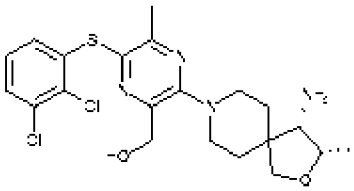
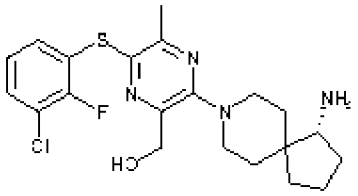
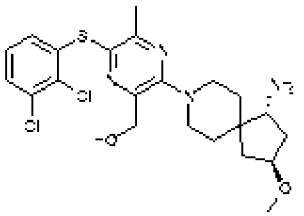
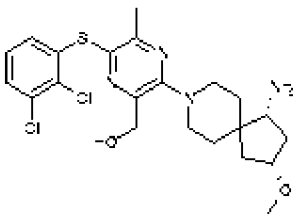
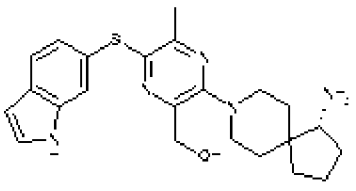
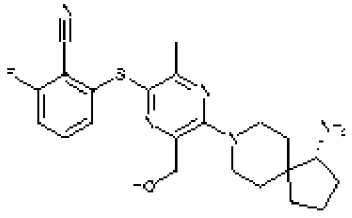
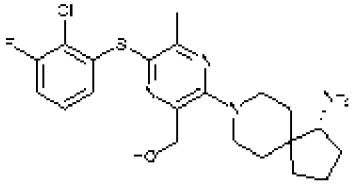
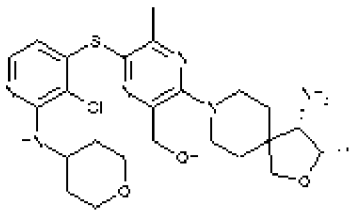
A-200		A-201	
A-202		A-203	
A-204		A-205	
A-206		A-207	
A-208		A-209	
A-210		A-211	

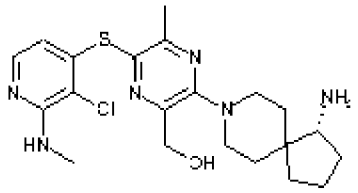
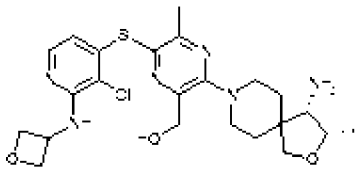
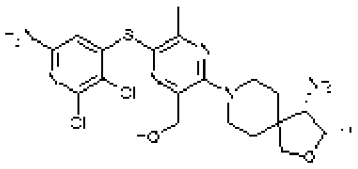
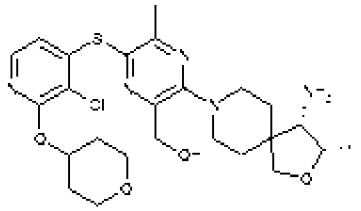
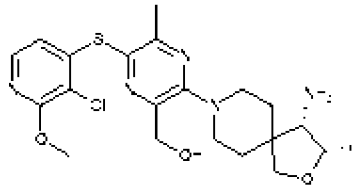
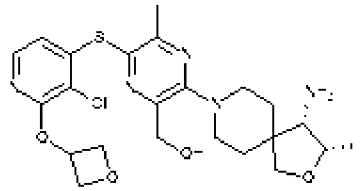
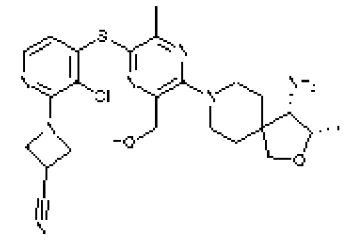
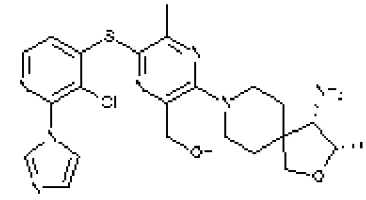
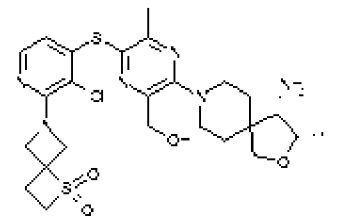
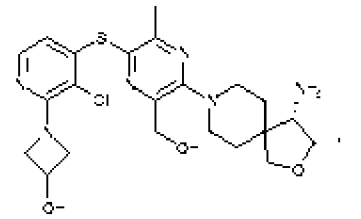
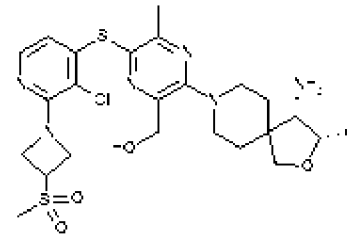
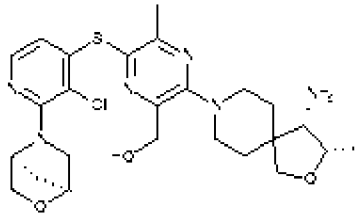
A-212		A-213	
A-214		A-215	
A-216		A-217	
A-218		A-219	
A-220		A-221	
A-222		A-223	

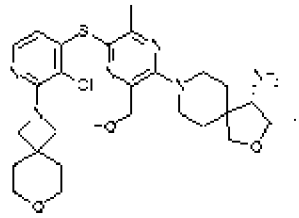
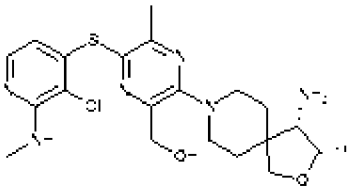
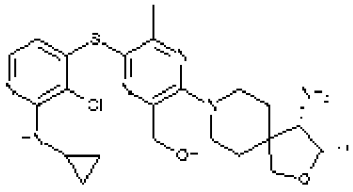
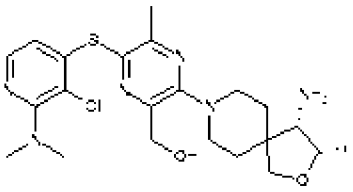
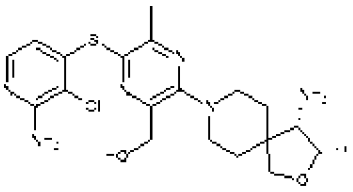
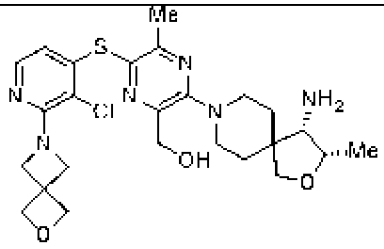
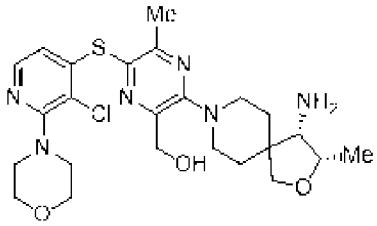
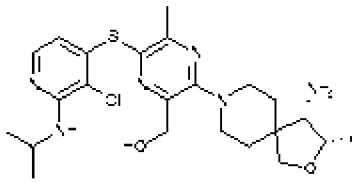
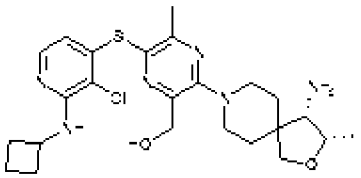
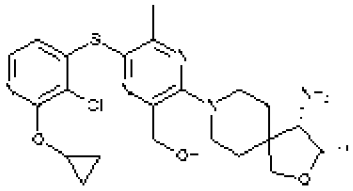
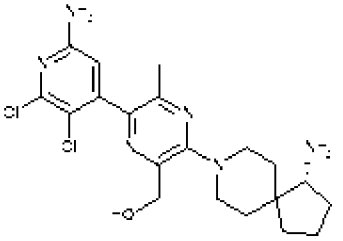
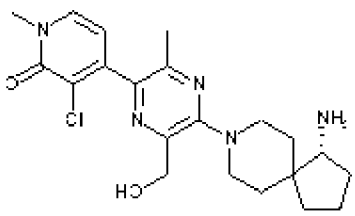
A-224		A-225	
A-226		A-227	
A-228		A-229	
A-230		A-231	
A-232		A-233	
A-234		A-235	

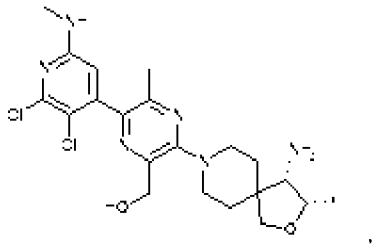
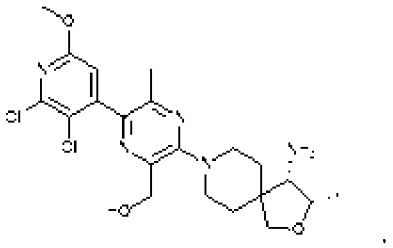
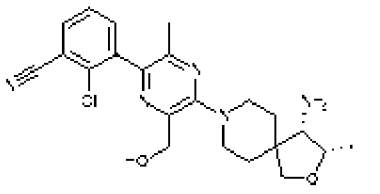
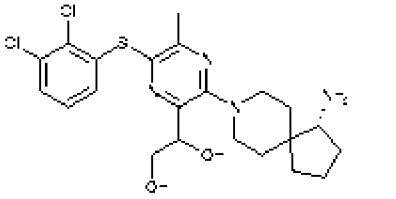
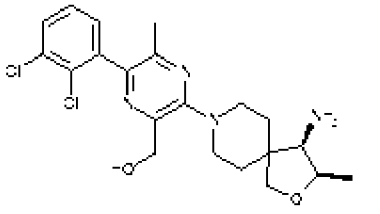
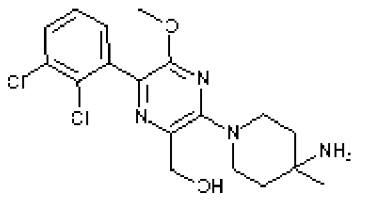
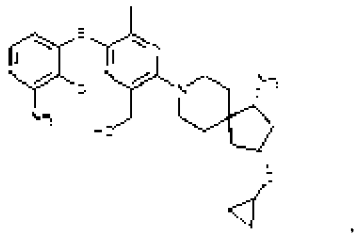
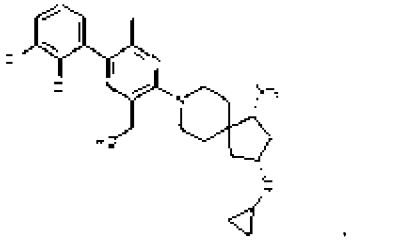
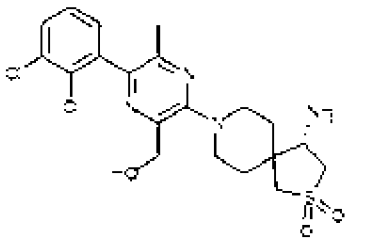
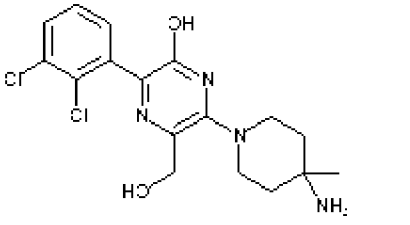
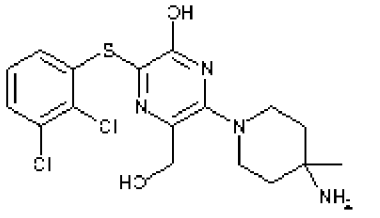
A-236		A-237	
A-238		A-239	
A-240		A-241	
A-242		A-243	
A-244		A-245	
A-246		A-247	

A-248		A-249	
A-250		A-251	
A-252		A-253	
A-254		A-255	
A-256		A-257	
A-258		A-259	

A-260		A-261	
A-262		A-263	
A-264		A-265	
A-266		A-267	
A-268		A-269	
A-270		A-271	
A-272		A-273	

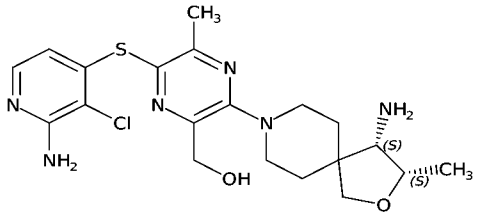
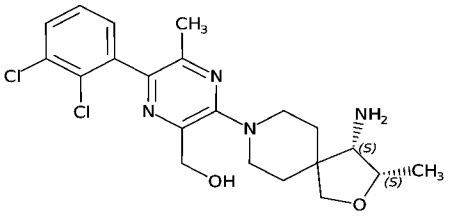
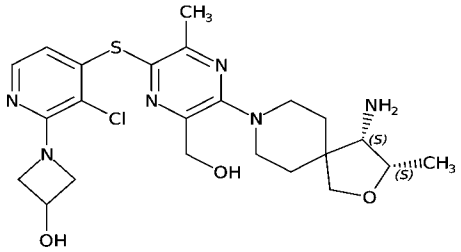
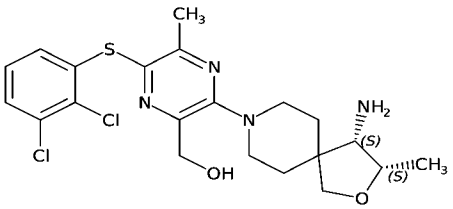
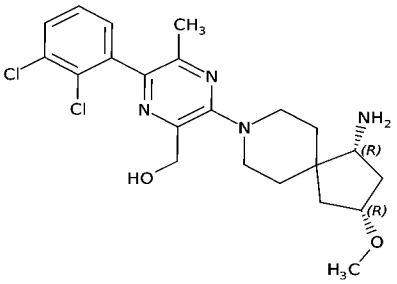
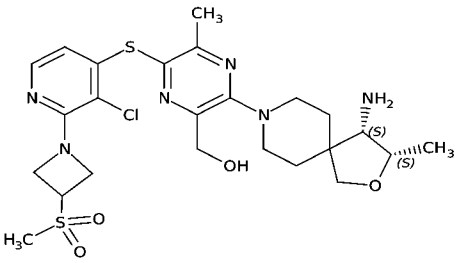
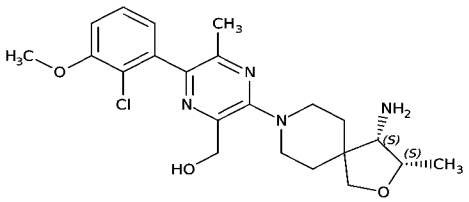
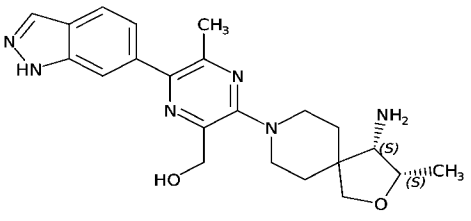
A-274		A-275	
A-276		A-277	
A-278		A-279	
A-280		A-281	
A-282		A-283	
A-284		A-285	

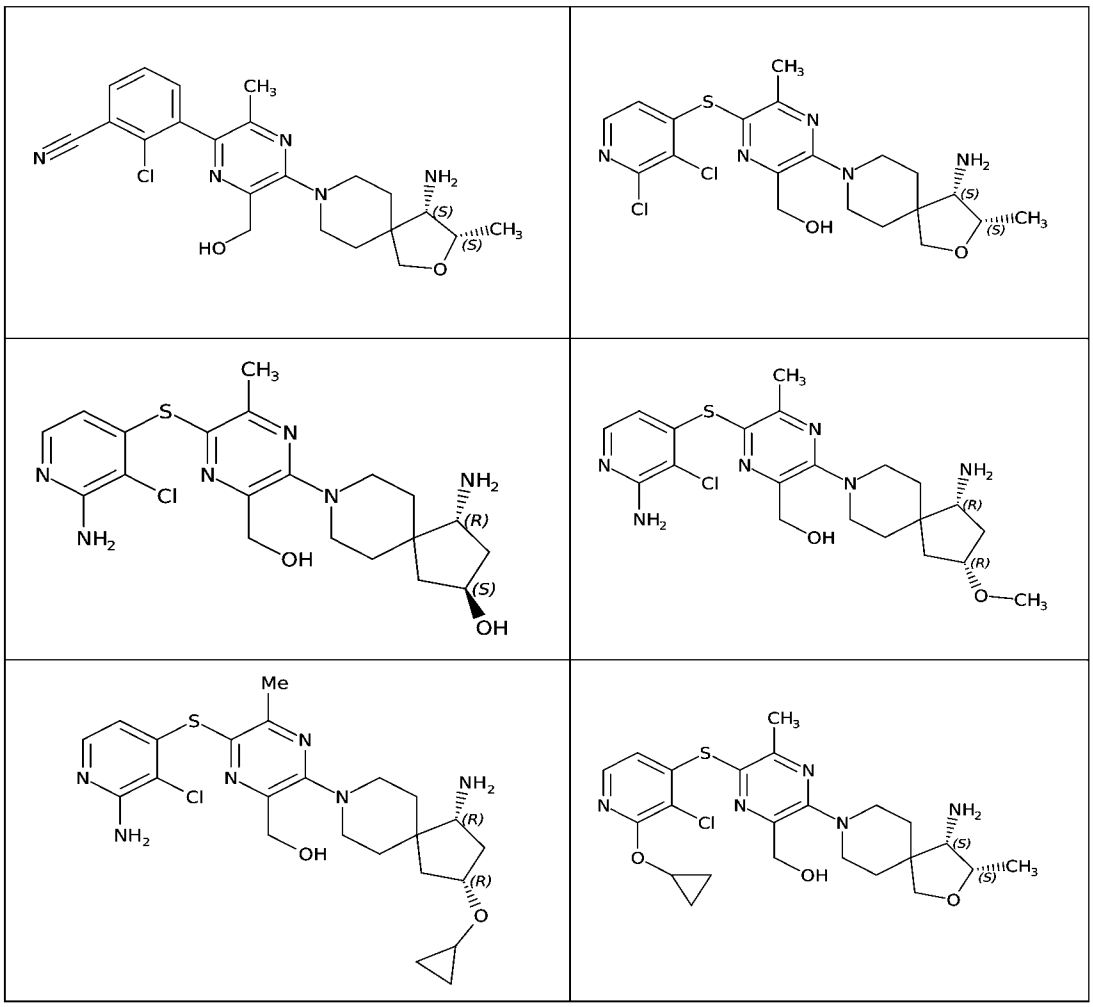
A-286		A-287	
A-288		A-289	
A-290		A-291	
A-292		A-293	
A-294		A-295	
A-296		A-297	

A-298		A-299	
A-300		A-301	
A-302		A-303	
A-304		A-305	
A-306		A-307	
A-308			

【0234】本公開文本提供了表2中的化合物及其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

表2

結構	結構
	
	
	
	



【0235】 術語「芳基」是指具有1至2個芳香族環的環狀芳香族烴基，包括單環或二環基團，諸如苯基、聯苯基或萘基。在含有兩個芳香族環（二環等）的情況下，芳基的芳香族環可以在單個點連接（例如，聯苯基）或稠合（例如，萘基）。芳基可以視情況在任何附接點被一個或多個取代基（例如1至5個取代基）取代。示例性取代基包括但不限於-H、鹵素、-O-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-OC_2-C_6烯基、-OC_2-C_6炔基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OH、-OP(O)$(OH)_2$、-OC(O)C_1-C_6烷基、-C(O)C_1-C_6烷基、-OC(O)OC_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-S(O)NHC_1-C_6烷基和-S(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$。取代基本身可以是視情況經取代的。

【0236】 除非另外明確定義，否則「雜芳基」意指5至24個環原子的單價或

多價單環芳香族基團或多環芳香族基團，其含有一個或多個選自N、S、P和O的環雜原子，其餘環原子為C。如本文所定義的雜芳基還意指二環雜芳香族基團，其中雜原子選自N、S、P和O。芳香族基團視情況獨立地被一個或多個本文所述的取代基取代。例子包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯並吡喃基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑基、苯並[*d*]咪唑基、噻吩並[3,2-*b*]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑並[1,2-*b*]吡唑基、呋喃並[2,3-*c*]吡啶基、咪唑並[1,2-*a*]吡啶基、吲哚基、1-甲基-1*H*-吲哚基、吡咯並[2,3-c]吡啶基、吡咯並[3,2-*c*]吡啶基、吡唑並[3,4-*c*]吡啶基、噻吩並[3,2-*c*]吡啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基、噻吩並[2,3-*b*]吡啶基、苯並噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並呋喃基、苯並呋喃、唍基、硫代唍基、四氫喹啉基、二氫苯並噻嗪、二氫苯並噁烷基、喹啉基、異喹啉基、1,6-萘啶基、苯並[*de*]異喹啉基、吡啶並[4,3-*b*][1,6]萘啶基、噻吩並[2,3-*b*]吡嗪基、喹唑啉基、四唑並[1,5-*a*]吡啶基、[1,2,4]三唑並[4,3-*a*]吡啶基、異吲哚基、異吲哚啉-1-酮、吲哚啉-2-酮、吡咯並[2,3-*b*]吡啶基、吡咯並[3,4-*b*]吡啶基、吡咯並[3,2-*b*]吡啶基、咪唑並[5,4-*b*]吡啶基、吡咯並[1,2-*a*]嘧啶基、四氫吡咯並[1,2-*a*]嘧啶基、3,4-二氫-2*H*-1λ^2-吡咯並[2,1-*b*]嘧啶、二苯並[*b*,*d*]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃並[3,2-*c*]吡啶基、呋喃並[2,3-*c*]吡啶基、1*H*-吡啶並[3,4-*b*][1,4]噻嗪基、2-甲基苯並[*d*]噁唑基、1,2,3,4-四氫吡咯並[1,2-a]嘧啶基、2,3-二氫苯並呋喃基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並[*d*]異噁唑基、苯並[*d*]噁唑基、呋喃並[2,3-*b*]吡啶基、苯並噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃並[3,2-*b*]吡啶基、[1,2,4]三唑並[1,5-*a*]吡啶基、苯並[1,2,3]三唑基、1-甲基-1*H*-苯並[*d*][1,2,3]三

唑基、咪唑並[1,2-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑並[4,3-*b*]嗒嗪基、喹喔啉基、苯並[*c*][1,2,5]噻二唑基、苯並[*c*][1,2,5]噁二唑基、1,3-二氫-2*H*-苯並[*d*]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2*H*-吡唑並[1,5-*b*][1,2]噁嗪基、3,4-二氫-2*H*-苯並[b][1,4]噁嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶基、噻唑並[5,4-*d*]噻唑基、咪唑並[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩並[2,3-*b*]吡咯基、3*H*-吲哚基、苯並[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯基、吡唑並[1,5-*a*]吡啶基及其衍生物。

【0237】「烷基」是指直鏈或支鏈飽和烴。C_1-C_6烷基含有1至6個碳原子。C_1-C_6烷基的例子包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基和第三丁基、異戊基和新戊基。

【0238】術語「烯基」意指含有碳-碳雙鍵的脂肪族烴基，並且其可以是直鏈或支鏈的，在鏈中具有約2至約6個碳原子。某些烯基在鏈中具有2至約4個碳原子。支鏈意指，一個或多個低級烷基（諸如甲基、乙基或丙基）附接至線性烯基鏈。示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和異丁烯基。C_2-C_6烯基是含有在2與6個之間的碳原子的烯基。

【0239】術語「炔基」意指含有碳-碳三鍵的脂肪族烴基，並且其可以是直鏈或支鏈的，在鏈中具有約2至約6個碳原子。某些炔基在鏈中具有2至約4個碳原子。支鏈意指，一個或多個低級烷基（諸如甲基、乙基或丙基）附接至線性炔基鏈。示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基和正戊炔基。C_2-C_6炔基是含有在2與6個之間的碳原子的炔基。

【0240】術語「環烷基」意指含有3-18個碳原子的單環或多環飽和碳環。環烷基的例子包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、

降冰片基、降冰片烯基、二環[2.2.2]辛基、或二環[2.2.2]辛烯基。C_3-C_8環烷基是含有在3與8個之間的碳原子的環烷基。環烷基可以是稠合的(例如十氫化萘)或橋接的(例如降冰片烷)。

【0241】術語「環烯基」意指包含4-18個碳原子的單環、非芳香族不飽和碳環。環烯基的例子包括但不限於環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基和降冰片烯基。C_4-C_8環烯基是含有在4與8個之間的碳原子的環烯基。

【0242】在一些實施例中,術語「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」是指含有碳和選自氧、磷、氮和硫的雜原子的單環或多環3至24元環,並且其中不存在在環碳或雜原子之間共用的離域π電子(芳香性)。雜環基環包括但不限於氧呾基、氮呾基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、吡喃基、噻喃基、四氫吡喃基、二氧戊環基(dioxalinyl)、六氫吡啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基S-氧化物、硫代嗎啉基S-二氧化物、六氫吡嗪基、氮呼基、氧呼基、二氮呼基、莨菪烷基和高莨菪烷基(homotropanyl)。雜環基或雜環烷基環也可以是稠合的或橋接的,例如可以是二環的環。

【0243】在一些實施例中,「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」是含有3-24個原子(其中的至少一個原子選自氮、硫或氧)的飽和、部分飽和或不飽和單環或二環的環,除非另有說明,否則其經碳或氮連接,其中-CH_2-基團可以視情況被-C(O)-替代,或環硫原子可以視情況被氧化以形成S-氧化物。「雜環基」可以是含有5或6個原子(其中的至少一個原子選自氮、硫或氧)的飽和、部分飽和或不飽和單環或二環的環,除非另有說明,否則其經碳或氮連接,其中-CH_2-基團可以視情況被-C(O)-替代,或環硫原子可以視情況被氧化以形成一種或多種

S-氧化物。術語「雜環基」的非限制性例子和合適的值是噻唑啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶酮基、2,5-二側氧基吡咯啶基、2-苯並噁唑啉酮基、1,1-二側氧基四氫噻吩基、2,4-二側氧基咪唑烷基、2-側氧基-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噁唑啶酮基、5,6-二氫尿嘧啶基、1,3-苯並間二氧雜環戊烯基、1,2,4-噁二唑基、2-氮雜二環[2.2.1]庚基、4-噻唑啶酮基、N-嗎啉基、2-側氧基四氫呋喃基、四氫呋喃基、2,3-二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、1-側氧基-1,3-二氫異吲哚基、六氫吡嗪基、硫代(N-嗎啉基)、1,1-二側氧基硫代(N-嗎啉基)、四氫吡喃基、1,3-二氧戊環基、高六氫吡嗪基、噻吩基、異噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、吡喃基、吲哚基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、嗒嗪基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基和1-異喹啉酮基。

【0244】 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」意指氟、氯、溴或碘基團。

【0245】 術語「羰基」意指包含與氧原子以雙鍵鍵合的碳原子的官能團。其在本文中可以縮寫為「側氧基」、C(O)或C=O。

【0246】 「螺環」或「螺環狀」意指生碳二環環系，其中兩個環通過單個原子連接。環的大小和性質可以不同，或者環的大小和性質可以相同。例子包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺環中的一個或兩個環可以與另一個碳環、雜環、芳香族環或雜芳香族環稠合。螺環中的一個或多個碳原子可以被雜原子（例如O、N、S或P）取代。C_5-C_{12}螺環是含有在5與12個之間的碳原子的螺環。在一些實施例中，C_5-C_{12}螺環是含有從5至12個碳原子的螺環。一個或多個碳原子可以被雜原子取代。

【0247】 術語「螺環雜環」、「螺雜環基」或「螺雜環」應理解為意指螺

環，其中至少一個環是雜環(例如，至少一個環是呋喃基、嗎啉基或六氫吡啶基)。螺環雜環可以含有在5與12個之間的原子，其中至少一個原子是選自N、O、S和P的雜原子。在一些實施例中，螺環雜環可以含有從5至12個原子，其中至少一個原子是選自N、O、S和P的雜原子。

【0248】 術語「互變異構物」是指一組化合物，其具有相同數量和類型的原子，但鍵連線性不同並且彼此平衡。「互變異構物」是這組化合物中的單一成員。可以繪製單一互變異構物，但應理解，此單一結構意在表示可能存在的所有可能的互變異構物。例子包括烯醇-酮互變異構。在繪製酮時，應理解，烯醇和酮形式都是本公開文本的一部分。

【0249】 SHP2抑制劑可以作為單一療法單獨投予，或者作為組合療法與一種或多種其他治療劑（例如，MAP激酶途徑抑制劑或抗癌治療劑）組合投予。SHP2抑制劑可以作為醫藥組合物投予。SHP2抑制劑可以在一種或多種其他治療劑（例如，MAP激酶途徑抑制劑或抗癌治療劑）之前、之後和/或並行投予。如果與一種或多種其他治療劑並行投予，則這種投予可以是同時的(例如，在單一組合物中)或者可以通過兩種或更多種分開的組合物，視情況通過相同或不同投予方式（例如，局部、全身、口服、靜脈內等）投予。在一些實施例中，SHP2抑制劑可以與癌症免疫療法、放射療法和/或與手術腫瘤切除術組合投予，並且另外或可替代地與一種或多種其他治療劑（例如，MAP激酶途徑的抑制劑或抗癌治療劑）組合投予。

治療方法

【0250】 在本公開文本的方法的一些實施例中，所公開的組合物和化合物

（例如，SHP2抑制劑和/或其他治療劑）的投予可以通過用於治療劑的任何投予模式來完成。這些模式包括全身或局部投予，如口服、鼻、腸胃外、經皮、皮下、陰道、經頰、直腸或局部投予模式。

【0251】 根據預期的投予方式，所公開化合物或醫藥組合物可以呈固體、半固體或液體劑型，例如像注射劑、片劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酏劑、酊劑、乳液、糖漿、散劑、液體劑、懸浮液等，有時呈單位劑量並且與常規製藥實踐一致。同樣，還可以將它們以靜脈內（推注和輸注）、腹膜內、皮下或肌內形式投予，並且全部使用熟習製藥技術者熟知的形式。適於遞送SHP2抑制劑（單獨地或例如與根據本公開文本的另一種治療劑組合）的醫藥組合物及其製備方法對於熟習此項技術者將是清楚的。此類組合物及其製備方法可以發現於例如以下文獻中：Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版（Mack Publishing Company, 1995），將所述文獻以其整體併入本文。

【0252】 說明性醫藥組合物是片劑和明膠膠囊，其包含單獨的或與根據本公開文本的另一種治療劑組合的SHP2抑制劑以及醫藥上可接受的載劑，所述醫藥上可接受的載劑諸如a) 稀釋劑，例如純化水、甘油三酯油（諸如氫化或部分氫化的植物油或其混合物）、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油（諸如EPA或DHA）或其酯或甘油三酯或其混合物、ω-3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖和/或甘胺酸；b) 潤滑劑，例如，二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉和/或聚乙二醇；也用於片劑；c) 粘合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖

類（諸如葡萄糖或β-乳糖）、玉米甜味劑、天然和合成膠（諸如阿拉伯膠、黃芪膠或海藻酸鈉）、蠟和/或聚乙烯吡咯啶酮（如果希望）；d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、海藻酸或其鈉鹽、或泡騰劑混合物；e) 吸收劑、著色劑、調味劑和甜味劑；f) 乳化劑或分散劑，諸如Tween®80、Labrasol®、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素E TGPS或其他可接受的乳化劑；和/或g) 促進化合物吸收的試劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

【0253】 液體（特別是可注射的）組合物可以通過溶解、分散等來製備。例如，將SHP2抑制劑（單獨的或與根據本公開文本的另一種治療劑組合）溶解於醫藥上可接受的溶劑（例如水、鹽水、水性右旋糖、甘油、乙醇等）中或與所述溶劑混合，以由此形成可注射的等滲溶液或懸浮液。可以使用蛋白質（諸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白）來溶解SHP2抑制劑（單獨的或與根據本公開文本的另一種治療劑組合）。

【0254】 還可以將SHP2抑制劑配製為單獨的或與根據本公開文本的另一種治療劑組合的栓劑，其可以由脂肪乳液或懸浮液製備；使用聚亞烷基二醇（諸如丙二醇）作為載劑。

【0255】 SHP2抑制劑也可以單獨地或與根據本公開文本的另一種治療劑組合，以脂質體遞送系統的形式（諸如小單層囊泡、大單層囊泡和多層囊泡）投予。脂質體可以由多種磷脂形成，含有膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼。在一些實施例中，脂質組分的膜用藥物的水性溶液水合，以形成囊封藥物的脂質層，如例如在美國專利號5,262,564中所述，將所述專利的內容通過引用特此併入。

【0256】 SHP2抑制劑還可以通過使用單株抗體作為單獨載劑來遞送，所公開化合物與所述抗體偶聯。SHP2抑制劑還可以與作為可靶向藥物載劑的可溶聚合物偶聯。此類聚合物可以包括聚乙烯吡咯啶酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天門冬醯胺酸苯酚或被棕櫚醯殘基取代的聚環氧乙烷聚離胺酸。另外，SHP2抑制劑可以與一類可用於實現藥物受控釋放的可生物降解的聚合物偶聯，所述聚合物是例如聚乳酸、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯、以及水凝膠的交聯的或兩親性嵌段共聚物。在一個實施例中，所公開的化合物不與聚合物(例如，聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共價結合。

【0257】 腸胃外注射投予通常用於皮下、肌內或靜脈內注射和輸注。注射劑可以常規形式製備，作為液體溶液或懸浮液或適於在注射前溶解於液體中的固體形式。

醫藥配製品

【0258】 本發明的另一個方面涉及醫藥組合物，其包含SHP2抑制劑(單獨的或與根據本公開文本的另一種治療劑組合)和醫藥上可接受的載劑。醫藥上可接受的載劑可以進一步包括賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。

【0259】 因此，本公開文本提供了包含一種或多種SHP2抑制劑的組合物(例如，醫藥組合物)，其用於在本文所公開的方法(例如，SHP2單一療法)中使用。此類組合物可以包含SHP2抑制劑和例如一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑。

【0260】 本公開文本提供了包含一種或多種SHP2抑制劑和一種或多種另

外的治療劑的組合物(例如，醫藥組合物)，其用於在本文所公開的方法(例如，SHP2組合療法)中使用。此類組合物可以包含SHP2抑制劑、另外的治療劑(例如，TKI、MAPK途徑抑制劑、EGFR抑制劑、ALK抑制劑、MEK抑制劑)和例如一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑。

【0261】本公開文本提供了包含一種或多種SHP2抑制劑和一種或多種MEK抑制劑的組合物(例如，醫藥組合物)，用於在本文所公開的方法(例如，SHP2組合療法)中使用。此類組合物可以包含SHP2抑制劑、MEK抑制劑和例如一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑。此類組合物可以基本上由SHP2抑制劑、MEK抑制劑和例如一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑組成。此類組合物可以由SHP2抑制劑、MEK抑制劑和例如一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑組成。例如，本公開文本的組合物的一個非限制性例子可以包含以下項、基本上由以下組成或由以下組成：(a) SHP2抑制劑；(b) 選自以下中的一種或多種的MEK抑制劑：曲美替尼(GSK1120212)、司美替尼(AZD6244)、考比替尼(GDC-0973/XL581)、比美替尼、威羅菲尼、匹瑪舍替、TAK733、RO4987655(CH4987655)、CI-1040、PD-0325901、瑞美替尼(RDEA 119/BAY 86-9766)、RO5126766、AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704)和GSK1120212；以及 (c) 一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑。本公開文本的組合物的另一非限制性例子可以包含以下項、基本上由以下項組成或由以下項組成：(a) MEK抑制劑；(b) 選自以下的SHP2抑制劑：(i) RMC-3943；(ii) RMC-4550；(iii) SHP099；(iv) 本文公開的式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、

式VII、式VIII、式IX和式X中任一種的SHP2抑制劑化合物；(v) TNO155；(vi) 本文公開的來自表1的化合物；(vii) 本文公開的來自表2的化合物；(viii) RLY-1971；和 (ix) 其組合；以及 (c) 一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑。

【0262】 組合物可以分別根據常規的混合、制粒或包衣方法來製備，並且本發明的醫藥組合物可以含有按重量或體積計從約0.1%至約99%、從約5%至約90%、或從約1%至約20%的所公開的治療劑。因此，此類組合物可以含有按重量或體積計從約0.1%至約99%、從約5%至約90%、或從約1%至約20%的SHP2抑制劑。組合物可以含有按重量或體積計從約0.1%至約99%、從約5%至約90%、或從約1%至約20%的表1中列出的SHP2抑制劑化合物。組合物可以含有按重量或體積計從約0.1%至約99%、從約5%至約90%、或從約1%至約20%的表2中列出的SHP2抑制劑化合物。組合物可以含有按重量或體積計從約0.1%至約99%、從約5%至約90%、或從約1%至約20%的兩種或多種SHP2抑制劑，例如，按重量或體積計可以相同或不同的SHP2抑制劑和一種或多種另外的SHP2抑制劑的組合。

【0263】 利用所公開化合物的劑量方案是根據多種因素來選擇的，所述因素包括患者的類型、物種、年齡、體重、性別和醫學狀況；要治療的障礙的嚴重程度；投予途徑；患者的腎功能或肝功能；以及所採用的特定的所公開化合物。具有一般技術的醫師或獸醫可以容易地確定和開出預防、抵抗障礙或阻止障礙進展所需的藥物的有效量。

【0264】 如治療病症所需，SHP2抑制劑在用於所指示效果時的有效劑量在約0.5 mg至約5000 mg範圍內。用於體內或體外用途的組合物可以含有約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000 mg

所公開化合物，或在所述劑量列表中的從一個量至另一個量的範圍內。在一個實施例中，組合物呈可以刻痕的片劑形式。

套組

【0265】本公開文本還提供了用於治療疾病或障礙的套組，其具有SHP2抑制劑、一種或多種載劑、賦形劑、稀釋劑和/或表面活性劑、以及用於確定來自受試者的樣品（例如，腫瘤樣品）是否可能對SHP2治療敏感的手段。在一些實施例中，用於確定的手段包括用於確定樣品是否包含RTK融合體的手段。在一些實施例中，用於確定的手段包括用於確定樣品是否包含啟動MAPK途徑的RTK融合體的手段。在一些實施例中，用於確定的手段包括用於確定樣品是否包含本文所述的任一種RTK融合突變的手段。此類手段包括但不限於直接定序，以及利用高敏感性診斷確定（用CE-IVD標誌），例如如Domagala等人, Pol J Pathol 3: 145-164 (2012)(將所述文獻通過引用以其整體併入本文)中所述，包括TheraScreen® PCR；AmoyDx；PNAClamp；RealQuality；EntroGen；LightMix；StripAssay®；Hybcell plexA；Devyser；Surveyor；Cobas；和TheraScreen Pyro。在一些實施例中，用於確定的手段包括用於確定包含本文所述的RTK融合突變的樣品是否啟動MAPK途徑的手段。因此，手段可以是免疫印跡；免疫螢光；或ELISA。

***pERK**測定*

【0266】用RMC-4630的SHP2抑制在體外抑制ERK磷酸化(pERK)和增殖。pERK的抑制可以用作監測或確定用本公開文本的SHP2抑制劑的治療功效的測定。

【0267】不希望受理論束縛，SHP可以通過雙酪胺醯磷酸化肽與其Src同源

性2（SH2）結構域的結合而被變構啟動。後者的啟動步驟導致SHP2的自身抑制介面的釋放，這又使SHP2蛋白酪胺酸磷酸酶（PTP）具有活性並且可用於底物識別和反應催化。以快速螢光測定形式，使用替代底物DiFMUP監測SHP2的催化活性。

【0268】 磷酸酶反應是在室溫下在96孔黑色聚苯乙烯板（平底，非結合表面）（Corning，目錄號3650）中使用100 μL的最終反應體積和以下測定緩衝液條件來進行：50 mM HEPES（pH 7.2）、100 mM NaCl、0.5 mM EDTA、0.05% P-20、1 mM DTT。

【0269】 使用如下測定來監測RMC-4630對SHP2的抑制，在所述測定中，將0.2 nM的SHP2與0.5 μM的啟動肽1（序列：H_2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-醯胺）（SEQ ID NO: 1）或啟動肽2（序列：H_2N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF醯胺）（SEQ ID NO: 2）一起培育。在25°C下培育30-60分鐘後，將替代底物DiFMUP（Invitrogen，目錄號D6567）添加至反應中，並且使用酶標儀（Envision，Perkin-Elmer或Spectramax M5，Molecular Devices）依據動力學讀數來確定活性。激發和發射波長分別為340 nm和450 nm。初始速率由資料的線性擬合來確定，並且抑制劑劑量反應曲線是使用歸一化的IC_{50}回歸曲線擬合與基於對照的歸一化來分析。使用此示例性和非限制性方案，可以確定通過本公開文本的SHP2抑制劑（包括RMC-4630）進行的SHP2抑制。

方法和定義

【0270】 除非另有指示，否則本公開文本的方法的實踐可以採用細胞培養、

分子生物學（包括重組技術）、微生物學、細胞生物學、生物化學和免疫學的技術，所述技術在諸如以下的文獻中的至少一個實施例中進行了解釋：*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第三版（Sambrook等人, 2001）Cold Spring Harbor Press；*Oligonucleotide Synthesis*（P. Herdewijn編輯, 2004）；Animal Cell Culture（R. I. Freshney）編輯, 1987）；*Methods in Enzymology*（Academic Press, Inc.）；*Handbook of Experimental Immunology*（D. M. Weir和C. C. Blackwell編輯）；*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells*（J. M. Miller & M. P. Calos編輯, 1987）；*Current Protocols in Molecular Biology*（F. M. Ausubel等人編輯, 1987）；*PCR: The Polymerase Chain Reaction*（Mullis等人編輯, 1994）；*Current Protocols in Immunology*（J. E. Coligan等人編輯, 1991）；*Short Protocols in Molecular Biology*（Wiley and Sons, 1999）；*Manual of Clinical Laboratory Immunology*（B. Detrick, N. R. Rose和J. D. Folds編輯, 2006）；*Immunochemical Protocols*（J. Pound編輯, 2003）；*Lab Manual in Biochemistry: Immunology and Biotechnology*（A. Nigam和A. Ayyagari編輯 2007）；*Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques*（Ivan Lefkovits編輯, 1996）；Using Antibodies: A Laboratory Manual（E. Harlow和D. Lane編輯, 1988）等。

【0271】除非另外定義，否則本文中使用的所有技術術語和科學術語具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解的相同的含義。雖然在本發明的實踐或測試中可以使用與本文所述的那些方法和材料類似或等效的任何方法和材料，但描述了特定的方法和材料。出於本發明的目的，以下術語定義於下文中。

【0272】冠詞「一個/種（a）」和「一個/種（an）」在本公開文本中用於

指一個/種或多於一個/種（即，至少一個/種）所述冠詞的語法賓語。舉例來說，「一個/種要素」意指一個/種要素或多於一個/種要素。

【0273】除非另有說明，否則術語「和/或」在本公開文本中用於意指「和」或「或」。

【0274】「視情況的」或「視情況」意味著，隨後描述的事件或情況可以發生或可以不發生，並且所述描述包括發生所述事件或情況的情形和不發生所述事件或情況的情形。例如，「視情況被取代的芳基」涵蓋如本文所定義的「芳基」和「被取代芳基」二者。一般熟習此項技術者將理解，對於含有一個或多個取代基的任何基團，此類基團不意圖引入在空間上不實用、在合成上不可行和/或內在地不穩定的任何取代或取代模式。

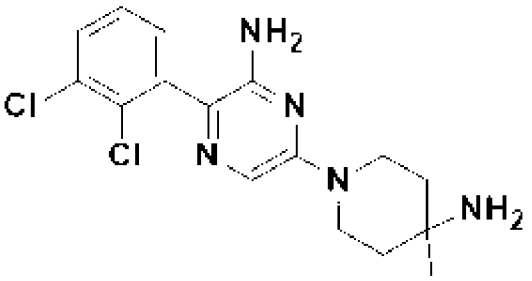
【0275】如本公開文本中所用的術語「投予（administer）」、「投予（administering）」或「投予（administration）」是指將所公開化合物或所公開化合物的醫藥上可接受的鹽或者組合物直接投予受試者，或者將所述化合物或所述化合物的醫藥上可接受的鹽的前驅藥衍生物或類似物或者組合物投予受試者，所述前驅藥衍生物或類似物或者組合物可以在受試者體內形成等效量的活性化合物。

【0276】如本文所用，術語「樣品」或「生物樣品」是指從受試者（例如，人受試者或患者）獲得的樣品，可以對所述樣品測試特定分子的豐度或活性。樣品可包括但不限於活檢、組織、細胞、頰拭子樣品、體液，包括血液、血清、血漿、尿液、唾液、腦脊髓液、淚液、胸膜液等。在一些實施例中，適用于本文所述方法的樣品含有遺傳物質，例如基因組DNA（gDNA）。在一些實施例中，樣

品含有核苷酸，例如RNA（例如，mRNA）或源自mRNA的cDNA。在一些實施例中，樣品含有蛋白質。用於獲得、處理和分析樣品的方法和試劑是本領域已知的。可以在檢測步驟之前進一步處理樣品。例如，可以將細胞或組織樣品中的DNA或蛋白質與樣品的其他組分分開。可以濃縮和/或純化樣品以分離DNA和/或蛋白質。可以使用本領域已知的標準技術從生物樣品中收穫細胞。例如，可以通過離心細胞樣品並且重懸浮沈澱的細胞來收穫細胞。可以將細胞重懸浮于緩衝溶液（諸如磷酸鹽緩衝鹽水（PBS））中。在離心細胞懸浮液以獲得細胞沈澱之後，可以裂解細胞以提取DNA，例如基因組DNA和/或蛋白質。所有獲得自受試者的樣品，包括經受任何種類的進一步處理的那些，均應認為是獲得自該受試者。

【0277】 如本公開文本中所用，術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑和稀釋劑，並且意指材料、組合物或媒劑，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料，其參與將藥劑從受試者身體的一個器官或部分攜帶或輸送至身體的另一個器官或部分。

【0278】 術語SHP099是指具有以下結構的SHP2抑制劑：



。

【0279】 除非另有指示，否則術語「障礙」在本公開文本中用於意指術語疾病、病症或病患，並且可與所述術語疾病、病症或病患互換使用。

【0280】 當與化合物結合使用時，「有效量」是引起所希望的反應所需的化合物（例如SHP2抑制劑）的量。在一些實施例中，所希望的反應是例如在受

試者中的生物學反應。在一些實施例中，可以將化合物（例如，SHP2抑制劑）以有效量投予至受試者以在受試者中實現生物學反應。在一些實施例中，有效量是「治療有效量」。

【0281】術語「抑制劑」意指防止生物分子（例如，蛋白質、核酸）完成或引發反應的化合物。抑制劑可以通過競爭性、無競爭性或非競爭性方式來抑制反應。示例性抑制劑包括但不限於核酸，DNA，RNA，shRNA，siRNA，蛋白質，蛋白質模擬物，肽，模擬肽，抗體，小分子，化學物質，類比酶、受體或其他蛋白質（例如，參與信號轉導的蛋白質）的結合位點的類似物，治療劑，醫藥組合物，藥物，以及這些的組合。在一些實施例中，抑制劑可以是核酸分子，包括但不限於降低細胞中功能蛋白的量的siRNA。因此，據稱「能夠抑制」特定蛋白質（例如，SHP2）的化合物包含任何這種抑制劑。

【0282】術語「抑制」或其任何變型包括用於實現所希望的結果的任何可量測的減少或完全抑制。例如，減少可以是與正常相比約、至多約、或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多或其中可得出的任何範圍的活性（例如，SHP2活性）降低。

【0283】術語「變構SHP2抑制劑」意指能夠通過在除了酶的活性位點以外的位點結合至SHP2來抑制SHP2的小分子化合物。本文公開的示例性變構SHP2抑制劑包括但不限於：(i) RMC-3943；(ii) RMC-4550；(iii) SHP099；(iv) 式I、式II、式III、式I-V1、式I-V2、式I-W、式I-X、式I-Y、式I-Z、式IV、式V、式VI、式IV-X、式IV-Y、式IV-Z、式VII、式VIII、式IX和式X中任一種的變構SHP2抑制

劑化合物；(v) TNO155；(vi) JAB-3068；(vii) 本文公開的來自表1的化合物；(viii) 本文公開的來自表2的化合物；(ix) RLY-1971；或 (x) 其組合。

【0284】 如本文所用的術語「突變」指示核酸和/或多肽的任何修飾，所述修飾產生改變的核酸或多肽。術語「突變」可以包括例如多核苷酸中單一或多個殘基的點突變、缺失或插入，其包括基因的蛋白質編碼區內出現的改變以及蛋白質編碼序列外區域（如但不限於調節或啟動子序列）中的改變、以及擴增和/或染色體斷裂或易位。

【0285】 「患者」或「受試者」是哺乳動物，例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物（諸如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴）。

【0286】 關於受試者的術語「預防」（「prevent」或「preventing」）是指使疾病或障礙不折磨受試者。預防包括預防性治療。例如，預防可以包括在受試者患有疾病之前向受試者投予本文公開的化合物，並且投予將使受試者免於患病。

【0287】 術語「向一名/所述受試者提供」治療劑（例如，SHP2抑制劑）包括投予這種藥劑。

【0288】 術語「RAS途徑」和「RAS/MAPK途徑」在本文中可互換使用，是指各種細胞表面生長因子受體下游的信號轉導級聯，其中RAS（及其各種亞型和等位基因型）的啟動是中心事件，其驅動決定細胞的增殖、啟動、分化、動員和其他功能性質的多個細胞效應子事件。SHP2將正信號從生長因子受體傳遞至RAS啟動/失活循環，所述循環由將GTP載入至RAS上以產生功能活性GTP結合的RAS的鳥嘌呤核苷酸交換因子（GEF，如SOS1）以及通過將GTP轉化為GDP促

進信號終止的GTP加速蛋白（GAP，諸如NF1）來調節。通過此循環產生的GTP結合的RAS將必需的正信號傳遞至一系列絲胺酸/蘇胺酸激酶，包括RAF和MAP激酶，從所述激酶發射其他信號至各種細胞效應子功能。

【0289】 術語「SHP2」意指「含有Src同源性2結構域的蛋白酪胺酸磷酸酶2」，並且也稱為SH-PTP2、SH-PTP3、Syp、PTP1D、PTP2C、SAP-2或PTPN11。本公開文本中的SHP2突變的編號是根據Uniprot Isoform 2（登錄號Q06124-2），也提供在本文中：

```
  1 MTSRRWFHPN ITGVEAENLL LTRGVDGSFL ARPSKSNPGD FTLSVRRNGA VTHIKIQNTG
 61 DYYDLYGGEK FATLAELVQY YMEHHGQLKE KNGDVIELKY PLNCADPTSE RWFHGHLSGK
121 EAEKLLTEKG KHGSFLVRES QSHPGDFVLS VRTGDDKGES NDGKSKVTHV MIRCQELKYD
181 VGGGERFDSL TDLVEHYKKN PMVETLGTVL QLKQPLNTTR INAAEIESRV RELSKLAETT
241 DKVKQGFWEE FETLQQQECK LLYSRKEGQR QENKNKNRYK NILPFDHTRV VLHDGDPNEP
301 VSDYINANII MPEFETKCNN SKPKKSYIAT QGCLQNTVND FWRMVFQENS RVIVMTTKEV
361 ERGKSKCVKY WPDEYALKEY GVMRVRNVKE SAAHDYTLRE LKLSKVGQGN TERTVWQYHF
421 RTWPDHGVPS DPGGVLDFLE EVHHKQESIM DAGPVVVHCS AGIGRTGTFI VIDILIDIIR
481 EKGVDCDIDV PKTIQMVRSQ RSGMVQTEAQ YRFIYMAVQH YIETLQRRIE EEQKSKRKGH

541 EYTNIKYSLA DQTSGDQSPL PPCTPTPPCA EMREDSARVY ENVGLMQQQK SFR。
```

【0290】 「治療劑」是能夠治療疾病或障礙的任何物質，例如化合物或組合物。在一些實施例中，可結合本公開文本使用的治療劑包括但不限於SHP2抑制劑、ALK抑制劑、MEK抑制劑、RTK抑制劑（TKI）和癌症化學治療劑。

【0291】 術語「治療有效量」和「治療劑量」在本文中可互換地用於指化合物（例如，SHP2抑制劑）的量，所述量在投予於受試者後有效治療如本文所述的受試者的疾病或障礙。

【0292】 術語「預防有效量」在本文中用於指化合物(例如，SHP2抑制劑）的量，所述量在投予於受試者後有效預防或延遲如本文所述的受試者的疾病或障礙的發作。

【0293】 關於受試者的術語「治療（treatment）」或「治療（treating）」是指直接地或通過增強另一種治療的效果來改進受試者的疾病或障礙的至少一種症狀、病狀或標記。治療包括治癒、改進或至少部分改善障礙，並且可以包括所治療疾病或病症的一種或多種可量測標記的甚至極小的變化或改進。「治療（treatment）」或「治療（treating）」不一定指示疾病或病症或其相關症狀的完全根除或治癒。接受此治療的受試者是任何有需要的受試者。臨床改進的示例性標記對於熟習此項技術者將是清楚的。

【0294】 本說明書中提到的或任何申請資料表中列舉的所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請、PCT專利申請、PCT專利申請公開案、國外專利、國外專利申請和非專利出版物都通過引用以其整體併入本文。從上文將理解，雖然已出於說明目的在本文中描述了本發明的具體實施例，但可以在不背離本發明的精神和範圍的情況下作出多種修改。

【0295】 將在本文中引用的每個檔（包括任何交叉參考或相關的專利或申請）通過引用以其整體特此併入本文，除非明確排除或另有限制。任何文獻的引用均不是對其作為本文公開或保護的任何發明的現有技術的任何，或者對其獨立地、或以與任何其他參考文獻的任何組合的方式參考、教示、建議或公開任何此類發明的任何。此外，在本檔中術語的任何含義或定義與通過引用併入的檔中相同術語的任何含義或定義矛盾的方面來說，應當以分配給本檔中該術語的含義或定義為准。

【0296】 雖然已經說明並描述了本公開文本的特定實施例，但是可以在不背離本公開文本的精神和範圍的情況下做出各種其他變化和修改。所附申請專

利範圍包括在本公開文本的範圍內的所有此類變化和修改。

實例

【0297】為了可以更高效地理解本文公開的本發明，下面提供了實例。應當理解，這些實例僅用於說明性目的，並且不應被解釋為以任何方式限制本發明。除非另有說明，否則在整個這些實例中，分子克隆反應和其他標準重組DNA技術是根據*Maniatis*等人, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 第2版., Cold Spring Harbor Press (1989)中所述的方法使用可商購試劑進行的。

實例**1**

*使用**RMC-4630**的臨床資料*

【0298】RMC-4630 1/2期計畫包括兩個臨床試驗。RMC-4630作為單一藥劑的RMC-4630-01 1期劑量遞增研究，RMC-4630與MEK抑制劑考比替尼（Cotellic®）組合的RMC-4630-02 1b/2期研究。本公開文本提供了來自RMC-4630-01研究和RMC-4630-02研究的臨床資料。

【0299】*單一藥劑RMC-4630在患有晚期實體瘤的患者中的RMC-4630-01研究*。RMC-4630-01是在患有晚期癌症的患者中的1期劑量遞增研究，其評價RMC-4630作為單一藥劑在兩種不同劑量投予時間表（每日給藥和每週兩次給藥）下的安全性、藥動學和藥效學作用。在患有在RAS-MAPK途徑中具有突變的腫瘤的患者中也評價了抗腫瘤活性。

【0300】RMC-4630-01研究最初被設計評價兩種不同的時間表：每日給藥時間表和間歇性給藥時間表（每週的D1,D4）。間歇性時間表旨在實現間歇性目標覆蓋，這在臨床前模型中與相似或優異的活性和更好的耐受性相關。

【0301】在最新的資料截止時，63名患者接受了研究藥物並且可評價安全性：14名用間歇性時間表並且49名用每日時間表。對於每日給藥時間表已經完成了劑量遞增。使用間歇性時間表繼續劑量遞增。初步資料表明，間歇性時間表是RMC-4630的特定時間表。在此與用每日時間表治療的患者分開地提供了用間歇性時間表治療的患者的安全性、耐受性和PK資料。

【0302】*間歇性時間表的RMC-4630中期安全性和耐受性*。已在2個月的中位隨訪期後評價了用D1,D4時間表給藥的十四名患者的安全性。人口統計學資訊示出於圖10中。

【0303】新出現的安全性概況與藥物候選物對SHP2以及因此RAS信號傳導級聯的機理作用一致，包括水腫、紅細胞產生減少（低血紅蛋白濃度和預先存在的貧血的惡化）、血小板產生減少（血小板減少症）、高血壓和疲勞。這種安全性概況在很大程度上可以從此途徑的其他熟知抑制劑的非臨床研究和臨床研究中預測。在多於15%的患者中發生的治療相關和新出現的不良事件（AE）提供於圖11中。對於此時間表，未報告相關的4級或5級AE。在接受200 mg每週兩次的患有胰腺癌的患者中報告了一種相關SAE，所述患者因3級腹脹住院；在患者退出研究轉到臨終關懷時，AE尚未解決。

【0304】*在間歇性時間表的情況下的RMC-4630藥動學*。根據D1,D4時間表給藥後RMC-4630的藥動學概況示出於圖12和圖13中。口服投予于患者後RMC-4630的血漿水準與從大鼠和狗的臨床前研究中預測的水準相似。從第1天至第15天沒有觀察到累積。在兩種劑量水準下的血漿暴露量均在從臨床前模型預期具有生物活性的範圍內。在單劑量140 mg後，RMC-4630的血漿濃度保持高於pERK

的體內EC_{50}持續72小時。RMC-4630的半衰期估計為25小時。

【0305】 *按每日時間表的RMC-4630的中期安全性和耐受性*。已用每日時間表治療四十九名患者。中位隨訪期是2個月（範圍1-14 m）。人口統計學資訊示出於圖14中。

【0306】 與間歇性時間表相比，每日給藥與更頻繁且更嚴重的AE相關。如間歇性時間表那樣，來自每日給藥時間表的新出現的安全性概況與藥物對SHP2和RAS信號傳導途徑的機理作用一致。每日給藥的最大耐受劑量（MTD）尚未正式確定，但劑量遞增不會繼續超過已評價的80 mg日水準。如果追求此時間表的進一步發展，此每日時間表的推薦2期劑量將在60 mg的範圍內。

【0307】 相關的3級和4級AE示出在圖15中。沒有報告與‘脫靶’效應一致的毒性。沒有死亡（5級AE）歸因於RMC-4630的每日投予。在所有級別都觀察到肝酶（諸如丙胺酸轉胺酶和天門冬胺酸轉胺酶）的升高。分別在用每日時間表治療的患者中的10%或16%中它們全部或部分歸因於RMC-4630。在兩名患者（4%）中，丙胺酸轉胺酶或天門冬胺酸轉胺酶的升高是3級或4級。

【0308】 用每日時間表治療的八名患者（16%）經歷了涉及肺部或呼吸系統的毒性，治療研究者將所述毒性部分歸因於RMC-4630。它們通常是中度或輕度的。下面在嚴重不良事件（SAE）的描述中更詳細地討論了另外兩例4級呼吸衰竭。在用RMC-4630治療的受試者中，幾乎沒有免疫系統的全身性啟動的證據。沒有肺炎的報告。涉及諸如心臟、腦、腎臟的其他重要器官的相關不良事件不常見並且嚴重程度為輕度至中度，或未報告。

【0309】 已經有三種（6%）嚴重不良事件被認為可能或很可能與研究藥物

相關，如由資助者評估的（圖16）。發生了三種另外的SAE，其中研究者無法排除與研究藥物的相關性，但其中RMC-4630的因果關係證據不存在或被資助者認為不太可能。一名腫瘤在肺部中廣泛轉移的患者發展出4級呼吸急促，並且住院並且用氧氣治療。當患者退出研究時，不良事件仍在進行中。第二名具有發熱和感染性肺炎放射學證據的患者發展出4級呼吸衰竭並且用氧氣、全身抗生素和皮質類固醇治療。當患者因潛在癌症的進展而死亡時，事件仍在進行中。第三名患者發展出3級QTc延長的單一讀取。此患者接受每日60 mg的RMC-4630，但在讀取時三天內未接受任何劑量。所述患者具有QTc延長的潛在系統性紅斑狼瘡的既往史，並且正在服用昂丹司瓊。在基線處QTc延長（1級）。在延長QTc讀取後五小時，患者具有顯示出正常QTc間隔的兩次隨訪ECG。

【0310】 *在每日時間表的情況下RMC-4630的藥動學*。在每日給藥的情況下，RMC-4630的血漿濃度到第22天達到穩定狀態（圖17和圖18）。在所有每日劑量水準下血液中RMC-4630的血漿濃度始終高於腫瘤模型中pERK的體內EC_{50}。暴露量與漸增劑量大致成比例地增加。在每日60 mg的假定MTD下，在24小時時段內對RMC-4630的總暴露量為14.6 uM.h。這超過在動物模型中看到抗腫瘤作用、特別是腫瘤停滯所需的暴露量（6.44 uM.h）的兩倍。

【0311】 *每日時間表和間歇性時間表的RMC-4630的藥效學作用比較*。對蛋白ERK（其是RAS信號傳導途徑中的重要蛋白並且是MEK的底物）的啟動是SHP2抑制劑抑制途徑活性的良好替代方式。在用RMC-4630治療的患者的血細胞中研究了RMC-4630對ERK啟動的藥效學作用。儘管存在對於患者中這些類型的動態測定常見的相當大的測定變異性和患者間變異性，但在所有測試劑量水準

下，仍存在有利於抑制在外周血細胞中的啟動的ERK的趨勢。這些作用與RMC-4630對SHP2靶標和下游RAS信號傳導的參與和抑制一致。

【0312】已經在接受RMC-4630之前和同時評估了腫瘤中ERK的磷酸化（圖7）。在三個病例中，在RMC-4630處於穩態時，腫瘤中細胞質和細胞核ERK的磷酸化有降低。一名患者的腫瘤未顯示出腫瘤pERK的降低，但此腫瘤在治療前樣品中顯示出很少的磷酸化，並且在第二次腫瘤活檢之前的八天內未接受任何RMC-4630。

【0313】在患有具有$KRAS^{G12C}$的腫瘤的七名患者中，在研究之前並且在研究中至少一次評估了循環$KRAS^{G12C}$腫瘤DNA(ctDNA)的等位基因負荷(圖19)。在研究之前，在七名患者中的四名中檢測到$KRAS^{G12C}$ DNA。在患有NSCLC且PR或SD作為最佳反應的三名患者中，循環$KRAS^{G12C}$有降低。在具有PD的患有結腸癌的一名患者中，$KRAS^{G12C}$的等位基因頻率增加。

【0314】*根據每日時間表和間歇性時間表的RMC-4630的臨床活性的中期證據*。有初步證據表明，RMC-4630在KRAS突變型NSCLC中具有單一藥劑抗腫瘤活性。以每日60 mg治療的患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC的一名患者具有經證實的PR，具有如通過CT成像量測的腫瘤體積的49%減少。用140 mg D1,D4治療的具有$KRAS^{G12D}$ + $SHP2^{V428M}$的第二名NSCLC患者具有未證實的PR。迄今為止，患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC的患者的疾病控制率(DCR，PR和SD病例的最佳反應之和)是6/8（75%）。

【0315】患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC的五名患者進行了靶病變的隨訪CT掃描並且具有PR或SD（圖20）；三名患者未報告靶病變的隨訪量測，其中一名已被記

錄為SD的最佳反應並且兩名已被記錄為PD的最佳反應。對於患有KRAS突變型NSCLC疾病的所有患者，迄今為止，DCR是12/18(67%)(圖21)。患有$KRAS^{G12V}$ NSCLC的一名患者已接受治療超過14個月，具有穩定性疾病（腫瘤體積減少約15%）。在除NSCLC以外的組織型中，迄今為止的最佳反應是SD。

【0316】 ***RMC-4630****與考比替尼(****Cotellic®****)的組合在患有晚期實體瘤的患者中的****RMC-4630-02****研究*。RMC-4630-02是RMC-4630與MEK抑制劑考比替尼組合在患有在RAS信號傳導途徑中具有突變的晚期癌症的患者中的1b/2期劑量遞增研究。所述研究評價RMC-4630和考比替尼在兩種不同劑量投予時間表下的安全性、耐受性和藥動學，以便確定推薦的2期劑量和時間表用於進一步臨床測試。最初，所述研究評估每週兩次RMC-4630 （D1,D4）以及每日考比替尼（21天給藥，7天停藥）。在第二時間表中，將RMC-4630和考比替尼均間歇性給藥。還對抗腫瘤活性進行初步評價。

【0317】 在最新的資料截止時，八名患者以第一劑量水準接受了研究藥物，並且可評價安全性。已經進行至下一個最高劑量水準的劑量遞增，並且招募仍在進行中。

【0318】 *中期安全性和耐受性*。在不到2個月的中位隨訪期後，已對八名患者評價了安全性。人口統計學資訊示出於圖22中。

【0319】 新出現的安全性概況與SHP2抑制和MEK抑制兩者的機理作用一致，包括水腫、腹瀉和其他胃腸道毒性、貧血和皮疹。這種安全性概況在很大程度上可從兩種藥劑的單一藥劑臨床研究中預測。

【0320】 治療相關和治療中出現的不良事件（AE）列於圖23和圖24中。沒

有報告4級或5級AE或相關嚴重不良事件（SAE）。

【0321】 *藥動學*。RMC-4630和考比替尼的藥動學概況示出在圖25和圖26中。RMC-4630的血漿水準連續大於臨床前腫瘤模型中pERK抑制的預測EC_{50}。

【0322】 *PD和臨床活性*。在這項研究中，只對三名患者評價了功效。在報告時，電子資料庫中沒有可獲得的功效資料或ctDNA資料。

【0323】 *根據間歇性時間表給藥後**RMC-4630**的藥動學概況*示出於表3和圖27a中。

【0324】 RMC-4630的中位半衰期在140和200 mg下的單劑量後分別為大約28和33小時。在D1,D4給藥或D1,D2給藥方案的情況下未觀察到從第1天至第15天的累積。在所有劑量下的血漿暴露量從臨床前模型很好地轉化。在200 mg D1,D2下，Cmax濃度總體上高於被認為代表「細胞凋亡閾值」的那些濃度或RMC-4630可以最好地誘導腫瘤細胞死亡所處的血漿濃度（圖27a）。另外，到這週的結束的谷濃度低於認為正常組織恢復所需的那些濃度。這與D1,D2時間表的改善的安全性/耐受性是一致的。與替代性時間表（每日60 mg或140 mg D1,D4）下的最大耐受劑量相比，200 mg D1,D2時間表的藥動學概況似乎代表最接近于與臨床前模型中的最佳治療指數相關的藥動學概況的藥動學概況。

【0325】 圖27b提供了在三種耐受劑量時間表下的RMC-4630藥動學的示意圖，其中RMC-4630的峰濃度和谷濃度從圖27a和表3的資料得出。

【0326】 在患有具有NF1LOF突變的腫瘤的兩名患者中也報告了RMC-4630的單一藥劑活性。患有不良分化的子宮癌肉瘤的一名成年女性患者具有完全反應。此患者被診斷出患有具有兩種NF1LOF突變（即POLE（DNA修復）突

變和超高腫瘤突變負荷）的腫瘤。所述患者在開始RMC-4630前接受了兩種治療方案。她開始RMC-4630 200 mg D1D4，並且隨後由於胃腸道毒性而降至140 mg D1D4。在兩個月時，她的腫瘤尺寸從1.7 cm減少到不可檢測。隨後證實了CR，並且她在研究療法的五個月時繼續處於CR。

【0327】患有具有共同存在的NF1LOF和KRASG12C的NSCLC的第二名患者具有腫瘤縮小（圖28）。呈現了功效可評價群體（N = 6）的資料，所述功效可評價群體定義為具有基線和至少一次基線後掃描的參與者或者在首次基線後掃描前死亡或具有臨床進展的參與者。此圖中未呈現出在首次掃描前由於臨床PD而死亡的一名患者(NSCLC)。NF1LOF是神經纖維瘤蛋白功能的喪失或顯著降低，這是從神經纖維瘤蛋白1基因的突變的性質推測的。

表3：藥動學 - RMC-4630-01研究中的間歇性時間表。

研究	時間表	劑量	週期/天	N(C_{max}/AUC)	PK參數[均值(CV%)]					
					C_{max}	中位T_{max} (範圍)	AUC_{0-24}	平均累積(AUC_{0-24}比率)	AUC_{0-72}	中位$t_{1/2}$ (範圍)
					μM	h	μM*h		μM*h	H
小鼠功效	QD穩態	10 mg/kg			0.98		6.44		NA	NA
		20 mg/kg			3.4		11.7			
RMC-4630-01	兩週兩次 (D1、D4)	140 mg	1/1	8/8	0.915 (50)	2 (1-8)	10.8 (35)		19.7 (31)	28 (23-33)
			1/15	8/8	0.935 (35)	2 (2-4)	14.0 (41)	1.3	NA	NA
		200 mg	1/1	18/18	1.38 (41)	2 (0.5-8)	17.5 (38)		39.0 (40)	33 (20-40)
			1/15	12/12	1.23 (32)	3 (1-24)	18.6 (31)	1.1	NA	NA
	兩週兩次 (D1、D2)	200 mg	1/1	4/4	1.58 (45)	3 (2-4)*	13.9 (33)		NA	NA
			1/15	3/3	1.63 (25)	2 (2-2)	14.5 (18)	1.0	NA	NA

* Tmax值是對於200 mg（D1、D2），D2或D16給藥後的時間

【符號說明】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療疾病或障礙的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予第一劑量的第一含Src同源區2（SH2）的蛋白酪胺酸磷酸酶2（SHP2）抑制劑和第二劑量的第二SHP2抑制劑，其中所述第一劑量和所述第二劑量根據間歇性時間表投予。

【請求項2】 如請求項1所述的方法，其中所述受試者具有SHP2突變。

【請求項3】如請求項1或2所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。

【請求項4】如請求項1或2所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。

【請求項5】如請求項1-4中任一項所述的方法，其中所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述間歇性時間表的第四天（D4）投予。

【請求項6】如請求項1-4中任一項所述的方法，其中所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且所述第二劑量在所述間歇性時間表的第二天（D2）投予。

【請求項7】如請求項6所述的方法，所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的第三天（D3）投予第三劑量的第三SHP2抑制劑，並且在所述間歇性時間表的第四天（D4）投予第四劑量的第四SHP2抑制劑。

【請求項8】 如請求項7所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑中的至少兩種是相

同的。

【請求項9】 如請求項7所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑中的至少三種是相同的。

【請求項10】如請求項7所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑是相同的。

【請求項11】如請求項7所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑和所述第四SHP2抑制劑是不同的。

【請求項12】 如請求項1-4中任一項所述的方法，其中所述第一劑量在所述間歇性時間表的第一天（D1）投予，並且其中所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的每個後續一天確定所述受試者的所述第一SHP2抑制劑的血漿濃度值。

【請求項13】如請求項12所述的方法，其中在血漿濃度值小於所述受試者的磷酸化細胞外信號調節激酶（ERK）（pERK）的EC_{50}值之後的第二天投予所述第二劑量。

【請求項14】 如請求項13所述的方法，其中所述pERK的EC_{50}值是預先確定值或量測值。

【請求項15】 如請求項12-14中任一項所述的方法，其中所述第二劑量在所述間歇性時間表的第四天（D4）投予。

【請求項16】 如請求項1-9中任一項所述的方法，其中所述間歇性時間表的疊代是7天。

【請求項17】 如請求項1-4中任一項所述的方法，其中所述第一劑量在所述

間歇性時間表的第一天（D1）投予，其中所述第二劑量在所述間歇性時間表的第二天（D2）投予，其中所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的每個後續一天確定所述受試者的所述第一SHP2抑制劑的第一血漿濃度值和所述第二SHP2抑制劑的第二血漿濃度值，並且其中在所述第一血漿濃度值或所述第二血漿濃度值小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予後續劑量的後續SHP2抑制劑。

【請求項18】如請求項17所述的方法，其中在所述第一血漿濃度值和所述第二血漿濃度值各自小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予所述後續劑量的所述後續SHP2抑制劑。

【請求項19】如請求項17或18所述的方法，所述方法進一步包括在所述間歇性時間表的第三天（D3）投予第三劑量的第三SHP2抑制劑並且在所述間歇性時間表的第四天（D4）投予第四劑量的第四SHP2抑制劑，以及在所述間歇性時間表的每個後續一天確定所述受試者的所述第三SHP2抑制劑的第三血漿濃度值和所述第四SHP2抑制劑的第四血漿濃度值，其中在所述第一血漿濃度值、所述第二血漿濃度值、所述第三血漿濃度值或所述第四血漿濃度值小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予所述後續劑量的所述後續SHP2抑制劑。

【請求項20】如請求項19所述的方法，其中在所述第一血漿濃度值、所述第二血漿濃度值、所述第三血漿濃度值和所述第四血漿濃度值各自小於所述受試者的pERK的EC_{50}值之後的第二天投予所述後續劑量的所述後續SHP2抑制劑。

【請求項21】如請求項17-20中任一項所述的方法，其中所述pERK的EC_{50}值是預先確定值或量測值。

【請求項22】 如請求項17-21中任一項所述的方法，其中所述間歇性時間表的完整疊代是7天。

【請求項23】 如請求項17-22中任一項所述的方法，其中所述後續劑量在第八天（D8）投予。

【請求項24】 如請求項19-22中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的兩種或更多種是相同的。

【請求項25】 如請求項19-22中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的三種或更多種是相同的。

【請求項26】 如請求項19-22中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的四種或更多種是相同的。

【請求項27】 如請求項19-22中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑是相同的。

【請求項28】 如請求項19-22中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑是不同的。

【請求項29】 如請求項17-28中任一項所述的方法，其中第一疊代包括所述第一劑量和所述第二劑量，並且其中所述後續劑量是第二或後續疊代的所述第

一劑量。

【請求項30】 如請求項19-28中任一項所述的方法，其中第一疊代包括所述第一劑量、所述第二劑量、所述第三劑量和所述第四劑量，並且其中所述後續劑量是第二或後續疊代的所述第一劑量。

【請求項31】如請求項16所述的方法，其中所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次完整疊代。

【請求項32】 如請求項17-30中任一項所述的方法，其中所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次完整疊代。

【請求項33】如請求項1-32中任一項所述的方法，其中所述方法進一步包括投予第二治療劑。

【請求項34】如請求項33所述的方法，其中所述第二治療劑包含第二細胞增殖抑制劑。

【請求項35】如請求項33或34所述的方法，其中所述第二治療劑包含絲裂原啟動蛋白激酶激酶（MEK）抑制劑。

【請求項36】如請求項35所述的方法，其中所述第二治療劑包含考比替尼。

【請求項37】如請求項33或34所述的方法，其中所述第二治療劑包含大鼠肉瘤（RAS）抑制劑。

【請求項38】如請求項37所述的方法，其中所述RAS抑制劑抑制Kristen大鼠肉瘤（KRAS）、神經母細胞瘤RAS（NRAS）和Harvey大鼠肉瘤（HRAS）中的一種或多種。

【請求項39】如請求項37所述的方法，其中所述RAS抑制劑抑制Kristen大鼠

肉瘤（KRAS）、神經母細胞瘤RAS（NRAS）和Harvey大鼠肉瘤（HRAS）。

【請求項40】 如請求項33或34所述的方法，其中所述第二治療劑包含KRAS抑制劑。

【請求項41】如請求項37-40中任一項所述的方法，其中所述RAS抑制劑是非共價抑制劑。

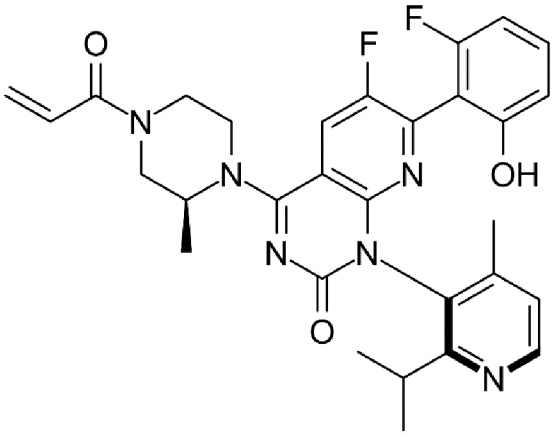
【請求項42】如請求項37-40中任一項所述的方法，其中所述RAS抑制劑是共價抑制劑。

【請求項43】如請求項37-42中任一項所述的方法，其中所述RAS抑制劑抑制啟動的或鳥嘌呤三磷酸（GTP）結合形式的RAS。

【請求項44】如請求項37-42中任一項所述的方法，其中所述RAS抑制劑抑制失活的或鳥嘌呤二磷酸（GDP）結合形式的RAS。

【請求項45】 如請求項40-44中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑包含$KRAS^{G12C}$抑制劑。

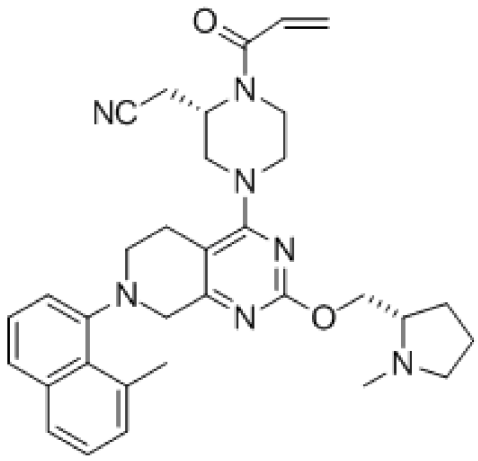
【請求項46】 如請求項40-45中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑包含



（AMG 510）。

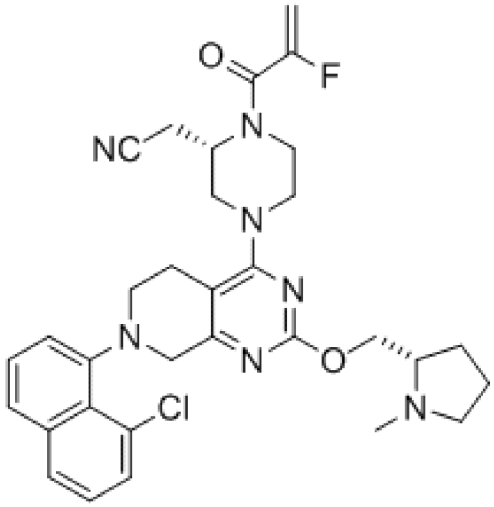
【請求項47】 如請求項40-45中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑包

含



（MRTX1257）。

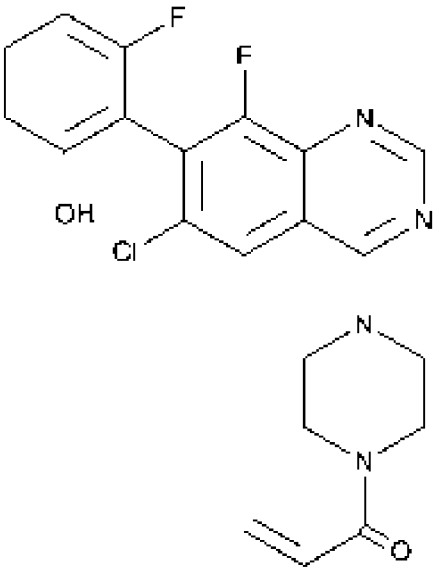
【請求項48】 如請求項40-45中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑包含



（MRTX849）。

【請求項49】 如請求項40-45中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑包含ARS 3248或JNJ-74699157。

【請求項50】 如請求項40-45中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑包含



（ARS 1620）。

【請求項51】 如請求項33-50中任一項所述的方法，其中所述方法包括投予第一劑量的所述第二治療劑和第二劑量的所述第二治療劑，並且其中所述第一劑量的所述第二治療劑和所述第二劑量的所述第二治療劑根據間歇性時間表投予。

【請求項52】 如請求項33-51中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的一種或多種、和所述第二治療劑同時投予。

【請求項53】 如請求項33-51中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的一種或多種、和所述第二治療劑不同時投予。

【請求項54】 如請求項33-53中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。

【請求項55】 如請求項33-53中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。

【請求項56】 如請求項33-55中任一項所述的方法，其中所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。

【請求項57】 如請求項33-55中任一項所述的方法，其中所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。

【請求項58】 如請求項33-57中任一項所述的方法，其中所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。

【請求項59】 如請求項33-57中任一項所述的方法，其中所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。

【請求項60】 如請求項33-59中任一項所述的方法，其中所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。

【請求項61】 如請求項33-59中任一項所述的方法，其中所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。

【請求項62】 如請求項33-61中任一項所述的方法，其中所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑同時投予。

【請求項63】 如請求項33-61中任一項所述的方法，其中所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑和所述第二治療劑不同時投予。

【請求項64】 如請求項33-51或53中任一項所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑、所述第二SHP2抑制劑、所述第三SHP2抑制劑、所述第四SHP2抑制劑和所述後續SHP2抑制劑中的一種或多種、和所述第二治療劑依序投予。

【請求項65】 如請求項64所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。

【請求項66】如請求項64所述的方法，其中所述第二治療劑在所述第一SHP2抑制劑或所述第一劑量的SHP2抑制劑之前投予。

【請求項67】 如請求項64-66中任一項所述的方法，其中所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。

【請求項68】 如請求項64-66中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑在所述第二SHP2抑制劑或所述第二劑量的SHP2抑制劑之前投予。

【請求項69】 如請求項64-68中任一項所述的方法，其中所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。

【請求項70】 如請求項64-68中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑在所述第三SHP2抑制劑或所述第三劑量的SHP2抑制劑之前投予。

【請求項71】 如請求項64-70中任一項所述的方法，其中所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。

【請求項72】 如請求項64-70中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑在所述第四SHP2抑制劑或所述第四劑量的SHP2抑制劑之前投予。

【請求項73】 如請求項64-72中任一項所述的方法，其中所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑在所述第二治療劑之前投予。

【請求項74】 如請求項64-72中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑在所述後續SHP2抑制劑或所述後續劑量的SHP2抑制劑之前投予。

【請求項75】 如請求項33-74中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的D1投予，並且其中所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第二劑量的所述第二治療

劑在所述間歇性時間表的不同天投予。

【請求項76】 如請求項75所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。

【請求項77】 如請求項75所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。

【請求項78】 如請求項33-74中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的D1投予，並且其中所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第一劑量的第三治療劑在所述間歇性時間表的不同天投予。

【請求項79】 如請求項78所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。

【請求項80】 如請求項78所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。

【請求項81】 如請求項78-80中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑和所述第三治療劑是相同的。

【請求項82】 如請求項78-80中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑和所述第三治療劑是不同的。

【請求項83】 如請求項33-74中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的不同天投予，並且其中所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第二劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的同一天投予。

【請求項84】 如請求項83所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。

【請求項85】 如請求項83所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。

【請求項86】 如請求項33-74中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述SHP2抑制劑和第一劑量的所述第二治療劑在所述間歇性時間表的不同天投予，並且其中所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑和第一劑量的第三治療劑在所述間歇性時間表的同一天投予。

【請求項87】 如請求項86所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是相同的。

【請求項88】 如請求項86所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑和所述第二SHP2抑制劑是不同的。

【請求項89】 如請求項86-88中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑和所述第三治療劑是相同的。

【請求項90】 如請求項86-88中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑和所述第三治療劑是不同的。

【請求項91】 如請求項33-90中任一項所述的方法，其中所述間歇性時間表的疊代是7天。

【請求項92】 如請求項33-91中任一項所述的方法，其中所述方法包括投予所述間歇性時間表的至少一次完整疊代。

【請求項93】 如請求項33-91中任一項所述的方法，其中所述方法包括投予

所述間歇性時間表的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次完整疊代。

【請求項94】如請求項1-93中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑是變構SHP2抑制劑。

【請求項95】如請求項94所述的方法，其中所述受試者具有SHP2突變，並且其中所述SHP2突變對變構SHP2抑制劑敏感。

【請求項96】如請求項95所述的方法，其中所述SHP2突變包含F285S、L262R、S189A、D61G、E69K、T73I和Q506P中的一種或多種。

【請求項97】如請求項95所述的方法，其中所述SHP2突變包含F285S、L262R和S189A中的一種或多種。

【請求項98】如請求項95所述的方法，其中所述SHP2突變包含D61G。

【請求項99】如請求項95所述的方法，其中所述SHP2突變包含E69K、T73I和Q506P中的一種或多種。

【請求項100】如請求項95-99中任一項所述的方法，其中所述受試者不具有對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變。

【請求項101】如請求項100所述的方法，其中所述對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變包含E76K、P491S和S502P中的一種或多種。

【請求項102】如請求項100所述的方法，其中所述對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變包含E76K或P491S。

【請求項103】如請求項100所述的方法，其中所述對變構SHP2抑制劑具有抗性的SHP2突變包含S502P。

【請求項104】如請求項1-103中任一項所述的方法，其中在投予所述第一劑

量的SHP2抑制劑之前，所述受試者已被鑒定為具有所述SHP2突變。

【請求項105】如請求項1-103中任一項所述的方法，其中在投予所述第一劑量的SHP2抑制劑之前，所述受試者已被鑒定為處於發展由所述SHP2突變引起的疾病或障礙的風險。

【請求項106】如請求項1-103中任一項所述的方法，其中在投予所述第一劑量的SHP2抑制劑之前，所述受試者已被鑒定為患有由所述SHP2突變引起的疾病或障礙。

【請求項107】如請求項104-106中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑是第一SHP2抑制劑、第二SHP2抑制劑、第三SHP2抑制劑、第四SHP2抑制劑或後續SHP2抑制劑。

【請求項108】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含

(i) SHP099；

(ii) 式 I、式 II、式 III、式 1-VI、式 I-V2、式 I-W、式 i-X、式 I-Y、式 I-Z、式 IV、式 V、式 VI、式 IV-X、式 IV-Y、式 1V-Z、式 VII、式 VIII、式 IX 和式 X 中任一種的變構 SHP2 抑制劑化合物；

(iii) TNO155；

(iv) JAB-3068；

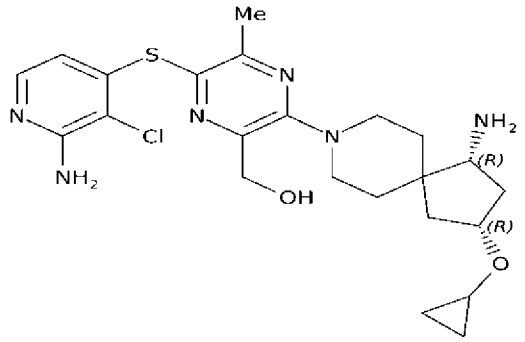
(v) 本文公開的來自表 1 的化合物；

(vi) 本文公開的來自表 2 的化合物；

(vii) RLY-1971；或

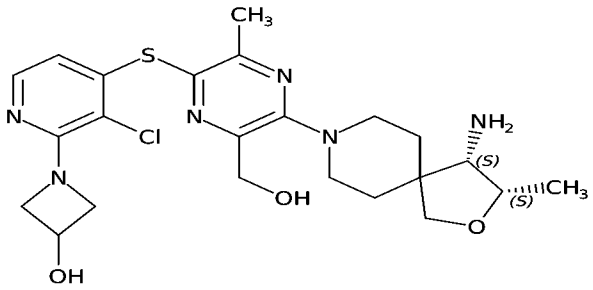
(viii) 其組合。

【請求項109】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



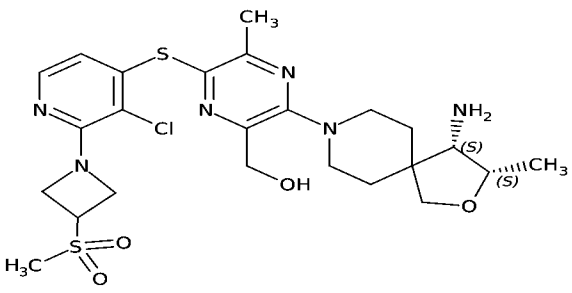
。

【請求項110】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



。

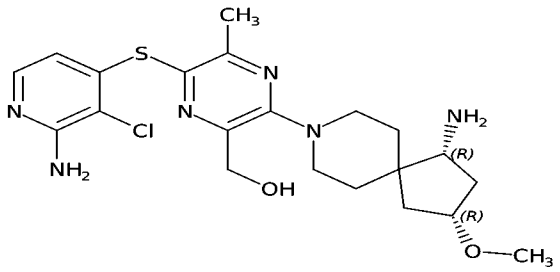
【請求項111】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



。

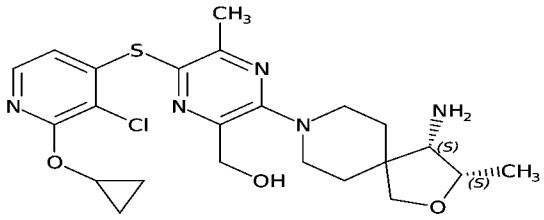
【請求項112】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包

含



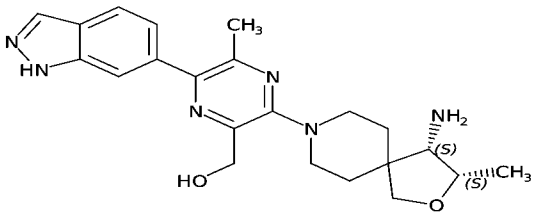
。

【請求項113】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



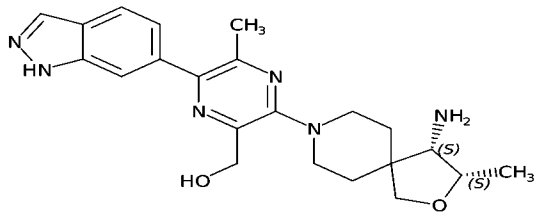
。

【請求項114】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



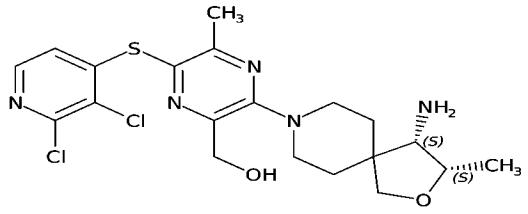
。

【請求項115】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



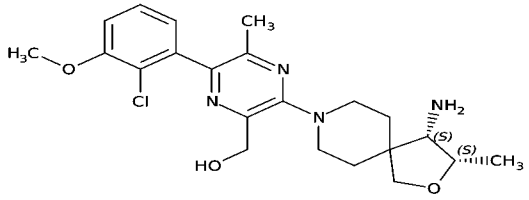
。

【請求項116】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



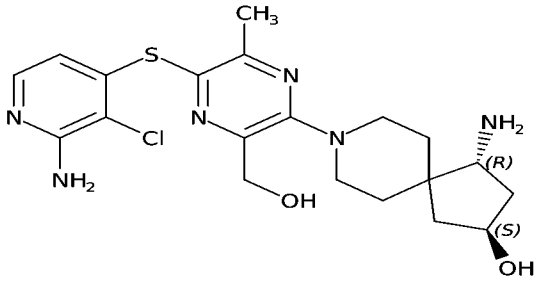
。

【請求項117】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



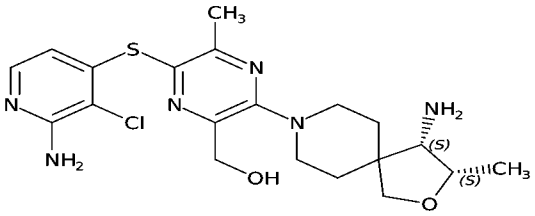
。

【請求項118】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



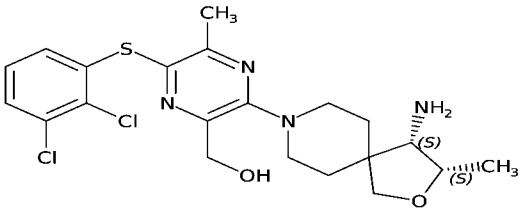
。

【請求項119】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



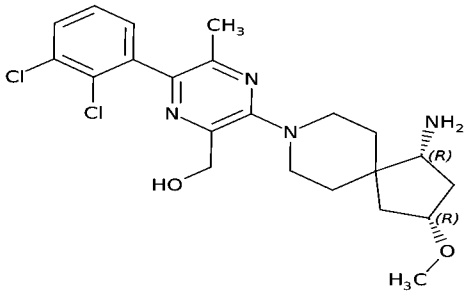
。

【請求項120】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



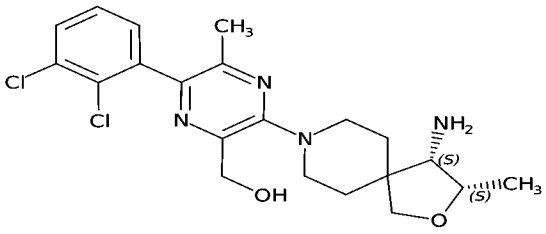
。

【請求項121】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



。

【請求項122】如請求項1-107中任一項所述的方法，其中所述SHP2抑制劑包含



。

【請求項123】如請求項1-122中任一項所述的方法，其中所述受試者進一步包含大鼠肉瘤（RAS）信號傳導途徑的組分中的突變。

【請求項124】如請求項123所述的方法，其中所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變發生在KRAS、神經纖維瘤蛋白1（NF1）、或絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶B-raf（BRAF）中。

【請求項125】如請求項123或124所述的方法，其中所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變包含在KRAS的位置12處半胱胺酸（C）對甘胺酸（G）的取代（$KRAS^{G12C}$）。

【請求項126】如請求項123或124所述的方法，其中所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變包含KRAS擴增（$KRAS^{擴增}$）。

【請求項127】如請求項123-126中任一項所述的方法，其中所述RAS信號傳

導途徑的所述組分中的所述突變包含NF1的功能喪失（LOF）突變（$NF1^{LOF}$）。

【請求項128】如請求項123-127中任一項所述的方法，其中所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變包含BRAF的3類突變體（$BRAF^{3類}$）。

【請求項129】如請求項123-128中任一項所述的方法，其中所述RAS信號傳導途徑的所述組分中的所述突變不包含在BRAF的位置600處麩胺酸（E）對纈胺酸（V）的取代。

【請求項130】如請求項123-128中任一項所述的方法，其中所述疾病或障礙是腫瘤。

【請求項131】如請求項130所述的方法，其中所述腫瘤是惡性腫瘤。

【請求項132】如請求項131所述的方法，其中所述腫瘤是癌症。

【請求項133】如請求項132所述的方法，其中所述腫瘤是轉移性的。

【請求項134】如請求項132所述的方法，其中所述癌症是轉移性的。

【請求項135】如請求項131-134中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的一個或兩個肺中具有原發性表現。

【請求項136】如請求項131-135中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的一個或兩個肺中具有繼發性表現。

【請求項137】如請求項131-136中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症是非小細胞肺癌。

【請求項138】如請求項131-136中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者中表現出腦轉移。

【請求項139】如請求項131-135中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述

癌症在所述受試者的胰腺中具有原發性表現。

【請求項140】 如請求項131-134或139中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的胰腺中具有繼發性表現。

【請求項141】 如請求項131-134中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的大腸、小腸、胃、膀胱、腎、結腸或直腸中的一個或多個中具有原發性表現。

【請求項142】 如請求項131-135或141中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者的大腸、小腸、胃、膀胱、腎、結腸或直腸中的一個或多個中具有繼發性表現。

【請求項143】 如請求項131-135中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者中具有作為肉瘤的原發性表現。

【請求項144】 如請求項131-135或143中任一項所述的方法，其中所述腫瘤或所述癌症在所述受試者中具有作為肉瘤的繼發性表現。

【請求項145】 如請求項1-144中任一項所述的方法，其中所述受試者是人。

【請求項146】如請求項1-145中任一項所述的方法，其中所述受試者是女性。

【請求項147】如請求項1-145中任一項所述的方法，其中所述受試者是男性。

【請求項148】 如請求項1-147中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑包含治療有效量的SHP2抑制劑。

【請求項149】 如請求項1-147中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述SHP2抑制劑各自包含治療有效量的所述

SHP2抑制劑。

【請求項150】如請求項7-147中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述第三SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述第四SHP2抑制劑包含治療有效量的SHP2抑制劑。

【請求項151】如請求項7-147中任一項所述的方法，其中所述第一劑量的所述SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述第三SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述第四SHP2抑制劑各自包含治療有效量的SHP2抑制劑。

【請求項152】如請求項148或149所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項153】如請求項148或149所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑各自降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項154】如請求項148或149所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑的組合降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項155】如請求項150或151所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項156】 如請求項150或151所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑各自降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項157】 如請求項150或151所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑的組合降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項158】如請求項1-157中任一項所述的方法，其中治療包括降低所述受試者的腫瘤負荷。

【請求項159】 如請求項148或149所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項160】 如請求項148或149所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑各自減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項161】 如請求項148或149所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑和所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑的組合減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項162】 如請求項150或151所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述

SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項163】 如請求項150或151所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑各自減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項164】 如請求項150或151所述的方法，其中所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑和所述第四劑量的所述SHP2抑制劑的組合減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項165】如請求項1-164中任一項所述的方法，其中治療包括減少所述受試者中RAS信號傳導途徑的組分的啟動。

【請求項166】如請求項159-165中任一項所述的方法，其中減少RAS信號傳導途徑的組分的啟動包括減少ERK的磷酸化。

【請求項167】如請求項1-166中任一項所述的方法，其中全身性投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑。

【請求項168】如請求項167所述的方法，其中口服投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑或所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑。

【請求項169】如請求項7-166中任一項所述的方法，其中全身性投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑。

【請求項170】如請求項169所述的方法，其中口服投予所述第一劑量的所述第一SHP2抑制劑、所述第二劑量的所述第二SHP2抑制劑、所述第三劑量的所述SHP2抑制劑或所述第四劑量的所述SHP2抑制劑。

【請求項171】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是至少10毫克（mg）、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg或至少之間的任何數量的mg。

【請求項172】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量在10 mg與300 mg之間，包括端點。

【請求項173】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是至少80 mg。

【請求項174】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是約80 mg。

【請求項175】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是80 mg。

【請求項176】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是至少140 mg。

【請求項177】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是約140 mg。

【請求項178】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是140 mg。

【請求項179】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是至少200 mg。

【請求項180】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是約200 mg。

【請求項181】如請求項167或168所述的方法，其中所述第一SHP2抑制劑的第一劑量或所述第二SHP2抑制劑的第二劑量是200 mg。

【請求項182】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以以下劑量投予：至少10毫克（mg）、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg或至少之間的任何數量的mg。

【請求項183】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以在10 mg與300 mg之間，包括端點，的劑量投予。

【請求項184】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以至少20 mg、40 mg、60 mg、80 mg或至少在20 mg與80 mg之間的任何數量的mg的劑量投予。

【請求項185】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以在20 mg與80 mg之間，包括端點，的劑量投予。

【請求項186】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以20 mg的劑量投予。

【請求項187】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以40 mg的劑量投予。

【請求項188】 如請求項33-181中任一項所述的方法，其中所述第二治療劑以60 mg的劑量投予。

【發明圖式】

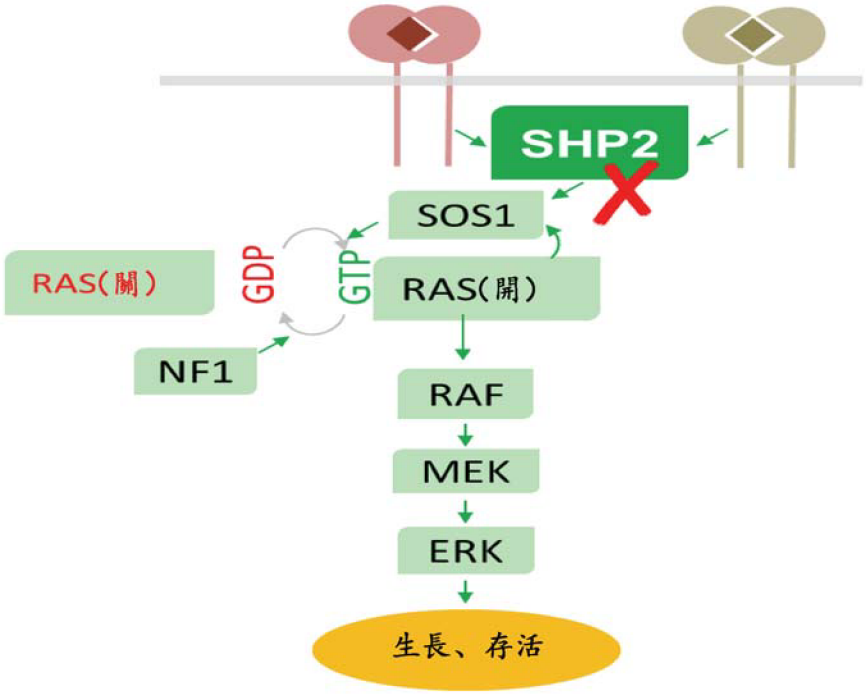
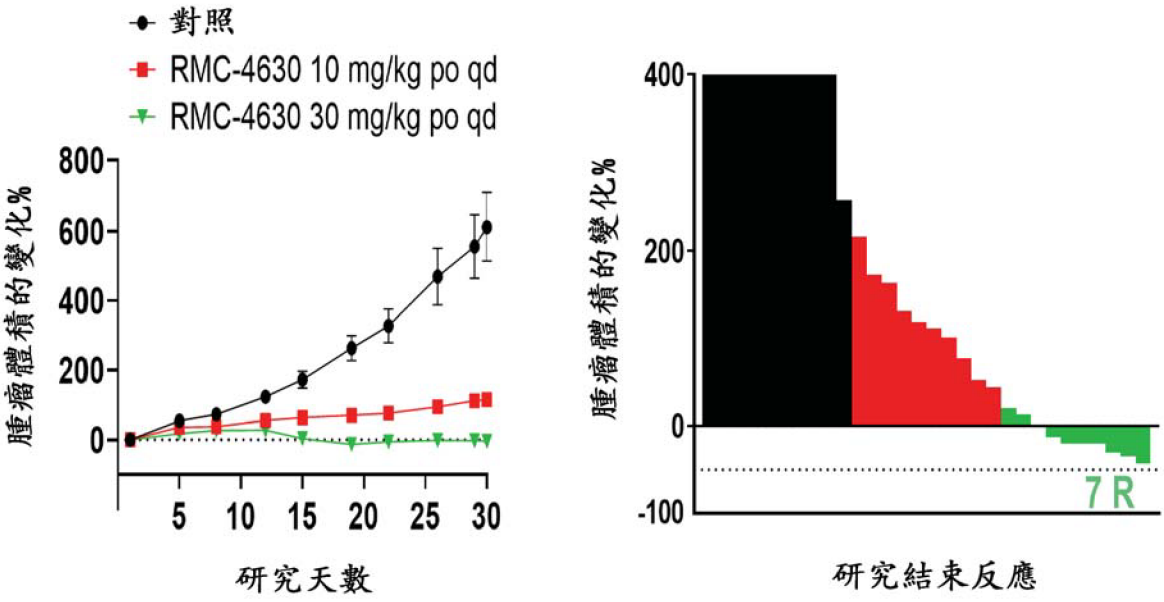


圖1

RMC-4630驅動KRAS^{G12C}突變型NSCLC臨床前PDX模型中的停滯和消退



LUN092 NSCLC PDX (KRAS^{G12C})

圖2

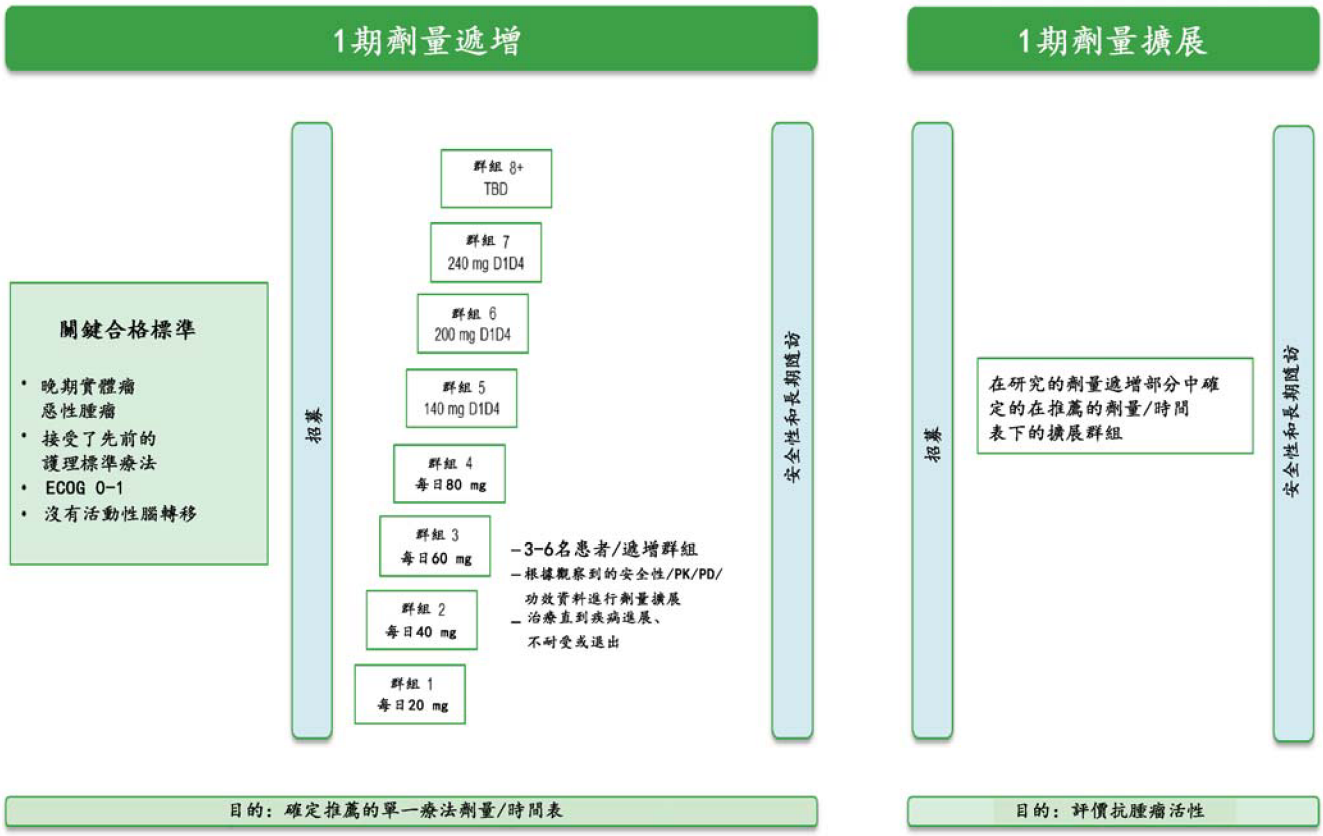

1期劑量遞增
關鍵合格標準
• 晚期實體瘤惡性腫瘤
• 接受了先前的護理標準療法
• ECOG 0-1
• 沒有活動性腦轉移
招募
群組 8+ TBD
群組 7 240 mg D1D4
群組 6 200 mg D1D4
群組 5 140 mg D1D4
群組 4 每日80 mg
群組 3 每日60 mg
群組 2 每日40 mg
群組 1 每日20 mg
–3-6名患者/遞增群組
–根據觀察到的安全性/PK/PD/功效資料進行劑量擴展
–治療直到疾病進展、不耐受或退出
安全性和長期隨訪
目的：確定推薦的單一療法劑量/時間表
1期劑量擴展
招募
在研究的劑量遞增部分中確定的在推薦的劑量/時間表下的擴展群組
安全性和長期隨訪
目的：評價抗腫瘤活性

圖3

患者基線特徵

劑量群組	全部 (N=63)
被給藥的患者的數量	63 (100%)
20 mg QD	12 (19%)
40 mg QD	13 (20.6%)
60 mg QD	18 (28.6%)
80 mg QD	6 (9.5%)
140 mg間歇性D1, D4	8 (12.7%)
200 mg間歇性D1, D4	6 (9.5%)

基線特徵	全部 (n=63)
年齡，中位（範圍），歲	64 (34-84)
男性（%）	35 (55.6%)
癌症類型	
肺（%）	29 (46%)
結腸和/或直腸（%）	17 (27%)
其他（%）	17 (27%)
ECOG	
0	20 (31.7%)
1	43 (68.3%)
先前癌症療法的數量，中位（範圍）	4 (1-11)

圖4

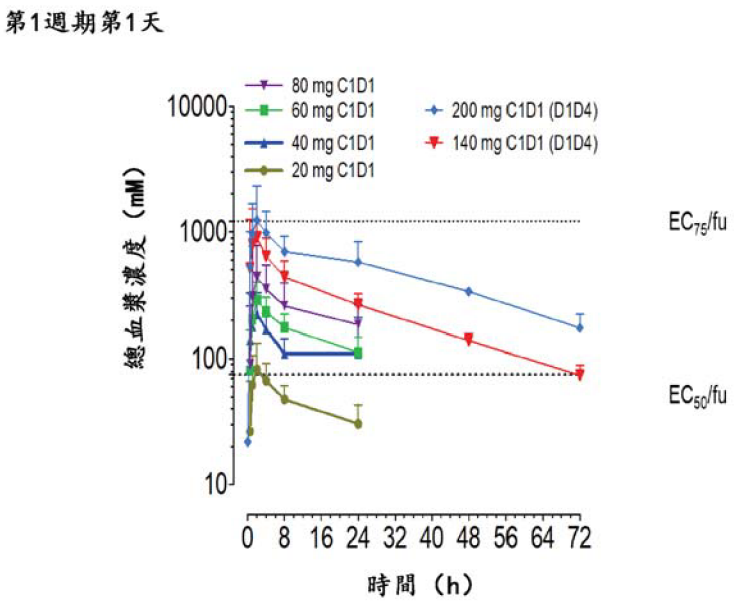
資料證明間歇性時間表比每日時間表的耐受性好

在≥10%患者中報告的相關不良事件	每日時間表 (N=49)		間歇性時間表 (N=14)	
	任何級別	級別 ≥3	任何級別	級別 ≥ 3
血小板減少症*	14 (28.6%)	7 (14.3%)	5 (35.7%)	0
腹瀉	12 (24.5%)	1 (2.0%)	3 (21.4%)	0
貧血**	11 (22.4%)	6 (12.2%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)
水腫***	9 (18.4%)	1 (2.0%)	4 (28.6%)	0
天門冬胺酸轉胺酶 ↑	8 (16.3%)	2 (4.1%)	1 (7.1%)	0
疲勞	8 (16.3%)	0	5 (35.7%)	1 (7.1%)
高血壓	7 (14.3%)	4 (8.2%)	1 (7.1%)	0
噁心	6 (12.2%)	0	1 (7.1%)	0
丙胺酸轉胺酶 ↑	5 (10.2%)	2 (4.1%)	1 (7.1%)	0
口幹	5 (10.2%)	0	2 (14.3%)	0
腹脹	1 (2.0%)	0	2 (14.3%)	1 (7.1%)
血肌酸磷酸激酶 ↑	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (14.3%)	0
中性粒細胞減少症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (14.3%)	0

*包括血小板計數減少
**包括血紅蛋白減少
***公司定義的MedDRA查詢（CMQ）包括眼瞼水腫、面部水腫、全身性水腫、唇部水腫、水腫、外周水腫、眶周水腫和外周腫脹。

圖5

持續高於針對$KRAS^{G12C}$腫瘤的pERK EC_{50}的血漿濃度

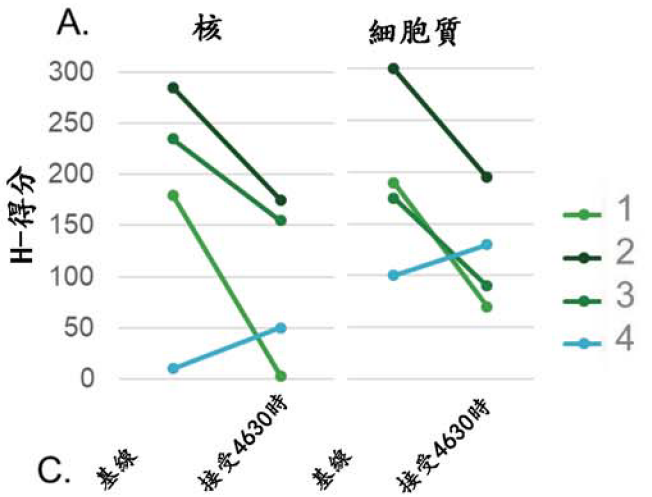


EC_{50}/fu = 針對NCI-H358體內pERK抑制的EC_{50}的總濃度的等效量
EC_{75}/fu = 針對NCI-H358體內pERK抑制的EC_{75}的總濃度的等效量

圖6

在接受RMC-4630時腫瘤中的pERK抑制

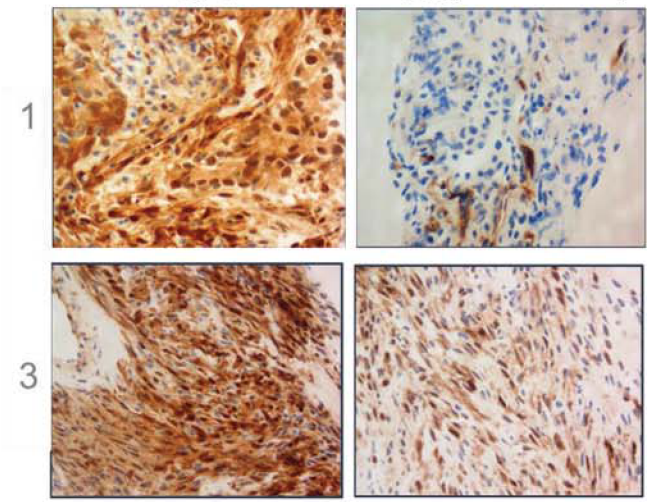
腫瘤pERK染色



C.

患者#	腫瘤	突變	劑量
1	肺	G12V	每日20 mg
2	胰腺	G12V	每日20 mg
3	肉瘤	NF1LOF	每日40 mg
4*	肺	G12C	每日60 mg

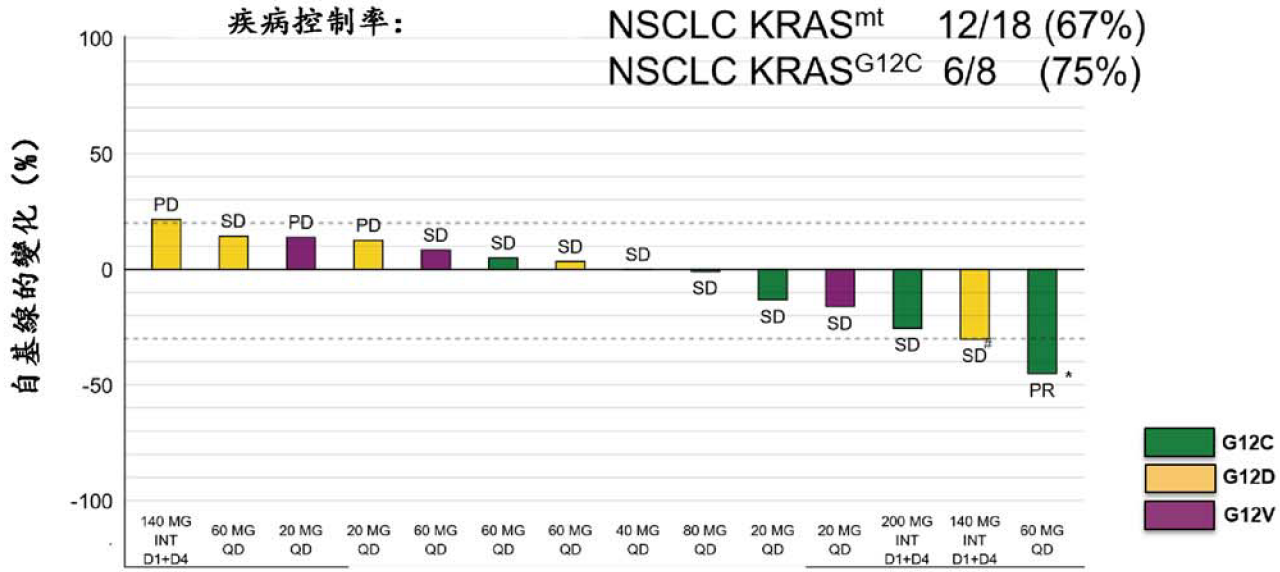
在60X下拍攝的圖片
pERK染色為褐色



在四名患者上獲得的配對的可評價的腫瘤活檢
*患者在“治療時”活檢之前保持了8天劑量，
從而可能導致PD活性的缺乏

圖7

腫瘤負荷自基線的最佳變化
具有任何KRAS突變的NSCLC



呈現了功效可評價群體（N = 18）的資料，所述功效可評價群體定義為具有基線和至少一次基線後掃描的參與者或者在首次基線後掃描前死亡或具有臨床進展的參與者。
四名患者在此附圖中未呈現：2名患者在第一掃描之前具有臨床進展，1名患者沒有針對靶病變之一的量測，但由於新的病變而進展，並且1名患者在資料提取時在資料庫中腫瘤量測缺失。

*經證實的PR # 未證實的PR

圖8

具有經證實的PR的患者的代表性放射反應

64歲女性，診斷為患有$KRAS^{G12C}$ NSCLC，4種先前療法

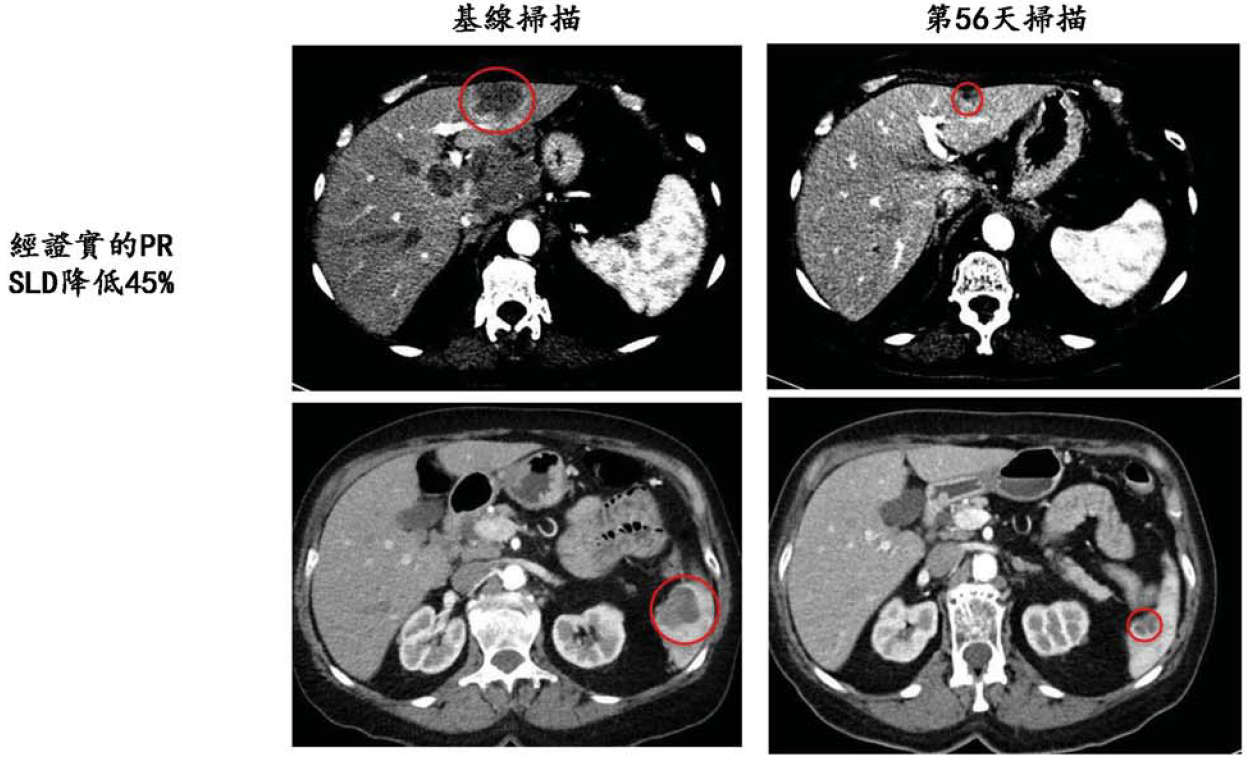


圖9

110100491
C235063DA.pdf
表單編號 A0202

人口統計學和疾病特徵 – 間歇性時間表

	140 mg D1,D4 (n=8)	200 mg D1,D4 (n=6)
年齡，中位（範圍）	63 (47-82)	69 (42-77)
男性（%）	4 (50.0%)	4 (66.7%)
癌症類型		
肺（%）	5 (62.5%)	3 (50.0%)
結腸和/或直腸（%）	0	1 (16.7%)
其他（%）	3 (37.5%)	2 (33.3%)
先前癌症療法的數量，中位（範圍）	6.5 (5-8)	N/A
預測的SHP2敏感基因型（$KRAS^{G12C/A}$、$NF1^{LOF}$、$BRAF^{3類}$）	3 (37.5%)	2 (33.3%)
其他RTK-RAS-MAPK途徑失常	4 (50.0%)	1 (16.7%)
沒有RTK-RAS-MAPK途徑失常	1 (12.5%)	0
未知	0	3 (50.0%)

圖10

在超過15%的被給藥的患者中發生的按級別的相關AE – 間歇性時間表

D1, D4 (N=14)

優選項	任何級別	1級	2級	3級	4級
疲勞	6 (42.9%)	5 (35.7%)	0	1 (7.1%)	0
貧血*	5 (35.7%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	0
水腫***	5 (35.7%)	5 (35.7%)	0	0	0
血小板減少症**	5 (35.7%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	0	0
呼吸困難	4 (28.6%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0
腹脹	3 (21.4%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
咳嗽	3 (21.4%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0	0
腹瀉	3 (21.4%)	3 (21.4%)	0	0	0
口幹	3 (21.4%)	3 (21.4%)	0	0	0

*包括血紅蛋白計數減少
**包括血小板減少
***RevMed水腫MedDRA CMQ由以下組成：眼瞼水腫、面部水腫、全身性水腫、唇部水腫、水腫、外周水腫、眶周水腫、外周腫脹

圖11

110100491
C235063DA.pdf
表單編號 A0202
第12頁，共36頁(發明圖式)
202140011

藥動學 – 間歇性時間表

研究	時間表	劑量	週期	天數	N (Cmax/ AUC)	PK參數 [均值(CV%)]					
						C_{max}	中位T_{max} (範圍)	AUC_{0-24}	平均累積 (AUC比率)	AUC_{0-72}	中位$t_{1/2}$ (範圍)
						μM	h	μM*h		μM*h	h
小鼠功效		10 mg/kg				0.98		6.44		NA	NA
		20 mg/kg				3.4		11.7			
RMC-4630-01	每週兩次 (D1D4)	140 mg	1	1	4/4	1.08 (48)	1.5 (1-2)	10.6 (37)		18.0 (28)	25 (23-33)
			1	15	4/4	0.829 (36)	3 (2-4)	11.3 (18)	1.1	NA	NA
		200 mg	1	1	4/4	1.50 (59)	2 (1-8)	19.7 (47)		36.0 (39)	28 (22-37)
			1	15	3/3	1.24 (20)	4 (1-8)	21.8 (35)	1.1	NA	NA

在C1D15時，僅在給藥後最多24 h收集PK樣品

圖12

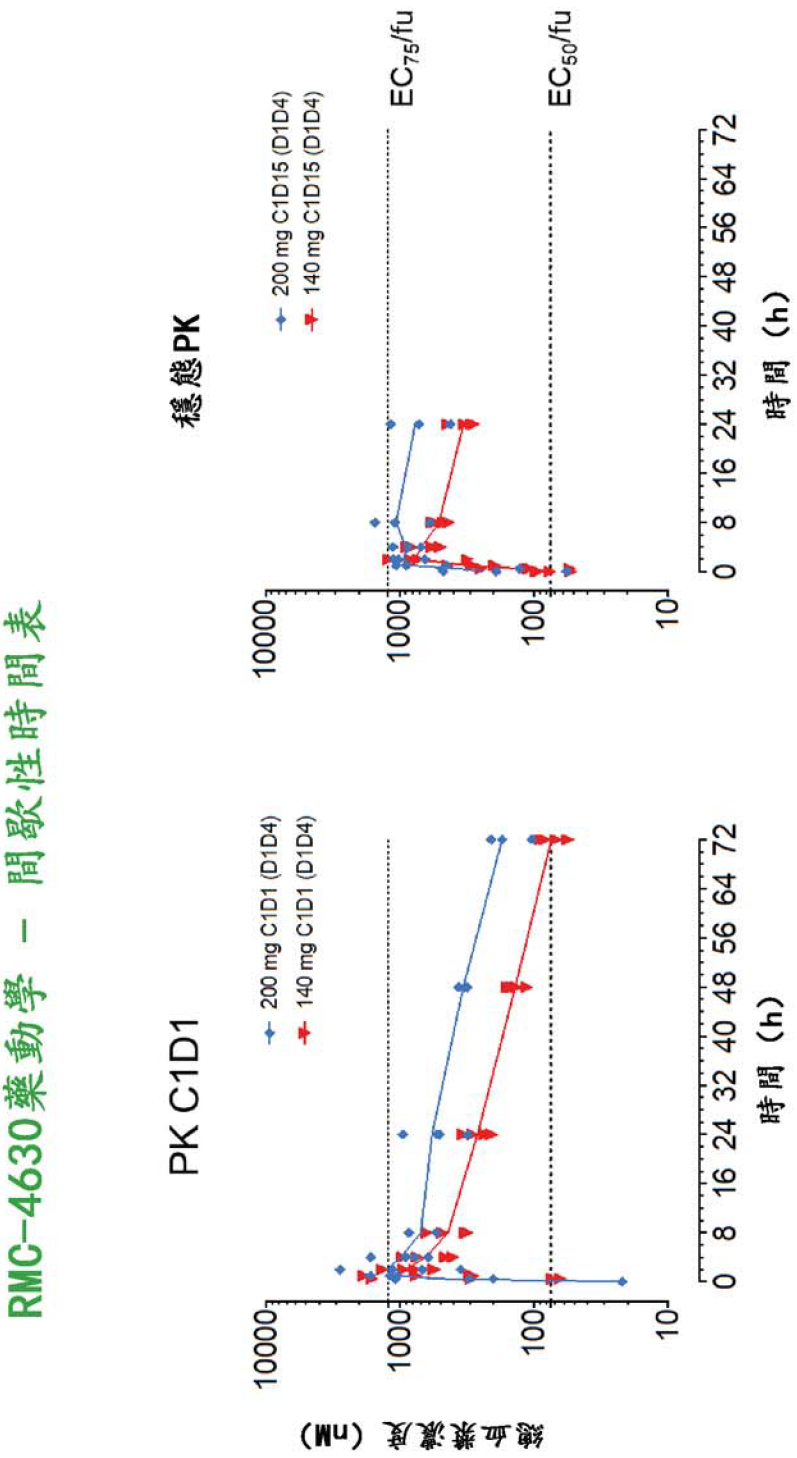

RMC-4630藥動學 – 間歇性時間表
PK C1D1
穩態PK
200 mg C1D1 (D1D4)
140 mg C1D1 (D1D4)
200 mg C1D15 (D1D4)
140 mg C1D15 (D1D4)
EC75/fu
EC50/fu
總血藥濃度 (nM)
10000
1000
100
10
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72
時間 (h)

圖13

110100491 C235063DA.pdf 表單編號 A0202

人口統計學和疾病特徵 – 每日給藥

N=49	20 mg (n=12)	40 mg (n=13)	60 mg (n=18)	80 mg (n=6)
年齡，中位（範圍）	62.5 (34-76)	65.0 (45- 84)	60.5 (47-82)	62.0 (40-75)
男性	9 (75.0%)	8 (61.5%)	9 (50.0%)	1 (16.7%)
癌症類型				
肺	6 (50.0%)	4 (30.8%)	10 (55.6%)	1 (16.7%)
結腸和/或直腸	3 (25.0%)	5 (38.5%)	5 (27.8%)	3 (50.0%)
其他	3 (25.0%)	4 (30.8%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)
先前癌症療法的數量，中位（範圍）	3.5 (1-11)	4.0 (2-10)	5.0 (1-8)	4.5 (1-8)
≥3種先前方案	10 (83.3%)	11 (84.6%)	8 (44.4%)	3 (50.0%)

圖14

相關3-4級AE - 每日給藥

QD (N=49)

優選項	3級	4級
血小板減少症*	6 (12.2%)	1 (2.0%)
腹瀉	1 (2.0%)	0
貧血**	6 (12.2%)	0
水腫***	1 (2.0%)	0
AST升高	1 (2.0%)	1 (2.0%)
高血壓	4 (8.2%)	0
ALT升高	2 (4.1%)	0
呼吸困難	1 (2.0%)	0
味覺障礙	1 (2.0%)	0
血小板計數減少	1 (2.0%)	0
脫水	1 (2.0%)	0
呼吸衰竭	0	2 (4.1%)
血肌酸磷酸激酶升高	0	1 (2.0%)
心電圖QT延長	1 (2.0%)	0
中性粒細胞減少症	1 (2.0%)	0
敗血症	1 (2.0%)	0
肌鈣蛋白升高	1 (2.0%)	0

*包括血小板計數減少。 **包括血紅蛋白減少。

*** RevMed水腫MedDRA CMQ由以下組成：眼瞼水腫、面部水腫、全身性水腫、唇部水腫、水腫、外周水腫、眶周水腫、外周腫脹

圖15

相關SAE – 每日給藥

QD (N=49)

優選項	數量（%）	劑量	級別	結局
脫水	1 (2%)	每日60 mg	2	消退
普遍性水腫（全身性水腫）	1 (2%)	每日80 mg	3	消退
血小板減少症	1 (2%)	每日80 mg	4	未知

注釋：SAE的關聯性如由資助者評估的

圖16

藥動學 – 每日給藥

研究	時間表	劑量	週期	天數	N (Cmax/ AUC)	PK參數 [均值(CV%)]					
						C_{max}	中位T_{max} (範圍)	AUC_{0-24}	平均累積 (AUC比率)	AUC_{0-72}	中位$t_{1/2}$ (範圍)
						μM	h	μM*h		μM*h	h
小鼠功效		10 mg/kg				0.98		6.44			
		30 mg/kg				4.81		22.8			
RMC4630-01	QD	20 mg	1	1	12/11	0.0852 (54)	2 (1-4)	1.06 (40)		NA	NA
			1	22	11/9	0.191 (36)	2 (1-4)	3.19 (37)	3.0		
		40 mg	1	1	13/13	0.267(58)	2 (0.5-24)	3.14(48)			
			1	22	8/8	0.556 (54)	2 (1-8)	10.3 (53)	3.3		
		60 mg	1	1	16/16	0.318 (29)	2 (0.5-8)	3.97(24)			
			1	22	9/9	0.857 (45)	2 (1-8)	14.6 (44)	3.7		
		80 mg	1	1	6/6	0.472 (84)	3 (1-4)	6.03 (56)			
			1	22	2/2	0.844	3 (2-4)	13.9	2.3		

圖17

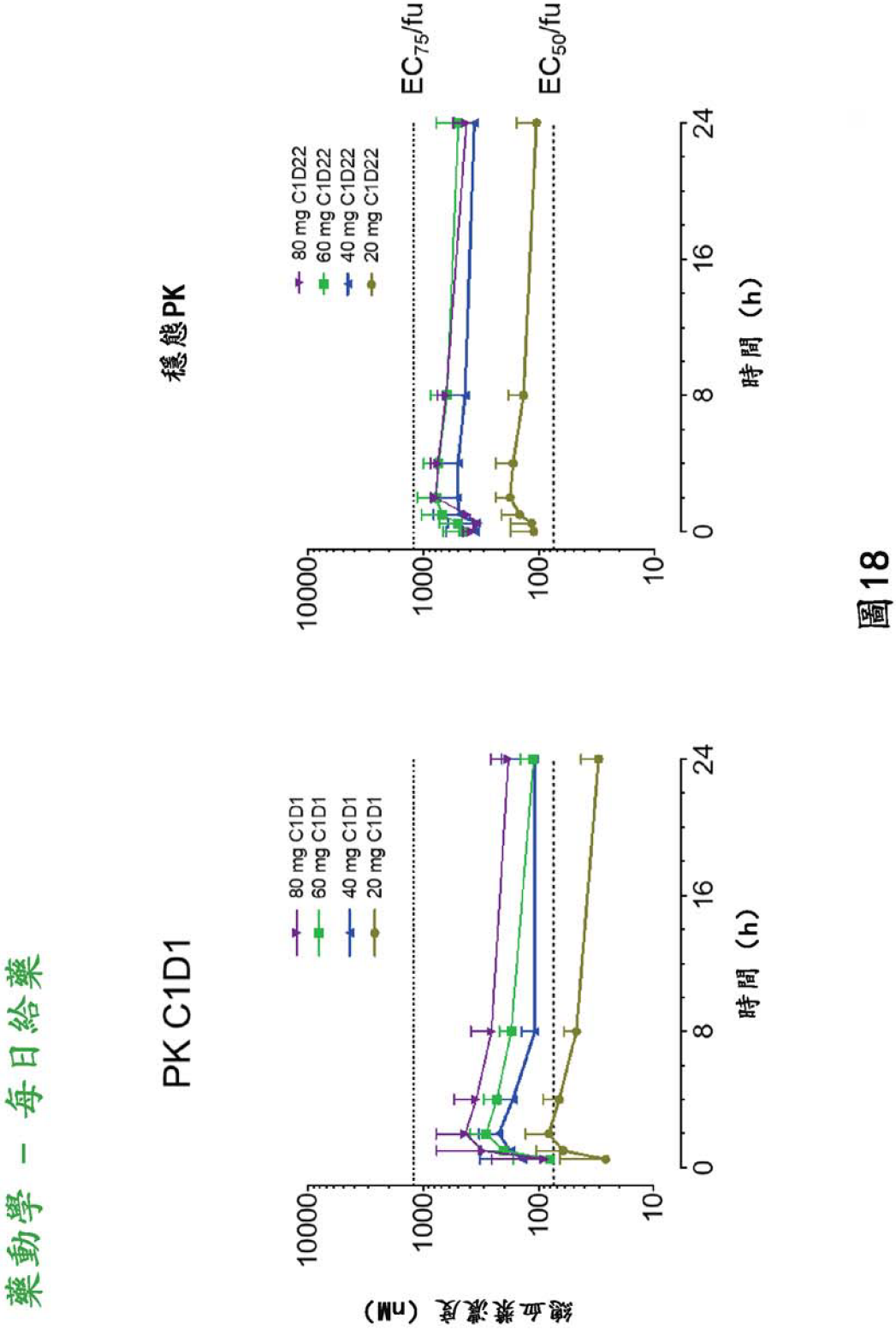

藥動學 – 每日給藥
PK C1D1
穩態PK
80 mg C1D1
60 mg C1D1
40 mg C1D1
20 mg C1D1
80 mg C1D22
60 mg C1D22
40 mg C1D22
20 mg C1D22
血漿濃度 (nM)
10000
1000
100
10
0
8
16
24
時間 (h)
EC75/fu
EC50/fu

圖18

患有KRAS^{G12C}腫瘤的患者中的循環KRAS^{G12C}等位基因頻率

患者	組織型	劑量	最佳反應（直徑的總和）	研究前的循環KRAS G12C等位基因頻率（%）	治療時的循環KRAS G12C等位基因頻率（%）	測試的治療時樣品
1	NSCLC	20 mg QD	-13.2%	4.8	2.12	第6週期第1天
2	NSCLC	40 mg QD	未掃描	0.08	0	第1週期第22天
3	NSCLC	80 mg QD	-1%	0*	0	第2週期第1天
4	NSCLC	60 mg QD	+3.3%	0*	0*	第2週期第1天
5	NSCLC	60 mg QD	-45.1%	0.7	0	第2週期第1天
6	NSCLC	200 mg D1D4	-25.5%	0	0	第3週期第1天
7	結直腸	200 mg D1D4	+31.18%	6.17	10.98	第2週期第1天

・在此樣品中所有體細胞突變的最大等位基因頻率 < 1%
・DNA提取和ctDNA測序在Guardant Health下進行

圖 19

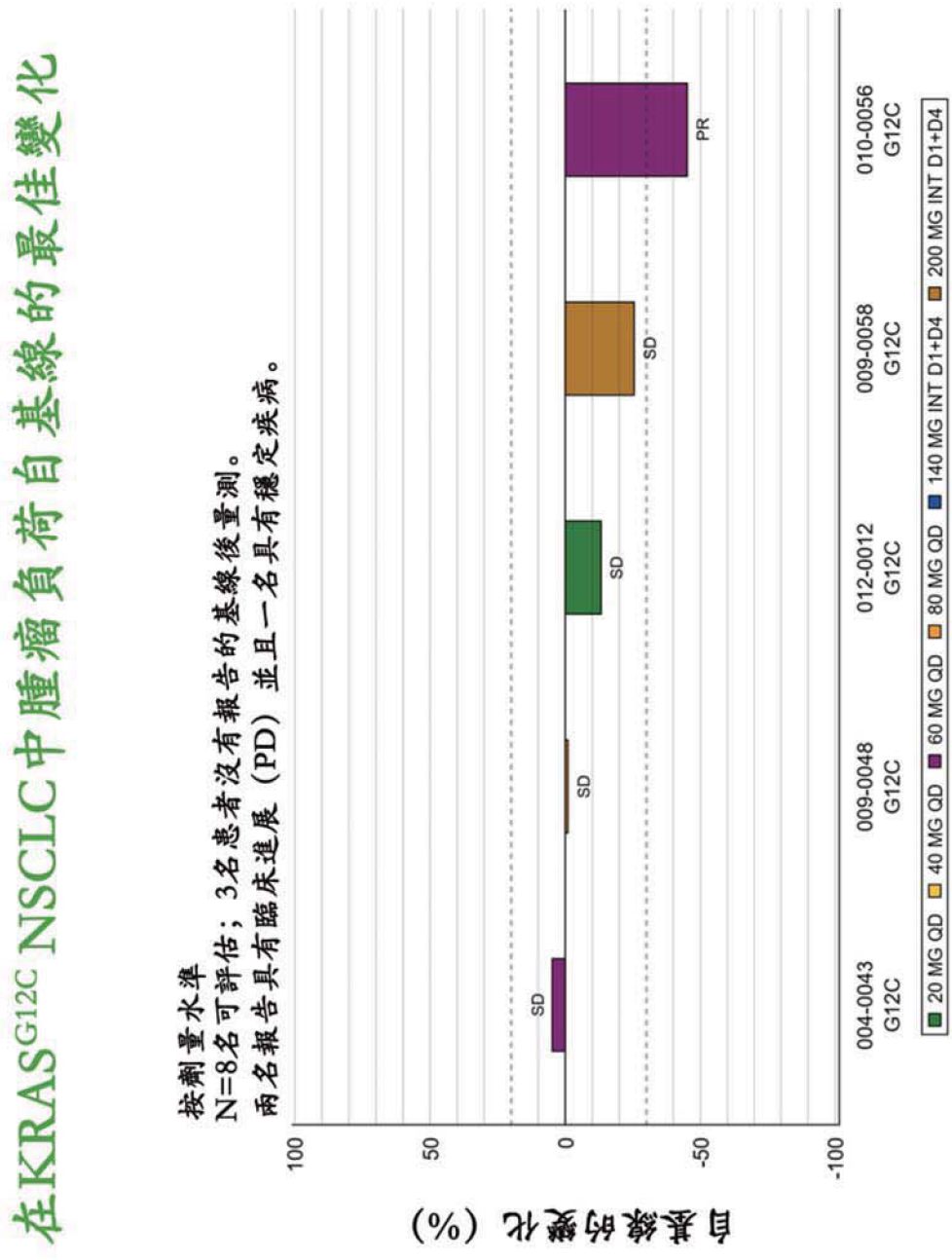
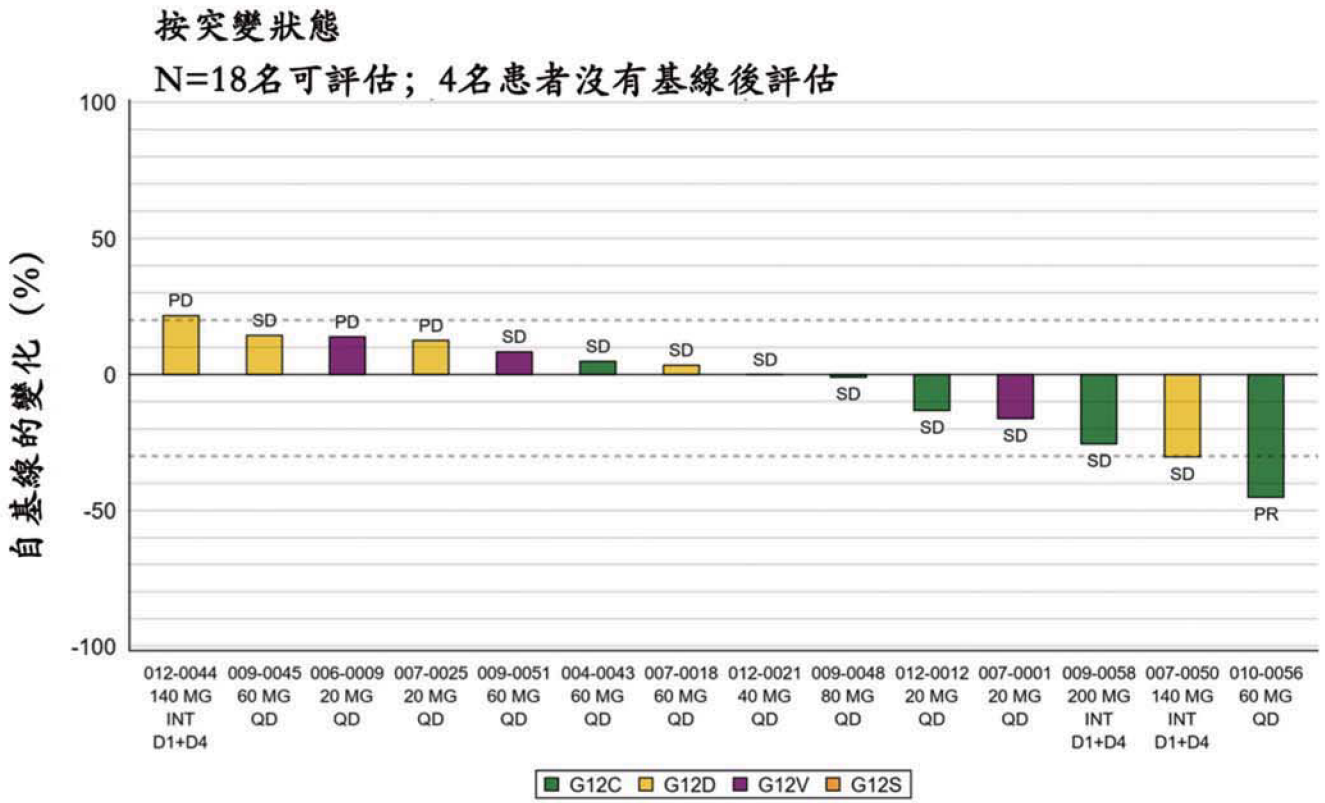

在KRAS^{G12C} NSCLC中腫瘤負荷自基線的最佳變化
按劑量水準
N=8名可評估；3名患者沒有報告的基線後量測。
兩名報告具有臨床進展（PD）並且一名具有穩定疾病。
自基線的變化（%）
100
50
0
-50
-100
SD
SD
SD
SD
PR
004-0043 G12C
009-0048 G12C
012-0012 G12C
009-0058 G12C
010-0056 G12C
20 MG QD
40 MG QD
60 MG QD
80 MG QD
140 MG INT D1+D4
200 MG INT D1+D4

圖 20

對於具有任何KRAS突變的NSCLC，腫瘤負荷自基線的最佳變化



呈現了功效可評價群體的資料，所述功效可評價群體定義為在基線處具有可量測疾病的參與者，所述參與者進行了至少一個劑量的研究干預並且經歷了至少一次基線後反應評估，或者所述參與者在首次基線後掃描反應評估前死亡或具有臨床進展。

圖21

110100491
C235063DA.pdf
表單編號 A0202

人口統計學和疾病特徵

	RMC-4630 80mg D1D4 考比替尼每日20 mg (N=8)
年齡，中位(範圍)	61.5 (35.0 – 64.0)
男性（%）	3 (37.5%)
癌症類型	
肺（%）	0
結腸和/或直腸（%）	5 (62.5%)
胰腺（%）	2 (25.0%)
卵巢（%）	1 (12.5%)
先前癌症療法的數量，中位（範圍）	4 (2 – 6)
≥3種先前方案（%）	5 (62.5%)
預測的SHP2敏感基因型 （$KRAS^{G12C/A}$、$NF1^{LOF}$、$BRAF^{3類}$）	2 (25%)
其他RTK-RAS-MAPK途徑失常	6 (75.0%)
沒有RTK-RAS-MAPK途徑失常	0

圖 22

110100491
C235063DA.pdf
表單編號 A0202
第23頁，共36頁(發明圖式)

歸因於RMC-4630的相關AE

N=8

優選項	任何級別	1級	2級	3級	4級
腹瀉	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0
水腫*	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
腹部不適	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腹脹	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0
血肌酐升高	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
口幹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
白細胞減少症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腎病	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
皮疹	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	0
斑丘疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
面腫	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0

*RevMed水腫MedDRA CMQ由以下組成：眼瞼水腫、面部水腫、全身性水腫、唇部水腫、水腫、外周水腫、眶周水腫、外周腫脹

圖23

110100491
C235063DA.pdf
表單編號 A0202
第 24 頁，共 36 頁(發明圖式)
202140011

歸因於考比替尼的相關AE

N=8

優選項	任何級別	1級	2級	3級	4級
水腫*	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
腹部不適	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腹脹	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0
血肌酐升高	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
食欲降低	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
頭暈	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
腹瀉	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
白細胞減少症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
皮疹	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	0
斑丘疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
面腫	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0

* RevMed水腫MedDRA CMQ由以下組成：眼瞼水腫、面部水腫、全身性水腫、唇部水腫、水腫、外周水腫、眶周水腫、外周腫脹

圖 24

110100491
C235063DA.pdf
表單編號 A0202

RMC-4630-02研究中藥動學的匯總

研究	劑量（mg）		分析物	週期	天數	N (Cmax/AUC)	PK參數[均值(CV%)]			
	RMC-4630	考比替尼					C_{max}	中位 Tmax （範圍）	AUC_{0-24}	平均累積 （AUC比率）
							μM	h	μM*h	
RMC-4630-02	80	20	RMC-4630	1	1	8/8	0.518 (47)	3 (1-4)	6.14 (35)	
					15	5/5	0.657 (53)	2.5 (1-4)	10.7 (67)	1.7
			考比替尼	1	1	8/8	0.126 (71)	2 (1-4)	1.55 (85)	
					15	5/5	0.374 (41)	2.2 (1-8)	7.09 (51)	4.6
RMC-4630-01	80	NA	RMC-4630	1	1	6/6	0.472 (84)	3 (1-4)	6.03 (56)	
					22	2/2	0.844	3 (2-4)	13.9	2.3

圖25

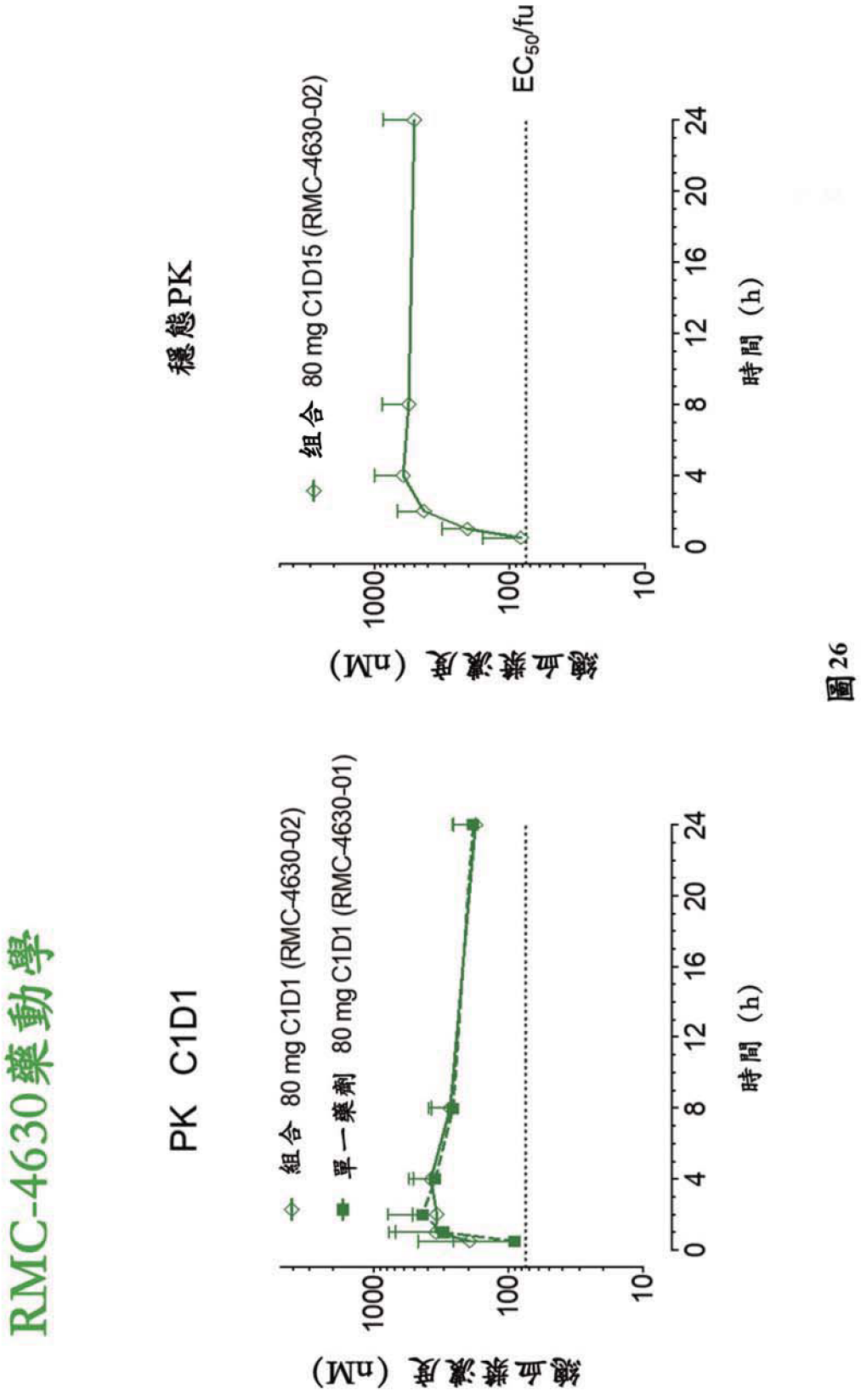

RMC-4630藥動學
PK C1D1
組合 80 mg C1D1 (RMC-4630-02)
單一藥劑 80 mg C1D1 (RMC-4630-01)
血漿濃度 (nM)
1000
100
10
0
4
8
12
16
20
24
時間 (h)
穩態PK
組合 80 mg C1D15 (RMC-4630-02)
EC50/fu
血漿濃度 (nM)
1000
100
10
0
4
8
12
16
20
24
時間 (h)

圖 26

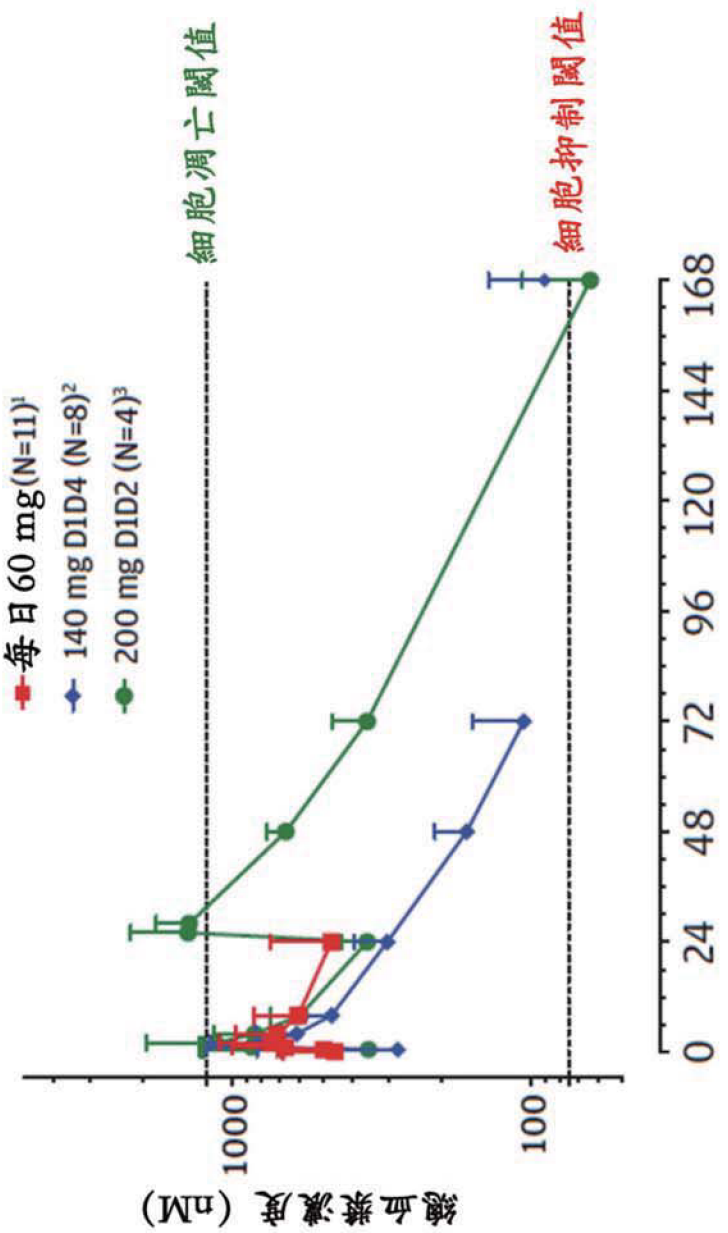

每日60 mg(N=11)[1]
140 mg D1D4 (N=8)[2]
200 mg D1D2 (N=4)[3]
細胞凋亡閾值
細胞抑制閾值
1000
100
血漿濃度 (nM)
0
24
48
72
96
120
144
168
時間 (h)

圖 27A

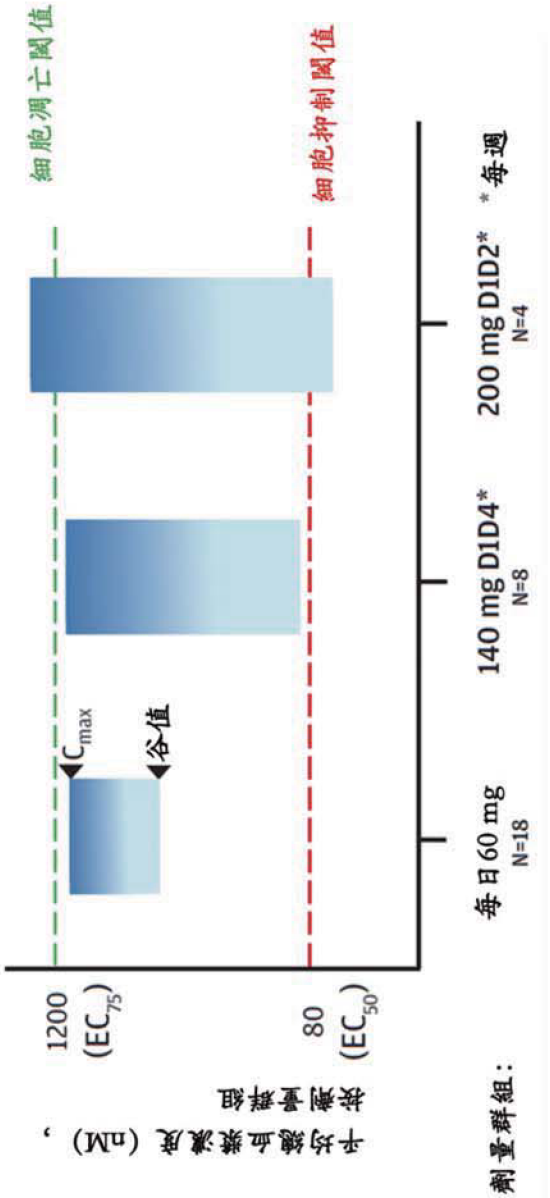

細胞凋亡閾值
細胞抑制閾值
C_{max}
谷值
平均總血漿濃度（nM），
按劑量群組
1200
(EC_{75})
80
(EC_{50})
劑量群組：
每日 60 mg
N=18
140 mg D1D4*
N=8
200 mg D1D2*
N=4
* 每週

圖 27B

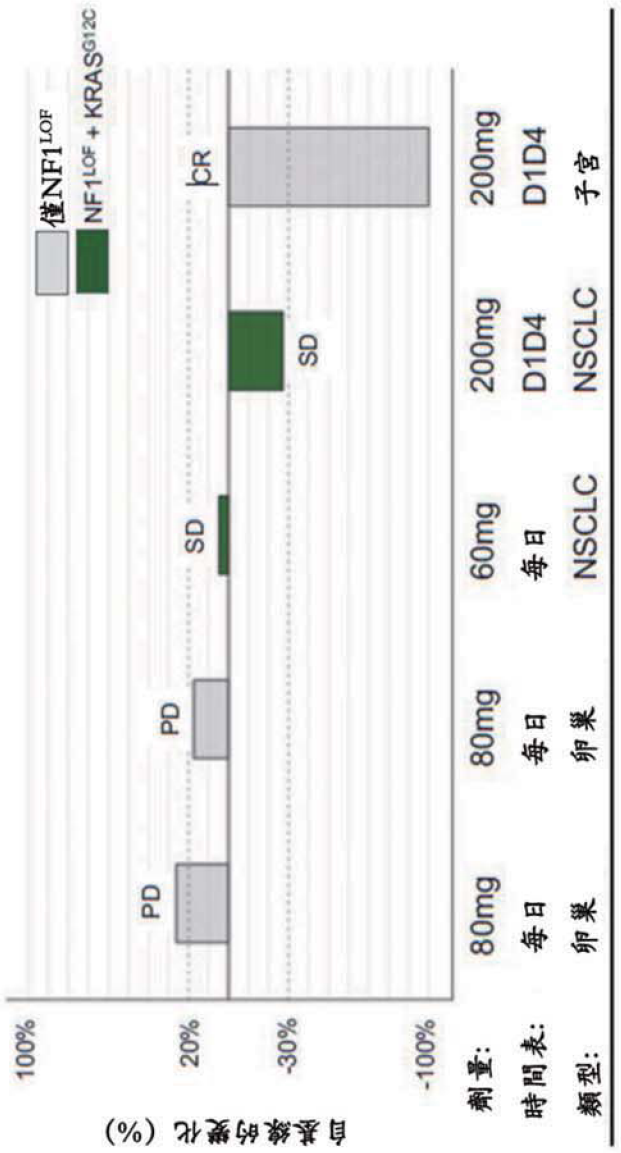

僅NF1LOF
NF1LOF + KRASG12C
PD
PD
SD
SD
CR
100%
20%
-30%
-100%
自基線的變化 (%)
劑量:
時間表:
類型:
80mg
每日
卵巢
80mg
每日
卵巢
60mg
每日
NSCLC
200mg
D1D4
NSCLC
200mg
D1D4
子宮

圖 28

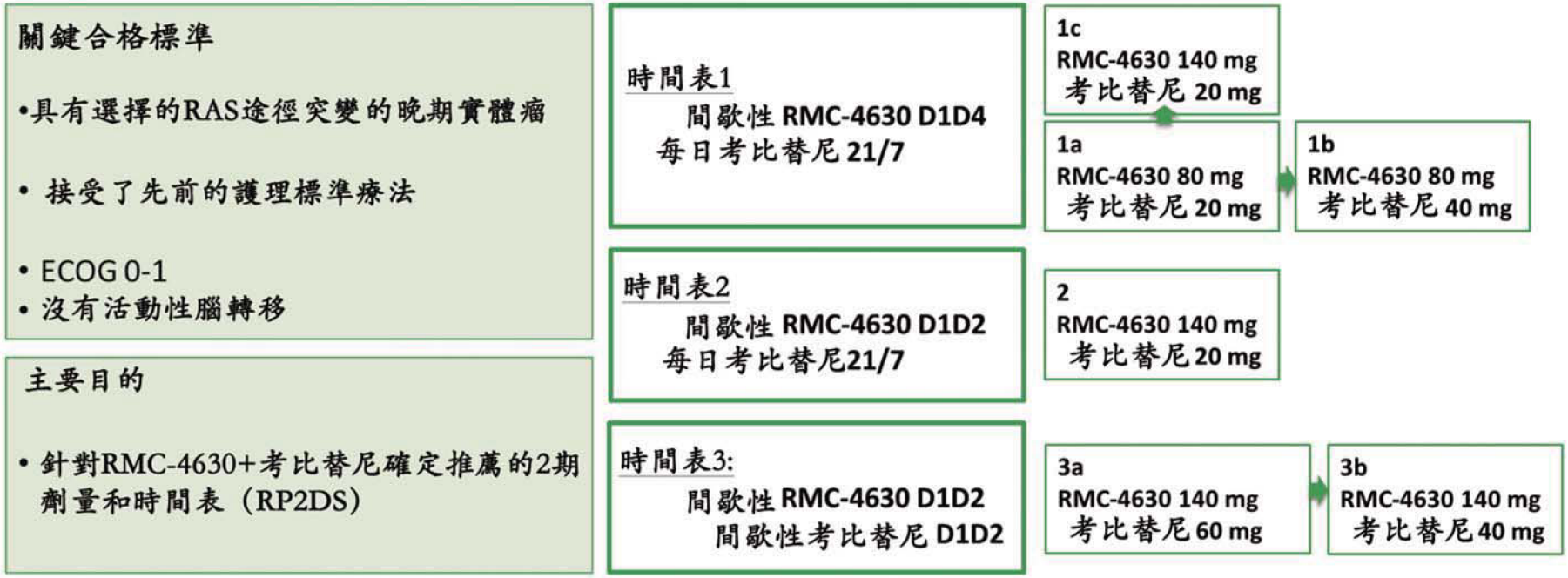

關鍵合格標準
•具有選擇的RAS途徑突變的晚期實體瘤
• 接受了先前的護理標準療法
• ECOG 0-1
• 沒有活動性腦轉移
主要目的
• 針對RMC-4630+考比替尼確定推薦的2期劑量和時間表（RP2DS）
時間表1
間歇性 RMC-4630 D1D4
每日考比替尼 21/7
時間表2
間歇性 RMC-4630 D1D2
每日考比替尼21/7
時間表3:
間歇性 RMC-4630 D1D2
間歇性考比替尼 D1D2
1c
RMC-4630 140 mg
考比替尼 20 mg
1a
RMC-4630 80 mg
考比替尼 20 mg
1b
RMC-4630 80 mg
考比替尼 40 mg
2
RMC-4630 140 mg
考比替尼20 mg
3a
RMC-4630 140 mg
考比替尼60 mg
3b
RMC-4630 140 mg
考比替尼40 mg

圖 29

時間表		劑量水準	全部(N=49)	
間歇性 RMC-4630 D1D4 每日考比替尼 21/7	1a	80 mg RMC-4630 20 mg 考比替尼	8	26
	1b	80 mg RMC-4630 40 mg 考比替尼	6	
	1c	140 mg RMC-4630 20 mg 考比替尼	12	
間歇性 RMC-4630 D1D2 每日考比替尼 21/7	2	140 mg RMC-4630 20 mg 考比替尼	7	7
間歇性 RMC-4630 D1D2 間歇性考比替尼 D1D2	3a	140 mg RMC-4630 60 mg 考比替尼	7	16
	3b	140 mg RMC-4630 40 mg 考比替尼	9	

基線特徵	全部(N=49)
年齡，中位（範圍），歲	57 (33 - 83)
男性，（%）	25 (51.0%)
癌症類型，（%）	
CRC	20 (40.8%)
肺	16 (32.7%)
胰腺	10 (20.4%)
其他	13 (26.5%)
ECOG, (%)	
0	24 (49.0%)
1	25 (51.0%)
中位先前癌症療法，（範圍）	4 (1-9)

圖 30

對於任一種考比替尼時間表在≥15%患者中報告的相關AE	間歇性RMC-4630[£]＋每日考比替尼21/7 (N=33)		間歇性RMC-4630[Σ]＋間歇性考比替尼 (N=16)	
	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級
腹瀉	21 (63.6%)	3 (9.1%)	7 (43.8%)	1 (6.3%)
血小板減少症*	12 (36.4%)	3 (9.1%)	5 (31.3%)	1 (6.3%)
水腫*	12 (36.4%)	0	2 (12.5%)	0
皮疹***	8 (24.2%)	3 (9.1%)	4 (25.0%)	0
貧血****	7 (21.2%)	1 (3.0%)	3 (18.8%)	0
血肌酸磷酸激酶	7 (21.2%)	1 (3.0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)
疲勞	7 (21.2%)	0	2 (12.5%)	0
嘔吐	5 (15.2%)	0	4 (25.0%)	0
天門冬胺酸轉胺酶（AST）	5 (15.2%)	0	3 (18.8%)	1 (6.3%)
噁心	2 (6.1%)	0	6 (37.5%)	0
呼吸困難	5 (15.2%)	0	1 (6.3%)	0
視網膜病變*****	1 (3.0%)	0	4 (25.0%)	1 (6.3%)
丙胺酸轉胺酶（ALT）	0	0	3 (18.8%)	0

圖 31

	間歇性RMC-4630[6] + 每日考比替尼[6]21/7 (N=33)	群組3a RMC-4630 140 mg D1D2 + 考比替尼 60 mg D1D2 (N=7)	群組 3b RMC-4630 140 mg D1D2 + 考比替尼 40 mg D1D2 (N=9)
具有相關[§]≥3級AE	14 (42.4%)	3 (42.9%)	2 (22.2%)
具有導致劑量中斷的AE[¥]	17 (51.5%)	6 (85.7%)	4 (44.4%)
具有導致劑量降低的AE[¥]	3 (9.1%)	4 (57.1%)	0
具有導致劑量停用的AE[¥]	7 (21.2%)	1 (14.3%)	0

圖 32

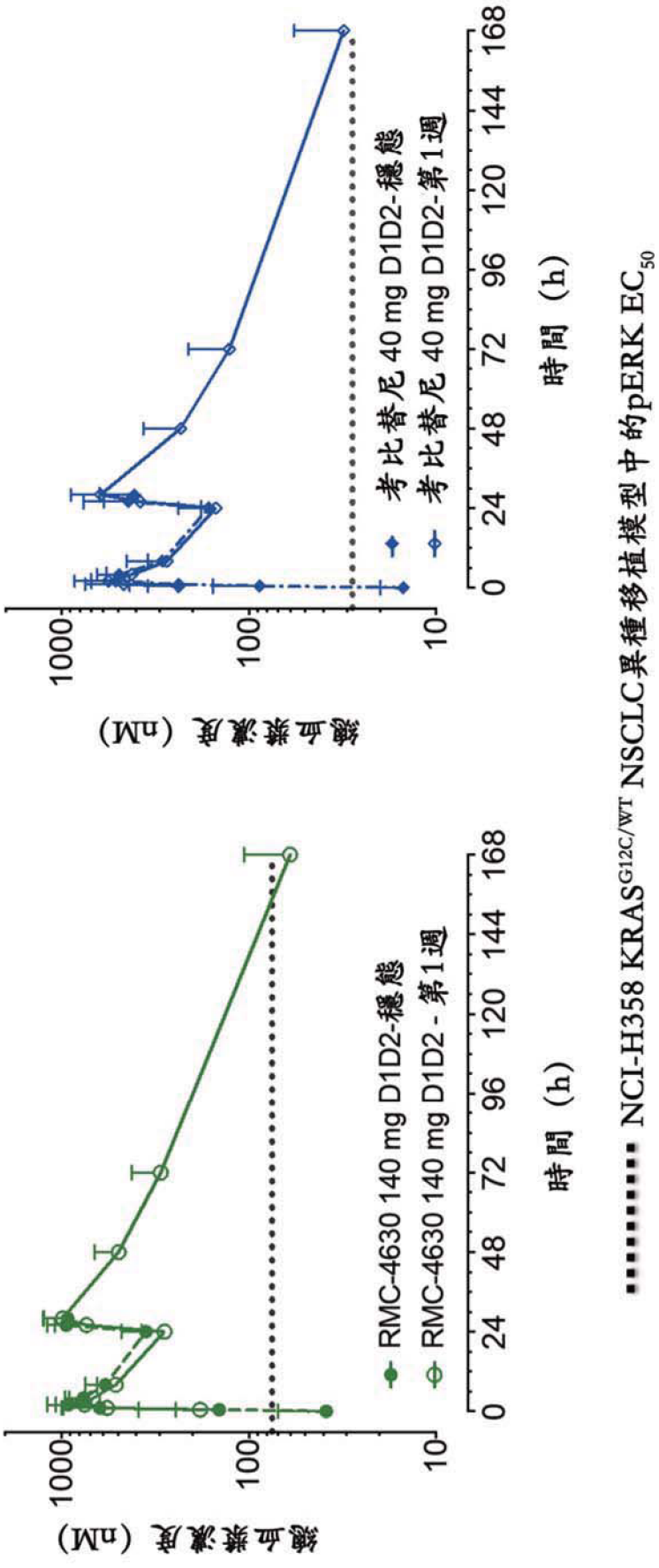

藥物血漿濃度 (nM)
1000
100
10
0
24
48
72
96
120
144
168
時間 (h)
RMC-4630 140 mg D1D2-穩態
RMC-4630 140 mg D1D2 - 第1週
考比替尼 40 mg D1D2-穩態
考比替尼 40 mg D1D2-第1週
NCI-H358 KRAS$^{G12C/WT}$ NSCLC異種移植模型中的pERK EC_{50}

圖 33

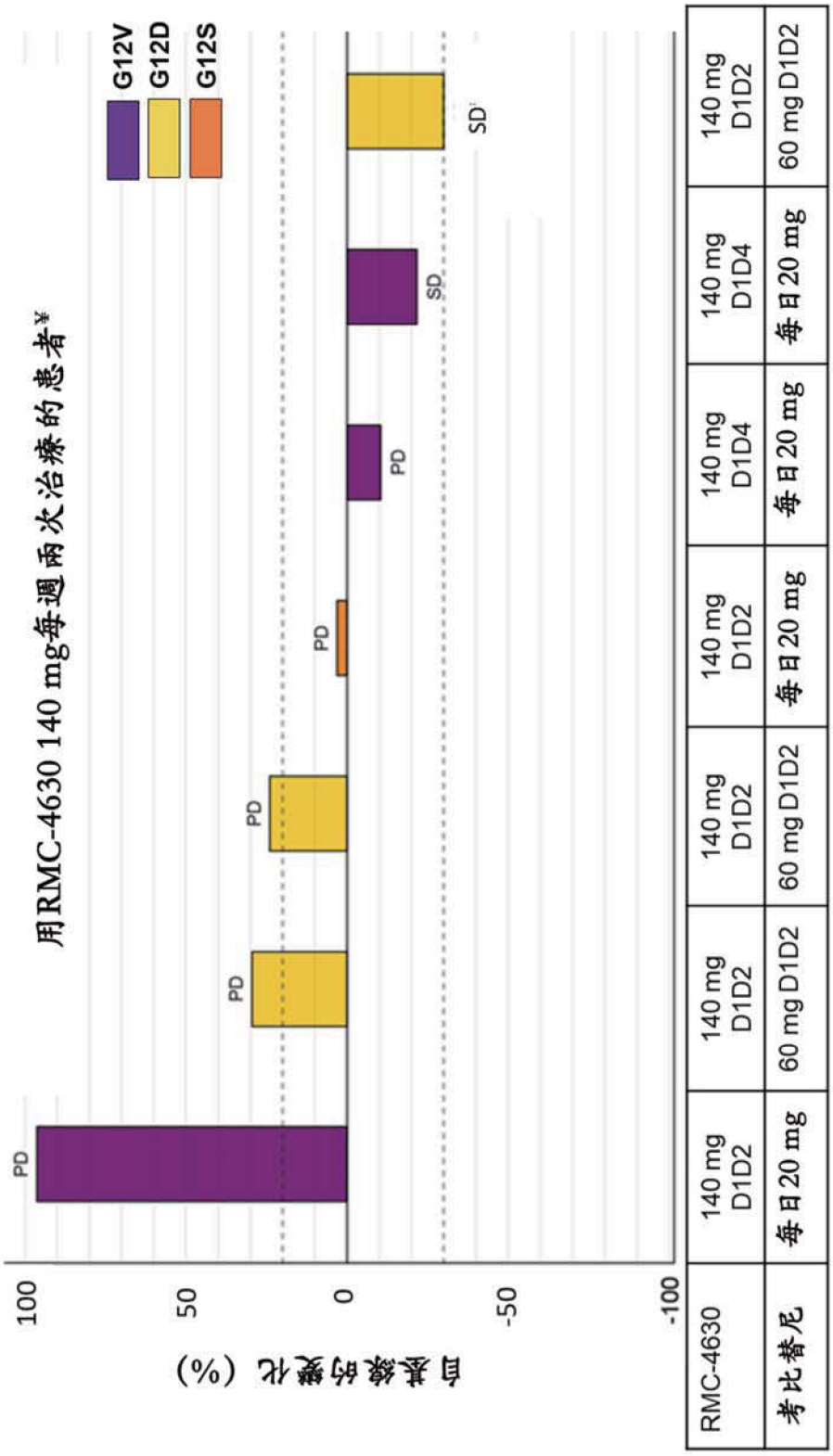

用RMC-4630 140 mg每週兩次治療的患者*
G12V
G12D
G12S
PD
PD
PD
PD
SD
SD†
100
50
0
-50
-100
血漿錄的變化 (%)
RMC-4630
考比替尼
140 mg D1D2
每日20 mg
140 mg D1D2
60 mg D1D2
140 mg D1D2
每日20 mg
140 mg D1D4
每日20 mg
140 mg D1D4
每日20 mg
140 mg D1D2
60 mg D1D2

圖 34

基線掃描

左側盆腔腹膜結節

2.0 cm x 1.5 cm



第2週期末尾掃描

左側盆腔腹膜結節

1.4 cm x 1.0 cm

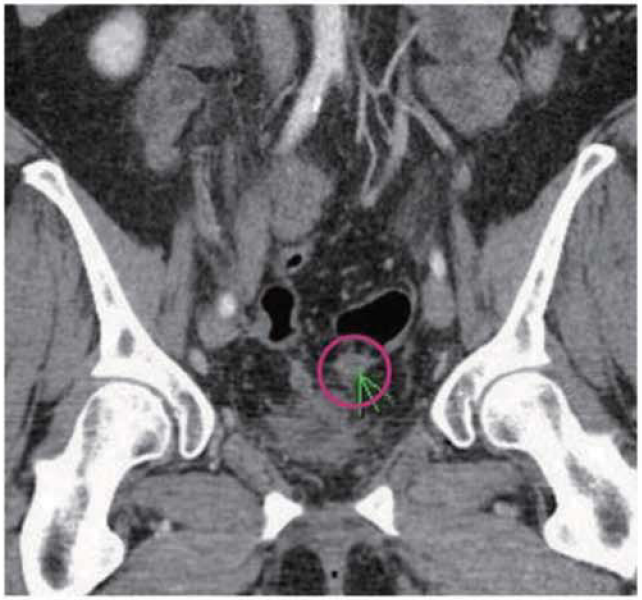


圖 35