



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112955137 B

(45) 授权公告日 2025.05.13

(21) 申请号 201980073799.8

(72) 发明人 拉尔斯·丹尼尔·恩斯特龙

(22) 申请日 2019.09.09

露丝·薇·阿兰达 彼得·奥尔森
詹姆斯·盖尔·克里斯滕森
吉尔·哈林

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112955137 A

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

(43) 申请公布日 2021.06.11

专利代理人 刘明海 胡彬

(30) 优先权数据

62/729,189 2018.09.10 US

(51) Int.CI.

A61K 31/18 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/44 (2006.01)

2021.05.08

A61K 31/4523 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/050227 2019.09.09

(56) 对比文件

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2016044772 A1, 2016.03.24

W02020/055756 EN 2020.03.19

WO 2017201161 A1, 2017.11.23

(73) 专利权人 米拉蒂治疗股份有限公司

US 2018072723 A1, 2018.03.15

地址 美国加利福尼亚州

审查员 张铮

权利要求书2页 说明书84页

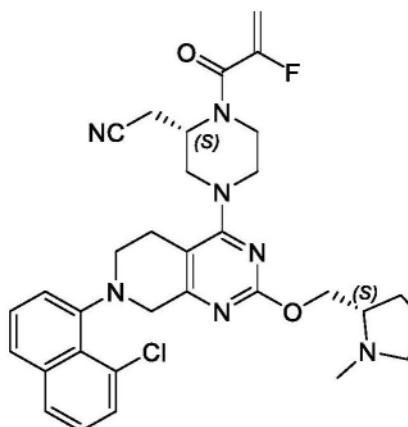
(54) 发明名称

组合疗法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗KRas G12C癌症的组合疗法。确切地说，本发明涉及治疗有需要的个体的癌症的方法，其包含向所述个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式(I)、式I-A或式I-B KRAS G12C抑制剂的组合；包含治疗有效量的所述抑制剂的药物组合物、包含所述组合物的试剂盒和其使用方法。

1. 一种药物组合物在制备用于治疗有需要的个体的肺癌或结直肠癌的药物中的用途，所述组合物包含西妥昔单抗和下式的KRas G12C抑制剂：



或其药学上可接受的盐的组合。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中西妥昔单抗和所述KRas G12C抑制剂是在同一日施用。

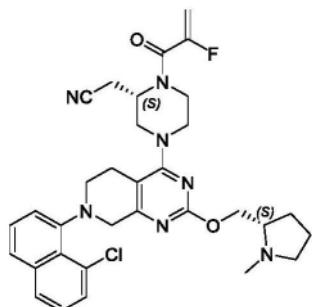
3. 根据权利要求1所述的用途，其中西妥昔单抗和所述KRas G12C抑制剂在不同日施用。

4. 根据权利要求1所述的用途，其中西妥昔单抗是以最大耐受剂量施用。

5. 根据权利要求1所述的用途，其中西妥昔单抗和所述KRas G12C抑制剂各自以最大耐受剂量施用。

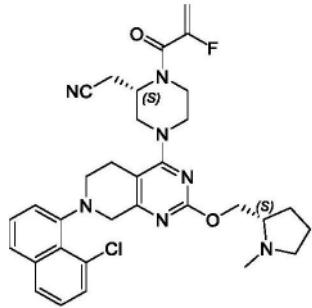
6. 根据权利要求1所述的用途，其中所述组合物引起所述个体的总存活持续时间延长、无恶化存活持续时间延长、肿瘤生长消退增加或疾病稳定持续时间延长。

7. 一种药物组合物在制备用于增加肺癌或结直肠癌细胞对下式的KRas G12C抑制剂化合物：

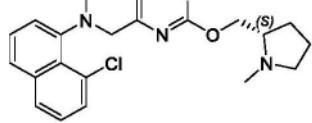


或其药学上可接受的盐的敏感度的药物中的用途，

其中所述药物组合物包含治疗有效量的西妥昔单抗与下式的KRas G12C抑制剂：



并且



,

其中西妥昔单抗协同增加所述癌细胞对所述KRas G12C抑制剂的所述敏感度。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述KRas G12C抑制剂的所述治疗有效量在0.01mg/kg/天到100mg/kg/天之间。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述KRas G12C抑制剂的所述治疗有效量在0.1mg/kg/天到50mg/kg/天之间。

10. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中西妥昔单抗的所述治疗有效量在0.01mg/kg/天到100mg/kg/天之间。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中西妥昔单抗的所述治疗有效量在0.1mg/kg/天到50mg/kg/天之间。

12. 根据权利要求1至7任一项所述的用途,其中所述肺癌为非小细胞肺癌。

组合疗法

技术领域

[0001] 本发明涉及可以用于治疗癌症的组合疗法。确切地说，本发明涉及泛ErbB家族抑制剂与KRas G12C抑制剂的治疗有效组合、包含所述抑制剂的药物组合物、包含所述组合物的试剂盒和其使用方法。

背景技术

[0002] 柯尔斯顿大鼠肉瘤 (Kirsten Rat Sarcoma) 2病毒致癌基因同源物 (“KRas”) 为小GTP酶和Ras致癌基因家族的成员。KRas充当非活性 (GDP结合) 状态与活性 (GTP结合) 状态之间的分子开关循环以将从多个酪氨酸激酶接收的上游蜂窝信号转换成调节包括细胞增殖的广泛多种过程的下游效应子 (例如参见Alamgeer等人, (2013)《药理学新见 (Current Opin Pharmacol.)》13:394-401)。

[0003] 三十多年前观察到活化KRas在恶性疾病中的作用 (例如参见Santos等人, (1984)《科学 (Science)》223:661-664)。KRas的异常表达占所有癌症高达20%，并且在25%-30%肺腺癌中已经报导使GTP结合稳定并导致KRas和下游信号传导组成性活化的致癌性KRas突变。(例如参见Samatar和Poulikakos (2014),《自然综述:药物发现 (Nat Rev Drug Disc)》13(12):928-942doi:10.1038/nrd428)。在KRas一级氨基酸序列的密码子12和13处导致错义突变的单核苷酸取代占肺腺癌中的这些KRas驱动基因突变的约40%，其中G12C颠换为最常见的活化突变 (例如参见Dogan等人, (2012)《临床癌症研究 (Clin Cancer Res.)》18(22):6169-6177, 在2012年9月26日在线发布.doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3265)。

[0004] KRas在恶性疾病中的熟知作用和KRas在各种肿瘤类型中的这些频繁突变的发现使KRas成为制药业的癌症疗法的高度引人注目的目标。尽管三十年的大规模发现努力研发用于治疗癌症的KRas抑制剂,但KRas抑制剂并不展现足以获得监管批准的安全性和/或功效 (例如参见McCormick (2015)《临床癌症研究》21(8):1797-1801)。

[0005] 抑制KRas活性的化合物仍为高度期望的并且正在研究中,包括破坏例如鸟嘌呤核苷酸交换因子的效应子的化合物 (例如参见Sun等人, (2012)《应用化学国际英文版 (Agnew Chem Int Ed Engl.)》51(25):6140-6143doi:10.1002/anie.201201358) 以及靶向KRas G12C的化合物 (例如参见Ostrem等人, (2013)《自然 (Nature)》503:548-551)。显然,对于研发KRas抑制剂,特别是包括KRas G12C的活化KRas突变体抑制剂,仍然存在持续关注和努力。

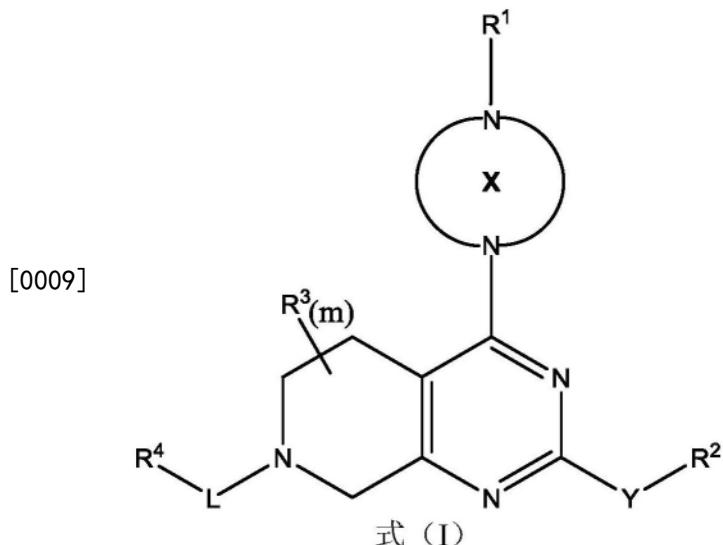
[0006] 尽管本文所公开的KRas G12C抑制剂为KRas G12C酶活性的强效抑制剂并且展现抑制具有KRas G12C突变的细胞系的活体外增殖的单一药剂活性,但任何既定KRas G12C抑制剂的相对效力和/或所观察到的最大效果可能会在KRAS突变细胞系之间有所不同。关于效力和所观察到的最大效果的范围的一个或多个原因尚未完全理解,但特定细胞系似乎具有不同内在耐受性。因此,需要发展使活体外和活体内KRas G12C抑制剂的效力、功效、治疗指数和/或临床益处达到最大的替代性途径。

[0007] 在一个方面,本发明的组合疗法协同增加KRas G12C抑制剂的效力,引起本文所公

开的KRas G12C抑制剂的功效得到改善。在另一个方面,与用本文所公开的KRas G12C抑制剂作为单一药剂进行的治疗相比,本发明的组合疗法向患者提供经改善的临床益处。

发明内容

[0008] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含向个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式(I)KRAS G12C抑制剂:



[0010] 或其药学上可接受的盐的组合,其中:

[0011] X为4-12元饱和或部分饱和的单环、桥环或螺环,其中所述饱和或部分饱和的单环任选地被一个或多个R⁸取代;

[0012] Y为键、O、S或NR⁵;

[0013] R¹为-C(0)C(R^A)=C(R^B)_p或-SO₂C(R^A)=C(R^B)_p;

[0014] R²为氢、烷基、羟烷基、二羟烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-Z-NR⁵R¹⁰、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基或杂芳香基烷基,其中所述Z、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基和杂芳香基烷基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁹取代;

[0015] Z为C1-C4亚烷基;

[0016] 每个R³独立地为C1-C3烷基、氧代基或卤烷基;

[0017] L为键、-C(0)-或C1-C3亚烷基;

[0018] R⁴为氢、环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基和杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁶或R⁷取代;

[0019] 每个R⁵独立地为氢或C1-C3烷基;

[0020] R⁶为环烷基、杂环基、杂环基烷基、芳香基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、芳香基或杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁷取代;

[0021] 每个R⁷独立地为卤素、羟基、C1-C6烷基、环烷基、烷氧基、卤烷基、氨基、氰基、杂烷基、羟烷基或Q-卤烷基,其中Q为O或S;

[0022] R⁸为氧代基、C1-C3烷基、C2-C4炔基、杂烷基、氰基、-C(0)OR⁵、-C(0)N(R⁵)₂、-N(R⁵)₂,其中所述C1-C3烷基可以任选地被氰基、卤素、-OR⁵、-N(R⁵)₂或杂芳香基取代

[0023] 每个R⁹独立地为氢、氧代基、酰基、羟基、羟烷基、氰基、卤素、C1-C6烷基、芳烷基、

卤烷基、杂烷基、环烷基、杂环基烷基、烷氧基、二烷基氨基、二烷基酰氨基烷基或二烷基氨基烷基，其中所述C1-C6烷基可以任选地被环烷基取代；

[0024] 每个R¹⁰独立地为氢、酰基、C1-C3烷基、杂烷基或羟烷基；

[0025] R¹¹为卤烷基；

[0026] R^A不存在、为氢、氘、氰基、卤素、C1-C3烷基、卤烷基、杂烷基、-C(0)N(R⁵)₂或羟烷基；

[0027] 每个R^B独立地为氢、氘、氰基、C1-C3烷基、羟烷基、杂烷基、C1-C3烷氧基、卤素、卤烷基、-ZNR⁵R¹¹、-C(0)N(R⁵)₂、-NHC(0)C1-C3烷基、-CH₂NHC(0)C1-C3烷基、杂芳香基、杂芳香基烷基、二烷基氨基烷基或杂环基烷基，其中所述杂环基部分被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基和C1-C3烷基的取代基取代，其中所述杂芳香基或所述杂芳香基烷基的所述杂芳香基部分任选地被一个或多个R⁷取代；

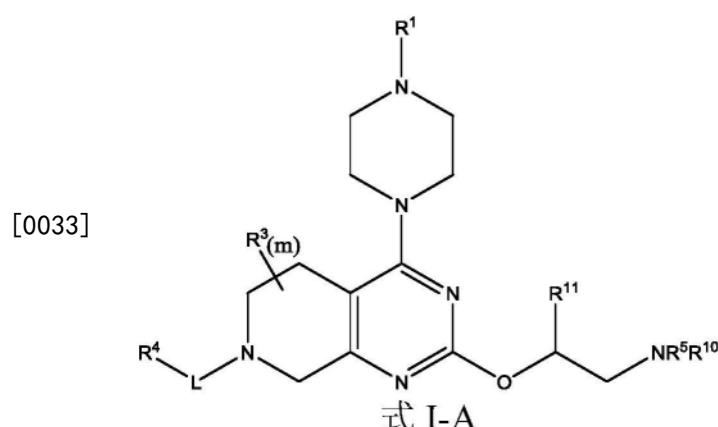
[0028] m为零或在1与2之间的整数；

[0029] p为一或二；并且其中，

[0030] 当——为三键时，则R^A不存在，R^B存在并且p等于一，

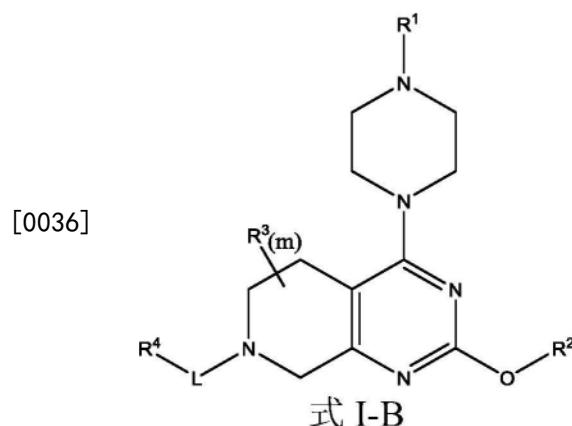
[0031] 或当——为双键时，则R^A存在，R^B存在并且p等于二，或R^A、R^B和其所连接的碳原子形成任选地被一个或多个R⁷取代的5-8元部分饱和的环烷基。

[0032] 还包括用于本文所提供的方法中的具有式I-A的式I KRas G12C抑制剂化合物：



[0034] 或其药学上可接受的盐，其中R¹、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹、L和m如针对式I所定义，并且哌嗪基环任选地被R⁸取代，其中R⁸如针对式I所定义。

[0035] 还包括用于本文所提供的方法中的具有式I-B的式I KRas G12C抑制剂化合物：



[0037] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R³、R⁴、L和m如针对式I所定义,R²为任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基烷基,其中R⁹如针对式I所定义,并且哌嗪基环任选地被R⁸取代,其中R⁸如针对式I所定义。

[0038] 在本发明的另一个方面,提供用于所述方法中的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式I、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的组合以及药学上可接受的赋形剂。

[0039] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含向个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。在一个实施例中,癌症为KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0040] 在本发明的一些方面,KRas G12C抑制剂化合物和泛ErbB家族抑制剂为所提供的组合物和方法中的唯一活性剂。

[0041] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为不可逆抑制剂。适用于所提供的组合物和方法的不可逆泛ErbB家族抑制剂的实例包括但不限于阿法替尼(Afatinib);达可替尼(Dacomitinib);卡奈替尼(Canertinib);泊西替尼(Pozotinib),AV 412;PF 6274484和HKI 357。

[0042] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为可逆抑制剂。适用于所提供的组合物和方法的可逆泛ErbB家族抑制剂的实例包括但不限于埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、沙必替尼(sapitinib);瓦尼替尼(varlitinib);TAK-285(N-[2-[4-[3-氯-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯氨基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]乙基]-3-羟基-3-甲基丁酰胺);AEE788(6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺);他罗替尼(tarloxotinib)(3-[N-[4-(3-溴-4-氯苯氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]氨甲酰基]-N,N-二甲基-N-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基甲基)-2(E)-丙烯-1-铵溴化物);BMS 599626/AC-480(N-[4-[1-(3-氟苄基)-1H-吲唑-5-基氨基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]氨基甲酸吗啉-3(S)-基甲酯盐酸盐);和GW 583340 HCl(N-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基]-6-[2-(甲磺酰基)乙氨基甲基]噻唑-4-基]喹唑啉-4-胺)。

[0043] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为EGFR抑制剂与HER2抑制剂的组合,其中EGFR抑制剂与HER2抑制剂为以下中的两者的组合:AG 1478(N-(3-氯苯基)-6-甲氨基-7-[11C]甲氨基喹唑啉-4-胺);AG 555(2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-(3-苯丙基)-2(E)-丙烯酰胺);AG 556((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-(4-苯丁基)丙烯酰胺);AG 825(3-(3-(苯并噻唑-2-基硫烷基甲基)-4-羟基-5-甲氧基苯基)-2-氰基-2-丙烯酰胺);CP 724714(2-甲氨基-N-[3-[4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯氨基]喹唑啉-6-基]-2(E)-丙烯基]乙酰胺);BIBU 1361(N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-(二乙氨基甲基)哌啶-1-基]嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺);BIBU 1382;JNJ 28871063((E)-4-氨基-6-[4-(苄氧基)-3-氯苯氨基]嘧啶-5-甲醛O-[2-(4-吗啉基)乙基]肟);PD 153035(4-(3-溴苯氨基)-6,7-二甲氨基喹唑啉);和PD 158780(N⁴-(3-溴苯基)-N⁶-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺)。

[0044] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体、抗HER2抗体或抗EGFR抗体与抗HER2抗体的组合。靶向EGFR和/或HER2的包括单克隆抗体的抗体、抗体结合物和双特异性抗体为人所熟知,并且多种抗体可商购用于研究和人类临床用途。

[0045] 适用于所提供的组合物和方法的抗EGFR抗体的实例包括耐昔妥珠单抗(necitumumab)、帕尼单抗(panitumumab)和西妥昔单抗(cetuximab)。适用于所提供的组合物和方法的抗HER2抗体的实例包括帕妥珠单抗(pertuzumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)和曲妥珠单抗-美坦新(trastuzumab emtansine)。

[0046] 在又另一个方面,本发明提供用于增加癌细胞对KRas G12C抑制剂的敏感度的方法,所述方法包含使癌细胞与治疗有效量的式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合接触,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加癌细胞对KRas G12C抑制剂的敏感度。在一个实施例中,接触是在活体外进行。在一个实施例中,接触是在活体内进行。

[0047] 本文还提供治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含(a)确定癌症与KRas G12C突变相关(例如KRas G12C相关癌症)(例如使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的分析或试剂盒来确定);和(b)向患者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式I、式I-A、式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加KRas G12C相关癌症对KRas G12C抑制剂的敏感度。

[0048] 本文还提供包含泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的试剂盒。还提供用于治疗KRas G12C癌症的包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的试剂盒。

[0049] 在一个相关方面,本发明提供含有一定剂量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的试剂盒,所述剂量为有效地抑制个体中的癌细胞增殖的量。在一些情况下,试剂盒包括用于施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的说明书。说明书可以为用户提供一组用于使用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合的说明。

[0050] 在本文所描述的任何方法的一些实施例中,在用本发明的组合物或方法治疗之前,用化学疗法、靶向抗癌剂、辐射疗法和手术中的一者或者治疗患者,并且任选地,先前治疗不成功;和/或已经向患者施用手术,并且任选地,手术不成功;和/或已经用铂基化疗剂治疗患者,并且任选地,先前已经确定患者对用铂基化疗剂进行的治疗无反应;和/或已经用激酶抑制剂治疗患者,并且任选地,用激酶抑制剂进行的先前治疗不成功;和/或用一种或多种其它治疗剂治疗患者。

具体实施方式

[0051] 本发明涉及用于治疗KRas G12C癌症的组合疗法。确切地说,本发明涉及治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含向个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRAS G12C抑制剂或其药学上可接

受的盐或药物组合物的组合；各自单独地包含治疗有效量的所述抑制剂的药物组合物、包含所述组合物的试剂盒和其使用方法。

[0052] 泛ErbB家族抑制剂与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的组合协同增加针对表达KRas G12C的癌细胞的式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的效力，藉此增加式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物和其药学上可接受的盐的功效和治疗指数。

[0053] 定义

[0054] 除非另外定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语皆具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。本文引用的所有专利、专利申请和公开皆通过引用的方式并入。

[0055] 如本文所使用的“KRas G12C”是指在氨基酸位置12处含有半胱氨酸取代甘氨酸的氨基酸取代的哺乳动物KRas蛋白的突变形式。针对人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配是基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116识别的氨基酸序列：变异p.Gly12Cys。

[0056] 如本文所使用的“KRas G12C抑制剂”是指如本文所描述的由式(I)、式I-A和式I-B表示的本发明化合物和其药学上可接受的盐。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12C的酶活性的全部或一部分。本发明的KRas G12C抑制剂通过用位置12处的半胱氨酸残基的硫氢基侧链形成共价加合物来与KRas G12C相互作用并且与其不可逆地结合，引起对KRas G12C的酶活性的抑制。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在WO2019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。

[0057] 如本文所使用的“KRas G12C相关疾病或病症”是指与KRas G12C突变相关或由其介导或具有其的疾病或病症。KRas G12C相关疾病或病症的非限制性实例为KRas G12C相关癌症。

[0058] 如本文所使用的“ErbB家族”或“ErbB家族成员”是指包括以下的哺乳动物跨膜蛋白酪氨酸激酶家族成员：EGFR、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)和ErbB4(HER4)。

[0059] 如本文所使用的“泛ErbB家族抑制剂”是指能够负调节或抑制ErbB家族的至少一个成员的活性的全部或一部分的药剂，例如化合物或抗体。对一个或多个ErbB家族成员的调节或抑制可以经过调节或抑制一个或多个ErbB家族成员的激酶酶活性或通过阻断ErbB家族成员的同源二聚合或异源二聚合来发生。在本文方法的一些实施例中，术语“泛ErbB抑制剂”是指使用单一泛ErbB抑制剂。在本文方法的一些实施例中，术语“泛ErbB抑制剂”是指使用两种泛ErbB抑制剂。

[0060] 如本文所使用的可互换地使用的术语“个体(subject/individual)”或“患者”是指任何动物，包括哺乳动物，例如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施例中，患者为人类。在一些实施例中，个体已经经历且/或展现待治疗和/或预防的疾病或病症的至少一种症状。在一些实施例中，已经识别或诊断个体患有具有KRas G12C突变的癌症(例如使用经过监管机构批准，例如经过FDA批准的分析或试剂盒来确定)。在一些实施例中，个体患有对KRas G12C突变呈阳性的肿瘤(例如使用经过监管机构批准的分析或试剂盒来确定)。个体可以为患有一个或多个对KRas G12C突变呈阳性(例如使用经过监管机构批准，例如经过FDA批准的分析或试剂盒识别呈阳性)的肿瘤的个

体。个体可以为其肿瘤具有KRas G12C突变(例如其中使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的试剂盒或分析识别肿瘤具有KRas G12C突变)的个体。在一些实施例中,个体疑似患有KRas G12C基因相关癌症。在一些实施例中,个体具有指示以下的临床记录:个体患有具有KRas G12C突变的肿瘤(并且任选地,临床记录指示个体应当用本文所提供的组合物中的任一种加以治疗)。

[0061] 如本文所使用的术语“小儿患者”是指在诊断或治疗时未满16岁的患者。术语“小儿”可以进一步分为各种亚群,包括:新生儿(从出生到生命的第一个月);婴儿(1个月到两岁);儿童(两岁到12岁);和青少年(12岁到21岁(一直到但不包括二十二岁生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.《尼尔逊儿科学(Nelson Textbook of Pediatrics)》,第15版Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996年;Rudolph AM等人《鲁道夫儿科学(Rudolph's Pediatrics)》,第21版纽约:麦格劳-希尔(New York:McGraw-Hill),2002年;和Avery MD,First LR.《儿科医学(Pediatric Medicine)》,第2版Baltimore:Williams&Wilkins;1994年。

[0062] 在本文所描述的方法或用途中的任一种的一些实施例中,使用用于使用来自患者(例如疑似患有KRas G12C相关癌症的患者、患有KRas G12C相关癌症的一种或多种症状的患者和/或具有增加的罹患KRas G12C相关癌症的风险的患者)的样品(例如生物样品或活检样品(例如石蜡包埋的活检样品))判定患者是否具有KRas G12C突变的分析,所述分析可以包括例如下一代测序、免疫组织化学、荧光显微术、分裂FISH分析、DNA印迹法、蛋白质印迹法、FACS分析、RNA印迹法和PCR基扩增(例如RT-PCR、定量实时RT-PCR、等位基因特异性基因分型或ddPCR)。如在所属领域中众所周知,通常例如用至少一种标记的核酸探针或至少一种标记的抗体或其抗原结合片段执行分析。

[0063] 术语“监管机构”为批准国家的药物试剂的医学使用的国家机构。举例来说,监管机构的非限制性实例为美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug Administration,FDA)。

[0064] 术语“氨基”是指-NH₂;

[0065] 术语“酰基”是指-C(O)CH₃。

[0066] 如本文所采用的术语“烷基”是指任选地被一个、两个或三个取代基取代的具有1到12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-3个碳原子的直链和支链脂肪族基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基以及己基。

[0067] 术语“卤烷基”是指其中一个或多个氢已经被卤素置换的烷基链。卤烷基的实例为三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。

[0068] 术语“卤烷氧基”是指-O-卤烷基。

[0069] “亚烷基”为位于其它两个化学基团之间并且用以连接所述其它两个化学基团的如上文所定义的烷基。示例性亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

[0070] 术语“烷氧基”是指-OC₁-C₆烷基。

[0071] 如本文所采用的术语“环烷基”包括具有3到12个碳,例如3到8个碳并且再例如3到6个碳的饱和与部分不饱和的环状烃基,其中环烷基另外任选地被取代。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。

[0072] 术语“杂烷基”是指其中链中的一个或多个碳原子被选自由O、S和N组成的组的杂原子置换的如上文所定义的烷基。

[0073] 如本文所使用的术语“羟烷基”是指-烷基-OH。

[0074] 术语“二羟烷基”是指其中两个碳原子各自被羟基取代的如本文所定义的烷基。

[0075] 术语“烷基氨基”是指-NR^x-烷基,其中R^x为氢。在一个实施例中,R^x为氢。

[0076] 术语“二烷基氨基”是指-N(R^y)₂,其中每个R^y为C1-C3烷基。

[0077] 术语“烷基氨基烷基”是指-烷基-NR^x-烷基,其中R^x为氢。在一个实施例中,R^x为氢。

[0078] 术语“二烷基氨基烷基”是指-烷基-N(R^y)₂,其中每个R^y为C1-C4烷基,其中-烷基-N(R^y)₂的烷基可以任选地被羟基或羟烷基取代。

[0079] “芳香基”为任选地被取代的包含一个到三个芳香环的C₆-C₁₄芳香族部分。作为一个实施例,芳香基为C₆-C₁₀芳香基。芳香基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、芴基和二氢苯并呋喃基。

[0080] “芳烷基(aralkyl/arylalkyl)”包含与烷基共价连接的芳香基,其中任一者可以独立地任选地被取代或未被取代。芳烷基的实例为(C₁-C₆)烷基(C₆-C₁₀)芳香基,包括但不限于苄基、苯乙基和萘甲基。被取代的芳烷基的实例为其中烷基被羟烷基取代。

[0081] “杂环基(heterocyclic/heterocyclic group)”为具有约3到约12个原子,例如4到8个原子的环结构,其中一个或多个原子选自由N、O和S组成的组,环原子其余部分为碳。杂环基可以为单环、双环、螺环或桥环系统。杂环基任选地被一个或多个位置处的碳或氮上的R⁷取代,其中R⁷如针对式I所定义。杂环基还独立地任选地在氮上被烷基、芳香基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳香基羰基、芳香基磺酰基、烷氨基羰基、芳烷氨基羰基取代,或在硫上被氧代基或低碳数烷基取代。杂环基的实例包括但不限于环氧基、氮杂环丁烷基、氮杂环丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、噻唑烷基、二噻烷基、三噻烷基、二氧戊环基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、十氢喹啉基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1二氧化物、吗啉基、氧氮杂环庚烷基、氮杂双环己烷、氮杂双环庚烷以及氧氮杂双环庚烷。这一术语的范围特定地排除具有邻接环形O原子和/或S原子的化合物。

[0082] 术语“杂环基烷基”是指通过烷基连接子连接到分子其余部分的如本文所定义的杂环基,其中杂环基烷基的烷基连接子可以任选地被羟基或羟烷基取代。

[0083] 如本文所使用的术语“杂芳香基”是指以下基团:具有5到14个环原子,优选地具有5、6、9或10个环原子;具有6、10或14个呈环状阵列的共用π电子;并且每个环除了具有碳原子之外,还具有一个到三个选自由N、O和S组成的组的杂原子。杂芳香基的实例包括吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、呋喃基、呋吖基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲哚基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲罗啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基(phenoxythiinyl)、吩噁嗪基、酞嗪基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基。

基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基以及氧杂蒽基。

[0084] “杂芳香基烷基”包含与烷基共价连接的杂芳香基，其中所述基团处于烷基上，其中任一者独立地任选地被取代或未被取代。杂芳香基烷基的实例包括与C1-C6烷基键结的具有5、6、9或10个环原子的杂芳香基。杂芳烷基的实例包括吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻唑基甲基、噻唑基乙基、苯并咪唑基甲基、苯并咪唑基乙基、喹唑啉基甲基、喹啉基乙基、苯并呋喃基甲基、吲哚啉基乙基、异喹啉基甲基、异吲哚基甲基、噌啉基甲基以及苯并噻吩基乙基。这一术语的范围特定地排除具有邻接环形O原子和/或S原子的化合物。

[0085] 如本文所使用的化合物的“有效量”是足以负调节或抑制期望靶标，即ErbB家族成员或KRas G12C的活性的量。所述量可以例如以单一剂量形式施用或可以根据方案施用，由此其为有效的。

[0086] 如本文所使用的化合物的“治疗有效量”是足以改善或以某种方式减轻症状、或停止或逆转病况恶化、或负调节或抑制一个或多个ErbB家族成员或KRas G12C的活性的量。所述量可以例如以单一剂量形式施用或可以根据方案施用，由此其为有效的。

[0087] 如本文所使用的两种化合物的“组合的治疗有效量”是与组合中的每种化合物的治疗有效量相比，一起协同增加组合的活性(即不仅仅是相加作用)的量。或者，在活体内，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的总存活(“OS”)持续时间延长。在一个实施例中，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的无恶化存活(“PFS”)持续时间延长。在一个实施例中，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的肿瘤消退增加。在一个实施例中，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的肿瘤生长抑制增加。在一个实施例中，相较于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的疾病稳定持续时间延长。所述量可以例如以单一剂量形式施用或可以根据方案施用，由此其为有效的。

[0088] 如本文所使用的治疗意思指其中病况、病症或疾病的症状或病理得到改善或另外得到有益地更改的任何方式。治疗还涵盖本文组合物的任何药学使用。

[0089] 如本文所使用的通过施用特定药物组合物来改善特定病症的症状是指可归因于组合物的施用或与组合物的施用相关的任何减轻,无论是永久的还是暂时的、持续的还是短暂的减轻。

[0090] 如本文所使用的术语“约”当用于修饰数值上定义的参数(例如KRAS抑制剂或泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐的剂量、或用本文所描述的组合疗法进行的治疗的时长)时意味着所述参数的变化程度可能会比所述参数的陈述数值低或高多达10%。举例来说,约5mg/kg的剂量可以在4.5mg/kg与5.5mg/kg之间变化。“约”在参数清单开头使用时打算修饰每个参数。举例来说,约0.5mg、0.75mg或1.0mg意思指约0.5mg、约0.75mg或约1.0mg。同样地,约5%或更多、10%或更多、15%或更多、20%或更多和25%或更多意思指约5%或更多、约10%或更多、约15%或更多、约20%或更多和约25%或更多。

[0091] 抑制剂化合物

[0092] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的个体的癌症,例如KRAS G12C相关癌症的方法,所述方法包含向个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0093] 1.ErbB家族

[0094] 表皮生长因子受体(EGFR)为ErbB受体家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶。在结合表皮生长因子(EGF)时,EGFR受体可以与另一个EGFR分子同源二聚合或与另一个家族成员例如ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)或ErbB4(HER4)异源二聚合。ErbB受体的同源和/或异源二聚合引起细胞内域中的关键酪氨酸残基的磷酸化并且引起对细胞增殖和存活中涉及的许多细胞内信号转导路径的刺激。

[0095] EGFR基因的过度表达已经在各种癌症中得到识别,所述癌症包括膀胱癌、脑癌、头颈癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌和肾癌。除了过度表达之外,还已经在非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤子组中检测到EGFR活化突变。这些突变倾向于发生在EGFR外显子18-21内,所述外显子编码EGFR激酶域的一部分。这些突变的约90%为外显子19缺失或外显子21L858R点突变(Ladanyi和Pao(2008年)《现代病理学(Mod Path.)》5月;21增刊2:S16-22.doi:10.1038/modpathol.3801018)。这些突变增加EGFR的激酶活性,导致对下游促存活信号传导路径的过度活化。

[0096] EGFR的过度表达和/或活化突变的频率使其成为抗癌疗法的期望靶标,并且多个EGFR抑制剂已经被研发并且临幊上可用。

[0097] 第一代埃罗替尼和吉非替尼通过竞争性结合到EGFR激酶域的ATP结合位点来抑制EGFR活性;然而,EGFR基因中的额外突变,例如T790M突变会产生突变EGFR蛋白,埃罗替尼和吉非替尼等药物与所述突变EGFR蛋白的结合不太充分。那些突变与耐药性和携带所述突变的癌症患者的复发相关,引起靶向T790M突变的第二代EGFR抑制剂的研发。

[0098] 此外,对路径相关酶MEK的抑制导致ErbB家族成员,特别是EGFR的表达增加,此举可能会导致对ErbB家族抑制剂的适应性和获得性耐受性(Sun等人,(2014年)《细胞报告(Cell Reports)》7:86-93)。

[0099] 2.泛ErbB家族抑制剂

[0100] 本发明方法中所使用的泛ErbB家族抑制剂可以为可逆或不可逆ErbB家族抑制剂。

在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂抑制超过一个ErbB家族成员的活性。

[0101] 在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为不可逆抑制剂。不可逆泛ErbB家族抑制剂通过分别与半胱氨酸797和半胱氨酸773的硫氢基形成共价键，阻断ATP与细胞内催化域的结合，从而抑制EGFR和HER2的活性。因此，这些抑制剂对例如具有EGFR外显子19缺失/插入以及L858R和T790M耐受性突变的细胞系具有活性。

[0102] 用于所述方法中的示例性不可逆泛ErbB家族抑制剂包括阿法替尼((E)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺)；达可替尼((2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基}-4-(1-哌啶基)-2-丁烯酰胺)；卡奈替尼(N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)；泊西替尼(1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)；AV412(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-丁炔-1-基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺)；PF 6274484(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺)和HKI 357((2E)-N-[[4-[(3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺)和其药学上可接受的盐或药物组合物。在一个实施例中，不可逆泛ErbB家族抑制剂为阿法替尼。在一个实施例中，不可逆泛ErbB家族抑制剂为达可替尼。

[0103] 在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为可逆抑制剂。示例性可逆泛EGFR家族抑制剂包括埃罗替尼([6,7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-3-乙炔基-苯基)-胺)、吉非替尼(4-(3'-氯-4'-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉)、沙必替尼(2-(4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺)；瓦尼替尼((R)-N4-(3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺)；TAK-285(N-(2-(4-((3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氨基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺)；AEE788((S)-6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(1-苯乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺)；他罗替尼(3-[N-[4-(3-溴-4-氯苯氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]氨甲酰基]-N,N-二甲基-N-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基甲基)-2(E)-丙烯-1-铵溴化物)；BMS 599626((3S)-3-吗啉基甲基-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]氨基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-氨基甲酸酯二盐酸盐)；和GW 583340HC1(N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[2-[[[2-(甲磺酰基)乙基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-4-喹唑啉胺二盐酸盐)和其药学上可接受的盐或药物组合物。在一个实施例中，可逆泛ErbB家族抑制剂为沙必替尼。在一个实施例中，可逆泛ErbB家族抑制剂为他罗替尼。

[0104] 在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为EGFR抑制剂与HER2抑制剂的组合，其中EGFR抑制剂与HER2抑制剂为以下中的两个的组合：AG 1478HC1(N-(3-氯苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉胺盐酸盐)；AG 494((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-苯基-2-丙烯酰胺)；AG 555((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-(3-苯丙基)-2-丙烯酰胺)；AG 556((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-(4-苯丁基)-2-丙烯酰胺)；AG 825((E)-3-[3-[2-苯并噻唑基硫基]甲基]-4-羟基-5-甲氧基苯基]-2-氰基-2-丙烯酰胺)；CP 724714(2-甲氧基-N-[(2E)-3-[4-[(3-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯-1-基]乙酰胺)；BIBU 1361-HC1(N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-[(二乙氨基)甲基]-1-哌啶基]-嘧啶并[5,4-

d]嘧啶-4-胺二盐酸盐) ;BIBU 1382 (N^8 - (3-氯-4-氟苯基) - N^2 - (1-甲基-4-哌啶基) -嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺二盐酸盐) ;JNJ 28871063 HC1 (5E-4-氨基-6- (4-苄氧基-3-氯苯氨基) 嘧啶-5-甲醛N- (2-吗啉-4-基乙基) 脲盐酸盐) ;PD 153035 (4- [(3-溴苯基) 氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉盐酸盐) ;PD 158780 (N^4 - (3-溴苯基) - N^6 -甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺) 和其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0105] 用于制造靶向野生型和突变ErbB家族成员的可逆和不可逆泛ErbB家族抑制剂的方法为所属领域的技术人员所熟知,并且泛ErbB家族抑制剂可以适用于研究或人类用途两者的形式获自广泛多种的商业供应商。另外,适用于本文所公开的组合物和方法中的可逆和不可逆泛ErbB家族抑制剂以及用于制备所述抑制剂的方法公开于美国专利申请公开第US20180050993号;第US20180016268号;第US20180008607号;第US20170362204号;第US 20170362203号;第US20170355683号;第US20170342055号;第US20170267671号;第US20170183330号;第US20170174697号;第20170008856号;第US20160375148号;第US20160332994号;第US20160257682号;第US 20160244469号;第US 20160137610号;第US20160102076号;第US20160016948号;第US20150284340号;第US20150274678号;第US20150250778号;第US 20150246047号;第US20150126508号;第US20150025055号;第US 20140221403号;第US 20140178412号;第US20140161722号;第US20140155606号;第US20140038981号;第US20140038940号;第US20140005391号;第US 20130296348号;第US20130209461号;第US20130137709号;第US 20120316135L号;第US 20120094999号;第US 20110295004号;第US 20110033453号;第US 20100196365号;第US20100143295号;第US 20100120678号;第US 20100034689号;第US 20090209758号;第US 20090111772号;第US20090029968号;第US20080194578号;第US 20080139590号;第US 2000125448号;第US 20080051395号;第US 20070232607号;第US 20060235046号和第US20040023957号中。

[0106] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体、抗HER2抗体或抗EGFR抗体与抗HER2抗体的组合或其药物组合物。靶向EGFR和/或HER2的包括单克隆抗体的抗体、抗体药物结合物和双特异性抗体为人所熟知,并且多种抗体可商购用于研究和人类临床用途。

[0107] 经过批准用于人类临床用途的示例性抗EGFR单克隆抗体包括但不限于耐昔妥珠单抗(礼来公司(Eli Lilly))、帕尼单抗(安进(Amgen))和西妥昔单抗(英克隆(ImClone))。适用于所述方法中的其它抗EGFR抗体包括EP384、H11、11.6、225和199.12(赛默飞世尔(Thermo Fisher))、GT133(GeneTex)以及公开于美国专利申请公开第US 20080274114号;第US 20100166755号;第US 20100117110号;第US 20120034211号;第US 20120308576号;第US 20130273033号;第US 20130344093号;第US 20140286969号;第US 20150337042号;第US 20170218073号;第US 20170267765号;第US 20180036405号;第US 20180066066号;第US 20180094062号;第US 20180155433号;第US 20180306049号;第US 20180362443号;第US 20190040143号;第US 20190151328号;第US 20190194347号;第US 20190194350号;第US 20190209704号;第US 20190216924号和第US 20190263930号中的抗EGFR抗体。

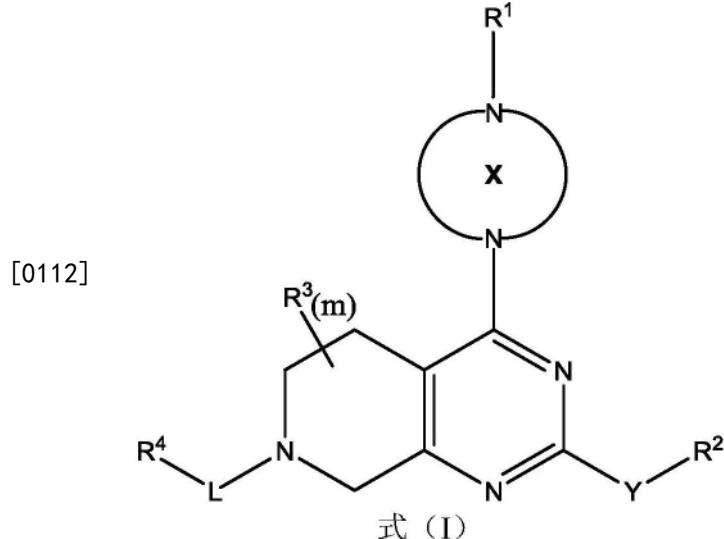
[0108] 在一个实施例中,抗EGFR单克隆抗体为西妥昔单抗。

[0109] 经过批准用于人类临床用途的示例性抗HER-2单克隆抗体包括但不限于帕妥珠单抗(罗奇(Roche))、曲妥珠单抗(罗奇)和曲妥珠单抗-美坦新(罗奇)。适用于所述方法中的其它抗HER2抗体、抗体药物结合物和双特异性抗体包括公开于美国专利申请公开第US

20030228663号;第US 20060018899号;第US 20090187007号;第US 20090285837号;第US 20110159014号;第US 20110177095号;第US 20110313137号;第US 20120309942号;第US 20150166664号;第US 20150352225号;第US 20160051695号;第US 20160096893号;第US 20180022816号;第US 20180022820号;第US 20180057608号;第US 20180118837号;第US 20180258173号;第US 20190177428号和第US 20190248918号中的抗HER2抗体。

[0110] 2.KRas G12C抑制剂

[0111] 在一个实施例中,所述方法中所使用的KRas G12C抑制剂为式(I)化合物:



[0113] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0114] X为4-12元饱和或部分饱和的单环、桥环或螺环,其中所述饱和或部分饱和的单环任选地被一个或多个R⁸取代;

[0115] Y为键、O、S或NR⁵;

[0116] R¹为-C(0)C(R^A)=C(R^B)_p或-SO₂C(R^A)=C(R^B)_p;

[0117] R²为氢、烷基、羟烷基、二羟烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-Z-NR⁵R¹⁰、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基或杂芳香基烷基,其中所述Z、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基和杂芳香基烷基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁹取代;

[0118] Z为C1-C4亚烷基;

[0119] 每个R³独立地为C1-C3烷基、氧代基或卤烷基;

[0120] L为键、-C(0)-或C1-C3亚烷基;

[0121] R⁴为氢、环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基和杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁶或R⁷取代;

[0122] 每个R⁵独立地为氢或C1-C3烷基;

[0123] R⁶为环烷基、杂环基、杂环基烷基、芳香基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、芳香基或杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁷取代;

[0124] 每个R⁷独立地为卤素、羟基、C1-C6烷基、环烷基、烷氧基、卤烷基、氨基、氰基、杂烷基、羟烷基或Q-卤烷基,其中Q为O或S;

[0125] R⁸为氧代基、C1-C3烷基、C2-C4炔基、杂烷基、氰基、-C(0)OR⁵、-C(0)N(R⁵)₂、-N(R⁵)₂,其中所述C1-C3烷基可以任选地被氰基、卤素、-OR⁵、-N(R⁵)₂或杂芳香基取代;

[0126] 每个R⁹独立地为氢、氧代基、酰基、羟基、羟烷基、氰基、卤素、C1-C6烷基、芳烷基、卤烷基、杂烷基、环烷基、杂环基烷基、烷氧基、二烷基氨基、二烷基酰氨基烷基或二烷基氨基烷基，其中所述C1-C6烷基可以任选地被环烷基取代；

[0127] 每个R¹⁰独立地为氢、酰基、C1-C3烷基、杂烷基或羟烷基；

[0128] R¹¹为卤烷基；

[0129] R^A不存在、为氢、氘、氰基、卤素、C1-C3烷基、卤烷基、杂烷基、-C(O)N(R⁵)₂或羟烷基；

[0130] 每个R^B独立地为氢、氘、氰基、C1-C3烷基、羟烷基、杂烷基、C1-C3烷氧基、卤素、卤烷基、-ZNR⁵R¹¹、-C(O)N(R⁵)₂、-NHC(O)C1-C3烷基、-CH₂NHC(O)C1-C3烷基、杂芳香基、杂芳香基烷基、二烷基氨基烷基或杂环基烷基，其中所述杂环基部分被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基和C1-C3烷基的取代基取代，其中所述杂芳香基或所述杂芳香基烷基的所述杂芳香基部分任选地被一个或多个R⁷取代；

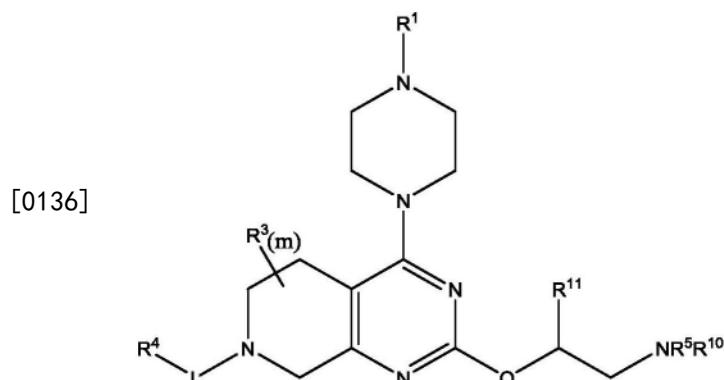
[0131] m为零或在1与2之间的整数；

[0132] p为一或二；并且其中，

[0133] 当——为三键时，则R^A不存在，R^B存在并且p等于一；

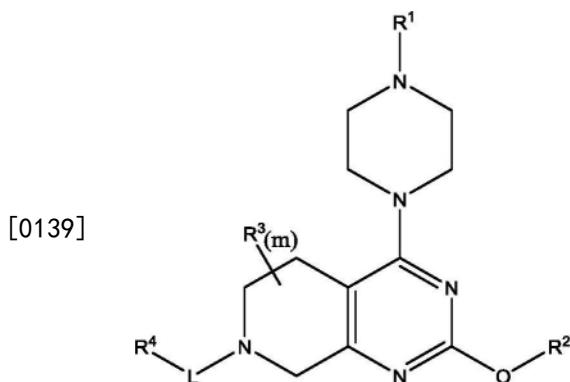
[0134] 或当——为双键时，则R^A存在，R^B存在并且p等于二，或R^A、R^B和其所连接的碳原子形成任选地被一个或多个R⁷取代的5-8元部分饱和的环烷基。

[0135] 在一个实施例中，本文方法中所使用的KRas G12C抑制剂包括具有式I-A的化合物：



[0137] 或其药学上可接受的盐，其中R¹、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、L和m如针对式I所定义，R¹¹为氢、甲基或羟烷基，并且哌啶基环任选地被R⁸取代，其中R⁸如针对式I所定义。

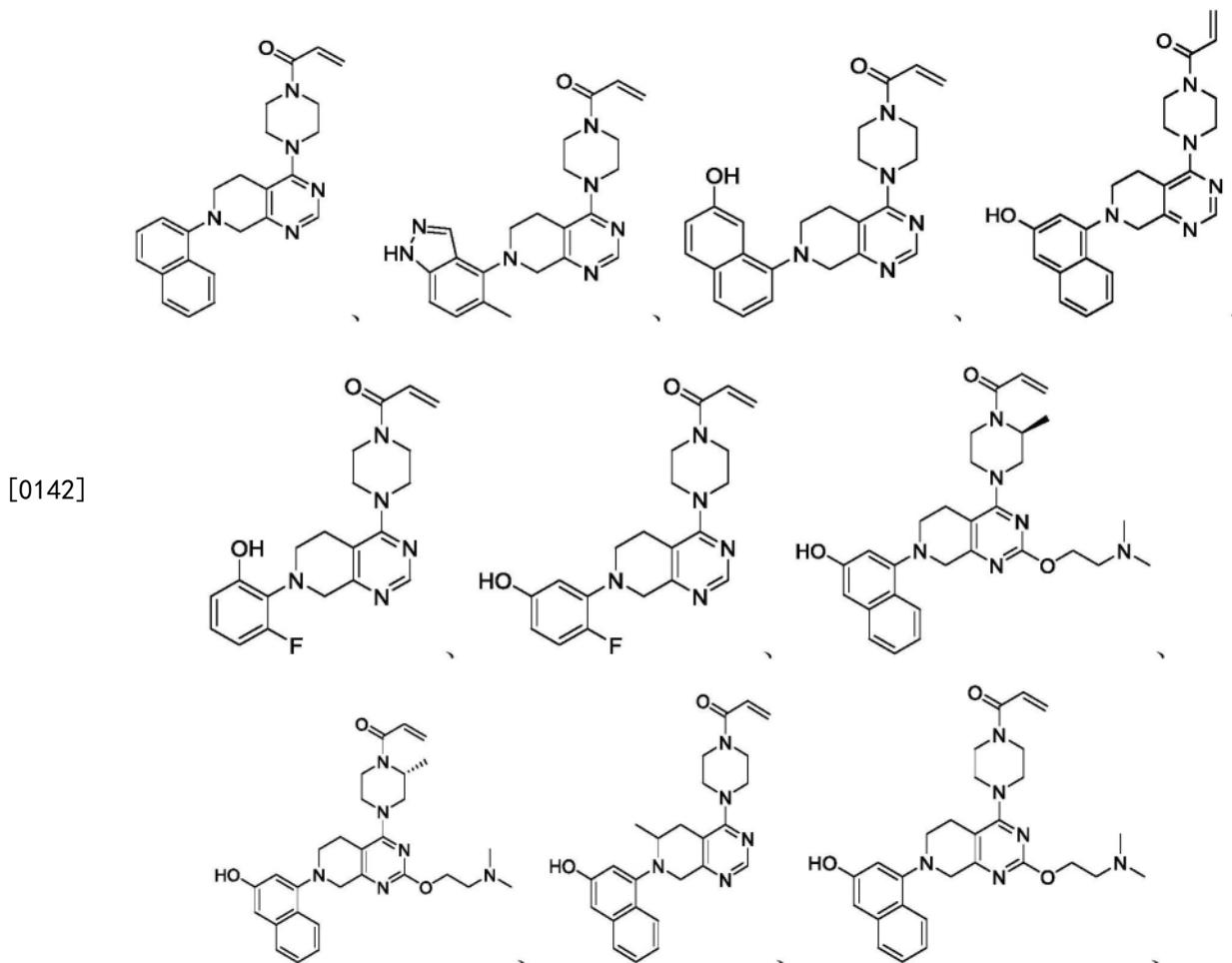
[0138] 在一个实施例中，本文方法中所使用的KRas G12C抑制剂包括具有式I-B的化合物：

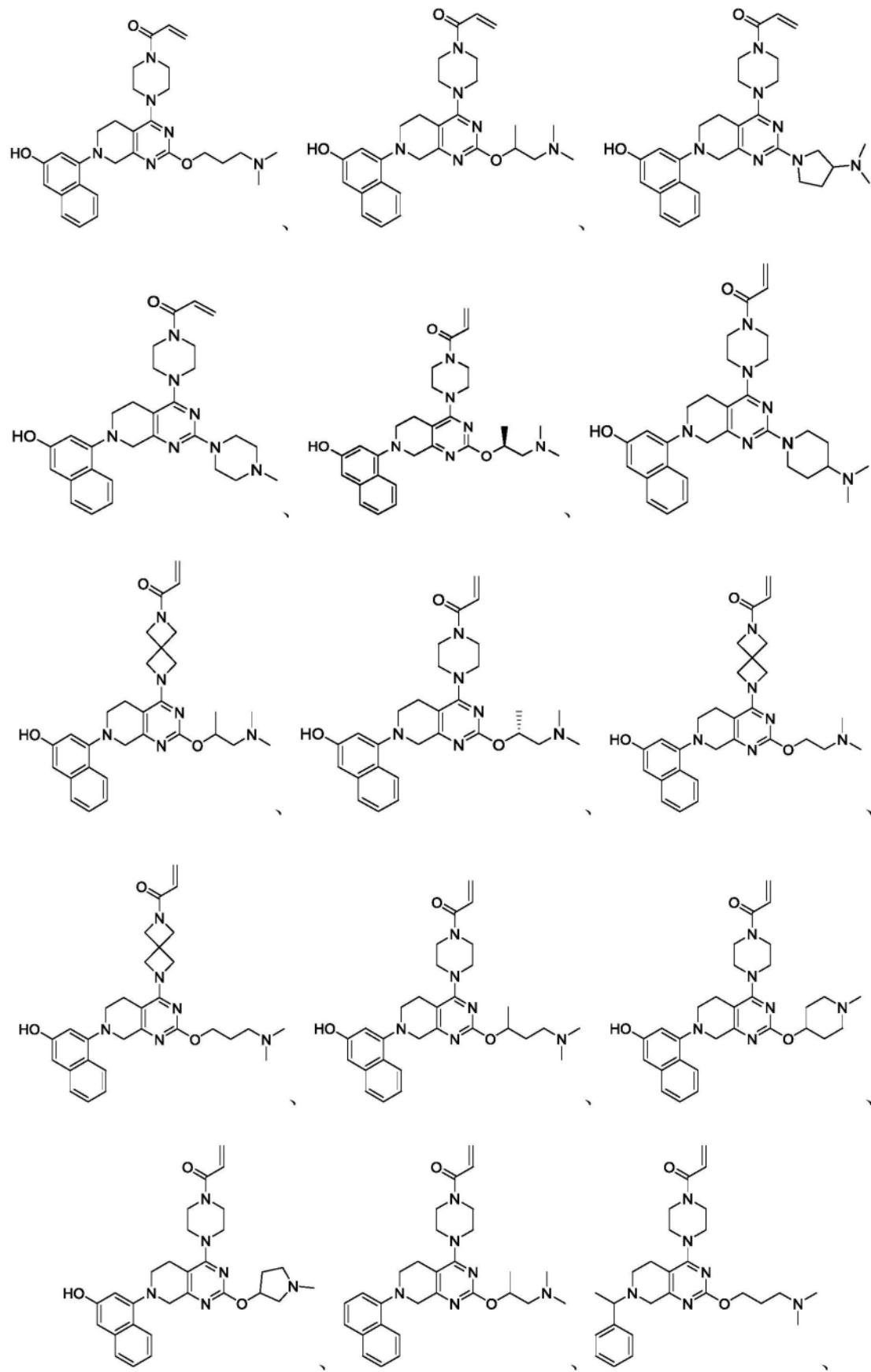


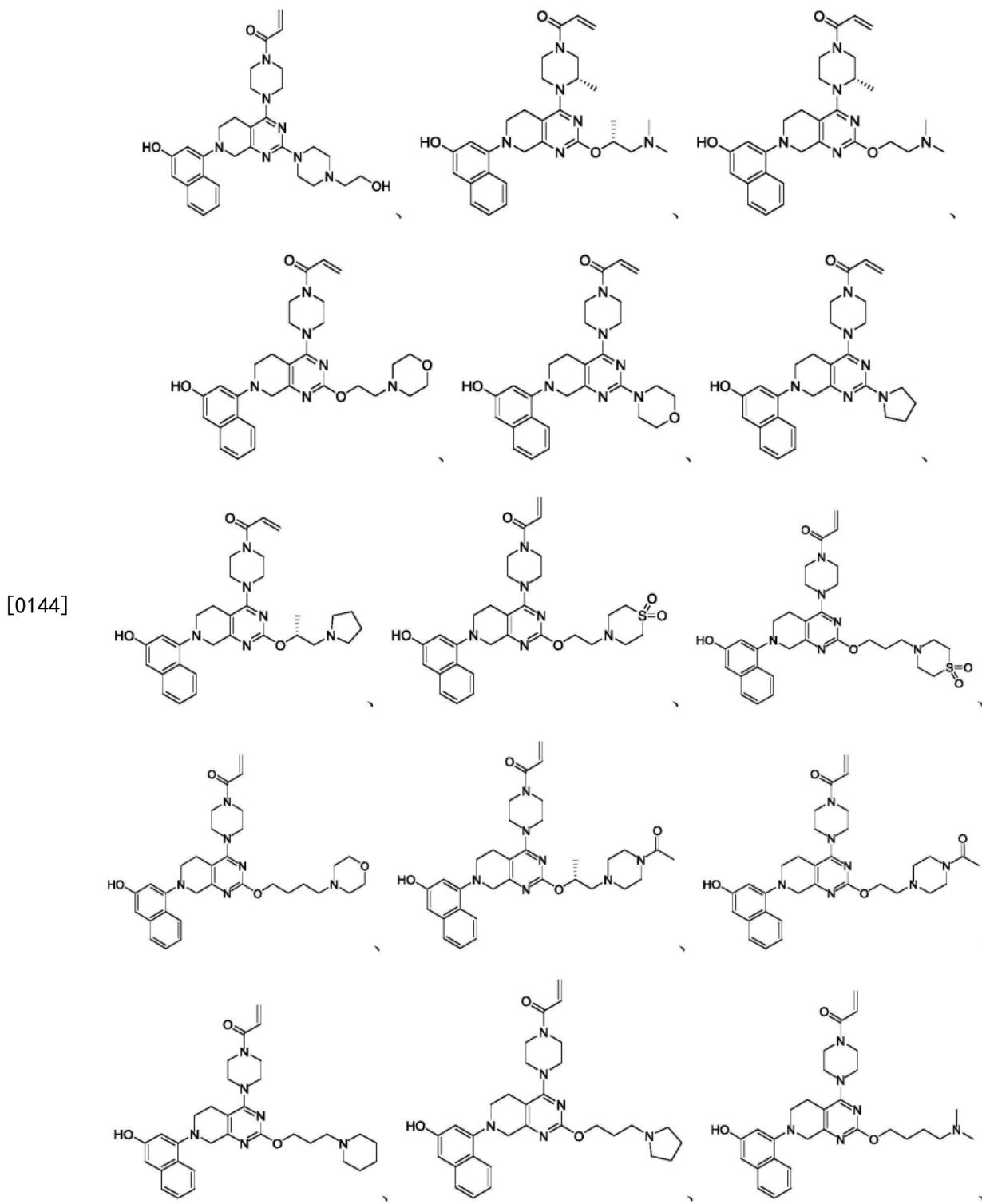
式 I-B

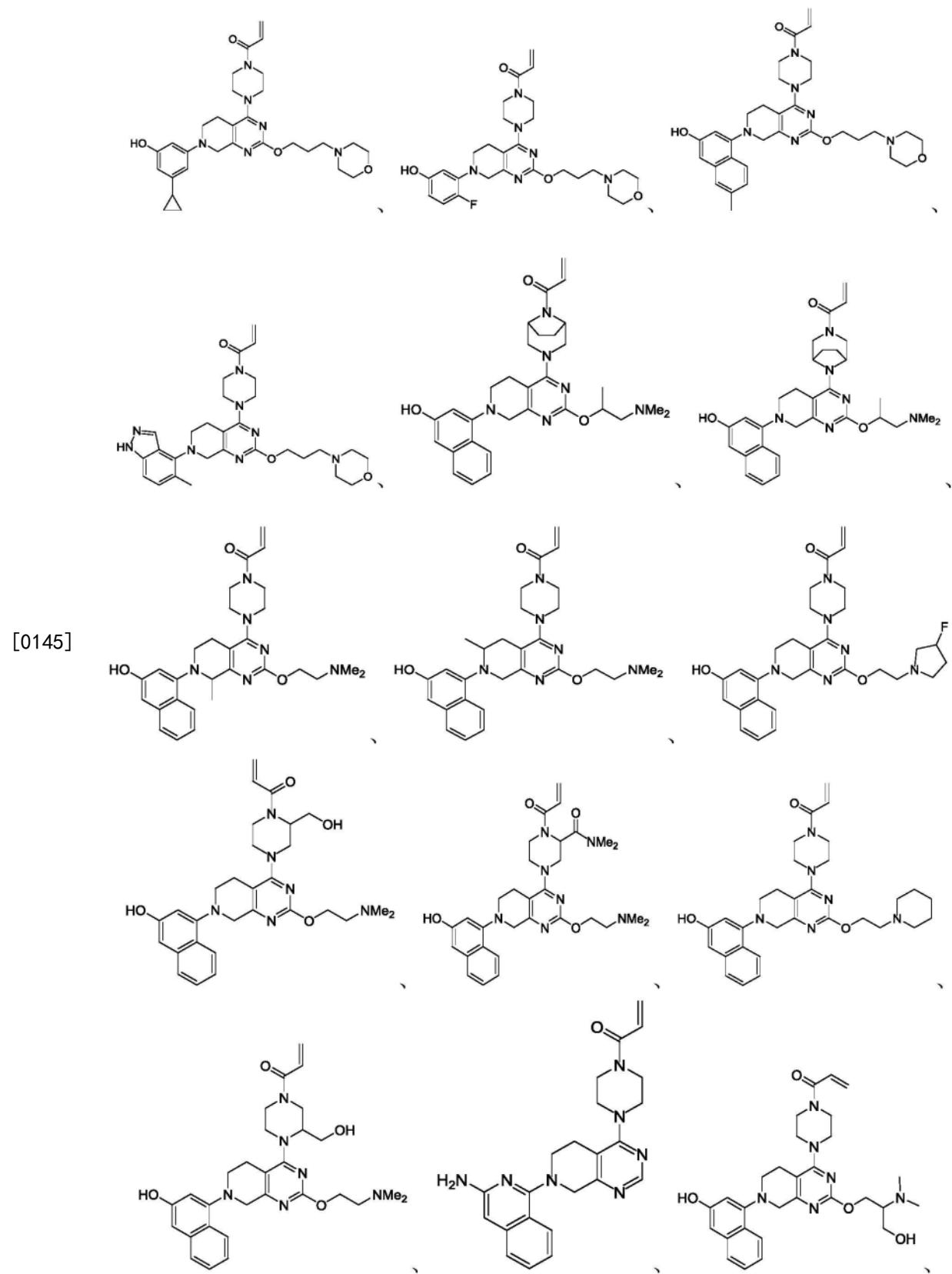
[0140] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R³、R⁴、R⁹、R¹¹、L和m如针对式I所定义。

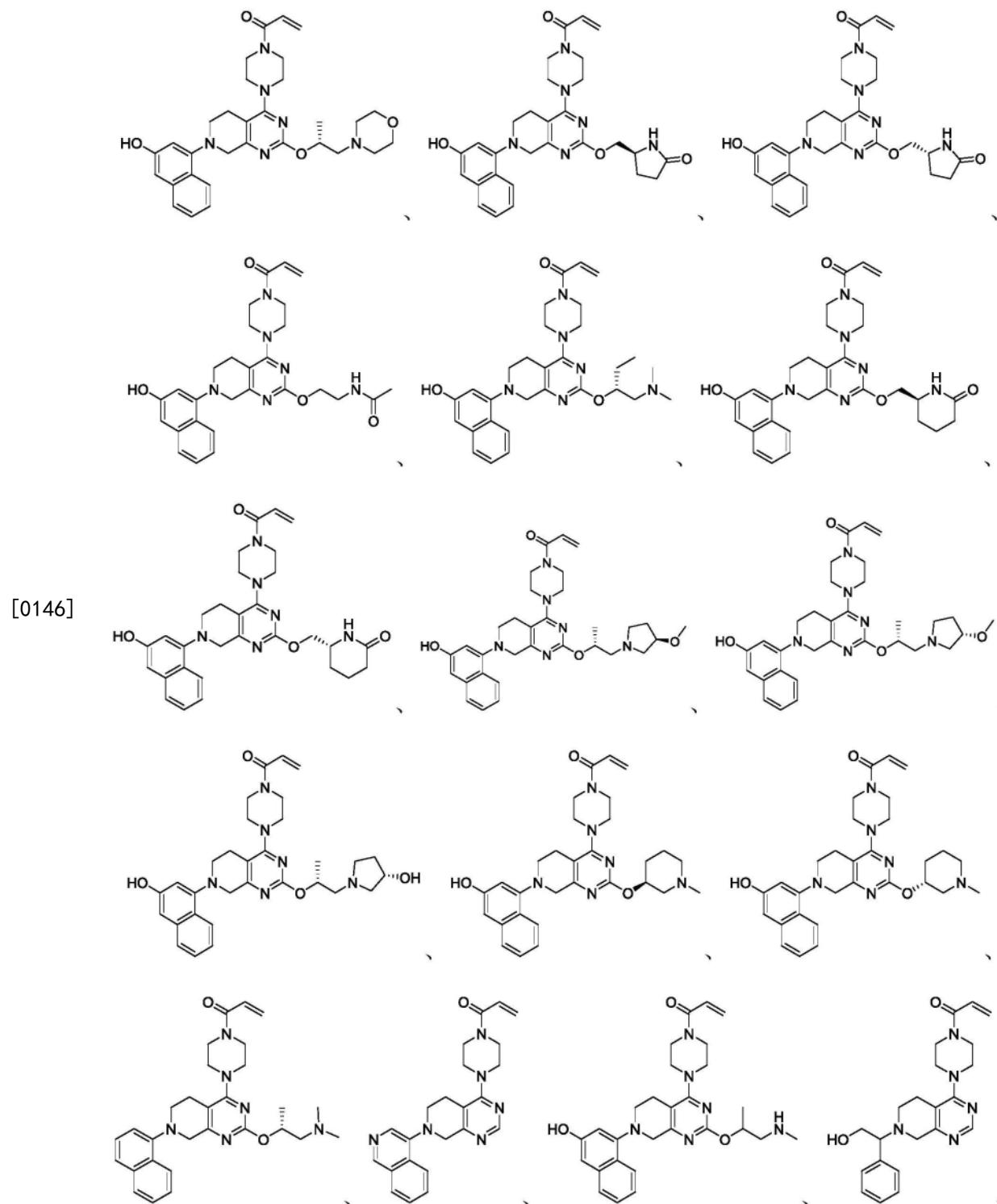
[0141] 可用于本文所公开的方法中的式(I)、式I-A和式I-B KRas G12C抑制剂化合物的非限制性实例选自由包括以下结构的1-678号实例组成的组:

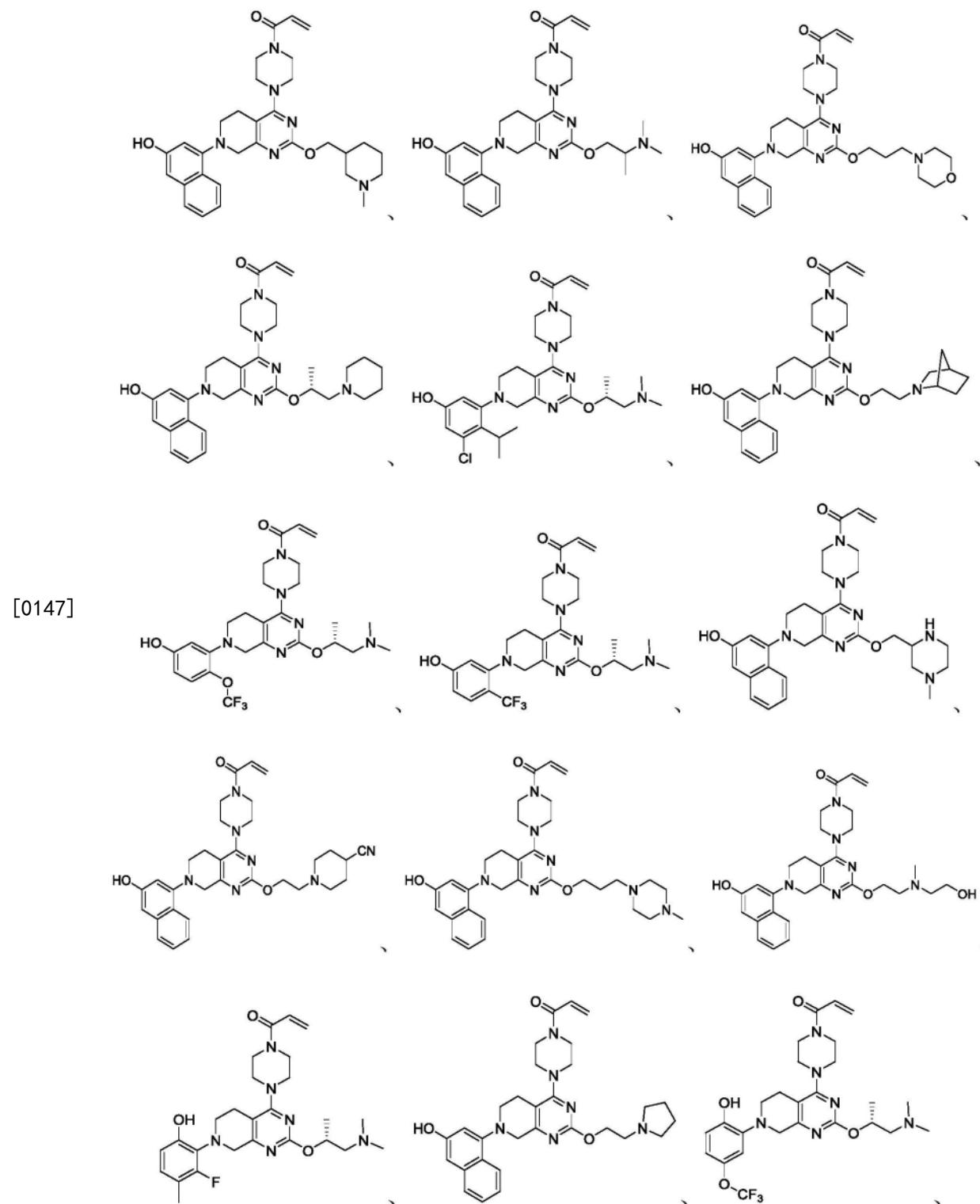


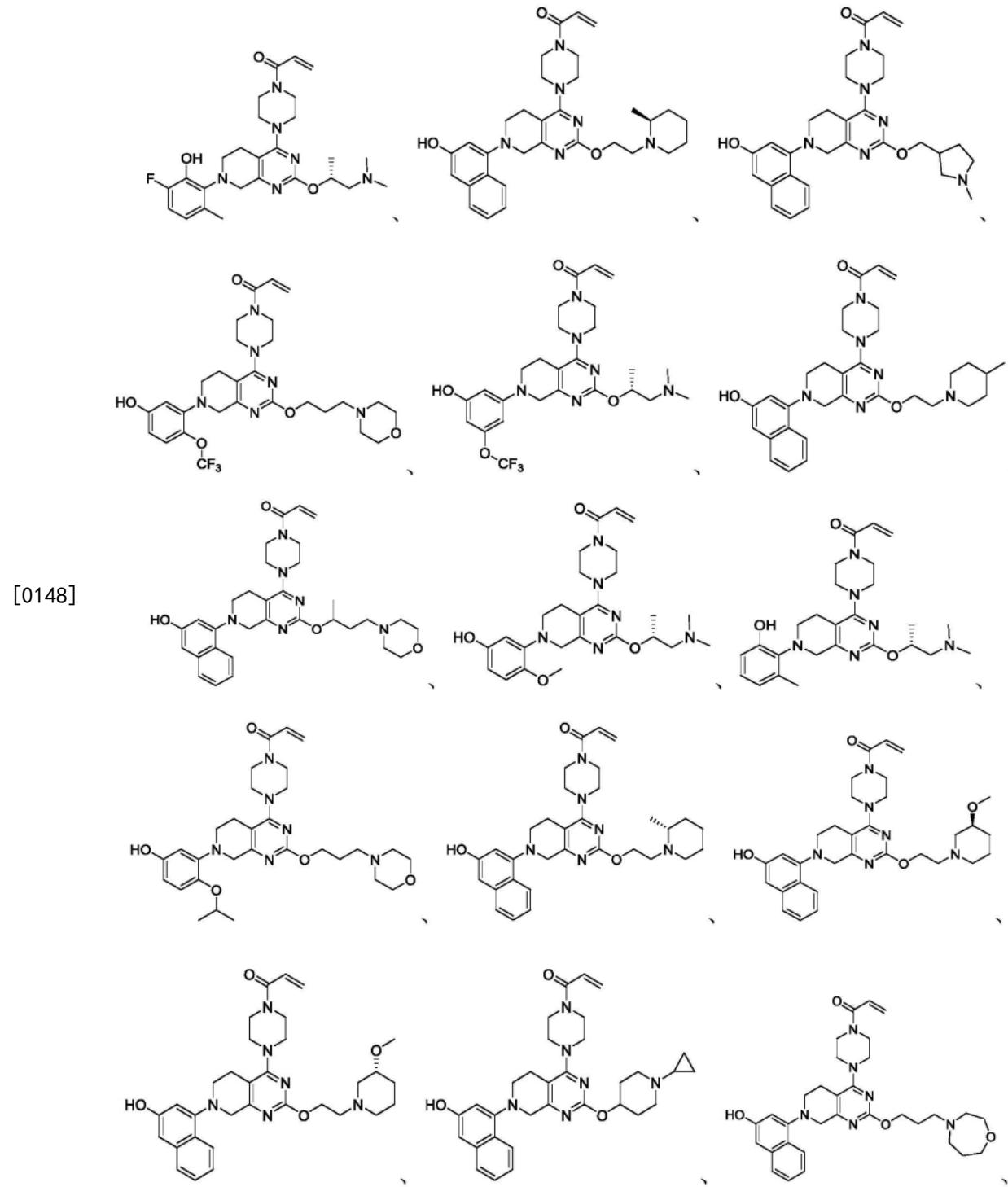


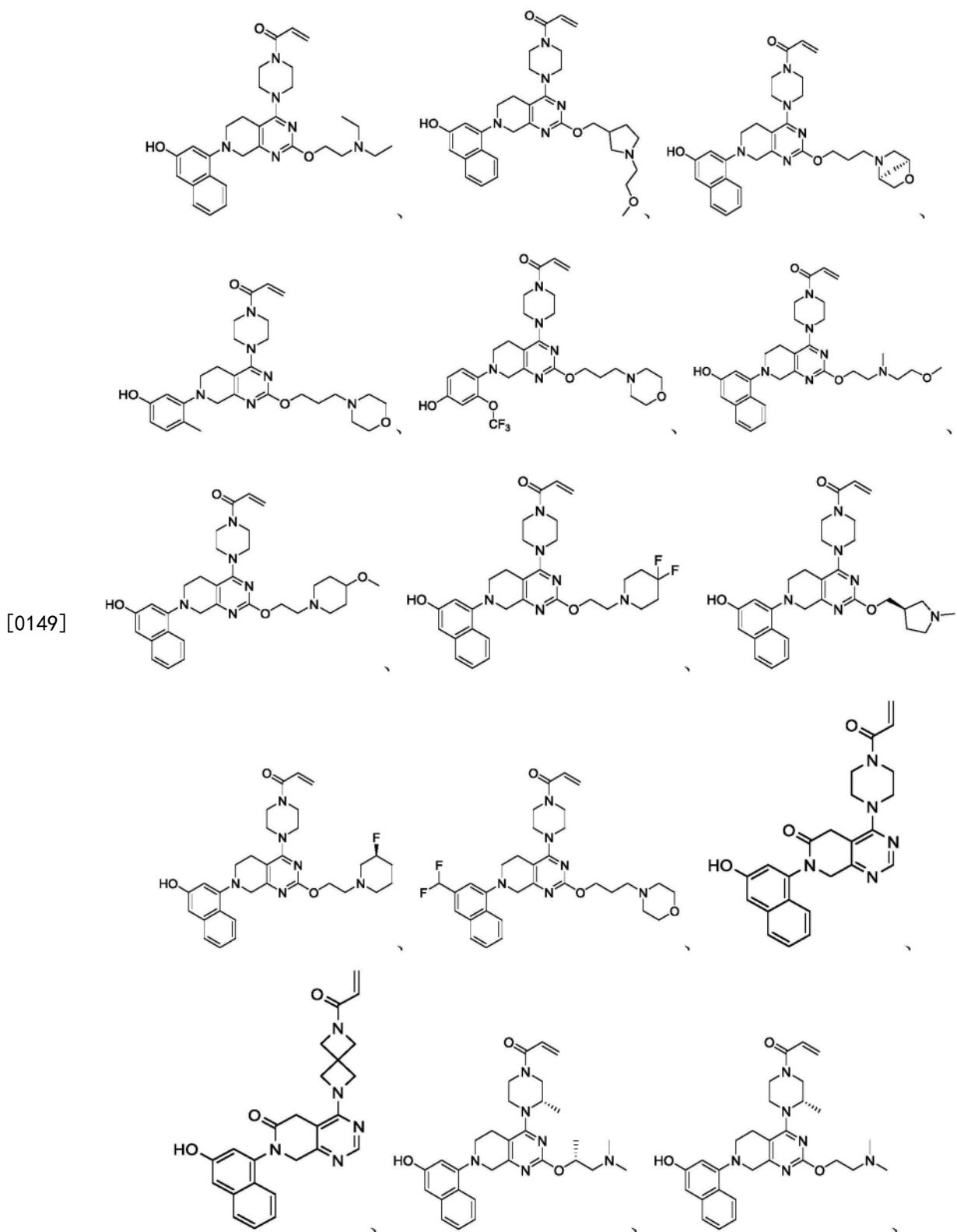


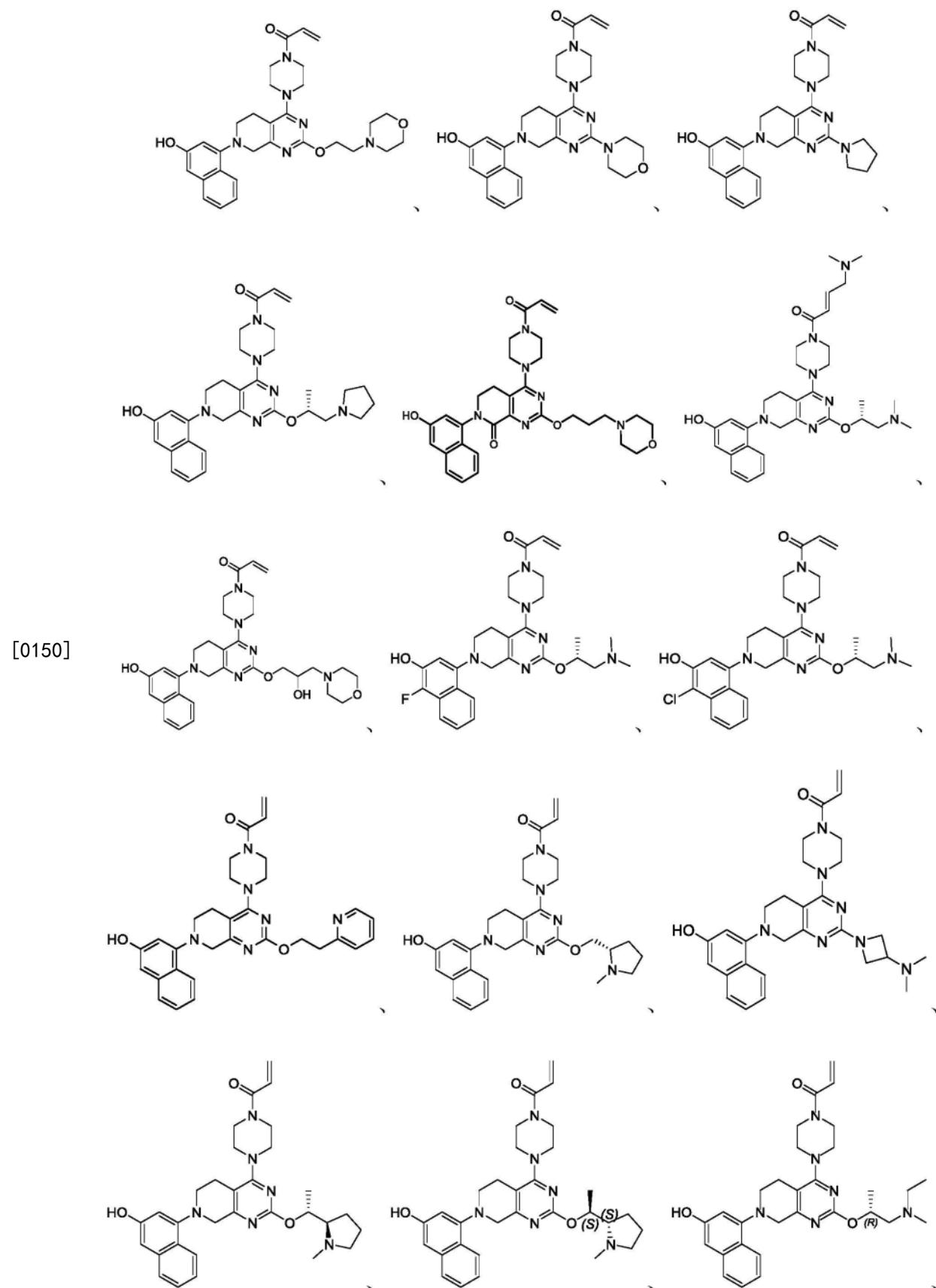


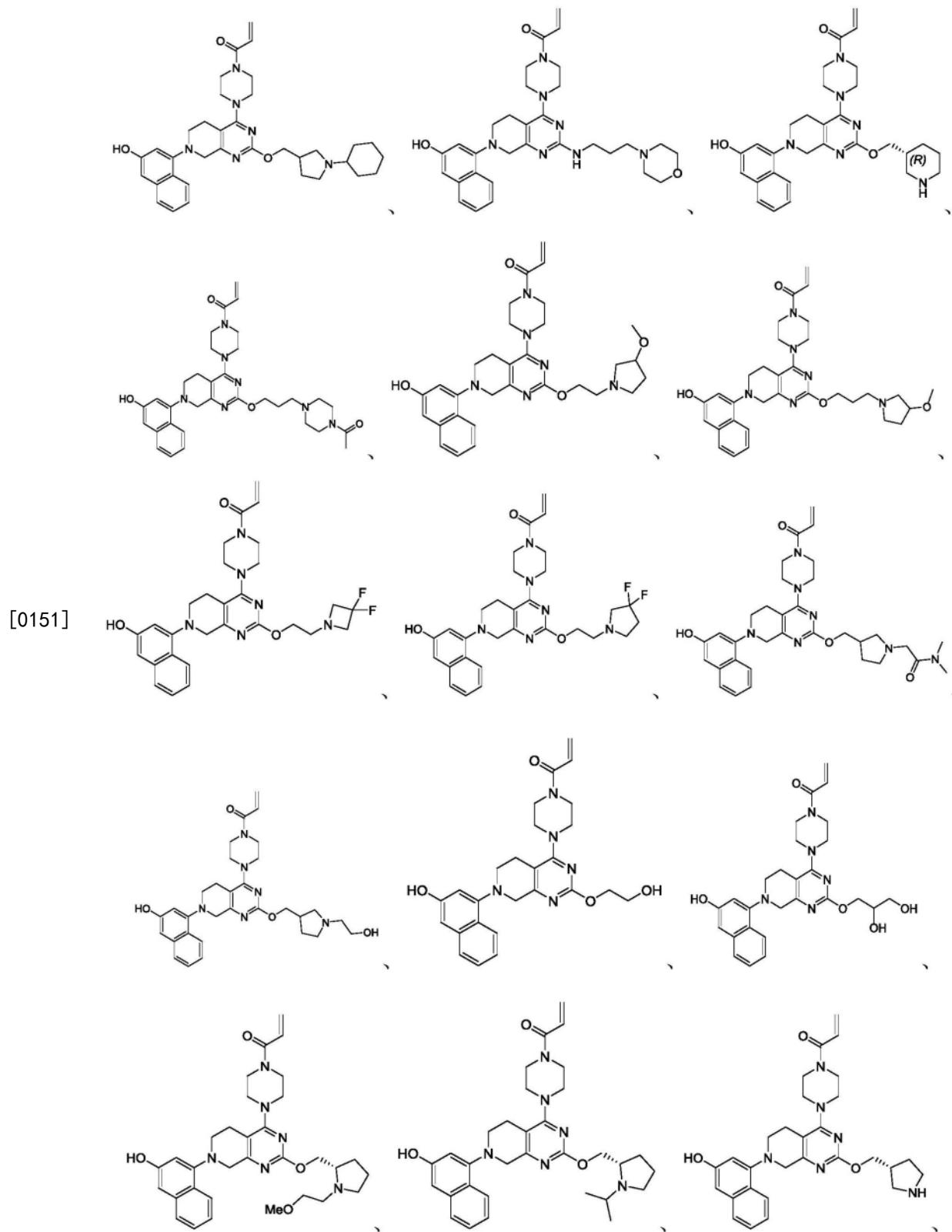


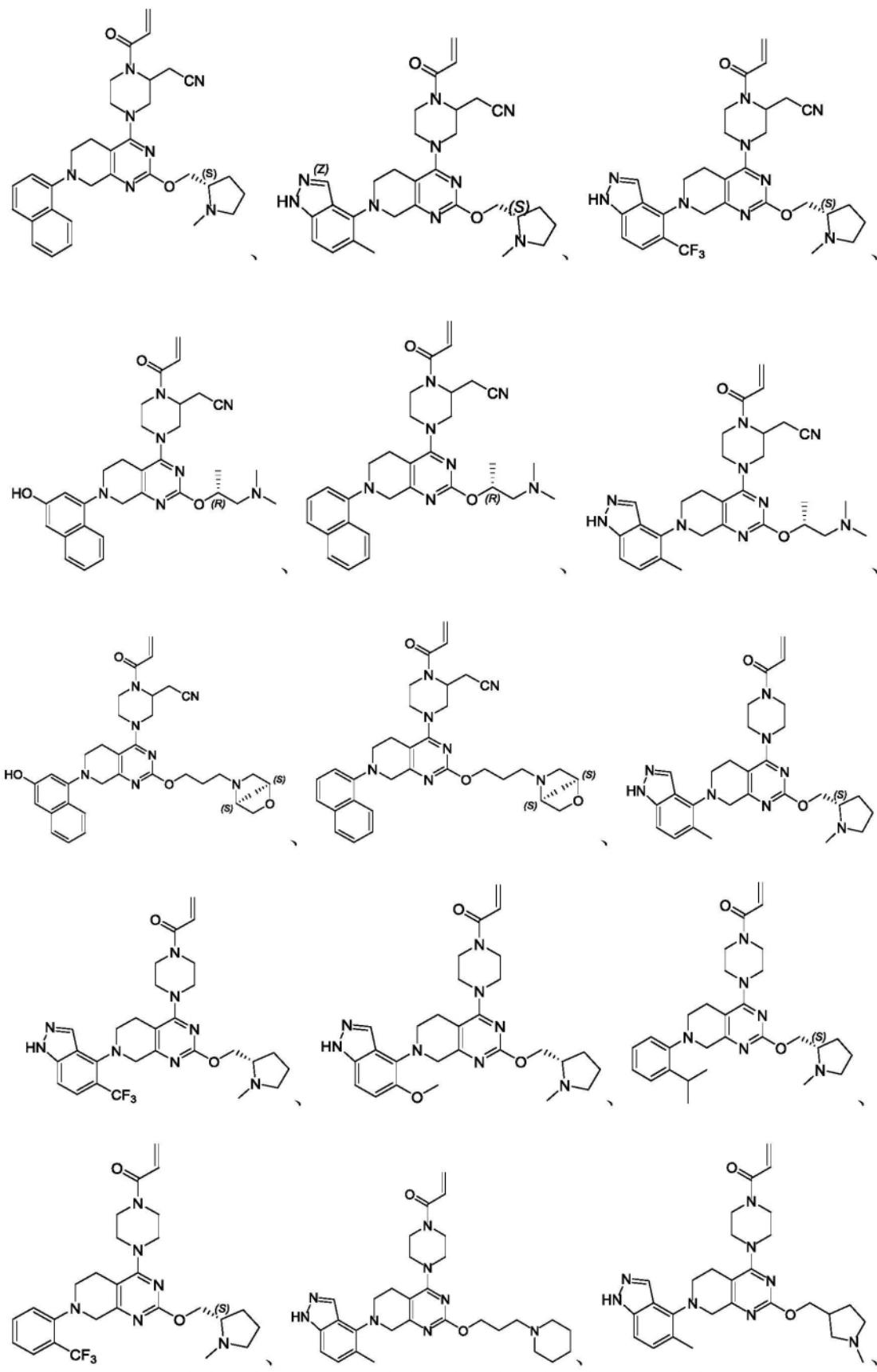


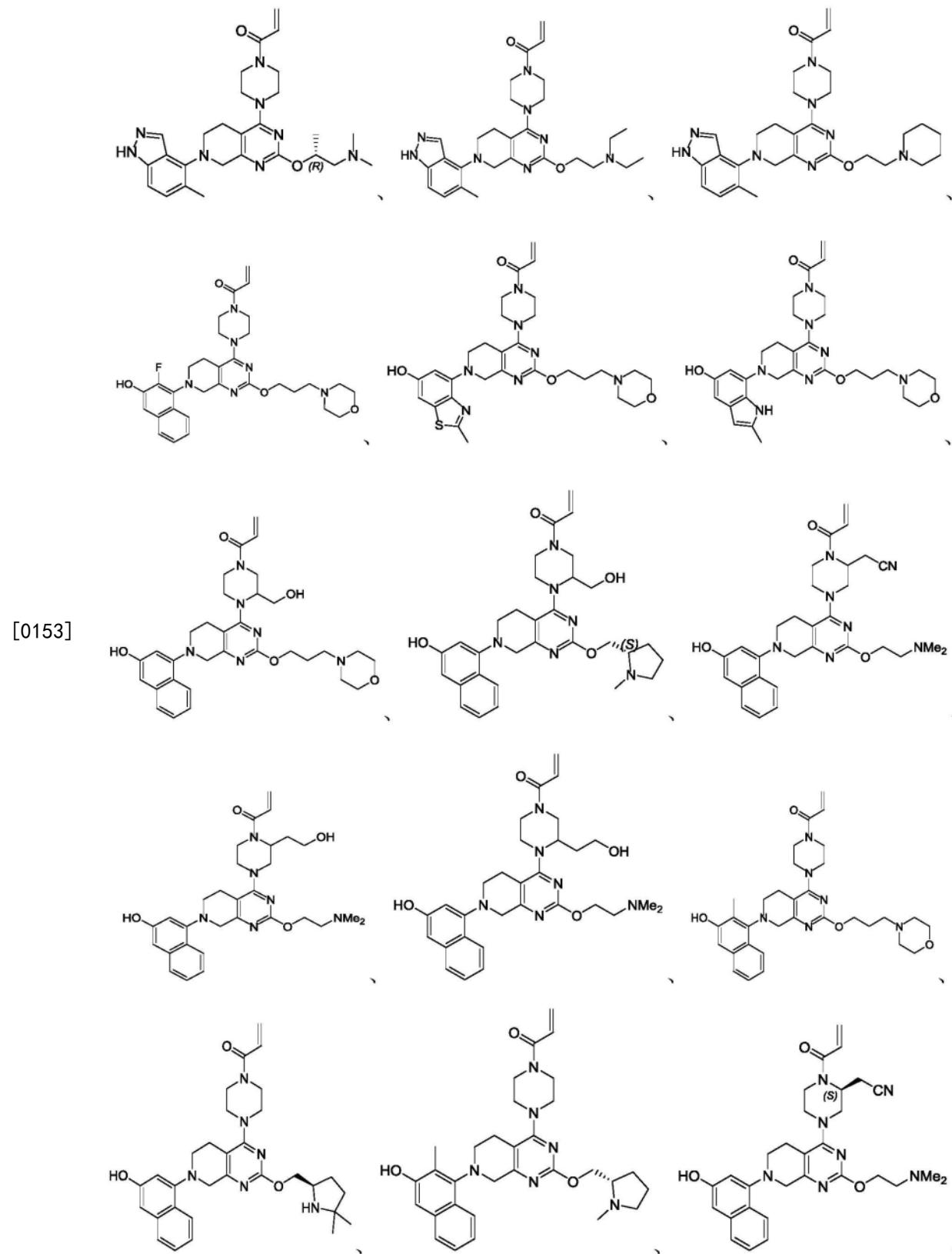


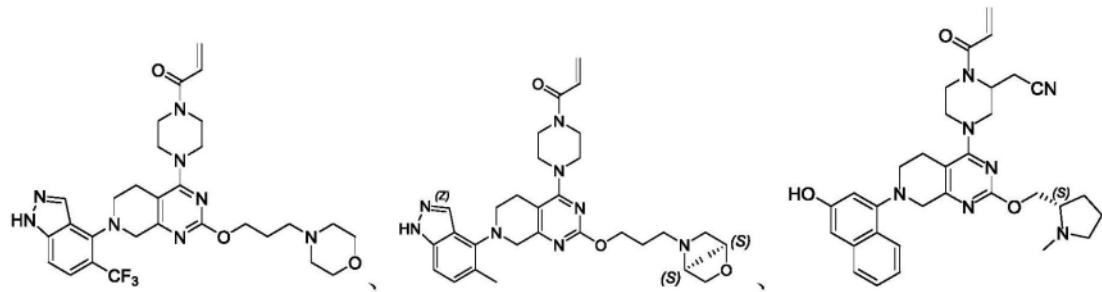
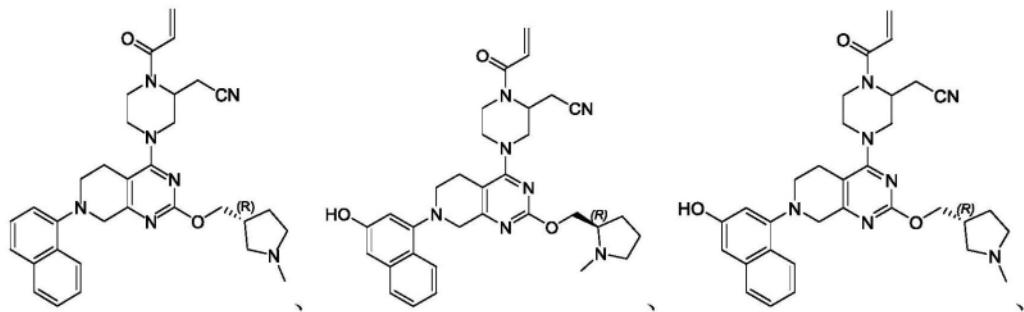




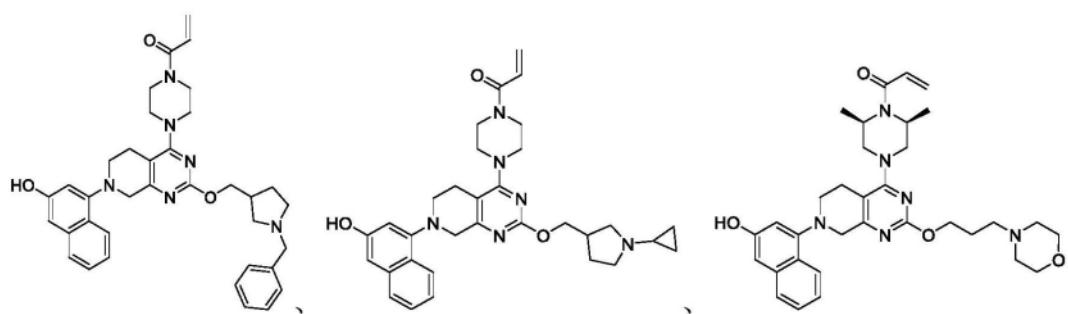
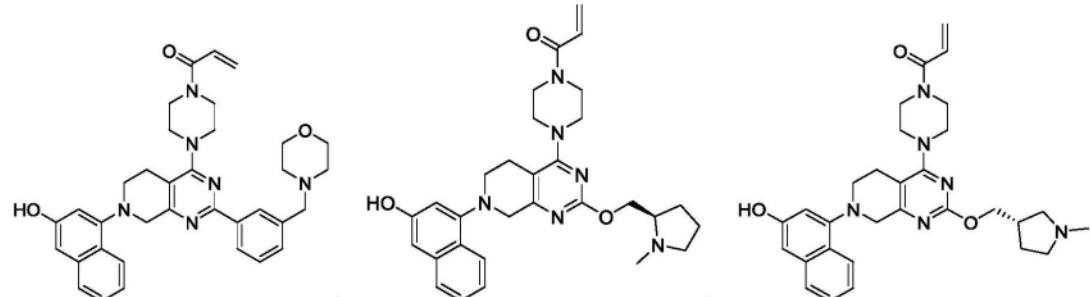
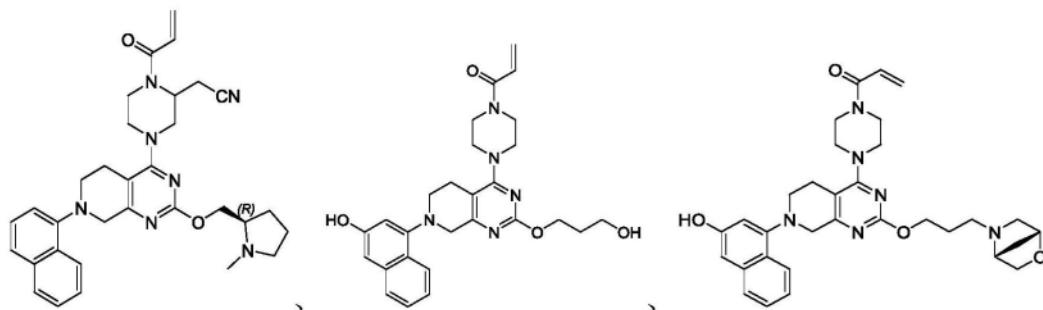


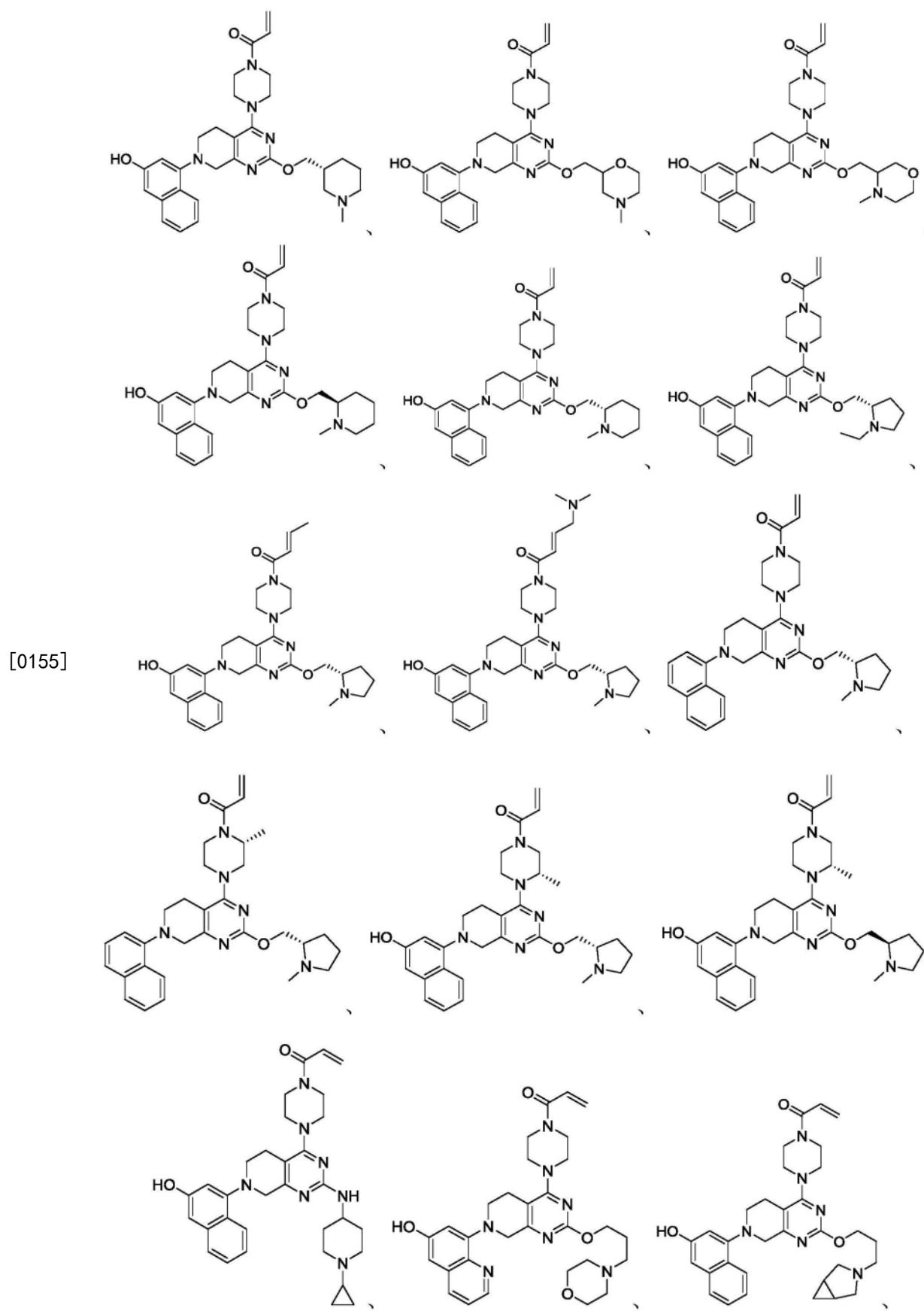


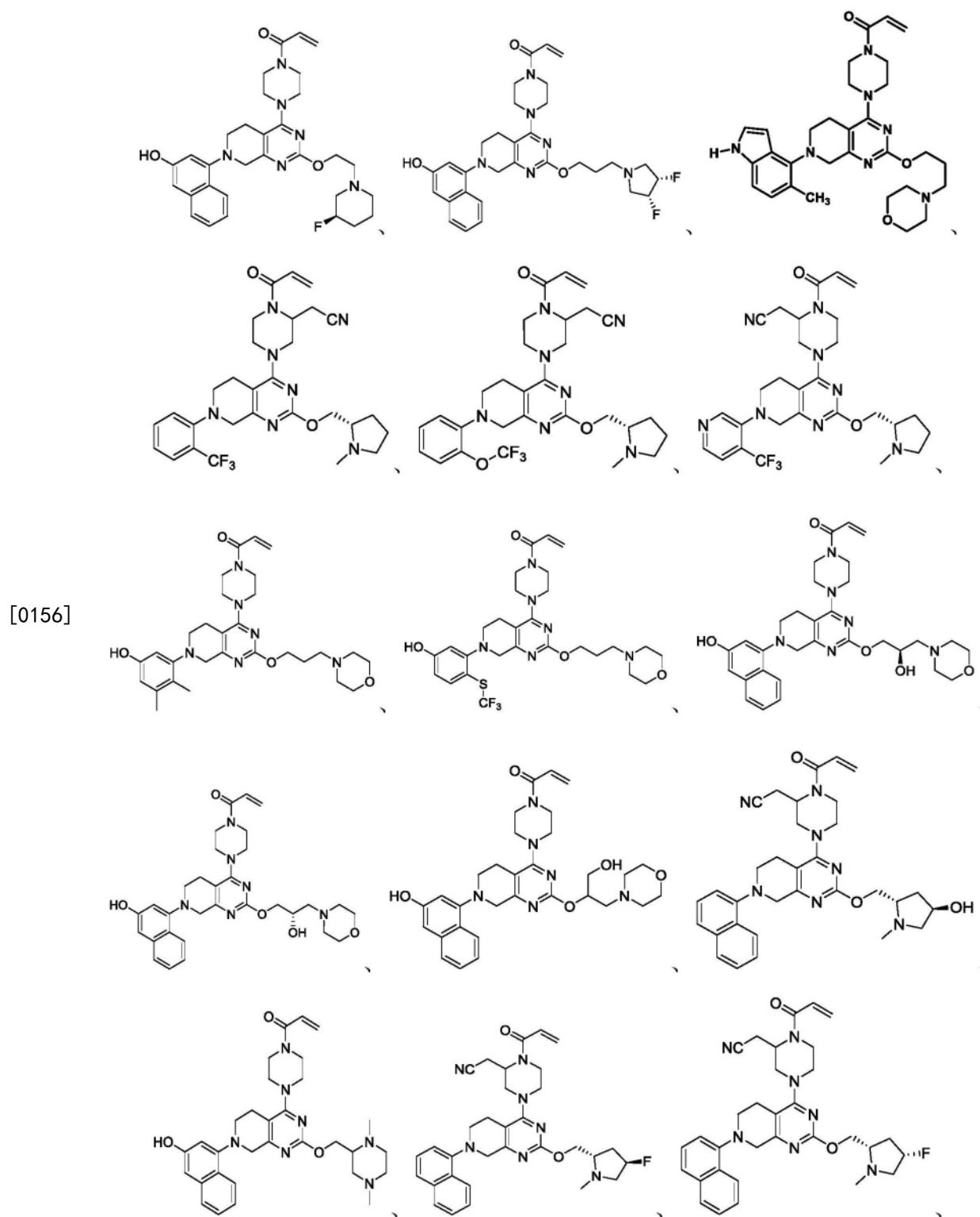


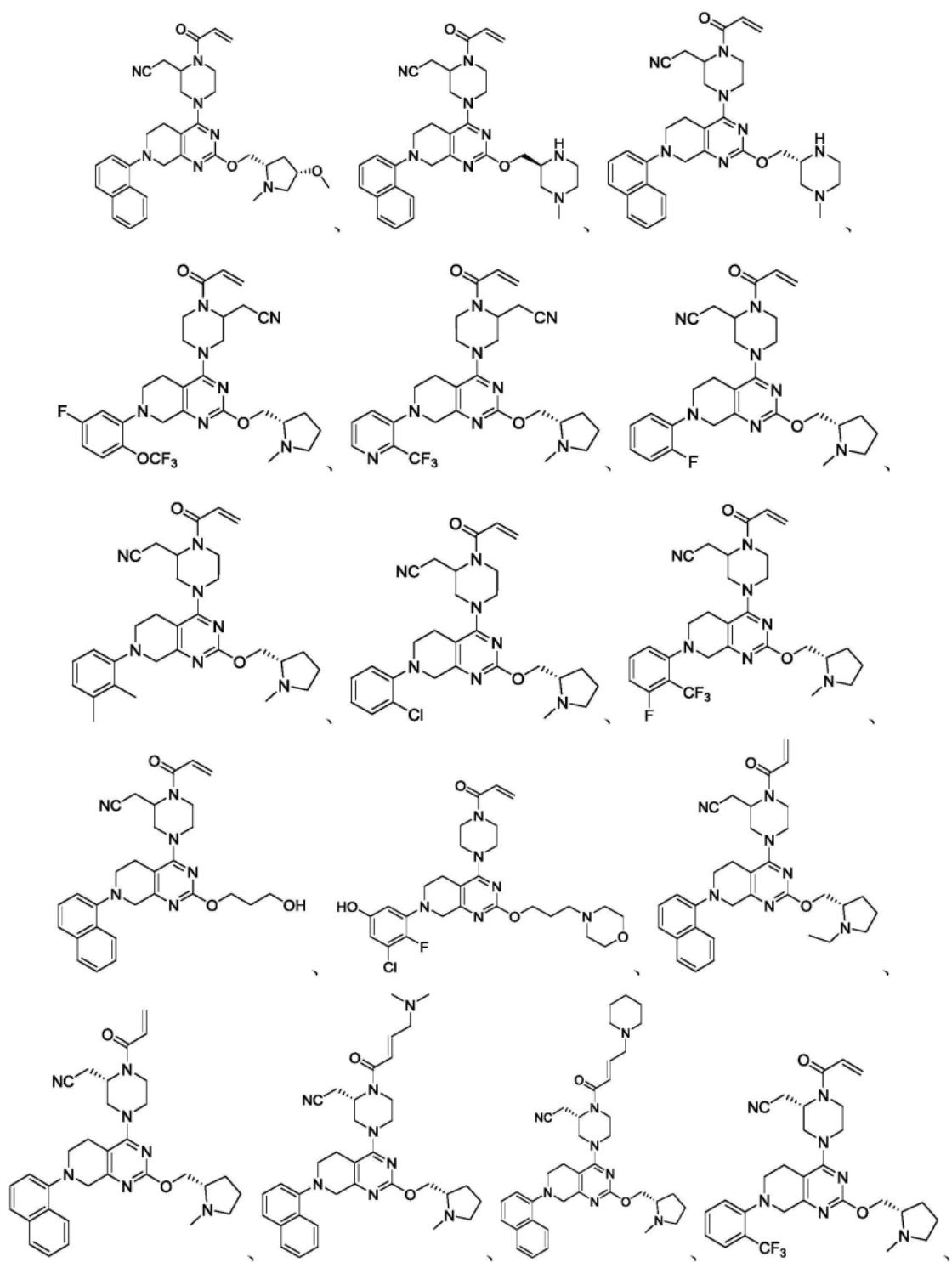


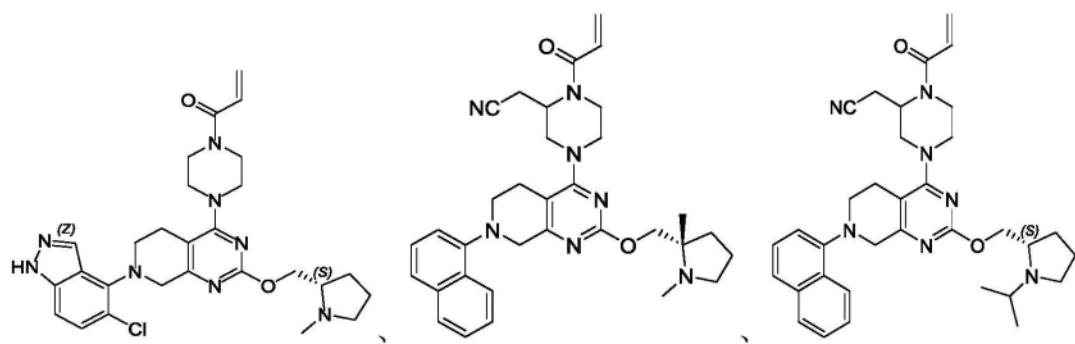
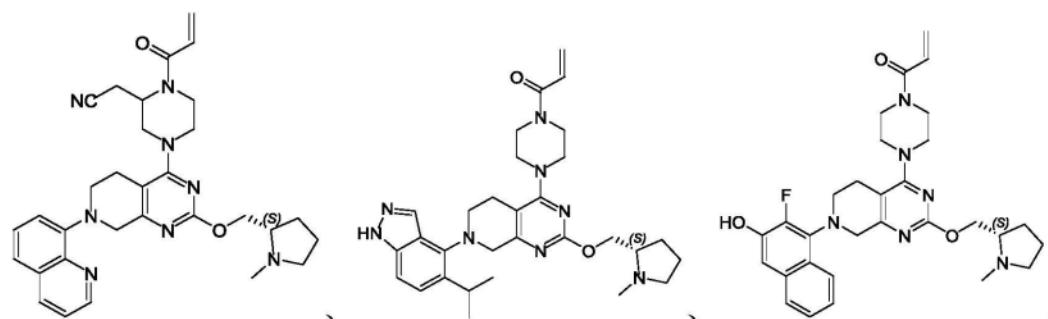
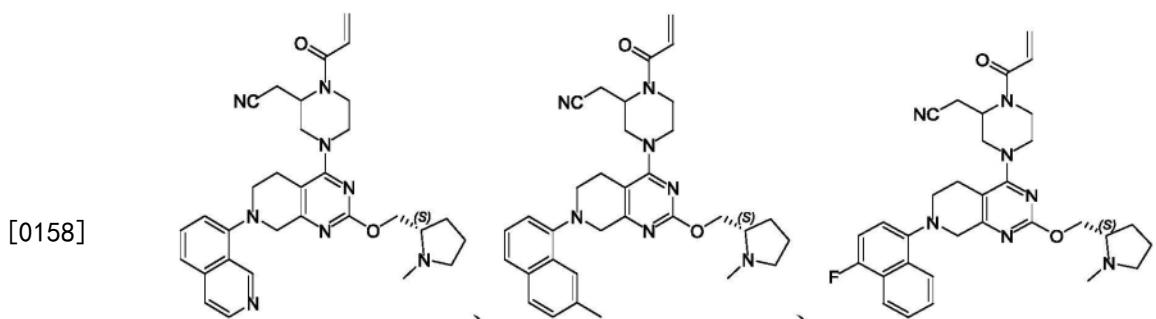
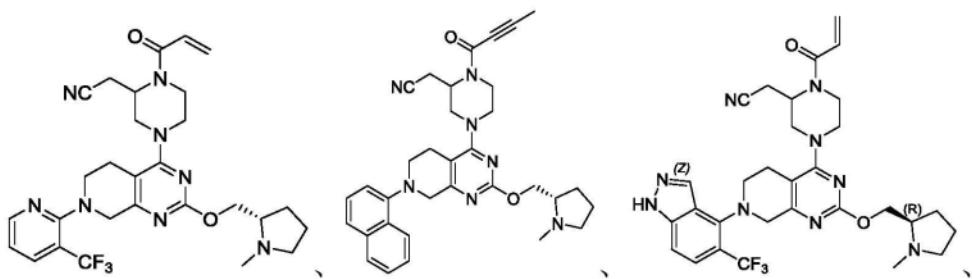
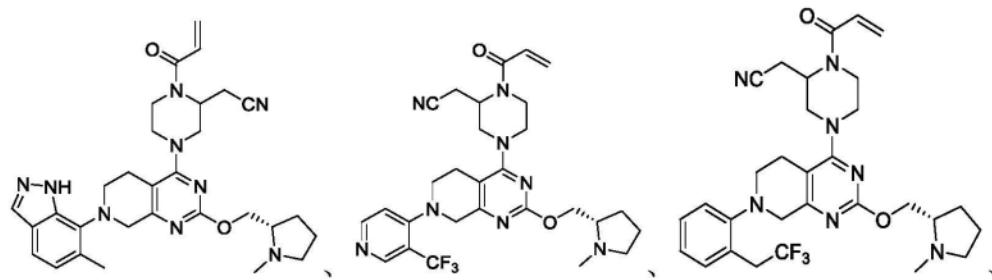
[0154]

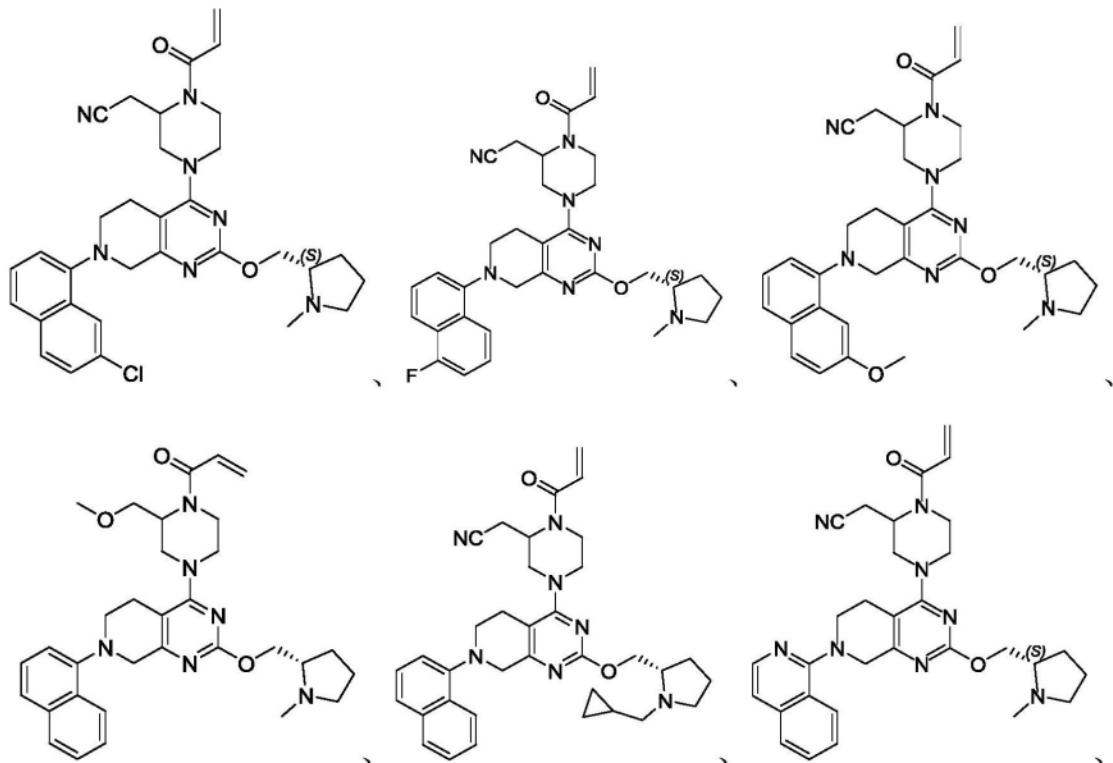




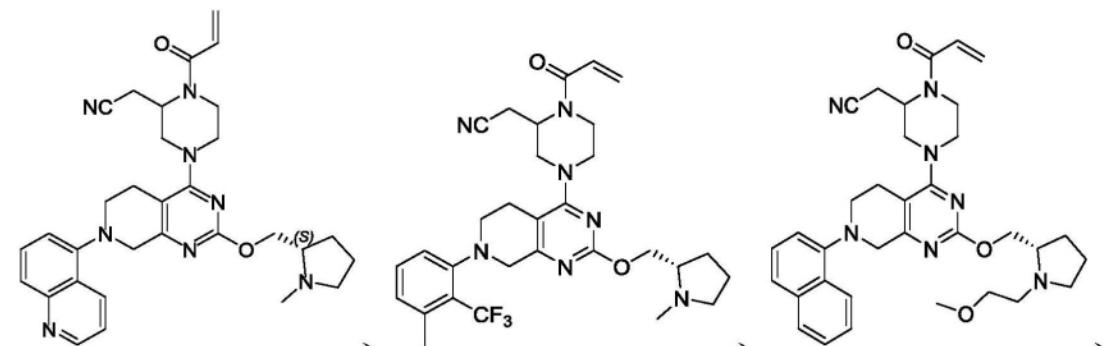
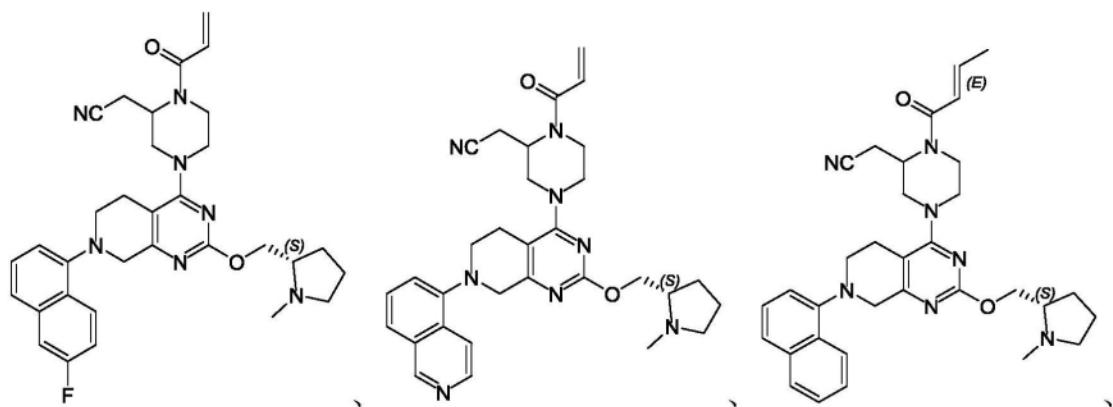


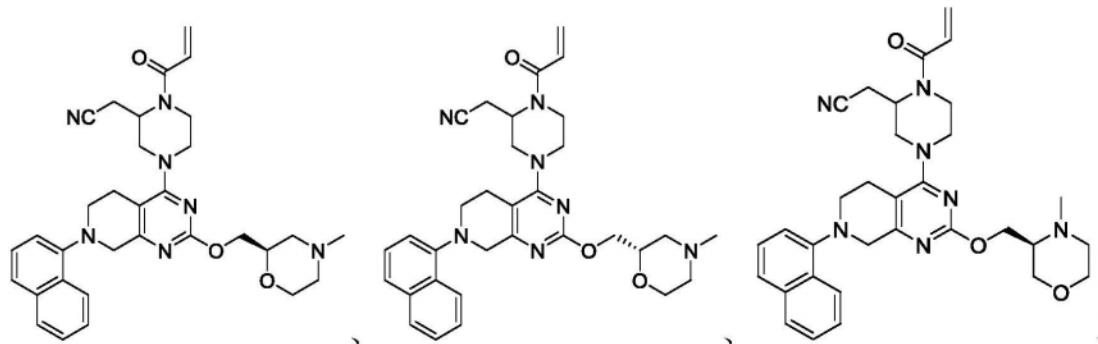
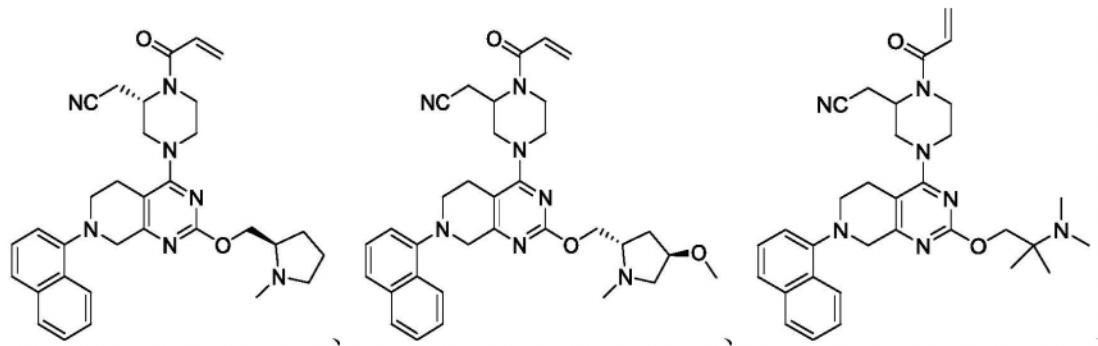




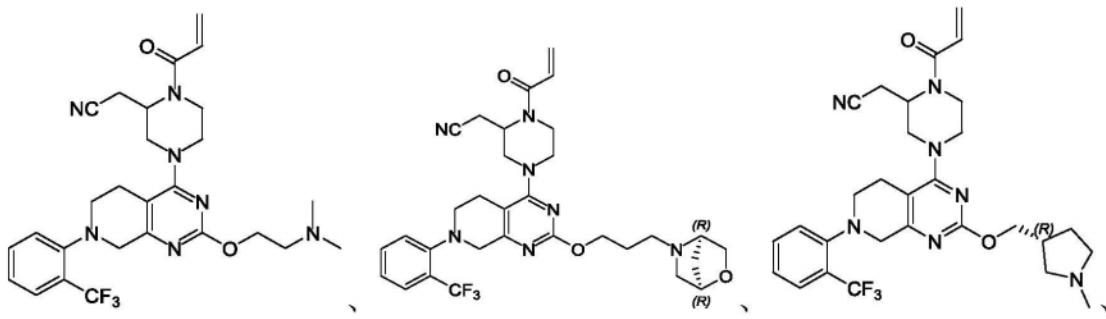
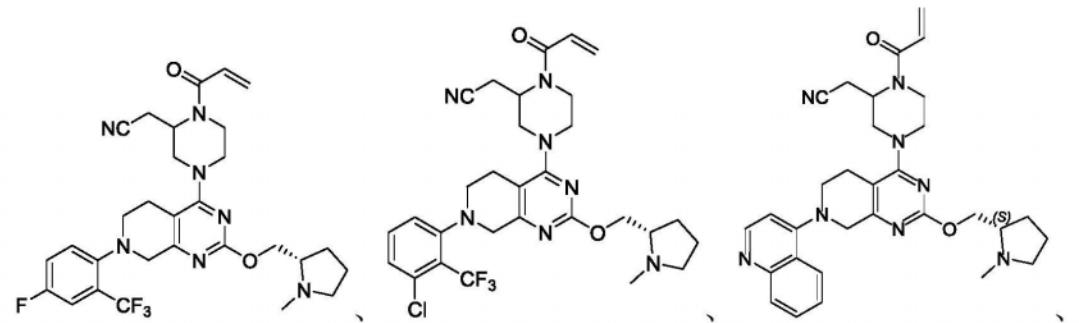
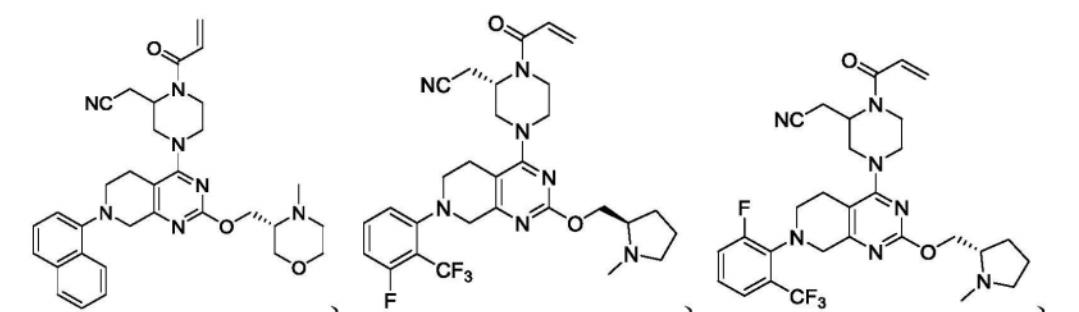


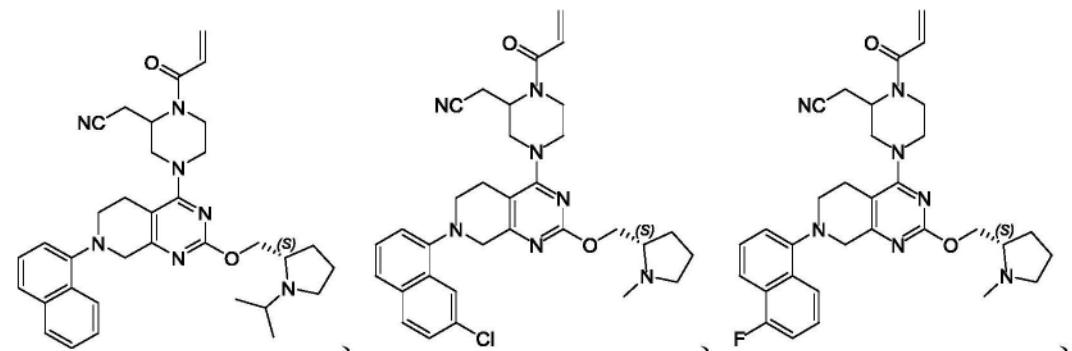
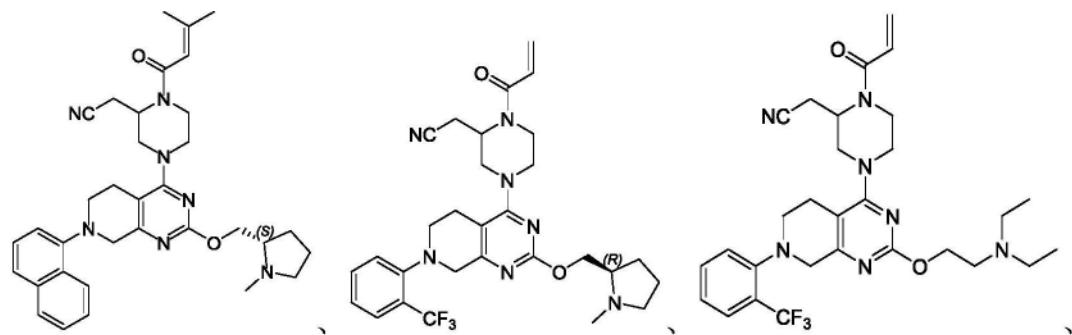
[0159]



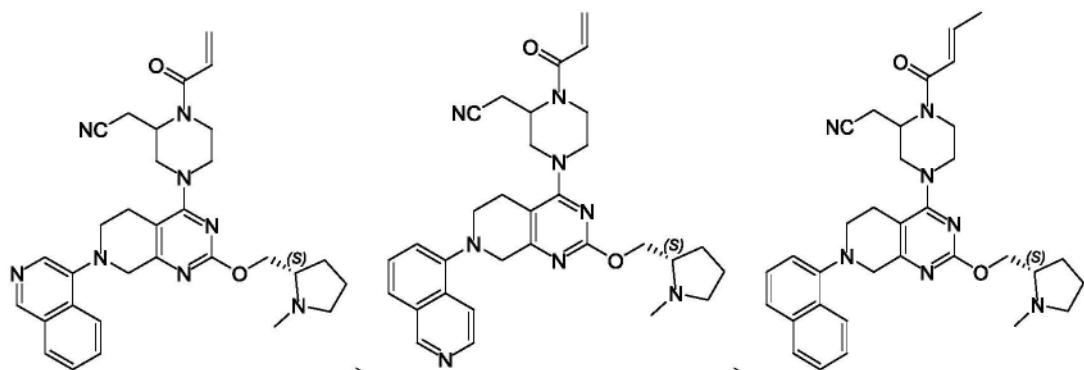
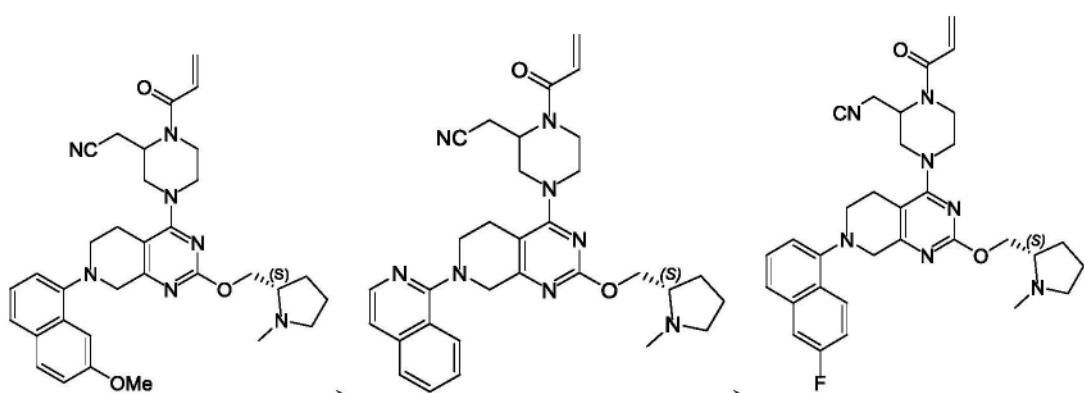


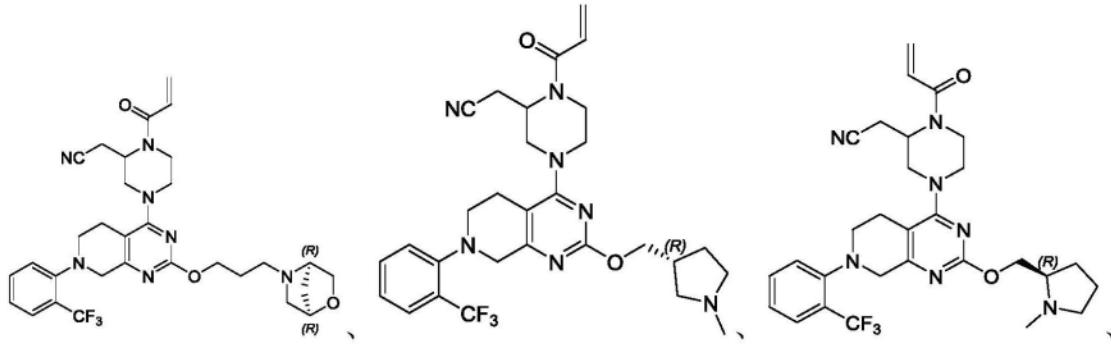
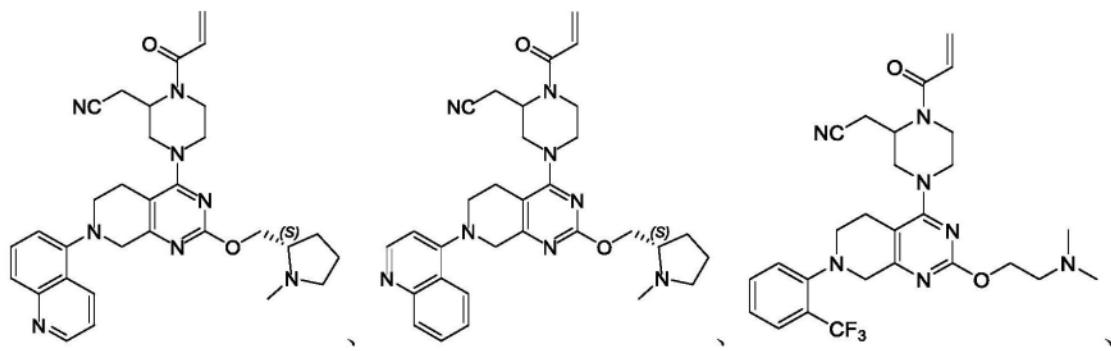
[0160]



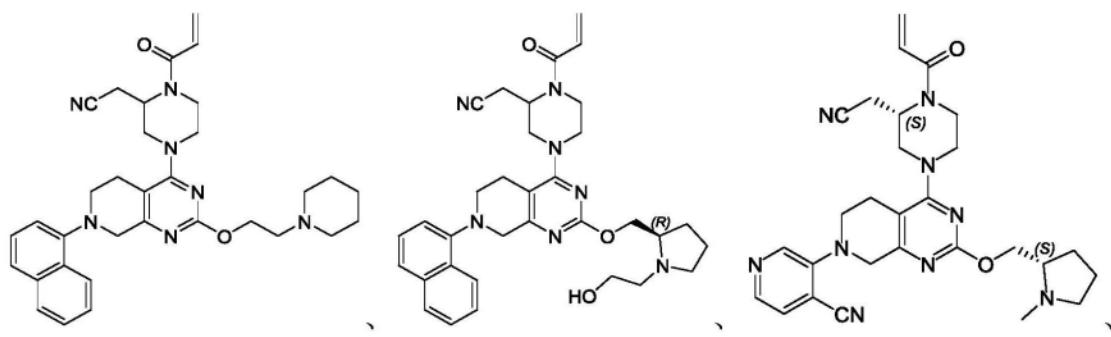
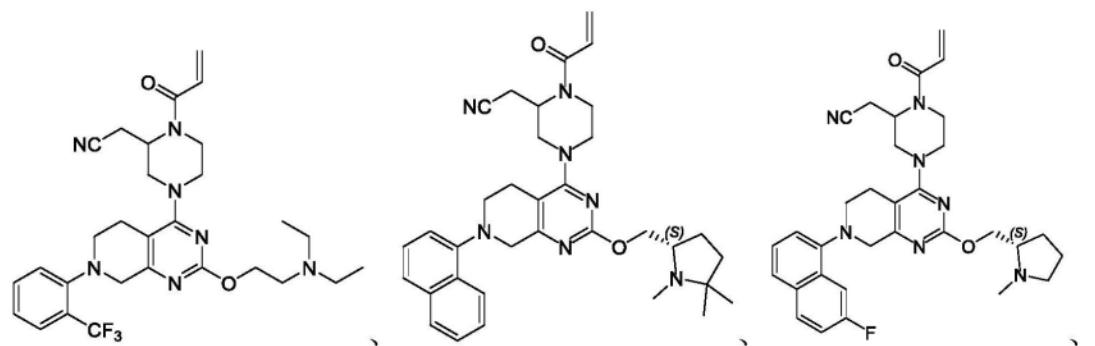


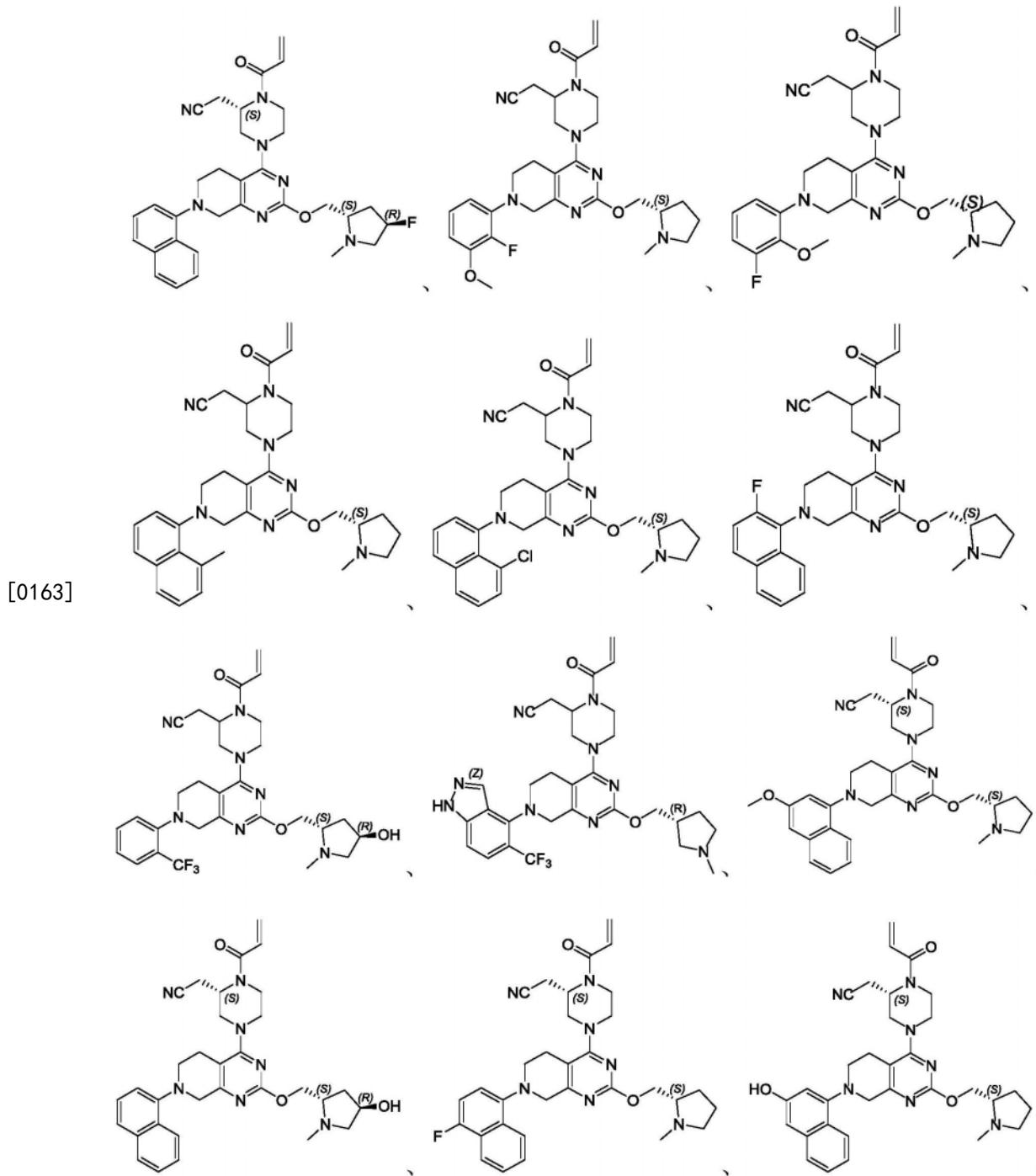
[0161]

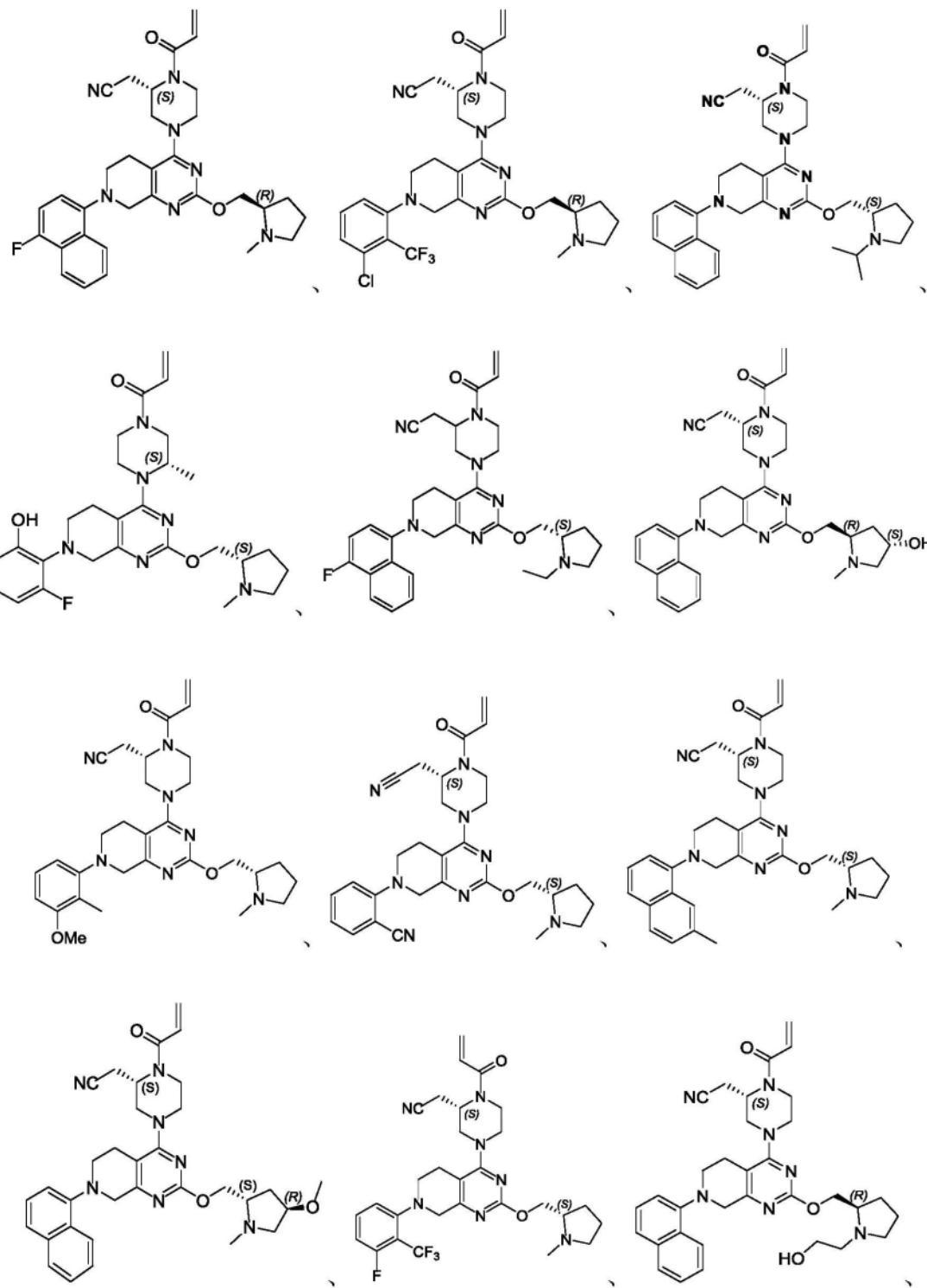


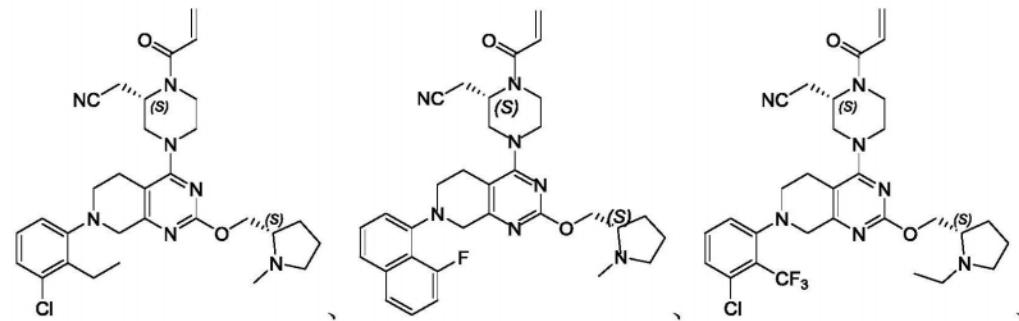
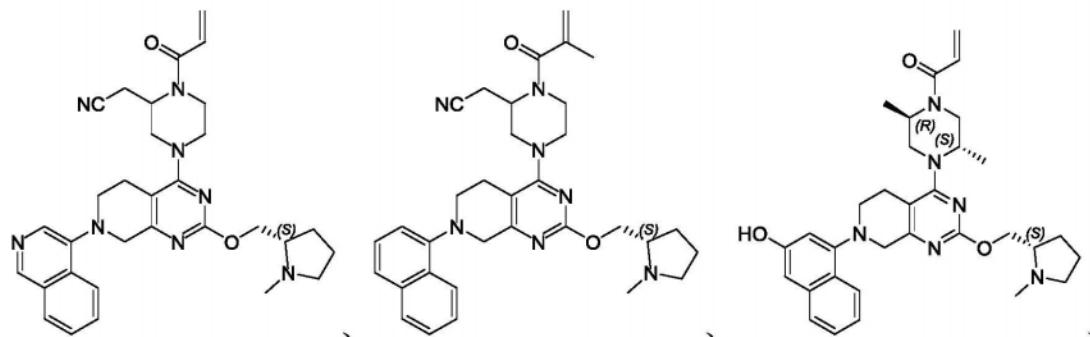
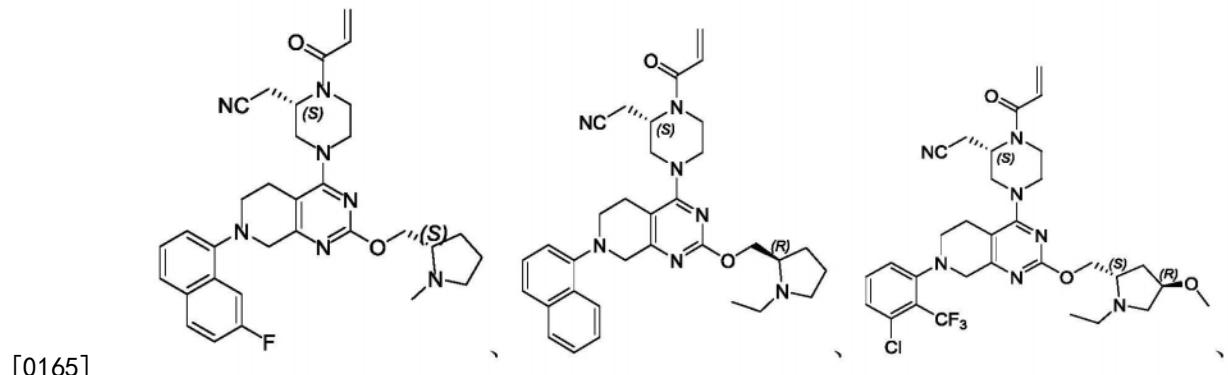
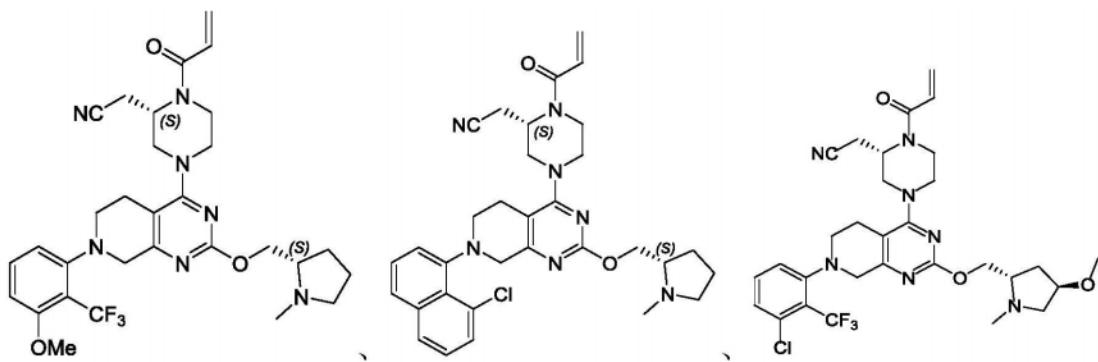


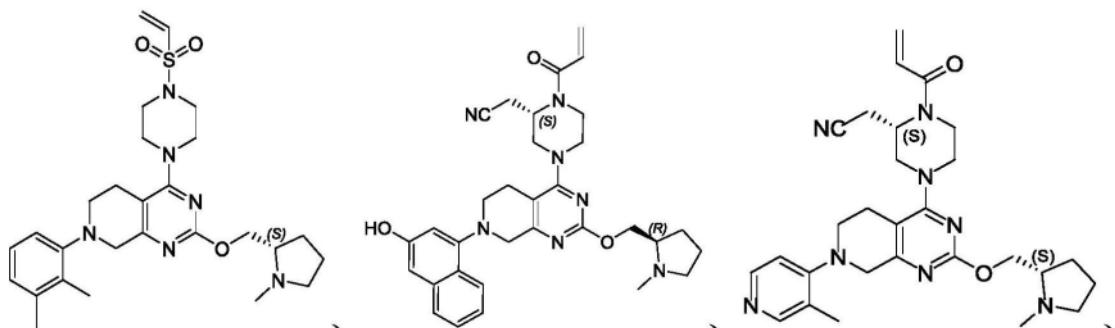
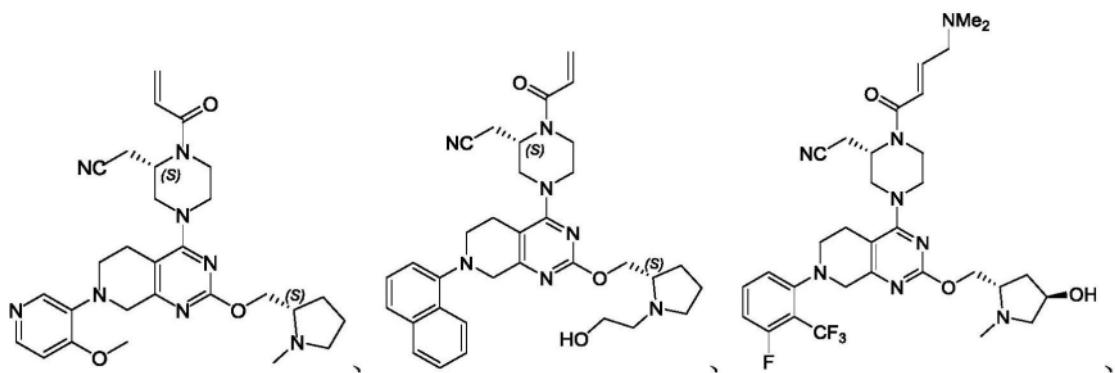
[0162]



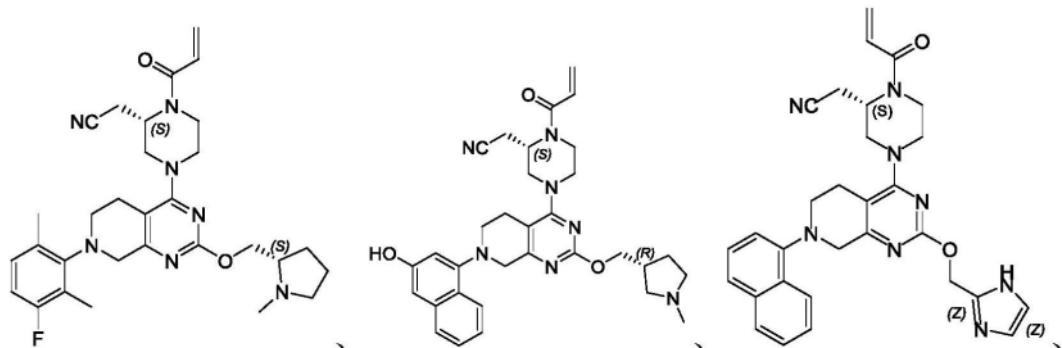
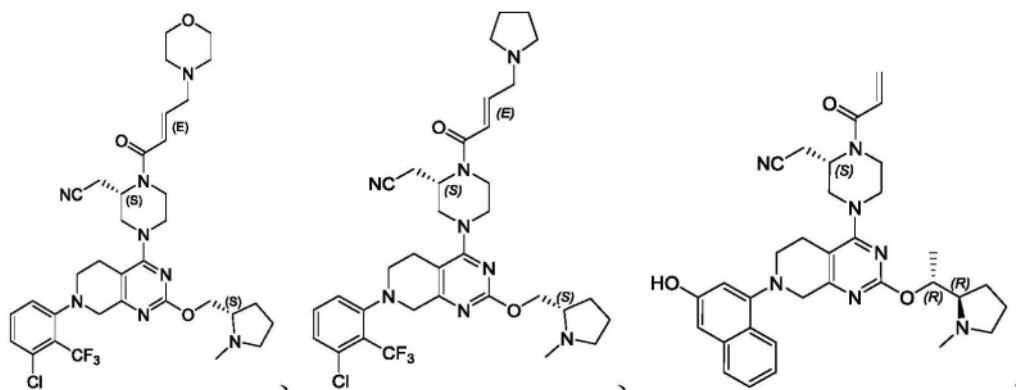


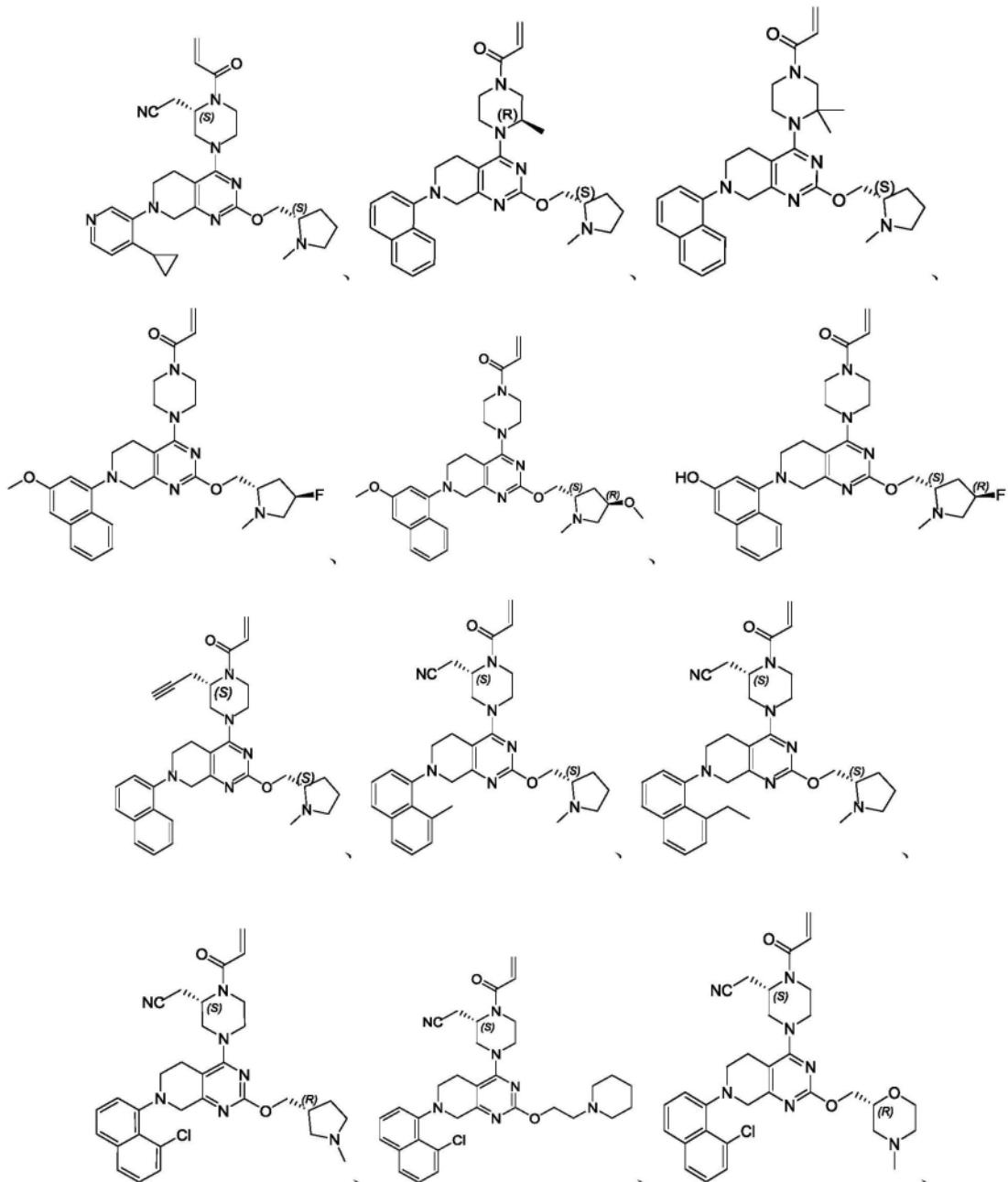


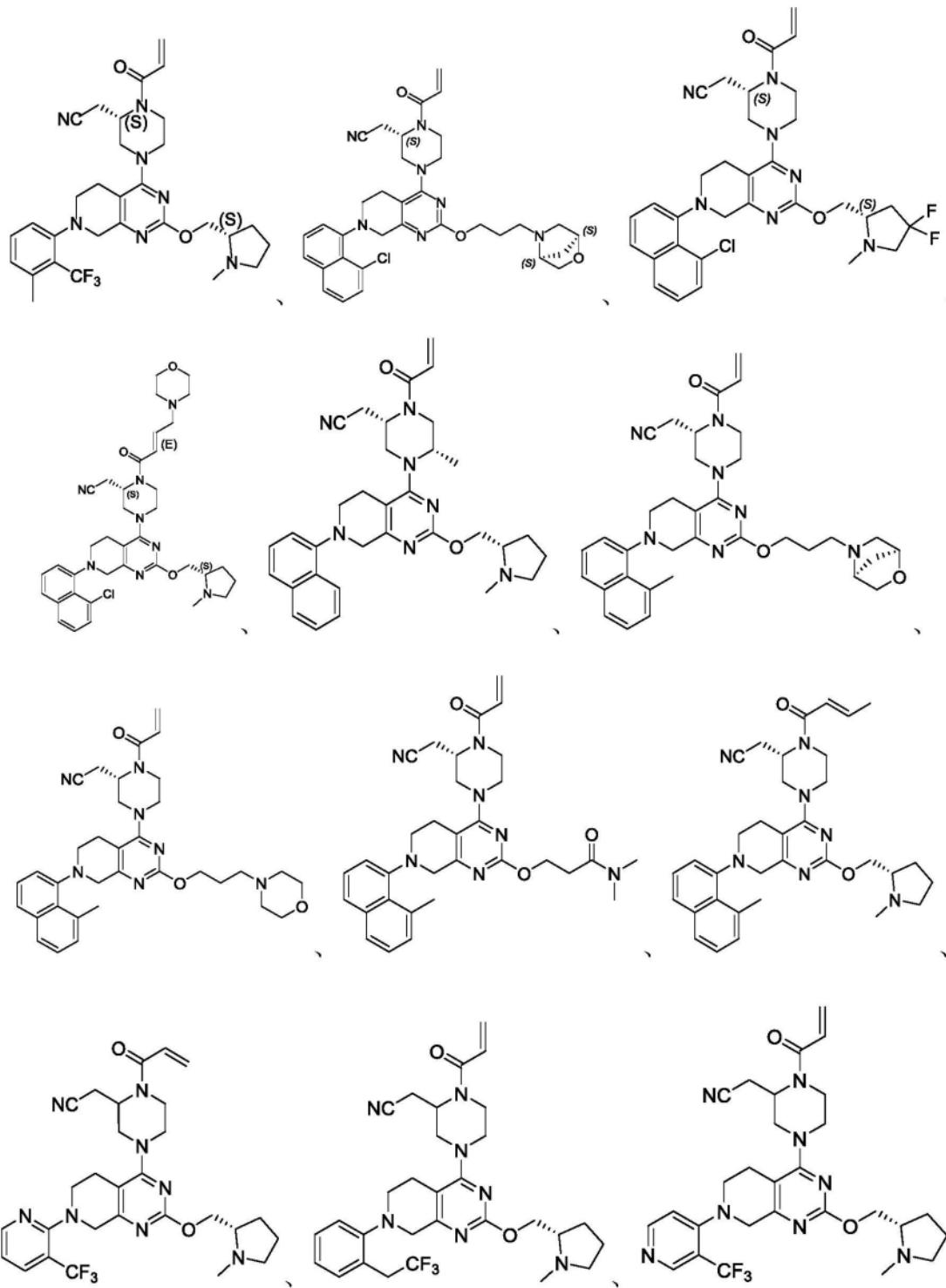


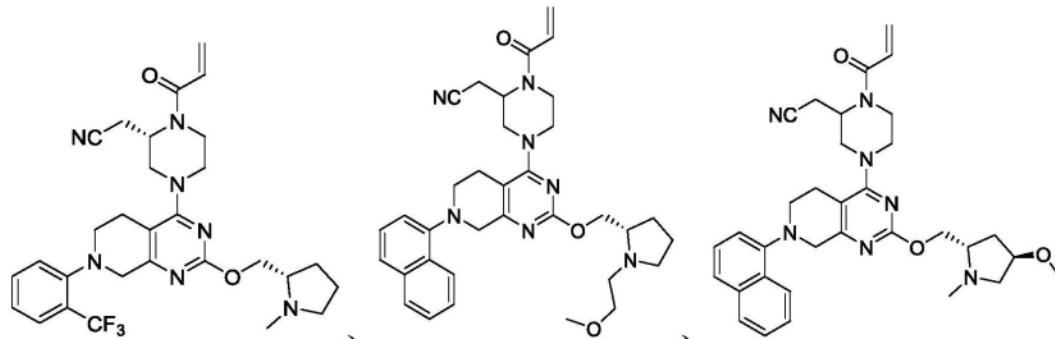
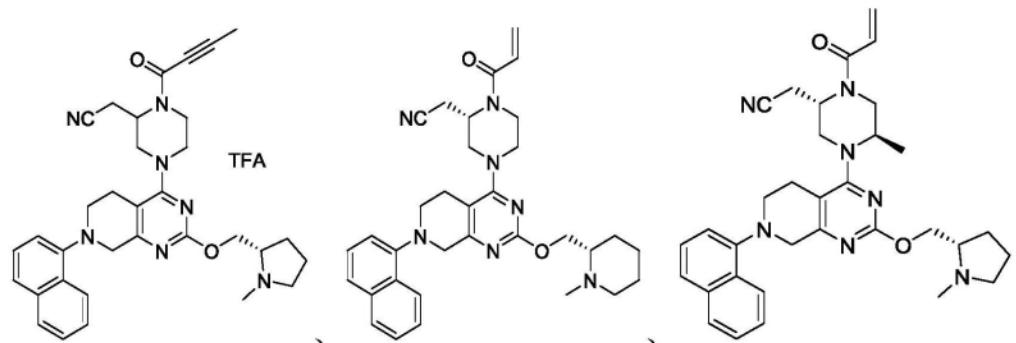


[0166]

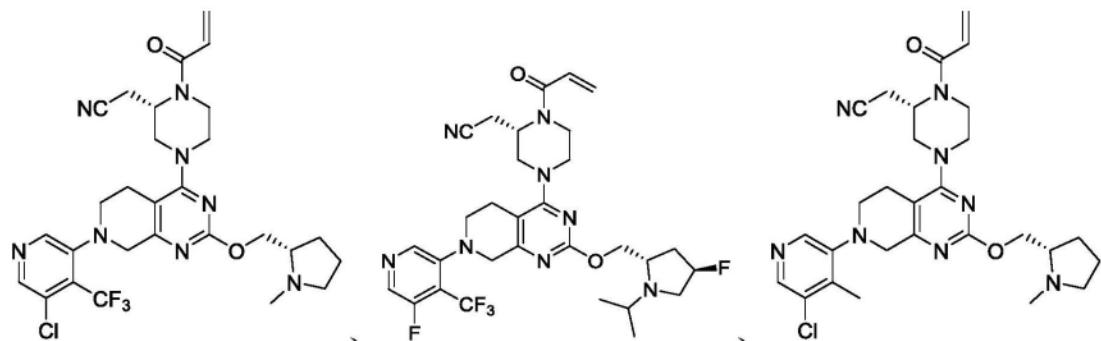
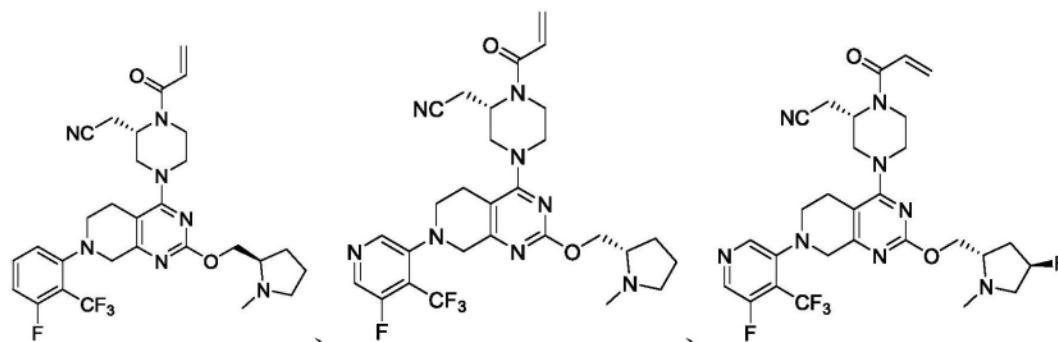


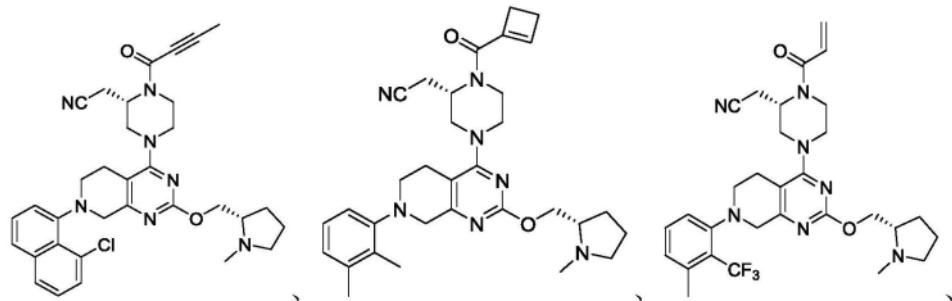
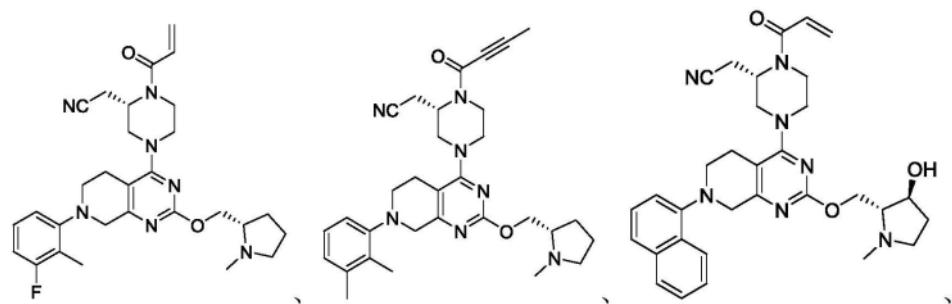




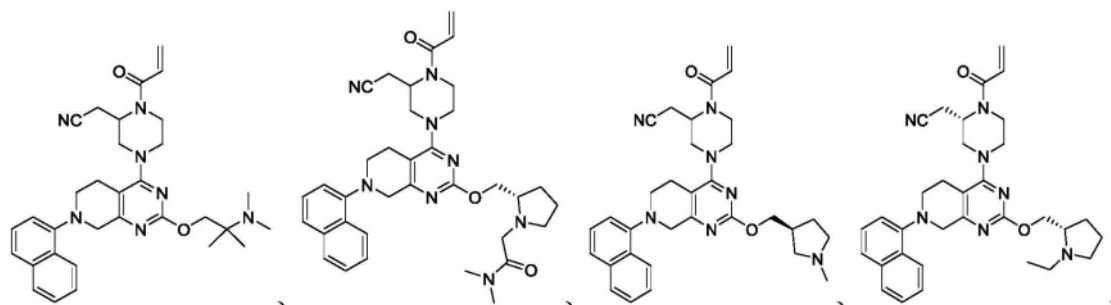
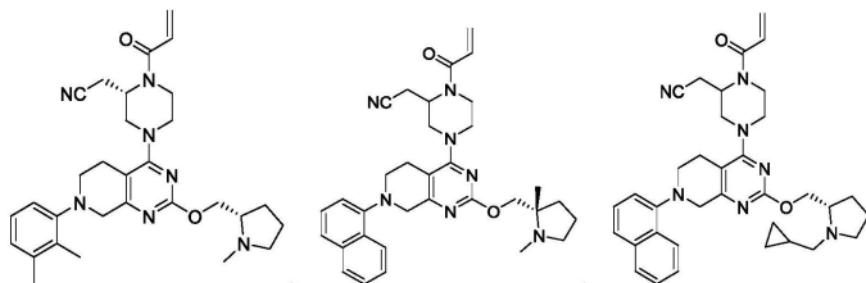


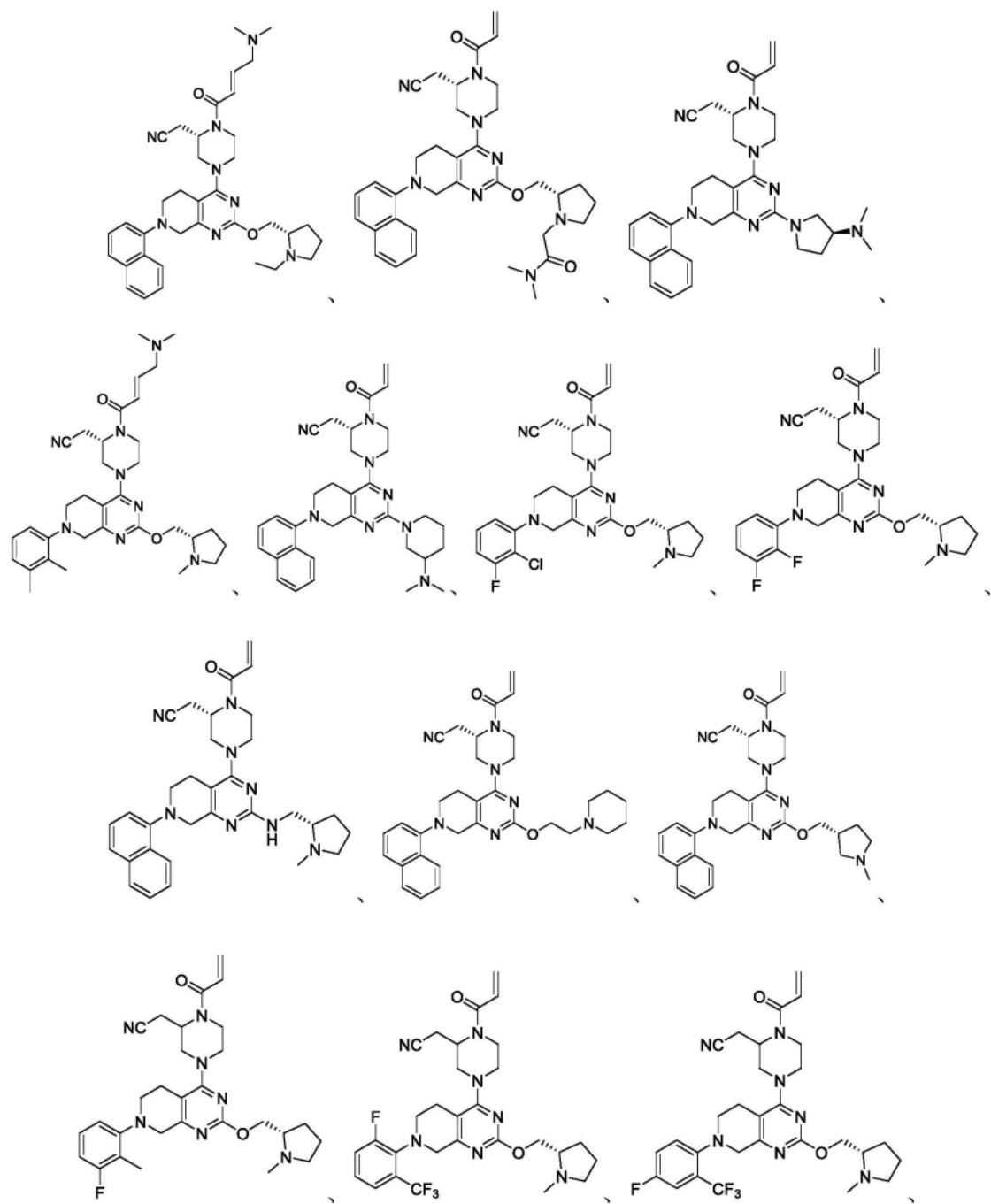
[0169]

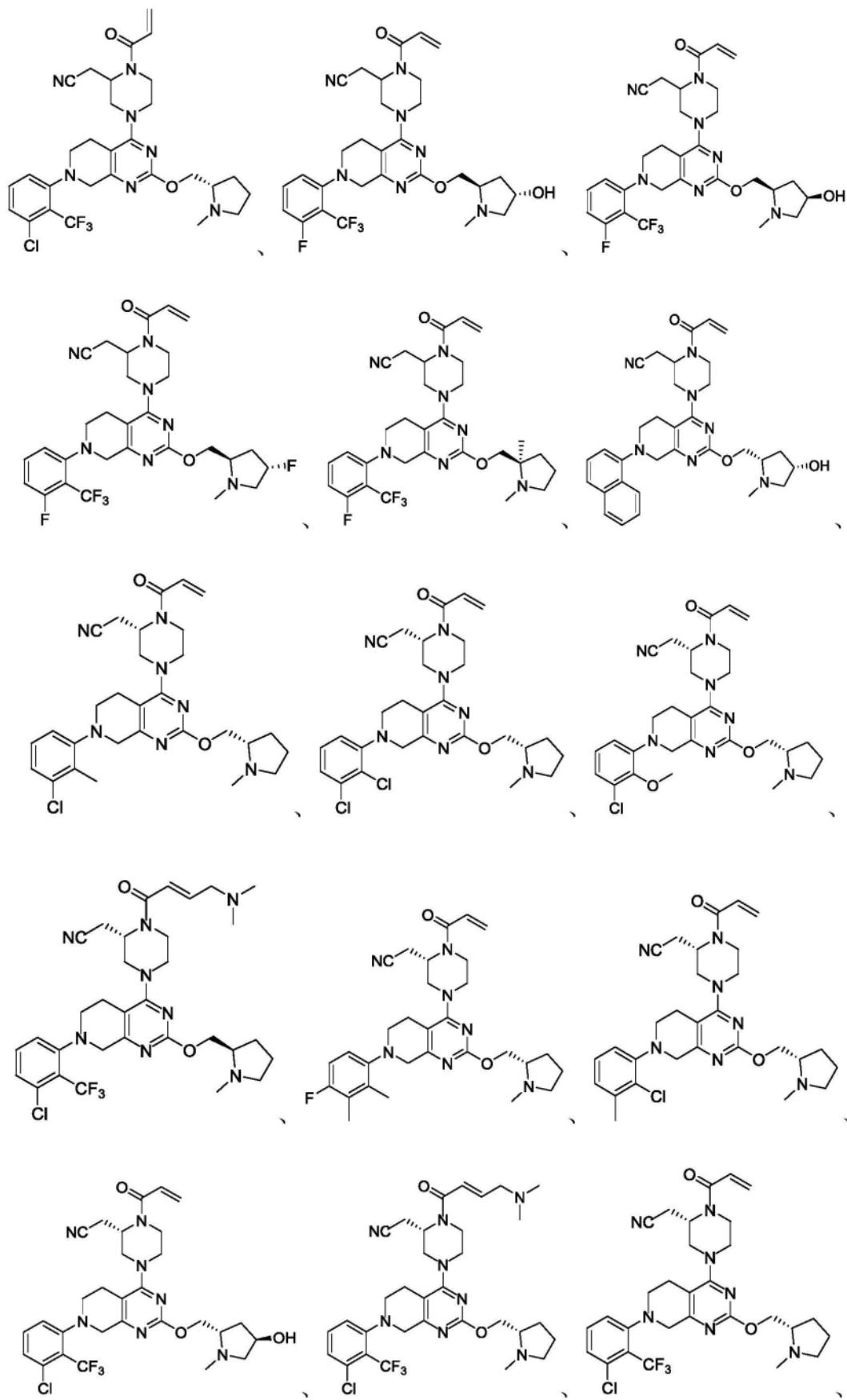


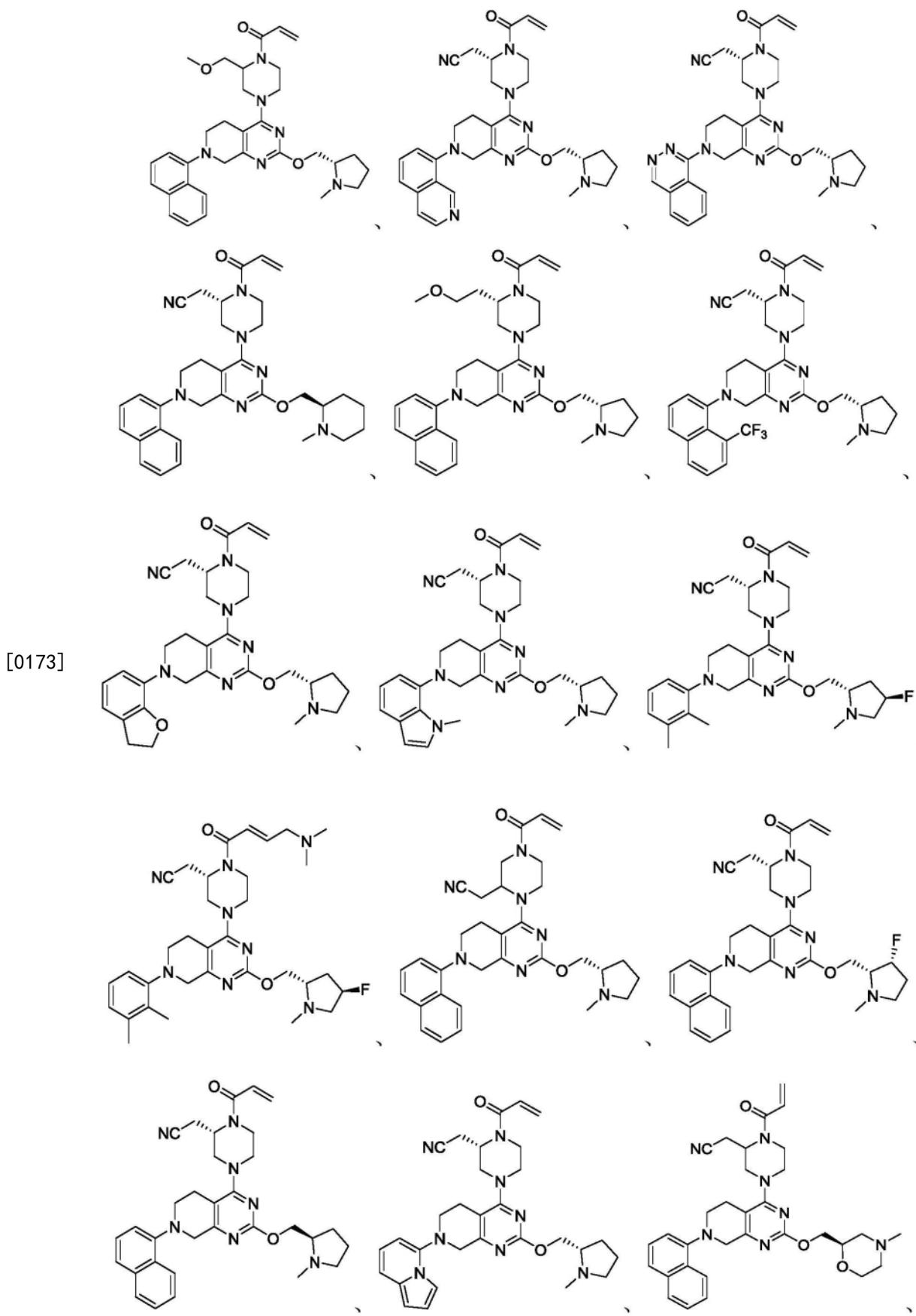


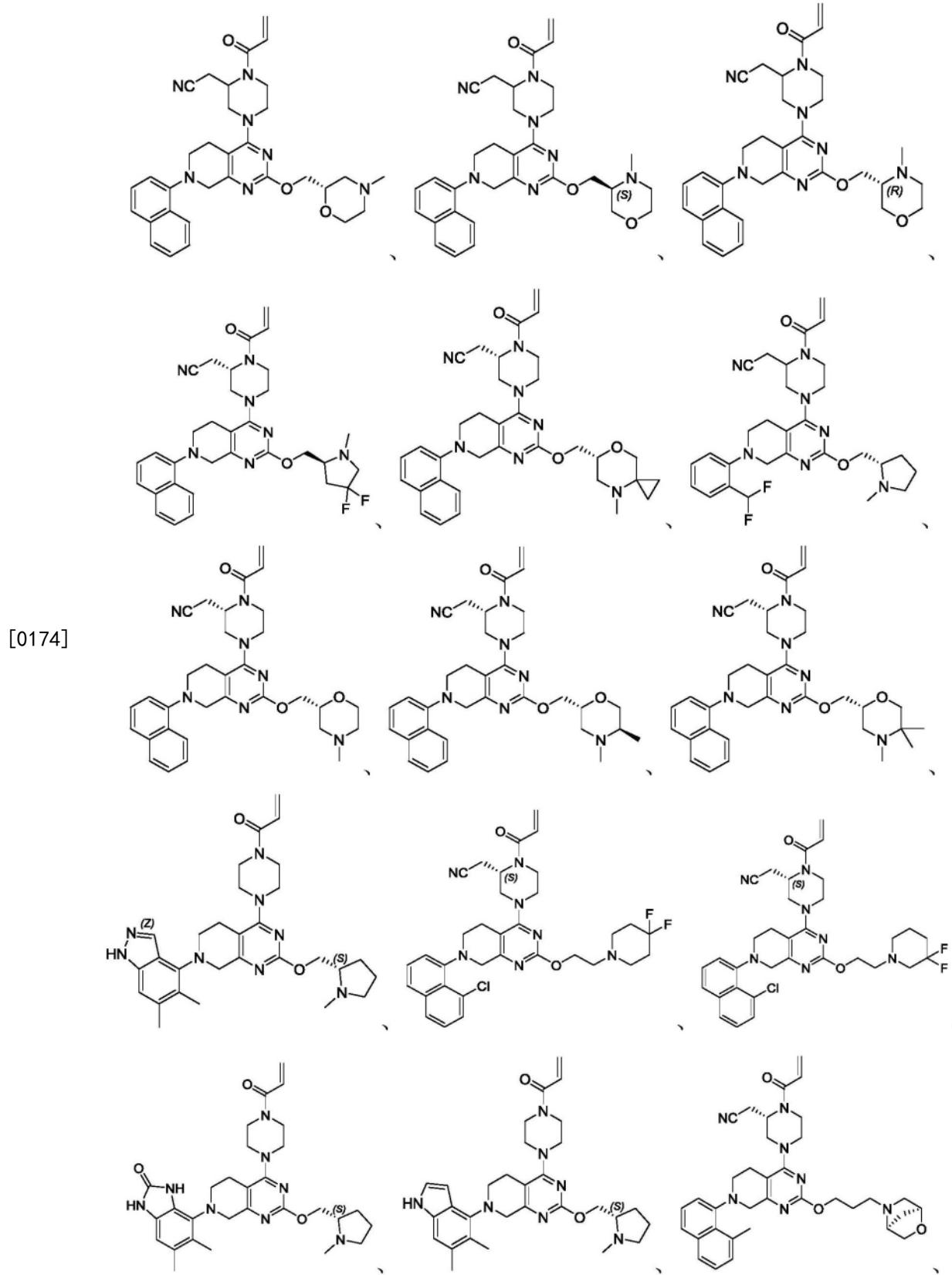
[0170]

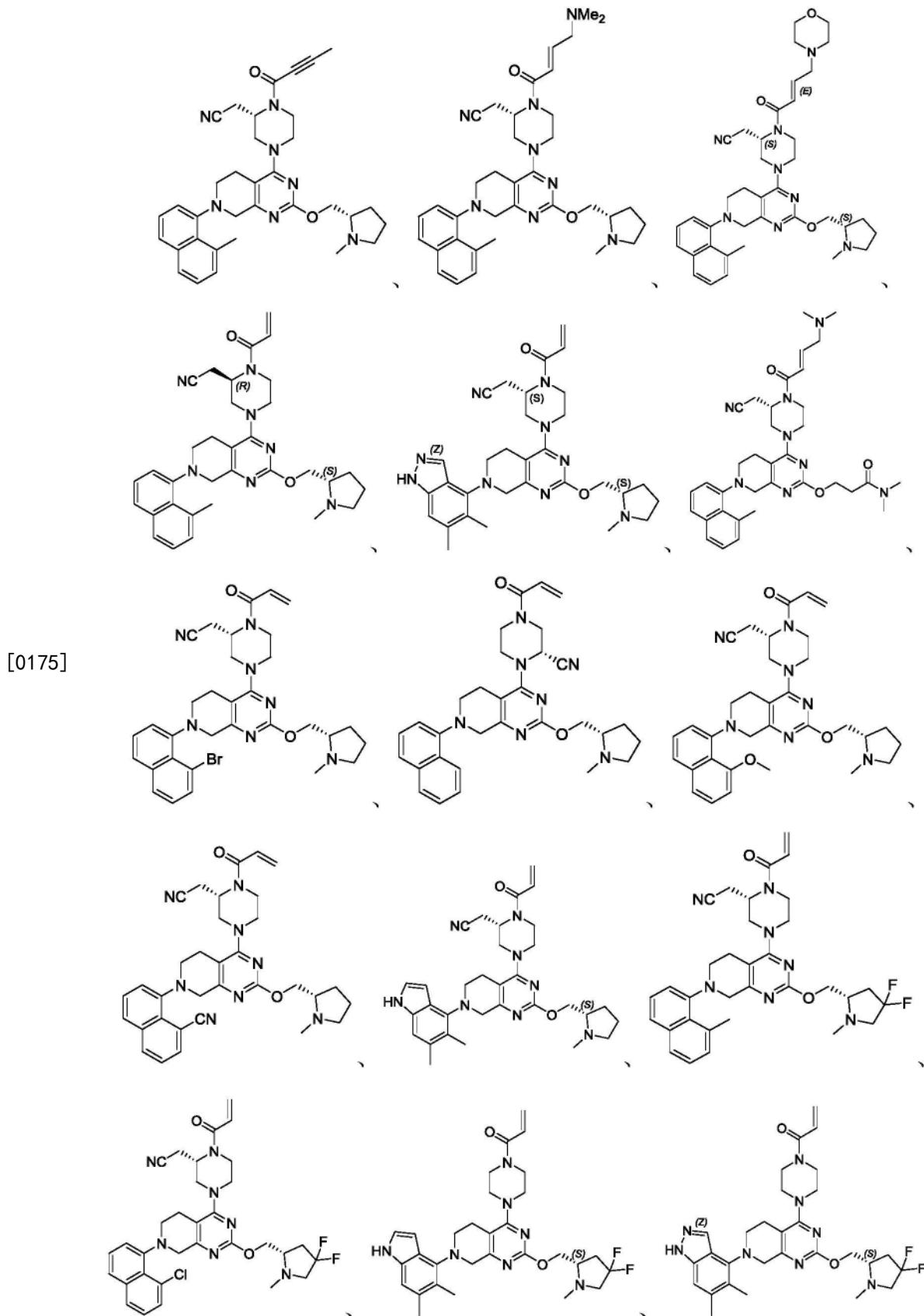


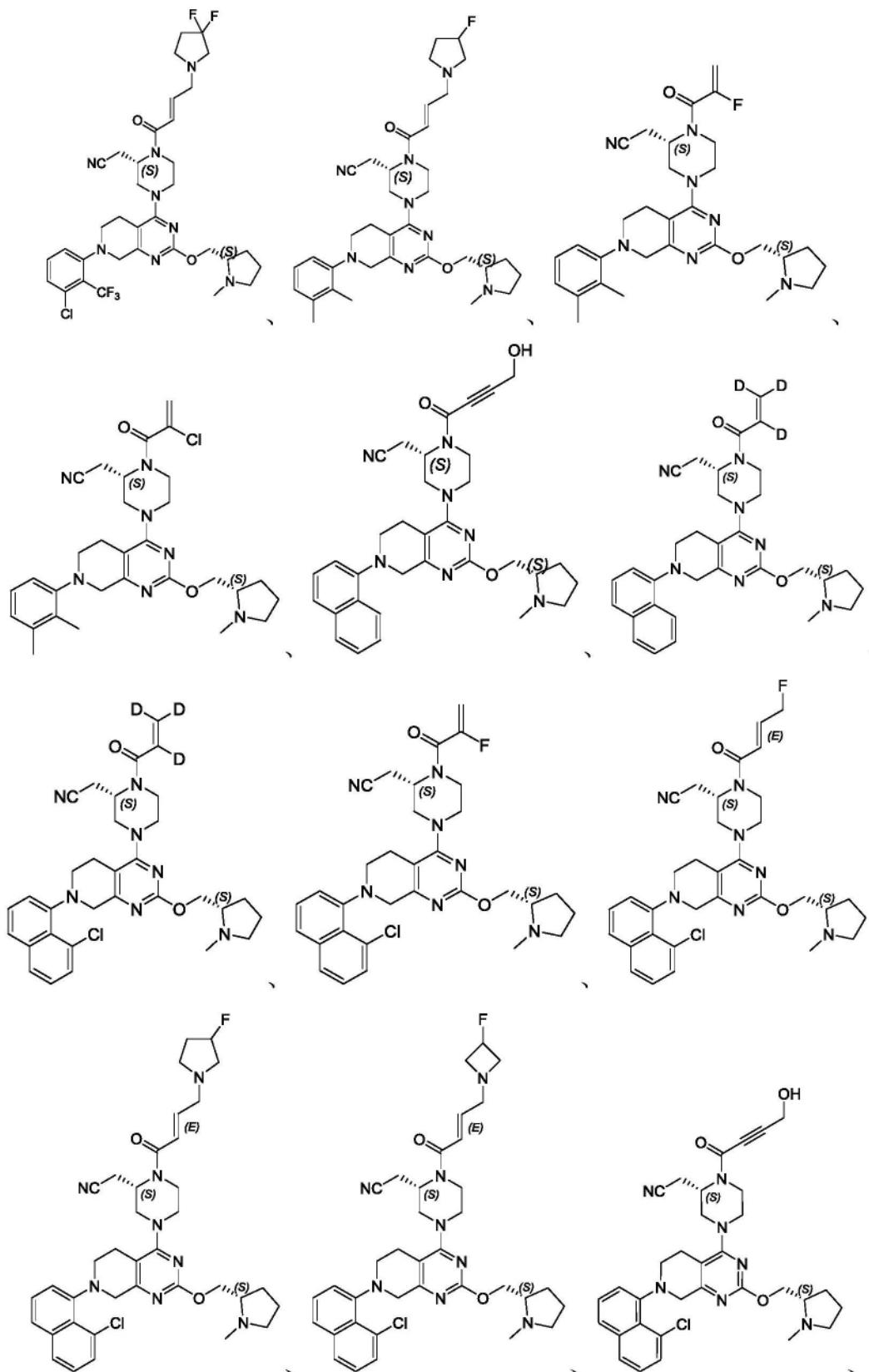


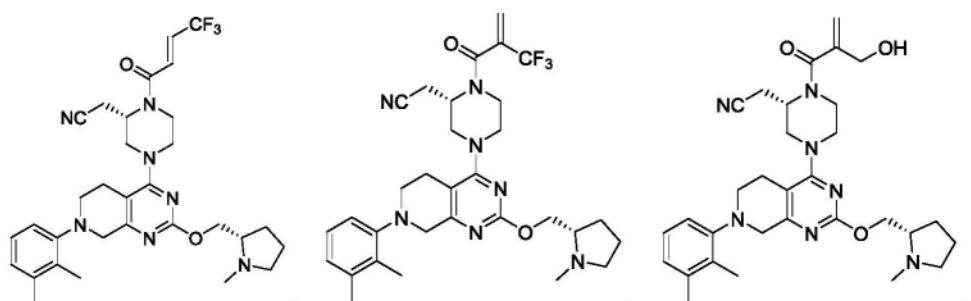
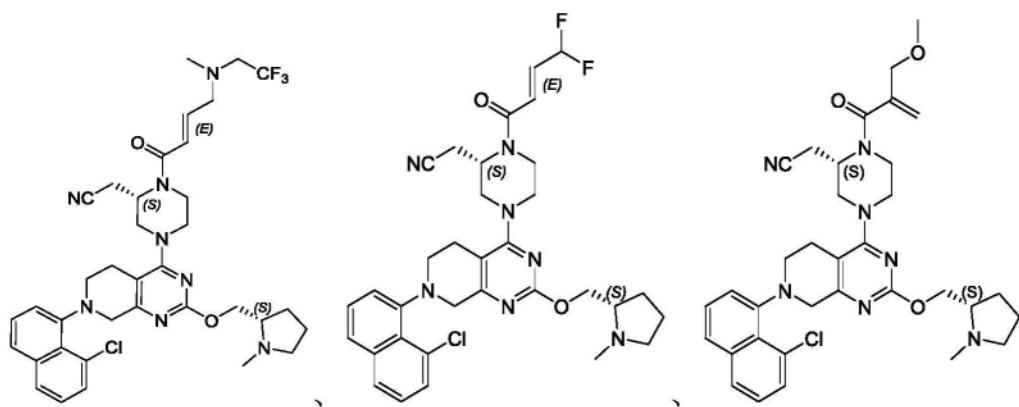




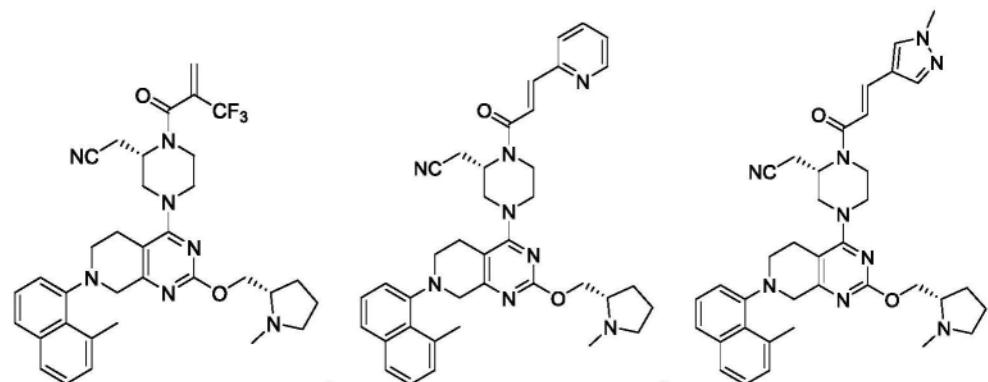
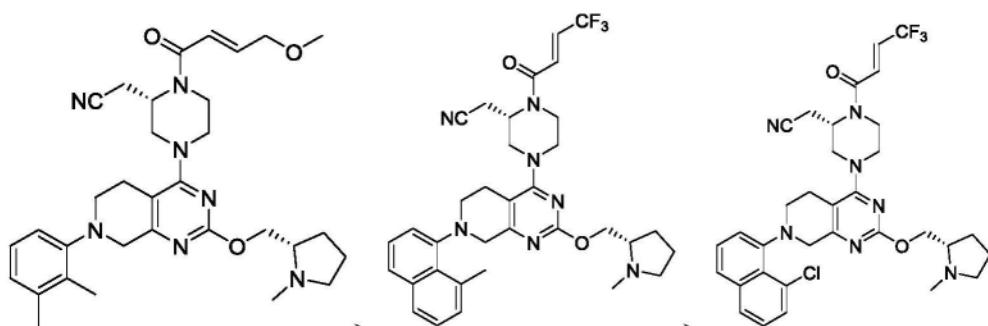


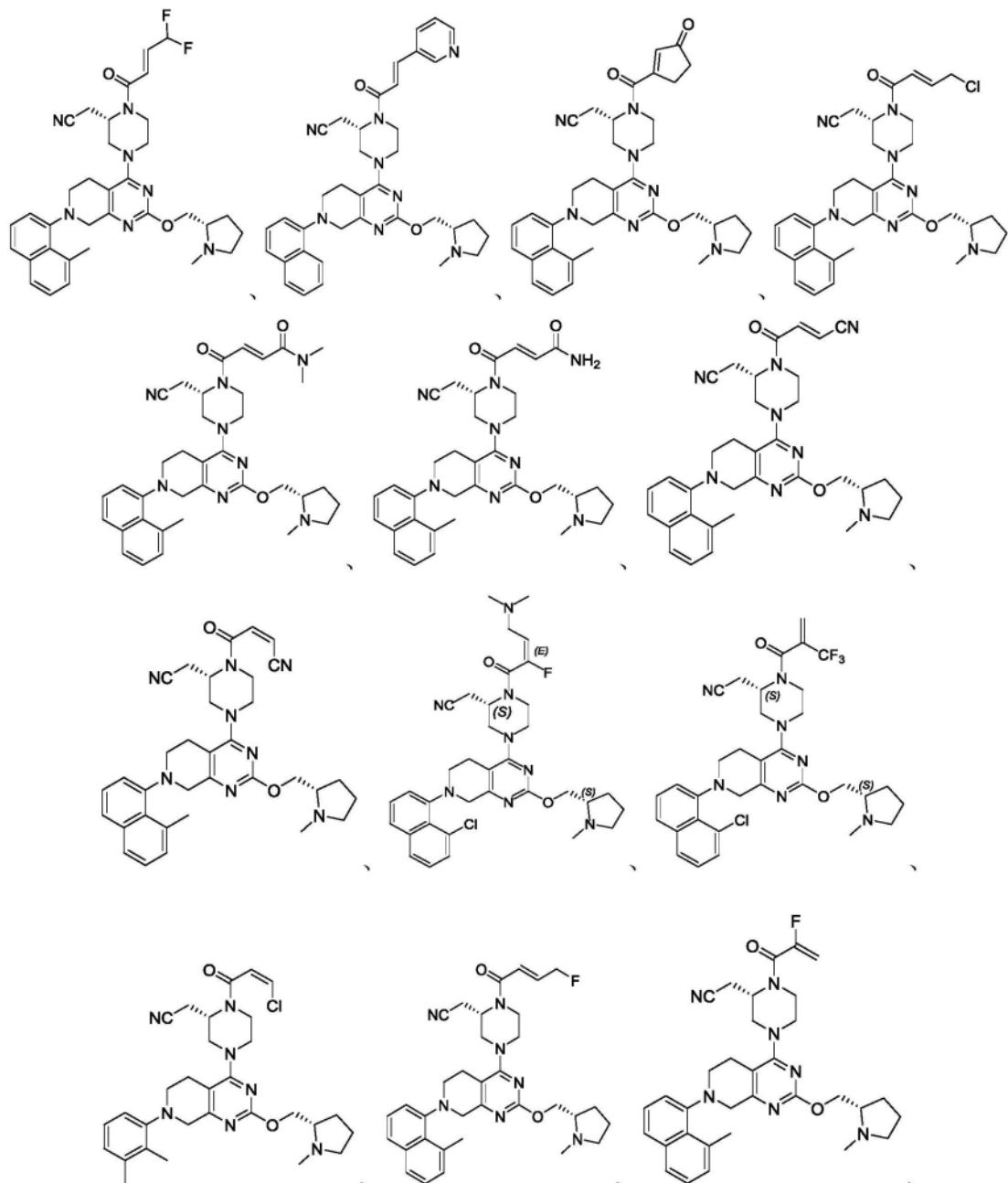


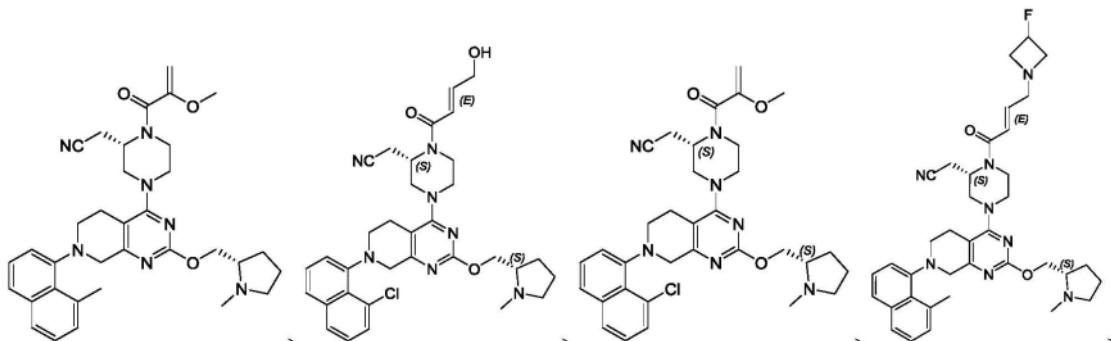
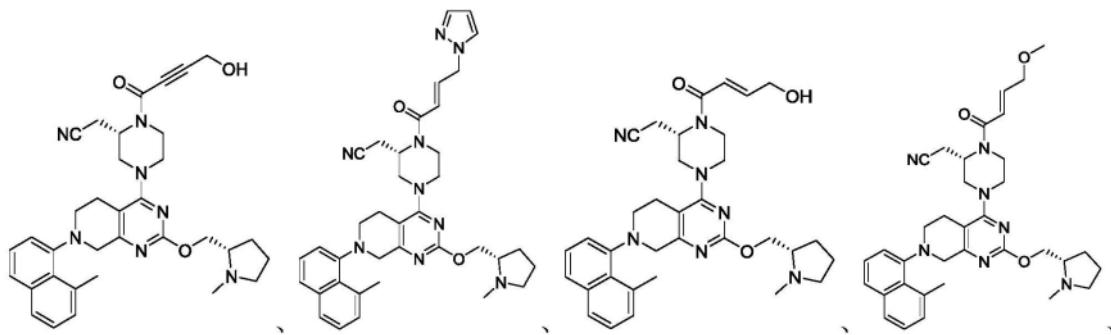




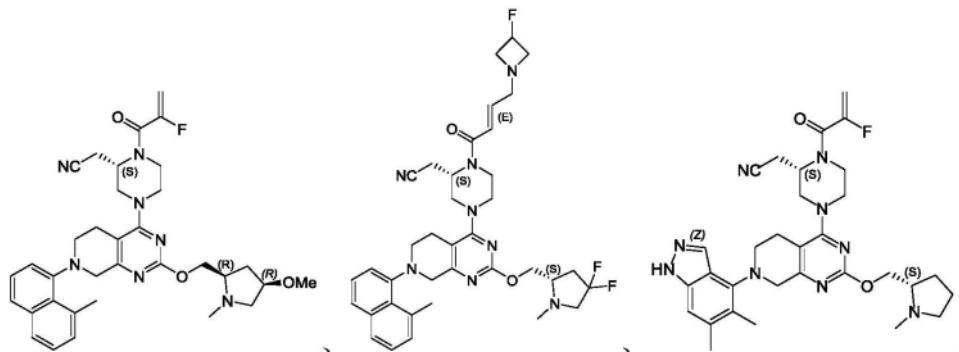
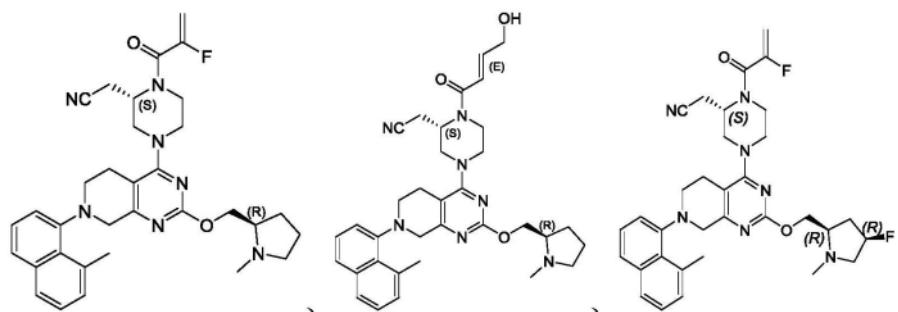
[0177]

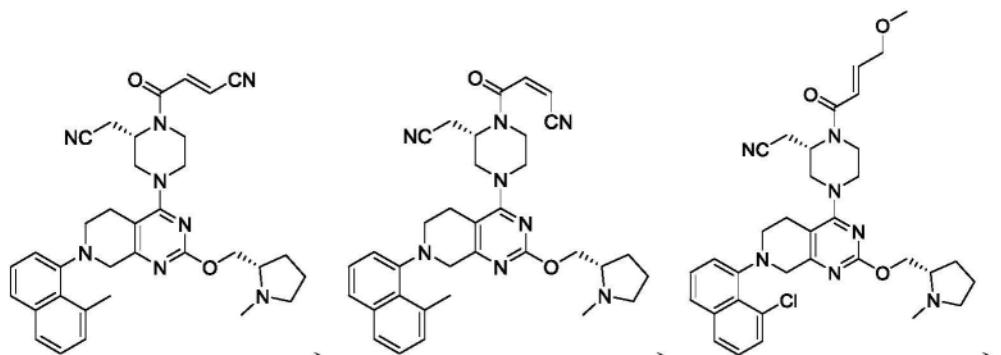
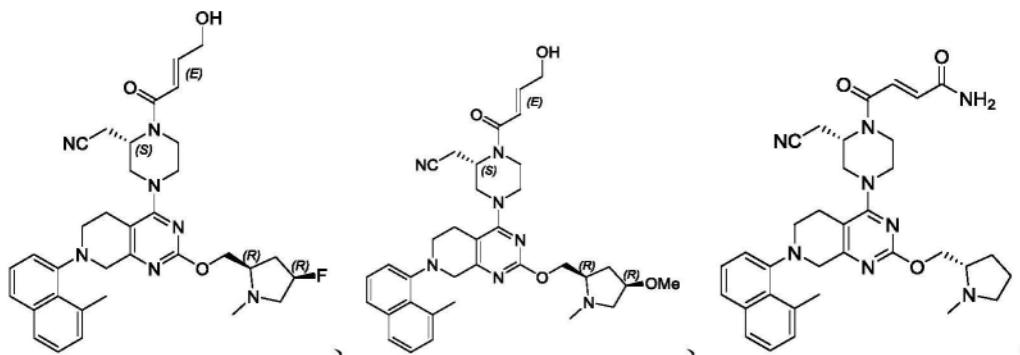




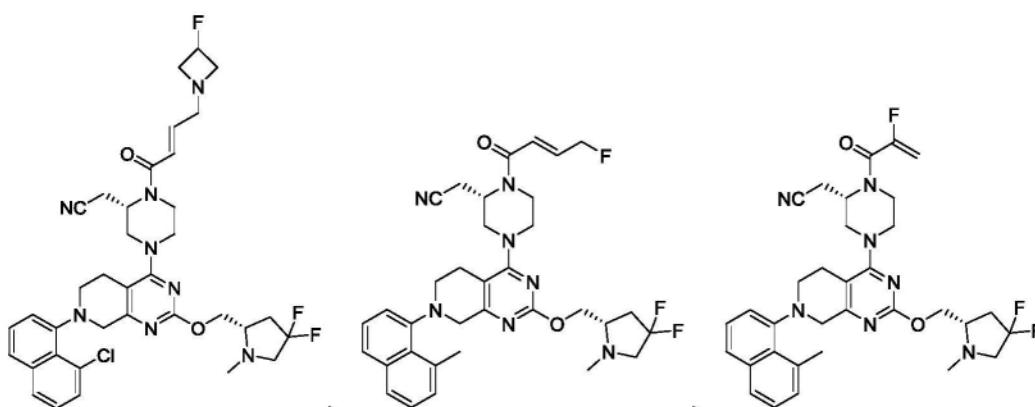
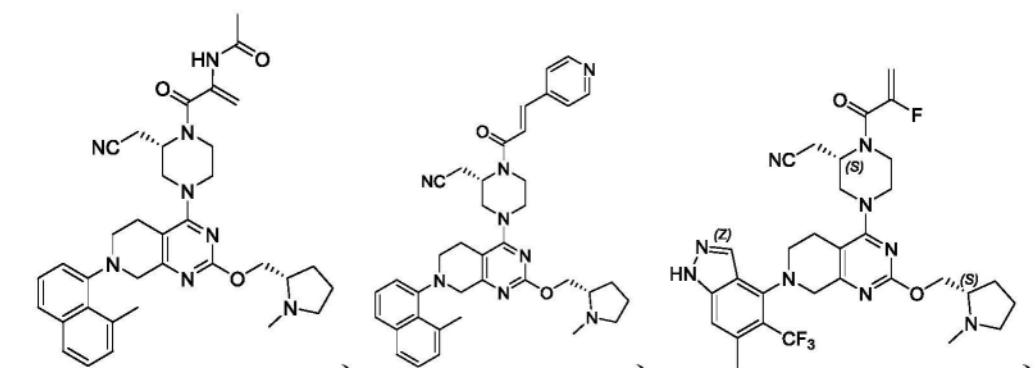


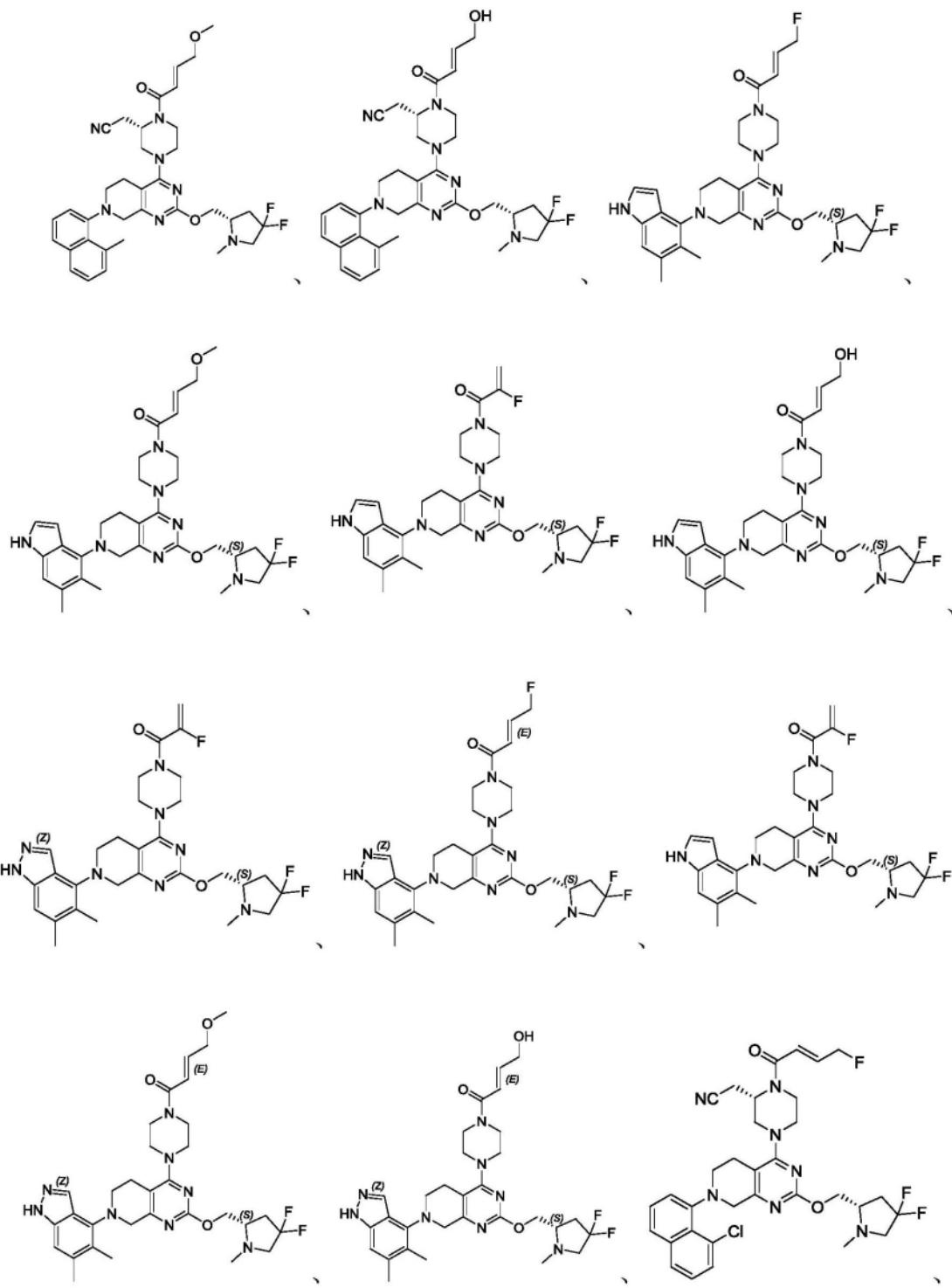
[0179]



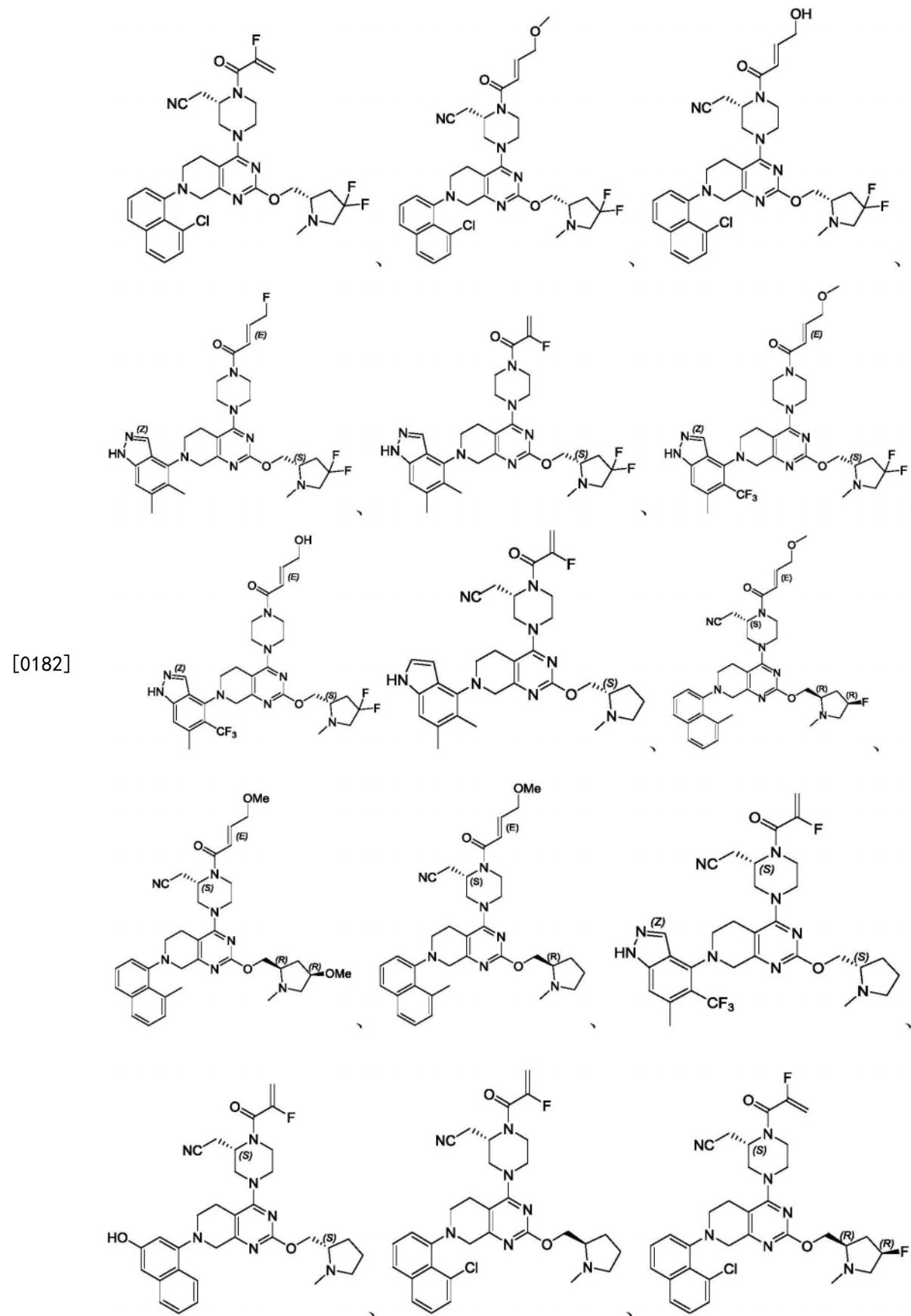


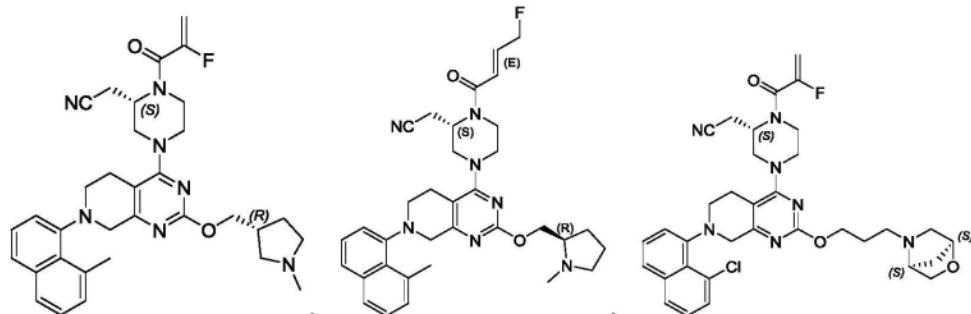
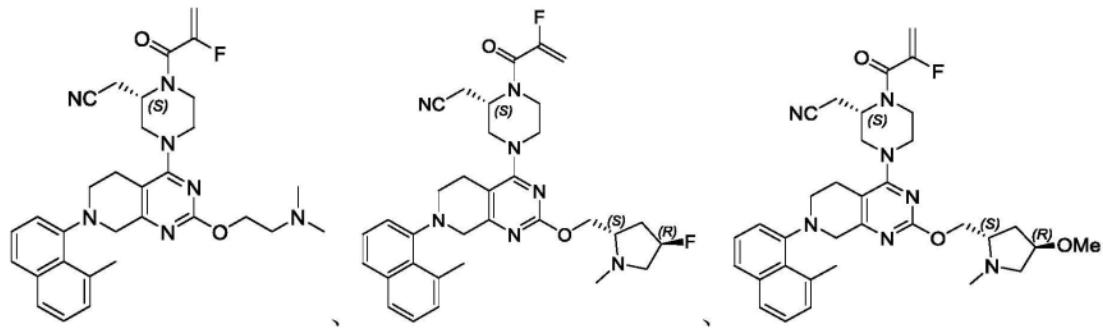
[0180]



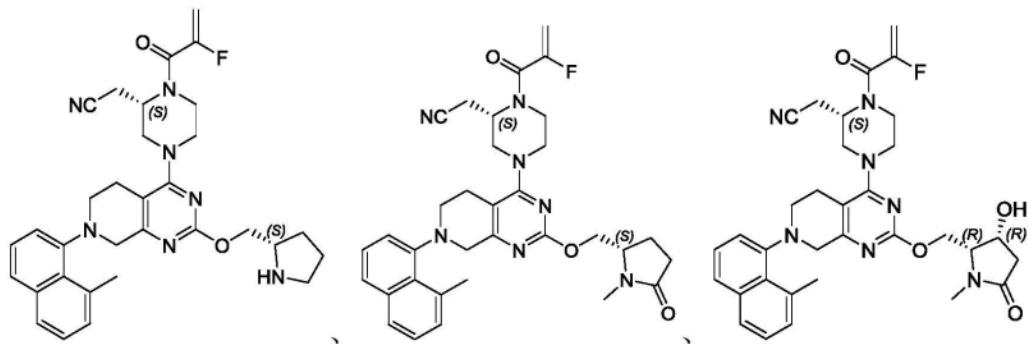
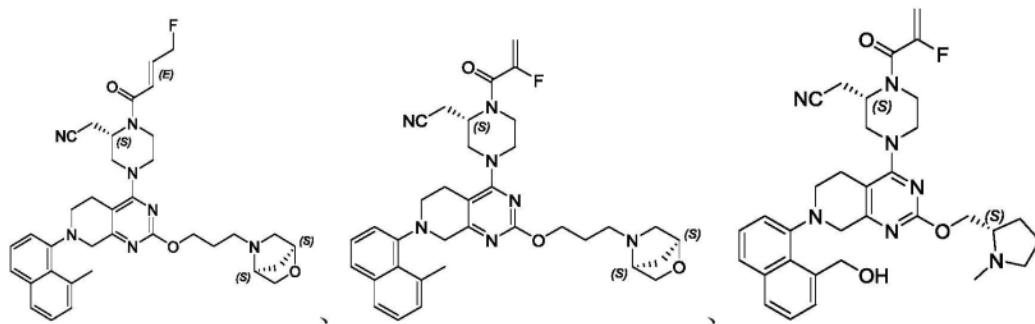


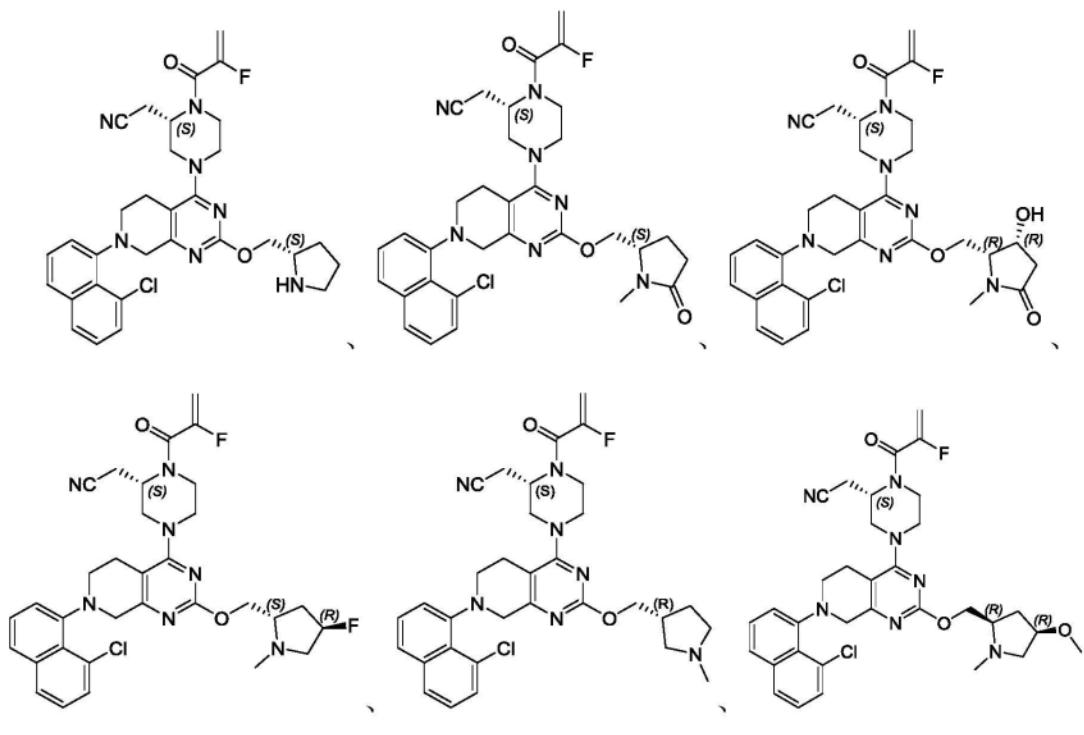
[0181]



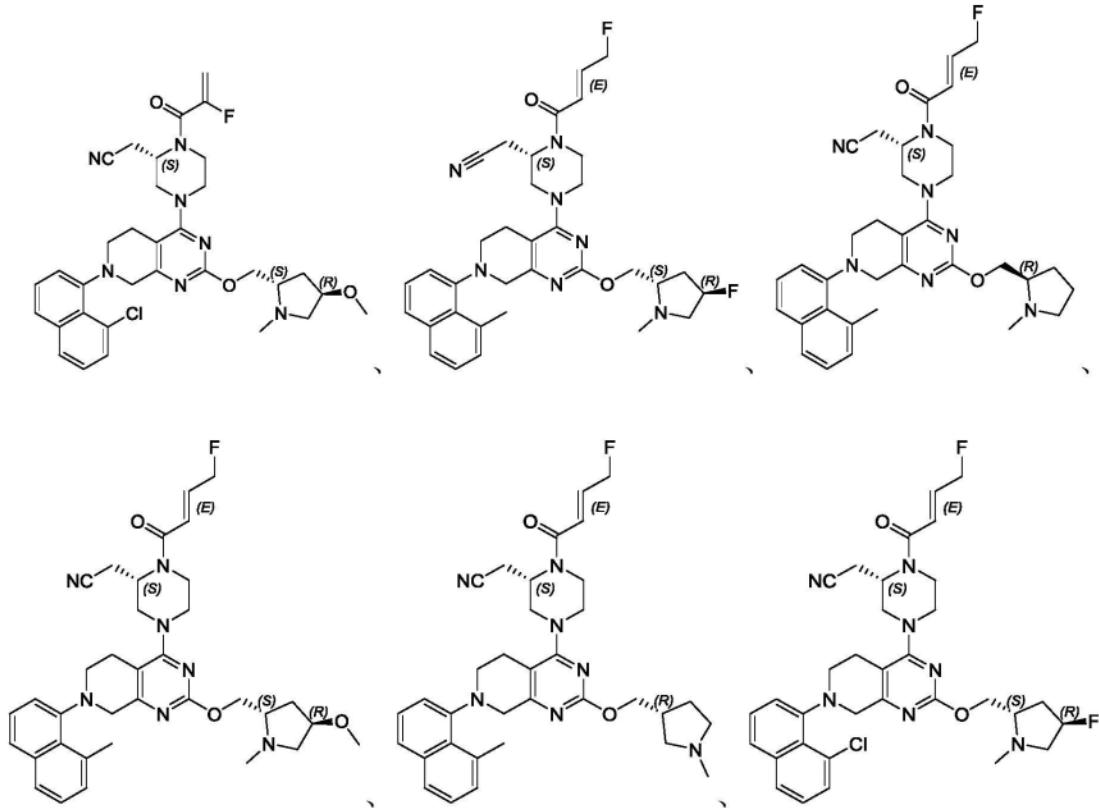


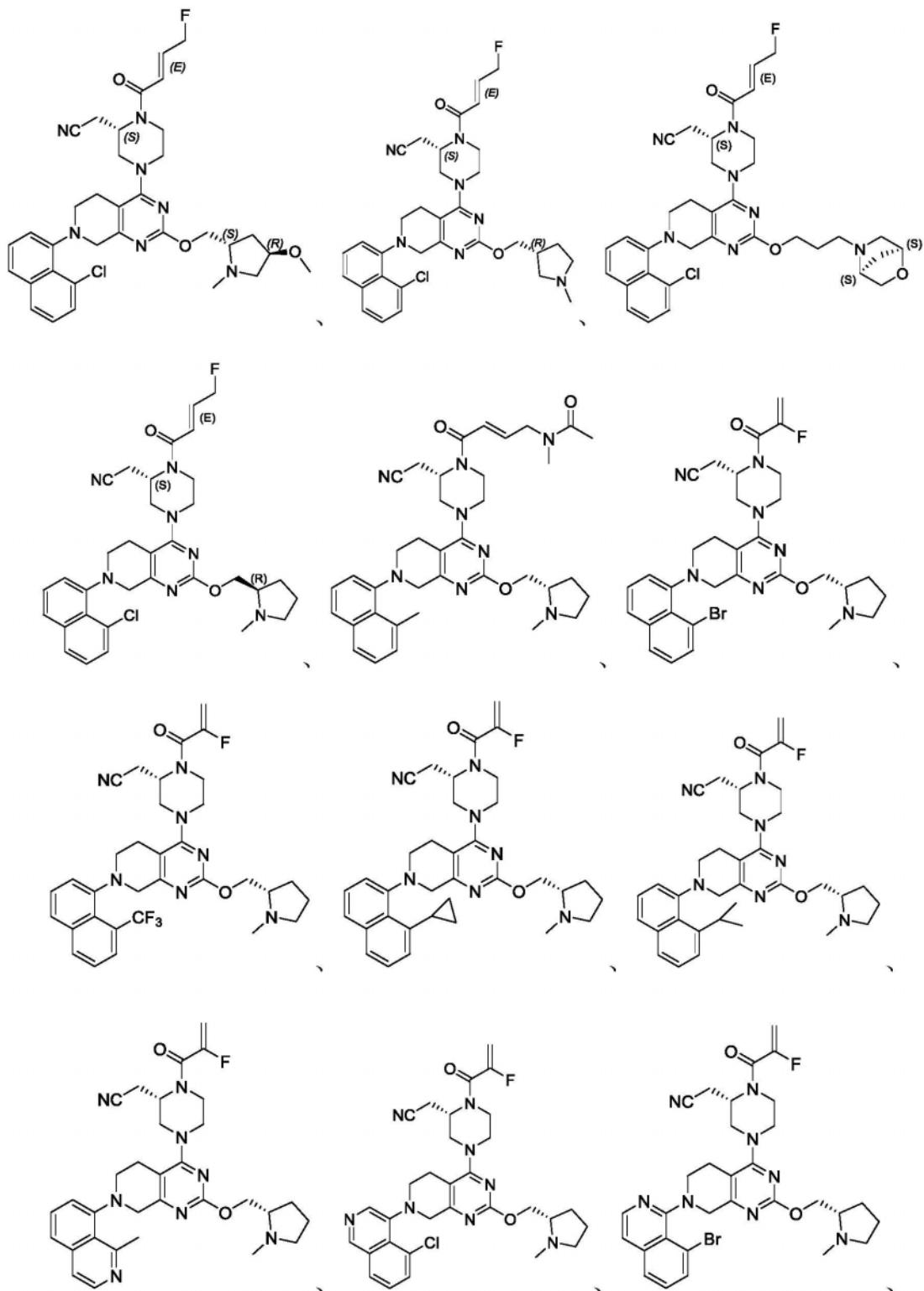
[0183]

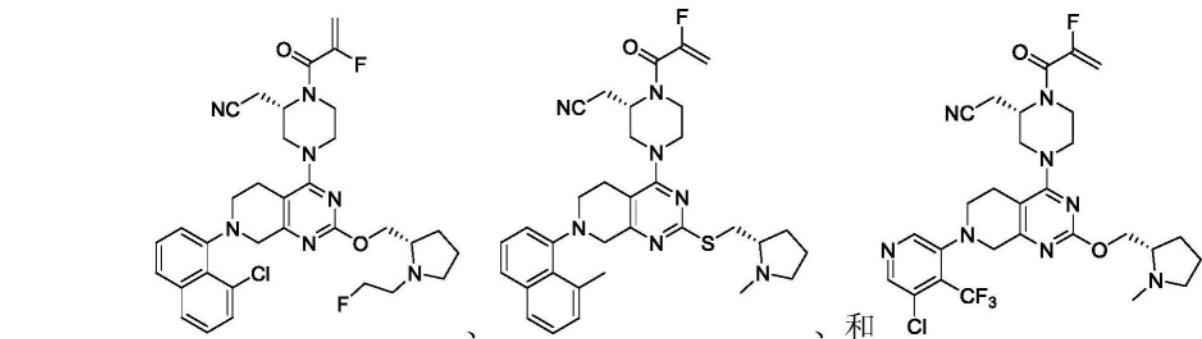
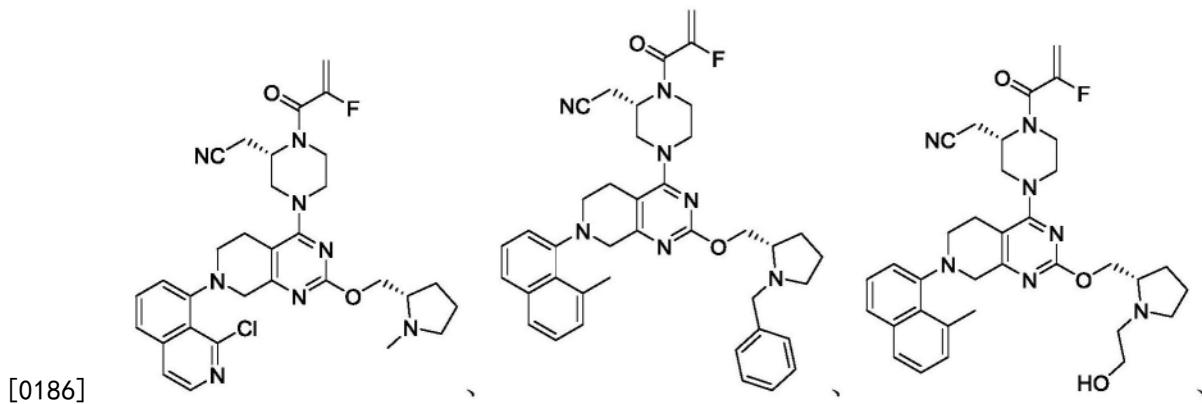




[0184]

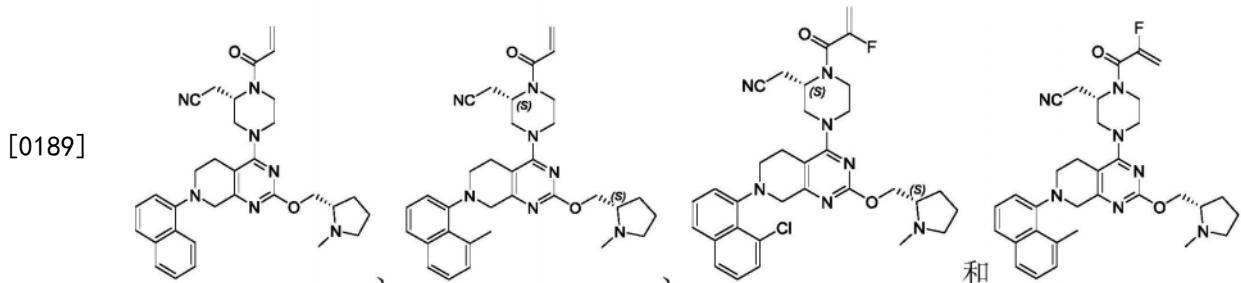






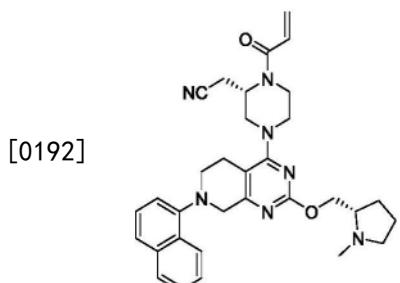
[0187] 和其药学上可接受的盐。

[0188] 在一个实施例中,KRas G12C抑制剂选自:



[0190] 和其药学上可接受的盐。

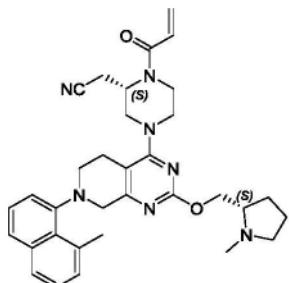
[0191] 在一个实施例中,KRas G12C抑制剂为:



[0193] (也称为实例234) 或其药学上可接受的盐。

[0194] 在一个实施例中,KRas G12C抑制剂为:

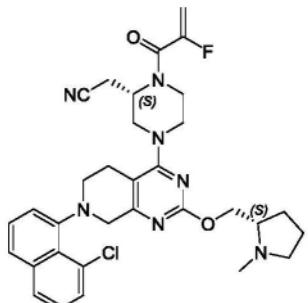
[0195]



[0196] (也称为实例359) 或其药学上可接受的盐。

[0197] 在一个实施例中, KRas G12C抑制剂为:

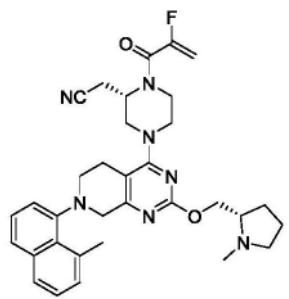
[0198]



[0199] (也称为实例478) 或其药学上可接受的盐。

[0200] 在一个实施例中, KRas G12C抑制剂为:

[0201]



[0202] (也称为实例507) 或其药学上可接受的盐。

[0203] 本发明方法中所使用的KRas G12C抑制剂可以具有一个或多个手性中心并且可以合成为立体异构混合物, 即构成相同、原子空间排列不同的异构体。化合物可以用作混合物, 或单独组分/异构体可以根据制造商说明书使用所属领域的技术人员熟知的用于分离立体异构体和对映异构体的可商购试剂和常规方法, 例如使用CHIRALPAK® (西格玛-奥德里奇 (Sigma-Aldrich)) 或CHIRALCEL® (大賽璐公司 (Diacel Corp)) 手性色谱HPLC管柱来分离。或者, 本发明化合物可以使用光学上纯的手性试剂和中间物制备单独异构体或对映异构体来合成。除非另外指示, 否则所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式皆在本发明的范围内。除非另外指示, 否则不论何时包括权利要求书的说明书提及本发明化合物, 术语“化合物”都理解为涵盖所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式。

[0204] 在一个实施例中, 所述方法中所使用的式I、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物包括上文化合物的三氟乙酸盐。

[0205] 用于制造本文所公开的KRas G12C抑制剂的方法为人所知。举例来说, 共同拥有公开的国际PCT申请第W02017201161号和第W02019099524号描述用于制备式I、式I-A或式I-B化合物和其药学上可接受的盐的通用反应流程, 并且还提供用于制备每种本文所公开的

KRas G12C抑制剂的详细合成途径。

[0206] 泛ErbB抑制剂和式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C化合物或其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物。

[0207] 药物组合物

[0208] 在另一个方面,本发明提供包含本发明的泛ErbB家族抑制剂和KRas G12C抑制剂以及可以用于本文所公开的方法中的药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂的药物组合物。泛ErbB家族抑制剂和KRas G12C抑制剂可以通过所属领域中熟知的任何方法来独立地配制并且可以制备用于通过包括但不限于非经肠、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内或直肠内的任何途径施用。在某些实施例中,泛ErbB家族抑制剂和KRas G12C抑制剂在医院机构中是静脉内施用。在一个实施例中,施用可以通过口服途径进行。

[0209] 载剂特征将取决于施用途径。如本文所使用的术语“药学上可接受的”意思指与生物系统例如细胞、细胞培养物、组织或生物相容并且不干扰一种或多种活性成分的生物活性有效性的无毒材料。因此,除了抑制剂之外,组合物还可以含有稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和所属领域中熟知的其它材料。药学上可接受的配制物的制备描述于例如《雷氏药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第18版,编者A.Gennaro,宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司(Mack Publishing Co., Easton, Pa.) ,1990年中。

[0210] 如本文所使用的术语药学上可接受的盐是指保留上文识别的化合物所期望的生物活性并展现最少或不展现非期望的毒理作用的盐。所述盐的实例包括但不限于用无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐以及用有机酸(例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、双羟萘酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸)形成的盐。化合物也可以以所属领域的技术人员已知的药学上可接受的季盐形式施用,所述药学上可接受的季盐特定地包括式--NR+Z-季铵盐,其中R为氢、烷基或芳基,并且Z为抗衡离子,包括氯离子、溴离子、碘离子、--O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(例如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、羟乙酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苯甲酸根和二苯基乙酸根)。

[0211] 活性化合物以足以向患者递送治疗有效量而不会在所治疗的患者中造成严重毒性作用的量包括于药学上可接受的载剂或稀释剂中。在一个实施例中,对于所有上文所提到的条件,活性化合物的剂量范围为约0.01到300mg/kg接受者体重/天,例如0.1到100mg/kg接受者体重/天,并且再例如0.5到约25mg/kg接受者体重/天。合适载剂中的典型局部剂量范围将为0.01-3%wt/wt。药学上可接受的衍生物的有效剂量范围可以基于待递送的母化合物的重量来计算。如果衍生物本身展现活性,则可以如上文,使用衍生物的重量或通过所属领域的技术人员已知的其它手段估计有效剂量。

[0212] 包含泛ErbB家族抑制剂和KRas G12C抑制剂的药物组合物可以用于本文所描述的使用方法中。

[0213] 共同施用

[0214] 泛ErbB家族抑制剂和KRas G12C抑制剂可以配制成可以一个接一个共同施用的独立或单独剂型。另一个选项为如果施用途径为相同的(例如口服),则两种活性化合物可以配制成用于共同施用的单一形式,然而,两种共同施用方法为相同治疗性治疗或方案的一

部分。

[0215] 用于所述方法中的包含泛ErbB家族抑制剂和/或KRas G12C抑制剂的药物组合物可以供同时、分开或依序使用。在一个实施例中，在施用式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物之前施用泛ErbB家族抑制剂。在另一个实施例中，在施用式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物之后施用泛ErbB家族抑制剂。在另一个实施例中，在约施用式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物的同时施用泛ErbB家族抑制剂。

[0216] 在一些情况下，在不同时间并通过不同途径分开放用每种抑制剂将为有利的。因此，组合中的组分，即式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐不需要一定在基本上相同的时间或按任何顺序施用。

[0217] 肿瘤药物通常以最大耐受剂量(“MTD”)施用，所述MTD为不造成不可接受的副作用的最高药物剂量。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物各自以其对应MTD给药。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是以其MTD给药，并且泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是以小于其MTD的量给药。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是以小于其MTD的量给药，并且泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是以其MTD给药。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物各自以小于其对应MTD给药。施用可以定时以使得一种化合物的峰值药物动力学作用与另一种化合物的峰值药物动力学作用一致。

[0218] 在一个实施例中，式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物是每天(即以约24小时间隔)(即QD)施用。在另一个实施例中，式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物是每天(即BID)施用。在另一个实施例中，式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物是每天(即TID)施用。

[0219] 在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是QD施用。在另一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是BID施用。在另一个实施例中，本发明的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是TID施用。

[0220] 在一个实施例中，单次剂量的式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物各自每天施用一次。

[0221] 在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为不可逆抑制剂。用于本文方法中的示例性不可逆泛ErbB家族抑制剂包括阿法替尼((E)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺)；达可替尼((2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-4-(1-哌啶基)-2-丁烯酰胺)；卡奈替尼(N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)；泊西替尼(1-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)；AV 412(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-丁炔-1-

基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺) ;PF 6274484(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺) 和HKI 357((2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹唑啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺) 或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0222] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为可逆抑制剂。示例性可逆泛EGFR家族抑制剂包括埃罗替尼([6,7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]- (3-乙炔基-苯基)-胺))、吉非替尼((4-(3'-氯-4'-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉)、沙必替尼(2-(4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺)；瓦尼替尼((R)-N4-(3-氯-4-(喹唑-2-基甲氧基)苯基)-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺)；TAK-285(N-(2-(4-((3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氨基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺)；AEE788((S)-6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(1-苯乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺)；他罗替尼([(E)-4-[[4-(3-溴-4-氯苯氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]氨基]-4-氧代基丁-2-烯基]-二甲基-[3-甲基-5-硝基咪唑-4-基]甲基]铵)；BMS 599626((3S)-3-吗啉基甲基-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]氨基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-氨基甲酸酯二盐酸盐)；和GW 583340HC1(N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[2-[[2-(甲磺酰基)乙基]氨基]甲基]-4-喹唑基]-4-喹唑啉胺二盐酸盐) 或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0223] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体、抗HER2抗体或抗EGFR抗体与抗HER2抗体的组合或其药物组合物。在一个实施例中,抗EGFR抗体为耐昔妥珠单抗、帕尼单抗或西妥昔单抗。在一个实施例中,抗EGFR抗体为西妥昔单抗。在一个实施例中,适用于本文方法中的抗HER2抗体为帕妥珠单抗、曲妥珠单抗或曲妥珠单抗-美坦新。

[0224] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为EGFR抑制剂和HER2抑制剂,其中EGFR抑制剂和HER2抑制剂独立地选自两种药剂,所述两种药剂选自由以下组成的组:AG 1478HC1(N-(3-氯苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉胺盐酸盐)；AG 494((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-苯基-2-丙烯酰胺)；AG 555((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-(3-苯丙基)-2-丙烯酰胺)；AG 556((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟苯基)-N-(4-苯丁基)-2-丙烯酰胺)；AG 825((E)-3-[3-[2-苯并噻唑基硫基]甲基]-4-羟基-5-甲氧基苯基]-2-氰基-2-丙烯酰胺)；CP 724714(2-甲氧基-N-[(2E)-3-[4-[[3-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]苯基]氨基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯-1-基]乙酰胺)；BIBU 1361二HC1(N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-[(二乙氨基)甲基]-1-哌啶基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐)；BIBU 1382(N⁸-(3-氯-4-氟苯基)-N²-(1-甲基-4-哌啶基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺二盐酸盐)；JNJ 28871063 HC1(5E-4-氨基-6-(4-苄氧基-3-氯苯氨基)嘧啶-5-甲醛N-(2-吗啉-4-基乙基)肟盐酸盐)；PD 153035(4-[(3-溴苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉盐酸盐)；PD 158780(N⁴-(3-溴苯基)-N⁶-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺) 或其药学上可接受的盐或药物组合物。

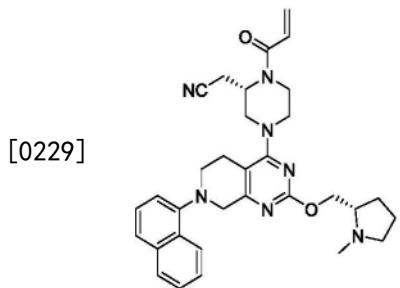
[0225] 组合疗法

[0226] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含向个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。在一个

实施例中,癌症为KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

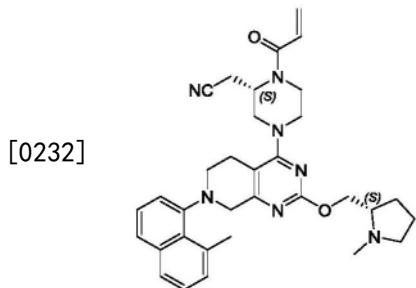
[0227] 在又另一个方面,本发明提供用于增加癌细胞对KRas G12C抑制剂的敏感度的方法,所述方法包含使癌细胞与有效量的式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合接触,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加癌细胞对KRas G12C抑制剂的敏感度。在一个实施例中,接触是在活体外进行。在一个实施例中,接触是在活体内进行。

[0228] 在一个实施例中,组合疗法包含具有下式的化合物:



[0230] 或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂的组合。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为达可替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为泊西替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为埃罗替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为沙必替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为他罗替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体为西妥昔单抗。

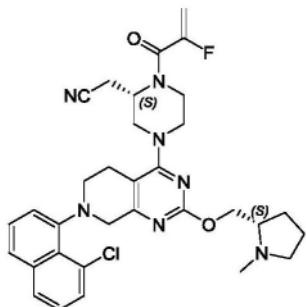
[0231] 在一个实施例中,组合疗法包含具有下式的化合物:



[0233] 或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂的组合。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为达可替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为泊西替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为埃罗替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为沙必替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为他罗替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体为西妥昔单抗。

[0234] 在一个实施例中,组合疗法包含具有下式的化合物:

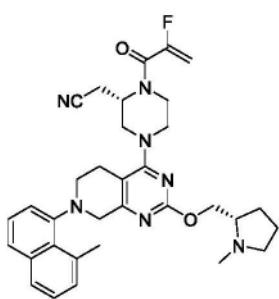
[0235]



[0236] 或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂的组合。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为阿法替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为达可替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为泊西替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为埃罗替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为吉非替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为沙必替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为他罗替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体，其中抗EGFR抗体为西妥昔单抗。

[0237] 在一个实施例中，组合疗法包含具有下式的化合物：

[0238]



[0239] 或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂的组合。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为阿法替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为达可替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为泊西替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为埃罗替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为吉非替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为沙必替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为他罗替尼。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂为抗EGFR抗体，其中抗EGFR抗体为西妥昔单抗。

[0240] 如本文所使用的术语“接触”是指将活体外系统或活体内系统中的指定部分放在一起。举例来说，“接触”癌细胞包括向具有KRas G12C的个体，例如人类施用本文所提供的组合，以及例如将本文所提供的组合引入含有含KRas G12C的细胞或纯化制剂的样品中。

[0241] 通过负调节KRas G12C的活性，本文所描述的方法设计成抑制由细胞内经增强的KRas G12C活性导致的非期望细胞增殖。KRas G12C的共价修饰程度可以使用熟知方法活体外监测，所述熟知方法包括公开国际PCT申请第W02017201161号和第W02019099524号中所描述的方法。另外，组合在细胞中的抑制性活性可以例如通过测量一定量的磷酸化ERK对KRas G12C活性的抑制以评估治疗有效性来监测，并且因此剂量可以由主治医生调整。

[0242] 本文所提供的组合物和方法可以用于治疗有需要的个体的KRas G12C相关癌症，其包含向所述个体施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合，其中泛ErbB家族抑制剂协同增加KRas G12C相关癌症对KRas G12C抑制剂的敏感

度。在一个实施例中，KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0243] 在一个实施例中，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的总存活(“OS”)持续时间延长。在一个实施例中，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的无恶化存活(“PFS”)持续时间延长。在一个实施例中，相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的肿瘤生长抑制增加。在一个实施例中，相较于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说，治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起个体的疾病稳定持续时间延长。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在W02019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达可替尼、泊西替尼、埃罗替尼、吉非替尼、沙必替尼和他罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和阿法替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和达可替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和泊西替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和埃罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和吉非替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和他罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和阿法替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和达可替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和泊西替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和埃罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和吉非替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和他罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的359号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和阿法替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和达可替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和泊西替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和埃罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和吉非替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和他罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的478号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和阿法替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和达可替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和泊西替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和埃罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和吉非替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和他罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的507号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在所述组合疗法中的任一

种的一个实施例中,组合可用于治疗KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0244] 在另一个实施例中,对于KRas G12C单一疗法,一旦已经观察到疾病恶化,则组合施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中组合疗法通过在患者中延长OS、延长PFS、增加肿瘤消退、增加肿瘤生长抑制或延长疾病稳定持续时间来引起患者的临床益处增强或存活时间延长。在一个实施例中,KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在W02019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达可替尼、泊西替尼、埃罗替尼、吉非替尼、沙必替尼和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在所述组合疗法中的任一种的一个实施例中,组合可用于治疗KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0245] 在本文方法中的任一种的一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂和KRAS G12C抑制剂是在同一日施用。

[0246] 在本文方法中的任一种的一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂和KRAS G12C抑制剂是在不同日子施用。

[0247] 本文所提供的组合物和方法可以用于治疗广泛多种的癌症,包括肿瘤,例如肺肿

瘤、前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、脑肿瘤、皮肤肿瘤、宫颈癌、睾丸癌等。更确切地说，可以通过本发明的组合物和方法治疗的癌症包括但不限于肿瘤类型，例如星形细胞、乳腺、子宫颈、结肠直肠、子宫内膜、食道、胃、头颈、肝细胞、喉、肺、口腔、卵巢、前列腺和甲状腺癌瘤和肉瘤。更具体地说，这些化合物可以用于治疗：心脏：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管癌（鳞状细胞、未分化型小细胞、未分化型大细胞、腺癌）、肺泡（细支气管）癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤；胃肠：食道（鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌、血管活性肽瘤）、小肠（腺癌、淋巴瘤、类癌、卡波西肉瘤（Kaposi's sarcoma）、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤）、大肠（腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤）；泌尿生殖道：肾（腺癌、威尔姆氏肿瘤（Wilms' tumor）（肾胚细胞瘤）、淋巴瘤、白血病）、膀胱和尿道（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睾丸（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤）；肝：肝癌（肝细胞癌）、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤；胆道：胆囊癌、壶腹癌、胆管癌；骨：骨原性肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤（Ewing's sarcoma）、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨纤维瘤（骨软骨外生骨疣）、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：颅骨（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑（星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、胚细胞瘤（松果体瘤）、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤）；妇科：子宫（子宫内膜癌）、子宫颈（宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生）、卵巢（卵巢癌（浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌）、粒层-卵泡膜细胞瘤、支持间质细胞瘤（Sertoli-Leydig cell tumor）、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤）、外阴（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤）、阴道（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤（胚胎横纹肌肉瘤））、输卵管（癌瘤）；血液科：血液（骨髓白血病（急性和慢性）、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征）、霍奇金氏病（Hodgkin's disease）、非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）（恶性淋巴瘤）；皮肤：恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、痣发育不良性痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣；以及肾上腺：神经母细胞瘤。在某些实施例中，癌症为非小细胞肺癌。

[0248] 本文还提供用于治疗有需要的个体的癌症的方法，所述方法包含(a)确定癌症与KRas G12C突变相关（例如KRas G12C相关癌症）（例如使用经过监管机构批准，例如经过FDA批准的分析或试剂盒来确定）；和(b)向患者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式I、式I-A、式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合，其中泛ErbB抑制剂协同增加KRas G12C相关癌症对KRas G12C抑制剂的敏感度。在一个实施例中，KRas G12C抑制剂为选自1-678号（在W02019099524中经编号）化合物的化合物或其药学上可接受的盐（例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐）。在一个实施例中，泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达可替尼、泊西替尼、埃罗替尼、吉非替尼、沙必替尼和他罗替尼。在一个实施例中，治疗组合包含治疗有效量的234号实例和阿法替尼。在一个实施例

中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在所述组合疗法中的任一种的一个实施例中,组合可用于治疗KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0249] 在另一个实施例中,对于KRas G12C单一疗法,一旦已经观察到疾病恶化,则组合施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中组合疗法通过在患者中延长OS、延长PFS、增加肿瘤消退、增加肿瘤生长抑制或延长疾病稳定持续时间来引起患者的临床益处增强或存活时间延长。在一个实施例中,KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在W02019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达可替尼、泊西替尼、埃罗替尼、吉非替尼、沙必替尼和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和埃罗替尼。在一

个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和泊西替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和埃罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在所述组合疗法中的任一种的一个实施例中,组合可用于治疗KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0250] 在一个实施例中,式I化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物在一定时间段期间以胶囊形式施用。在一个实施例中,式I化合物的锭剂或胶囊配制物包含约10mg到约100mg(例如约10mg到约95mg、约10mg到约90mg、约10mg到约85mg、约10mg到约80mg、约10mg到约75mg、约10mg到约70mg、约10mg到约65mg、约10mg到约60mg、约10mg到约55mg、约10mg到约50mg、约10mg到约45mg、约10mg到约40mg、约10mg到约35mg、约10mg到约30mg、约10mg到约25mg、约10mg到约20mg、约10mg到约15mg、约15mg到约100mg、约15mg到约95mg、约15mg到约90mg、约15mg到约85mg、约15mg到约80mg、约15mg到约75mg、约15mg到约70mg、约15mg到约65mg、约15mg到约60mg、约15mg到约55mg、约15mg到约50mg、约15mg到约45mg、约15mg到约40mg、约15mg到约35mg、约15mg到约30mg、约15mg到约25mg、约15mg到约20mg、约15mg到约100mg、约20mg到约95mg、约20mg到约90mg、约20mg到约85mg、约20mg到约80mg、约20mg到约75mg、约20mg到约70mg、约20mg到约65mg、约20mg到约60mg、约20mg到约55mg、约20mg到约50mg、约20mg到约45mg、约20mg到约40mg、约20mg到约35mg、约20mg到约30mg、约20mg到约25mg、约20mg到约20mg、约25mg到约100mg、约25mg到约95mg、约25mg到约90mg、约25mg到约85mg、约25mg到约80mg、约25mg到约75mg、约25mg到约70mg、约25mg到约65mg、约25mg到约60mg、约25mg到约55mg、约25mg到约50mg、约25mg到约45mg、约25mg到约40mg、约25mg到约35mg、约25mg到约30mg、约30mg到约100mg、约30mg到约95mg、约30mg到约90mg、约30mg到约85mg、约30mg到约80mg、约30mg到约75mg、约30mg到约70mg、约30mg到约65mg、约30mg到约60mg、约30mg到约55mg、约30mg到约50mg、约30mg到约45mg、约30mg到约40mg、约30mg到约35mg、约30mg到约30mg、约30mg到约25mg、约35mg到约100mg、约35mg到约95mg、约35mg到约90mg、约35mg到约85mg、约35mg到约80mg、约35mg到约75mg、约35mg到约70mg、约35mg到约65mg、约35mg到约60mg、约35mg到约55mg、约35mg到约50mg、约35mg到约45mg、约35mg到约40mg、约40mg到约100mg、约40mg到约95mg、约40mg到约90mg、约40mg到约85mg、约40mg到约80mg、约40mg到约75mg、约40mg到约70mg、约40mg到约65mg、约40mg到约60mg、约40mg到约55mg、约40mg到约50mg、约40mg到约45mg、约45mg到约40mg)。

420mg、约340mg到约400mg、约340mg到约380mg、约340mg到约360mg、约360mg到约500mg、约360mg到约480mg、约360mg到约460mg、约360mg到约440mg、约360mg到约420mg、约360mg到约400mg、约360mg到约380mg、约380mg到约500mg、约380mg到约480mg、约380mg到约460mg、约380mg到约440mg、约380mg到约420mg、约380mg到约400mg、约400mg到约500mg、约400mg到约480mg、约400mg到约460mg、约400mg到约440mg、约400mg到约420mg、约420mg到约500mg、约420mg到约480mg、约420mg到约460mg、约420mg到约440mg、约440mg到约500mg、约440mg到约480mg、约460mg到约500mg、约460mg到约480mg、约480mg到约500mg、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450或约500mg)的量口服施用。

[0251] 在一个实施例中，组合疗法包含在每天基础上(在一定时间段期间)例如以约10mg到约400mg(例如约10mg到约380mg、约10mg到约360mg、约10mg到约340mg、约10mg到约320mg、约10mg到约300mg、约10mg到约280mg、约10mg到约260mg、约10mg到约240mg、约10mg到约220mg、约10mg到约200mg、约10mg到约180mg、约10mg到约160mg、约10mg到约140mg、约10mg到约120mg、约10mg到约100mg、约10mg到约80mg、约10mg到约60mg、约10mg到约40mg、约10mg到约20mg、约20mg到约400mg、约20mg到约380mg、约20mg到约360mg、约20mg到约340mg、约20mg到约320mg、约20mg到约300mg、约20mg到约280mg、约20mg到约260mg、约20mg到约240mg、约20mg到约220mg、约20mg到约200mg、约20mg到约180mg、约20mg到约160mg、约20mg到约140mg、约20mg到约120mg、约20mg到约100mg、约20mg到约80mg、约20mg到约60mg、约20mg到约40mg、约40mg到约400mg、约40mg到约380mg、约40mg到约360mg、约40mg到约340mg、约40mg到约320mg、约40mg到约300mg、约40mg到约280mg、约40mg到约260mg、约40mg到约240mg、约40mg到约220mg、约40mg到约200mg、约40mg到约180mg、约40mg到约160mg、约40mg到约140mg、约40mg到约120mg、约40mg到约100mg、约40mg到约80mg、约40mg到约60mg、约60mg到约400mg、约60mg到约380mg、约60mg到约360mg、约60mg到约340mg、约60mg到约320mg、约60mg到约300mg、约60mg到约280mg、约60mg到约260mg、约60mg到约240mg、约60mg到约220mg、约60mg到约200mg、约60mg到约180mg、约60mg到约160mg、约60mg到约140mg、约60mg到约120mg、约60mg到约100mg、约80mg到约400mg、约80mg到约380mg、约80mg到约360mg、约80mg到约340mg、约80mg到约320mg、约80mg到约300mg、约80mg到约280mg、约80mg到约260mg、约80mg到约240mg、约80mg到约220mg、约80mg到约200mg、约80mg到约180mg、约80mg到约160mg、约80mg到约140mg、约100mg到约400mg、约100mg到约380mg、约100mg到约360mg、约100mg到约340mg、约100mg到约320mg、约100mg到约300mg、约100mg到约280mg、约100mg到约260mg、约100mg到约240mg、约100mg到约220mg、约100mg到约200mg、约100mg到约180mg、约100mg到约160mg、约100mg到约140mg、约100mg到约120mg、约120mg到约400mg、约120mg到约380mg、约120mg到约360mg、约120mg到约340mg、约120mg到约320mg、约120mg到约300mg、约120mg到约280mg、约120mg到约260mg、约120mg到约240mg、约120mg到约220mg、约120mg到约200mg、约120mg到约180mg、约120mg到约160mg、约120mg到约140mg、约140mg到约400mg、约140mg到约380mg、约140mg到约360mg、约140mg到约340mg、约140mg到约320mg、约140mg到约300mg、约140mg到约280mg、约140mg到约260mg、约140mg到约240mg、约140mg到约220mg、约140mg到约200mg、约140mg到约180mg、约140mg到约160mg、约160mg到约400mg、约160mg到约380mg、约160mg到约360mg、约160mg到约340mg、约160mg到约320mg、约160mg到约300mg、约160mg到约280mg、约160mg到约260mg、约160mg到约240mg、约160mg到约220mg、约160mg到约200mg、约160mg到约180mg、约160mg到约160mg)的量口服施用。

160mg到约360mg、约160mg到约340mg、约160mg到约320mg、约160mg到约300mg、约160mg到约280mg、约160mg到约260mg、约160mg到约240mg、约160mg到约220mg、约160mg到约200mg、约160mg到约180mg、约180mg到约400mg、约180mg到约380mg、约180mg到约360mg、约180mg到约340mg、约180mg到约320mg、约180mg到约300mg、约180mg到约280mg、约180mg到约260mg、约180mg到约240mg、约180mg到约220mg、约180mg到约200mg、约200mg到约400mg、约200mg到约380mg、约200mg到约360mg、约200mg到约340mg、约200mg到约320mg、约200mg到约300mg、约200mg到约280mg、约200mg到约260mg、约200mg到约240mg、约220mg到约380mg、约220mg到约360mg、约220mg到约340mg、约220mg到约320mg、约220mg到约300mg、约220mg到约280mg、约220mg到约260mg、约220mg到约240mg、约240mg到约380mg、约240mg到约360mg、约240mg到约340mg、约240mg到约320mg、约240mg到约300mg、约240mg到约280mg、约240mg到约260mg、约260mg到约400mg、约260mg到约380mg、约260mg到约360mg、约260mg到约340mg、约260mg到约320mg、约260mg到约300mg、约260mg到约280mg、约280mg到约400mg、约280mg到约380mg、约280mg到约360mg、约280mg到约340mg、约280mg到约320mg、约300mg到约400mg、约300mg到约380mg、约300mg到约360mg、约300mg到约340mg、约300mg到约320mg、约320mg到约400mg、约320mg到约380mg、约320mg到约360mg、约320mg到约340mg、约340mg到约400mg、约340mg到约380mg、约340mg到约360mg、约360mg到约400mg、约360mg到约380mg、约380mg到约400mg、约100mg、约200mg、约300mg或约400mg)的量一天一次或两次口服施用式I化合物,并且口服施用例如在每天基础上(在一定时间段期间)一天一次施用的泛ErbB抑制剂。在一个实施例中,KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物每天一次口服施用。在一个实施例中,KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物每天两次口服施用。

[0252] 所属领域的技术人员应认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和/或动物模型进行的活体内试验和活体外试验两者均预测测试化合物治疗或预防既定病症的能力。

[0253] 所属领域的技术人员将进一步认识到,可以根据临床和医学领域中熟知的方法在健康患者和/或患有既定病症的患者中完成人类临床试验,包括首次人类试验、剂量范围和功效试验。

[0254] 协同作用

[0255] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂的添加协同增加针对表达KRas G12C的癌细胞系的式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物的活性。用于判定两种化合物是否展现协同作用的任何方法可以用于确定所述组合的协同作用。

[0256] 已经研发出数个数学模型来判定两种化合物是否协同起作用,即不仅仅是相加作用。举例来说,Loewe相加模型(Loewe (1928年)《生理学(Physiol.)》27:47-187)、Bliss独立模型(Bliss (1939年)《应用生物学年鉴(Ann. Appl. Biol.)》26:585-615)、最高单一代理模型(Highest Single Agent)、ZIP模型(Yadav等人(2015年)《计算和结构生物技术杂志(Comput Struct Biotech J)》13:504-513)以及其它模型(Chou和Talalay (1984年)《酶调节进展(Adv Enzyme Regul)》22:27-55.#6382953;和Greco等人(1995年)《药理学评论(Pharmacol Rev)》47 (2) :331-85.#7568331)为制药业中的熟知模型并且可以用于计算指示是否检测到协同作用的“协同作用分数”和所述协同作用幅度。组合这些协同作用分数产生可以用于评估并表征式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物与泛ErbB抑制剂的

组合的综合协同作用分数。

[0257] 一般来说,数学模型使用获自单一代理值的数据以确定相较于所述组合的所观察作用来说的所述组合的所预测相加作用。如果所观察作用大于所预测作用,则所述组合被视为具协同作用。举例来说,Bliss独立模型比较所观察组合反应(Y_0)与所预测组合反应(Y_p),所述所预测组合反应是基于药物-药物相互作用不存在作用的假设获得。通常来说,如果 Y_0 大于 Y_p ,则表明组合作用为协同的。

[0258] 在一些实施例中,如本文所使用的“协同作用”是指KRAS抑制剂或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐的组合产生作用,例如有益或期望结果中的任一个,包括如本文所描述的临床结果或终点,所产生的作用大于当单独施用式I、式I-A或式I-B化合物或其药学上可接受的盐(例如1-678(在WO2019099524中经编号)或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐))与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐时所观察到的作用总和。在一个实施例中,KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在WO2019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达可替尼、吉非替尼、沙必替尼、他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的234号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的359号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的478号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和达可替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和他罗替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的507号实例和抗EGFR抗体西妥昔单抗。在所述组合疗法中的任一种的一个实施例中,组合可用于治疗KRas G12C相关癌症。在一个实施例中,KRas G12C相关癌症为肺癌。

[0259] 在一些实施例中,本文所提供的方法可以在用组合疗法治疗在1天与2年之间(例如在1天与22个月之间、在1天与20个月之间、在1天与18个月之间、在1天与16个月之间、在1天与14个月之间、在1天与12个月之间、在1天与10个月之间、在1天与9个月之间、在1天与8个月之间、在1天与7个月之间、在1天与6个月之间、在1天与5个月之间、在1天与4个月之间、在1天与3个月之间、在1天与2个月之间、在1天与1个月之间、在一周与2年之间、在1周与22个月之间、在1周与20个月之间、在1周与18个月之间、在1周与16个月之间、在1周与14个月

之间、在1周与12个月之间、在1周与10个月之间、在1周与9个月之间、在1周与8个月之间、在1周与7个月之间、在1周与6个月之间、在1周与5个月之间、在1周与4个月之间、在1周与3个月之间、在1周与2个月之间、在1周与1个月之间、在2周与2年之间、在2周与22个月之间、在2周与20个月之间、在2周与18个月之间、在2周与16个月之间、在2周与14个月之间、在2周与12个月之间、在2周与10个月之间、在2周与9个月之间、在2周与8个月之间、在2周与7个月之间、在2周与6个月之间、在2周与5个月之间、在2周与4个月之间、在2周与3个月之间、在2周与2个月之间、在2周与1个月之间、在1个月与2年之间、在1个月与22个月之间、在1个月与20个月之间、在1个月与18个月之间、在1个月与16个月之间、在1个月与14个月之间、在1个月与12个月之间、在1个月与10个月之间、在1个月与9个月之间、在1个月与8个月之间、在1个月与7个月之间、在1个月与6个月之间、在1个月与5个月之间、在1个月与4个月之间、在1个月与3个月之间、在1个月与2个月之间、在2个月与2年之间、在2个月与22个月之间、在2个月与20个月之间、在2个月与18个月之间、在2个月与16个月之间、在2个月与14个月之间、在2个月与12个月之间、在2个月与10个月之间、在2个月与9个月之间、在2个月与8个月之间、在2个月与7个月之间、在2个月与6个月之间或在2个月与5个月之间、在2个月与4个月之间、在3个月与2年之间、在3个月与22个月之间、在3个月与20个月之间、在3个月与18个月之间、在3个月与16个月之间、在3个月与14个月之间、在3个月与12个月之间、在3个月与10个月之间、在3个月与8个月之间、在3个月与6个月之间、在4个月与2年之间、在4个月与22个月之间、在4个月与20个月之间、在4个月与18个月之间、在4个月与16个月之间、在4个月与14个月之间、在4个月与12个月之间、在4个月与10个月之间、在4个月与8个月之间、在4个月与6个月之间、在6个月与2年之间、在6个月与22个月之间、在6个月与20个月之间、在6个月与18个月之间、在6个月与16个月之间、在6个月与14个月之间、在6个月与12个月之间、在6个月与10个月之间或在6个月与8个月之间)的时间段之后引起患者的一个或多个实体肿瘤的体积减少1%到99% (例如1%到98%、1%到95%、1%到90%、1%到85%、1%到80%、1%到75%、1%到70%、1%到65%、1%到60%、1%到55%、1%到50%、1%到45%、1%到40%、1%到35%、1%到30%、1%到25%、1%到20%、1%到15%、1%到10%、1%到5%、2%到99%、2%到90%、2%到85%、2%到80%、2%到75%、2%到70%、2%到65%、2%到60%、2%到55%、2%到50%、2%到45%、2%到40%、2%到35%、2%到30%、2%到25%、2%到20%、2%到15%、2%到10%、2%到5%、4%到99%、4%到95%、4%到90%、4%到85%、4%到80%、4%到75%、4%到70%、4%到65%、4%到60%、4%到55%、4%到50%、4%到45%、4%到40%、4%到35%、4%到30%、4%到25%、4%到20%、4%到15%、4%到10%、6%到99%、6%到95%、6%到90%、6%到85%、6%到80%、6%到75%、6%到70%、6%到65%、6%到60%、6%到55%、6%到50%、6%到45%、6%到40%、6%到35%、6%到30%、6%到25%、6%到20%、6%到15%、6%到10%、8%到99%、8%到95%、8%到90%、8%到85%、8%到80%、8%到75%、8%到70%、8%到65%、8%到60%、8%到55%、8%到50%、8%到45%、8%到40%、8%到35%、8%到30%、8%到25%、8%到20%、8%到15%、10%到99%、10%到95%、10%到90%、10%到85%、10%到80%、10%到75%、10%到70%、10%到65%、10%到60%、10%到55%、10%到50%、10%到45%、10%到40%、10%到35%、10%到30%、10%到25%、10%到20%、10%到15%、15%到99%、15%到95%、15%到90%、15%到85%、15%到80%、15%到75%、15%到70%、15%到65%、15%到60%、

15%到55%、15%到50%、15%到55%、15%到50%、15%到45%、15%到40%、15%到35%、15%到30%、15%到25%、15%到20%、20%到99%、20%到95%、20%到90%、20%到85%、20%到80%、20%到75%、20%到70%、20%到65%、20%到60%、20%到55%、20%到50%、20%到45%、20%到40%、20%到35%、20%到30%、20%到25%、25%到99%、25%到95%、25%到90%、25%到85%、25%到80%、25%到75%、25%到70%、25%到65%、25%到60%、25%到55%、25%到50%、25%到45%、25%到40%、25%到35%、25%到30%、30%到99%、30%到95%、30%到90%、30%到85%、30%到80%、30%到75%、30%到70%、30%到65%、30%到60%、30%到55%、30%到50%、30%到45%、30%到40%、30%到35%、35%到99%、35%到95%、35%到90%、35%到85%、35%到80%、35%到75%、35%到70%、35%到65%、35%到60%、35%到55%、35%到50%、35%到45%、35%到40%、40%到99%、40%到95%、40%到90%、40%到85%、40%到80%、40%到75%、40%到70%、40%到65%、40%到60%、40%到55%、40%到60%、40%到55%、40%到50%、40%到45%、45%到99%、45%到95%、45%到95%、45%到90%、45%到85%、45%到80%、45%到75%、45%到70%、45%到65%、45%到60%、45%到55%、45%到50%、50%到99%、50%到95%、50%到90%、50%到85%、50%到80%、50%到75%、50%到70%、50%到65%、50%到60%、50%到55%、55%到99%、55%到95%、55%到90%、55%到85%、55%到80%、55%到75%、55%到70%、55%到65%、55%到60%、60%到99%、60%到95%、60%到90%、60%到85%、60%到80%、60%到75%、60%到70%、60%到65%、65%到99%、60%到95%、60%到90%、60%到85%、60%到80%、60%到75%、60%到70%、60%到65%、70%到99%、70%到95%、70%到90%、70%到85%、70%到80%、70%到75%、75%到99%、75%到95%、75%到90%、75%到85%、75%到80%、80%到99%、80%到95%、80%到90%、80%到85%、85%到99%、85%到95%、85%到90%、90%到99%、90%到95%或95%到100%) (例如相较于治疗之前的患者的一个或多个实体肿瘤的尺寸来说)。

[0260] 在本文所描述的任何方法的一些实施例中,在用本发明的组合物或方法治疗之前,用化学疗法、靶向抗癌剂、辐射疗法和手术中的一者或者治疗患者,并且任选地,先前治疗不成功;和/或已经向患者施用手术,并且任选地,手术不成功;和/或已经用铂基化疗剂治疗患者,并且任选地,先前已经确定患者对用铂基化疗剂进行的治疗无反应;和/或已经用激酶抑制剂治疗患者,并且任选地,用激酶抑制剂进行的先前治疗不成功;和/或用一种或多种其它治疗剂治疗患者。

[0261] 试剂盒

[0262] 本发明还涉及包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。还提供用于治疗KRas G12C相关癌症的包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。

[0263] 在一个相关方面,本发明提供含有一定剂量的泛ErbB家族抑制剂与一定剂量的式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒,所述剂量为有效地抑制个体中的癌细胞,尤其表达KRas G12C的癌细胞增殖的量。在一些情况下,试剂盒包括用于施用泛ErbB家族抑制剂与式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂化合物的说明书。说明书可以为用户提供一组用于使用泛ErbB家族抑制剂与式(I)、式I-A或式I-B

KRas G12C抑制剂化合物的组合的说明。

[0264] 实例A

[0265] 泛ErbB家族抑制剂协同增加针对表达KRas G12C的细胞系的KRas G12C抑制剂的活性

[0266] 这一实例说明示例性式I、式I-A和式I-B KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐(例如选自1-678号化合物实例的化合物或其药学上可接受的盐,例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合协同抑制表达KRas G12C的肿瘤细胞系的生长。

[0267] 一组具有KRas G12C突变的9个肺癌和1个结肠直肠细胞系经组装以判定组合本文所公开的泛ErbB家族抑制剂与示例性KRas G12C抑制剂是否产生协同活性。集合包括NCI-H1373 (ATCC CRL-5866) ; NCI-H1792 (ATCC CRL-5895) ; NCI-H2030 (ATCC CRL-5985) ; NCI-H2122 (ATCC CRL-5985) ; HCC1171 (KCLB 71171) ; HCC44 (DSMZ ACC-534) ; LU99 (RCB1900) ; SW1573 (ATCC CRL-2170) 、SW837 (ATCC CCL-235) 和KYSE-410 (ECACC 94072023) 。

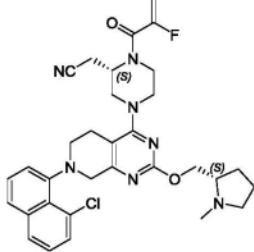
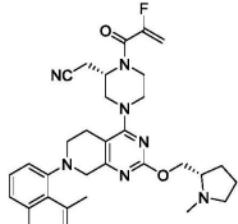
[0268] 用于测定用于每个细胞系的成对组合的协同作用分数的分析重复执行三次。使三个96孔板加上用于测定基线发光的独立96孔控制板的额外4个孔接种2000个细胞/孔的特定细胞系,总体积为90 μ l适用于所述细胞系的生长培养基,例如补充有10% FBS和生长所需的任何细胞系特异性试剂的RPMI 1640培养基。将板在5% CO₂氛围中在37°C下培育隔夜。

[0269] 向每个指定基线孔中向每个孔中添加30 μ l Cell-Titer Glo试剂(CTG;普洛麦格公司(Promega Corporation)) ,并且将板在室温下在摇晃情况下培育20分钟。根据制造商说明书使用BMG ClarioStar多模板读取器定量基线发光。

[0270] 制备包括示例性式(I)KRas G12C抑制剂的8点单一药剂稀释液和泛ErbB家族抑制剂的5点单一药剂稀释液的含一系列工作储备料1000×药物稀释液的100%DMSO。用于KRas G12C抑制剂和泛ErbB家族抑制剂的稀释因每种单独化合物而变化,但在3到6倍/连续稀释范围内。

[0271] 在这一实例中测试的示例性KRas G12C抑制剂包括:

实例编号*	结构
234 [0272]	
359	

	478	
[0273]	507	

[0274] *实例编号是指公开国际PCT申请W02019099524中所公开的每种化合物的实例编号。

[0275] 在无血清RPMI培养基中制备含有示例性式(I) KRas G12C抑制剂或泛ErbB抑制剂的阵列式单一药剂稀释液的10×中型给药板。另外,制备示例性式(I)、式I-A或式I-B KRas G12C抑制剂与泛ErbB家族抑制剂的40个稀释液组合的基质作为测试样品。

[0276] 向接种上文适当细胞系的三个96孔板的每个对应孔中添加10μl每种10×单一药剂和40个剂量基质组合,并且将板在5% CO₂氛围中在37°C下培育72小时。将30μl Cell-Titer Glo试剂(CTG)等分试样添加到每个测试孔中,将板在室温下在摇晃情况下培育20分钟,并且根据制造商说明书使用BMG ClarioStar多模板读取器定量发光。

[0277] 使用原始数据和元数据文件作为输入文件以计算每个治疗条件的作用百分比,并使用以下设计成判定两种测试化合物是否展现协同作用的四个独立数学参考模型加以分析:Loewe相加、Bliss独立、最高单一代理和ZIP。

[0278] 来自每个数学模型的数据输出为相对协同作用分数的分配。表3中报告的数据为Loewe相加、Bliss独立、最高单一代理和ZIP分数(“综合协同作用分数”)的总和。

[0279] 表3

[0280] 针对KRas G12C细胞系的示例性泛ErbB家族抑制剂与示例性式(I) KRas G12C抑制剂的组合的综合协同作用分数

泛 ErbB 家族抑制剂	阿法替尼				达可替尼		埃罗替尼	吉非替尼		泊西替尼	沙必替尼	
KRas G12C 实例编号	234	507	359	478	234	507	478	234	507	478	507	
细胞系												
[0281]	H1373	46.5	37.5	25.5	29.0	42.9	46.0	-3.5	23.4	40.2	16.1	16.5
	H1792	42.5	19.6	24.8	27.2	34.7	13.5	-15.4	12.7	2.1	41.6	15.8
	H2030	65.6	43.9	32.2	29.4	45.7	33.9	26.9	32.1	25.2	18.6	35.5
	H2122	ND	57.3	40.2	56.8	149.3	55.2	41.2	52.6	31.5	33.8	55.8
	HCC1171	98.8	66.6	91.0	65.6	97.1	73.1	49.4	62.2	51.7	42.5	39.8
	HCC44	22.0	6.7	19.6	11.5	53.3	-1.5	-40.3	-18.0	-6.0	9.6	3.0
	LU99	39.9	16.7	23.7	11.0	32.1	11.8	-17.0	13.3	-4.8	18.6	10.3
	SW1573	33.3	31.8	16.1	17.0	-26.6	16.5	-20.9	-2.6	-2.2	10.7	0.9
	SW837	53.7	48.0	40.5	36.6	26.4	47.0	6.7	23.2	40.5	33.4	20.7
	KYSE-410	ND	ND	28.6	21.3	ND	ND	7.7	ND	ND	35.3	ND

[0282] 大于或等于27的综合分数解释为协同命中,而在17与26之间的综合分数指示潜在协同作用。这些结果表明,在对KRas G12C单一药剂治疗不太敏感的大部分具有表1中所列的KRas G12C突变的细胞系中观察到各种泛ErbB家族抑制剂与示例性式(I)KRas G12C抑制剂化合物的组合的协同作用,藉此增加KRas G12C细胞系对KRas G12C抑制剂的敏感度。

[0283] 实例B

[0284] 用于检验KRas G12C抑制剂加上泛ErbB家族抑制剂组合的活体内模型

[0285] 使免疫功能不全裸小鼠(nude/nude mice)的右后肋腹接种具有KRas G12C突变的细胞或患者源性肿瘤样品。当肿瘤体积达到200-400mm³尺寸之间时,将小鼠分为四组,每组5-12只小鼠。向第一组仅施用媒剂。取决于细胞系和单一药剂活性,向第二组施用单一药剂剂量的呈产生最大生物作用或低于最大生物作用的浓度的KRas G12C抑制剂,此举不引起完全肿瘤消退。取决于细胞系和单一药剂活性,向第三组施用单一药剂剂量的呈产生最大生物作用或低于最大生物作用的浓度的泛ErbB抑制剂,此举也不引起完全肿瘤消退。向第四组施用单一药剂剂量的KRas G12C抑制剂与单一药剂剂量的泛ErbB家族抑制剂的组合。治疗期因细胞系而变化,但通常在21-35天之间。每两-三天使用卡尺测量肿瘤体积,并且通过下式计算肿瘤体积:0.5×(长度×宽度)²。这一模型中的所述组合的较高程度的肿瘤消退表明,相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说,组合疗法可能对所治疗的个体具有有临床意义的益处。

[0286] 举例来说,在第1天,使三组20只裸小鼠的右后肢各接种5×10⁶个H2122细胞、KYSE-410细胞或LU6405细胞(PDX模型)。当肿瘤体积达到~300mm³(第11天)时,向四组中的每一组中的5只小鼠每天p.o.施用以下,持续21天:仅媒剂(10%卡布迪索(Captisol))、100mg/kg KRas G12C抑制剂化合物478(含10%卡布迪索的50mM柠檬酸盐缓冲剂,pH 5.0)、12.5mg/kg 泛ErbB家族抑制剂阿法替尼(0.5%甲基纤维素/0.4%吐温-80(Tween-80))或100mg/kg KRas G12C抑制剂化合物478和12.5mg/kg阿法替尼。在下文所阐述的预定日子测量肿瘤体积。平均化五只小鼠/组的肿瘤体积并报告于表4a(H2122细胞系)、表4b(KYSE-410细胞系)和表4c(LU6405细胞)中。

[0287] 表4a

[0288] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带H2122肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

[0289]	植入后天数	媒剂	化合物478	阿法替尼	化合物478+阿法替尼
	11	324.86	325.05	324.86	329.49
	13	519.62	339.80	429.76	257.56
	15	688.80	337.58	573.36	186.03
	18	954.95	381.78	694.70	170.99
	20	1126.81	462.40	850.85	174.29
	22	1350.85	479.48	931.53	194.99
	25	1504.56	492.76	1153.42	220.34
	27	1574.31	541.06	1307.50	246.90
	29	1343.95	537.14	1137.09	246.42
	32	1491.71	547.06	1403.33	219.49
	34	1559.70	546.96	1830.13	208.05

[0290] 表4b

[0291] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带KYSE-410肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm^3)

[0292]	植入后天数	媒剂	化合物478	阿法替尼	化合物478+阿法替尼
	11	308.24	307.30	311.84	313.08
	14	333.98	274.64	199.20	137.64
	16	388.62	311.34	135.30	77.84
	18	418.14	297.62	114.40	49.02
	21	420.80	338.18	114.08	34.60
	23	494.66	320.42	132.92	33.40
	25	519.48	358.68	141.90	27.22
	28	577.98	459.20	144.36	24.60
	30	673.74	441.60	166.46	21.12
	32	738.70	480.62	163.92	21.92
	35	889.72	543.02	181.68	18.12
	37	905.00	525.86	198.34	18.57

[0293] 表4c

[0294] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带LU6405肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm^3)

[0295]	植入后天数	媒剂	化合物478	阿法替尼	化合物478+阿法替尼
	11	256.45	256.06	257.48	253.48
	14	447.44	308.98	371.98	273.28
	18	877.95	324.46	585.54	264.33
	21	1215.89	329.09	775.75	199.62
	25	1727.56	310.21	1056.23	168.34
	28	1950.09	290.88	1197.31	144.99
	32	2074.33	257.34	1540.74	82.99
	34	2074.33	249.19	1655.49	53.55

[0296] 如表4a中所示,向携带H2122肿瘤的小鼠施用化合物478或阿法替尼作为单一药剂在第22天(治疗第10天)分别展现85%和41%肿瘤生长抑制。泛ErbB家族抑制剂阿法替尼与化合物478的组合在第22天引起41%肿瘤消退。

[0297] 如表4b中所示,向携带KYSE-410肿瘤的小鼠施用化合物478作为单一药剂在第37天(治疗第27天)引起64%肿瘤生长抑制,而相较于施用化合物478作为单一药剂来说,泛ErbB家族抑制剂阿法替尼与化合物478的组合在第37天引起93%肿瘤消退。

[0298] 如表4c中所示,向植入LU6405的小鼠施用化合物478作为单一药剂在第34天(治疗第24天)引起96%肿瘤生长抑制,而相较于施用化合物478作为单一药剂来说,泛ErbB家族抑制剂阿法替尼与化合物478的组合在第37天引起67%肿瘤消退。

[0299] 在相关实验中,在第1天,使两组20只裸小鼠的右后肢各接种 5×10^6 个CR6256细胞或CR2528细胞(PDX模型)。当肿瘤体积达到~200-300mm³(第11天)时,向前两组中的每一组中的5只小鼠每天p.o.施用以下,持续21天:仅媒剂(10%卡布迪索)或100mg/kg KRas G12C抑制剂化合物478(含10%卡布迪索的50mM柠檬酸盐缓冲剂,pH 5.0)。向第三组小鼠每隔两天i.p施用0.25mg/kg泛ErbB家族抑制剂抗体西妥昔单抗(PBS,pH 7.2),或每三天p.o施用100mg/kg KRas G12C抑制剂化合物478并i.p施用0.25mg/kg西妥昔单抗。在下文所阐述的预定日子测量肿瘤体积。平均化五只小鼠/组的肿瘤体积并报告于表5a(CR6256细胞系)和表5b(CR2528细胞系)中。

[0300] 表5a

[0301] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带CR6258肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

[0302]	植入后天数	媒剂	化合物478	西妥昔单抗	化合物478+西妥昔单抗
	11	187.38	190.54	187.77	192.96
	14	330.09	253.11	258.50	270.22
	18	510.20	256.91	321.93	277.94
	21	773.12	252.05	390.52	257.98
	25	1135.07	201.00	503.75	90.49
	28	1473.99	128.77	571.30	40.33
	32	1638.23	77.44	652.14	26.89
	35	1775.29	56.15	678.49	0.00
	39	1740.94	44.24	768.49	0.00
	42	1965.90	41.80	890.83	0.00
	46	1995.68	29.92	975.10	0.00
	49	2469.47	19.79	1233.04	0

[0303] 表5b

[0304] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带CR2528肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

[0305]	植入后天数	媒剂	化合物478	西妥昔单抗	化合物478+西妥昔单抗
	11	264.96	265.11	266.03	265.85
	14	449.44	350.48	450.64	313.82
	17	671.85	434.64	616.52	347.80
	20	1407.65	656.73	1208.84	352.92

24	1796.07	950.91	1924.82	353.44
27	1776.55	1252.80	2424.63	330.12
31	2215.54	1713.13	2741.36	237.44
34		2757.63		222.67
38				220.78
40				184.11

[0306] 如表5a中所示,向植入CR6258的小鼠施用化合物478作为单一药剂在第37天(治疗第27天)引起71%肿瘤消退,而相较于施用化合物478作为单一药剂来说,泛ErbB家族抑制剂西妥昔单抗与化合物478的组合在第37天引起完全反应或100%肿瘤消退。

[0307] 如表5b中所示,向植入CR2528的小鼠施用化合物478作为单一药剂在第34天(治疗第24天)不引起单一药剂抗肿瘤活性,而相较于施用化合物478作为单一药剂来说,泛ErbB家族抑制剂西妥昔单抗与化合物478的组合在第37天引起31%肿瘤消退。

[0308] 在又另一个实验中,在第1天,使两组20只裸小鼠的右后肢各接种 5×10^6 个H2122细胞或KYSE-410细胞。当肿瘤体积达到~300mm³(第11天)时,向四组中的每一组中的5只小鼠每天p.o.施用以下,持续21天:仅媒剂(10%卡布迪索)或100mg/kg KRas G12C抑制剂化合物478(含10%卡布迪索的50mM柠檬酸盐缓冲剂,pH 5.0)。向第三组5只小鼠每七天i.p.施用48mg/kg泛ErbB家族抑制剂他罗单抗(10mg/kgβ-环糊精),或每七天p.o.施用100mg/kg KRas G12C抑制剂化合物478并i.p.施用48mg/kg他罗单抗。在下文所阐述的预定日子测量肿瘤体积。平均化五只小鼠/组的肿瘤体积并报告于表6a(KYSE-410细胞系)和表6b(H2122细胞系)中。

[0309] 表6a

[0310] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带KYSE-410肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

植入后天数	媒剂	化合物478	他罗单抗	化合物478+他罗单抗
11	225.71	231.53	233.57	237.74
19	310.33	237.61	40.90	32.96
26	367.27	273.90	28.99	23.87
33	456.50	306.12	20.30	14.08
40	579.80	334.72	20.81	10.12
47	646.54	354.97	14.67	10.67
54	854.31	431.28	19.20	7.87
61	1129.53	488.08	15.55	7.73

[0312] 表6b

[0313] 用单一药剂和组合药剂治疗的携带H2122肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

植入后天数	媒剂	化合物478	他罗单抗	化合物478+他罗单抗
11	313.60	314.62	305.56	296.06
14	395.56	281.54	287.64	163.54
18	494.74	233.12	380.02	101.60
21	650.72	277.28	374.78	91.42
26	749.66	252.14	443.76	72.12

28	887.98	277.48	450.62	50.80
32	1027.62	269.90	466.00	66.14
35	1151.30	254.30	471.26	56.78
39	1202.5	276	544.78	63.38
43	1232.14	286.56	507.6	53.46
46	1243.74	304.9	640.975	62.34

[0315] 如表6a中所示,向植入KYSE-410的小鼠施用化合物478作为单一药剂在第61天(治疗第50天)引起71%肿瘤生长抑制,而相较于施用化合物478作为单一药剂来说,泛ErbB家族抑制剂西妥昔单抗与化合物478的组合在第61天引起97%肿瘤消退。

[0316] 如表6b中所示,向植入H2122的小鼠施用化合物478作为单一药剂在第46天(治疗第35天)引起3%肿瘤消退,而相较于施用化合物478作为单一药剂来说,泛ErbB家族抑制剂西妥昔单抗与化合物478的组合在第37天引起79%肿瘤消退。

[0317] 这些结果表明,相较于任一种单独的单一药剂来说,每个组合疗法均引起较高量的肿瘤生长抑制,表明组合的活体内抗肿瘤功效增强。

[0318] 虽然已经结合本发明的特定实施例描述了本发明,但应理解,其能够进一步修改,并且本申请意图涵盖本发明的任何改变、使用或调适,一般来说,遵循本发明的原理并且包括与本公开的所述偏离,如在本发明所涉及的领域内的已知或惯用实践内并且如可以应用于上文所阐述的基本特点并且如下在所附权利要求书的范围内。