(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120112291 A
(43)申请公布日 2025.06.06

(21)申请号 202380075299.4
(22)申请日 2023.08.30
(30)优先权数据
63/402,651 2022.08.31 US
63/443,892 2023.02.07 US
63/454,422 2023.03.24 US
63/454,485 2023.03.24 US
63/508,503 2023.06.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.04.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/031574 2023.08.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/049926 EN 2024.03.07
(71)申请人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国
申请人 辉瑞大药厂
(72)发明人 R·派克 S·M·高夫 J·J·弗拉纳甘 S·安德森 I·C·A·泰勒 J·P·史密斯 谭维薇
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 袁志明
(51)Int.Cl.
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)

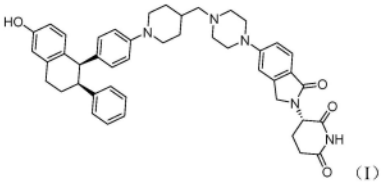
权利要求书2页 说明书41页 附图20页

(54)发明名称

雌激素受体降解剂的给药方案

(57)摘要

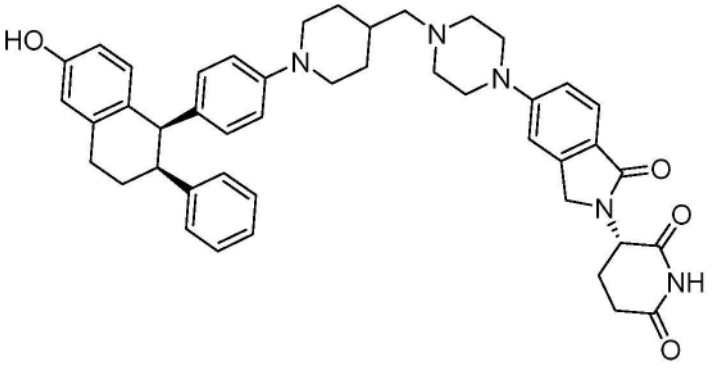
本文公开了用于治疗癌症的方法,所述方法包含向受试者施用每日剂量的化合物A,或其药学上可接受的盐,与CDK4/6抑制剂的组合。



(I)

CN 120112291 A

1.一种用于治疗癌症的方法,所述方法包含向受试者施用每日剂量的化合物A:



(化合物A),

或其药学上可接受的盐,与CDK4/6抑制剂的组合,其中所述每日剂量的化合物A为约100mg或200mg。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂同时或顺序施用。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐为约200mg。

4.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐为约100mg。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐每天一次(QD)施用。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐是口服施用于所述受试者的。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述受试者处于进食状态。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是达尔西利(dalpiciclib)、帕博西尼(palbociclib)、来罗西利(lerociclib)、AT7519M、迪纳西库(dinaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)或帕博西尼或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利、瑞博西尼或帕博西尼或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求9所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是瑞博西尼或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求9所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。

13.根据权利要求10所述的方法,其中阿贝西利或其药学上可接受的盐以每天两次,每次150mg的剂量施用于所述受试者。

14.根据权利要求11所述的方法,其中化合物A或其药学上可接受的盐在28天周期中每天施用,并且瑞博西尼或其药学上可接受的盐在每个28天周期内以每天一次约600mg的每日剂量口服施用21天,随后间断治疗7天。

15.根据权利要求12所述的方法,其中化合物A或其药学上可接受的盐在28天周期中每天施用,并且帕博西尼或其药学上可接受的盐在每个28天周期内以125mg/天每天一次口服施用21天,随后间断治疗7天。

16.根据权利要求1所述的方法,其中所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐是约200mg与阿贝西利或其药学上可接受的盐的组合,所述阿贝西利或其药学上可接受的盐以每天两次,每次约150mg的剂量施用于所述受试者。

17.根据权利要求1所述的方法,其中所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐约100mg与瑞博西尼或其药学上可接受的盐的组合,所述瑞博西尼或其药学上可接受的盐以约600mg的每日剂量施用。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。

19.根据权利要求18所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。

21.根据权利要求20所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述乳腺癌是转移性的或局部晚期的。

23.根据权利要求21或22所述的方法,其中所述乳腺癌是雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌。

24.根据权利要求23所述的方法,其中所述雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌是人表皮生长因子受体2阴性的(HER2-)。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

雌激素受体降解剂的给药方案

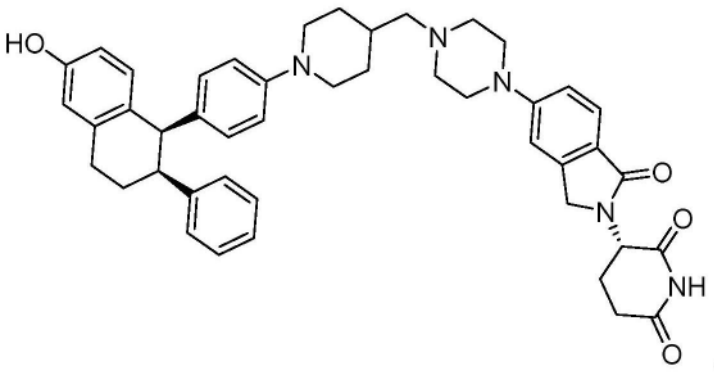
[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年8月31日提交的美国申请第63/402,651号、于2023年2月7日提交的美国申请第63/443,892号、于2023年3月24日提交的美国申请第63/454,485号、于2023年3月24日提交的美国申请第63/454,422号以及于2023年6月15日提交的美国申请第63/508,503号的优先权和权益,所述美国申请中的每一者的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 某些双官能化合物靶向特定细胞蛋白以经由泛素-蛋白酶体系统降解。靶向雌激素受体(ER)以用于泛素化和后续降解的此类靶向蛋白水解的嵌合化合物(即,“PROTAC®蛋白降解剂”)的实例公开于国际公开第WO 2018/102725号中,所述专利通过引用以其整体并入本文。此类双官能分子表现出与ER的降解一致的一系列药理学活性,包括但不限于治疗或改善疾病病状,如癌症(例如,乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌)或子宫内膜异位症。

[0004] 特别关注的双官能分子是vepdegestrant(即,(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3S)-3-[1,3-二氢-1-氧代-5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-1,2,3,4-四氢-6-羟基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌嗪基]-2H-异吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中称为“化合物A”或“Cpd A”)),其具有$C_{45}H_{49}N_5O_4$的分子式和以下结构:

[0005] 

。

[0006] 化合物A正在开发以作为靶向雌激素受体(ER)以用于乳腺癌的潜在治疗的PROTAC®蛋白降解剂,并且已示出是经由泛素-蛋白酶体途径进行靶向蛋白质泛素化和降解的有用调节剂。

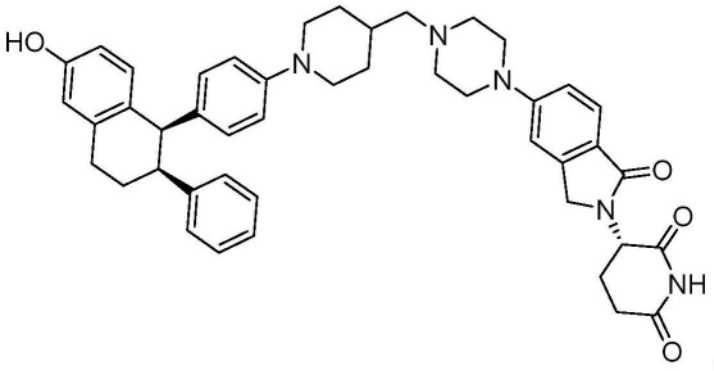
[0007] 需要化合物A的适当给药方案作为用于治疗癌症(例如,乳腺癌)的口服疗法,以改善其包括安全性和疗效在内的益处以及对患者的便利性,同时使不良事件和对患者的风险最小化。

发明内容

[0008] 本公开部分地提供了用于以组合疗法向受试者施用化合物A或其药学上可接受的盐以治疗癌症的给药方案。提供本发明内容是为了以简化的形式介绍下文的具体实施方式

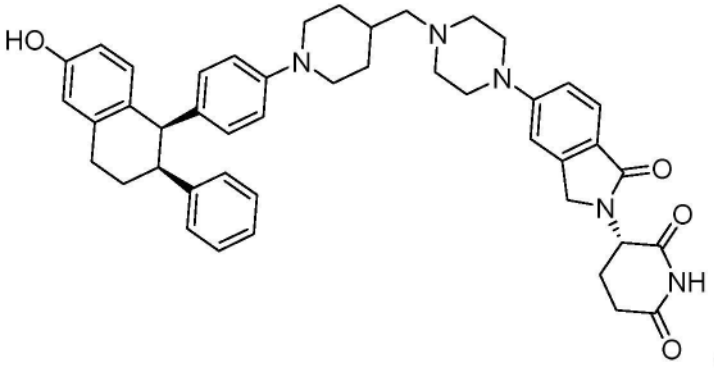
中进一步描述的一系列概念。本发明内容并不旨在识别所要求保护的主题的关键特征或基本特征,也不旨在单独用作确定所要求保护的主题的范围的辅助。

[0009] 本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包含向受试者施用每日剂量的具有以下结构的化合物A:

[0010] ,

[0011] 或其药学上可接受的盐,与CDK4/6抑制剂的组合,其中所述每日剂量的化合物A为约100mg或约200mg。

[0012] 本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包含向受试者施用每日剂量的具有以下结构的化合物A:

[0013] ,

[0014] 与CDK4/6抑制剂的组合。

[0015] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A为约200mg。在实施例中,所述每日剂量的化合物A为约100mg。

[0016] 在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是达尔西利(dalpiciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、来罗西利(lerociclib)、AT7519M、迪纳西库(dinaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)或帕博西尼(palbociclib)或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利、瑞博西尼或帕博西尼或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是瑞博西尼或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。

[0017] 在实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐可以与CDK4/6抑制剂组合在28天周期中每天施用。在实施例中,化合物A可以与CDK4/6抑制剂组合在28天周期中每天施用。在某些实施例中,所述CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。例如,帕博西尼可以在每个28天周期内以125mg/天每天一次口服施用21天,随后间断治疗7天。

[0018] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A每天一次(QD)施用。

[0019] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A是口服施用于所述受试者的。

[0020] 在实施例中,所述受试者处于进食状态。

[0021] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。

[0022] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。

[0023] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。

[0024] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌。例如,所述乳腺癌可以是转移性的或局部晚期的。可替代地,所述乳腺癌可以是雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌(例如,人表皮生长因子受体2阴性(HER2-))。

[0025] 在实施例中,所述受试者是人。

[0026] 应当理解,前面的一般性描述和以下的具体实施方式均仅为示例性和解释性的,而非对如所要求保护的本发明的限制。

附图说明

[0027] 图1A-1H是示出MCF7和T47D活细胞成像增殖测定的定量的图。图1A和1C示出了通过用在其各自近似GI_{50}浓度下的化合物A(10nM)或氟维司群(1nM)单独或与阿贝西利(40nM)的组合给药的MCF7和T47D细胞的活细胞成像获得的120小时内的相对细胞生长动力学。每个图表示三个独立实验。图1E和1G示出了通过用在其各自近似GI_{50}浓度下的化合物A(10nM)和/或瑞博西尼(40nM)给药的MCF7和T47D细胞的活细胞成像获得的120小时内的相对细胞生长动力学。每个图表示三个独立实验,除了图1A和1C中的T47D氟维司群组之外,所述T47D氟维司群组是2个独立实验的结果。图1B、1D、1F和1H示出了与媒剂对照相比,在120小时处理下相对MCF7和T47D细胞生长的差异。图形示出了三个独立实验的平均值,除了图1B和图1D中的T47D氟维司群组之外,所述T47D氟维司群组是2个独立实验的结果。误差条=平均值的标准误差(SEM)。*p<0.025,**p≤0.008,***p≤0.0006,****p<0.0001,ns=不显著(单向ANOVA检验)。

[0028] 图2A-2L是示出在8x8分块矩阵中用化合物A与阿贝西利或瑞博西尼的组合给药的第5天时MCF7细胞的存活率和协同分析的图。图2A、2B、2G和2H分别示出了化合物A、阿贝西利、化合物A和瑞博西尼的单一药剂曲线。图2C示出了随着添加阿贝西利的化合物A剂量反应变化。图2I示出了随着添加瑞博西尼的化合物A剂量反应变化。使用Combenefit软件评价药物协同作用。示出了BLISS(2D和2J)、Loewe(2E和2K)和最高单一药剂(2F和2L)模型输出(代表三个独立实验)。

[0029] 图3A和3B是示出使用MCF7原位异种移植模型的化合物A与CDK4/6抑制剂阿贝西利(图3A)和瑞博西尼(图3B)的组合的体内疗效研究的图。报告了平均肿瘤体积±SEM。单日给药假期用小黑色箭头表示。

[0030] 图4A是示出用化合物A与CDK4/6抑制剂阿贝西利的组合的MCF7原位异种移植疗效的体重(±SEM)的图。化合物作为单一药剂或组合给药,10只小鼠/组。

[0031] 图4B是示出用化合物A与CDK4/6抑制剂瑞博西尼的组合的MCF7原位异种移植疗效的体重(±SEM)的图。化合物作为单一药剂或组合给药,10只小鼠/组。

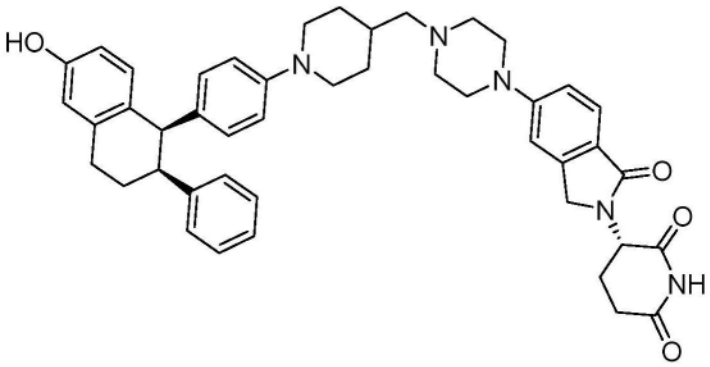
[0032] 图5是示出通过化合物A(30mg/kg,经口[口服给药;PO];每天一次[QD]持续28天)

或氟维司群(200mg/kg,皮下;每周两次持续2周,随后每周一次持续2周)作为单一药剂或与CDK4/6抑制剂帕博西尼('Palbo';60mg/kg,口服;每天一次持续28天)的组合得到的肿瘤生长的抑制的图。向非肥胖背景(NOD/scid)小鼠中的雌性重度联合免疫缺陷小鼠植入MCF7细胞,并且一旦肿瘤达到200mm^3,就开始施用化合物。每周两次评价肿瘤体积持续28天。在研究结束时,单一药剂化合物A和氟维司群分别将肿瘤生长抑制了105%和46%。当与帕博西尼组合时,用化合物A或氟维司群获得的生长抑制分别为131%和108%。数据表示为平均值±平均值的标准误差(SEM)。

具体实施方式

[0033] 通过参考以下对本发明的实施例和本文所包括的实例的详细描述,可以更容易地理解本发明。应理解,本文中使用的术语是出于仅描述特定实施例的目的并且不旨在是限制性的。

[0034] vepdegestrant(即,(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3S)-3-[1,3-二氢-1-氧代-5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-1,2,3,4-四氢-6-羟基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌嗪基]-2H-异吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中也称为"化合物A")):

[0035] 

[0036] A正在开发以作为靶向雌激素受体(ER)以用于乳腺癌的潜在治疗的PROTAC®蛋白降解剂,并且已示出是经由泛素-蛋白酶体途径进行靶向蛋白质泛素化和降解的有用调节剂。

[0037] 化合物A及其药学上可接受的盐公开于国际公开第WO 2018/102725号和美国专利第10,647,698号、第10,899,742号和第11,104,666号;国际公开第WO 2021/041348号;美国序列第17/472,847号;美国序列第17/548,842号;以及美国序列第17/873,748号。前述参考文献中的每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

[0038] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)和相关丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是在调控真核细胞分裂和增殖方面发挥基本功能的重要细胞酶。CDK催化单元由称为细胞周期蛋白的调控亚基激活。已鉴定出至少十六种哺乳动物细胞周期蛋白(Johnson DG,Walker CL.细胞周期蛋白和细胞周期检查点(Cyclins and Cell Cycle Checkpoints).《药理学与毒理学年鉴(Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.)》(1999)39:295-312)。细胞周期蛋白B/CDK1、细胞周期蛋白A/CDK2、细胞周期蛋白E/CDK2、细胞周期蛋白D/CDK4、细胞周期蛋白D/CDK6以及可能的其它异旋蛋白是细胞周期进展的重要调控因子。细胞周期蛋白/CDK异旋蛋白的其它功能包括

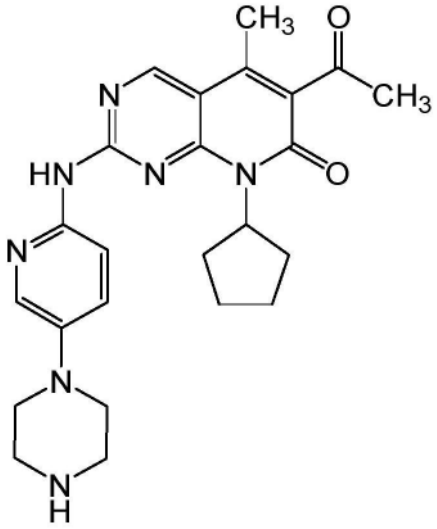
转录、DNA修复、分化和凋亡的调控(Morgan DO,细胞周期蛋白依赖性激酶:引擎、时钟和微处理器(Cyclin-dependent kinases:engines,clocks,and microprocessors).《细胞和发育生物学年度回顾(Annu.Rev.Cell.Dev.Biol.)》(1997)13:261-291)。

[0039] CDK抑制剂已被证明可用于治疗癌症。细胞周期蛋白依赖性激酶的活性增加或暂时异常激活已示出致使人类肿瘤的发展,并且人类肿瘤发展通常与CDK蛋白本身或其调控因子的改变有关(Cordon-Cardo C.细胞周期调控因子的突变:人类肿瘤的生物学和临床意义(Mutations of cell cycle regulators:biological and clinical implications for human neoplasia).《美国病理学杂志(Am.J.Pathol.)》(1995)147:545-560;Karp JE,Broder S.癌症的分子基础:干预的新靶点(Molecular foundations of cancer:new targets for intervention).《自然方法(Nat.Med.)》(1995)1:309-320;Hall M,Peters G.人类癌症中细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶和Cdk抑制剂的遗传改变(Genetic alterations of cyclins,cyclin-dependent kinases,and Cdk inhibitors in human cancer).《癌症研究进展(Adv.Cancer Res.)》(1996)68:67-108)。

[0040] CDK4和CDK6是在G1-S检查点处的细胞周期进展的重要调控因子,其由D型细胞周期蛋白和INK4内源性CDK抑制剂,如$p16^{INK4a}$(CDKN2A)控制。据报道,细胞周期蛋白D-CDK4/6-INK4-成视网膜细胞瘤(Rb)途径的失调与内分泌疗法抗性的发展有关。

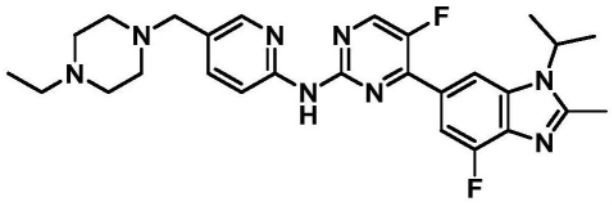
[0041] 正在进行CDK4/6抑制剂帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西利的临床试验以用作单一药剂或与其它治疗剂的组合以用于治疗乳腺癌和其它癌症。CDK4/6抑制剂与内分泌疗法的组合的使用已证实在激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子2(HER2)阴性晚期或转移性乳腺癌的治疗中具有显著疗效,并且CDK4/6抑制剂,包括帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西利,已获批在一线或二线环境中与内分泌疗法组合。帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西利已获批在某些患者在一线环境中与芳香化酶抑制剂(如来曲唑(letrozole))组合,并且在二线疗法或更靠后的疗法中与氟维司群组合,治疗激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性晚期或转移性乳腺癌。(O'Leary等人用选择性CDK4/6抑制剂治疗癌症(Treating cancer with selective CDK4/6inhibitors).《自然评论(Nature Reviews)》(2016)13:417-30)。

[0042] 帕博西尼或6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(也称为"PD-0332991")是CDK4和CDK6的有效和选择性抑制剂,具有以下结构:

[0043] 

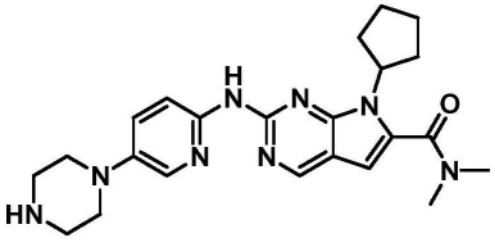
[0044] 帕博西尼描述于《WHO药物信息(WHO Drug Information)》,第27卷,第2号,第172页(2013)。帕博西尼及其药学上可接受的盐公开于国际公开第WO 2003/062236号和美国专利第6,936,612号、第7,456,168号和第RE47,739号;国际公开第WO 2005/005426号和美国专利第7,345,171号和第7,863,278号;国际公开第WO 2008/032157号和美国专利第7,781,583号;以及国际公开第WO 2014/128588号。前述参考文献中的每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

[0045] 阿贝西利,N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺(例如,如以品牌名称Verzenio®(和其它)出售)是CDK4和CDK6的选择性抑制剂,具有以下结构:

[0046] 

[0047] 阿贝西利及其药学上可接受的盐公开于国际公开第WO2010/075074号和美国专利第7,855,211号中。前述参考文献中的每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

[0048] 瑞博西尼,7-环戊基-N,N-二甲基-2-[(5-哌嗪-1-基吡啶-2-基)氨基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(例如,如以品牌名称Kisqali®和Kryxana®出售)是细胞周期蛋白D1/CDK4和CDK6的抑制剂,具有以下结构:

[0049] 

[0050] 瑞博西尼及其药学上可接受的盐公开于国际公开第WO2007140222号、第WO2010/020675号、第WO2012/064805号和第WO2016/166703号中以及美国专利第8,324,225号、第8,415,355号、第8,685,980号、第8,962,630号、第9,193,732号、第9,416,136号、第9,868,739

号和第10,799,506号中。前述参考文献中的每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

[0051] 虽然CDK4/6抑制剂在ER阳性转移性乳腺癌中已显示出显著的临床疗效,但与其它激酶一样,其效应可能随时间推移受到原发性或获得性抗性的发展的限制。选择性CDK4/6抑制剂帕博西尼已被证明在乳腺癌中临床有效(DeMichele A,Clark AS,Tan KS等人Rb+晚期乳腺癌中的CDK4/6抑制剂帕博西尼(PD-0332991):II期活性、安全性和预测性生物标志物评估(CDK4/6inhibitor palbociclib(PD-0332991)in Rb+advanced breast cancer:phase II activity,safety,and predictive biomarker assessment).《临床癌症研究(Clin Cancer Res)》2015;21(5):995-1001;Finn RS,Martin M,Rugo HS等人晚期乳腺癌中的帕博西尼和来曲唑(Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer).《新英格兰医学杂志(New Engl J Med)》2016;375(20):1925-36;Cristofanilli M,Turner NC,Bondarenko I等人氟维司群加帕博西尼相对于氟维司群加安慰剂用于治疗在先前内分泌疗法(PALOMA-3)下有所进展的激素受体阳性、HER2阴性转移性乳腺癌:多中心、双盲、3期随机对照试验的最终分析(Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive,HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy(PALOMA-3):final analysis of the multicentre,double-blind,phase 3randomised controlled trial).《柳叶刀-肿瘤学(Lancet Oncol)》2016;17(4):425-39),然而,在初始临床益处之后,可能发生对帕博西尼的获得性抗性(Knudsen Erik S.,Witkiewicz Agnieszka K.,CDK4/6抑制剂的奇异案例:机制、抗性和组合策略(The Strange Case of CDK4/6Inhibitors:Mechanisms,Resistance,and Combination Strategies).《癌症趋势(Trends Cancer)》(2017)3(1):39-55)。

[0052] 定义

[0053] 除非本文另外定义,否则结合本发明使用的科学和技术术语具有本领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0054] 本文描述的本发明可以在不存在本文未具体公开的任何一个或多个元件的情况下适当地实践。

[0055] 如本文所使用的,除非另外指明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物。例如,“一个”取代基包括一个或多个取代基。

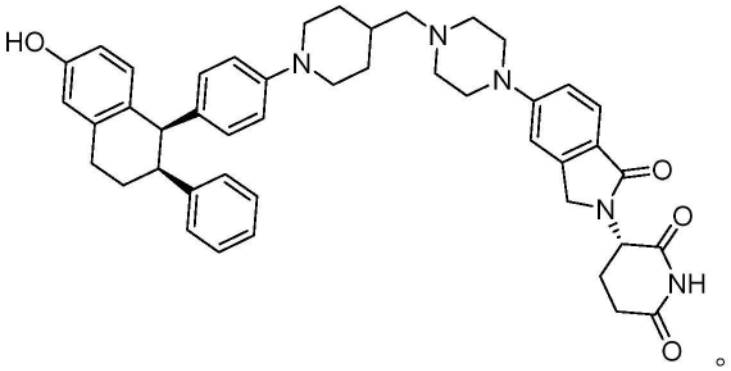
[0056] 如本文所使用的,术语“约”当用于修改数值定义的参数(例如,化合物A的剂量)时意指参数可以比所述参数的所陈述数值低或高多达10%变化。例如,约5mg的剂量意指5mg±10%,即,其可以在4.5mg至5.5mg变化。

[0057] 如本文所使用的,包括但不限于“药剂”、“组合物”、“化合物”、“药物”和“治疗剂”的术语可以互换使用以指包括在本公开的方法和用途中的化合物。

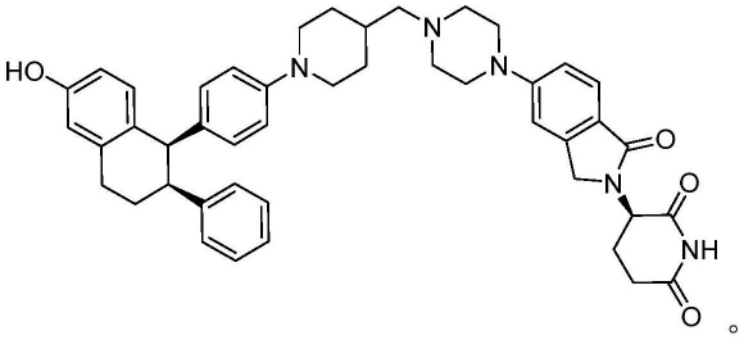
[0058] 如本文所使用的,术语“受试者”、“参与者”和“患者”可互换使用以指任何动物,包括哺乳动物。根据本公开的哺乳动物包括犬科动物、猫科动物、牛科动物、山羊、马科动物、绵羊、猪科动物、啮齿动物、兔类动物、灵长类动物、人等,并且涵盖子宫中的哺乳动物。在实施例中,人是合适的受试者。人受试者可以是任何性别的以及处于任何发展阶段的。

[0059] vepdegestrant(即,(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或

(3S)-3-[1,3-二氢-1-氧代-5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-1,2,3,4-四氢-6-羟基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌嗪基]-2H-异吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中也称为“化合物A”))是具有以下结构的化合物:

[0060] 

[0061] 化合物A是生物药剂分类系统IV类化合物(低溶解度/低渗透性)。化合物A可以与其差向异构体化合物B相互转化:

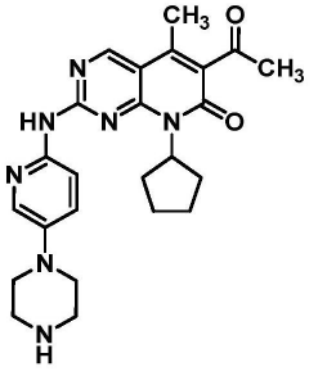
[0062] 

[0063] 不希望受理论束缚,临床前数据表明,与化合物A(<26%)相比,化合物B的暴露受到限制。有证据表明化合物B不会降解ER;然而,与化合物A相比,化合物B显示出类似的ER依赖性转录拮抗。

[0064] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)和相关丝氨酸/苏氨酸激酶是在调控细胞分裂和增殖方面发挥基本功能的重要细胞酶。CDK抑制剂包括靶向广谱CDK的Pan-CDK抑制剂或靶向一种或多种特异性CDK的选择性CDK抑制剂。

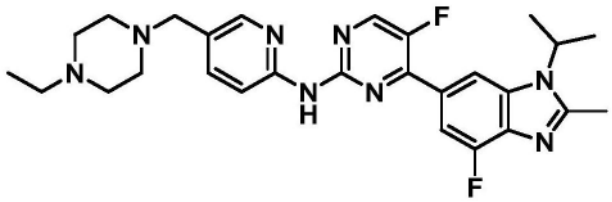
[0065] CDK4/6抑制剂的实例包括但不限于阿贝西利、瑞博西尼和帕博西尼。CDK4/6抑制剂的另外的实例包括来罗西利(也称为G1T38)和曲拉西利(也称为GTI128)。

[0066] 在实施例中,本发明的CDK4/6抑制剂包括帕博西尼。除非本文另外指示,否则帕博西尼(在本文中也称为“palbo”或“Palbo”)是指6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮:

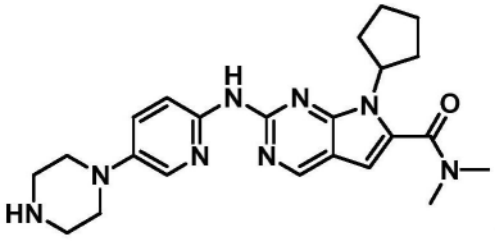
[0067] 

[0068] 或其药学上可接受的盐。

[0069] 可替代地,在实施例中,CDK4/6抑制剂是阿贝西利或瑞博西尼。除非另有说明,否则阿贝西利是指N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺:

[0070] 

[0071] 并且瑞博西尼是指7-环戊基-N,N-二甲基-2-[(5-哌嗪-1-基吡啶-2-基)氨基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺:

[0072] 

[0073] 其它实施例涉及本文所述的化合物的药学上可接受的盐。本文所述的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱加成盐。

[0074] 其它实施例还涉及本文所述的化合物的药学上可接受的酸加成盐。合适的酸加成盐是由形成无毒盐的酸形成的。合适的酸加成盐的非限制性实例,即,含有药理学上可接受的阴离子的盐,包括但不限于乙酸盐、酸性柠檬酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、乙基磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯盐、氢溴酸盐/溴酸盐、氢碘酸盐/碘盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐。

[0075] 另外的实施例涉及本文所述的化合物的碱加成盐。合适的碱加成盐由形成无毒盐的碱形成。合适的碱盐的非限制性实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、钙、胆

碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。

[0076] 本文所描述的性质上呈碱性的化合物可以与各种无机酸和有机酸形成多种盐。可用于制备本文所述的此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的酸,例如,含有药理学上可接受的阴离子的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲基磺酸盐、乙基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酸盐)]盐。除了上述酸之外,本文所述的包括碱性部分(如氨基)的化合物可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。

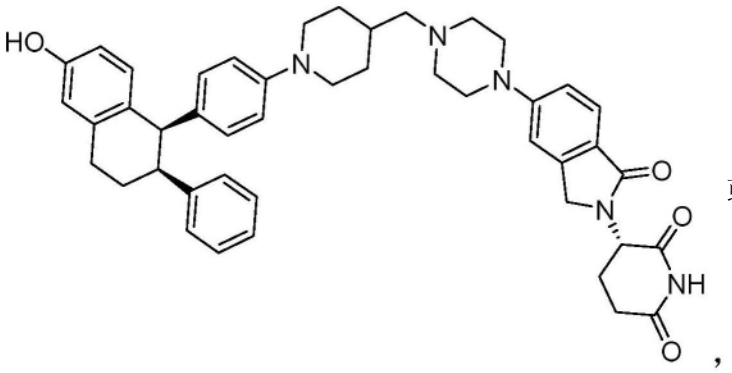
[0077] 可以用作制备性质上呈酸性的本文所述的化合物的药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱盐的化学碱。此类无毒碱盐包括但不限于从此类药理学上可接受的阳离子,如碱金属阳离子(例如,钾和钠)和碱土金属阳离子(例如,钙和镁)衍生的碱盐、铵或水溶性胺加成盐,如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺),以及低级烷基铵和药学上可接受的有机胺的其它碱盐。

[0078] 也可以形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。

[0079] 有关适合的盐的综述,参见Stahl和Wermuth的《药用盐手册:性质、选择和使用(Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)》(威利VCH出版社(Wiley-VCH),2002)。用于制备本文所述的化合物的药学上可接受的盐的方法是本领域技术人员已知的。

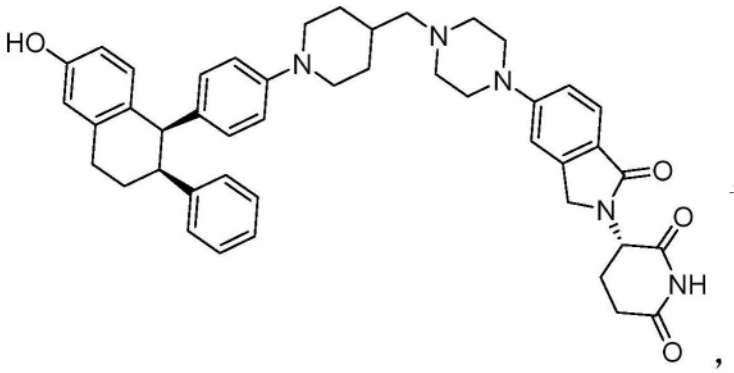
[0080] 给药方案

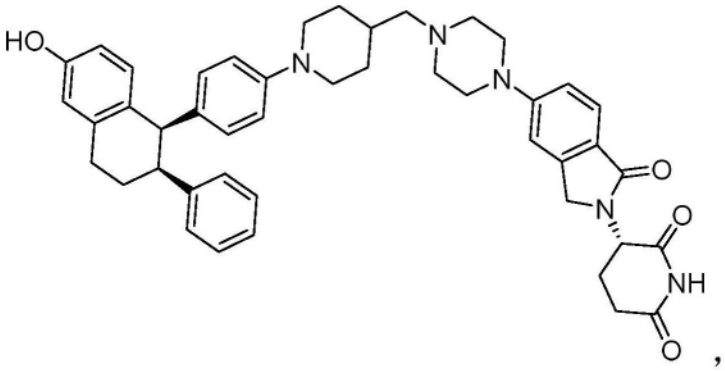
[0081] 本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包含向受试者施用每日剂量的具有以下结构的化合物A:



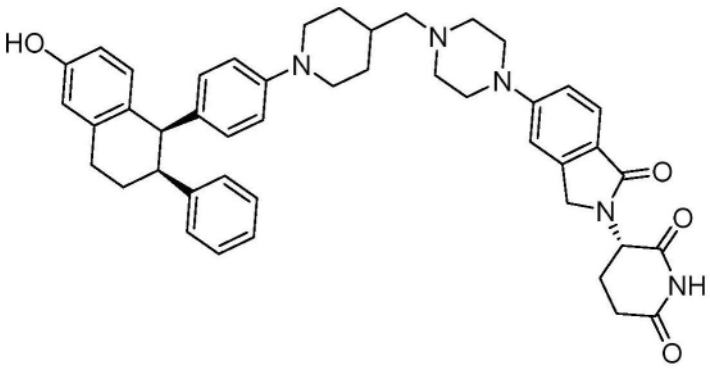
,或其药学上可接受的盐,与CDK4/6抑制剂的组合。

[0082] 本文还提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包含向受试者施用每日剂量的具有

以下结构的化合物A：与CDK4/6抑制剂的组合。

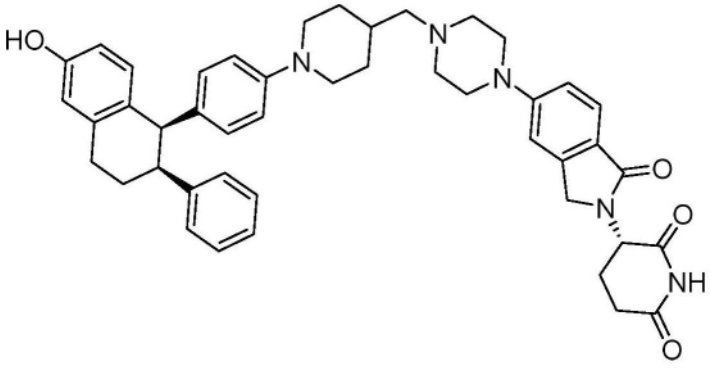
[0083] 在实施例中，所述每日剂量的具有以下结构的化合物A：或其药学上可接受的盐每天一次(QD)施用。

[0084] 在实施例中,所述每日剂量的具有以下结构的化合物A：

[0085] 或其药学上可接受的盐是口服施用于所述受试者的。

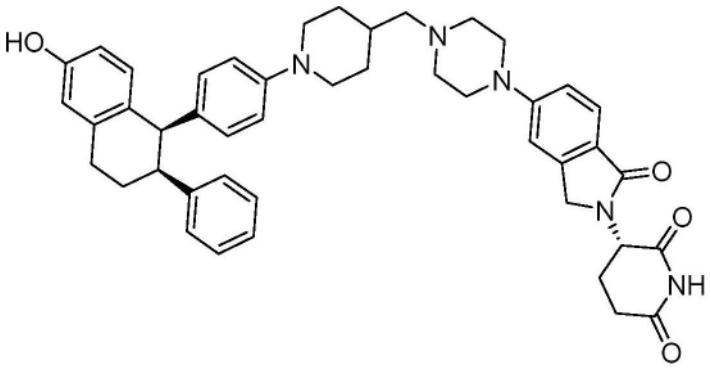
[0086] 在实施例中,所述受试者处于进食状态。

[0087] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A：

[0088] 或其药学上可接受的盐是约

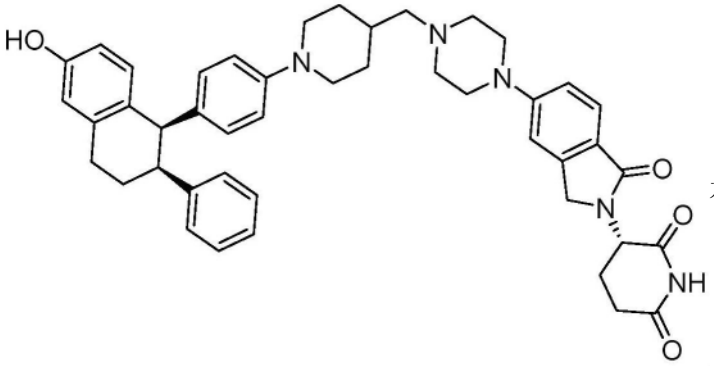
200mg或等效量的其药学上可接受的盐。

[0089] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

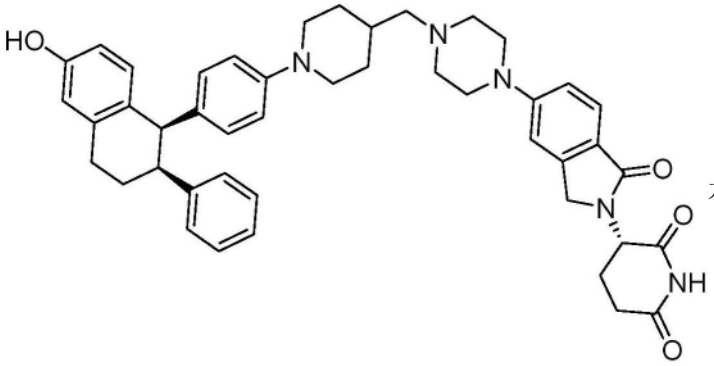
[0090]  或其药学上可接受的盐是

200mg或等效量的其药学上可接受的盐。

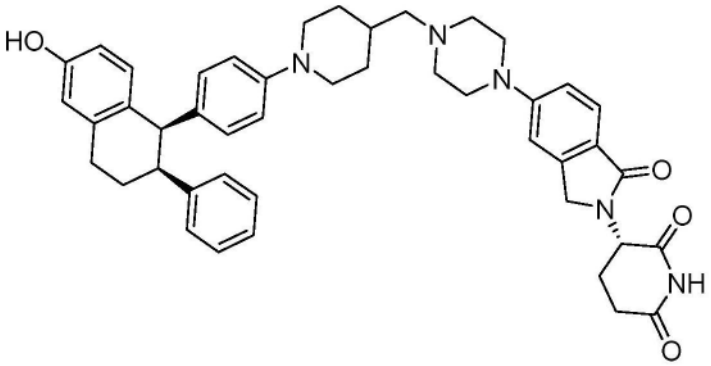
[0091] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

[0092]  是约200mg。

[0093] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

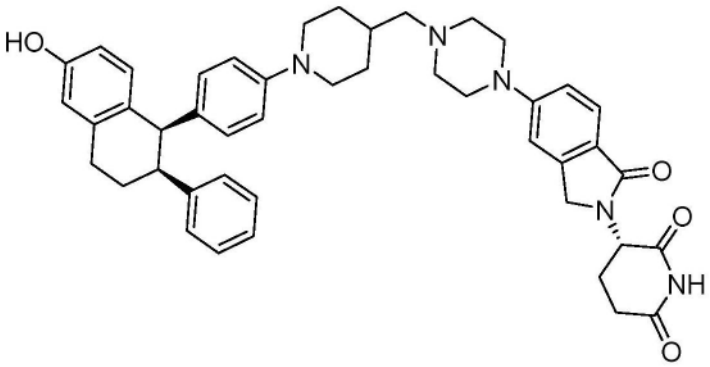
[0094]  是200mg。

[0095] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

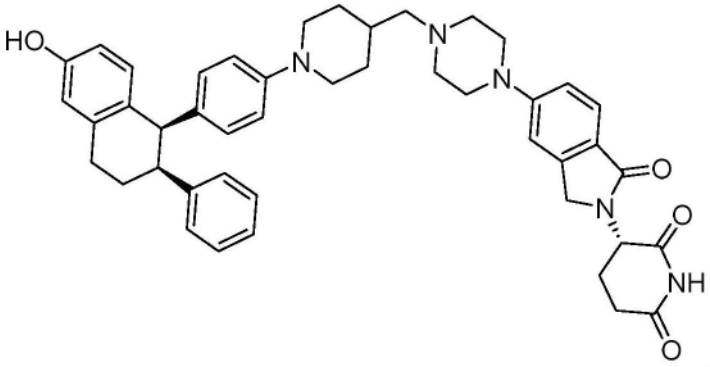
[0096]  或其药学上可接受的盐是约

100mg或等效量的其药学上可接受的盐。

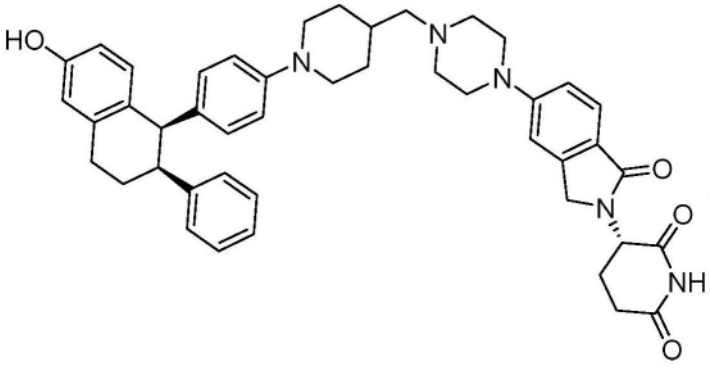
[0097] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

[0098]  或其药学上可接受的盐是100mg或等效量的其药学上可接受的盐。

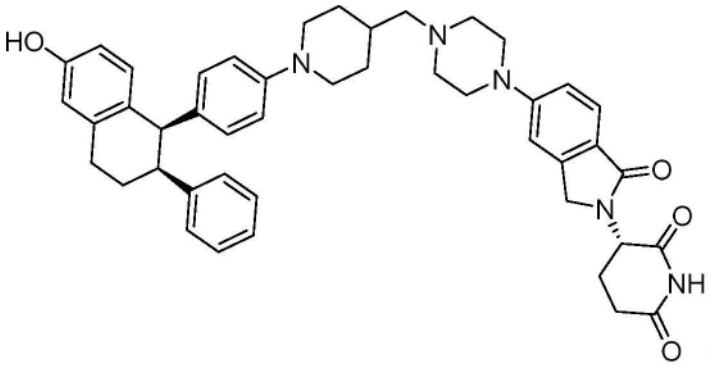
[0099] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

[0100]  是约100mg。

[0101] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A:

[0102]  是100mg。

[0103] 在实施例中,化合物A:

[0104]  作为游离碱施用。

[0105] 在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是达尔西利、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、迪纳西库、瑞博西尼、阿贝西利或帕博西尼或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑

制剂是达尔西利、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、迪纳西库、瑞博西尼、阿贝西利或帕博西尼。

[0106] 在实施例中,其中所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利、瑞博西尼或帕博西尼或其药学上可接受的盐。在实施例中,其中所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利、瑞博西尼或帕博西尼。

[0107] 在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利。

[0108] 在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是瑞博西尼或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是瑞博西尼。

[0109] 在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。在实施例中,所述CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

[0110] 在实施例中,化合物A在28天周期中每天施用。在某些实施例中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在每个28天周期内以125mg/天每天一次口服施用21天,随后间断治疗7天。

[0111] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。

[0112] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。

[0113] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。

[0114] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌。

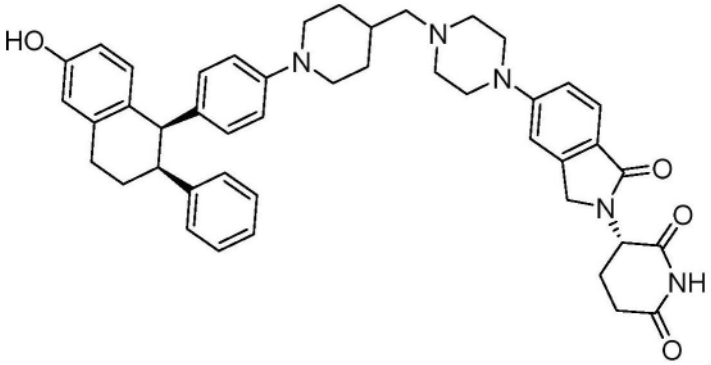
[0115] 在实施例中,所述乳腺癌为转移性的或局部晚期的。

[0116] 在实施例中,所述乳腺癌是雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌。

[0117] 在实施例中,所述雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌是人表皮生长因子受体2阴性的(HER2-)。

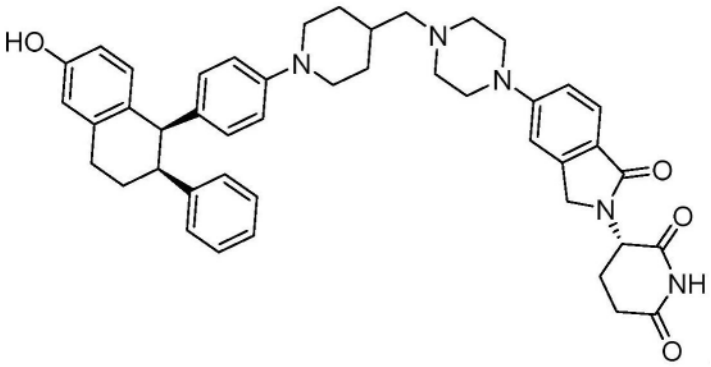
[0118] 在实施例中,所述受试者是人。

[0119] 本文还公开的是化合物A:

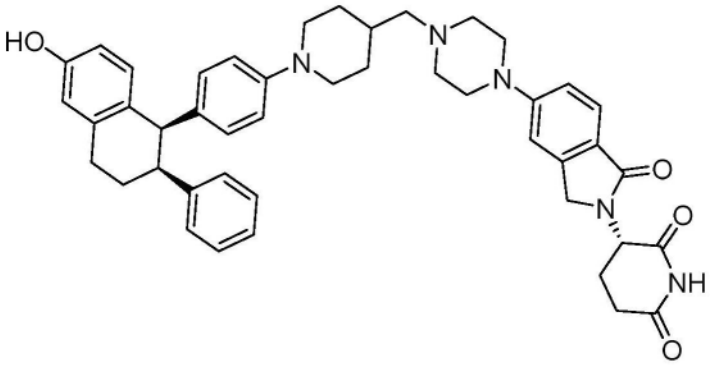
[0120] 

或其药学上可接受的盐,其用于根据前述实施例中任一项所述的用途。

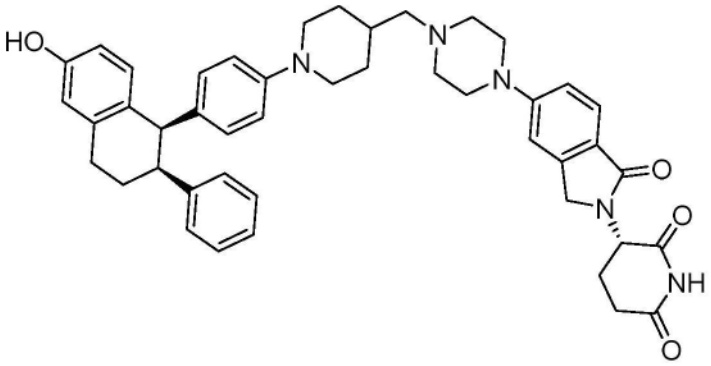
[0121] 本文还公开了化合物A是:

[0122]  或其药学上可接受的盐,其用于根据前述实施例中任一项所述的用途。

[0123] 本文还公开了化合物A:

[0124]  或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备根据前述实施例中任一项所述的药物。

[0125] 本文还公开了化合物A:

[0126]  或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备根据前述实施例中任一项所述的药物。

[0127] 本文所述的每个实施例可以与本文所述的任何一个或多个其它实施例组合,而不与其组合的一个或多个实施例不一致。

[0128] 施用和给药

[0129] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”和“治疗(treating)”癌症或癌症相关疾病意指向患有癌症或被诊断患有癌症的受试者、参与者或患者施用根据本公开的组合疗法,以实现至少一种积极治疗效果,如癌细胞数量减少、肿瘤大小减小、癌细胞浸润到外周器官中的速率降低或肿瘤转移或肿瘤生长的速率降低、逆转、改善、抑制此类术语适用的病症或病状的进展或预防所述病症或病状或此类病症或病状的一种或多种症状。如本文所使用的,除非另外指明,否则术语“治疗”和“疗法”是指上文立即定义作为“治疗”的治疗行为。出于本公开的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于以下中的一个或多个:减少瘤细胞

或癌细胞的增殖(或破坏瘤细胞或癌细胞);抑制转移或瘤细胞;缩小或减小肿瘤的大小;癌症缓解;减少由癌症引起的症状;增加患有癌症的人的生活质量;减少治疗癌症所需的其它药物的剂量;延迟进展癌症;治愈癌症;克服癌症的一个或多个抗性机制;和/或延长患者癌症的存活。癌症的积极治疗效果可以多种方式来测量(参见例如,W.A.Weber,《核医学杂志(J.Nucl.Med.)》(2009)50:1S-10S)。

[0130] 如用于描述本文的受试者的"进食状况(fed condition)"或"进食状态(fed state)"是指受试者在目标时间点(如施用化合物A的时间)之前小于4小时进食。在实施例中,处于进食状态的受试者在施用化合物A之前4小时、3小时、2小时、1小时或0.5小时中的任一者内进食。

[0131] 用于使用和用于治疗受试者的"量"是指以单一或多次剂量与一种或多种其它药剂的组合的以任何可测量或可检测程度或在任何持续时间内(例如,数小时、数天、数月、数年内缓解或治愈)向受试者提供在任何持续时间(短暂、中等或长期)内的可检测应答、期望结果或客观或主观益处的量。此类量通常有效地在可测量程度上改善疾病或疾病的一种、多种或所有不良影响/症状、后果或并发症,但减少或抑制疾病的进展或恶化,或提供疾病的稳定性(即,不恶化)状态被认为是令人满意的结果。术语"治疗有效量"还意指药剂与一种或多种其它药剂组合的量,其在施用于受试者时有效地产生期望的治疗效果,例如阻止癌性肿瘤的生长或使癌性肿瘤收缩。参考癌症的治疗,治疗有效量是指具有以下作用的量:(1)减小肿瘤的大小,(2)抑制(即,在一定程度上减缓,优选地停止)肿瘤转移出现,(3)在一定程度上抑制(即,在一定程度上减缓,优选地停止)肿瘤生长或肿瘤侵入性,和/或(4)在一定程度上缓解(或优选地消除)与癌症相关的一种或多种体征或症状。剂量和施用方案的治疗性或药理学有效性还可以表征为诱导、增强、维持或延长具有这些特定肿瘤的患者的疾病控制和/或总体存活的能力,所述能力可以作为疾病进展前的时间的延长进行测量。

[0132] 如本文所使用的,"改善"是指特定疾病的症状或临床体征特征的程度、严重程度、频率和/或可能性的任何降低。"症状"是指疾病或受试者的病状的任何主观证据。

[0133] 本发明的实施例提供了一种剂量、剂量和给药方案,其包含向受试者施用一定量或有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。所述量或所述治疗有效量可以是约200mg的每日剂量。在另一个实施例中,每日剂量为200mg。

[0134] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐每天一次(QD)施用。

[0135] 本文所公开的化合物可以口服施用。口服施用可以涉及吞咽,使得化合物进入胃肠道,或可以采用口腔或舌下施用,由此化合物直接从嘴进入血流。

[0136] 在实施例中,所述每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐口服施用。

[0137] 化合物A或其药学上可接受的盐可以存在于药物组合物中,所述药物组合物包括药学上可接受的赋形剂。"药学上可接受的赋形剂"是指可以被包括在本文所述的组合物中、在生理上适合于药物用途并且对受试者不产生显著不良影响或治疗效果的组分。术语"赋形剂"在本文中用于描述除本发明的一种或多种化合物之外的任何成分。赋形剂的选择将在很大程度上取决于如施用模式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响以及剂型的性质等因素。

[0138] 本发明的方法、用途或组合的化合物可以在施用之前进行调配。调配物优选地将适于特定的施用模式。这些化合物可以与如本领域已知的药学上可接受的赋形剂一起调

配,并以如本领域已知的多种剂型施用。适于口服施用的剂量单元形式或药物组合物包括但不限于片剂、胶囊(如明胶胶囊)、丸剂、粉末、颗粒、水性和非水性口服溶液和悬浮液,其包装在适于细分成单独剂量的容器中。

[0139] 在实施例中,帕博西尼或其药学上可接受的盐以约125mg每天一次、约100mg每天一次、约75mg每天一次、约50mg每天或约25mg每天的每日剂量施用。在实施例中,帕博西尼或其药学上可接受的盐以约125mg每天一次的每日剂量施用。例如,帕博西尼或其药学上可接受的盐以约100mg每天一次、约75mg每天一次或约50mg每天一次的剂量施用。在一实施例中,帕博西尼或其药学上可接受的盐以约100mg每天一次的剂量施用。在实施例中,帕博西尼或其药学上可接受的盐以约75mg每天一次的剂量施用。在实施例中,帕博西尼或其药学上可接受的盐以约50mg每天一次的剂量施用。本文提供的剂量是指帕博西尼的游离碱形式的剂量,或者计算为所施用的帕博西尼盐形式的游离碱当量。例如,帕博西尼的剂量或量,如100mg、75mg或50mg,是指游离碱当量。

[0140] 在实施例中,阿贝西利或其药学上可接受的盐以约400mg(例如,每天两次,每次约200mg)、约300mg(例如,每天两次,每次约150mg)、约200mg(例如,每天两次,每次约100mg)或约100mg(例如,每天两次,每次约50mg)的每日剂量施用。在实施例中,阿贝西利或其药学上可接受的盐以约300mg(例如,每天两次,每次约150mg)、约200mg(例如,每天两次,每次约100mg)或约100mg(例如,每天两次,每次约50mg)的每日剂量施用。在实施例中,阿贝西利或其药学上可接受的盐以300mg(例如,每天两次,每次约150mg)的每日剂量施用。在一实施例中,阿贝西利或其药学上可接受的盐以约200mg(例如,每天两次,每次约100mg)的剂量施用。在实施例中,阿贝西利或其药学上可接受的盐以每天两次,每次约50mg,约100mg(例如,每天两次,每次约50mg)的剂量施用。本文提供的剂量是指阿贝西利的游离碱形式的剂量,或计算为施用的阿贝西利盐形式的游离碱当量。例如,阿贝西利的剂量或量,如200mg、150mg、100mg或50mg,是指游离碱当量。

[0141] 在实施例中,瑞博西尼或其药学上可接受的盐以约600mg每天一次、约400mg每天一次、约200mg每天一次或约50mg每天一次的每日剂量施用。在实施例中,瑞博西尼或其药学上可接受的盐以约600mg每天一次的每日剂量施用。在一实施例中,瑞博西尼或其药学上可接受的盐以约400mg每天一次的剂量施用。在实施例中,瑞博西尼或其药学上可接受的盐以约200mg每天一次的剂量施用。本文提供的剂量是指瑞博西尼的游离碱形式的剂量,或者计算为所施用的瑞博西尼盐形式的游离碱当量。例如,瑞博西尼的剂量或量,如600mg、400mg、200mg,是指游离碱当量。

[0142] 可以根据需要进行施用或给药方案的重复以实现癌细胞的期望降低或减少。如本文所使用的,“连续给药时间表”是不中断剂量,例如没有间断治疗的天数的施用或给药方案。在治疗周期之间没有剂量中断的28天治疗周期的重复是连续给药时间表的实例。在实施例中,本发明的组合的化合物可以连续的给药时间表施用。在实施例中,本文所公开的组合的化合物可以连续给药时间表同时施用。

[0143] 在实施例中,化合物A每天一次施用以包含28天的完整周期。根据本公开的方法和用途,在治疗期间继续重复28天的治疗周期。

[0144] 用于帕博西尼或其药学上可接受的盐的包括标准给药时间表在内的标准推荐给药方案是每天一次施用连续21天,随后间断治疗7天,以包含28天的完整周期。在用本发明

的组合治疗期间继续重复28天周期。

[0145] 用于帕博西尼或其药学上可接受的盐的标准临床给药方案是每天一次施用125mg连续21天,随后间断治疗7天,以包含28天的完整周期。在用本发明的组合治疗期间继续重复28天周期。

[0146] 用于瑞博西尼或其药学上可接受的盐的标准临床给药方案是每天一次施用600mg连续21天,随后间断治疗7天,以包含28天的完整周期。在用本发明的组合治疗期间继续重复28天周期。

[0147] 本文还公开了试剂盒,所述试剂盒包含本公开的组合的治疗剂和用于施用治疗剂的书面说明书。在实施例中,书面说明书详细描述并限定治疗剂的施用模式,例如,用于本公开的治疗剂的同时或顺序施用。在实施例中,书面说明书例如通过在28天的治疗周期期间指定每种治疗剂的施用天数来详细描述和限定治疗剂的施用模式。

[0148] 治疗方法

[0149] 在实施例中,本文提供了用于治疗受试者的癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的如本文所述的化合物A与一定量的CDK4/6抑制剂的组合。

[0150] 如本文所使用的,除非另有说明,否则术语“组合”是指化合物A与一种或多种治疗剂的用途,其中化合物A和一种或多种治疗剂根据相同或不同的施用途径并且根据相同或不同的剂量时间表间歇、同时或顺序施用。

[0151] 如本文所使用的,术语“局部晚期”由于与癌症有关,可以或不可以出于治愈意图治疗。例如,局部晚期乳腺癌(LABC)被美国国家综合癌症网络(U.S.National Comprehensive Cancer Network)定义为乳腺癌的子集,其特征在于:在不存在远端转移的情况下最晚期的乳腺肿瘤,其中所述肿瘤的大小大于5cm,存在区域性淋巴结病;直接延伸到胸壁或皮肤或两者的任何大小的肿瘤(包括溃疡或卫星结节),无论是否有区域性淋巴结病;存在区域性淋巴结病(临床固定或缠结的腋窝淋巴结,或锁骨下、锁骨上或内乳淋巴结病中的任一种),无论处于哪个肿瘤阶段。(Garg等人《当前肿瘤学(Curr Oncol.)》2015年10月;22(5):e409-e410;“国家综合癌症网络NCCN肿瘤学临床实践指南:乳腺癌(National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Breast Cancer)”宾夕法尼亚州华盛顿堡(Fort Washington,PA):NCCN;2015.Ver.2.2015.)。

[0152] 如本文所使用的,术语“转移性”由于与癌症相关,不可以出于治愈意图治疗。例如,转移性乳腺癌是指已经扩散超过乳房和附近的淋巴结到达身体其它部分,例如骨骼、肝、肺、脑的乳腺癌。(www.cancer.org/cancer/breast-cancer)。

[0153] 本领域技术人员将能够识别和诊断患者或受试者的局部晚期和转移性癌症。

[0154] 为了方便起见,本文可以使用某些众所周知的缩写,包括:去势抵抗性前列腺癌(CRPC)、雌激素受体阳性(ER+)、人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)、激素受体(HR)、人表皮生长因子受体2阳性(HER2+)、非小细胞肺癌(NSCLC)和孕激素受体(PR)。

[0155] 在实施例中,所述癌症选自肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病(Hodgkin’s disease)、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴

茎癌、前列腺癌、血液学恶性肿瘤、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴线肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、头颈癌以及前述癌症中的两种或更多种的组合。

[0156] 本文还公开了治疗受试者的癌症的方法。在实施例中,所述方法包含治疗受试者的癌症,所述方法包含向所述受试者施用一定量的有效治疗癌症的本文所述的化合物。

[0157] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。

[0158] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。

[0159] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。

[0160] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌。

[0161] 在实施例中,所述乳腺癌是转移性乳腺癌。

[0162] 在实施例中,所述乳腺癌是局部晚期乳腺癌。

[0163] 在实施例中,所述乳腺癌是HR+乳腺癌。

[0164] 在实施例中,所述HR+乳腺癌是PR+和/或ER+乳腺癌。

[0165] 在实施例中,所述乳腺癌是PR+乳腺癌。

[0166] 在实施例中,所述乳腺癌是ER+乳腺癌。

[0167] 在实施例中,所述乳腺癌是ER+HER2-乳腺癌。

[0168] 在实施例中,所述乳腺癌是ER+HER2+乳腺癌。

[0169] 在实施例中,所述乳腺癌是局部晚期或转移性ER+乳腺癌。

[0170] 在实施例中,所述乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。

[0171] 在实施例中,所述乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌。

[0172] 在实施例中,所述乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0173] 在实施例中,所述乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌,所述乳腺癌也是局部晚期的。

[0174] 在实施例中,所述肺癌是非小细胞肺癌。

[0175] 在实施例中,所述肺癌是局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

[0176] 在实施例中,所述前列腺癌是CRPC。

[0177] 在实施例中,所述前列腺癌是局部晚期或转移性CRPC。

[0178] 本文还公开了治疗受试者的实体瘤的方法。在实施例中,本文公开了治疗受试者的实体瘤的方法,所述方法包含向所述受试者施用一定量的有效治疗所述实体瘤的本文所述的化合物。

[0179] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。

[0180] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。

[0181] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。

[0182] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌。例如,在某些实施例中,所述乳腺癌是HR+乳腺癌。在其它实施例中,所述HR+乳腺癌是PR+和/或ER+乳腺癌ER+乳腺癌。

[0183] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌。例如,在某些实施例中,所述乳腺癌是ER+

HER2-乳腺癌。

[0184] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌。例如,在某些实施例中,所述乳腺癌是ER+HER2+乳腺癌。

[0185] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌。例如,在某些实施例中,所述乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。

[0186] 在实施例中,所述实体瘤是乳腺癌。例如,在某些实施例中,所述乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌。

[0187] 在实施例中,所述实体瘤是肺癌。例如,在某些实施例中,所述肺癌是非小细胞肺癌。

[0188] 在实施例中,所述实体瘤是肺癌。例如,在某些实施例中,所述肺癌是局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

[0189] 在实施例中,所述实体瘤是前列腺癌。例如,在某些实施例中,所述前列腺癌是CRPC。

[0190] 在实施例中,所述实体瘤是前列腺癌。例如,在某些实施例中,所述前列腺癌是局部晚期或转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0191] 本文还公开了治疗受试者的血液肿瘤的方法。在某些实施例中,所述方法包含治疗受试者的血液肿瘤,所述方法包含向所述受试者施用一定量的有效治疗所述血液肿瘤的本文所述的化合物。

[0192] 在实施例中,所述血液肿瘤是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0193] 在实施例中,所述血液肿瘤是白血病或淋巴瘤。

[0194] 本文还公开了治疗患有局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、CRPC或NSCLC的受试者的癌症的方法,所述受试者的疾病在标准疗法下发生进展或对标准疗法不耐受。

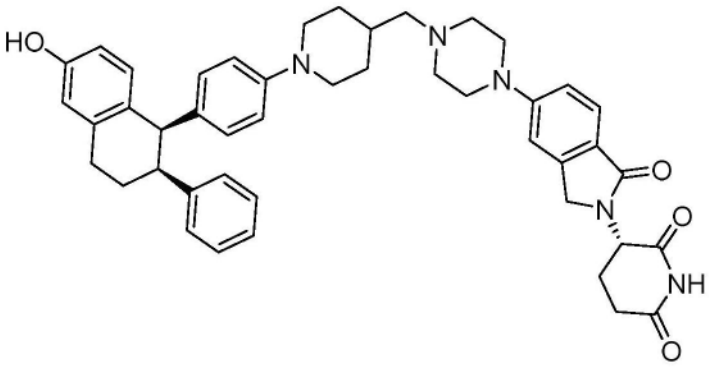
[0195] 本文还公开了治疗患有局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、CRPC或NSCLC的受试者的癌症的方法,所述受试者的疾病在标准疗法下发生进展或对标准疗法不耐受。

[0196] 本文还公开了治疗患有局部晚期或转移性2L+ER+HER2乳腺癌的受试者的癌症的方法,所述受试者已在局部晚期/转移性环境中接受先前的激素/内分泌疗法和化疗。在实施例中,所述方法包含向所述受试者施用化合物A与CDK4/6抑制剂的组合。

[0197] 本文还公开了治疗患有局部晚期或转移性2L+ER+HER2乳腺癌的受试者的癌症的方法,所述受试者已接受用CDK4/6抑制剂进行的先前治疗。在实施例中,所述方法包含向所述受试者施用化合物A与CDK4/6抑制剂的组合。

[0198] 本文还公开了治疗组合,其包含:

[0199] (i)化合物A:

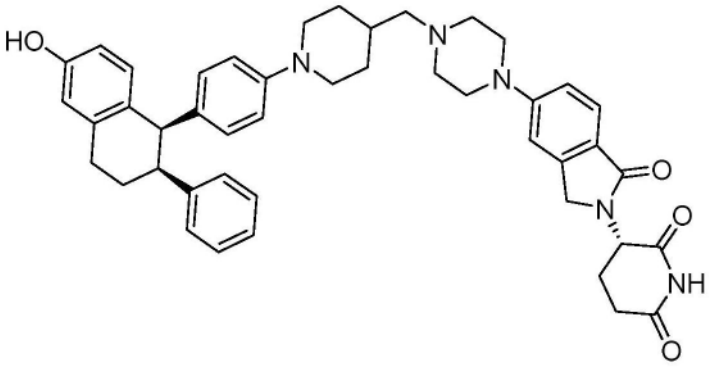
[0200]  (化合物A)或其药学上可接受的盐;以及

[0201] (ii)CDK4/6抑制剂;

[0202] 用于同时、分开或顺序用于治疗癌症的方法;其中所述方法包含施用每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0203] 本文还公开了治疗组合,其包含:

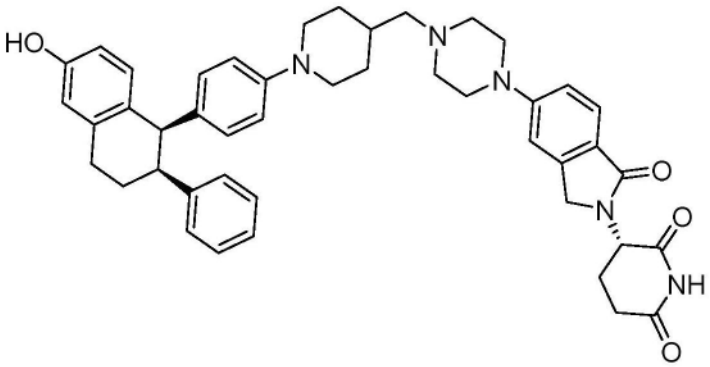
[0204] (i)化合物A:

[0205]  (化合物A);以及

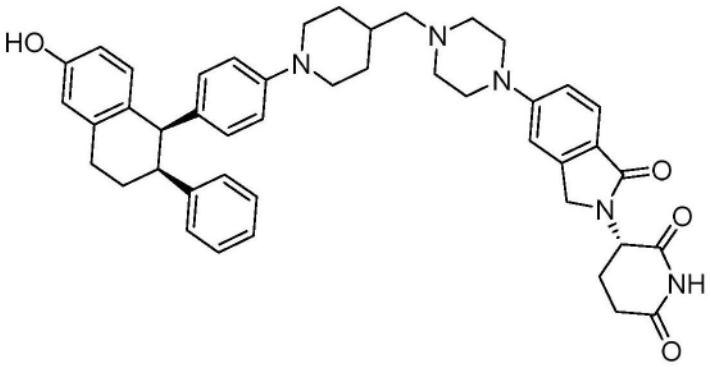
[0206] (ii)CDK4/6抑制剂;

[0207] 用于同时、分开或顺序用于治疗癌症的方法;其中所述方法包含施用每日剂量的化合物A。

[0208] 本文还公开了化合物A:

[0209]  (化合物A)或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症的方法,其中所述方法包含施用化合物A或其药学上可接受的盐,并且其中所述方法进一步包含施用CDK4/6抑制剂。

[0210] 本文还公开了化合物A:

[0211]  (化合物A),其用于治疗癌症的方法,其中所述方法包含施用化合物A,并且其中所述方法进一步包含施用CDK4/6抑制剂。

[0212] 本文还公开了一种CDK4/6抑制剂,其用于治疗癌症的方法中,其中所述方法进一步包含施用化合物A或其药学上可接受的盐。

[0213] 本文还公开了一种CDK4/6抑制剂,其用于治疗癌症的方法,其中所述方法进一步包含施用化合物A。

[0214] 在实施例中,所述方法包含施用每日剂量的约200mg的化合物A或等效量的其药学上可接受的盐。在实施例中,所述方法包含施用每日剂量的约200mg的化合物A。在实施例中,所述方法包含施用每日剂量的约100mg的化合物A。

[0215] 实例

[0216] 为了更好地理解本发明,阐述了以下实例。这些实例仅出于说明目的并且不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0217] 本文使用的缩写包括:

[0218] ●AUC_{0-8}=零至8小时的血浆浓度-时间曲线下面积;

[0219] ●AUC_{0-12}=0至12小时的血浆浓度-时间曲线下面积;

[0220] ●AUC_{tau}=给药间隔内的血浆浓度-时间曲线下面积,其中tau=每天一次给药的24小时和每天两次给药的12小时;

[0221] ●BID=每天两次;

[0222] ●BMI=体重指数;

[0223] ●CI=置信区间;

[0224] ●CR=完全反应

[0225] ●CBR=临床受益率;

[0226] ●C_{max}=最大血浆浓度;

[0227] ●DDI=药物间相互作用;

[0228] ●ER=雌激素受体;

[0229] ●GCV=几何变异系数;

[0230] ●HER2=人表皮生长因子受体2;

[0231] ●FIH=首次人用;

[0232] ●IR=速释;

[0233] ●mBC=转移性乳腺癌;

[0234] ●MTD=最大耐受剂量;

[0235] ●ORR＝总体应答率;

[0236] ●PPI＝质子泵抑制剂;

[0237] ●PR＝部分反应

[0238] ●rBA＝相对生物利用度;

[0239] ●RP2D＝推荐的2期剂量;

[0240] ●QD＝每天一次;

[0241] ●SA＝单一药剂;

[0242] ●SD＝疾病稳定;以及

[0243] ●TRAE＝治疗相关不良事件。

[0244] 化合物A临床试验(“FIH研究”和“临床药理学研究”)

[0245] 首次人用(“FIH”)研究

[0246] 化合物A正在持续进行的1/2期、开放标签、剂量递增和群组扩展研究中进行研究,以评价化合物A与帕博西尼(IBRANCE®)的组合在患有雌激素受体阳性/人表皮生长因子受体2阴性(ER+/HER2-)局部晚期或转移性乳腺癌的患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性,所述患者已在局部晚期/转移性环境中接受先前的激素疗法和化疗。FIH研究的概述提供于下表1中。

[0247] FIH研究将评估化合物A与帕博西尼的组合在患有局部晚期或mBC的患者中的安全性和耐受性,并确定所述组合的MTD和/或RP2D。研究还将评估在RP2D下的化合物A与帕博西尼的组合的临床活性。另外的评价将包括单一剂量和多次剂量药代动力学和生化活性。

[0248] 研究设计:FIH研究的C部分是评价化合物A和帕博西尼的组合的1b期。

[0249] 施用方法

[0250] 化合物A与帕博西尼组合(C部分)在28天周期中以表1中所示的剂量口服施用。化合物A作为10mg、50mg和100mg强度速释片剂提供。片剂赋形剂是惰性的,是口服调配物中常用的规定组分,包括乳糖一水合物和硬脂酰富马酸钠。

[0251] 根据产品标签并且遵守其当地处方信息,帕博西尼在每个28天周期内以125mg/天每天一次口服施用21天,随后间断治疗7天。

[0252] 截至数据截止日期2022年6月6日,已有176名患者在FIH研究(C部分,n＝27)中接受治疗,并已观察到初步临床活性的证据。

[0253] 表1:C部分FIH研究概述

[0254]

研究题目	研究设计	研究群体	所评价的化合物 A 治疗组
1/2 期、开放标签、剂量递增和群组扩展临床试验，以评价 Cpd A 单独和与帕博西尼（IBRANCE®）的组合在患有雌激素受体阳性/人表皮生长因子受体 2 阴性（ER+/HER2-）局部晚期或转移性乳腺癌的患者中的安全性、耐受性和药代动力学，所述患者已在局部晚期/转移性环境中接受先前的激素疗法和化疗	FIH、开放标签、顺序组、剂量递增 3+3 和群组扩展由以下组成：C 部分 – Cpd A +帕博西尼的 1b 期组合	患有经组织学或细胞学证实的 ER+/HER2-转移性、复发性或局部晚期不可切除乳腺癌的患者，其标准治愈疗法不再有效或不存在 年龄：≥ 18 岁	C 部分 – 与帕博西尼的 1b 期组合： ● 以每天一次 180[a]、200、400 或 500 mg 的 Cpd A 加帕博西尼：以每天一次 125 mg 口服持续 21 天，随后是间断治疗 7 天时段

[0255] a最初入选此群组的患者接受每天一次180mg,但在100mg片剂可用时,剂量被四舍五入到每天一次200mg。

[0256] 临床药理学研究

[0257] 化合物A正在持续进行的1期临床药理学研究中进行研究,以评价食物或PPI(埃索美拉唑(esomeprazole))对化合物A在健康绝经后女性志愿者(“参与者”)中的单一剂量PK和安全性的影响。临床药理学研究的概述提供于下表2中。

[0258] 研究设计:临床药理学研究由3个独立群组组成:1)开放标签、随机化、2个时段、交叉进食/禁食群组以确定食物影响;2)开放标签、2个时段、固定顺序PPI群组以评价与埃索美拉唑的相互作用;以及3)开放标签、随机化、2个时段、交叉rBA群组以评价2种片剂调配物。

[0259] 截至数据截止日期2022年6月16日,47名参与者已在临床药理学研究的3个群组中进行治疗。(进食/禁食中的14名参与者、PPI中的17名参与者和rBA群组的16名参与者)。每名参与者接受2个剂量的200mg化合物A,在2个时段中的每个时段接受1个剂量,并且化合物A治疗通过至少14天的洗脱期分开。

[0260] 200mg化合物A的剂量已在参与者中耐受良好,并且没有报告2级或更高级的TRAE。

[0261] 表2:临床药理学研究概述

[0262]

研究题目	研究设计	研究群体	所评价的化合物 A 治疗组
1 期、多部分、开放标签研究，以评价食物或质子泵抑制剂（埃索美拉唑）的影响，并评价不同片剂调配物对 Cpd A 在健康绝经后女性志愿者中的单一剂量药代动力学和安全性的相对生物利用度	具有 3 个独立部分的开放标签研究： 禁食/进食： 2 个时段、交叉进食/禁食群组以确定食物影响 PPI： 2 个时段、固定顺序 PPI 群组以评价与埃索美拉唑的相互作用 rBA： 随机化、2 个时段、交叉 rBA 群组以评价 2 种片剂调配物	BMI 为 18.5 至 35.0 kg/m^2 并且体重为 50 至 120 kg（包括端点在内）的健康绝经后女性。 年龄：18 至 70 岁	每个剂量群组在禁食 10 小时过夜后接受 200 mg Cpd A。 进食/禁食群组：第 1 天和第 15 天的 Cpd A 给药： ● 禁食期：给药后禁食至少 4 小时 ● 进食期：在开始吃高脂肪餐食后 30 分钟施用的 Cpd A，然后在 Cpd A 施用后禁食至少 4 小时 PPI 群组： ● 单一剂量时段：在第 1 天和第 19 天在进食状态 [c] 下施用的 Cpd A ● 顺序给药时段：在第 15-19 天，在进食前至少 1 小时的埃索美拉唑缓释胶囊（每天一次 40 mg）持续 5 天。在第 19 天埃索美拉唑后至少 90 分钟，在进食状态 [d] 下施用 Cpd A rBA 群组： 在进食状态 [c] 下，在第 1 天和第 15 天以 20%（参考）或 42%（测试）药物负荷施用的 200 mg Cpd A

[0263] c在开始进食中等脂肪餐食后30分钟施用的研究药物,然后在化合物A施用后禁食至少4小时。

[0264] 实例1:在患有乳腺癌的患者中的药代动力学(PK)(FIH研究)

[0265] 来自FIH研究的C部分(与帕博西尼一起施用的化合物A)的初步PK数据可从范围为每天一次180至500mg的剂量水平获得。初步结果表明,在第1周期第1天和第15天,对于至多每天一次500mg的化合物A、化合物B以及化合物A+化合物B的总和,C_{max}和AUC_{tau}呈剂量依赖性增加。化合物A与帕博西尼之间的临床DDI潜力通过比较在第1周期第15天在C部分中获得的帕博西尼和化合物A的血浆PK暴露参数(C_{max}和AUC_{tau})和在其中帕博西尼或化合物A作为单一药剂施用的先前完成的研究中观察到的相关PK数据进行评价。来自C部分的PK数据表明,帕博西尼对化合物A暴露没有影响,如与接受化合物A单一疗法的患者相比,在接受化合物A与帕博西尼的患者中的化合物A的类似的C_{max}和AUC_{tau}所证明的。另一方面,在每天一次125mg帕博西尼与每天一次500mg化合物A组合给药后,第1周期第15天的帕博西尼的初步C_{max}和AUC_{tau}分别为大约18％至25％和34％,高于在每天一次施用125mg帕博西尼时研究PALOMA-1和PALOMA-2中观察到的值(辉瑞公司(Pfizer.)IBRANCE®(帕博西尼).包括患者用药信息在内的产品专论(Product Monograph Including Patient Medication Information).魁北克柯克兰(Kirkland,Quebec):加拿大辉瑞公司(Pfizer Canada ULC);修订:2021年7月15日.可从以下网址获得:www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Ibrance_PM_EN_243405_15-Jul-2021.pdf;Durairaj C,Ruiz-Garcia A,Gauthier ER等人帕博西尼对患有晚期乳腺癌的患者的QTc间期没有临床相关影响(Palbociclib has no

clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer).《抗癌药物(Anticancer Drugs)》.2018年3月;29(3):271280)。对帕博西尼与化合物A之间的DDI潜力的进一步评价正在进行中。

[0266] 实例2:健康志愿者中的药代动力学(PK)(临床药理学研究)

[0267] 在临床药理学研究中,计算来自所有3个群组的单次200mg化合物A剂量后的初步PK参数。跨群组的中值T_{max}的范围为6.0至8.0小时。在进食状态下的单次200mg剂量后的几何平均$T_{1/2}$为大约40小时。

[0268] 统计分析显示,与禁食状态相比,食物摄入使化合物A C_{max}和AUC_{inf}分别显著增加3至2倍。因此,应指示患者随食物服用化合物A。当与PPI或不与PPI一起施用时,化合物A AUC值类似,但PPI使化合物A中值C_{max}降低约18%,这不被认为是有临床意义的。这表明当与中等脂肪餐食一起施用时,PPI对化合物A的暴露没有影响。

[0269] 实例3:健康志愿者的安全性(临床药理学研究)

[0270] 根据监管活动医学词典(medical dictionary for regulatory activities,MedDRA)第24.1版,将不良事件(AE)编码为系统器官分类和优选术语。不良事件的严重程度根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准(National CancerInstitute Common Terminology Criteria for Adverse Events,NCI CTCAE)第5.0版进行分级。

[0271] 治疗引发的不良事件(TEAE)是在第一剂量的化合物A之后并且在最终化合物A剂量的30天内发生的AE,而不管研究药物的属性或等级如何。

[0272] 治疗相关不良事件(TRAE)是由研究者评估为与化合物A“可能相关”、“很可能相关”或“相关”的AE。

[0273] 治疗引发的不良事件(TEAE)

[0274] 无论研究药物的属性和等级如何,在正在进行的临床药理学研究(所有群组)中,在用200mg化合物A治疗的47名参与者中的15名中观察到TEAE。

[0275] 禁食/进食群组(n=14):在≥10%的参与者中观察到的最常见TEAE(无论是否归因于研究药物)是韧带扭伤(2名参与者,14.3%)。<10%的参与者报告了所有其它TEAE。

[0276] 在禁食/进食群组中报告TEAE的所有参与者均经历1级(21.4%)或2级(14.3%)TEAE。没有参与者报告3级或更高级的TEAE。

[0277] 在禁食和进食状态下,用化合物A治疗的参与者中报告的TEAE没有临床显著差异。

[0278] PPI群组(n=17):在≥10%的参与者中观察到的最常见TEAE(无论是否归因于研究药物)是头痛(5名参与者,29.4%)和COVID-19(2名参与者,11.8%)。

[0279] 在PPI群组中报告TEAE的所有参与者均经历1级(47.1%)或2级(5.9%)TEAE。没有参与者报告3级或更高级的TEAE。

[0280] 在用化合物A与PPI一起治疗的参与者和用化合物A不与PPI一起治疗的参与者中,报告的TEAE没有临床显著差异。

[0281] rBA群组(n=16):仅1名参与者(6.3%)报告了TEAE(晕眩,1级)。

[0282] 在用20%药物负荷治疗的参与者和用42%药物负荷治疗的参与者中,报告的TEAE没有临床显著差异。

[0283] 治疗相关不良事件(TRAE)

[0284] 总共47名参与者中共有3名参与者发生至少1次被认为可能与化合物A相关的TEAE

(无论严重程度等级如何)。

[0285] 禁食/进食群组(n=14):1名参与者(7.1%)报告了频尿的TRAE。

[0286] PPI群组(n=17):2名参与者(11.8%)报告了至少1次TRAE。报告的TRAE包括恶心、头痛和瘙痒(各1名参与者[5.9%])。

[0287] rBA群组(n=16):没有参与者报告TRAE。

[0288] 严重不良事件(SAE)、严重不良药物反应(SAR)和死亡

[0289] 在临床药理学研究(所有群组)中没有报告SAE、SAR或死亡。

[0290] 导致中止的治疗引发的不良事件(TEAE)

[0291] 一名健康参与者报告了导致临床药理学研究中止的TEAE。此参与者在PPI群组中,用200mg化合物A并且没有用PPI进行治疗,并且由于COVID而不能第二次用化合物A与PPI一起给药。

[0292] 实例4:在患有乳腺癌的患者中的安全性和疗效(FIH研究)

[0293] I.在患有乳腺癌的患者中的安全性(FIH研究)

[0294] 来自临床研究数据库的TEAE和TRAE使用MedDRA第22.0版编码为系统器官类别和优选术语,并且来自集中式安全性数据库的SAE使用MedDRA第25.0版进行编码。不良事件的严重程度根据NCI CTCAE第5.0版进行分级。

[0295] TEAE是在第一剂量的化合物A之后并且在最终化合物A剂量的30天内发生的AE,而不管研究药物的属性或等级如何。

[0296] TRAE是由研究者评估为与化合物A“可能相关”、“很可能相关”或“相关”的AE。

[0297] FIH研究的初步安全性数据如下所示。C部分继续登记。

[0298] 不良事件概述

[0299] 基于2022年6月6日的数据截止日期,无论研究药物的属性和等级如何,在正在进行的FIH研究(所有部分)中,用化合物A治疗的总共176名患者中的157名中观察到TEAE。

[0300] 化合物A组合疗法-C部分

[0301] 来自用化合物A和帕博西尼的组合进行治疗的患者的初步安全性数据的评价显示,TEAE与用单独化合物A和帕博西尼治疗后观察到的TEAE一致(辉瑞公司IBRANCE®(帕博西尼).美国FDA包装插页(US FDA Package Insert).胶囊,供口服使用:完整处方信息(Capsules,for oral use:Full Prescribing Information.)纽约州纽约市(New York,NY):辉瑞实验室(Pfizer Laboratories);修订:04/2019.可从以下获得:www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf)。

[0302] 基于2022年6月6日的数据截止日期,在C部分中的27名患者中共有24名(88.9%)报告了至少1次TEAE。

[0303] 在≥20%的患者中观察到的最常见TEAE(无论是否归因于研究药物)包括嗜中性粒细胞计数减少(51.9%)、疲劳(44.4%)、嗜中性白细胞减少(37.0%)、血小板计数减少(33.3%)、贫血(29.6%)、恶心(25.9%)、咳嗽(22.2%)、腹泻(22.2%)和白细胞减少(22.2%)。

[0304] 化合物A组合疗法-C部分-化合物A+帕博西尼的组合:

[0305] 基于2022年6月6日的数据截止日期,27名患者中有5名报告了总共7次SAE。C部分中报告的所有SAE均被研究者评估为与化合物A无关。3级菌血症的一项SAE被研究者评估为

可能与帕博西尼治疗有关。

[0306] II.在患有乳腺癌的患者中的疗效(FIH研究)

[0307] C部分的疗效数据收集正在进行中。

[0308] 结论

[0309] 不希望受理论束缚,基于前述实例,200mg每日剂量可以有利于化合物A与CDK4/6抑制剂的施用的组合。

[0310] 实例5:TACTIVE-U:与ER+晚期或转移性乳腺癌中的其它抗癌治疗组合的蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)雌激素受体(ER)降解剂化合物A的1b/2期伞式研究

[0311] 有资格参加亚研究A和B的患者年龄≥18岁,患有组织学或细胞学上证实的ER+/HER2-晚期或转移性乳腺癌,不易于外科手术切除,具有≥1个可测量病变,并且已经接受针对晚期或转移性疾病的≤2线先前疗法,包括1线基于任何CDK4/6抑制剂的方案。在亚研究A中,患者将接受以剂量递增/递减方式口服的化合物A每天一次(QD)以及持续口服的阿贝西利每天两次(BID)。在亚研究B中,患者将接受以剂量递增/递减方式每天一次口服的化合物A和每天一次口服的瑞博西尼;化合物A将连续给予,并且瑞博西尼将给予21天,随后间断治疗7天。对于两项亚研究,1b期部分的主要终点是剂量限制性毒性,以确定化合物A与阿贝西利或瑞博西尼的组合的推荐2期剂量。1b期的次要终点是无进展生存期(PFS)、抗肿瘤活性(总体应答率[ORR]、临床受益率[CBR]和应答持续时间[DOR])、安全性(类型、频率和不良事件的严重程度以及实验室异常)以及研究药物的血浆浓度;对于亚研究B,将确定化合物A+/-瑞博西尼的AUC_{tau}和C_{max}。2期进一步评价组合的抗肿瘤活性;主要终点是ORR,并且次要终点包括总体存活率、PFS、抗肿瘤活性(CBR和DOR)、安全性、研究药物的血浆浓度以及循环肿瘤DNA的变化。

[0312] 截至数据截止日期2023年6月6日,4名患者已在亚研究A中接受每天一次200mg化合物A和每天两次阿贝西利150mg,并且2名患者在亚研究B中接受每天一次100mg化合物A和每天一次600mg瑞博西尼。

[0313] 实例6:化合物A与CDK4/6抑制剂的组合在ER+乳腺癌模型中的增强疗效

[0314] 方法

[0315] 活细胞成像增殖测定

[0316] 将MCF7或T47D细胞接种在6孔板中并用指定浓度的化合物处理。然后将板放置在Incutye® S3活细胞分析系统中,并且每4小时采集图像共5天。使用Incucyte®软件v2020C分析数据,所述软件将细胞表面积覆盖率定量为汇合值。相对于在120小时下针对对照观察到的汇合值,计算所有生长条件的所有时间点的相对生长(图1A和1C)。使用Graphpad Prism(GraphPad软件)进行制图和统计分析。

[0317] 相对于对照细胞,在用在近似其各自GI_{50}的浓度下的化合物A或氟维司群作为单一药剂或与阿贝西利的组合处理持续5天的MCF7和T47D细胞中,对于化合物A、阿贝西利和组合,MCF7细胞生长分别平均降低了41%、49%和65%(图1A-1B)。对于氟维司群和氟维司群加阿贝西利,MCF7细胞生长分别平均降低了48%和68%。对于化合物A、阿贝西利和组合,T47D细胞生长分别平均降低了42%、32%和63%,并且对于氟维司群和氟维司群加阿贝西利,分别平均降低了16%和50%(图1C-1D)。用单一药剂或组合的化合物A和瑞博西尼处理产生了类似结果。相对于对照细胞,在用在近似其各自GI_{50}的浓度下处理5天后,对于化合物

A、瑞博西尼和组合,MCF7细胞生长分别平均降低了41％、44％和63％(图1E-1F);对于化合物A、瑞博西尼和组合,T47D细胞生长的平均变化分别为41％、32％和61％(图1G-1H)。当与单独的任何单一药剂相比时,化合物A与阿贝西利或瑞博西尼的组合显示出对MCF7和T47D细胞两者的生长的显著更大的抑制。这些结果与用氟维司群在与阿贝西利或瑞博西尼组合时观察到的结果类似。

[0318] 当与此模型中的单一药剂化合物A活性(105％ TGI)相比时(图5),化合物A和帕博西尼的组合使肿瘤消退(131％ TGI)。相比之下,皮下给药的单一药剂氟维司群仅产生适度的TGI(46％ TGI),而氟维司群和帕博西尼的组合使肿瘤生长的抑制得到改善(108％TGI),但未达到化合物A和帕博西尼所达到的水平。在他莫昔芬(tamoxifen)抗性异种移植模型中观察到类似的结果,其中与单独的任何单一药剂相比,化合物A和帕博西尼的组合引起更大的TGI。

[0319] 还在MCF7荷瘤小鼠中评价了将化合物A或氟维司群与阿贝西利组合的体内效果。作为单一药剂,化合物A和阿贝西利处理分别产生88％和50％TGI,而与单独的任何单一药剂相比,组合产生更大的生长抑制(111％ TGI)(图3A)。氟维司群作为单一药剂显示出适度的TGI(42％),并且当与阿贝西利组合时显示出增强的TGI(77％)。然而,用氟维司群和阿贝西利的组合观察到的TGI未达到用化合物A和阿贝西利的组合观察到的水平。

[0320] 用化合物A和瑞博西尼作为单一药剂处理MCF7荷瘤小鼠分别产生87％TGI和58％TGI,而与单独的任何单一药剂相比,组合产生更大的TGI(124％)(图3B)。氟维司群作为单一药剂显示出适度的TGI(31％),并且与瑞博西尼的组合显示出增强的TGI(76％),但未达到化合物A和瑞博西尼的组合所达到的水平,这与氟维司群和阿贝西利的组合的观察结果类似。

[0321] 总之,这些结果表明,在BC肿瘤模型中,化合物A作为单一药剂显示出抗肿瘤活性,并且与CDK4/6抑制剂阿贝西利和瑞博西尼的组合显示出更大的抗肿瘤活性,并且与氟维司群和这些CDK4/6抑制剂中的任一种的组合所观察到的抗肿瘤效果相比,表现出更大的抗肿瘤效果。

[0322] 剂量反应基质测定

[0323] 将细胞以2x 10^3个细胞接种在96孔板中的每孔200μl培养基中,并在37℃下温育过夜。对于范围为100至0.046nM的8点浓度曲线,化合物A和阿贝西利浓度曲线以100nM开始(图2A、2C和B)。对于范围为3000至1.37nM的8点浓度曲线,瑞博西尼浓度曲线以3000nM开始(图2B)。在第5天时,使用Cell-Titer Glo测量细胞存活率,并且用Combenefit软件分析CTG数据(Veroli GYD,Fornari C,Wang D,Mollard S,Bramhall JL,Richards FM等人Combenefit:用于药物组合的分析和可视化的交互式平台(Combenefit:an interactive platform for the analysis and visualization of drug combinations).《生物信息学(Bioinformatics.)》2016;32:2866-8)。与单一药剂处理相比,阿贝西利或瑞博西尼与化合物A的组合显示出增强的细胞生长抑制,并且通过Bliss、Loewe和HSA模型产生协同作用,用于T47D细胞的Bliss模型除外。

[0324] MCF7异种移植模型

[0325] 简言之,将MCF7细胞原位植入到NOD/SCID雌性小鼠的乳腺脂肪垫中。在MCF7细胞植入之前2-3天植入17β-雌二醇0.72mg 90天沉淀物(美国创新研究所(Innovative

Research of America))。对于组合组,首先施用化合物A,然后在1小时后施用组合伴侣。用化合物A和/或组合伴侣进行处理的小鼠每天一次口服给药。用氟维司群处理的小鼠每周两次皮下给药持续2周,然后每周一次给药持续2周。

[0326] 更具体地,使用MCF7原位异种移植模型在体内跟踪化合物A与阿贝西利和瑞博西尼之间的协同作用。向八至十周龄雌性NOD/SCID小鼠皮下外科手术植入0.36mg 90天释放17β-雌二醇沉淀物。一至两天后,用5x 10^6/200μL MCF7细胞注射到每只小鼠的一只乳腺脂肪垫中。在50/50RPMI-1640无酚红培养基/康宁公司(Corning)基底膜基质混合物中以25x 10^6个细胞/ml制备细胞。一旦肿瘤达到平均200mm^3,就开始给药。在给药口服组合的情况下,首先给药化合物A(30mg/kg),并且在30-60分钟后给药阿贝西利(30mg/kg)和瑞博西尼(75mg/kg)。氟维司群(200mg/kg,皮下;每周两次持续2周,随后每周一次持续2周)也作为单一药剂以及与阿贝西利和瑞博西尼的组合进行评价。所指示的药物作为单一药剂或组合向10只小鼠/组进行给药。化合物A和阿贝西利和瑞博西尼以每天一次5ml/kg体积给药持续28天(每天一次持续28天)。化合物A的媒剂是2% Tween 80/PEG400。阿贝西利的媒剂是pH为2的20mM HCl中的1%羟甲基纤维素(HEC)。瑞博西尼的媒剂是0.5%甲基纤维素。氟维司群的媒剂是10%w/v乙醇、10%w/v苯甲醇、15%w/v苯甲酸苄酯,用蓖麻油调配成高达100%w/v。如果任何体重减轻接近10%(瑞博西尼研究的第11、12、19和20天),则对所有组实施单日给药假期。在单日给药假期的情况下,体重得到良好维持(图4A和4B)。在疗效研究中每周两次测量肿瘤体积,并且使用(宽度^{2}x长度)/2计算,其中所有测量结果均以毫米(mm)为单位,并且肿瘤体积以^{3}为单位。每周两次记录体重。在研究终止时,在最后一次给药后18小时对小鼠实施安乐死,并且将收获的组织在干冰上快速冷冻。如下计算肿瘤生长抑制(TGI),其中肿瘤体积以mm^3为单位:

[0327] $$TGI\,(\%) = [\,1 - \frac{(\text{肿瘤体积，化合物，第}X\text{天}) - (\text{肿瘤体积，化合物，第}0\text{天})}{(\text{肿瘤体积，媒剂，第}X\text{天}) - (\text{肿瘤体积，媒剂，第}0\text{天})}\,] \times 100$$

[0328] 在阿贝西利研究结束时,单一药剂化合物A和氟维司群分别将肿瘤生长抑制了88%和50%。化合物A与阿贝西利的组合的生长抑制是111%。氟维司群作为单一药剂将肿瘤生长抑制了42%,并且在与阿贝西利组合时将肿瘤生长抑制了77%。

[0329] 在瑞博西尼研究结束时,单一药剂化合物A和瑞博西尼分别将肿瘤生长抑制了87%和58%。化合物A与瑞博西尼的组合的生长抑制是124%。氟维司群作为单一药剂将肿瘤生长抑制了31%,并且在与瑞博西尼组合时将肿瘤生长抑制了76%。

[0330] 数据以平均值±平均值的标准误差表示。

[0331] 发现

[0332] 体外研究揭示了化合物A与CDK4/6抑制剂阿贝西利和瑞博西尼之间的协同相互作用的证据。图1和2示出了化合物A与CDK4/6抑制剂(即,阿贝西利和瑞博西尼)的组合在体外显示出增强的疗效和协同作用的证据。

[0333] 与单独的单一药剂相比,化合物A与CDK4/6抑制剂阿贝西利和瑞博西尼的组合使MCF7异种移植物中的肿瘤消退增强。

[0334] 与氟维司群与阿贝西利或瑞博西尼的组合观察到的抗肿瘤活性相比,化合物A与这些药剂的组合显示出更大的抗肿瘤活性。

[0335] 总之,这些数据强调了化合物A作为用于治疗早期和晚期ER+疾病的临床相关靶向剂的组合伴侣的潜在效用。

[0336] 实例6:了解关于化合物1在中国的患有ER+/HER2-晚期乳腺癌的患者中的研究

[0337] 简要概述

[0338] 本临床试验的目的是了解化合物1用于潜在治疗晚期雌激素受体阳性和人表皮生长因子受体2阴性乳腺癌的药代动力学、安全性和耐受性。

[0339] 本研究正在寻找患有-ER+/HER2-晚期乳腺癌的参与者

[0340] -接受至少1线具有或不具有CDK4/6抑制剂的内分泌疗法

[0341] -接受至多2种先前的用于晚期环境的化疗方案。

[0342] 本研究的所有参与者将接受化合物A。

[0343] 化合物A将一天一次在家口服给药。

[0344] 将检查接受研究药物的人的体验。这将有助于确定研究药物是否安全有效。

[0345] 参与者将参加本研究,直到其癌症不再有反应。在此期间,所述参与者将约每4周在研究诊所进行访视。

[0346] 所有参与者将在研究诊所停留10天9晚。

[0347] 研究类型:干预性

[0348] 研究阶段:1期

[0349] 研究组:一个研究组

[0350] 设盲:未设盲

[0351] 登记号:9

[0352] 干预

组标题	类型	描述
瑞舒伐他汀（Rosuvastatin），具有/不具有化合物 A	实验性	

[0353]

干预名称	类型	相关组	描述	其它名称
化合物 A	药物	化合物 A	化合物 A 将以 RP3D 与食物（例如，包括脂肪碳水化合物和蛋白质的混合物的大约 400 至 600 卡路里的便餐）一起每天一次口服施用在 28 天周期内连续给药用于研究 ARV-471-mBC-101 中定义的单一疗法	

[0354] 结果量度

[0355]

结果量度	时间表	描述
单一剂量 Cmax（最大血浆浓度）	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时直至第 71 天	最大血浆浓度
单一剂量 AUCtau	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12 小时直至第 71 天	时间零至时间 tau（τ）的浓度-时间曲线下面积，给药间隔，其中 tau = 24 小时（每天一次给药）
多次剂量 Cmax	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时	最大观察到的血浆浓度（Cmax）
多次剂量 AUCtau	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12 小时	时间 0 至给药间隔结束的浓度曲线下面积（AUCtau），其中给药间隔为 12 小时。

[0356] 次要结果量度

结果量度	时间表	描述
客观反应率 - 具有客观反应的参与者的百分比	基线至多 24 周	根据实体瘤反应评价标准（RECIST）基于客观反应的所确认的完全反应（CR）或所确认的部分反应（PR）的评估的参与者的百分比。所确认的反应是在初始反应记录后至少4周在重复成像研究中持续存在的反应。根据 RECIST v1.1：CR 定义为所有靶病变和非靶疾病完全消失，但淋巴结疾病除外。所有靶和非靶结都必须降至正常（短轴<10 mm）。无新病变。PR 定义为根据实体瘤反应评价标准（RECIST）基于客观反应的完全反应（CR）或部分反应（PR）的评估的参与者的百分比相对于基线降低>=30%。
具有临床益处的参与者的百分比	基线至多 24 周	根据 RECIST 进行研究的所确认的完全反应（CR）、部分反应（PR）或疾病稳定（SD）至少 24 周的参与者的百分比。 根据 RECIST v1.1：CR 定义为所有靶病变和非靶疾病完全消失，但淋巴结疾病除外。所有靶和非靶结都必须降至正常（短轴<10 mm）。无新病变。PR 定义为所有靶病变的直径的总和相对于基线降低>=30%。短轴用于靶结的总和，而最长直径用于所有其它靶病变的总和。非靶疾病没有明确进展。无新病变。SD 被定义为不符合 CR、PR、进展性疾病（PD）的资格。
[0357] 客观反应持续时间（DOR）	从首次有记录的反应（CR 或 PR）的日期到首次有记录的进展或死亡	DOR：从首次有记录的反应（CR 或 PR）的日期到首次有记录的由于基础癌症导致的进展或死亡的时间。RECIST V1.1，a）CR：所有病变消失；任何病理性淋巴结（TL）或非病理性（非 TL）的短轴必须减少至<10 mm；非 TL 的肿瘤标志物水平的归一化；b）PR：参照基线直径总和，所有 TL 的直径（直径）的总和降低>=30%；c）PD：以基线处或之后记录的所有靶病变的直径的最小总和作为参考，所有测得的靶病变的直径的总和增加>=20%，总和还必须绝对增加>=5 mm。现有非靶病变的明确进展。出现至少 1 个新病变。如果具有 CR 或 PR 的参与者没有由于基础癌症导致的 PD 或死亡，则在最后一次充分肿瘤评估的日期删除参与者。
血液生物标志物的存在（比率）或不存在	基线至治疗结束	鉴定完全反应和进展（如果有的话）的生物标志物（ESR1 突变）
具有显著心电图（ECG）值的参与者人数	基线至最后一次剂量的研究药物后 28 天	显著 ECG 值的标准如下：QT 间期（以毫秒[msec]为单位）新（新出现的基线后值）大于（>）450、480、500，相对于基线增加>30， 相对于基线增加>60；由 Fredericia 公式（QTcF）校正的以 msec 为单位的 QT 间期新（新出现的基线后值）>450、480、500，相对于基线增加>30，相对于基

[0358]

结果量度	时间表	描述
		线增加>60；由 Bazett 公式（QTcB）校正的以 msec 为单位的 QT 间期新（新出现的基线后值）>450、480、500，相对于基线增加>30，相对于基线增加>60；以 bpm 为单位的心率新（新出现的基线后值）<60 且>100。
具有实验室异常的参与者人数	基线（第 1 天）至最后一次剂量的研究药物后至少 28 天	血红蛋白（HGB）、血细胞比容、红细胞（ery.）、HDL 胆固醇（chl.）<0.8*正常下限（LLN）；网织红细胞（ret.），ret./ery.（%）<0.5*LLN，>1.5*正常上限（ULN）；ery. 平均红细胞（EMC）体积，EMC HGB，EMC HGB
生命体征相对于基线出现临床上显著变化的参与者人数	基线至最后一次剂量的研究药物后 28 天	在平静地坐着至少 5 分钟后，在参与者处于坐姿时获得生命体征（体温、呼吸率、脉搏、收缩压和舒张压）。生命体征的临床显著性由研究者决定。
按类型、频率、严重程度（由 NCI CTCAE 第 5.0 版分级）、时间、严重性以及与研究治疗的关系划分的具有不良事件（AE）的参与者人数	基线至最后一次剂量的研究药物后 28 天	具有治疗引发的不良事件（TEAE）的参与者的计数定义为在首次剂量后新发生或恶化。由研究者评估了与[研究药物]的相关性。在一个类别内多次发生 AE 的参与者在所述类别内计数一次。不良事件（AE）是接受研究药物的参与者发生的任何不利医学事件，而不考虑因果关系的可能性。根据 CTCAE 第 4 版，1 级=轻度 AE；2 级=中度 AE；3 级=重度 AE；4 级=危及生命或致残 AE；5 级=与 AE 相关的死亡。
单一剂量 T_{max}	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时	发生 Cmax 的时间
单一剂量 AUC_{last}	直至最后可定量浓度	时间零至最后可定量浓度的时间的浓度-时间曲线下面积（Clast）
单一剂量 MRC_{max}	直至第 71 天	化合物 2 与化合物 1 的 Cmax 比率
单一剂量 AUCinf	0（给药前）、给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 和 72 小时	时间零外推到无限时间的浓度-时间曲线下面积
单一剂量 CL/F	第 X 周	药物的清除率是药物通过正常生物过程代谢或消除的速率的量度。口服剂量后获得的清除率（表观口服清除率）受所吸收的剂量的分数影响。根据群体药代动力学（PK）建模估计清除率。药物清除率是从血液中去除药

[0359]

结果量度	时间表	描述
		物物质的速率的定量量度。
单一剂量 Vz/F	给药后 0（给药前）、1、2、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96 和 144 小时	表观分布体积
单一剂量 t½	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时	终末半衰期
多次剂量 Tmax	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时	达到最大观察到的血浆浓度的时间
多次剂量 Tmax	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时	发生 Cmax 的时间
多次剂量 MRCmax	直至第 71 天	化合物 2 与化合物 1 的 Cmax 比率
Rac	直至第 71 天	基于 AUC 的累积比（观察到的）
t½eff	直至第 71 天	基于累积比的有效半衰期（t½eff）
多次剂量 CL/F	直至第 71 天	药物的清除率是药物通过正常生物过程代谢或消除的速率的量度。口服剂量后获得的清除率（表观口服清除率）受所吸收的剂量的分数影响。根据群体药代动力学（PK）建模估计清除率。药物清除率是从血液中去除药物物质的速率的定量量度。
多次剂量 t½	给药后 0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 小时	终末半衰期

[0360] 合格

[0361]

年龄	所有

[0362]

年龄限制	最小年龄：18 最大年龄：不适用
接受健康志愿者	无
合格标准	纳入标准：- 具有 ER+/HER2-局部晚期或转移性疾病的证据的乳腺癌的组织学或细胞学诊断，其不易于进行具有治愈意图的外科手术切除或放疗。- 接受至少 1 线 SOC 的具有或不具有 CDK4/6 抑制剂的内分泌疗法用于治疗局部晚期或转移性疾病。- 允许针对晚期或转移性疾病环境的至多 2 种先前化疗方案。 排除标准：- 已知的活性未控制或症状性 CNS 转移、癌性脑膜炎或软脑膜疾病，如由临床症状、脑水肿和/或进行性生长所指示。如果具有 CNS 转移或带压迫病史的参与者在首次剂量的研究药物之前至少28天已明确进行治疗（例如，放疗、立体定向外科手术）并且在停用酶诱导抗惊厥剂和类固醇下临床稳定（包括具有残留 CNS 症状/缺陷的患者）， 则是有资格的。-过去 6 个月内以下中的任何一项：心肌梗塞、严重/不稳定心绞痛、冠状动脉/外周动脉旁路移植、症状性充血性心力衰竭（纽约心脏协会 III 或 IV 级）、脑血管意外、短暂性脑缺血发作、或症状性肺阻塞或其它临床上显著的栓塞性疾病发作、先天性长 QT 综合征、尖端扭转型室速（Torsade de Pointe）、严重传导系统异常（例如，双束支传导阻滞，其定义为右束支和左前分支或后分支传导阻滞，3 度 AV 传导阻滞）、临床上重要的心律不齐、左前分支传导阻滞（双束支传导阻滞）、NCI CTCAE 等级≥2 的持续心律不齐、任何等级的房颤。

[0363] 实例6:治疗引发的AE(TEAE)

[0364] 截至2023年6月6日,总共46名接受化合物A与帕博西尼125mg组合的参与者(100%)报告了至少1次TEAE。

[0365] 在所有化合物A剂量与帕博西尼125mg组合的≥20%患者中观察到的最常见TEAE按频率降序列出:嗜中性白细胞减少、疲劳、血小板计数减少、贫血、便秘、恶心、白细胞计数减少、腹泻和心电图QT延长(表4)。3级和4级TEAE分别发生在23名(50%)和19名(41.3%)参与者中。嗜中性白细胞减少是最常见的3级或4级TEAE,并且分别发生在47.8%(3级)和41.3%(4级)的参与者中。

[0366] 表3:按优选术语和最大CTCAE 3级及以上的TEAE≥5%-研究ARV-471-mbc-101(C部分)

[0367]

剂量组 任何治疗引发的 AE	AE 优选术语[n (%)]	任何等级 46 (100.0)	3 级 23 (50.0)	4 级 19 (41.3)	5 级 0
化合物 A 全剂量组＋帕博西尼 125 mg（TEAE）	嗜中性白细胞减少	46 (100.0)	22 (47.8)	19 (41.3)	0
化合物 A 200 mg +帕博西尼 125 mg（TRAE）	嗜中性白细胞减少	21 (100.0)	10 (47.6)	8 (38.1)	0

[0368] *根据MedDRA优选术语嗜中性白细胞减少和嗜中性粒细胞计数减少对嗜中性白细

胞减少进行分类。

[0369] 请注意:治疗引发的定义为在首次研究剂量日期当天/之后以及在最后一次研究剂量的30天内发生的AE。

[0370] 请注意:对于每个优选术语,患者仅计数一次。

[0371] 请注意:使用MedDRA第22.0版对不良事件进行编码。

[0372] 来源:BDM TAE04C:按优选术语和最大CTCAE等级的TEAE(C部分)-所有剂量组全治疗分析集和BDM TAE04RELC2:按优选术语和最大CTCAE等级的化合物A或帕博西尼TRAE(C部分)-200mg全治疗分析集

[0373] 数据截止日期:2023年6月6日

[0374] 在用化合物A 200mg和帕博西尼125mg治疗的患者中,在≥20%的患者中观察到的最常见TEAE包括嗜中性白细胞减少(100.0%)、疲劳(66.7%)、血小板计数减少(52.4%)、贫血(42.9%)、便秘(33.3%)、丙氨酸氨基转移酶增加(23.8%)、天冬氨酸氨基转移酶增加(23.8%)、腰背痛(23.8%)、晕眩(23.8%)和白细胞计数减少(23.8%)。

[0375] 在化合物A 200mg和帕博西尼125mg群组中,所有患者均经历了嗜中性白细胞减少,其中8名参与者(38.1%)报告了G4嗜中性白细胞减少。对于用化合物A 200mg与帕博西尼的组合治疗的患者,至任何级别的首次嗜中性白细胞减少发作的中值时间为14.5天,并且与IBRANCE USPI一致。所有嗜中性白细胞减少发作都是可逆的、不可累积的,并且在有/没有支持性护理和/或剂量减少的情况下在医学上可管理。在13名参与者(61.9%)中报告了帕博西尼剂量减少。

[0376] 表4:按优选术语的治疗引发的不良事件≥10%(C部分)-全治疗分析集(ARV-471-mBC-101)

[0377]

AE 优选术语[n (%)]	180 mg +帕博西尼 (N = 2)	200 mg +帕博西尼 (N = 21)	400 mg +帕博西尼 (N = 3)	500 mg +帕博西尼 (N = 20)	总计 (N = 46)
任何治疗引发的不良事件	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
嗜中性白细胞减少*	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
疲劳	2 (100)	14 (66.7)	1 (33.3)	12 (60.0)	29 (63.0)
血小板计数减少	0	11 (52.4)	2 (66.7)	10 (50.0)	23 (50.0)
贫血	0	9 (42.9)	2 (66.7)	8 (40.0)	19 (41.3)

[0378]

AE 优选术语[n (%)]	180 mg +帕博西尼 (N = 2)	200 mg +帕博西尼 (N = 21)	400 mg +帕博西尼 (N = 3)	500 mg +帕博西尼 (N = 20)	总计 (N = 46)
便秘	0	7 (33.3)	0	6 (30.0)	13 (28.3)
恶心	1 (50.0)	4 (19.0)	1 (33.3)	7 (35.0)	13 (28.3)
白细胞计数减少	0	5 (23.8)	2 (66.7)	6 (30.0)	13 (28.3)
腹泻	1 (50.0)	4 (19.0)	1 (33.3)	4 (20.0)	10 (21.7)
心电图 QT 延长	0	4 (19.0)	0	6 (30.0)	10 (21.7)
晕眩	0	5 (23.8)	2 (66.7)	2 (10.0)	9 (19.6)
潮热	0	4 (19.0)	2 (66.7)	3 (15.0)	9 (19.6)
关节痛	0	4 (19.0)	0	4 (20.0)	8 (17.4)
天冬氨酸氨基转移酶增加	0	5 (23.8)	0	3 (15.0)	8 (17.4)
咳嗽	1 (50.0)	2 (9.5)	0	5 (25.0)	8 (17.4)
呼吸困难	0	4 (19.0)	0	4 (20.0)	8 (17.4)
呕吐	0	3 (14.3)	0	5 (25.0)	8 (17.4)
丙氨酸氨基转移酶增加	0	5 (23.8)	0	2 (10.0)	7 (15.2)
腰背痛	0	5 (23.8)	0	2 (10.0)	7 (15.2)
脱发	1 (50.0)	2 (9.5)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
低钠血症	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
发热	1 (50.0)	3 (14.3)	0	2 (10.0)	6 (13.0)
冠状病毒感染	2 (100)	1 (4.8)	0	2 (10.0)	5 (10.9)
食欲下降	0	1 (4.8)	1 (33.3)	3 (15.0)	5 (10.9)
头痛	0	3 (14.3)	0	2 (10.0)	5 (10.9)
高血糖症	0	0	1 (33.3)	4 (20.0)	5 (10.9)
失眠	0	0	1 (33.3)	4 (20.0)	5 (10.9)
口腔炎	1 (50.0)	4 (19.0)	0	0	5 (10.9)

[0379] *根据MedDRA优选术语嗜中性白细胞减少和嗜中性粒细胞计数减少对嗜中性白细胞减少进行分类。

[0380] 请注意:治疗引发的定义为在首次研究剂量日期当天/之后以及在最后一次研究剂量的30天内发生的AE。

[0381] 请注意:对于每个优选术语,患者仅计数一次。

[0382] 请注意:使用MedDRA第22.0版对不良事件进行编码。

[0383] 数据截止日期:2023年6月6日来源:BDM TAE02C3:按优选术语的治疗引发的不良事件≥10%(C部分)-全治疗分析集

[0384] 所有46名参与者(100%)都经历了至少一次与化合物A或帕博西尼相关的不良事件,其中嗜中性白细胞减少、疲劳和血小板计数减少是最常报告的TRAE(表)。

[0385] 46名参与者中的三十九(39)名(84.8%)报告了化合物A治疗相关TEAE(表6)。在≥10%的患者(所有剂量)中观察到的最常见化合物A治疗相关TEAE包括疲劳(47.8%)、嗜中性白细胞减少(28.3%)、便秘(21.7%)、心电图QT延长(19.6%)、腹泻(17.4%)、潮热(15.2%)、关节痛(13%)、恶心(13%)、血小板计数减少(13%)、脱发(10.9%)。嗜中性白细胞减少是最常见的3级或4级TRAE,并且分别发生在47.6%(3级)和38.1%(4级)的参与者中。

[0386] 在用所有剂量化合物A和125mg帕博西尼治疗的患者的≥10%中观察到的最常见帕博西尼治疗相关TEAE包括所有患者的嗜中性白细胞减少(100%)、疲劳(60.9%)、血小板计数减少(45.7%)、贫血(34.8%)和白细胞计数减少(26.1%)、便秘(17.4%)、腹泻(17.4%)和恶心(17.4%)。

[0387] 在46名参与者中,共有5人(10.9%)报告死亡。其中,发现3例(6.5%)与研究下的

疾病或其并发症相关,并且剩余2例(4.3%)死亡被报告为与“其它”相关。

[0388] 四名患者(8.7%)经历了使得中止化合物A和帕博西尼两者的TEAE:

[0389] ●一名用200mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被研究者认为与化合物A和帕博西尼两者相关的1级体重减轻。

[0390] ●一名用200mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被认为与化合物A或帕博西尼无关的1级咳嗽。患者退出研究,并且中止原因是受试者退出。

[0391] ●一名用200mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被认为与化合物A或帕博西尼无关的1级晕眩。

[0392] ●一名用500mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被研究者视为与化合物A无关并且与帕博西尼相关的3级疲劳。患者退出研究,并且中止原因是受试者退出。

[0393] 四名患者(8.7%)经历了仅使得中止帕博西尼的TEAE:

[0394] ●一名用200mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被研究者认为可能与化合物A和帕博西尼两者有关的4级嗜中性粒细胞计数减少。

[0395] ●一名用200mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被认为与化合物A或帕博西尼无关的3级脑血管意外。

[0396] ●一名用500mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被研究者视为仅与帕博西尼相关的4级嗜中性粒细胞计数减少。

[0397] ●一名用500mg化合物A+125mg帕博西尼每天一次给药的患者经历了被研究者视为仅与帕博西尼相关的3级嗜中性粒细胞计数减少。

[0398] 表5:按优选术语的化合物A或帕博西尼治疗相关不良事件≥10%(C部分)-全治疗分析集(ARV-471-mBC-101)

[0399]

AE 优选术语[n (%)]	180 mg +帕博西尼 (N = 2)	200 mg +帕博西尼 (N = 21)	400 mg +帕博西尼 (N = 3)	500 mg +帕博西尼 (N = 20)	总计 (N = 46)
任何化合物 A 或帕博西尼治疗相关不良事件	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
嗜中性白细胞减少*	2 (100)	21 (100)	3 (100)	20 (100)	46 (100)
疲劳	2 (100)	13 (61.9)	1 (33.3)	12 (60.0)	28 (60.9)
血小板计数减少	0	11 (52.4)	2 (66.7)	10 (50.0)	23 (50.0)
贫血	0	7 (33.3)	2 (66.7)	7 (35.0)	16 (34.8)
白细胞计数减少	0	5 (23.8)	2 (66.7)	5 (25.0)	12 (26.1)
便秘	0	5 (23.8)	0	6 (30.0)	11 (23.9)
心电图 QT 延长	0	4 (19.0)	0	6 (30.0)	10 (21.7)
腹泻	1 (50.0)	2 (9.5)	1 (33.3)	4 (20.0)	8 (17.4)
恶心	1 (50.0)	2 (9.5)	0	5 (25.0)	8 (17.4)
潮热	0	2 (9.5)	2 (66.7)	3 (15.0)	7 (15.2)
脱发	1 (50.0)	2 (9.5)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
关节痛	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
食欲下降	0	1 (4.8)	1 (33.3)	3 (15.0)	5 (10.9)
呕吐	0	3 (14.3)	0	2 (10.0)	5 (10.9)

[0400] 请注意:使用MedDRA第22.0版对不良事件进行编码。

[0401] 数据截止日期:2023年6月6日来源:BDM TAE03C:按优选术语的化合物A或帕博西尼治疗相关不良事件≥10%(C部分)-全治疗分析集

[0402] 表6:按优选术语的患者的≥10%中的化合物A治疗相关不良事件(C部分)-全治疗分析集(ARV-471-mBC-101)

[0403]

AE 优选术语[n (%)]	180 mg +帕博西尼 (N = 2)	200 mg +帕博西尼 (N = 21)	400 mg +帕博西尼 (N = 3)	500 mg +帕博西尼 (N = 20)	总计 (N = 46)
任何化合物 A 治疗相关不良事件	2 (100)	17 (81.0)	3 (100)	17 (85.0)	39 (84.8)
疲劳	2 (100)	10 (47.6)	1 (33.3)	9 (45.0)	22 (47.8)
嗜中性白细胞减少*	2 (100)	4 (19.0)	1 (33.3)	6 (30.0)	13 (28.3)
便秘	0	5 (23.8)	0	5 (25.0)	10 (21.7)
心电图 QT 延长	0	3 (14.3)	0	6 (30.0)	9 (19.6)
腹泻	1 (50.0)	2 (9.5)	1 (33.3)	4 (20.0)	8 (17.4)
潮热	0	2 (9.5)	2 (66.7)	3 (15.0)	7 (15.2)
关节痛	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
恶心	1 (50.0)	2 (9.5)	0	3 (15.0)	6 (13.0)
血小板计数减少	0	3 (14.3)	1 (33.3)	2 (10.0)	6 (13.0)
脱发	1 (50.0)	1 (4.8)	0	3 (15.0)	5 (10.9)

[0404] 请注意:使用MedDRA第22.0版对不良事件进行编码。

[0405] 数据截止日期:2023年6月6日来源:BDM TAE03C1:按优选术语的化合物A治疗相关不良事件≥10%(C部分)-全治疗分析集

[0406] 等效形式

[0407] 本领域技术人员将认识到,或者能够仅使用常规实验来确定本文具体描述的具体实施例的许多等同物。此类等同物旨在被涵盖在以下权利要求书的范围内。

[0408] 本文已通过参考某些优选的实施例来描述本公开的方法。然而,由于基于本文所述的公开内容,对本领域技术人员而言,对其的特定变化将变得显而易见,因此不应将本公开视为限于此。

[0409] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术及科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。在说明书和权利要求书中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式也包括复数。

[0410] 应当理解,本公开的至少一些描述已被简化以集中于与对本公开的清晰理解相关的要素,同时为了清楚起见,消除本领域普通技术人员将理解的其它要素还可以包含本公开的一部分。然而,由于此类要素是本领域众所周知的,并且因为所述要素不一定促进对本公开的更好的理解,所以本文不提供对此类要素的描述。

[0411] 此外,在方法不依赖于本文阐述的特定步骤顺序的情况下,权利要求书中陈述的步骤的特定顺序不应被解释为对所述权利要求的限制。

[0412] 本文引用的所有专利、专利申请、参考文献和出版物都通过引用全部且完全并入本文,如同以其整体阐述的那样。此类文件不被承认为本公开的现有技术。

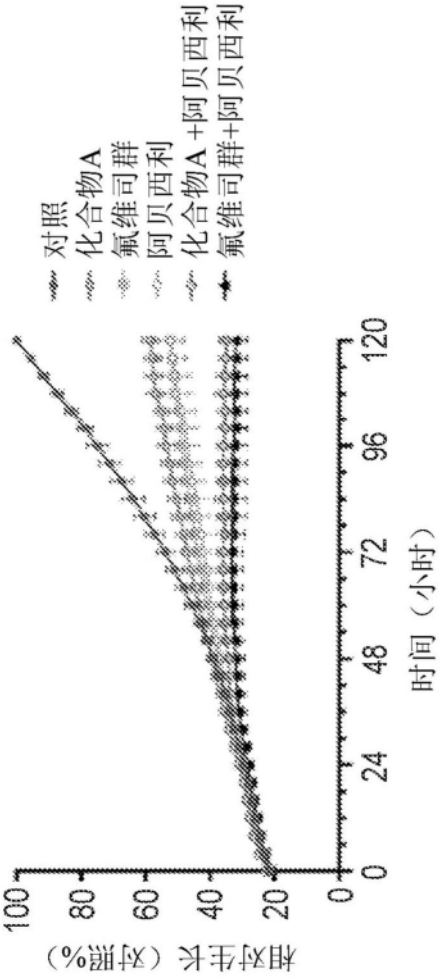

对照
化合物A
氟维司群
阿贝西利
化合物A +阿贝西利
氟维司群+阿贝西利
相对生长（对照%）
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72
96
120

图1A

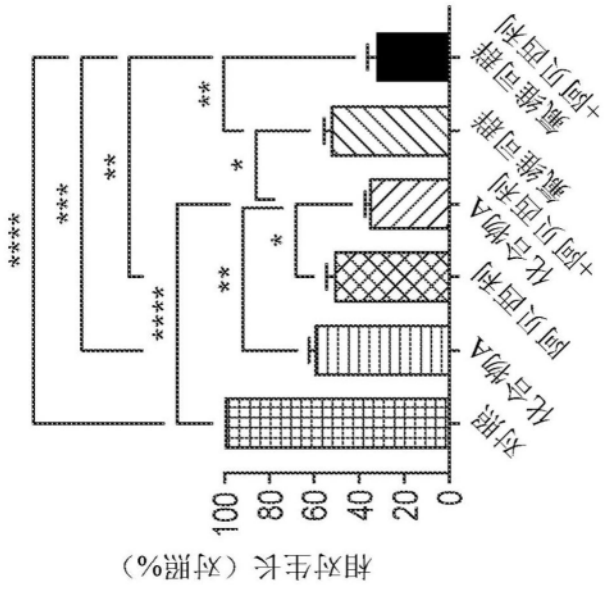

相对生长（对照%）
对照
化合物A
阿贝西利
化合物A +阿贝西利
氟维司群
氟维司群+阿贝西利
0
20
40
60
80
100
****
***
**
****
**
*
*
**

图1B

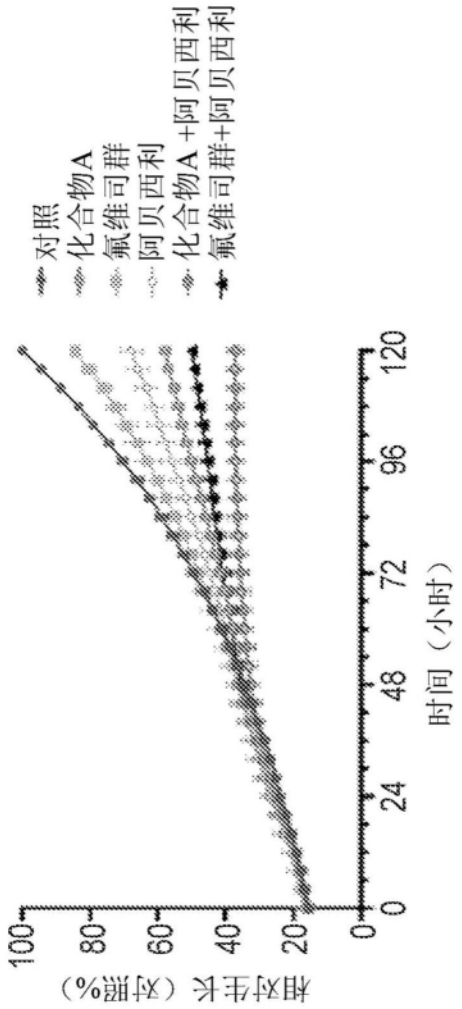

对照
化合物A
氟维司群
阿贝西利
化合物A +阿贝西利
氟维司群+阿贝西利
相对生长（对照%）
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72
96
120

图1C

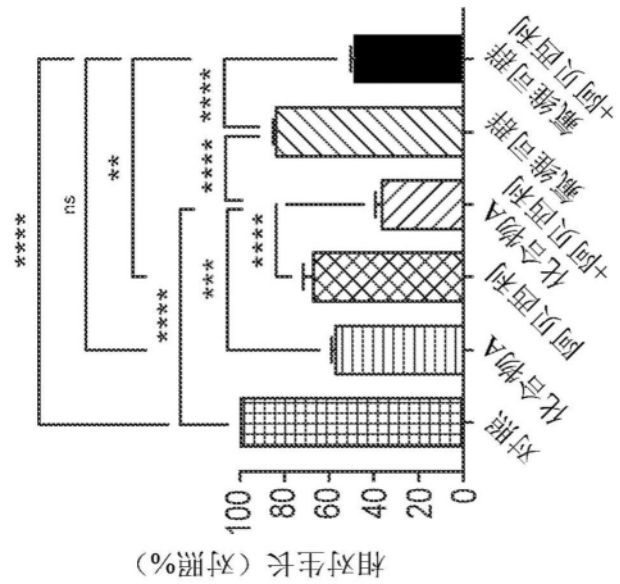

相对生长（对照%）
对照
化合物A
阿贝西利
化合物A +阿贝西利
氟维司群
氟维司群 +阿贝西利
****
ns
**
****
***
****
****
****
0
20
40
60
80
100

图1D

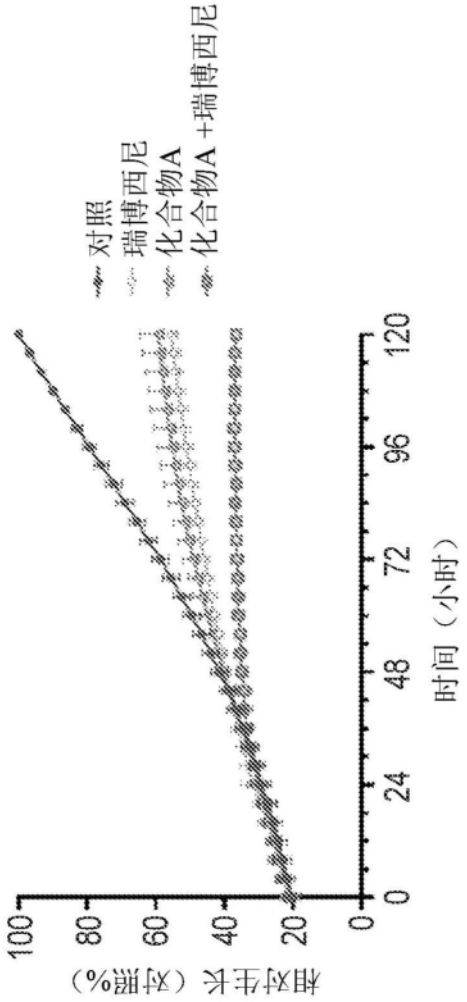

对照
瑞博西尼
化合物A
化合物A +瑞博西尼
相对生长（对照%）
100
80
60
40
20
0
0
24
48
72
96
120
时间（小时）

图1E

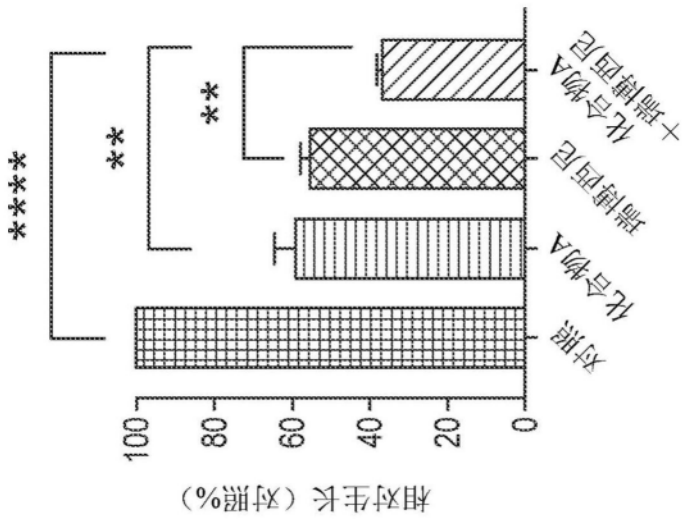

相对生长（对照%）
100
80
60
40
20
0
对照
化合物A
瑞博西尼
化合物A +瑞博西尼
****
**
**

图1F

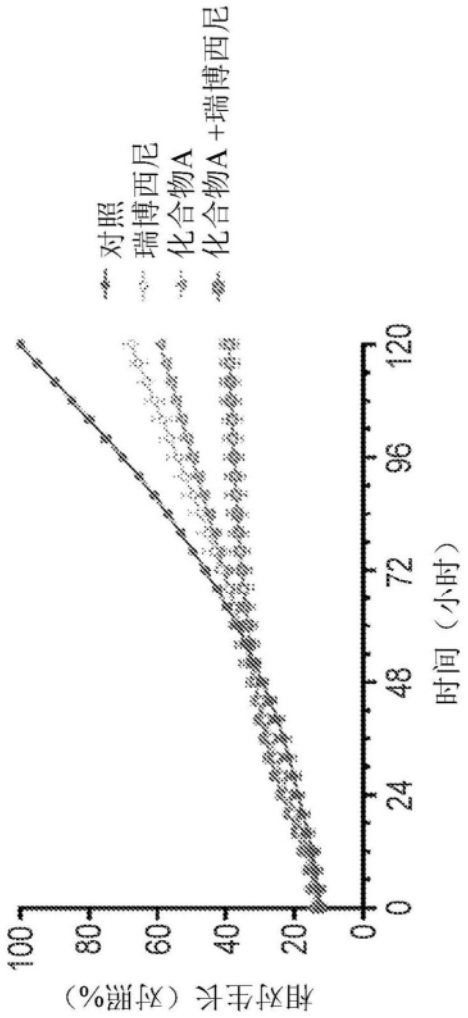

对照
瑞博西尼
化合物A
化合物A+瑞博西尼
相对生长（对照%）
100
80
60
40
20
0
0
24
48
72
96
120
时间（小时）

图1G

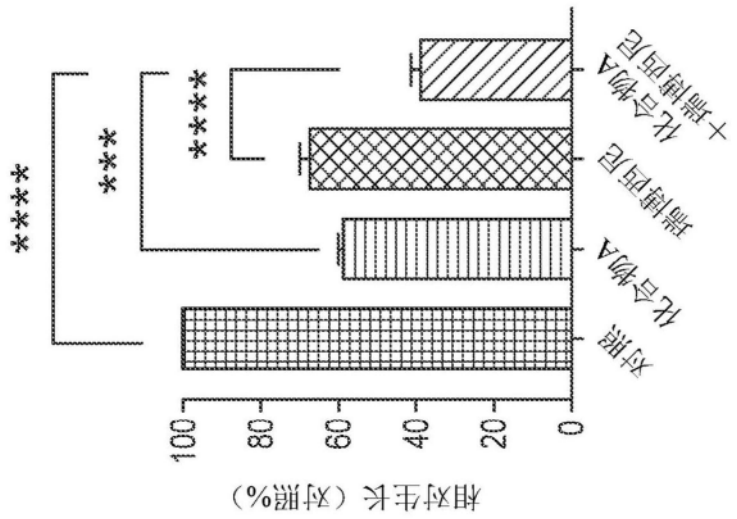

相对生长（对照%）
100
80
60
40
20
0
对照
化合物A
瑞博西尼
化合物A+瑞博西尼
****
***
****

图1H

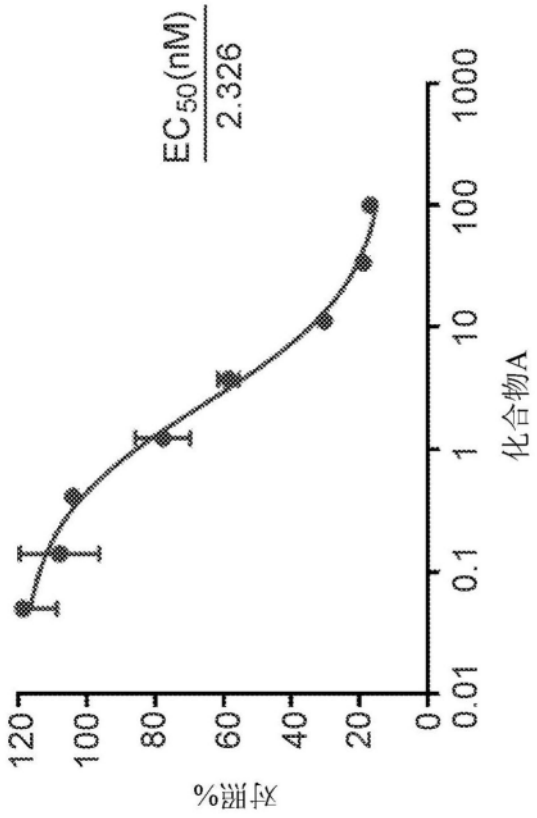


图2A

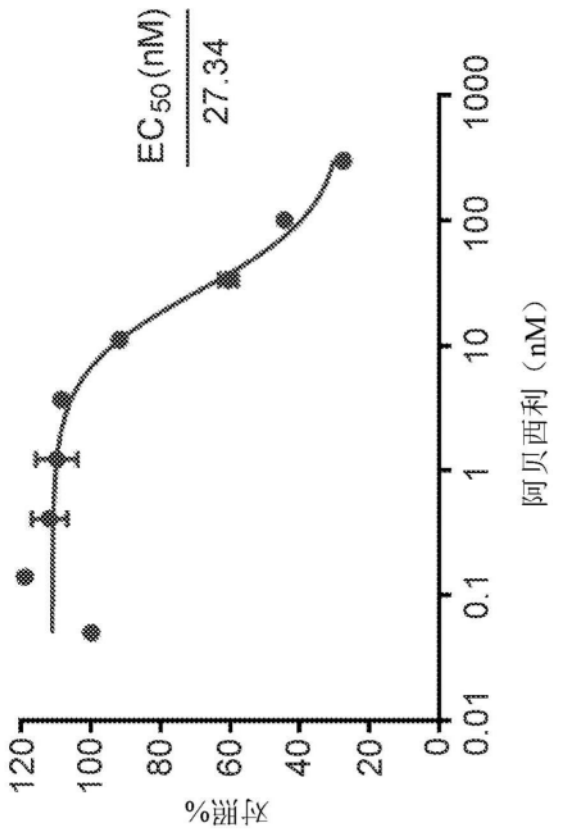


图2B

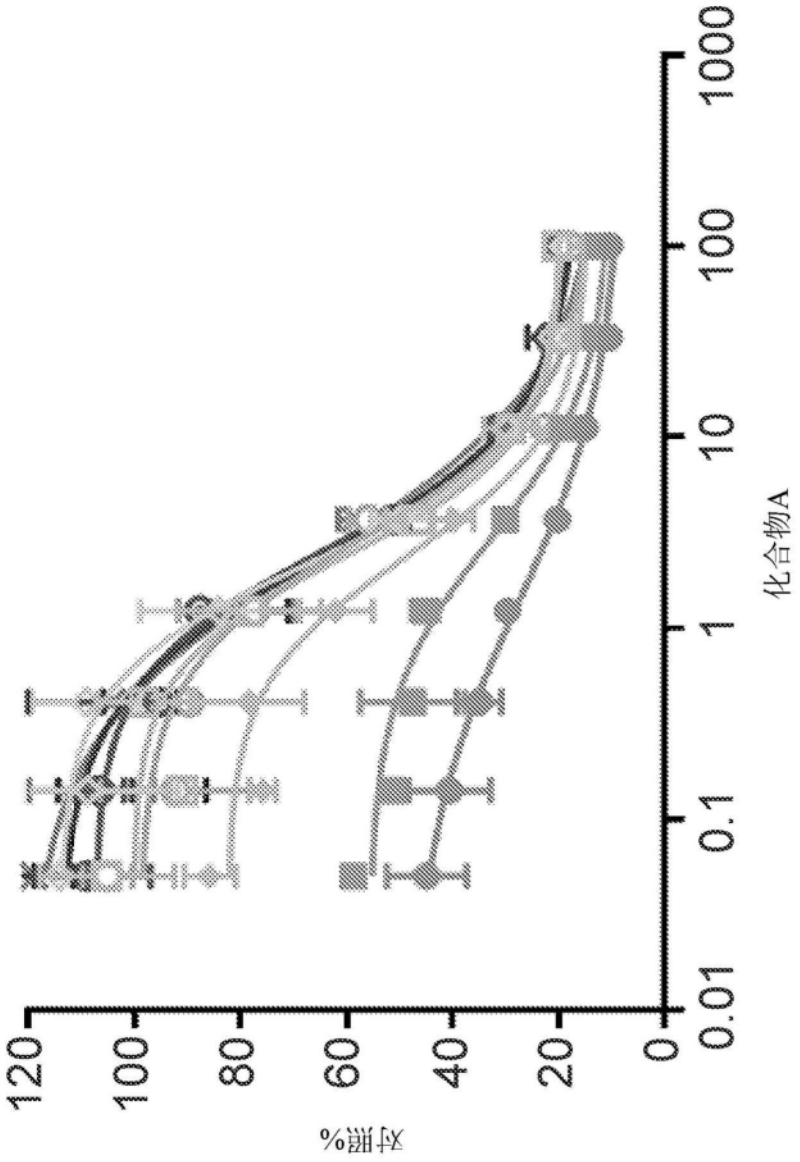


图2C

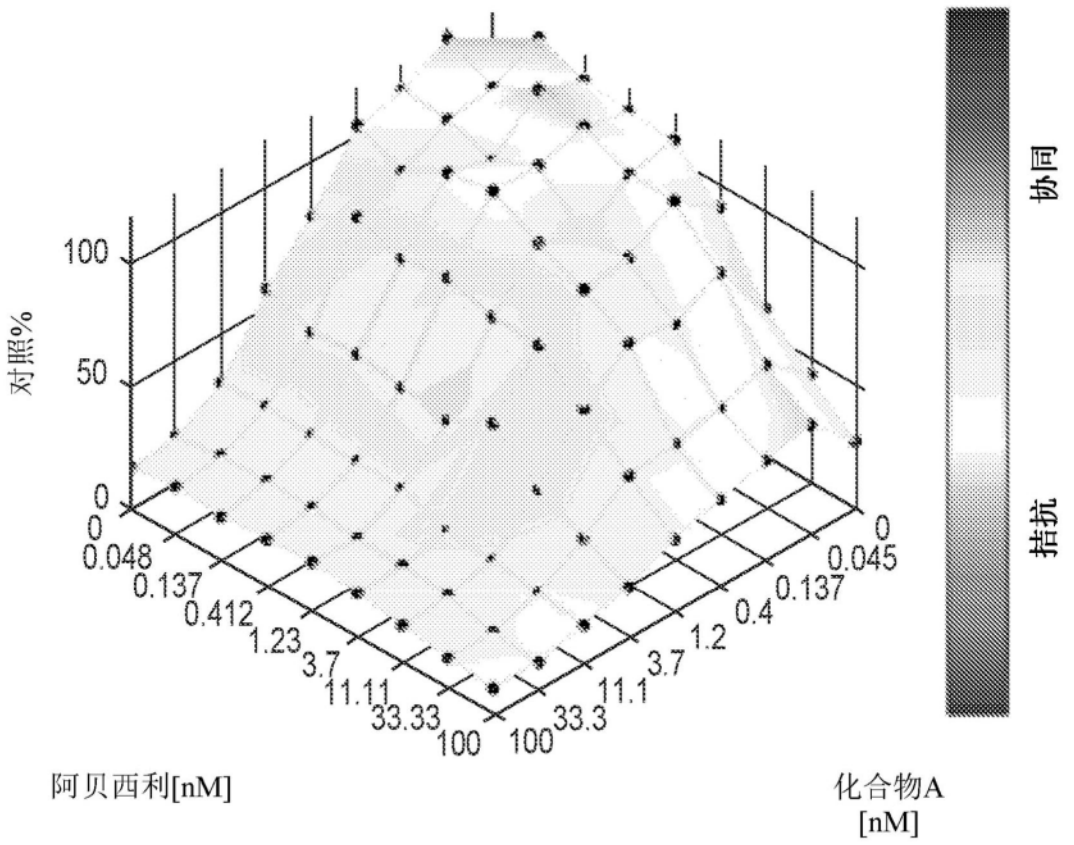

Bliss（独立）模型
对照%
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
阿贝西利[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
协同
拮抗

图2D

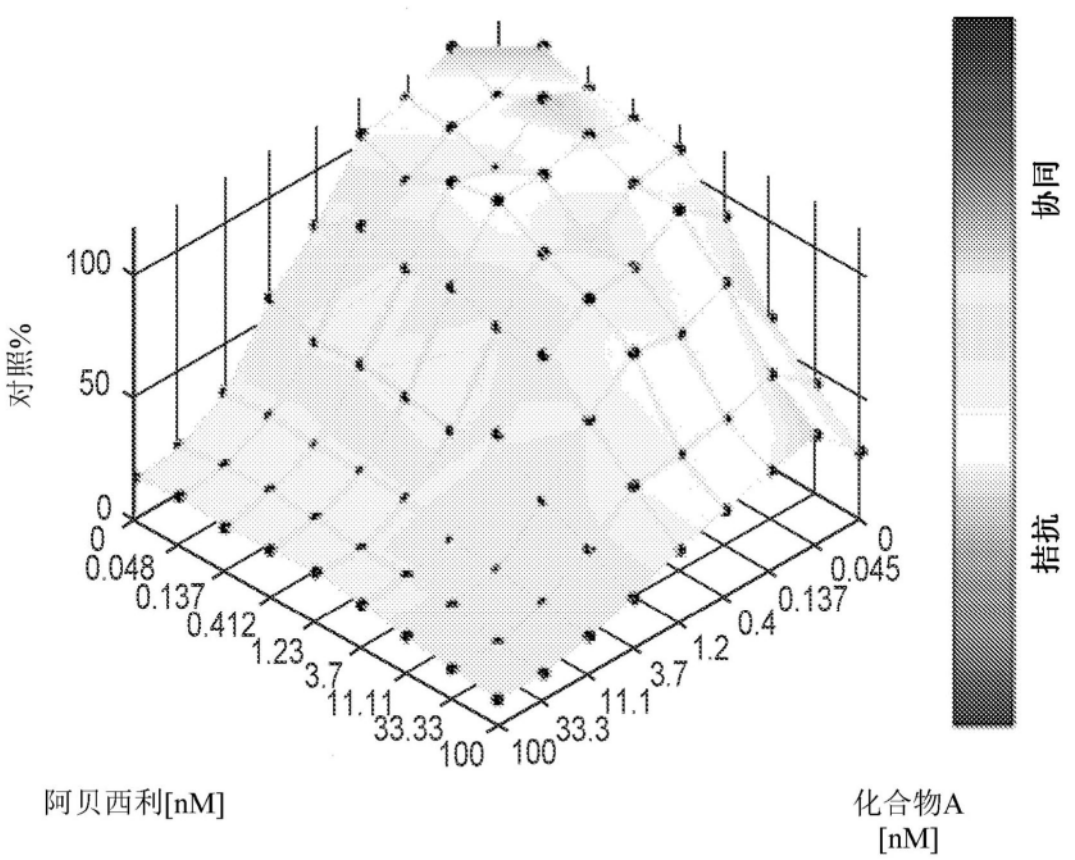

Loewe（加和性）模型
对照%
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
阿贝西利[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
协同
拮抗

图2E

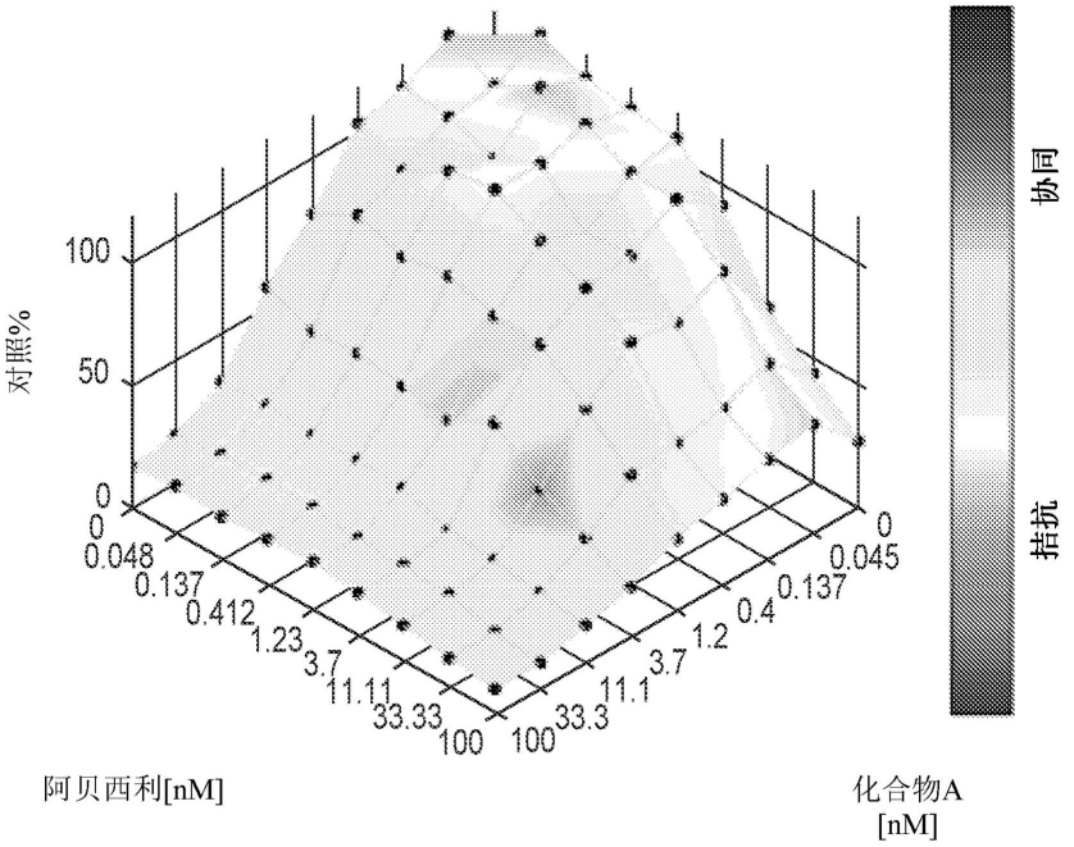

最高单一药剂（HSA）模型
对照%
100
50
0
0
0.048
0.137
0.412
1.23
3.7
11.11
33.33
100
阿贝西利[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
协同
拮抗

图2F

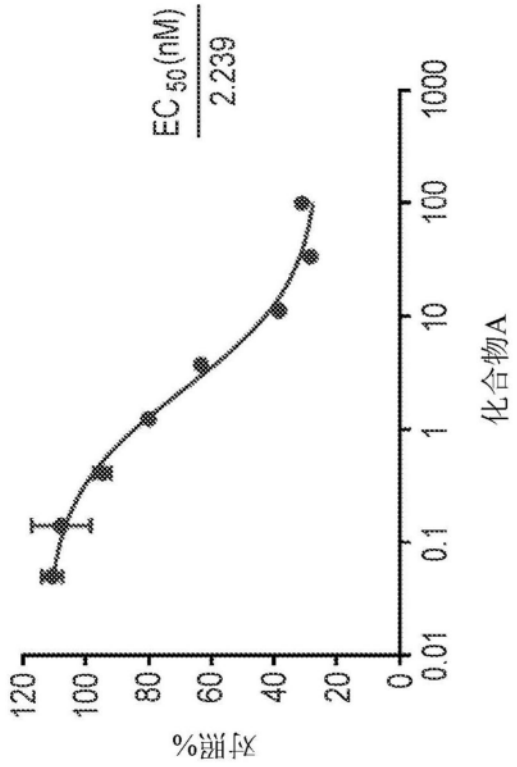

EC50(nM)
2.239
对照%
120
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
化合物A

图2G

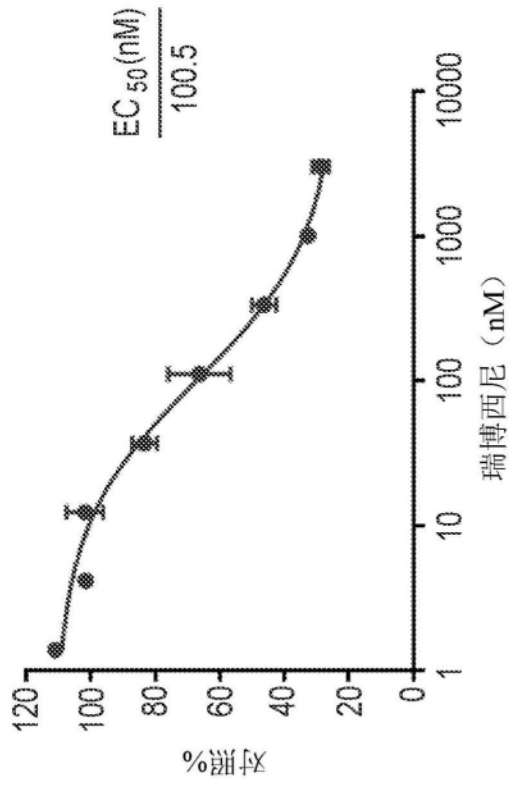

EC50(nM)
100.5
对照%
120
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
10000
瑞博西尼（nM）

图2H

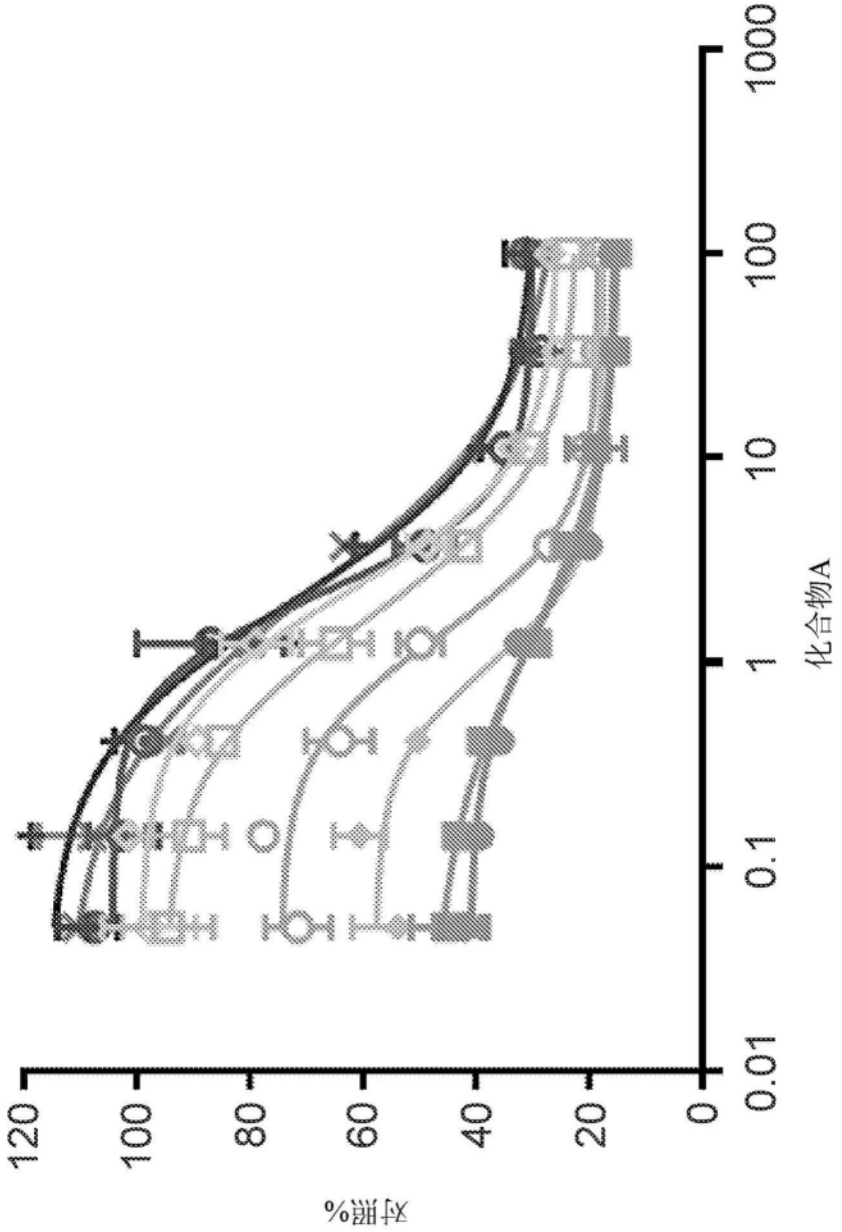


图2I

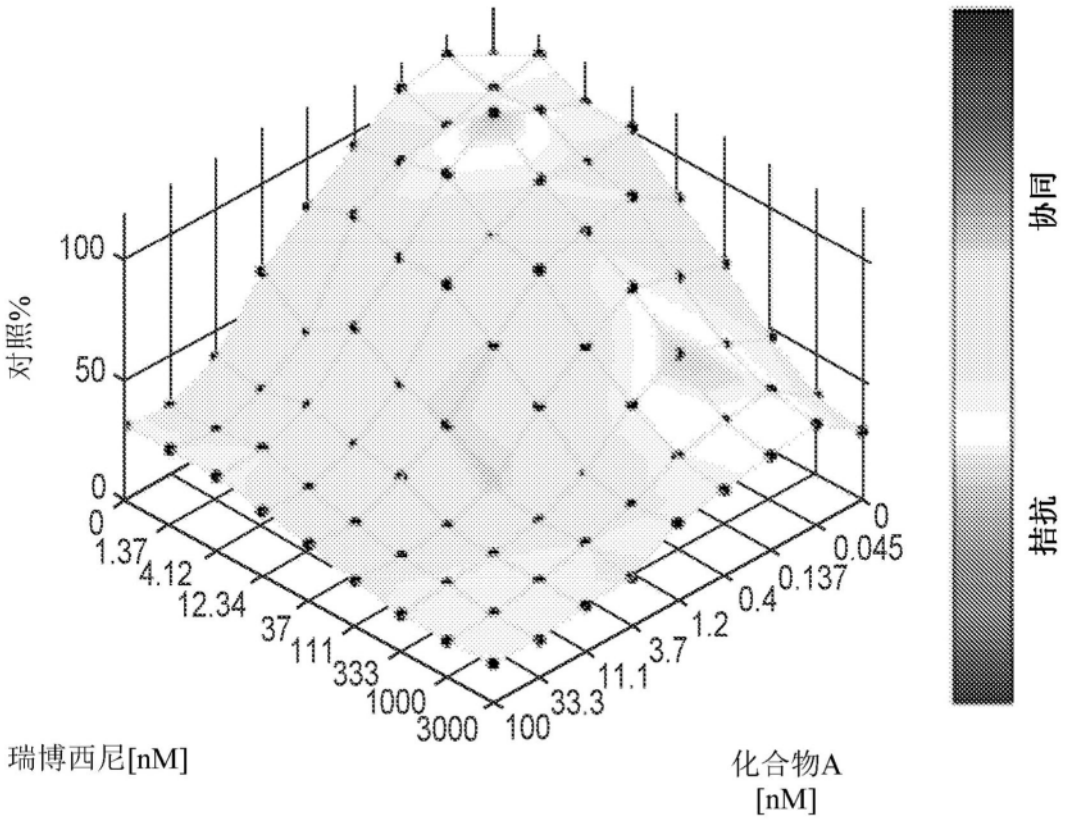

Bliss（独立）模型
对照%
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
瑞博西尼[nM]
0
0.045
0.137
0.4
1.2
3.7
11.1
33.3
100
化合物A
[nM]
协同
拮抗

图2J

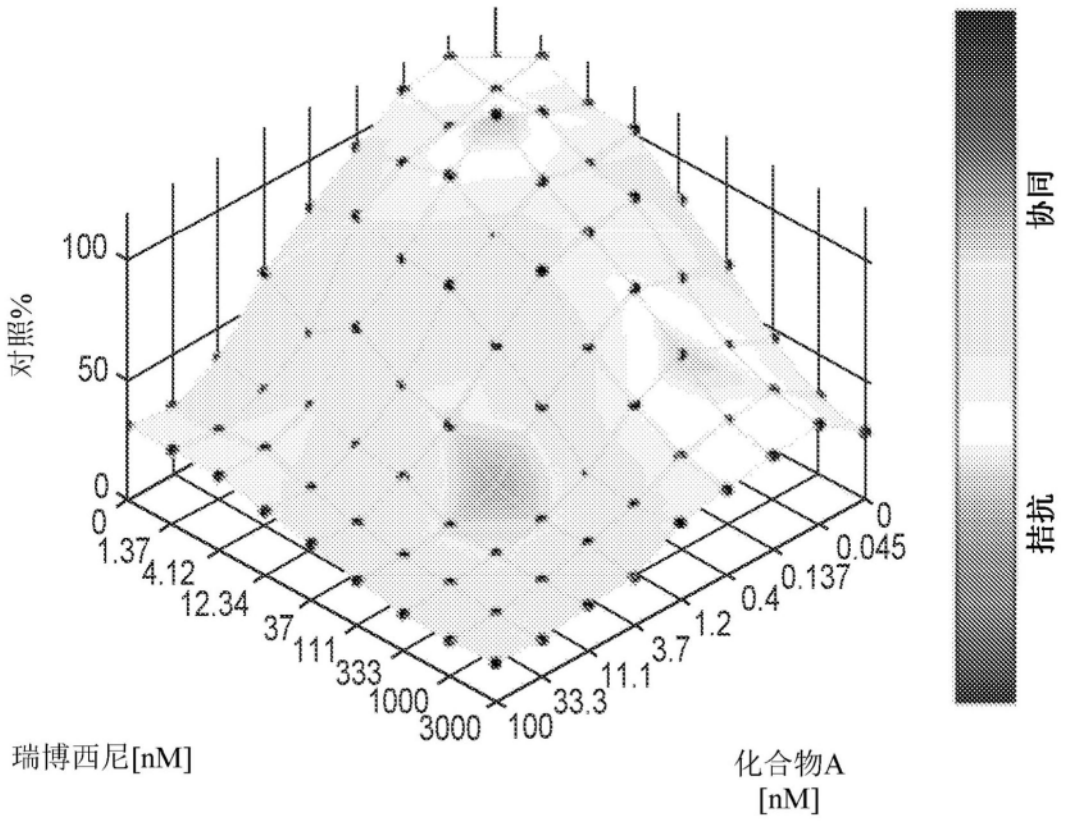

Loewe（加和性）模型
对照%
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
瑞博西尼[nM]
0
100
33.3
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
化合物A
[nM]
协同
拮抗

图2K

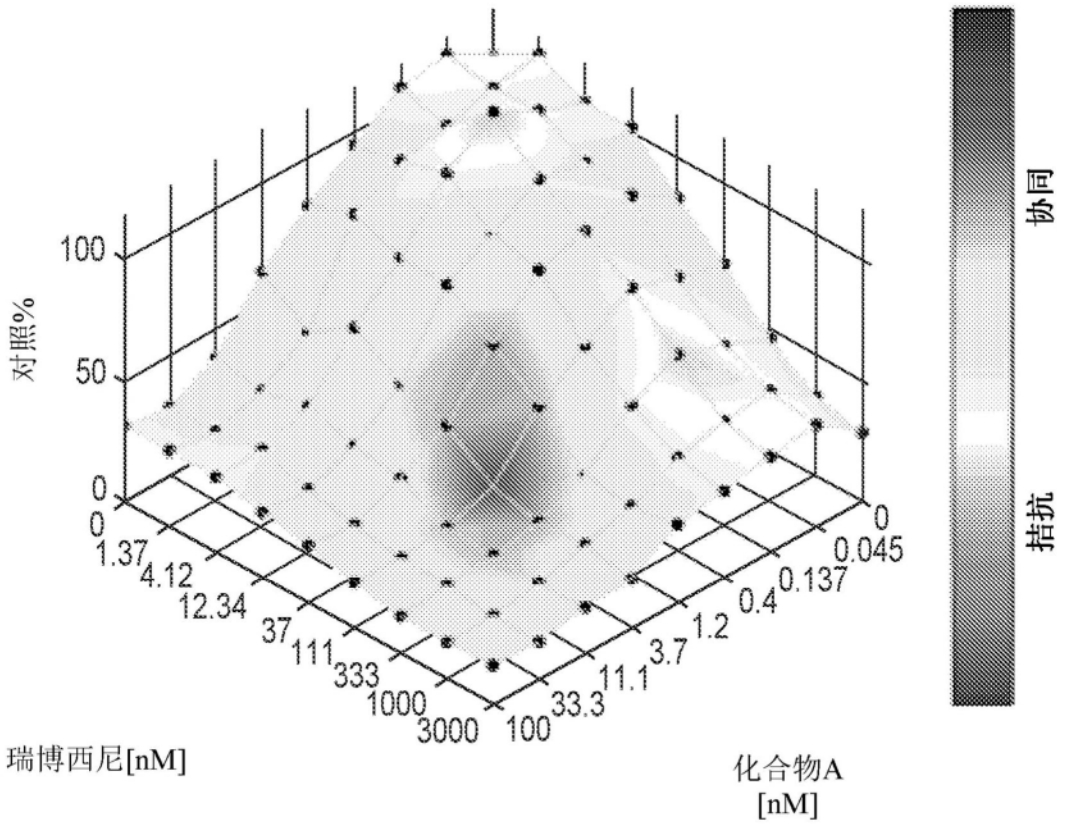

最高单一药剂（HSA）模型
对照%
100
50
0
0
1.37
4.12
12.34
37
111
333
1000
3000
瑞博西尼[nM]
0
100
33.3
11.1
3.7
1.2
0.4
0.137
0.045
化合物A
[nM]
协同
拮抗

图2L

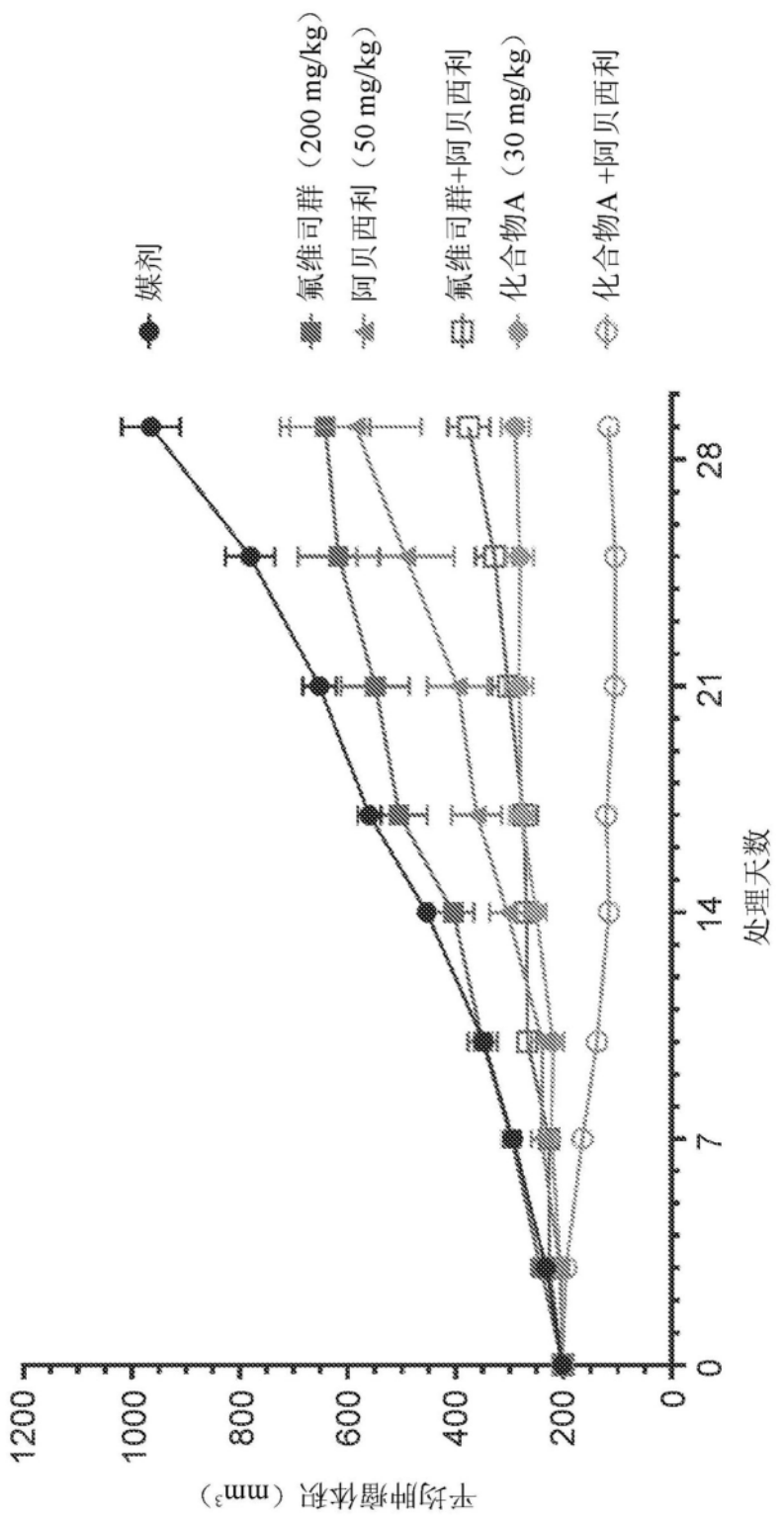

媒剂
氟维司群（200 mg/kg）
阿贝西利（50 mg/kg）
氟维司群+阿贝西利
化合物A（30 mg/kg）
化合物A +阿贝西利
平均肿瘤体积（mm³）
1200
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
处理天数

图3A

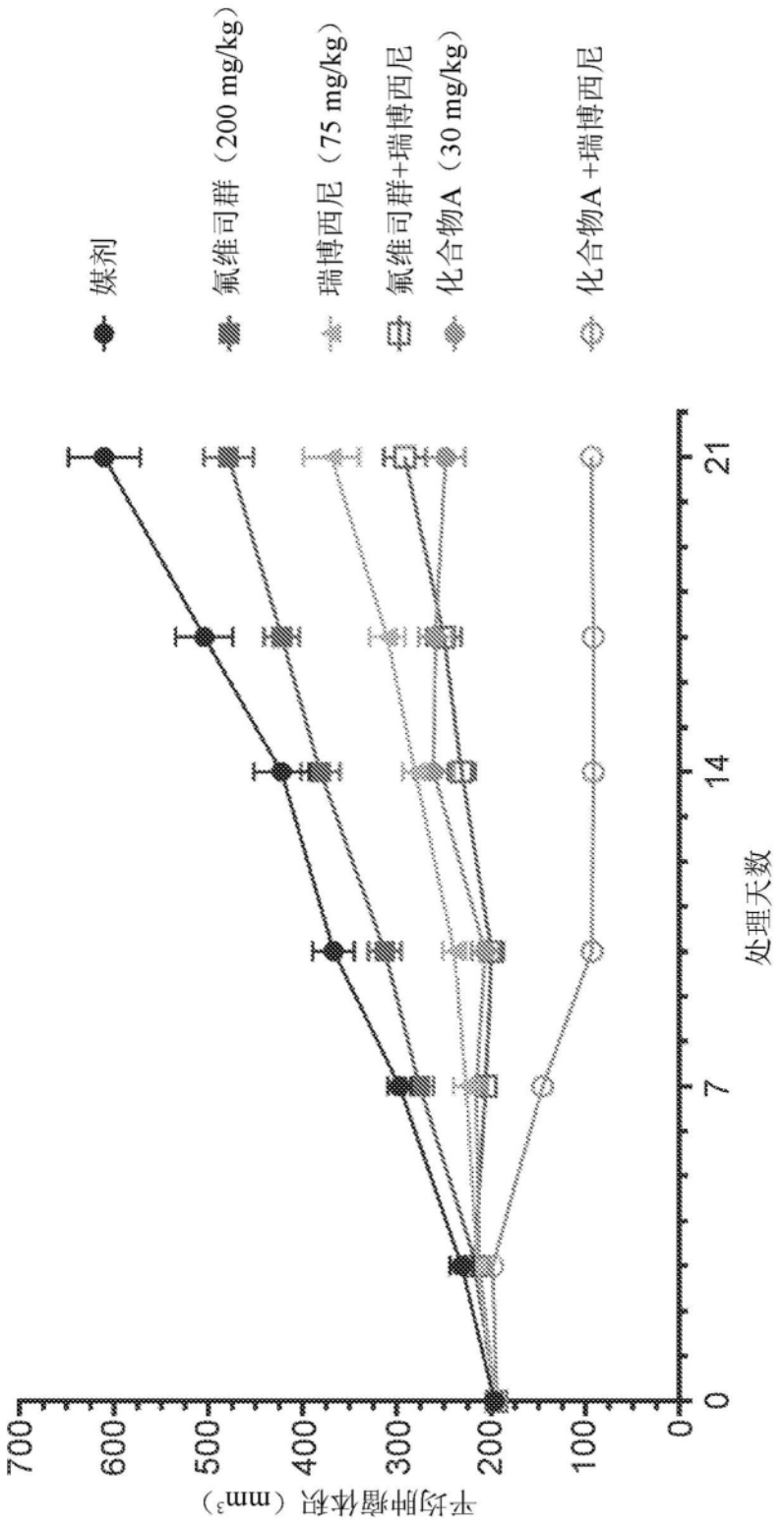

媒剂
氟维司群（200 mg/kg）
瑞博西尼（75 mg/kg）
氟维司群+瑞博西尼
化合物A（30 mg/kg）
化合物A +瑞博西尼
平均肿瘤体积（mm³）
700
600
500
400
300
200
100
0
0
7
14
21
处理天数

图3B

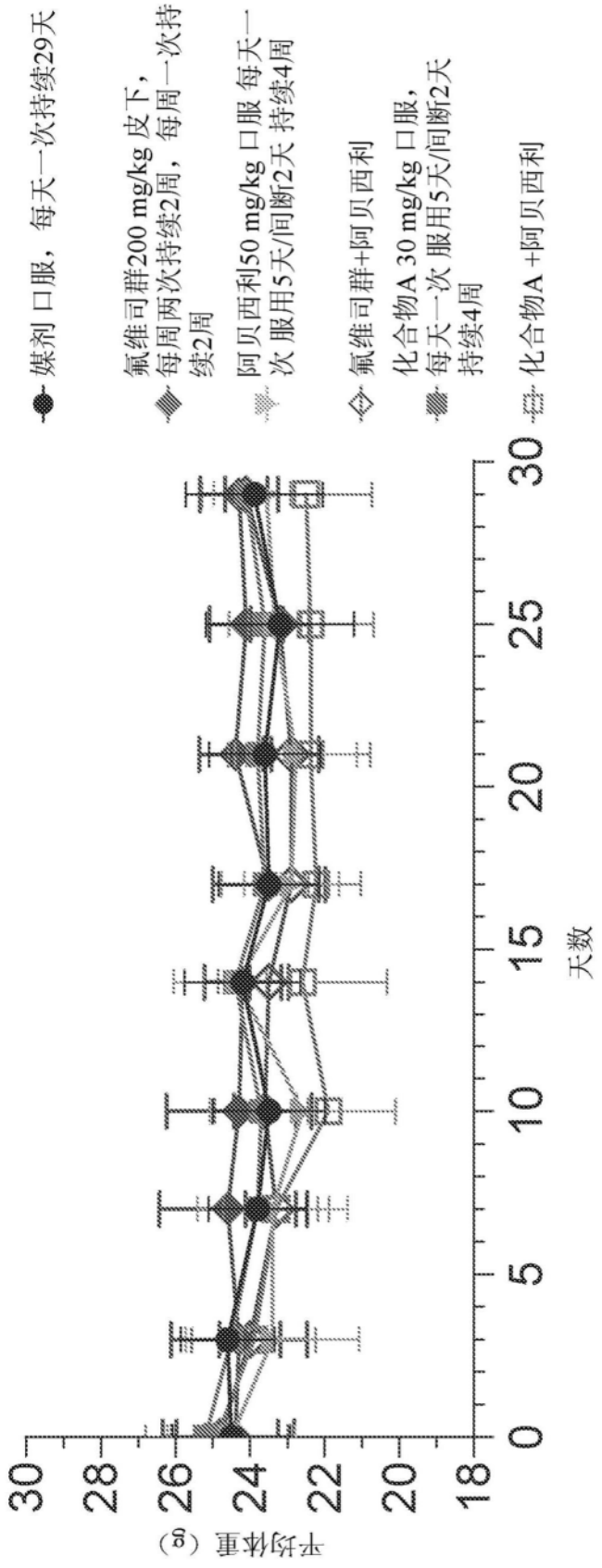

媒剂 口服，每天一次持续29天
氟维司群200 mg/kg 皮下，每周两次持续2周，每周一次持续2周
阿贝西利50 mg/kg 口服 每天一次 服用5天/间断2天 持续4周
氟维司群+阿贝西利
化合物A 30 mg/kg 口服，每天一次 服用5天/间断2天 持续4周
化合物A +阿贝西利
平均体重（g）
天数
30
28
26
24
22
20
18
0
5
10
15
20
25
30

图4A

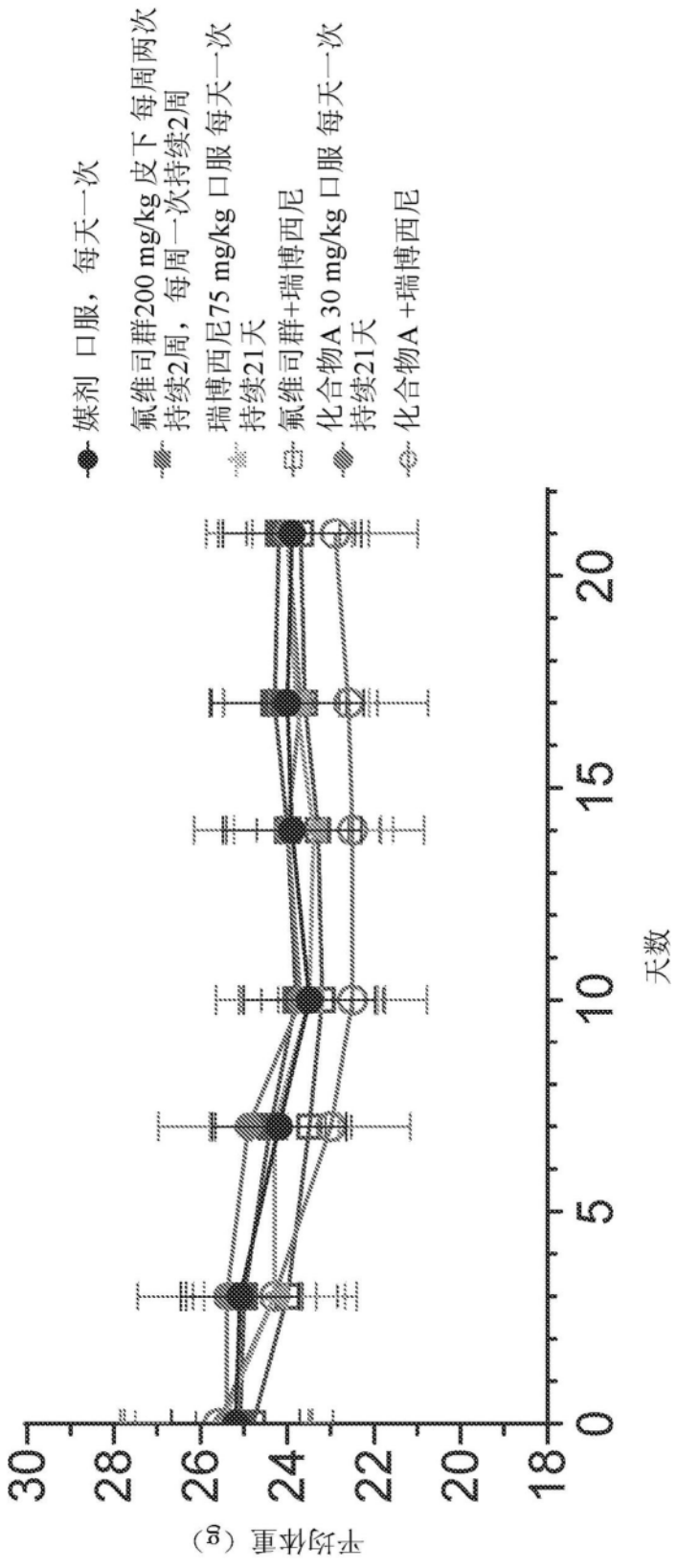

媒剂 口服，每天一次
氟维司群200 mg/kg 皮下 每周两次
持续2周，每周一次持续2周
瑞博西尼75 mg/kg 口服 每天一次
持续21天
氟维司群+瑞博西尼
化合物A 30 mg/kg 口服 每天一次
持续21天
化合物A +瑞博西尼
平均体重（g）
30
28
26
24
22
20
18
0
5
10
15
20
天数

图4B

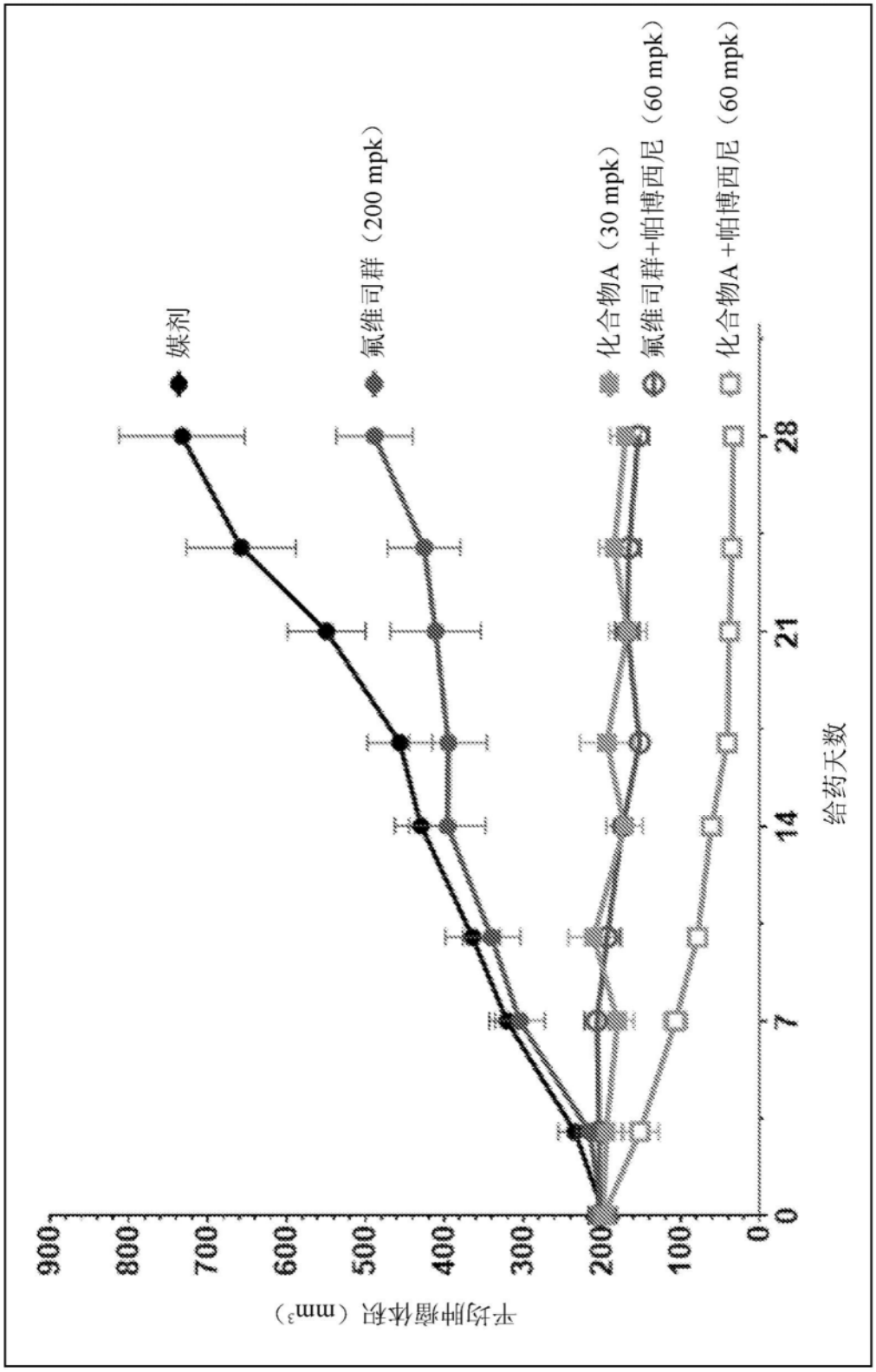

媒剂
氟维司群（200 mpk）
化合物A（30 mpk）
氟维司群+帕博西尼（60 mpk）
化合物A +帕博西尼（60 mpk）
平均肿瘤体积（mm³）
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
7
14
21
28
给药天数

图5