



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113840606 B

(45) 授权公告日 2024.08.30

(21) 申请号 202080035771.8

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.05.13

A61K 31/5377 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 39/00 (2006.01)

申请公布号 CN 113840606 A

A61K 45/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.12.24

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

REX KAREN ET AL. In vivo characterization of AMG 510—a potent and selective KRAS(G12C) covalent small molecule inhibitor in preclinical KRAS(G12C) cancer models.《CANCER RESEARCH》.2019,摘要.

62/847862 2019.05.14 US

62/867747 2019.06.27 US
LANMAN BRIAN A ET AL. Discovery of AMG 510, a first-in-human covalent inhibitor of KRAS(G12C) for the treatment of solid tumors.《CANCER RESEARCH》.2019,摘要.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.12
BETHANY HALFORD. "Amgen unveils its KRas covalent inhibitor AMG 510.《CHEMICAL NEWS》.2019,第4-4页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/032686 2020.05.13
Anonymous. NCT03600883: A Phase 1, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in Subjects With Solid Tumors W KRAS Mutation..《Clinicaltrials.gov》.2019,全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 李博

W02020/232130 EN 2020.11.19

权利要求书2页 说明书35页 附图19页

(73) 专利权人 美国安进公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·赫纳里 J·R·利普富德
V·J·西

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理人 罗文锋 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

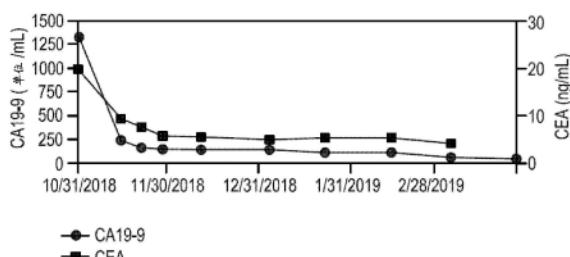
(54) 发明名称

给药KRAS抑制剂治疗癌症

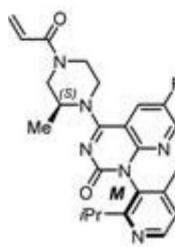
CA19-9 和 CEA 生物标志物

(57) 摘要

本文提供了向癌症受试者施用KRAS G12C抑制剂，即AMG-510的方法。CA19-9和CEA生物标志物。



1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗癌症的

药物中的用途： ，其中所述药物经配制成向所述受试者施用960mg的总每

日量的所述化合物，其中所述癌症是KRAS G12C突变的癌症，并且其中所述癌症是非小细胞肺癌、结直肠癌或胰腺癌。

2. 如权利要求1所述的用途，其中所述癌症是非小细胞肺癌。
3. 如权利要求1所述的用途，其中所述癌症是局部晚期或转移性的非小细胞肺癌。
4. 如权利要求1所述的用途，其中所述癌症是结直肠癌。
5. 如权利要求1所述的用途，其中所述癌症是胰腺癌。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述受试者在开始用所述化合物治疗之前已经经历了至少一种其他全身性癌症疗法。
7. 如权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述受试者已经经历了至少两种其他全身性癌症疗法。
8. 如权利要求1至5中任一项所述的用途，其中口服施用所述化合物。
9. 如权利要求1至5中任一项所述的用途，其中每日施用所述化合物一次。
10. 如权利要求1至5中任一项所述的用途，其中作为片剂施用所述化合物。
11. 如权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述治疗进一步包括向所述受试者施用化学治疗剂。
12. 如权利要求11所述的用途，其中所述化学治疗剂包含抗PD1抗体。
13. 如权利要求12所述的用途，其中所述抗PD1抗体是帕博利珠单抗、纳武单抗或AMG 404。
14. 如权利要求13所述的用途，其中所述抗PD1抗体是帕博利珠单抗。
15. 如权利要求13所述的用途，其中所述抗PD1抗体是AMG 404。
16. 如权利要求11所述的用途，其中所述化学治疗剂包含抗PDL1抗体。
17. 如权利要求16所述的用途，其中所述抗PDL1抗体是阿特利珠单抗、阿维鲁单抗或度伐鲁单抗。
18. 如权利要求17所述的用途，其中所述抗PDL1抗体是阿特利珠单抗。
19. 如权利要求11所述的用途，其中所述化学治疗剂包含MEK抑制剂。
20. 如权利要求19所述的用途，其中所述MEK抑制剂是曲美替尼、匹玛舍替、PD-325901、MEK162、TAK-733、GDC-0973或AZD8330。
21. 如权利要求20所述的用途，其中所述MEK抑制剂是曲美替尼。
22. 如权利要求11所述的用途，其中所述化学治疗剂包含CDK4/6抑制剂。
23. 如权利要求22所述的用途，其中所述CDK4/6抑制剂是阿贝西利或帕柏西利。
24. 如权利要求23所述的用途，其中所述CDK4/6抑制剂是帕柏西利。
25. 如权利要求11所述的用途，其中所述化学治疗剂包含PI3K抑制剂。

26. 如权利要求25所述的用途,其中所述PI3K抑制剂是AMG 511或布帕尼西。
27. 如权利要求11所述的用途,其中所述化学治疗剂包含培美曲塞。
28. 如权利要求11所述的用途,其中所述化学治疗剂包含卡铂。
29. 如权利要求27所述的用途,其中所述化学治疗剂包含卡铂。
30. 如权利要求11所述的用途,其中所述化学治疗剂包含5-氟尿嘧啶(5-FU)。
31. 如权利要求11所述的用途,其中所述化学治疗剂包含伊立替康。
32. 如权利要求30所述的用途,其中所述化学治疗剂包含伊立替康。
33. 如权利要求11所述的用途,其中所述化学治疗剂包含奥沙利铂。
34. 如权利要求30所述的用途,其中所述化学治疗剂包含奥沙利铂。
35. 如权利要求1至5和12至34中任一项所述的用途,其中所述化合物作为游离碱施用。

给药KRAS抑制剂治疗癌症

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年5月14日提交的美国临时申请号62/847,862和于2019年6月27日提交的美国临时申请号62/867,747的权益,这两个申请通过引用以其整体并入本文并且出于所有目的视为在此完全阐述。

背景技术

[0003] 胰腺癌、肺腺癌、结直肠癌、胆囊癌、甲状腺癌和胆管癌中通常可见KRAS基因突变。在约25%的NSCLC患者中也观察到了KRAS突变,并且一些研究已指明,KRAS突变在NSCLC患者中是负性预后因子。最近,已发现V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变在结直肠癌中导致对表皮生长因子受体(EGFR)靶向疗法的抗性;因此,在开具TKI疗法之前,KRAS的突变状态可提供重要信息。总体而言,需要用于胰腺癌、肺腺癌或结直肠癌患者的新的医学治疗,所述患者尤其是已被诊断为患有以KRAS突变表征的此类癌症的患者和包括化疗后发生疾病进展的患者。残基G12、G13和Q61的致癌性KRAS突变代表了实体恶性肿瘤中发现的最常见的RAS突变。最近已经证明,KRAS^{G12C}可以被共价小分子抑制剂靶向,所述抑制剂与邻近于开关II口袋(switch II pocket, SIIP)的突变半胱氨酸反应,将KRAS锁定在其非活性GDP结合状态。

[0004] KRAS是人类癌症中突变最频繁的癌基因,编码肿瘤中的关键信号转导蛋白。KRAS^{G12C}突变体带有半胱氨酸,已利用所述半胱氨酸来设计具有有前景的临床前活性的共价抑制剂。我们优化了一系列抑制剂,使其具有新颖的结合相互作用以及显著增强的效力和选择性。这些努力导致了AMG 510(在本文中也称为化合物A)的发现,AMG 510是临床开发的首个KRAS^{G12C}抑制剂。临床前AMG 510治疗可使KRAS p.G12C肿瘤消退,并且显著提高化疗和靶向药剂的抗肿瘤功效。在具有免疫能力(immune-competent)的小鼠中,AMG 510治疗产生促炎性肿瘤微环境,并与免疫检查点抑制组合产生持久治疗。治愈的小鼠排斥等基因KRAS p.G12D肿瘤的生长,这提示对共享抗原的适应性免疫。AMG 510在首次给药队列中展示了临床抗肿瘤活性的初步证据,代表了对缺乏有效治疗的患者的潜在变革性疗法。

[0005] KRAS癌蛋白是一种GTP酶,其是参与肿瘤细胞生长和存活的细胞内信号转导途径的重要介质。在正常细胞中,KRAS充当分子开关,在非活性GDP结合状态与活性GTP结合状态之间切换。加载GTP并激活KRAS的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)和GTP水解促进了这些状态之间的转换,GTP水解由GTP酶激活蛋白(GAP)催化以使KRAS失活。GTP与KRAS的结合促进了效应子的结合以触发信号转导途径,包括RAF-MEK-ERK(MAPK)途径。体细胞中KRAS的激活突变是癌症的标志并阻止GAP结合,从而稳定效应子结合并增强KRAS信号转导。患有KRAS突变肿瘤的患者具有显著更差的结局和更糟的预后。尽管几种MAPK途径蛋白(例如MEK、BRAF、EGFR)的抑制剂已获临床批准,适用于部分肿瘤类型,但迄今为止尚无对KRAS突变肿瘤具有选择性的临床分子。而且,由于缺乏临床功效,几种MAPK途径靶向疗法被禁止用于治疗KRAS突变肿瘤。此外,由于抑制了正常细胞中的MAPK信号转导,因此非肿瘤或非突变的选择性疗法可引入在靶(on-target)毒性。这可能限制了此类药剂与护理标准或免疫疗法组合使用

的效用。因此,对开发不引入对正常细胞的负担的肿瘤选择性疗法存在明显未满足的需求。

[0006] KRAS^{p.G12C}存在于约13%的肺腺癌、3%的结直肠癌和2%的其他实体瘤中。KRAS^{G12C}的突变半胱氨酸与非活性GDP结合形式的KRAS中存在的口袋(P2)相邻。P2和突变半胱氨酸的接近导致对共价抑制剂的广泛搜索。首次报道的对KRAS^{G12C}的亲电筛选最终鉴定出ARS-1620,其在临床前KRAS p.G12C模型中显示了体内功效。尽管亚瑞克西斯制药公司(Araxes Pharma)的ARS-1620是突变选择性KRAS抑制的概念验证的里程碑,但其被定位为临床前研究的工具化合物。我们鉴定了一系列新颖的基于丙烯酰胺的分子,这些分子利用了KRAS^{G12C}中以前未被利用的表面沟槽(surface groove),从而实质上提高了效力和选择性。大量的亲电筛选和基于结构的设计最终导致了AMG 510的发现,AMG 510是首个在人中进行临床测试的KRAS^{G12C}抑制剂(参见www.clinicaltrials.govNCT03600883)。在本文中,我们介绍了AMG 510令人信服的临床活性。

发明内容

[0007] 本文提供了治疗癌症的方法,所述方法包括给有需要的受试者施用每日剂量为180mg、360mg、720mg或960mg的化合物A。在各种情况下,每日剂量为180mg。在各种情况下,每日剂量为360mg。在各种情况下,每日剂量为720mg。在各种情况下,每日剂量为960mg。所述剂量可口服施用。所述剂量可以作为单日剂量施用。在各种情况下,向受试者施用化合物A至少一个月或至少三个月或至少六个月。

[0008] 在本文公开的方法中施用化合物的受试者患有癌症。癌症可以是实体瘤。癌症可以是KRAS G12C突变的癌症。在某些情况下,癌症是非小细胞肺癌。在某些情况下,癌症是结直肠癌。在某些情况下,癌症是胰腺癌。在各种情况下,受试者是在开始使用化合物A的疗法之前经历了至少一种(例如,至少两种)其他全身性癌症疗法的受试者。

[0009] 在各种情况下,施用化合物A至少一个月的受试者没有表现出任何与化合物A疗法相关的3级或4级不良事件。在某些情况下,在施用化合物A至少三个月后受试者没有表现出任何与化合物A疗法相关的3级或4级不良事件。在各种情况下,受试者在施用化合物A后表现出至少稳定的疾病。在某些情况下,受试者在施用化合物A后表现出至少部分应答。

[0010] 在各种情况下,本文公开的方法可以进一步包括化学治疗剂的施用。在某些情况下,化学治疗剂包含抗PD1抗体。在某些情况下,抗PD1抗体是帕博利珠单抗(Keytruda)、纳武单抗(Nivolumab)、AUNP-12、AMG 404或匹地利珠单抗(Pidilizumab)。在某些情况下,化学治疗剂包含抗PDL1抗体。在某些情况下,抗PDL1抗体是阿特利珠单抗(Atezolizumab)、MPDL3280A、阿维鲁单抗(Avelumab)或度伐鲁单抗(Durvalumab)。在某些情况下,化学治疗剂包含MEK抑制剂。在某些情况下,MEK抑制剂是曲美替尼、匹玛舍替(pimasertib)、PD-325901、MEK162、TAK-733、GDC-0973或AZD8330。在某些情况下,化学治疗剂包含CDK4/6抑制剂。在某些情况下,CDK4/6抑制剂包含阿贝西利或帕柏西利(palbociclib)。在某些情况下,化学治疗剂包含PI3K抑制剂。在某些情况下,PI3K抑制剂包含AMG 511或布帕尼西(buparlisib)。

附图说明

[0011] 在下面的图中,PD表示进展性疾病,PR表示部分应答,SD表示稳定性疾病。

[0012] 图1显示了在具有转移性结肠腺癌且以360mg的总日剂量施用化合物A的患者中CA 19-9和CAE生物标志物应答。

[0013] 图2显示了接受所示的各种总日剂量化合物A的九名NSCLC癌症患者的非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤应答,如通过每六周的放射照相扫描测量。

[0014] 图3显示了按以下总日剂量施用化合物A的NSCLC患者的应答和治疗持续时间:顶部四个柱(bar)960mg;接下来的六个柱720mg;下一个柱360mg;和底部三个柱180mg。

[0015] 图4显示了以如所示的不同总日剂量接受化合物A的CRC和其他实体瘤癌症患者的结直肠癌(CRC)和其他实体瘤的应答,如通过每六周的放射照相扫描测量。

[0016] 图5显示了按以下总日剂量施用了化合物A的CRC和其他实体瘤患者的应答和治疗持续时间:顶部两个柱960mg;接下来的五个柱720mg;接下来的七个柱360mg;和底部三个柱180mg。

[0017] 图6显示了化合物A在NSCLC患者中作为相比于基线的肿瘤负荷变化的功效。最右边柱上的上标“a”表示患者具有对靶病变的完全应答。上标“b”表示1名患者在第1次评估前因临床PD而中止研究,没有可用的基线后肿瘤负荷数据,因此未在图中显示。

[0018] 图7显示了化合物A在NSCLC患者中在应答出现时间和治疗持续时间方面的功效。图中的每个柱(总计23个柱)代表某位患者(N=23),所述患者接受特定的总日剂量(从图顶部开始计数,柱1-3(180mg)、柱4(360mg)、柱5-10(720mg)和柱11-23(960mg))。柱9的上标“a”表示该图是根据截至数据截止时从参与站点(participating site)接收的数据绘制的。这一患者(柱9)的治疗持续时间数据可能从研究站点丢失。

[0019] 图8显示了CRC患者无进展生存概率。

[0020] 图9显示了CRC患者的总生存概率。

[0021] 图10显示了CRC患者的相比于基线变化的肿瘤负担。

[0022] 图11显示了在所有四种剂量的化合物A(总日剂量180mg,360mg,720mg和960mg)下CRC患者的肿瘤负荷相比于基线随时间的变化。

[0023] 图12显示了图11所示CRC患者子集的肿瘤负荷相比于基线随时间的变化。具体地说,图12显示了每天给药180mg化合物A的患者。

[0024] 图13显示了图11所示CRC患者子集的肿瘤负荷相比于基线随时间的变化。具体地说,图13显示了每天给药360mg化合物A的患者。

[0025] 图14显示了图11所示CRC患者子集的肿瘤负荷相比于基线随时间的变化。具体地说,图14显示了每天给药720mg化合物A的患者。

[0026] 图15显示了图11所示CRC患者子集的肿瘤负荷相比于基线随时间的变化。具体地说,图15显示了每天给药960mg化合物A的患者。

[0027] 图16显示了给药化合物A的CRC患者的应答出现时间和随时间的治疗(从图顶部开始计数:柱1-4(720mg)、柱5-14(360mg)和柱15-17(180mg))。

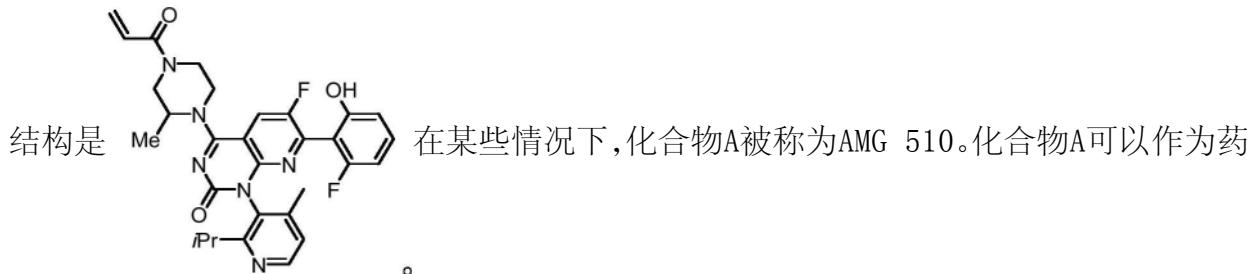
[0028] 图17显示了每天给药960mg化合物A的CRC患者的应答出现时间和随时间的治疗。

[0029] 图18显示了化合物A在患有NSCLC和CRC以外的晚期实体瘤的患者中作为相比于基线的肿瘤负荷变化的功效。某些柱上的上标“a”表示患者具有未确认的PR。在标记为PR的特定三个柱上的上标“b”表示一名阑尾癌患者接受720mg总日剂量的化合物A,并且另外两名患者(子宫内膜癌和黑色素瘤)每人接受960mg总日剂量的化合物A。

[0030] 图19显示了患有NSCLC和CRC以外的晚期实体瘤的患者的应答出现时间和随时间的治疗。

具体实施方式

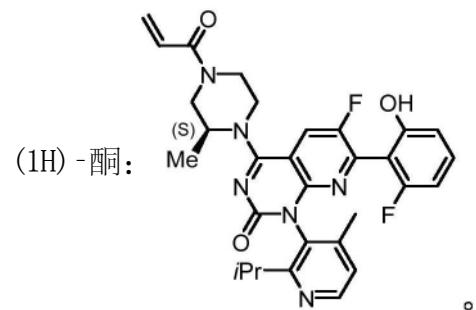
[0031] 本文提供了通过将化合物A施用给有需要的受试者来治疗癌症的方法。化合物A的



[0032] 经较重同位素,诸如氚,即²H取代可由于代谢稳定性较高,例如体内半衰期增加或剂量要求降低而提供某些治疗益处,且因此在一些情况下是优选的。

[0033] 用正电子发射同位素,诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中以检查底物受体占有率。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术制备同位素标记的结构(I)的化合物。如本文公开的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术来制备。

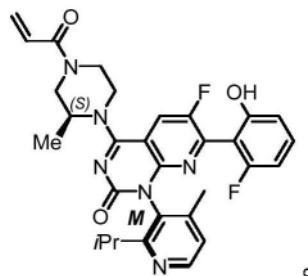
[0034] 化合物A可以作为立体异构体(即,仅原子的空间排布不同的异构体)存在,包括光学异构体和构象异构体(或构象体)。除非另有说明,否则当本文中提及时化合物A包括作为纯的单独立体异构体制备物和每一种的富集制备物的所有立体异构体、以及此类立体异构体的外消旋混合物以及可以根据本领域技术人员已知的方法分离的单独非对映异构体和对映异构体。在某些情况下,化合物A作为以下提供:4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2



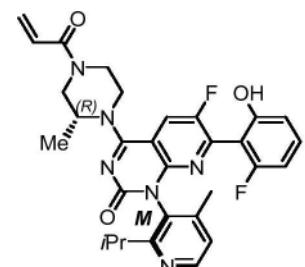
[0035] 化合物A可以作为阻转异构体存在,其是在由于与分子其他部分的空间相互作用,

围绕分子中单键的旋转被阻止或大大减慢时出现的构象立体异构体。除非另有说明,当本文中提及化合物A包括作为纯的单独阻转异构体制备物、每一种的富集制备物或者每一种的非特定混合物的所有阻转异构体。如果围绕单键的旋转势垒足够高,并且构象之间的互变足够缓慢,那么可以容许异构体种类的分离和分开。异构体种类的分离和分开通过熟知并且广为接受的符号“M”或“P”适当表示。在某些情况下,化合物A作为以下提供:4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮和M-阻转异构体:

3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮和M-阻转异构体: 在某些情况

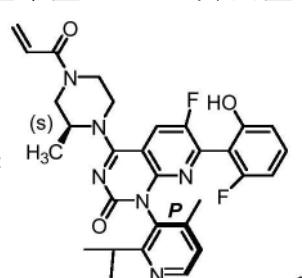


下,化合物A作为以下提供:4-((R)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮和M-阻转异构体:



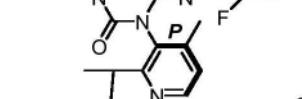
[0036] 在某些情况下,化合物A作为以下提供:4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-

酮和P-阻转异构体: 在某些情况下,化合物A作为以下提供:4-((R)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮和P-阻转异构体:



丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-

基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮和P-阻转异构体: 在某些情况下,



化合物A作为上述异构体的混合物提供。

[0037] 化合物A可以如先前报道来制备,例如通常如WO 2018/119183中公开的或具体如WO 2018/217651中公开的。

[0038] 化合物A可以作为其药学上可接受的盐提供。药学上可接受的盐的预期实例包括

碱加成盐和酸加成盐。药学上可接受的碱加成盐可以用金属或胺(例如碱金属和碱土金属或有机胺)来形成。化合物的药学上可接受的盐也可以用药学上可接受的阳离子来制备。适合的药学上可接受的阳离子是本领域技术人员所熟知的并且包括碱金属阳离子、碱土金属阳离子、铵阳离子和季铵阳离子。碳酸盐或碳酸氢盐也是可能的。用作阳离子的金属的实例是钠、钾、镁、铵、钙或三价铁等。适合的胺的实例包括异丙胺、三甲胺、组氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因。药学上可接受的酸加成盐包括无机酸盐或有机酸盐。适合的酸盐的实例包括盐酸盐、甲酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、硝酸盐、磷酸盐。其他适合的药学上可接受的盐是本领域技术人员所熟知的并且包括例如甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸或扁桃酸、盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸的盐；与有机羧酸、磺酸、硫代酸或膦酸或N-取代的氨基磺酸，例如乙酸、三氟乙酸(TFA)、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、草酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、扑酸、烟酸或异烟酸的盐；以及与氨基酸，例如在自然界中参与蛋白质合成的20种 α 氨基酸，例如谷氨酸或天冬氨酸的盐，以及与苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙烷1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、萘2-磺酸、萘1,5-二磺酸、2-磷酸甘油酸或3-磷酸甘油酸、葡萄糖6-磷酸、N-环己基氨基磺酸(用于环己氨基磺酸盐的形成)的盐，或与其他酸性有机化合物，例如抗坏血酸的盐。

[0039] 可以将化合物A与药学上可接受的赋形剂组合以提供药物配制品(也可互换地称为组合物)。赋形剂可以是稀释剂或载体。适合药物配制品可以由技术人员根据施用途径及所需剂量决定。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],1435-712(第18版,宾夕法尼亚州伊斯顿市马克出版公司(Mack Publishing Co),1990)。配制品可以影响所施用的药剂的物理状态、稳定性、体内释放速率及体内清除速率。取决于施用途径,可以根据体重、体表面积或器官大小来计算适合剂量。本领域普通技术人员在不进行过度实验的情况下,尤其根据本文所公开的剂量信息和测定以及可通过动物或人类临床试验获得的药代动力学数据,以常规方式做出确定适当治疗剂量所需的计算的进一步精化。短语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指在施用至动物或人类时不产生不良反应、过敏反应或其他不利反应的分子实体和组合物。如本文所用,“药学上可接受的”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类赋形剂用于药学活性物质的使用是本领域所熟知的。除非任何常规介质或试剂与治疗组合物不相容,否则考虑将其用于治疗组合物中。还可以将补充性活性成分掺入组合物中。在示例性实施方案中,配制品可以包含玉米糖浆固体、高油酸红花油、椰子油、大豆油、L-亮氨酸、磷酸三钙、L-酪氨酸、L-脯氨酸、乙酸L-赖氨酸、DATEM(乳化剂)、L-谷氨酰胺、L-缬氨酸、磷酸氢二钾、L-异亮氨酸、L-精氨酸、L-丙氨酸、甘氨酸、L-天冬酰胺一水合物、L-丝氨酸、柠檬酸钾、L-苏氨酸、柠檬酸钠、氯化镁、L-组氨酸、L-甲硫氨酸、抗坏血酸、碳酸钙、L-谷氨酸、L-胱氨酸二盐酸盐、L-色氨酸、L-天冬氨酸、氯化胆碱、牛磺酸、m-肌醇、硫酸亚铁、抗坏血酸棕榈酸酯、硫酸锌、L-肉碱、 α -生育酚乙酸酯、氯化钠、烟酰胺、混合生育酚、泛酸钙、硫酸酮、氯化硫胺素盐酸盐、维生素A棕榈酸酯、硫酸锰、核黄素、盐酸吡哆辛、叶酸、 β -胡萝卜素、碘化钾、叶绿醌、生物素、硒酸钠、氯化铬、钼酸钠、维生素D3和氰钴胺。

[0040] 含有化合物A的药物组合物能以常规方式来制造,例如通过常规混合、溶解、造粒、

糖衣丸制备、磨细、乳化、囊封、捕集或冻干方法。适当的配制品取决于所选的施用途径。

[0041] 对于口服施用,可以通过将化合物A与本领域熟知的药学上可接受的赋形剂(例如载体)组合来容易地配制适合的组合物。此类赋形剂和载体使得能将化合物A配制为片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,以供要治疗的患者口服摄食。用于口服使用的药物制剂可以通过以下方式来获得:向化合物A添加固体赋形剂,任选地研磨所得混合物,并且在添加适合的辅助剂(如果需要)后加工颗粒混合物,获得片剂或糖衣丸核心。适合的赋形剂包括例如填充剂和纤维素制剂。如果需要,可以添加崩解剂。用于各种类型的配制品的药学上可接受的成分是熟知的,并且可以是例如用于各种配制品类型的粘合剂(例如,天然或合成聚合物)、润滑剂、表面活性剂、甜味剂和矫味剂、包衣材料、防腐剂、染料、增稠剂、辅助剂、抗微生物剂、抗氧化剂和载体。

[0042] 在口服施用治疗有效量的化合物A时,组合物典型地呈固体(例如,片剂、胶囊、丸剂、粉末或糖锭)或液体配制品(例如,水性悬浮液、溶液、酏剂或糖浆)的形式。在一个实施方案中,将治疗有效量的化合物A(例如960mg)以片剂或多个片剂(例如8x 120mg片剂)的形式口服施用。

[0043] 在以片剂形式施用时,组合物可以另外含有功能性固体和/或固体载体,例如明胶或辅助剂。片剂、胶囊和粉末可以含有约1%至约95%化合物A,并且优选地约15%至约90%化合物A。

[0044] 在以液体或悬浮液形式施用时,可以添加功能性液体和/或液体载体,例如水、石油或动物或植物来源的油。组合物的液体形式可以进一步含有生理盐水溶液、糖醇溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇。在以液体或悬浮液形式施用时,组合物可以含有以重量计约0.5%至约90%化合物A,并且优选地约1%至约50%化合物A。在预期的一个实施方案中,液体载体是非水性的或基本上非水性的。对于以液体形式施用,组合物可以作为快速溶解的固体配制品来供应,用于在即将施用前溶解或悬浮。

[0045] 在通过静脉内、经皮肤或皮下注射施用治疗有效量的化合物A时,组合物呈无热原、肠胃外可接受的水溶液的形式。此类肠胃外可接受的溶液的制备应充分考虑pH、等渗性、稳定性等并且是在本领域技术范围的。除了化合物A以外,用于静脉内、经皮肤或皮下注射的优选组合物通常含有等渗媒介物。此类组合物可以经制备用于作为游离碱或药理学上可接受的盐于水中的与表面活性剂(例如羟丙基纤维素)适当混合的溶液来施用。还可以在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中以及在油中制备分散液。在普通的储存和使用条件下,这些制剂可以任选地含有防腐剂以防止微生物生长。

[0046] 可注射组合物可以包括无菌水性溶液、悬浮液或分散液,以及用于临时制备无菌可注射溶液、悬浮液或分散液的无菌粉末。在所有实施方案中,所述形式必须是无菌的,并且流动性必须达到存在易可注射性的程度。其必须在制造和储存条件下稳定,并且必须通过任选地包括防腐剂来抵抗微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适合的混合物、以及植物油。在预期的一些实施方案中,载体是非水性的或基本上非水性的。适当流动性可以例如通过以下方式来保持:通过使用包衣,例如卵磷脂;在分散液的实施方案中通过保持化合物的所需粒径;以及通过使用表面活性剂。对微生物作用的防止可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来实现,例如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等。在许多实施

方案中,包括等渗剂(例如,糖或氯化钠)将是优选的。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中使用吸收延迟剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0047] 无菌可注射溶液是通过将化合物A以所要求的量与不同的以上列举的其他成分(根据需要)合并在适当的溶剂中,随后进行过滤灭菌来制备的。通常,分散液通过以下方式来制备:将各种经灭菌活性成分掺入无菌媒介物中,所述媒介物含有基础分散介质和来自上文所列举的那些的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的实施方案中,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分加来自其预先经无菌过滤的溶液的任何所需的其他成分的粉末。

[0048] 还可以制备缓慢释放或持续释放配制品,以实现在胃肠道中与体液接触的化合物A的受控释放,并且在血浆中提供基本上恒定且有效的活性化合物水平。例如,可以通过溶解、扩散和离子交换中的一种或多种来控制释放。另外,缓慢释放方法可以通过胃肠道内的可饱和途径或限制途径促进吸收。例如,出于这个目的,可以将化合物包埋于生物可降解聚合物、水溶性聚合物或二者的混合物以及任选地适合的表面活性剂的聚合物基质中。在这种情况下,包埋可以意指在聚合物基质中掺入微粒。还通过经由已知的分散液或乳液包衣技术囊封经分散的微粒或经乳化的微滴来获得受控释放配制品。

[0049] 对于通过吸入施用,化合物A以气溶胶喷雾呈递的形式从加压包装或雾化器使用适合的推进剂来递送。在加压气溶胶的实施方案中,可以通过提供阀来确定剂量单位,以递送经计量的量。用于吸入器或吹入器中的例如明胶的胶囊和药筒可以经配制含有化合物与适合的粉末基质(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0050] 化合物A可以经配制用于通过注射(例如,通过推注或连续输注)肠胃外施用。注射用配制品能以单位剂量型(例如,于安瓿中或于多剂量容器中)呈现,并添加有防腐剂。组合物可以采取例如以下等形式:于油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液,并且可以含有配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0051] 用于肠胃外施用的药物配制品包括化合物A的呈水溶性形式的水溶液。另外,可以将悬浮液制备为适当的油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射悬浮液可以含有提高悬浮液粘度的物质。任选地,悬浮液还可以含有适合的稳定剂或提高化合物A的溶解度并允许制备高度浓缩的溶液的试剂。可替代地,本发明组合物可以呈粉末形式以供在使用前用适合的媒介物(例如,无菌无热原水)构造。

[0052] 化合物A还可以配制于直肠组合物中,例如栓剂或滞留型灌肠剂(例如,含有常规栓剂基质)。除了先前所述的配制品以外,可以将化合物A配制为储库制剂。此类长效配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,化合物A可以用适合的聚合材料或疏水材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或作为微溶衍生物(例如,作为微溶盐)来配制。

[0053] 特别地,化合物A能以含有赋形剂(例如淀粉或乳糖)的片剂的形式,或单独地或与赋形剂混合地以胶囊或珠囊(ovule),或以含有矫味剂或着色剂的酏剂或悬浮液的形式,口服、经颊或舌下施用。此类液体制剂可以用药学上可接受的添加剂(例如悬浮剂)来制备。还可以肠胃外注射化合物A,例如静脉内、肌内、皮下或冠状动脉内。对于肠胃外施用,化合物最佳地以无菌水溶液的形式来使用,所述无菌水溶液可以含有其他物质,例如盐或糖醇(例如甘露醇)或葡萄糖,以使溶液与血液等渗。

[0054] 对于兽用,化合物A根据常规兽医实践作为适合地可接受的配制品来施用。兽医可以容易地确定对于特定动物最适合的给药方案和施用途径。

[0055] 在一些实施方案中,可以将用于使用化合物A(单独的或与传统地用于治疗KRAS相关障碍的另一种药剂或干预组合)治疗KRAS相关障碍的所有所需组分包装至试剂盒中。具体地,本公开提供了用于疾病的治疗干预的试剂盒,所述试剂盒包含经包装的成套药物,其包括化合物A以及用于制备所述药物的可递送形式的缓冲液和其他组分;和/或用于递送此类药物的装置;和/或用于与化合物A的组合疗法中的任何药剂;和/或与药物一起包装的疾病治疗说明书。说明书可以固定于任何可触摸介质中,例如印刷纸张、或计算机可读取的磁性或光学介质、或参考远程计算机数据源(例如可通过互联网访问的万维网)的说明书。

[0056] “治疗有效量”意指有效治疗或预防所治疗受试者的已有症状的发展或减轻已有症状的量。尤其根据本文所提供的详细公开,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。通常,“治疗有效剂量”是指导致实现所需效果的化合物A的量。例如,与对照相比,治疗有效量的化合物A将KRAS活性降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

[0057] “治疗有效量”意指有效治疗或预防所治疗受试者的已有症状的发展或减轻已有症状的量。尤其根据本文所提供的详细公开,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。通常,“治疗有效剂量”是指导致实现所需效果的化合物的量。例如,在一个优选实施方案中,与对照相比,治疗有效量的本文所公开的化合物将KRAS活性降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

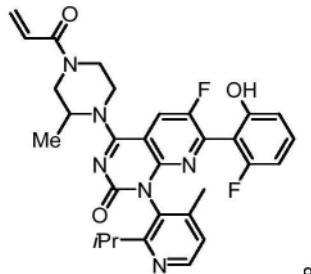
[0058] 虽然个体需求不同,但化合物的有效量的最佳范围的确定是在本领域技术范围的。对于在本文所鉴别的病症和障碍的治愈性或预防性治疗中施用至人类而言,例如,本公开的化合物的典型剂量可以是约0.05mg/kg/天至约50mg/kg/天,例如至少0.05mg/kg、至少0.08mg/kg、至少0.1mg/kg、至少0.2mg/kg、至少0.3mg/kg、至少0.4mg/kg或至少0.5mg/kg,并且优选地50mg/kg或更少、40mg/kg或更少、30mg/kg或更少、20mg/kg或更少或10mg/kg或更少,例如,其可以是约2.5mg/天($0.5\text{mg/kg} \times 5\text{kg}$)至约5000mg/天($50\text{mg/kg} \times 100\text{kg}$)。例如,化合物的剂量可以是约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.07mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.09mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约1mg/kg/天至约10mg/kg/天、约1mg/kg/天至约5mg/kg/天、约1mg/kg/天至约3mg/kg/天、约1mg/kg/天至约960mg/天、约20mg/天至约720mg/天、约3mg/天至约500mg/天、约5mg/天至约360mg/天、约10mg/天至约100mg/天、约3mg/天至约10mg/天、约100mg/天至约250mg/天。此类剂量能以单一剂量来施用,或者可以将其分为多个剂量。

[0059] 在具体的实施方案中,将化合物A每天一次口服施用给有需要的受试者。在一些情况下,向受试者施用的总每日量是180mg、360mg、720mg或960mg。在某些情况下,所施用的化合物A的总每日量是180mg。在某些情况下,所施用的化合物A的总每日量是360mg。在某些情况下,所施用的化合物A的总每日量是720mg。在某些情况下,所施用的化合物A的总每日量是960mg。在某些情况下,化合物A以分开的日剂量施用,如每天两次、三次、四次、五次或六

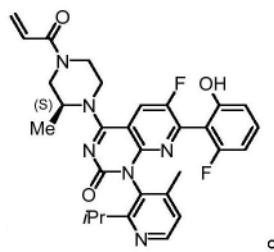
次。

[0060] 实施方案

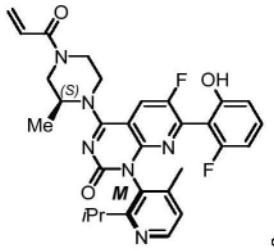
[0061] 在第一实施方案中,本公开提供了治疗癌症的方法,所述方法包括以180mg、360mg、720mg或960mg的日剂量向有需要的受试者施用化合物A,其中化合物A具有以下结构



[0062] 在第2实施方案中,本公开提供了如实施方案1所述的方法,其中化合物A具有结构



[0063] 在第3实施方案中,本公开提供了如实施方案1所述的方法,其中化合物A具有结构



[0064] 在第4实施方案中,本公开提供了如实施方案1、2或3中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

[0065] 在第5实施方案中,本公开提供了如实施方案1、2、3或4中任一项所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

[0066] 在第6实施方案中,本公开提供了如实施方案1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌。

[0067] 在第7实施方案中,本公开提供了如实施方案1-4中任一项所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

[0068] 在第8实施方案中,本公开提供了如实施方案1至7中任一项所述的方法,其中所述癌症是KRAS G12C突变的癌症。

[0069] 在第9实施方案中,本公司提供了如实施方案1至8中任一项所述的方法,其中所述受试者在开始化合物A疗法之前已经经历了至少一种其他全身性癌症疗法。

[0070] 在第10实施方案中,本公开提供了如实施方案9所述的方法,其中所述受试者经历了至少两种其他全身性癌症疗法。

[0071] 在第11实施方案中,本公开提供了如实施方案1至9中任一项所述的方法,其中化

合物A经口服施用。

[0072] 在第12实施方案中,本公开提供了如实施方案1至11中任一项所述的方法,其中所述化合物A以单个日剂量施用。

[0073] 在第13实施方案中,本公开提供了如实施方案1至12中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用化合物A至少1个月后没有表现出与化合物A疗法相关的任何3级或4级不良事件。

[0074] 在第14实施方案中,本公开提供了如实施方案13所述的方法,其中所述受试者在施用化合物A至少3个月后没有表现出与化合物A疗法相关的任何3级或4级不良事件。

[0075] 在第15实施方式中,本公开提供了如实施方案1至14中任一项所述的方法,其中所述化合物A的剂量是180mg。

[0076] 在第16实施方案中,本公开提供了如实施方案1-14中任一项所述的方法,其中化合物A的剂量是360mg。

[0077] 在第17实施方式中,本公开提供了如实施方案1至14中任一项所述的方法,其中化合物A的剂量是720mg。

[0078] 在第18实施方案中,本公开提供了如实施方案1-14中任一项所述的方法,其中化合物A的剂量是960mg。

[0079] 在第19实施方案中,本公开提供了如实施方案1至18中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用化合物A至少一个月。

[0080] 在第20实施方案中,本公开提供了如实施方案1至18中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用化合物A至少三个月。

[0081] 在第21实施方案中,本公开提供了如实施方案1至18中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用化合物A至少六个月。

[0082] 在第22实施方案中,本公开提供了如实施方案19至21中任一项所述的方法,其中所述受试者至少表现出稳定性疾病(SD)。

[0083] 在第23实施方案中,本公开提供了如实施方案22所述的方法,其中所述受试者至少表现出部分应答(PR)。

[0084] 在第24实施方案中,本公开提供了如实施方案1至23中任一项所述的方法,其中所述受试者没有表现出剂量限制性毒性(DLT)。

[0085] 在第25实施方案中,本公开提供了如实施方案1至24中任一项所述的方法,其中化合物A为M阻转异构体(M atropisomer)。

[0086] 在第26实施方案中,本公开提供了如实施方案1至25中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用化学治疗剂。

[0087] 在第27实施方案中,本公开提供了如实施方案24所述的方法,其中所述化学治疗剂包含抗PD1抗体。

[0088] 在第28实施方案中,本公开提供了如实施方案25所述的方法,其中所述抗PD1抗体是帕博利珠单抗(Keytruda)、纳武单抗、AUNP-12、AMG 404或匹地利珠单抗。

[0089] 在第29实施方案中,本公开提供了如实施方案26所述的方法,其中所述化学治疗剂包含抗PDL1抗体。

[0090] 在第30实施方案中,本公开提供了如实施方案29所述的方法,其中所述抗PDL1抗

体是阿特利珠单抗、MPDL3280A、阿维鲁单抗或度伐鲁单抗。

[0091] 在第31实施方案中,本公开提供了如实施方案26所述的方法,其中所述化学治疗剂包含MEK抑制剂。

[0092] 在第32实施方案中,本公开提供了如实施方案31所述的方法,其中所述MEK抑制剂是曲美替尼、匹玛舍替、PD-325901、MEK162、TAK-733、GDC-0973或AZD8330。

[0093] 在第33实施方案中,本公开提供了如实施方案26所述的方法,其中所述化学治疗剂包含CDK4/6抑制剂。

[0094] 在第34实施方案中,本公开提供了如实施方案33所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂包含阿贝西利或帕博西利。

[0095] 在第35实施方案中,本公开提供了如实施方案26所述的方法,其中所述化学治疗剂包含PI3K抑制剂。

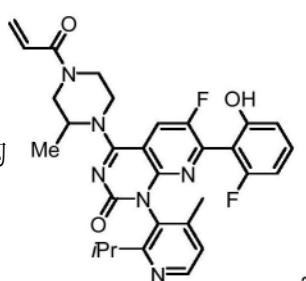
[0096] 在第36实施方案中,本公开提供了如实施方案35所述的方法,其中所述PI3K抑制剂包含AMG 511或布帕尼西。

[0097] 在第37实施方案中,本公开提供了如实施方案22所述的方法,其中所述稳定性疾病既未充分缩减以符合PR,也未充分增加以符合PD。

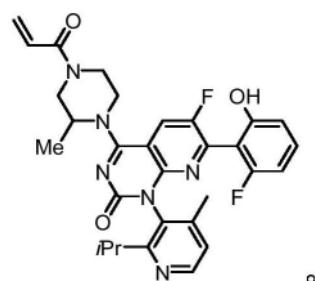
[0098] 在第38实施方案中,本公开提供了如实施方案23所述的方法,其中所述部分应答是靶病变直径的总和至少降低30%。

[0099] 在可替代的第一实施方案中,本公开提供了日剂量180mg、360mg、720mg或960mg的

化合物A,用于治疗癌症,其中化合物A具有以下结构



[0100] 在另一个可替代的第一实施方案中,本公开提供了日剂量180mg、360mg、720mg或960mg的化合物A在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中化合物A具有以下结构



[0101] 化合物A的使用方法

[0102] 在本文公开的方法的实施方案中,以公开的剂量向受试者施用化合物A至少一个月、至少六个星期、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月或至少六个月。

[0103] 在本文公开的方法的一些实施方案中,以公开的剂量每天至少一次(QD)向受试者口服施用化合物A。

[0104] 在本文公开的方法的一些实施方案中,以公开的剂量每天至少两次(BID)向受试者口服施用化合物A。

[0105] 本公开提供了抑制RAS介导的细胞信号转导的方法,所述方法包括使细胞与有效量的化合物A接触。可以通过本领域已知的多种方法来评估和证明对RAS介导的信号转导的抑制。非限制性实例包括显示(a) RAS的GTP酶活性降低;(b) GTP结合亲和力降低或GDP结合亲和力增加;(c) GTP的 K_{off} 增加或GDP的 K_{off} 减少;(d) RAS途径中的下游信号转导分子水平的降低,例如pMEK、pERK或pAKT水平的降低;和/或(e) RAS复合物与下游信号转导分子的结合减少,所述下游信号转导分子包括但不限于Raf。可以利用试剂盒和市售测定来确定上述项中的一种或多种。

[0106] 本公开还提供了使用本公开的化合物A或药物组合物治疗疾病病症的方法,这些疾病病症包括但不限于受累于G12C KRAS、HRAS或NRAS突变的病症(例如,癌症)。

[0107] 在一些实施方案中,提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文公开的化合物A。在一些实施方案中,癌症是由KRAS、HRAS或NRAS G12C突变介导的。在各种实施方案中,癌症是胰腺癌、结直肠癌或肺癌(例如,非小细胞肺癌(局部晚期或转移性))。在一些实施方案中,癌症是胆囊癌、甲状腺癌和胆管癌。

[0108] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的受试者的障碍的方法,其中所述方法包括确定受试者是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突变,以及如果确定受试者具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突变,那么向受试者施用治疗有效剂量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0109] 所公开化合物抑制非锚定依赖性细胞生长,并且因此具有抑制肿瘤转移的潜力。因此,本公开的另一个实施方案提供了抑制肿瘤转移的方法,所述方法包括施用有效量的化合物A。

[0110] 还已经在血液恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中鉴别出KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。因此,某些实施方案涉及将化合物A(例如,呈药物组合物形式)施用至需要治疗血液恶性肿瘤的患者。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。例如,化合物A可以用于治疗例如以下疾病:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)和/或其他白血病。在其他实施方案中,化合物A可用于治疗淋巴瘤,例如所有亚型的霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在各个实施方案中,化合物A可用于治疗浆细胞恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症。

[0111] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突变可以通过评估编码KRAS、HRAS或NRAS蛋白的核苷酸序列,通过评估KRAS、HRAS或NRAS蛋白的氨基酸序列,或通过评估推定的KRAS、HRAS或NRAS突变体蛋白的特征来进行。野生型人类KRAS、HRAS或NRAS的序列是本领域已知的(例如,登录号NP203524)。

[0112] 检测KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链式反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变体等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率熔解测定和微阵列分析。在一些实施方案中,通过实时PCR针对G12C KRAS、HRAS或NRAS突变评估样品。在实时PCR中,使用对KRAS、HRAS或NRAS G12C突变具特异性的荧光探针。在突变存在时,探针结合并检测到荧光。在一些实施方案

中,使用KRAS、HRAS或NRAS基因中的特定区域(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法来鉴别KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。这种技术将鉴别所测序区域中所有可能的突变。

[0113] 用于检测KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于使用对突变体蛋白质具特异性的结合剂(例如,抗体)检测KRAS、HRAS或NRAS突变体、蛋白质电泳和蛋白质印迹法、以及直接肽测序。

[0114] 用于确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突变的方法可以使用多种样品。在一些实施方案中,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些实施方案中,样品是新鲜肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品是冷冻肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品是福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些实施方案中,样品是循环肿瘤细胞(CTC)样品。在一些实施方案中,样品经处理成细胞裂解物。在一些实施方案中,样品经处理成DNA或RNA。

[0115] 本公开还涉及治疗哺乳动物的过度增生障碍的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗患有癌症的受试者,所述癌症是例如急性髓样白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干细胞神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎瘤、生殖细胞瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性骨髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤、额外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、嘴唇和口腔癌(oral cavity cancer)、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、转移性鳞状颈癌伴隐匿性原发灶、中线癌、口癌症(mouth cancer)、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、脊髓发育不良型/骨髓增生型肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口癌(oral cancer)、嘴唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状腺旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、涎腺癌、皮肤癌、胃(stomach/gastric)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、滋养细胞瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱发的癌症。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗非癌性过度增生障碍,例如皮肤良性增生(例如,银屑病)、再狭窄或前列腺良性增生(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0116] 在一些实施方案中,治疗方法涉及治疗肺癌,这些方法包括向有需要的受试者施用有效量的化合物A(或包含所述化合物的药物组合物)。在某些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在一些实施方案中,肺癌是小细胞肺癌。可用所公开化合物治疗的其他肺癌包括但不限于腺癌、类癌瘤和未分化癌。

[0117] 本公开进一步提供了调节G12C突变体KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法,这是通过使所述蛋白与有效量的化合物A接触来进行。调节可以是抑制或激活蛋白质活性。在一些实施方案中,本公开提供了通过使G12C突变体KRAS、HRAS或NRAS蛋白质与有效量的化合物A在溶液中接触来抑制蛋白质活性的方法。在一些实施方案中,本公开提供了通过接触表达目的蛋白质的细胞、组织或器官来抑制G12C突变体KRAS、HRAS或NRAS蛋白质活性的方法。在一些实施方案中,本公开提供了在包括但不限于啮齿动物和哺乳动物(例如,人类)的受试者中通过向所述受试者施用有效量的化合物A来抑制蛋白质活性的方法。在一些实施方案中,调节百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,抑制百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0118] 在一些实施方案中,本公开提供了通过使细胞与一定量的化合物A接触来抑制所述细胞中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,所述量足以抑制所述细胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施方案中,本公开提供了通过使组织与一定量的化合物A接触来抑制所述组织中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,所述量足以抑制所述组织中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施方案中,本公开提供了通过使生物体与一定量的化合物A接触来抑制所述生物体中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,所述量足以抑制所述生物体中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施方案中,本公开提供了通过使动物与一定量的化合物A接触来抑制所述动物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,所述量足以抑制所述动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施方案中,本公开提供了通过使哺乳动物与一定量的化合物A接触来抑制所述哺乳动物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,所述量足以抑制所述哺乳动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施方案中,本公开提供了通过使人类与一定量的化合物A接触来抑制所述人类中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,所述量足以抑制所述人类中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。本公开提供了治疗需要这种治疗的受试者的由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介导的方法。

[0119] 受试者选择和治疗结果

[0120] 在一些实施方案中,在所公开的方法中用化合物A治疗的受试者是已经经历了至少一种或多种先前的全身性癌症疗法的受试者(例如,化合物A是二线或三线疗法)。在一些实施方案中,在所公开的方法中用化合物A治疗的受试者是在至少一种先前的全身性癌症疗法之后疾病进展的受试者(即化合物A是二线疗法)。在一些实施方案中,在所公开的方法中用化合物A治疗的受试者是在至少两种先前的全身性癌症疗法之后疾病进展的受试者(即化合物A是三线疗法)。先前的全身性癌症疗法可以是任何经监管机构(例如FDA或EMA)批准为治疗给定癌症类型和阶段的疗法。在某些情况下,先前的全身性癌症疗法是未经监管机构批准但正在进行临床试验的癌症疗法。如果受试者已经进行了先前的全身性癌症疗法,在某些情况下,在开始本文所公开的化合物A的疗法之前,受试者已经至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月或至少六个月没有进行任何全身性癌症疗法。

[0121] 在一些实施方案中,所述受试者将表现出病理学证明的局部晚期或转移性恶性肿瘤,其具有通过分子检测鉴定的KRASp.G12C突变。所述突变应在登记入组前经中心测试确认。

[0122] 在一些实施方案中,对于NSCLC,受试者可以在接受AMG 510(化合物A)之前接受基于铂的组合疗法和/或靶向疗法(即,如果分子检测已经鉴定出EGFR、ALK或原癌基因酪氨酸蛋白激酶ROS[ROS1]中的突变或程序性死亡配体[PD-L1]表达)。

[0123] 在一些实施方案中,受试者中的NSCLC在接受抗PD1或抗PD-L1免疫疗法(除非禁忌)和/或基于铂的的组合化疗和靶向疗法(如果鉴定出可作用的致癌驱动突变[即EGFR、ALK和ROS1])之后必须已经进展。受试者必须已经接受不超过3个先前的疗法线。

[0124] 在结直肠癌(CRC)的一些实施方案中,在转移情况下受试者必须接受至少2个先前的全身性方案。对于那些患有MSI-H肿瘤的CRC受试者,如果他们在临幊上能够接受抑制剂,并且这些药剂中的1种在该地区或国家被批准用于所述适应症,则先前的全身性方案中的至少1个必须是用纳武单抗或帕博利珠单抗治疗。

[0125] 在一些实施方案中,受试者的CRC必须在接受氟嘧啶和奥沙利铂和伊立替康后进展。对于那些患有MSI-H肿瘤的CRC受试者,如果他们在临幊上能够接受抑制剂,并且这些药剂中的1种在该地区或国家被批准用于所述适应症,则先前的全身性方案中的至少1个必须包括抗PD1疗法。

[0126] 在一些实施方案中,对于除NSCLC或CRC之外的晚期实体瘤类型,受试者必须已经接受过至少一种不能耐受的或不符合已知提供临床益处的可用疗法的先前全身性疗法。

[0127] 在一些实施方案中,可以任选地将化合物A的剂量与食物一起(例如食用标准化的高脂肪、高卡路里膳食)或者在空腹状态(无食物或液体(除了水) ≥ 10 小时)施用给受试者。在一个实施方案中,化合物A的剂量(例如每天一次960mg)与食物一起或不与食物一起施用。

[0128] 在疗法过程中监测接受疗法的受试者的不良事件(AE)。与治疗相关的AE是与治疗药物相关的AE。治疗期出现的AE是受试者在疗法开始前不存在的且在治疗过程中发生的AE。在某些情况下,治疗期出现的AE与治疗本身无关或被怀疑与治疗本身无关。AE的特征在于五个级别之一:1级为轻度AE;2级为中度AE;3级为严重AE;4级为危及生命或致残的AE;5级为AE相关死亡。在某些情况下,受试者没有表现出任何与治疗相关的3级AE。在某些情况下,受试者没有表现出任何3级AE。在某些情况下,受试者没有表现出任何与治疗相关的4级AE。在某些情况下,受试者没有表现出任何4级AE。在各种情况下,受试者在施用化合物A至少一个月或至少三个月后没有表现出与治疗相关的3级或4级AE。

[0129] 在各种情况下,在本文公开的方法中用化合物A治疗的受试者在施用的剂量下不表现出任何剂量限制性毒性(DLT)。DLT是在化合物A的第一个治疗周期(第1天至第21天)中发生的符合以下列出的标准的任何AE,其中不能排除与药物的关系。AE的分级是基于CTCAE 5.0版中提供的指南。用于DLT评估的AE:

[0130] 血液学毒性:发热性中性粒细胞减少;中性粒细胞减少性感染;4级中性粒细胞减少; ≥ 3 级血小板减少 >7 天;3级血小板减少伴 ≥ 2 级出血;4级血小板减少;4级贫血

[0131] 非血液学毒性 ≥ 4 级,呕吐或腹泻;尽管有最佳医疗支持,但3级腹泻或3级呕吐持续多于3天;尽管有最佳的医疗支持,但 ≥ 3 级恶心持续3天或多于3天;任何其他 ≥ 3 级AE

[0132] 在各种情况下,所公开的方法的受试者表现出对疗法的应答。在某些情况下,由于施用化合物A,所述受试者至少表现出稳定性疾病(SD)。在某些情况下,由于施用化合物A,所述受试者至少表现出部分应答(PR)。通过RECIST 1.1定义的标准(例如,Eisenhauer等

人,EurJCancer[欧洲癌症杂志],45:228-247(2009)中所讨论的)评估受试者的应答。完全应答(CR)是所有靶病变消失,并且任何病理淋巴结短轴降低到少于10mm。部分应答(PR)是以基线直径总和为参考,靶病变直径总和至少减少30%。进展性疾病是指以研究中的最小总和(如果基线总和是研究中的最小总和,则包括基线总和)为参考,靶病变直径总和至少增加20%,并且除了20%的相对增加之外,还必须有至少5mm的绝对增加。稳定性疾病既未充分缩减以符合PR,也未充分增加以符合PD。受控的疾病状态是患者可以在表现出稳定性疾病和部分应答之间交替的情况。肿瘤大小可以通过放射照相扫描来测量。

[0133] 组合疗法

[0134] 本公开还提供了用于组合疗法的方法,其中将已知调节其他途径、或相同途径的其他组分、或甚至靶标酶的重叠集合的药剂与化合物A或其药学上可接受的盐组合使用。一方面,此类疗法包括但不限于本文所公开的化合物A与化学治疗剂的组合以提供协同或累加的治疗作用。

[0135] 许多化学治疗剂是本领域目前已知的,并且可以与化合物A组合使用。在一些实施方案中,化学治疗剂选自由以下组成的组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗激素剂、血管发生抑制剂和抗雄激素剂。非限制性实例是化学治疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子,例如**Gleevec®**(甲磺酸伊马替尼)、**Kyprolis®**(卡非佐米(carfilzomib))、**Velcade®**(硼替佐米)、**Casodex**(比卡鲁胺)、**Iressa®**(吉非替尼)、**Venclexta™**(维纳妥拉)和**Adriamycin™**(多柔比星)以及多种化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷基化剂,例如噻替派和环磷酰胺(Cytoxan™);烷基磺酸酯,例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,例如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺(methylamelamine),包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramide)和三羟甲基蜜胺(trimethylololomelamine);氮芥,例如苯丁酸氮芥、蔡氮芥、氯环磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸甲氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,例如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素,例如阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡柔比星(carabacin)、洋红霉素、嗜癌菌素(carzinophilin)、**Casodex™**、色霉素、更生霉素、道诺霉素、地托比星、6-重氨基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星、链黑菌素、链脲霉素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢药,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,例如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如安西他滨(azacitidine)、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷,雄激素例如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺药,例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,例如亚叶酸

(frolinic acid)；醋葡醛内酯(aceglatone)；醛磷酰胺糖昔(aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid;)；安吖啶(amsacrine)；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依达曲沙(edatraxate)；地磷酰胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鸟氨酸(elfomithine)；依利醋铵(elliptinium acetate)；依托格鲁(etoglucid)；硝酸镓(gallium nitrate)；羟基脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidamine)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌达醇(mopidamol)；硝氨丙吖啶(nitracrine)；喷司他汀(pentostatin)；苯胺氮芥(phenanmet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基酰肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK；丙亚胺(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；锗螺胺(spirogermanium)；细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亚胺醌(triaziquine)；2,2',2"-三氯三乙胺；乌拉坦(urethan)；长春地辛(vindesine)；达卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴卫矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加赛特辛(gacytosine)；阿拉伯糖昔("Ara-C")；环磷酰胺；噻替派；紫杉烷(taxane)，例如紫杉醇(paclitaxel)及多西他赛(docetaxel)；视黄酸(retinoic acid)；埃斯波霉素(esperamicin)；卡培他滨(capecitabine)；以及上述任何一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0136] 作为适合的化学治疗性细胞调理剂还包括用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂，例如抗雌激素剂，包括例如他莫昔芬(NolvadexTM)、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮和托瑞米芬(法乐通)；和抗雄激素剂，例如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；吉西他滨(gemcitabine)；6-硫鸟嘌呤；巯嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，例如顺铂和卡铂；长春碱(vinblastine)；铂；依托泊苷(etoposide)(VP-16)；异环磷酰胺；丝裂霉素C；米托蒽醌(mitoxantrone)；长春新碱(vincristine)；长春瑞滨(vinorelbine)；诺维本(navelbine)；诺安托(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道诺霉素(daunomycin)；氨基蝶呤；希罗达(xeloda)；伊班膦酸盐(ibandronate)；喜树碱-11(CPT-11)；拓朴异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。

[0137] 化合物A可以与通常开具的抗癌药物组合使用，抗癌药物是例如Herceptin[®]、Avastin[®]、Erbitux[®]、Rituxan[®]、Taxol[®]、Arimidex[®]、

Taxotere[®]、ABVD、阿维金(AVICINE)、阿巴伏单抗(Abagovomab)、吖啶羧酰胺(Acridine carboxamide)、阿德木单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素、阿法雷丁(Alpharadin)、阿瓦昔地(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲、氨萘非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药、抗肿瘤发生草药(Antitumorogenic herbs)、阿帕兹醌(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、巯唑嘌呤(Azathioprine)、贝洛替康(Belotecan)、苯达莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考达(Biricodar)、伯斯塔利辛(Brostallicin)、苔藓抑素(Bryostatin)、丁硫氨酸亚砜胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化学疗法)、花萼海绵诱癌素(Calyculin)、细胞周期非特异性抗肿瘤剂、二氯乙酸、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依

诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、铁锈醇(Ferruginol)、氟罗德辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化学治疗方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚并咔唑(Indolocarbazole)、伊罗夫文(Irofulven)、拉尼喹达(Laniquidar)、拉洛他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈达铂(Nedaplatin)、奥拉帕尼(Olaparib)、沃塔紫杉醇(Ortataxel)、PAC-1、Pawpaw、匹杉琼(Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德(Resiquimod)、鲁比特康(Rubitecan)、SN-38、盐孢菌酰胺A(Salinosporamide A)、沙帕他滨(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦马豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利喹达(Tariquidar)、优福定(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他赛(Tesetaxel)、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacicabine)、乌拉莫司汀(Uramustine)、瓦帝莫泽(Vadimezan)、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126或唑喹达(Zosuquidar)。

[0138] 预期将化合物A与化学治疗剂在共同疗法中使用,所述化学治疗剂是抗肿瘤剂,例如醋孟南(acemannan)、阿柔比星、阿地白介素、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吖啶、阿那格雷、阿那曲唑、ANCER、安西司亭(ancestim)、阿加来必(ARGLABIN)、三氧化二砷、BAM 002(诺夫洛斯公司(Novelos))、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、溴尿苷、卡培他滨、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈滨、克霉唑、阿糖胞昔十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate)、DA 3030(Dong-A)、达克珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生、地拉卓(dilazep)、多西他赛、二十二醇、度骨化醇(doxercalciferol)、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隐亭、卡莫司汀、阿糖胞昔、氟尿嘧啶、HIT双氯酚酸、干扰素- α 、道诺霉素、多柔比星、维甲酸、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟、表柔比星、红细胞生成素 β 、磷酸依托泊苷、依西美坦、依昔舒林(exisulind)、法倍唑、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺、磷酸氟达拉滨、福美司坦(formestane)、福莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奥替拉西(oteracil)/替加氟组合、格莱克滨(glycopine)、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺素、人类胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸、伊达比星、咪喹莫特、干扰素- α 、干扰素- α -天然干扰素- α -2、干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -N1、干扰素- α -_{n3}、干扰素alfacon-1、干扰素 α 、天然干扰素 β 、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 γ 、天然干扰素 γ -1a、干扰素 γ -1b、白介素-1 β 、碘苄胍、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(养乐多集团(Yakult))、来氟米特、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖、来曲唑、白细胞 α 干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛铂、氯尼达明、洛伐他汀、马索罗酚、美拉胂醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、错配双链RNA、米托胍腙、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林、纳洛酮+喷他佐辛、那托司亭(nartograstim)、奈达铂、尼鲁米特(nilutamide)、那可丁、新颖红细胞生成刺激蛋白、NSC 631570奥曲肽、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇、帕米膦酸(pamidronic acid)、

培门冬酶、聚乙二醇干扰素- α -2b、木聚硫钠(pentosanpolysulfate sodium)、喷司他丁、毕西巴尼(picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素- α -2a、卟吩姆钠、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯伯门特(rasburiembodiment)、羟乙膦酸铼(Re 186)、RII维甲酰酚胺(RII retinamide)、利妥昔单抗、罗莫肽、来昔决南钐(153Sm) (samarium (153Sm) lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃、索布佐生、索纳明(sonermin)、氯化锶-89、苏拉明、他索那明(tasonermin)、他扎罗汀、替加氟、替莫泊芬.temoporfin)、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺、胸腺法新、促甲状腺素 α 、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)-碘131、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、肿瘤坏死因子 α (天然)、乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山(Maruyama)疫苗、黑色素瘤裂解物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬、长春瑞滨、维鲁利秦(VIRULIZIN)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸；阿巴瑞克(abarelix)；AE 941(依特纳公司(Aeterna))、氨莫司汀(ambamustine)、反义寡核苷酸、bcl-2(珍塔公司(Genta))、APC 8015(丹德里昂公司(Dendreon))、西妥昔单抗、地西他滨(decitabine)、德氨鲁米特(dexaminoogluthethimide)、地吖醒、EL 532(义隆公司(Elan))、EM 800(英杜里奇公司(Endorecherche))、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬维A铵(fenretinide)、非格司亭SD01(美商安进公司(Amgen))、氟维司群、加洛他滨、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因疗法(伟科公司(Vical))、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组胺二盐酸盐、替伊莫单抗、伊洛马司他、IM 862(兴创公司(Cytran))、白介素-2、艾波昔芬(iproxifene)、LDI200(米克豪公司(Milkhaus))、来立司亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA 125Mab(巴米拉公司(Biomira))、癌症Mab(日本制药发展公司(JapanPharmaceutical Development))、HER-2和Fc Mab(梅达拉公司(Medarex))、独特型105AD7 Mab(CRC技术公司(CRC Technology))、独特型CEAMAb(特里莱公司(Trilex))、LYM-1-碘131Mab(特尼克隆公司(Technicclone))、多态性上皮粘液素-钇90MAb(安特索玛公司(Antisoma))、马立司他(marimastat)、美诺立尔、米妥莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MX 6(高德美公司(Galderma))、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞、泊非霉素(porfirromycin)、普马司他(prinomastat)、RL 0903(夏尔公司(Shire))、鲁吡替康、沙铂(satraplatin)、苯乙酸钠、斯帕磷酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR制药公司(SR Pharma))、SU 5416(苏根公司(SUGEN))、TA 077(田边公司(Tanabe))、四硫钼酸盐、厚果糖松草碱(thaliblastine)、血小板生成素、本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、癌症疫苗(巴米拉公司)、黑色素瘤疫苗(纽约大学(NewYorkUniversity))、黑色素瘤疫苗(斯隆-凯特琳研究所(Sloan Kettering Institute))、黑色素瘤肿瘤裂解物疫苗(纽约医学院(NewYorkMedical College))、病毒黑色素瘤细胞裂解物疫苗(皇家纽卡斯尔医院(Royal Newcastle Hospital))或伐司朴达(valsopdar)。

[0139] 化合物A可与作为PD1抑制剂、PDL1抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂或CDK4/6抑制剂的化学治疗剂组合使用。

[0140] 本公开的KRAS^{G12C}抑制剂可以与MEK抑制剂组合使用。可以在本公开的组合中使用的特定的MEK抑制剂包括PD-325901、曲美替尼、匹玛舍替、MEK162[也称为比美替尼]、TAK-733、GDC-0973和AZD8330。可以在本公开的组合中与KRAS^{G12C}抑制剂一起使用的特定MEK抑

制剂是曲美替尼(商品名: Mekinist[®], 可购自诺华制药公司(Novartis Pharmaceuticals Corp.))。另一种特定的MEK抑制剂是N-(((2R)-2,3-二羟丙基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺,也称为AMG 1009089、1009089或PD-325901。可用于本公开的组合中的另一种特定的MEK抑制剂包括考比替尼(cobimetinib)。在某些情况下,MEK抑制剂是CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886、ARRY-438162或PD-325901。

[0141] 在另一方面,化合物A可以与一种或多种作为磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)途径中的蛋白质的抑制剂的药剂组合使用。PI3K途径中的蛋白质实例包括PI3K、mTOR和PKB(也称为Akt或AKT)。PI3K蛋白以若干种同种型存在,包括 α 、 β 、 δ 或 γ 。预期PI3K抑制剂可以对一种或多种同种型具有选择性。选择性是指所述化合物与其他同种型相比更多地抑制一种或多种同种型。选择性是本领域技术人员熟知的概念,并且可以用熟知的体外或基于细胞的活性测定法进行测量。优选的选择性包括对一种或多种同种型的选择性为对其他同种型的选择性的大于2倍,优选10倍,或更优选100倍。在一方面,可与化合物A组合使用的PI3K抑制剂是PI3K α 选择性抑制剂。在另一方面,化合物是PI3K δ 选择性抑制剂。在又另一方面,化合物是PI3K β 选择性抑制剂。

[0142] 可与化合物A组合使用的PI3K抑制剂的实例包括以下中公开的那些:PCT公开申请号WO 2010/151791;PCT公开申请号WO 2010/151737;PCT公开申请号WO 2010/151735;PCT公开申请号WO 2010151740;PCT公开申请号WO 2008/118455;PCT公开申请号WO 2008/118454;PCT公开申请号WO 2008/118468;美国公开申请号US 20100331293;美国公开申请号US 20100331306;美国公开申请号US 20090023761;美国公开申请号US 20090030002;美国公开申请号US 20090137581;美国公开申请号US 2009/0054405;美国公开申请号U.S.2009/0163489;美国公开申请号US 2010/0273764;美国公开申请号U.S.2011/0092504;或PCT公开申请号WO 2010/108074。

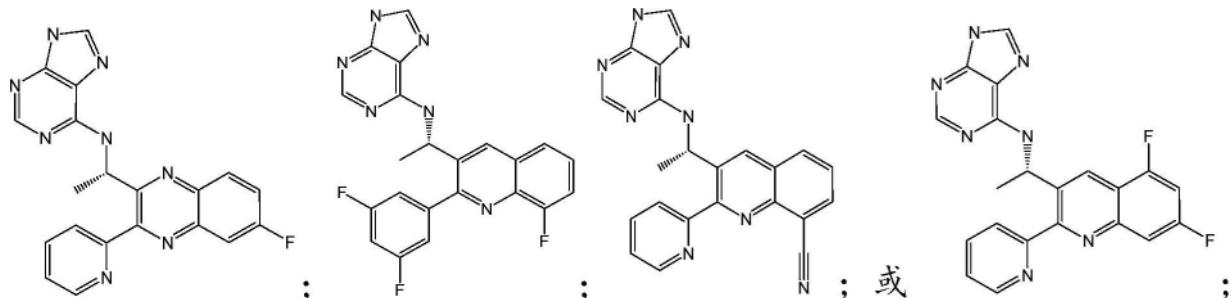
[0143] 特别地,PI3K抑制剂包括但不限于渥曼青霉素、WO 06/044453中描述的17-羟基渥曼青霉素类似物、4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(还称为GDC0941,并且描述于PCT公开号WO 09/036,082和WO 09/055,730中)、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧化-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(还称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,并且描述于PCT公开号WO 06/122806中)、(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(描述于PCT公开号WO 2008/070740中)、LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮,可从艾克松医学化学公司(Axon Medchem)获得)、PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐,可从艾克松医学化学公司获得)、PIK 75(N'-(1E)-(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基)-N,2-二甲基-5-硝基苯磺酰基-酰肼盐酸盐,可从艾克松医学化学公司获得)、PIK 90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟酰胺,可从艾克松医学化学公司获得)、GDC-0941二甲磺酸盐(2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶二甲磺酸盐,可从艾克松医学化学公司获得)、AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮,可从艾克松医学化学公司获得)以及TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡

啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮,可从艾克松医学化学公司获得)、XL-765和XL-147。其他PI3K抑制剂包括去甲氧基绿胶霉素(demethoxyviridin)、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、帕罗米德529(Palomid 529)、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[0144] 与本公开的化合物组合使用的优选PI3K抑制剂包括:

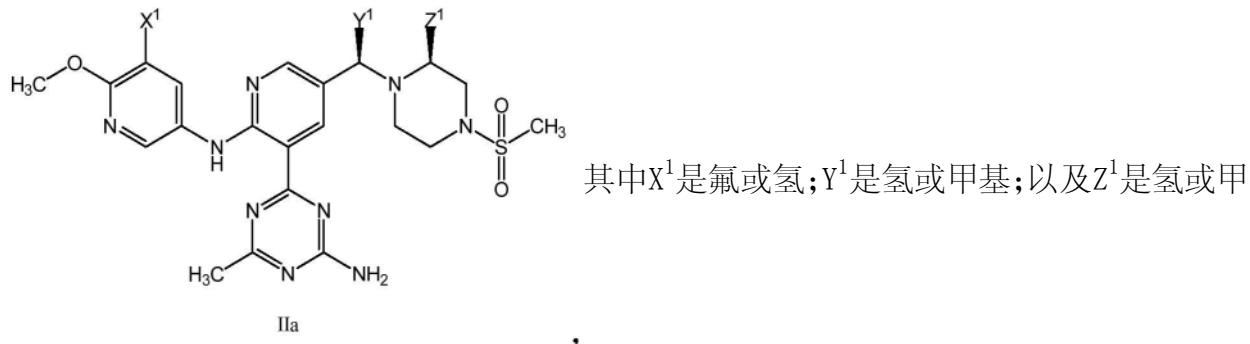


尼西,一种来自诺华制药公司(Novartis Pharmaceuticals)的研究小分子;



或其药学上可接受的盐。

[0145] 作为PI3K抑制剂,还优选的是下式IIa的化合物或其药学上可接受的盐,



可用于组合中的特定PI3K抑制剂是AMG 511(也称为AMG 2539965或2539965),其是公开的PCT申请WO 2010/126895的实施例148。

[0146] 可在本文公开的组合中与化合物A组合使用的其他PI3K抑制剂包括Pan-PI3K抑制剂,例如BKM120和GDC-0941;PI3K α 选择性抑制剂,例如AMG 511和BYL719;和PI3K β 选择性抑制剂,例如GSK-2636771。

[0147] 抑制PI3K和mTOR两者的化合物(双重抑制剂)是已知的。在另一方面,本公开提供了PI3K和mTOR双重抑制剂与KRAS^{G12C}抑制剂组合使用的用途。特定的双重抑制剂的实例是GDC-0980。

[0148] mTOR是PI3K途径中的蛋白质。本公开的另一方面是将mTOR抑制剂与KRAS^{G12C}抑制剂组合使用。可与化合物A组合使用的mTOR抑制剂包括以下文献中公开的那些:PCT公开申请号WO 2010/132598和PCT公开申请号WO 2010/096314。可与化合物A组合使用的mTOR抑制

剂包括AZD2014和MLN0128。

[0149] PKB (AKT) 也是PI3K途径中的蛋白质。另一方面是将AKT抑制剂与化合物A组合使用。可以使用的AKT抑制剂包括以下文献中公开的那些:美国专利号7,354,944;美国专利号7,700,636;美国专利号7,919,514;美国专利号7,514,566;美国专利申请公开号US 2009/0270445 A1;美国专利号7,919,504;美国专利号7,897,619;或PCT公开申请号W0 2010/083246 A1。可用于组合中的特定AKT抑制剂包括MK-2206、GDC-0068和AZD5363。

[0150] 化合物A也可以与CDK4和/或CDK6抑制剂组合使用。可以用于本发明组合中的CDK4和/或CDK6抑制剂包括但不限于以下文献中公开的那些:PCT公开申请号W0 2009/085185或美国专利申请公开号US 2011/0097305。

[0151] 抗PD-1抗体包括但不限于帕博利珠单抗(KeytrudaTM)、纳武单抗、AUNP-12、AMG401和匹地利珠单抗。示例性抗PD-1抗体及其使用方法描述于以下文献中:Goldberg等人,Blood[血液]110(1):186-192(2007);Thompson等人,Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]13(6):1757-1761(2007);和Korman等人,国际申请号PCT/JP2006/309606(公开号W0 2006/121168 A1),将其各自通过引用明确并入本文。

[0152] 化合物A可以与本文所公开的药剂或其他适合的药剂组合使用,这取决于所治疗的病症。因此,在一些实施方案中,化合物A将与如上所述的其他药剂共施用。在用于组合疗法中时,化合物A与第二药剂同时或分开施用。这种组合施用可以包括同时施用相同剂型中的两种药剂、同时施用单独剂型和分开施用。也就是说,化合物A和上述任何药剂可以一起配制于相同剂型中并同时施用。可替代地,化合物A和上述任何药剂可以同时施用,其中两种药剂存在于单独配制品中。在另一个替代方案中,可以在施用化合物A后立即施用上述任何药剂,或反之亦然。在分开施用方案的一些实施方案中,化合物A和上述任何药剂的施用相隔几分钟,或相隔几小时,或相隔几天。

[0153] 实施例

[0154] 化合物A的1期研究

[0155] A.首次结果

[0156] 化合物A给药研究:被鉴定为具有KRAS G12C突变的癌症患者被登记入组本研究。患者是局部晚期或转移性KRAS G12 C突变型实体瘤的成年患者。根据肿瘤类型和疾病分期,所有患者先前均接受了先前的标准疗法。没有患者出现活动性脑转移。给药研究中的患者有以下诊断:非小细胞肺癌(NSCLC)14名,结直肠癌(CRC)10名,另外KRAS G12 C突变型实体瘤两名。化合物A按指定剂量每日口服一次。患者被给予180mg,360mg,720mg或960mg化合物A的剂量,并且每六周进行一次放射照相扫描。

[0157] 服用化合物A时报告的不良事件见下文表1和表2。在报告的六例严重不良事件中,没有一例报告为与化合物A有关。六例严重不良事件是3级两例(肺炎1例、恶性胆道梗阻1例);4级1例(心包积液);致命3例(1例呼吸困难,2例结直肠癌转移)。无患者报告任何DLT,4级相关不良事件,或严重相关不良事件。

[0158] 表1-治疗期出现的不良事件

| 不良事件 | 1 级 n | 2 级 n | 3 级 n | 所有级别 n |
|--------------|----------|----------|----------|-----------|
| 任何治疗期出现的不良事件 | | | | 25 |
| 食欲下降 | 3 | 3 | 0 | 6 |
| 腹泻 | 5 | 0 | 1 | 6 |
| [0159] 疲劳 | 1 | 3 | 1 | 5 |
| 头痛 | 3 | 1 | 1 | 5 |
| 咳嗽 | 2 | 2 | 0 | 4 |
| 潮热 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| 恶心 | 4 | 0 | 0 | 4 |

[0160] 表2-与治疗相关的不良事件

| 不良事件 | 1 级 n | 2 级 n | 不良事件 | 1 级 n | 2 级 n |
|------|----------|----------|------|----------|----------|
| 腹泻 | 3 | | 肠胃气胀 | 1 | |
| 食欲下降 | 2 | | 呕吐 | 1 | |
| 恶心 | 2 | | 疲劳 | 1 | |

| | | | | | |
|-----------|---|---|--------|---|---|
| 肌酸磷酸激酶升高 | 1 | | 高钾血症 | | 1 |
| AST 升高或改变 | 1 | 1 | WBC 减少 | 1 | |
| ALT 升高或改变 | 1 | 1 | 蛋白尿 | | 1 |
| 碱性磷酸酶 | 1 | 1 | 发热 | 1 | |
| 唇炎 | | 1 | 关节痛 | 1 | |
| 口干 | 1 | | 潮热 | 1 | |

| | | |
|--------|--------|---|
| [0163] | 3级不良事件 | n |
| | 贫血 | 1 |
| | 腹泻 | 1 |

[0164] ^a患者在基线时具有2级贫血; ^b持续2天

[0165] 对化合物A疗法的个体应答:病例1:一名2010年诊断为KRAS G12C转移性NSCLC的61岁女性曾接受过以下先前疗法:从2010年8月至2010年10月卡铂/Taxol;然后从2016年10

月至2017年6月卡铂/培美曲塞;然后是2017年8月至2018年4月的纳武单抗;然后以180mg剂量施用化合物A。在她六周的评估之一中,她在180mg剂量表现出部分应答(-34%)。她已经耐受了这种药物,并继续使用这种药物超过27周。

[0166] 病例2:一名2013年被诊断为KRAS G12 C转移性NSCLC的59岁男性曾接受过以下先前疗法:2014年2月至2015年2月卡铂/培美曲塞;2015年4月至2015年6月厄洛替尼;2015年8月至2017年8月纳武单抗;2016年7月至2017年8月达沙替尼;2017年10月至2017年11月M3541(靶向生物制剂);然后以360mg剂量施用化合物A。在他六周的评估之一中,他表现出部分应答(-80%)。他已经耐受了这种药物,并继续使用这种药物超过14周。

[0167] 病例3:一名2014年诊断为KRAS G12C转移性结肠腺癌的34岁女性曾接受过以下先前疗法:2015年8月FOLFOX和HIPEC,随后是FOLOX直至2015年12月;2016年8月FOLFIRI伴PD;2016年10月HIPEC;2017年8月卡培他滨+贝伐单抗;2018年3月-6月I期临床试验;然后登记入组化合物A的2018年10月I期临床试验并以360mg的剂量施用化合物A。在她六周的评估之一中,她表现出稳定性疾病(-18%)。她还表现出生化应答,其中她的生物标志物CA19-9和CAE在施用化合物A后迅速下降,并在化合物A疗法过程中保持在较低水平(图1)。她已经耐受了这种药物,并继续治疗超过22周。

[0168] NSCLC肿瘤应答:给予KRAS G12C NSCLC患者180mg,360mg,720mg或960mg的每日剂量,并且根据每六周进行的放射照相扫描,10名研究的患者中有9名对疗法至少表现出稳定性疾病应答--结果如图2所示,每个直方图下方注明指定剂量。NSCLC研究中受试者的持续时间和治疗也如图3所示,其中顶部四个柱为接受960mg总日剂量的患者,接下来六个柱为接受720mg总日剂量的患者;接下来的柱为接受360mg总日剂量的患者,并且底部三个柱为接受180mg总日剂量的患者。

[0169] CRC和其他实体瘤应答:给予KRAS G12C CRC患者或其他实体瘤患者180mg,360mg,720mg或960mg的每日剂量,并且图4中显示了研究的19名患者中17名患者的结果(未显示的两名患者在第6周前进展,且未接受首次六周评估)。图4中的结果是基于每六周评估时进行的放射照相扫描。所述CRC/其他研究中受试者的持续时间和治疗也如图5所示,其中顶部两个柱为接受960mg总日剂量的患者,接下来五个柱为接受720mg总日剂量的患者;接下来的七个柱为接受360mg总日剂量的患者,并且底部三个柱为接受180mg总日剂量的患者。

[0170] 化合物A1期研究结果:三十五名KRAS G12C癌症患者(19名CRC,14名NSCLC,2名其他-阑尾癌)登记入组化合物A的1期研究。所有患者均有2个或更多个先前线的疗法。没有报告DLT。十六名患者报告了与化合物A相关的不良事件,其中两名具有3级相关不良事件(贫血和腹泻)。列出了最佳的肿瘤应答,并且26名患者仍在研究中。结果显示在下表3中。

[0171] 表3-与治疗相关的不良事件

| 29*名患者中的最佳肿瘤应答 | | |
|----------------------|-------------|----------------|
| | 频率 | 应答或稳定性疾病持续时间** |
| NSCLC (n=10) | | |
| 部分应答 | 5 (2名确认) | 7.3 ~ 27.4 周 |
| 稳定性疾病 | 4 | 8.4 ~ 25.1 周 |
| 进展性疾病 | 1*** | n/a |
| [0172] CRC/其他 (n=19) | | |
| 稳定性疾病 | 14 | 7.3 ~ 24.0 周 |
| 进展性疾病 | 5*** | n/a |

*六名患者（4名NSCLC; 2名CRC/其他）截至数据截止日期（2019年4月4日）未进行基线后放射照相扫描。
**截至数据截止日期的应答持续时间。截至数据截止日期所有5名具有部分应答的患者仍在进行治疗。
***这些患者中的两名（1名NSCLC; 1名CRC）患有早期（第6周之前）临床进展性疾病。

[0173] 960mg口服施用剂量的化合物A的药代动力学如下: $C_{\text{最大}}$ 为7.84 $\mu\text{g mL}$ (SD为8.09) ; $AUC_{0-24\text{小时}}$ 140 $\text{hr}^*\mu\text{g/mL}$ (SD为117) ; 以及 $t_{1/2,z}$ 6.5小时 (SD为4.2-8.0) 。

[0174] B. 更新的结果

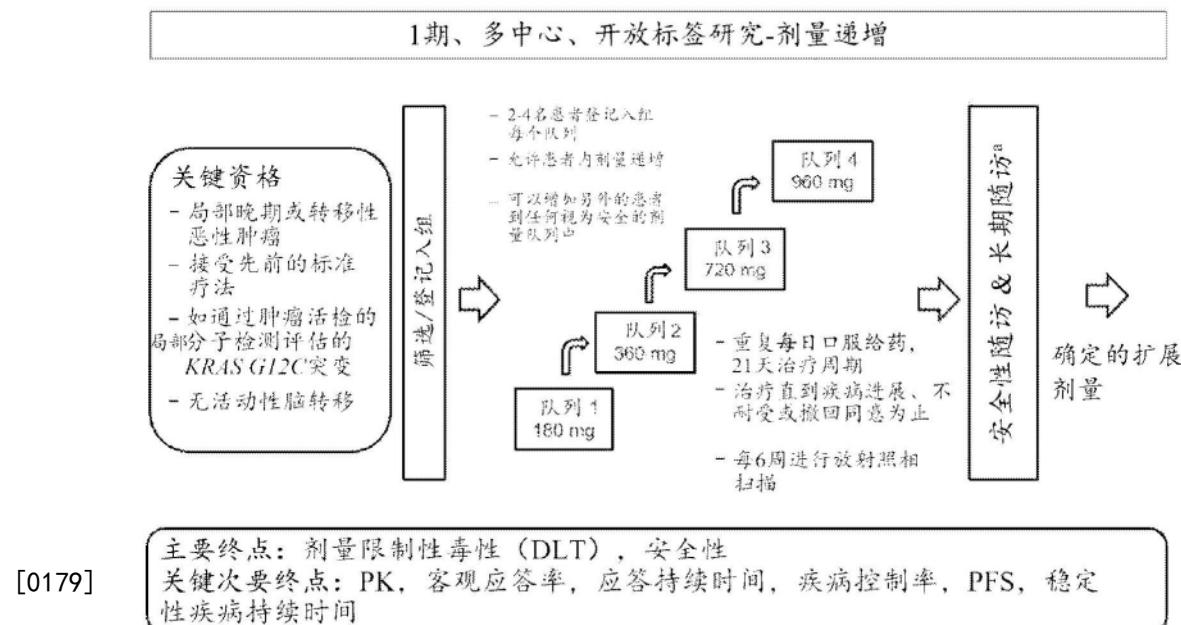
[0175] 这项研究的更新的结果已由Govindan,R.等人,“Phase 1 Study of AMG 510,a Novel KRAS^{G12C} Inhibitor,in Advanced Solid Tumors With KRASp.G12CMutation,[AMG 510,一种新颖KRAS^{G12C}抑制剂,在具有KRAS p.G12C突变的晚期实体瘤中的1期研究]”在2019年9月27-10月1日在西班牙巴塞罗那举行的欧洲医学肿瘤学会(ESMO)会议上作为海报展示,其内容全部并入本文。这项研究的另外的结果由以下展示:Fakih,M.G.,等人,“CodeBreak 100:activity of AMG 510,a novel small molecule inhibitor of KRAS^{G12C},in patients with advanced colorectal cancer,[CodeBreak 100:新颖KRAS^{G12C}小分子抑制剂AMG 510在晚期结直肠癌患者中的活性]”和Hong,D.S.,等人,“CodeBreak 100:Phase 1 study of AMG 510,a novel KRAS^{G12C} inhibitor,in patients with advanced solid tumors other than non-small-cell lung cancer(NSCLC) and colorectal cancer(CRC)[CodeBreak 100:新颖KRAS^{G12C}抑制剂AMG 510在具有非小细胞肺癌(NSCLC)和结直肠癌(CRC)以外的晚期实体瘤的患者中的1期研究],”在美国临床肿瘤学会(ASCO)会议上,2020年5月29日至31日(实际上),其内容全部并入本文。

[0176] 所述研究还发表为“A Phase 1/2,Study Evaluating the Safety,Tolerability,PK, and Efficacy of AMG 510 in subjects with a Specific KRAS

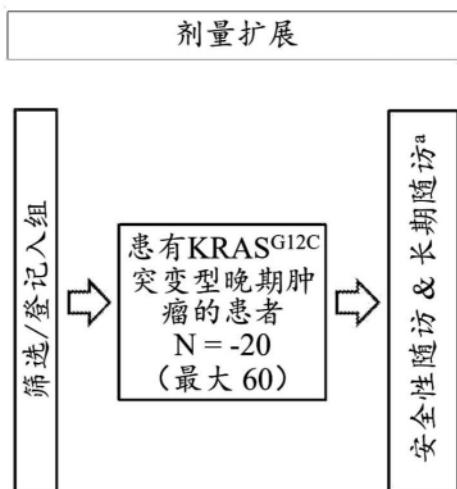
Mutation (CodeBreak 100) , [1/2期研究评估AMG 510在具有特定KRAS突变的受试者中的安全性、耐受性、PK和功效 (CodeBreak100)]”临床试验政府标识编号NCT03600883, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883> (最后访问时间为2020年5月3日), 其内容全部并入本文。

[0177] 以下数据表明, 化合物A在具有KRAS^{G12C}突变的晚期实体瘤(如NSCLC、CRC以及其他肿瘤类型)患者中显示出早期有希望的抗肿瘤活性。

[0178] 临床试验设计在下面的方案中简要描述。



[0179]



[0180] ^a治疗结束后30 (+7) 天进行安全性随访; 每12周进行长期随访。PK: 药代动力学; PFS: 无进展生存。

[0181] I. 非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者

[0182] 2018年8月27日首名患者登记入组。截至截止日期2019年7月17日, 登记入组76名患者, 其中34名具有NSCLC(1名具有SCLC(这一患者在数据截止时被记录为SCLC(“其他肿瘤类型”类别), 截止后被参与站点改为NSCLC)。45名患者登记入递增队列(180mg总日剂量(N=6), 360mg总日剂量(N=13), 720mg总日剂量(N=11), 960mg总日剂量(N=15))并且31名

患者登记入扩展队列(960mg总日剂量(N=31)),从而产生55名可评估患者,他们具有首次6周扫描(first 6-week scan)或具有早期进展性疾病(PD)。在登记入组的76名患者中,52名继续接受治疗并且24名因PD(N=22)和死亡(N=2)而中止治疗。在此值得注意的是,没有一例中止是由治疗相关的不良反应引起的。

[0183] 表4-基线特征

| 基线特征 | | N = 76 |
|--------------------------|--|-----------------|
| 中位年龄(范围)-岁 | | 59.0(33.0-78.0) |
| 女-n(%) | | 40(52.6) |
| 原发性肿瘤类型-n(%) | | |
| NSCLC | | 34(44.7) |
| CRC | | 36(47.4) |
| SCLC ^a | | 1(1.3) |
| 阑尾癌 | | 3(3.9) |
| 子宫内膜癌 | | 1(1.3) |
| 小肠癌 | | 1(1.3) |
| [0184] 基线时的ECOG表现状态-n(%) | | |
| 0 | | 20(26.3) |
| 1 | | 53(69.7) |
| 2 | | 3(3.9) |
| 先前线的全身性抗癌疗法-n(%) | | |
| 1 | | 5(6.6) |
| 2 | | 9(11.8) |
| > 2 | | 62(81.6) |
| 先前的全身性抗癌疗法的数量-中位数(范围) | | 4.0(1-10) |

[0185] ^a这一患者的肿瘤类型截至数据截止记录为SCLC(其他肿瘤类型);截止后,参与站点将肿瘤类型更新为NSCLC。CRC=结直肠癌;ECOG=美国东部肿瘤协作组;NSCLC=非小细胞肺癌;SCLC=小细胞肺癌。

[0186] 下表总结了患者的不良事件(AE)发生率。没有报道剂量限制性毒性。此外,没有报道与治疗相关的严重或致命的AE。最重要的是,没有治疗相关的AE导致治疗中止。结果,将960mg化合物A的总日剂量确定为扩展剂量和推荐的2期剂量。

[0187] 表5-患者不良事件(AE)发生率总结

| | 所有AE (N = 76)-n(%) | 所有与治疗相关的AE(N = 76)-n(%) |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------|
| [0188] 任何级别 | 57(75.0) | 26(34.2) |

[0189]

| | | |
|------------|---------------------|-------------------|
| ≥ 2 级 | 44(57.9) | 14(18.4) |
| ≥ 3 级 | 24(31.6) | 6(7.9) |
| ≥ 4 级 | 8(10.5) | 0(0) |
| 剂量限制性毒性 | 0(0) | 0(0) |
| 严重AE | 17(22.4) | 0(0) ^c |
| 致命AE | 7(9.2) ^a | 0(0) |
| 导致治疗中止的AE | 2(2.6) ^b | 0(0) |

[0190] ^a七名患者具有以下致命的AE:呼吸困难、误吸、肺癌转移、结直肠癌转移、以及脊柱压缩性骨折;没有一个与治疗相关。

[0191] ^b两名CRC患者因转移性结直肠癌的AE而中止治疗。

[0192] ^c一名NSCLC患者有呼吸道感染,在快照中最初作为治疗相关的严重AE报告;快照后,研究站点证实这不是归因于治疗,而是潜在疾病。

[0193] CRC=结直肠癌;NSCLC=非小细胞肺癌。

[0194] 下表详细显示了患者的与治疗相关的不良事件(AE)发生率。总之,76名患者中有26名(34.2%)报告了与治疗相关的AE,其中大多数为1级或2级。76名患者中有6名(7.9%)报告了1个或多于1个与治疗相关的3级不良事件(腹泻和贫血)。没有4级或高于4级的治疗相关不良事件。

[0195] 表6-患者的与治疗相关的不良事件(AE)发生率

[0196]

| | 任何级别(N = 76) n (%) | 3级(N = 76) n (%) |
|------------|-----------------------|---------------------|
| 任何与治疗相关的AE | 26(34.2) | 6(7.9) |
| 腹泻 | 11(14.5) | 4(5.3) |
| 恶心 | 3(3.9) | 0(0) |
| 口干 | 2(2.6) | 0(0) |
| 腹痛 | 1(1.3) | 0(0) |
| 唇炎 | 1(1.3) | 0(0) |
| 嗳气 | 1(1.3) | 0(0) |
| 肠胃气胀 | 1(1.3) | 0(0) |
| 呕吐 | 1(1.3) | 0(0) |
| ALT升高 | 2(2.6) | 0(0) |
| AST升高 | 2(2.6) | 0(0) |
| 血碱性磷酸盐升高 | 2(2.6) | 0(0) |
| 血肌酸磷酸激酶升高 | 2(2.6) | 0(0) |
| 丙氨酸氨基转移酶 | 1(1.3) | 0(0) |

| | | | |
|--------|-----------|--------|--------|
| [0197] | 天冬氨酸氨基转移酶 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 淋巴细胞计数下降 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 白细胞计数下降 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 贫血 | 3(3.9) | 3(3.9) |
| | 白细胞减少 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 食欲下降 | 2(2.6) | 0(0) |
| | 高钾血症 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 低钾血症 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 疲劳 | 2(2.6) | 0(0) |
| | 味觉障碍 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 周围神经病变 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 关节痛 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 蛋白尿 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 鼻出血 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 皮疹 | 1(1.3) | 0(0) |
| | 潮热 | 1(1.3) | 0(0) |

[0198] ALT=丙氨酸氨基转移酶;AST=天冬氨酸氨基转移酶。

[0199] 化合物A(960mg口服总日剂量)截至PK截止日期2019年7月24日(N=32,包括NSCLC和CRC患者)的药代动力学(PK)谱如下(几何平均值;%变异系数(CV)) :最大血清浓度($C_{\text{最大}}$)7.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (98.3%) ,曲线下面积(AUC)65.3 $\text{hr}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ (81.7%) ,消除半衰期($t_{1/2,z}$)5.5小时(1.8)。在2小时细胞磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK)测定中,施用后血清浓度保持至少22小时高于体外90%抑制浓度(IC_{90})。

[0200] 下表报告了所有剂量水平和960mg剂量的NSCLC患者的最佳肿瘤应答。

[0201] 表7-患者的与治疗相关的不良事件(AE)发生率

| [0202] | 功效结果 | 可评估的患者(N=23) | 接受960mg的可评估的患者(N=13) |
|--------------------|--------|--------------|----------------------|
| 最佳总体应答 | | | |
| PR-n (%) | 11(48) | 7(54) | |
| SD-n (%) | 11(48) | 6(46) | |
| PD-n (%) | 1(4) | 0(0) | |
| 客观应答率 ^a | 48% | 54% | |
| 疾病控制率 ^b | 96% | 100% | |

[0203]^a应答的评估是基于修改的RECIST 1.1标准。

[0204]^b第6周时的PR或SD。

[0205] PR:部分应答;SD:稳定性疾病;PD:进展性疾病。可评估的患者:具有首次6周扫描或具有早期PD的患者。

[0206] 化合物A在NSCLC患者中的功效如图6所示(最长直径总和与基线相比的%变化相比于具有可用的基线后肿瘤数据的可评估NSCLC患者(N=22)。值得注意的是,最右边的柱所代表的用960mg总日剂量治疗的患者对靶病变有完全应答。

[0207] 图7显示了化合物A在NSCLC患者中的功效,观察应答出现时间和治疗持续时间(可评估的NSCLC患者(N=23)相比于治疗持续时间(周))。11名患者显示部分应答(PR),其中中位持续时间为15.1个治疗周(范围4.1-42.3)。这11名患者中有8名正在继续研究。此外,11名患者表现稳定性疾病(SD),其中中位持续时间为10.0个治疗周(范围4.1-35.1)。这11名患者中有8名正在继续研究。

[0208] 总之,化合物A在具有KRAS p.G12C突变的晚期实体瘤(如NSCLC)患者中显示出早期有希望的抗肿瘤活性。此外,已发现化合物A在所测试的剂量水平下具有良好的安全性谱--没有观察到剂量限制性毒性,并且在延长治疗情况下没有注意到累积毒性。

[0209] II.结直肠癌(CRC)患者

[0210] 截至截止日期2020年1月8日,登记入组42名CRC患者(队列1:3名患者,180mg总日剂量;队列2:10名患者,360mg总日剂量;队列3:4名患者,720mg总日剂量;队列4:25名患者,960mg总日剂量)。中位随访期为7.9个月(范围:4.2-15.9个月)。8名患者正在继续治疗。由于疾病进展(32名)和患者的要求(2名),有34名患者中止。所有登记入组的患者均接受了先前线的全身性抗癌疗法。45%的患者接受了多于3个线的治疗。

[0211] 表8-基线特征

| 基线特征 | | N = 42 |
|--------|-----------------------|-------------|
| | 中位年龄(范围)-岁 | 57.5(33-82) |
| [0212] | 女-n(%) | 21(50) |
| | 基线时的ECOG表现状态-n(%) | |
| | 0 | 17(40.5) |
| | 1 | 25(59.5) |
| | 先前线的全身性抗癌疗法-n(%) | |
| [0213] | 1 | 2(4.8) |
| | 2 | 11(26.2) |
| | 3 | 10(23.8) |
| | > 3 | 19(45.2) |
| | 先前的全身性抗癌疗法的数量-中位数(范围) | 3(1-4) |

[0214] ECOG=美国东部肿瘤协作组

[0215] 以下两个表总结了患者的不良事件(AE)发生率。42名患者中有20名报告了与治疗相关的不良事件,其中大多数为2级或更低。腹泻和贫血报道为与治疗相关的3级AE,各自发生在1名患者中。没有剂量限制性毒性。如上所述,将960mg化合物A的总日剂量确定为扩展剂量和推荐的2期剂量。

[0216] 表9-患者不良事件(AE)发生率总结

| | 治疗期出现的 AE (TEAE), N = 42, N(%) | 与治疗相关的 TEAE N = 42, N(%) |
|------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 任何级别 | 38(90.5) | 20(47.6) |
| ≥ 2 级 | 29(69.0) | 9(21.4) |
| ≥ 3 级 | 13(31.0) | 2(4.8) |
| ≥ 4 级 | 3(7.1) | 0(0.0) |
| 剂量限制性毒性 | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 严重 AE | 10(23.8) | 0(0.0) |
| 致命 AE | 3(7.1) | 0(0.0) |
| 导致治疗中止的 AE | 2(4.8) | 0(0.0) |

[0218] AE:不良事件

[0219] 表10-发生在>1名患者中的任何级别的与治疗相关的TEAE

| 发生在> 1名患者中的任何级别的与治疗相关的 TEAE | N = 42, n(%) |
|--------------------------------|--------------|
| 腹泻 | 8(19.0) |
| 疲劳 | 4(9.5) |
| 恶心 | 2(4.8) |
| 血肌酸磷酸激酶升高 | 2(4.8) |
| 贫血 | 2(4.8) |

[0220] [0221] 呕吐 2(4.8)

[0222] 下表报告了所有剂量水平和960mg总日剂量的CRC患者的肿瘤应答。至于功效,在3名患者中观察到确认的部分应答,其中所有患者均接受960mg剂量。应答是持久的,并且截至数据截止日期仍在应答。此外,29名患者具有稳定性疾病,使得疾病控制率为76.2%。

[0223] 表11-肿瘤应答

| 肿瘤应答 | 所有剂量水平 N = 42, n(%) | 总日剂量960 mg N = 25, n(%) |
|--------|------------------------|----------------------------|
| | 3(7.1) | 3(12.0) |
| [0224] | 29(69.0) | 17(68.0) |
| | 9(21.4) | 4(16.0) |
| | 1(2.4) | 1(4.0) |
| | 未完成-n(%) ^a | |
| | 客观应答率-% (95% CI) | 7.1 (1.50, 19.48) |
| | 疾病控制率-% (95% CI) | 76.2 (60.55, 87.95) |
| [0225] | 3名应答者的应答持续时间-月 | 1.4+、4.2+、4.3+ |
| | 稳定性疾病的持续时间-月 | 4.2(2.5+, 11.0) |
| | 中位数(最小, 最大) | 4.2(2.6, 5.7+) |

[0225] ^a患者有临床进展,并且无基线后测量。

[0226] +:截尾值。

[0227] 无进展生存(PFS)如图8所示。所有剂量水平的无进展生存为4.0个月(中位数(最小,最大),0.7,11.0),960mg情况下为4.2个月(中位数(最小,最大),1.2,5.7+;+:截尾值)。所有剂量的3个月和6个月PFS率分别为58.5%和20.6%。960mg总日剂量的3个月PFS率为59.7%。总生存(OS)如图9所示。在所有剂量水平下的总生存为10.1个月(中位数(最小,最大),1.3+,11.4+;+:截尾值;NR:未达到),在960mg情况下NE(2.3,8.0+)。所有剂量的6个月OS率为76.4%,960mg总日剂量情况下为82.9%。

[0228] 化合物A在CRC患者中的功效如图10所示(最长直径总和与基线相比的%变化相比于具有可用的基线后肿瘤数据的可评估CRC患者(N=39)。由于缺少基线后肿瘤数据(1名PD,1名SD,1名由于临床进展未完成),3名患者未包括在图10的图中。

[0229] 图11-15显示了在所有四种剂量的化合物A(图11;总日剂量180mg、360mg、720mg和960mg)下并且对于各单独剂量(图12-15)而言CRC患者的肿瘤负荷相比于基线随时间的变化。

[0230] 图16和17显示了以各种剂量的化合物A给药的CRC患者的应答出现时间和随时间的治疗。

[0231] 总之,42名具有深度预治疗的KRAS p.G12C突变型转移性CRC的患者中有三名(7.1%)对化合物A有持久的部分应答。除3名应答者外,29名患者也实现了疾病控制,导致疾病控制率为76.2%,并且中位无进展生存(PFS)为4.0个月(范围:0.7-11.0)。此外,化合物A在CRC患者中耐受性良好,具有轻度的与治疗相关的毒性,这与先前的结果一致。

[0232] III. 患有NSCLC和CRC以外的晚期实体瘤的患者

[0233] 截至截止日期2020年1月8日,登记入组25名具有如下肿瘤类型的患者:胰腺癌(10名患者)、阑尾癌(4名患者)、子宫内膜癌(2名患者)、原发灶不明癌症(2名患者)、胆管癌(1名患者)、鼻窦癌(1名患者)、壶腹癌(1名患者)、小肠癌(1名患者)、黑色素瘤(1名患者)、小细胞肺癌(1名患者)和食道癌(1名患者)。2名阑尾癌患者分别接受360mg和720mg化合物A的

总日剂量。其余23名患者接受总日剂量960mg的化合物A。中位随访是4.3个月(范围:0.1-12.6个月)。22名患者已经被随访 \geq 7周,并且可评估应答。截至截止日期,12名患者中止治疗,其中疾病进展是最常见的原因。所有登记入组的患者都接受了先前线的全身性抗癌疗法,并且登记入组的患者中的84%接受了多于1个的先前线疗法。

[0234] 表12-基线特征

| 基线特征 | | N = 25 |
|-----------------------|------------|-------------|
| [0235] | 中位年龄(范围)-岁 | 60.0(40-75) |
| | 女-n(%) | 9(36.0) |
| 基线时的ECOG表现状态-n(%) | | |
| | 0 | 7(28.0) |
| | 1 | 14(56.0) |
| | 2 | 4(16.0) |
| 先前线的全身性抗癌疗法-n(%) | | |
| [0236] | 1 | 4(16.0) |
| | 2 | 5(20.0) |
| | 3 | 6(24.0) |
| | > 3 | 9(36.0) |
| | 缺少 | 1(4.0) |
| 先前的全身性抗癌疗法的数量-中位数(范围) | | 3(1-4) |

[0237] ECOG=美国东部肿瘤协作组

[0238] 下表总结了患者的不良事件(AE)发生率。多于一名患者报告的治疗相关TEAE为腹泻(25名患者中有2名)和疲劳(25名患者中有2名)。报告的3级治疗相关AE为腹泻(25名患者中有1名)和肺炎(25名患者中有1名)。没有剂量限制性毒性,并且没有导致中止的治疗相关不良事件。如上所述,将960mg化合物A的总日剂量确定为扩展剂量和推荐的2期剂量。

[0239] 表13-患者不良事件(AE)发生率总结

| | 所有的治疗期出现的 AE(TEAE), N = 25, N(%) | 所有的与治疗相关的 TEAE N = 25, N(%) |
|--------|-------------------------------------|--------------------------------|
| [0240] | 任何级别 | 20(80.0) 9(36.0) |
| | \geq 2 级 | 17(68.0) 4(16.0) |
| | \geq 3 级 | 15(60.0) 2(8.0) |
| | \geq 4 级 | 4(16.0) 0(0.0) |
| | 剂量限制性毒性 | 0(0.0) 0(0.0) |
| | 严重 AE | 13(52.0) 1(4.0) |
| | 致命 AE | 4(16.0) 0(0.0) |
| | 导致治疗中止的 AE | 3(12.0) 0(0.0) |

[0241] AE:不良事件

[0242] 这些患者的肿瘤应答在下表中报告。22名患者可评估肿瘤应答。3名具有确认的部分应答,13名具有稳定性疾病,6名疾病进展。3名部分应答者分别具有阑尾癌、黑色素瘤和子宫内膜癌。实现稳定性疾病的13名患者包括胰腺癌6名、阑尾癌2名、壶腹癌1名、胆管癌1名、子宫内膜癌1名、鼻窦癌1名、以及原发灶不明癌症1名。3名实现稳定性疾病的胰腺癌患

者按照RECIST 1.1具有近30%的下降。

[0243] 表14-肿瘤应答

| 最佳肿瘤应答 | 可评估的患者, N = 22 |
|----------------------|--|
| 确认的部分应答-n 肿瘤类型(n) | 3 阑尾癌(1) 黑色素瘤(1) 子宫内膜癌(1) |
| 稳定性疾病-n 肿瘤类型(n) | 13 胰腺癌(6) 阑尾癌(2) 壶腹癌(1) 胆管癌(1) 子宫内膜癌(1) 鼻窦癌(1) 原发灶不明癌症(1) |
| 进展性疾病-n 肿瘤类型(n) | 6 胰腺癌(2) 阑尾癌(1) 小细胞肺癌(1) 食道癌(1) 小肠癌(1) |

[0244]

[0245] 化合物A在这些患者中的功效如图18所示(最长直径总和与基线相比的%变化相比于具有可用的基线后肿瘤数据的可评估患者(N=19)。由于缺少基线后肿瘤数据(2名阑尾癌患者(1名PD, 1名SD)和一名胰腺癌患者(PD)),三名患者未包括在图18的图中。

[0246] 图19显示了这些患者的应答出现时间和随时间的治疗。

[0247] 总之,已观察到具有KRAS G12C的多种肿瘤类型中的令人鼓舞的抗癌活性。在具有阑尾癌、黑色素瘤和子宫内膜癌的3名患者中分别观察到确认的部分应答。8名可评估的胰腺癌患者中有6名实现稳定性疾病--其中三名的肿瘤负担降低30%。与化合物A相关的毒性是轻度和可控的,与先前的结果一致。

[0248] 虽然已经参照其某些特定实施方案描述和说明了本发明,但是本领域技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对程序和方案进行各种适应、改变、修改、替换、删除或添加。因此,旨在本发明由所附权利要求的范围来定义,并且这些权利要求被合理地广泛地解释。

CA19-9 和 CEA 生物标志物

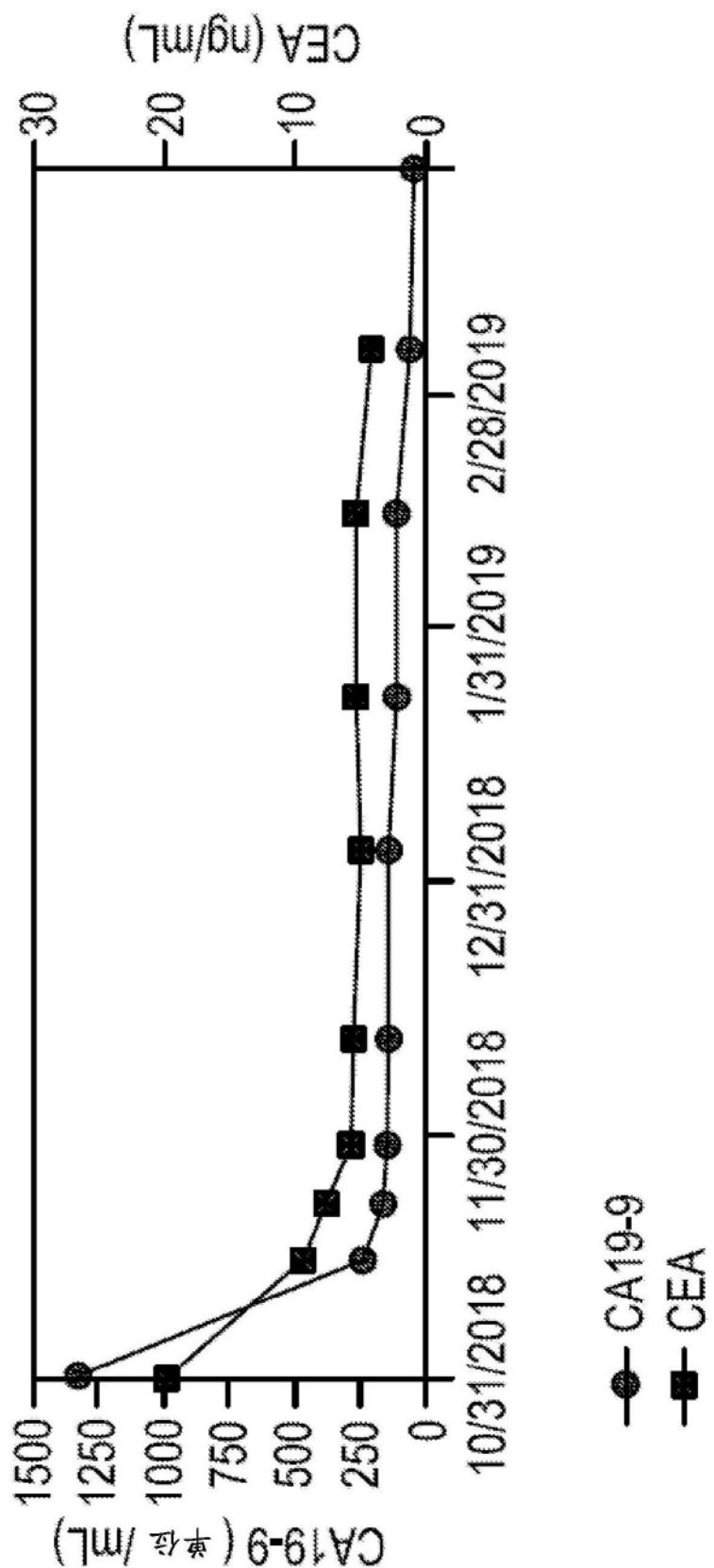


图1

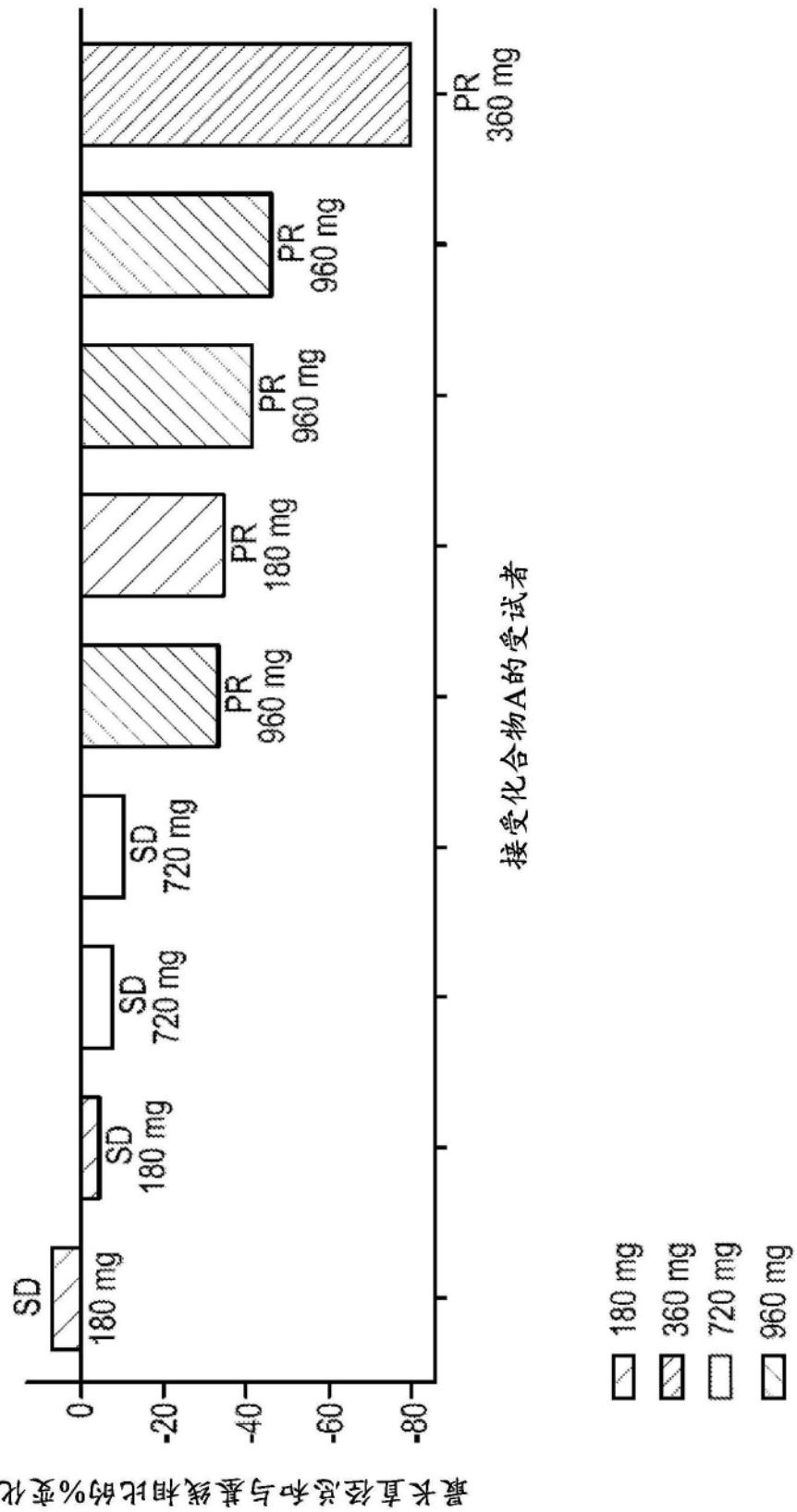


图2

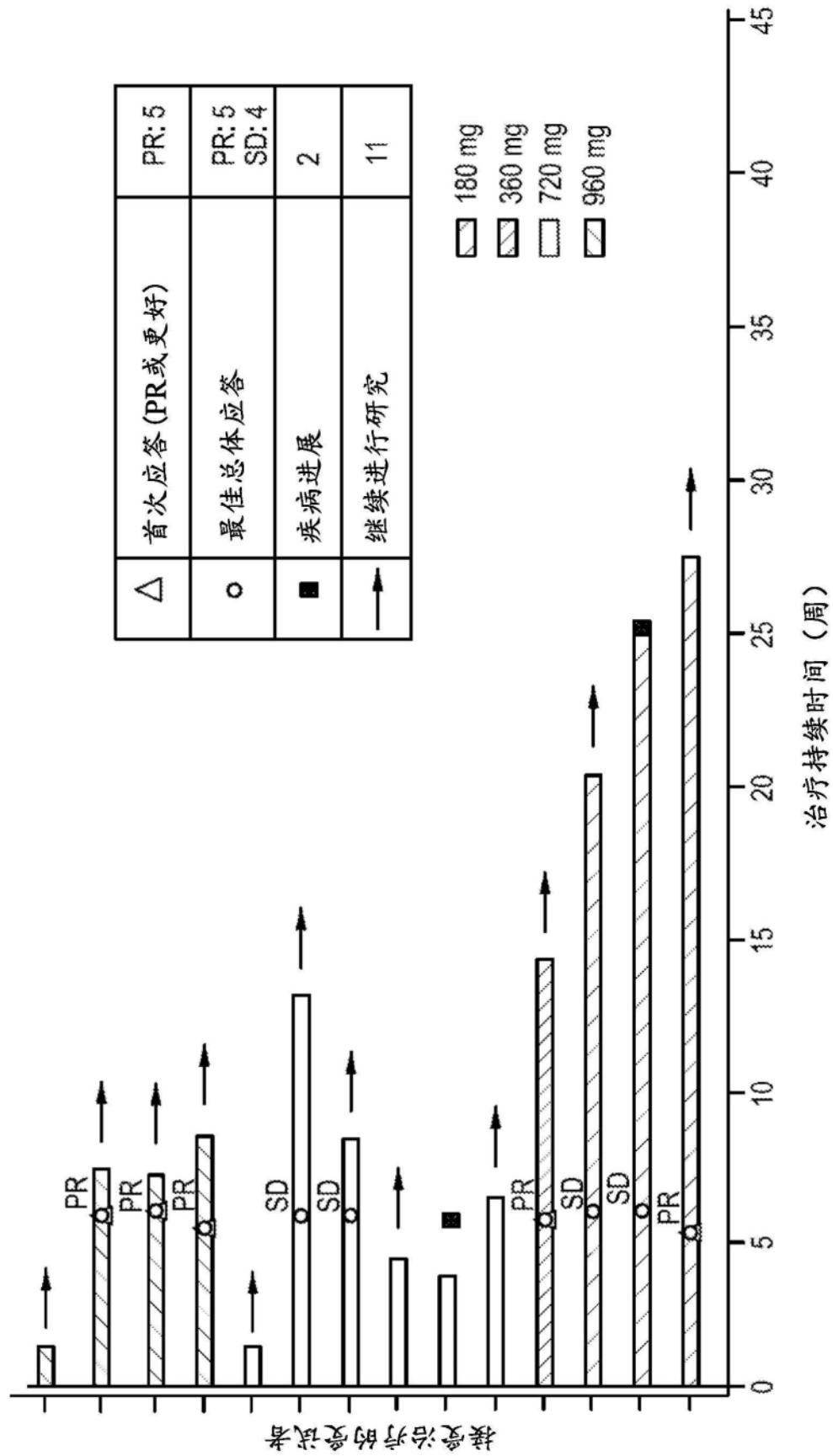


图3

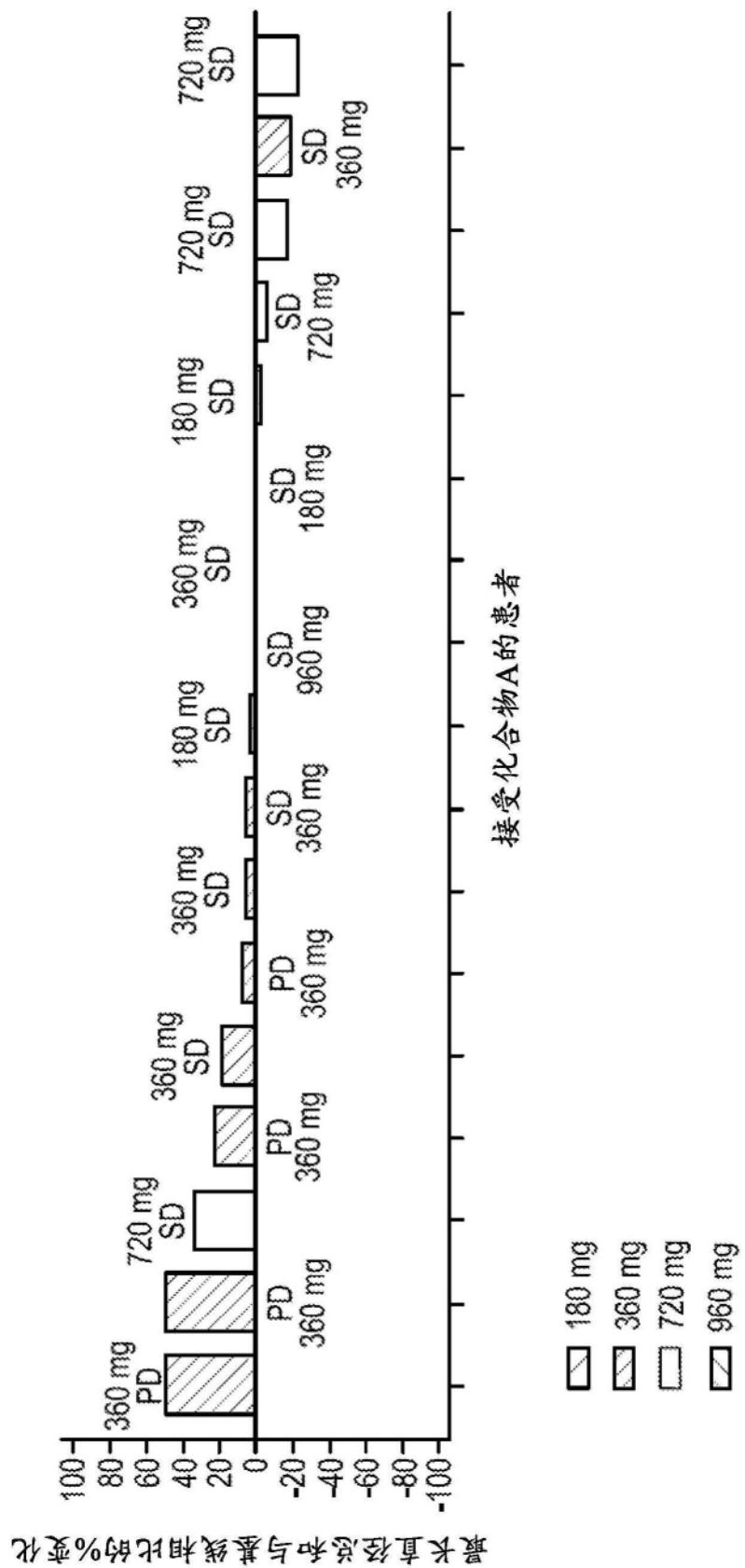


图4

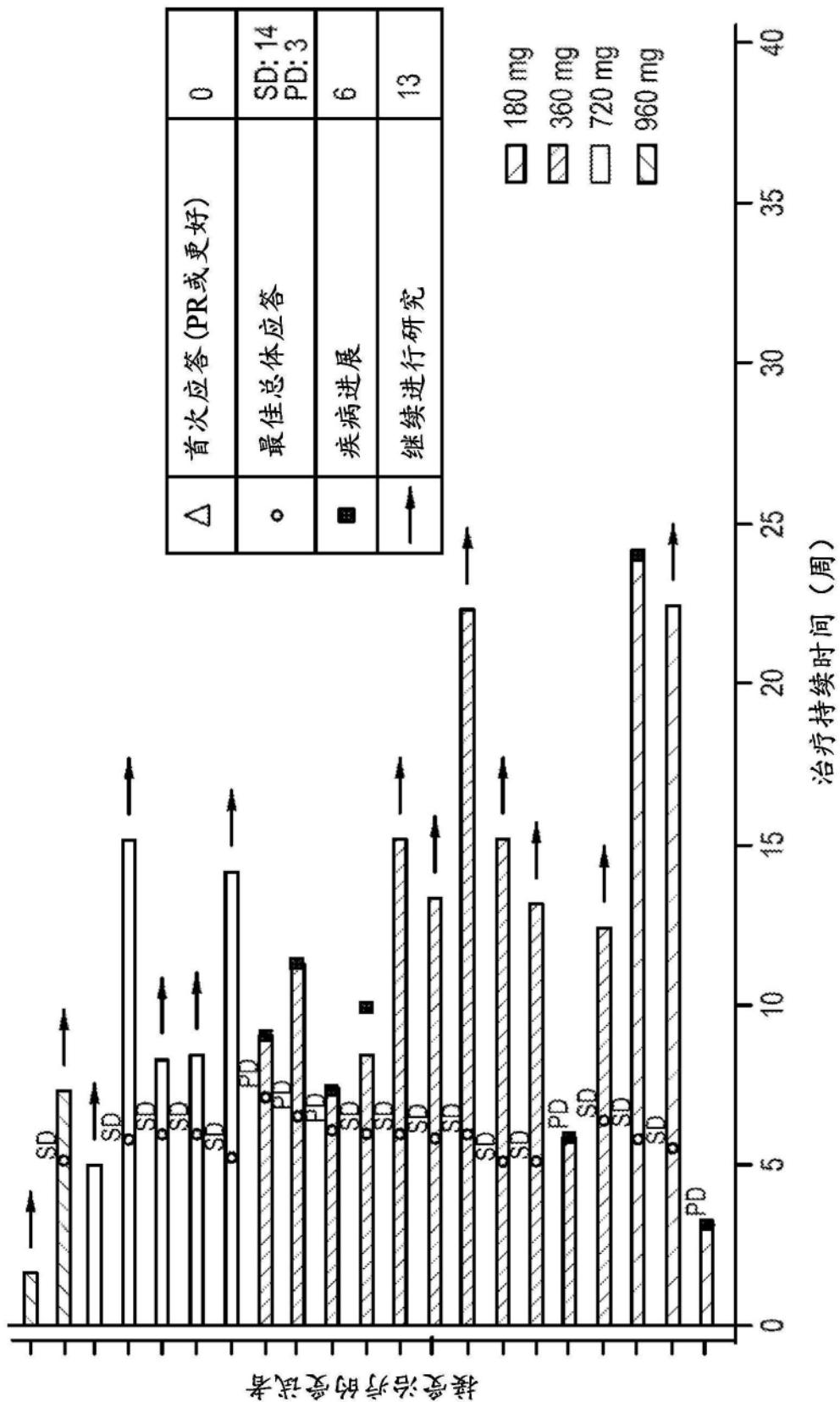
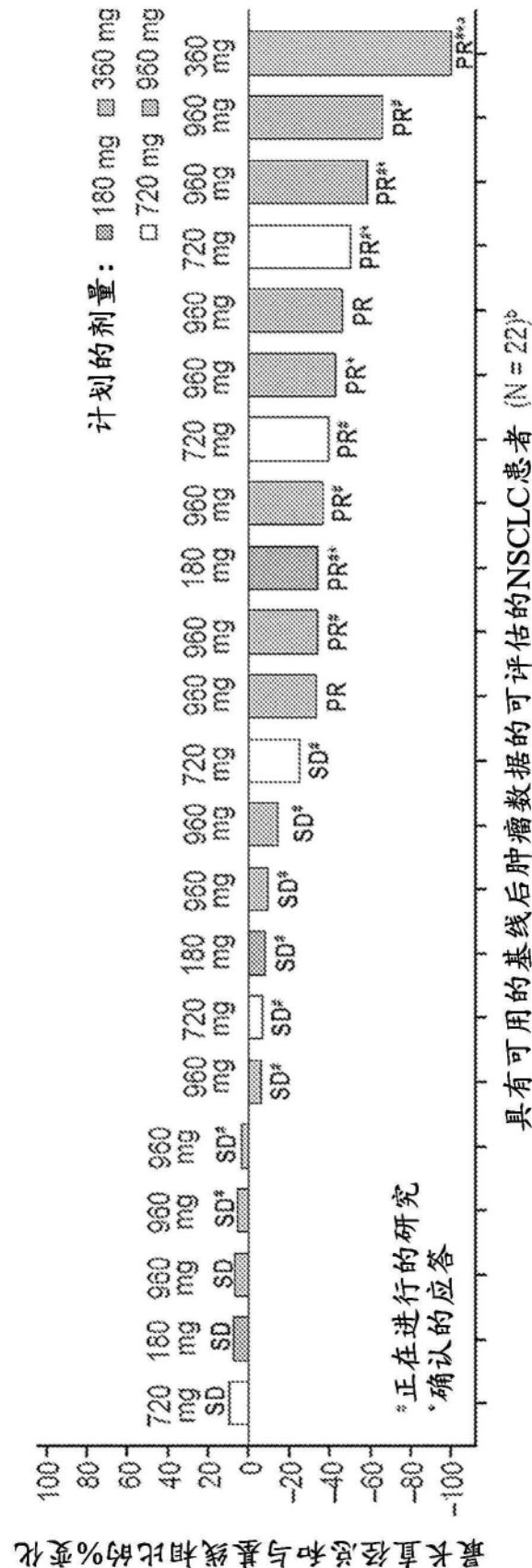


图5



冬6

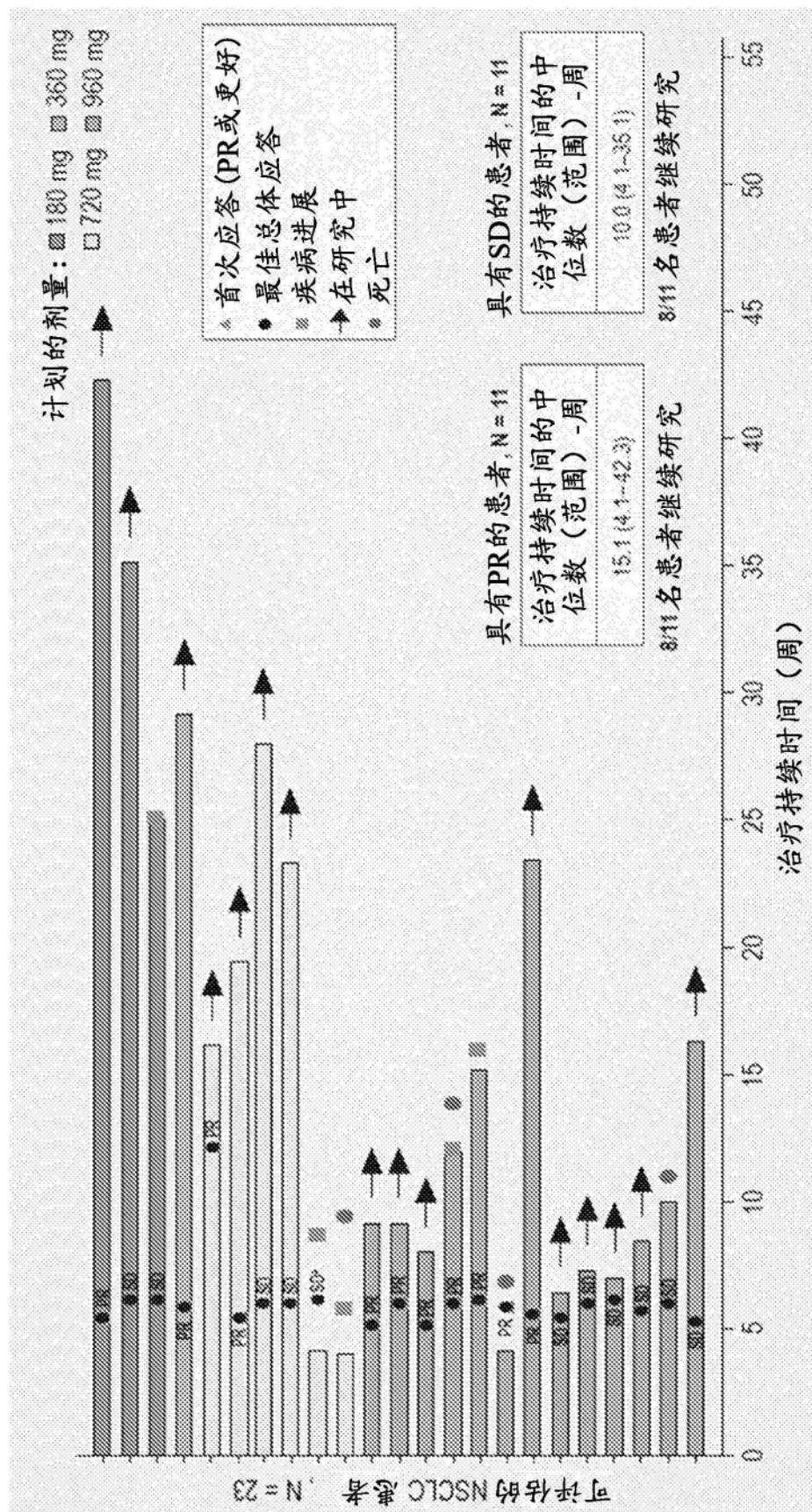


图7

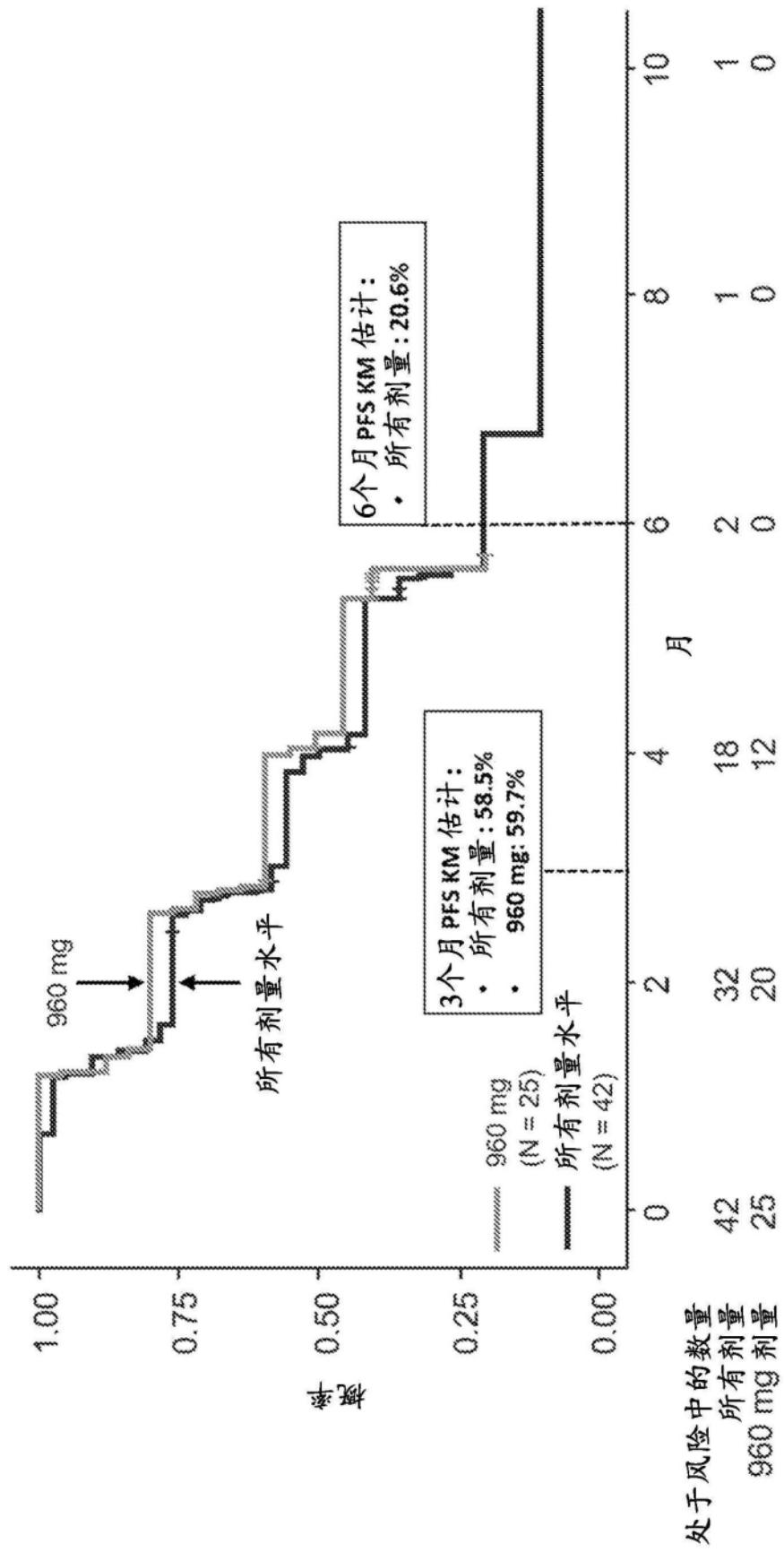


图8

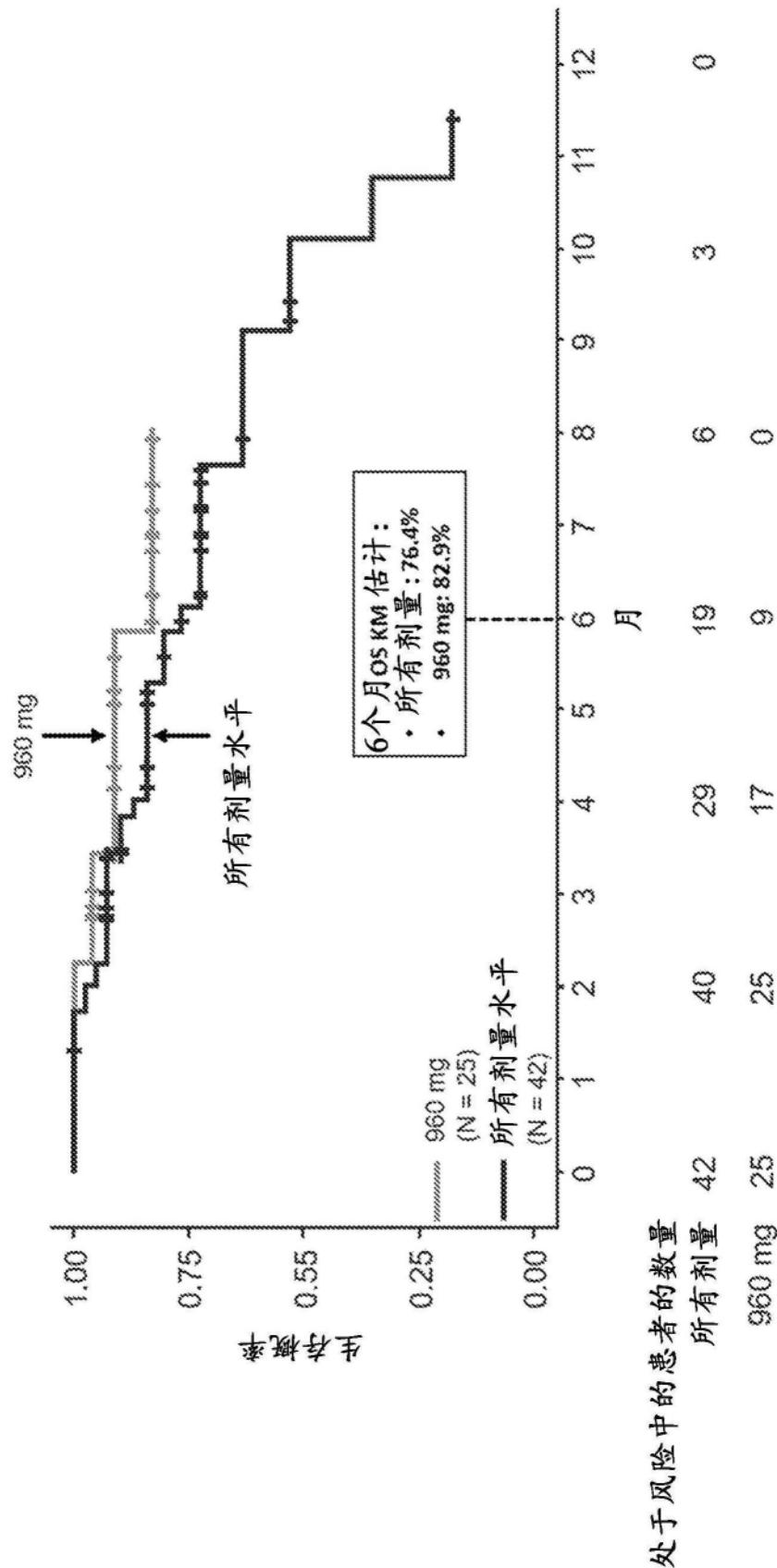


图9

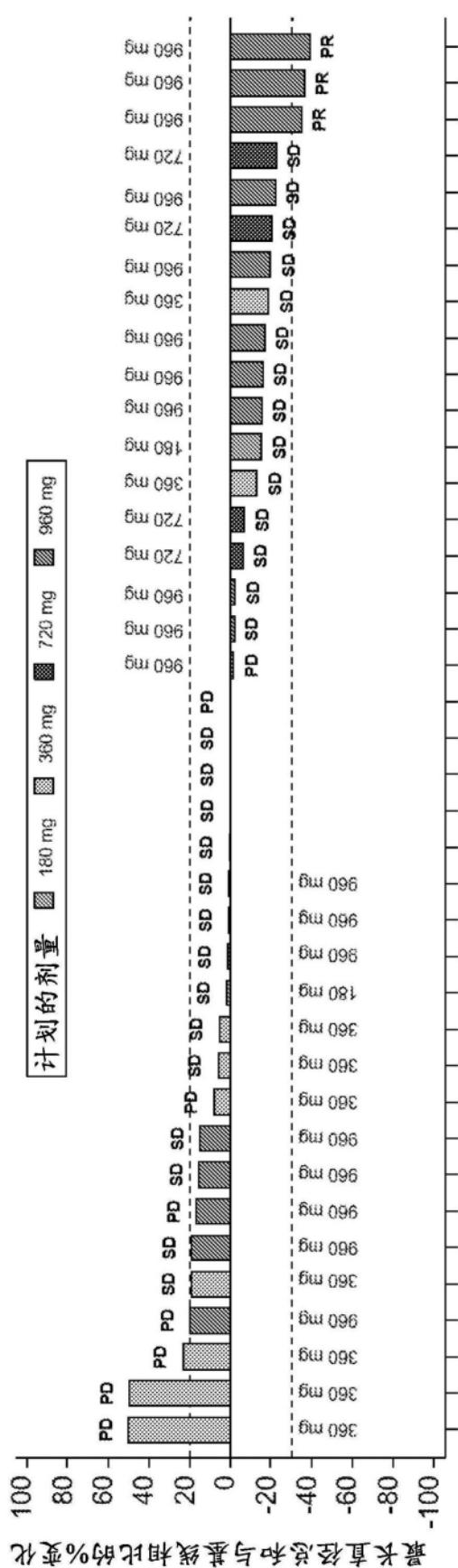


图10

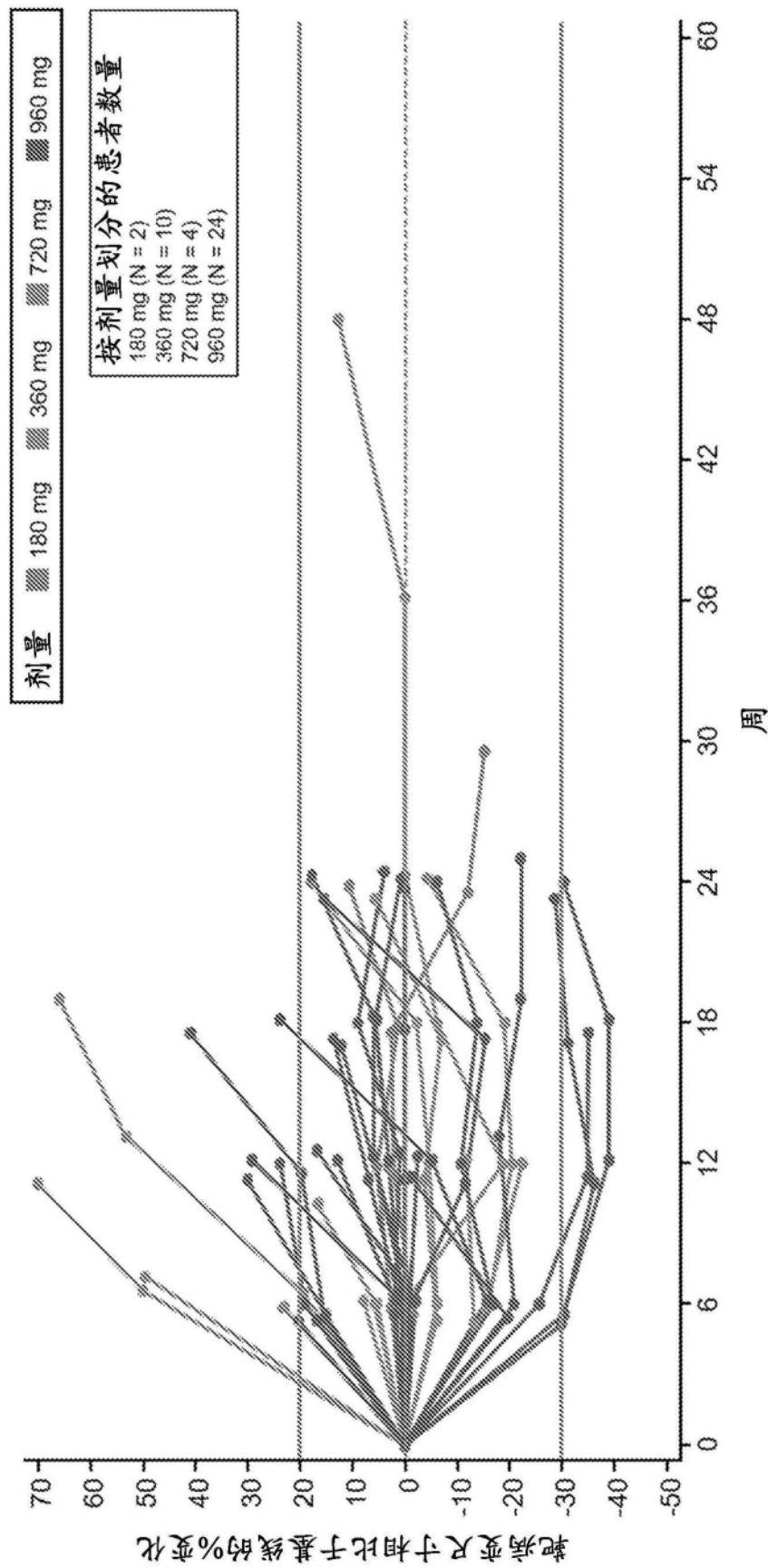


图11

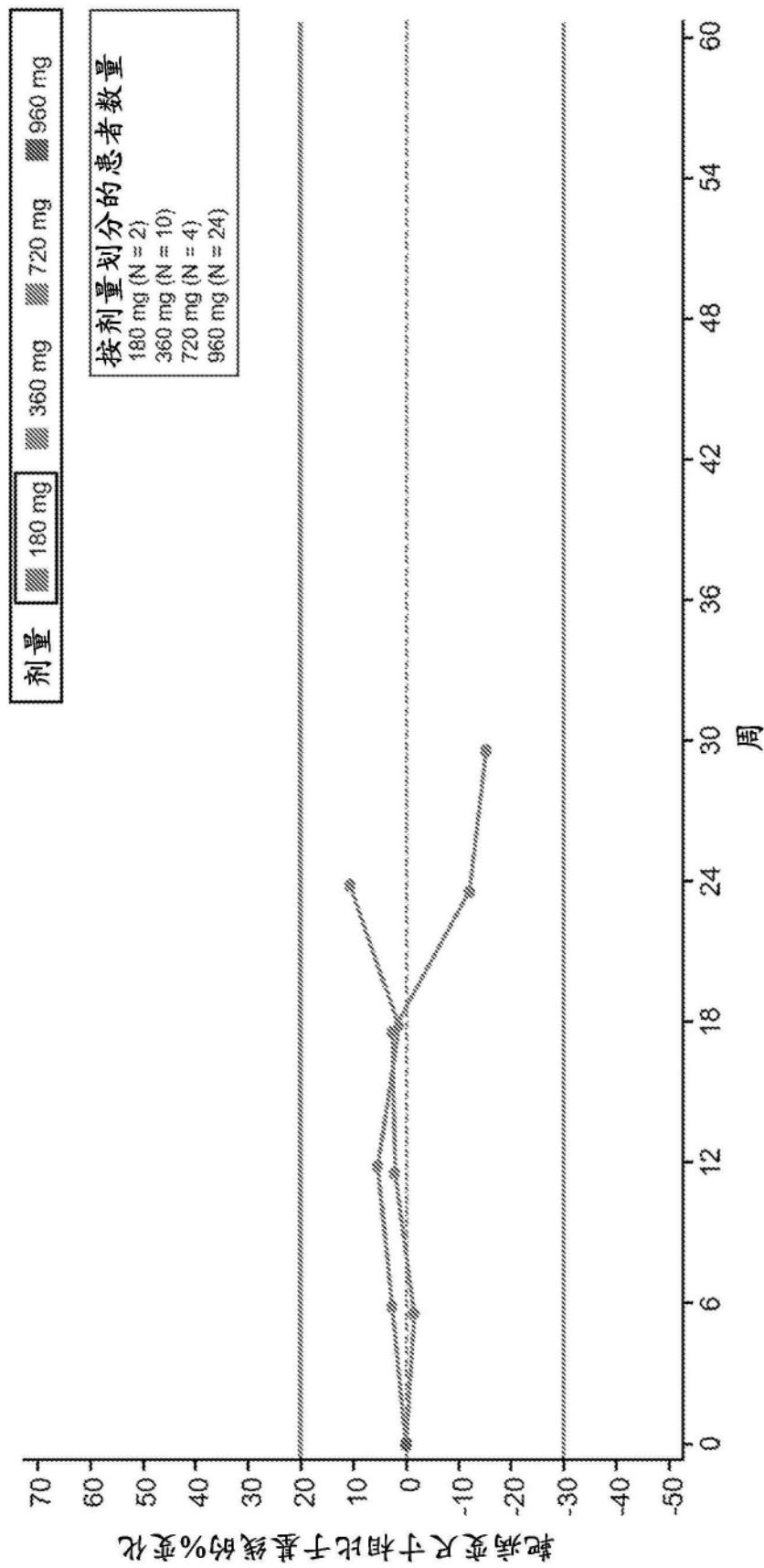


图12

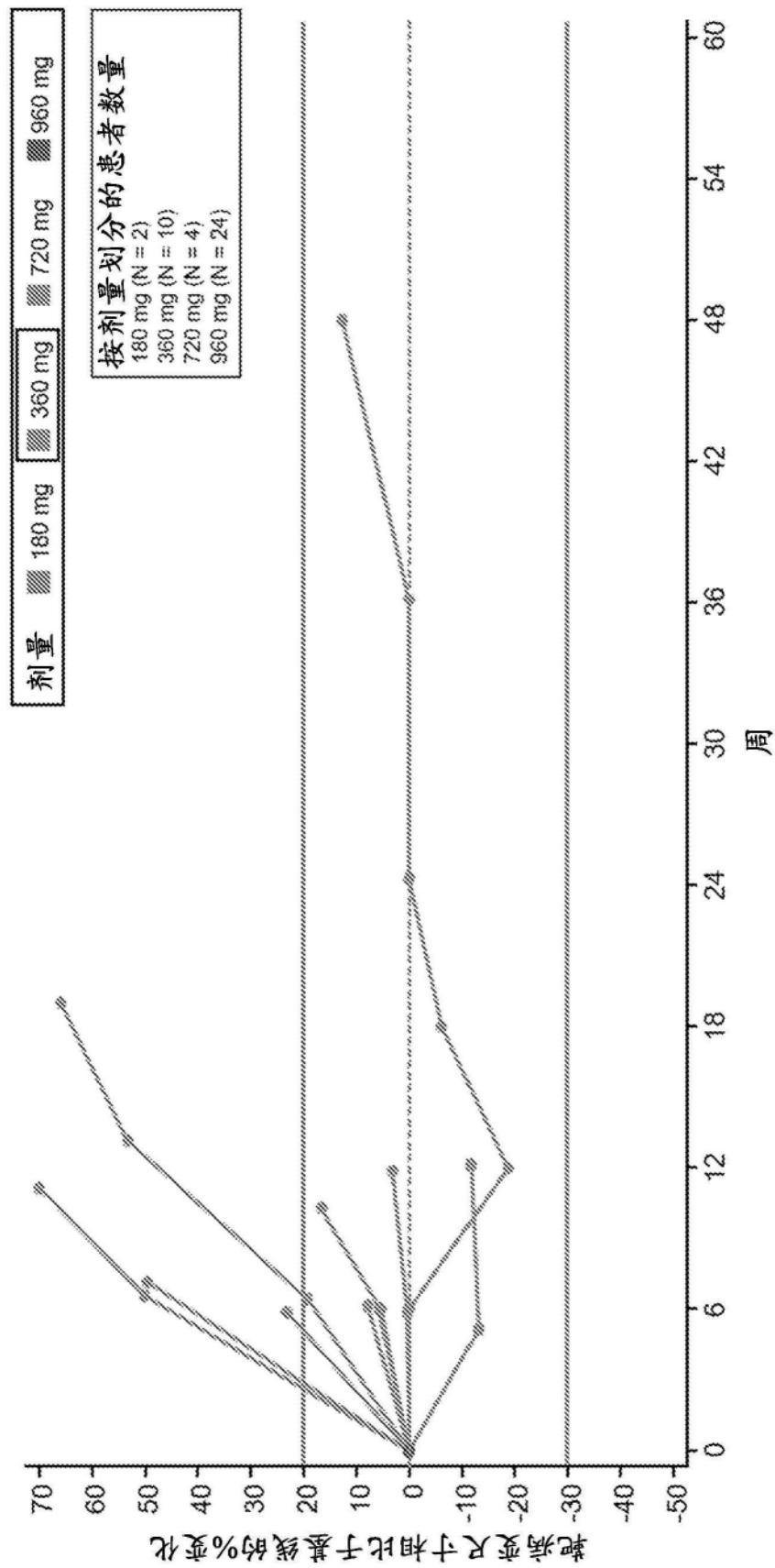


图13

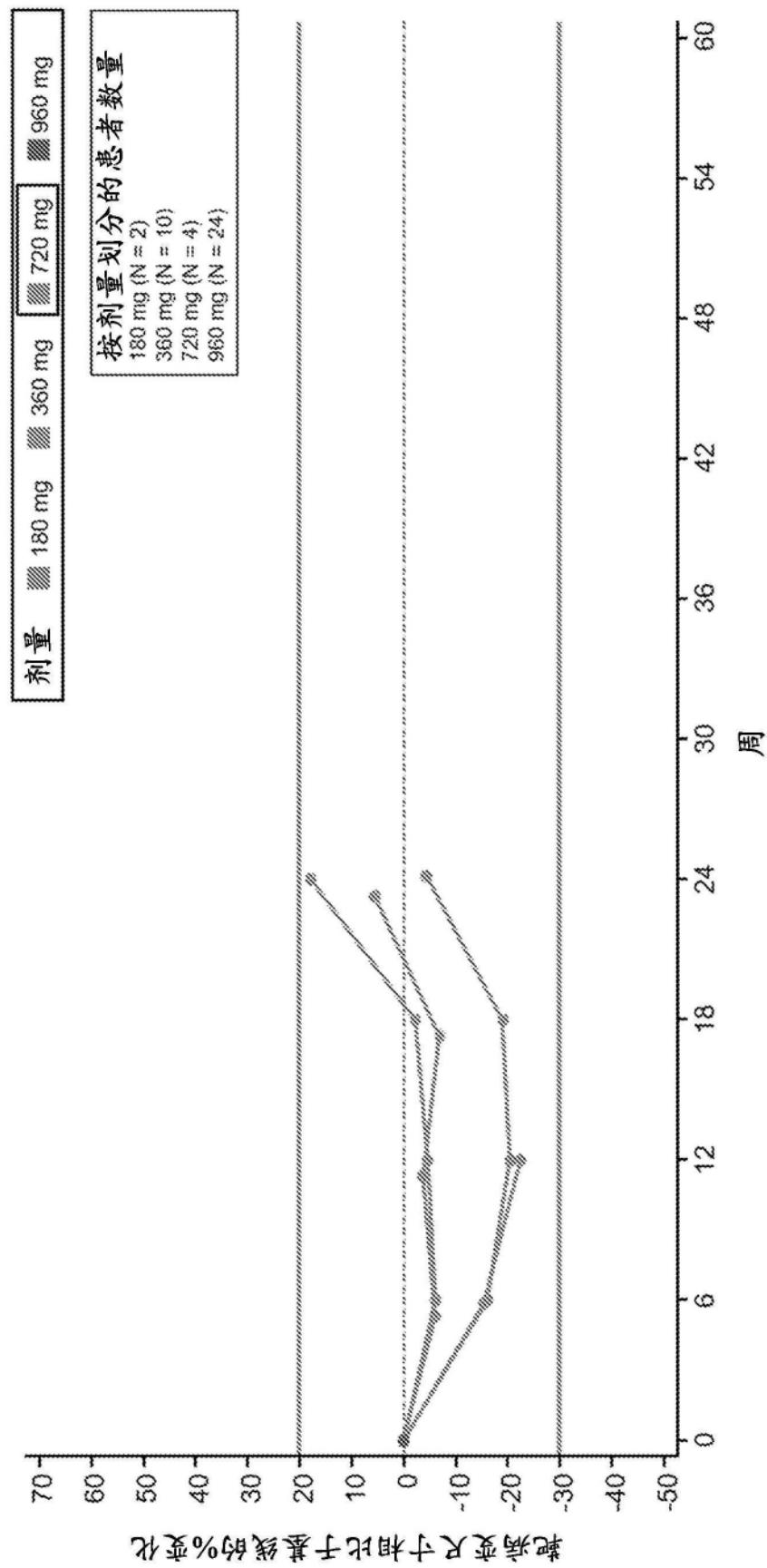


图14

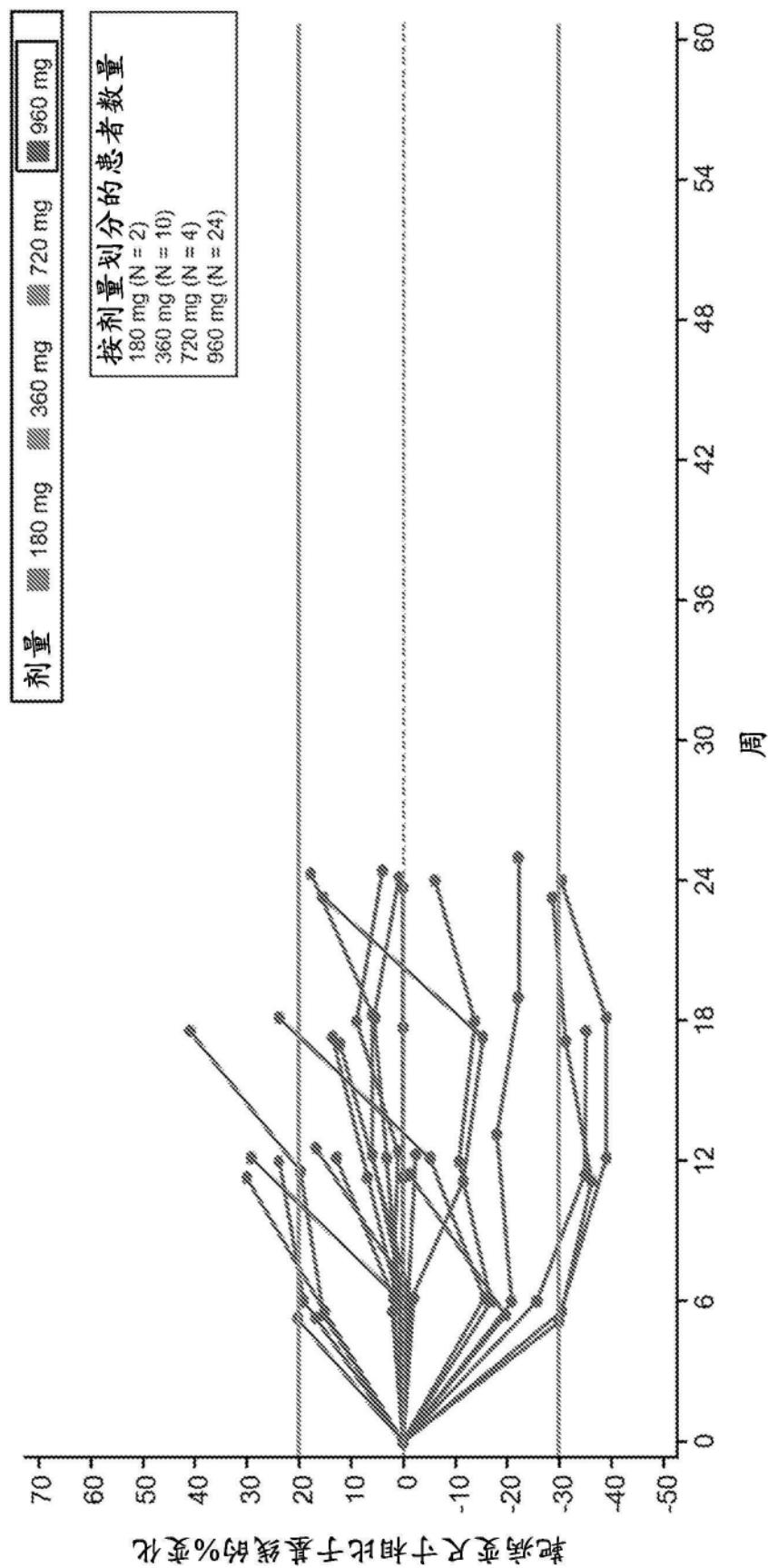


图15

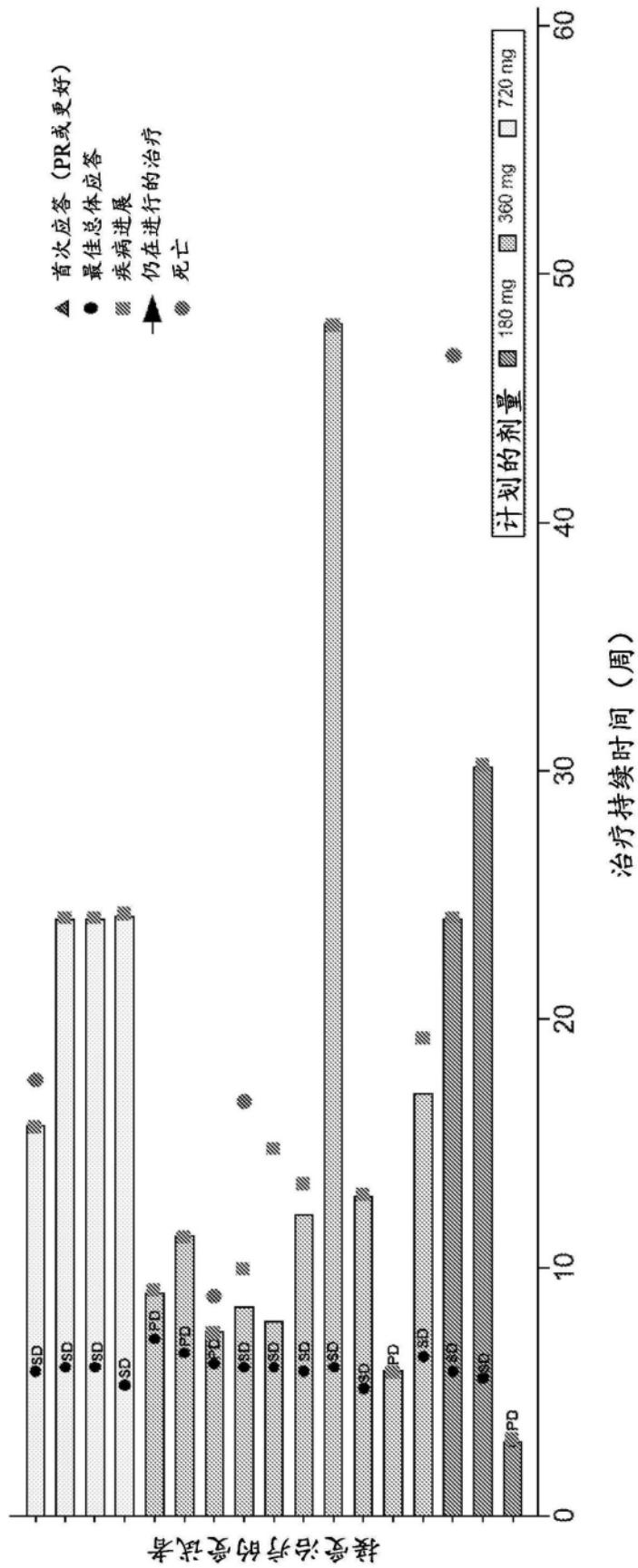


图16

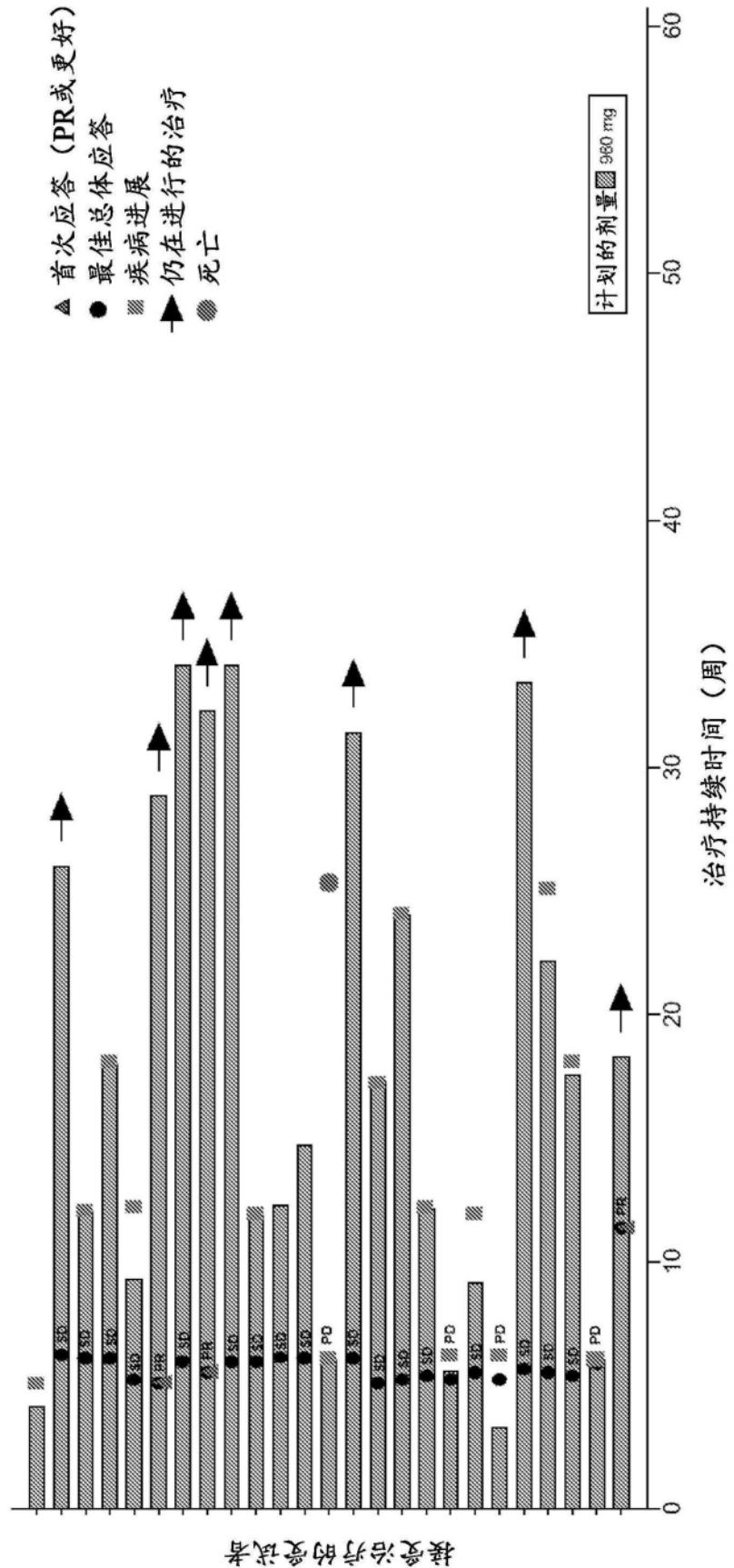


图17

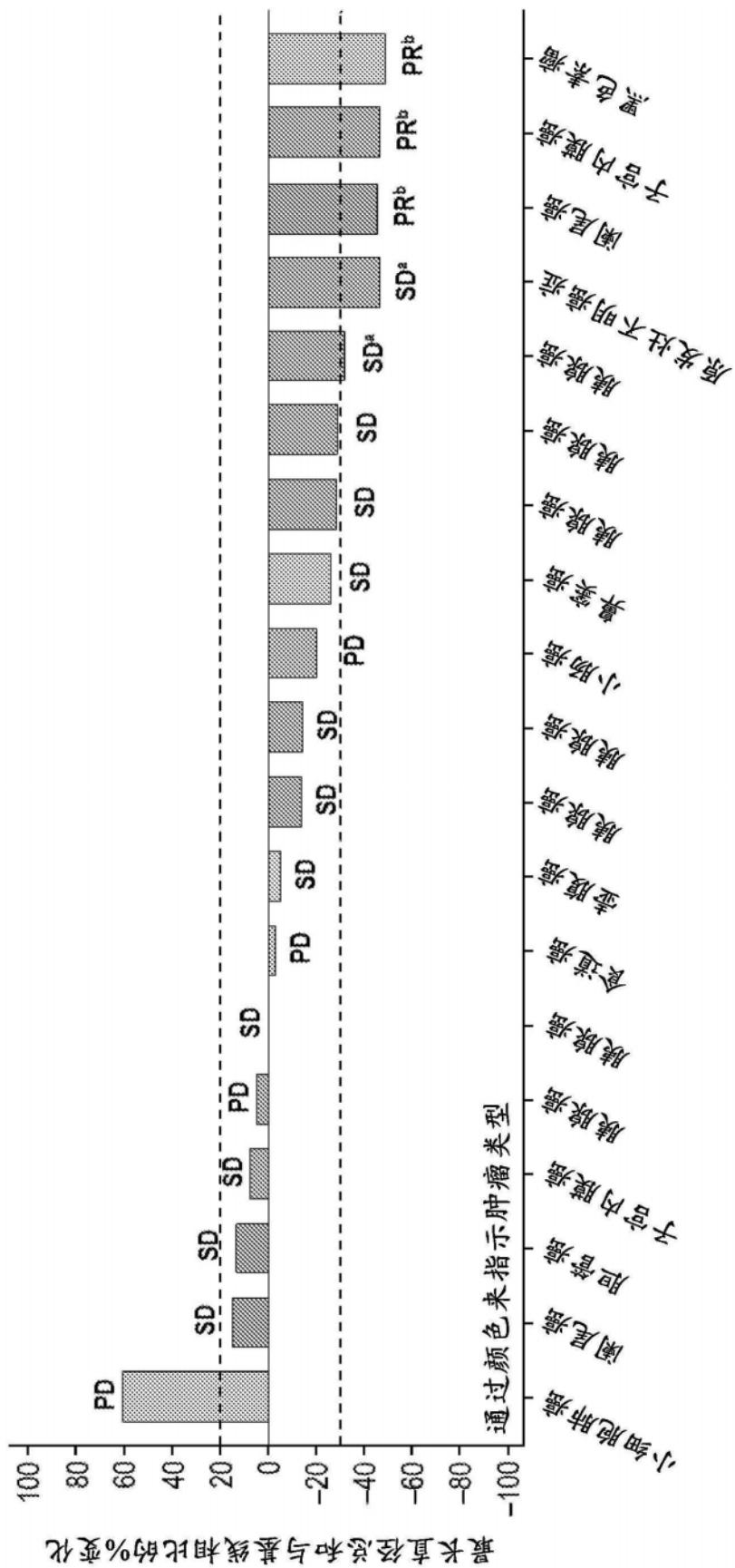


图18

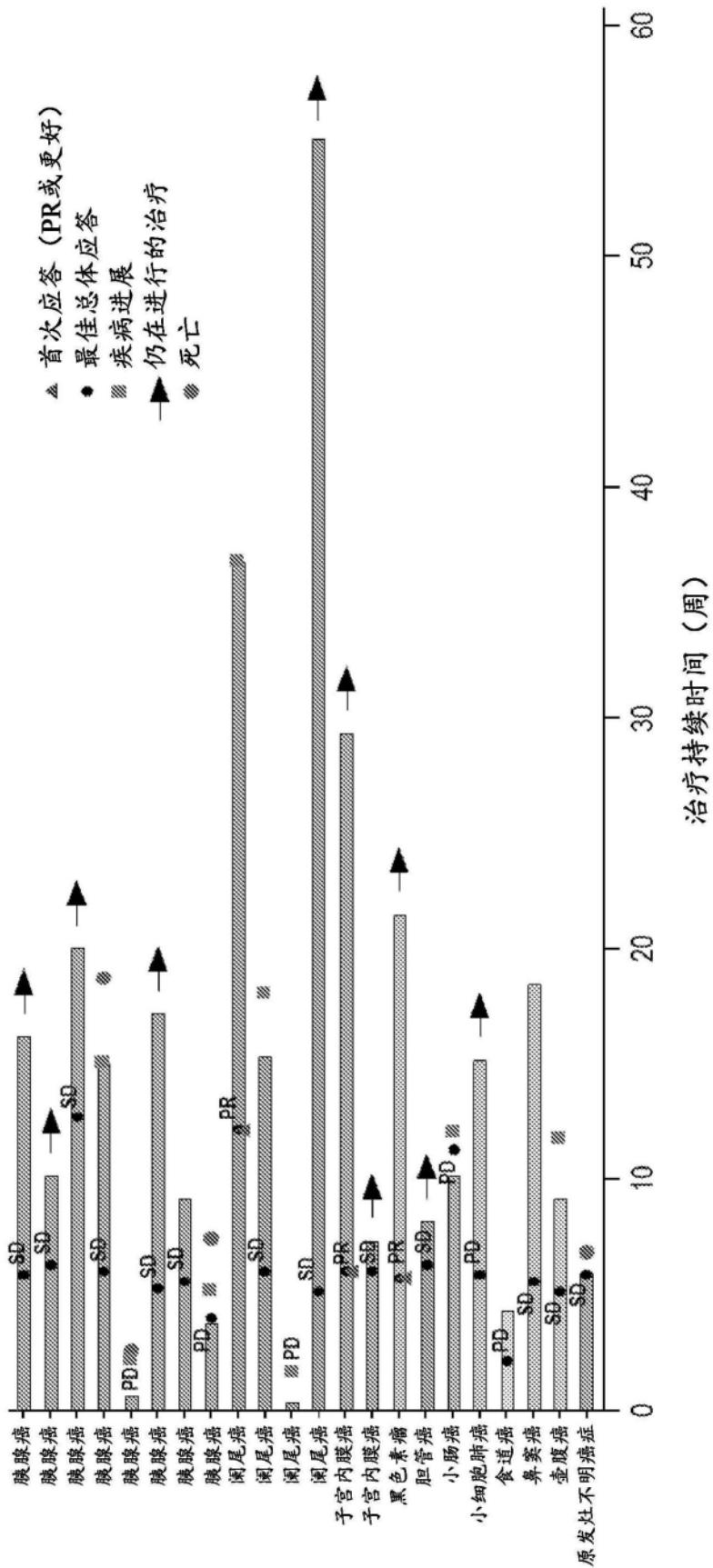


图19