



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I854573 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112112614

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4985 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/01

中國大陸

2022103712229

(71)申請人：大陸商勁方醫藥科技(上海)有限公司(中國大陸) GENFLEET THERAPEUTICS (SHANGHAI) INC. (CN)

中國大陸

大陸商浙江勁方藥業有限公司(中國大陸) ZHEJIANG GENFLEET THERAPEUTICS CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：唐麗莉 TANG, LILI (CN)；于巷 YU, XIANG (CN)；張敬揚 ZHANG, JINGYANG (CN)；胡慧中 HU, HUIZHONG (CN)；周福生 ZHOU, FUSHENG (CN)；汪裕 WANG, YU (CN)；蘭 炯 LAN, JIONG (US)；呂 強 LU, QIANG (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

CN 113038953A

WO 2021/083167A1

期刊, SH HENRY, et al., "SY-5609, a highly potent and selective oral CDK7 inhibitor, exhibits robust antitumor activity in preclinical models of KRAS mutant cancers as a single agent and in combination with chemotherapy", Annals of Oncology, 32 (Supplement 5), ESMO, 2021: 13P (S364).

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：22 共 88 頁

(54)名稱

藥物組合物、其用途及癌症的治療方法

(57)摘要

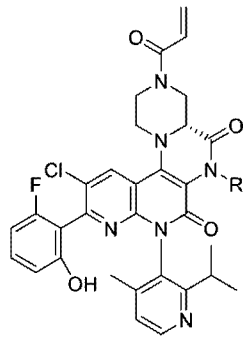
本發明提供一種包含治療有效量 KRAS 抑制劑和治療有效量其他的癌症治療劑的藥物組合物或藥盒、以及 KRAS 抑制劑和至少一種其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物中的應用，該 KRAS 抑制劑和其他的癌症治療劑在腫瘤細胞中聯合使用具有較好的協同效應。

The present invention provides a pharmaceutical composition or pharmaceutical kit comprising a therapeutically effective amount of KRAS inhibitor and therapeutically effective amount of other cancer therapeutic agents, and the use of a KRAS inhibitor and at least one other cancer therapeutic agent in the preparation of medicament for treating cancer. The combination of the KRAS inhibitor and the other cancer therapeutic agents has good synergistic effect in tumor cell.

特徵化學式：

I854573

TW I854573 B



式 (I)



公告本

I854573

【發明摘要】

【中文發明名稱】藥物組合物、其用途及癌症的治療方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND
USES THEREOF AND METHODS FOR TREATING CANCER

【中文】本發明提供一種包含治療有效量KRAS抑制劑和治療有效量其他的癌症治療劑的藥物組合物或藥盒、以及KRAS抑制劑和至少一種其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物中的應用，該KRAS抑制劑和其他的癌症治療劑在腫瘤細胞中聯合使用具有較好的協同效應。

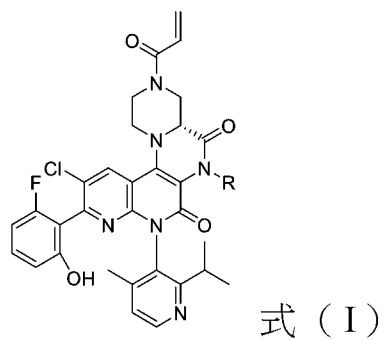
【英文】The present invention provides a pharmaceutical composition or pharmaceutical kit comprising a therapeutically effective amount of KRAS inhibitor and therapeutically effective amount of other cancer therapeutic agents, and the use of a KRAS inhibitor and at least one other cancer therapeutic agent in the preparation of medicament for treating cancer. The combination of the KRAS inhibitor and the other cancer therapeutic agents has good synergistic effect in tumor cell.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】藥物組合物、其用途及癌症的治療方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND
USES THEREOF AND METHODS FOR TREATING CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明關於醫藥技術領域，具體關於一種包含 KRAS 抑制劑的聯用藥物組合物。

【先前技術】

【0002】 癌症是威脅全球人類健康的重大疾病之一。肺癌是全球發病率最高的癌症，在中國肺癌發病率位居所有癌症中第一位，也是中國發病率和死亡率最高的癌症，根據 2016 年美國癌症協會公佈的資料，世界上一年中約 180 萬人罹患肺癌，其中接近 80% 的肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0003】 RAS 為一組緊密相關的單體球狀蛋白質(21kDa 分子量)，其具有 188-189 個胺基酸且與鳥苷二磷酸 GDP 或鳥苷三磷酸 GTP 結合。RAS 亞家族成員包括 HRAS、KRAS 和 NRAS。RAS 起分子開關作用，當 RAS 含有所結合的 GDP 時，其處於休眠或關閉位置且“無活性”。當細胞暴露於某些促生長性刺激物時，RAS 經誘導而使其所結合的 GDP 轉化為 GTP，當與 GTP 結合時，RAS“接通”且能夠與其他下游標靶蛋白質相互作用並活化這些蛋白質。RAS

蛋白自身使 GTP 水解而恢復為 GDP(從而使其自身轉換為關閉狀態)的固有能力極低。需要外源性蛋白 GTP 酶活化蛋白(GAP) 將其恢復為關閉狀態，GAP 與 RAS 相互作用極大地加速了 GTP 轉化為 GDP。RAS 中的任何突變將影響 RAS 與 GAP 的相互作用，以及 GTP 轉化為 GDP 的能力，這種突變將導致蛋白質活化時間的延長，從而延長細胞訊號傳導，繼而導致細胞繼續生長和分裂。由於這種訊號傳導引起細胞生長和分裂，因此過度活化的 RAS 訊號傳導最終可導致癌症。在肺癌中，約 32%的肺癌中確認有 RAS 基因的突變，RAS(HRAS、NRAS 或 KRAS)基因的三種主要亞型中的任意一個突變可導致人腫瘤的發生。有報導指出，在 RAS 基因中突變頻率最高的為 KRAS 基因，在 25-30%腫瘤中檢測到 KRAS 突變。與之相比較，NRAS 及 HRAS 家族成員中發生致癌性突變的比率低得多(分別為 8%及 3%)。最常見的 KRAS 突變發現於 P 環中的殘基 G12 及 G13 上以及殘基 Q61 上。G12C 突變為 KRAS 基因的頻繁突變(甘胺酸-12 突變為半胱胺酸)。在約 13%的癌症，約 43%的肺癌及幾乎 100%的 MYH 相關息肉病(家族性結腸癌症候群)中已發現此突變。因此開發選擇性抑制 KRAS 突變的抑制劑是一個較好的方向，儘管作為單一療法的 KRAS 抑制劑在某些癌症中具有功效，但仍然需要在癌症中甚至更有效的治療方案。

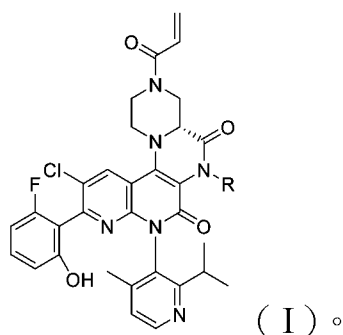
【發明內容】

【0004】 本發明的目的在於提供包含治療有效量 KRAS 抑制劑和

治療有效量其他的癌症治療劑的藥物組合物或藥盒、以及 KRAS 抑制劑和至少一種其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物中的應用，其在腫瘤細胞中聯合使用具有較好的協同效應。

【0005】 本發明的一方面，提供一種藥物組合物或藥盒，其包含治療有效量的 KRAS 抑制劑和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑及藥學上可接受的載體。

【0006】 所述 KRAS 抑制劑包含式 (I) 所示的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑合物或其前藥，其中，R 為 CH₃ 或 CD₃；



【0007】 在一實施方式中，所述其他的癌症治療劑選自 PD-1 通路抑制劑、PD-L1 通路抑制劑、EGFR 靶向劑、CDK 抑制劑和 PI3K 抑制劑。

【0008】 在一實施方式中，所述 PD-1 通路抑制劑選自 PD-1 拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑、小分子 PD-1 拮抗劑、PD-1 抑制劑和抗 PD-1 生物產物。

【0009】 在一實施方式中，所述 PD-L1 通路抑制劑選自 PD-L1 拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑、小分子 PD-L1 拮抗劑、PD-L1 抑制劑和抗 PD-L1 生物產物。

【0010】 在一實施方式中，所述 EGFR 靶向劑選自 EGFR 抑制劑和 EGFR 抗體或其抗原結合片段。

【0011】 在一實施方式中，所述 CDK 抑制劑選自 CDK4/6 抑制劑、CDK2/4/6 抑制劑、CDK7 抑制劑、CDK8 抑制劑、CDK9 抑制劑、CDK10 抑制劑和 CDK11 抑制劑。

【0012】 在一實施方式中，所述 PI3K 抑制劑選自 PI3K γ 抑制劑、PI3K δ 抑制劑、PI3K β 抑制劑、PI3K α 抑制劑和 pan-PI3K 抑制劑。

【0013】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 PD-1 抑制劑。

【0014】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 PD-L1 抑制劑。

【0015】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 EGFR 抑制劑。

【0016】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 EGFR 抗體或其抗原結合片段。

【0017】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 CDK7 抑制劑。

【0018】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 PI3K 抑制劑。

【0019】 在一實施方式中，所述 PD-1 抑制劑選自 AMG404、派姆單抗、納武單抗 (nivolumab) (MDX 1106)、帕博利珠單抗 (pembrolizumab) (MK-3475)、匹地利珠單抗 (pidilizumab) (CT-011)、

西米普利單抗(cemiplimab) (REGN2810)、替雷利珠單抗(BGB-A317)、斯巴達珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、RN888、mAb15、MEDI-0680(AMP-514)、BGB-108、斯巴達珠單抗(AGEN-2034)、IBI-308、mDX-400、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110，以及該些抑制劑的生物類似物、生物增強物及生物等效物。

【0020】 在一實施方式中，所述 PD-L1 抑制劑選自 BMS-936559 (MDX-1105)、AMP-714、阿特朱單抗(atezolizumab)(MPDL3280A)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、阿維魯單抗(avelumab)、艾維路單抗、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003，以及該些抑制劑的生物類似物、生物增強物及生物等效物。

【0021】 在一實施方式中，所述 EGFR 抑制劑選自阿法替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、吉非替尼、奧希替尼、埃克替尼、吡咯替尼和奧莫替尼。

【0022】 在一實施方式中，所述 EGFR 抗體或其抗原結合片段選自西妥昔單抗(Cetuximab)、尼妥珠單抗、帕尼單抗、紫魯木單抗、馬妥珠單抗和耐昔妥珠單抗；更佳地，為西妥昔單抗。

【0023】 在一實施方式中，所述 CDK7 抑制劑選自 SY-5609、SY-1365、CT-7001 和 BTX-A51。

【0024】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 SY-5609。

【0025】 在一實施方式中，所述 PI3K 抑制劑選自 BYL719、GDC0941、AMG511、LY294002、BEZ235、BKM120 和 GSK-2636771。

【0026】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 BYL719。

【0027】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (I) 化合物和 GDC0941。

【0028】 在一實施方式中，所述癌症為 KRAS G12C 突變型癌症。

【0029】 在一實施方式中，所述癌症為實體瘤或血液瘤。

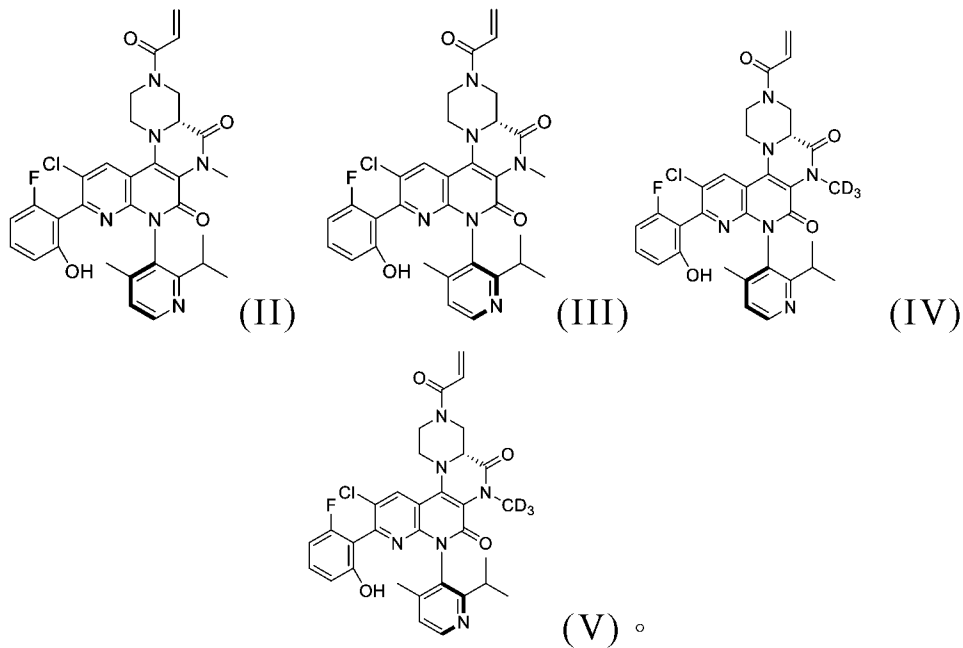
【0030】 在一實施方式中，所述癌症為胰腺導管癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肺癌、皮膚黑色素瘤、子宮體內膜樣癌、子宮癌肉瘤、甲狀腺癌、急性髓性白血病、膀胱尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴細胞白血病、肺鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、腎乳頭狀細胞癌、腺樣囊性癌、嫌色細胞腎細胞癌、肝癌、乳腺浸潤癌、子宮頸鱗狀細胞癌、卵巢漿液性腺癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、神經母細胞瘤、腦低級別膠質瘤、膠質母細胞瘤、成神經管細胞瘤、食道鱗狀細胞癌、腎透明細胞癌、骨肉瘤、卵巢小細胞癌、橫紋肌樣腫瘤、肉瘤、小腸神經內分泌腫瘤、T 細胞幼淋巴細胞白血病。

【0031】 在一實施方式中，所述癌症為肺腺癌、結腸癌、直腸癌或肺癌。

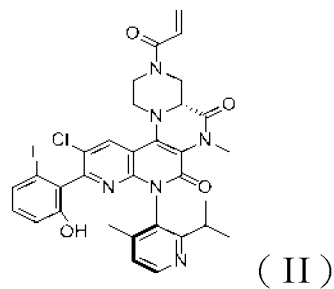
【0032】 在一實施方式中，所述癌症為肺腺癌、直腸腺癌或肺癌。

【0033】 在一實施方式中，所述肺癌為小細胞肺癌或非小細胞肺癌。

【0034】 在一實施方式中，所述式 (I) 化合物選自下組：



【0035】 在一實施方式中，所述 KRAS 抑制劑為式 (II) 化合物或其藥學上可接受的鹽。



【0036】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 PD-1 通路抑制劑。

【0037】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 PD-L1 通路抑制劑。

【0038】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 EGFR 靶向劑。

【0039】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和西妥昔單抗。

【0040】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化

合物和 CDK7 抑制劑。

【0041】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 SY-5609。

【0042】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 PI3K 抑制劑。

【0043】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 BYL719。

【0044】 在一較佳的實施方式中，所述藥物組合物或藥盒或包含式 (II) 化合物和 GDC0941。

【0045】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.1-1000nM KRAS 抑制劑和 1-10000 nM 其他的癌症治療劑。

【0046】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.32-1000nM KRAS 抑制劑。

【0047】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 3-1000nM KRAS 抑制劑。

【0048】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 3.17-1000nM KRAS 抑制劑。

【0049】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 10-1000nM KRAS 抑制劑。

【0050】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.1-100nM KRAS 抑制劑。

【0051】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 3.17-1000

nM 其他的癌症治療劑。

【0052】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 31.74-10000 nM 其他的癌症治療劑。

【0053】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 100-10000 nM 其他的癌症治療劑。

【0054】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 316.91-10000 nM 其他的癌症治療劑。

【0055】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 10 mg/mL 式 (II) 化合物和 1 mg/mL 西妥昔單抗。

【0056】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-3 mg/kg 式 (II) 化合物和 10mg/kg PD-1 抗體。

【0057】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含相當於 10 mpk 式 (II) 化合物和 1 mpk 西妥昔單抗的藥物劑量。

【0058】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含相當於 1-3 mpk 式 (II) 化合物和 10 mpk PD-1 抗體的藥物劑量。

【0059】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.1-100 nM 式 (II) 化合物和 1-1000 nM SY-5609。

【0060】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.1-100 nM 式 (II) 化合物和 3.17-1000 nM SY-5609。

【0061】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-1000 nM 式 (II) 化合物和 100-10000 nM BYL719。

【0062】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 3-1000 nM

式 (II) 化合物和 100-10000 nM BYL719。

【0063】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 10-1000 nM 式 (II) 化合物和 100-10000 nM BYL719。

【0064】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.1-1000 nM 式 (II) 化合物和 10-10000 nM GDC0941。

【0065】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 3.17-1000 nM 式 (II) 化合物和 31.74-10000 nM GDC0941。

【0066】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 3.17-1000 nM 式 (II) 化合物和 100-10000 nM GDC0941。

【0067】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 10-1000 nM 式 (II) 化合物和 31.74-10000 nM GDC0941。

【0068】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 0.32-1000 nM 式 (II) 化合物和 316.91-10000 nM GDC0941。

【0069】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒中 KRAS 抑制劑和其他的癌症治療劑的質量比例為 0.00001-1000。

【0070】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和西妥昔單抗，其質量比例為(1-10):1，例如可以為 10:1。

【0071】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 PD-1 抗體，其質量比例為(1-10):10，例如可以為 1:10 或 3:10。

【0072】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 SY-5609，其質量比例為 0.0001-31.6。

【0073】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 BYL719 其質量比例為 0.0003-10，例如可以為 0.001-10 或 0.0003-10。

【0074】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含式 (II) 化合物和 GDC0941 其質量比例為 0.000032-35，例如可以為 0.001-31.5、0.0003-10、0.0003-31.5 或 0.00003-3.15。

【0075】 在一實施方案中，所述藥物組合物或藥盒中包含相當於 0.01-5000mg/天，較佳為 1-1500mg/天，可選為 10mg/天、50mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、350mg/天、400mg/天、400mg/天、500mg/天、550mg/天、600mg/天、650mg/天、700mg/天、750mg/天、800mg/天、8500mg/天、900mg/天、950mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1250mg/天、1300mg/天、1400mg/天、1500mg/天的式(II)化合物的藥物劑量。

【0076】 在一實施方案中，所述藥物組合物或藥盒中包含相當於 0.01-1000mg/天，較佳為 1-500mg/天，可選為 10mg/天、50mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、350mg/天、400mg/天、400mg/天、500mg/天、550mg/天、600mg/天、650mg/天、700mg/天、750mg/天、800mg/天、8500mg/天、900mg/天、950mg/天、1000mg/天的其他癌症治療劑的藥物劑量。

【0077】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-10000mg KRAS 抑制劑和 1-10000mg 其他的癌症治療劑。

【0078】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-10000mg

式 (II) 化合物和 1-10000mg 西妥昔單抗。

【0079】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-10000mg 式 (II) 化合物和 1-10000mg SY-5609。

【0080】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-10000mg 式 (II) 化合物和 1-10000mg BYL719。

【0081】 在一實施方式中，所述藥物組合物或藥盒包含 1-10000mg 式 (II) 化合物和 1-10000mg GDC0941。

【0082】 本發明的另一方面，提供一種治療癌症的方法，包括向有需要的受試者施用上述 KRAS 抑制劑和其他的癌症治療劑，其中，所述治療有效量的 KRAS 抑制劑和治療有效量的其他的癌症治療劑可以同時、分開或依次施用。

【0083】 在一實施方式中，所述治療癌症的方法更包括向受試者施用其它療法，所述其它療法選自放射療法、手術、化學療法、基因療法、DNA 療法、病毒療法、RNA 療法、免疫療法、骨髓移植、奈米療法、單株抗體療法、光療法中的一種或多種。所述其它療法可以是輔助療法或新輔助療法的形式。

【0084】 本發明的另一方面，提供一種上述藥物組合物在製備治療癌症的藥物中的用途。所述治療有效量的 KRAS 抑制劑和治療有效量的其他的癌症治療劑可以同時、分開或依次施用。

【0085】 在一實施方式中，上述用途中所述癌症為實體瘤或血液瘤。

【0086】 在一實施方式中，上述用途中所述癌症為胰腺導管癌、結

腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肺癌、皮膚黑色素瘤、子宮體內膜樣癌、子宮癌肉瘤、甲狀腺癌、急性髓性白血病、膀胱尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴細胞白血病、肺鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、腎乳頭狀細胞癌、腺樣囊性癌、嫌色細胞腎細胞癌、肝癌、乳腺浸潤癌、子宮頸鱗狀細胞癌、卵巢漿液性腺癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、神經母細胞瘤、腦低級別膠質瘤、膠質母細胞瘤、成神經管細胞瘤、食道鱗狀細胞癌、腎透明細胞癌、骨肉瘤、卵巢小細胞癌、橫紋肌樣腫瘤、肉瘤、小腸神經內分泌腫瘤、T 細胞幼淋巴細胞白血病。

【0087】 在一實施方式中，上述用途中所述癌症為肺腺癌、結腸癌、直腸癌或肺癌。

【0088】 在一實施方式中，上述用途中所述癌症為肺腺癌、直腸腺癌或肺癌。

【0089】 在一實施方式中，上述用途中所述癌症為 KRAS G12C 突變型癌症。

【0090】 在一實施方式中，上述用途中所述肺癌為小細胞肺癌或非小細胞肺癌。

【0091】 本發明的另一方面，提供一種治療有效量的 KRAS 抑制劑和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物、藥物組合或藥盒中的用途，所述 KRAS 抑制劑選自上述式 (I) 所示的化合物、式(II)-式(V)所示的化合物中的一種或多種、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑合物或其前藥。該用途

中所述 KRAS 抑制劑、其他的癌症治療劑以及癌症的定義同前述藥物組合物或藥盒所定義。

【0092】 具體地，在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (I) 所示的化合物和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0093】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0094】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (I) 所示的化合物和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療肺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0095】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (I) 所示的化合物和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療小細胞肺癌或非小細胞肺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0096】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療肺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0097】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療小細胞肺癌或非小細胞肺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0098】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和治療有效量的 PD-1 抑制劑在製備治療小細胞肺癌、非小

細胞肺癌、肺腺癌、結腸癌或直腸腺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0099】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和治療有效量的 PD-L1 抑制劑在製備治療小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、結腸癌或直腸腺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0100】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和治療有效量的 EGFR 抑制劑在製備治療小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、結腸癌或直腸腺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0101】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和治療有效量的 EGFR 抗體或其抗原結合片段在製備治療小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、結腸癌或直腸腺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0102】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和治療有效量的 CDK7 抑制劑在製備治療小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、結腸癌或直腸腺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【0103】 在一方面，本發明提供一種治療有效量的式 (II) 所示的化合物和治療有效量的 PI3K 抑制劑在製備治療小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、結腸癌或直腸腺癌的藥物、藥物組合或藥盒中的用途。

【圖式簡單說明】**【0104】**

圖 1 為實施例 1 中式 (II) 化合物與 BYL719 聯合作用對腫瘤細胞 LU99 的生長抑制矩陣圖。

圖 2A、圖 2B、圖 2C、圖 2D 為實施例 1 中四種統計學模型中計算得到的平均協同值。

圖 3 為實施例 2 中式 (II) 化合物與 BYL719 聯合作用對腫瘤細胞 SW837 的生長抑制矩陣圖。

圖 4A、圖 4B、圖 4C、圖 4D 為實施例 2 中四種統計學模型中計算得到的平均協同值。

圖 5 為實施例 3 中式 (II) 化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 LU99 的生長抑制矩陣圖。

圖 6A、圖 6B、圖 6C、圖 6D 為實施例 4 中四種統計學模型中計算得到的平均協同值。

圖 7 為實施例 4 中式 (II) 化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 SW837 的生長抑制矩陣圖。

圖 8A、圖 8B、圖 8C、圖 8D 為實施例 4 中四種統計學模型中計算得到的平均協同值。

圖 9 為實施例 5 中式 (II) 化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 SW1463 的生長抑制矩陣圖。

圖 10A、圖 10B、圖 10C、圖 10D 為實施例 5 中四種統計學

模型中計算得到的平均協同值。

圖 11 為實施例 6 中式 (II) 化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 SW1573 的生長抑制矩陣圖。

圖 12A、圖 12B、圖 12C、圖 12D 為實施例 6 中四種統計學模型中計算得到的平均協同值。

圖 13 為實施例 7 中式 (II) 化合物與 SY-5609 聯合作用對腫瘤細胞 NCI-H2122 的生長抑制矩陣圖。

圖 14A、圖 14B、圖 14C、圖 14D 為實施例 7 中四種統計學模型中計算得到的平均協同值。

圖 15 為實施例 8 中各組荷瘤小鼠的腫瘤生長曲線(平均值±標準誤)。

圖 16 為實施例 8 中各組單隻荷瘤小鼠的腫瘤生長曲線。

圖 17 為實施例 8 中各組荷瘤小鼠的腫瘤重量(平均值±標準誤)。

圖 18 為實施例 8 中荷瘤小鼠的相對動物體重變化(平均值±標準誤)。

圖 19 為實施例 9 中各組荷瘤小鼠的腫瘤生長曲線(平均值±標準誤)。

圖 20 為實施例 9 中各組單隻荷瘤小鼠的腫瘤生長曲線。

圖 21 為實施例 9 中各組荷瘤小鼠的腫瘤重量(平均值±標準誤)。

圖 22 為實施例 9 中荷瘤小鼠的相對動物體重變化(平均值±

標準誤)。

【實施方式】

【0105】 I· 定義和說明

【0106】 除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0107】 如本文使用的和除非另作說明，術語“包含”，“包括”，“具有”，“含有”，包括其語法上的等同形式，通常應當理解為開放式且非限制性的，例如，不排除其他未列舉的要素或步驟。

【0108】 如本文所用，術語“抑制”的使用是相對於對照的。本領域技術人員將容易地確定用於每個實驗的適當對照。例如，將用化合物處理的受試者或細胞中的降低了的反應與未用化合物處理的受試者或細胞中的反應進行比較。本發明中所有範圍的公開應當視為對範圍內所有子範圍和所有點值的公開。例如：1-1000 的公開應當視為也公開了 1-200，200-300 等範圍，同時也公開了 200、300、400、500、600、700、800、900 和 1000 等點值。

【0109】 術語“藥學上可接受的”，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0110】 化合物可以作為藥學上可接受的鹽存在於藥物組合物中。術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以藉由在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以藉由在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括無機酸鹽，所述無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氫根，磷酸、磷酸一氫根、磷酸二氫根、硫酸、硫酸氫根、氫碘酸、亞磷酸等；以及有機酸鹽，所述有機酸包括如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸和甲磺酸等類似的酸；更包括胺基酸(如精胺酸等)的鹽，以及如葡萄糖醛酸等有機酸的鹽。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0111】 本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物藉由常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。

【0112】 除了鹽的形式，本發明所提供的化合物還存在前藥形式。本文所描述的化合物的前藥容易地在生理條件下發生化學變化從而轉化成本發明的化合物。此外，前體藥物可以在體內環境中藉由化學或生化方法被轉換到本發明的化合物。例如，當將前藥置於具有合適的酶或化學試劑的透皮貼劑儲庫中時，可以將前藥緩慢轉化為本發明的化合物。

【0113】 本發明的某些化合物可以以非溶劑化形式或者溶劑化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化的形式相當，都包含在本發明的範圍之內。溶劑化形式通常與非溶劑化形式等價，應包括在本發明範圍內。本發明的某些化合物可以多晶型或無定形形式存在。通常，就本發明所考慮的應用而言，所有物理形式是等價的，應包括在本發明範圍內。

【0114】 本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。

【0115】 本文所揭露的化合物可以作為阻轉異構體存在，其為在由於與分子其他部分的空間相互作用，圍繞分子中單鍵的旋轉被阻止或大大減慢時出現的構象立體異構體。本文所揭露的化合物包括作為純的個別阻轉異構體製劑、每一種的富集製劑或者每一種的非特定混合物的所有阻轉異構體。如果圍繞單鍵的旋轉勢壘

足夠高，並且構象之間的互變足夠緩慢，那麼可以容許異構體類型的分離和分開。異構體類型的分離和分開藉由熟知並且廣為接受的符號“M”或“P”適當表示。

【0116】 術語“癌症”是指以異常細胞的不受控制的生長為特徵的疾病。癌細胞可以局部或藉由血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。本文描述了各種癌症的實例，包括但不限於乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰腺癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。術語“腫瘤”和“癌症”在本文中可互換使用，例如，這兩個術語包括固體和液體，例如彌漫性或循環性腫瘤。如本文所用，術語“癌症”或“腫瘤”包括癌前病變以及惡性癌症和腫瘤。

【0117】 術語“抗原結合片段”指全長抗體的任何部分，其少於全長，但是至少包含結合抗原的所述抗體的部分可變區（例如一個或多個 CDR 和/或一個或多個抗體結合位點），並且因此保留結合特异性以及所述全長抗體的至少部分特异性結合能力。因此，抗原結合片段指包含與衍生抗體片段的抗體結合相同抗原的抗原結合部分的抗體片段。抗體片段包括藉由酶促處理全長抗體所產生的抗體衍生物，以及合成產生的衍生物，例如重組產生的衍生物。抗體包括抗體片段。抗體片段的實例包括但不限於 Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈 Fv (scFv)、Fv、dsFv、雙抗體、Fd 和 Fd' 片段以及其他片段，包括修飾的片段。所述片段可以包括連接在一起的多條鏈，例如藉由二硫鍵和/或藉由肽接頭。抗體片段一般包含至少或約 50 個胺

基酸，並且典型至少或約 200 個胺基酸。抗原結合片段包括任何抗體片段，其在被插入抗體框架（例如藉由置換相應區域）時獲得免疫特異性地結合（即表現出至少或至少約 10^7 - 10^8 M⁻¹ 的 K_a ）抗原的抗體。“功能片段”或“抗 GPC3 抗體的類似物”是可防止或實質降低所述受體結合配體或啟動訊號轉導的能力的片段或類似物。正如本文所使用，功能片段一般與“抗體片段”含義相同，且就抗體而論，可指能防止或實質降低所述受體結合配體或啟動訊號轉導的能力的片段，例如 Fv、Fab、F(ab')₂ 等等。“Fv”片段由一條重鏈的可變結構域和一條輕鏈的可變結構域籍非共價結合方式而形成的二聚體（VH-VL 二聚體）組成。在該構型中，每個可變結構域的三個 CDRs 相互作用，以確定 VH-VL 二聚體表面上的靶結合位點，與完整抗體的情況一樣。所述六個 CDRs 共同賦予完整抗體的靶結合特異性。但是，即使是單個可變結構域（或僅包括 3 個靶特異的 CDRs 的 Fv 的一半），仍可具有識別和結合靶的能力。

【0118】 本發明中所述“有效量”或“治療有效量”包含足以改善或預防醫學病症的症狀或病症的量。有效量還意指足以允許或促進診斷的量。用於特定患者或獸醫學受試者的有效量可依據以下因素而變化：如待治療的病症、患者的總體健康情況、給藥的方法途徑和劑量以及副作用嚴重性。有效量可以是避免顯著副作用或毒性作用的最大劑量或給藥方案。

【0119】 “受試者”、“個體”或“患者”在本文可互換使用，它們是指脊椎動物，較佳地哺乳動物，更佳地人。哺乳動物包括但不限於小

鼠、猿、人、農場動物、競技動物和寵物。

【0120】 所施用的化合物的量可以取決於所治療的受試者、受試者的年齡、健康狀況、性別和體重、並行治療(如果有)的種類、病情的嚴重程度、所需效果的性質、治療的方式和頻率以及開處方醫師的判斷。給藥頻率還可以取決於對動脈氧分壓的藥效學作用。然而，可以根據個別受試者調整最佳的劑量，如本領域技術人員所理解並且不經過度實驗即可確定的。這通常包括調整標準劑量（例如，如果患者體重低，那麼減小劑量）。

【0121】 術語“藥物組合物”是指一種或多種本發明的化合物或其鹽與藥學上可接受的載體組成的混合物。藥物組合物的目的是有利於對有機體給予本發明的化合物。本發明的藥物組合物可包括一種或多種藥學上可接受的鹽、抗氧化劑、水性和非水性載體、和/或佐劑，如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。

【0122】 術語“藥學上可接受的載體”是指對有機體無明顯刺激作用，而且不會損害該活性化合物的生物活性及性能的那些輔料。合適的輔料是本領域技術人員熟知的，例如碳水化合物、蠟、水溶性和/或水可膨脹的聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水、脂質體、聚合物膠束或無機奈米載體等。

【0123】 本發明的藥物組合物可以製成藥學上可接受的任一劑型，用於經口、經鼻、局部(包括口腔和舌下)、經直腸、經陰道和/或胃腸外給予，例如，可以配製成片劑、錠劑、膠囊劑、丸劑、溶液劑、混懸劑、糖漿劑、注射劑、栓劑、吸入劑或噴霧劑。

【0124】術語“抗 PD-L1 生物產物”指的是特異性結合 PD-1 的抗體或其抗原結合片段。

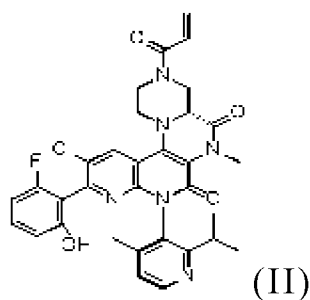
【0125】術語“協同效應 (synergism)”指的是聯合應用的兩種藥物的作用比它們單獨作用更為有效的現象，相對於拮抗作用。

【0126】術語“治療”包括預防和治療，例如，治療 KRAS G12C 突變介導的疾病包括預防和/或治療 KRAS G12C 突變介導的疾病。

【0127】本發明所述 PD-1 通路抑制劑、PD-L1 通路抑制劑、EGFR 靶向劑、CDK 抑制劑和 PI3K 抑制劑，當這些抑制劑為小分子化合物時，意在包括這些化合物的藥學上可接受的鹽。例如，在一個實施方案中，本發明所述藥物組合物包括式(II)化合物與 GDC0941，意即包括式(II)化合物與 GDC0941 及 GDC0941 的藥學上可接受的鹽。

【0128】 II · 具體實施方式

【0129】本發明中公開的 KRAS 抑制劑，結構式如下式(II)，其名稱為(4aR,8R)-3-丙烯醯基-11-氯-10-(2-氟-6-羥基苯基)-8-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氫-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮，其製備方法如國際專利申請(PCT/CN2020/124226)中實施例 25 的步驟所述。



【0130】 材料和試劑（實施例 1-7）

【0131】 NCI-H2122(ATCC, CRL-5985), LU99(JCRB, JCRB0080), SW837(ATCC, CRL-235), SW1463(ATCC, CRL-234), SW1573(ATCC, CRL-2170), L-15(Gibco, 11415-064), RPMI1640 (Gibco, 11875-093), Trypsin-EDTA (Gibco, 25200-072), FBS (Gibco, 10099-141C), CellTiter Glo (Progema, G7573), 細胞計數儀(Count star, IC1000), 細胞計數儀(CHEMOMETEC, NC-200), 酶標儀(PerkinElmer, Envison)。

【0132】 聯用組細胞存活比例計算方法

【0133】 兩藥合用後的細胞存活比例（% cell survival rate）計算公式為：細胞存活比例 = $(1 - (\text{DMSO 對照 RLU} - \text{藥物 RLU}) / (\text{DMSO 對照 RLU} - \text{空白對照 RLU})) \times 100\%$ 。DMSO 對照為不含藥物的溶媒對照，空白對照為不含藥物和溶媒的培養基對照。

【0134】 細胞存活比例計算結果解讀

【0135】 細胞存活比例計算結果圖中（圖 1、圖 3、圖 5、圖 7、圖 9、圖 11、圖 13），縱坐標為本發明 KRAS 抑制劑式（II）化合物的濃度（藥物在孔溶液中的有效濃度），橫坐標為聯用藥物的濃度（藥物在孔溶液中的有效濃度），分別以橫坐標和縱坐標濃度刻度為重點作垂線，兩條垂線的交點所在網格中的數值為使用該兩個濃度的藥物聯用組的細胞存活比例。例如，圖 1 中，橫坐標讀值為 0 nM，縱坐標讀值為 10.03 nM，分別以該兩個濃度刻度為重點作垂線，兩條垂線的交點所在網格中的數值為 86.1，則細胞存活比

例為 86.1%，表明 BYL719 濃度為 0 nM，即，式 (II) 化合物單獨用藥時，細胞存活比例為 86.1%。

【0136】 協同效應評價方法

【0137】 採用統計學方法評價兩種藥物聯用對腫瘤細胞的聯用效果。使用的統計學軟體為 R systems，統計學模型為 Bliss、HSA、Loewe、ZIP，當協同值 >5 為有協同效應，協同值 >10 為有明顯的協同效應，協同值 <-5 為拮抗效應，協同值 <-10 為有明顯的拮抗效應。藉由協同值進一步判斷兩種藥物聯合用藥的最終藥效。

【0138】 實施例 1 式 (II) 化合物與 BYL719 (Alpelisib) 聯合作用對腫瘤細胞 LU99 的影響

【0139】 將人非小細胞型肺癌細胞 LU99 以每孔 600 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁 (24h) 後，加入式 (II) 化合物與 BYL719 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30 μ l Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0140】 細胞存活比例計算結果如圖 1 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 LU99 中，例：100 nM 式 (II) 化合物時的細胞存活率為 83%，1000 nM BYL719 時的細胞存活率為 62.6%，100 nM 式 (II) 化合物與 1000 nM BYL719 聯用的細胞存活率為 33.8%。

【0141】 聯用效果如圖 2 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 LU99 中，10 nM-1000 nM 的式 (II) 化合物與 100 nM-10000 nM 的 BYL719

聯用，藉由 Bliss (圖 2A)、HSA (圖 2B)、Loewe (圖 2C)、ZIP (圖 2D) 四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 8.622、18.377、17.27、8.959，均大於 5。表明式 (II) 化合物與 BYL719 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0142】 實施例 2 式 (II) 化合物與 BYL719 聯合作用對腫瘤細胞 SW837 的影響

【0143】 將人直腸腺癌細胞 SW837 以每孔 800 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁 (24h) 後，加入式 (II) 化合物與 BYL719 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30 μ l Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0144】 細胞存活比例計算結果如圖 3 所示，在人直腸腺癌細胞 SW837 中，例：31.69 nM 式 (II) 化合物時的細胞存活率為 60.2%，10000 nM BYL719 時的細胞存活率為 62.9%，31.69 nM 式 (II) 化合物與 10000 nM BYL719 聯用的細胞存活率為 20.6%。

【0145】 聯用效果如圖 4 所示，在人直腸腺癌細胞 SW837 中，3.17 nM-1000 nM 的式 (II) 化合物與 100 nM-10000 nM 的 BYL719 聯用，藉由 Bliss (圖 4A)、HSA (圖 4B)、Loewe (圖 4C)、ZIP (圖 4D) 四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 10.586、18.221、15.149、10.857，均大於 5。表明式 (II) 化合物與 BYL719 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0146】 實施例 3 式 (II) 化合物與 GDC0941 (Pictilisib) 聯合

作用對腫瘤細胞 LU99 的影響

【0147】 將人非小細胞型肺癌細胞 LU99 以每孔 600 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁（24h）後，加入式（II）化合物與 GDC0941 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30 μ l Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0148】 細胞存活比例計算結果如圖 5 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 LU99 中，例：100 nM 式（II）化合物時的細胞存活率為 83.8%，100 nM GDC0941 時的細胞存活率為 85.4%，100 nM 式（II）化合物與 100 nM GDC0941 聯用的細胞存活率為 58%。

【0149】 聯用效果如圖 6 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 LU99 中，10 nM–1000 nM 的式（II）化合物與 31.74 nM – 10000 nM 的 GDC0941 聯用，藉由 Bliss（圖 6A）、HSA（圖 6B）、Loewe（圖 6C）、ZIP（圖 6D）四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 8.876、13.71、8.626、7.761，均大於 5。表明式（II）化合物與 GDC0941 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0150】 實施例 4 式（II）化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 SW837 的影響

【0151】 將人直腸腺癌細胞 SW837 以每孔 800 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁（24h）後，加入式（II）化合物與 GDC0941 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell

Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30ul Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0152】 細胞存活比例計算結果如圖 7 所示，在人直腸腺癌細胞 SW837 中，例：31.69 nM 式(II)化合物時的細胞存活率為 56.2%，1000 nM GDC0941 時的細胞存活率為 67.6%，31.69 nM 式(II)化合物與 1000 nM GDC0941 聯用的細胞存活率為 23.4%。

【0153】 聯用效果如圖 8 所示，在人直腸腺癌細胞 SW837 中，3.17 nM-1000 nM 的式(II)化合物與 100 nM-10000 nM 的 GDC0941 聯用，藉由 Bliss (圖 8A)、HSA (圖 8B)、Loewe (圖 8C)、ZIP (圖 8D)四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 8.733、20.115、18.31、9.181，均大於 5。表明式(II)化合物與 GDC0941 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0154】 **實施例 5 式(II)化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 SW1463 的影響**

【0155】 將人直腸腺癌細胞 SW1463 以每孔 1200 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁(24h)後，加入式(II)化合物與 GDC0941 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30ul Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0156】 細胞存活比例計算結果如圖 9 所示，在人直腸腺癌細胞 SW1463 中，例：31.69 nM 式(II)化合物時的細胞存活率為 43.2%，1000 nM GDC0941 時的細胞存活率為 64.6%，31.69 nM 式(II)

化合物與 1000 nM GDC0941 聯用的細胞存活率為 8.9%。

【0157】 聯用效果如圖 10 所示，在人直腸腺癌細胞 SW1463 中，3.17 nM–1000 nM 的式 (II) 化合物與 31.74 nM–10000 nM 的 GDC0941 聯用，藉由 Bliss (圖 10A)、HSA (圖 10B)、Loewe (圖 10C)、ZIP (圖 10D) 四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 5.76、12.967、10.21、6.077，均大於 5。表明式 (II) 化合物與 GDC0941 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0158】 實施例 6 式 (II) 化合物與 GDC0941 聯合作用對腫瘤細胞 SW1573 的影響

【0159】 將人非小細胞型肺癌細胞 SW1573 以每孔 600 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁 (24h) 後，加入式 (II) 化合物與 GDC0941 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30ul Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0160】 細胞存活比例計算結果如圖 11 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 SW1573 中，例：100 nM 式 (II) 化合物時的細胞存活率為 86.4%，3164 nM GDC0941 時的細胞存活率為 46%，100 nM 式 (II) 化合物與 3164 nM GDC0941 聯用的細胞存活率為 23.6%。

【0161】 聯用效果如圖 12 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 SW1573 中，0.32 nM – 1000 nM 的式 (II) 化合物與 316.91 nM – 10000 nM 的 GDC0941 聯用，藉由 Bliss (圖 12A)、HSA (圖 12B)、Loewe

(圖 12C)、ZIP (圖 12D) 四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 12.227、19.12、17.997、13.191，均大於 5。表明式 (II) 化合物與 GDC0941 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0162】 實施例 7 式 (II) 化合物與 SY-5609 (Synonyms) 聯合作用對腫瘤細胞 NCI-H2122 的影響

【0163】 將人非小細胞型肺癌細胞 NCI-H2122 以每孔 600 個細胞的數量接種到 384 孔板，待細胞貼壁 (24h) 後，加入式 (II) 化合物與 SY-5609 藥物稀釋成一定的梯度濃度，每濃度 2 個複孔加藥。120h 後用 Cell Titer-Glo 法進行細胞活力檢測，每孔加入 30ul Cell Titer-Glo 試劑，震板 2 分鐘，靜置 10 分鐘，在儀器 Envision 上讀取 RLU 值。

【0164】 細胞存活比例計算結果如圖 13 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 NC-H2122 中，例：3.17 nM 式 (II) 化合物時的細胞存活率為 60.7%，31.69 nM SY-5609 時的細胞存活率為 57.5%，3.17 nM 式 (II) 化合物與 31.69 nM SY-5609 聯用的細胞存活率為 3.9%。

【0165】 聯用效果如圖 14 所示，在人非小細胞型肺癌細胞 NC-H2122 中，0.1 nM-100 nM 的式 (II) 化合物與 3.17 nM-1000 nM 的 SY-5609 聯用，藉由 Bliss (圖 14A)、HSA (圖 14B)、Loewe (圖 14C)、ZIP (圖 14D) 四種統計學模型中計算得到的平均協同值分別為 8.249、12.89、10.518、8.805，均大於 5。表明式 (II) 化合物與 SY-5609 在腫瘤細胞中聯合使用具有很好的協同效應。

【0166】 實施例 8 式 (II) 化合物聯合西妥昔單抗 (Cetuximab)

在 NCI-H2122 人非小細胞肺癌模型上的體內抗腫瘤藥效學評價

【0167】 材料和試劑：

【0168】 NCI-H2122 (ATCC, CRL-5807)，青黴素-鏈黴素(Gibco, 15140-122)，RPMI1640 (Gibco, 11875-093)，Trypsin-EDTA (Gibco, 25200-072)，FBS (Gibco, 10099-141C)，Solutol HS 15(Sigma, 42966-1kg)，HP-β-CD (韶遠, SY004863 100 g)。

【0169】 實驗過程中每天觀察動物的健康狀況，如動物體重下降 10%，給藥劑量減半；體重下降 15%，停止給藥直到體重恢復；或動物瘤體積超過 2,000 mm³，立即處以安樂死。健康狀況出現以下情況，通知獸醫並處以安樂死：

【0170】 明顯消瘦，體重降低大於 20%。

【0171】 不能自由取食和飲水。

【0172】 動物出現感染、腫瘤嚴重破潰或血瘤。

【0173】 動物出現以下臨床症狀且持續惡化：立毛、弓背、耳、鼻眼或足色發白、呼吸急促、抽搐、腹瀉、疼痛、脫水、瀕死。

【0174】 實驗動物：

【0175】 BALB/c 裸小鼠，6-8 周齡，雌性，購買於北京維通利華實驗動物技術有限公司，動物合格證號 20170011008676，飼養環境 SPF 級。

【0176】 實驗藥物：

【0177】 Cetuximab 購自 MERCK，批號 G00XED。

【0178】 配置方法:式 (II) 化合物使用 5% DMSO+10% Solutol HS

15+85%(6% HP- β -CD)溶媒配製；Cetuximab 使用 0.9%的氯化鈉注射液進行配製。

【0179】 實驗方法及步驟

【0180】 NCI-H2122 用 RPMI 1640 培養基，添加 10% FBS 和 1% 青黴素-鏈黴素，在 37°C，5% CO₂ 的培養箱中培養。用 0.25%胰酶-EDTA 進行常規消化處理傳代。當細胞於指數生長期，飽和度為 80%-90 %時，收取細胞，計數。收集細胞，調整細胞終濃度為 2.0×10^6 /mL。小鼠右側背部皮下接種，接種體積為每隻動物 0.15 mL，接種量為每隻動物 3×10^5 個細胞。當腫瘤長到平均大約 242 mm³ 時(接種後 D5)，從中挑選 32 隻荷瘤鼠，根據腫瘤體積和動物體重採用隨機分組法分為 4 組，每組 8 隻小鼠，開始給藥，給藥方法按照表 1 的實驗方案進行。小鼠給藥量均為 10 mL/kg。每週 2 次用電子天平對動物進行稱重，每週 2 次用遊標卡尺測量腫瘤體積。接種後 D17 為實驗終點，各組測量腫瘤體積後小鼠處以安樂死。

【0181】 表 1 治療藥物的給藥方案

組別	治療藥物	動物數	給藥途徑	劑量(mpk)	給藥頻率	給藥週期(天)
G1	Vehicle	8	p.o	--	q.d	12
G2	式(II)化合物	8	p.o	10	q.d	12
G3	Cetuximab	8	i.p.	1	biw	12
G4	式(II)化合物 +Cetuximab	8	式(II)化合物 p.o、 Cetuximab i.p.	式(II)化合物 10mpk、 Cetuximab 1mpk	式(II)化合物 q.d、 Cetuximab biw	12

【0182】 備註：p.o 為口服，i.p 為腹腔注射，q.d 為每天一次，biw 為每週 2 次。

【0183】 主要評價指標為：

【0184】 腫瘤體積：Tumor volume (TV) = $(L \times W^2)/2$ ，其中 L 為腫瘤的長徑，W 為腫瘤的寬徑。

【0185】 腫瘤生長抑制率(tumor growth inhibition, TGI):

$TGI (\%) = [1 - (avT_{i-0}/avC_{i-0})] \times 100\%$ ；其中 avTi-0 是給藥組在特定天的平均腫瘤體積，減去該給藥組在開始給藥當天的平均腫瘤體積；其中 avCi-0 是溶媒對照組在特定天的平均腫瘤體積，減去溶媒對照組在開始給藥當天的平均腫瘤體積。

【0186】 瘤重抑制率(tumor weight inhibition, TWI):

$TWI = (1 - TW_{treatment/Dx}/TW_{control/Dx}) \times 100\%$ ；其中 $TW_{control}$: 對照組平均腫瘤重量(g)， $TW_{treatment}$: 治療組平均腫瘤重量(g)。

【0187】 相對體重變化(Relative change of body weight, RCBW)：

$RCBW (\%) = (BW_i - BW_0)/BW_0 \times 100\%$ ；其中 BW_i 是動物在特定天的體重， BW_0 是該動物在開始給藥當天的體重。

【0188】 資料分析、實驗結果及結論

【0189】 所有實驗資料的分析和作圖都使用 GraphPad Prism 軟體 (GraphPad Software)完成。各組的腫瘤體積和動物體重用雙因素方差分析(Two-way ANOVA，Dunnett's multiple comparisons test)進行統計學比較，終點時各組的腫瘤重量用單因素方差分析(One-way

ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test)進行統計學比較。當 $P < 0.05$ 時，認為具有統計學顯著性差異。腫瘤體積、重量和動物體重均以平均值(Mean) \pm 標準誤(SEM)表示。結果如下表 2 所示。

【0190】 表 2 實驗結果

組別	腫瘤體積 (mm ³)		TGI (%)	瘤重	TWI (%)	體重		RCBW (%)
	接種後 Day 5	接種後 Day 17		接種後 Day 17		接種後 Day 5 (g)	接種後 Day 17 (g)	
G1	242.15 \pm 11.60	1144.11 \pm 107.53	--	0.60 \pm 0.05	--	21.12 \pm 0.31	18.60 \pm 0.38	-11.95 \pm 0.63
G2	242.93 \pm 11.14	479.14 \pm 58.84***	73.81	0.30 \pm 0.04***	49.37	21.16 \pm 0.47	20.97 \pm 0.38	-0.78 \pm 1.22***
G3	242.79 \pm 10.09	692.74 \pm 62.50***	50.11	0.52 \pm 0.05	13.24	21.11 \pm 0.24	19.74 \pm 0.25	-6.46 \pm 1.28***
G4	243.76 \pm 10.32	300.31 \pm 32.99***	93.73	0.20 \pm 0.02***	66.60	20.63 \pm 0.31	20.68 \pm 0.44	0.43 \pm 2.77***

【0191】 備註：*** $p < 0.001$ ，分別與 G1 溶媒對照組比較。

【0192】 各治療組對 NCI-H2122 荷瘤鼠的腫瘤生長的影响(見圖 15 和圖 16)；終點時各治療組每隻荷瘤鼠的腫瘤重量(圖 17)；終點時動物安樂死，解剖收取腫瘤組織稱重、拍照；各組荷瘤鼠的相對體重變化見圖 18。

【0193】 結果表明，在 NCI-H2122 人非小細胞肺癌模型上，式(II)化合物每天 1 次口服給藥和 Cetuximab 每週 2 次腹腔注射給藥，均能顯著性抑制 NCI-H2122 腫瘤生長，具有一定的聯合加強效果；與溶媒對照組體重降低相比，式(II)化合物 10 mpk 組，Cetuximab 1 mpk 組，式(II)化合物 10 mpk 與 Cetuximab 1 mpk 聯合給藥組的動物體重均未見顯著性降低；具有統計學顯著性差異。

【0194】 實施例 9 式(II)化合物聯合 mPD1 在鼠 CT-26 細胞模型上的體內抗腫瘤藥效學評價

【0195】 實驗動物及主要評價指標同實施例 8。

【0196】 實驗藥物：

【0197】 鼠源 PD1 抗體 (mPD1)，購自 BioXcell-BE0146，批號 810421D1。

【0198】 配置方法:式 (II) 化合物使用 5% DMSO+10% Solutol HS 15+85%(6% HP-β-CD)溶媒配製；mPD1 使用 PBS 進行配製。

【0199】 實驗方法及步驟

【0200】 小鼠右側背部皮下接種 CT26 KRASG12C KI 細胞 (KRASG12C 突變的 CT26 細胞)，接種體積為每隻動物 0.1mL。細胞接種後第 12 天 (D0)，腫瘤平均體積達到 69 mm³ 後開始分組給藥，從中挑選 32 隻荷瘤鼠，根據腫瘤體積和動物體重採用隨機分組法分為 4 組，每組 8 隻小鼠，給藥方法按照表 3 的實驗方案進行。小鼠給藥體積均為 10 mL/kg。每週 2 次用電子天平對動物進行稱重，每週 2 次用遊標卡尺測量腫瘤體積。

【0201】 表 3 治療藥物的給藥方案

組別	治療藥物	動物數	給藥途徑	劑量(mpk)	給藥頻率	給藥週期(天)
G1	Vehicle	8	p.o	--	q.d	21
G2	式 (II) 化合物	8	p.o	3mpk (D0-9)&1mpk (D10-20)	q.d	21
G3	mPD1	8	i.p.	10	biw	21
G4	式 (II) 化合物 + mPD1	8	式 (II) 化合物 p.o、mPD1 i.p	式 (II) 化合物 3mpk (D0-9)&1mpk(D10-20)、mPD1 10mpk	式 (II) 化合物 q.d、mPD1 biw	21

【0202】 備註：p.o 為口服，i.p 為腹腔注射，q.d 為每天一次，biw 為每週 2 次。

【0203】 主要評價指標為腫瘤體積、TGI、TWI 及 RCBW，其計算公式和資料分析同實施例 8，結果如下表 4 所示：

【0204】 表 4 實驗結果

組別	腫瘤體積 (mm ³)		TGI (%)	瘤重 接種後 Day 33	TWI (%)	體重		RCBW (%)
	接種後 Day 12	接種後 Day 33				接種後 Day 12 (g)	接種後 Day 33 (g)	
G1	69.13 ±6.81	1939.38 ±426.98	--	2.86 ±1.09	--	21.27 ±0.57	23.03 ±0.80	8.20 ±1.94
G2	68.75 ±6.65	1065.38 ±251.12	46.74	1.84 ±1.12	35.38	21.29 ±0.29	22.76 ±0.37	6.93 ±1.42
G3	68.88 ±6.59	968.13 ±314.32	51.94	1.24 ±1.07*	56.71	21.51 ±0.49	22.70 ±0.49	5.69 ±1.87
G4	68.75 ±6.56	631.50 ±283.15*	69.92	0.90 ±1.79**	68.52	21.32 ±0.54	22.52 ±0.72	5.56 ±1.59

【0205】 備註：* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ，分別與 G1 溶媒對照組比較。

【0206】 結果表明，在鼠 CT26 KRAS G12C KI 細胞模型上，式(II)化合物和鼠源 PD1 抗體 (mPD1) 給藥均能顯著性抑制腫瘤生長，具有一定的聯合加強效果。

【0207】 各治療組對 CT26 KRAS G12C KI 荷瘤鼠的腫瘤生長的影響(見圖 19 和圖 20)；終點時各治療組每隻荷瘤鼠的腫瘤重量(見圖 21)；終點時動物安樂死，解剖收取腫瘤組織稱重；各組荷瘤鼠的相對體重變化見圖 22。

【0208】 結果表明，在小鼠結腸癌 CT26 KRAS G12C KI 細胞皮下

移植瘤模型上，式 (II) 化合物單藥治療組和 mPD1 單藥治療組均表現出溫和的腫瘤抑制效果，其平均腫瘤體積分別為 $1,065 \text{ mm}^3$ (T/C = 54.92% ; TGI = 46.74% , $p = 0.1640$) 和 968 mm^3 (T/C = 49.91% ; TGI = 51.94% , $p = 0.1094$)。式 (II) 化合物與 mPD1 聯合治療組表現出顯著的腫瘤抑制效果，其平均腫瘤體積為 632 mm^3 (T/C = 32.56% ; TGI = 69.92% , $p = 0.0223$)，在實驗結束時，該組有一隻小鼠腫瘤體積小於 50 mm^3 ，可視為完全消退。治療過程中，荷瘤小鼠對受試藥物都顯示出良好的耐受性，所有治療組小鼠均未出現因為藥物原因導致的明顯體重下降或者死亡的現象。

【0209】 從以上實驗結果可以看出，式 (I) 所示的 KRAS 抑制劑與以 BYL719 和 GDC0941 為代表的 PI3K 抑制劑、以西妥昔單抗為代表的 EGFR 抗體、以 SY-5609 為代表的 CDK7 抑制劑、以 mPD1 抗體為代表的 PD-1 抗體等癌症治療劑，在用於肺腺癌、直腸腺癌或肺癌等癌症治療時，均具有明顯的協同作用。

【0210】 前述對本發明的具體示例性實施方案的描述是為了說明和例證的目的。這些描述並非想將本發明限定為所公開的精確形式，並且很顯然，根據上述教導，可以進行很多改變和變化。對示例性實施例進行選擇和描述的目的在於解釋本發明的特定原理及其實際應用，從而使得本領域的技術人員能夠實現並利用本發明的各種不同的示例性實施方案以及各種不同的選擇和改變。本發明的範圍意在由申請專利範圍及其等同形式所限定。

【符號說明】

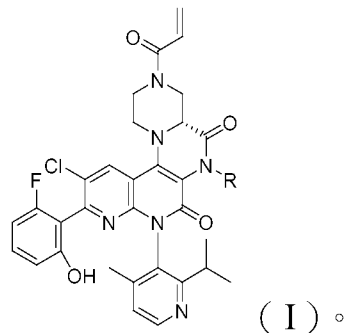
【0211】

無

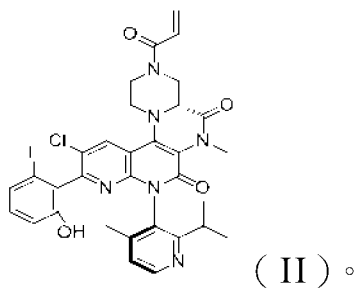
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種藥盒，其包含治療有效量的KRAS抑制劑和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑及藥學上可接受的載體；所述其他的癌症治療劑選自SY-5609、BYL719、GDC0941和西妥昔單抗；

所述 KRAS 抑制劑包含式 (I) 所示的化合物、或其藥學上可接受的鹽或其立體異構體；其中，R 為 CH₃ 或 CD₃；



【請求項2】如請求項1所述的藥盒，其中，所述KRAS抑制劑為式 (II) 化合物或其藥學上可接受的鹽；



【請求項3】如請求項1或請求項2所述的藥盒，其中，包含0.1-1000nM KRAS抑制劑和1-10000 nM 其他的癌症治療劑。

【請求項4】如請求項2所述的藥盒，其中所述藥盒包含式（II）化合物和西妥昔單抗、包含式（II）化合物和SY-5609、包含式（II）化合物和BYL719、或包含式（II）化合物和GDC0941。

【請求項5】如請求項2所述的藥盒，其中

所述藥盒包含10 mg/mL 式（II）化合物和1 mg/mL西妥昔單抗或相當於10 mpk式（II）化合物和1 mpk西妥昔單抗的藥物劑量；

所述藥盒包含0.1-100 nM 式（II）化合物和3.17-1000 nM SY-5609；

所述藥盒包含1-1000 nM 式（II）化合物和100-10000 nM BYL719；或

所述藥盒包含0.1-1000 nM 式（II）化合物和10-10000 nM GDC0941。

【請求項6】如請求項2所述的藥盒，其中

所述藥盒包含式（II）化合物和西妥昔單抗，其質量比例為(1-10):1；

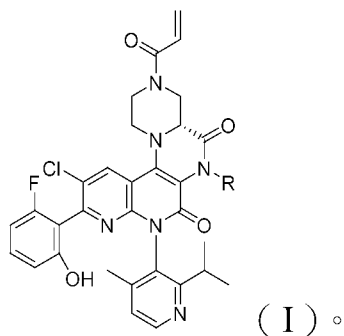
所述藥盒包含式（II）化合物和SY-5609，其質量比例為0.0001-31.6；

所述藥盒包含式（II）化合物和BYL719，其質量比例為0.0003-10；或

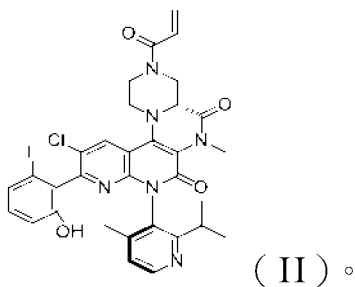
所述藥盒包含式（II）化合物和GDC0941，其質量比例為0.000032-35。

【請求項7】一種藥物組合物，包含治療有效量的KRAS抑制劑和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑及藥學上可接受的載體；所述其他的癌症治療劑選自SY-5609、BYL719、GDC0941和西妥昔單抗；

所述KRAS抑制劑包含式（I）所示的化合物、或其藥學上可接受的鹽或其立體異構體；其中，R為CH₃或CD₃；



【請求項8】如請求項7所述的藥物組合物，其中，所述KRAS抑制劑為式（II）化合物或其藥學上可接受的鹽；



【請求項9】如請求項7或請求項8所述的藥物組合物，其中，包含0.1-1000nM KRAS抑制劑和1-10000 nM 其他的癌症治療劑。

【請求項10】如請求項8所述的藥物組合物，其中所述藥物組合物包含式（II）化合物和西妥昔單抗、包含式（II）化合物和SY-5609、包含式（II）化合物和BYL719、或包含式（II）化合物和GDC0941。

【請求項11】如請求項8所述的藥物組合物，其中

所述藥物組合物包含10 mg/mL 式 (II) 化合物和1 mg/mL西妥昔單抗或相當於10 mpk式 (II) 化合物和1 mpk西妥昔單抗的藥物劑量；

所述藥物組合物包含0.1-100 nM 式 (II) 化合物和3.17-1000 nM SY-5609；

所述藥物組合物包含1-1000 nM 式 (II) 化合物和100-10000 nM BYL719；或

所述藥物組合物包含0.1-1000 nM 式 (II) 化合物和10-10000 nM GDC0941。

【請求項12】 如請求項8所述的藥物組合物，其中

所述藥物組合物包含式 (II) 化合物和西妥昔單抗，其質量比例為(1-10):1；

所述藥物組合物包含式 (II) 化合物和SY-5609，其質量比例為0.0001-31.6；

所述藥物組合物包含式 (II) 化合物和BYL719，其質量比例為0.0003-10；或

所述藥物組合物包含式 (II) 化合物和GDC0941，其質量比例為0.000032-35。

【請求項13】 一種如請求項1至請求項6中任一項所述的藥盒或如請求項7至請求項12中任一項所述的藥物組合物在製備治療癌症的藥物的應用，所述治療有效量的KRAS抑制劑和治療有效量的其他的癌症治療劑可以同時、分開或依次施用。

【請求項14】如請求項13所述的應用，其中所述癌症為實體瘤或血液瘤。

【請求項15】如請求項13所述的應用，其中所述癌症為胰腺導管癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肺癌、皮膚黑色素瘤、子宮體內膜樣癌、甲狀腺癌、急性髓性白血病、膀胱尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴細胞白血病、腎乳頭狀細胞癌、腺樣囊性癌、嫌色細胞腎細胞癌、肝癌、乳腺浸潤癌、卵巢漿液性腺癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、神經母細胞瘤、腦低級別膠質瘤、膠質母細胞瘤、成神經管細胞瘤、腎透明細胞癌、卵巢小細胞癌、肉瘤、小腸神經內分泌腫瘤、T細胞幼淋巴細胞白血病。

【請求項16】如請求項13所述的應用，其中所述癌症為食道鱗狀細胞癌、子宮癌肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌樣腫瘤、子宮頸鱗狀細胞癌、肺腺癌、結腸癌或直腸癌。

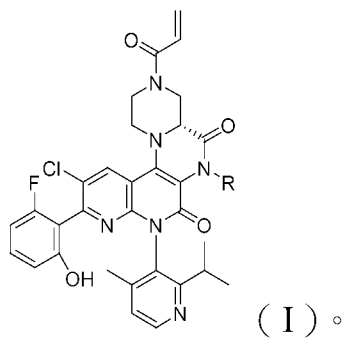
【請求項17】如請求項13所述的應用，其中所述癌症為肺腺癌或直腸腺癌。

【請求項18】如請求項15所述的應用，其中所述肺癌為小細胞肺癌、非小細胞肺癌或肺鱗狀細胞癌。

【請求項19】如請求項13所述的應用，其中所述癌症為KRAS G12C突變型癌症。

【請求項20】一種治療有效量的KRAS抑制劑和至少一種治療有效量的其他的癌症治療劑在製備治療癌症的藥物組合中的應用，所述其他的癌症治療劑選自SY-5609、BYL719、GDC0941和西妥昔單抗；

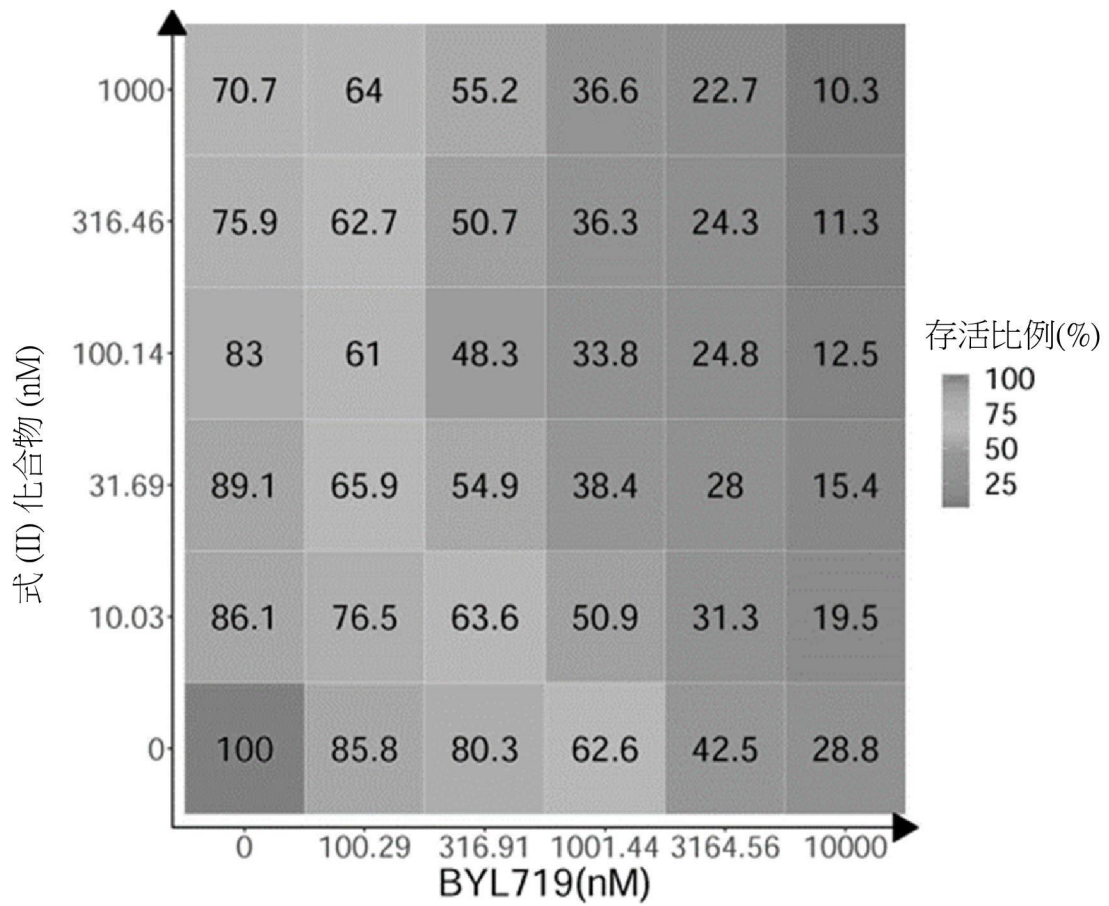
所述KRAS抑制劑為選自式（I）所示的化合物、或其藥學上可接受的鹽或其立體異構體；其中，R為CH₃或CD₃；



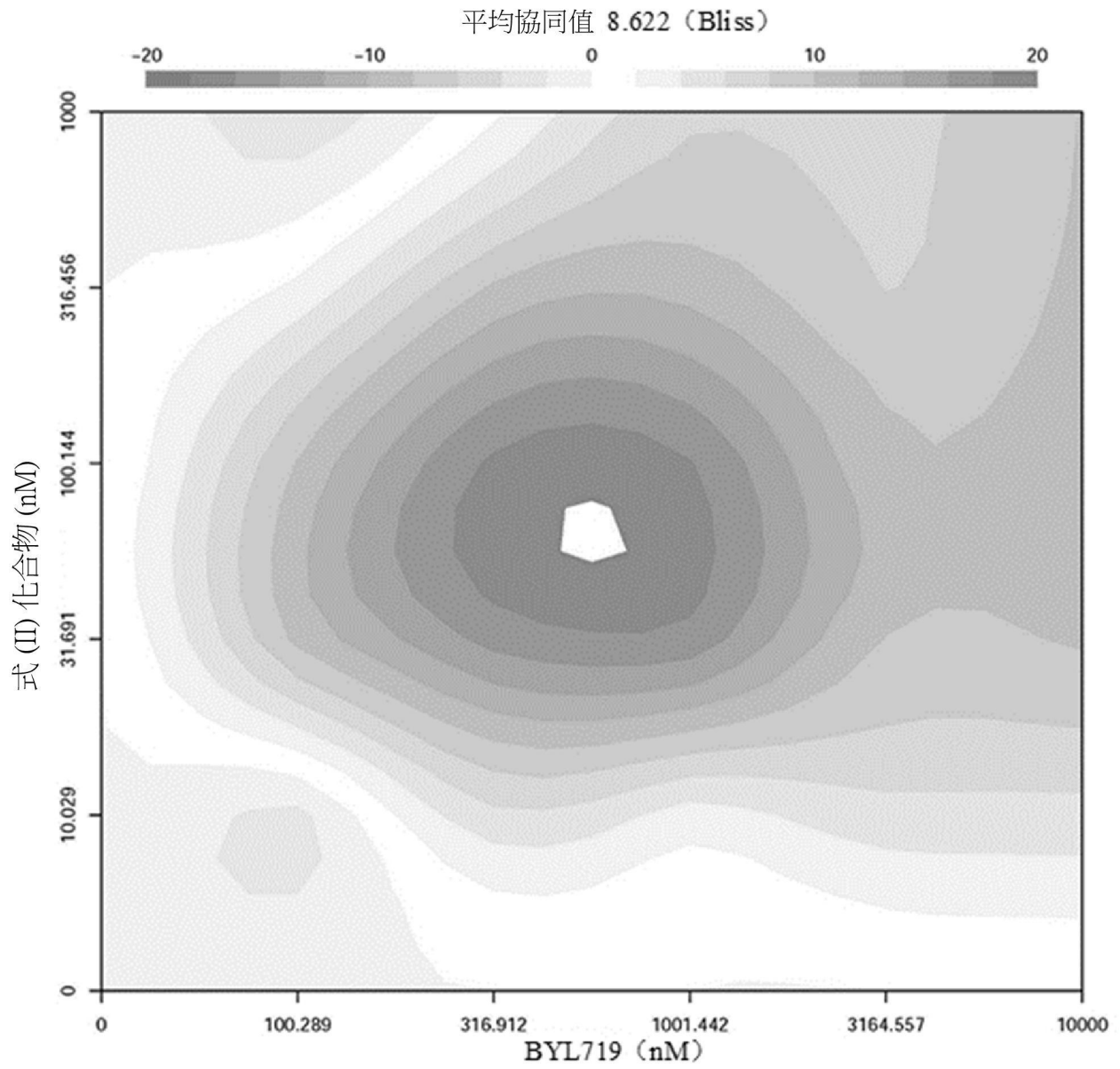
【請求項21】如請求項20所述的應用，其中所述藥物組合為藥盒。

【請求項22】如請求項20所述的應用，其中所述藥物組合為藥物組合物。

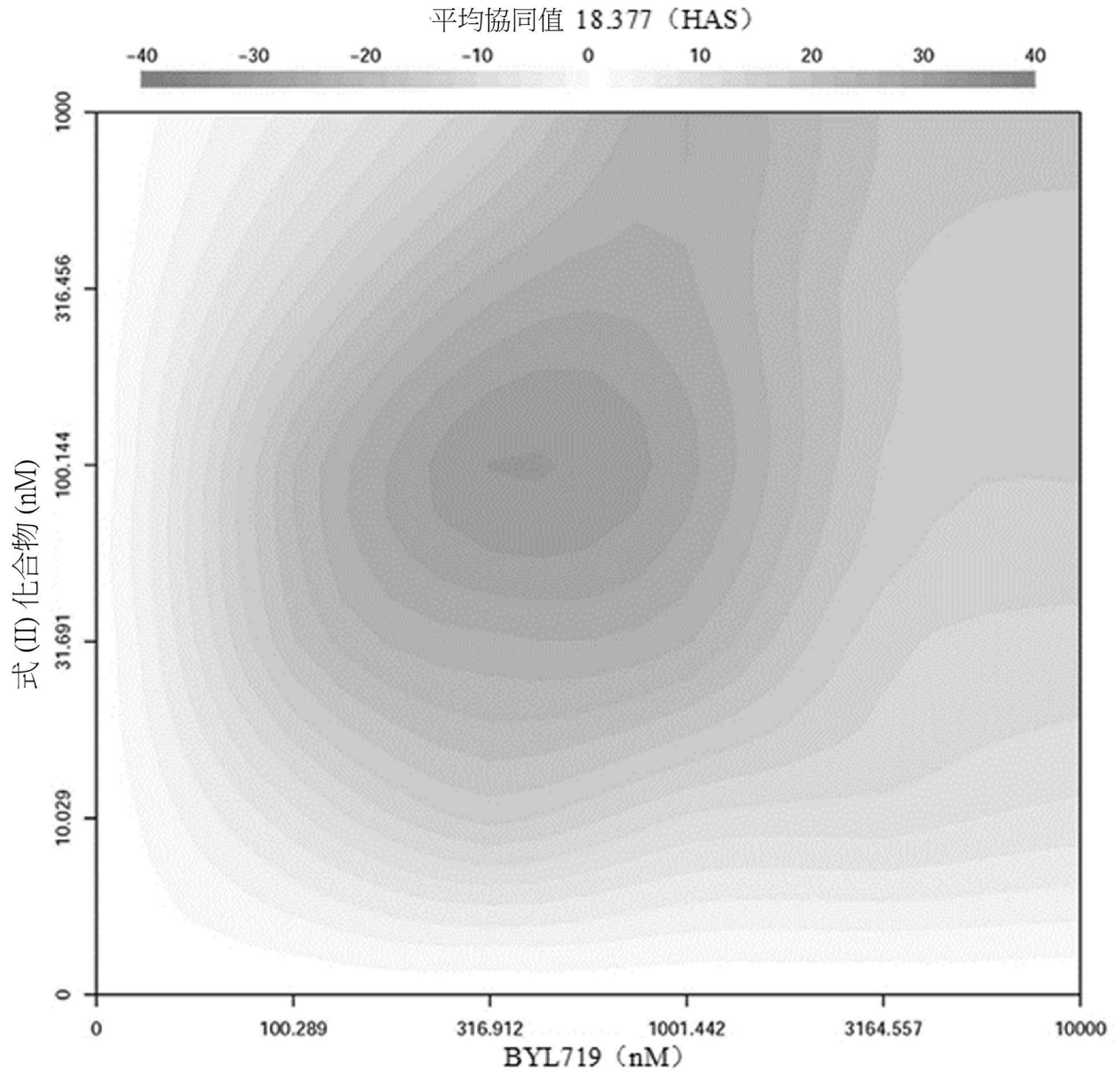
【發明圖式】



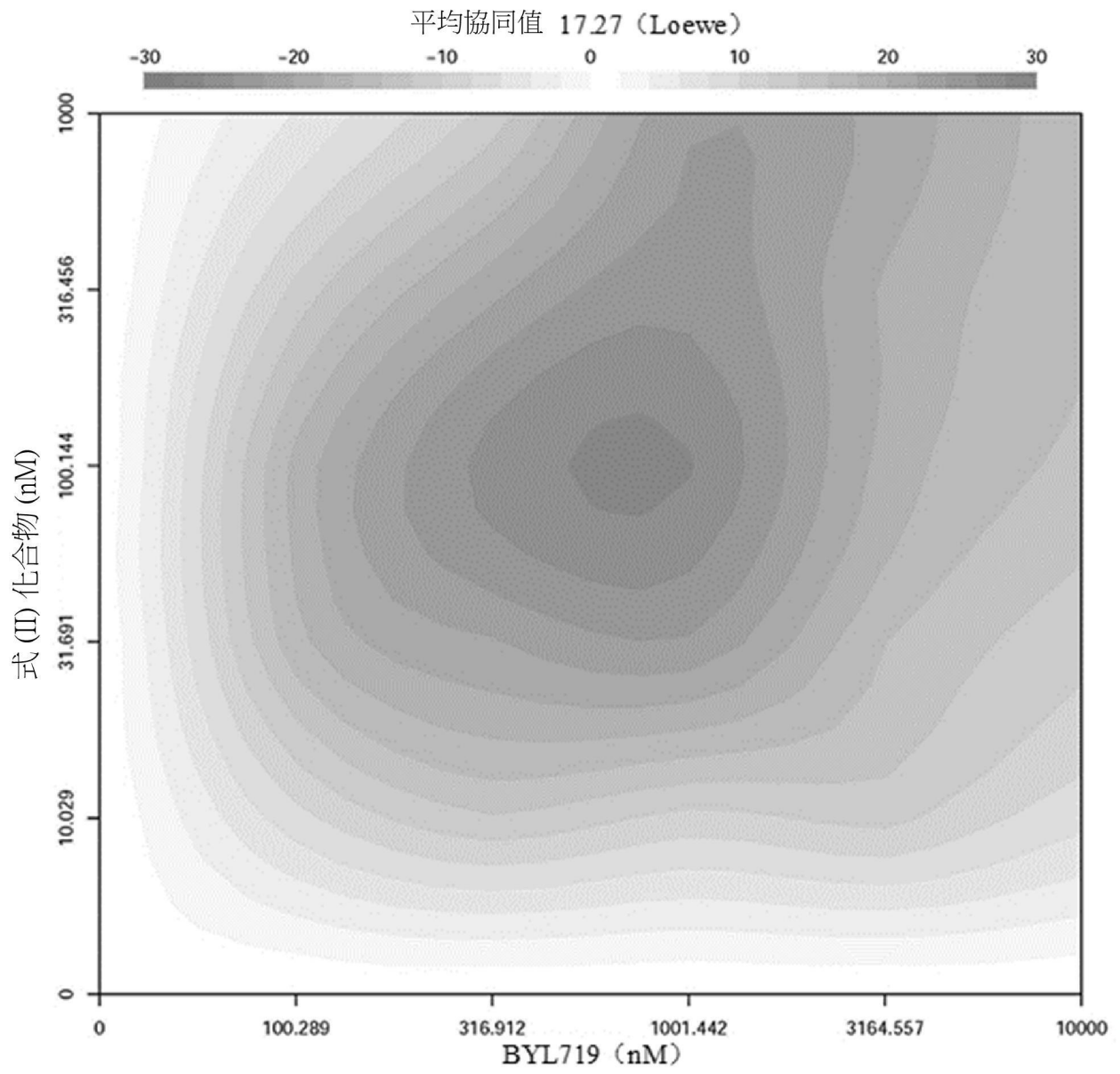
【圖1】



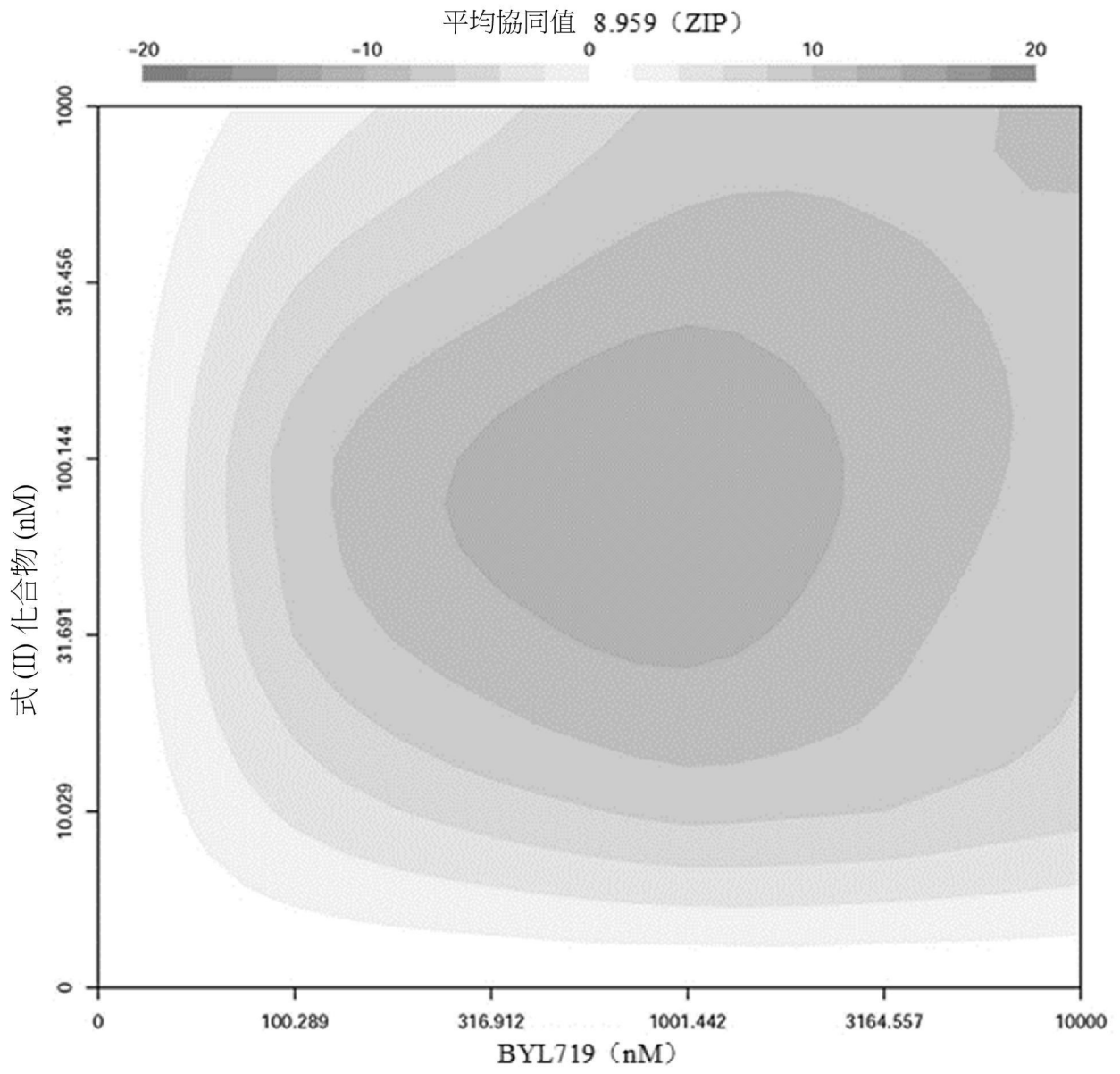
【圖2A】



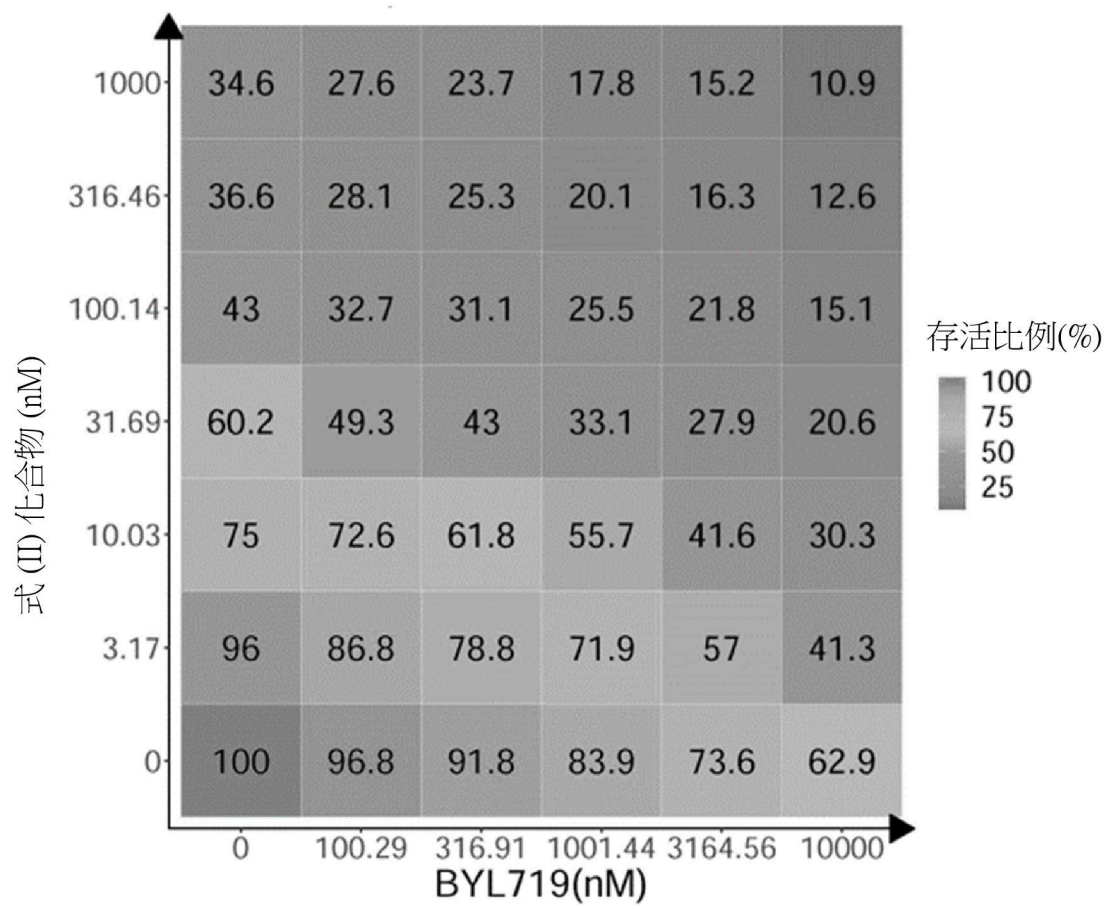
【圖2B】



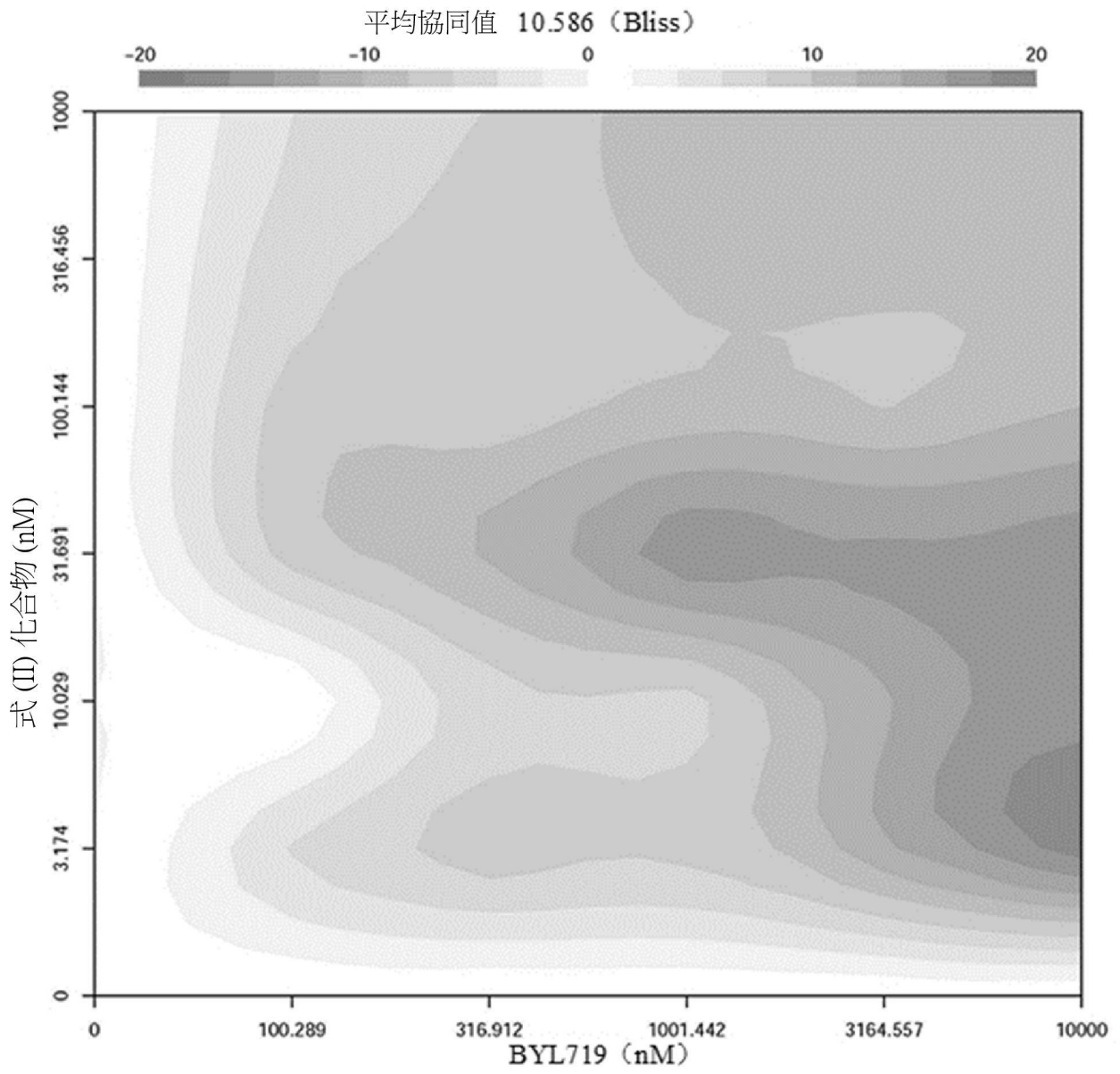
【圖2C】



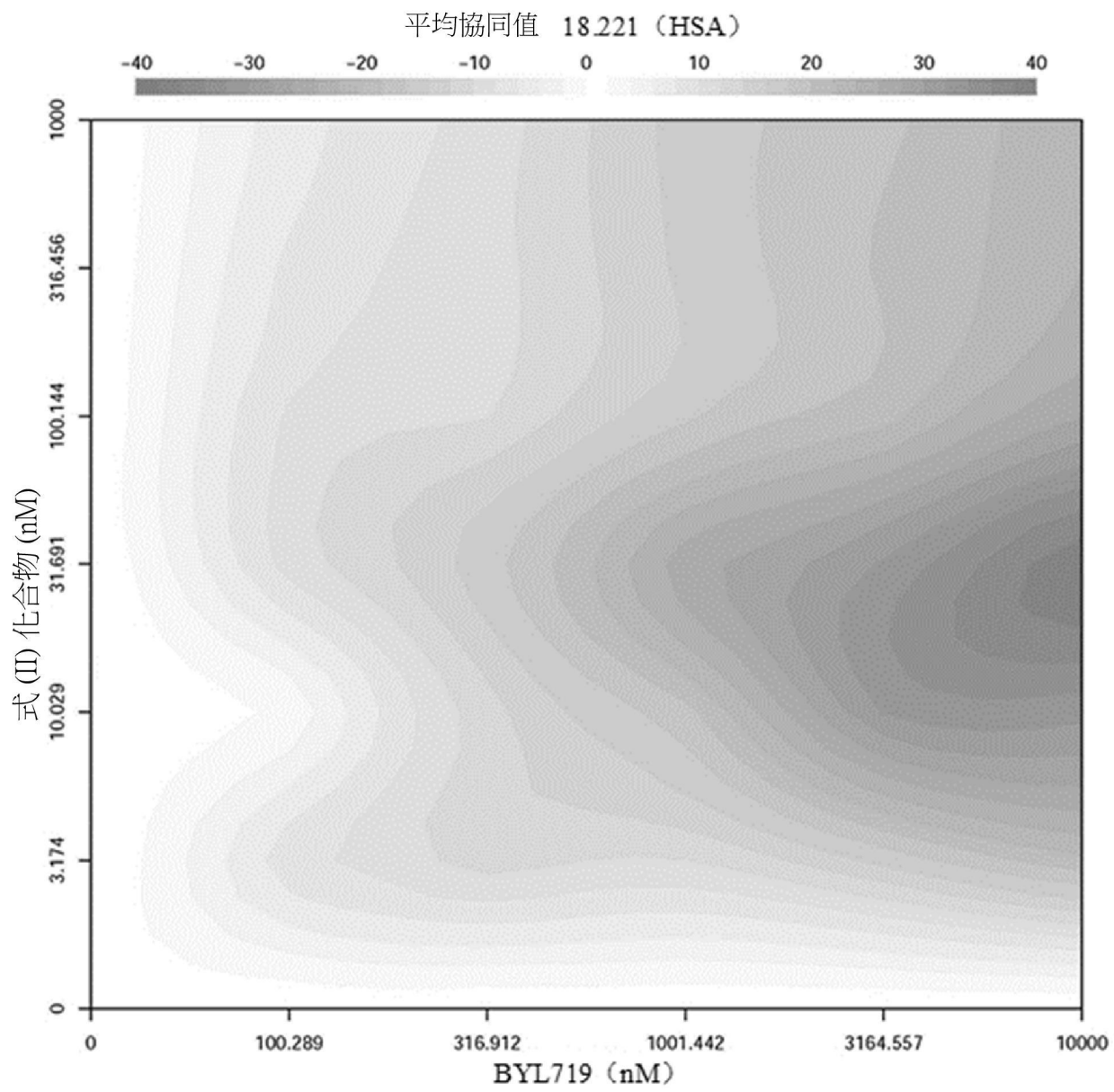
【圖2D】



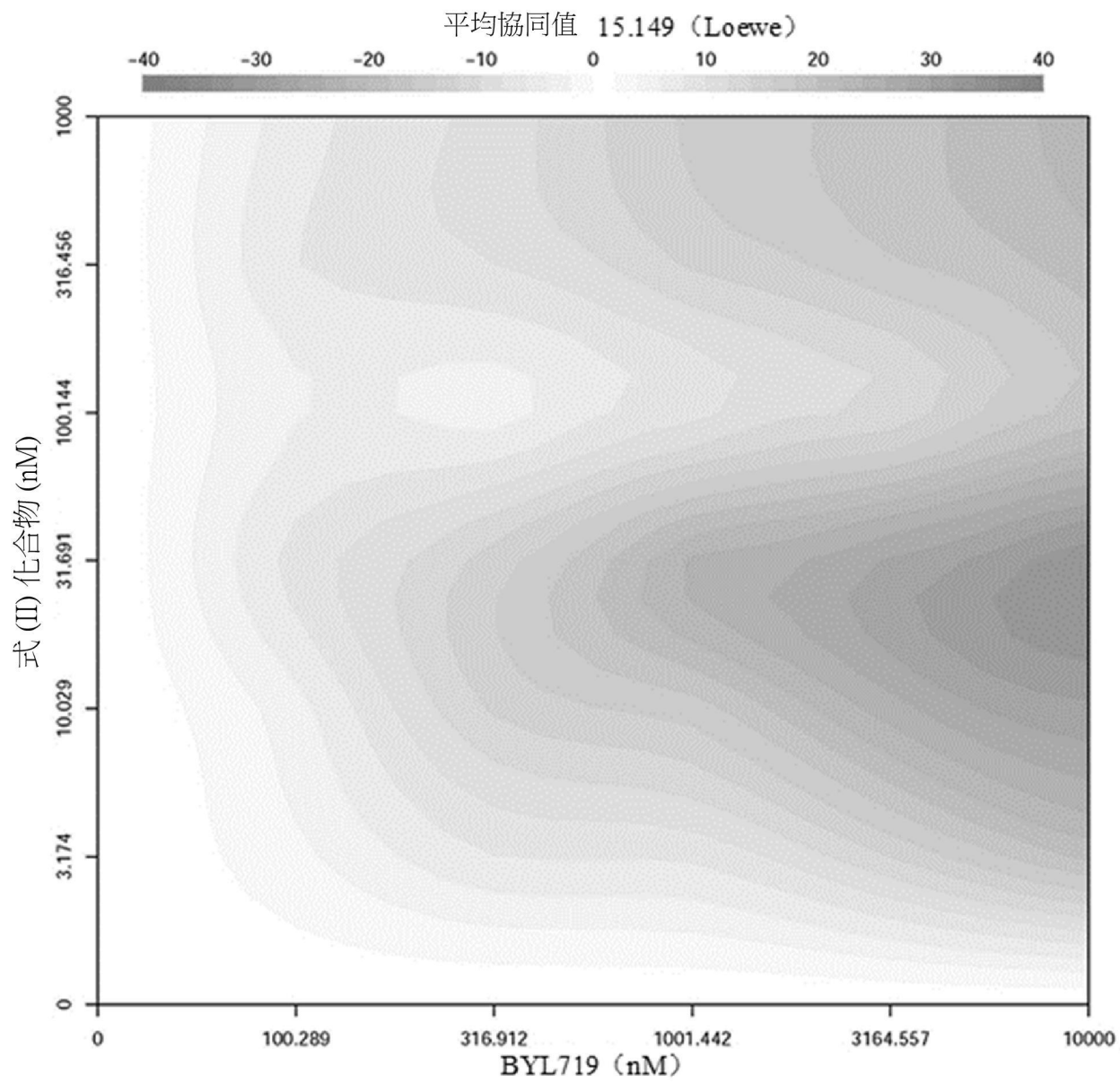
【圖3】



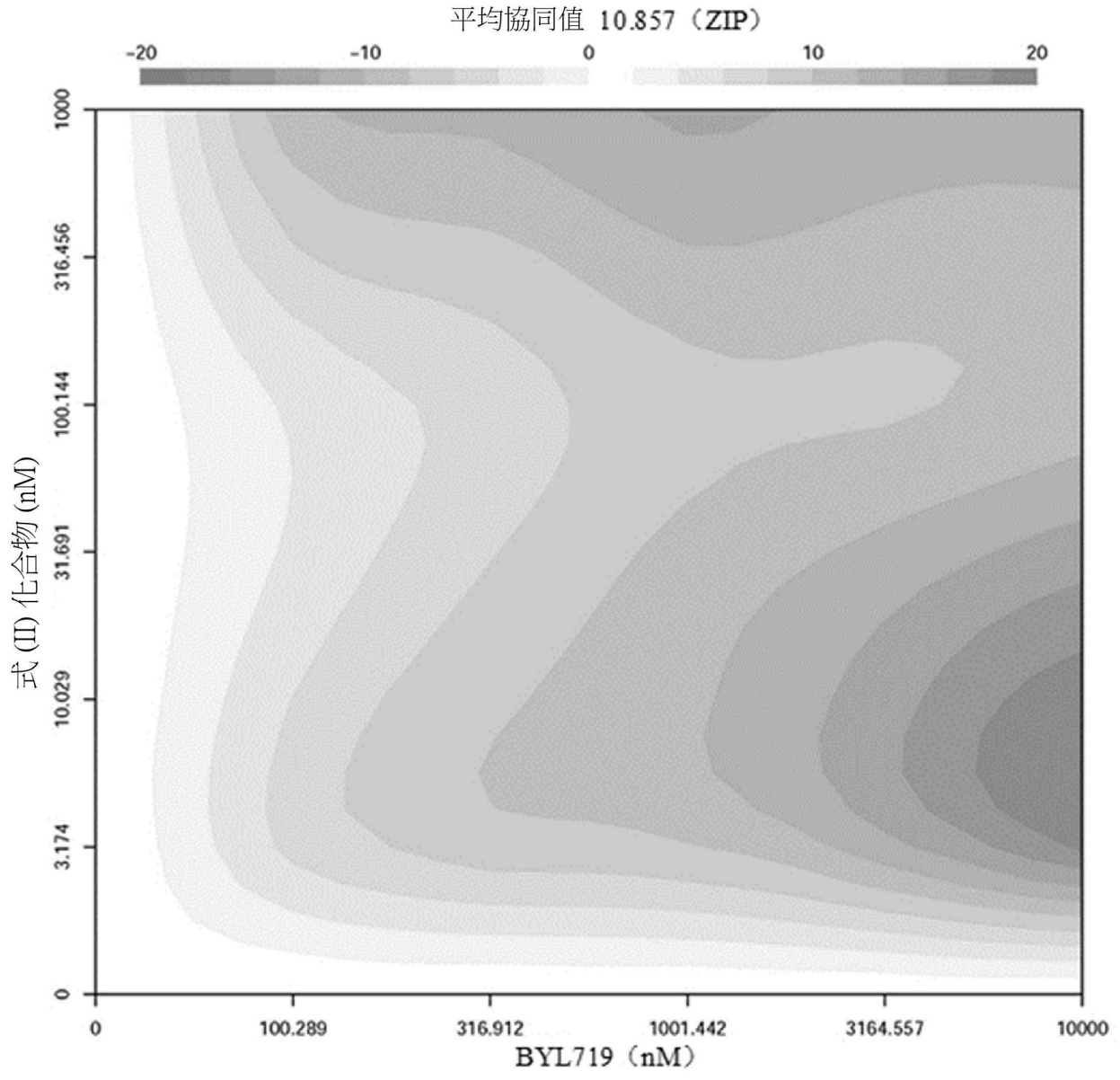
【圖4A】



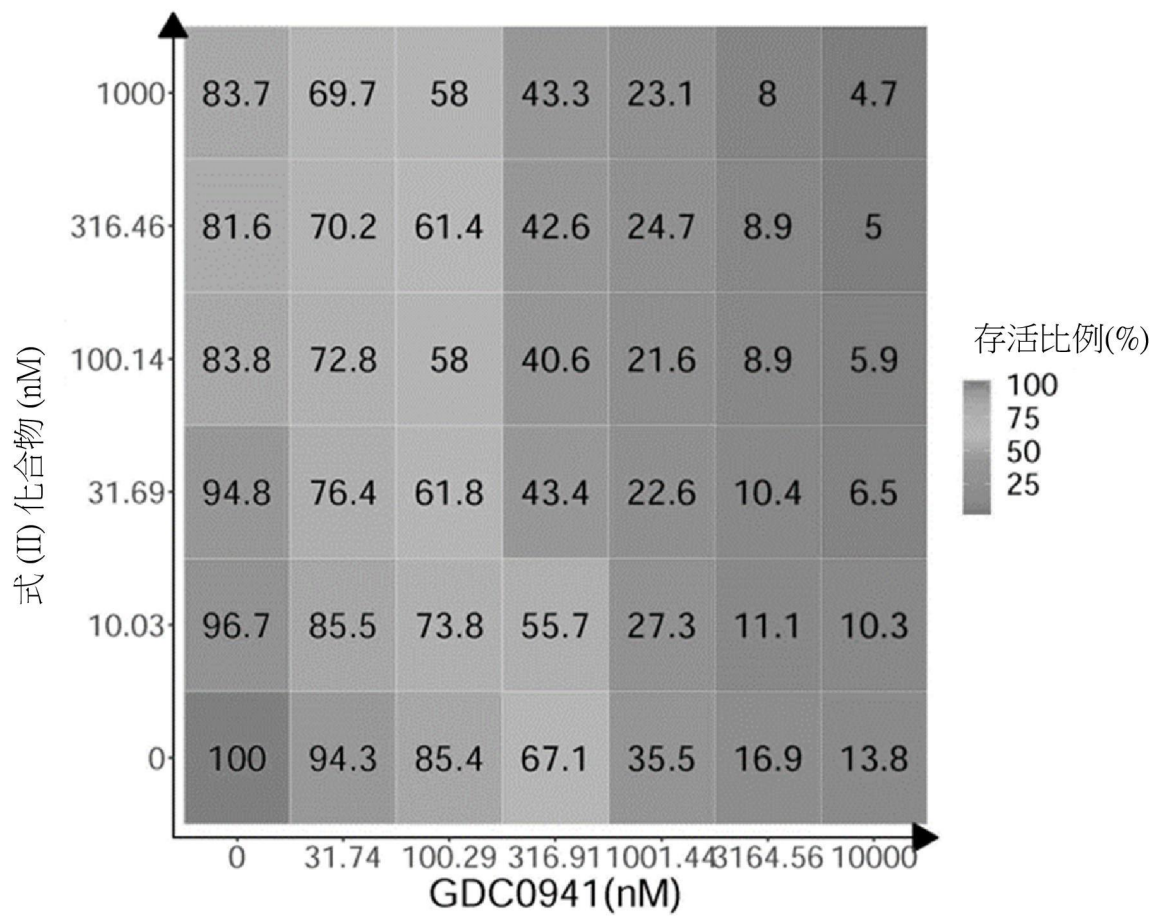
【圖4B】



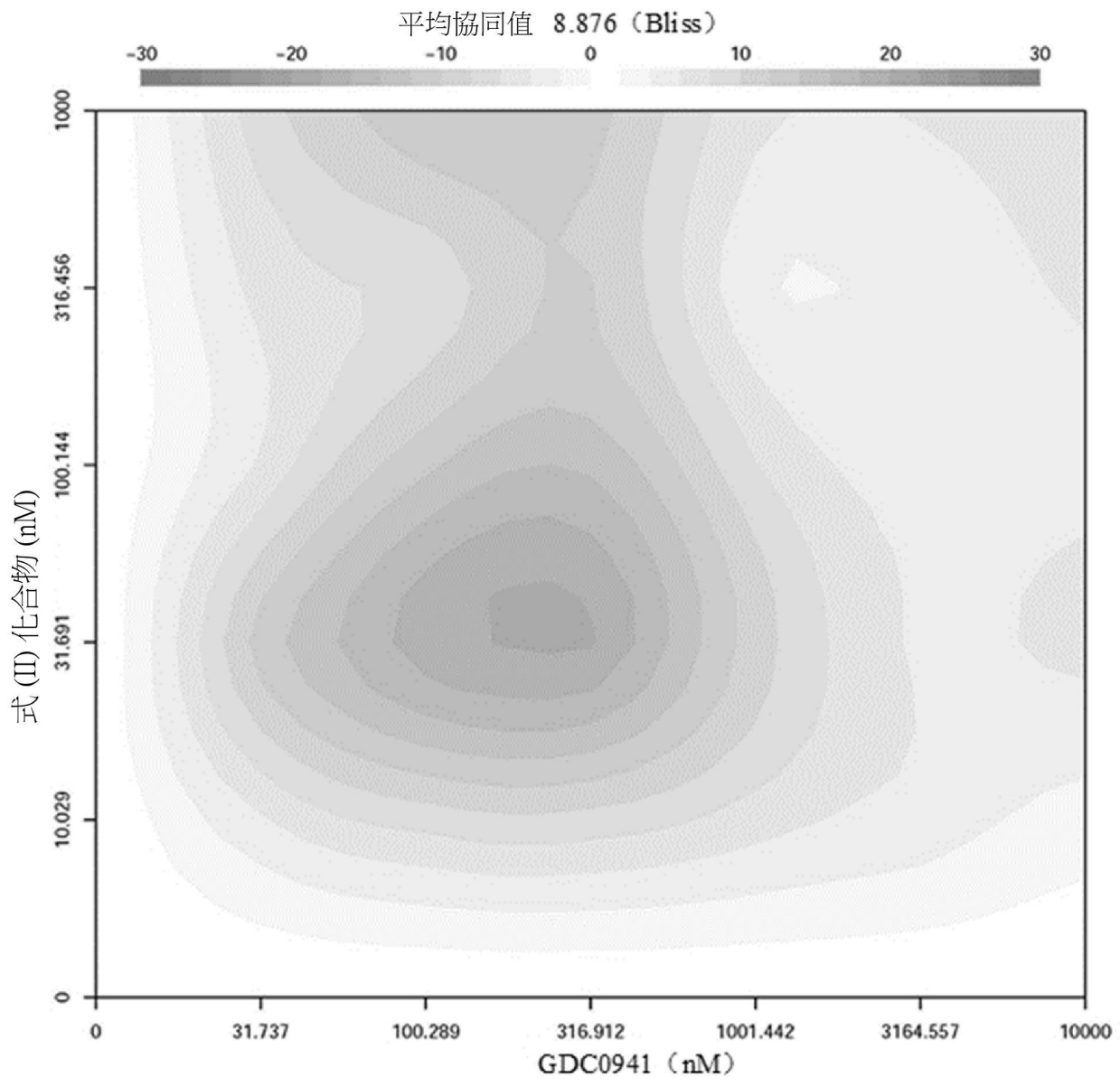
【圖4C】



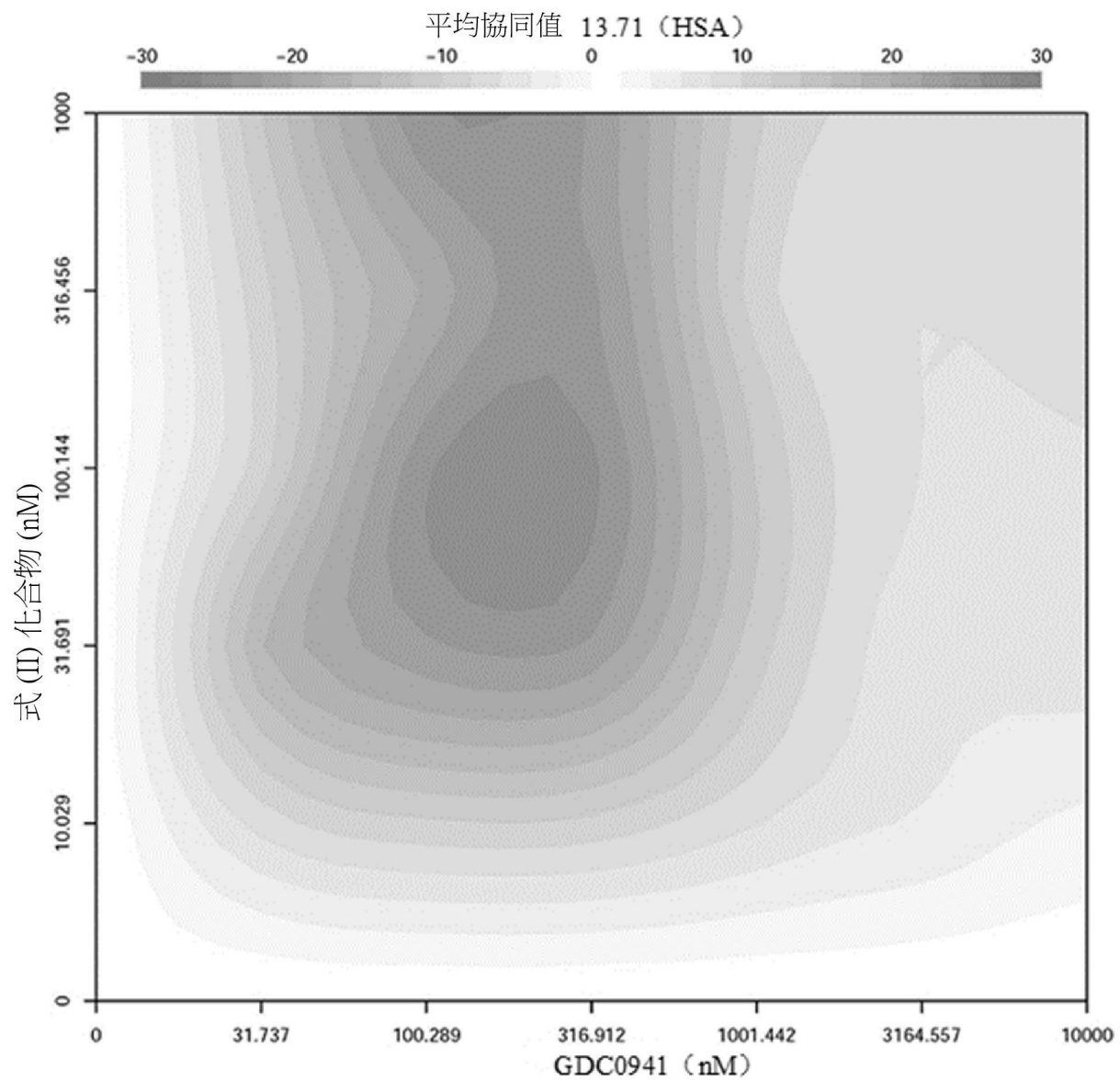
【圖4D】



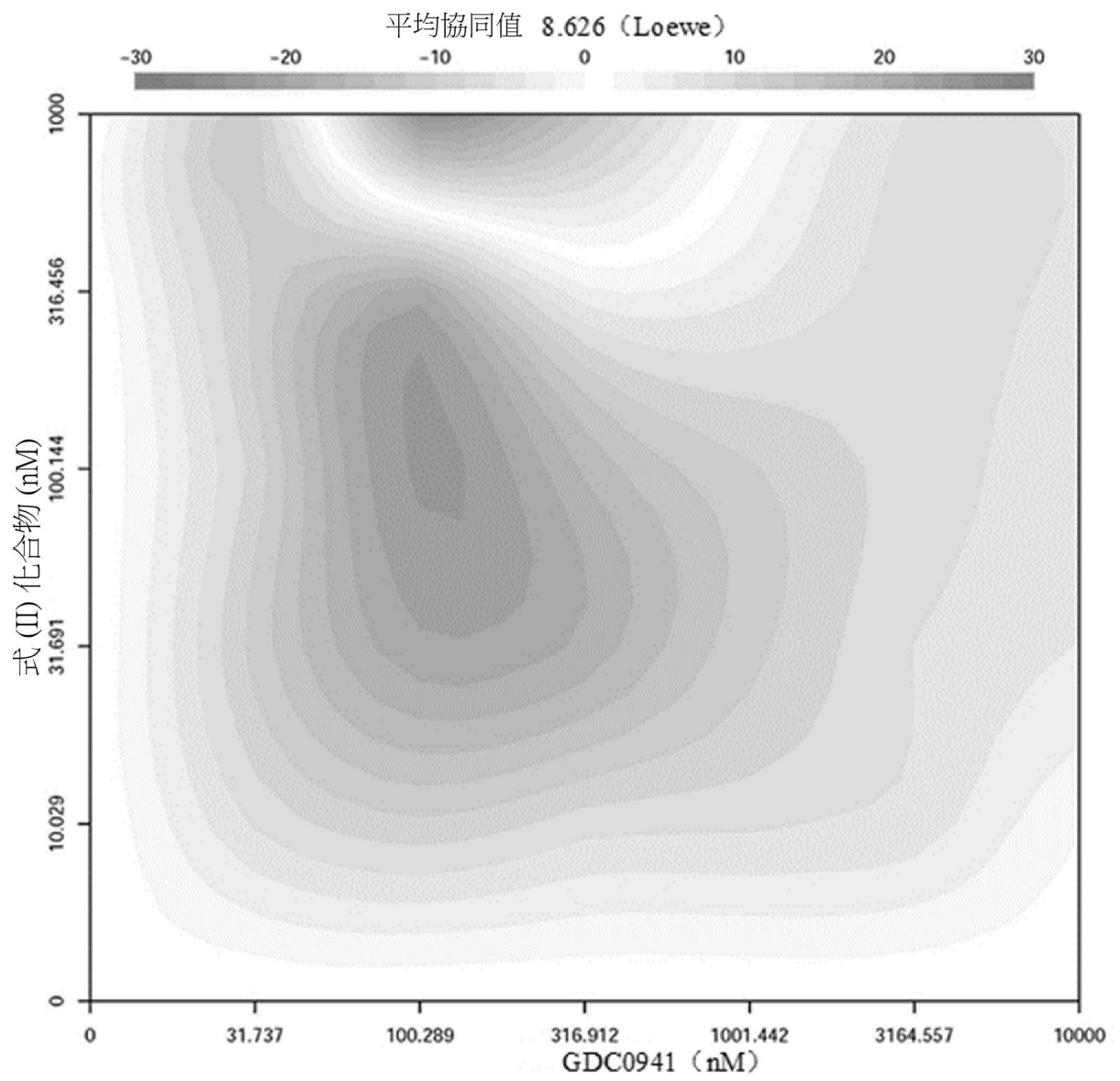
【圖5】



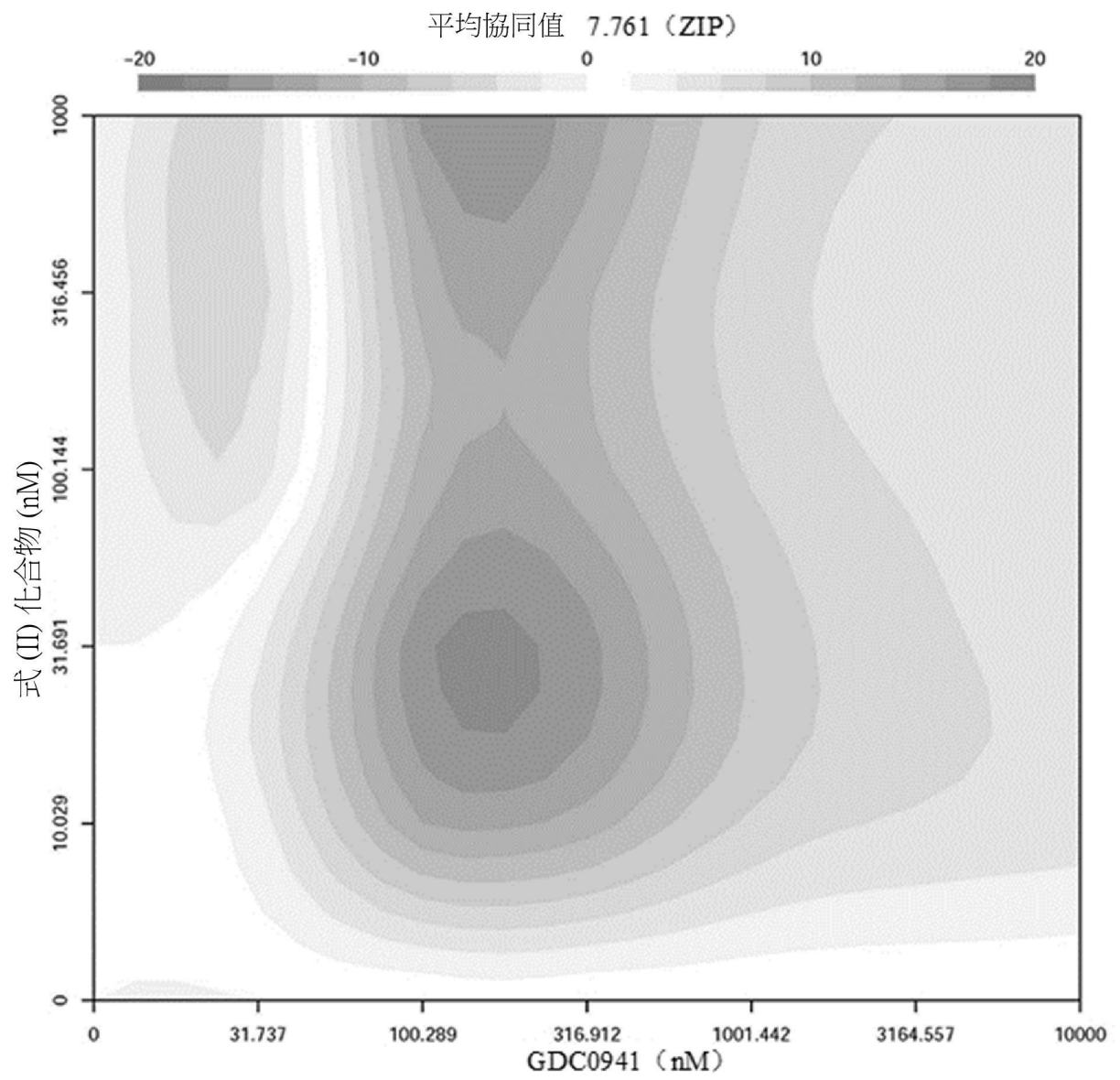
【圖6A】



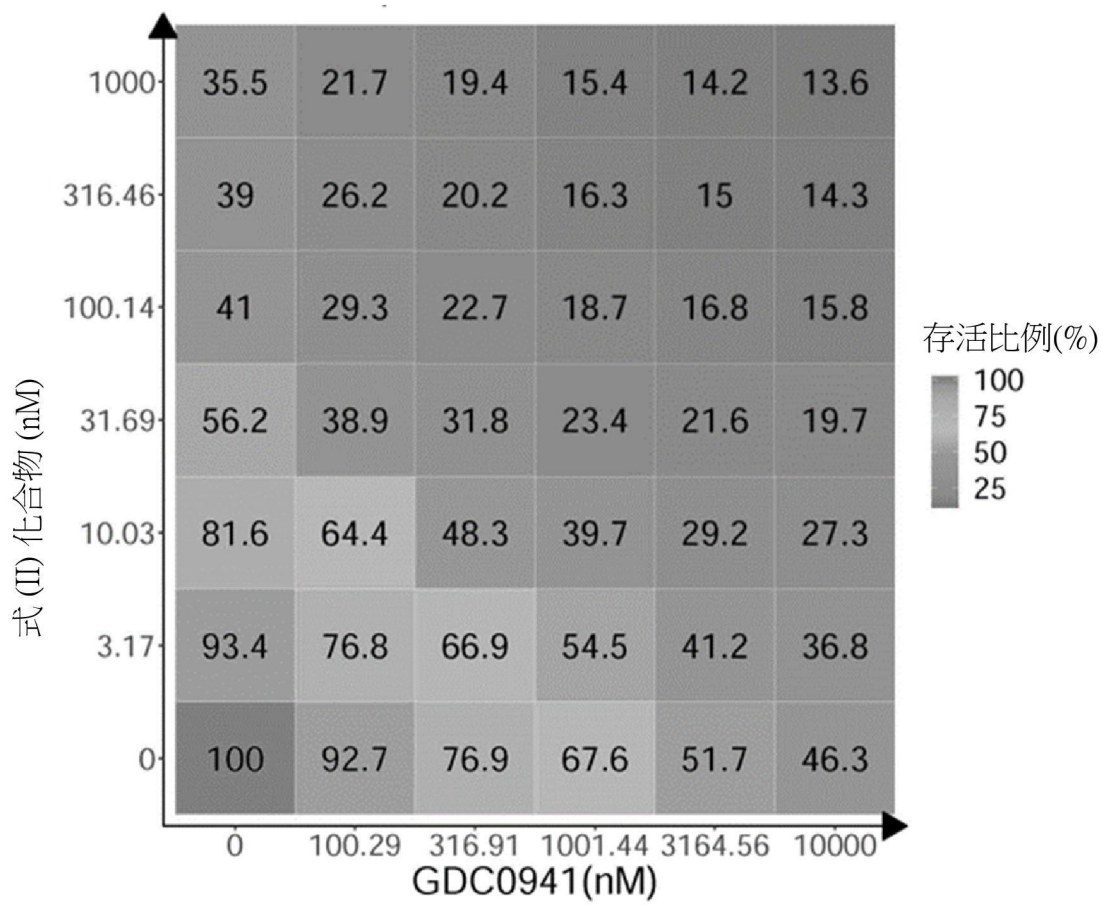
【圖6B】



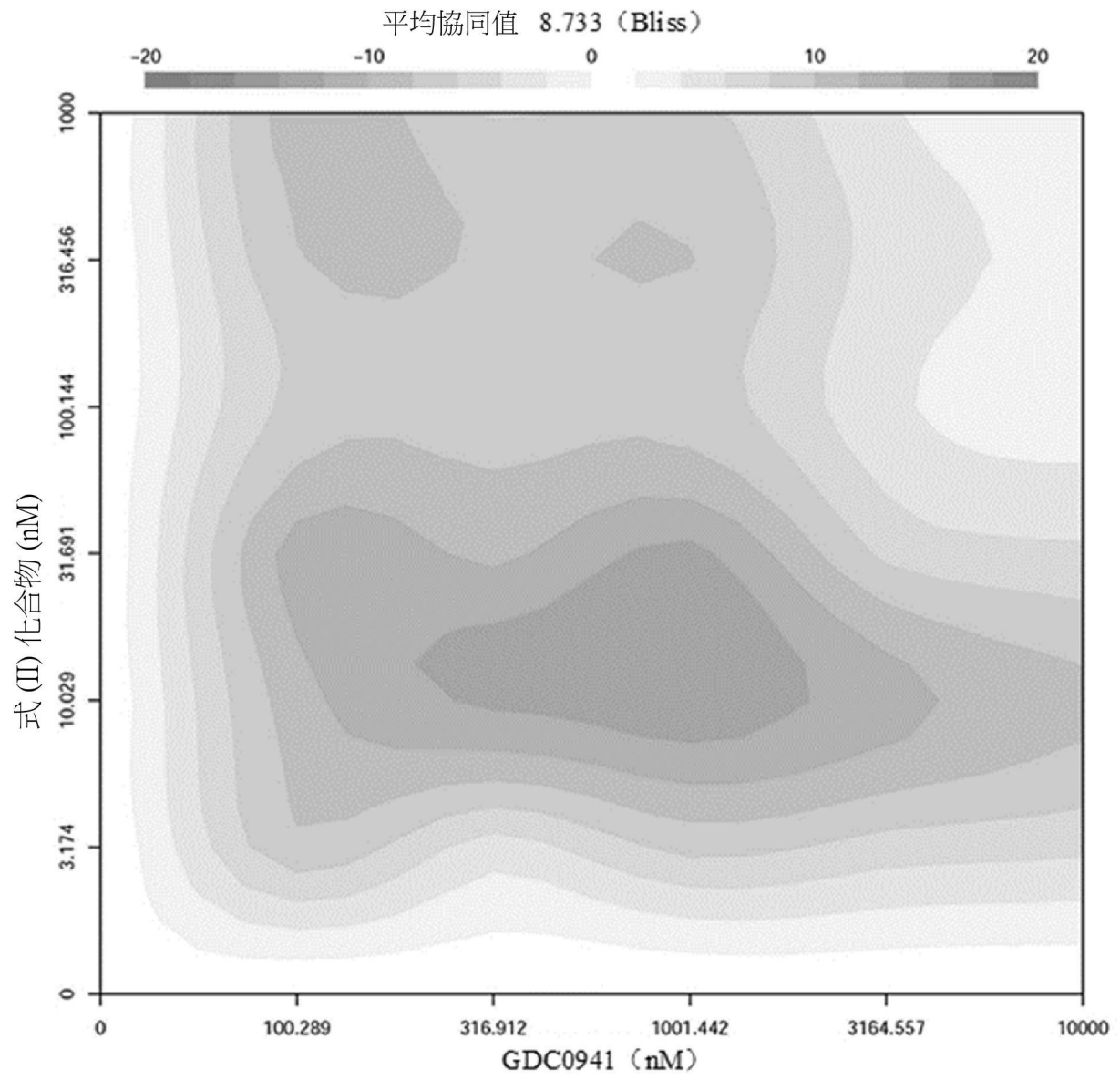
【圖6C】



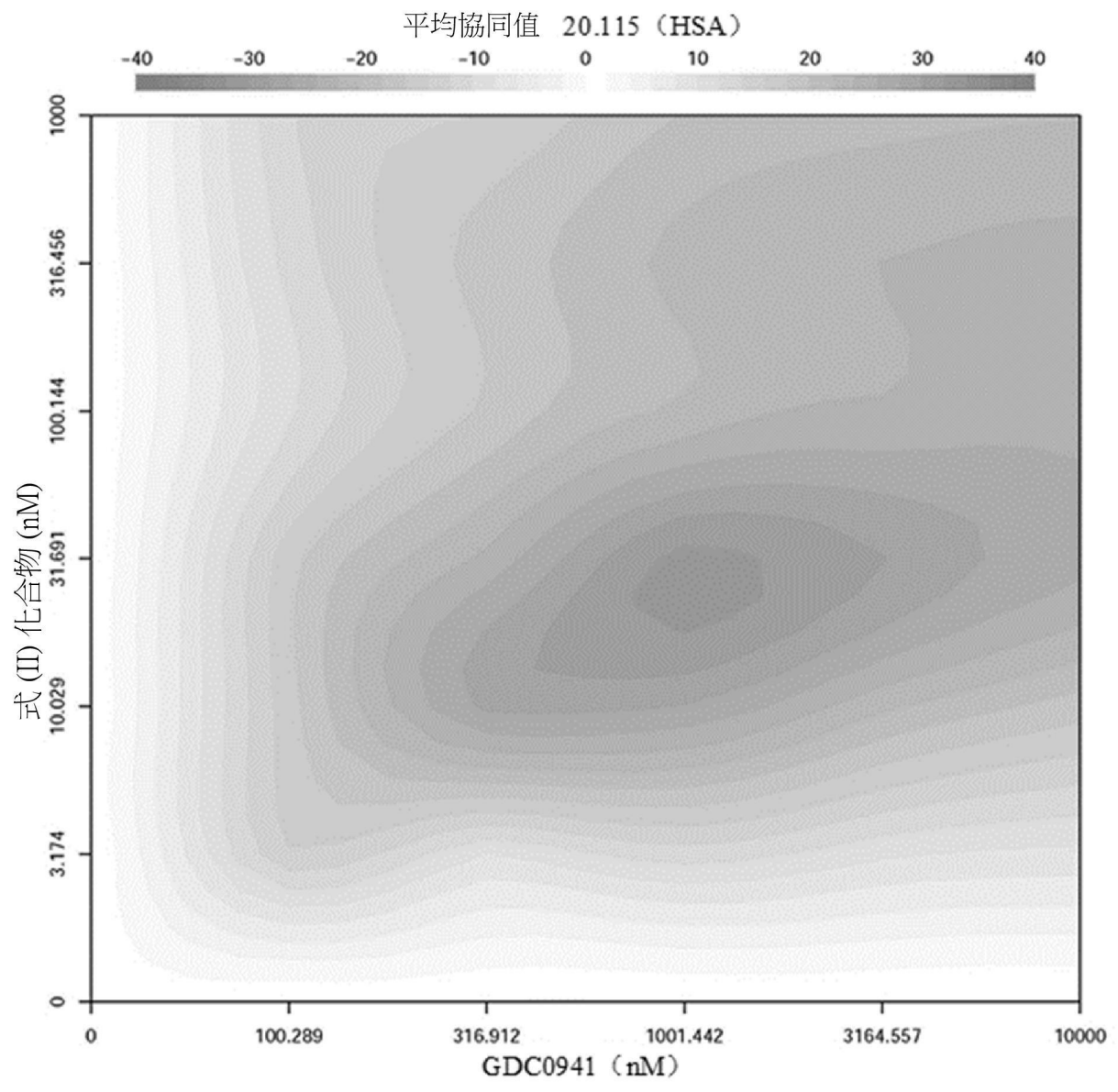
【圖6D】



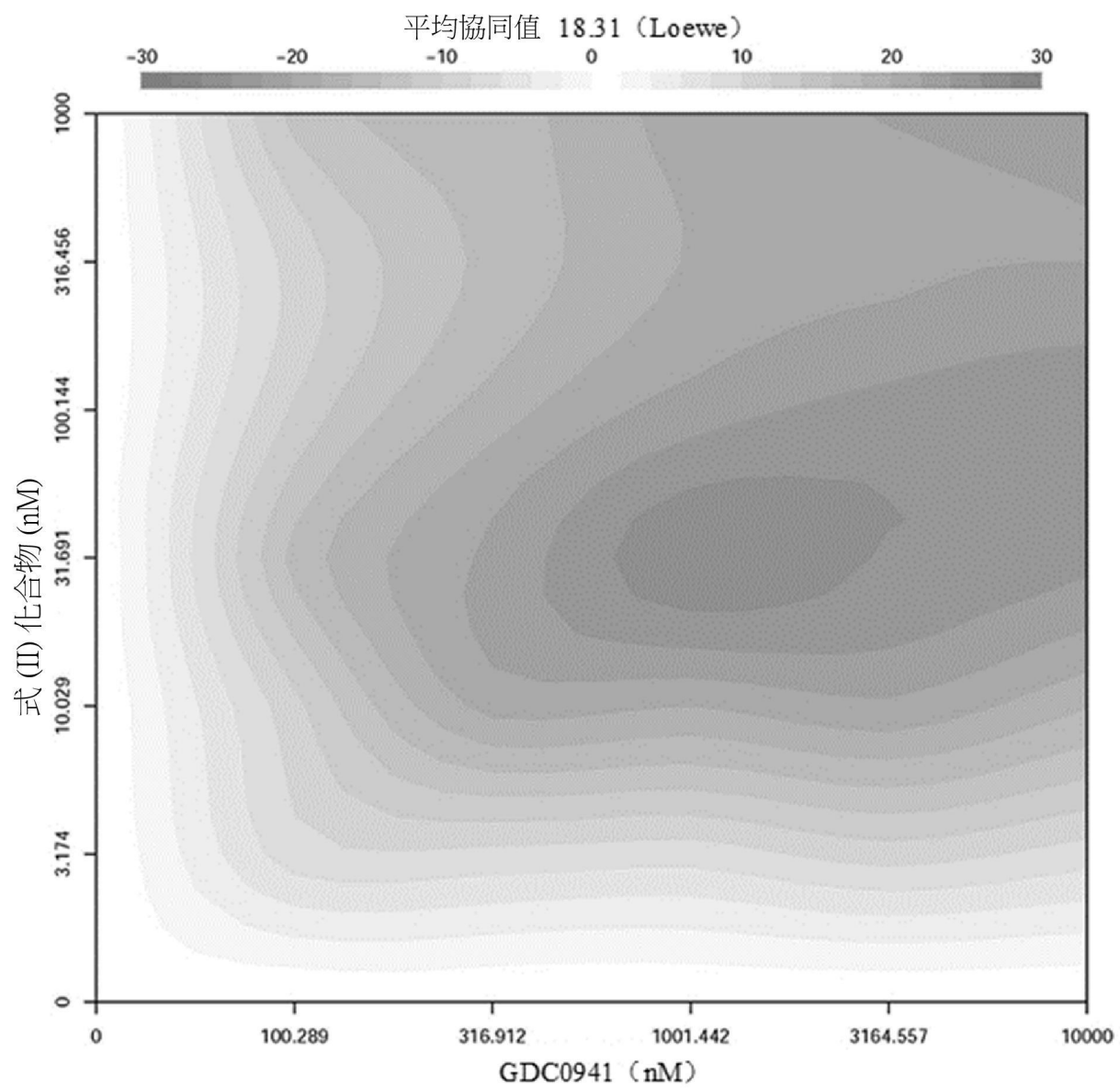
【圖7】



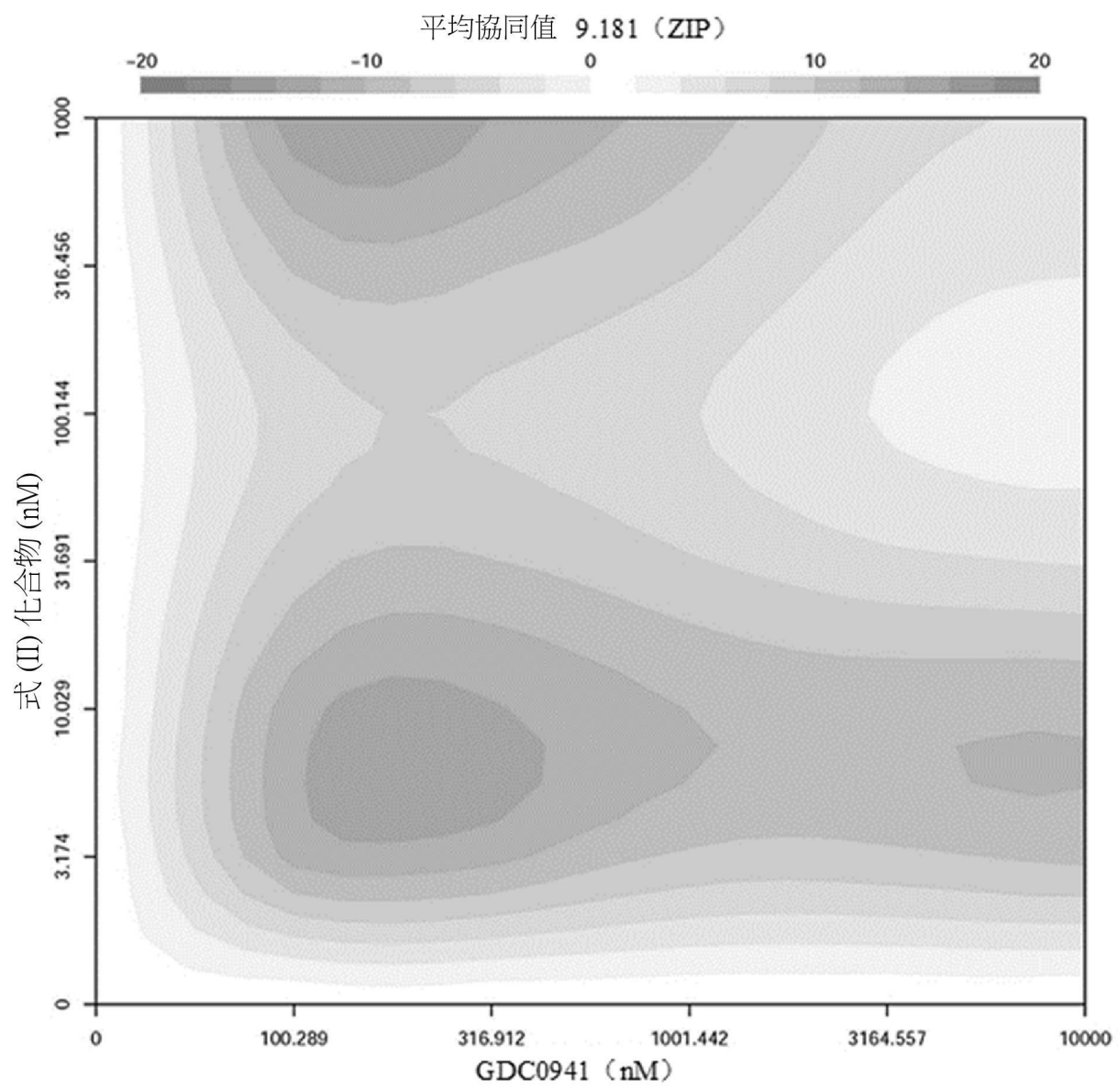
【圖8A】



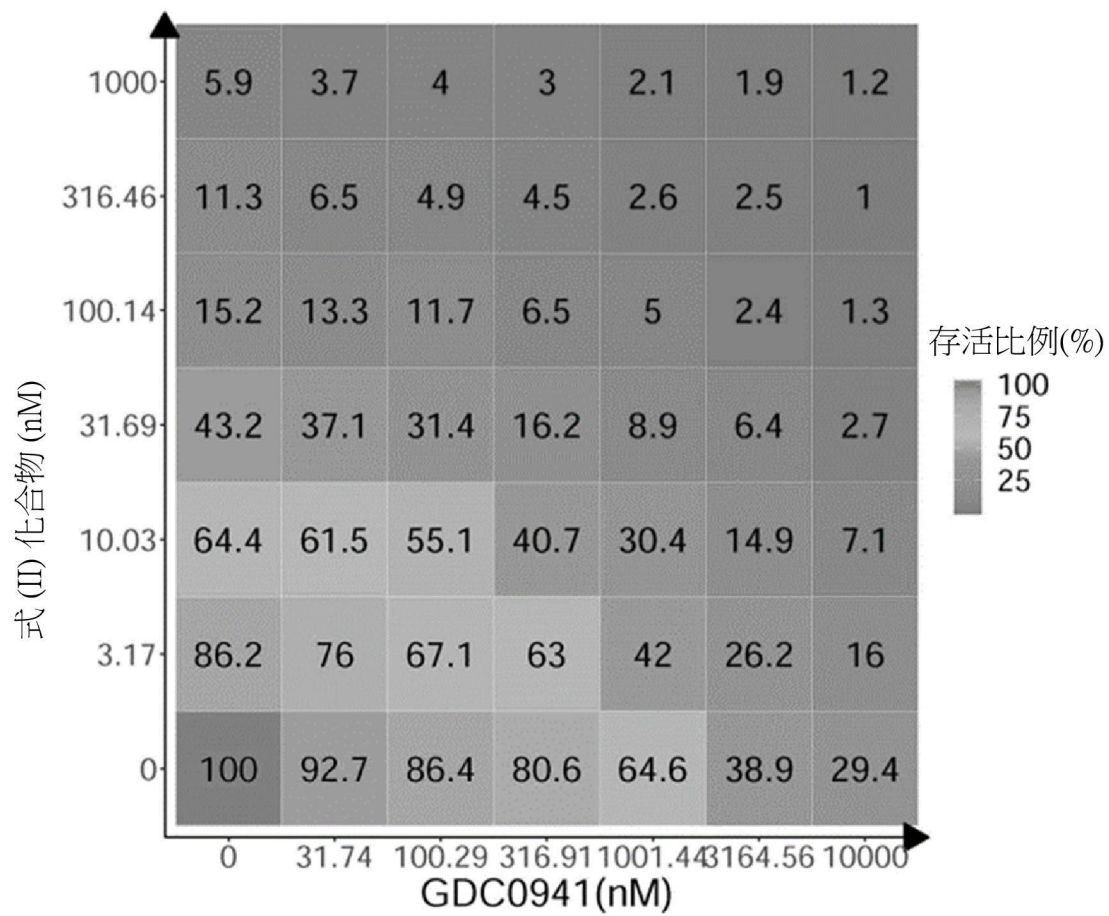
【圖8B】



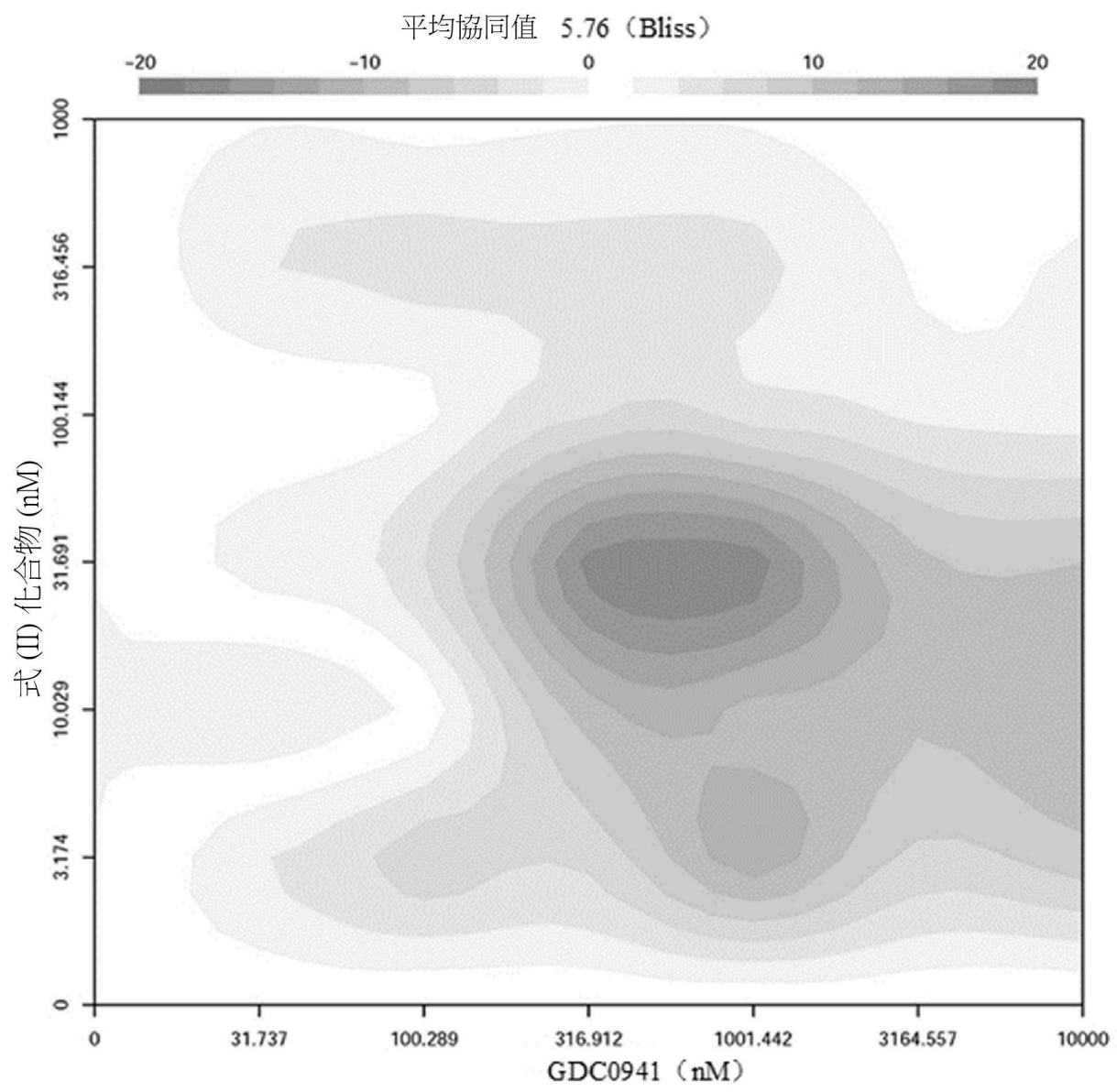
【圖8C】



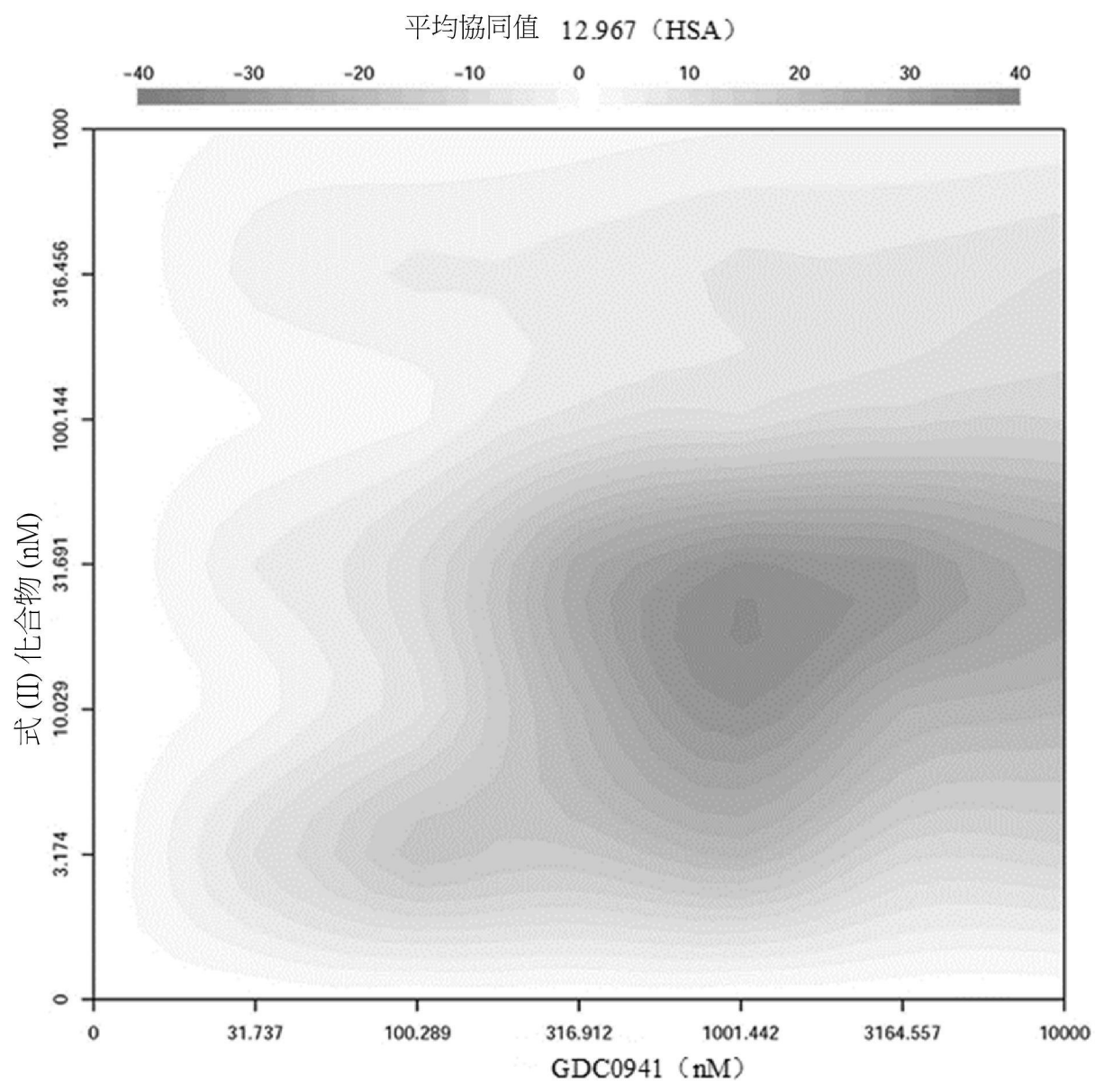
【圖8D】



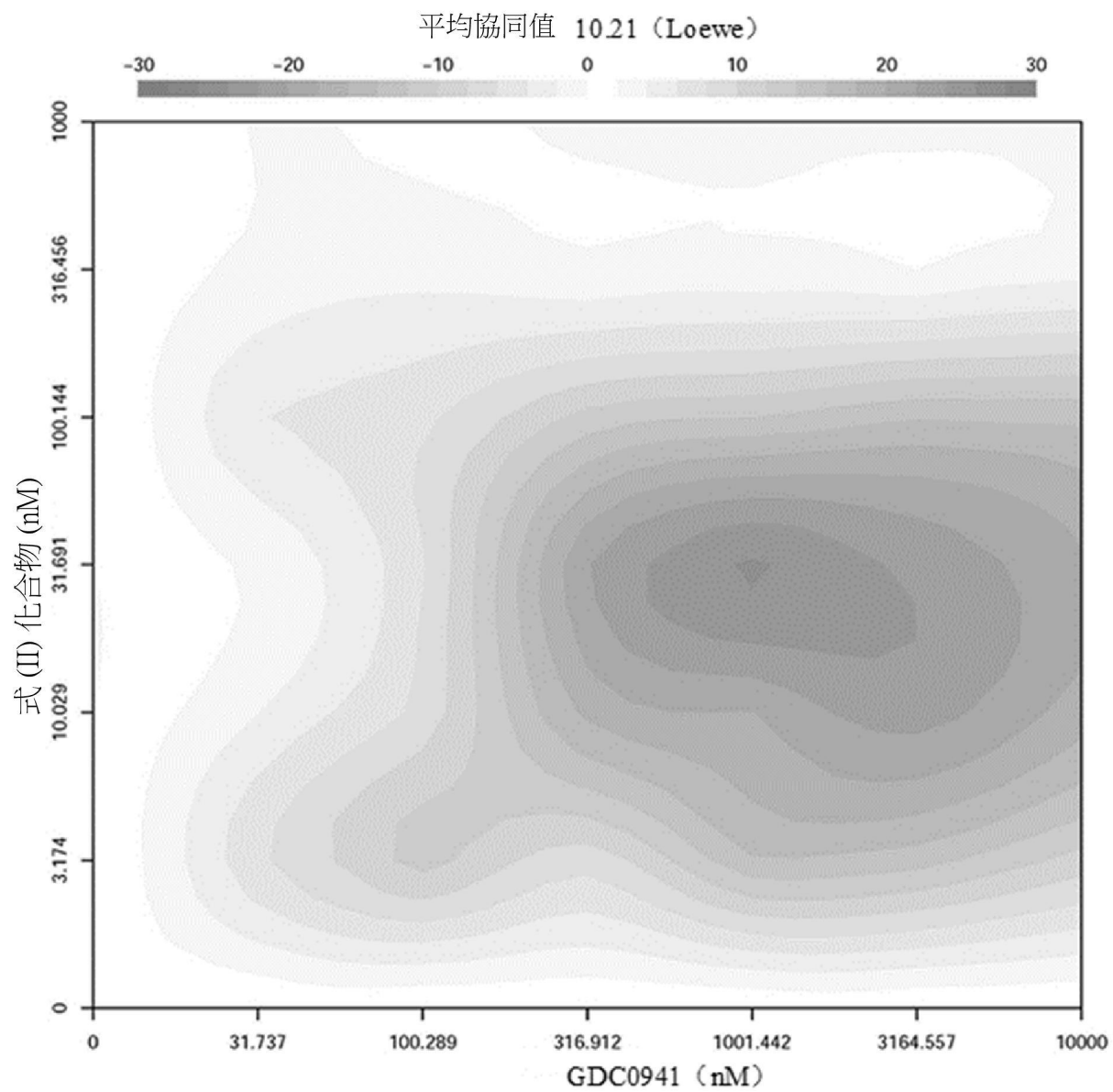
【圖9】



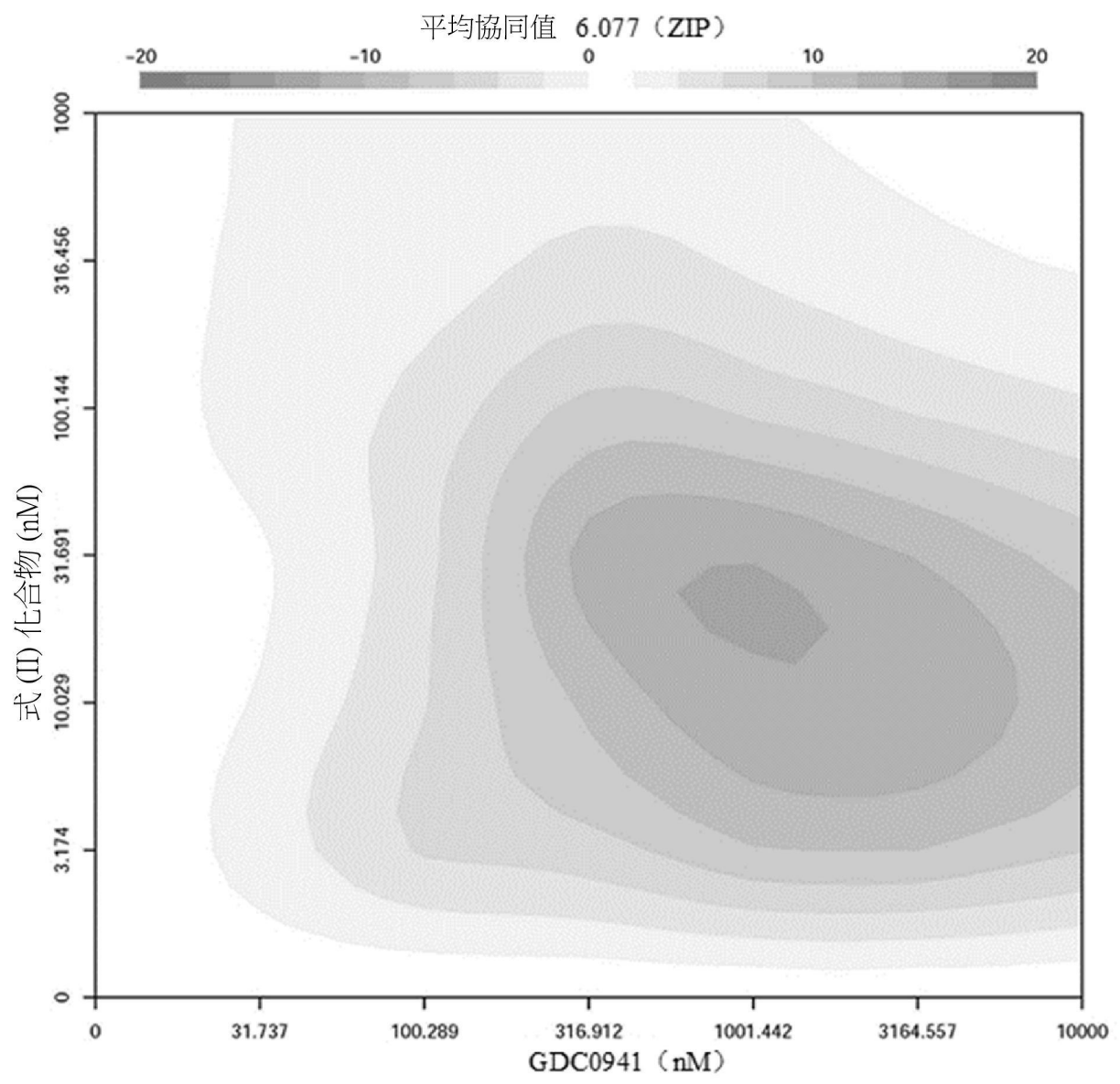
【圖10A】



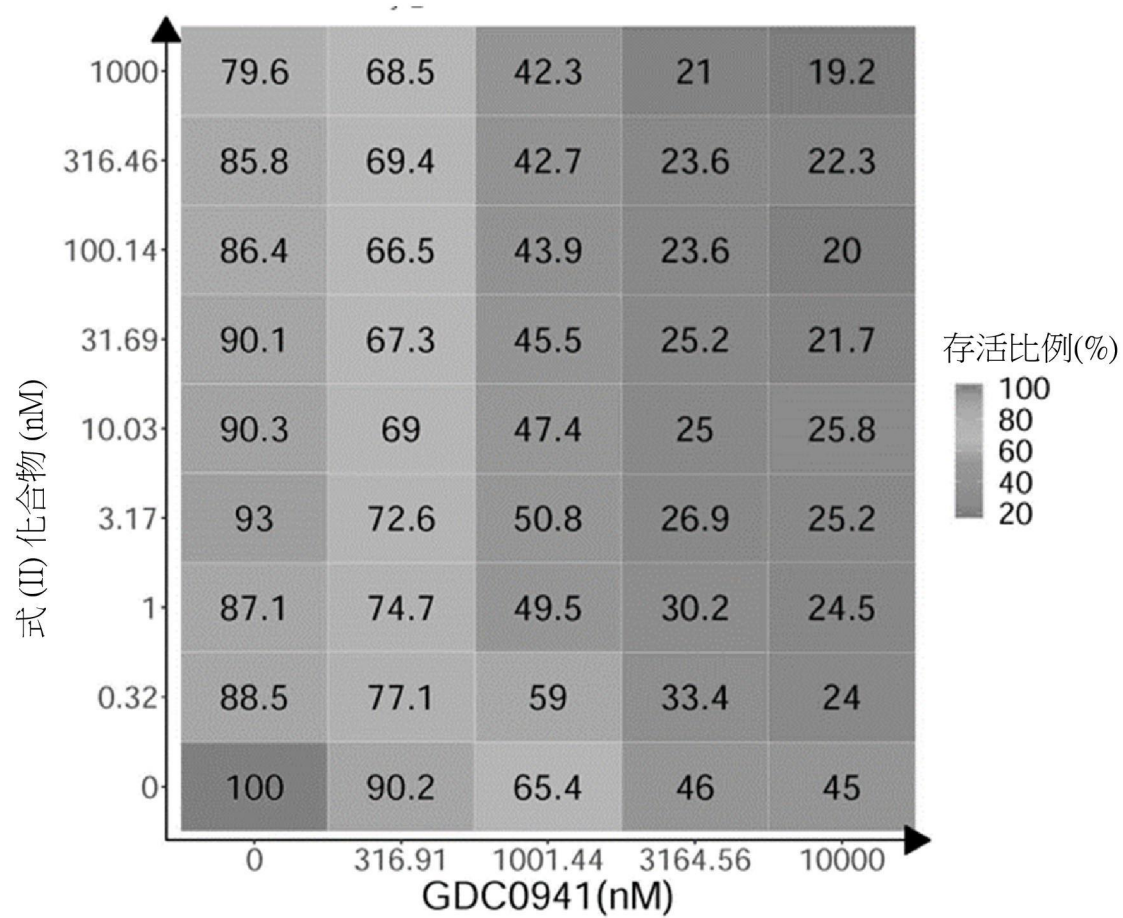
【圖10B】



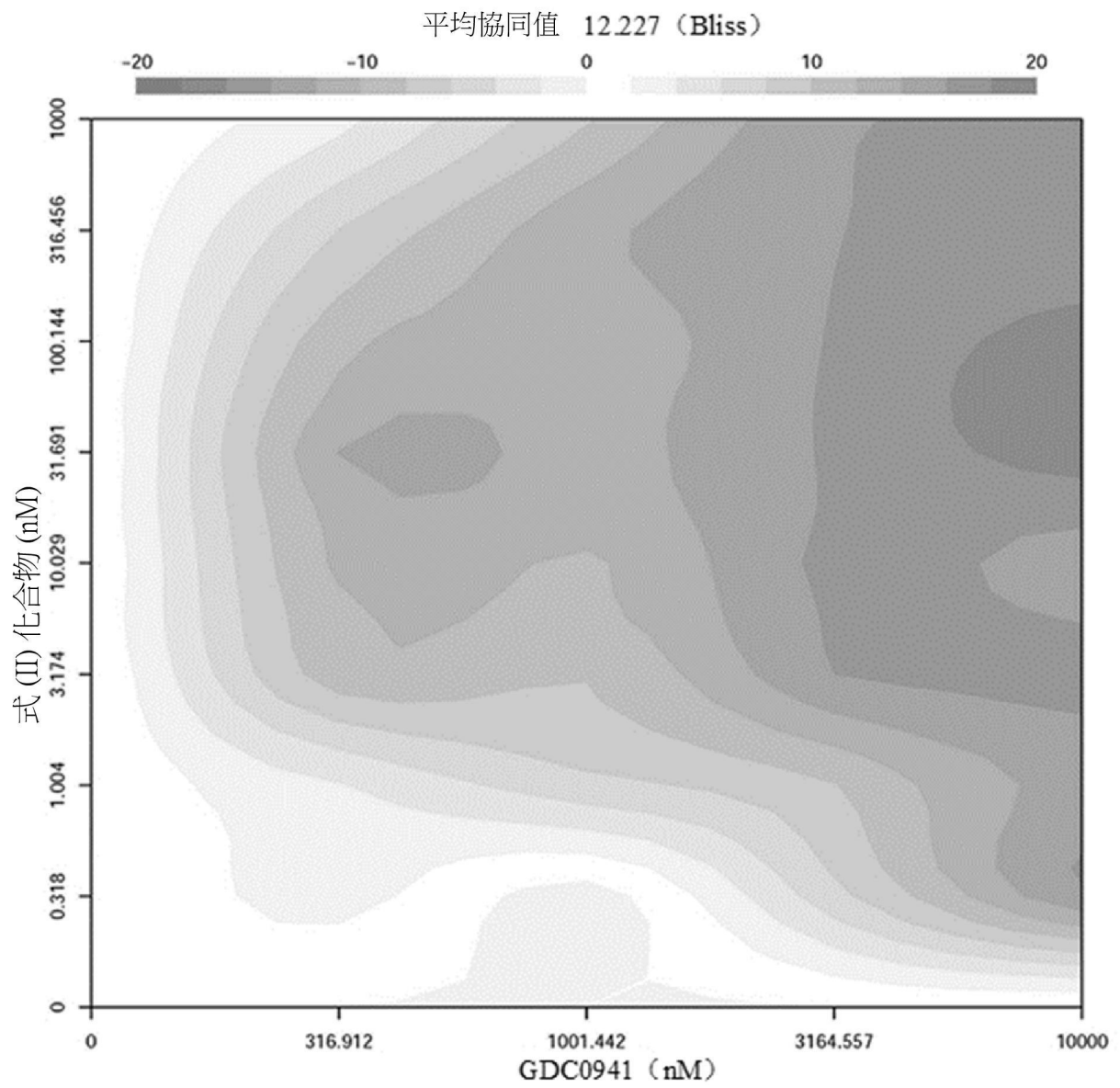
【圖10C】



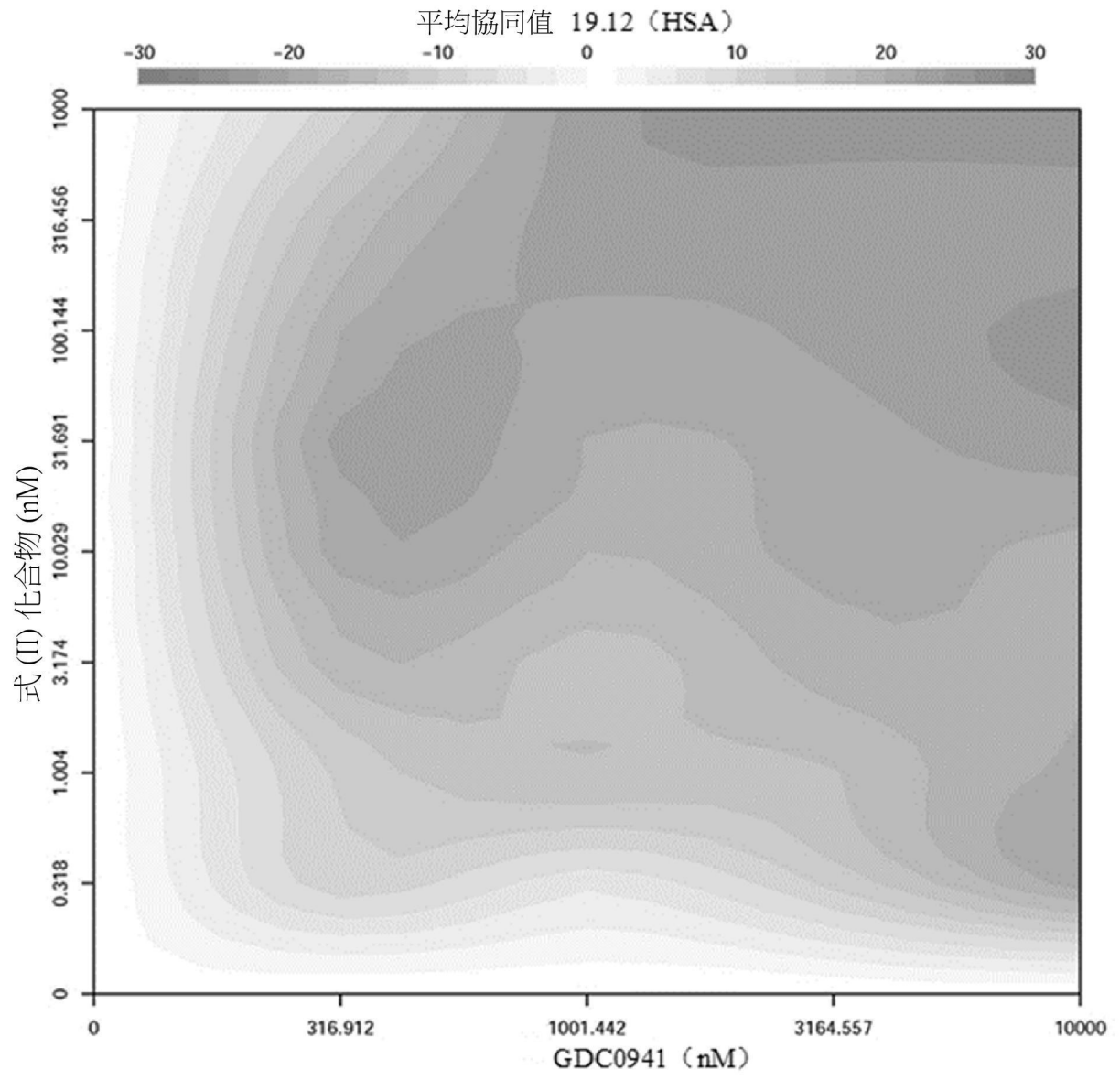
【圖10D】



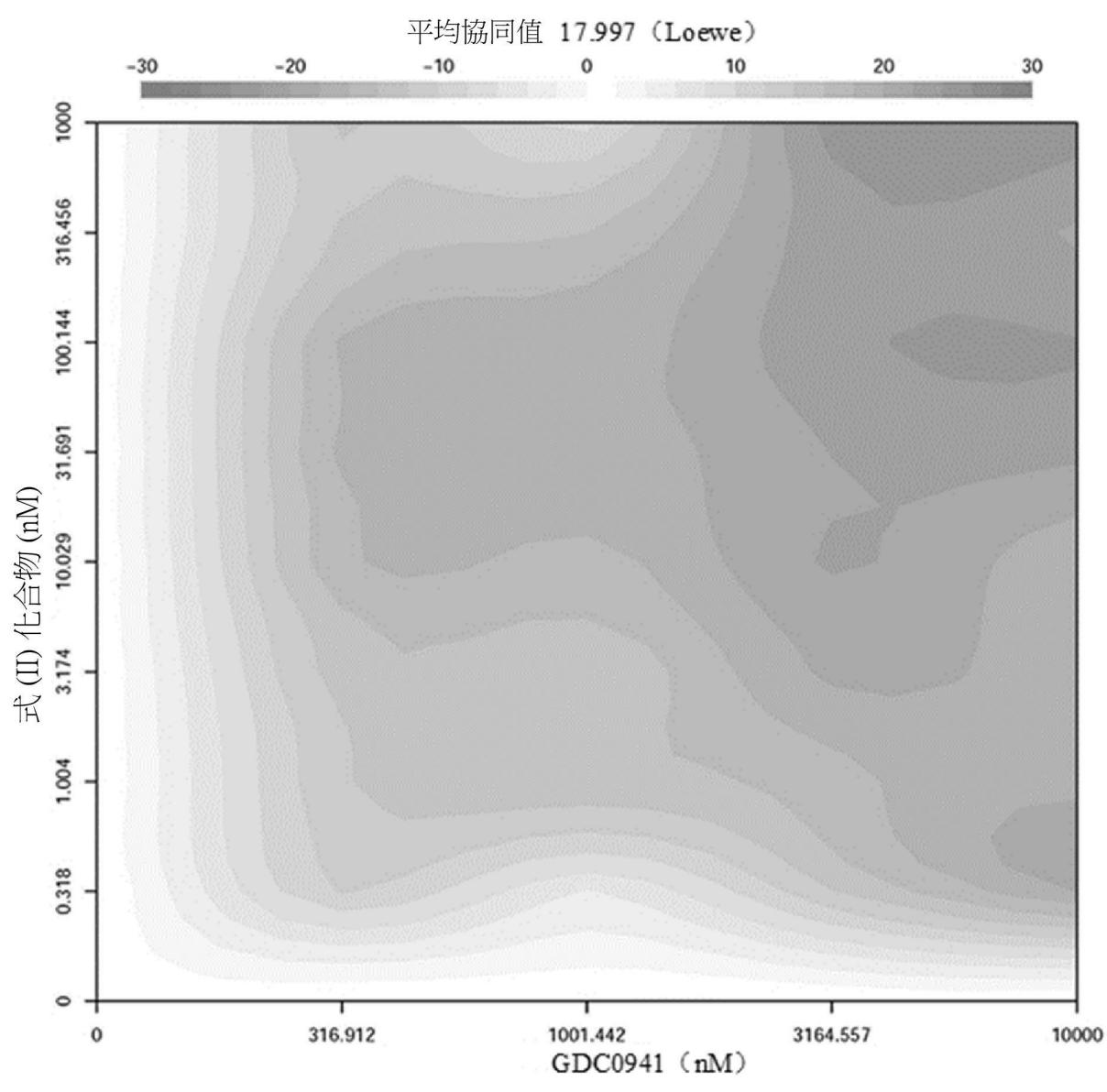
【圖11】



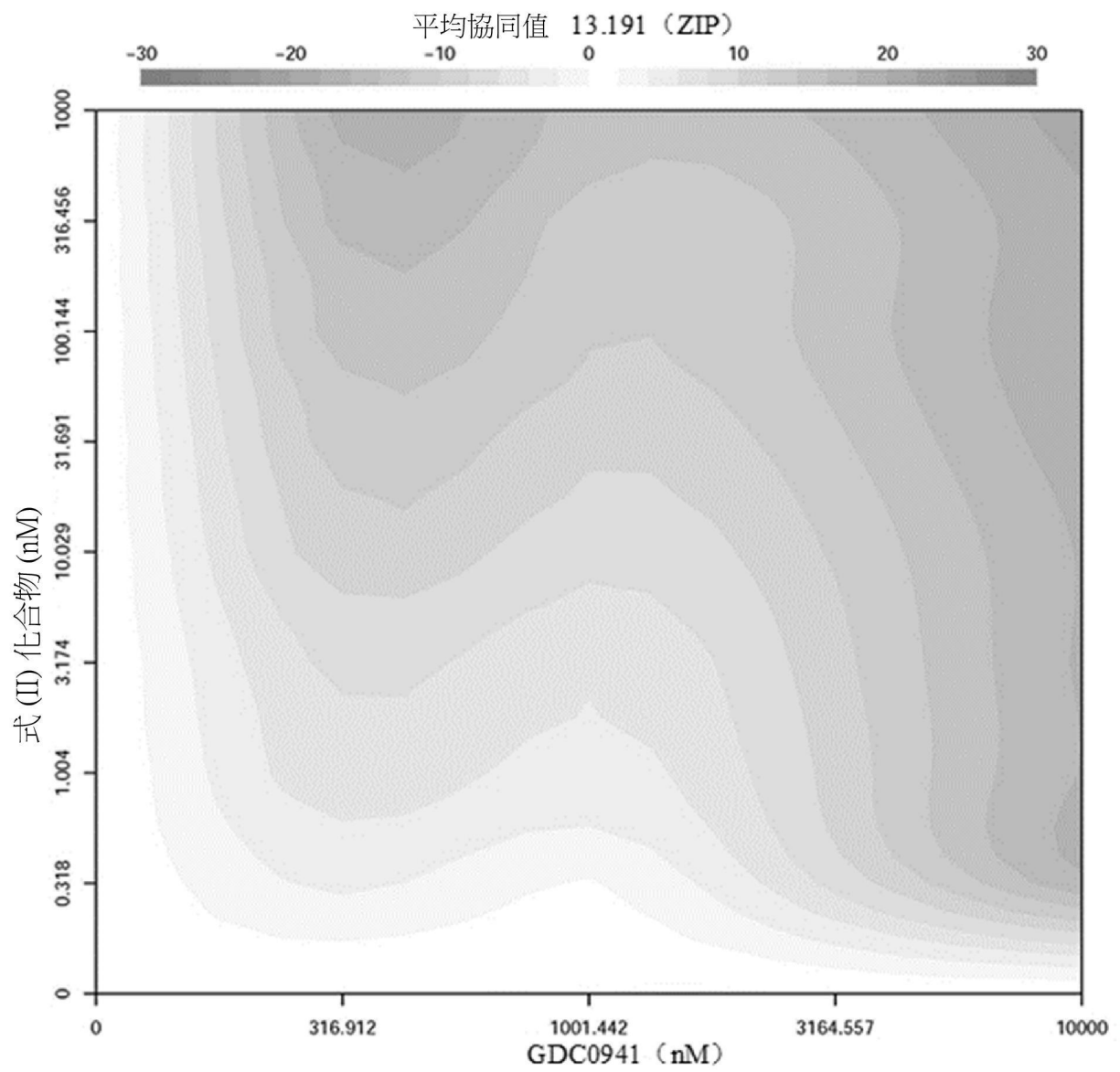
【圖12A】



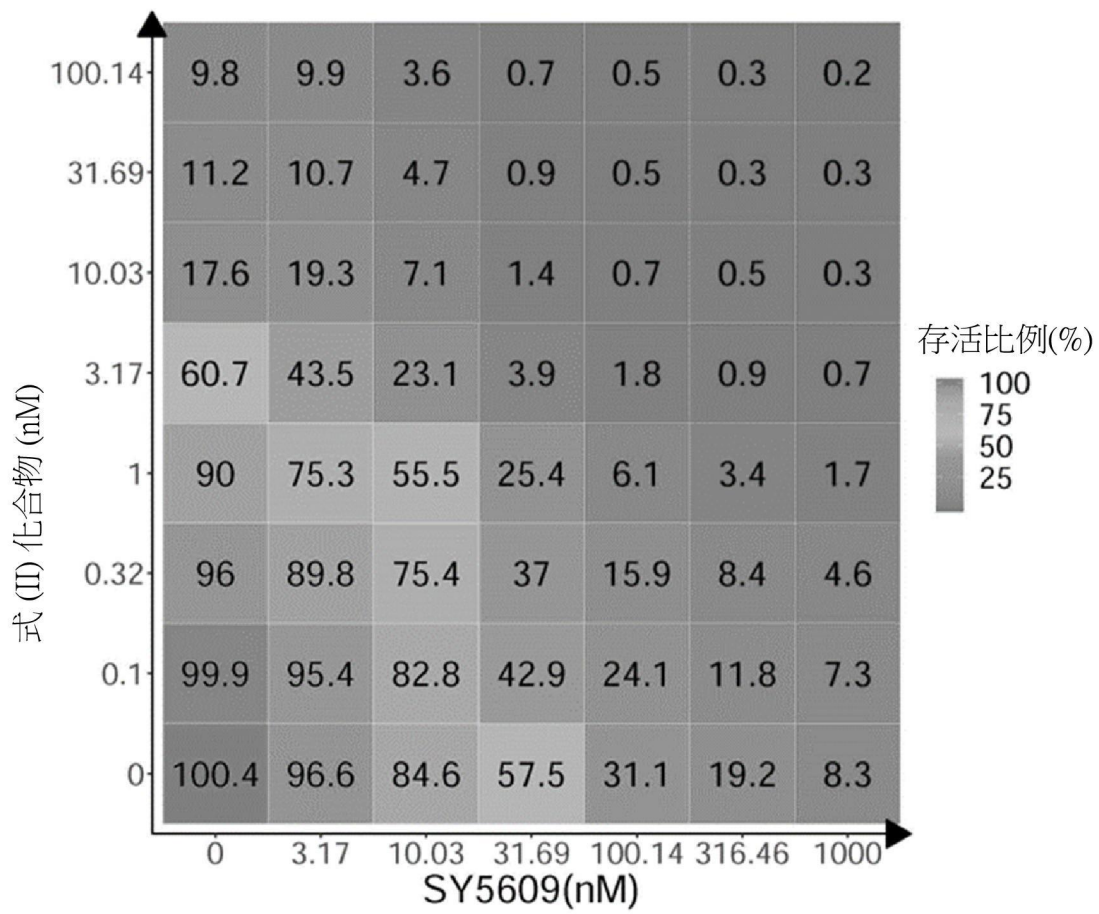
【圖12B】



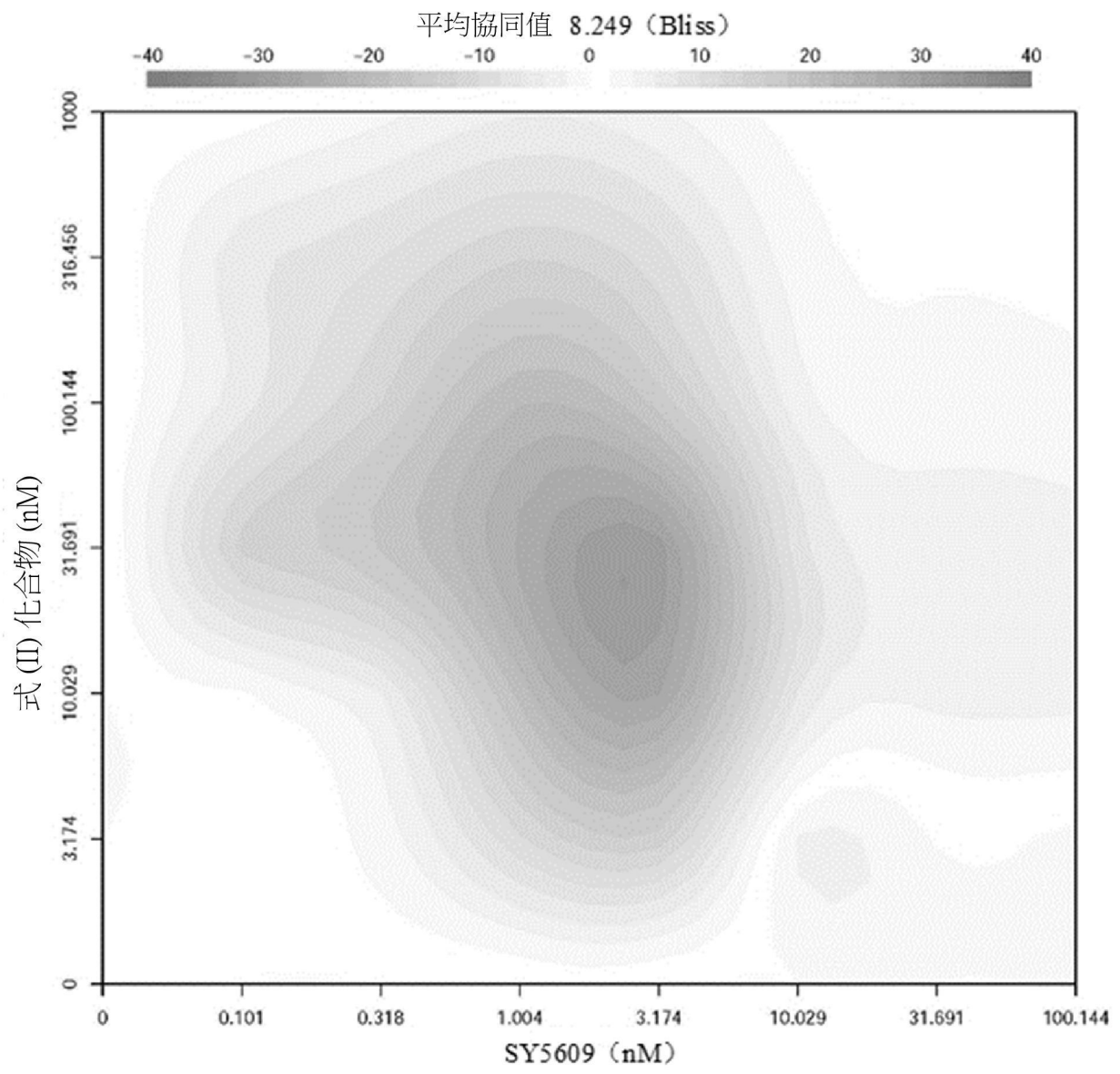
【圖12C】



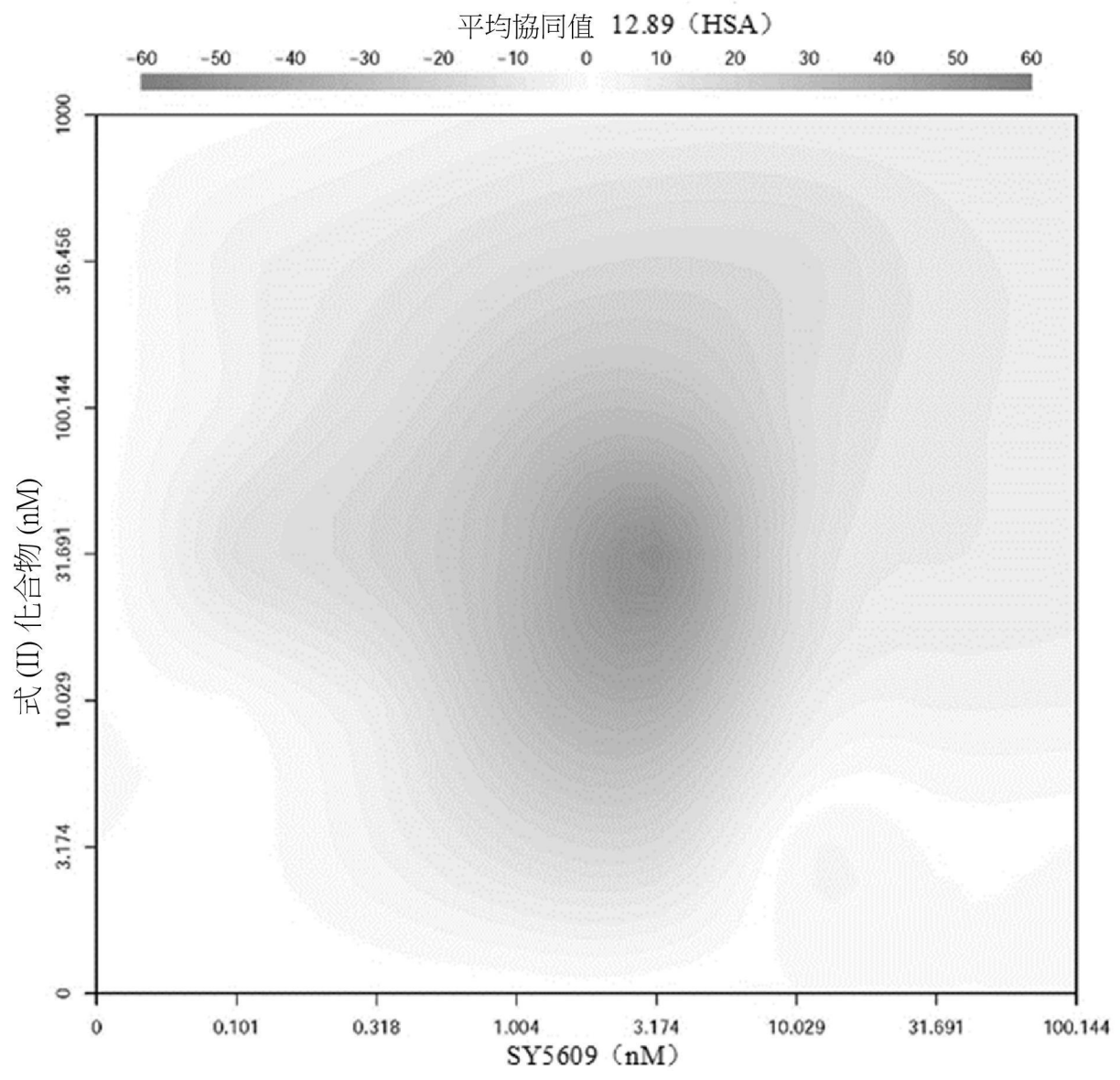
【圖12D】



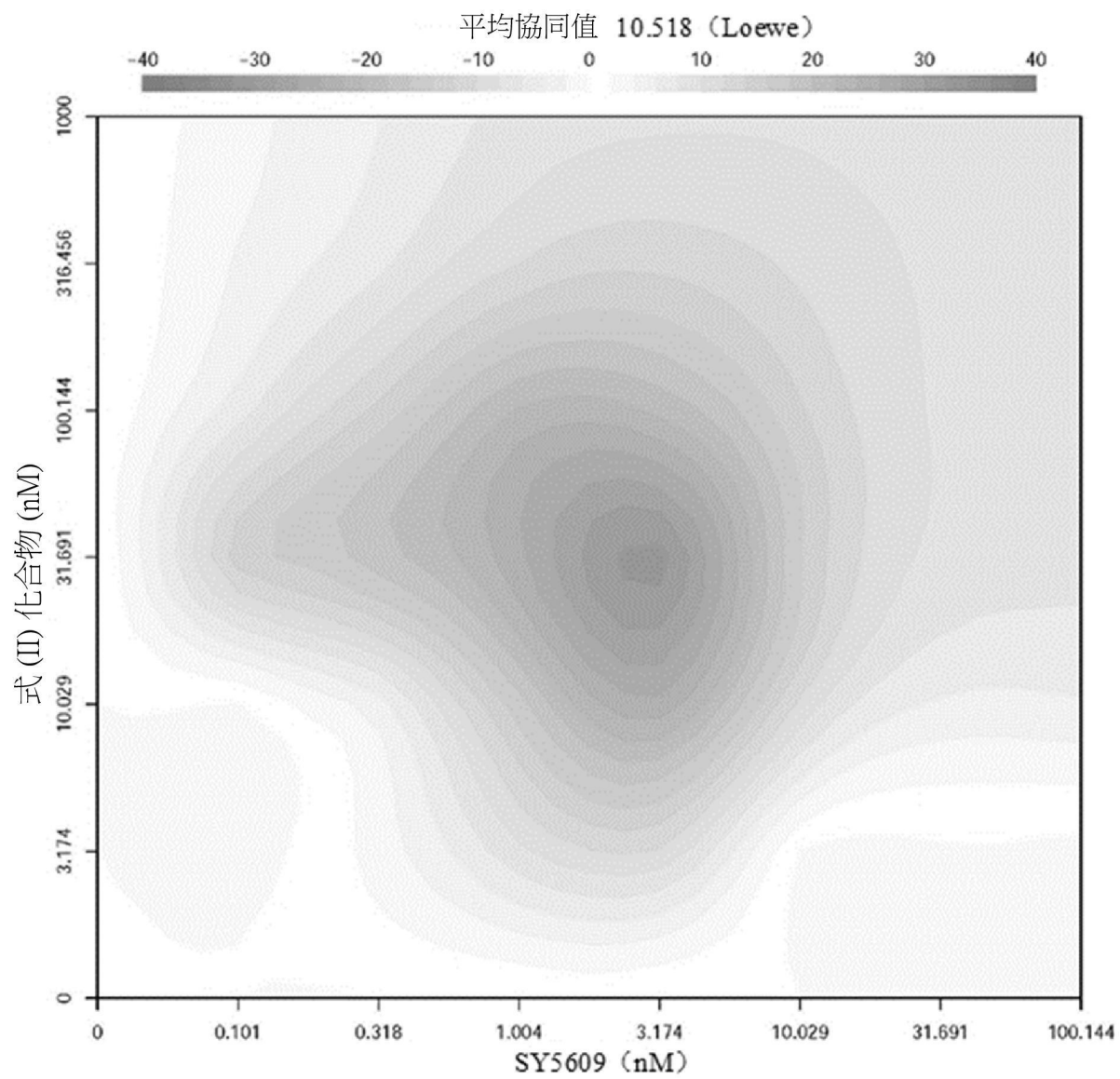
【圖13】



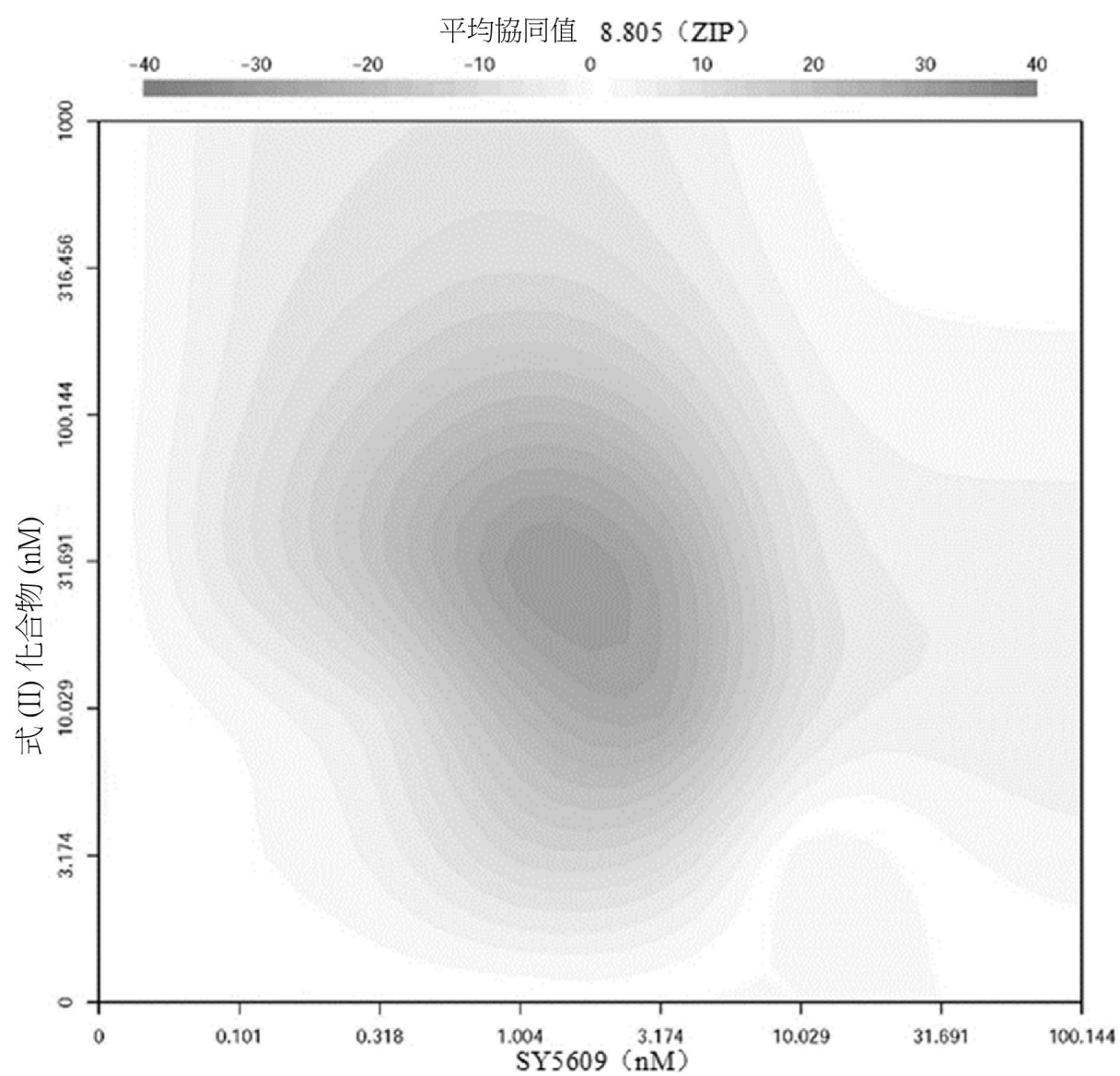
【圖14A】



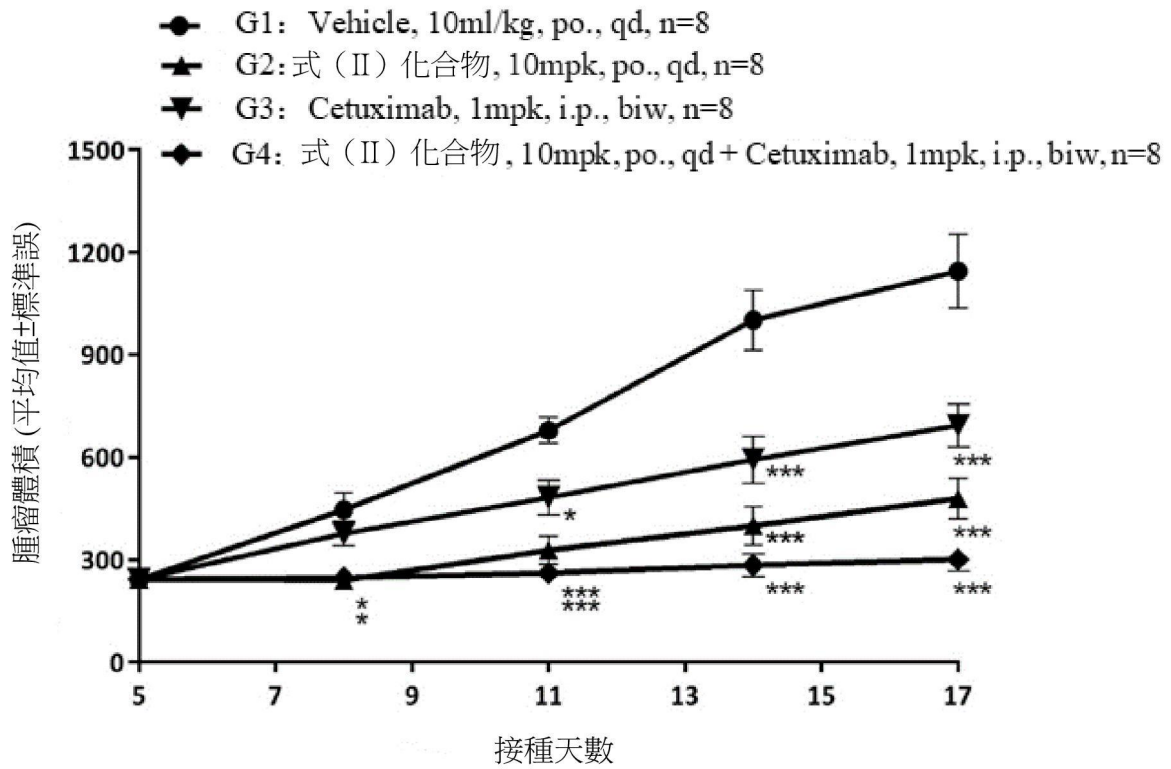
【圖14B】



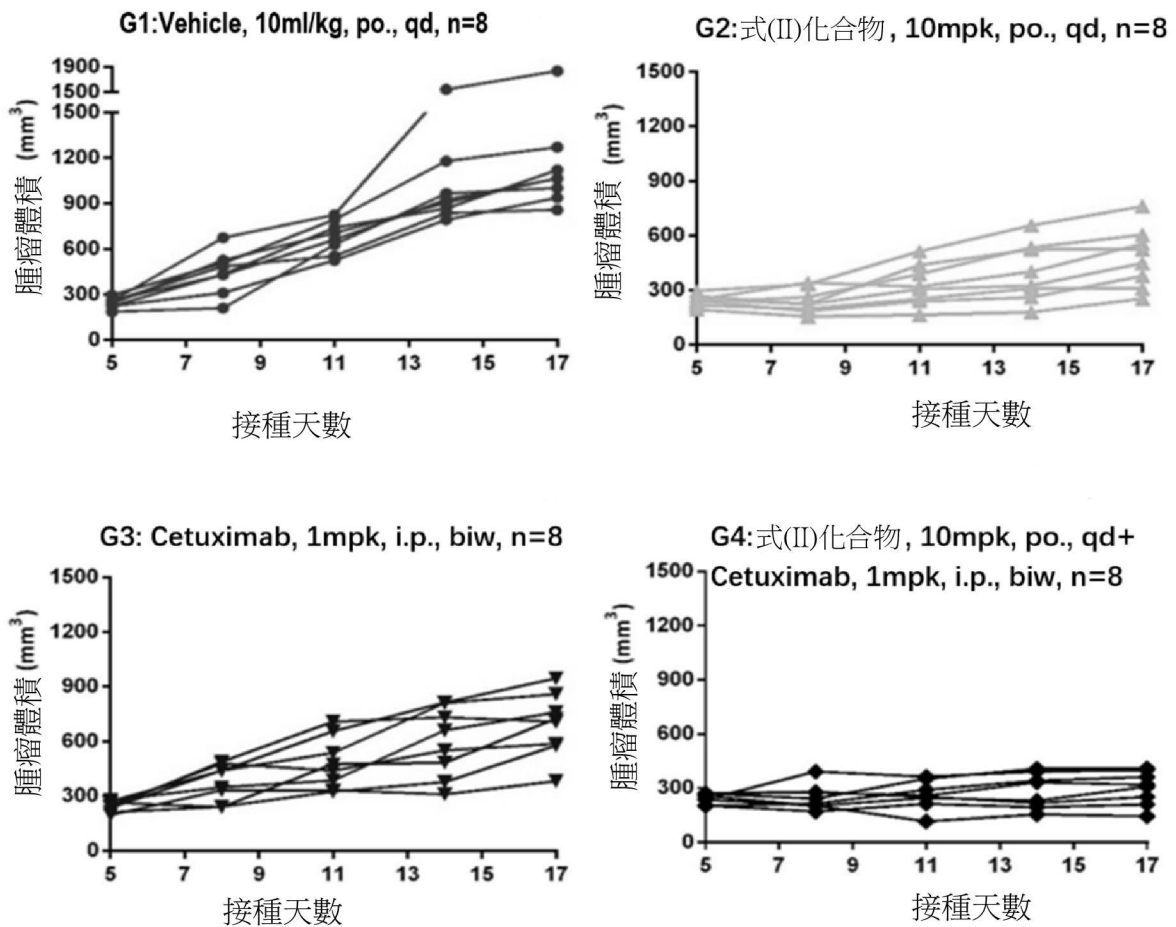
【圖14C】



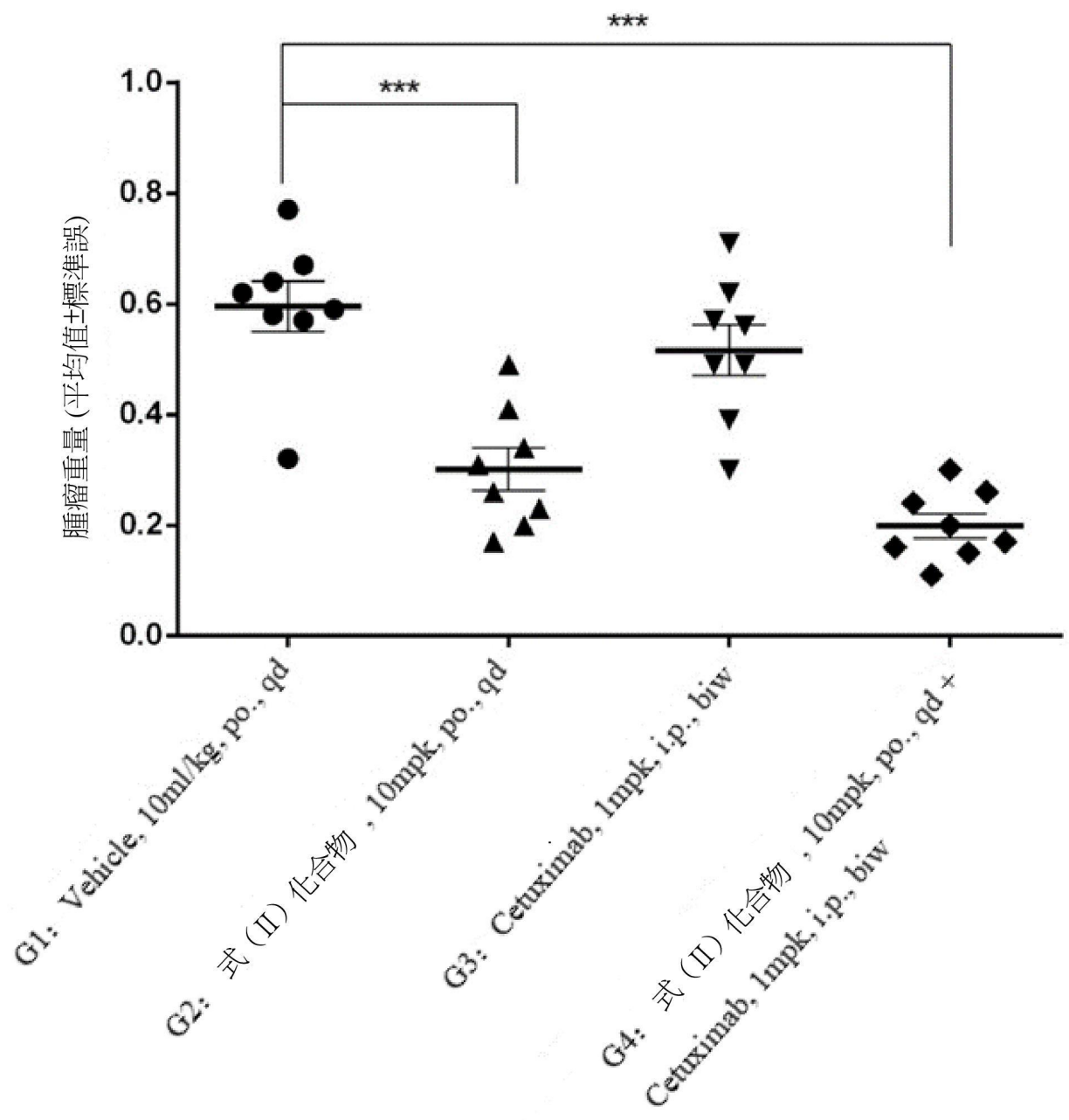
【圖14D】



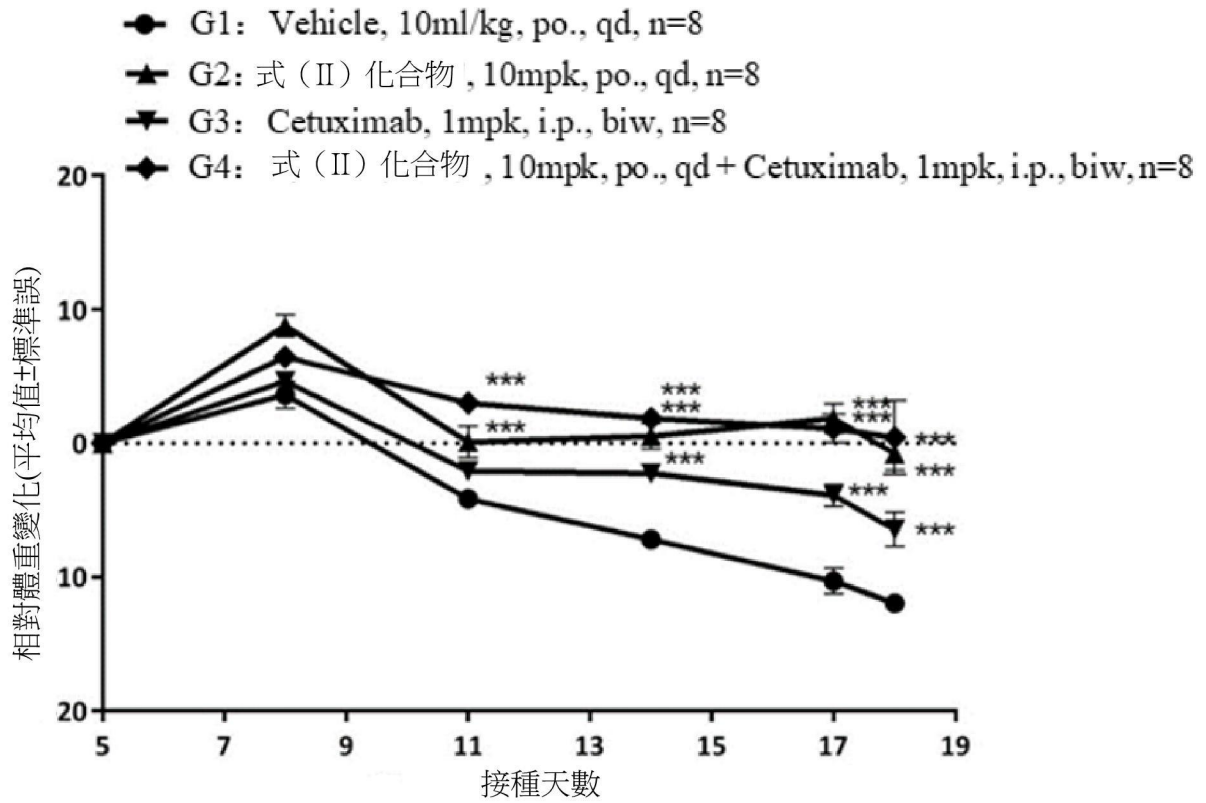
【圖15】



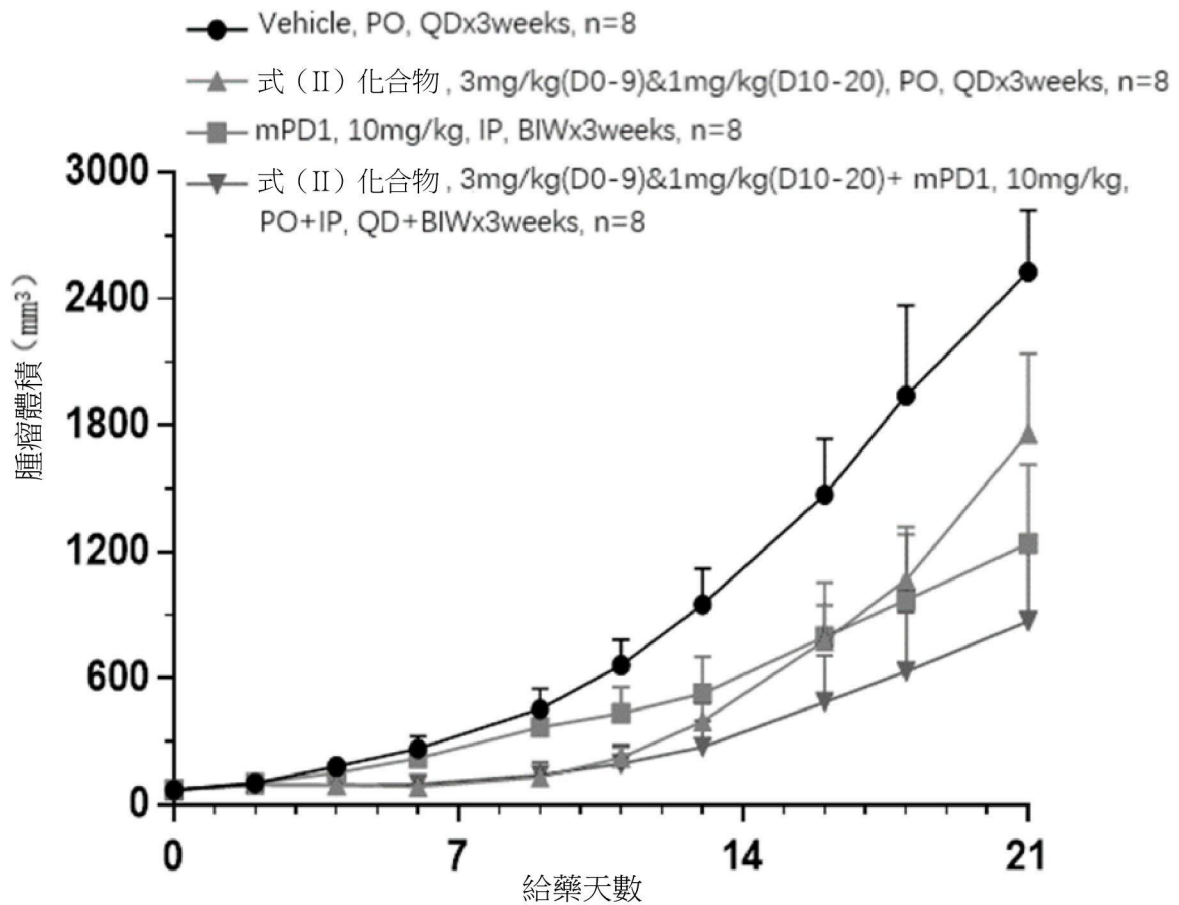
【圖16】



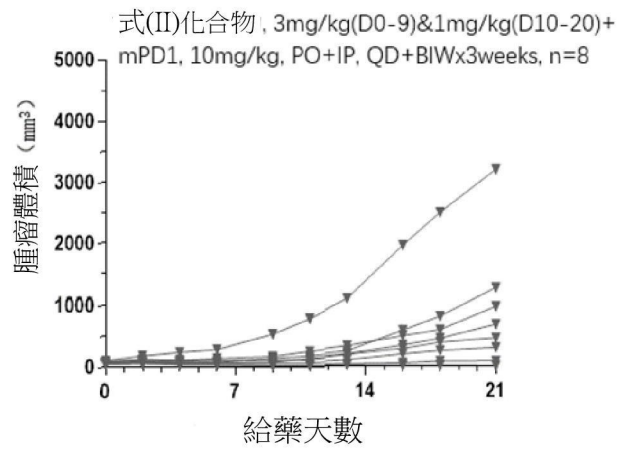
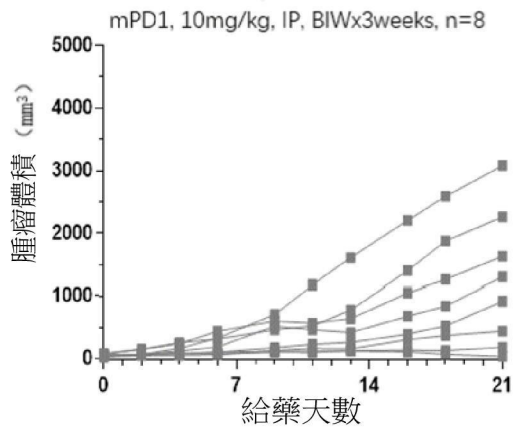
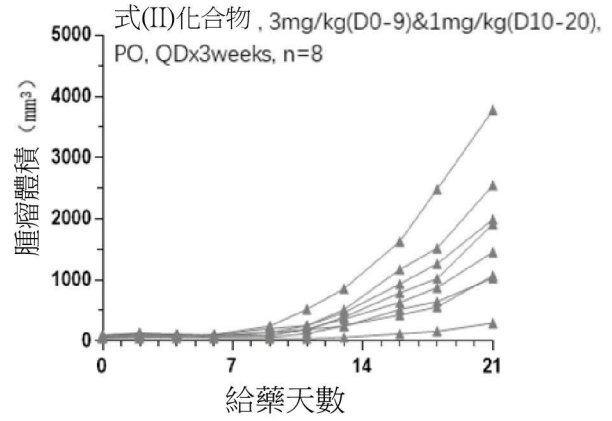
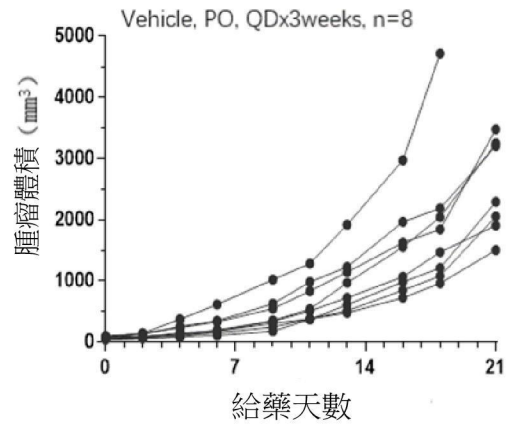
【圖17】



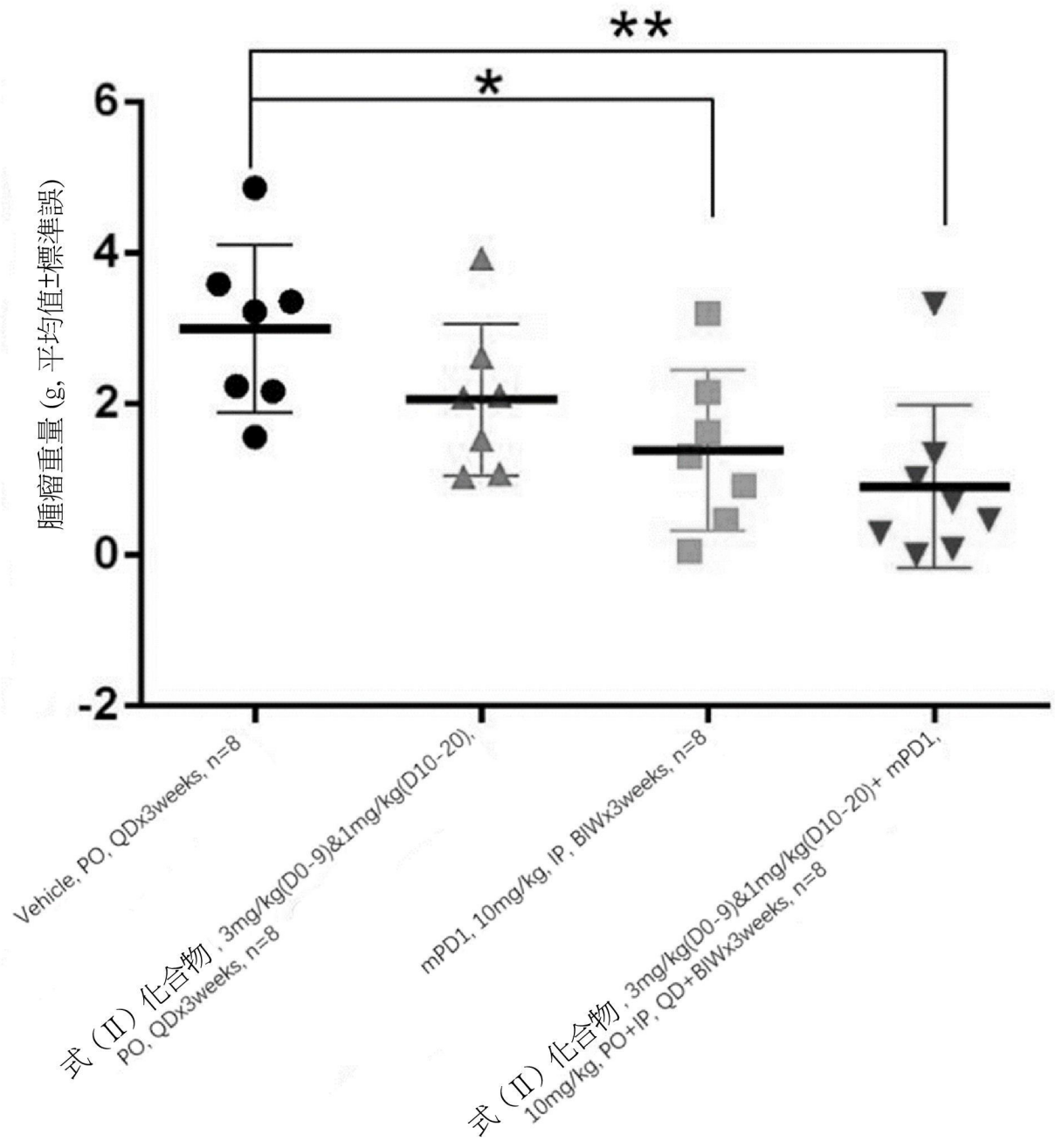
【圖18】



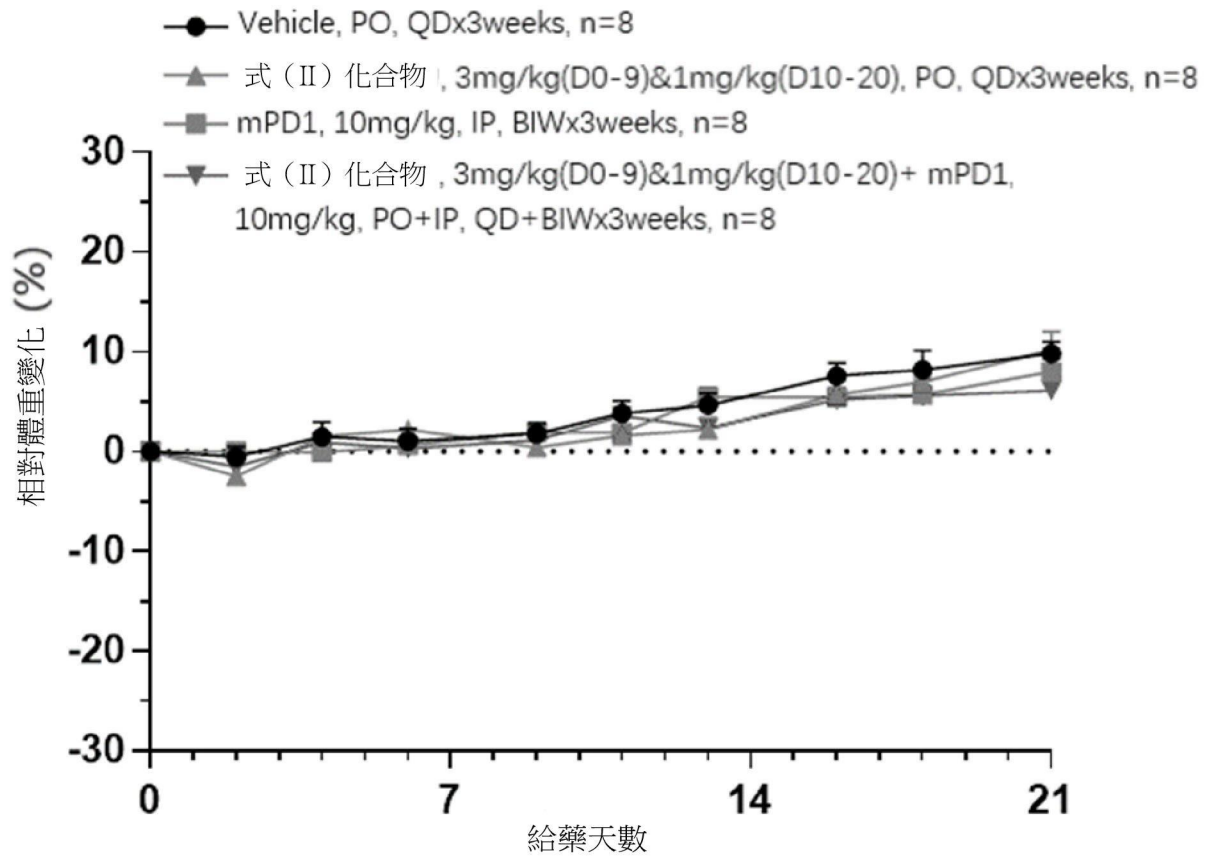
【圖19】



【圖20】



【圖21】



【圖22】