

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-537136

(P2024-537136A)

(43)公表日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全165頁) 最終頁に続く		

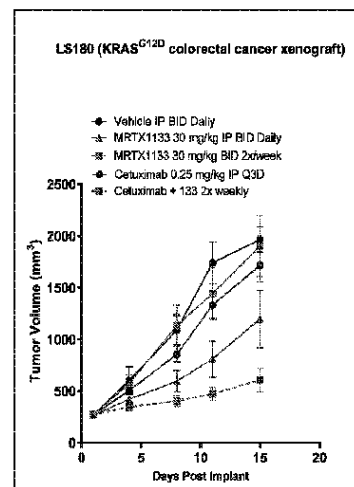
(21)出願番号	特願2024-520700(P2024-520700)	(71)出願人	518229401 ミラティ セラピューティクス, インコーポレイテッド
(86)(22)出願日	令和4年10月4日(2022.10.4)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5
(85)翻訳文提出日	令和6年5月30日(2024.5.30)	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(86)国際出願番号	PCT/US2022/045621	(72)発明者	ハリン, ジル アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付
(87)国際公開番号	WO2023/059596	(72)発明者	クリステンセン, ジェームズ・ゲイル アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2
(87)国際公開日	令和5年4月13日(2023.4.13)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	63/252,534		
(32)優先日	令和3年10月5日(2021.10.5)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,)		
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 D阻害剤と汎 E r b Bファミリー阻害剤との併用療法

(57)【要約】

本発明は、K R a s G 1 2 Dがんを治療するための併用療法に関する。具体的には、本発明は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、汎 E r b Bファミリー阻害剤及び式 (I) の K R A S G 1 2 D阻害剤の組み合わせを投与することを含む、方法、治療有効量の阻害剤を含む薬学的組成物、組成物を含むキット、並びにそのための使用の方法に関する。

FIGURE 1

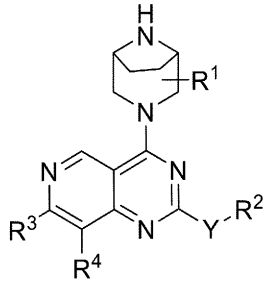


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、汎 E r b B ファミリー阻害剤及び式 (I) :

【化 1】



式 (I)

10

の K R A S G 1 2 D 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与することを含み、

式中、

R¹ が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 シアノアルキル、C 1 ~ C 3 ヒドロキシアルキル、HC (= O) - 、 - CO₂ R⁵、 - CO₂ N (R⁵)₂、又は 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、

20

Y が、結合、O、又は N R⁵ であり、

R² が、水素、- N (R⁵)₂、ヘテロシクリル、C 1 ~ C 6 アルキル、- L - ヘテロシクリル、- L - アリアル、- L - ヘテロアリアル、- L - シクロアルキル、- L - N (R⁵)₂、- L - NHC (= NH) NH₂、- L - C (O) N (R⁵)₂、- L - C 1 ~ C 6 ハロアルキル、- L - OR⁵、- L - (CH₂OR⁵) (CH₂)_nOR⁵、- L - NR⁵ C (O) - アリアル、- L - COOH、又は - LC (= O) OC 1 ~ C 6 アルキルであり、ここで、前記ヘテロシクリル、及び前記 - L - NR⁵ C (O) - アリアルのアリアル部分、及び前記 - L - ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分、及び前記 - L - シクロアルキルのシクロアルキル部分が、1つ以上の R⁶ で任意に置換され得、前記 - L - アリアル及び前記 - L - ヘテロアリアルの前記アリアル又は前記ヘテロアリアルが、1つ以上の R⁷ で任意に置換され得、

30

各 L が、独立して、ヒドロキシ、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、又はヘテロアリアルで任意に置換された C 1 ~ C 4 アルキレンであり、

R³ が、アリアル又はヘテロアリアルであり、前記アリアル又は前記ヘテロアリアルが、1つ以上の R⁸ で任意に置換されており、

R⁴ が、水素、ハロゲン、又は C 1 ~ C 3 アルキルであり、

各 R⁵ が、独立して、水素又は C 1 ~ C 3 アルキルであり、

各 R⁶ が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ~ C 3 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 ハロアルキル、C 1 ~ C 3 アルコキシ、シアノ、- Q - フェニル、- Q - フェニル SO₂ F、- NHC (O) フェニル、- NHC (O) フェニル SO₂ F、C 1 ~ C 3 アルキル置換ピラゾリル、アラ C 1 ~ C 3 アルキル - 、 t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ CH₂ - 、- N (R⁵)₂、(C 1 ~ C 3 アルコキシ) C 1 ~ C 3 アルキル - 、(C 1 ~ C 3 アルキル) C (= O)、オキソ、(C 1 ~ C 3 ハロアルキル) C (= O) - 、- SO₂ F、(C 1 ~ C 3 アルコキシ) C 1 ~ C 3 アルコキシ、- CH₂OC (O) N (R⁵)₂、- CH₂NHC (O) OC 1 ~ C 6 アルキル、- CH₂NHC (O) N (R⁵)₂、- CH₂NHC (O) C 1 ~ C 6 アルキル、- CH₂(ピラゾリル)、- CH₂NHSO₂C 1 ~ C 6 アルキル、- CH₂OC (O) ヘテロシクリル、- OC (O) N (R⁵)₂、- OC (O) NH (C 1 ~ C 3 アルキル) O (C 1 ~ C 3 アルキル)、- OC (O) NH (C 1 ~ C 3 アルキル) O (C 1 ~ C 3 アルキル) フェニル (C

40

50

1 ~ C 3 アルキル) N (C H 3) 2、 - O C (O) N H (C 1 ~ C 3 アルキル) O (C 1 ~ C 3 アルキル) フェニル、又は - O C (O) ヘテロシクリル、 - C H 2 ヘテロシクリルであり、ここで、前記 - N H C (O) フェニル又は前記 - O C (O) N H (C 1 ~ C 3 アルキル) O (C 1 ~ C 3 アルキル) フェニルのフェニルが、 - C (O) H 又は O H で任意に置換されており、前記 - C H 2 ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、オキソで任意に置換されており、

Q が、結合又は O であり、

各 R ⁷ が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 H C (= O) -、 C 1 ~ C 4 アルキル、 C 1 ~ C 4 アルコキシ、 C 1 ~ C 4 ハロアルキル、 C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、又は - N (R ⁵) 2 であり、並びに

各 R ⁸ が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C 1 ~ C 4 アルキル、 - S - C 1 ~ C 3 アルキル、 C 2 ~ C 4 アルケニル、 C 2 ~ C 4 アルキニル、 C 2 ~ C 4 ヒドロキシアルキニル、 C 1 ~ C 3 シアノアルキル、トリアゾリル、 C 1 ~ C 3 ハロアルキル、 - O - C 1 ~ C 3 ハロアルキル、 - S - C 1 ~ C 3 ハロアルキル、 C 1 ~ C 3 アルコキシ、ヒドロキシ C 1 ~ C 3 アルキル、 - C H 2 C (= O) N (R ⁵) 2、 - C 3 ~ C 4 アルキニル (N R ⁵) 2、 - N (R ⁵) 2、重水素化 C 2 ~ C 4 アルキニル、 (C 1 ~ C 3 アルコキシ) ハロ C 1 ~ C 3 アルキル -、又は C 3 ~ C 6 シクロアルキルであり、ここで、前記 C 3 ~ C 6 シクロアルキルが、ハロゲン又は C 1 ~ C 3 アルキルで任意に置換されている、方法。

【請求項 2】

R ¹ が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C 1 ~ C 3 アルキル、 C 1 ~ C 3 シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、 H C (= O) -、 - C O 2 R ⁵、又は - C O 2 N (R ⁵) 2 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R ⁵ が、水素、 C 1 ~ C 3 アルキル、又は C 1 ~ C 3 シアノアルキルである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

Y が、O であり、及び、 R ² が、 1 つ以上の R ⁶ で任意に置換された C 1 ~ C 6 アルキル又は - L - ヘテロシクリルである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 C 1 ~ C 6 アルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、又はイソブチルである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

L が、メチレンであり、及び、前記ヘテロシクリルが、ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジニル、ヘキサヒドロ - 3 H - ピロリジン - 3 - オン、ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、ヘキサヒドロピロリジン 4 (1 H) - オキシド、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジン - 2 - オン、オキセタニル、ペペリジニル、 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、モルホリニル、オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル、チオピラニル、

【化 2】

6-オキサ-2λ²-アザスピロ [3 . 4] オクタニル、

7-オキサ-2λ²-アザスピロ [3 . 5] ノナニル、

2' , 3' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 1' - インデニル]、 (2 S) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル、又はテトラヒドロフラニルであり、各々が、 1 つ以上の R ⁶ で任意に置換されている、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

L が、メチレンであり、及び、前記ヘテロシクリルが、ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジニルである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、 R^6 が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1 \sim C3$ ヒドロキシアルキル、 $C1 \sim C3$ ハロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキル、 $C1 \sim C3$ アルコキシ、フェニル、又はピラゾリルである、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記ヘテロシクリルが、2つの追加の R^6 基で更に置換されたヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、前記2つの追加の R^6 基が、独立して、 $C1 \sim C3$ アルキルである、請求項6に記載の方法。

10

【請求項11】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたアゼチジニルであり、 R^6 が、 $C1 \sim C3$ アルキルである、請求項6に記載の方法。

【請求項12】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピロリジニルであり、 R^6 が、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキル、アルコキシ、アラ $C1 \sim C3$ アルキル、-Q-フェニル、及び-NHC(O)フェニルであり、前記アラ $C1 \sim C3$ アルキルの前記アリアル部分又は前記-Q-フェニル及び-NHC(O)フェニルのフェニル部分が、各々1つ以上の R^6 で任意に置換されている、請求項6に記載の方法。

20

【請求項13】

前記-Q-フェニル又は前記-NHC(O)フェニルのフェニル基が、 SO_2F で置換されている、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記ヘテロシクリルが、2つの R^6 基で置換されたピロリジニルであり、一方の R^6 が、 $C1 \sim C3$ アルキルであり、他方の R^6 が、 $C1 \sim C3$ アルコキシ又はハロゲンである、請求項6に記載の方法。

【請求項15】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピロリジン-2-オンであり、 R^6 が、 $C1 \sim C3$ アルキルである、請求項6に記載の方法。

【請求項16】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピペリジニルであり、 R^6 が、アセチル、($C1 \sim C3$ アルコキシ) $C1 \sim C3$ アルコキシ、又は-C(O)CH₂Clである、請求項6に記載の化合物又は塩。

30

【請求項17】

Yが、Oであり、Lが、エチレン又はプロピレンであり、及び、前記ヘテロシクリルが、モルホリニル又はオキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルである、請求項6に記載の方法。

【請求項18】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、-L-ヘテロアリアルであり、ここで、前記ヘテロアリアル部分が、1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項2に記載の方法。

40

【請求項19】

Lが、メチレン又はエチレンであり、及び、前記ヘテロアリアルが、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、又はピリミジニルであり、各々が1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたピリジルであり、 R^7 が、ハロゲン、 $C1 \sim C4$ アルキル、-N(R^5)₂、又は $C1 \sim C4$ アルコキシである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

50

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたピラゾリルであり、 R^7 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $-N(R^5)_2$ である、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたイミダゾリルであり、 R^7 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルである、請求項19に記載の方法。

【請求項23】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたトリアゾリルであり、 R^7 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項19に記載の方法。

【請求項24】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-$ アリアルであり、前記アリアル部分が、1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項2に記載の方法。

10

【請求項25】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキル部分が、1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項2に記載の方法。

【請求項26】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-N(R^5)_2$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項27】

Lが、エチレンであり、及び、各 R^5 が、独立して選択された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項26に記載の方法。

20

【請求項28】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-NC(=NH)-NH_2$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項29】

Lが、エチレン又はプロピレンである、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項2に記載の方法。

【請求項31】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-OR^5$ である、請求項2に記載の方法。

30

【請求項32】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項33】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、 $-L-NR^5C(O)-$ アリアルである、請求項2に記載の方法。

【請求項34】

R^3 が、1つ以上の R^8 で任意に置換されたアリアルである、請求項2に記載の方法。

【請求項35】

前記アリアルが、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、及び2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルであり、各々が、1つ以上の R^8 で任意に置換されている、請求項34に記載の方法。

40

【請求項36】

R^3 が、1つ以上の R^8 で任意に置換されたヘテロアリアルである、請求項2に記載の方法。

【請求項37】

前記ヘテロアリアルが、1つ以上の R^8 で任意に置換されたイソキノリニル、インダゾリル、又はベンゾ[d][1, 3]ジオキサゾリルである、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^8 で置換されたイソキノリニルであり、 R^8 が、ハロ

50

ゲン又はC 2 ~ C 4 アルキニルである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記ヘテロアリアルが、1つのR⁸で置換されたインダゾリルであり、R⁸が、C 1 ~ C 3 アルキルである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記ヘテロアリアルが、2つのR⁸基で置換されたベンゾ[d][1,3]ジオキサソリルであり、前記R⁸基が、独立して選択されたハロゲンである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 1】

R⁴が、ハロゲン、又はC 1 ~ C 3 アルキルである、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4 2】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記C 1 ~ C 3 アルキルが、メチルである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

R¹が、水素である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

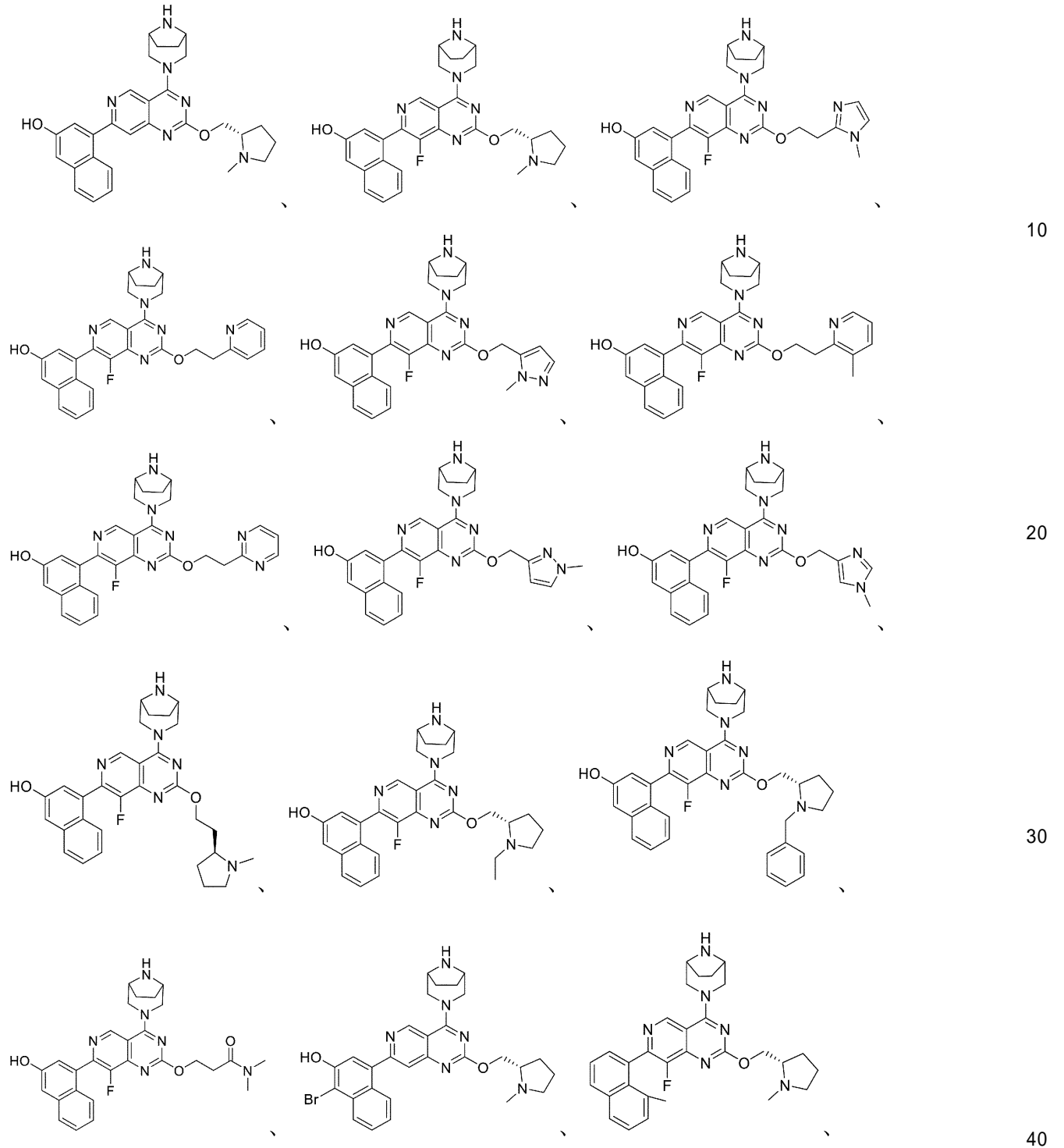
20

30

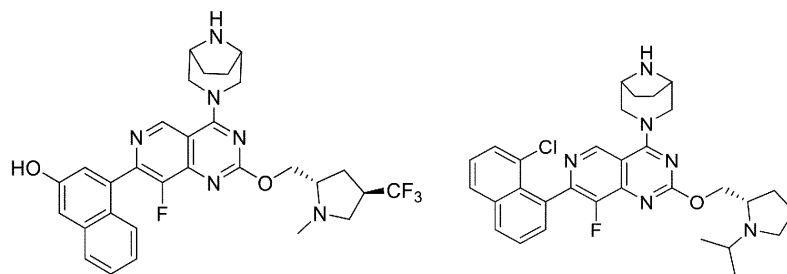
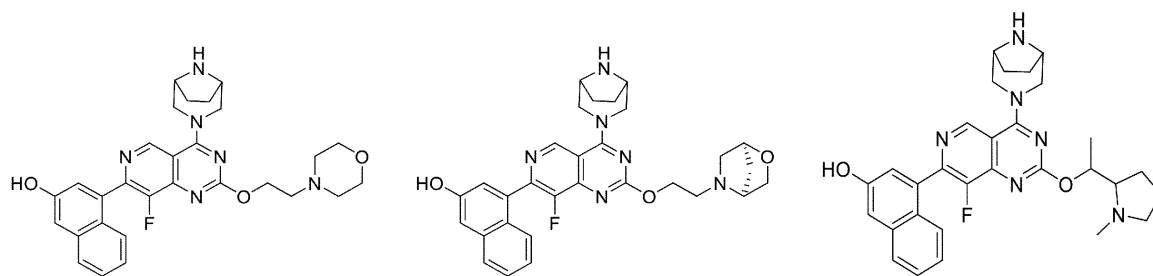
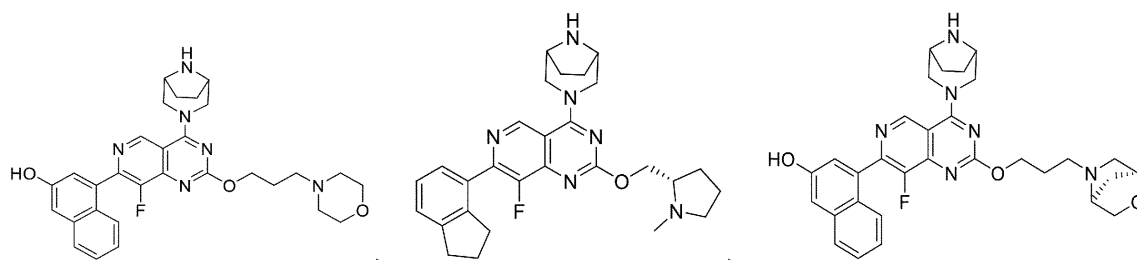
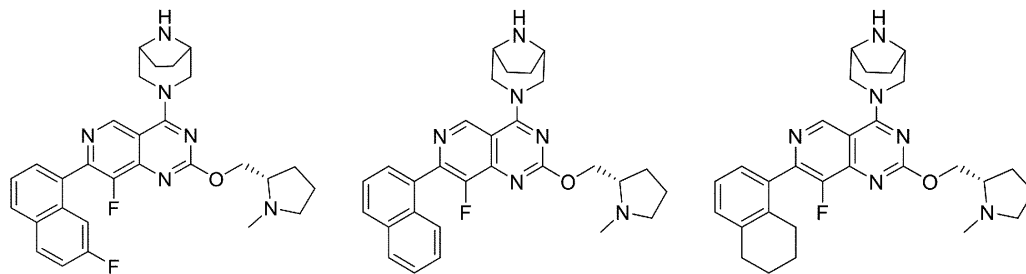
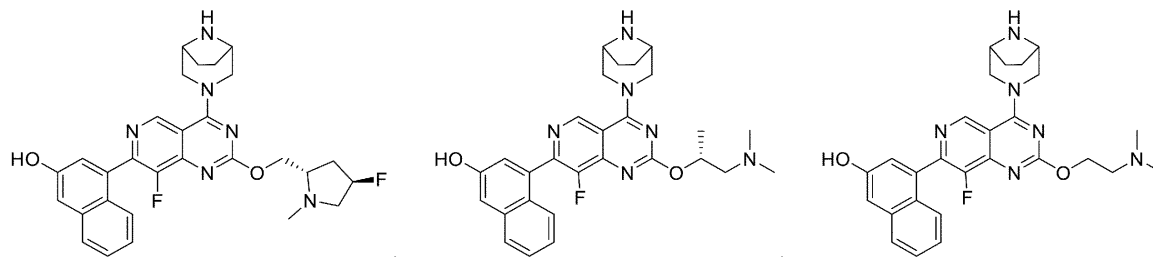
40

50

【化 3 - 1】



【化 3 - 2】



10

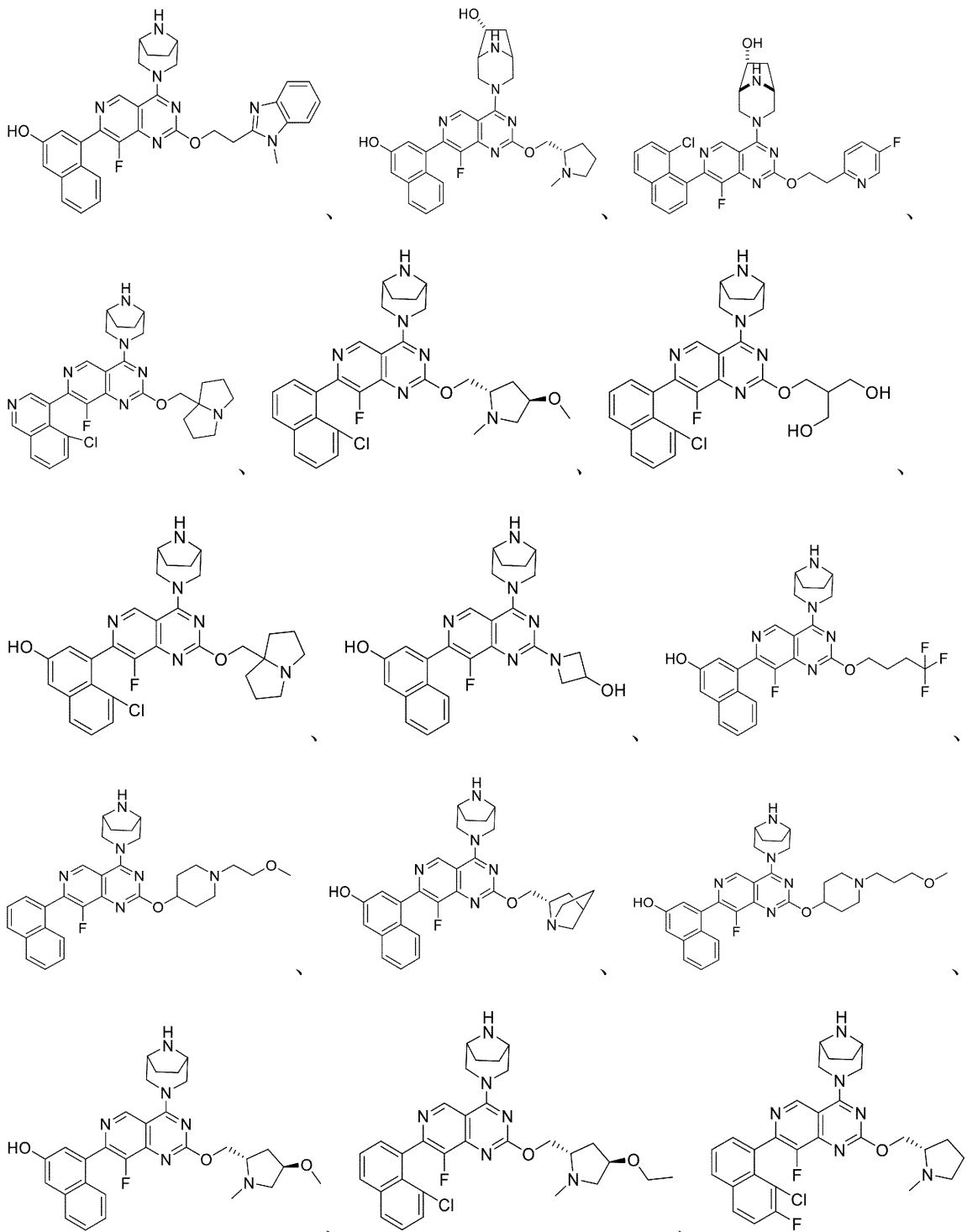
20

30

40

50

【化 3 - 3】



10

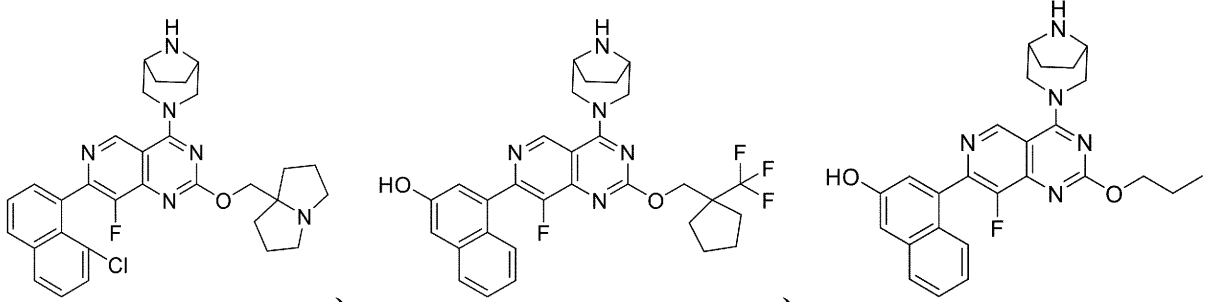
20

30

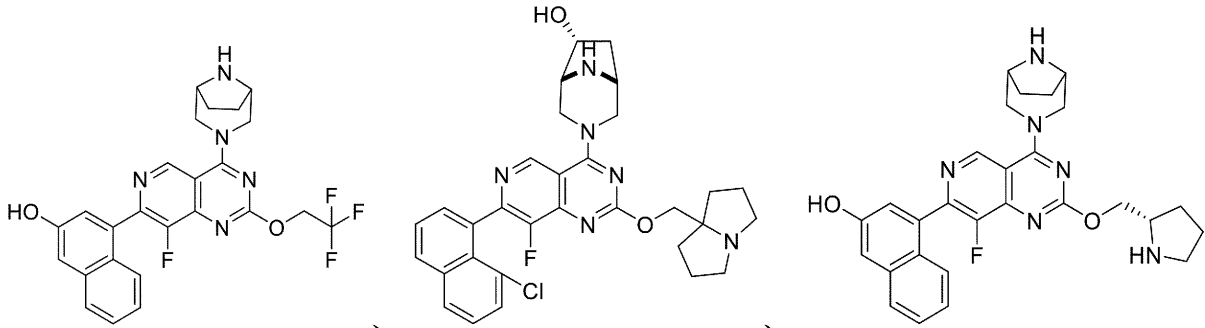
40

50

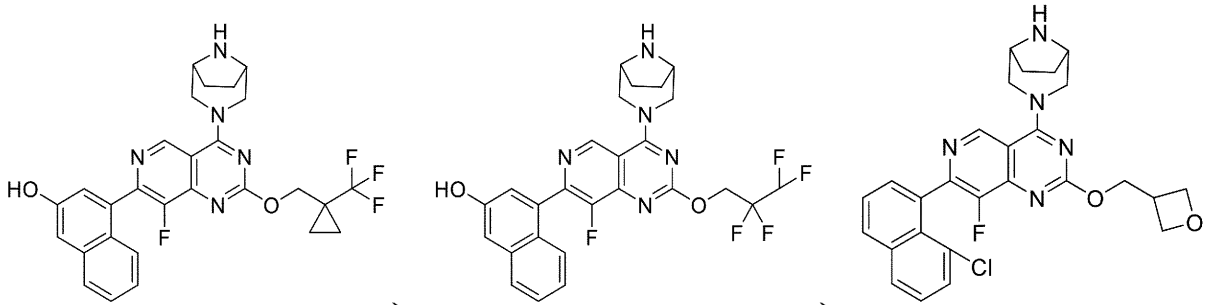
【化 3 - 4】



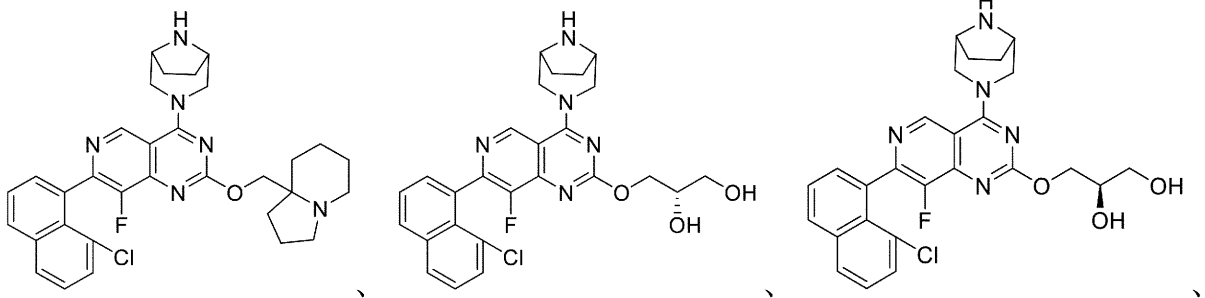
10



20



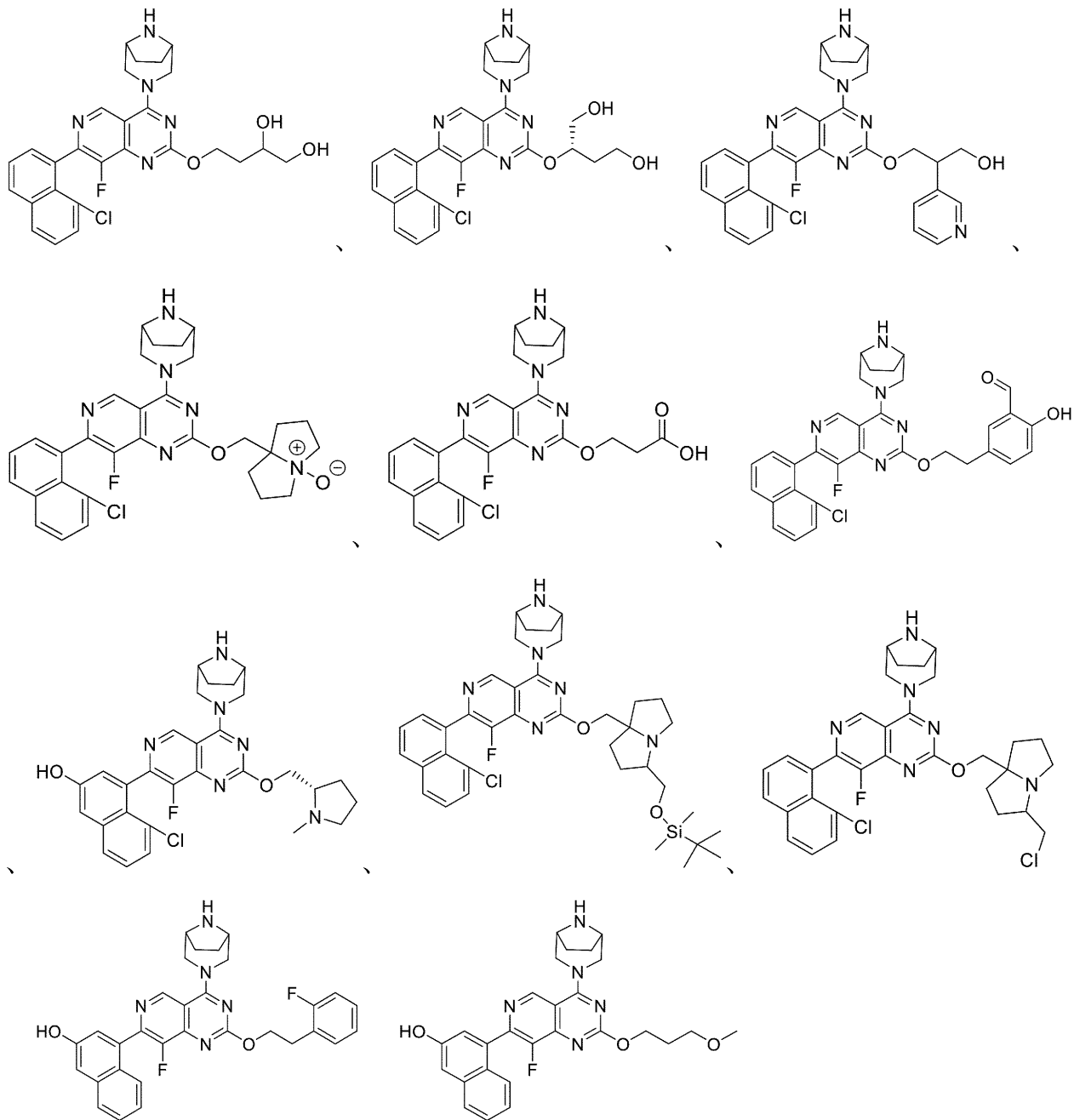
30



40

50

【化 3 - 5】



10

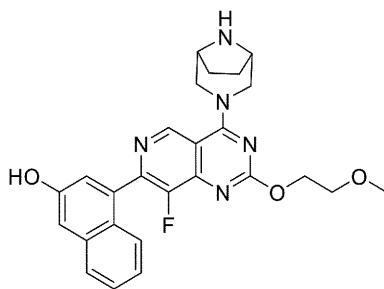
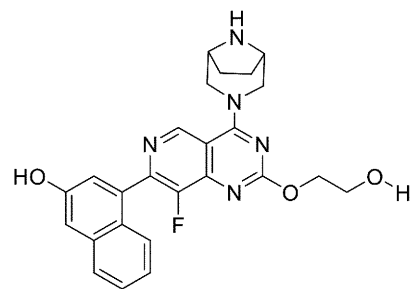
20

30

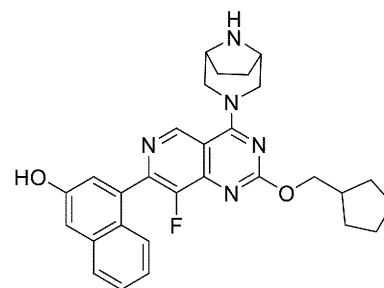
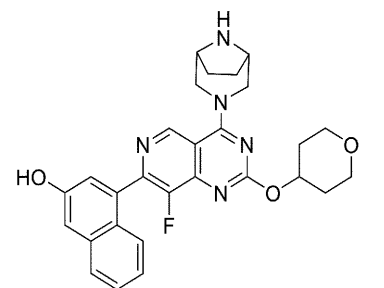
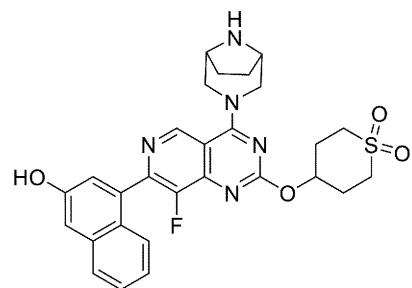
40

50

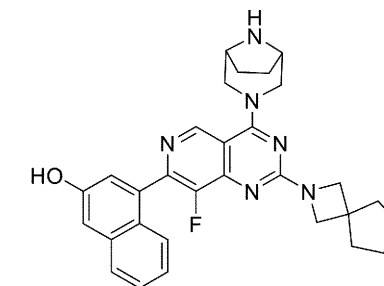
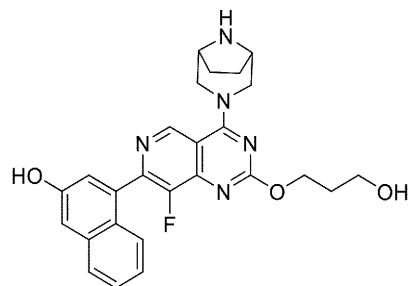
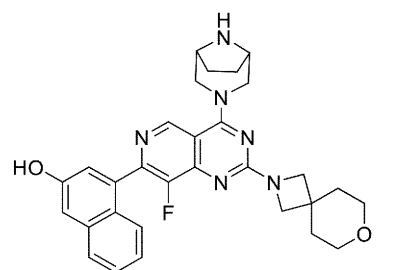
【化 3 - 6】



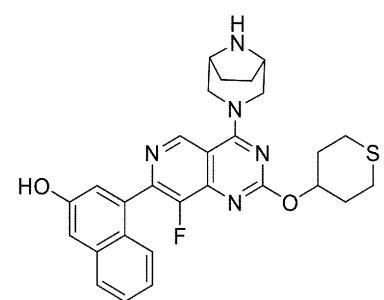
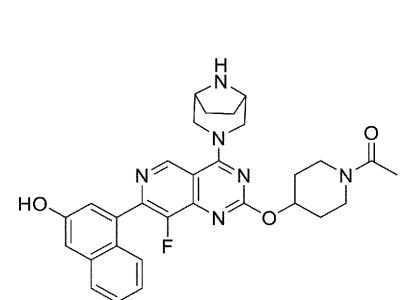
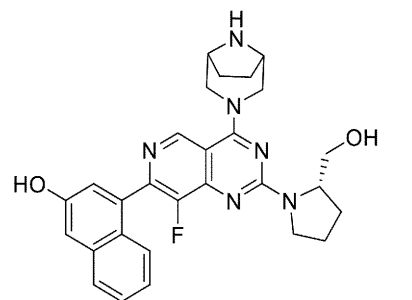
10



20



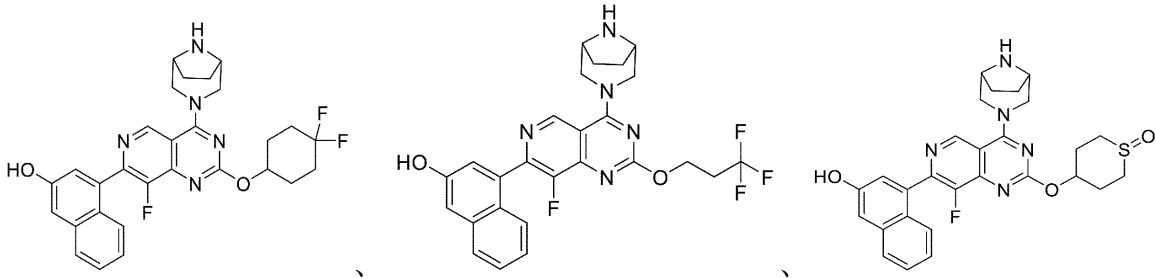
30



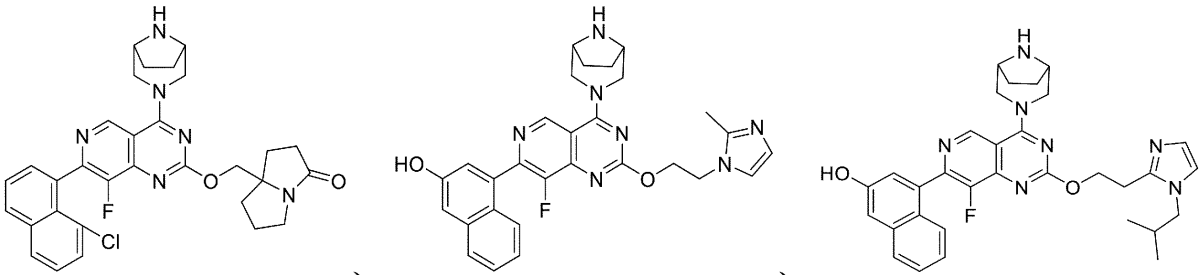
40

50

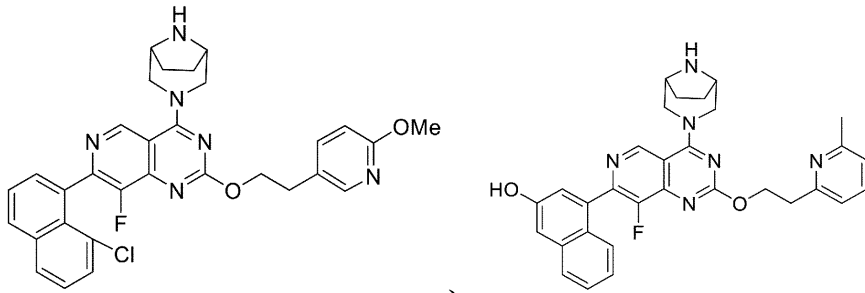
【化 3 - 7】



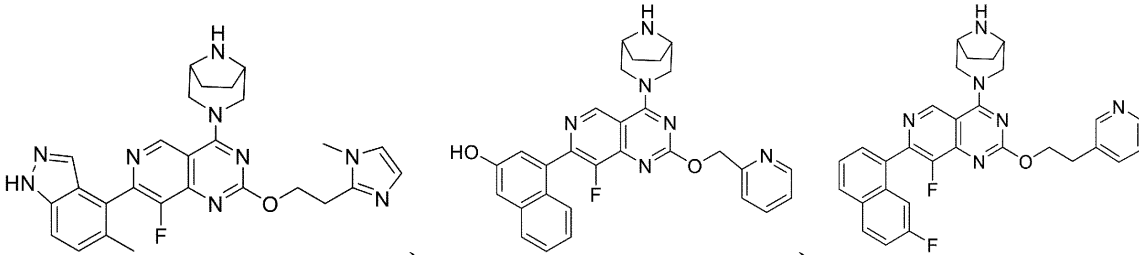
10



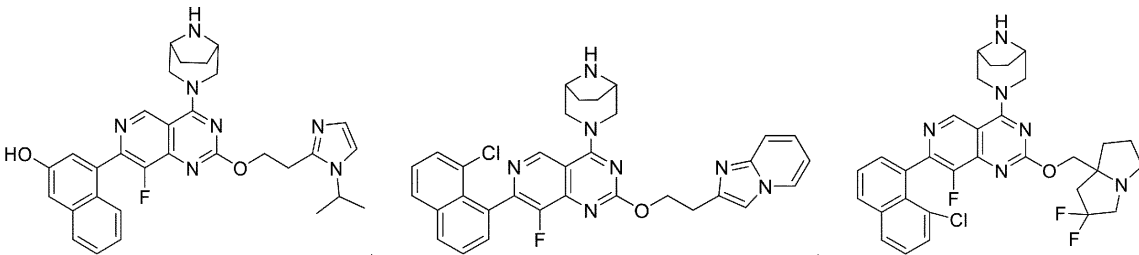
20



30

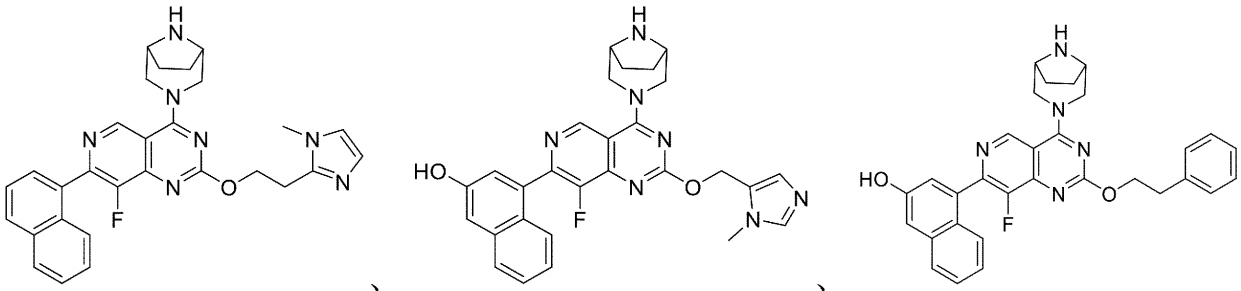


40

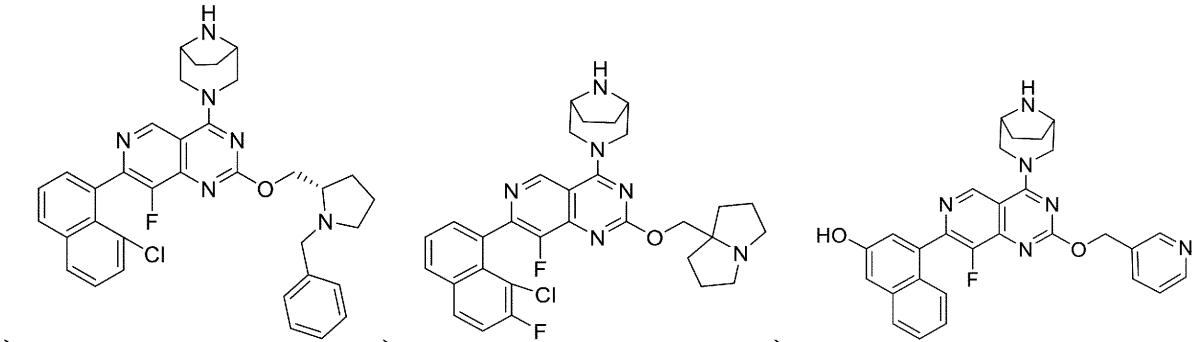


50

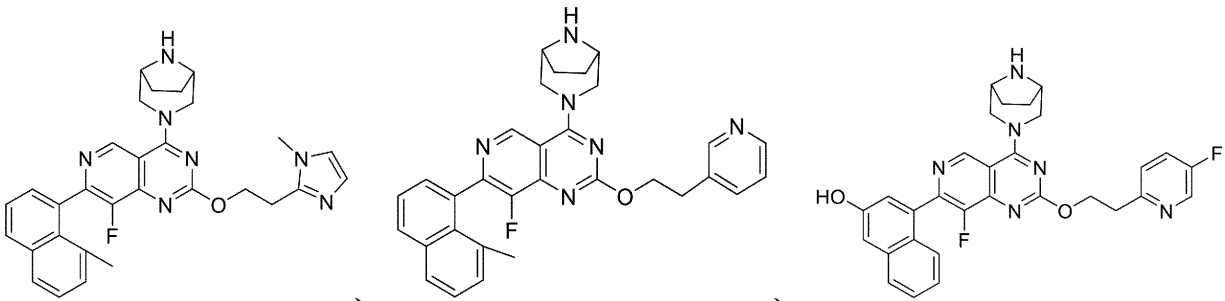
【化 3 - 8】



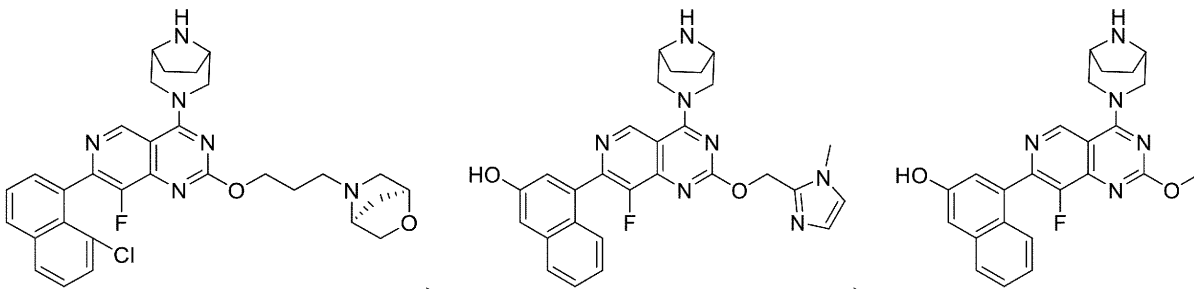
10



20



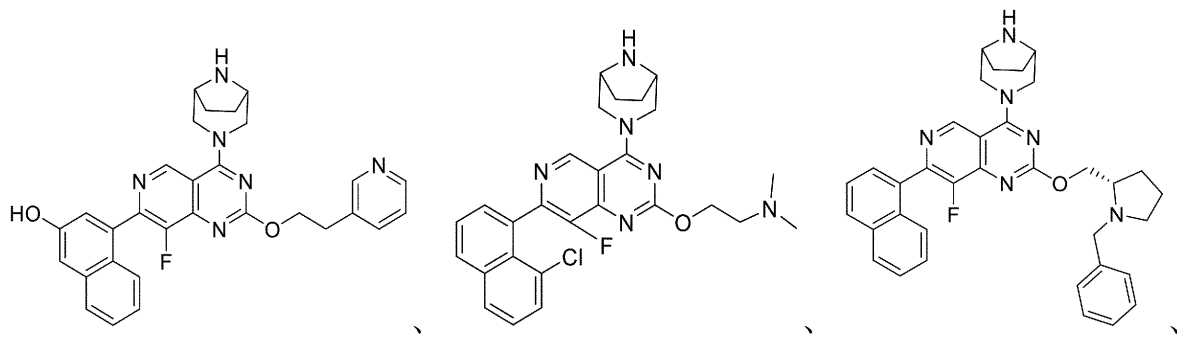
30



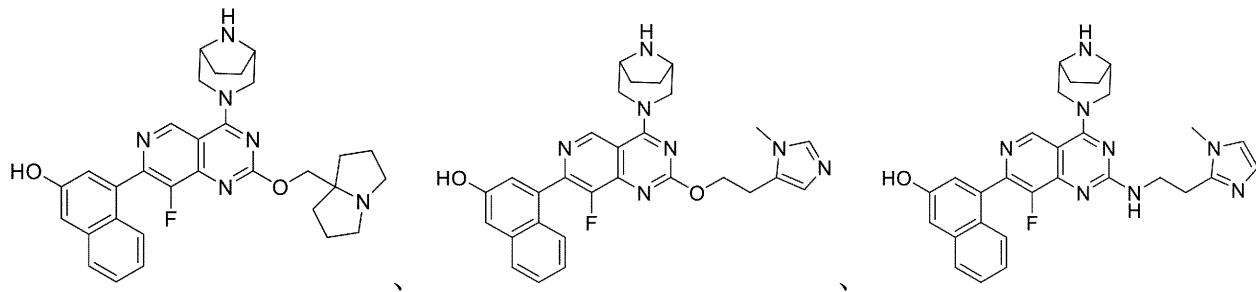
40

50

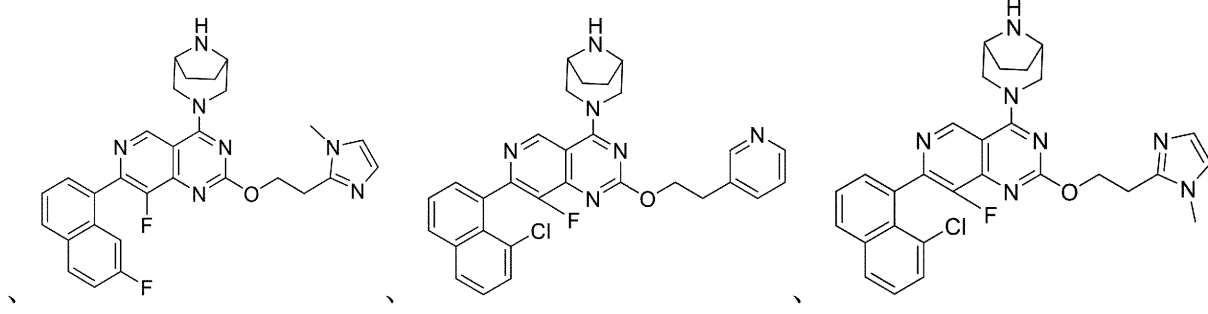
【化 3 - 9】



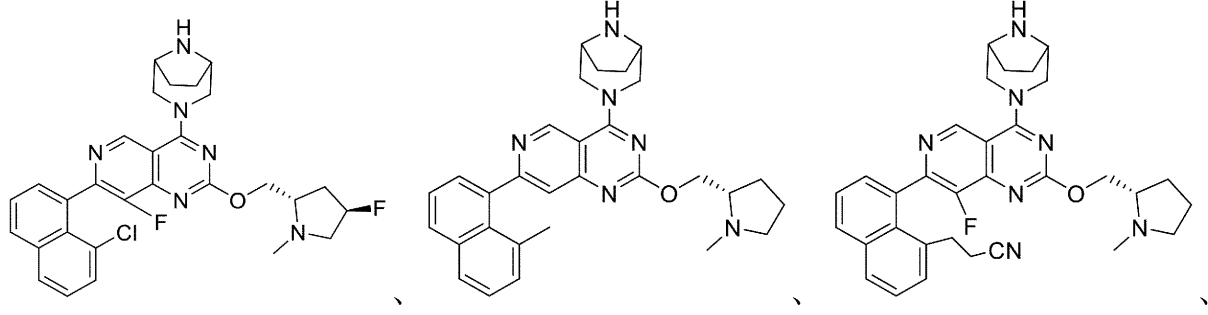
10



20



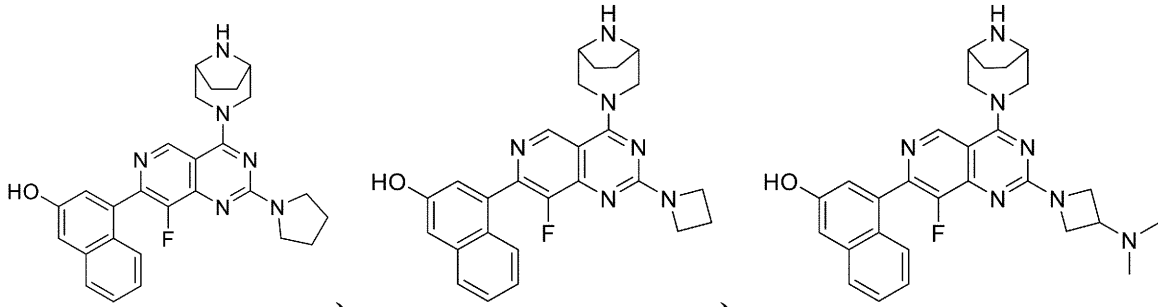
30



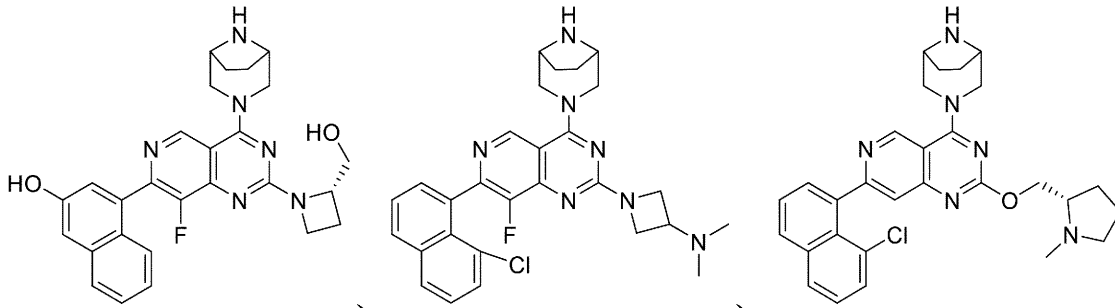
40

50

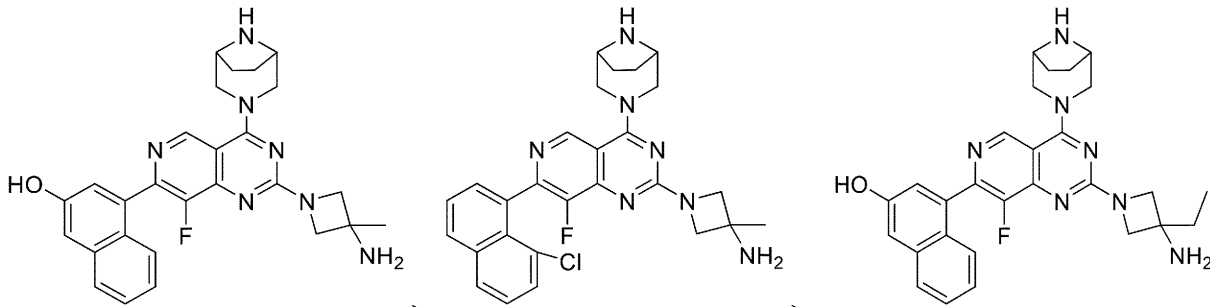
【化 3 - 10】



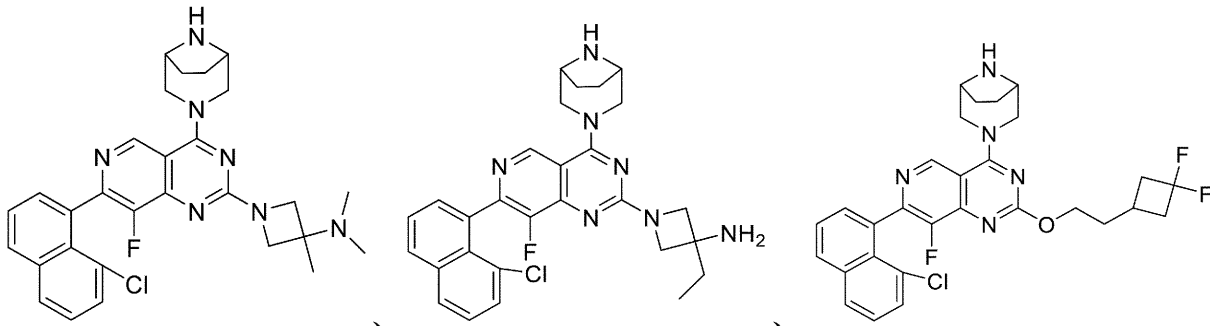
10



20



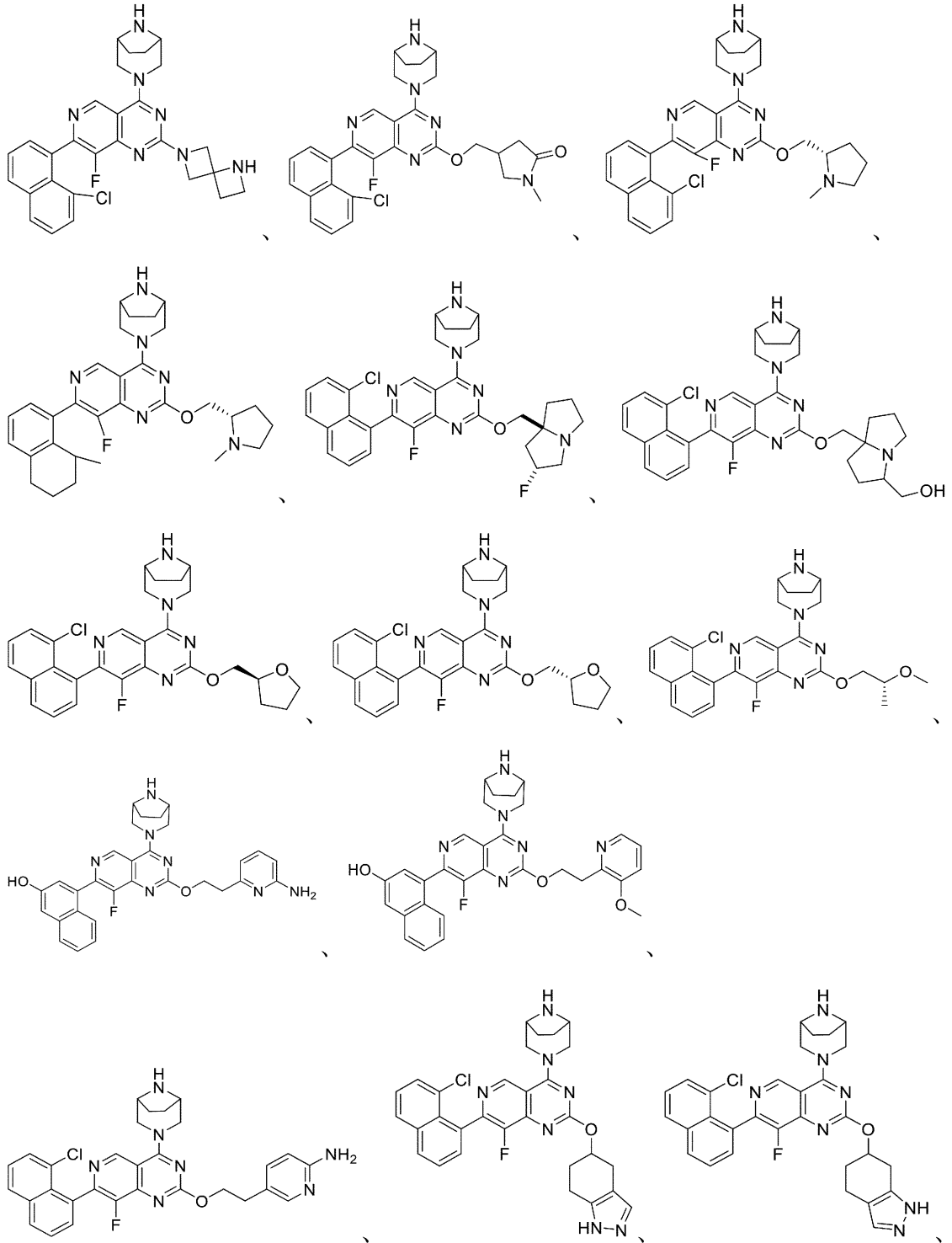
30



40

50

【化 3 - 1 1】



10

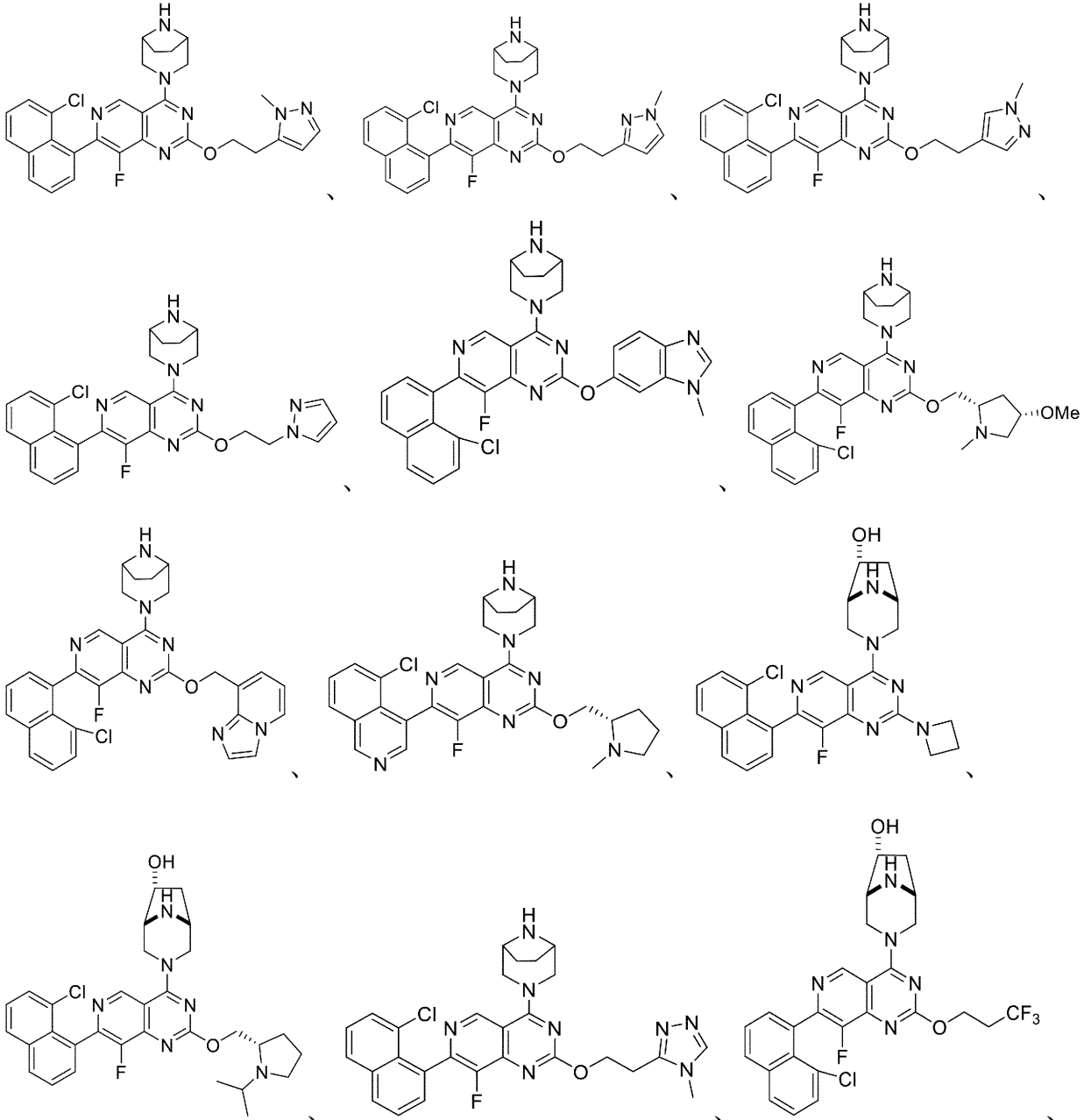
20

30

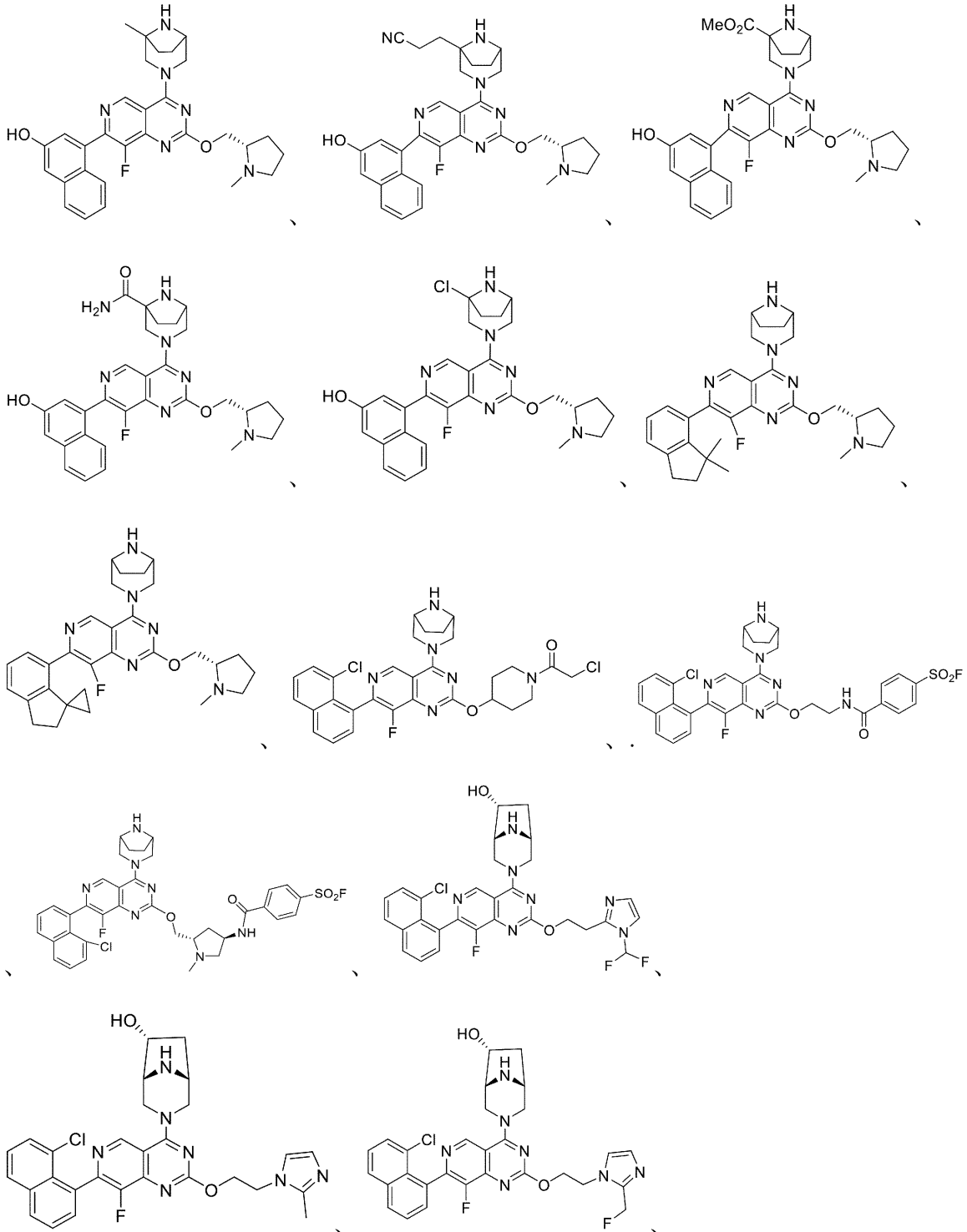
40

50

【化 3 - 1 2】



【化 3 - 1 3】



10

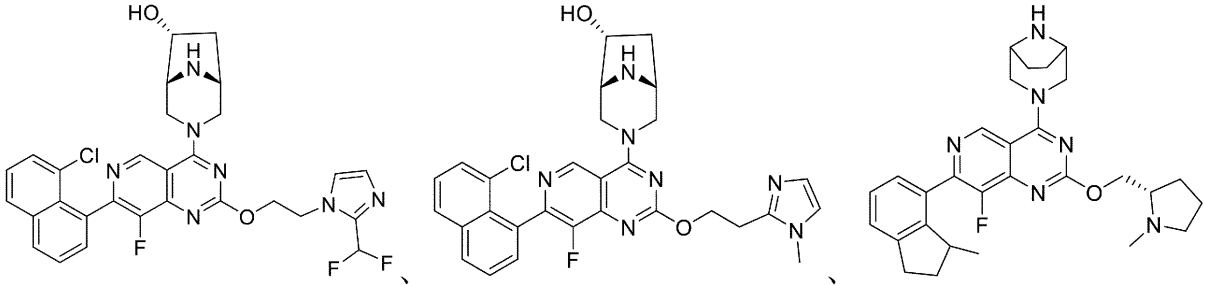
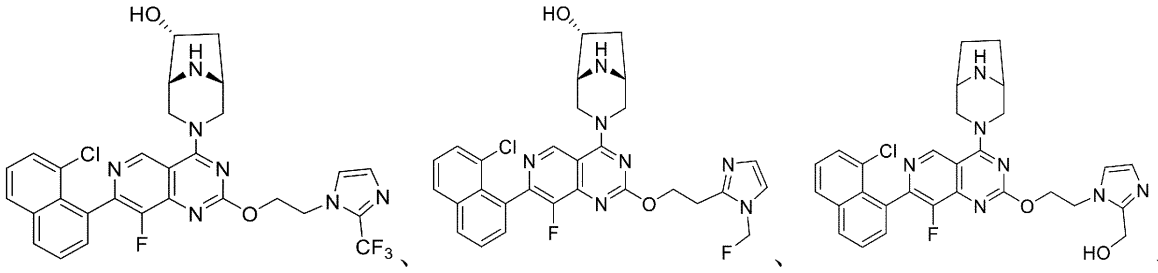
20

30

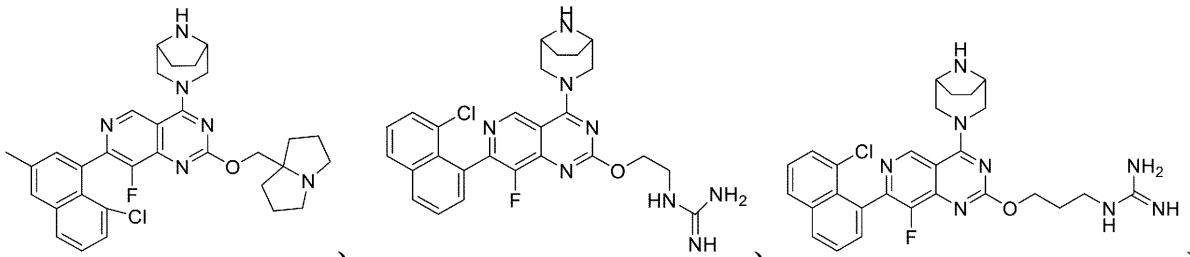
40

50

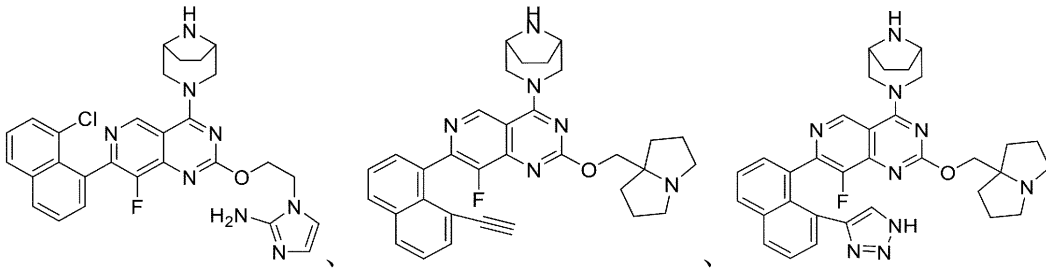
【化 3 - 1 4】



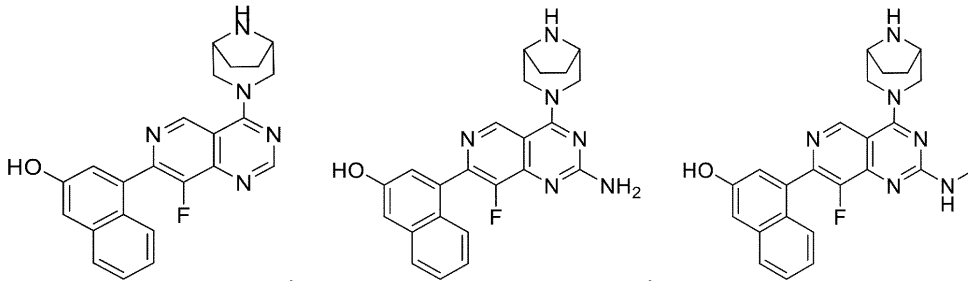
10



20

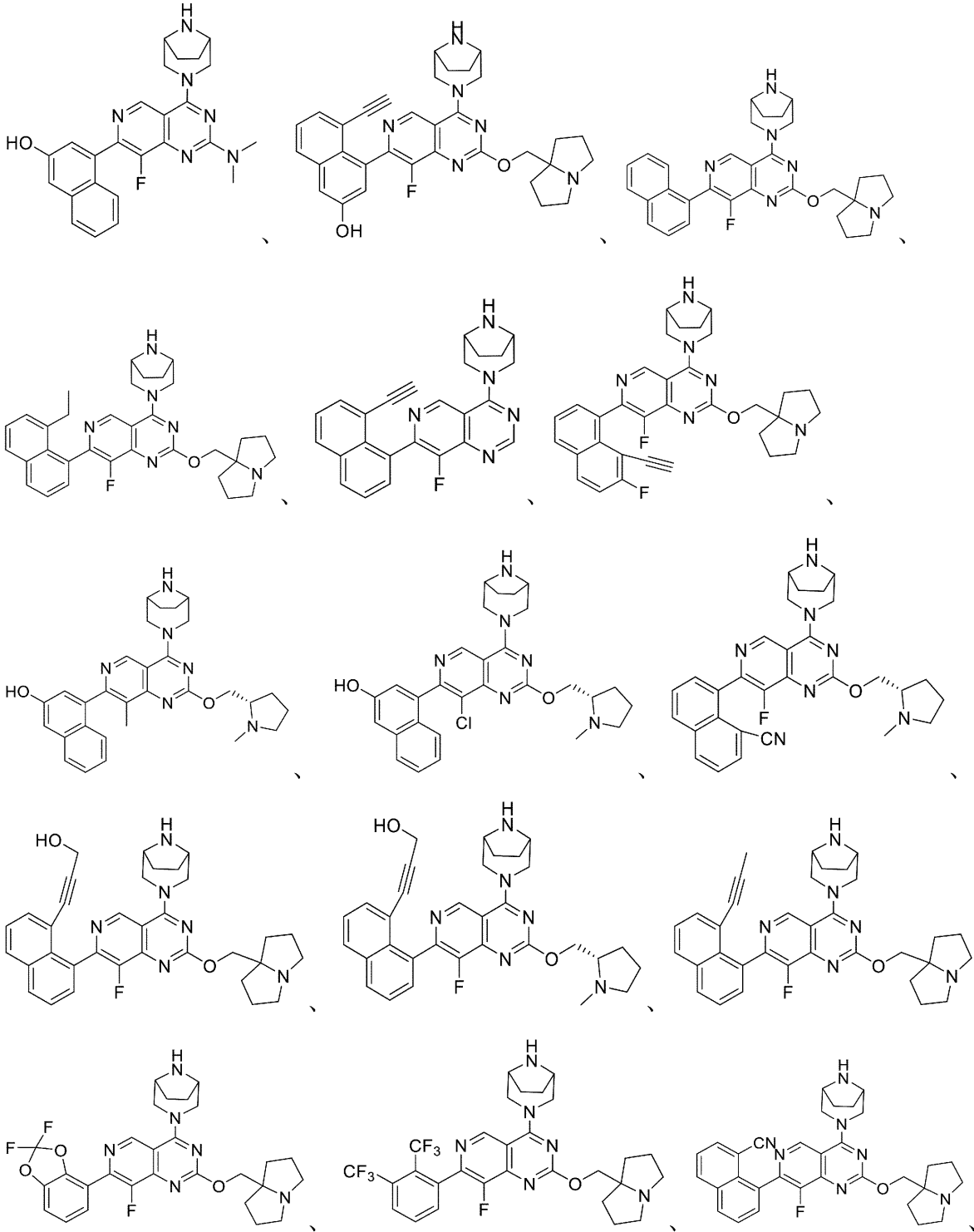


30



40

【化 3 - 1 5】



10

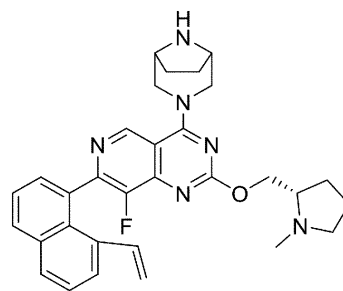
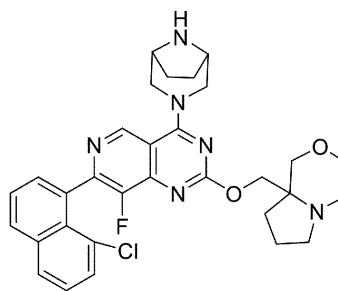
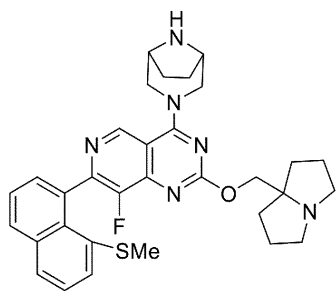
20

30

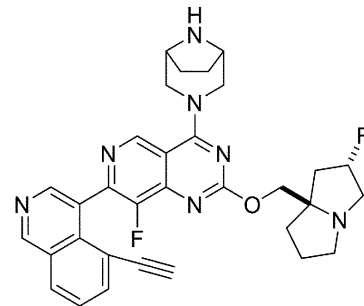
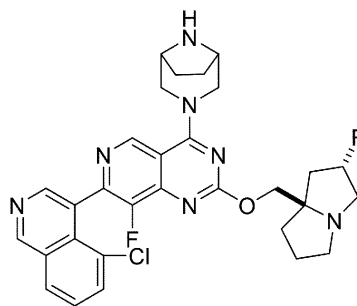
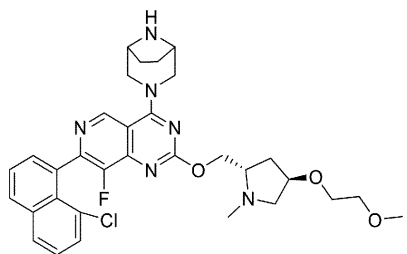
40

50

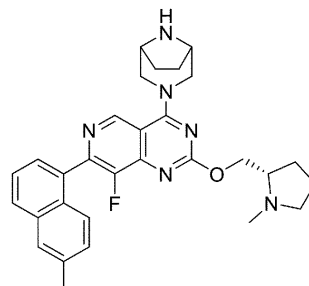
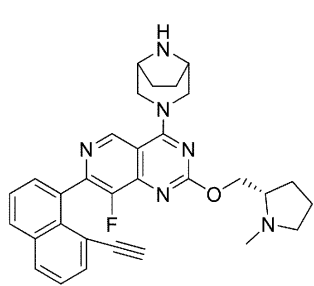
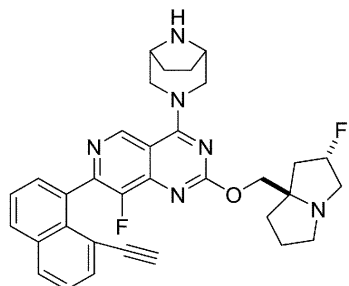
【化 3 - 1 6】



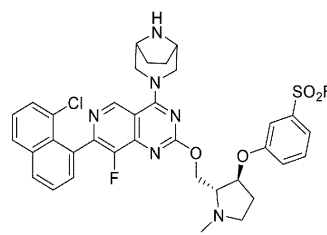
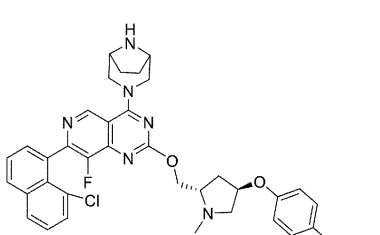
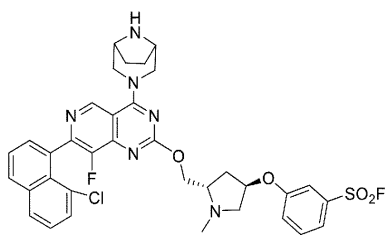
10



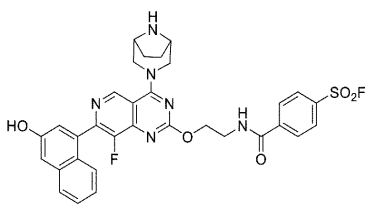
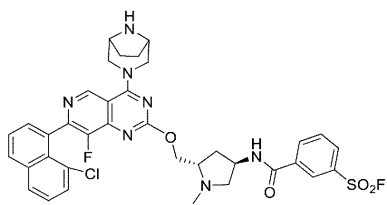
20



30

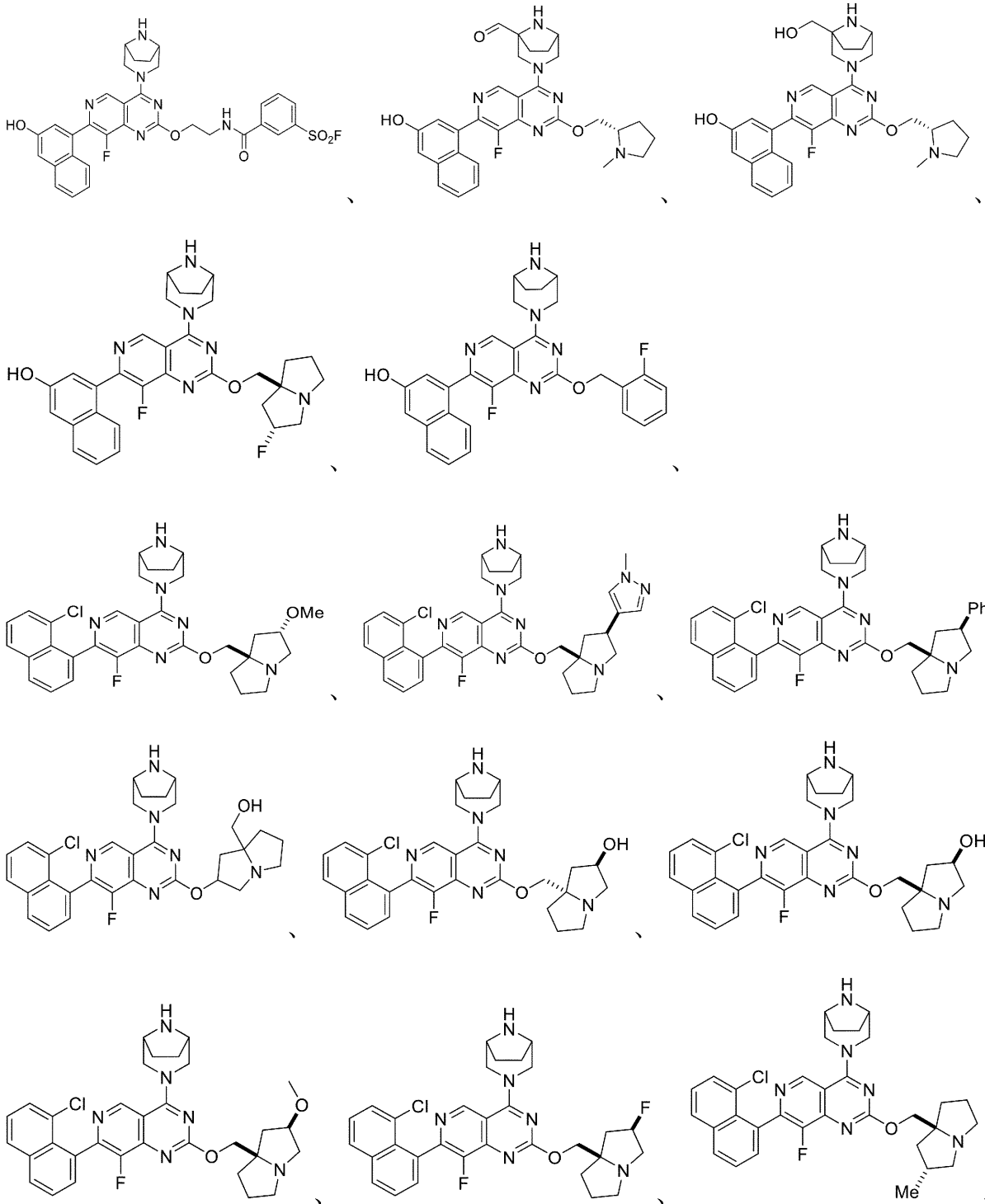


40



50

【化 3 - 17】



10

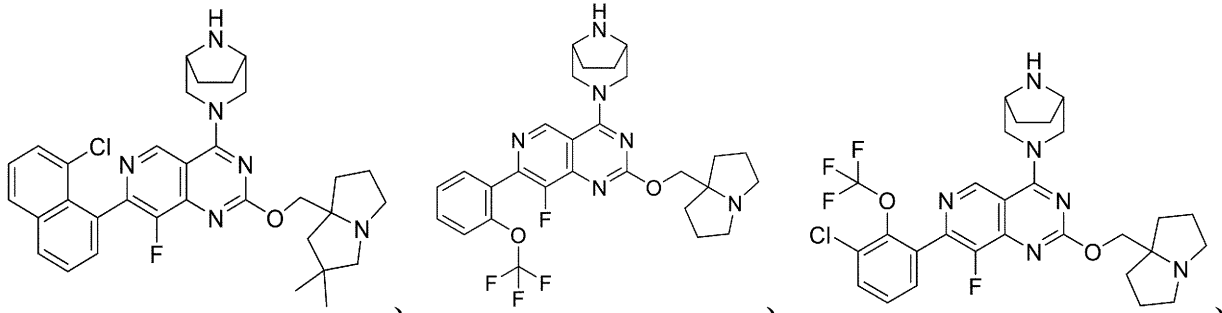
20

30

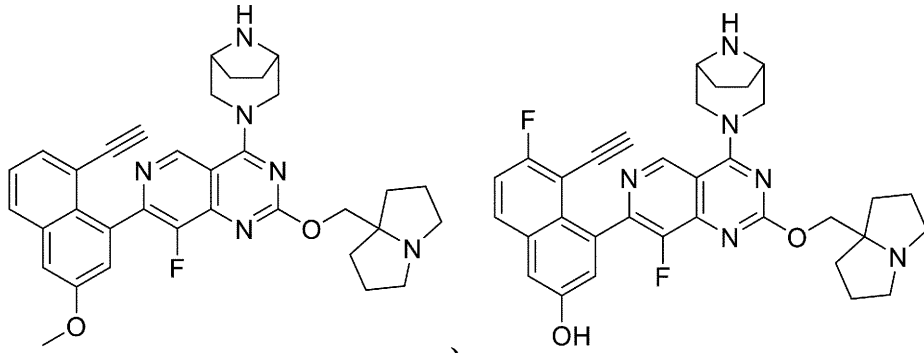
40

50

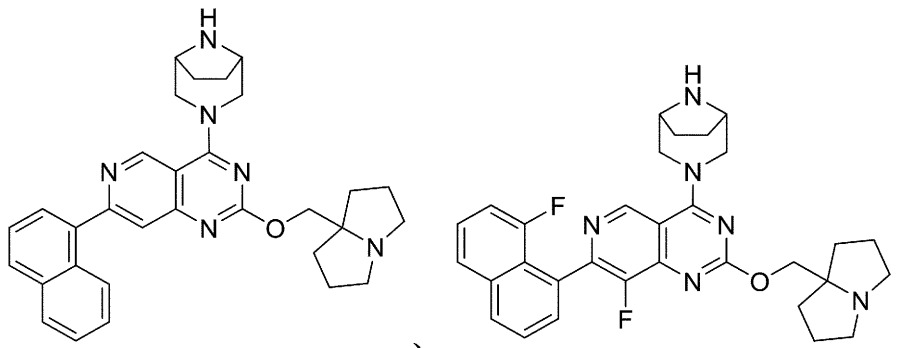
【化 3 - 1 8】



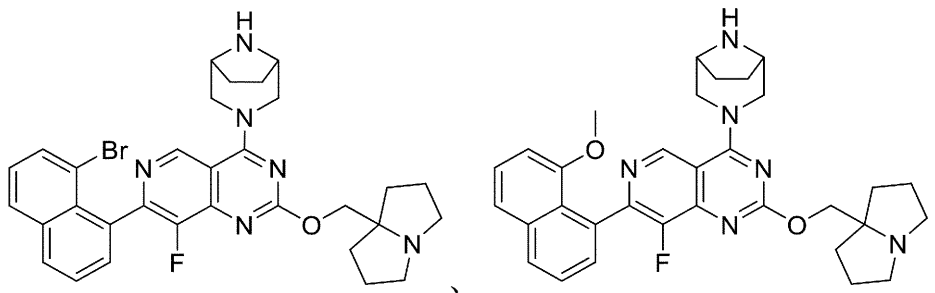
10



20



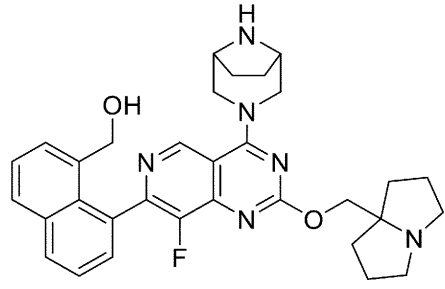
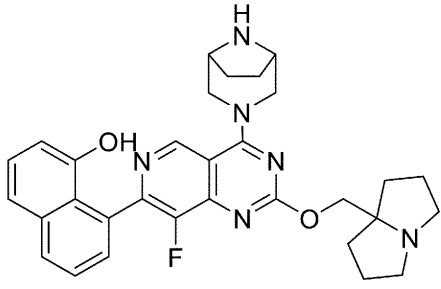
30



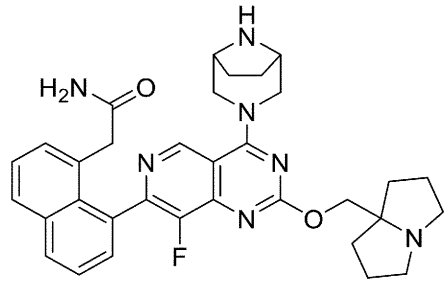
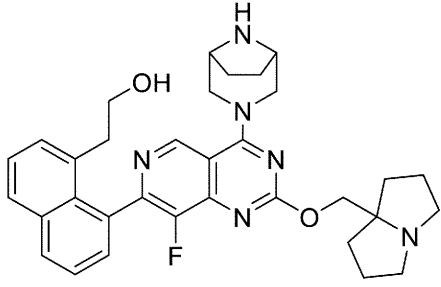
40

50

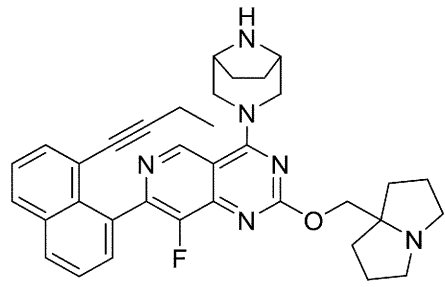
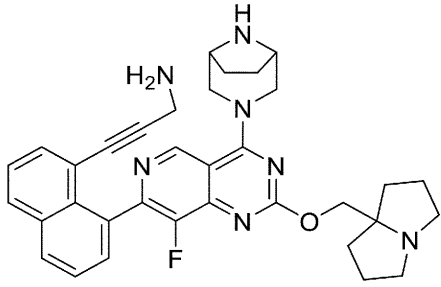
【化 3 - 1 9】



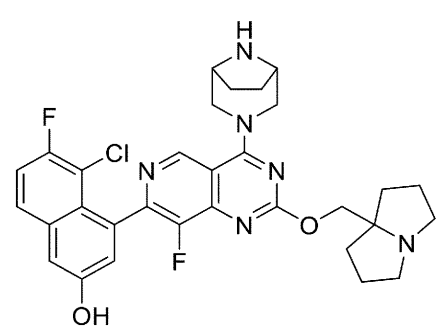
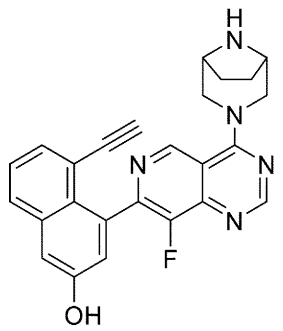
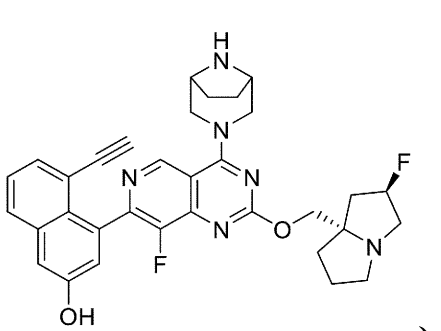
10



20



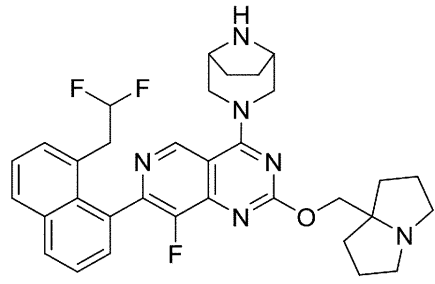
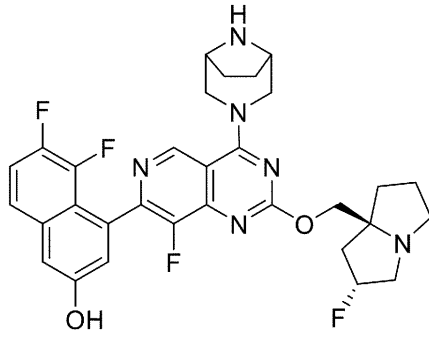
30



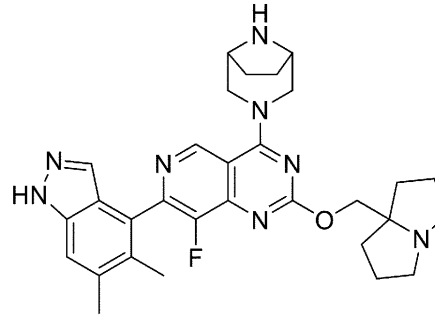
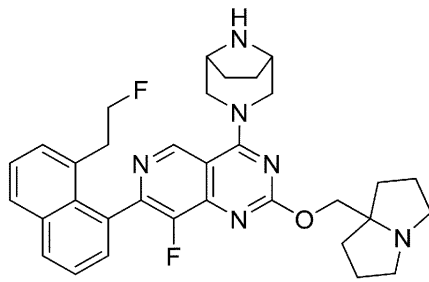
40

50

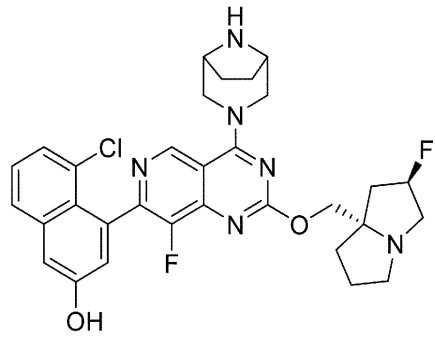
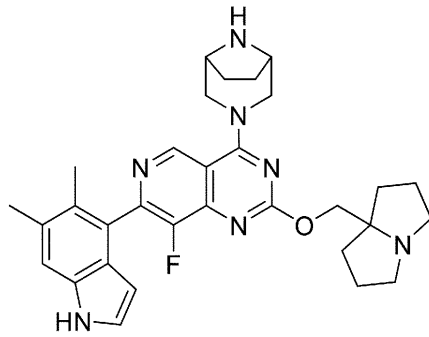
【化 3 - 2 0】



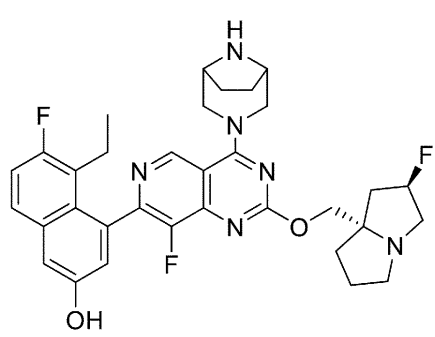
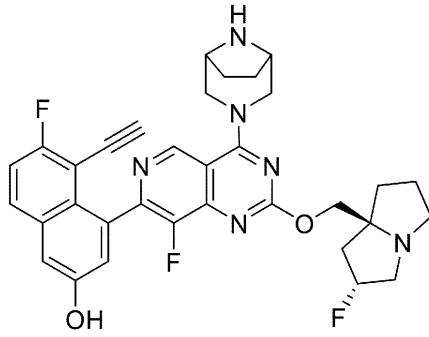
10



20

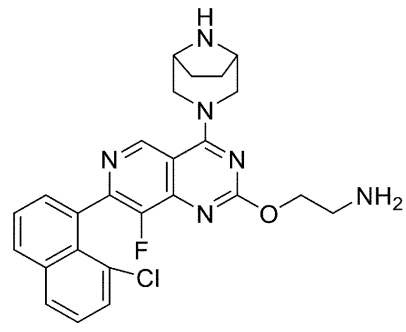
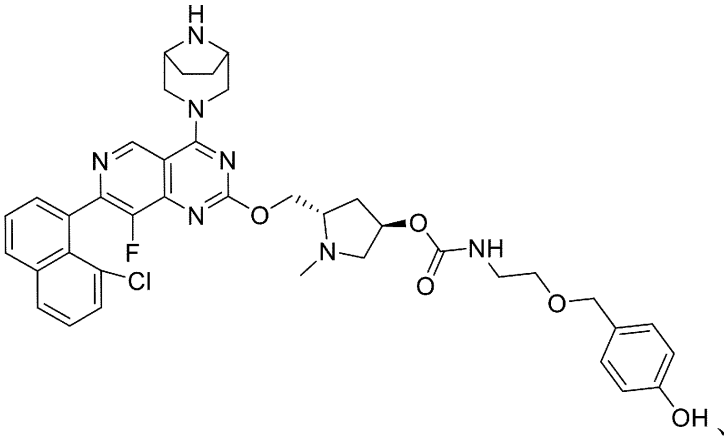
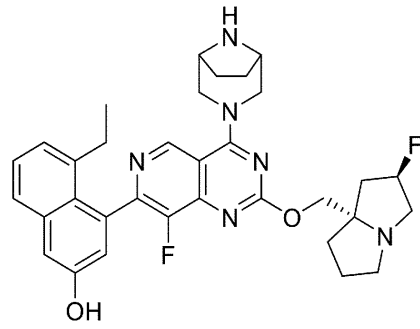
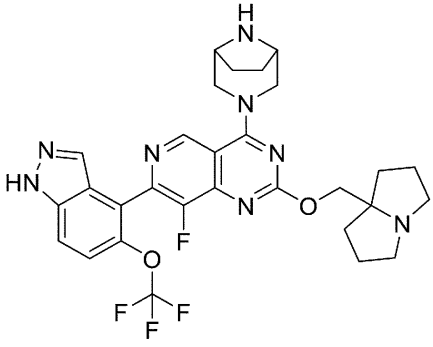
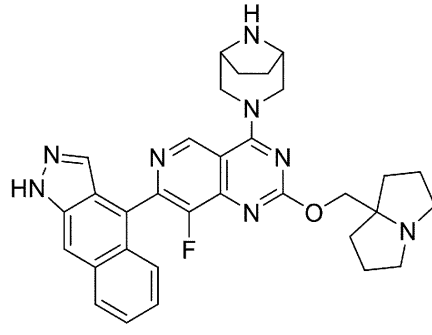
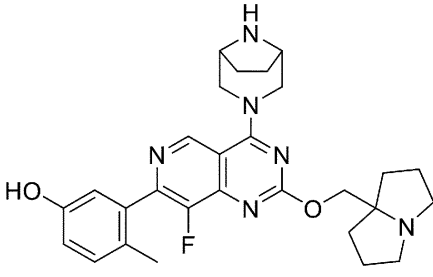
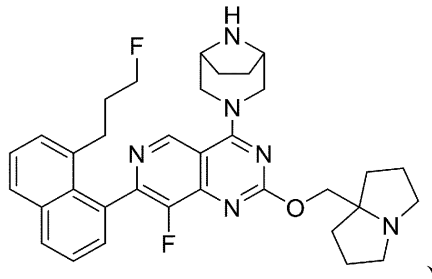
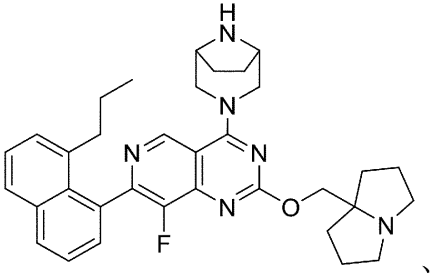


30



40

【化 3 - 2 1】



10

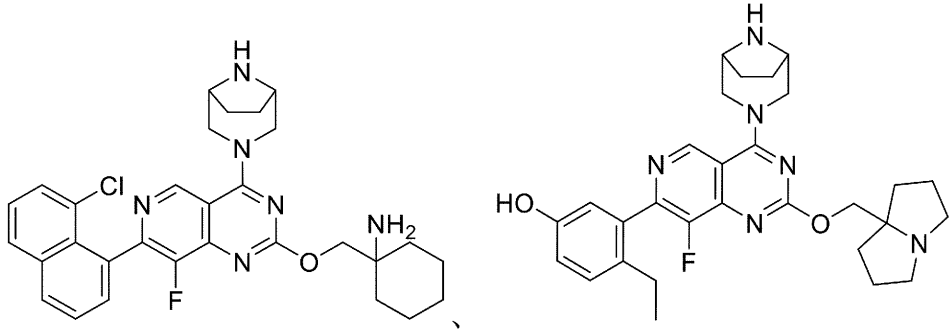
20

30

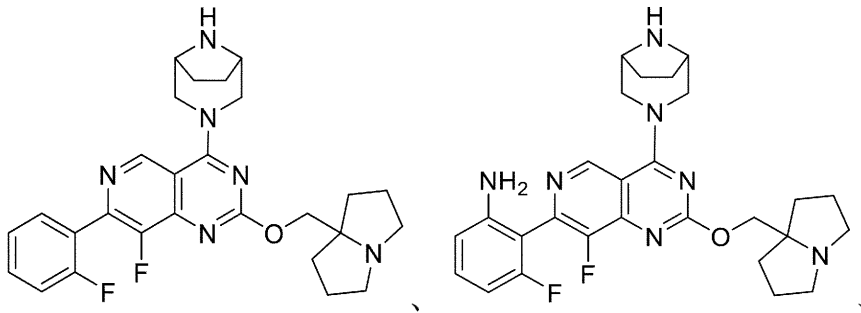
40

50

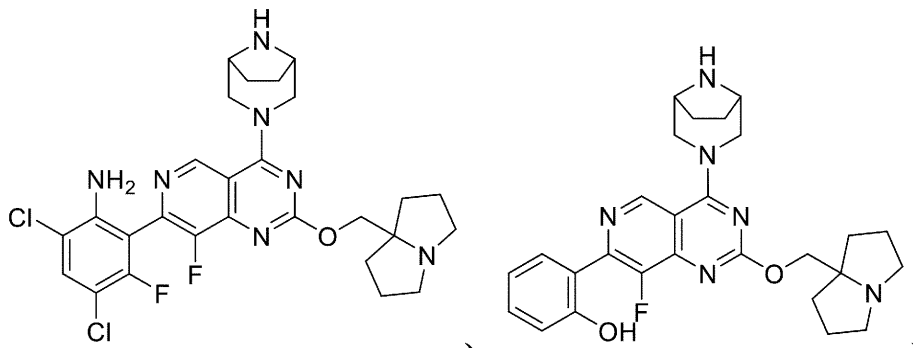
【化 3 - 2 2】



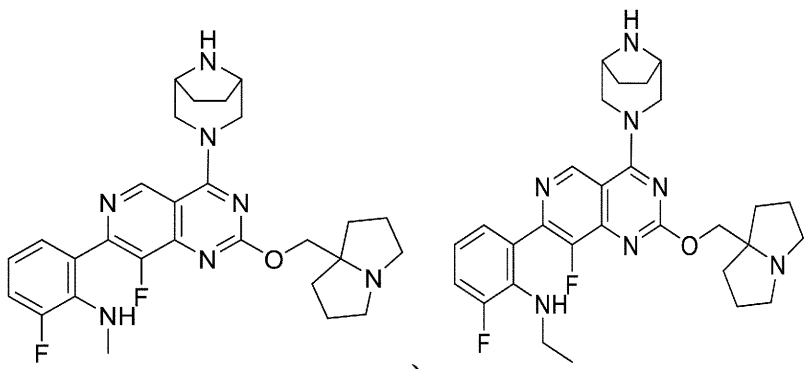
10



20



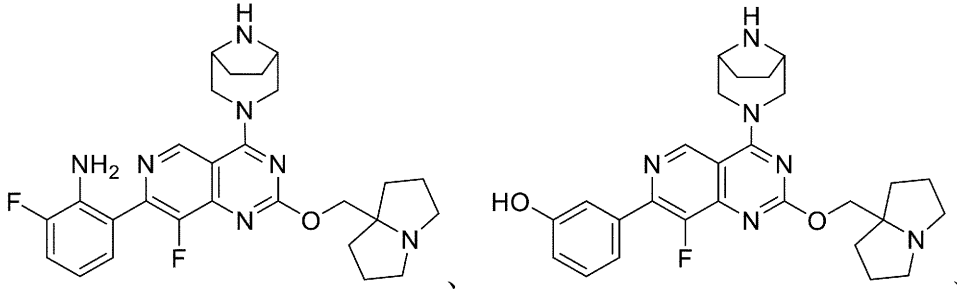
30



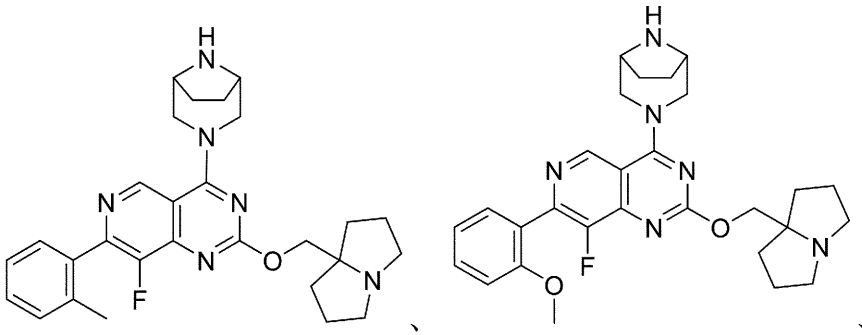
40

50

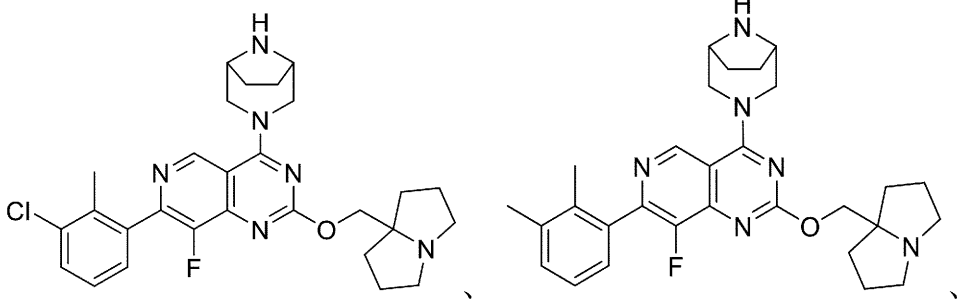
【化 3 - 2 3】



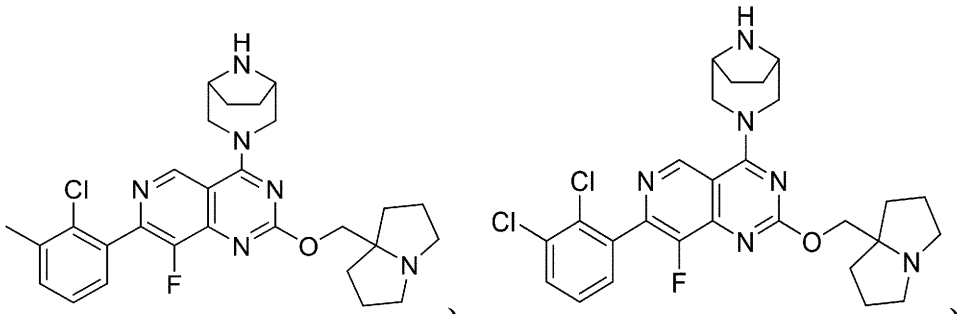
10



20



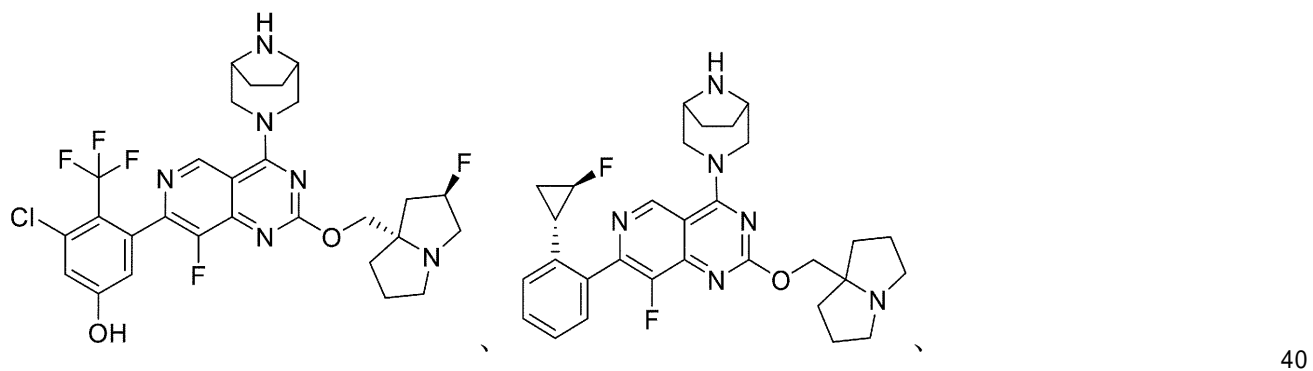
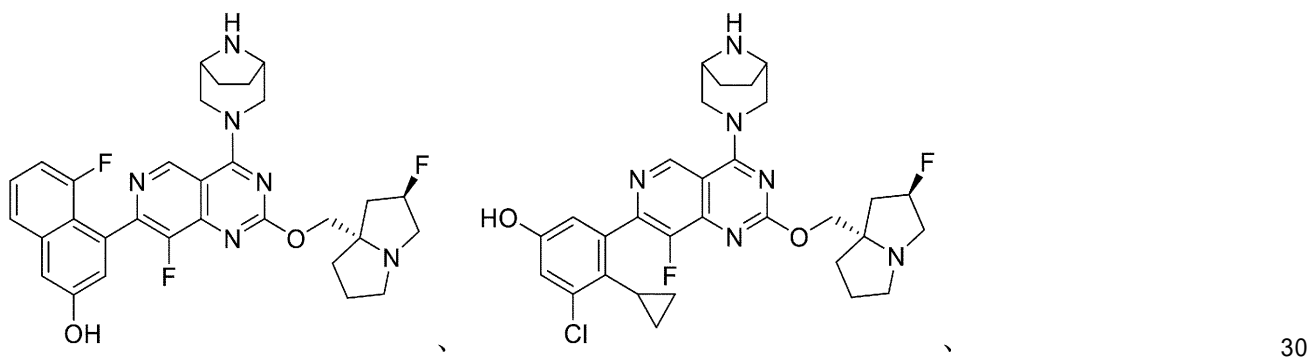
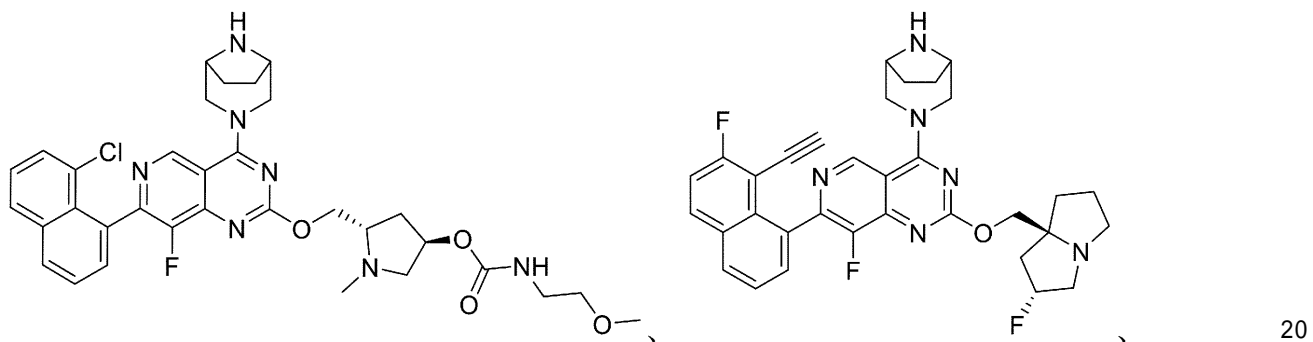
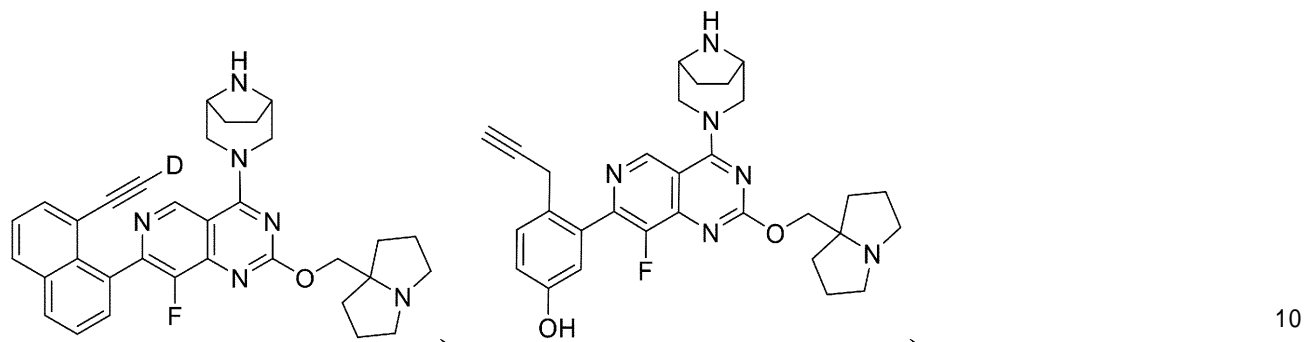
30



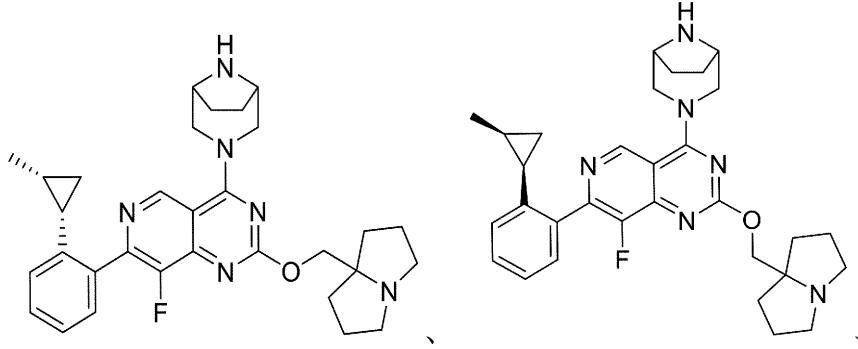
40

50

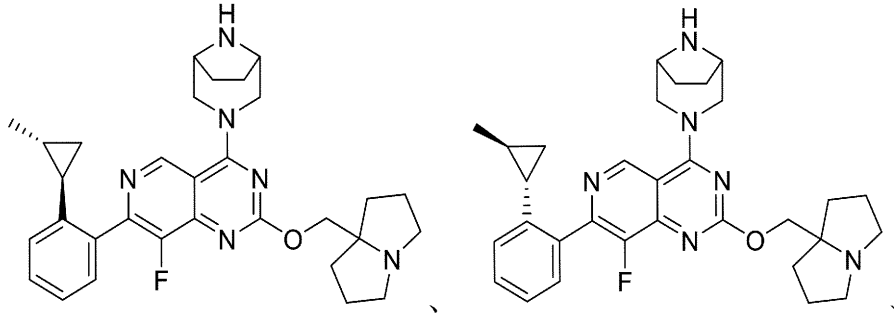
【化 3 - 2 4】



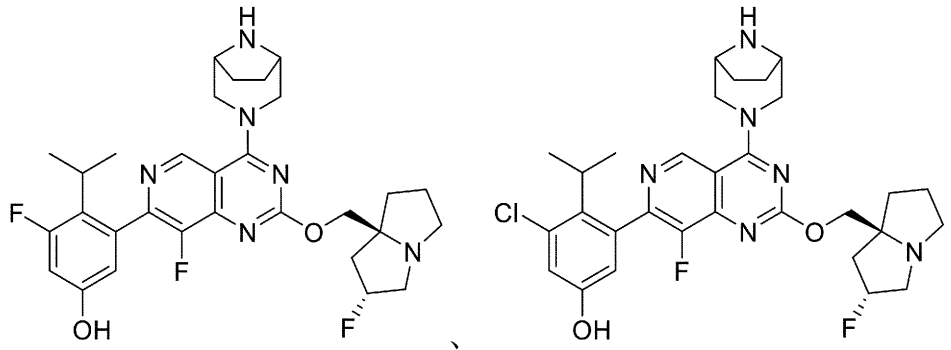
【化 3 - 2 5】



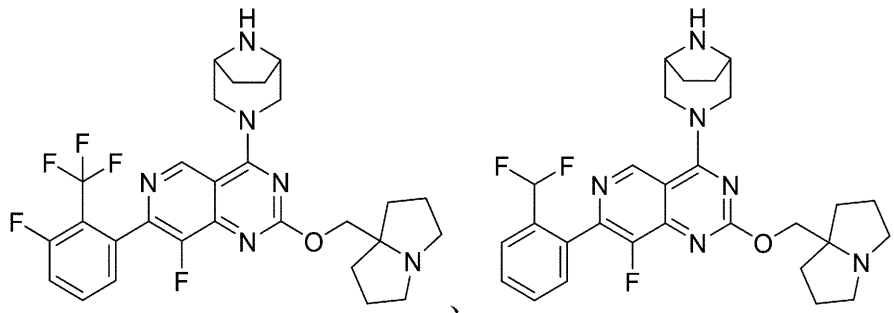
10



20



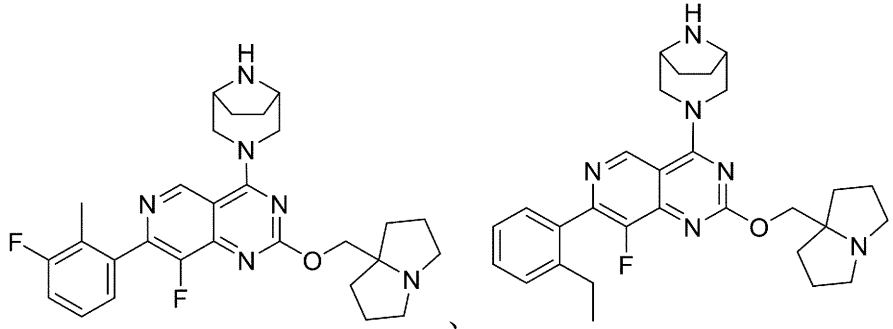
30



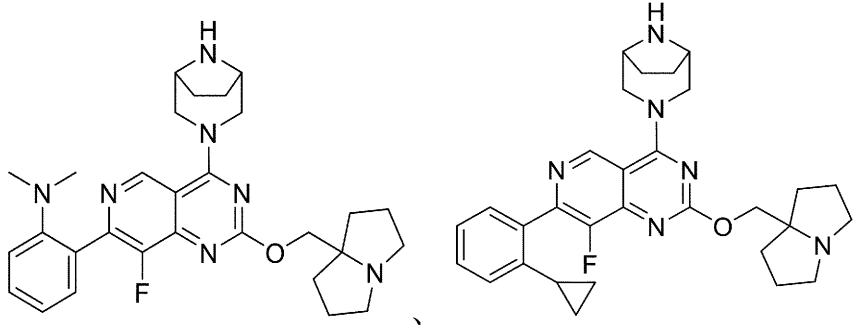
40

50

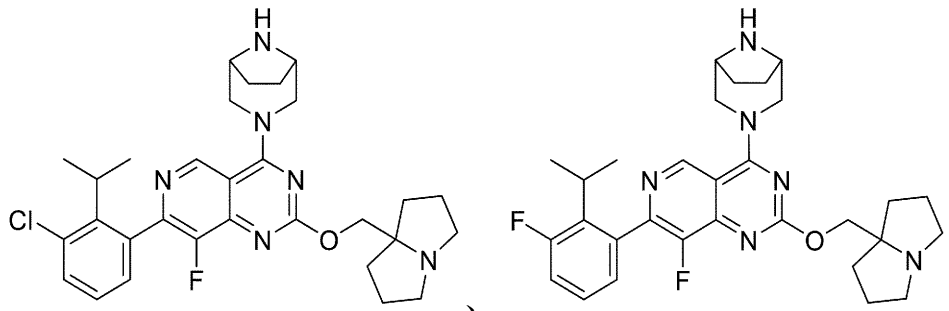
【化 3 - 2 6】



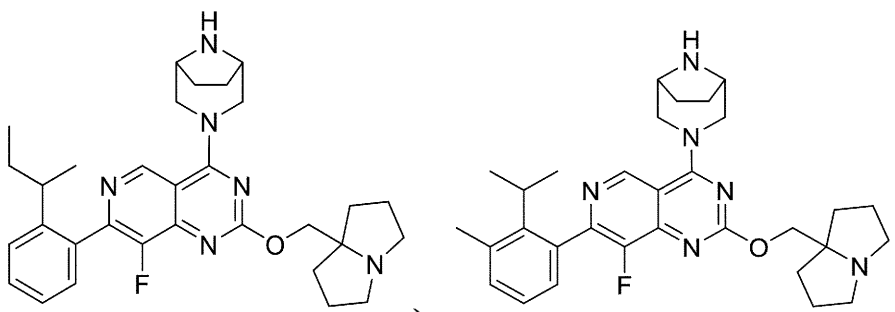
10



20



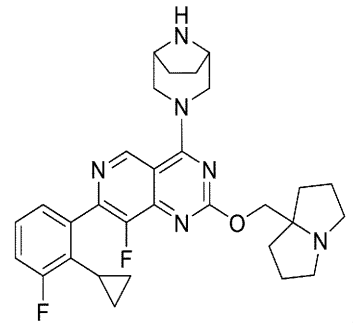
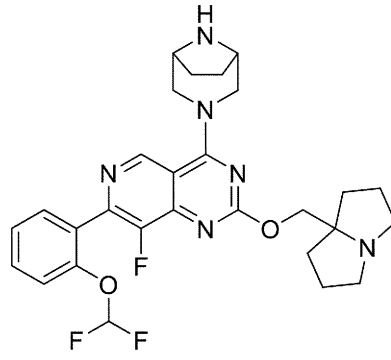
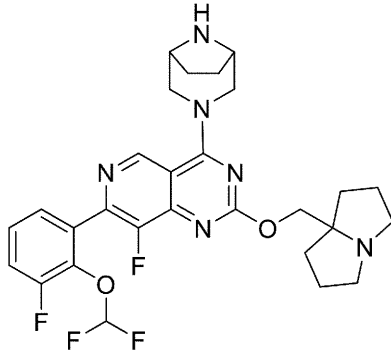
30



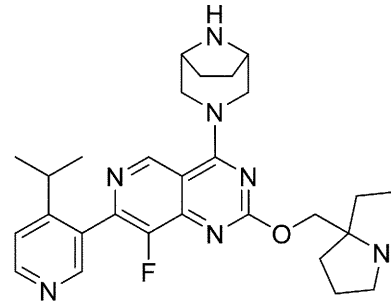
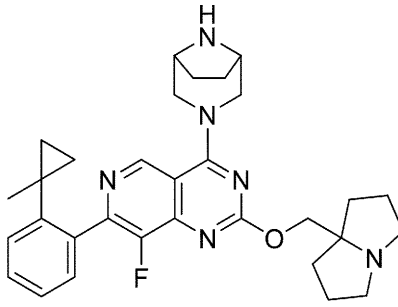
40

50

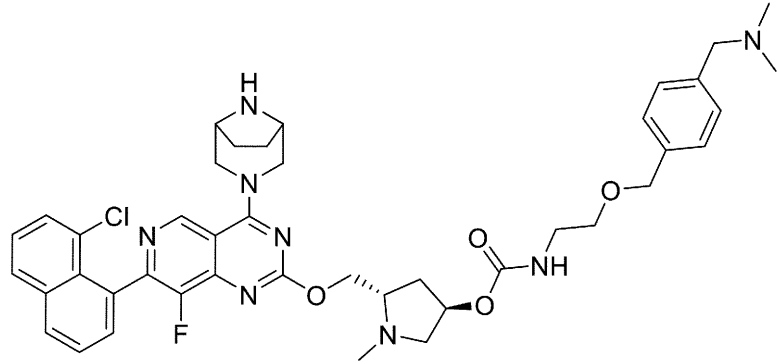
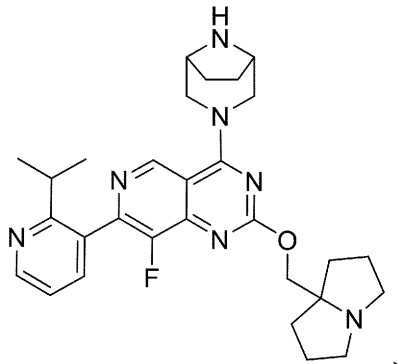
【化 3 - 2 7】



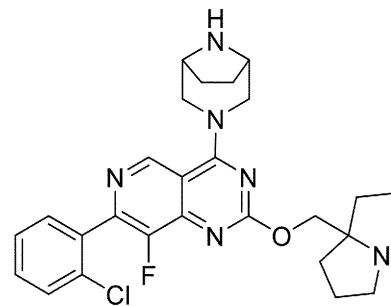
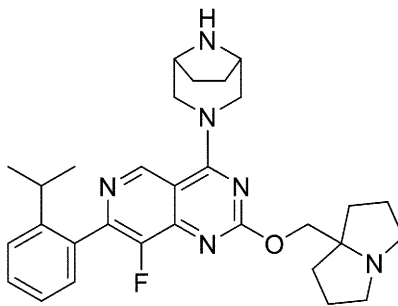
10



20



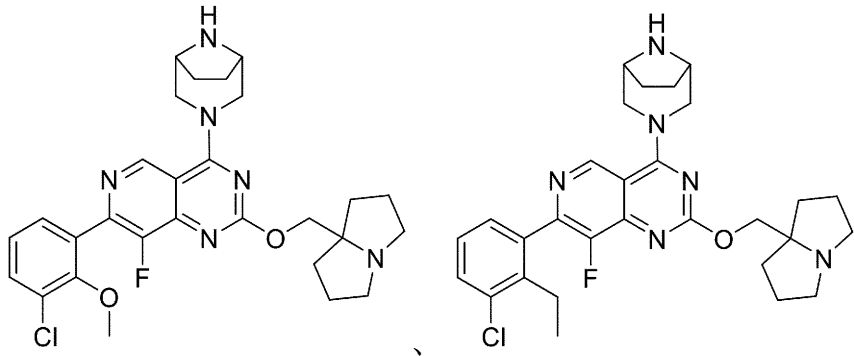
30



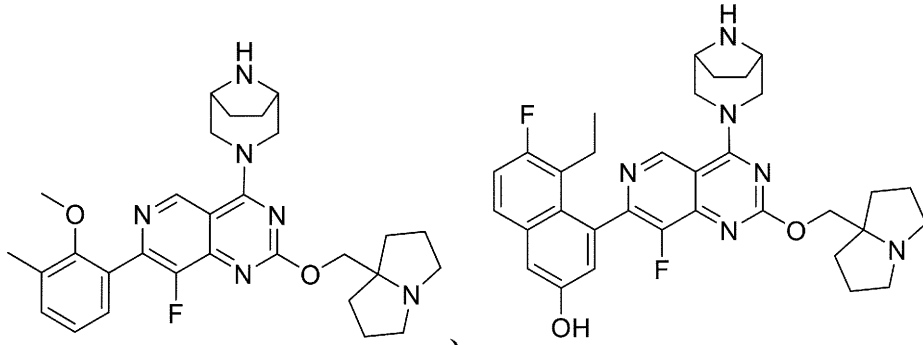
40

50

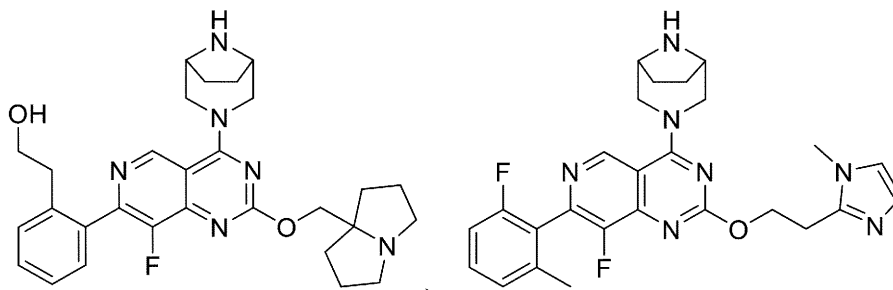
【化 3 - 2 8】



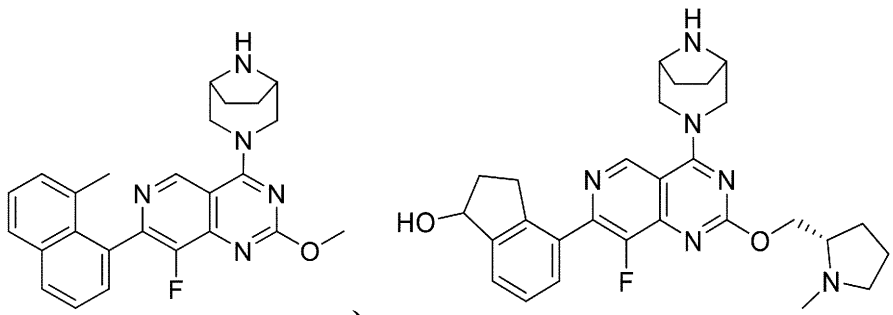
10



20



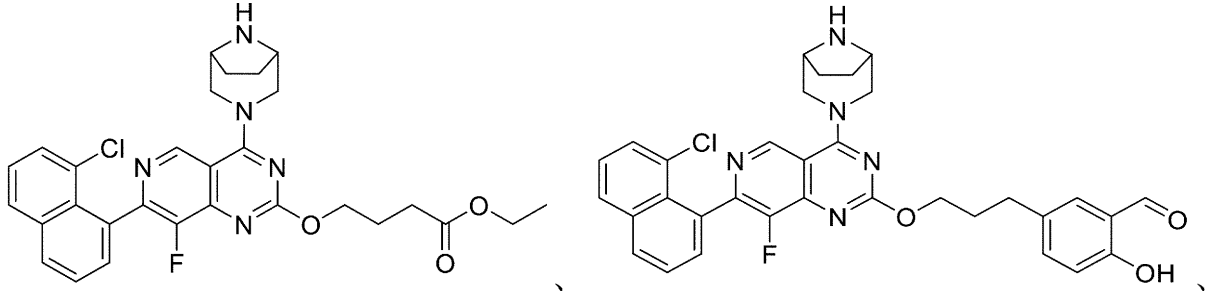
30



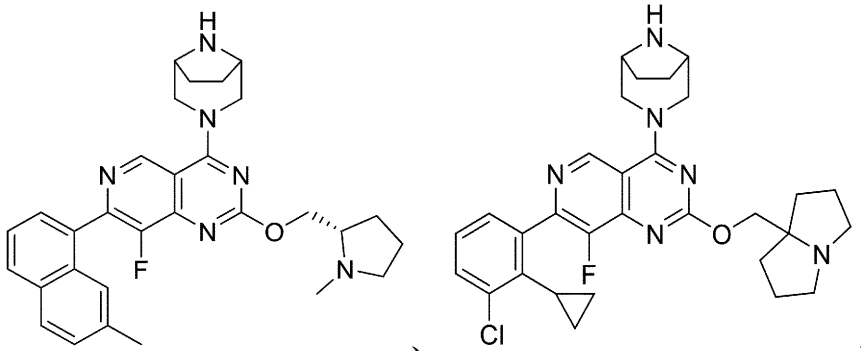
40

50

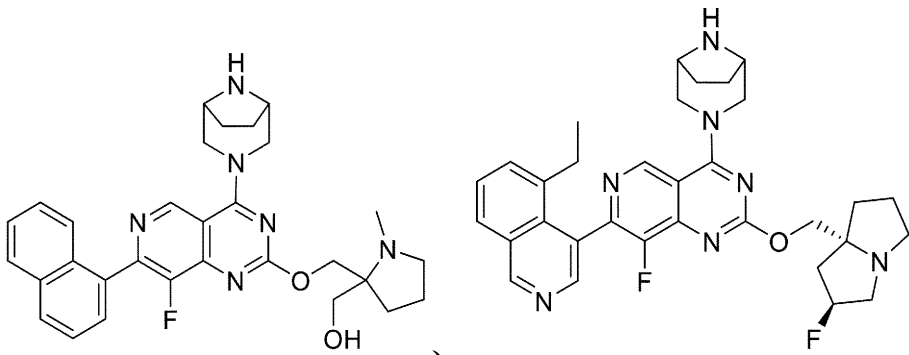
【化 3 - 2 9】



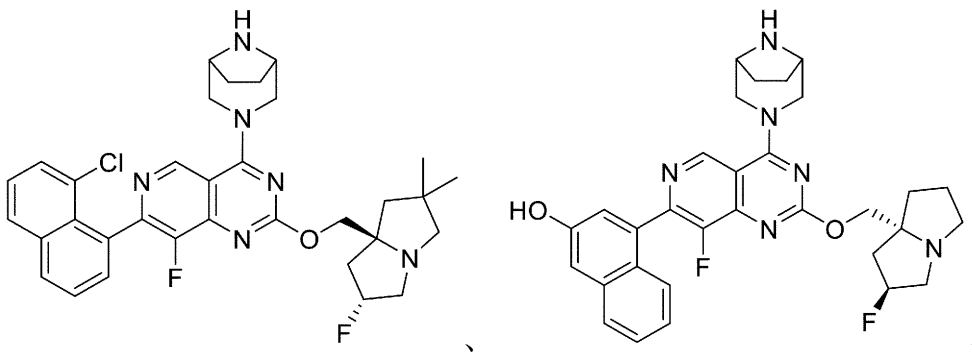
10



20



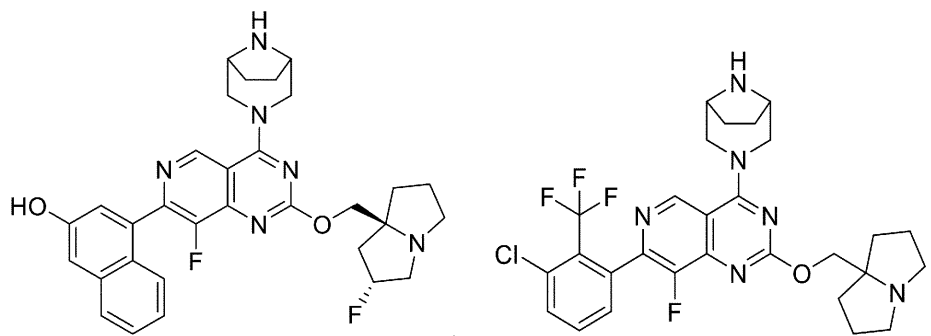
30



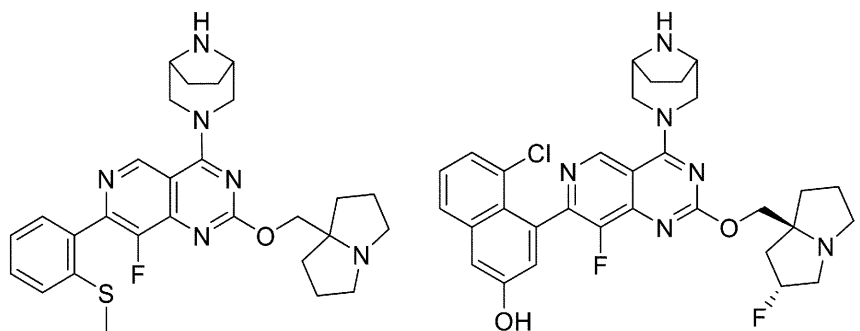
40

50

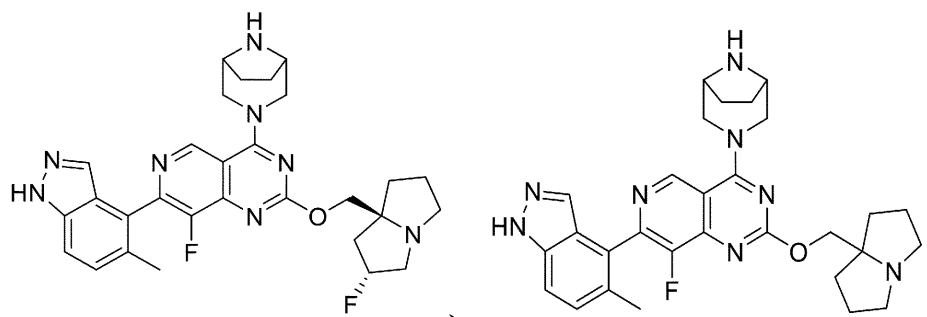
【化 3 - 3 0】



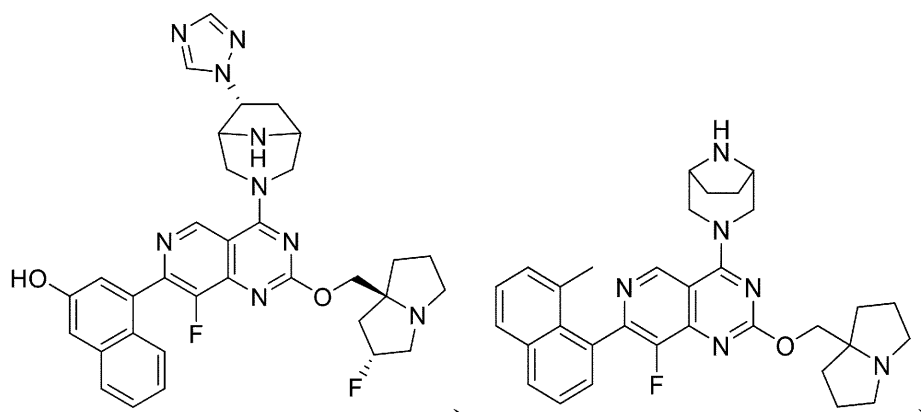
10



20



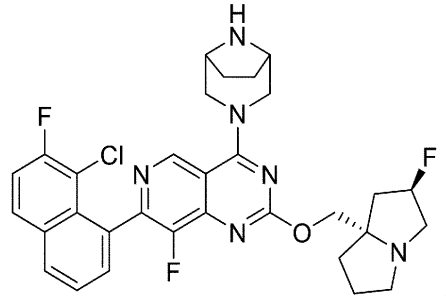
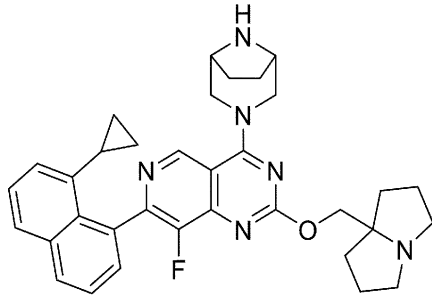
30



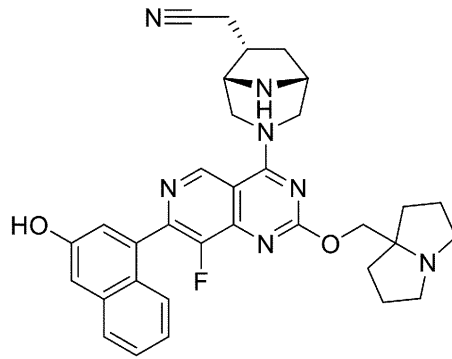
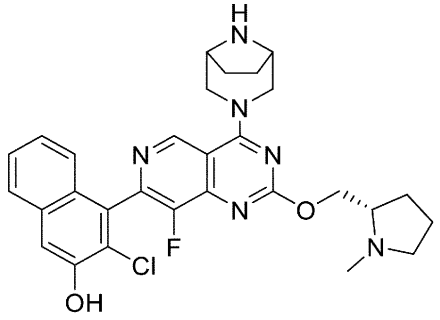
40

50

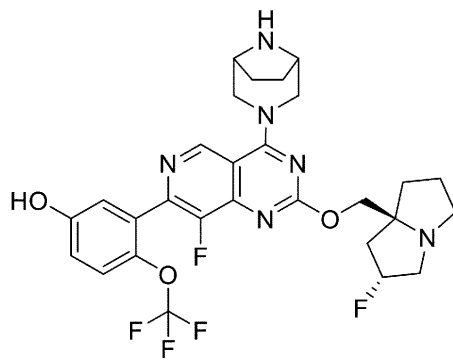
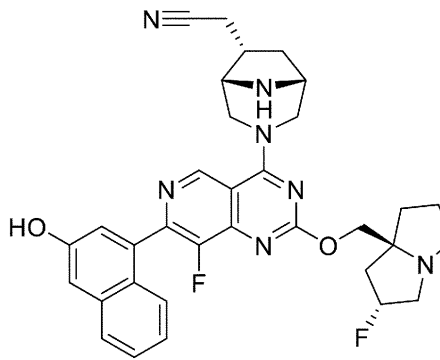
【化 3 - 3 1】



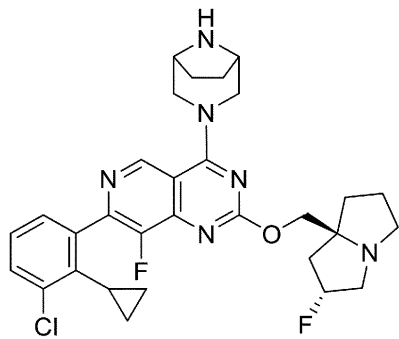
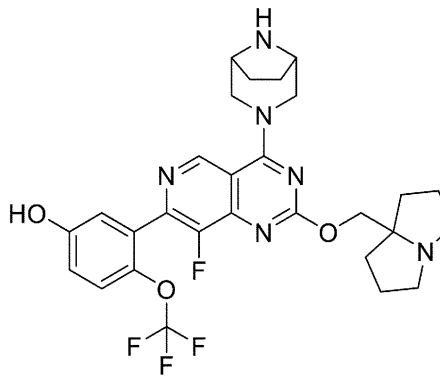
10



20

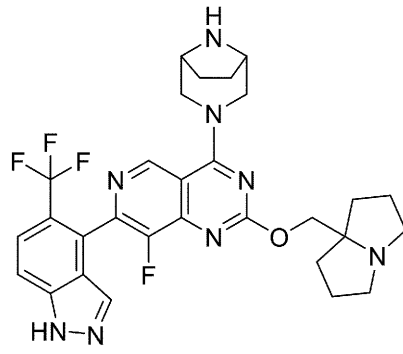
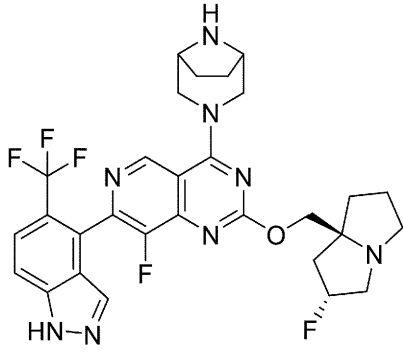


30

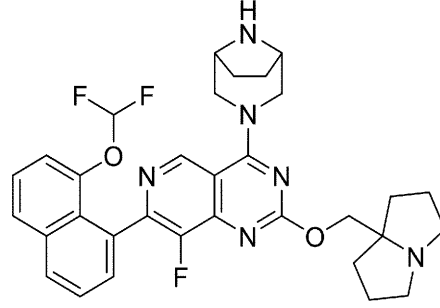
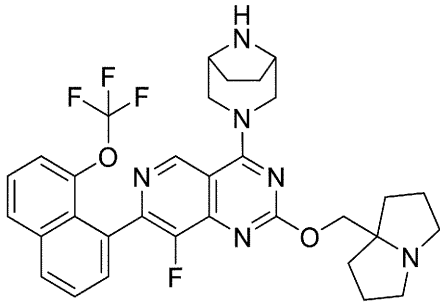


40

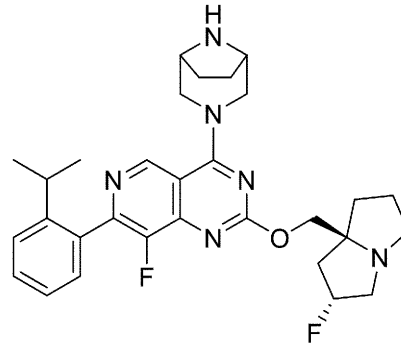
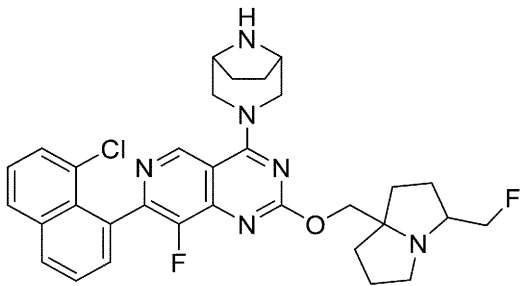
【化 3 - 3 2】



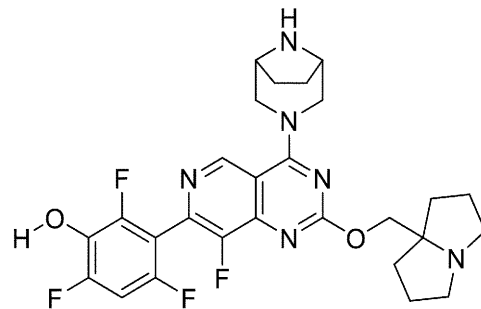
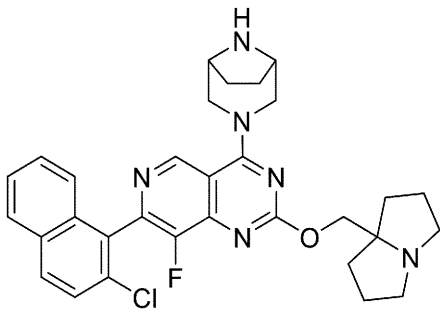
10



20



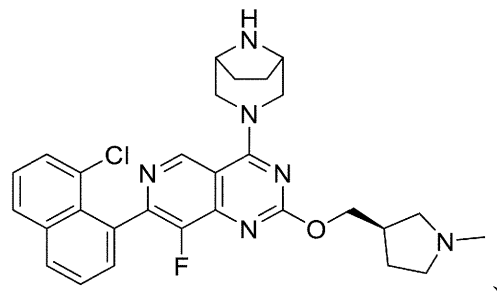
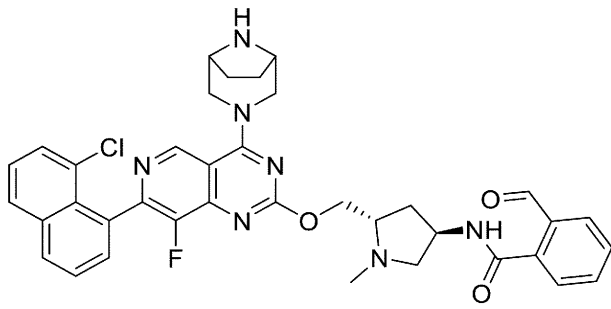
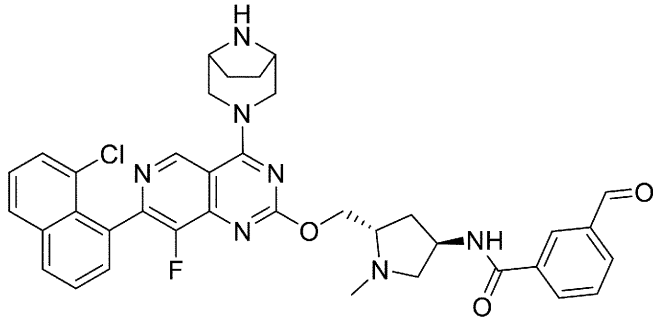
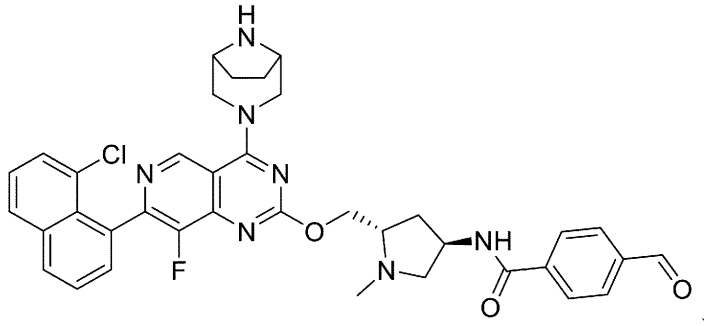
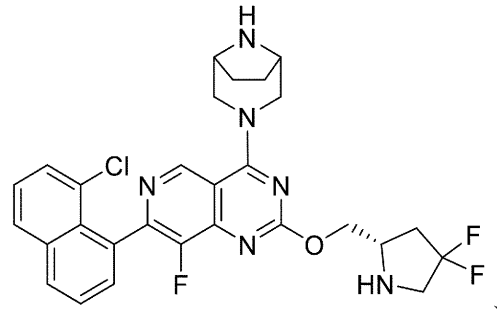
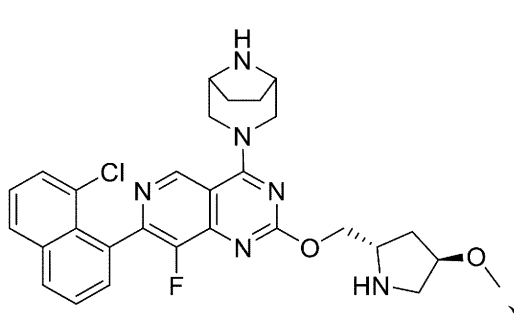
30



40

50

【化 3 - 3 3】



10

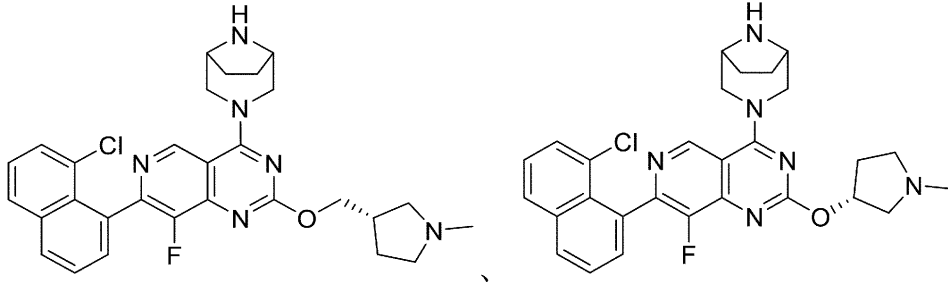
20

30

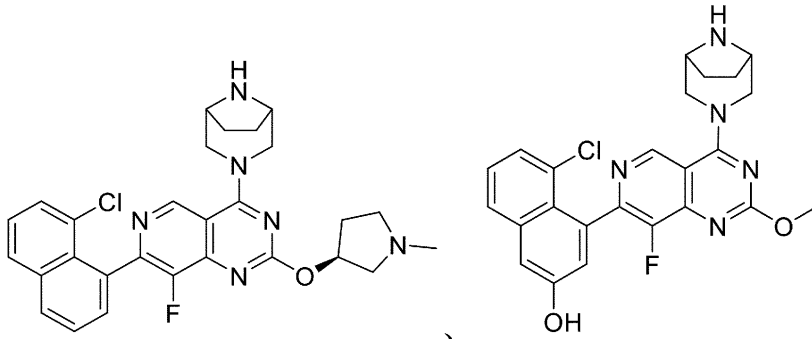
40

50

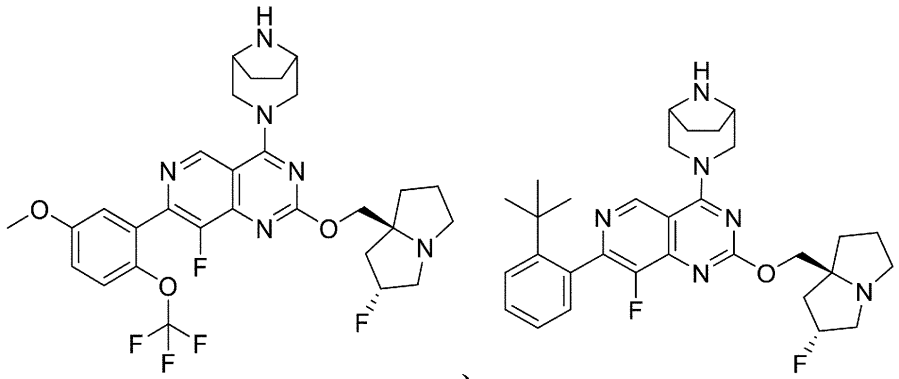
【化 3 - 3 4】



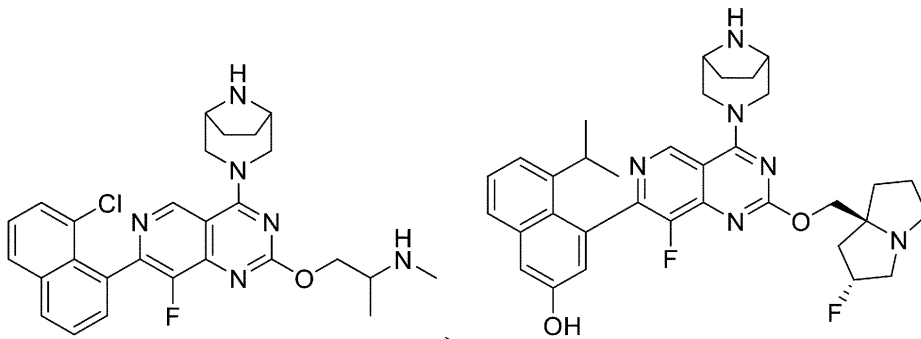
10



20



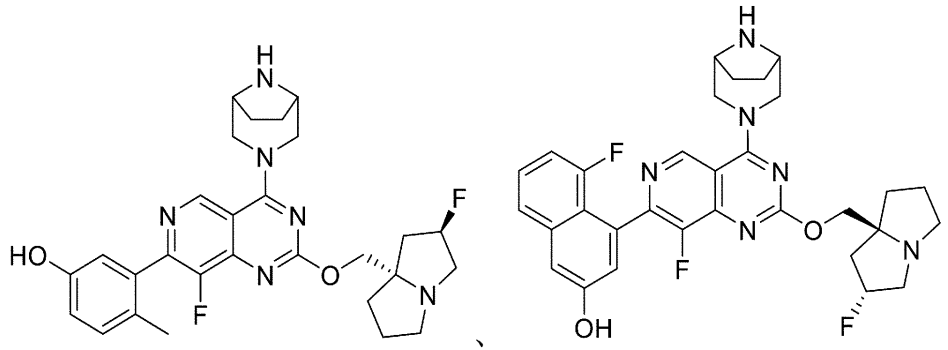
30



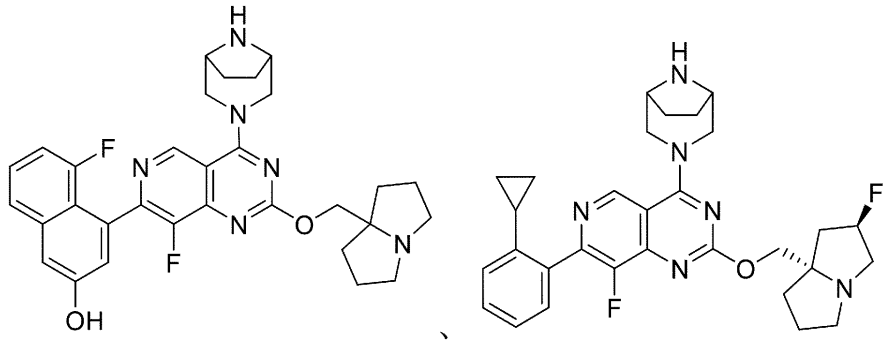
40

50

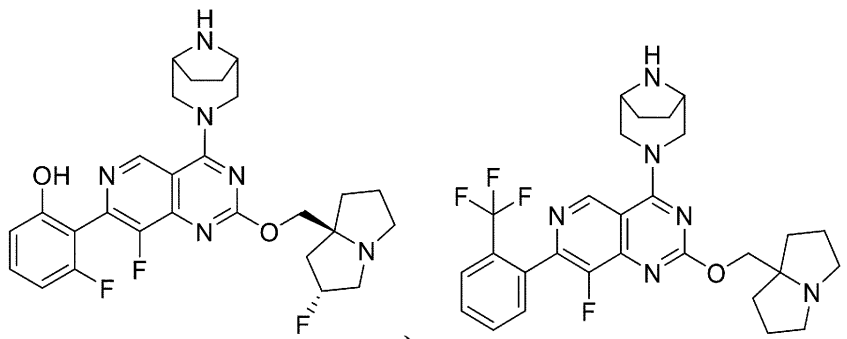
【化 3 - 3 5】



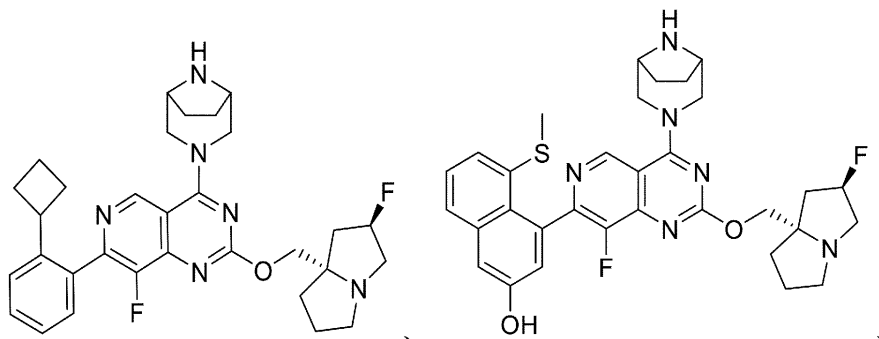
10



20



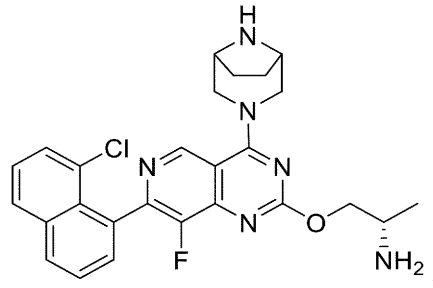
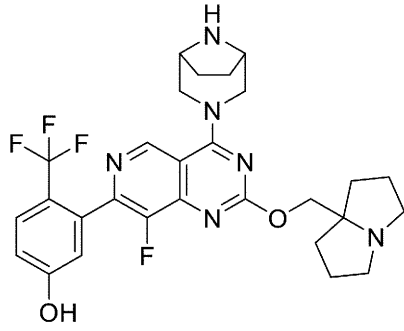
30



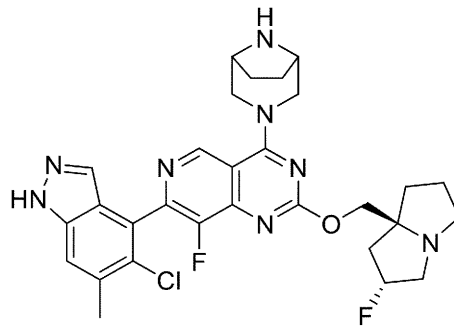
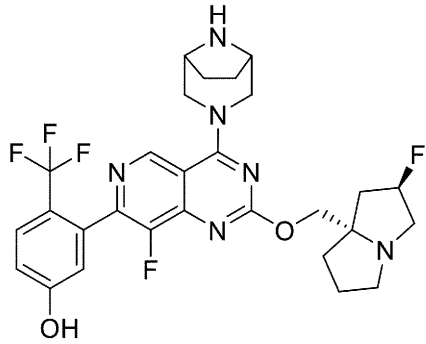
40

50

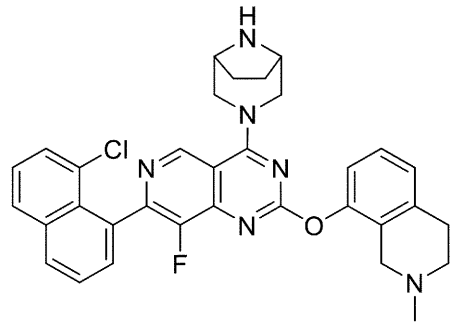
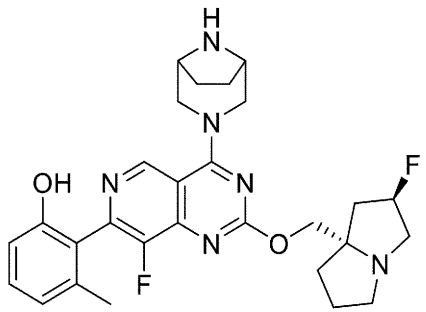
【化 3 - 3 6】



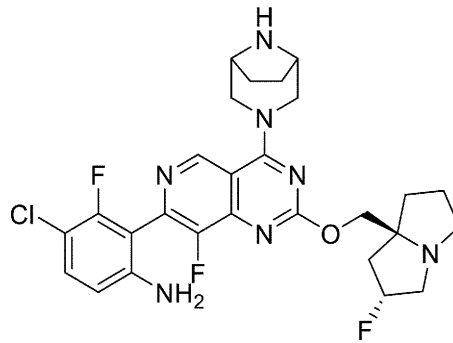
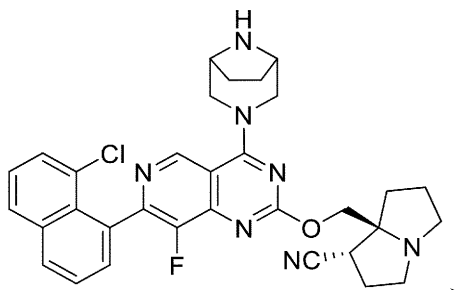
10



20



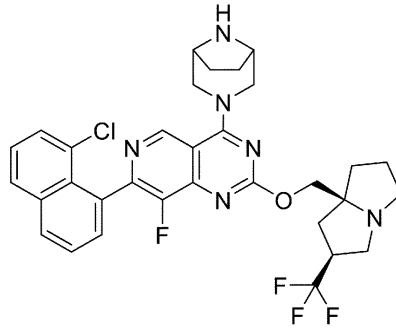
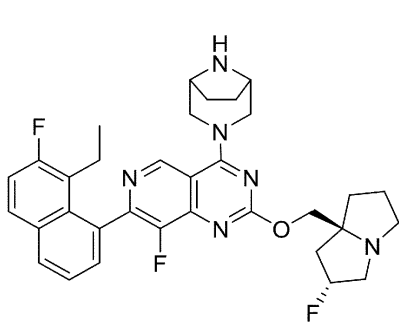
30



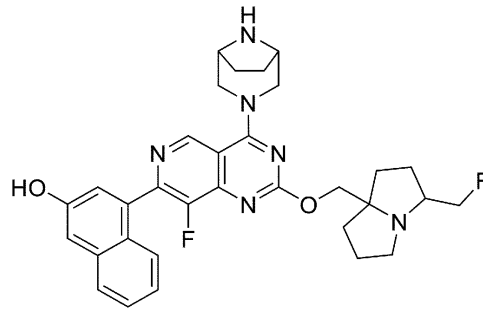
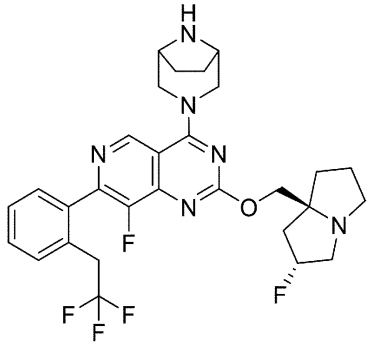
40

50

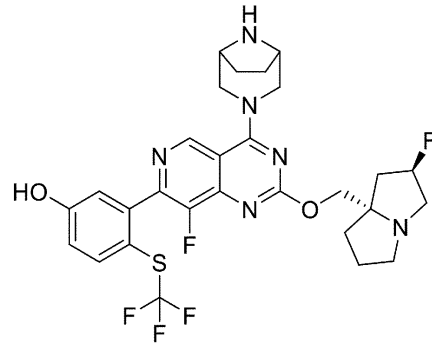
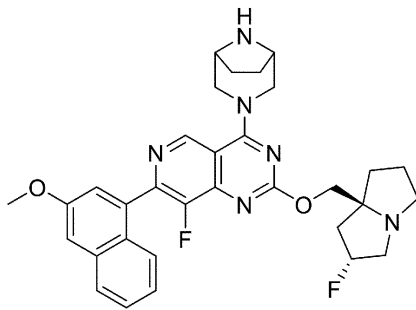
【化 3 - 3 7】



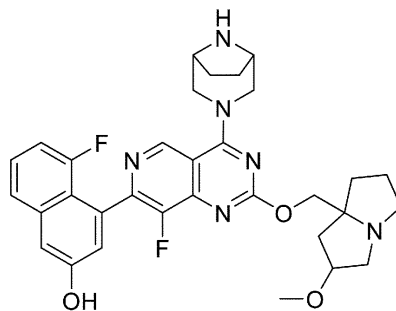
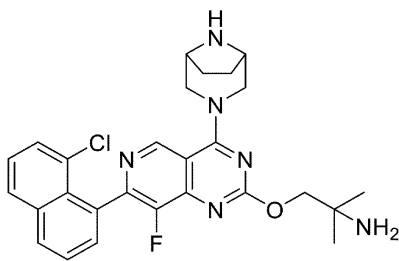
10



20



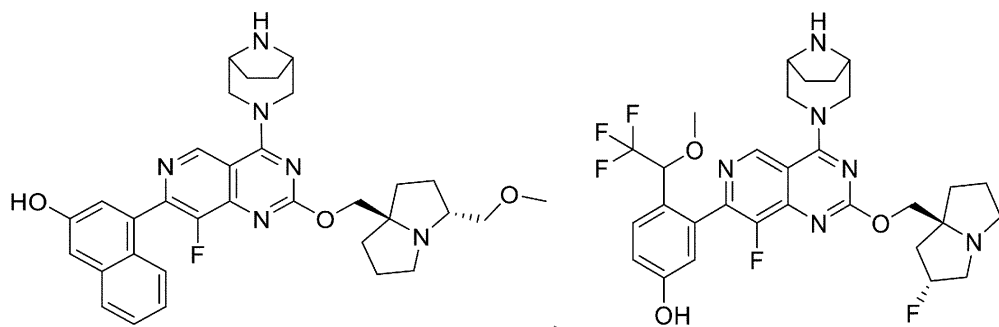
30



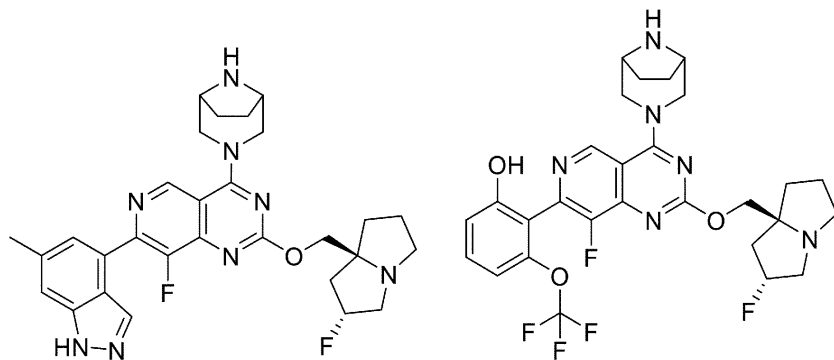
40

50

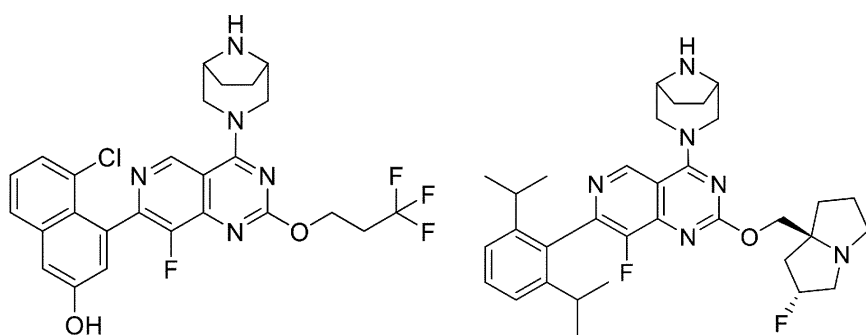
【化 3 - 3 8】



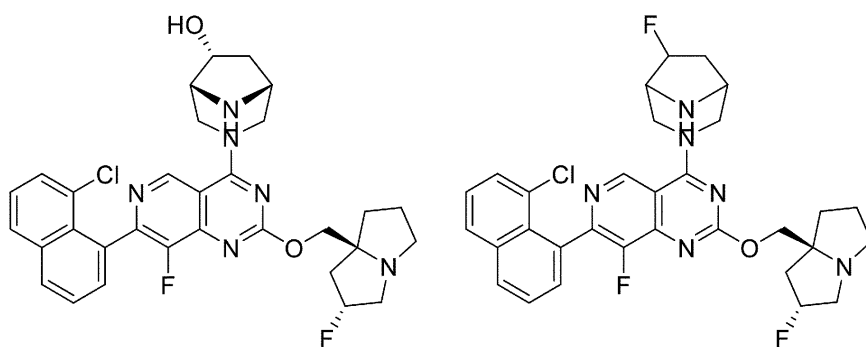
10



20



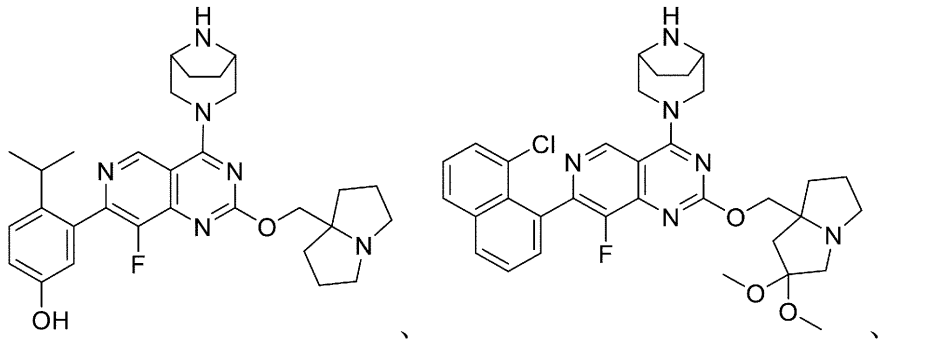
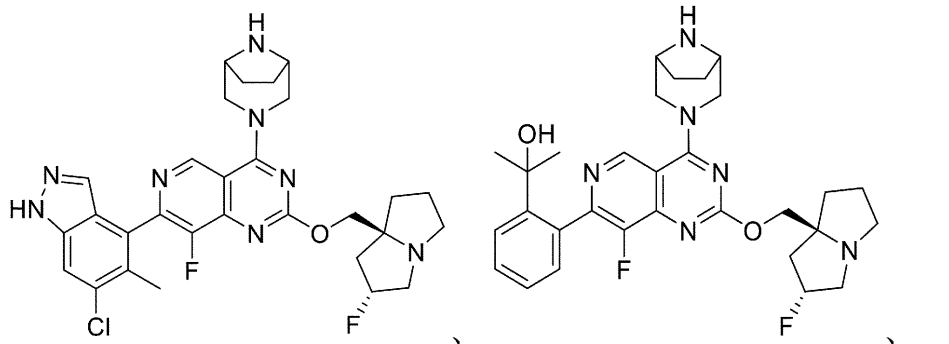
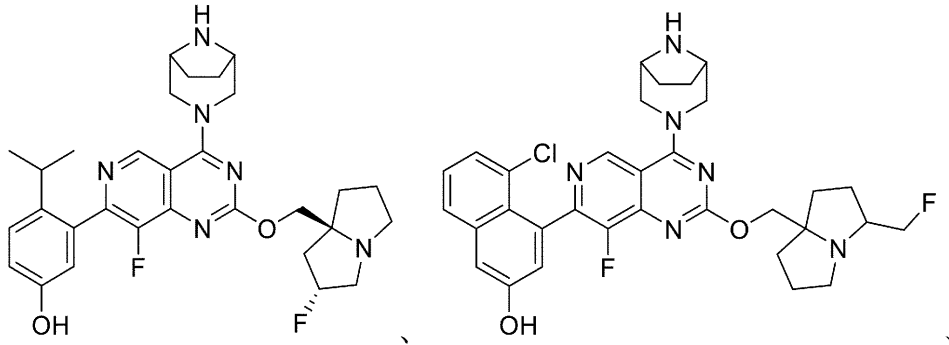
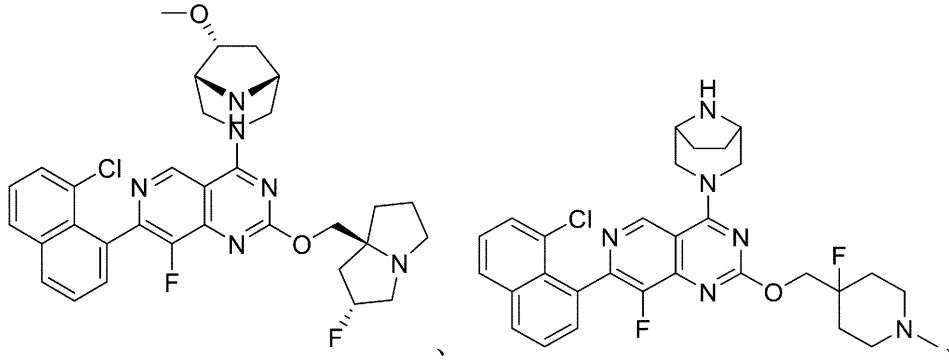
30



40

50

【化 3 - 3 9】



10

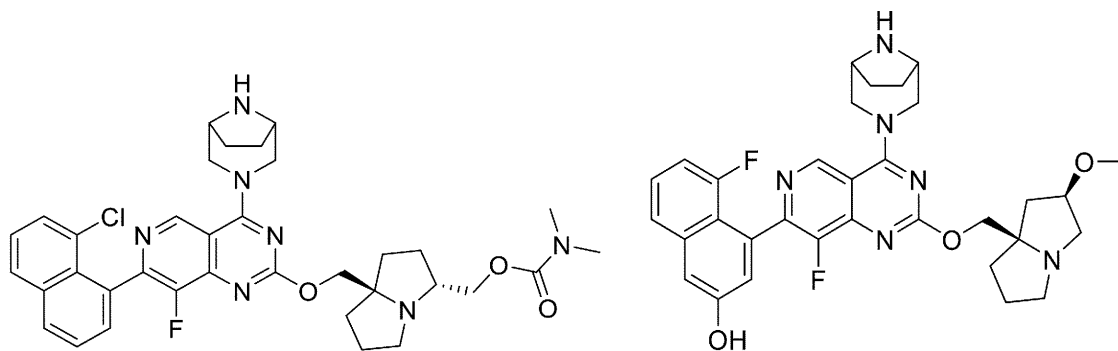
20

30

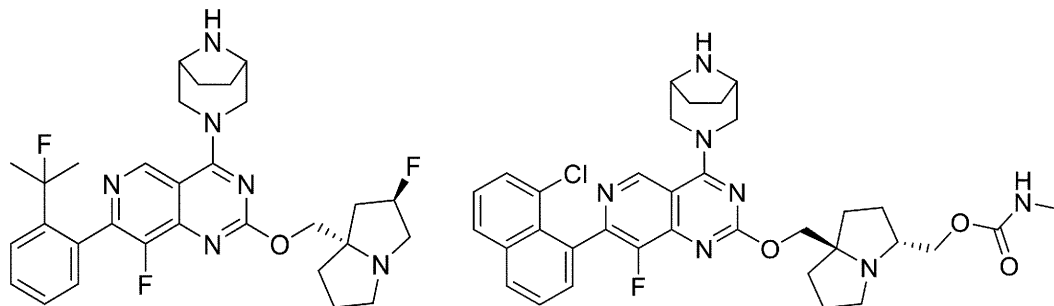
40

50

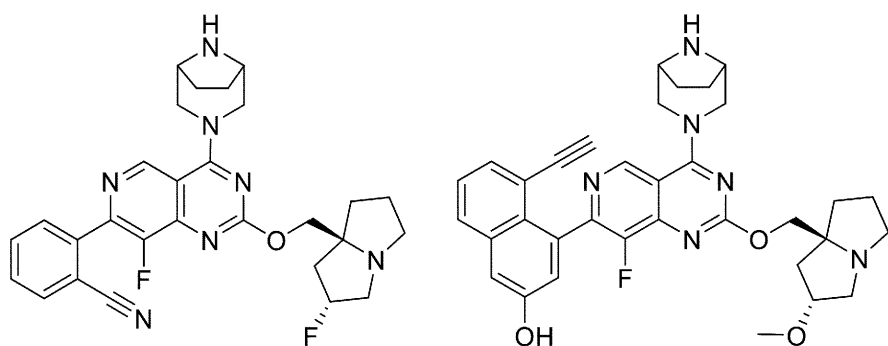
【化 3 - 4 0】



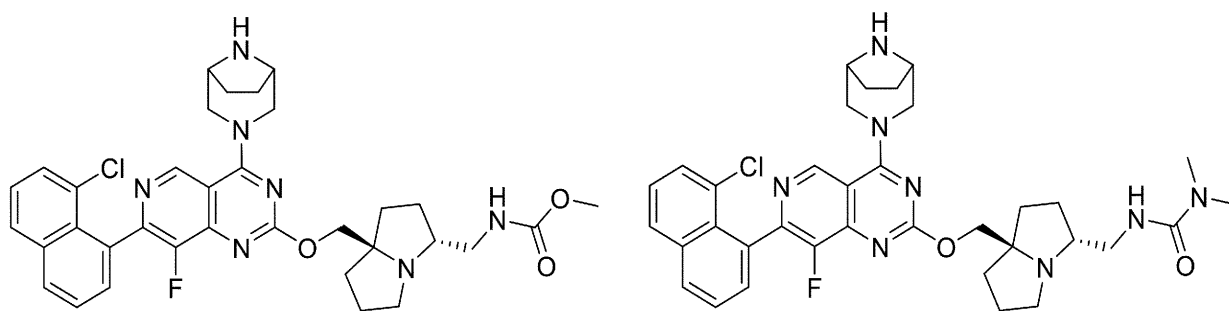
10



20



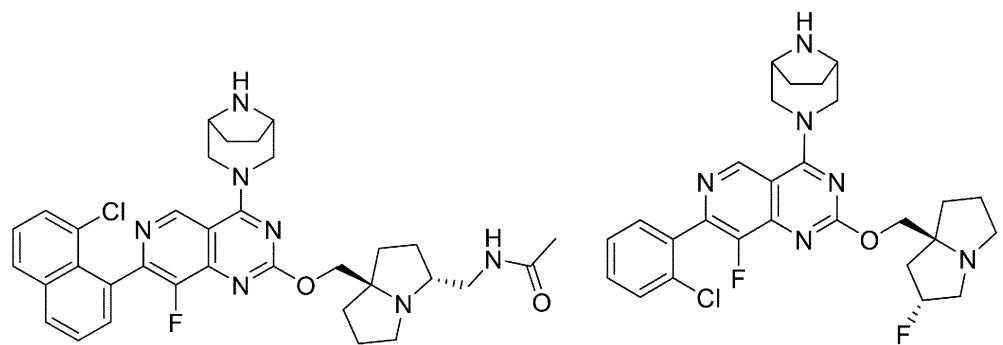
30



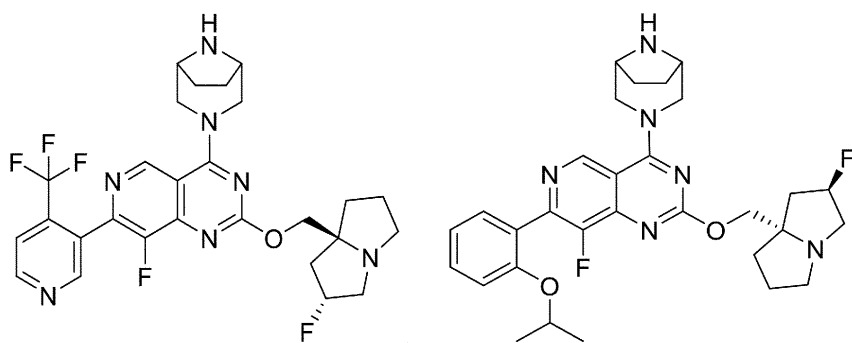
40

50

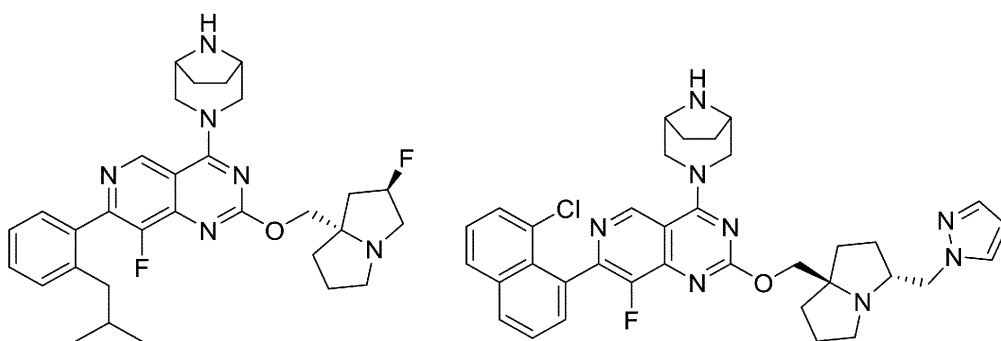
【化 3 - 4 1】



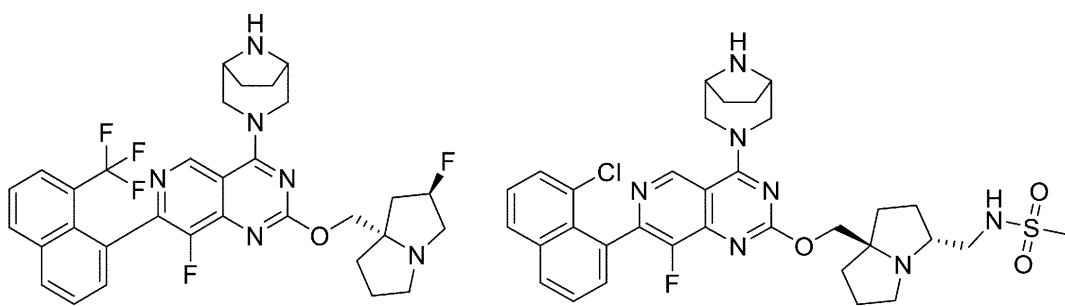
10



20



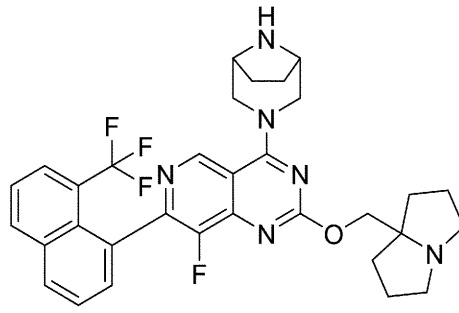
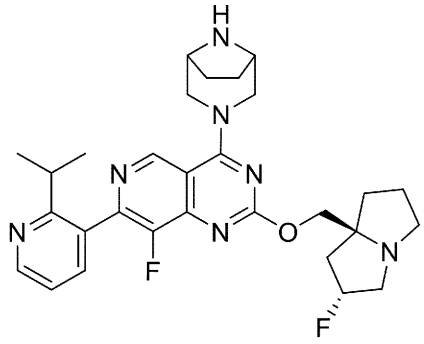
30



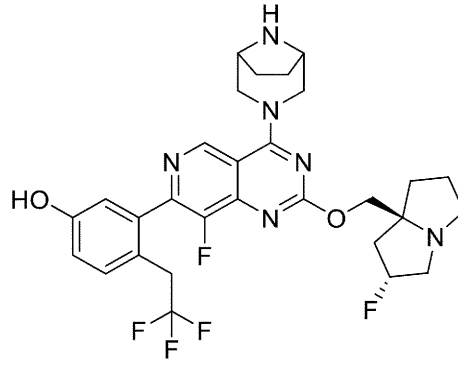
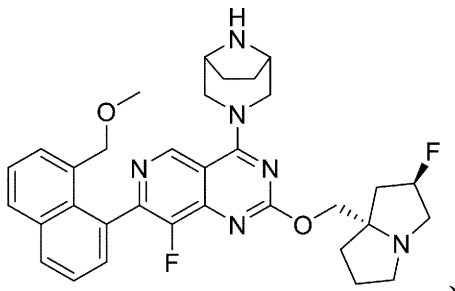
40

50

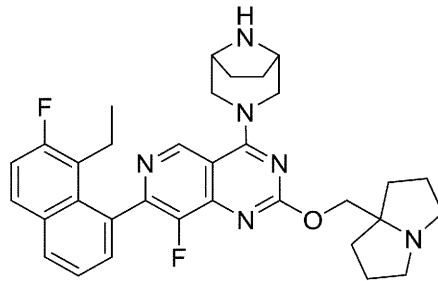
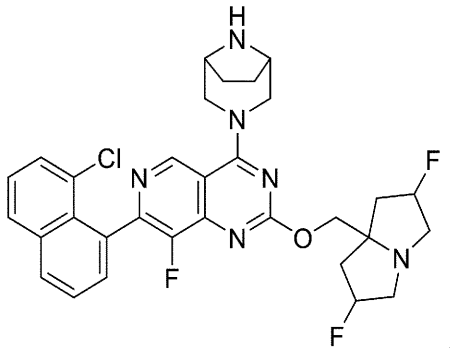
【化 3 - 4 2】



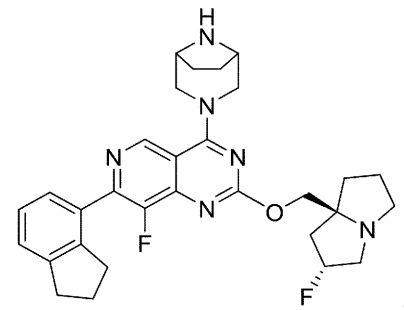
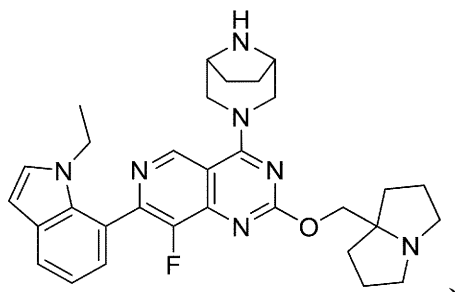
10



20



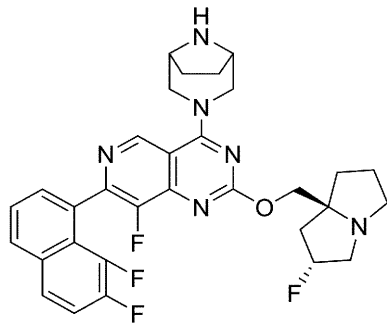
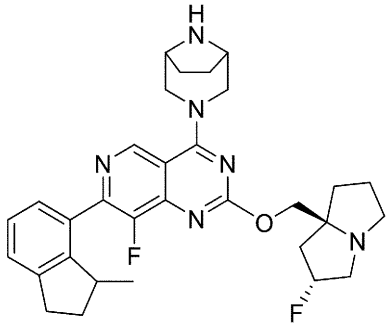
30



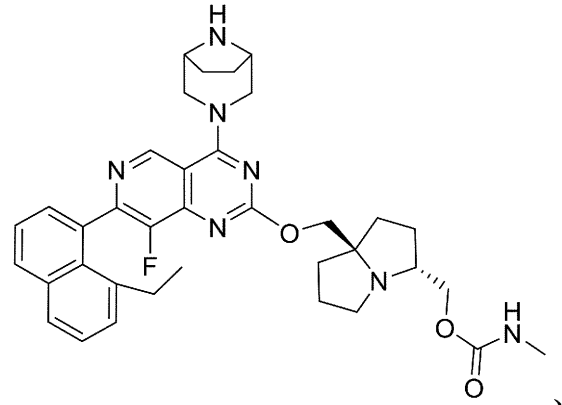
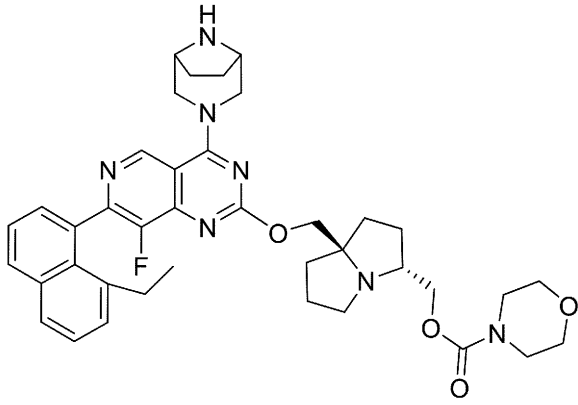
40

50

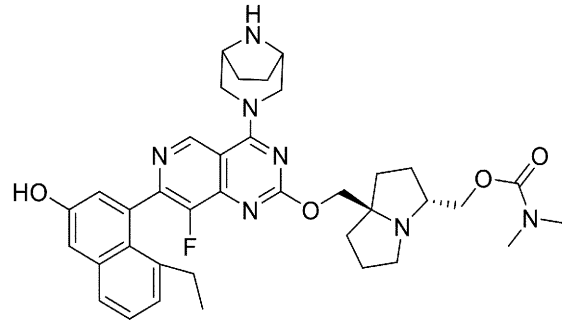
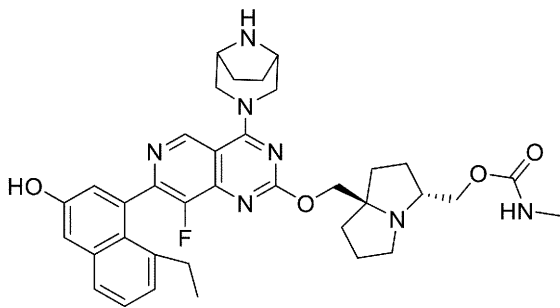
【化 3 - 4 3】



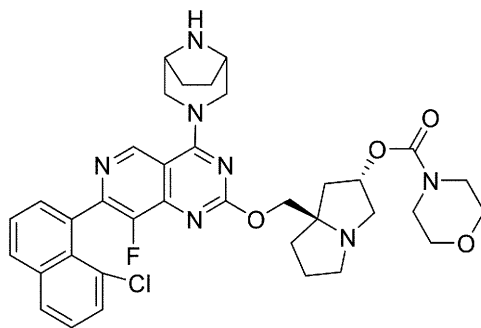
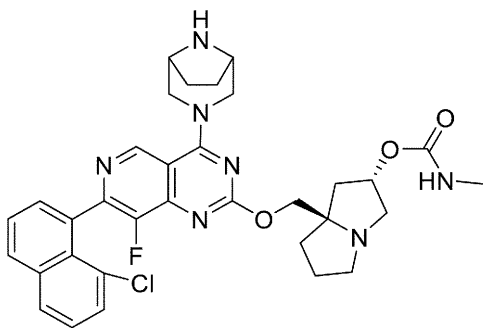
10



20



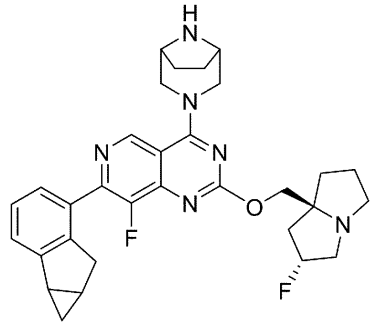
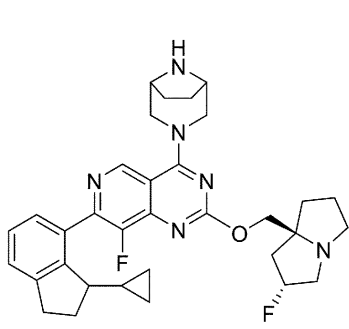
30



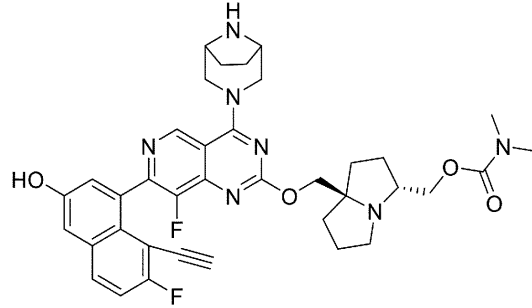
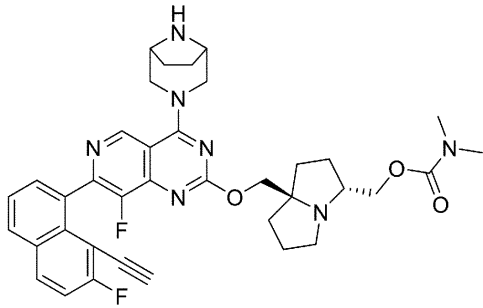
40

50

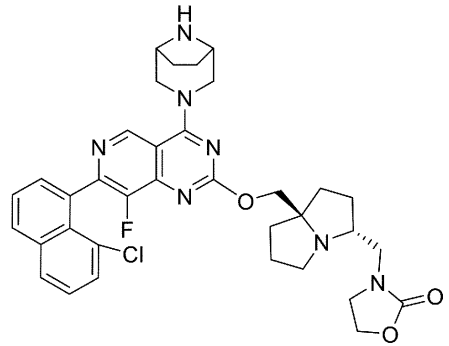
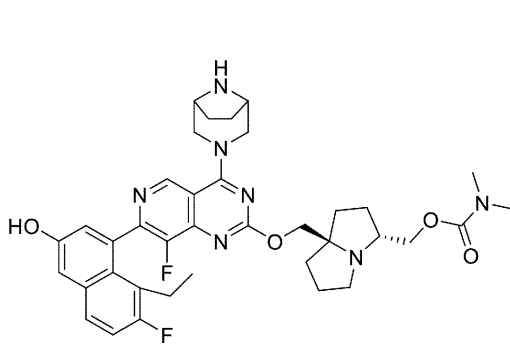
【化 3 - 4 4】



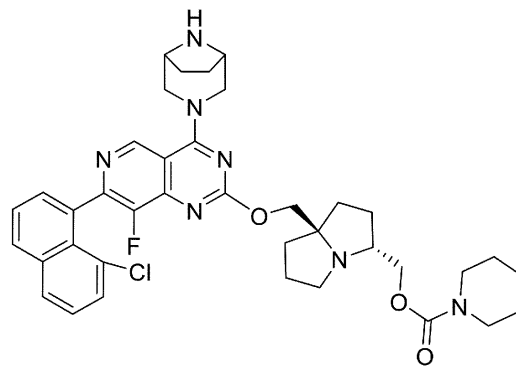
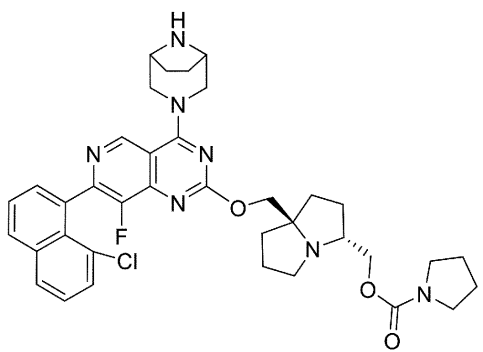
10



20



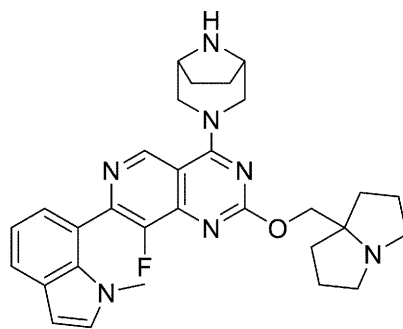
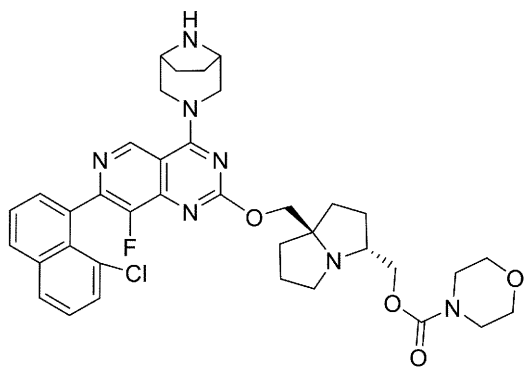
30



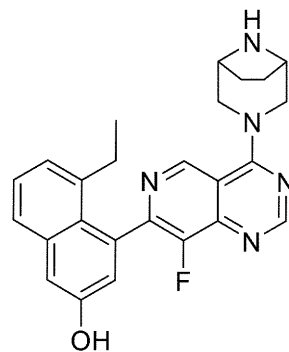
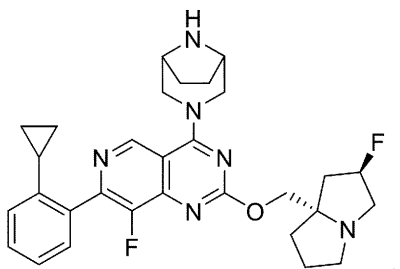
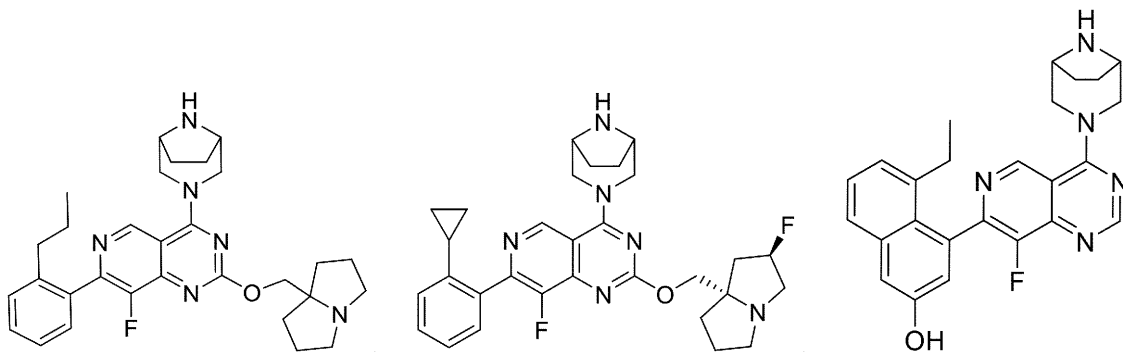
40

50

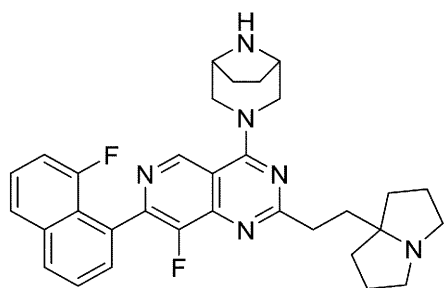
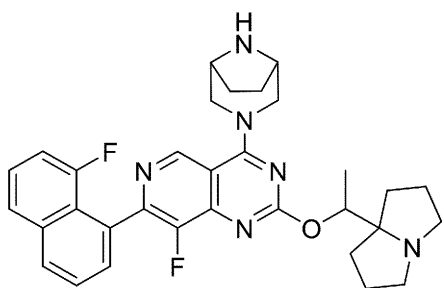
【化 3 - 4 5】



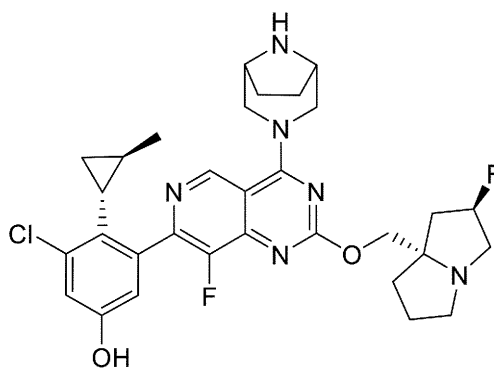
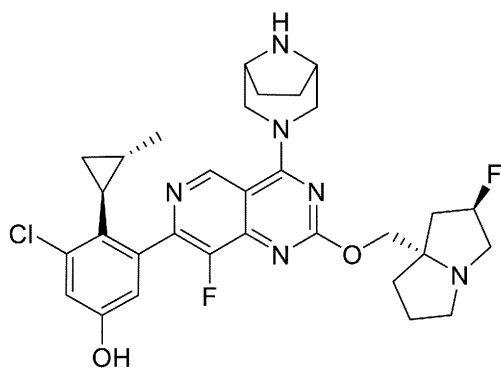
10



20



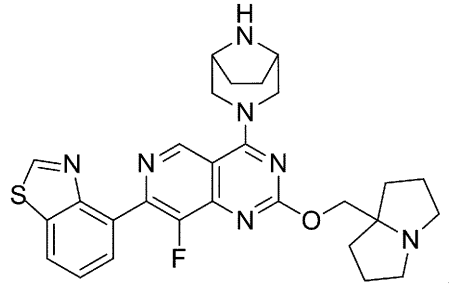
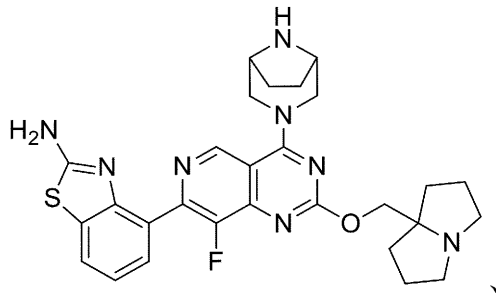
30



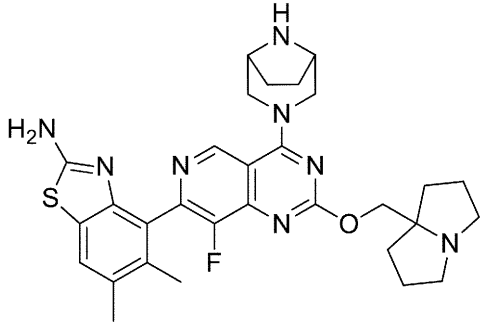
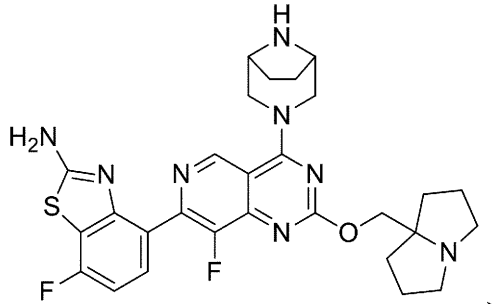
40

50

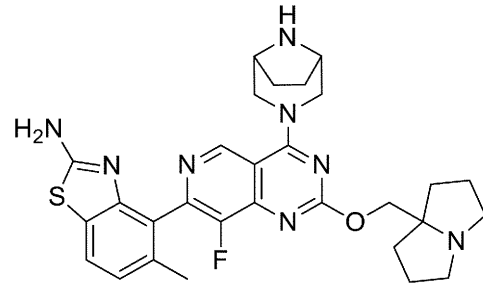
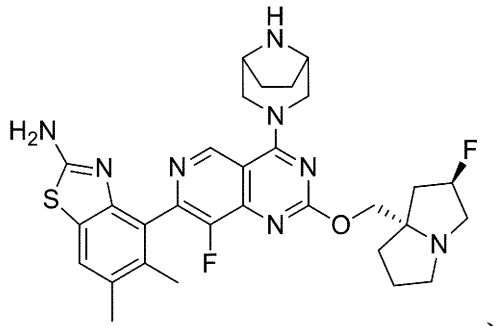
【化 3 - 4 6】



10



20



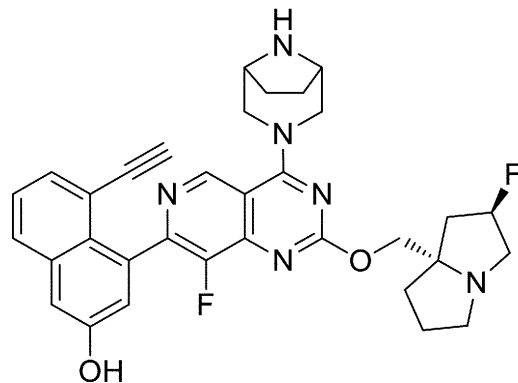
30

及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 4】



40

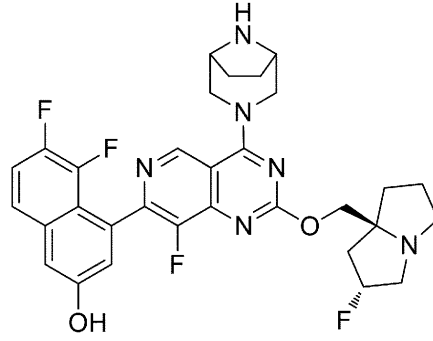
又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

50

【化 5】



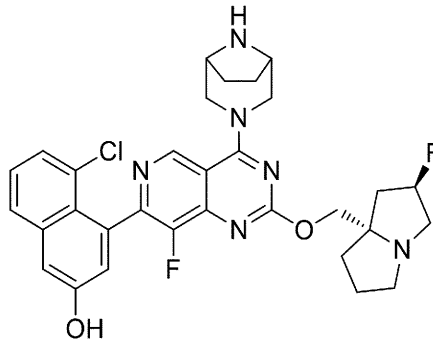
10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 48】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 6】



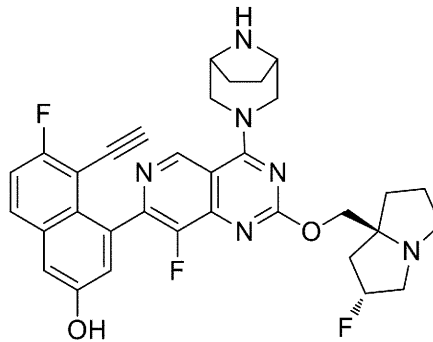
20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 7】



40

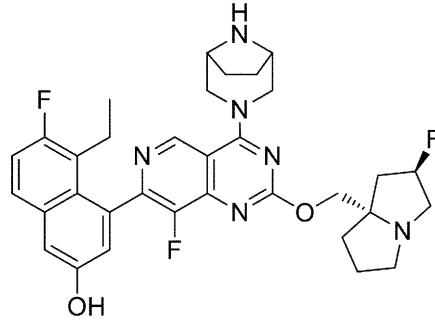
又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

50

【化 8】



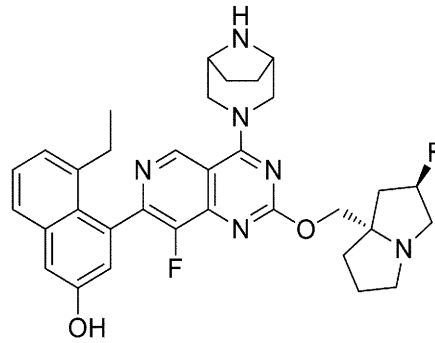
10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 9】



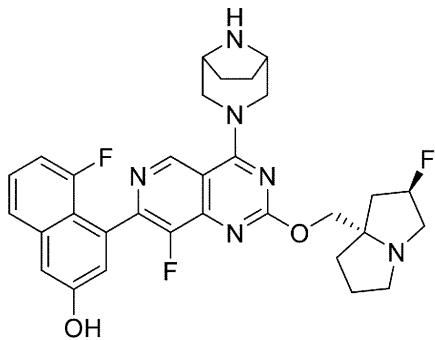
20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 1 0】



40

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アファチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、タルロキソチニブ、及びセツキシマブからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アファチニブである、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

50

- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 5 3 に記載の方法。
 【請求項 5 6】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 4 6 に記載の方法。
 【請求項 5 7】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 4 6 に記載の方法。
 【請求項 5 8】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 4 7 に記載の方法。
 【請求項 5 9】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 4 7 に記載の方法。
 【請求項 6 0】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 4 8 に記載の方法。
 【請求項 6 1】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 4 8 に記載の方法。
 【請求項 6 2】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 4 9 に記載の方法。
 【請求項 6 3】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 4 9 に記載の方法。
 【請求項 6 4】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 5 0 に記載の方法。
 【請求項 6 5】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 5 0 に記載の方法。
 【請求項 6 6】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 5 1 に記載の方法。
 【請求項 6 7】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 5 1 に記載の方法。
 【請求項 6 8】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、アフアチニブである、請求項 5 2 に記載の方法。
 【請求項 6 9】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、セツキシマブである、請求項 5 2 に記載の方法。
 【請求項 7 0】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤が、同じ日に投与される、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。
 【請求項 7 1】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤が、異なる日に投与される、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。
 【請求項 7 2】
- 前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、最大許容用量で投与される、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。
 【請求項 7 3】
- 前記汎 E r b B ファミリー阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤が、各々最大許容用量で投与される、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。
 【請求項 7 4】
- 前記治療有効量の、前記汎 E r b B ファミリー阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤の前記組み合わせが、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して、前記対象における増加した全生存期間、増加した無増悪生存期間、腫瘍成長退縮の増加、腫瘍成長阻害の増加、又は増加した安定期間をもたらす、請求項 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。
 【請求項 7 5】
- 治療有効量の、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の汎 E r b B ファミリー阻害剤及び K R a s G 1 2 D 阻害剤の組み合わせと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬

学的組成物。

【請求項 76】

がん細胞における K R a s G 1 2 D 活性を阻害するための方法であって、K R a s G 1 2 D 活性の阻害が所望される前記がん細胞を、有効量の、請求項 1 ~ 52 のいずれか一項に記載の汎 E r b B ファミリー阻害剤及び K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、それらの薬学的組成物又は薬学的に許容される塩と接触させることを含み、前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する前記がん細胞の感受性を相乗的に増加させる、方法。

【請求項 77】

前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する前記がん細胞の前記感受性を相乗的に増加させる、請求項 1 ~ 74 及び 76 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 78】

式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物に対するがん細胞の感受性を増加させるための方法であって、K R a s G 1 2 D 治療を受けている対象に、請求項 1 ~ 52 のいずれか一項に記載の化合物を単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤若しくは希釈剤、治療有効量の汎 E r b B ファミリー阻害剤と組み合わせて投与することを含み、前記汎 E r b B ファミリー阻害剤が、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する前記がん細胞の前記感受性を相乗的に増加させる、方法。

【請求項 79】

前記組み合わせにおける前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g である、請求項 78 に記載の方法。

20

【請求項 80】

前記組み合わせにおける前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0 . 1 ~ 5 0 m g / k g である、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

前記組み合わせにおける前記汎 E r b B ファミリー阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 82】

前記組み合わせにおける前記汎 E r b B ファミリー阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0 . 1 ~ 5 0 m g / k g である、請求項 81 に記載の方法。

30

【請求項 83】

前記がんが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（o s t e o c h r o n f r o m a）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠

40

50

芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫); 婦人科系: 子宮(子宮内膜がん(漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん)、顆粒膜鞘細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(がん腫)); 血液系: 血液(骨髄性白血病(急性及び慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫); 皮膚: 悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬; 並びに副腎: 神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項1~74及び76~82のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項84】

前記がんが、KRAS G12D関連がんである、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

前記がんが、非小細胞肺がんである、請求項83に記載の方法。

【請求項86】

対象におけるKRAS G12Dがんを治療するための、請求項75に記載の薬学的組成物を含む、キット。

【請求項87】

対象におけるKRAS G12Dがんを治療するための、a) 汎ErbBファミリー阻害剤を含む薬学的組成物と、b) 請求項1に記載のKRAS G12D阻害剤を含む薬学的組成物と、を含む、キット。

20

【請求項88】

前記薬学的組成物の投与のための指示を有する添付文書を更に含む、請求項86又は87に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、がんを治療するために有用な併用療法に関する。具体的には、本発明は、汎ErbBファミリー阻害剤及びKRAS G12D阻害剤の治療上有効な組み合わせ、阻害剤を含む薬学的組成物、組成物を含むキット、並びにそのための使用の方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

Kirstenラット肉腫2ウイルスがん遺伝子ホモログ(「KRAS」)は、小さなGTPaseであり、がん遺伝子のRASファミリーのメンバーである。KRASは、不活性(GDP結合)状態及び活性(GTP結合)状態の間を循環する分子スイッチとして機能し、複数のチロシンキナーゼから受けた上流細胞シグナルを、細胞増殖を含む、多種多様なプロセスを調節する下流エフェクターに形質転換する(例えば、Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13: 394-401を参照されたい)。

40

【0003】

悪性腫瘍における活性化されたKRASの役割は、30年超前に観察された(例えば、Deret al., (1982) Proc. Natl Acad. Sci. USA 79(11): 3637-3640を参照されたい)。KRASの異常発現は、全てのがんの最大20%を占め、GTP結合を安定化し、KRASの構成的活性化及び下流シグナル伝達をもたらす発がん性KRAS変異は、肺腺がんの25~30%で報告されている(例えば、Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428を参照されたい)。KRAS一次アミノ酸配列のコドン12及び13でミスセンス変異をもたらす単一ヌクレオチド置換は、肺腺がんにおけるこれらのKRASドライバー

50

変異の約33%を構成し、G12D変異は一般的な活性化変異である(例えば、Li, Balmain and Counter, (2018) Nat Rev Cancer Dec; 18(12): 767-777, Sanchez-Vega, et al, (2018) Cell; 173, 321-337を参照されたい)。

【0004】

悪性腫瘍におけるKRAsの周知の役割及び様々な腫瘍タイプにおけるKRAsにおけるこれらの頻繁な変異の発見により、KRAsは、がん療法のための製薬業界の非常に魅力的な標的となった。がんを治療するためのKRAsの阻害剤を開発するための30年の大規模な発見努力にもかかわらず、単一のKRAs G12C阻害剤(KRAs G12C阻害剤ソトラシブ)のみが、規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び/又は有効性を実証している(例えば、FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. [No authors listed] Cancer Discov. 2021 Aug; 11(8): OF4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22を参照されたい)。これまでのところ、KRAs G12D阻害剤は、規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び/又は有効性を実証していない。

10

【0005】

KRAs活性を阻害する化合物は、依然として非常に望ましく、グアニンヌクレオチド交換因子などのエフェクターを破壊するもの(例えば、Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25): 6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358を参照されたい)及びKRAs G12Dを標的とするもの(例えば、K-Ras (G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, Biochemistry, 2019 May 28; 58(21): 2542-2554. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14、及びSecond harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, MacKerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., Proc Natl Acad Sci USA 2019 Aug 27; 116(35): 17290-17297, doi: 10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9を参照されたい)を含み、調査中である。明らかに、KRAsの阻害剤、特にKRAs G12Dを含む、活性化KRAs変異体の阻害剤を開発する継続的な関心及び努力が残っている。

20

30

【0006】

本明細書に開示されるKRAs G12D阻害剤は、KRAs G12Dシグナル伝達の強力な阻害剤であり、KRAs G12D変異を有する細胞株のインビトロ増殖を阻害する単剤活性を示すが、任意の所与のKRAs G12D阻害剤の相対効力及び/又は観察される最大効果は、KRAs変異体細胞株間で変動し得る。効力の範囲及び観察された最大効果の理由(複数可)は、完全には理解されていないが、ある特定の細胞株は、異なる固有の耐性を有するようである。よって、インビトロ及びインビボでKRAs G12D阻害剤の効力、有効性、治療指数、及び/又は臨床的利益を最大化する代替アプローチを開発する必要がある。

40

【0007】

本発明の併用療法は、一態様では、KRAs G12D阻害剤の効力を相乗的に増加させ、本明細書に開示されるKRAs G12D阻害剤の改善された有効性をもたらす。本

50

発明の併用療法は、別の態様では、単剤として本明細書に開示されるKRAS G12D阻害剤での治療と比較して、改善された臨床的利益を患者に提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401

【非特許文献2】Der et al., (1982) Proc. Natl Acad. Sci. USA 79(11):3637-3640

【非特許文献3】Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12):928-942 doi:10.1038/nrd428 10

【非特許文献4】Li, Balmain and Counter, (2018) Nat Rev Cancer Dec; 18(12):767-777

【非特許文献5】Sanchez-Vega, et al, (2018) Cell; 173, 321-337

【非特許文献6】FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. [No authors listed] Cancer Discov. 2021 Aug; 11(8):OF4. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22 20

【非特許文献7】Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi:10.1002/anie.201201358

【非特許文献8】K-Ras (G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, Biochemistry, 2019 May 28; 58(21):2542-2554. doi:10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14

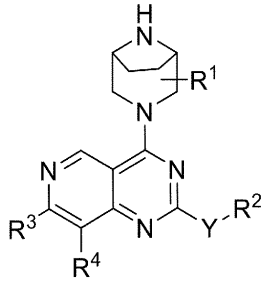
【非特許文献9】Second harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, MacKerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., Proc Natl Acad Sci USA 2019 Aug 27; 116(35):17290-17297, doi:10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9 30

【発明の概要】

【0009】

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、汎ErbBファミリー阻害剤及び式(I): 40

【化 1】



式 (I)

10

の K R A S G 1 2 D 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供され、

式中、

R¹ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₃シアノアルキル、C₁ ~ C₃ヒドロキシアルキル、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂、又は5 ~ 6員ヘテロアリアルであり、

Y は、結合、O、又はNR⁵であり、

R² は、水素、-N(R⁵)₂、ヘテロシクリル、C₁ ~ C₆アルキル、-L-ヘテロシクリル、-L-アリアル、-L-ヘテロアリアル、-L-シクロアルキル、-L-N(R⁵)₂、-L-NHC(=NH)NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C₁ ~ C₆ハロアルキル、-L-OR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-アリアル、-L-COOH、又は-LC(=O)OC₁ ~ C₆アルキルであり、-L-NR⁵C(O)-アリアルのヘテロシクリル及びアリアル部分、並びに-L-ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分、並びに-L-シクロアルキルのシクロアルキル部分は、1つ以上のR⁶で任意に置換され得、-L-アリアル及び-L-ヘテロアリアルのアリアル又はヘテロアリアルは、1つ以上のR⁷で任意に置換され得、

20

各Lは、独立して、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ヒドロキシアルキル、又はヘテロアリアルで任意に置換されたC₁ ~ C₄アルキレンであり、

R³ は、アリアル又はヘテロアリアルであり、アリアル又はヘテロアリアルは、1つ以上のR⁸で任意に置換され、

30

R⁴ は、水素、ハロゲン、又はC₁ ~ C₃アルキルであり、

各R⁵ は、独立して、水素又はC₁ ~ C₃アルキルであり、

各R⁶ は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₃ヒドロキシアルキル、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₃ハロアルキル、C₁ ~ C₃アルコキシ、シアノ、-Q-フェニル、-Q-フェニルSO₂F、-NHC(O)フェニル、-NHC(O)フェニルSO₂F、C₁ ~ C₃アルキル置換ピラゾリル、アラC₁ ~ C₃アルキル-、tert-ブチルジメチルシリルオキシCH₂-、-N(R⁵)₂、(C₁ ~ C₃アルコキシ)C₁ ~ C₃アルキル-、(C₁ ~ C₃アルキル)C(=O)、オキソ、(C₁ ~ C₃ハロアルキル)C(=O)-、-SO₂F、(C₁ ~ C₃アルコキシ)C₁ ~ C₃アルコキシ、-CH₂OC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)OC₁ ~ C₆アルキル、-CH₂NHC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)C₁ ~ C₆アルキル、-CH₂(ピラゾリル)、-CH₂NHSO₂C₁ ~ C₆アルキル、-CH₂OC(O)ヘテロシクリル、-OC(O)N(R⁵)₂、-OC(O)NH(C₁ ~ C₃アルキル)O(C₁ ~ C₃アルキル)、-OC(O)NH(C₁ ~ C₃アルキル)O(C₁ ~ C₃アルキル)フェニル(C₁ ~ C₃アルキル)N(CH₃)₂、-OC(O)NH(C₁ ~ C₃アルキル)O(C₁ ~ C₃アルキル)フェニル、又は-OC(O)ヘテロシクリル、-CH₂ヘテロシクリルであり、-NHC(O)フェニル又は-OC(O)NH(C₁ ~ C₃アルキル)O(C₁ ~ C₃アルキル)フェニルのフェニルは、-C(O)H又はOHで任意に置換されており、-CH₂ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、オキソで任意に置換されており、

40

50

Qは、結合又はOであり、

各R⁷は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、HC(=O)-、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄ヒドロキシアルキル、又は-N(R⁵)₂であり、

各R⁸は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、-S-C₁~C₃アルキル、C₂~C₄アルケニル、C₂~C₄アルキニル、C₂~C₄ヒドロキシアルキニル、C₁~C₃シアノアルキル、トリアゾリル、C₁~C₃ハロアルキル、-O-C₁~C₃ハロアルキル、-S-C₁~C₃ハロアルキル、C₁~C₃アルコキシ、ヒドロキシC₁~C₃アルキル、-CH₂C(=O)N(R⁵)₂、-C₃~C₄アルキニル(NR⁵)₂、-N(R⁵)₂、ジューテロC₂~C₄アルキニル、(C₁~C₃アルコキシ)ハロC₁~C₃アルキル-、又はC₃~C₆シクロアルキルであり、当該C₃~C₆シクロアルキルは、ハロゲン又はC₁~C₃アルキルで任意に置換されている。

10

【0010】

本発明の一態様では、KRas G12D阻害剤は、化合物MRTX1133又はMRTX1133類似体、及びWIPO公報WO2021/041671に開示及び記載される化合物のいずれかなどの関連化合物を含み、Ex. 252(MRTX1133)、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 243、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール、Ex. 246、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール、Ex. 251、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール、Ex. 253、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 259、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール、及びEx. 282、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール、又はそれらの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦形剤を含むが、これらに限定されない。

20

30

40

【0011】

本発明の別の態様では、治療有効量の汎ErbBファミリー阻害剤及び式IのKRas G12D阻害剤化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される賦形剤の組み合わせを含む方法における使用のための、薬学的組成物が提供される。

【0012】

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される

50

塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。一実施形態では、がんは、KRAS G12D関連がんである。一実施形態では、KRAS G12D関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺癌がんである。

【0013】

本発明のいくつかの態様では、KRAS G12D阻害剤化合物及び汎Erbbファミリー阻害剤は、提供される組成物及び方法における唯一の活性剤である。

【0014】

一実施形態では、汎Erbbファミリー阻害剤は、不可逆的阻害剤である。提供される組成物及び方法に適した不可逆的汎Erbbファミリー阻害剤の例としては、限定されないが、アフマチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、ポジオチニブ、AV 412、PF 6274484、及びHKI 357が挙げられる。

【0015】

一実施形態では、汎Erbbファミリー阻害剤は、可逆的阻害剤である。提供される組成物及び方法に適した可逆的汎Erbbファミリー阻害剤の例としては、これらに限定されないが、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、バルリチニブ、TAK-285(N-[2-[4-[3-クロロ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニルアミノ]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル]エチル]-3-ヒドロキシ-3-メチルブチラミド)、AEE788(6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン)、タルロキソチニブ3-[N-[4-(3-プロモ-4-クロロフェニルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]カルバモイル]-N,N-ジメチル-N-(1-メチル-4-ニトロ-1-イミダゾール-5-イルメチル)-2(E)-プロペン-1-アミノウム臭化物、BMS 599626/AC-480(N-[4-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]カルバミン酸モルホリン-3(S)-イルメチルエステル塩酸塩、及びGW 583340 HCl(N-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジロキシ)フェニル]-6-[2-[2-(メチルスルホニル)エチルアミノメチル]チアゾール-4-イル]キナゾリン-4-アミン)が挙げられる。

【0016】

一実施形態では、汎Erbbファミリー阻害剤は、EGFR阻害剤及びHER2阻害剤の組み合わせであり、EGFR阻害剤及びHER2阻害剤は、AG 1478(N-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-7-[11C]メトキシキナゾリン-4-アミン)、AG 555(2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-2(E)-プロペンアミド)、AG 556((E)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(4-フェニルブチル)アクリルアミド、AG 825(3-[3-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニルメチル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル]-2-シアノ-2-プロペンアミド)、CP 724714(2-メトキシ-N-[3-[4-[3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ]キナゾリン-6-イル]-2(E)-プロペニル]アセトアミド、BIBU 1361(N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-[4-(ジエチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]ピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-アミン)、BIBU 1382、JNJ 28871063((E)-4-アミノ-6-[4-(ベンジロキシ)-3-クロロフェニルアミノ]ピリミジン-5-カルバルデヒド-[2-(4-モルホリニル)エチル]オキシム)、PD 153035(4-(3-プロモフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン)、及びPD 158780(N4-(3-プロモフェニル)-N6-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン)のうちの2つの組み合わせである。

10

20

30

40

50

【0017】

一実施形態では、汎ErbBファミリー阻害剤は、抗EGFR抗体、抗HER2抗体、又は抗EGFR抗体及び抗HER2抗体の組み合わせである。EGFR及び/又はHER2を標的とする、モノクローナル抗体、抗体コンジュゲート、及び二重特異性抗体を含む、抗体は、周知であり、いくつかの抗体は、研究及びヒト臨床使用のために市販されている。

【0018】

提供される組成物及び方法に好適な抗EGFR抗体の例としては、ネシツムマブ、パニツムマブ、及びセツキシマブが挙げられる。提供される組成物及び方法に好適な抗HER2抗体の例としては、ベルツズマブ、トラスツズマブ、及びトラスツズマブエムタンシンが挙げられる。

10

【0019】

更に別の態様では、本発明は、KRAS G12D阻害剤に対するがん細胞の感受性を増加させるための方法であって、がん細胞を、治療有効量の、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせと接触させることを含み、汎ErbBファミリー阻害剤が、KRAS G12D阻害剤に対するがん細胞の感受性を相乗的に増加させる、方法を提供する。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

【0020】

また本明細書では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、(a)(例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように)がんがKRAS G12D変異に関連していること(例えば、KRAS G12D関連がん)を決定することと、(b)患者に、治療有効量の汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式IのKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することと、を含み、汎ErbBファミリー阻害剤が、KRAS G12D阻害剤に対するKRAS G12D関連がんの感受性を相乗的に増加させる、方法が提供される。

20

【0021】

また、本明細書において、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットが提供される。また、KRAS G12Dがんを治療することにおける使用のための、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットが提供される。

30

【0022】

関連態様では、本発明は、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を、対象におけるがん細胞の増殖を阻害するのに有効な量で含有する、キットを提供する。いくつかの場合におけるキットは、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の投与についての指示を有する添付文書を含む。添付文書は、使用者に、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物と組み合わせで使用するための、1セットの指示を提供し得る。

40

【0023】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本発明の組成

50

物又は方法での治療前に、患者は、化学療法、標的化抗がん剤、放射線療法、及び手術のうちの一つ以上で治療され、任意に、以前の治療は不成功であり、かつ/又は患者は、手術が実施され、任意に、手術は不成功であり、かつ/又は患者は、白金系化学療法剤で治療され、任意に、患者は白金系化学療法剤での治療に非応答性であると以前に決定されており、かつ/又は患者は、キナーゼ阻害剤で治療され、任意に、キナーゼ阻害剤での以前の治療は不成功であり、かつ/又は患者は、一つ以上の他の治療剤（複数可）で治療された。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】単独及びセツキシマブとの組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（LS180結腸がん細胞株）。 10

【図2】単独及びアファチニブとの組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（AsPC-1膵臓がん細胞株）。

【図3】単独及びセツキシマブ（との組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示すGP2D結腸がん細胞株）。

【図4】単独及びアファチニブ又はセツキシマブ（との組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示すPanc0203膵臓がん細胞株）。

【図5】単独及びアファチニブ又はセツキシマブとの組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（SW1990膵臓がん細胞株）。 20

【図6】単独及びセツキシマブとの組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（SNU1033直腸がん細胞株）。

【図7】単独及びセツキシマブとの組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（AsPC-1膵臓がん細胞株）。

【図8】単独及びエルロチニブとの組み合わせでの、MRTX1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（HPAC膵臓がん細胞株）。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、KRAS G12Dがんを治療するための併用療法に関する。具体的には、本発明は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法、治療有効量の阻害剤を含む薬学的組成物、組成物を含むキット、並びにそのための使用の方法に関する。 30

【0026】

汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物と、KRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物との組み合わせは、KRAS G12Dを発現するがん細胞に対する、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物の効力を相乗的に増加させ、それによって、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効性及び治療指標を増加させる。 40

【0027】

定義

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、特許出願、及び刊行物は、参照により組み込まれる。

【0028】

本明細書で使用される場合、「KRAS G12D」は、アミノ酸位置12でのグリシンについてのアスパラギン酸のアミノ酸置換を含有する哺乳動物KRASタンパク質の変 50

異体形態を指す。ヒトKRASについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Aspによって特定されたアミノ酸配列に基づく。

【0029】

本明細書で使用される場合、「KRAS G12D阻害剤」は、本明細書に記載されるような、式(I)によって表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、KRAS G12Dの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、化合物番号1~458(WO2021/041671において付番される)から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0030】

本明細書で使用される「KRAS G12D関連疾患又は障害」は、KRAS G12D変異に関連するか、それによって媒介されるか、又はそれを有する疾患又は障害を指す。KRAS G12D関連疾患又は障害の非限定的な例は、KRAS G12D関連がんである。

【0031】

本明細書で使用される場合、「ErbBファミリー」又は「ErbBファミリーメンバー」は、EGFR、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)、及びErbB4(HER4)を含む哺乳動物膜貫通タンパク質チロシンキナーゼファミリーのメンバーを指す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「汎ErbBファミリー阻害剤」は、ErbBファミリーの少なくとも1つのメンバーの活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる、薬剤、例えば、化合物又は抗体を指す。1つ以上のErbBファミリーメンバーの調節又は阻害は、1つ以上のErbBファミリーメンバーのキナーゼ酵素活性を調節若しくは阻害することによって、又はErbBファミリーメンバーのホモ二量体化若しくはヘテロ二量体化を遮断することによって生じ得る。本明細書における方法のいくつかの実施形態では、「汎ErbB阻害剤」という用語は、単一の汎ErbB阻害剤の使用を指す。本明細書における方法のいくつかの実施形態では、「汎ErbB阻害剤」という用語は、2つの汎ErbB阻害剤の使用を指す。

【0033】

本明細書で使用される場合、交換可能に使用される「対象」、「個体」、又は「患者」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む、任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療及び/又は予防される疾患又は障害の少なくとも1つの症状を経験及び/又は示している。いくつかの実施形態では、対象は、(例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように)KRAS G12D変異を有するがんを有すると特定又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、(例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように)KRAS G12D変異について陽性である腫瘍を有する。対象は、KRAS G12D変異について陽性である(例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して陽性として特定される)腫瘍(複数可)を有する対象であり得る。対象は、その腫瘍がKRAS G12D変異を有する(例えば、腫瘍が規制当局承認の、例えば、FDA承認の、キット又はアッセイを使用してそのように特定されている)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、KRAS G12D遺伝子関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がKRAS G12Dを有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する(任意に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであることを示す)。

【0034】

「小児患者」という用語は、本明細書で使用される場合、診断又は治療の時点で16歳

10

20

30

40

50

未満の患者を指す。「小児」という用語は、新生児（出生から生後1ヶ月まで）、乳児（1ヶ月から2歳まで）、子供（2歳から12歳まで）、及び青年（12歳から21歳まで（22歳の誕生日までを含むが、22歳の誕生日は含まない））を含む様々な亜集団に更に分けることができる。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996、Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002、及びAvery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。

10

【0035】

本明細書に記載される方法又は使用のいずれかのいくつかの実施形態では、アッセイは、患者が、患者（例えば、KRAS G12D関連がんを有することが疑われる患者、KRAS G12D関連がんの1つ以上の症状を有する患者、及び/又はKRAS G12D関連がんを発症する増加したリスクを有する患者）からの試料（例えば、生体試料又はパラフィン包埋生検試料などの生検試料）を使用して、患者がKRAS G12D変異を有するかを決定するために使用され、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、ブレイクアパートFISH分析、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング、FACS分析、ノーザンブロッティング、及びPCRベースの増幅（例えば、RT-PCR、定量リアルタイムRT-PCR、対立遺伝子特異的ジェノタイピング、又はddPCR）を含むことができる。当該技術分野で周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも1つの標識核酸プローブ又はその少なくとも1つの標識抗体若しくは抗原結合断片を用いて実施される。

20

【0036】

「規制当局」という用語は、国による薬学的薬剤の医療使用の承認のための国の機関を指す。例えば、規制機関の非限定的な例は、米国食品医薬品局（FDA）である。

【0037】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

【0038】

「アシル」という用語は、 $-C(O)CH_3$ を指す。

30

【0039】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1、2、又は3個の置換基で任意に置換されている1~12個の炭素原子、1~8個の炭素原子、1~6個の炭素原子、又は1~3個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

「ハロアルキル」という用語は、1個以上の水素がハロゲンによって置き換えられているアルキル鎖を指す。ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、及びフルオロメチルである。

40

【0041】

「ハロアルキルオキシ」という用語は、 $-O-$ ハロアルキルを指す。

【0042】

「アルキレン」基は、2つの他の化学基の間に位置し、それらを連結するように機能する、上記の本明細書に定義されるようなアルキル基である。例示的なアルキレン基としては、限定なしに、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられる。

【0043】

「アルコキシ」という用語は、 $-OC_1-C_6$ アルキルを指す。

【0044】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素、例えば、

50

3～8個の炭素、更なる例としては、3～6個の炭素を有する飽和及び部分不飽和環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基は加えて、任意に置換されている。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

「ヘテロアルキル」という用語は、上記の本明細書に定義されるような、鎖中の1個以上の炭素原子が、O、S、及びNからなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、アルキル基を指す。

【0046】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、-アルキル-OHを指す。

【0047】

「ジヒドロキシアルキル」という用語は、2つの炭素原子が各々ヒドロキシル基で置換されている、本明細書に定義されるアルキル基を指す。

【0048】

「アルキルアミニル」という用語は、-NR^x-アルキルを指し、R^xは、水素である。一実施形態では、R^xは、水素である。

【0049】

「ジアルキルアミニルアルキル」という用語は、-アルキル-N(R^y)₂を指し、各R^yは、C₁～C₄アルキルであり、-アルキル-N(R^y)₂のアルキルは、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルで任意に置換され得る。

【0050】

「アリアル」基は、任意に置換されている、1～3個の芳香環を含むC₆～C₁₄芳香族部分である。一実施形態として、アリアル基は、C₆～C₁₀アリアル基である。アリアル基の例として、限定なしに、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、及びジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。

【0051】

「アラルキル」又は「アリアルアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリアル基を含み、そのいずれも、独立して、任意に置換又は非置換であり得る。アラルキル基の例は、限定なしに、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む、(C₁～C₆)アルキル(C₆～C₁₀)アリアルである。置換アラルキルの例は、アルキル基がヒドロキシアルキルで置換されている。

【0052】

「アリアル」基は、任意に置換されている、1～3個の芳香環を含むC₆～C₁₄芳香族部分である。一実施形態として、アリアル基は、C₆～C₁₀アリアル基である。アリアル基の例として、限定なしに、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、及びジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。

【0053】

「アラルキル」又は「アリアルアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリアル基を含み、そのいずれかは、独立して、任意に置換又は非置換であり得る。アラルキル基の例は、限定なしに、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む、(C₁～C₆)アルキル(C₆～C₁₀)アリアルである。置換アラルキルの例は、アルキル基がヒドロキシアルキルで置換されているものである。

【0054】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」基は、約3～約12個の原子、例えば、4～8個の原子を有する環構造であり、1個以上の原子は、N、O、及びSからなる群から選択され、環原子の残りは、炭素である。ヘテロシクリルは、単環式、二環式、スピロ環式、又は架橋環系であり得る。複素環式基は、1つ以上の位置で炭素又は窒素上のR⁷で任意に置換されており、R⁷は、式Iについて定義される通りである。複素環式基はまた、独立

10

20

30

40

50

して、窒素上でアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、又は硫黄上でオキソ若しくは低級アルキルで任意に置換されている。複素環式基の例としては、限定なしに、エポキシ、アゼチジニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキサラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、4 - ピペリジノニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル 1, 1 二酸化物、モルホリニル、オキサゼパニル、アザピシクロヘキサン、アザピシクロヘプタン、及びオキサアザピシクロヘプタンが挙げられる。隣接する環状 O 及び / 又は S 原子を有する化合物が、特にこの用語の範囲から除外される。

10

【0055】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキルリンカーを介して分子の残りの部分に結合した、本明細書において定義されるヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリルアルキルのアルキルリンカーは、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルで任意に置換され得る。

【0056】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、5 ~ 14 個の環原子、好ましくは 5、6、9、又は 10 個の環原子を有し、環状アレイにおいて共有される 6、10、又は 14 個の電子を有して、炭素原子に加えて、N、O、及び S からなる群から選択される環当たり 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルポリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、及びキサンテニルが挙げられる。

20

30

40

【0057】

「ヘテロアリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したヘテロアリール基を含み、ラジカルは、アルキル基上にあり、そのいずれも、独立して、任意に置換又は非置換である。ヘテロアリールアルキル基の例としては、C 1 ~ C 6 アルキル基に結合した 5、6、9、又は 10 個の環原子を有するヘテロアリール基が挙げられる。ヘテロアラルキル基の例としては、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イ

50

ミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチル、チアゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、ベンゾイミダゾリルエチル キナゾリニルメチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、ベンゾフラニルメチル、インドリニルエチル イソキノリニルメチル、イソイノジルメチル、シンノリニルメチル、及びベンゾチオフェニルエチルが挙げられる。隣接する環状O及び/又はS原子を有する化合物が、特にこの用語の範囲から除外される。

【0058】

本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」は、望ましい標的、すなわち、Er b Bファミリーメンバー又はKR a s G 1 2 Dの活性を負に調節するか又は阻害するのに十分な量である。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それによって効果的である。

10

【0059】

本明細書で使用される場合、化合物の「治療有効量」は、症状を緩和若しくは何らかの方法で低減する、又は状態の進行を停止若しくは逆転する、又はEr b Bファミリーメンバー若しくはKR a s G 1 2 Dの活性を負に調節若しくは阻害するのに十分な量である。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それによって効果的である。

【0060】

本明細書で使用される場合、2つの化合物の「組み合わせの治療有効量」は、組み合わせにおける各化合物の治療有効量と比較して、すなわち、単に相加的であることを超えて、組み合わせの活性を一緒に相乗的に増加させる量である。代替的に、インビボで、治療有効量の、汎Er b Bファミリーメンバー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KR a s G 1 2 D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した全生存期間(「OS」)をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Er b Bファミリーメンバー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KR a s G 1 2 D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した無増悪生存期間(「PFS」)をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Er b B阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KR a s G 1 2 D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍退縮をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Er b B阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KR a s G 1 2 D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍成長阻害をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Er b B阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KR a s G 1 2 D阻害剤のみでの治療と比較して対象における安定期間の改善をもたらす。組み合わせにおける各化合物の量は、組み合わせが相乗的である限り、単剤療法として単独で投与されるとき各化合物の治療有効量と同じであるか又は異なり得る。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それにより効果的である。

20

30

40

【0061】

本明細書で使用される場合、治療は、状態、障害、又は疾患の症状又は病理が緩和されるか又はそうでなければ有利に改変される、任意の方法を指す。治療はまた、本明細書における組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0062】

本明細書で使用される場合、特定の薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の緩和

50

は、永久的であっても一時的であっても、持続性であっても一過性であっても、組成物の投与に起因し得るか又は関連し得る、任意の軽減を指す。

【0063】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、数値的に定義されたパラメータ（例えば、KRAS阻害剤若しくは汎Erbbファミリー阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩の用量、又は本明細書に記載される併用療法での治療時間の長さ）を修飾するために使用されるとき、パラメータが、そのパラメータについて記載された数値を最大10%下回って又は上回って変動し得ることを意味する。例えば、約5mg/kgの用量は、4.5mg/kgと5.5mg/kgとの間で変動し得る。「約」は、パラメータのリストの最初に使用されるとき、各パラメータを修飾することを意味する。例えば、約0.5mg、0.75mg、又は1.0mgは、約0.5mg、約0.75mg、又は約1.0mgを意味する。同様に、約5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、及び25%以上は、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、及び約25%以上を意味する。

10

【0064】

阻害剤化合物

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

20

【0065】

1. Erbbファミリー

上皮成長因子受容体(EGFR)は、Erbb受容体ファミリーの膜貫通タンパク質チロシンキナーゼである。上皮成長因子(EGF)と結合すると、EGFR受容体は、別のEGFR分子とホモ二量体化するか、又はErbb2(HER2)、Erbb3(HER3)、若しくはErbb4(HER4)などの別のファミリーメンバーとヘテロ二量体化することができる。Erbb受容体のホモ及び/又はヘテロ二量体化は、細胞内ドメインにおける主要なチロシン残基のリン酸化をもたらす、細胞増殖及び生存に関する多数の細胞内シグナル伝達経路の刺激をもたらす。

30

【0066】

EGFR遺伝子の過剰発現は、膀胱、脳、頭頸部、膵臓、肺、乳房、卵巣、結腸、前立腺、及び腎臓を含む様々ながんにおいて特定されている。過剰発現に加えて、EGFR活性化変異は、非小細胞肺癌(NSCLC)腫瘍のサブセットにおいて検出されている。これらの変異は、EGFRキナーゼドメインの一部をコードする、EGFRエクソン18~21内で生じる傾向がある。これらの変異の約90%は、エクソン19欠失又はエクソン21 L858R点変異である(Ladanyi and Pao(2008) Mod Pathol. May; 21 Suppl 2: S16-22. doi: 10.1038/modpathol.3801018)。これらの変異は、EGFRのキナーゼ活性を増加させ、下流生存促進シグナル伝達経路の過剰活性化をもたらす。

40

【0067】

EGFRの過剰発現及び/又は活性化変異の頻度は、それを抗がん療法の望ましい標的とし、いくつかのEGFR阻害剤が開発され、臨床的に利用可能である。

【0068】

第1世代エルロチニブ及びゲフィチニブは、EGFRキナーゼドメインのATP結合部位に競合的に結合することによってEGFR活性を阻害するが、EGFR遺伝子における追加の変異、例えば、T790M変異は、エルロチニブ及びゲフィチニブのような薬物がそれほどよく結合しない変異体EGFRタンパク質を産生する。これらの変異は、そのような変異を担持するがん患者における薬物及び再発に対する耐性と関連しており、T790M変異体を標的とする第2世代EGFR阻害剤の開発につながった。

50

【0069】

更に、経路関連酵素MEKの阻害は、Er b Bファミリーメンバー、特にEGFRの増加した発現をもたらし、それはEr b Bファミリー阻害剤に対する適応及び獲得耐性をもたらし得る(Sun et al., (2014) Cell Reports 7: 86-93)。

【0070】

2. 汎Er b Bファミリー阻害剤

本発明の方法において使用される汎Er b Bファミリー阻害剤は、可逆的又は不可逆的Er b Bファミリー阻害剤であり得る。一実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤は、2つ以上のEr b Bファミリーメンバーの活性を阻害する。

【0071】

一実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤は、不可逆的阻害剤である。不可逆的な汎Er b Bファミリー阻害剤は、それぞれ、システイン797及びシステイン773のスルフィド基との共有結合を形成することによって、EGFR及びHER2の活性を阻害し、これは、細胞内触媒ドメインへのATPの結合を遮断する。したがって、これらの阻害剤は、例えば、EGFRエクソン19欠失/挿入、並びにL858R及びT790M耐性変異を有する細胞株に対して活性である。

【0072】

方法における使用のための例示的な不可逆的汎Er b Bファミリー阻害剤としては、アファチニブ((E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)、ダコミチニブ((2E)-N-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-キナゾリニル}-4-(1-ピペリジニル)-2-ブテンアミド)、カネルチニブ(N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド、ポジオチニブ(1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-プロパ-2-エン-1-オン)、AV 412(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチン-1-イル]-6-キナゾリニル]-2-プロペンアミド)、PF 6274484(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-キナゾリニル]-2-プロペンアミド)、及びHKI 357((2E)-N-[[4-[[[(3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]アミノ-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)、及びそれらの薬学的に許容される塩又は薬学的組成物が挙げられる。一実施形態では、不可逆的汎Er b Bファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、不可逆的汎Er b Bファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。

【0073】

一実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤は、可逆的阻害剤である。例示的な可逆的汎EGFRファミリー阻害剤としては、エルロチニブ([6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-エチニル-フェニル)-アミン)、ゲフィチニブ(4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン、サピチニブ(2-(4-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセタミド)、バルリチニブ((R)-N4-(3-クロロ-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-N6-(4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン)、TAK-285(N-(2-(4-(3-クロロ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アミノ)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)エチル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド)、AEE 788((S)-6-(4-(4-エ

10

20

30

40

3

50

チルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - N - (1 - フェニルエチル) - 7 H -
 ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン)、タルロキソチニブ 3 - [N - [4 - (3 -
 プロモ - 4 - クロロフェニルアミノ)ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]
 カルバモイル] - N , N - ジメチル - N - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 5 -
 イルメチル) - 2 (E) - プロペン - 1 - アミニウム臭化物)、BMS 599
 626 ((3 S) - 3 - モルホリニルメチル - [4 - [[1 - [(3 - フルオロフェニル)
 メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル]アミノ] - 5 - メチルピロロ [2 , 1 - f]
 [1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イル] - カルバメート二塩酸塩)、及びGW 583
 340 HCl (N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル)メトキシ]フェニル] - 6 - [2 - [[2 - (メチル
 スルホニル)エチル]アミノ]メチル] - 4 - チアゾリル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩)、及びそれらの薬学的に許容される塩又は薬
 学的組成物が挙げられる。一実施形態では、可逆的汎Er b Bファミリー阻害剤は、サピ
 チニブである。一実施形態では、可逆的汎Er b Bファミリー阻害剤は、タルロキソチニ
 ブである。

【0074】

一実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤は、EGFR阻害剤及びHER2阻害剤
 の組み合わせであり、EGFR阻害剤及びHER2阻害剤は、AG 1478 HCl (N - (3 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリナニン塩酸塩)、AG
 494 (E) - 2 - シアノ - 3 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - フェニル - 2
 - プロペンアミド、AG 555 (E) - 2 - シアノ - 3 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェ
 ニル) - N - (3 - フェニルプロピル) - 2 - プロペンアミド、AG 556 (E) - 2
 - シアノ - 3 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (4 - フェニルブチル) - 2 -
 プロペンアミド、AG 825 (E) - 3 - [3 - [2 - ベンゾチアゾリチオ)メチル]
 - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル] - 2 - シアノ - 2 - プロペンアミド、CP
 724714 (2 - メトキシ - N - [(2 E) - 3 - [4 - [[3 - メチル - 4 - [(6
 - メチル - 3 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ] - 6 - キナゾリニル] - 2 - プ
 ロペン - 1 - イル]アセトアミド、BIBU 1361ジHCl (N - (3 - クロロ - 4
 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル]
 - ピリミド [5 , 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン二塩酸塩)、BIBU 1382 (N
 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N² - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル)
 - ピリミド [5 , 4 - d]ピリミジン - 2 , 8 - ジアミン二塩酸塩)、JNJ 2887
 1063 HCl (5 E - 4 - アミノ - 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロフェニル
 アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサリデヒドN - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)
 オキシム塩酸塩)、PD 153035 (4 - [(3 - プロモフェニル)アミノ] - 6 ,
 7 - ジメトキシキナゾリン塩酸塩)、PD 158780 (N⁴ - (3 - プロモフェニル)
) - N⁶ - メチル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン)、及びそれら
 の薬学的に許容される塩又は薬学的組成物のうちの2つの組み合わせである。

【0075】

野生型及び変異体Er b Bファミリーメンバーを標的とする可逆的及び不可逆的汎Er
 b Bファミリー阻害剤を製造するための方法は、当業者に周知であり、汎Er b Bファミ
 リー阻害剤は、研究又はヒト使用の両方に好適な形態で、多種多様な商業的供給業者から
 入手され得る。加えて、本明細書に開示される組成物及び方法における使用に好適な可逆
 的及び不可逆的汎Er b Bファミリー阻害剤、及びそのような阻害剤を調製するための方
 法は、米国特許出願公開第2018/0050993号、同第2018/0016268
 号、同第2018/0008607号、同第2017/0362204号、同第2017
 /0362203号、同第2017/0355683号、同第2017/0342055
 号、同第2017/0267671号、同第2017/0183330号、同第2017
 /0174697号、2017/0008856、同第2016/0375148号、同
 第2016/0332994号、同第2016/0257682号、同第2016/02
 44469号、同第2016/0137610号、同第2016/0102076号、同

第2016/0016948号、同第2015/0284340号、同第2015/0274678号、同第2015/0250778号、同第2015/0246047号、同第2015/0126508号、同第2015/0025055号、同第2014/0221403号、同第2014/0178412号、同第2014/0161722号、同第2014/0155606号、同第2014/0038981号、同第2014/0038940号、同第2014/0005391号、同第2013/0296348号、同第2013/0209461号、同第2013/0137709号、同第2012/0316135L号、同2012/0094999号、同第2011/0295004号、同第2011/0033453号、同第2010/0196365号、同第2010/0143295号、同第2010/0120678号、同第2010/0034689号、同第2009/0209758号、同第2009/0111772号、同第2009/0029968号、同第2008/0194578号、同第2008/0139590号、同第2000/125448号、同第2008/0051395号、同第2007/0232607号、同第2006/0235046号、及び同第2004/0023957号に開示される。

10

【0076】

一実施形態では、汎ErbBファミリー阻害剤は、抗EGFR抗体、抗HER2抗体、若しくは抗EGFR抗体及び抗HER2抗体の組み合わせ、又はそれらの薬学的組成物である。EGFR及び/又はHER-2を標的とする、モノクローナル抗体、抗体薬物コンジュゲート、及び二重特異性抗体を含む、抗体は、周知であり、いくつかの抗体は、研究及びヒト臨床使用のために市販されている。

20

【0077】

ヒト臨床使用について承認された例示的な抗EGFRモノクローナル抗体としては、ネシツムマブ(Elililly)、パニツムマブ(Amgen)、及びセツキシマブ(Imclone)が挙げられるが、これらに限定されない。方法における使用に適した他の抗EGFR抗体としては、EP384、H11、11.6、225、及び199.12(ThermoFisher)、GT133(GeneTex)、並びに米国特許出願公開第2008/0274114号、同第2010/0166755号、同第2010/0117110号、同第2012/0034211号、同第2012/0308576号、同第2013/0273033号、同第2013/0344093号、同第2014/0286969号、同第2015/0337042号、同第2017/0218073号、同第2017/0267765号、同第2018/0036405号、同第2018/0066066号、同第2018/0094062号、同第2018/0155433号、同第2018/0306049号、同第2018/0362443号、同第2019/0040143号、同第2019/0151328号、同第2019/0194347号、同第2019/0194350号、同第2019/0209704号、同第2019/0216924号、及び同第2019/0263930号に開示されるものが挙げられる。

30

【0078】

一実施形態では、抗EGFRモノクローナル抗体は、セツキシマブである。

40

【0079】

ヒト臨床使用について承認された例示的な抗HER-2モノクローナル抗体としては、ペルツズマブ(Roche)、トラスツズマブ(Roche)、及びトラスツズマブエムタンシン(Roche)が挙げられるが、これらに限定されない。方法における使用に適した他の抗Her2抗体、抗体薬物コンジュゲート、及び二重特異性抗体としては、米国特許出願公開第2003/0228663号、同第2006/0018899号、同第2009/0187007号、同第2009/0285837号、同第2011/0159014号、同第2011/0177095号、同第2011/0313137号、同第2012/0309942号、同第2015/0166664号、同第2015/0352225号、同第2016/0051695号、同第2016/0096893号、同第2

50

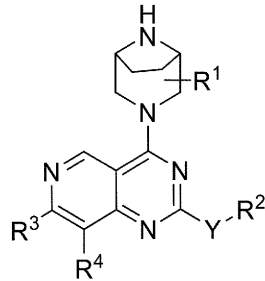
018/0022816号、同第2018/0022820号、同第2018/0057608号、同第2018/0118837号、同第2018/0258173号、同第2019/0177428号、及び同第2019/0248918号に開示されるものが挙げられる。

【0080】

3. KRas G12D阻害剤

一実施形態では、方法において使用されるKRas G12D阻害剤は、式(I)：

【化2】



式(I)

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、

20

R¹は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3シアノアルキル、C1～C3ヒドロキシアルキル、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂、又は5～6員ヘテロアリアルであり、

Yは、結合、O、又はNR⁵であり、

R²は、水素、-N(R⁵)₂、ヘテロシクリル、C1～C6アルキル、-L-ヘテロシクリル、-L-アリアル、-L-ヘテロアリアル、-L-シクロアルキル、-L-N(R⁵)₂、-L-NHC(=NH)NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1～C6ハロアルキル、-L-OR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-アリアル、-L-COOH、又は-LC(=O)OC1～C6アルキルであり、-L-NR⁵C(O)-アリアルのヘテロシクリル及びアリアル部分、並びに-L-ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分、並びに-L-シクロアルキルのシクロアルキル部分は、1つ以上のR⁶で任意に置換され得、-L-アリアル及び-L-ヘテロアリアルのアリアル又はヘテロアリアルは、1つ以上のR⁷で任意に置換され得、

30

各Lは、独立して、ヒドロキシ、C1～C4ヒドロキシアルキル、又はヘテロアリアルで任意に置換されたC1～C4アルキレンであり、

R³は、アリアル又はヘテロアリアルであり、アリアル又はヘテロアリアルは、1つ以上のR⁸で任意に置換され、

R⁴は、水素、ハロゲン、又はC1～C3アルキルであり、

各R⁵は、独立して、水素又はC1～C3アルキルであり、

各R⁶は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C1～C3ヒドロキシアルキル、C1～C3アルキル、C1～C3ハロアルキル、C1～C3アルコキシ、シアノ、-Q-フェニル、-Q-フェニルSO₂F、-NHC(O)フェニル、-NHC(O)フェニルSO₂F、C1～C3アルキル置換ピラゾリル、アラC1～C3アルキル-、tert-ブチルジメチルシリルオキシCH₂-、-N(R⁵)₂、(C1～C3アルコキシ)C1～C3アルキル-、(C1～C3アルキル)C(=O)、オキソ、(C1～C3ハロアルキル)C(=O)-、-SO₂F、(C1～C3アルコキシ)C1～C3アルコキシ、-CH₂OC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)OC1～C6アルキル、-CH₂NHC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)C1～C6アルキル、-CH₂(ピラゾリル)、-CH₂NHSO₂C1～C6アルキル、-CH₂OC(O)ヘテロシクリル、-OC(O)N(R⁵)₂、-OC(O)NH(C1～C3アルキル)O(C1～C3アルキ

40

50

ル)、 $-OC(O)NH(C1\sim C3\text{アルキル})O(C1\sim C3\text{アルキル})$ フェニル($C1\sim C3\text{アルキル})N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1\sim C3\text{アルキル})O(C1\sim C3\text{アルキル})$ フェニル、又は $-OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-CH_2$ ヘテロシクリルであり、 $-NHC(O)$ フェニル又は $-OC(O)NH(C1\sim C3\text{アルキル})O(C1\sim C3\text{アルキル})$ フェニルのフェニルが、 $-C(O)H$ 又は OH で任意に置換されており、 $-CH_2$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、オキソで任意に置換されており、

Qは、結合又はOであり、

各 R^7 は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $HC(=O)-$ 、 $C1\sim C4$ アルキル、 $C1\sim C4$ アルコキシ、 $C1\sim C4$ ハロアルキル、 $C1\sim C4$ ヒドロキシアルキル、又は $-N(R^5)_2$ であり、

10

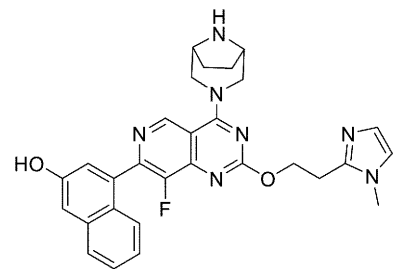
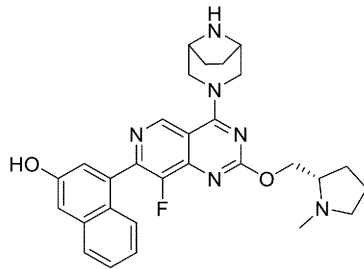
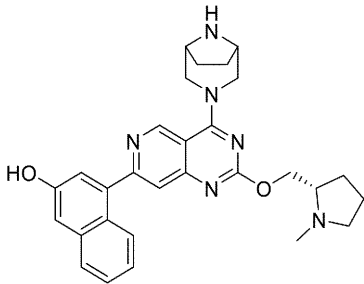
各 R^8 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C1\sim C4$ アルキル、 $-S-C1\sim C3$ アルキル、 $C2\sim C4$ アルケニル、 $C2\sim C4$ アルキニル、 $C2\sim C4$ ヒドロキシアルキニル、 $C1\sim C3$ シアノアルキル、トリアゾリル、 $C1\sim C3$ ハロアルキル、 $-O-C1\sim C3$ ハロアルキル、 $-S-C1\sim C3$ ハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C1\sim C3$ アルキル、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3\sim C4$ アルキニル(NR^5) $_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、ジューテロ $C2\sim C4$ アルキニル、($C1\sim C3$ アルコキシ)ハロ $C1\sim C3$ アルキル-、又は $C3\sim C6$ シクロアルキルであり、当該 $C3\sim C6$ シクロアルキルは、ハロゲン又は $C1\sim C3$ アルキルで任意に置換されている。

【0081】

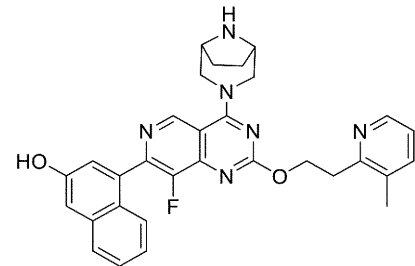
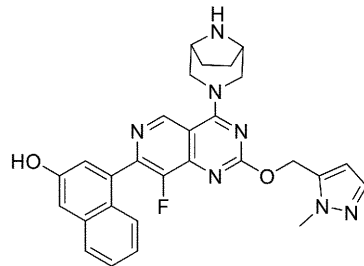
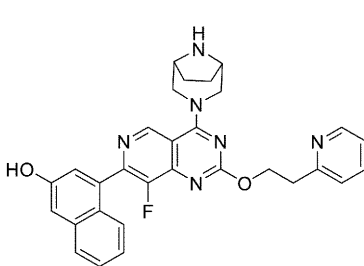
本明細書に開示される方法において有用な、式(I)のKRas G12D阻害剤化合物の非限定的な例は、以下の構造を含む、化合物番号1~458(WO2021/041671において付番される)、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、

20

【化3-1】

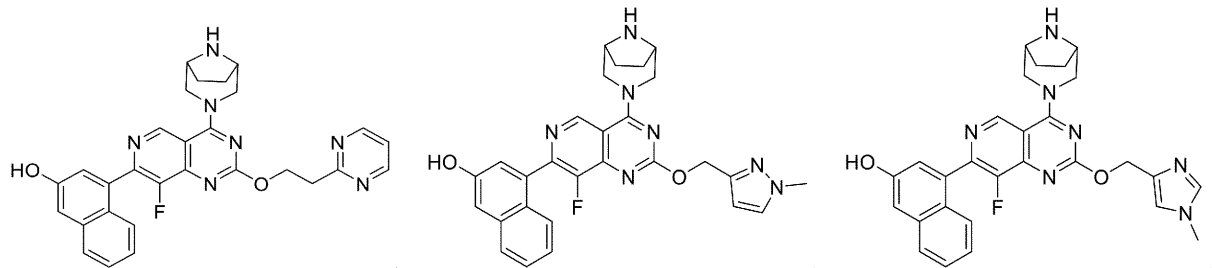


30

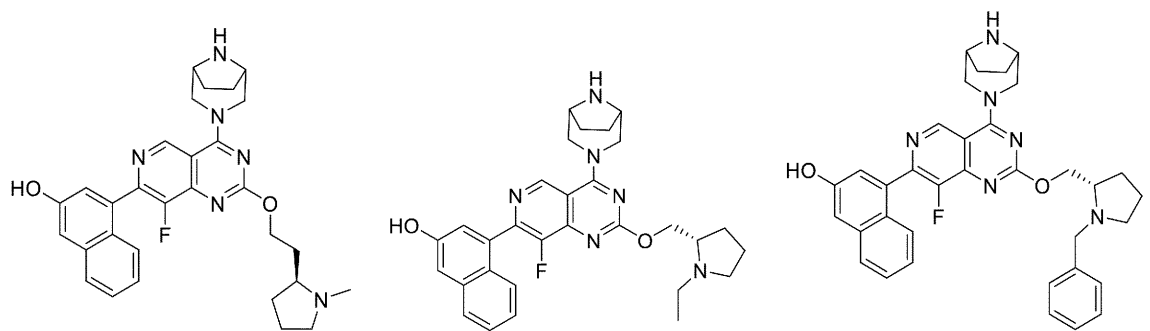


40

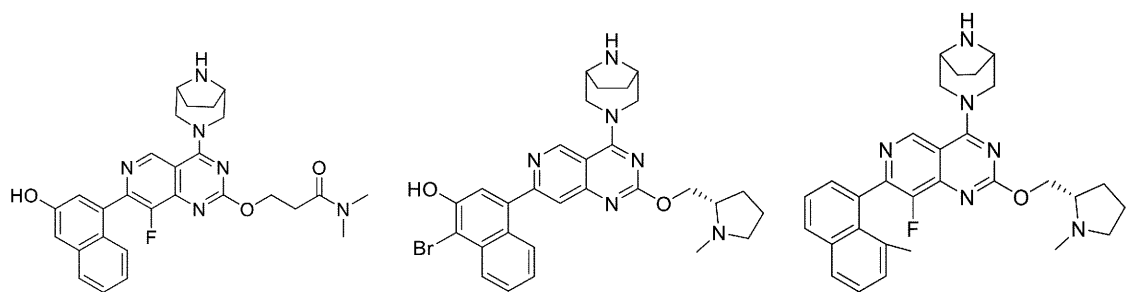
50



10



20

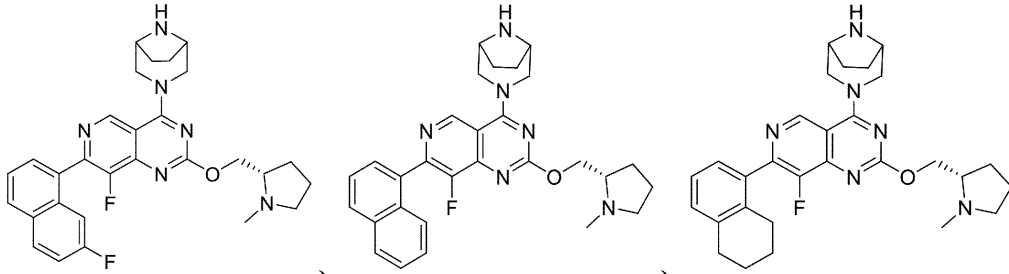
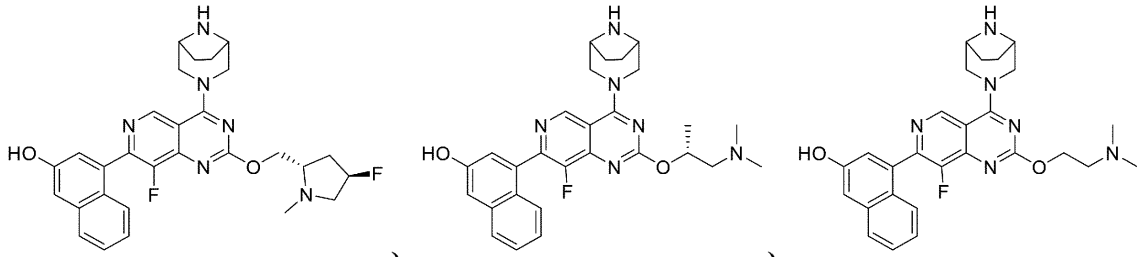


30

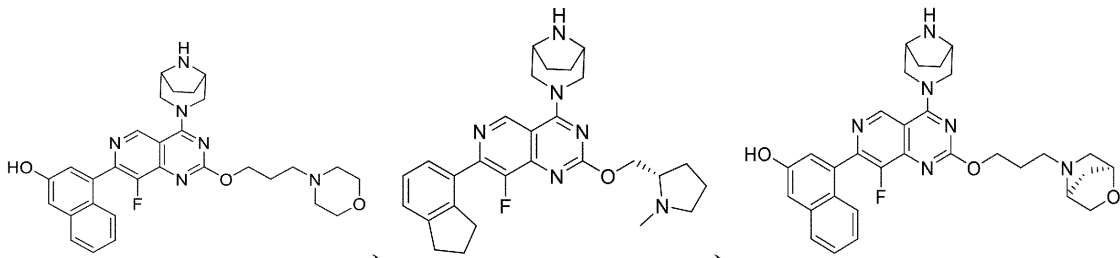
40

50

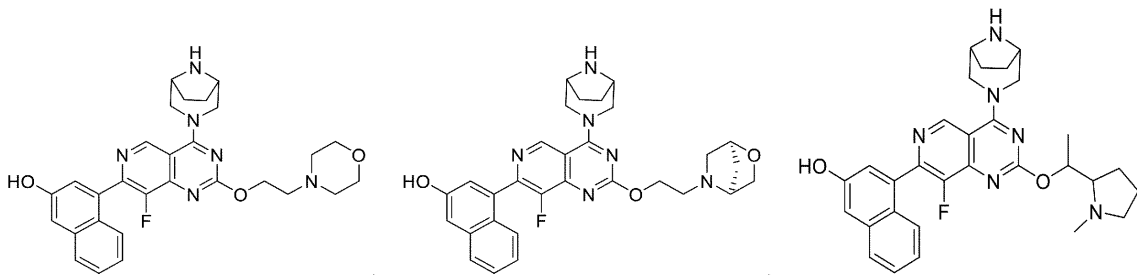
【化 3 - 2】



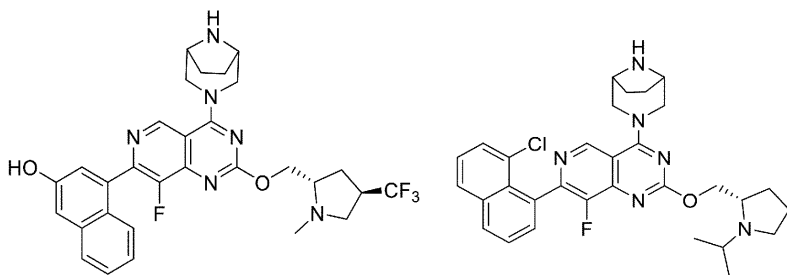
10



20



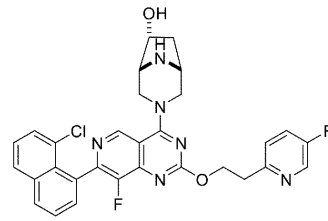
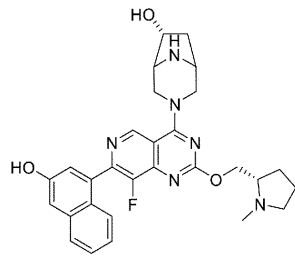
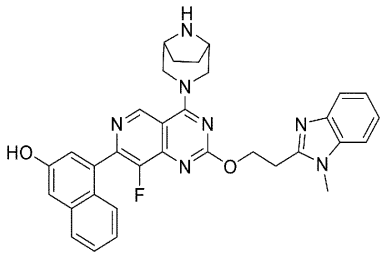
30



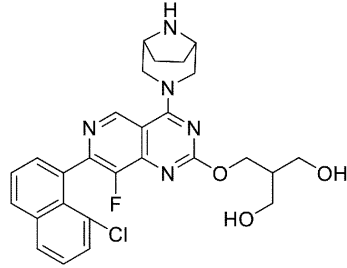
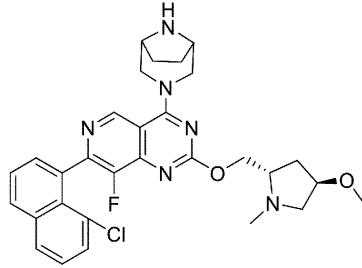
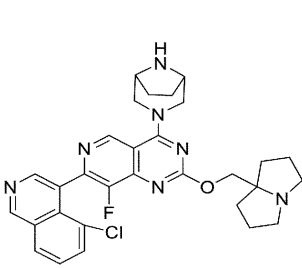
40

50

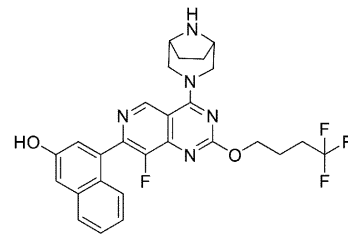
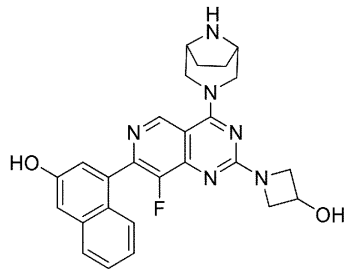
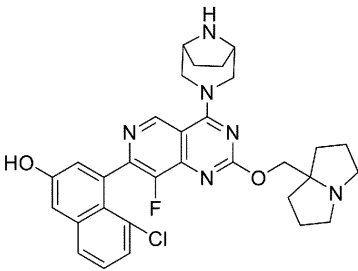
【化 3 - 3】



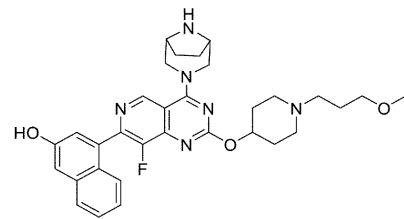
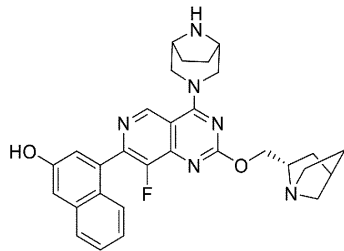
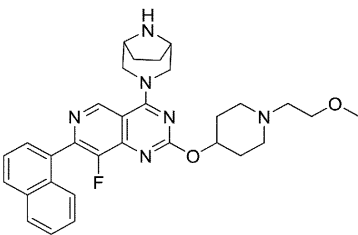
10



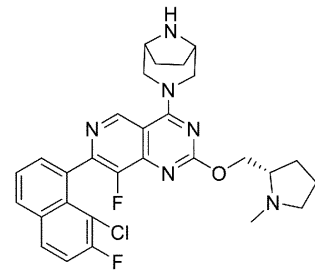
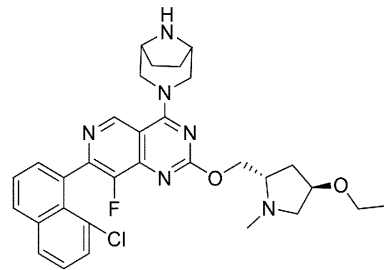
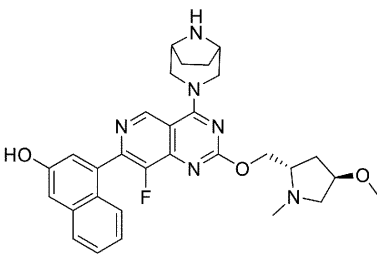
20



30

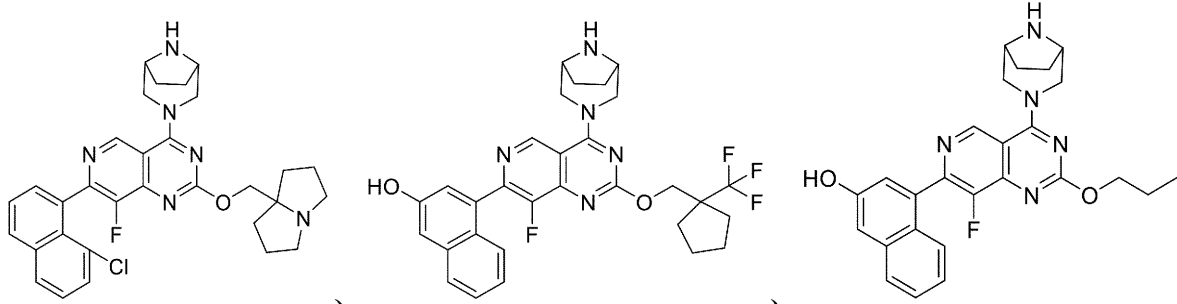


40

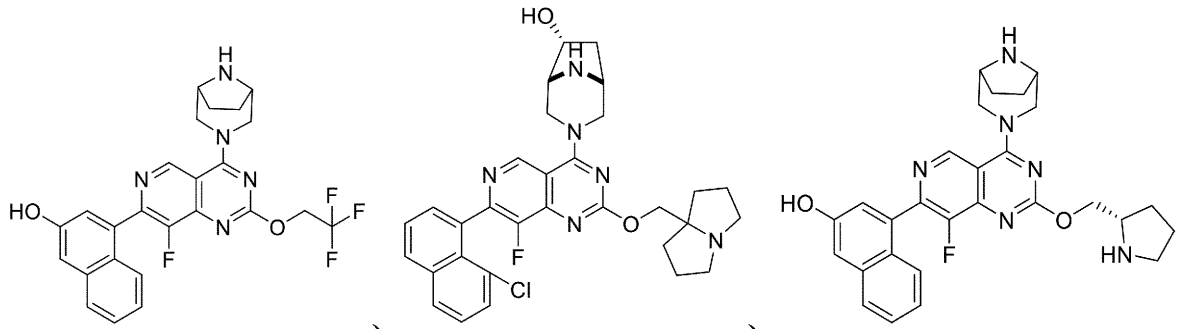


50

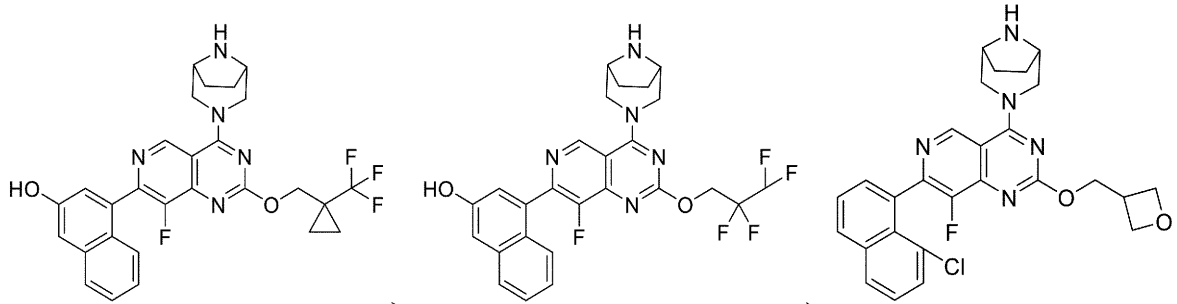
【化 3 - 4】



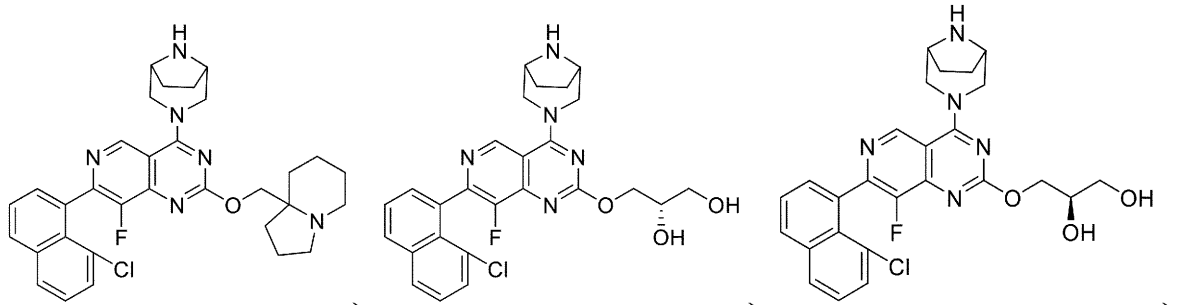
10



20



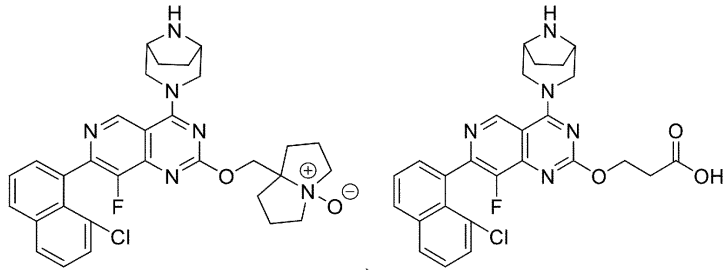
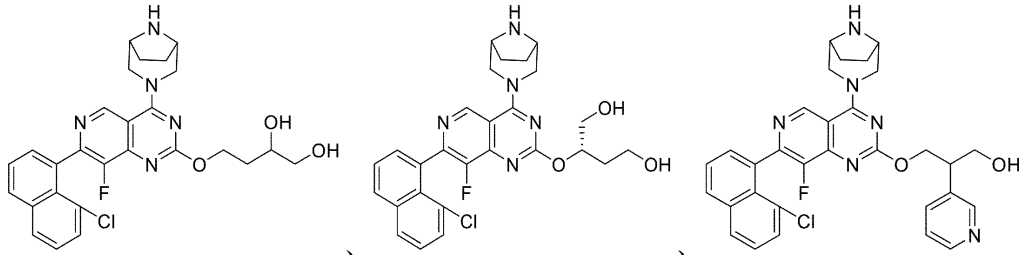
30



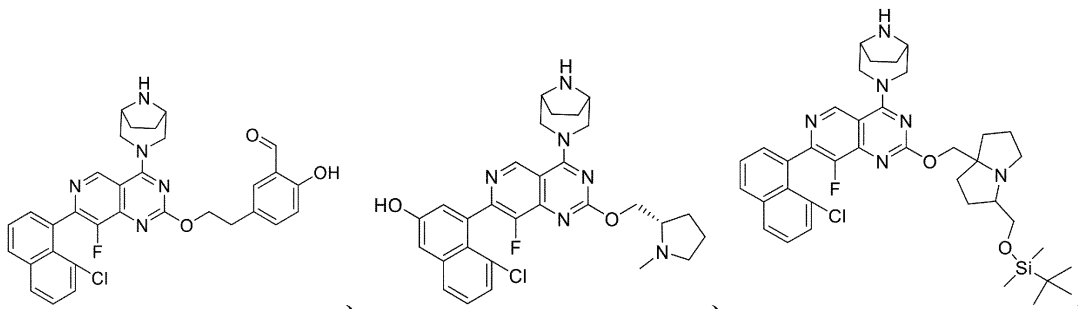
40

50

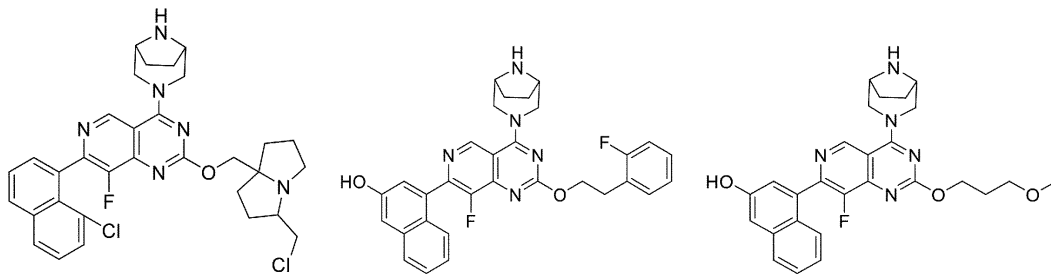
【化 3 - 5】



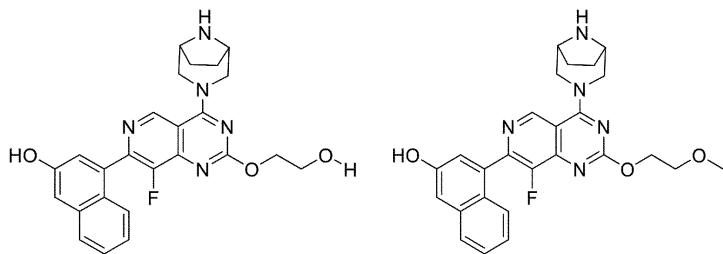
10



20



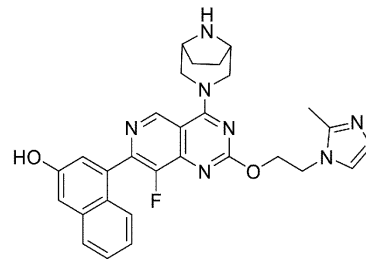
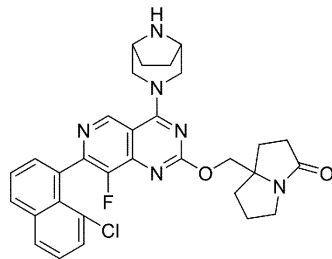
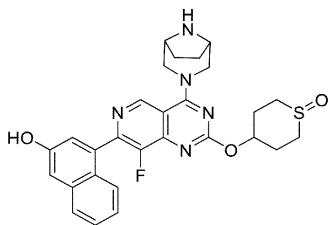
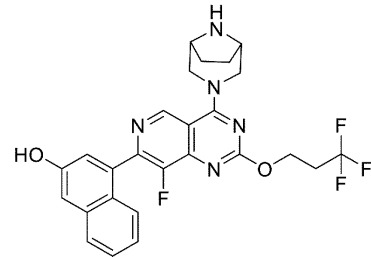
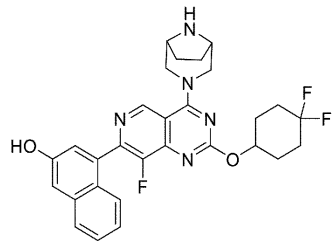
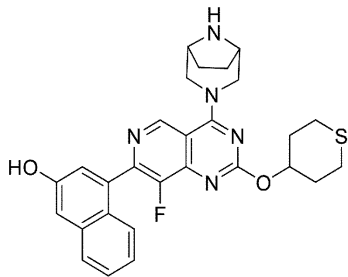
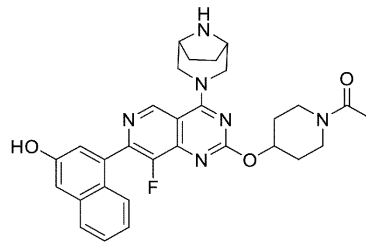
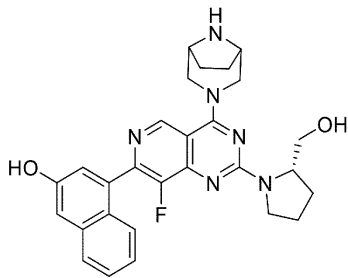
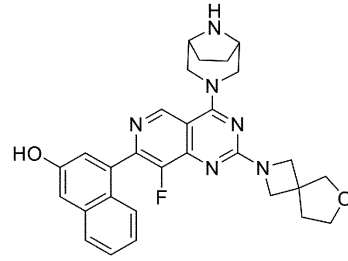
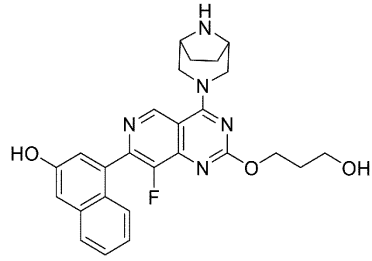
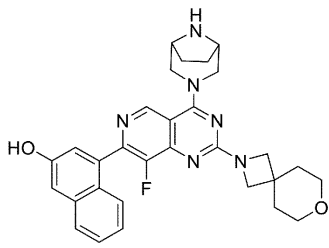
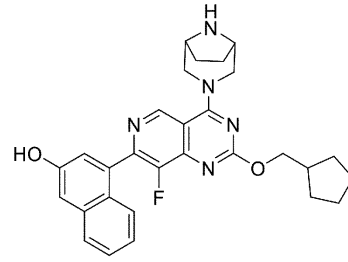
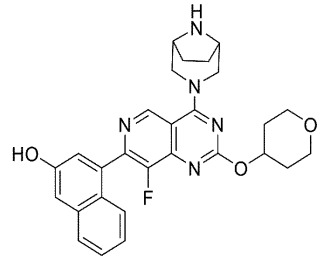
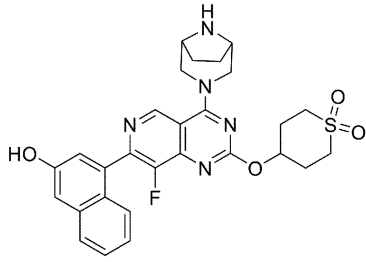
30



40

50

【化 3 - 6】



10

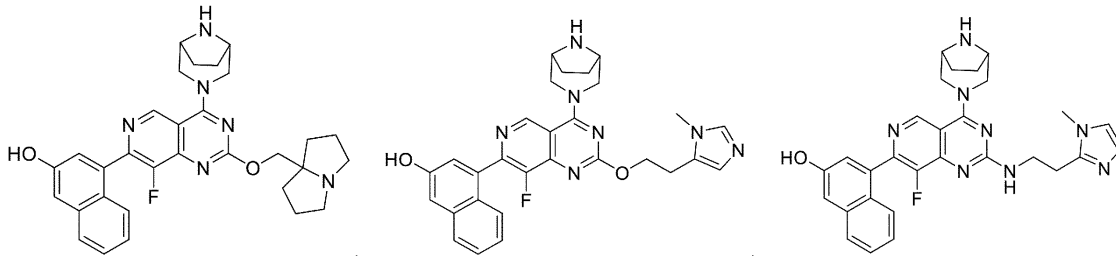
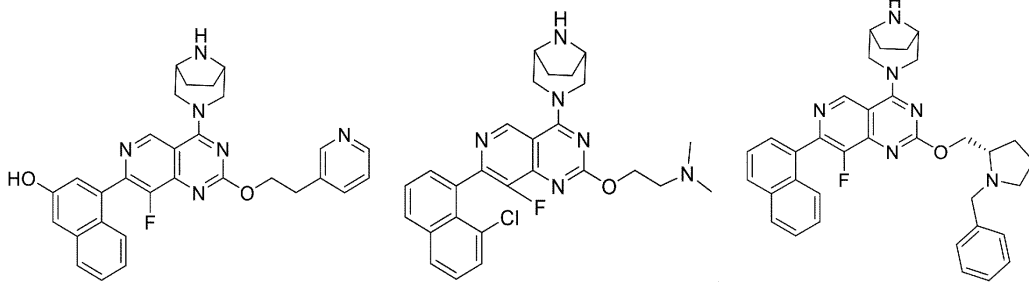
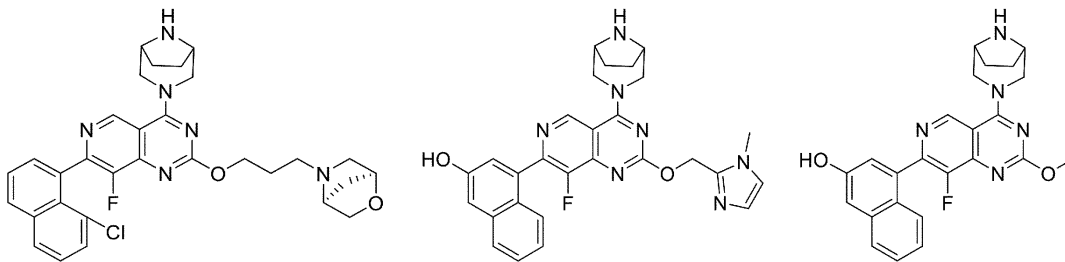
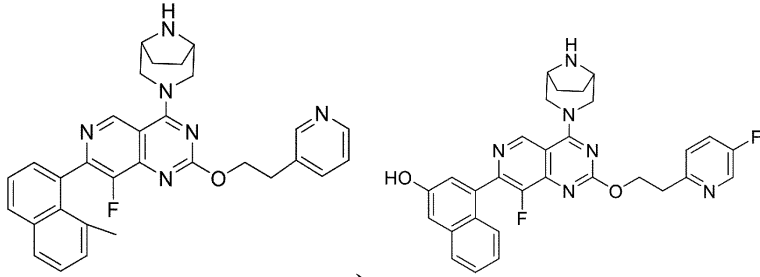
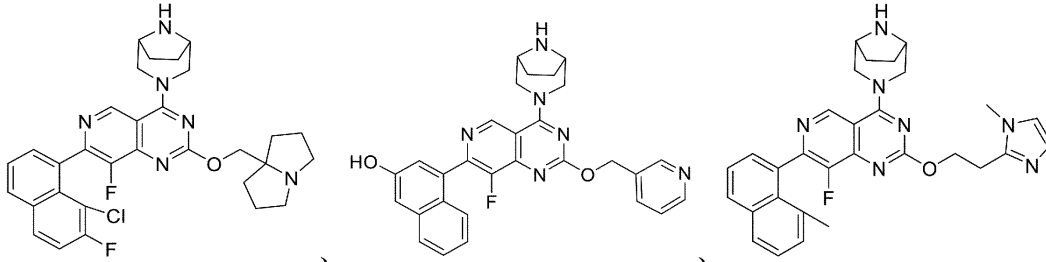
20

30

40

50

【化 3 - 8】



10

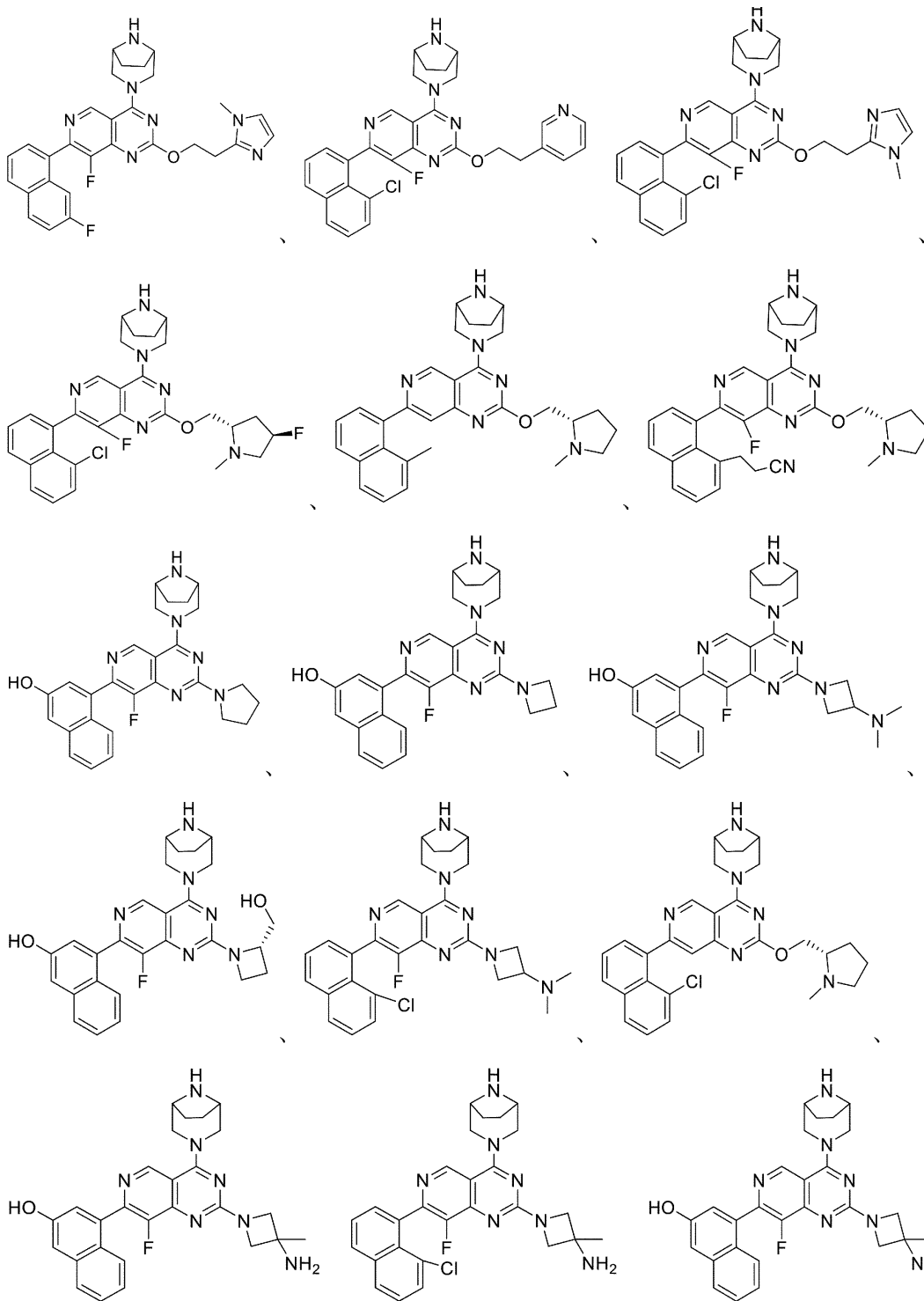
20

30

40

50

【化 3 - 9】



10

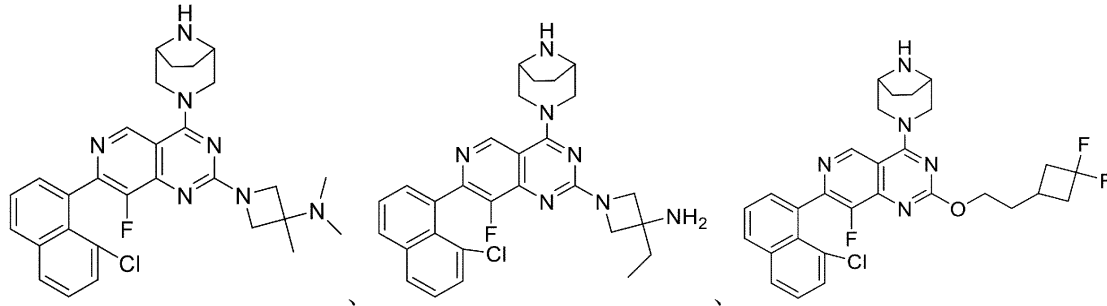
20

30

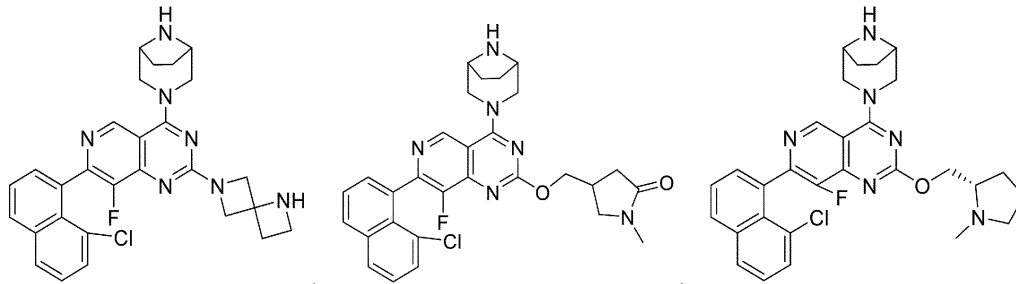
40

50

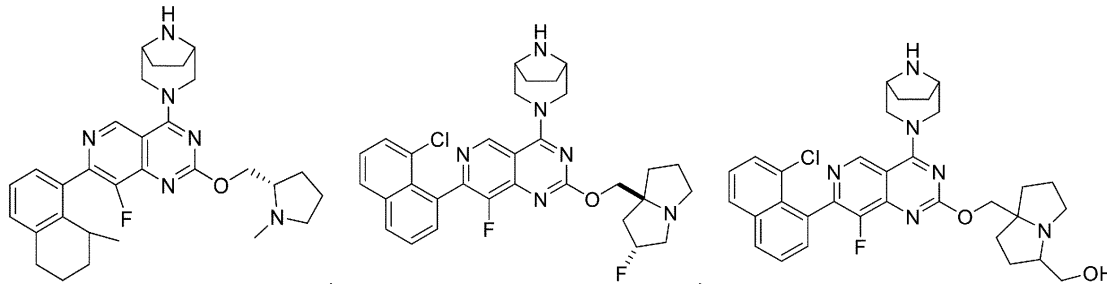
【化 3 - 1 0】



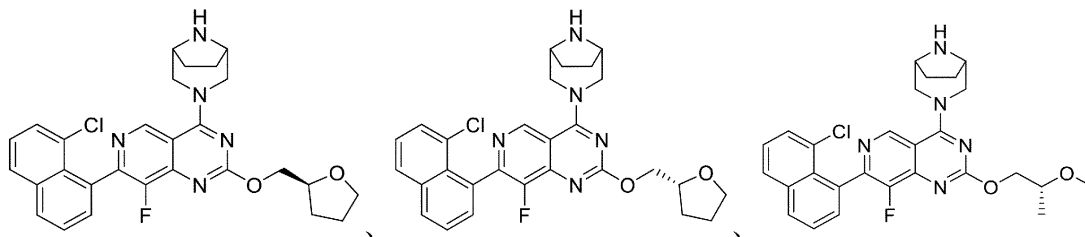
10



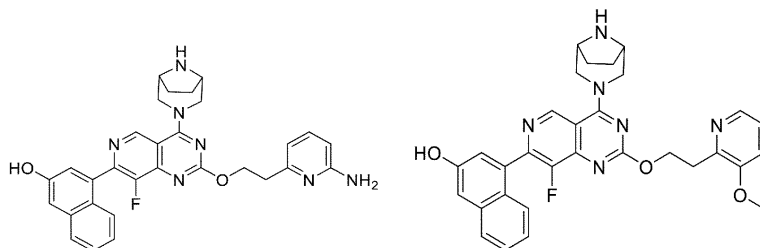
20



30

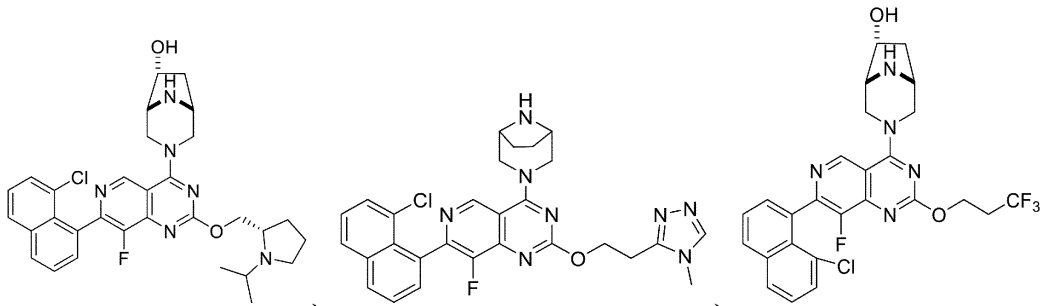
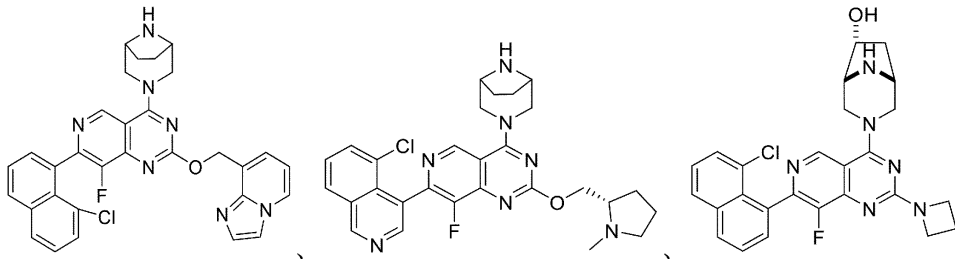
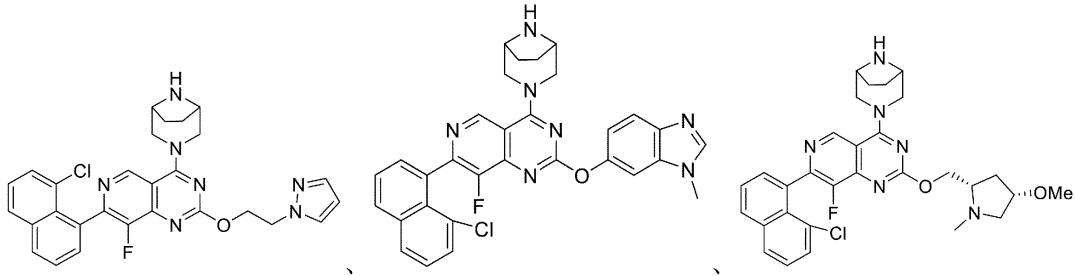
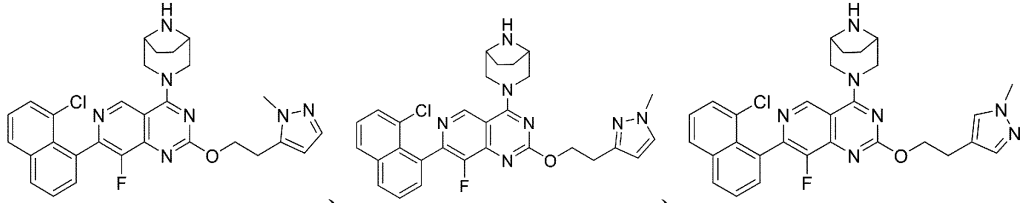
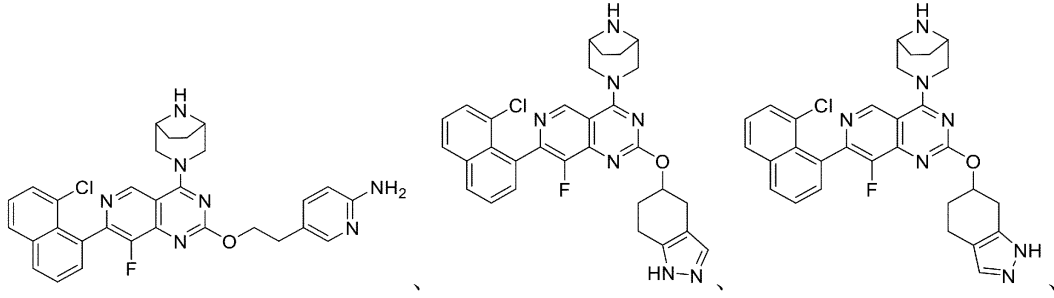


40



50

【化 3 - 1 1】



10

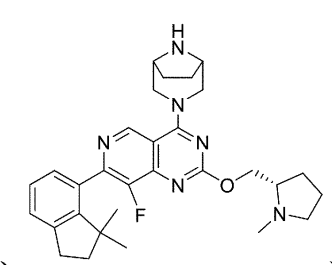
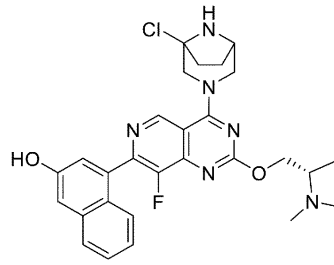
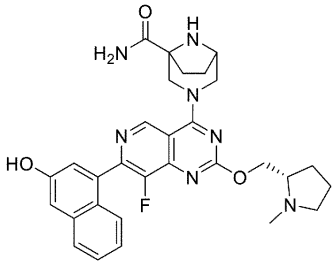
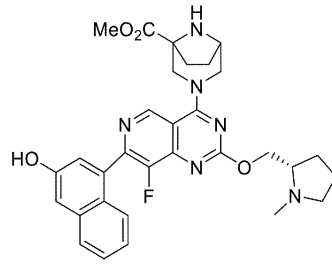
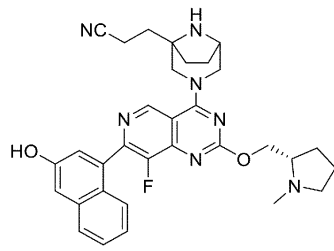
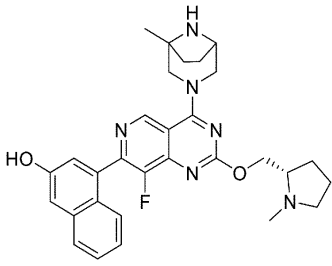
20

30

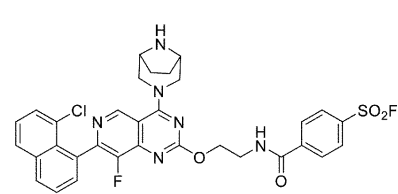
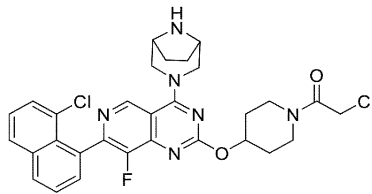
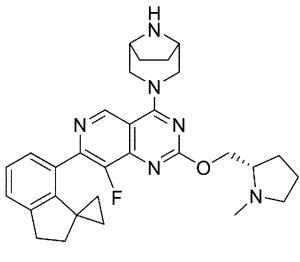
40

50

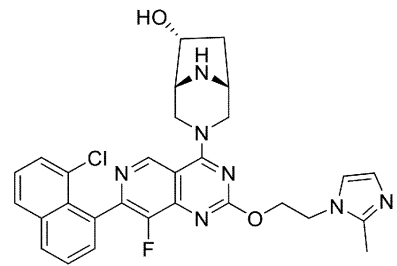
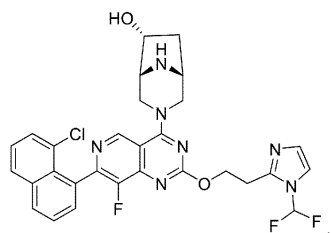
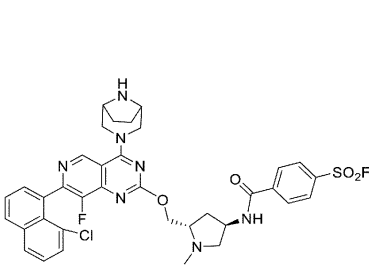
【化 3 - 1 2】



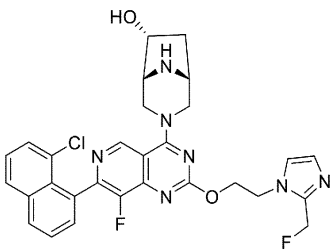
10



20



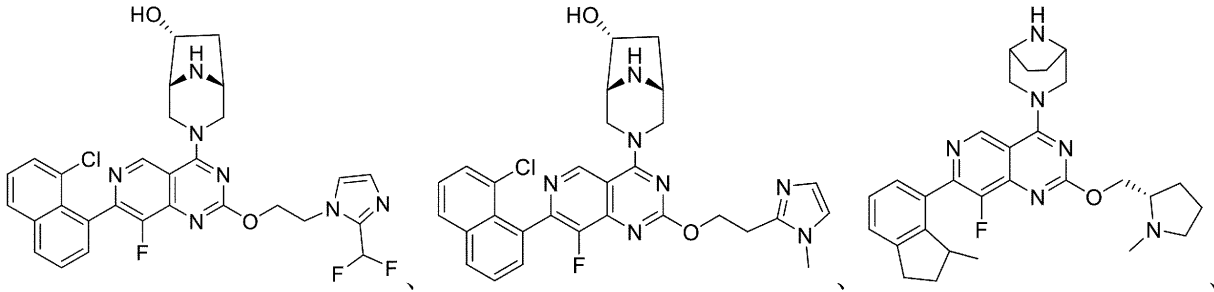
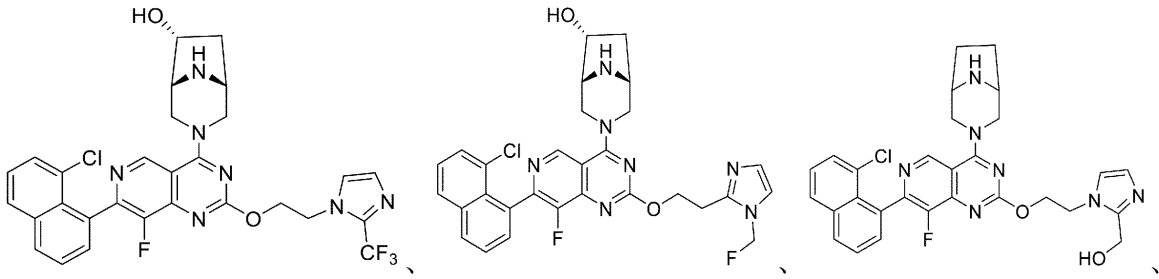
30



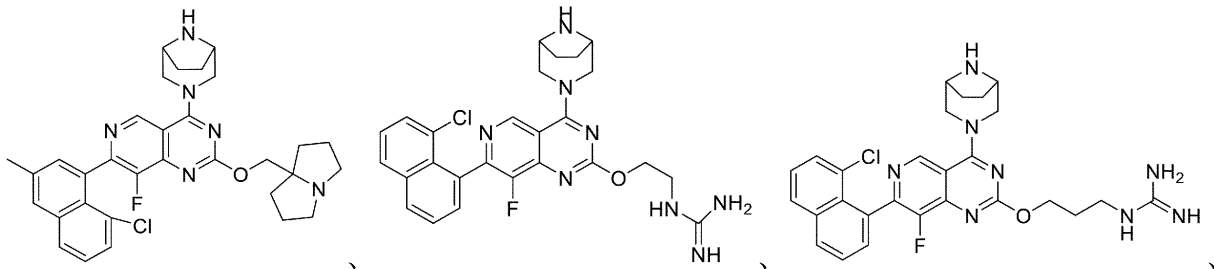
40

50

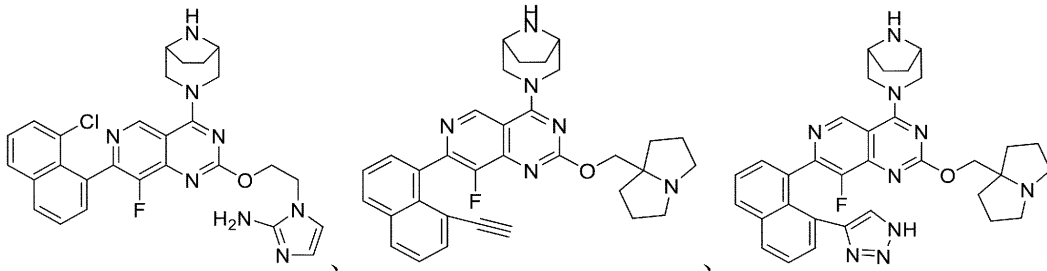
【化 3 - 1 3】



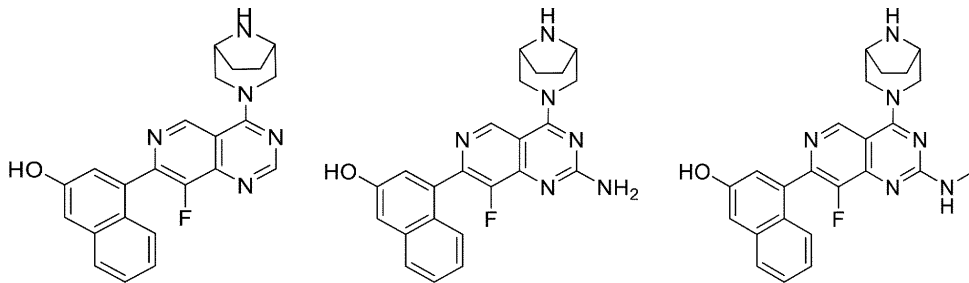
10



20

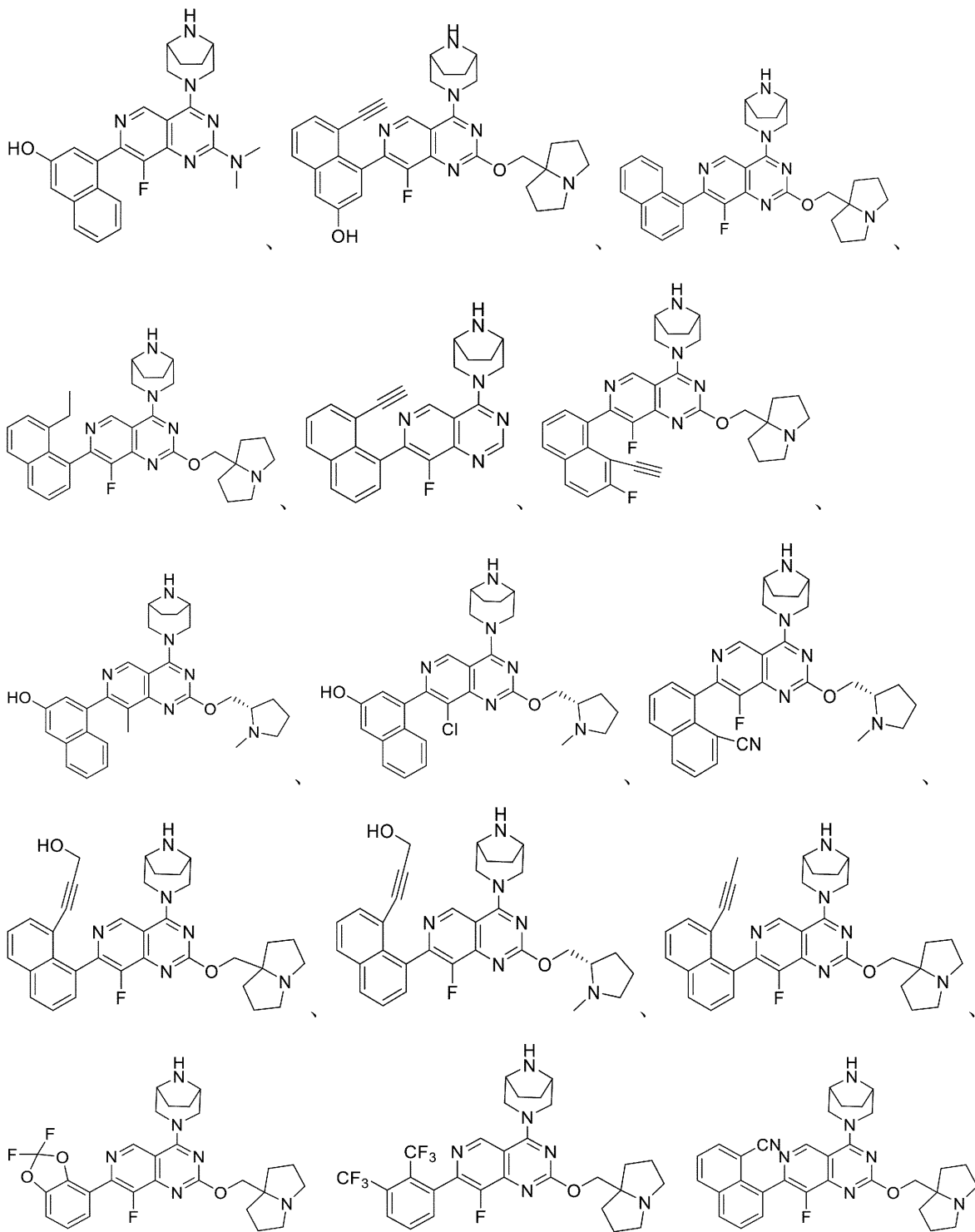


30



40

【化 3 - 1 4】



10

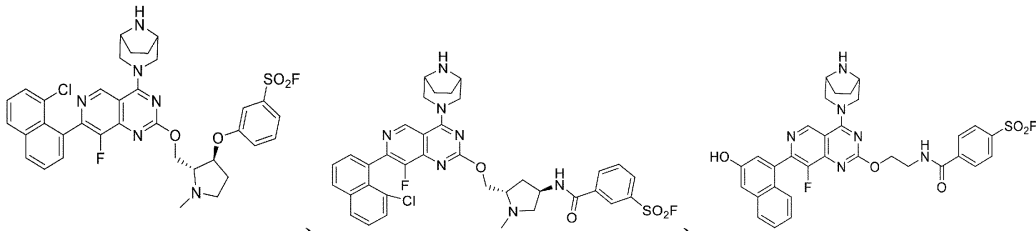
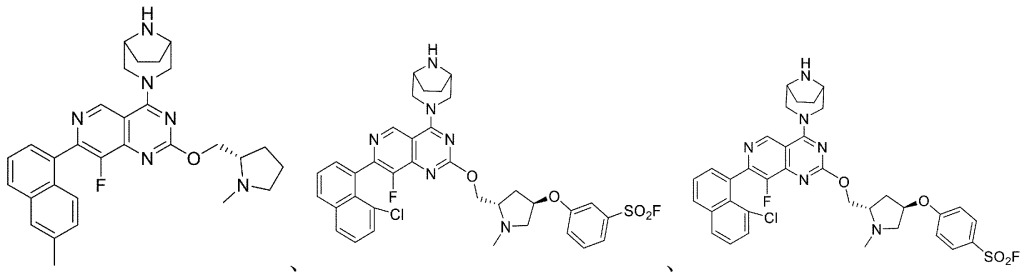
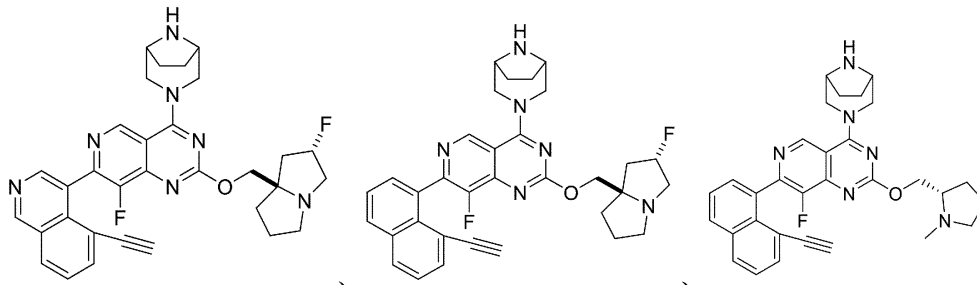
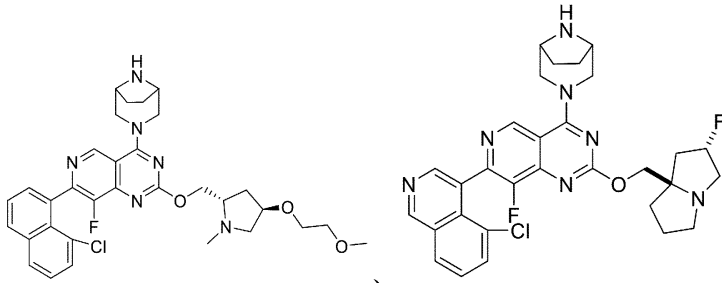
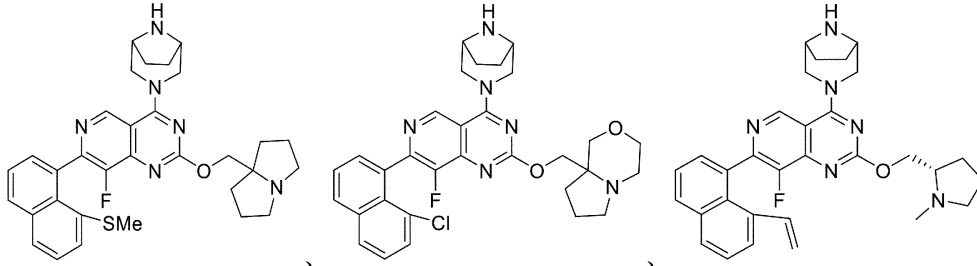
20

30

40

50

【化 3 - 1 5】



10

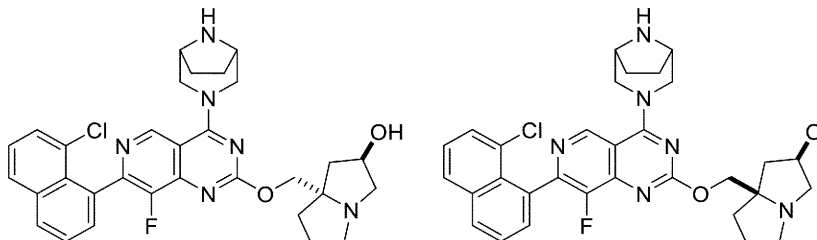
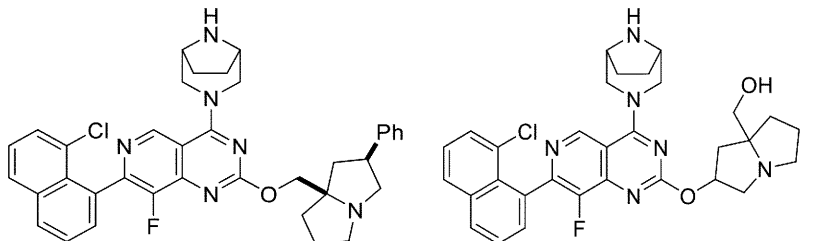
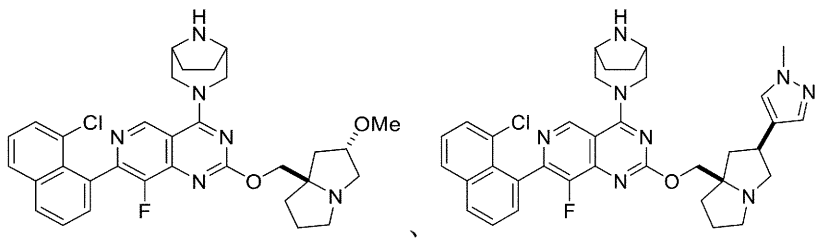
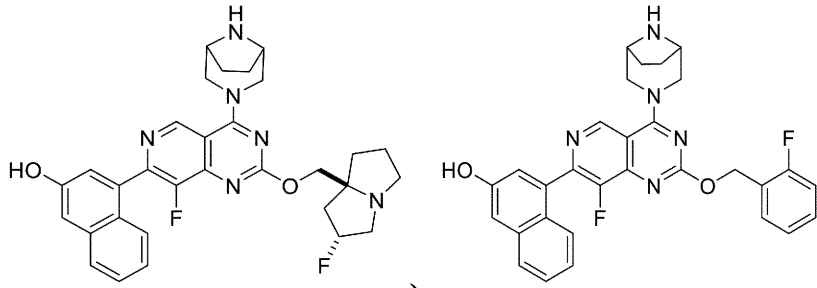
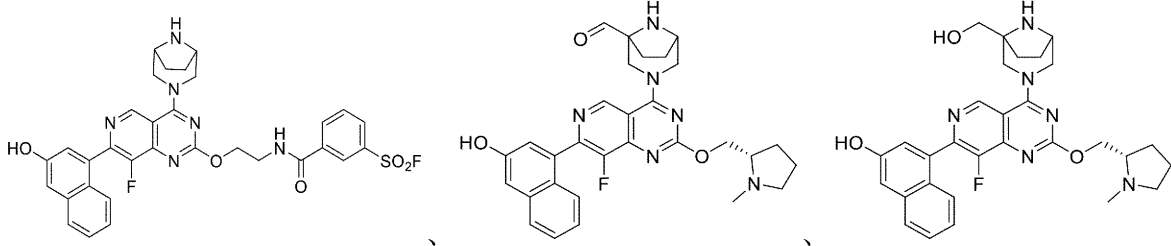
20

30

40

50

【化 3 - 1 6】



10

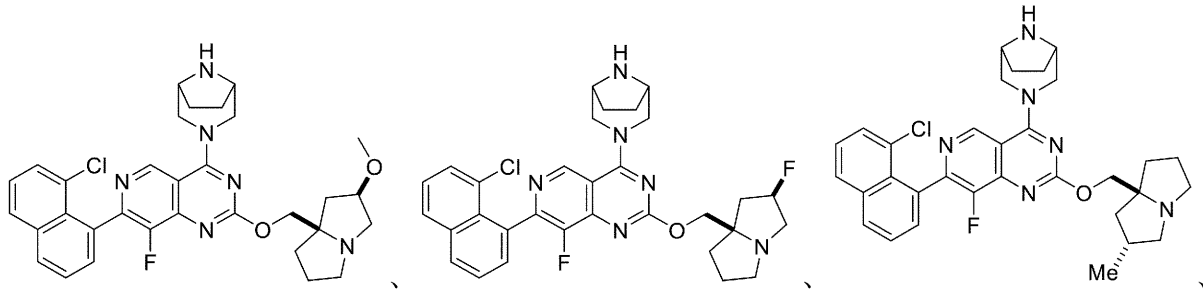
20

30

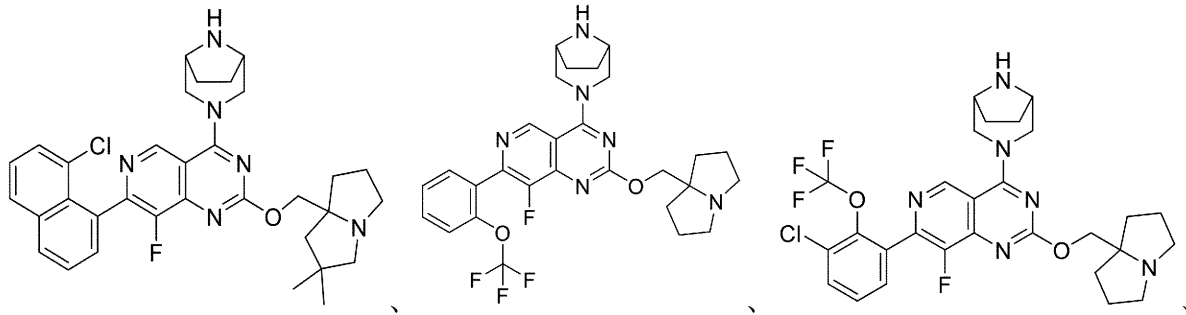
40

50

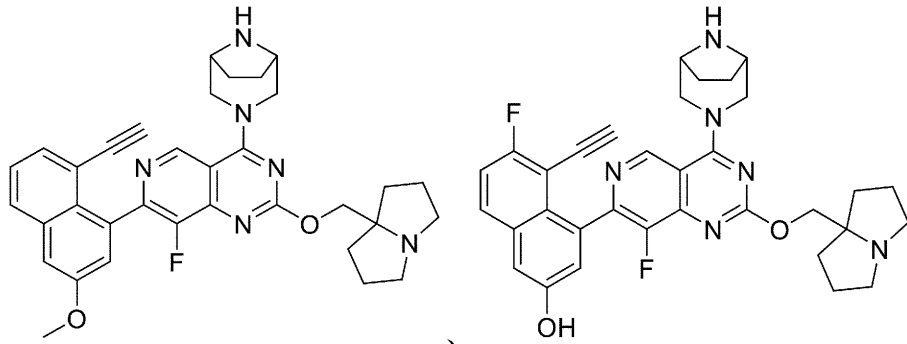
【化 3 - 1 7】



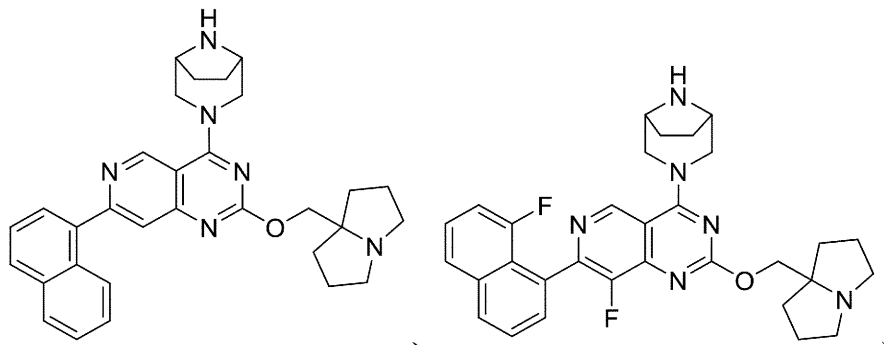
10



20



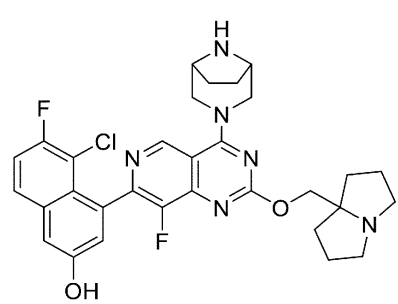
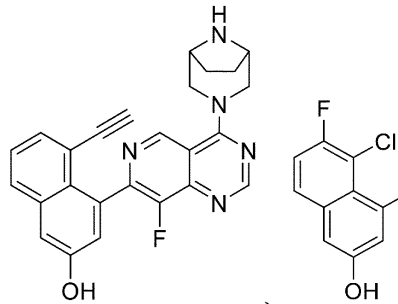
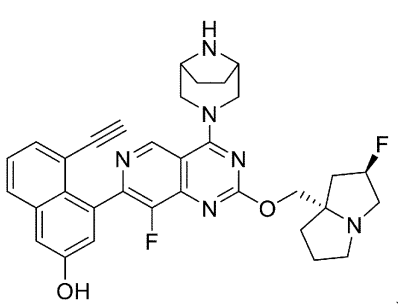
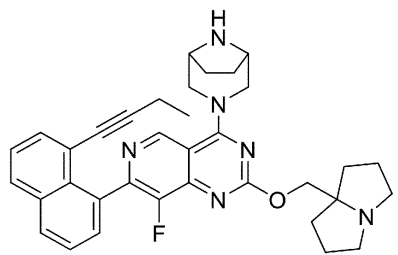
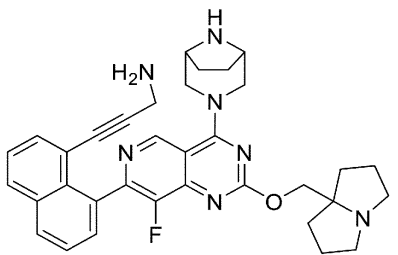
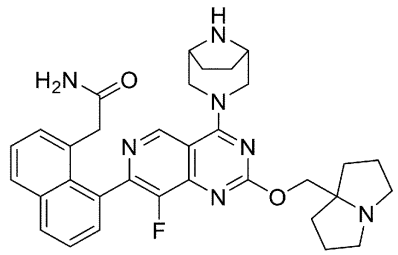
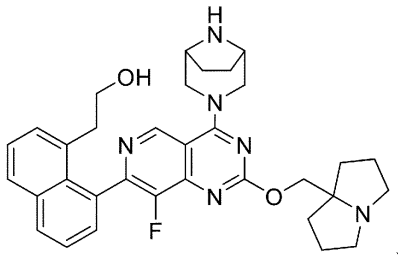
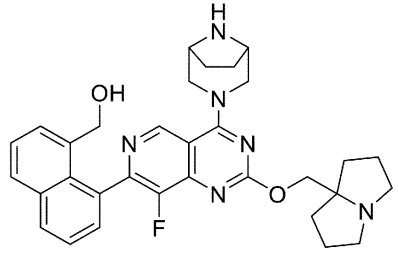
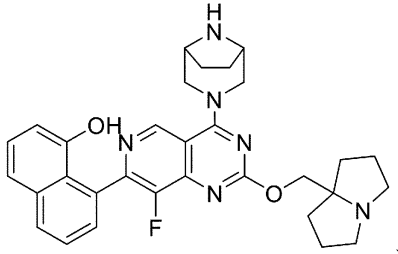
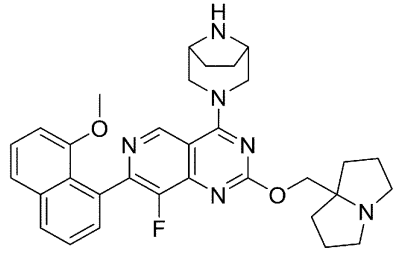
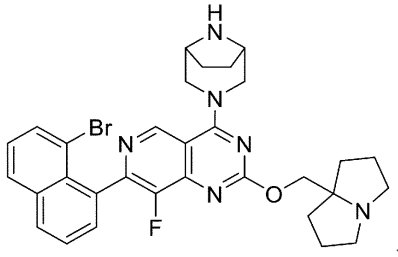
30



40

50

【化 3 - 1 8】



10

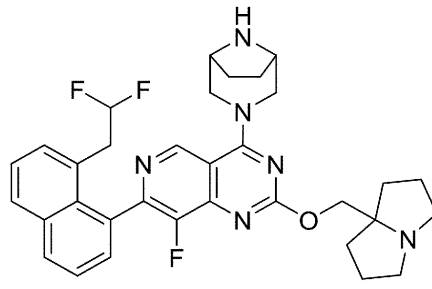
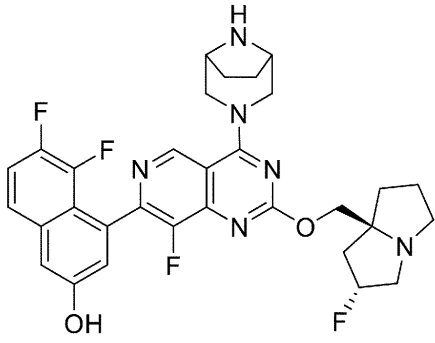
20

30

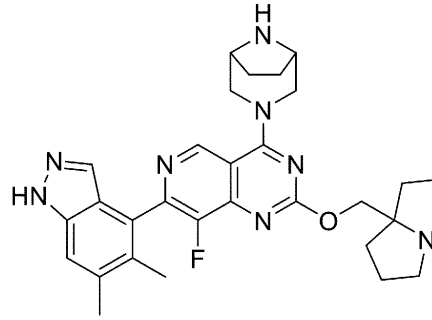
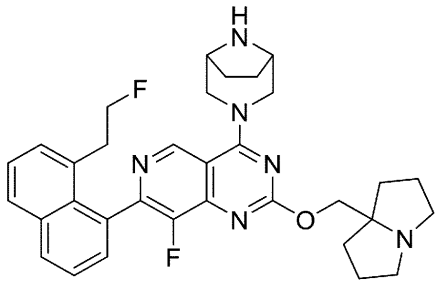
40

50

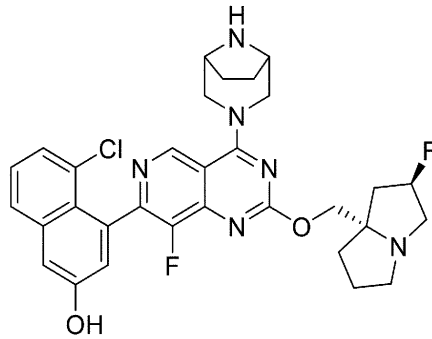
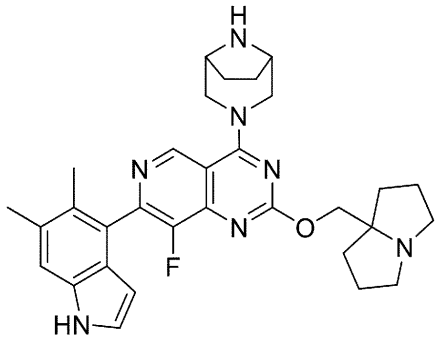
【化 3 - 1 9】



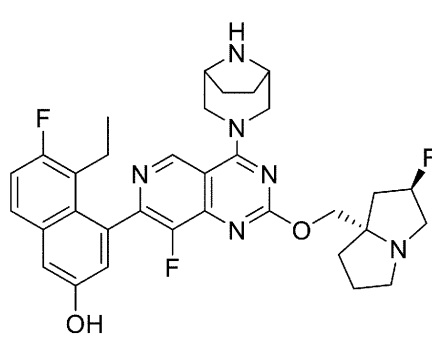
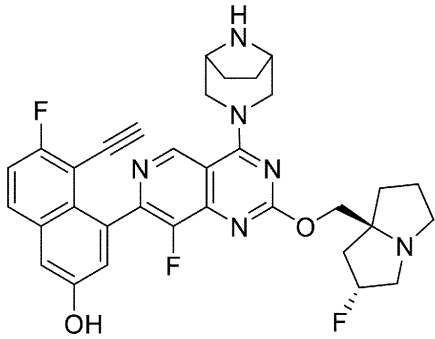
10



20

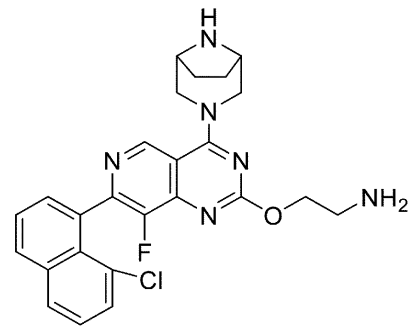
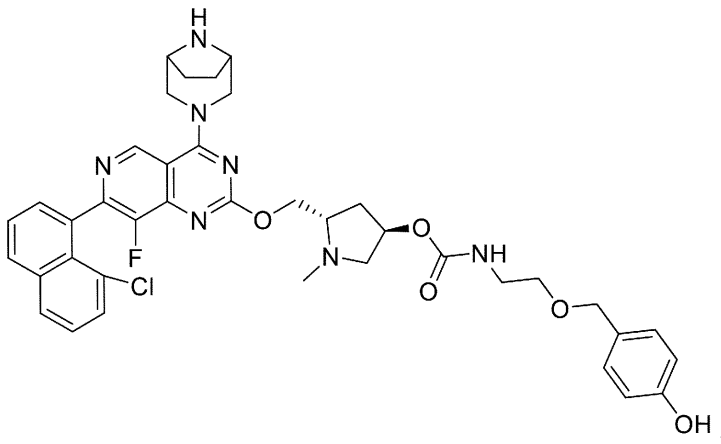
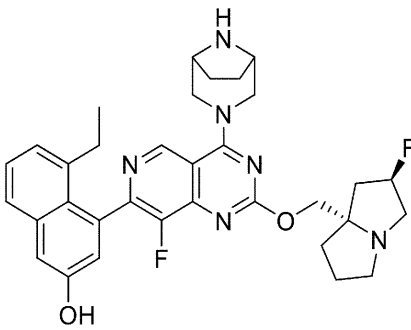
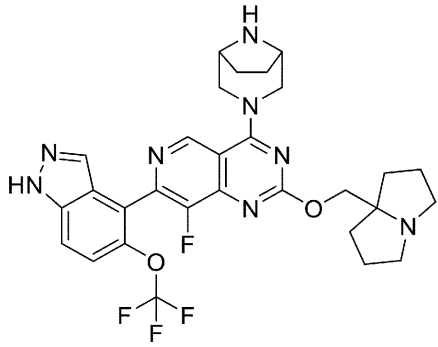
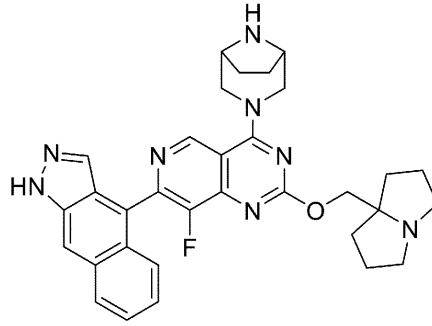
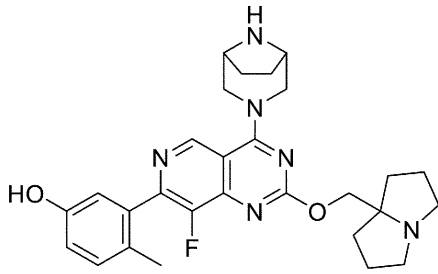
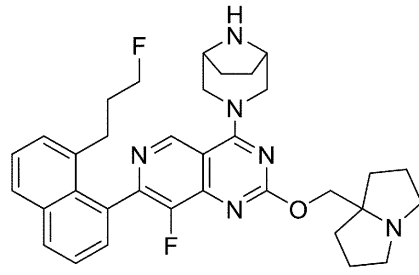
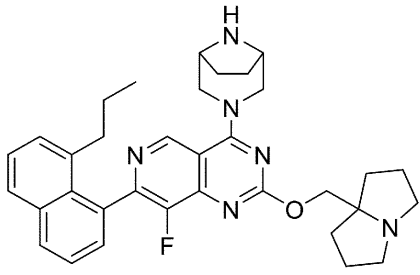


30



40

【化 3 - 2 0】



10

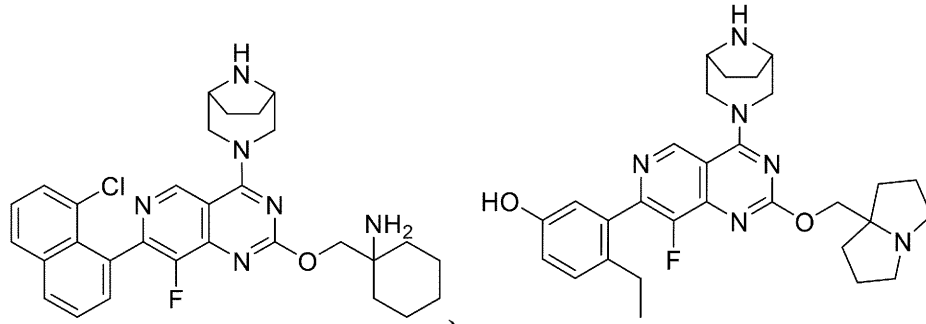
20

30

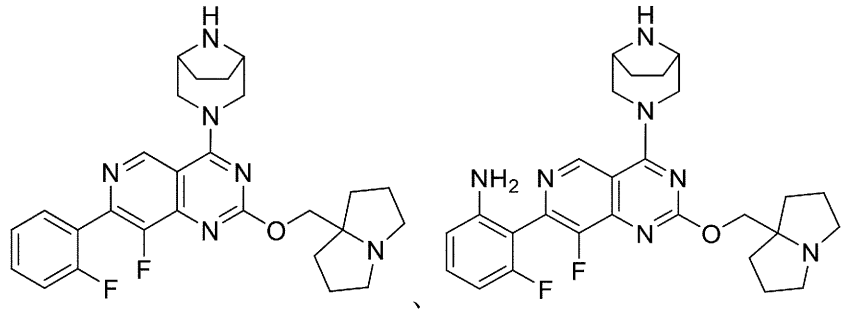
40

50

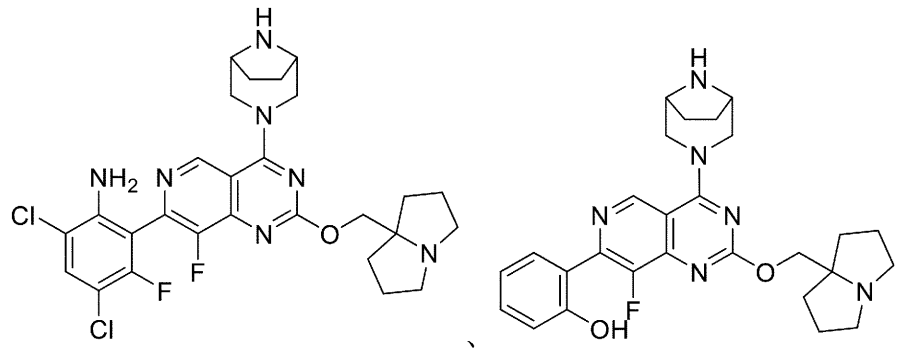
【化 3 - 2 1】



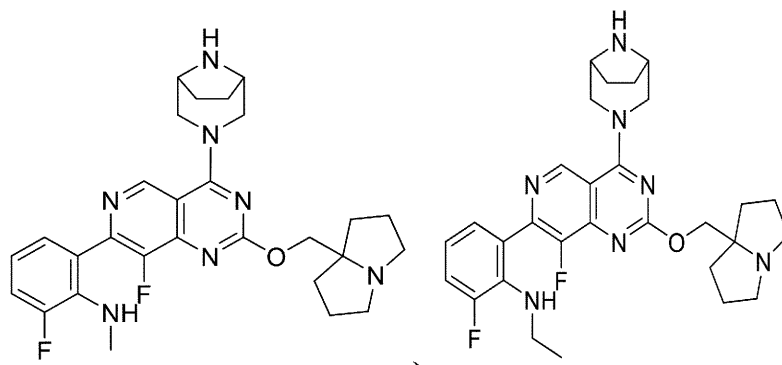
10



20



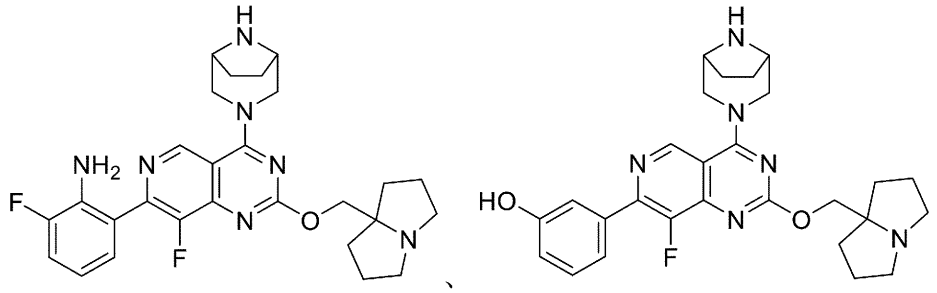
30



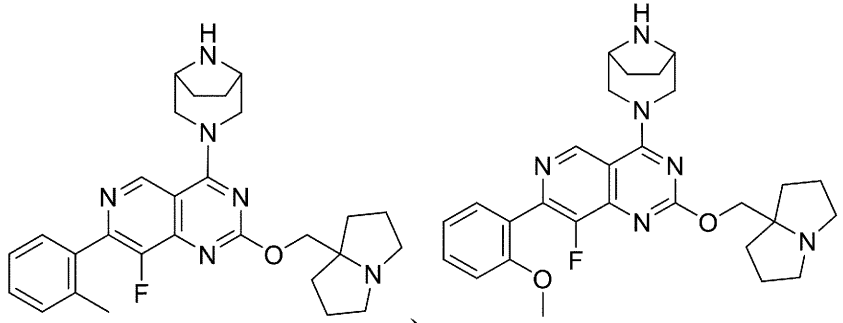
40

50

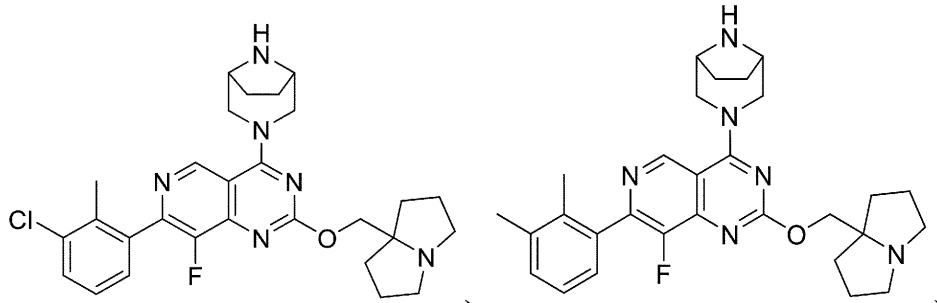
【化 3 - 2 2】



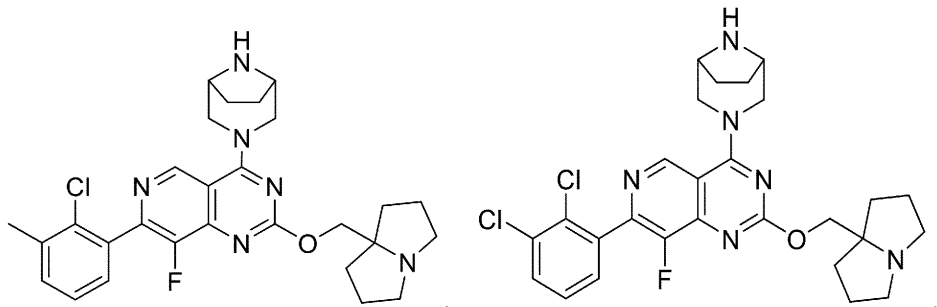
10



20



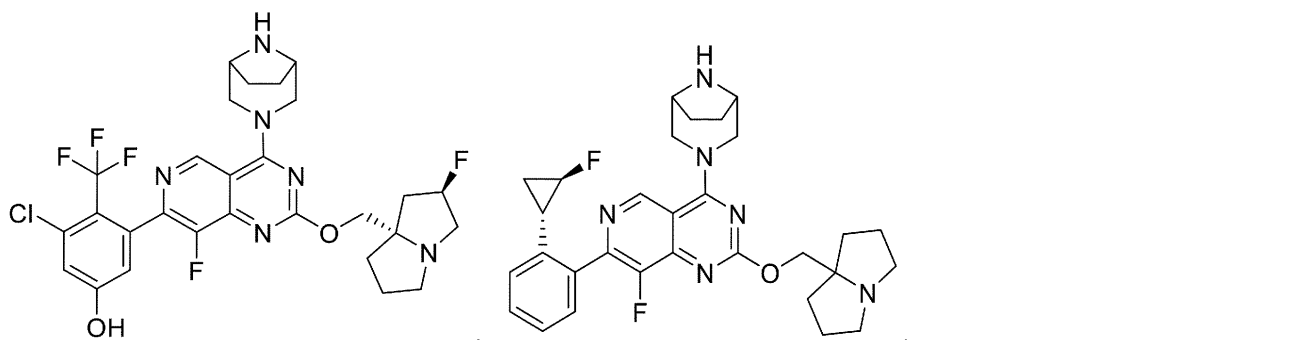
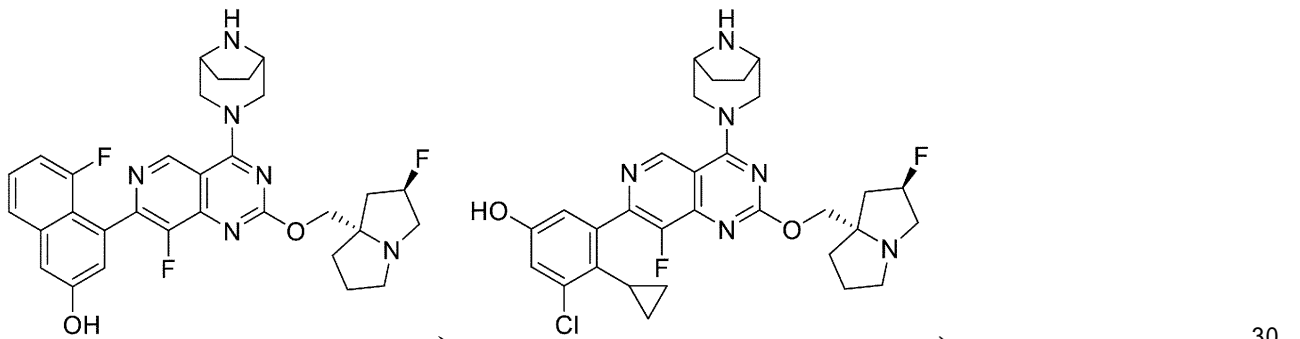
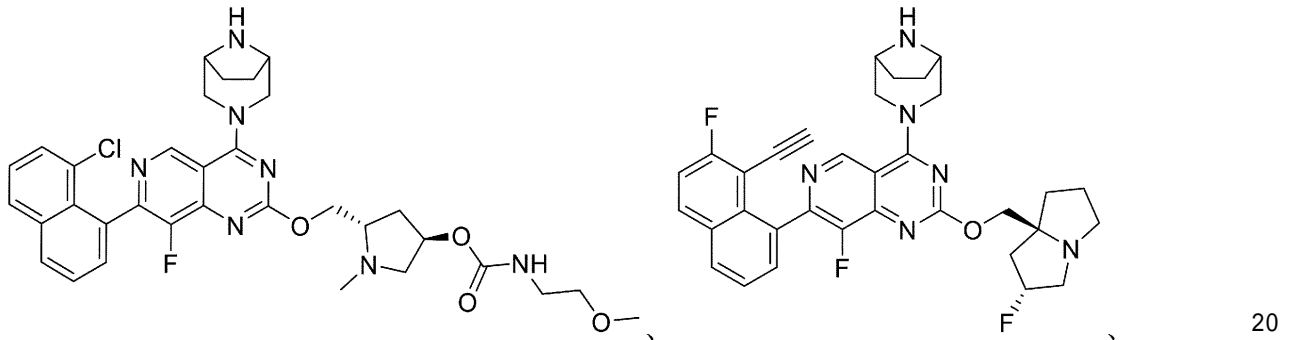
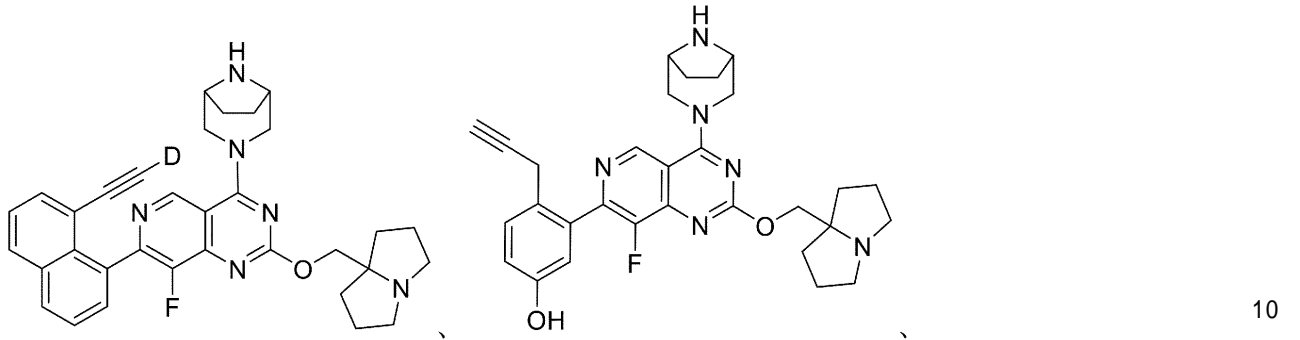
30



40

50

【化 3 - 2 3】



10

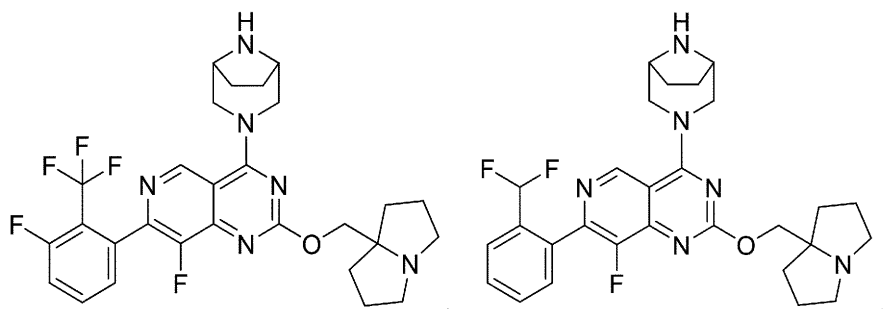
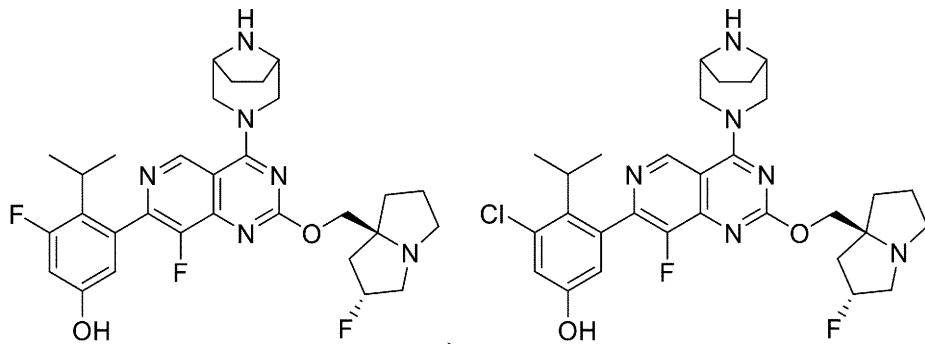
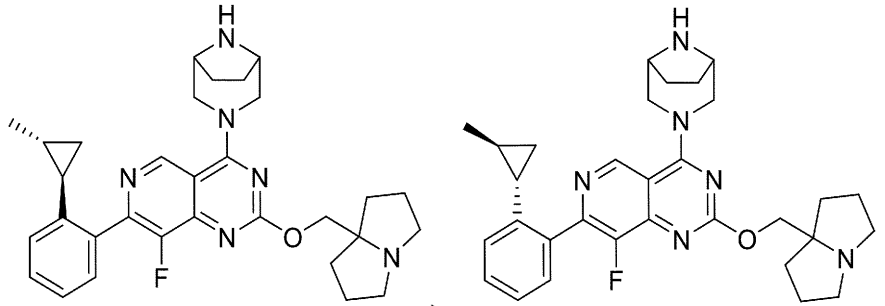
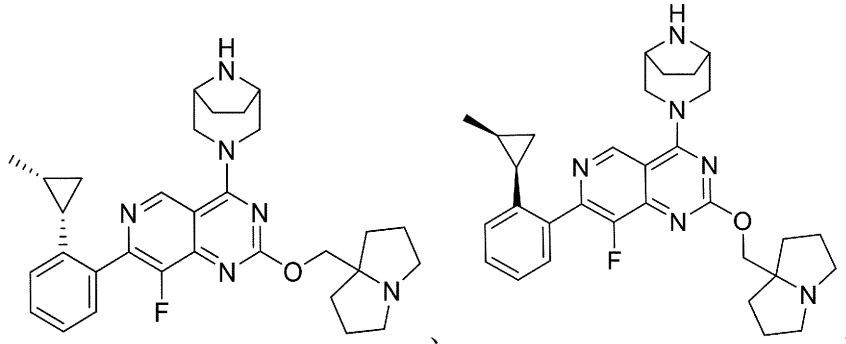
20

30

40

50

【化 3 - 2 4】



10

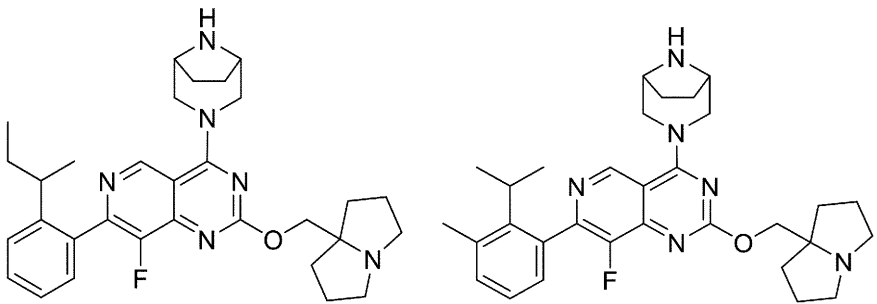
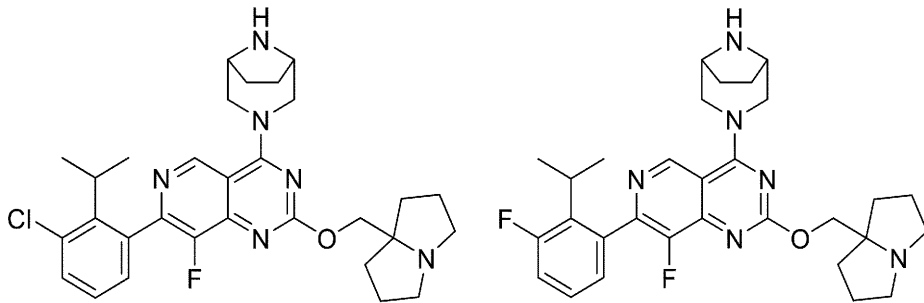
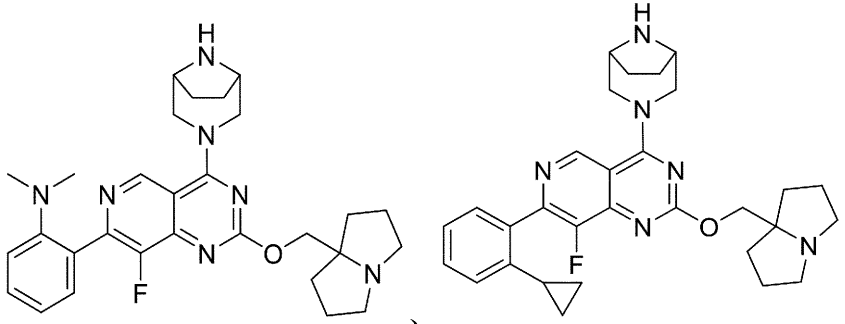
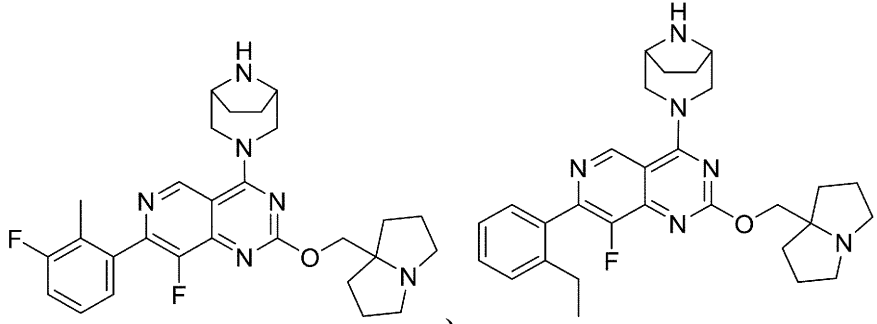
20

30

40

50

【化 3 - 2 5】



10

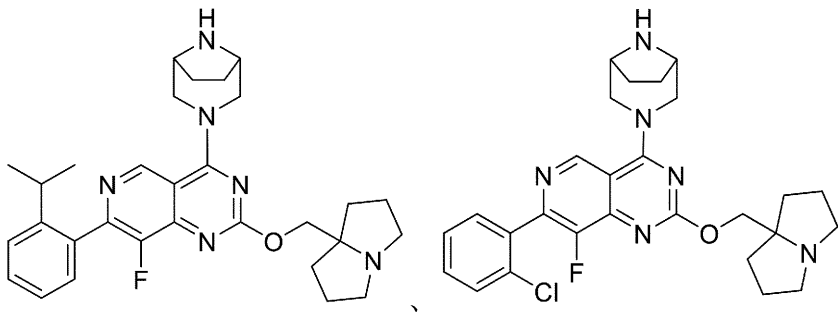
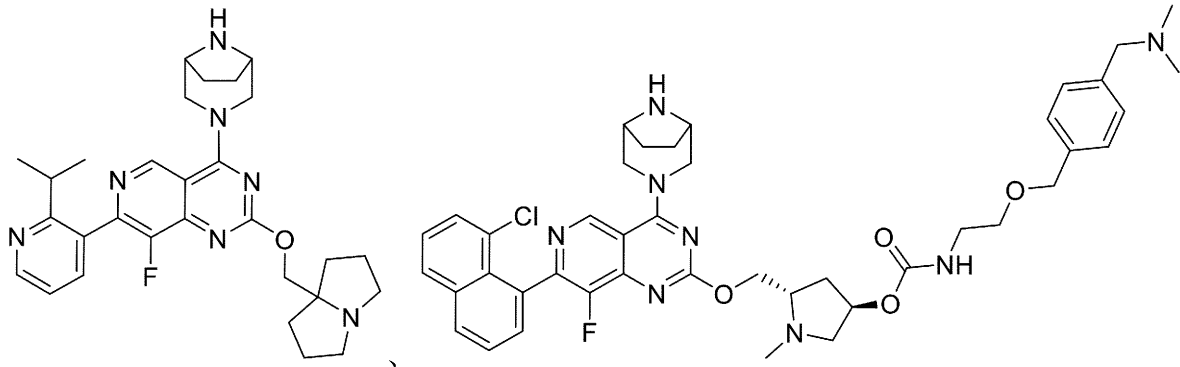
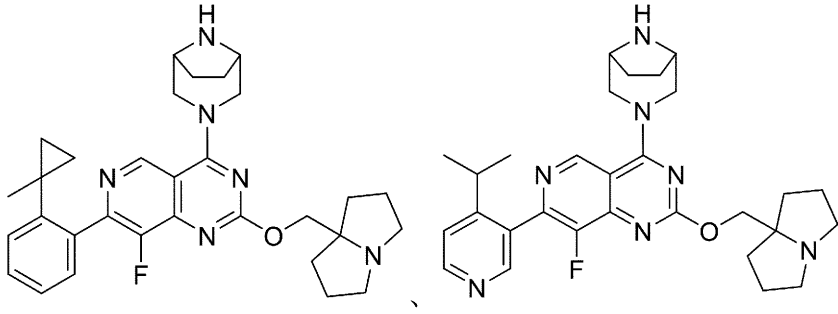
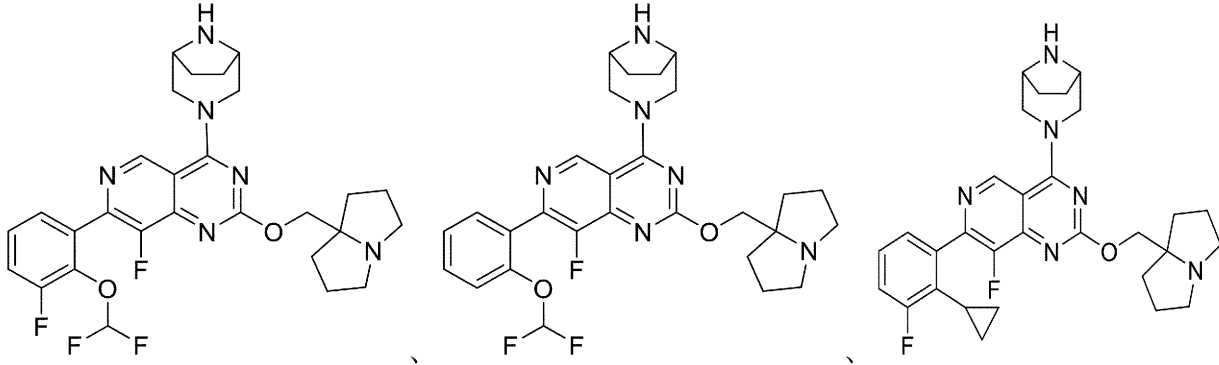
20

30

40

50

【化 3 - 2 6】



10

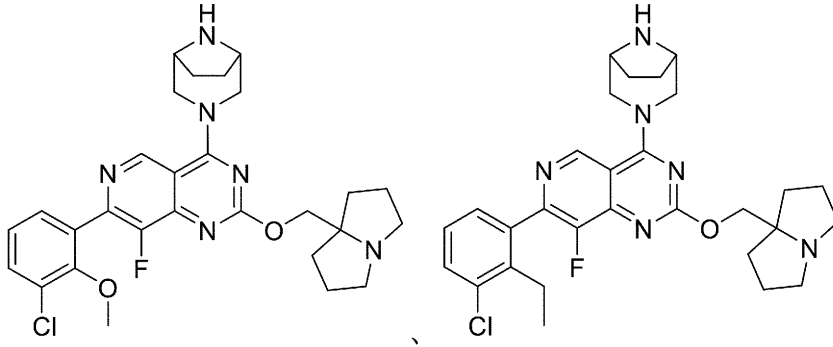
20

30

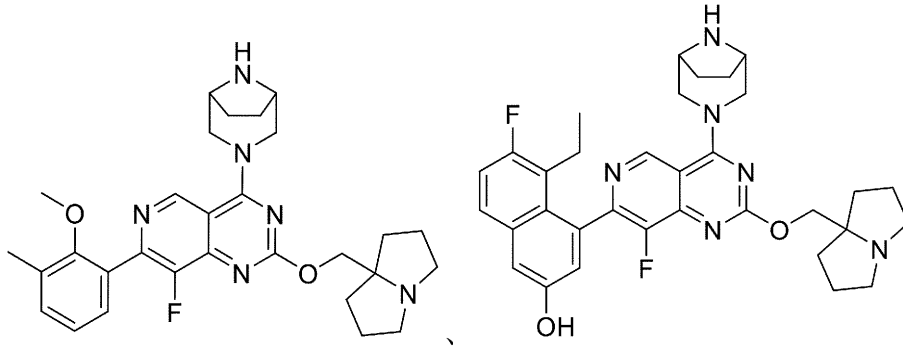
40

50

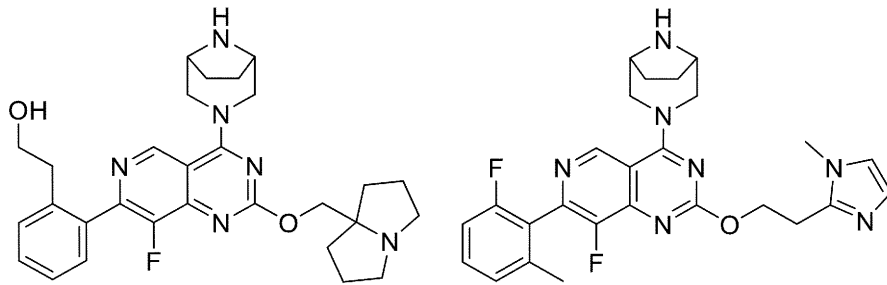
【化 3 - 2 7】



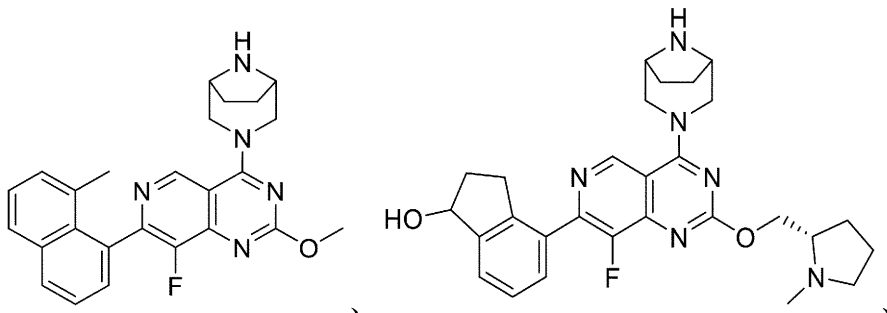
10



20



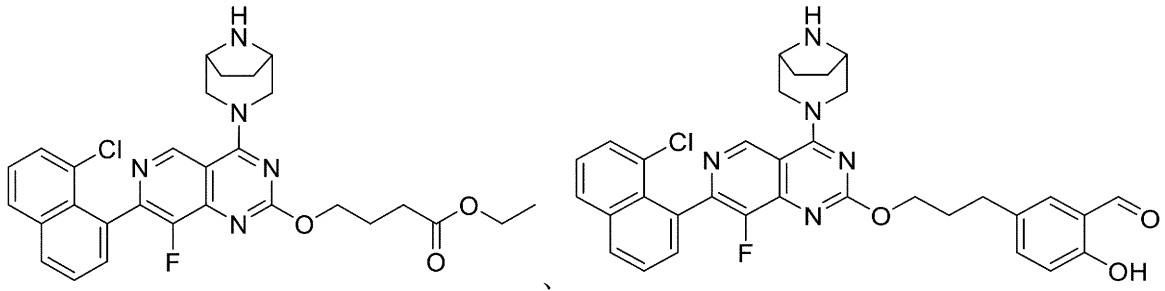
30



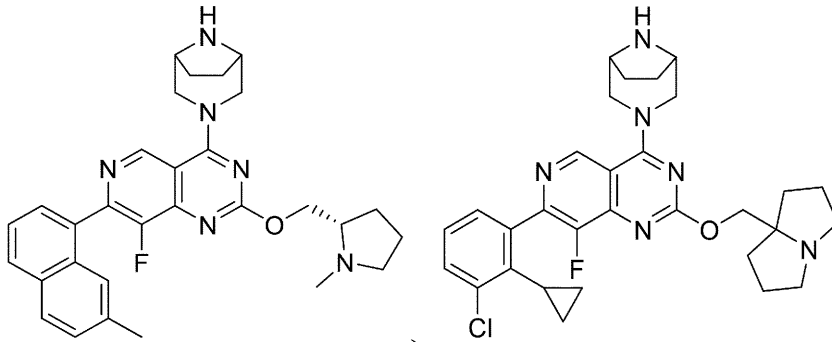
40

50

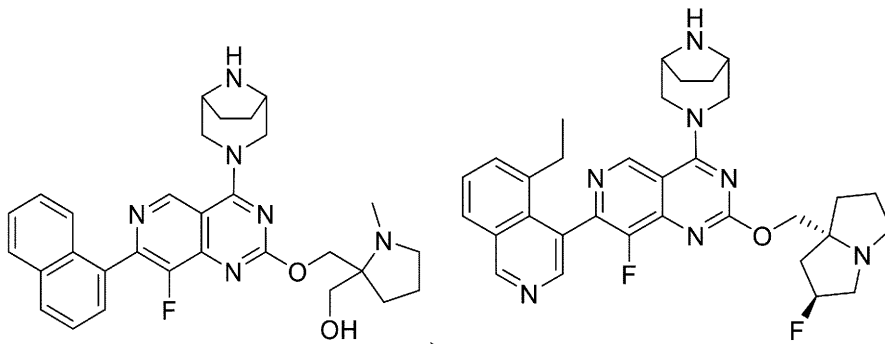
【化 3 - 2 8】



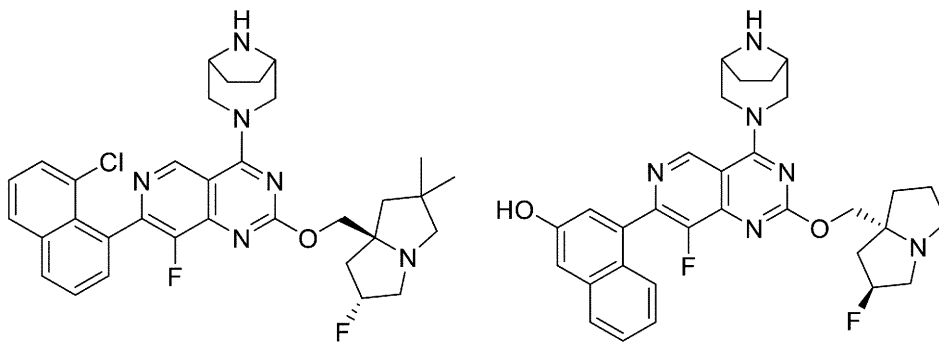
10



20



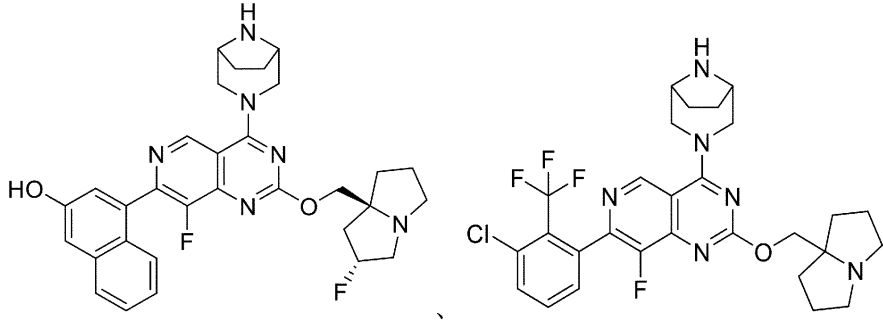
30



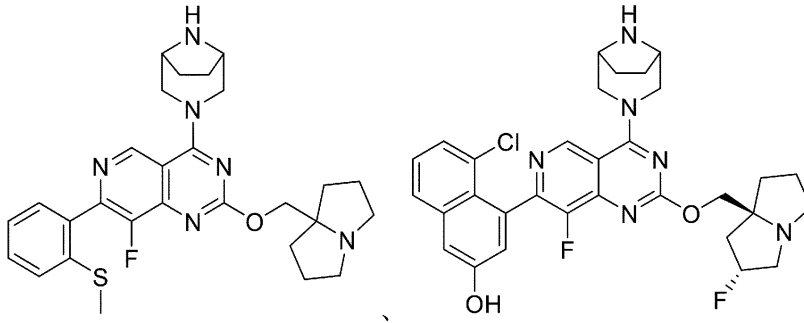
40

50

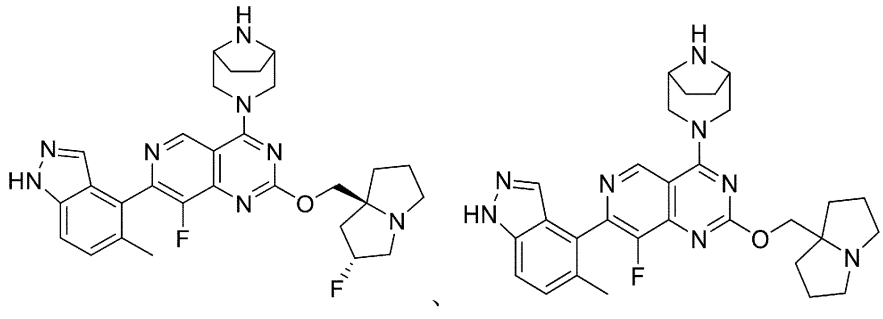
【化 3 - 2 9】



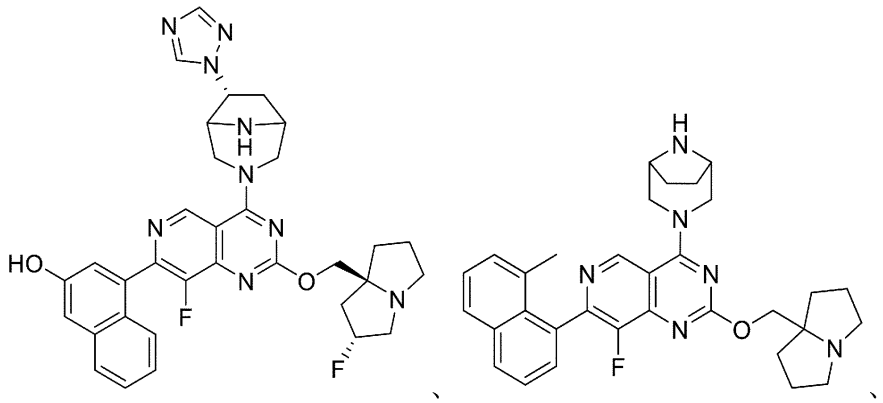
10



20



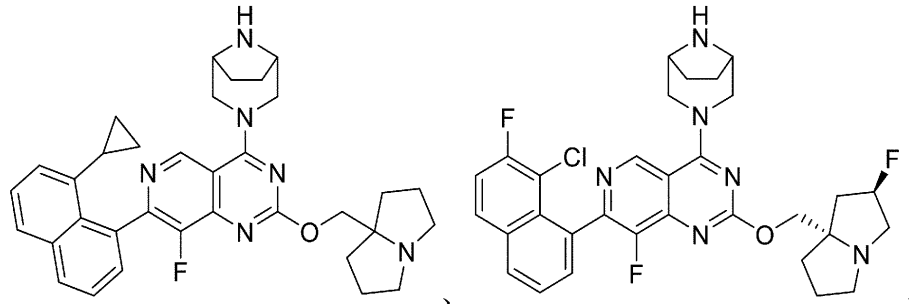
30



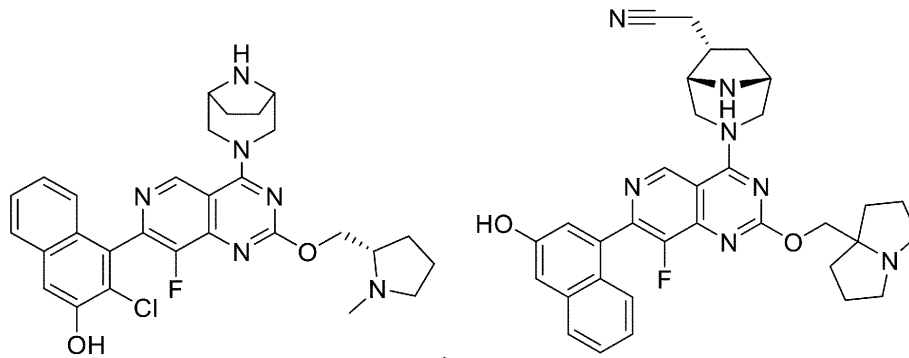
40

50

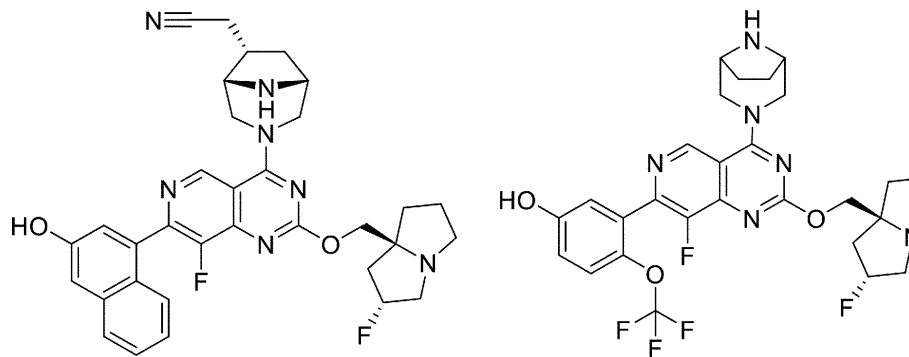
【化 3 - 3 0】



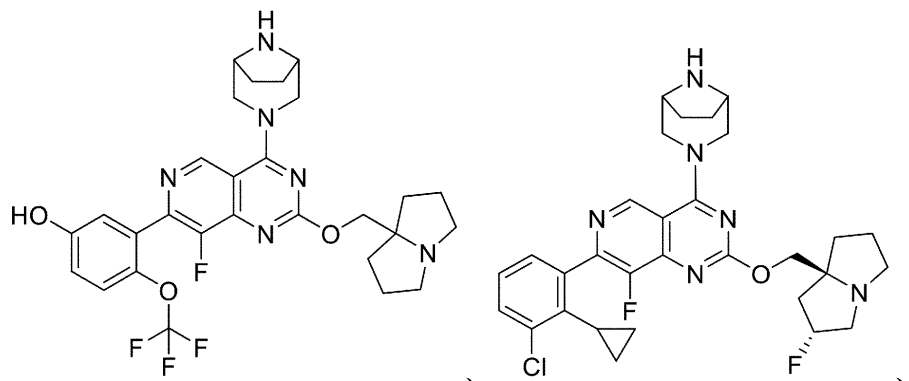
10



20



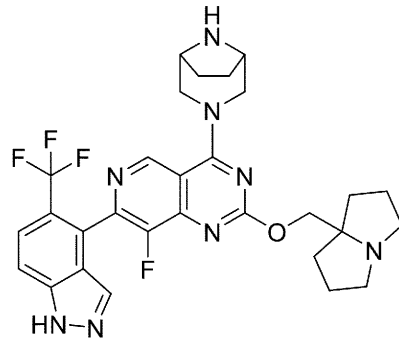
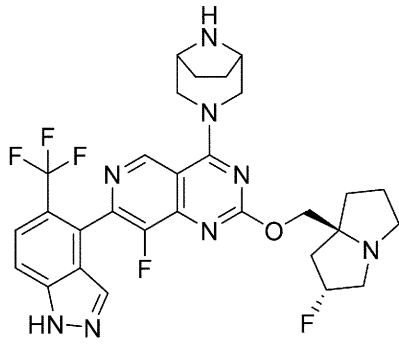
30



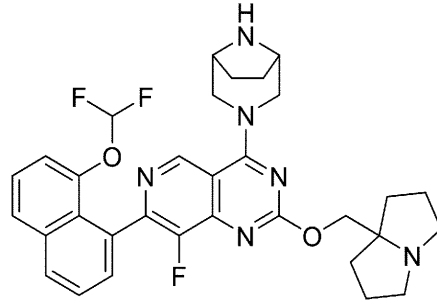
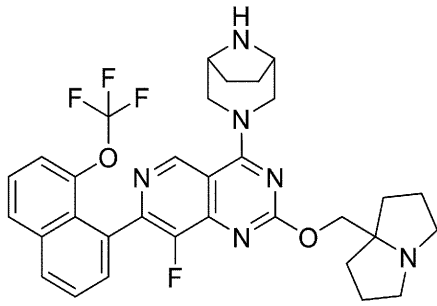
40

50

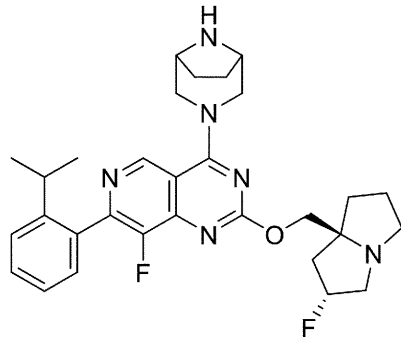
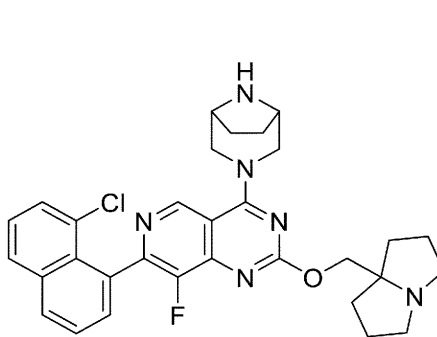
【化 3 - 3 1】



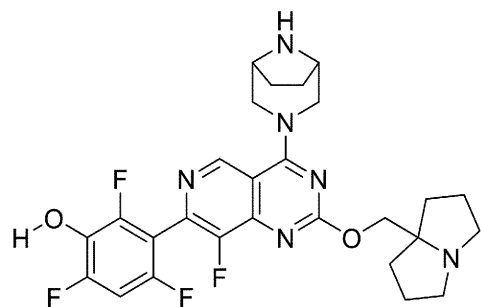
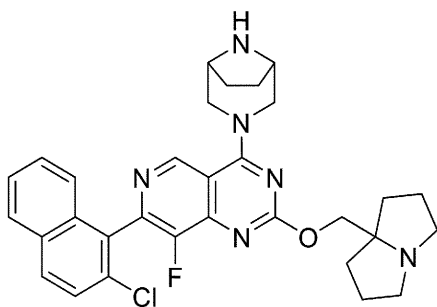
10



20



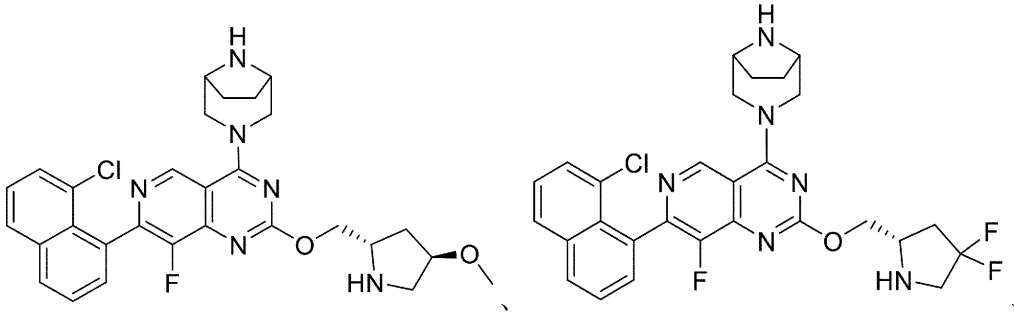
30



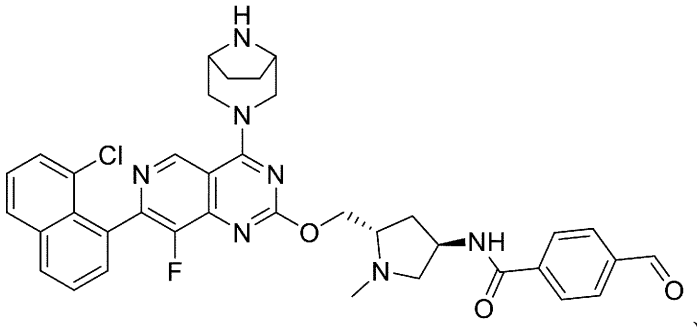
40

50

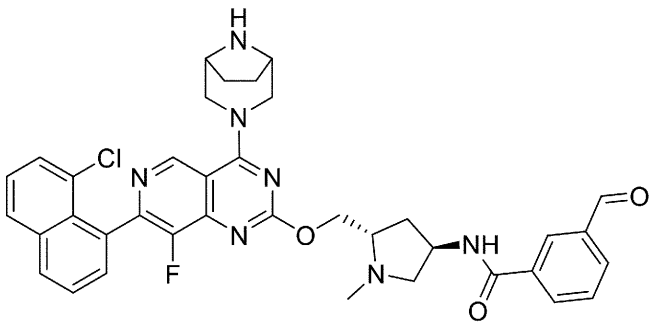
【化 3 - 3 2】



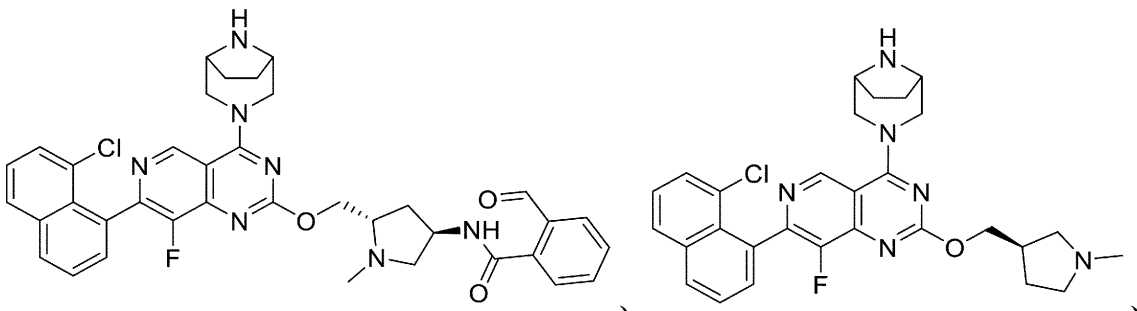
10



20



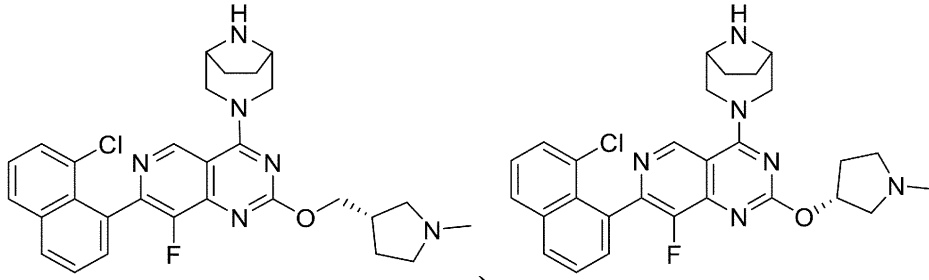
30



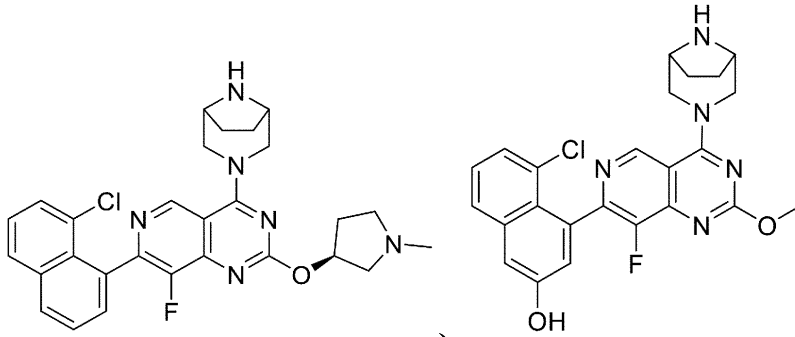
40

50

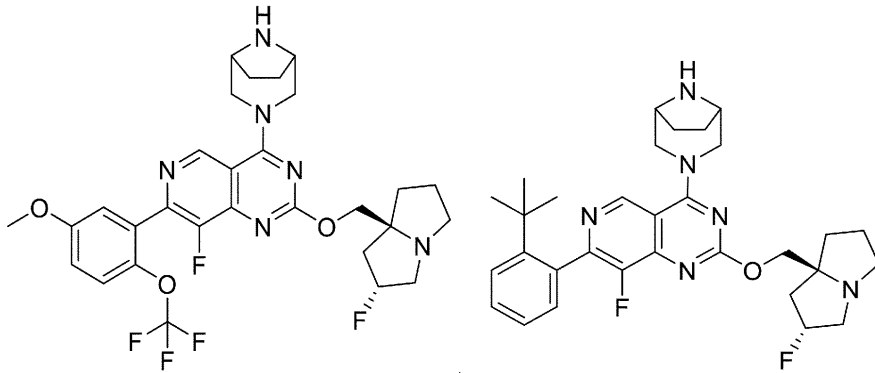
【化 3 - 3 3】



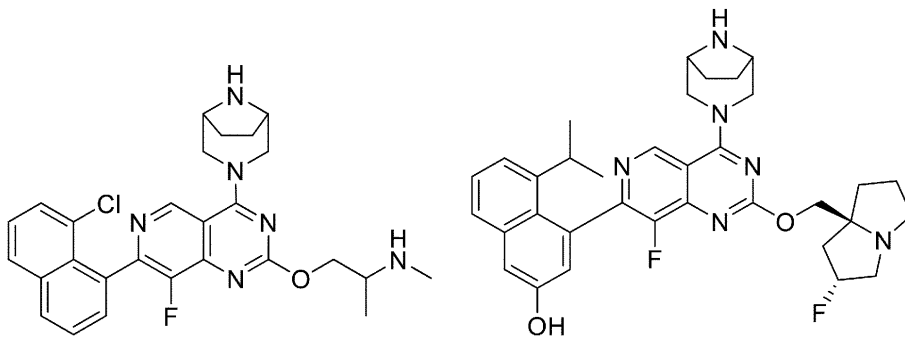
10



20



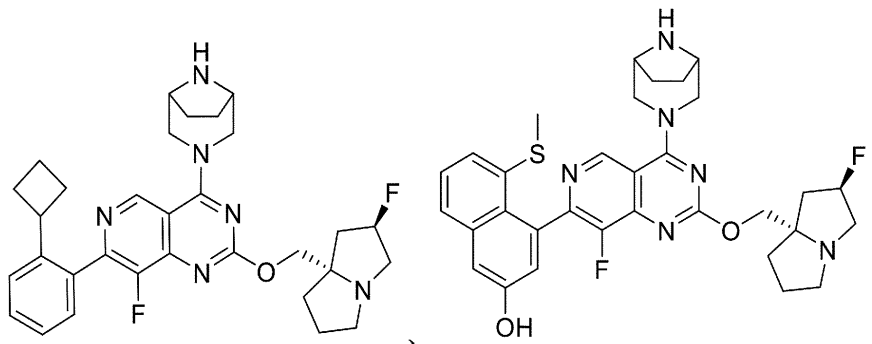
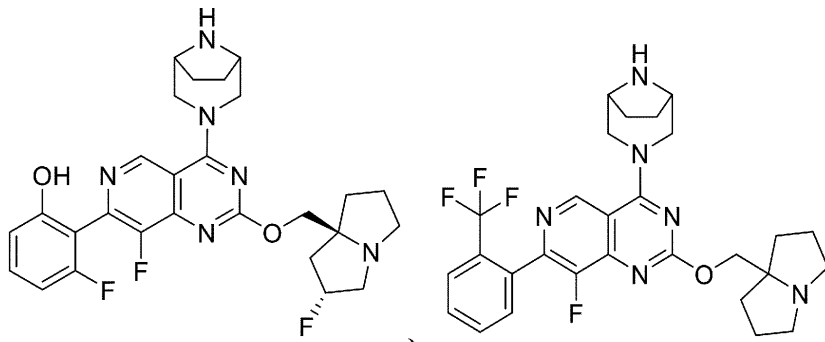
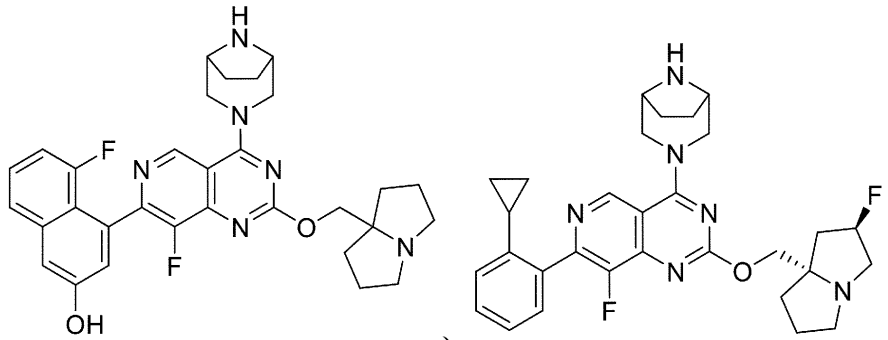
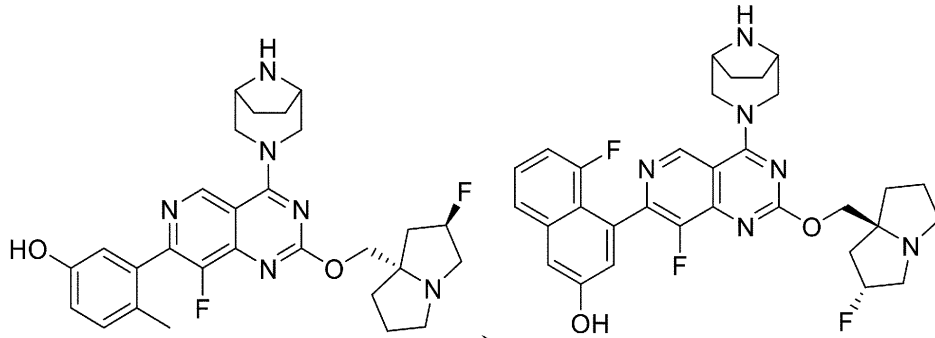
30



40

50

【化 3 - 3 4】



10

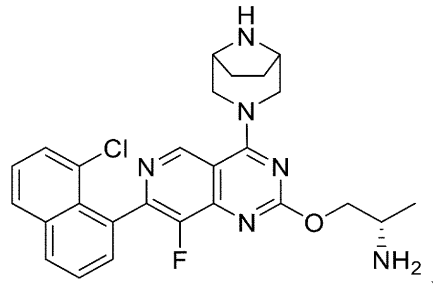
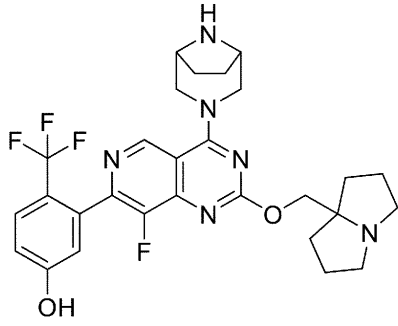
20

30

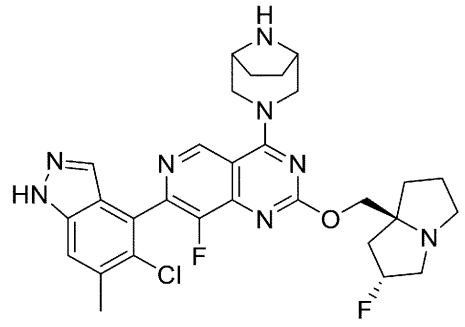
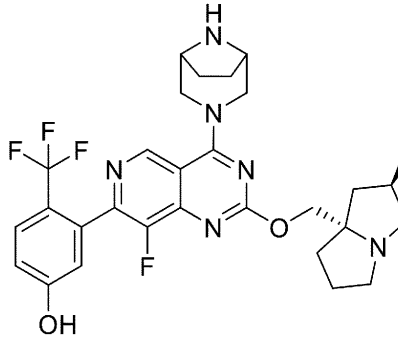
40

50

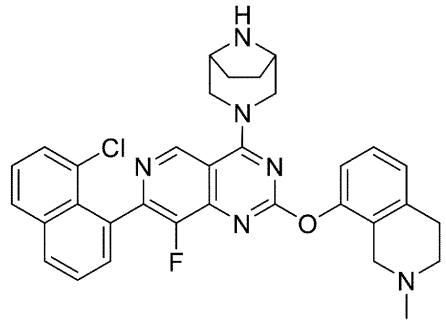
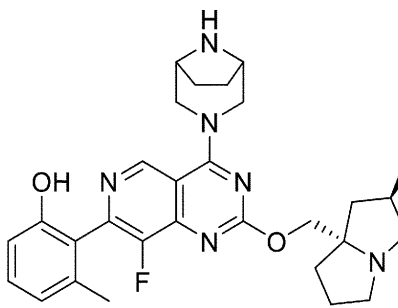
【化 3 - 3 5】



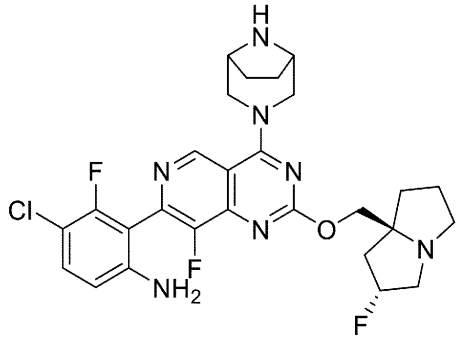
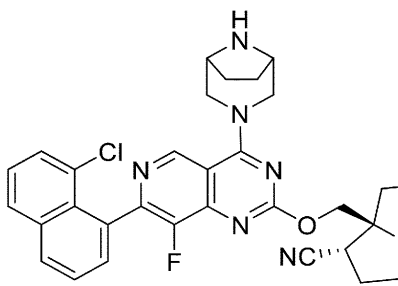
10



20



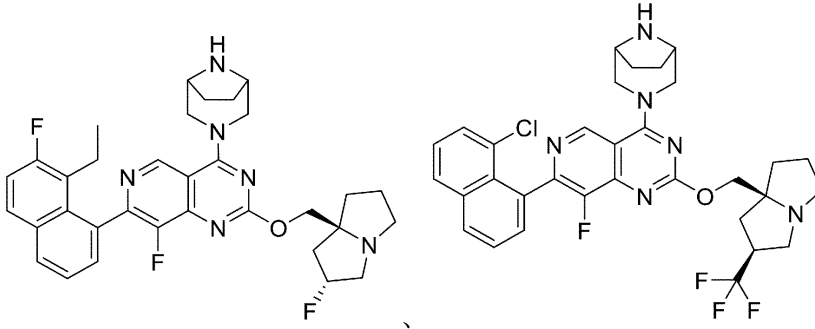
30



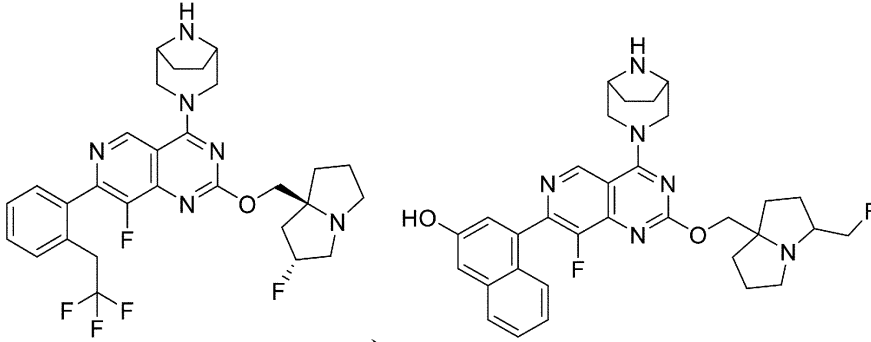
40

50

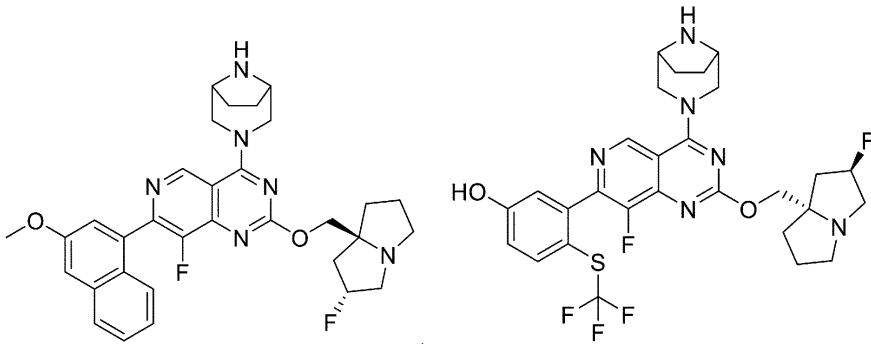
【化 3 - 3 6】



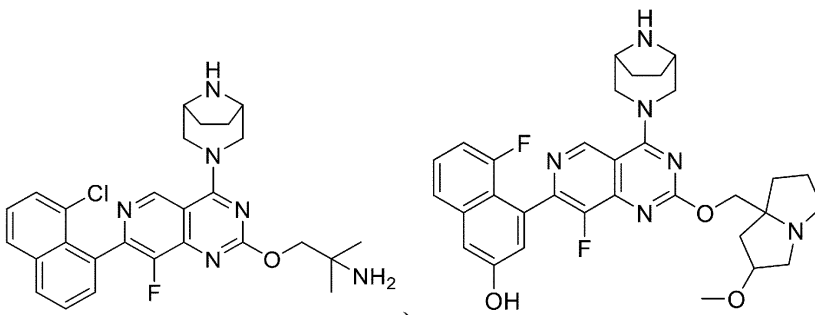
10



20



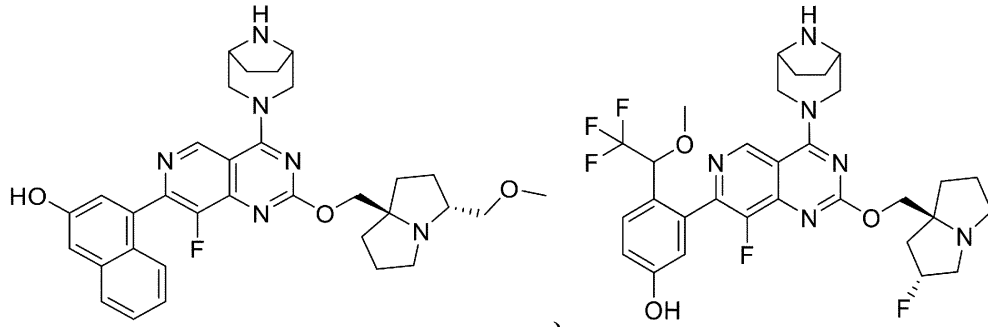
30



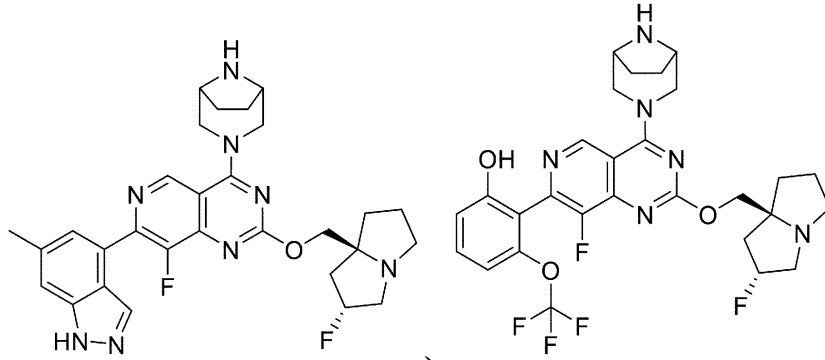
40

50

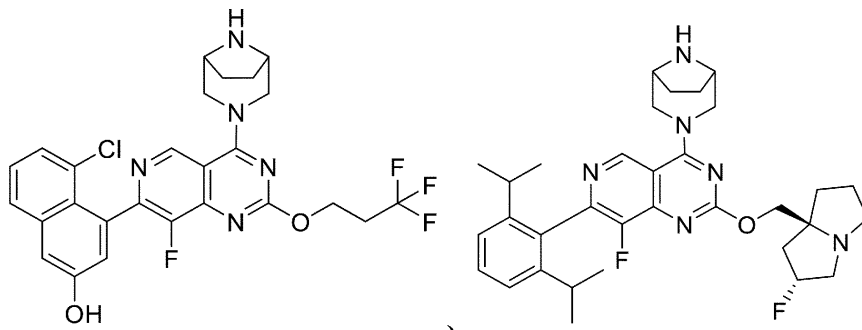
【化 3 - 3 7】



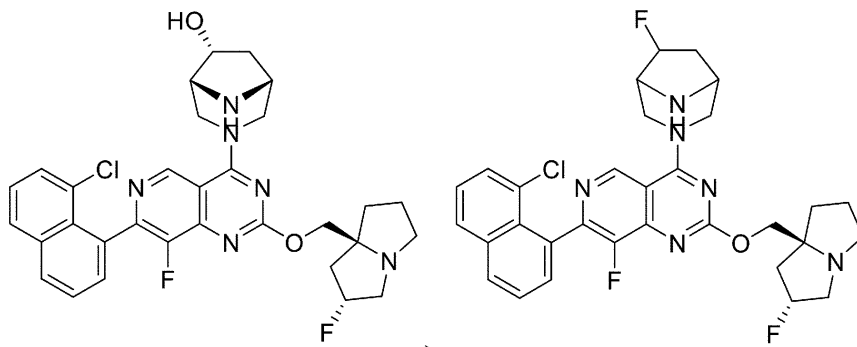
10



20



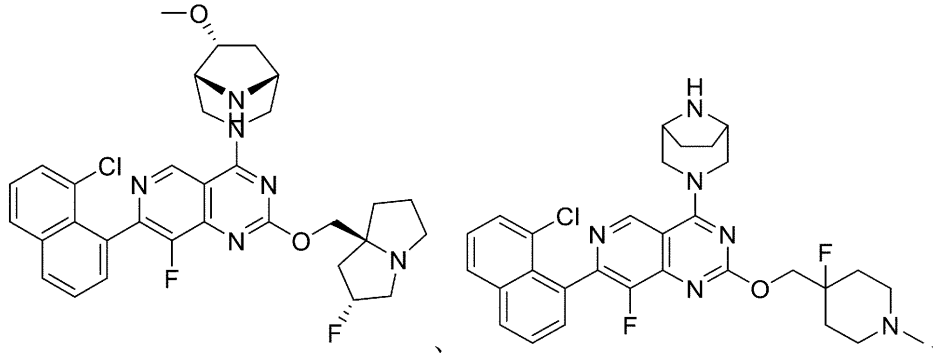
30



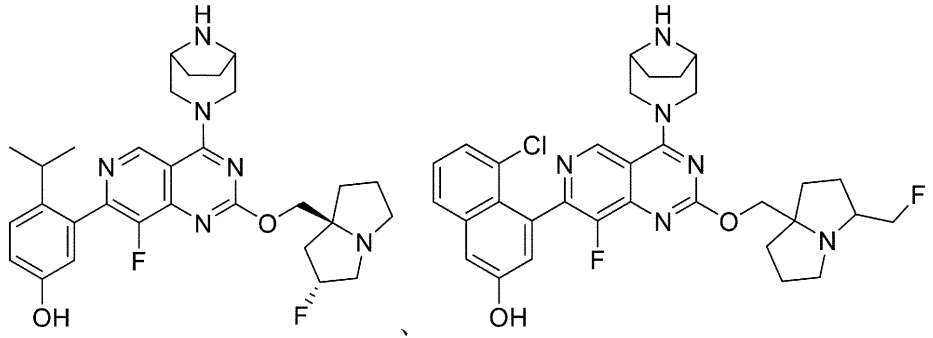
40

50

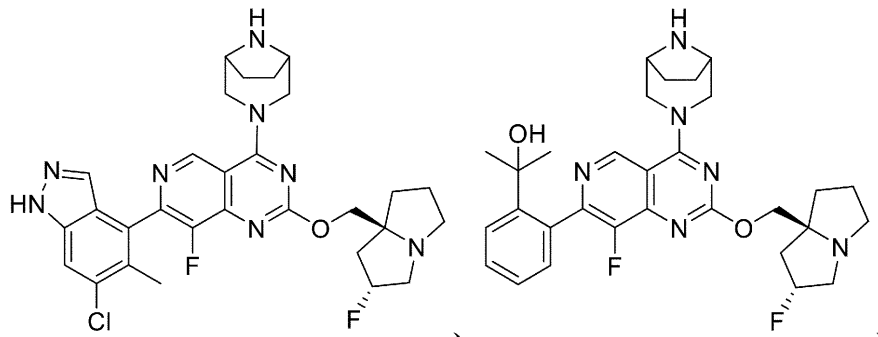
【化 3 - 3 8】



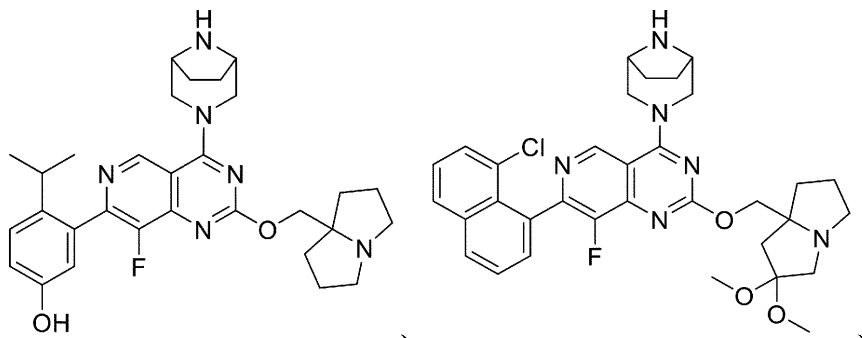
10



20



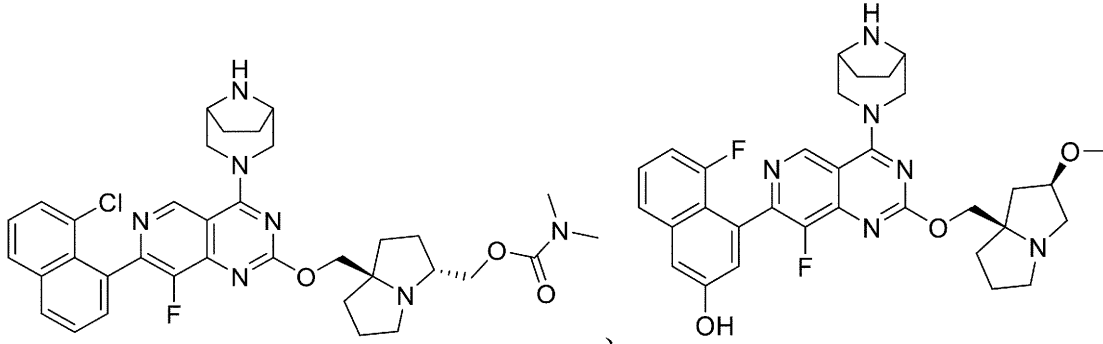
30



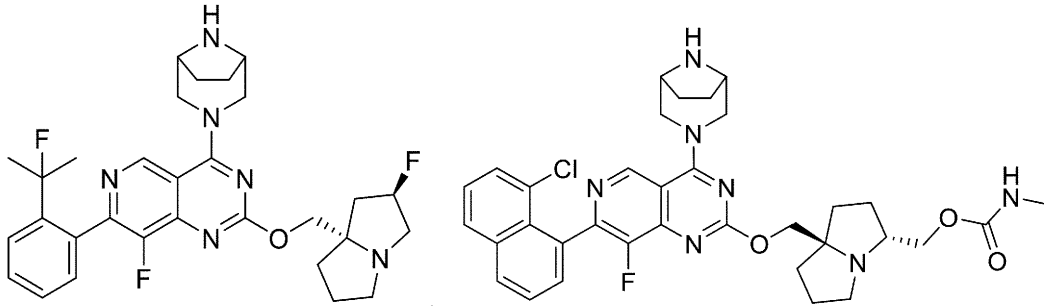
40

50

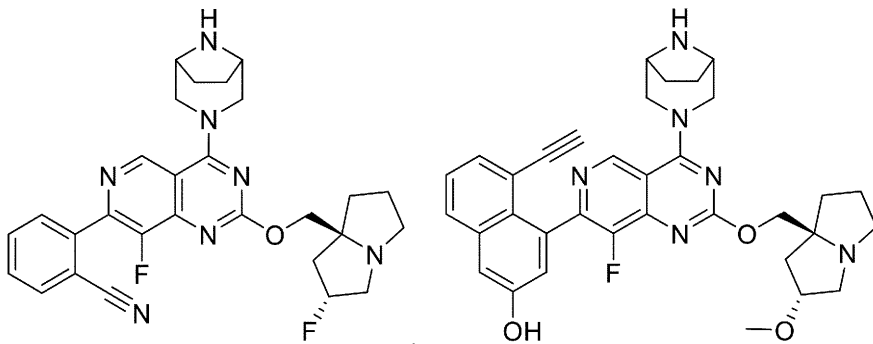
【化 3 - 3 9】



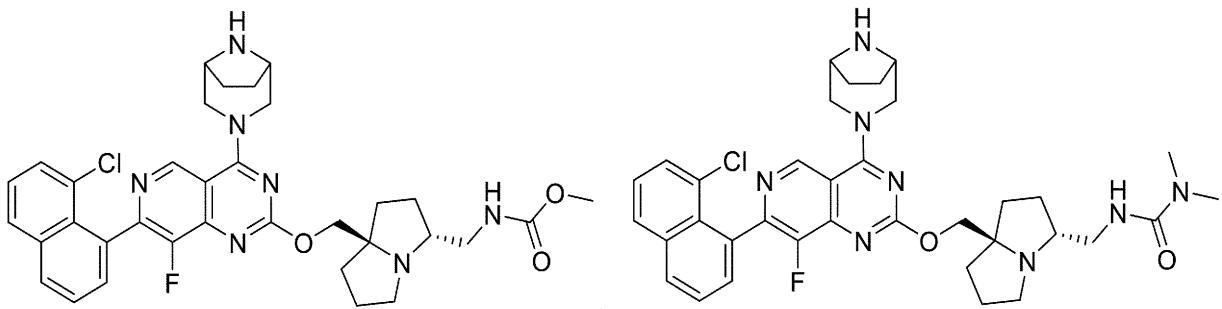
10



20



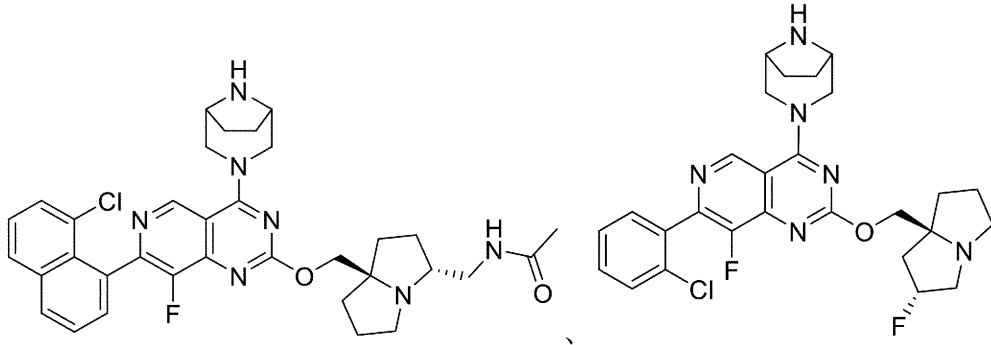
30



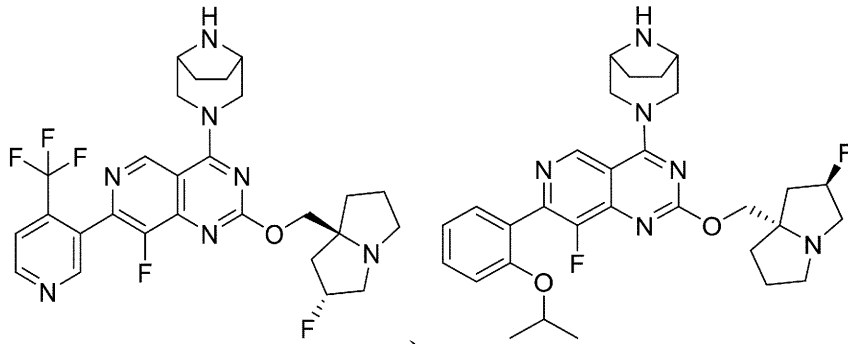
40

50

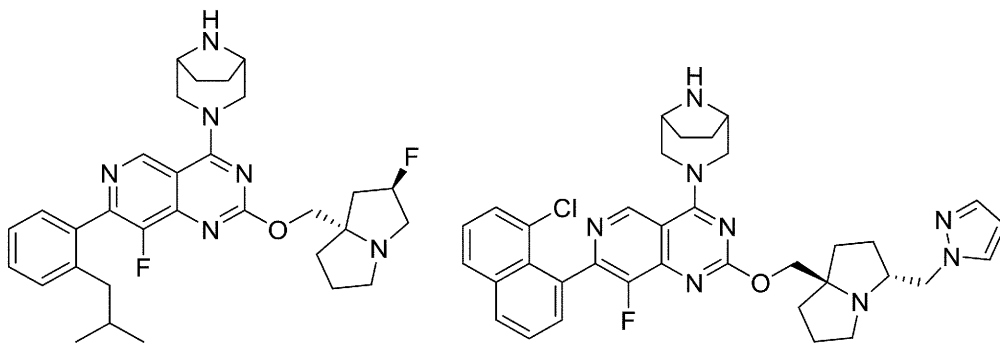
【化 3 - 4 0】



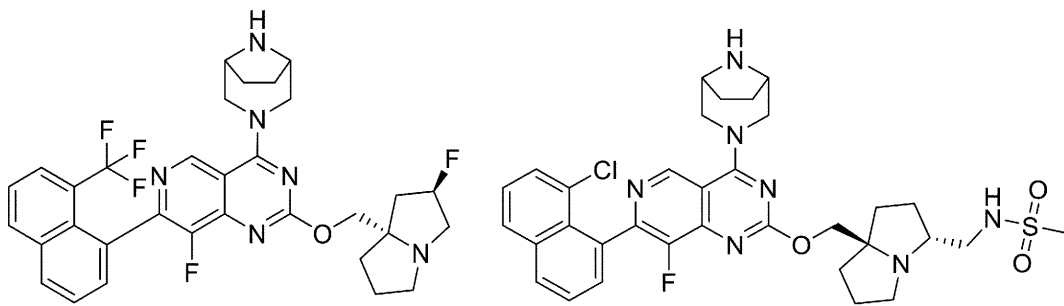
10



20



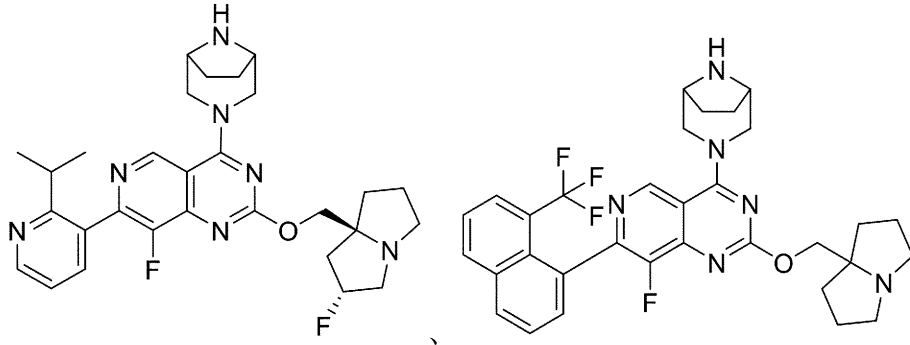
30



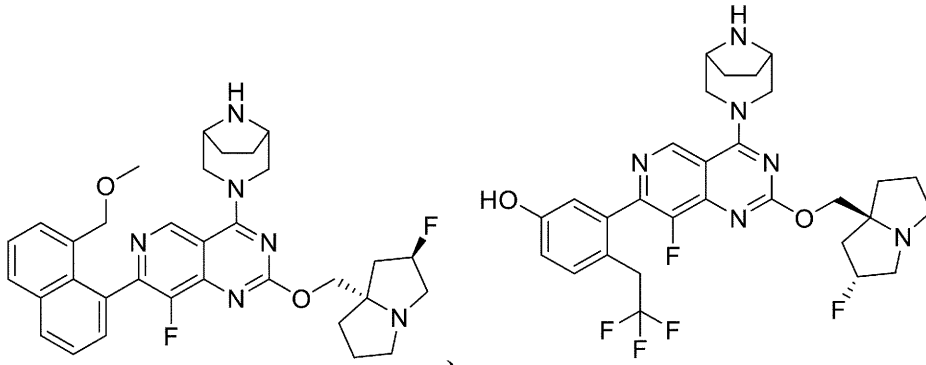
40

50

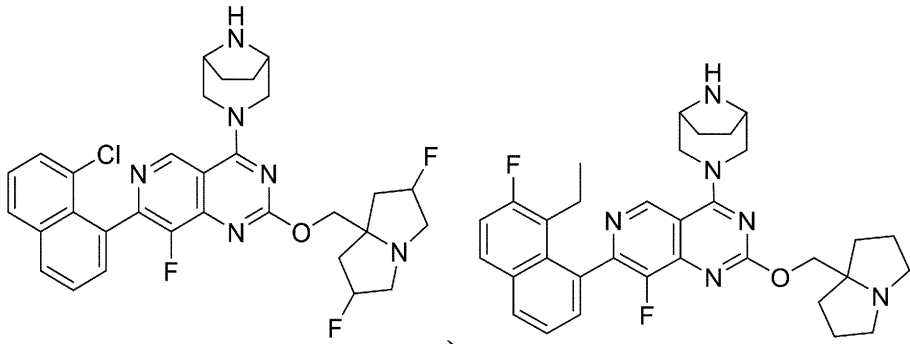
【化 3 - 4 1】



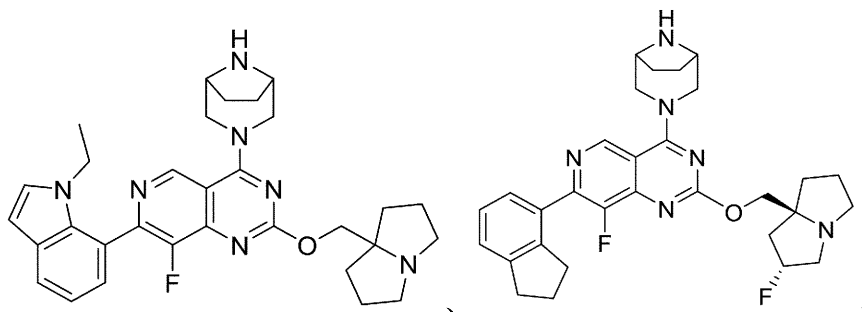
10



20



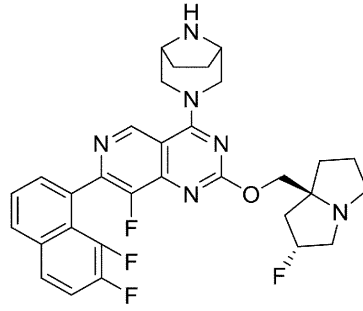
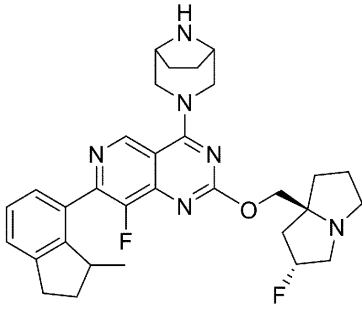
30



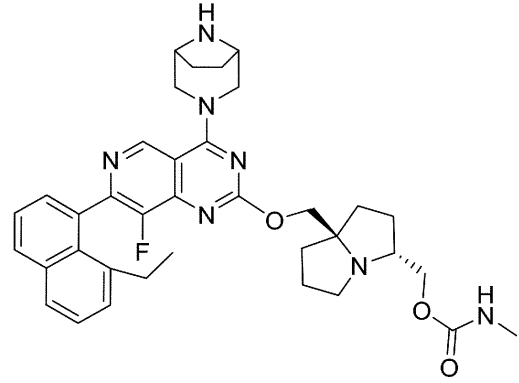
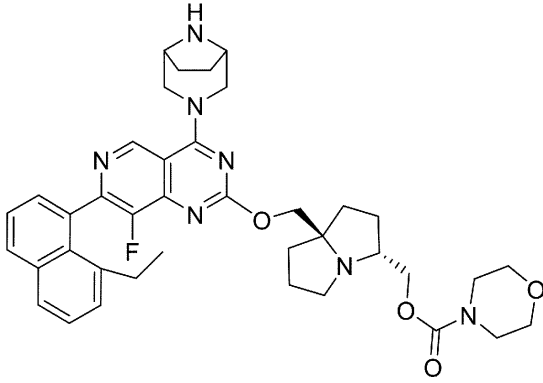
40

50

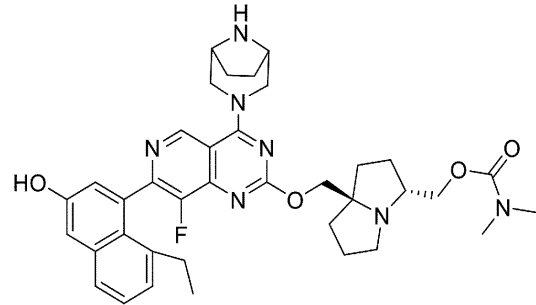
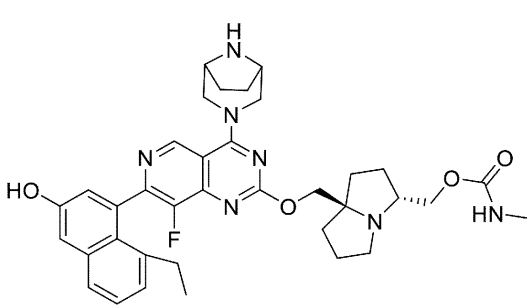
【化 3 - 4 2】



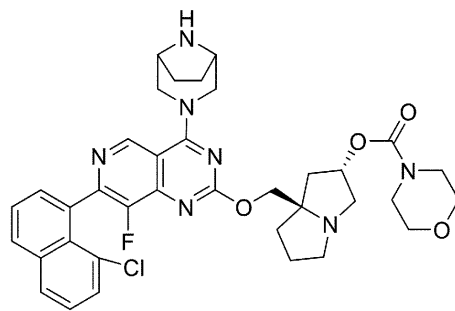
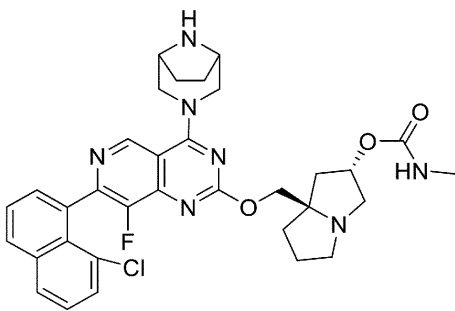
10



20



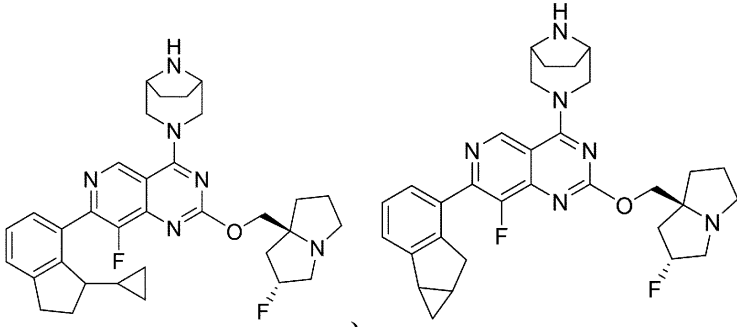
30



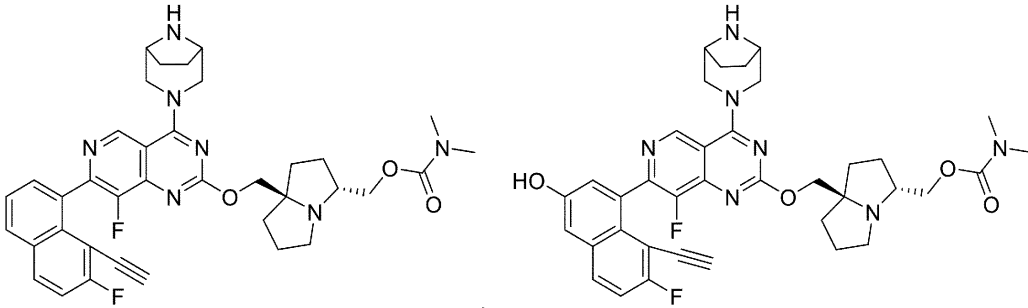
40

50

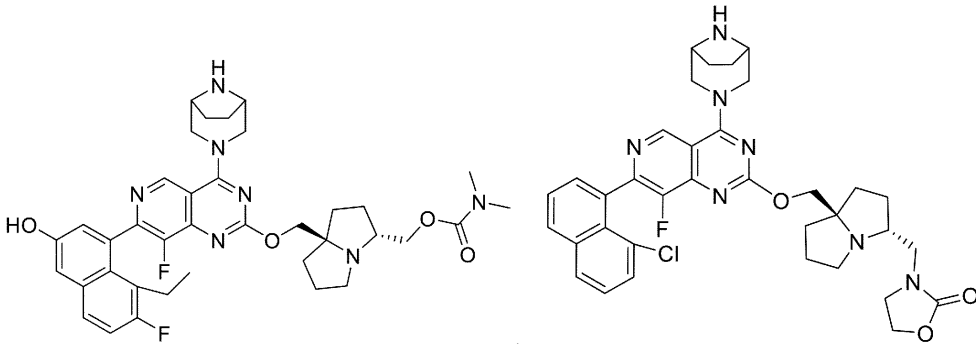
【化 3 - 4 3】



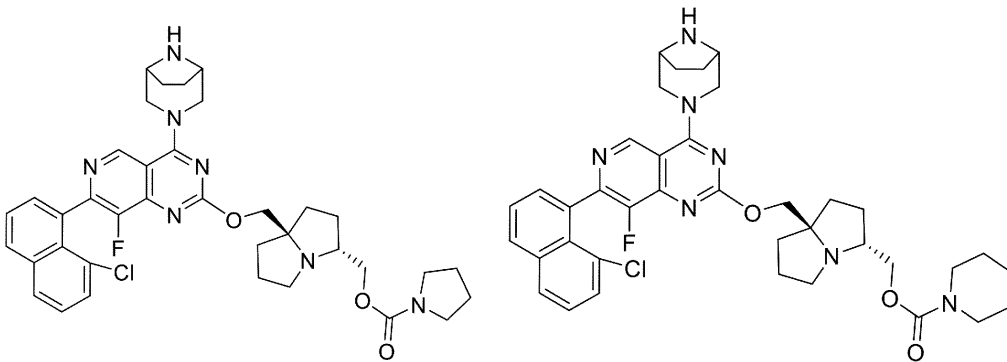
10



20



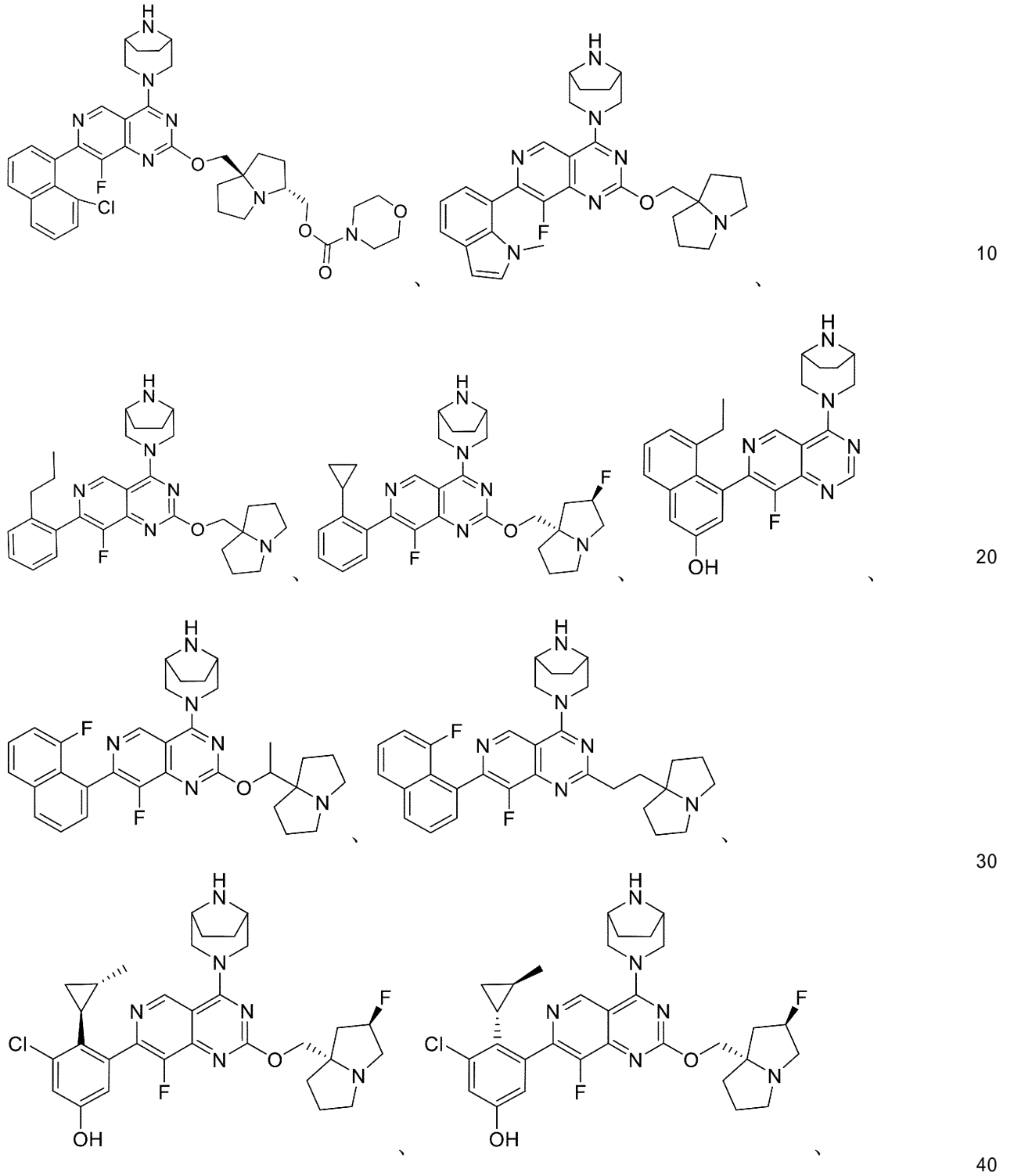
30



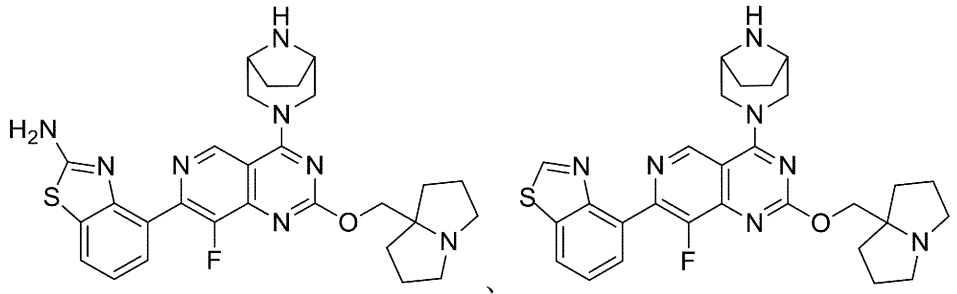
40

50

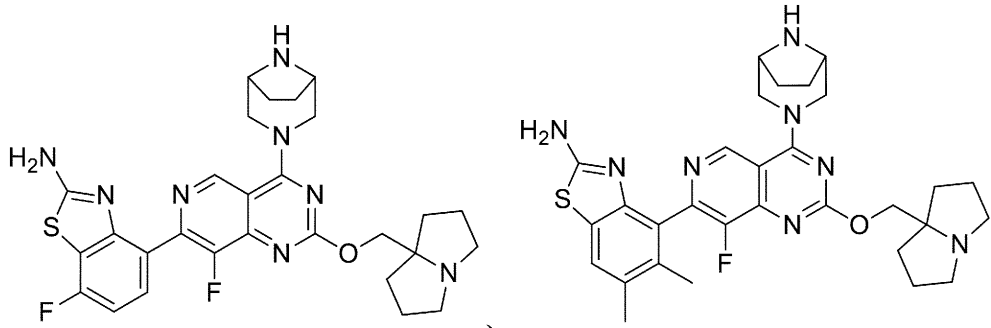
【化 3 - 4 4】



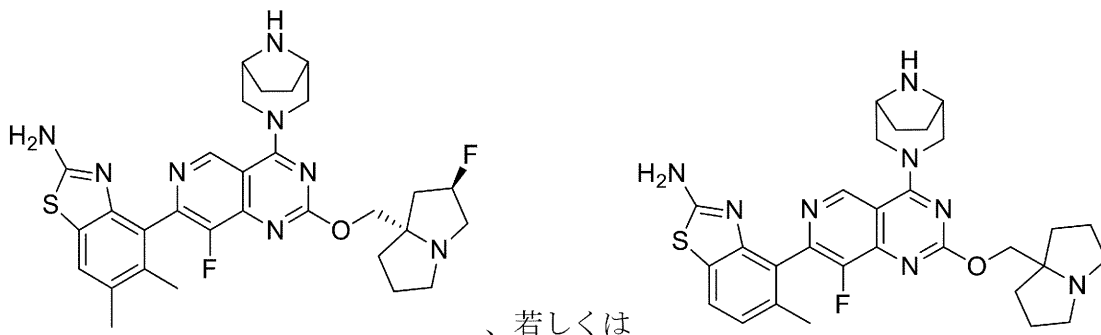
【化 3 - 4 5】



10



20



30

又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0082】

本発明の一態様では、KRas G12D阻害剤は、化合物MRTX1133又はMRTX1133類似体、及びWIPO公報WO2021/041671に開示及び記載される化合物のいずれかなどの関連化合物を含み、Ex. 252 (MRTX1133)、4-(4-((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 7aS) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a - イル)メトキシ)ピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール、Ex. 243、4-(4-((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 7aS) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a - イル)メトキシ)ピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - エチニルナフタレン - 2 - オール、Ex. 246、4-(4-((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 7aS) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a - イル)メトキシ)ピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5, 6 - ジフルオロナフタレン - 2 - オール、Ex. 251、4-(4-((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 7aS) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a - イル)メトキシ)ピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - クロロナフタレン - 2 - オール、Ex. 253、4-(4-((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザ

40

50

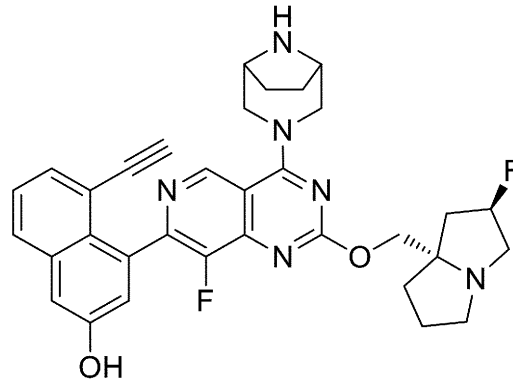
ピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 259、4-(4-((1 R , 5 S) - 3, 8 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール、及びEx. 282、4-(4-((1 R , 5 S) - 3, 8 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール、又はそれらの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦形剤を含むが、これらに限定されない。

10

【0083】

一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、

【化4】



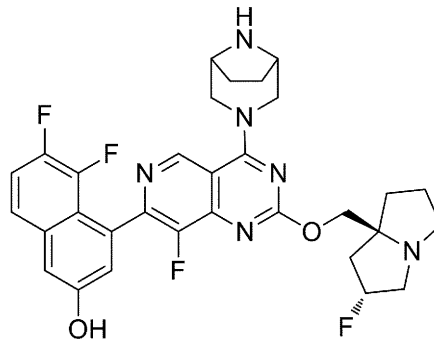
20

(WO2021/041671において実施例243とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。

【0084】

一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、

【化5】



40

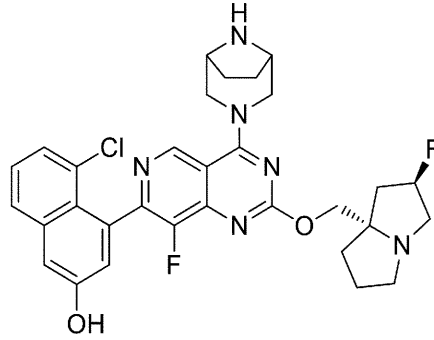
(WO2021/041671において実施例246とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。

【0085】

一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、

50

【化6】



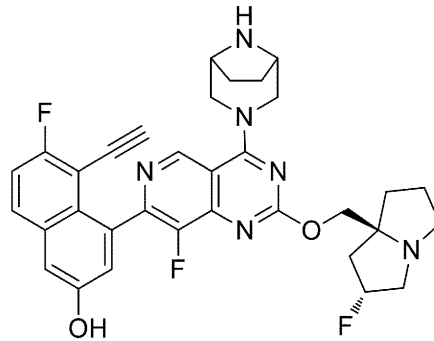
10

(WO2021/041671において実施例251とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。

【0086】

一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、

【化7】



20

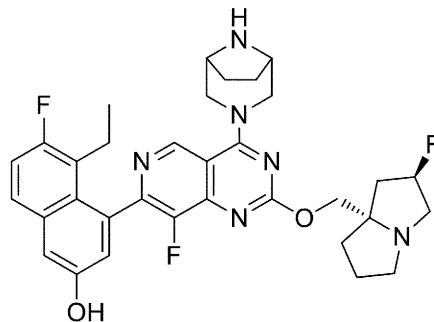
(WO2021/041671において実施例252とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。この化合物は、MRTX1133としても知られており、本出願において「MRTX1133」と称され得る。

30

【0087】

一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、

【化8】



40

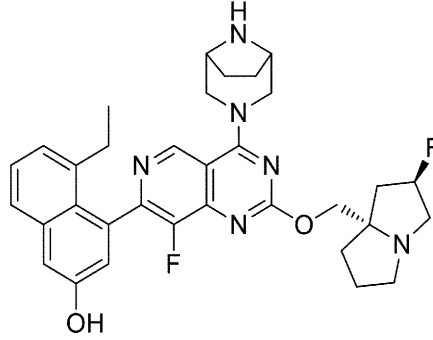
(WO2021/041671において実施例253とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。

【0088】

一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、

50

【化 9】



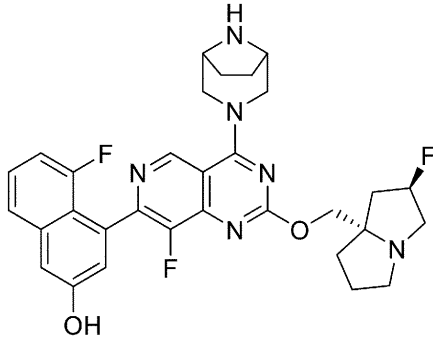
10

(WO 2021/041671において実施例 259とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。

【0089】

一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、

【化 10】



20

(WO 2021/041671において実施例 282とも称される)又はその薬学的に許容される塩である。

【0090】

本発明の方法において使用されるKRAS G12D阻害剤は、1つ以上のキラル中心を有し得、立体異性体混合物、すなわち空間におけるそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体として合成され得る。化合物は、混合物として使用され得るか、又は個々の成分/異性体は、市販の試薬及び当業者に周知の立体異性体及び鏡像異性体の単離のための従来の方法を使用して、例えば、CHIRALPAK(登録商標)(Sigma-Aldrich)又はCHIRALCEL(登録商標)(Diacel Corp)キラルクロマトグラフィーHPLCカラムを製造業者の指示に従って使用して分離され得る。代替的に、本発明の化合物は、個々の異性体又はエナンチオマーを調製するために、光学的に純粋なキラル試薬及び中間体を使用して合成され得る。別段の指示がない限り、全てのキラル(エナンチオマー及びジアステレオマー)及びラセミ形態は、本発明の範囲内である。別段の指示がない限り、特許請求の範囲を含む、本明細書が本発明の化合物を指すときはいつでも、「化合物」という用語は、全てのキラル(エナンチオマー及びジアステレオマー)及びラセミ形態を包含すると理解されるべきである。

30

40

【0091】

一実施形態では、方法において使用される式 I の KRAS G12D 阻害剤化合物は、上記化合物のトリフルオロ酢酸塩を含む。

【0092】

本明細書に開示されるKRAS G12D阻害剤を製造するための方法は、既知である。例えば、共同所有の公開国際PCT出願第2021/041671号は、式Iの化合物を調製するための一般的な反応スキームを記載し、また本明細書に開示される各KRAS G12D阻害剤の調製のための詳細な合成経路を提供する。

50

【0093】

汎Er b Bファミリー阻害剤及び式(I)のKR a s G 1 2 D化合物又はその薬学的に許容される塩は、薬学的組成物に製剤化され得る。

【0094】

薬学的組成物

別の態様では、本発明は、本発明による汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及びKR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、並びに本明細書に開示される方法において使用され得る薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、薬学的組成物を提供する。汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及びKR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、独立して、当該技術分野で周知の任意の方法によって製剤化され得、限定なしに、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、又は直腸内を含む、任意の経路による投与のために調製され得る。ある特定の実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及びKR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、病院環境において静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。

10

【0095】

担体の特徴は、投与経路に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、細胞、細胞培養物、組織、又は生物などの生体系と適合性があり、かつ活性成分(複数可)の生物学的活性の有効性を妨害しない非毒性材料を意味する。よって、組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、及び当該技術分野において周知の他の材料を含有し得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。

20

【0096】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、上記で特定された化合物の望ましい生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒物学的効果を最小限呈するか又は呈さない塩を指す。そのような塩の例としては、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)により形成される酸付加塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクトツ口酸などの有機酸により形成される酸が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、当業者に既知である薬学的に許容される四級塩として投与され得、これには特に式-NR + Z -の四級アンモニウム塩が含まれ、式中、Rは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Zは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、-O-アルキル、トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、スルホン酸、リン酸、又はカルボン酸(例えば、安息香酸、コハク酸、酢酸、グリコール酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンジル酸、及びジフェニル酢酸)を含む、対イオンである。

30

40

【0097】

活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。一実施形態では、上記条件の全てについての活性化合物の用量は、1日当たり約0.01~300mg/kg、例えば、0.1~100mg/kg、更なる例として1日当たりレシピエントの体重1キログラム当たり0.5~約25mgの範囲である。典型的な局所投与量は、好適な担体中の0.01~3重量/重量%の範囲である。薬学的に許容される誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量を基準にして計算され得る。誘導体がそれ自体で活性を呈する場合は、有効投与量は、誘導体の重量を使用して上記のように推定され得、又は当業者に既知の他の手段で推定され得る。

50

【0098】

汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及びKR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む薬学的組成物は、本明細書に記載される使用の方法において使用され得る。

【0099】

同時投与

汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及びKR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、別個の又は個々の剤形に製剤化することができ、これらは、次々に同時投与することができる。別の選択肢は、投与の経路が同じ（例えば、経口）である場合、2つの活性化合物を同時投与のための単一形態に製剤化することができ、同時投与の両方の方法は、同じ治療処置又はレジメンの一部である。

10

【0100】

方法における使用のための、汎Er b Bファミリー阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩、及び/又はKR a s G 1 2 D阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、同時、別個、又は順次使用のためであり得る。一実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の投与前に投与される。別の実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の投与後に投与される。別の実施形態では、汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の投与とほぼ同時に投与される。

20

【0101】

異なる時間での及び異なる経路による、各阻害剤の別々の投与は、いくつかの場合において有利であろう。よって、組み合わせ中の成分、すなわち、式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、必ずしも本質的に同時に又はいかなる順序でも投与される必要はない。

【0102】

腫瘍学薬物は、典型的には、許容されない副作用を引き起こさない薬物の最高用量である、最大耐量（「MTD」）で投与される。一実施形態では、KR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、各々、それらのそれぞれのMTDで投与される。一実施形態では、KR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、そのMTDで投与され、汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、そのMTD未満の量で投与される。一実施形態では、KR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、そのMTD未満の量で投与され、汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、そのMTDで投与される。一実施形態では、KR a s G 1 2 D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び汎Er b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、各々、それらのそれぞれのMTD未満で投与される。投与は、一方の化合物のピーク薬物動態効果が他方のピーク薬物動態効果と一致するようにタイミングを合わせることができる。

30

40

【0103】

一実施形態では、式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の単一用量が、1日当たり（すなわち、約24時間間隔で）（すなわち、QD）投与される。別の実施形態では、式(I)のKR a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の2用量が、1日当たり（すなわち、BID）投与される。別の実施形態では、式(I)のKR a s G 1 2 D

50

阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の3用量が、1日当たり（すなわち、T I D）投与される。

【0104】

一実施形態では、汎E r b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、Q D投与される。別の実施形態では、汎E r b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、B I D投与される。別の実施形態では、本発明の、汎E r b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、T I D投与される。

【0105】

一実施形態では、式(I)のK R a s G 1 2 D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び汎E r b Bファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、各々1日1回投与される。

10

【0106】

一実施形態では、汎E r b Bファミリー阻害剤は、不可逆的阻害剤である。本明細書における方法における使用のための例示的な不可逆的汎E r b Bファミリー阻害剤としては、アファチニブ((E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)、ダコミチニブ((2E)-N-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-キナゾリニル}-4-(1-ピペリジニル)-2-ブテンアミド)、カネルチニブ(N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド、ポジオチニブ(1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-プロパ-2-エン-1-オン)、A V 4 1 2 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチン-1-イル]-6-キナゾリニル]-2-プロペンアミド)、P F 6 2 7 4 4 8 4 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-キナゾリニル]-2-プロペンアミド)、及びH K I 3 5 7 ((2E)-N-[[4-[[3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物が挙げられる。

20

30

【0107】

一実施形態では、汎E r b Bファミリー阻害剤は、可逆的阻害剤である。例示的な可逆的汎E G F Rファミリー阻害剤としては、エルロチニブ([6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル)-(3-エチニル-フェニル)-アミン)、ゲフィチニブ(4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン)、サピチニブ(2-(4-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセタミド)、バルリチニブ((R)-N4-(3-クロロ-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-N6-(4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン)、T A K - 2 8 5 (N-(2-(4-(3-クロロ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アミノ)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)エチル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド)、A E E 7 8 8 ((S)-6-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン)、タルロキソチニブ([E)-4-[[4-(3-プロモ-4-クロロアニリノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]アミノ]-4-オキソプト-2-エニル]-ジメチル-[(3-メチル-5-ニトロイミダゾール-4-イル)メチル]アザニウム)、B M S 5 9 9 6 2 6 ((3S)-3-モルホリニルメチル-[4-[[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-

40

50

インダゾール - 5 - イル]アミノ] - 5 - メチルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル] - カルバメート二塩酸塩)、及びGW 583340 HCl (N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル)メトキシ]フェニル] - 6 - [2 - [[2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル] - 4 - チアゾリル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩)、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物が挙げられる。

【0108】

一実施形態では、汎ErbBファミリー阻害剤は、抗EGFR抗体、抗HER2抗体、若しくは抗EGFR抗体及び抗HER2抗体の組み合わせ、又はそれらの薬学的組成物である。一実施形態では、抗EGFR抗体は、ネシツムマブ、パニツムマブ、又はセツキシマブである。一実施形態では、抗EGFR抗体は、セツキシマブである。一実施形態では、本明細書における方法における使用に適した抗HER2抗体は、ベルツズマブ、トラスツズマブ、又はトラスツズマブエムタンシンである。

10

【0109】

一実施形態では、汎ErbBファミリー阻害剤は、EGFR阻害剤及びHER2阻害剤であり、EGFR阻害剤及びHER2阻害剤は、独立して、AG 1478 HCl (N - (3 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリナニン塩酸塩)、AG 494 (E) - 2 - シアノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - フェニル - 2 - プロペンアミド、AG 555 (E) - 2 - シアノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (3 - フェニルプロピル) - 2 - プロペンアミド、AG 556 (E) - 2 - シアノ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (4 - フェニルブチル) - 2 - プロペンアミド、AG 825 (E) - 3 - [3 - [2 - ベンゾチアゾリルチオ)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル] - 2 - シアノ - 2 - プロペンアミド、CP 724714 (2 - メトキシ - N - [(2E) - 3 - [4 - [[3 - メチル - 4 - [(6 - メチル - 3 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ] - 6 - キナゾリニル] - 2 - プロペン - 1 - イル]アセトアミド、BIBU 1361 ジHCl (N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] - ピリミド[5, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン二塩酸塩)、BIBU 1382 (N⁸ - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N² - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - ピリミド[5, 4 - d]ピリミジン - 2, 8 - ジアミン二塩酸塩)、JNJ 28871063 HCl (5E - 4 - アミノ - 6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロフェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサリデヒドN - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)オキシム塩酸塩)、PD 153035 (4 - [(3 - プロモフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン塩酸塩)、PD 158780 (N⁴ - (3 - プロモフェニル) - N⁶ - メチル - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 - ジアミン)、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物からなる群から選択される2つの薬剤から選択される。

20

30

【0110】

併用療法

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。一実施形態では、がんは、KRAS G12D関連がんである。一実施形態では、KRAS G12D関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺癌である。

40

【0111】

更に別の態様では、本発明は、KRAS G12D阻害剤に対するがん細胞の感受性を増加させるための方法であって、がん細胞を、有効量の、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び汎ErbBフ

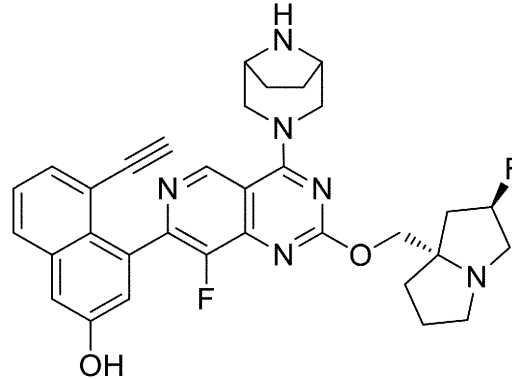
50

アミラーゼ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせと接触させることを含み、汎 ErbBファミリー阻害剤が、KRAS G12D阻害剤に対するがん細胞の感受性を相乗的に増加させる、方法を提供する。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

【0112】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化11】



10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 ErbBファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、抗EGFR抗体であり、抗EGFR抗体は、セツキシマブである。

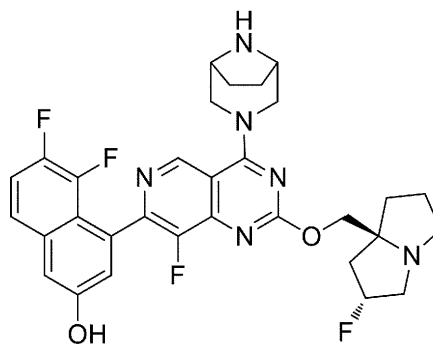
20

【0113】

一実施形態では、併用療法は、式：

30

【化12】



40

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 ErbBファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、抗EGFR抗体であり、抗EGFR抗体

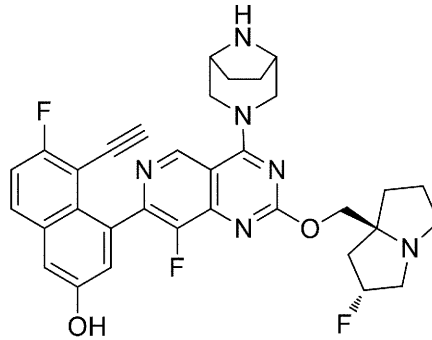
50

は、セツキシマブである。

【0114】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化13】



10

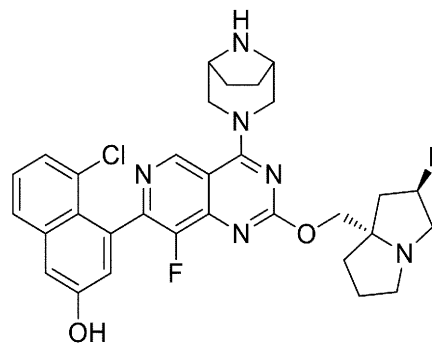
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 ErbBファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、抗 EGFR 抗体であり、抗 EGFR 抗体は、セツキシマブである。

20

【0115】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化14】



30

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 ErbBファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 ErbBファミリー阻害剤は、抗 EGFR 抗体であり、抗 EGFR 抗体は、セツキシマブである。

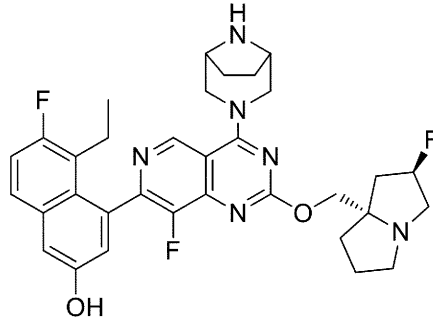
40

【0116】

一実施形態では、併用療法は、式：

50

【化 1 5】



10

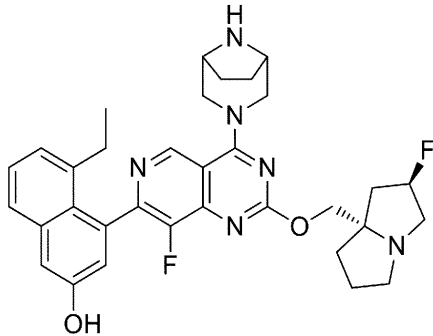
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 ErbB ファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、抗 EGFR 抗体であり、抗 EGFR 抗体は、セツキシマブである。

20

【0 1 1 7】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化 1 6】



30

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 ErbB ファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、抗 EGFR 抗体であり、抗 EGFR 抗体は、セツキシマブである。

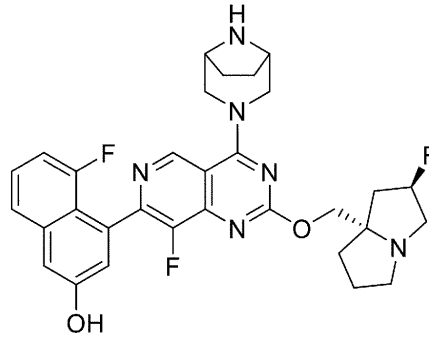
40

【0 1 1 8】

一実施形態では、併用療法は、式：

50

【化 17】



10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、及び汎 E r b B ファミリー阻害剤の組み合わせを含む。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、ポジオチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、エルロチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、ゲフィチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、抗 E G F R 抗体であり、抗 E G F R 抗体は、セツキシマブである。

20

【0119】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、インビトロ系又はインビボ系において示される部分を一緒にすることを指す。例えば、がん細胞を「接触させること」は、K R a s G 1 2 D を有する、ヒトなどの、個体又は対象への本明細書に提供される組み合わせの投与、及び、例えば、本明細書に提供される組み合わせを、K R a s G 1 2 D を含有する細胞又は精製調製物を含有する試料中に導入することを含む。

【0120】

K R a s G 1 2 D の活性を負に調節することによって、本明細書に記載される方法は、細胞内の増強された K R a s G 1 2 D 活性に起因する望ましくない細胞増殖を阻害するように設計される。K R a s G 1 2 D を阻害する化合物の能力は、公表された国際 P C T 出願第 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 号に記載されるものを含む、周知の方法を使用してインビトロで監視され得る。同様に、細胞における組み合わせの阻害活性は、例えば、治療の有効性を評価するためにリン酸化 E R K の量の K R a s G 1 2 D 活性の阻害を測定することによって監視され得、投与量は、それに応じて主治医によって調整され得る。

30

【0121】

本明細書に提供される組成物及び方法は、治療を必要とする対象における K R a s G 1 2 D 関連がんの治療であって、当該対象に、治療有効量の汎 E r b B ファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含み、汎 E r b B ファミリー阻害剤が、K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する K R a s G 1 2 D 関連がんの感受性を相乗的に増加させる、治療に使用され得る。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺がんである。

40

【0122】

一実施形態では、治療有効量の、汎 E r b B ファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した全生存期間 (「OS」) をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎 E r b B ファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はそ

50

の薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRAS G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した無増悪生存期間（「PFS」）をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式（I）のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRAS G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍退縮をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式（I）のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRAS G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍成長阻害をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式（I）のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRAS G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における安定期間の改善をもたらす。一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、化合物番号1～458（WO2021/041671において付番される）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、実施例番号252、243、246、251、253、259、若しくは282、又はそれらの薬学的に許容される塩）から選択される化合物である。一実施形態では、汎Erbbファミリー阻害剤は、アフチニブ、ダコチニブ、ポジチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、タルロキソチニブ、及びセツキシマブから選択される。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びダコチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びポジチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びダコチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びポジチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びダコチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びポジチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びダコチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びポジチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効

10

20

30

40

50

量の実施例番号 251 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 251 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 251 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 251 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 253 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 259 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びセツキシマブを含む。

【0123】

別の実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、KRAS G12D 単剤療法について疾患進行が観察されると、KRAS G12D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物との組み合わせで投与され、併用療法は、患者における OS、PFS、腫瘍退縮、腫瘍成長阻害、又は安定期間を増加させることによって、患者についての増強された臨床的利益又は生存期間をもたらす。一実施形態では、KRAS G12D 阻害剤は、化合物番号 1~458 (WO2021/041671 において付番される)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、実施例番号 252、243、246、251、253、259、若しくは 282、又はそれらの薬学的に許容される塩)から選択される化合物である。一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤は、アフアチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、タルロキソチニブ、及びセツキシマブから選択される。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 252 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、

ピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 282 及びセツキシマブを含む。当該併用療法のいずれかの一実施形態では、組み合わせは、KRAS G12D 関連がんを治療するために有用である。一実施形態では、KRAS G12D 関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺癌である。

【0124】

本明細書における方法のいずれかの一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤及び KRAS G12D 阻害剤は、同じ日に投与される。

【0125】

本明細書における方法のいずれかの一実施形態では、汎 ErbB ファミリー阻害剤及び KRAS G12D 阻害剤は、異なる日に投与される。

【0126】

本明細書に提供される組成物及び方法は、肺、大腸、膵臓、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸がん、精巣がんなどのような腫瘍を含む多種多様ながんの治療に使用され得る。より具体的には、本発明の組成物及び方法によって治療され得るがんには、星状細胞、乳房、子宮頸部、大腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺、及び甲状腺のがん並びに肉腫が含まれるが、これらに限定されない。より具体的には、これらの化合物は、以下を治療するために使用することができる。心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん（漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん）、顆粒膜鞘細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）；血液系：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。

【0127】

また本明細書では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法で

10

20

30

40

50

あって、(a) (例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように) がんがKRAS G12D変異に関連していること(例えば、KRAS G12D関連がん)を決定することと、(b)患者に、治療有効量の汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式IのKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することと、を含み、汎Erbbファミリー阻害剤が、KRAS G12D阻害剤に対するKRAS G12D関連がんの感受性を相乗的に増加させる、方法が提供される。一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、化合物番号1~458(WO2021/041671において付番される)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、実施例番号252、243、246、251、253、259、若しくは282、又はそれらの薬学的に許容される塩)から選択される化合物である。一実施形態では、汎Erbbファミリー阻害剤は、アフアチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、タルロキソチニブ、及びセツキシマブから選択される。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号253及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号253及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合

10

20

30

40

50

約 45 mg、約 30 mg ~ 約 40 mg、約 30 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 100
 mg、約 35 mg ~ 約 95 mg、約 35 mg ~ 約 90 mg、約 35 mg ~ 約 85 mg、約
 35 mg ~ 約 80 mg、約 35 mg ~ 約 75 mg、約 35 mg ~ 約 70 mg、約 35 mg
 ~ 約 65 mg、約 35 mg ~ 約 60 mg、約 35 mg ~ 約 55 mg、約 35 mg ~ 約 50
 mg、約 35 mg ~ 約 45 mg、約 35 mg ~ 約 40 mg、約 40 mg ~ 約 100 mg、
 約 40 mg ~ 約 95 mg、約 40 mg ~ 約 90 mg、約 40 mg ~ 約 85 mg、約 40 mg
 ~ 約 80 mg、約 40 mg ~ 約 75 mg、約 40 mg ~ 約 70 mg、約 40 mg ~ 約 6
 5 mg、約 40 mg ~ 約 60 mg、約 40 mg ~ 約 55 mg、約 40 mg ~ 約 50 mg、
 約 40 mg ~ 約 45 mg、約 45 mg ~ 約 100 mg、約 45 mg ~ 約 95 mg、約 45
 mg ~ 約 90 mg、約 45 mg ~ 約 85 mg、約 45 mg ~ 約 80 mg、約 45 mg ~ 約 10
 75 mg、約 45 mg ~ 約 70 mg、約 45 mg ~ 約 65 mg、約 45 mg ~ 約 60 mg
 、約 45 mg ~ 約 55 mg、約 45 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、約 5
 0 mg ~ 約 95 mg、約 50 mg ~ 約 90 mg、約 50 mg ~ 約 85 mg、約 50 mg ~
 約 80 mg、約 50 mg ~ 約 75 mg、約 50 mg ~ 約 70 mg、約 50 mg ~ 約 65 m
 g、約 50 mg ~ 約 60 mg、約 50 mg ~ 約 55 mg、約 55 mg ~ 約 100 mg、約
 55 mg ~ 約 95 mg、約 55 mg ~ 約 90 mg、約 55 mg ~ 約 85 mg、約 55 mg
 ~ 約 80 mg、約 55 mg ~ 約 75 mg、約 55 mg ~ 約 70 mg、約 55 mg ~ 約 65
 mg、約 55 mg ~ 約 60 mg、約 60 mg ~ 約 100 mg、約 60 mg ~ 約 95 mg、
 約 60 mg ~ 約 90 mg、約 60 mg ~ 約 85 mg、約 60 mg ~ 約 80 mg、約 60 mg
 ~ 約 75 mg、約 60 mg ~ 約 70 mg、約 60 mg ~ 約 65 mg、約 65 mg ~ 約 1
 00 mg、約 65 mg ~ 約 95 mg、約 65 mg ~ 約 90 mg、約 65 mg ~ 約 85 mg
 、約 65 mg ~ 約 80 mg、約 65 mg ~ 約 75 mg、約 65 mg ~ 約 70 mg、約 70
 mg ~ 約 100 mg、約 70 mg ~ 約 95 mg、約 70 mg ~ 約 90 mg、約 70 mg ~
 約 85 mg、約 70 mg ~ 約 80 mg、約 70 mg ~ 約 75 mg、約 75 mg ~ 約 100
 mg、約 75 mg ~ 約 95 mg、約 75 mg ~ 約 90 mg、約 75 mg ~ 約 85 mg、約
 75 mg ~ 約 80 mg、約 80 mg ~ 約 100 mg、約 80 mg ~ 約 95 mg、約 80 m
 g ~ 約 90 mg、約 80 mg ~ 約 85 mg、約 85 mg ~ 約 100 mg、約 85 mg ~ 約
 95 mg、約 85 mg ~ 約 90 mg、約 90 mg ~ 約 100 mg、約 90 mg ~ 約 95 m
 g、約 95 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約
 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg
 、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95
 mg、又は約 100 mg) の式 I の化合物 (例えば、化合物番号 1 ~ 458 (WO 202
 1 / 041671 において付番される通り)、又はそれらの薬学的に許容される塩 (例え
 ば、実施例番号 252、243、246、251、253、259、及び 282、又はそ
 れらの薬学的に許容される塩) を含む。一実施形態では、式 I の化合物は、期間中に毎日
 1 日 1 回 (QD) 経口投与される。一実施形態では、式 I の化合物は、期間中に毎日 1 日
 2 回 (BID) 経口投与される。一実施形態では、式 I の化合物は、期間中に、約 20 m
 g ~ 約 500 mg (例えば、約 20 mg ~ 約 480 mg、約 20 mg ~ 約 460 mg、約
 20 mg ~ 約 440 mg、約 20 mg ~ 約 420 mg、約 20 mg ~ 約 400 mg、約 2
 0 mg ~ 約 380 mg、約 20 mg ~ 約 360 mg、約 20 mg ~ 約 340 mg、約 20
 mg ~ 約 320 mg、約 20 mg ~ 約 300 mg、約 20 mg ~ 約 280 mg、約 20 m
 g ~ 約 260 mg、約 20 mg ~ 約 240 mg、約 20 mg ~ 約 220 mg、約 20 mg
 ~ 約 200 mg、約 20 mg ~ 約 180 mg、約 20 mg ~ 約 160 mg、約 20 mg ~
 約 140 mg、約 20 mg ~ 約 120 mg、約 20 mg ~ 約 100 mg、約 20 mg ~ 約
 80 mg、約 20 mg ~ 約 60 mg、約 20 mg ~ 約 40 mg、約 40 mg ~ 約 500 m
 g、約 40 mg ~ 約 480 mg、約 40 mg ~ 約 460 mg、約 40 mg ~ 約 440 mg
 、約 40 mg ~ 約 420 mg、約 40 mg ~ 約 400 mg、約 40 mg ~ 約 380 mg、
 約 40 mg ~ 約 360 mg、約 40 mg ~ 約 340 mg、約 40 mg ~ 約 320 mg、約
 40 mg ~ 約 300 mg、約 40 mg ~ 約 280 mg、約 40 mg ~ 約 260 mg、約 4
 0 mg ~ 約 240 mg、約 40 mg ~ 約 220 mg、約 40 mg ~ 約 200 mg、約 40

10

20

30

40

50

g、約200mg～約360mg、約200mg～約340mg、約200mg～約320mg、約200mg～約300mg、約200mg～約280mg、約200mg～約260mg、約200mg～約240mg、約200mg～約220mg、約220mg～約500mg、約220mg～約480mg、約220mg～約460mg、約220mg～約440mg、約220mg～約420mg、約220mg～約400mg、約220mg～約380mg、約220mg～約360mg、約220mg～約340mg、約220mg～約320mg、約220mg～約300mg、約220mg～約280mg、約220mg～約260mg、約220mg～約240mg、約240mg～約500mg、約240mg～約480mg、約240mg～約460mg、約240mg～約440mg、約240mg～約420mg、約240mg～約400mg、約240mg～約380mg、約240mg～約360mg、約240mg～約340mg、約240mg～約320mg、約240mg～約300mg、約240mg～約280mg、約240mg～約260mg、約260mg～約500mg、約260mg～約480mg、約260mg～約460mg、約260mg～約440mg、約260mg～約420mg、約260mg～約400mg、約260mg～約380mg、約260mg～約360mg、約260mg～約340mg、約260mg～約320mg、約260mg～約300mg、約260mg～約280mg、約280mg～約500mg、約280mg～約480mg、約280mg～約460mg、約280mg～約440mg、約280mg～約420mg、約280mg～約400mg、約280mg～約380mg、約280mg～約360mg、約280mg～約340mg、約280mg～約320mg、約280mg～約300mg、約300mg～約500mg、約300mg～約480mg、約300mg～約460mg、約300mg～約440mg、約300mg～約420mg、約300mg～約400mg、約300mg～約380mg、約300mg～約360mg、約300mg～約340mg、約300mg～約320mg、約320mg～約500mg、約320mg～約480mg、約320mg～約460mg、約320mg～約440mg、約320mg～約420mg、約320mg～約400mg、約320mg～約380mg、約320mg～約360mg、約320mg～約340mg、約340mg～約500mg、約340mg～約480mg、約340mg～約460mg、約340mg～約440mg、約340mg～約420mg、約340mg～約400mg、約340mg～約380mg、約340mg～約360mg、約360mg～約500mg、約360mg～約480mg、約360mg～約460mg、約360mg～約440mg、約360mg～約420mg、約360mg～約400mg、約360mg～約380mg、約380mg～約500mg、約380mg～約480mg、約380mg～約460mg、約380mg～約440mg、約380mg～約420mg、約380mg～約400mg、約400mg～約500mg、約400mg～約480mg、約400mg～約460mg、約400mg～約440mg、約400mg～約420mg、約420mg～約500mg、約420mg～約480mg、約420mg～約460mg、約420mg～約440mg、約440mg～約500mg、約440mg～約480mg、約440mg～約460mg、約460mg～約500mg、約460mg～約480mg、約480mg～約500mg、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、又は約500mg)の量で経口投与される。

【0129】

一実施形態では、併用療法は、式Iの化合物の、(期間中の)毎日1日1回又は2回の、例えば、約10mg～約400mg(例えば、約10mg～約380mg、約10mg～約360mg、約10mg～約340mg、約10mg～約320mg、約10mg～約300mg、約10mg～約280mg、約10mg～約260mg、約10mg～約240mg、約10mg～約220mg、約10mg～約200mg、約10mg～約180mg、約10mg～約160mg、約10mg～約140mg、約10mg～約12

10

20

30

40

50

60 mg、約200 mg～約240 mg、約200 mg～約220 mg、約220 mg～約400 mg、約220 mg～約380 mg、約220 mg～約360 mg、約220 mg～約340 mg、約220 mg～約320 mg、約220 mg～約300 mg、約220 mg～約280 mg、約220 mg～約260 mg、約220 mg～約240 mg、約240 mg～約400 mg、約240 mg～約380 mg、約240 mg～約360 mg、約240 mg～約340 mg、約240 mg～約320 mg、約240 mg～約300 mg、約240 mg～約280 mg、約240 mg～約260 mg、約260 mg～約400 mg、約260 mg～約380 mg、約260 mg～約360 mg、約260 mg～約340 mg、約260 mg～約320 mg、約260 mg～約300 mg、約260 mg～約280 mg、約280 mg～約400 mg、約280 mg～約380 mg、約280 mg～約360 mg、約280 mg～約340 mg、約280 mg～約320 mg、約280 mg～約300 mg、約300 mg～約400 mg、約300 mg～約380 mg、約300 mg～約360 mg、約300 mg～約340 mg、約300 mg～約320 mg、約320 mg～約400 mg、約320 mg～約380 mg、約320 mg～約360 mg、約340 mg～約360 mg、約340 mg～約400 mg、約340 mg～約380 mg、約340 mg～約360 mg、約360 mg～約400 mg、約360 mg～約380 mg、約380 mg～約400 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、又は約400 mg)の量での経口投与、及び例えば、(期間中に)毎日1日1回投与される、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の経口投与を含む。一実施形態では、KRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、毎日1回経口投与される。一実施形態では、KRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、毎日2回経口投与される。

【0130】

当業者であれば、好適な、既知で、かつ一般に受け入れられている細胞及び/又は動物モデルを使用するインビボ及びインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療又は予防する組み合わせの試験化合物又は組み合わせの能力を予測することを認識するであろう。

【0131】

当業者であれば更に、健康な患者及び/又は所与の障害に罹患している患者における、ヒト初の、用量範囲及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医療分野で周知の方法に従って完了され得ることを認識するであろう。

【0132】

相乗作用

一実施形態では、汎ErbBファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の添加は、KRAS G12Dを発現するがん又はがん細胞株に対する式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の活性を相乗的に増加させる。2つの化合物が相乗作用を示すかを決定するための任意の方法が、組み合わせの相乗効果を決定するために使用され得る。

【0133】

2つの化合物が相乗的に、すなわち、単なる相加効果を超えて作用するかを決定するために、いくつかの数学的モデルが開発されている。例えば、Loewe相加性(Loewe(1928)Physiol. 27: 47-187)、Bliss独立性(Bliss(1939)Ann. Appl. Biol. 26: 585-615)、Highest Single Agent、ZIP(Yadav et al(2015)Comput Struct Biotech J 13: 504-513)、及び他のモデル(Chou & Talalay(1984)Adv Enzyme Regul 22: 27-55. #6382953、及びGreco et al.(1995)Pharmacol Rev 47(2): 331-85. #7568331)は、製薬業界において周知のモデルであり、相乗作用が検出されたか及びそのような相乗作用の大きさを示す「相乗作用スコア」を計算するために使用され得る。これらの相乗作用スコアを組み合わせることに

より、複合相乗作用スコアを生成し、これは、汎 E r b B ファミリー阻害剤との組み合わせでの式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物を評価及び特徴分析するために使用され得る。

【 0 1 3 4 】

概して、数学的モデルは、単剤値から得られたデータを使用して、組み合わせの予測される相加効果を決定し、これは、組み合わせについて観察された効果と比較される。観察された効果が予測される効果よりも大きい場合、組み合わせは、相乗的であるとみなされる。例えば、B l i s s 独立性モデルは、観察された組み合わせ応答 (Y ₀) を、薬物間相互作用からの影響がないという仮定に基づいて得られた、予測される組み合わせ応答 (Y _p) と比較する。組み合わせ効果は、典型的には、Y ₀ が Y _p よりも大きい場合、相乗的であると断言される。

10

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「相乗効果」は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩 (例えば、W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において付番される化合物番号 1 ~ 4 5 8 から選択される化合物) 及び汎 E r b B ファミリー阻害剤又はその薬学的に許容される塩が単独で投与されるときに観察される効果の合計よりも大きい、効果、例えば、本明細書に記載される臨床結果又はエンドポイントを含む有益な又は望ましい結果のいずれかをもたらす、K R A S 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び汎 E r b B ファミリー阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを指す。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤は、化合物番号 1 ~ 4 5 8 (W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において付番される)、又はその薬学的に許容される塩 (例えば、実施例番号 2 5 2、2 4 3、2 4 6、2 5 1、2 5 3、2 5 9、若しくは 2 8 2、又はそれらの薬学的に許容される塩) から選択される化合物である。一実施形態では、汎 E r b B ファミリー阻害剤は、アフチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、タルロキシチニブ、及びセツキシマブから選択される。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びタルロキシチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 2 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びタルロキシチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びアフチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及びタルロキシチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量

20

30

40

50

の実施例番号 2 4 6 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及びセツキシマブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びアフアチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びダコミチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びポジオチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びエルロチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びゲフィチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びサピチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びタルロキソチニブを含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及びセツキシマブを含む。

10

20

30

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、（例えば、治療前の患者における 1 つ以上の固形腫瘍のサイズと比較して）1 日～2 年（例えば、1 日～2 2 ヶ月、1 日～2 0 ヶ月、1 日～1 8 ヶ月、1 日～1 6 ヶ月、1 日～1 4 ヶ月、1 日～1 2 ヶ月、1 日～1 0 ヶ月、1 日～9 ヶ月、1 日～8 ヶ月、1 日～7 ヶ月、1 日～6 ヶ月、1 日～5 ヶ月、1 日～4 ヶ月、1 日～3 ヶ月、1 日～2 ヶ月、1 日～1 ヶ月、1 週間～2 年、1 週間～2 2 ヶ月、1 週間～2 0 ヶ月、1 週間～1 8 ヶ月、1 週間～1 6 ヶ月、1 週間～1 4 ヶ月、1 週間～1 2 ヶ月、1 週間～1 0 ヶ月、1 週間～9 ヶ月、1 週間～8 ヶ月、1 週間～7 ヶ月、1 週間～6 ヶ月、1 週間～5 ヶ月、1 週間～4 ヶ月、1 週間～3 ヶ月、1 週間～2 ヶ月、1 週間～1 ヶ月、2 週間～2 年、2 週間～2 2 ヶ月、2 週間～2 0 ヶ月、2 週間～1 8 ヶ月、2 週間～1 6 ヶ月、2 週間～1 4 ヶ月、2 週間～1 2 ヶ月、2 週間～1 0 ヶ月、2 週間～9 ヶ月、2 週間～8 ヶ月、2 週間～7 ヶ月、2 週間～6 ヶ月、2 週間～5 ヶ月、2 週間～4 ヶ月、2 週間～3 ヶ月、2 週間～2 ヶ月、2 週間～1 ヶ月、1 ヶ月～2 年、1 ヶ月～2 2 ヶ月、1 ヶ月～2 0 ヶ月、1 ヶ月～1 8 ヶ月、1 ヶ月～1 6 ヶ月、1 ヶ月

40

50

~ 1 4 ケ月、 1 ケ月 ~ 1 2 ケ月、 1 ケ月 ~ 1 0 ケ月、 1 ケ月 ~ 9 ケ月、 1 ケ月 ~ 8 ケ月、
 1 ケ月 ~ 7 ケ月、 1 ケ月 ~ 6 ケ月、 1 ケ月 ~ 6 ケ月、 1 ケ月 ~ 5 ケ月、 1 ケ月 ~ 4 ケ月、
 1 ケ月 ~ 3 ケ月、 1 ケ月 ~ 2 ケ月、 2 ケ月 ~ 2 年、 2 ケ月 ~ 2 2 ケ月、 2 ケ月 ~ 2 0 ケ月
 、 2 ケ月 ~ 1 8 ケ月、 2 ケ月 ~ 1 6 ケ月、 2 ケ月 ~ 1 4 ケ月、 2 ケ月 ~ 1 2 ケ月、 2 ケ月
 ~ 1 0 ケ月、 2 ケ月 ~ 9 ケ月、 2 ケ月 ~ 8 ケ月、 2 ケ月 ~ 7 ケ月、 2 ケ月 ~ 6 ケ月、 又は
 2 ケ月 ~ 5 ケ月、 2 ケ月 ~ 4 ケ月、 3 ケ月 ~ 2 年、 3 ケ月 ~ 2 2 ケ月、 3 ケ月 ~ 2 0 ケ月
 、 3 ケ月 ~ 1 8 ケ月、 3 ケ月 ~ 1 6 ケ月、 3 ケ月 ~ 1 4 ケ月、 3 ケ月 ~ 1 2 ケ月、 3 ケ月
 ~ 1 0 ケ月、 3 ケ月 ~ 8 ケ月、 3 ケ月 ~ 6 ケ月、 4 ケ月 ~ 2 年、 4 ケ月 ~ 2 2 ケ月、 4 ケ
 月 ~ 2 0 ケ月、 4 ケ月 ~ 1 8 ケ月、 4 ケ月 ~ 1 6 ケ月、 4 ケ月 ~ 1 4 ケ月、 4 ケ月 ~ 1 2
 ケ月、 4 ケ月 ~ 1 0 ケ月、 4 ケ月 ~ 8 ケ月、 4 ケ月 ~ 6 ケ月、 6 ケ月 ~ 2 年、 6 ケ月 ~ 2
 2 ケ月、 6 ケ月 ~ 2 0 ケ月、 6 ケ月 ~ 1 8 ケ月、 6 ケ月 ~ 1 6 ケ月、 6 ケ月 ~ 1 4 ケ月、
 6 ケ月 ~ 1 2 ケ月、 6 ケ月 ~ 1 0 ケ月、 又は 6 ケ月 ~ 8 ケ月) の期間にわたる併用療法で
 の治療後の患者における 1 つ以上の固形腫瘍の体積における 1 % ~ 9 9 % (例えば、 1 %
 ~ 9 8 %、 1 % ~ 9 5 %、 1 % ~ 9 0 %、 1 ~ 8 5 %、 1 ~ 8 0 %、 1 % ~ 7 5 %、 1 %
 ~ 7 0 %、 1 % ~ 6 5 %、 1 % ~ 6 0 %、 1 % ~ 5 5 %、 1 % ~ 5 0 %、 1 % ~ 4 5 %、
 1 % ~ 4 0 %、 1 % ~ 3 5 %、 1 % ~ 3 0 %、 1 % ~ 2 5 %、 1 % ~ 2 0 %、 1 % ~ 1 5
 %、 1 % ~ 1 0 %、 1 % ~ 5 %、 2 % ~ 9 9 %、 2 % ~ 9 0 %、 2 % ~ 8 5 %、 2 % ~ 8
 0 %、 2 % ~ 7 5 %、 2 % ~ 7 0 %、 2 % ~ 6 5 %、 2 % ~ 6 0 %、 2 % ~ 5 5 %、 2 %
 ~ 5 0 %、 2 % ~ 4 5 %、 2 % ~ 4 0 %、 2 % ~ 3 5 %、 2 % ~ 3 0 %、 2 % ~ 2 5 %、
 2 % ~ 2 0 %、 2 % ~ 1 5 %、 2 % ~ 1 0 %、 2 % ~ 5 %、 4 % ~ 9 9 %、 4 % ~ 9 5 %
 、 4 % ~ 9 0 %、 4 % ~ 8 5 %、 4 % ~ 8 0 %、 4 % ~ 7 5 %、 4 % ~ 7 0 %、 4 % ~ 6
 5 %、 4 % ~ 6 0 %、 4 % ~ 5 5 %、 4 % ~ 5 0 %、 4 % ~ 4 5 %、 4 % ~ 4 0 %、 4 %
 ~ 3 5 %、 4 % ~ 3 0 %、 4 % ~ 2 5 %、 4 % ~ 2 0 %、 4 % ~ 1 5 %、 4 % ~ 1 0 %、
 6 % ~ 9 9 %、 6 % ~ 9 5 %、 6 % ~ 9 0 %、 6 % ~ 8 5 %、 6 % ~ 8 0 %、 6 % ~ 7 5
 %、 6 % ~ 7 0 %、 6 % ~ 6 5 %、 6 % ~ 6 0 %、 6 % ~ 5 5 %、 6 % ~ 5 0 %、 6 % ~
 4 5 %、 6 % ~ 4 0 %、 6 % ~ 3 5 %、 6 % ~ 3 0 %、 6 % ~ 2 5 %、 6 % ~ 2 0 %、 6
 % ~ 1 5 %、 6 % ~ 1 0 %、 8 % ~ 9 9 %、 8 % ~ 9 5 %、 8 % ~ 9 0 %、 8 % ~ 8 5 %
 、 8 % ~ 8 0 %、 8 % ~ 7 5 %、 8 % ~ 7 0 %、 8 % ~ 6 5 %、 8 % ~ 6 0 %、 8 % ~ 5
 5 %、 8 % ~ 5 0 %、 8 % ~ 4 5 %、 8 % ~ 4 0 %、 8 % ~ 3 5 %、 8 % ~ 3 0 %、 8 %
 ~ 2 5 %、 8 % ~ 2 0 %、 8 % ~ 1 5 %、 1 0 % ~ 9 9 %、 1 0 % ~ 9 5 %、 1 0 % ~ 9
 0 %、 1 0 % ~ 8 5 %、 1 0 % ~ 8 0 %、 1 0 % ~ 7 5 %、 1 0 % ~ 7 0 %、 1 0 % ~ 6
 5 %、 1 0 % ~ 6 0 %、 1 0 % ~ 5 5 %、 1 0 % ~ 5 0 %、 1 0 % ~ 4 5 %、 1 0 % ~ 4
 0 %、 1 0 % ~ 3 5 %、 1 0 % ~ 3 0 %、 1 0 % ~ 2 5 %、 1 0 % ~ 2 0 %、 1 0 % ~ 1
 5 %、 1 5 % ~ 9 9 %、 1 5 % ~ 9 5 %、 1 5 % ~ 9 0 %、 1 5 % ~ 8 5 %、 1 5 % ~ 8
 0 %、 1 5 % ~ 7 5 %、 1 5 % ~ 7 0 %、 1 5 % ~ 6 5 %、 1 5 % ~ 6 0 %、 1 5 % ~ 5
 5 %、 1 5 % ~ 5 0 %、 1 5 % ~ 5 5 %、 1 5 % ~ 5 0 %、 1 5 % ~ 4 5 %、 1 5 % ~ 4
 0 %、 1 5 % ~ 3 5 %、 1 5 % ~ 3 0 %、 1 5 % ~ 2 5 %、 1 5 % ~ 2 0 %、 2 0 % ~ 9
 9 %、 2 0 % ~ 9 5 %、 2 0 % ~ 9 0 %、 2 0 % ~ 8 5 %、 2 0 % ~ 8 0 %、 2 0 % ~ 7
 5 %、 2 0 % ~ 7 0 %、 2 0 % ~ 6 5 %、 2 0 % ~ 6 0 %、 2 0 % ~ 5 5 %、 2 0 % ~ 5
 0 %、 2 0 % ~ 4 5 %、 2 0 % ~ 4 0 %、 2 0 % ~ 3 5 %、 2 0 % ~ 3 0 %、 2 0 % ~ 2
 5 %、 2 5 % ~ 9 9 %、 2 5 % ~ 9 5 %、 2 5 % ~ 9 0 %、 2 5 % ~ 8 5 %、 2 5 % ~ 8
 0 %、 2 5 % ~ 7 5 %、 2 5 % ~ 7 0 %、 2 5 % ~ 6 5 %、 2 5 % ~ 6 0 %、 2 5 % ~ 5
 5 %、 2 5 % ~ 5 0 %、 2 5 % ~ 4 5 %、 2 5 % ~ 4 0 %、 2 5 % ~ 3 5 %、 2 5 % ~ 3
 0 %、 3 0 % ~ 9 9 %、 3 0 % ~ 9 5 %、 3 0 % ~ 9 0 %、 3 0 % ~ 8 5 %、 3 0 % ~ 8
 0 %、 3 0 % ~ 7 5 %、 3 0 % ~ 7 0 %、 3 0 % ~ 6 5 %、 3 0 % ~ 6 0 %、 3 0 % ~ 5
 5 %、 3 0 % ~ 5 0 %、 3 0 % ~ 4 5 %、 3 0 % ~ 4 0 %、 3 0 % ~ 3 5 %、 3 5 % ~ 9
 9 %、 3 5 % ~ 9 5 %、 3 5 % ~ 9 0 %、 3 5 % ~ 8 5 %、 3 5 % ~ 8 0 %、 3 5 % ~ 7
 5 %、 3 5 % ~ 7 0 %、 3 5 % ~ 6 5 %、 3 5 % ~ 6 0 %、 3 5 % ~ 5 5 %、 3 5 % ~ 5
 0 %、 3 5 % ~ 4 5 %、 3 5 % ~ 4 0 %、 4 0 % ~ 9 9 %、 4 0 % ~ 9 5 %、 4 0 % ~ 9
 0 %、 4 0 % ~ 8 5 %、 4 0 % ~ 8 0 %、 4 0 % ~ 7 5 %、 4 0 % ~ 7 0 %、 4 0 % ~ 6

10

20

30

40

50

5 %、40 % ~ 60 %、40 % ~ 55 %、40 % ~ 60 %、40 % ~ 55 %、40 % ~ 50 %、40 % ~ 45 %、45 % ~ 99 %、45 % ~ 95 %、45 % ~ 95 %、45 % ~ 90 %、45 % ~ 85 %、45 % ~ 80 %、45 % ~ 75 %、45 % ~ 70 %、45 % ~ 65 %、45 % ~ 60 %、45 % ~ 55 %、45 % ~ 50 %、50 % ~ 99 %、50 % ~ 95 %、50 % ~ 90 %、50 % ~ 85 %、50 % ~ 80 %、50 % ~ 75 %、50 % ~ 70 %、50 % ~ 65 %、50 % ~ 60 %、50 % ~ 55 %、55 % ~ 99 %、55 % ~ 95 %、55 % ~ 90 %、55 % ~ 85 %、55 % ~ 80 %、55 % ~ 75 %、55 % ~ 70 %、55 % ~ 65 %、55 % ~ 60 %、60 % ~ 99 %、60 % ~ 95 %、60 % ~ 90 %、60 % ~ 85 %、60 % ~ 80 %、60 % ~ 75 %、60 % ~ 70 %、60 % ~ 65 %、60 % ~ 60 %、60 % ~ 55 %、70 % ~ 99 %、70 % ~ 95 %、70 % ~ 90 %、70 % ~ 85 %、70 % ~ 80 %、70 % ~ 75 %、75 % ~ 99 %、75 % ~ 95 %、75 % ~ 90 %、75 % ~ 85 %、75 % ~ 80 %、80 % ~ 99 %、80 % ~ 95 %、80 % ~ 90 %、80 % ~ 85 %、85 % ~ 99 %、85 % ~ 95 %、85 % ~ 90 %、90 % ~ 99 %、90 % ~ 95 %、又は95 % ~ 100 %) 低減をもたらし得る。

【0137】

「生存期間」という語句は、医療従事者による哺乳動物におけるがん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）の特定又は診断と、哺乳動物の（がんによって引き起こされる）死亡時との間の時間の長さを意味する。がんを有する哺乳動物における生存期間を増加させる方法が、本明細書に記載される。

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれもが、（例えば、同様のがんを有し、異なる治療を受けているか又は治療を受けていない患者と比較して）患者の生存期間における増加（例えば、1 % ~ 400 %、1 % ~ 380 %、1 % ~ 360 %、1 % ~ 340 %、1 % ~ 320 %、1 % ~ 300 %、1 % ~ 280 %、1 % ~ 260 %、1 % ~ 240 %、1 % ~ 220 %、1 % ~ 200 %、1 % ~ 180 %、1 % ~ 160 %、1 % ~ 140 %、1 % ~ 120 %、1 % ~ 100 %、1 % ~ 95 %、1 % ~ 90 %、1 % ~ 85 %、1 % ~ 80 %、1 % ~ 75 %、1 % ~ 70 %、1 % ~ 65 %、1 % ~ 60 %、1 % ~ 55 %、1 % ~ 50 %、1 % ~ 45 %、1 % ~ 40 %、1 % ~ 35 %、1 % ~ 30 %、1 % ~ 25 %、1 % ~ 20 %、1 % ~ 15 %、1 % ~ 10 %、1 % ~ 5 %、5 % ~ 400 %、5 % ~ 380 %、5 % ~ 360 %、5 % ~ 340 %、5 % ~ 320 %、5 % ~ 300 %、5 % ~ 280 %、5 % ~ 260 %、5 % ~ 240 %、5 % ~ 220 %、5 % ~ 200 %、5 % ~ 180 %、5 % ~ 160 %、5 % ~ 140 %、5 % ~ 120 %、5 % ~ 100 %、5 % ~ 90 %、5 % ~ 80 %、5 % ~ 70 %、5 % ~ 60 %、5 % ~ 50 %、5 % ~ 40 %、5 % ~ 30 %、5 % ~ 20 %、5 % ~ 10 %、10 % ~ 400 %、10 % ~ 380 %、10 % ~ 360 %、10 % ~ 340 %、10 % ~ 320 %、10 % ~ 300 %、10 % ~ 280 %、10 % ~ 260 %、10 % ~ 240 %、10 % ~ 220 %、10 % ~ 200 %、10 % ~ 180 %、10 % ~ 160 %、10 % ~ 140 %、10 % ~ 120 %、10 % ~ 100 %、10 % ~ 90 %、10 % ~ 80 %、10 % ~ 70 %、10 % ~ 60 %、10 % ~ 50 %、10 % ~ 40 %、10 % ~ 30 %、10 % ~ 20 %、20 % ~ 400 %、20 % ~ 380 %、20 % ~ 360 %、20 % ~ 340 %、20 % ~ 320 %、20 % ~ 300 %、20 % ~ 280 %、20 % ~ 260 %、20 % ~ 240 %、20 % ~ 220 %、20 % ~ 200 %、20 % ~ 180 %、20 % ~ 160 %、20 % ~ 140 %、20 % ~ 120 %、20 % ~ 100 %、20 % ~ 90 %、20 % ~ 80 %、20 % ~ 70 %、20 % ~ 60 %、20 % ~ 50 %、20 % ~ 40 %、20 % ~ 30 %、30 % ~ 400 %、30 % ~ 380 %、30 % ~ 360 %、30 % ~ 340 %、30 % ~ 320 %、30 % ~ 300 %、30 % ~ 280 %、30 % ~ 260 %、30 % ~ 240 %、30 % ~ 220 %、30 % ~ 200 %、30 % ~ 180 %、30 % ~ 160 %、30 % ~ 140 %、30 % ~ 120 %、30 % ~ 100 %、30 % ~ 90 %、30 % ~ 80 %、30 % ~ 70 %

10

20

30

40

50

~ 280%、280% ~ 400%、280% ~ 380%、280% ~ 360%、280% ~ 340%、280% ~ 320%、280% ~ 300%、300% ~ 400%、300% ~ 380%、300% ~ 360%、300% ~ 340%、又は300% ~ 320%)をもちたることができる。

【0139】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本発明の組成物又は方法での治療前に、患者は、化学療法、標的化抗がん剤、放射線療法、及び手術のうちの一つ以上で治療され、任意に、以前の治療は不成功であり、かつ/又は患者は、手術が実施され、任意に、手術は不成功であり、かつ/又は患者は、白金系化学療法剤で治療され、任意に、患者は白金系化学療法剤での治療に非応答性であると以前に決定されており、かつ/又は患者は、キナーゼ阻害剤で治療され、任意に、キナーゼ阻害剤での以前の治療は不成功であり、かつ/又は患者は、一つ以上の他の治療剤(複数可)で治療された。

10

【0140】

キット

本発明はまた、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットに関する。また、血液がんを治療することにおける使用のための、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットが提供される。

20

【0141】

関連態様では、本発明は、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の用量、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の用量を、対象において、がん細胞、特にKRAS G12D発現がん細胞の増殖を阻害するのに有効な量で含有する、キットを提供する。いくつかの場合におけるキットは、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の投与についての指示を有する添付文書を含む。添付文書は、使用者に、汎Erbbファミリー阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物と組み合わせて使用するための、1セットの指示を提供し得る。

30

【実施例】

【0142】

実施例A

汎Erbbファミリー阻害剤はKRAS G12Dを発現する細胞株に対するKRAS G12D阻害剤の活性を相乗的に増加させる

この実施例は、式Iの例示的なKRAS G12D阻害剤化合物(すなわち、MRTX 1133)及び汎Erbbファミリー阻害剤の組み合わせが、KRAS G12Dを発現する腫瘍細胞株の成長を相乗的に阻害することを示す。

40

【0143】

KRAS G12D変異を有する結腸、膵臓、胃、及び子宮内膜細胞株のパネルを組み立てて、汎Erbbファミリー阻害剤を本明細書に開示される例示的なKRAS G12D阻害剤と組み合わせることが相乗活性をもたらすかを決定した。集団は、SNU61(結腸、KCLB#00061)、LS180(結腸、ATCC#CL-187)、Panc 05.04(膵臓、ATCC#CRL-2557)、Panc 02.03(膵臓ATCC#CRL-2553)、SNU-407(結腸、AddexBio#C0009016)、LS513(結腸、ATCC#CRL-2134)、HPAC(膵臓、ATCC#CRL-2119)、AGS(胃、ATCC#CRL-1739)、SNU-1197

50

(結腸、KCLB#01197.1)、SNU-1033(結腸、KCLB#01033)、SNU-410(膵臓、KCLB#00410)、HEC-1-B(子宮内膜、ATCC#HTB-113)、SU.86.86(膵臓、ATCC#CRL-1837)、SNU-C2B(結腸、ATCC#CCL-250)、Panc 08.13(膵臓、ATCC#CRL-2551)、SUIT-2(膵臓、JCRB#JCRB1094)、HPAF-II(膵臓、ATCC#CRL-1997)、Panc 04.03(膵臓、ATCC#CRL-2555)、HCC-1588(肺、KCLB#71588)、GP2D(結腸、SigmaAldrich#95090714)、AsPC-1(膵臓、ATCC#CRL-1682)、SW 1990(膵臓、ATCC#CRL-2172)、及びPANC-1(膵臓、ATCC#CRL-1469)を含んだ。

10

【0144】

各細胞株についてのペアワイズの組み合わせについての相乗作用スコアを決定するためのアッセイを3通り行った。ベースライン発光を決定するための3つの96ウェルプレート及び追加の4ウェルの別個の96ウェル対照プレートに、90 μ lの合計体積のその細胞株に好適な成長培地、例えば、10%FBSで補足されたRPMI 1640培地及び成長に必要な任意の細胞株特異的試薬中で特定の細胞株の2000細胞/ウェルを播種した。プレートを5%CO₂雰囲気中37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。

【0145】

指定されたベースラインウェルの各々に、30 μ lのCell-Titer Glo試薬(CTG、Promega Corporation)を各ウェルに加え、プレートを室温で振盪させながら20分間インキュベートした。ベースライン発光を、BMG ClarioStarマルチモードプレートリーダーを製造業者の指示に従って使用して定量化した。

20

【0146】

MRTX1133の8点単剤希釈物及び汎Erbbファミリー阻害剤の5点単剤希釈物を含む、100%DMSO中の一連の作業ストック1000倍薬物希釈物を調製した。MRTX1133及び汎Erbbファミリー阻害剤に使用された希釈物は、個々の化合物毎に変動したが、3~6倍/段階希釈の範囲であった。

【0147】

10倍中間投与プレートを、整列された単剤希釈物MRTX1133又は汎Erbbファミリー阻害剤を含有する無血清RPMI培地中で調製した。加えて、MRTX1133及び汎Erbbファミリー阻害剤の40の希釈組み合わせのマトリックスを、試験試料として調製した。

30

【0148】

上記の適切な細胞株が播種された3つの96ウェルプレートの各対応するウェルに、10 μ lの各10倍単剤及び用量マトリックスの40の組み合わせを添加し、プレートを5%CO₂雰囲気中37 $^{\circ}$ Cで72時間インキュベートした。Cell-Titer Glo試薬(CTG)の30 μ lアリコート各試験ウェルに添加し、プレートを室温で振盪させながら20分間インキュベートし、発光を、BMG ClarioStarマルチモードプレートリーダーを製造業者の指示に従って使用して定量化した。

40

【0149】

生データ及びメタデータファイルを入力ファイルとして使用して、各治療状態についての効果パーセントを計算し、2つの試験化合物が相乗作用を示すかを決定するように設計された4つの独立した数学的参照モデルを使用して分析した: Loewe相加性、Bliss独立性、Highest Single Agent、及びZIP。

【0150】

各数学的モデルからのデータの出力は、相対的な相乗作用スコアの割り当てである。表1において報告されるデータは、Loewe相加性、Bliss独立性、Highest Single Agent、及びZIPスコアの合計(「複合相乗作用スコア」)である。

50

【表 1】

表 1

KR a s G 1 2 D細胞株に対するMR T X 1 1 3 3と組み合わせられた例示的な汎E r b Bファミリー阻害剤についての複合相乗作用スコア

MRTX1133 と組み 合わされた汎 ErbB ファミリー阻害剤 細胞株	セツキシマブ	アファチニブ
SNU61	52	44
LS180	65	76
Panc0504	44	24

10

Panc0203	47	54
SNU407	23	23
LS513	62	69
HPAC	33	33
AGS	53	36
SNU1197	6	63
SNU1033	29	30
SNU410	-2	-13
Hec1B	4	-5
SU8684	26	42
SNUC2B	50	25
Panc0813	32	20
SUIT2	45	45
HPAFII	31	23
Panc0403	40	40
Panc1005	29	37
HCC1588	-7	10
GP2D	48	26
ASPC1	34	28
SW1990	16	57
Panc1	-18	-6

20

30

【 0 1 5 1 】

実験パラメータ及び生データファイルを含むメタデータファイルをバッチ処理するために、オープンソースのBioconductorパッケージを統合した、カスタムRスクリプトを作成した。データを要約するために、様々な数値的及び図形出力を生成した。単剤パラメータは、GRmetrics Clark N, Hafner M, Kouril M, Muhlich J, Niepel M, Williams E, Sorger P, Medvedovic M (2016). "GRcalculator: an online tool for calculating and mining drug response data." doi: 10.6084/m9.figshare.4244408.v1, <http://www.grcalculator.org/>を使用して生成した。

40

50

【0152】

シナジーファインダーパッケージを使用して、2つの試験化合物が4つの独立した数学的参照モデル (Loewe 相加性、Bliss 独立性、Highest Single Agent、及びZIP) を使用して相乗作用を示すかを決定した (Helletal) <https://bioconductor.statistik.tu-dortmund.de/packages/3.6/bioc/vignettes/synergyfinder/inst/doc/synergyfinder.pdf>

【0153】

各数学的モデルからのデータの出力は、相対的な相乗作用スコアの割り当てである。表において報告されるデータは、Loewe 相加性、Bliss 独立性、Highest Single Agent、及びZIPスコアの合計 (「複合相乗作用スコア」) である。

10

【0154】

22 ~ 80 の複合スコアは、相乗的ヒットとして解釈され、一方11 ~ 21 の複合スコアは、相加効果を示し、< 0 ~ 10 のスコアは、有益性がないことを示す。これらの結果は、KRAS G12D 細胞株のパネルのある特定のメンバーが、汎Erbbファミリー阻害剤とMRTX1133との組み合わせについて相乗効果を示したことを実証し、インビボモデルにおける組み合わせ有効性試験の更なる調査を正当化する。

【0155】

実施例 B

KRAS G12D 阻害剤 - 汎Erbbファミリー阻害剤組み合わせを調査するためのインビボモデル

20

免疫不全ヌード/ヌードマウスに、KRAS G12D 変異を有する細胞を右後脇腹において接種する。腫瘍体積が200 ~ 400 mm³のサイズに達するとき、マウスは、各5匹のマウスの4 ~ 5つの群に分けられる。第1の群は、ピヒクルのみ投与される。第2及び第3の群は、細胞株に応じて、毎日2回、完全な腫瘍退縮をもたらさない、細胞株及び単剤活性に応じて、最大限の生物学的効果若しくは最大限未満の生物学的効果をもたらす濃度でKRAS G12D 阻害剤の単剤用量が投与されるか、又は毎日2回、5日のオフが続く連続する2日にわたって、完全な腫瘍退縮をもたらさない、細胞株及び単剤活性に応じて、最大限の生物学的効果若しくは最大限未満の生物学的効果をもたらす濃度でKRAS G12D 阻害剤が投与され得る。いくつかの細胞株において、第3又は第4の群は、同様に完全な腫瘍退縮をもたらさない、細胞株及び単剤活性に応じて、最大限の生物学的効果又は最大限未満の生物学的効果をもたらす濃度でEGFR 阻害剤の単剤用量が投与される。第4又は最後の群は、EGFR 阻害剤のうちの1つの単剤用量との組み合わせで、毎日2回のスケジュール及び/又は連続する2日、続いて5日のオフのスケジュールを用いて、KRAS G12D 阻害剤の単剤用量が投与される。処置期間は、細胞株毎に変動するが、典型的には、15 ~ 40日である。腫瘍体積は、2 ~ 3日毎にキャリパーを使用して測定され、腫瘍体積は、以下の式によって計算される： $0.5 \times (\text{長さ} \times \text{幅})^2$ 。このモデルにおける組み合わせについての腫瘍成長阻害のより大きな程度は、併用療法が、KRAS G12D 阻害剤のみでの治療と比較して、治療される対象に臨床的に有意な利益をもたらす可能性が高いことを実証する。

30

40

【0156】

試験当たり20 ~ 30匹のヌード/ヌードマウスに、右後肢において 5×10^6 個のLS180細胞、AsPC-1細胞、GP2D細胞、Panc 02.03細胞、SW1990細胞、又はSNU-1033細胞を接種した。腫瘍体積が約200 mm³ ~ 400 mm³ (試験0日目) に達したとき、群の各々における5匹のマウスに、ピヒクルのみ (50 mM クエン酸緩衝液中10% カプチゾール pH 5.0)、毎日2回のスケジュール若しくは5日のオフが続く連続する2日にわたる毎日2回のスケジュールのいずれかでの30 mg/kg のKRAS G12D 阻害剤MRTX-1133 (50 mM クエン酸緩衝液中10% カプチゾール、pH 5.0)、12.5 mg/kg の毎日1回のEGFR 阻害剤アファチニブ (50 mM クエン酸緩衝液中10% カプチゾール pH 5.0) 若しくは0.

50

25 mg/kg の3日毎のEGFR阻害剤セツキシマブ（生理食塩水）、又は30 mg/kg のいずれかのスケジュールでのアファチニブ若しくはセツキシマブのいずれかのKRAS G12D阻害剤をi.p.投与した。群当たり5匹のマウスについて、所定の日に測定された、腫瘍体積を平均し、それぞれ、表2、3、4、5、及び6においてLS180、AsPC-1、GP2D、Panc 02.03、SW1990、及びSNU-1033について報告する。

【0157】

実施例C

セツキシマブとの組み合わせでのKRAS G12D阻害剤MRTX-1133（LS180結腸がん細胞株）

実験手順。25匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹においてLS180細胞を接種した。腫瘍が約250 mm³に達したとき、5つの処置群を、群当たり5匹のマウスで確立した。この試験の結果が表2に提供される。

【表2】

表2

単剤で及び組み合わせで処置されたLS180腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積（mm³）

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 2回/週	セツキシマブ 0.25mg/kg Q3D	セツキシマブ Q3D +MRTX1133 BID 2回/週
1	268.842	268.94	272.338	274.034	274.634
4	601.218	418.808	570.528	502.822	345.432
8	1089.326	593.71	1134.668	854.638	402.506
11	1738.074	808.808	1439.99	1330.518	471.35
15	1965.054	1197.106	1899.832	1715.024	607.458

【0158】

表2に示されるように、単剤としての30 mg/kg BID（1日当たり2回）でのMRTX1133の投与は、15日目に45%の腫瘍成長阻害（毎日投与）、15日目に4%の腫瘍成長阻害（1週間当たり2回投与）を示した。単剤としての0.25 mg/kg Q3D（3日毎）でのセツキシマブの投与は、15日目に15%の腫瘍成長阻害を示した。1週間当たり2回投与されたセツキシマブ及びMRTX1133の組み合わせは、15日目に80%の腫瘍成長阻害をもたらした。

【0159】

結果はまた、図1にも示される。

【0160】

実施例D

アファチニブとの組み合わせでのKRAS G12D阻害剤MRTX-1133（AsPC-1 TGI-42膵臓がん細胞株）

実験手順。30匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹においてAsPC-1細胞を接種した。腫瘍が約300 mm³に達したとき、6つの処置群を、群当たり5匹のマウスで確立した。この試験の結果が表3に提供される。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

単剤で及び組み合わせで処置された A s P C - 1 T G I - 4 2 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 2回/週	アフアチ ニブ 12.5mg/kg QD	アフアチニブ +MRTX1133 BID 毎日	アフアチニブ +MRTX1133 2 回/週
1	325.54208	323.454	325.894	328.208	329.62	330.664
6	460.79656	356.398	394.182	463.11	342.904	390.086
9	545.79776	374.684	472.586	641.776	321.136	393.998
13	618.26576	316.51	496.598	720.894	275.318	441.406
16	758.40264	291.71	554.052	768.716	246.84	450.594
20	857.15704	269.246	586.5625	964.434	230.8	436.91
23	949.84696	213.334	640.49	1002.602	198.5975	429.614
27	1047.6376 8	195.354	679.96	1211.064	153.5225	424.944
30	1109.212	216.072	795.11	1289.494	147.5975	464.676
34	1182.7195 2	266.324	862.74	1252.045	194.315	516.112

10

20

【0161】

表 3 に示されるように、単剤としての毎日 30 mg / kg B I D (1 日 当 た り 2 回)
での M R T X 1 1 3 3 の 投 与 は、 3 4 日 目 に - 9 % の 腫 瘍 退 縮 を 示 した。単剤としての
12.5 mg / kg Q D (毎 日 1 回) の ア フ ア チ ニ ブ の 投 与 は、 3 4 日 目 に 1 1 % の 腫
瘍 成 長 阻 害 を 示 した。毎日 B I D で 投 与 さ れ る ア フ ア チ ニ ブ 及 び M R T X 1 1 3 3 の 組 み
合 わ せ は、 3 4 日 目 に - 4 4 % の 腫 瘍 退 縮 を も た ら し、 1 週 間 に 2 回 投 与 さ れ る ア フ ア チ
ニ ブ 及 び M R T X 1 1 3 3 の 組 み 合 わ せ は、 3 4 日 目 に 7 7 % の 腫 瘍 成 長 阻 害 を も た ら し
た。

【0162】

結果はまた、図 2 にも示される。

30

【0163】

実施例 E

セツキシマブとの組み合わせでの K R a s G 1 2 D 阻 害 剤 M R T X - 1 1 3 3 (G P 2
D T G I M D S 2 0 0 1 0 8 - 8 0 7 大 腸 がん 細 胞 株)

実験手順。20匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹において G P 2 D 細胞を接種し
た。腫瘍が約 300 mm³ に達したとき、4つの処置群を、群当たり 5 匹のマウスで確立
した。この試験の結果が表 4 に提供される。

【表 4】

表 4

単剤で及び組み合わせで処置された G P 2 D T G I M D S 2 0 0 1 0 8 - 8 0 7 腫瘍担
持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日	ビヒク ル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 毎日	セツキシマ ブ 0.25mg/kg Q3D	セツキシマブ +MRTX1133 BID 毎日
2	332.1	341.3	359.72	334.68
6	543	282.98	503.18	238.62

40

50

9	717.96	237.18	774.9	199.38
13	1001.94	244.1	1022.3	187.64
16	1293.4	198.725	1333.14	155.65
20	1487.62	288.05	1738.12	185.83
23	1688.86	339	1848.12	174.13
27	2005.7	385.85	2033.58	193.53
30	2005.7	394.05	2098.62	225.77

【0164】

表4に示されるように、単剤としての30mg/kg BID(1日当たり2回)でのMRTX1133の投与は、30日目に96%の腫瘍成長阻害を示した(毎日投与)。単剤としての0.25mg/用量Q3D(3日毎)でのセツキシマブの投与は、30日目に0%の腫瘍成長阻害を示した。毎日BIDで投与されるセツキシマブ及びMRTX1133の組み合わせは、30日目に-33%の腫瘍退縮をもたらした。

10

【0165】

結果はまた、図3にも示される。

【0166】

実施例F

アファチニブ又はセツキシマブとの組み合わせでのKRAS G12D阻害剤MRTX-1133(Panc 02.03 TGI-43膵臓がん細胞株)

20

実験手順。30匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹においてSW1990細胞を接種した。腫瘍が約300mm³に達したとき、6つの処置群を、群当たり5匹のマウスで確立した。この試験の結果が表5に提供される。

【表5】

表5

単剤で及び組み合わせで処置されたSW1990腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積(mm³)

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 2回/週	セツキシマブ 0.25mg/用量 Q3D	セツキシマブ +MRTX1133 BID 2回/週	アファチニブ 12.5mg/kg QD(毎日1回)	アファチニブ +MRTX1133 BID 2回/週
1	328.896	329.18	330.908	330.114	331.548	329.49
4	446.116	265.246	382.648	258.862	361.83	296.166
8	544.424	386.354	456.018	212.472	398.444	275.256
11	647.874	392.042	489.668	184.77	470.498	285.106
15	786.634	480.434	589.42	161.7	660.352	331.838
18	927.746	496.496	730.102	130.748	784.04	368.774
22	1113.464	549.618	858.32	147.574	904.724	409.548

30

【0167】

表5に示されるように、単剤としての30mg/kg BID(1週間当たり2回)でのMRTX1133の投与は、22日目に72%の腫瘍成長阻害を示した。単剤としての0.25mg/用量Q3D(3日毎)でのセツキシマブの投与は、22日目に33%の腫瘍成長阻害を示した。1週間当たり2回BIDで投与されたセツキシマブ及びMRTX1133の組み合わせは、22日目に-55%の腫瘍退縮をもたらした。単剤としての毎日12.5mg/kgでのアファチニブの投与は、22日目に27%の腫瘍成長阻害を示した。毎週2回BIDで投与されるアファチニブ及びMRTX1133の組み合わせは、22日目に90%の腫瘍成長阻害をもたらした。

40

【0168】

結果はまた、図4にも示される。

50

【 0 1 6 9 】

実施例 G

アフアチニブ又はセツキシマブとの組み合わせでの K R a s G 1 2 D 阻害剤 M R T X - 1 1 3 3 (S W 1 9 9 0 T G I M D S # 2 0 0 4 0 7 - 8 0 7 膵臓がん細胞株)

実験手順。30匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹において S W 1 9 9 0 細胞を接種した。腫瘍が約 3 0 0 m m ³ に達したとき、6つの処置群を、群当たり5匹のマウスで確立した。この試験の結果が表6に提供される。

【 表 6 】

表6

単剤で及び組み合わせで処置された S W 1 9 9 0 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (m m ³)

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 毎日	アフアチニブ 12.5mg/kg QD 毎日 1 回	アフアチニブ +MRTX1133 BID 毎日	セツキシマブ 0.25mg/ 用量 Q3D 3 日毎	セツキシマブ +MRTX1133 BID 毎日
-1	363.4	362.82	363.4	366.54	365.06	364.62
2	456.88	265.08	455.54	263.54	448.1	252.9
6	622.52	194.42	536.86	149.94	517.16	140.72
9	699.3	187.24	624.98	130.44	561.72	106.94
13	1054.22	241.84	698.56	118.36	641.2	82.68
16	1229.54	235.32	778.74	106.425	749.78	72.94
20	1409.68	214.98	1141.575	79.45	933.62	53.88
23	1502.06	195.04	1293.5	71.85	1065.66	52.62

10

20

【 0 1 7 0 】

表6に示されるように、単剤としての毎日 3 0 m g / k g B I D (1 日 当 た り 2 回) での M R T X 1 1 3 3 の 投 与 は、 2 3 日 目 に - 4 6 % の 腫 瘍 退 縮 を 示 した。単剤としての毎日 1 2 . 5 m g / k g Q D でのアフアチニブの投与は、23日目に20%の腫瘍成長阻害を示した。毎日 B I D で 投 与 さ れ る ア フ ア チ ニ ブ 及 び M R T X 1 1 3 3 の 組 み 合 わ せ は、 2 3 日 目 に - 8 0 % の 腫 瘍 退 縮 を も た ら した。単剤としての 0 . 2 5 m g / 用 量 Q 3 D (3 日 毎) でのセツキシマブの投与は、23日目に42%の腫瘍成長阻害を示した。毎日 B I D で 投 与 さ れ る セ ツ キ シ マ ブ 及 び M R T X 1 1 3 3 の 組 み 合 わ せ は、 2 3 日 目 に - 8 6 % の 腫 瘍 退 縮 を も た ら した。

30

【 0 1 7 1 】

結果はまた、図5にも示される。

【 0 1 7 2 】

実施例 H

セツキシマブとの組み合わせでの K R a s G 1 2 D 阻害剤 M R T X - 1 1 3 3 (S N U - 1 0 3 3 T G I 4 6 大腸がん細胞株)

実験手順。20匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹において S N U - 1 0 3 3 細胞を接種した。腫瘍が約 3 0 0 m m ³ に達したとき、4つの処置群を、群当たり5匹のマウスで確立した。この試験の結果が表7に提供される。

40

50

【表 7】

表 7

単剤で及び組み合わせて処置された SNU-1033 TGI 46 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 2回/週	セツキシマブ 0.25mg/用量 Q3D(3日毎)	セツキシマブ +MRTX1133 BID 2回/週
1	294.992	298.92	297.512	305.968
5	487.128	336.336	389.768	283.152
8	560.436	431.99	418.018	287.536
12	727.846	468.892	448.118	296.612
15	826.37	529.222	460.894	290.012
19	1054.748	643.516	512.09	260.822
22	1225.776	703.368	555.326	287.638
26	1287.22	802.69	618.748	300.294
29	1350.962	838.708	636.83	295.17
33	1435.752	895.918	668.412	290.256

10

【0173】

20

表 7 に示されるように、単剤としての 1 週間当たり 2 回 30 mg / kg での MRTX 1133 の投与は、33 日目に 47% の腫瘍成長阻害を示した。単剤としての 0.25 mg / 用量 Q3D (3 日毎) でのセツキシマブの投与は、33 日目に 67% の腫瘍成長阻害を示した。1 週間当たり 2 回投与されたセツキシマブ及び MRTX 1133 の組み合わせは、33 日目に -5% の腫瘍退縮をもたらした。

【0174】

結果はまた、図 6 にも示される。

【0175】

実施例 I

セツキシマブとの組み合わせでの KRAS G12D 阻害剤 MRTX-1133 (ASP C-1 TGI 26 膀胱がん細胞株)

30

実験手順。20 匹のヌード/ヌードマウスに、右後脇腹において ASP C-1 細胞を接種した。腫瘍が約 200 mm³ に達したとき、4 つの処置群を、群当たり 5 匹のマウスで確立した。この試験の結果が表 8 に提供される。

40

50

【表 8】

表 8

単剤で及び組み合わせで処置された A s P C - 1 T G I 2 6 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日	ビヒクル IP BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg IP BID 毎日	セツキシマブ 0.25mg/用量 IP Q3D (3日毎)	セツキシマブ +MRTX1133
0	197.13	197.468	197.598	197.716
4	226.264	194.514	261.156	153.57
7	272.766	175.198	303.582	151.266
11	326.554	159.756	342.314	105.61
14	400.27	172.986	402.046	89.764
18	427.542	168.412	441.54	59.718
21	474.58	143.928	472.884	26.4
25	519.324	149.308	533.024	19

10

【0176】

表 8 に示されるように、単剤としての毎日 2 回 30 mg / kg での MRTX1133 の投与は、25 日目に - 24 % の腫瘍退縮を示した。単剤としての 0 . 25 mg / 用量 Q 3 D (3 日毎) でのセツキシマブの投与は、25 日目に 0 % の腫瘍成長阻害を示した。セツキシマブ及び MRTX1133 の組み合わせは、25 日目に - 90 % の腫瘍退縮をもたらした。

20

【0177】

結果はまた、図 7 にも示される。

【0178】

実施例 J

エルロチニブとの組み合わせでの KRas G12D 阻害剤 MRTX - 1133 (HPAC CTGI 73 腫瘍がん細胞株)

30

実験手順 20 匹のヌード / ヌードマウスに、右後脇腹において HPAC 細胞を接種した。腫瘍が約 200 mm³ に達したとき、4 つの処置群を、群当たり 5 匹のマウスで確立した。この試験の結果は、表 9 に提供される。

【表 9】

表 9

単剤で及び組み合わせで処置された HPAC TGI 73 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日数	ビヒクル IP BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg IP BID 毎日	エルロチニブ 50mg/kg PO 毎日	エルロチニブ +MRTX1133
0	190.47	196.76	197.582	197.618
3	309.65	149.646	320.132	147.36
7	447.76	107.504	421.908	93.002
10	686.434	99.742	587.79	76.612
14	828.298	91.818	705.688	75.142
17	1098.288	93.348	856.214	75.488
21	1359.228	74.006	945.702	36.848

40

【0179】

50

表 9 に示されるように、単剤としての毎日 30 mg / kg での MRTX 1133 の投与は、21 日目に - 62 % の腫瘍退縮を示した。単剤としての毎日 50 mg / kg でのエルロチニブの投与は、21 日目に 35 % の腫瘍成長阻害を示した。エルロチニブ及び MRTX 1133 の組み合わせは、21 日目に - 81 % の腫瘍退縮をもたらした。

【 0 1 8 0 】

結果はまた、図 8 に示される。

【 0 1 8 1 】

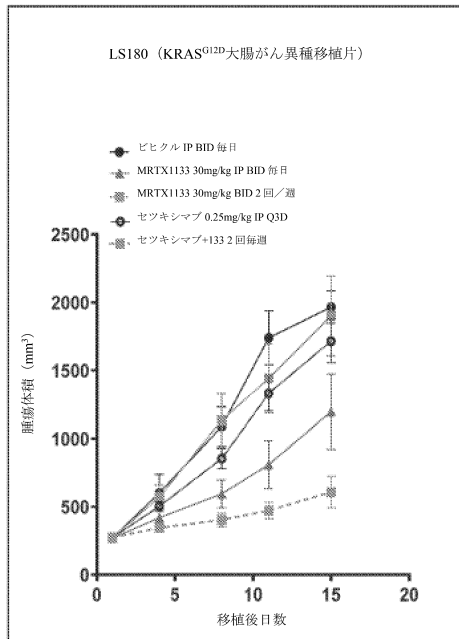
これらの結果は、併用療法が、いずれかの単剤単独と比較してより大きな量の腫瘍成長阻害をもたらしたことを実証し、KRAS G12D 発現がんに対する組み合わせの増強されたインビボ抗腫瘍有効性を実証する。

【 0 1 8 2 】

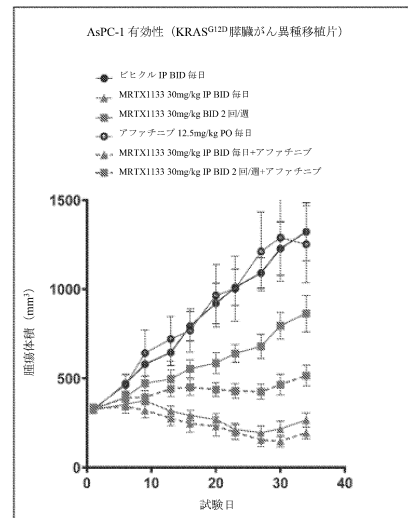
本発明をその特定の実施形態と関連付けて説明してきたが、その実施形態は更に修正が可能であり、本出願は、一般的に、本発明の原理に従った本発明の任意の変形、使用、又は改変を包含することが意図され、本発明が属する技術内の既知の又は日常的な実施の範囲に入り、上記に示される及び以下の添付の請求項の範囲に入る本質的な特徴に適用され得る本開示からの乖離を含むものと理解されよう。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

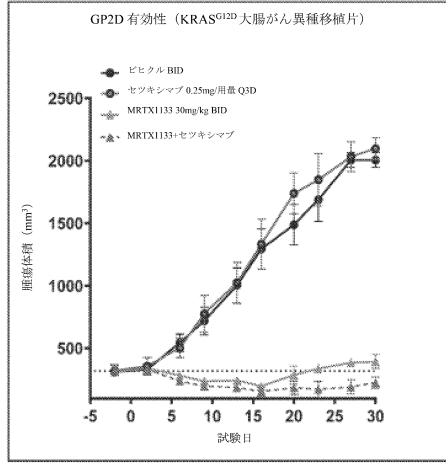
20

30

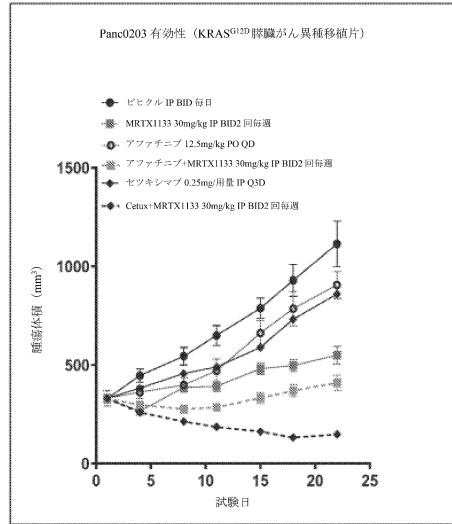
40

50

【 図 3 】

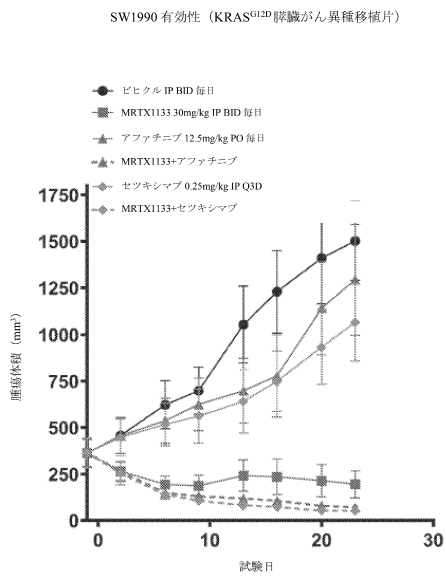


【 図 4 】

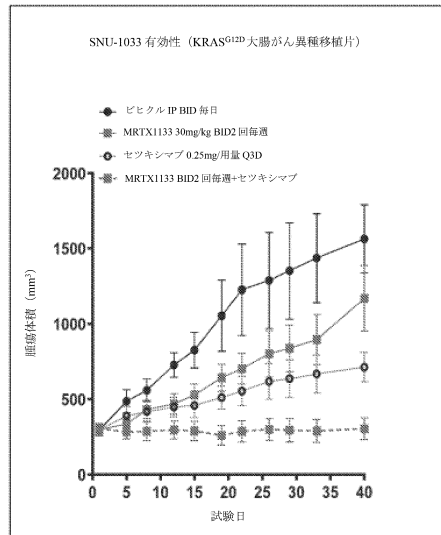


10

【 図 5 】



【 図 6 】



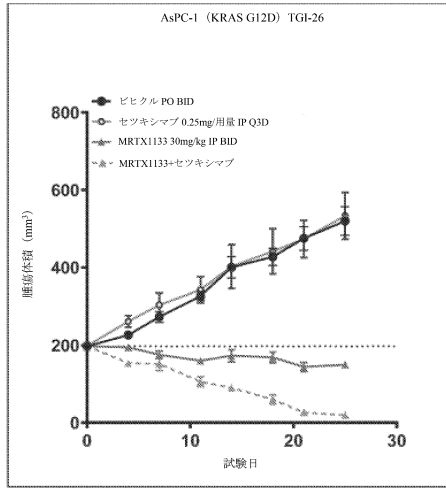
20

30

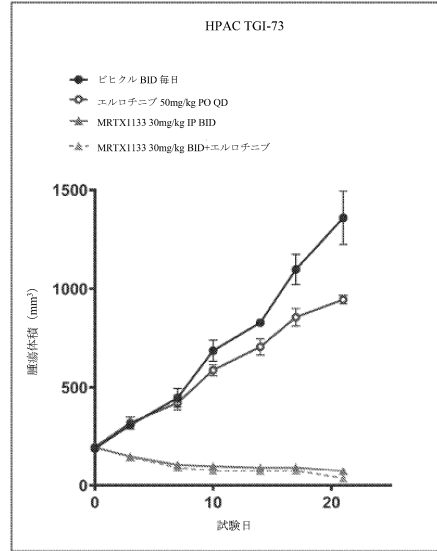
40

50

【 図 7 】



【 図 8 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/045621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - INV. - A61P 35/00 (2022.01) ADD. - A61K 31/4375; C07D 471/06 (2022.01) CPC - INV. - A61P 35/00 (2022.08) ADD. - C07D 471/06; A61K 31/4375 (2022.08) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		10
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1, 2, 34, 35, 44, 53, 54, 75, 76, 78-82, 86, 87
A	US 2015/0044211 A1 (MERCK PATENT GMBH) 12 February 2015 (12.02.2015) entire document	1, 2, 34, 35, 44, 53, 54, 75, 76, 78-82, 86, 87
A	WO 2020/146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al) 16 July 2020 (16.07.2020) entire document	1, 2, 34, 35, 44, 53, 54, 75, 76, 78-82, 86, 87
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 December 2022		Date of mailing of the international search report JAN 31 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/045621

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 70-74, 77, 83-85, 88
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:
1, 2, 34, 35, 44, 53, 54, 75, 76, 78-82, 86, 87

20

30

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/045621

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+ claims 1-69, 75, 76, 78-82, 86, and 87 are drawn to KRAS G12D inhibitors of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, methods of treating cancer in a subject in need thereof, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell thereof, methods for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor compound of Formula (I) thereof, and kits thereof.

10

The first invention of Group I+ is restricted to a KRAS G12D inhibitors of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is hydrogen; Y is a bond; R2 is hydrogen; R3 is aryl, specifically unsubstituted phenyl; and R4 is hydrogen, and is restricted to a pan ErbB family inhibitor selected to be afatinib; methods of treating cancer in a subject in need thereof, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell thereof, methods for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor compound of Formula (I) thereof, and kits thereof. It is believed that claims 1, 2, 34, 35, 44, 53, 54, 75, 76, 78-82, 86, and 87 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a KRAS G12D inhibitors of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is hydroxy; Y is a bond; R2 is hydrogen; R3 is aryl, specifically unsubstituted phenyl; and R4 is hydrogen, and is restricted to a pan ErbB family inhibitor selected to be afatinib; methods of treating cancer in a subject in need thereof, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell thereof, methods for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor compound of Formula (I) thereof, and kits thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "*" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

20

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables, R1, Y, R2, R3, R4, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of a KRAS G12D inhibitor of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a method of treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a combination of a pan ErbB family inhibitor and a KRAS G12D inhibitor; a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a combination of a pan ErbB family inhibitor and a KRas G12D inhibitor, and a pharmaceutically acceptable excipient; a method for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell, comprising contacting the cancer cell in which inhibition of KRas G12D activity is desired with an effective amount of a pan ErbB family inhibitor and a KRas G12D inhibitor, wherein the pan ErbB family inhibitor synergistically increases the sensitivity of the cancer cells to the KRas G12D inhibitor; a method for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor comprising administering to a subject undergoing KRas G12D treatment with a compound, alone or combined with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluents, a therapeutically effective amount of a pan ErbB family inhibitor, wherein the pan ErbB family inhibitor synergistically increases the sensitivity of the cancer cell to the KRas G12D inhibitor; a kit comprising a pharmaceutical composition for treating KRas G12D cancer in a subject; and a kit comprising a pharmaceutical composition comprising a pan ErbB family inhibitor and a pharmaceutical composition comprising a KRas G12D inhibitor, for treating a KRas G12D cancer in a subject, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by WO 2021/041671 A1 to Mirati Therapeutics Inc. et al. (hereinafter, "Mirati") and US 2015/0044211 A1 to Merck Patent GmbH (hereinafter, "Merck").

30

Mirati teaches a compound having the core structure of a KRAS G12D inhibitor of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0007], compounds are provided that inhibit KRas G12D activity. In certain embodiments, the compounds are represented by Formula (I); a method of treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a KRAS G12D inhibitor (Claim 49, method for treating a KRas G12D-associated cancer comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D); a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a KRas G12D inhibitor, and a pharmaceutically acceptable excipient (Claim 46, pharmaceutical composition, comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient, Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D); a method for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell, comprising contacting the cancer cell in which inhibition of KRas G12D activity is desired with an effective amount of a KRas G12D inhibitor (Claim 47, method for inhibiting KRas G12D activity in a cell, comprising contacting the cell in which inhibition of KRas G12D activity is desired with an effective amount of a compound of according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D); a method for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor comprising administering to a subject undergoing KRas G12D treatment with a compound, alone or combined with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluents (Para. [0184], [I] the compounds, pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutical compositions comprising such compounds and salts also may be co-administered with other anti-neoplastic compounds, e.g., chemotherapy, or used in combination with other treatments, such as radiation or surgical intervention, either as an adjuvant prior to surgery or post-operatively; Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D).

40

Merck teaches a method of treating cancer in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a pan ErbB family inhibitor (Claim 12, method for the treatment of cancer comprising administering to a patient 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzotriazole or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, and simultaneously, consecutively or separately administering a compound selected from

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/045621

afibercept, and bevacizumab, wherein erlotinib and cetuximab are ErbB family inhibitors as per instant claim 53); a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a pan ErbB family inhibitor (Claim 2, pharmaceutical composition of 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzotrile hydrochloride hydrate thereof in combination with a compound selected from the group erlotinib, cetuximab, afibercept, bevacizumab, wherein erlotinib and cetuximab are ErbB family inhibitors as per instant claim 53); a kit comprising a pharmaceutical composition (Para. [0033], the present invention therapeutically active compositions may also be provided by means of a pharmaceutical kit comprising a package comprising 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzotrile or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, and a compound having anti-cancer activity, selected from the group erlotinib, cetuximab, afibercept, bevacizumab, wherein erlotinib and cetuximab are ErbB family inhibitors as per instant claim 53); and a kit comprising a pharmaceutical composition comprising a pan ErbB family inhibitor (Para. [0033], the present invention therapeutically active compositions may also be provided by means of a pharmaceutical kit comprising a package comprising 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzotrile or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, and a compound having anti-cancer activity, selected from the group erlotinib, cetuximab, afibercept, bevacizumab, wherein erlotinib and cetuximab are ErbB family inhibitors as per instant claim 53).

10

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミラティ・セラピューティクス・インコー
ポレイテッド気付

(72)発明者

ボウカット, ピッキー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミ
ラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者

オルソン, ピーター

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミ
ラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

F ターム (参考)

4C084 AA19 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC75

4C085 AA14 CC23 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 BC46 BC73 CB09 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26
ZB27 ZC75