



(21) 申請案號：111119880 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 27 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/519 (2006.01)* *A61K31/5377(2006.01)*  
*A61K31/5383(2006.01)* *A61K31/5025(2006.01)*  
*A61K31/506 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/05/27 美國 63/194,140  
 2022/04/08 美國 63/329,056

(71) 申請人：美商米拉蒂醫療公司 (美國) MIRATI THERAPEUTICS, INC. (US)  
 美國

(72) 發明人：哈林 雅各 HALING, JACOB (US)；凱瑟姆 約翰 麥可 KETCHAM, JOHN  
 MICHAEL (US)；卡雷 希爾皮 KHARE, SHILPI (US)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：9 共 109 頁

(54) 名稱

組合療法

(57) 摘要

本發明係關於用於治療 KRas G12C 癌症之組合療法。特定言之，本發明係關於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之 SOS1 抑制劑與 KRas G12C 抑制劑之組合、包含如此組成物之醫藥組成物、包含如此組成物之套組及其使用方法。

The present invention relates to combination therapies for treating KRas G12C cancers. In particular, the present invention relates to methods of treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a combination of a SOS1 inhibitor and a KRas G12C inhibitor, pharmaceutical compositions comprising a such compositions, kits comprising such compositions and methods of use therefor.

指定代表圖：

用MRTX0902及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之  
組合處理之MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制

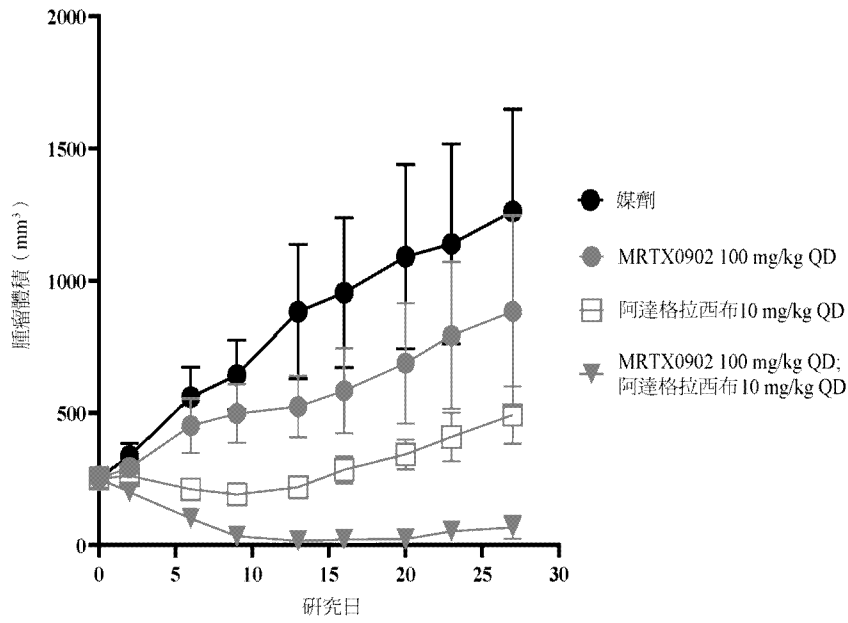


圖 1

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 組合療法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPIES

### 【中文】

本發明係關於用於治療KRas G12C癌症之組合療法。特定言之，本發明係關於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之SOS1抑制劑與KRas G12C抑制劑之組合、包含如此組成物之醫藥組成物、包含如此組成物之套組及其使用方法。

### 【英文】

The present invention relates to combination therapies for treating KRas G12C cancers. In particular, the present invention relates to methods of treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a combination of a SOS1 inhibitor and a KRas G12C inhibitor, pharmaceutical compositions comprising a such compositions, kits comprising such compositions and methods of use therefor.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 組合療法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPIES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於治療癌症之組合療法。特定言之，本發明係關於無七之子同系物1（Son of sevenless homolog 1，SOS1）抑制劑與KRas G12C抑制劑之治療有效組合、包含該等抑制劑之醫藥組成物、包含該等組成物之套組及其使用方法。

### 【先前技術】

#### KRas抑制劑

【0002】 基爾斯滕氏大鼠肉瘤2（Kirsten Rat Sarcoma 2）病毒致癌基因同系物（「KRas」）為小型GTP酶及致癌基因之Ras家族之成員。KRas充當在非活性（GDP結合）與活性（GTP結合）狀態之間循環的分子開關，以將自多種酪胺酸激酶接收之上游細胞信號轉導至下游效應子，從而調節廣泛多種過程，包括細胞增殖（例如參見Alamgeer等人，（2013） *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401）。

【0003】 在三十多年前就已觀察到活化的KRas在惡性病中之作用（例如參見Der等人，（1982） *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79（11）:3637-3640）。KRas之異常表現佔所有癌症之達20%，且在25%-30%之肺腺癌中報導有致癌KRas突變，其穩定GTP結合且引起Kras與下游信號傳導之組成型活化（例如參見Samatar及Poulikakos（2014） *Nat Rev Drug Disc* 13（12）: 928-942 doi: 10.1038/nrd428）。在KRas一級胺基酸序列之密碼子12及13處引起錯義突變的單核苷酸取代佔肺腺癌中此等KRas驅動突變之大致40%，其中G12C倒轉為最常見活化突變（例如參

見Dogan等人, (2012) Clin Cancer Res. 18 (22) :6169-6177, 2012年9月26日線上發佈. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265)。

**【0004】** KRas在惡性病中之熟知作用及在各種腫瘤類型中發現KRas中之此等常見突變使得KRas成為醫藥行業中用於癌症療法之極有吸引力的目標。儘管三十年來取得了開發用於治療癌症之KRas抑制劑的許多研究成果，但尚無KRas抑制劑顯示出足夠的安全性及/或功效以獲得監管批准（例如參見McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8) :1797-1801)。

**【0005】** 抑制KRas活性之化合物仍為特別需要的且正在研究中，包括破壞效應子，諸如鳥嘌呤核苷酸交換因子之化合物（例如參見Sun等人, (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51 (25) :6140-6143 doi: 10.1002/anie201201358）以及靶向KRas G12C之化合物（例如參見Ostrem等人, (2013) Nature 503:548-551）。顯然，人們仍持續關注及致力於開發KRas抑制劑，尤其活化KRas突變體，包括KRas G12C之抑制劑。

**【0006】** 雖然本文所揭示之KRas G12C抑制劑係KRas G12C酶活性之強效抑制劑且呈現抑制攜帶KRas G12C突變之細胞系之試管內增殖的單一藥劑活性，但任何既定KRas G12C抑制劑之相對效能及/或所觀察到的最大功效可在KRas突變細胞系之間變化。關於效能及所觀察到之最大功效範圍之一或多個原因尚不完全清楚，但某些細胞系似乎具有不同的內源性抗性。因此，需要開發使KRas G12C抑制劑在試管內及活體內之效能、功效、治療指數及/或臨床益處最大化的替代方法。

## SOS1抑制劑

**【0007】** Ras家族包含v-Ki-ras2基爾斯滕氏大鼠肉瘤病毒致癌基因同系物（*KRas*）、神經胚細胞瘤RAS病毒致癌基因同系物（neuroblastoma RAS viral

oncogene homolog, *NRAS*) 及哈維氏鼠類肉瘤病毒致癌基因 (Harvey murine sarcoma virus oncogene, *HRas*), 且在正常狀態及改變的狀態 (包括癌症) 下嚴格調節細胞分裂、生長及功能 (參見例如Simanshu等人 *Cell*, 2017. 170 (1): 第17-33頁; Matikas等人, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 110: 第1-12頁)。RAS蛋白被上游信號, 包括受體酪胺酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 活化, 且將信號轉導至若干下游信號傳導路徑, 諸如有絲分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /細胞外信號調節激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 路徑。由於RAS基因或RAS路徑中之其他基因發生突變或變化而在癌症中經常觀察到RAS信號傳導之過度活化。預測鑑別抑制RAS及RAS信號傳導之策略對治療癌症及RAS調節之疾病病狀有用。

【0008】 RAS蛋白為鳥苷三磷酸酶 (guanosine triphosphatase, GTP酶), 其在非活性鳥苷二磷酸酯 (guanosine diphosphate, GDP) 結合狀態與活性鳥苷三磷酸酯 (guanosine triphosphate, GTP) 結合狀態之間循環。RAS蛋白呈現內源性GTP水解及核苷酸交換, 此進一步藉由外源性GTP酶活化蛋白 (GTPase activating protein, GAP) 及鳥嘌呤交換因子 (guanine exchange factor, GEF) 增強。無七之子同系物1 (SOS1) 為介導GDP與GTP交換, 由此活化RAS蛋白的GEF。經由GAP及GEF之此調節為在正常條件下嚴格調節活化及失活之機制。所有三種RAS蛋白中之若干殘基處的突變在癌症中被經常觀察到且使得RAS主要保持在活化狀態 (Sanchez-Vega等人, *Cell*, 2018. 173: 第321-337頁; Li等人, *Nature Reviews Cancer*, 2018. 18: 第767-777頁)。密碼子12及13處之突變破壞RAS蛋白之GTP水解及交換率。近期生物化學分析證實, 此等突變蛋白仍需要基於其內源性GTP酶活性進行核苷酸循環以供活化, 且可對外源性GAP及GEF呈現部分敏感性。因而, 突變型RAS蛋白對諸如SOS1 GEF之上游因子的抑制敏感 (Hillig, 2019; Patricelli, 2016; Lito, 2016; Nichols, 2018)。

【0009】 已在哺乳動物細胞中鑑別到之三個主要RAS-GEF家族為SOS、RAS-GRF及RAS-GRP (Rojas, 2011)。RAS-GRF及RAS-GRP分別在中樞神經系統細胞及造血細胞中表現，而SOS家族廣泛表現且負責轉導RTK信號傳導。SOS家族包含SOS1及SOS2且此等蛋白具有大約70%序列同一性。由於SOS2之快速降解，SOS1似乎比SOS2更具活性。小鼠SOS2基因剔除為可行的，而SOS1基因剔除為胚胎致死的。使用他莫昔芬(tamoxifen)誘導型SOS1基因剔除小鼠模型來查證SOS1及SOS2在成年小鼠中的作用且證明SOS1基因剔除為可行的，但SOS1/2雙重基因剔除並不可行 (Baltanas, 2013)，其表明功能冗餘且SOS1之選擇性抑制可具有用於治療SOS1-RAS活化疾病之足夠治療指數。

【0010】 SOS蛋白係經由與生長因子受體結合蛋白2 (GRB2) 之相互作用而募集至磷酸化RTK中。募集至質膜使SOS緊靠RAS且使SOS介導之RAS活化。SOS蛋白係經由促進核苷酸交換之催化結合位點以及經由結合GTP結合之RAS家族蛋白的異位位點結合於RAS，從而增加SOS之催化功能 (Freedman等人, Proc. Natl. Acad. Sci, USA 2006. 103 (45) : 第16692-97頁)。與異位位點之結合減少催化位點之立體閉塞，且因此為完全活化催化位點所需。由於關鍵域在活化狀態下相互作用增強，因此在與異位位點相互作用後，催化位點處活性構形被孤立地保留下來。在努南氏症候群 (Noonan syndrome) 及若干癌症中發現SOS1突變，該等癌症包括肺腺癌、胚胎性橫紋肌肉瘤、塞特利氏細胞睪丸瘤 (Sertoli cell testis tumor) 及皮膚顆粒細胞瘤 (參見例如Denayer, E.等人, Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49 (3) : 第242-52頁)。

【0011】 GTP酶活化蛋白 (GAP) 為刺激RAS家族成員之低內源性GTP酶活性的蛋白質，且因此將活性GTP結合之RAS蛋白轉化為非活性GDP結合之RAS蛋白 (例如參見Simanshu, D.K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease)。儘管磷酸酶PTPN11 (SHP2) 及GEF SOS1之活化變化出現於癌

症中，但亦出現GAP神經纖維瘤蛋白1（NF-1）之失活突變及功能喪失型變化，從而產生SOS1活性不受抑制且經由RAS蛋白之路徑下游活性升高之狀態。

## MEK抑制劑

【0012】 有絲分裂原活化蛋白激酶（MAPK）信號傳導路徑涉及各種細胞活動之調節，包括但不限於細胞增殖、存活、分化及運動。經典MAPK路徑由Ras（在所有動物細胞譜系及器官中表現之相關蛋白質家族）、Raf（三種絲胺酸/三倍半胱胺酸特異性蛋白激酶與反轉錄病毒致癌基因相關之家族）、MEK（經有絲分裂之蛋白激酶）及ERK（細胞外信號傳導調節之激酶）組成，從而經由細胞質信號傳導將在細胞表面受體處產生之增殖性信號依序中繼至細胞核中。

【0013】 MEK抑制劑靶向Ras/Raf/MEK/ERK信號傳導路徑，由此抑制細胞增殖且誘導細胞凋亡。

【0014】 MAPK路徑係癌症中最常突變致癌路徑之一，常常觀察到此路徑之失調且在若干癌症，包括黑色素瘤、胰臟癌、肺癌、結直腸癌及乳癌之癌發生及維持中起主要作用（例如Neuzillet等人，（2014）Pharmacology & Therapeutics 141:160-171）。

【0015】 已開發出呈現針對MEK之活性的若干種抑制劑，且在人類臨床試驗中有出現或已出現許多此等抑制劑。適用於所提供之組成物及方法之MEK抑制劑之實例包括但不限於司美替尼（selumetinib），6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲醯胺；AZD8330，2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺；PD0325901，N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺；PD318088，5-溴-N-(2,3-二羥基丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺；瑞法美替尼（refametinib），N-[3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-甲氧基苯基]-1-[(2S)-2,3-二羥基丙基]環丙烷-

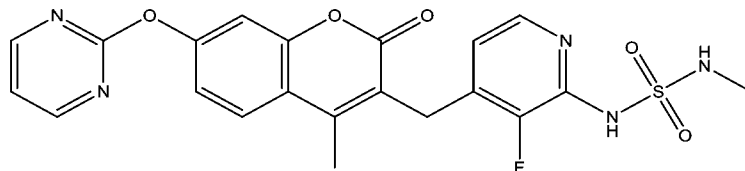
1-磺醯胺；貝美替尼 (binimetinib)，6-(4-溴-2-氟苯胺基)-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲醯胺；RO4987655，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(3-側氧基氧氮雜環己烷-2-基)甲基]苯甲醯胺；RO5126766(VS-6766)，3-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吡啶-2-酮；WX-554、HL-085；ClnQ-03；G-573，7-氟-3-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-[(2S)-2-羥基丙氧基]呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺；PD184161，5-溴-2-(2-氯-4-碘苯胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺；RO5068760，(2S,3S)-2-[(4R)-4-[4-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]苯基]-2,5-二側氧基咪唑啶-1-基]-N-(2-氟-4-碘苯基)-3-苯基丁醯胺；SL327，(Z)-3-胺基-3-(4-胺基苯基)硫基-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯腈；MEK162 (Arry-162)，5-((4-溴-2-氟苯基)胺基)-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醯胺；Tak-733，(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮；GDC-0623，5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺；U0126，(2E,3E)-2-(胺基((2-胺基苯基)硫基)亞甲基)-3-(胺基((3-胺基苯基)硫基)亞甲基)丁二腈；曲美替尼 (trametinib)，N-(3-(3-環丙基-5-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙醯胺；BI-847325，(E)-3-(3-(((4-((二甲胺基)甲基)苯基)胺基)(苯基)亞甲基)-2-側氧基吡啶-6-基)-N-乙基丙炔醯胺；派嗎色替 (pimasertib)，(S)-N-(2,3-二羥基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)胺基)異菸鹼醯胺；BIX02189，(Z)-3-(((3-((二甲胺基)甲基)苯基)胺基)(苯基)亞甲基)-N,N-二甲基-2-側氧基吡啶-6-甲醯胺；考比替尼 (cobimetinib)，(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯基)(3-羥基-3-(哌啶-2-基)吡啶-1-基)甲酮；PD-98059，2-(2-胺基-3-甲氧基苯基)-4H-吡啶-4-酮；APS-2-79，6,7-二甲氧基-N-(2-甲基-4-苯氧基苯基)喹啉-4-胺；PD 198306，N-(環丙基甲氧基)-3,4,5-三氟-2-(4-碘-2-甲基苯基)苯甲醯胺；CI-1040，2-(2-氯-4-碘苯基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺；

SL327，(Z)-3-胺基-3-((4-胺基苯基)硫基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯腈；及  
BIX02188，(Z)-3-(((3-((二甲胺基)甲基)苯基)胺基)(苯基)亞甲基)-2-側氧基吡啶  
-6-甲醯胺。

【0016】 此等MEK抑制劑之結構可見於例如Cheng等人，MEK抑制劑的發展現狀( *Current Development Status of MEK Inhibitors* )，Molecules 2017, 22, 1551，以及美國專利案10,370, 374及10,323,035，以及以下編號之美國專利申請公開案中：20190144382；20180370948；20180296533；20180147192；20180118715；20170231963；20170183348；20170183333；20170166523；20170101408；20170096388；20160331753；20160168103；20160168102；20160136150；20160108041；20150141399；20150133424；20150051209；20140378466；20140275527；20140135519；20140128442；20140080804；20130150573；20130018075；20120238599；20120208859；20120107307；20120022076；20110288092；20110263558；20110190257；20110183981；20110172191；20110158971；20110124622；20110112152；20110060049；20110021558；20100331334；20100267710；20100261718；20100261717；20100260714；20100256149；20100249096；20100197676；20100179124；20100063053；20090291961；20090264411；20090233915；20090215834；20090209542；20090156576；20090149437；20090143579；20090143389；20090131435；20090082457；20090030058；20080306063；20080280957；20080255133；20080177082；20080171778；20080166359；20080058340；20070299063；20070293544；20070287737；20070287709；20070244164；20070238710；20070213367；20070172843；20070112038；20070105859；20060211073；20060194802；20060189808；20060189668；20060189649；20060154990；20060106225；20060089382；20060052608；20050256123；20050250782 及

20050153942，其內容以全文引用的方式併入本文中。

**【0017】** 適用於所提供之組成物及方法的MEK抑制劑之一為具有以下結構之VS-6766：



3-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-4-甲基-7-噻啶-2-基氧基吡啶-2-酮。

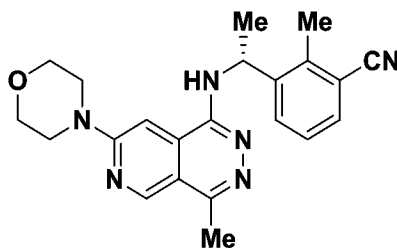
**【0018】** 用於製造MEK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物的方法為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知，且MEK抑制劑可以適用於研究或人類使用之形式自廣泛多種商業供應商獲得。另外，適用於本文揭示之組成物及方法之MEK抑制劑及製備此類抑制劑之方法揭示於以下編號之美國專利申請公開案中：20190144382；20180370948；20180296533；20180147192；20180118715；20170231963；20170183348；20170183333；20170166523；20170101408；20170096388；20160331753；20160168103；20160168102；20160136150；20160108041；20150141399；20150133424；20150051209；20140378466；20140275527；20140135519；20140128442；20140080804；20130150573；20130018075；20120238599；20120208859；20120107307；20120022076；20110288092；20110263558；20110190257；20110183981；20110172191；20110158971；20110124622；20110112152；20110060049；20110021558；20100331334；20100267710；20100261718；20100261717；20100260714；20100256149；20100249096；20100197676；20100179124；20100063053；20090291961；20090264411；20090233915；20090215834；20090209542；20090156576；20090149437；20090143579；20090143389；20090131435；20090082457；20090030058；20080306063；20080280957；

20080255133 ; 20080177082 ; 20080171778 ; 20080166359 ; 20080058340 ;  
 20070299063 ; 20070293544 ; 20070287737 ; 20070287709 ; 20070244164 ;  
 20070238710 ; 20070213367 ; 20070172843 ; 20070112038 ; 20070105859 ;  
 20060211073 ; 20060194802 ; 20060189808 ; 20060189668 ; 20060189649 ;  
 20060154990 ; 20060106225 ; 20060089382 ; 20060052608 ; 20050256123 ;  
 20050250782及20050153942。

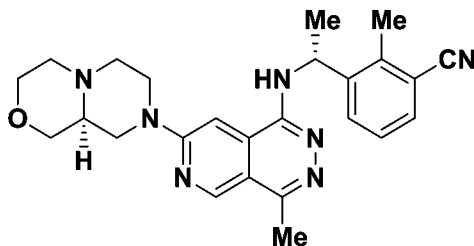
### 【發明內容】

【0019】 在一個態樣中，本發明之組合療法協同地增強KRas G12C抑制劑之效能，從而使得本文所揭示之KRas G12C抑制劑之功效改善。在另一態樣中，本發明之組合療法與用本文中所揭示之KRas G12C抑制劑作為單一藥劑治療相比，對患者提供改善之臨床益處。

【0020】 因此，在本發明之一個態樣中，提供以下治療有效組合：SOS1抑制劑，諸如美國臨時專利申請案62/951,812、62/975,645、63/044,802、62/980,790及63/057,563（及對應的美國及國際申請案及公開案，包括PCT/US20/66003、PCT/US21/19184、PCT/US21/43309及US 17/127,582）中所描述之抑制劑，其等在本文中有極為詳細的描述，例如：

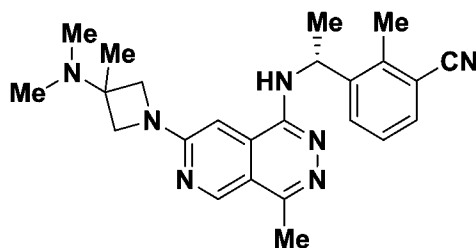


(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、

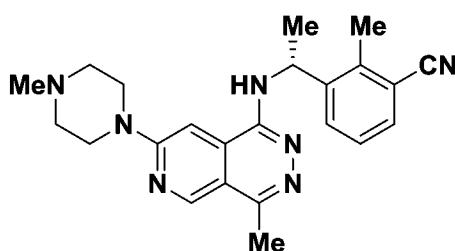


第 9 頁，共 89 頁(發明說明書)

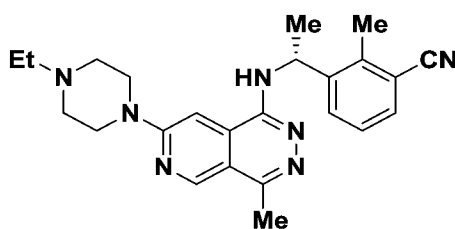
3-((*R*)-1-((7-((*S*)-六氫吡啞并[2,1-*c*][1,4]喹啞-8(*H*)-基)-4-甲基吡啞并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



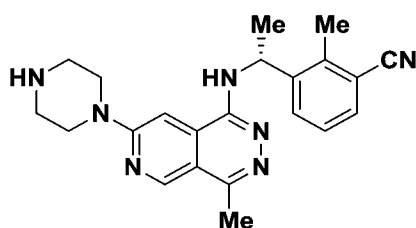
(*R*)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啞-1-基)-4-甲基吡啞并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



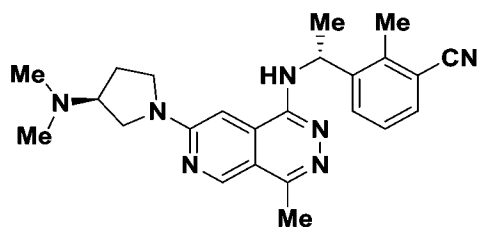
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哞吡-1-基)吡啞并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、



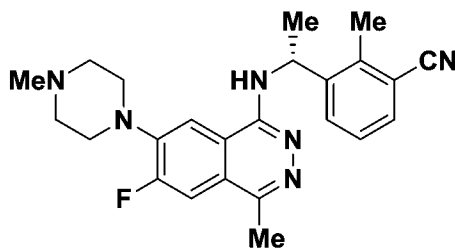
(*R*)-3-(1-((7-(4-乙基哞吡-1-基)-4-甲基吡啞并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哞吡-1-基)吡啞并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、

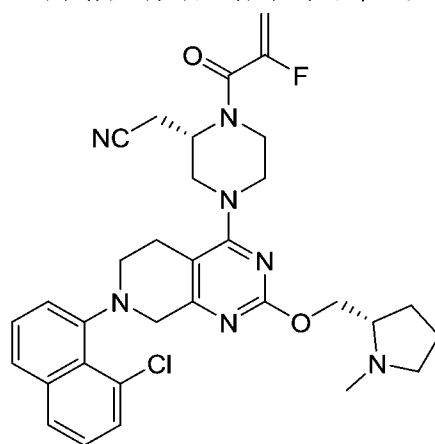


3-((*R*)-1-((7-((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



(*R*)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)啉-1-基)啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、  
或其醫藥學上可接受之鹽、

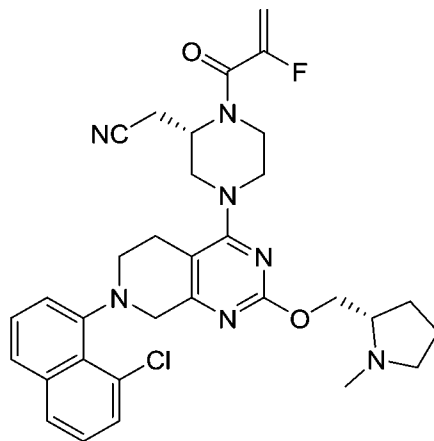
及KRas G12C抑制劑化合物2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘓啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌啶-2-基]乙腈（亦稱為MRTX849，且亦稱為阿達格拉西布（adagrasib））：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0021】 在本發明之另一態樣中，提供以下治療有效組合：SOS1抑制劑，諸如BI1701963或其醫藥學上可接受之鹽、及KRas G12C抑制劑化合物2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘓啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌啶-2-基]乙腈（亦稱為MRTX849，且亦稱為阿

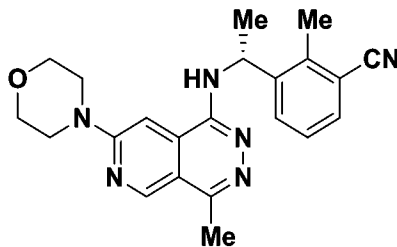
達格拉西布)：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0022】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有效組合，其具有：

SOS1抑制劑(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嗒咩-1-基)胺基)乙基)苯甲腈（亦稱為MRTX0902），其具有下式：

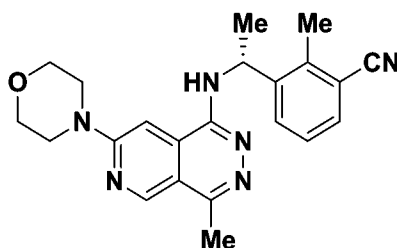


或其醫藥學上可接受之鹽；及

KRas G12C抑制劑化合物2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘓啶-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌咩-2-基]乙腈（亦稱為MRTX849，且亦稱為阿達格拉西布）。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供以下治療有效組合：

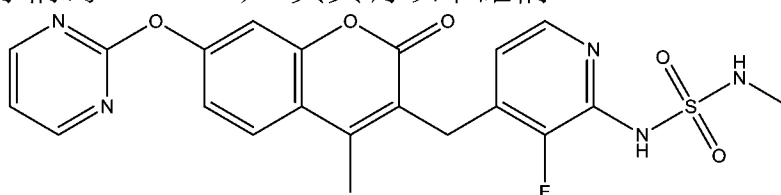
SOS1抑制劑(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嗒咩-1-基)胺基)乙基)苯甲腈（亦稱為MRTX0902），其具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽；

KRas G12C抑制劑化合物2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[*(2S)*-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌啶-2-基]乙腈（亦稱為MRTX849，且亦稱為阿達格拉西布）；及

MEK抑制劑[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吡啶-2-酮（亦稱為VS-6766），其具有以下結構：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0024】** 在本發明之另一態樣中，提供用於該等方法之醫藥組成物，其包含治療有效量之以下者之組合：諸如(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、3-((R)-1-((7-((*S*)-六氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]嘧啶-8(1*H*)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、3-((R)-1-((7-((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈或(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈之SOS1抑制劑，或諸如BI1701963之SOS1抑制劑、及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽、以及醫藥學上可接受的賦形劑。

**【0025】** 在一些實施方式中，該等方法可進一步包含向有需要之個體投予MEK抑制劑，因此該個體被投予了阿達格拉西布、SOS1抑制劑、及MEK抑制劑，

例如VS-6766。

**【0026】** 在本發明之一個態樣中，本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之以下者之組合：諸如(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]嘓吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞 (R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞 (R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞或(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)嘓吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞之SOS1抑制劑、

**【0027】** 或諸如BI1701963之SOS1抑制劑、或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

**【0028】** 在一個實施方式中，癌症為KRas G12C相關癌症。在一個實施方式中，KRas G12C相關癌症係肺癌。

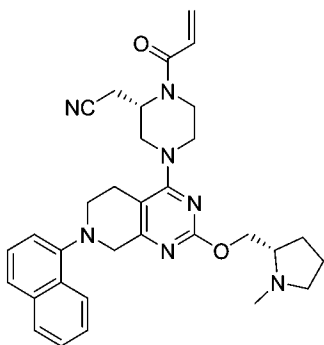
**【0029】** 在本發明之一些態樣中，KRas G12C抑制劑化合物以及SOS1抑制劑為所提供組成物及方法中之僅有活性劑。

**【0030】** 適合於所提供之組成物及方法的SOS1抑制劑之實例包括但不限於(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]嘓吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-

基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞 (R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲脞 (R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞及(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)酞啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、及其醫藥學上可接受之鹽。

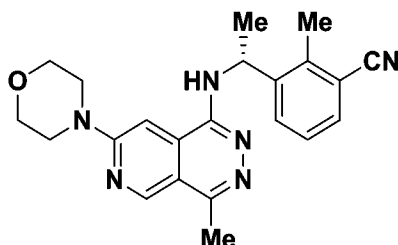
【0031】 適合於所提供之組成物及方法之SOS1抑制劑之其他實例包括BI1701963。

【0032】 在又另一個態樣中，本發明提供一種抑制細胞中之KRas G12C活性的方法，其包含使需要抑制KRas G12C活性的細胞與有效量之以下者之組合接觸：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布：



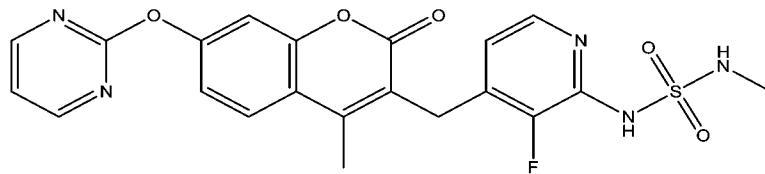
或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑。

【0033】 在一個實施方式中，SOS1抑制劑具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

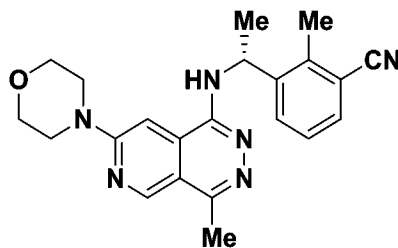
【0034】 在又一態樣中，該方法亦包含使細胞與具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

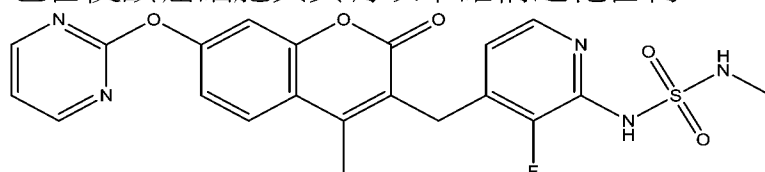
【0035】 在又另一個態樣中，本發明提供用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法，該等方法包含使該癌細胞與治療有效量的KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合接觸，其中SOS1抑制劑協同地增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性。在一個實施方式中，接觸是試管內接觸。在一個實施方式中，接觸為活體內接觸。在一個實施方式中，該方法包含向經歷KRas G12C療法之個體投予有效量的以下組合：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑，其中SOS1抑制劑協同地增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性。

【0036】 在一個實施方式中，用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法包含使該癌細胞與治療有效量之以下者之組合接觸：KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及具有以下結構之SOS1抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

【0037】 在又另一個實施方式中，用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法亦包含使該癌細胞與具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

**【0038】** 本文亦提供治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含 (a) 確定癌症與KRas G12C突變相關 (例如KRas G12C相關癌症) (例如使用監管機構批准，例如FDA批准之分析法或套組來確定)；及 (b) 向該患者投予治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物的組合，其中SOS1抑制劑協同地增加KRas G12C相關癌症對阿達格拉西布之敏感性。

**【0039】** 本文亦提供套組，其包含SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。亦提供一種用於治療KRas G12C癌症之套組，其包含SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

**【0040】** 在一相關態樣中，本發明提供一種套組，其含有一定劑量的SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其量為有效抑制個體癌細胞增殖之量。在一些情況下，該套組包括具有關於投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之說明的插頁。該插頁可以向使用者提供一組組合使用SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之說明。

**【0041】** 在本文中所描述之任何方法之一些態樣中，在用本發明之組成物或方法治療之前，患者已經以下者中之一或多者治療：化學療法、靶向抗癌劑、放射療法、及手術，且視需要地，先前治療並未成功；及/或已對患者進行手術且視需要地，手術並未成功；及/或已用基於鉑之化學治療劑治療患者且視需要

地，先前已確定患者對用基於鉑之化學治療劑進行之治療不起反應；及/或已用激酶抑制劑治療患者且視需要地，用激酶抑制劑進行之先前治療並未成功；及/或已用一或多種其他治療劑治療患者。

#### 【圖式簡單說明】

【0042】 [圖1]為MRTX0902、阿達格拉西布、及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0043】 [圖2]為MRTX0902、阿達格拉西布、及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0044】 [圖3]為MRTX2006、阿達格拉西布及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0045】 [圖4]為MRTX4197、阿達格拉西布及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0046】 [圖5]為MRTX0902、阿達格拉西布、及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對LU99腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0047】 [圖6]為MRTX0902；阿達格拉西布；及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對NCI-H2122腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0048】 [圖7]為MRTX0902、阿達格拉西布、MRTX0902與VS-6766之組合；及VS-6766與阿達格拉西布之組合對NCI-H2122腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0049】 [圖8]為MRTX0902；阿達格拉西布；及MRTX0902與阿達格拉西布之組合對CR6256腫瘤攜帶小鼠之腫瘤生長抑制的圖表。

【0050】 [圖9]為展現MRTX849與MRTX0902之組合在多種人類腫瘤異種移植KRas G12C模型中之功效的長條圖。

**【實施方式】**

**【0051】** 本發明係關於用於治療KRas G12C癌症之組合療法。特定言之，本發明係關於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合；包含治療有效量之抑制劑的醫藥組成物；包含該等組成物及其使用方法之套組。

**【0052】** SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物的組合協同地增強KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布對表現KRas G12C之癌細胞的效能，由此增加KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽的功效及治療指數。

**定義**

**【0053】** 除非另有定義，否則本文所用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域的技術人員通常所理解的含義相同的含義。本文中提及之所有專利案、專利申請案及公開案皆以引用之方式併入。

**【0054】** 如本文使用，「KRas G12C」係指哺乳動物KRas蛋白之突變形式，其在胺基酸位置12處包含半胱胺酸的胺基酸替代甘胺酸。人類KRas之胺基酸密碼子及殘基位置之指定係基於由UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys鑑別之胺基酸序列。

**【0055】** 如本文所用，「KRas G12C抑制劑 (KRas G12C inhibitor)」係指由式(I)、式I-A及式I-B (如WO2019099524中所描述)表示的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽 (例如實例I 234、359、478或507、或其醫藥學上可接受之

鹽)。此等化合物能夠負調節或抑制KRas G12C之全部或一部分酶活性。本發明之KRas G12C抑制劑藉由與半胱胺酸殘基之硫氫基側鏈在位置12處形成共價加成物而與KRas G12C相互作用且與其發生不可逆結合，從而抑制KRas G12C之酶活性。阿達格拉西布為KRas G12C抑制劑之實例。

**【0056】** 如本文所用，「KRas G12C相關疾病或病症(KRas G12C-associated disease or disorder)」係指與KRas G12C突變相關或由該突變介導或具有該突變之疾病或病症。KRas G12C相關疾病或病症之非限制性實例係KRas G12C相關癌症。

**【0057】** 如本文所用，「SOS1」係指由SOS1基因編碼之無七之子同系物1蛋白，其涉及經由RAS路徑之信號傳導。

**【0058】** 如本文所用，「SOS1抑制劑(SOS1 inhibitor)」係指能夠負調節或抑制KRAS與SOS1之間的相互作用之全部或一部分的化合物。

**【0059】** 如本文所用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者(patient)」可互換使用，其係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、羊、馬、靈長類動物以及人類。在一些實施方式中，患者為人類。在一些實施方式中，個體已經歷及/或呈現待治療及/或預防的疾病或病症的至少一種症狀。在一些實施方式中，個體已鑑別或診斷為患有具有KRas G12C突變之癌症(例如使用監管機構批准，例如FDA批准之分析法或套組來確定)。在一些實施方式中，個體具有KRas G12C突變呈陽性之腫瘤(例如使用監管機構批准之分析法或套組確定)。個體可為具有KRas G12C突變呈陽性(例如使用監管機構批准，例如FDA批准之分析法或套組鑑別為陽性)之腫瘤之個體。個體可為攜帶具有KRas G12C突變之腫瘤之個體(例如使用監管機構批准，例如FDA批准之套組或分析法鑑別腫瘤具有該突變)。在一些實施方式中，懷疑個體患有KRas G12C基因相關癌症。在一些實施方式中，個體之臨床記錄表

明個體患有具有KRas G12C突變之腫瘤（且視需要，臨床記錄表明個體應用本文提供之任何組成物中之任一者治療）。

**【0060】** 如本文使用，術語「兒科患者（pediatric patient）」係指在診斷或治療時，年齡未滿16歲之患者。術語「兒科（pediatric）」可進一步分成多個亞群，包括：新生兒（自出生至生命第一個月）；嬰兒（1個月直至兩歲）；兒童（兩歲直至12歲）；及青少年（12歲至21歲（直至但不包括第二十二個生日））。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 第15版. Philadelphia: W.B. Saunders公司, 1996; Rudolph AM等人. *Rudolph's Pediatrics*, 第21版. 紐約：麥格勞-希爾公司（New York: McGraw-Hill），2002；及Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 第2版. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。

**【0061】** 在本文中所描述之任何方法或用途之一些實施方式中，用於使用來自患者（例如懷疑患有KRas G12C相關癌症之患者、具有KRas G12C相關癌症之一或多種症狀之患者及/或具有增加之罹患KRas G12C相關癌症之風險之患者）之樣品（例如生物樣品或活檢樣品，諸如石蠟包埋活檢樣品）來確定患者是否具有KRas G12C突變之分析法可包括，例如，下一代定序、免疫組織化學、螢光顯微法、分離FISH分析、南方印漬術（Southern blotting）、西方印漬術（Western blotting）、FACS分析、北方印漬術（Northern blotting）及基於PCR之擴增（例如RT-PCR、定量實時RT-PCR、等位基因特異性基因型或ddPCR）。如所屬技術領域中熟知的，典型地用例如至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記之抗體或其抗原結合片段進行分析法。

**【0062】** 術語「監管機構（regulatory agency）」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，監管機構的非限制性實例是美國食品與藥物管理局（FDA）。

**【0063】** 如本文所用，化合物之「有效量（an effective amount）」為足以

負調節或抑制所期望目標，亦即SOS1或KRas G12C之活性的量。該量可以單次劑量投予或可根據方案投予，由此其為有效的。

【0064】 如本文所用，化合物之「治療有效量 (therapeutically effective amount)」為足以改善或以某種方式減少症狀或停止或逆轉病狀之進程或負調節或抑制SOS1或KRas G12C之活性之量。該量可以單次劑量投予或可根據方案投予，由此其為有效的。

【0065】 如本文所用，兩種化合物之「治療有效量之組合 (therapeutically effective amount of a combination)」為與組合中各化合物之治療有效量相比一起協同地增加組合之活性的量，亦即超過純粹相加。替代地，在活體內，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之總存活期 (overall survival) (「OS」) 增加。在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之無進展存活期 (progression-free survival) (「PFS」) 增加。在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之腫瘤消退增快。在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之腫瘤生長抑制增強。在一個實施方式中，相比於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽

或醫藥組成物之組合使得個體之疾病穩定持續時間得到改善。組合中各化合物之量可與各化合物在作為單一療法單獨投予時之治療有效量相同或不同，只要該組合具有協同效應即可。該等量可以單次劑量投予或可根據方案投予，由此其為有效的。

**【0066】** 如本文所用，「治療 (treatment)」意謂使病狀、病症或疾病之症狀或病理得到改善或以其他方式有利地改變之任何方式。治療亦涵蓋本文中之組成物的任何醫藥用途。

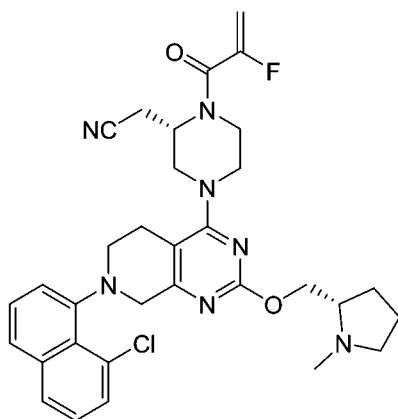
**【0067】** 如本文所用，藉由投予特定醫藥組成物來「改善 (amelioration)」特定病症之症狀係指可歸因於投予該組成物或與投予該組成物相關的任何減輕，無論永久性或臨時性、持續性或暫時性。

**【0068】** 如本文所用，術語「約 (about)」在用於修飾由數值定義之參數 (例如，KRas抑制劑或SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽之劑量，或本文所描述之組合療法治療時長)時，意謂該參數可變化達低於或高於該參數之規定數值的10%。舉例而言，約5 mg/kg之劑量可在4.5 mg/kg與5.5 mg/kg之間變化。當在參數清單開始處使用時，「約」意謂各參數有所調整。舉例而言，約0.5 mg、0.75 mg或1.0 mg意謂約0.5 mg、約0.75 mg或約1.0 mg。同樣，約5%或更多、10%或更多、15%或更多、20%或更多及25%或更多意謂約5%或更多、約10%或更多、約15%或更多、約20%或更多及約25%或更多。

### KRas G12C抑制劑化合物

**【0069】** 在本發明之一個態樣中，本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合。

【0070】 在一個實施方式中，KRas G12C抑制劑係：



(亦稱為阿達格拉西布、MRTX849及WO2019099524中實例478)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】 本發明方法中所用之KRas G12C抑制劑可具有一或多個手性中心且可以立體異構混合物(亦即,具有相同構造之在空間中其原子排列方面不同之異構體)形式合成。化合物可以混合物形式使用或可使用所屬技術領域中具有通常知識者熟知的用於分離立體異構體及對映異構體之可商購之試劑及習知方法分離個別組分/異構體,例如根據製造商說明書使用CHIRALPAK®(Sigma-Aldrich)或CHIRALCEL®(Diacel公司)手性層析HPLC管柱。或者,本發明之化合物可使用用於製備個別異構體或對映異構體之光學純、手性試劑及中間物來合成。除非另外指明,否則所有手性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式屬於本發明之範圍內。除非另有指示,否則當說明書(包括申請專利範圍)提及本發明之化合物時,術語「化合物(compound)」應理解為涵蓋所有手性(對映異構性及非對映異構性)及外消旋形式。

【0072】 在一個實施方式中,該等方法中所用之KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布包括上述化合物之鹽,舉例來說,與無機酸,諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸形成之鹽;與有機酸,諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、雙羥萘酸、褐藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、萘二磺酸及聚半乳糖醛酸形成之鹽;及由式--NR<sup>+</sup>Z<sup>-</sup>之四級銨形成之鹽,其中R為氫、

烷基或苯甲基，且Z為相對離子，包括氯離子、溴離子、碘離子、--O-烷基、甲  
 苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根（諸如苯甲酸根、丁二酸根、  
 乙酸根、羥乙酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸  
 根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苯甲氧酸根及二苯基乙酸根）。

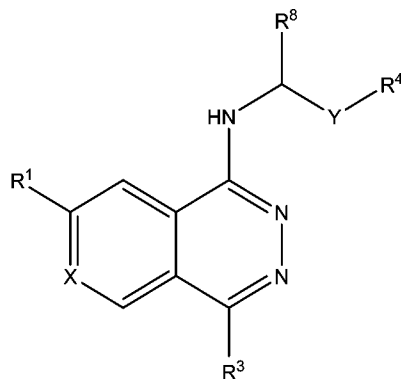
**【0073】** 製造本文所揭示之KRas G12C抑制劑的方法為已知的。舉例而  
 言，共同擁有之公開國際PCT申請案第WO2017201161號及第WO 2019099524號  
 描述用於製備包括阿達格拉西布之化合物的通用反應流程且亦提供用於製備此  
 等化合物之詳細合成途徑。

#### SOS1抑制劑化合物

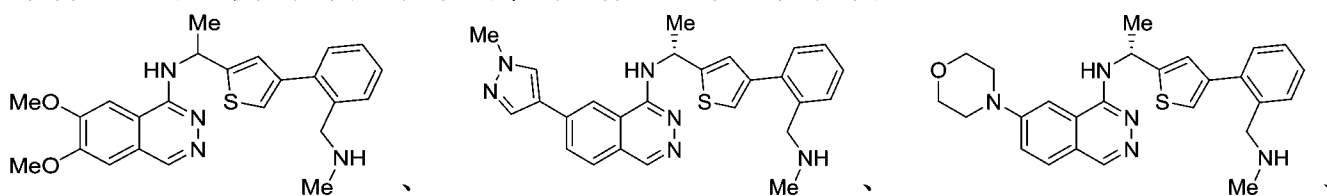
**【0074】** 在一個實施方式中，SOS1抑制劑為選自以下之化合物：*(R)*-2-甲  
 基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((*R*)-1-  
 ((7-((*S*)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]喹啶-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺  
 基)乙基)-2-甲基苯甲脒、*(R)*-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡  
 啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、*(R)*-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲  
 基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、*(R)*-3-(1-((7-(4-乙基哌  
 啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、*(R)*-2-甲基-3-(1-  
 ((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((*R*)-1-((7-  
 ((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基  
 苯甲脒、*(R)*-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)酞吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基  
 苯甲脒、或其醫藥學上可接受之鹽；或選自美國臨時專利申請案62/951,812、  
 62/975,645、63/044,802、62/980,790及63/057,563（且對應國際申請案及公開案包  
 括PCT/US20/06603及US 17/127,582）中所述之化合物，如本文中所更詳細地描  
 述。

【0075】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為BI1701963。

【0076】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為下式化合物：

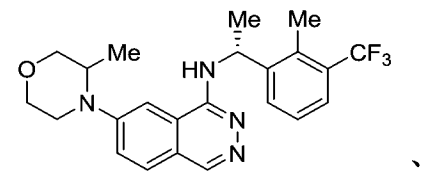
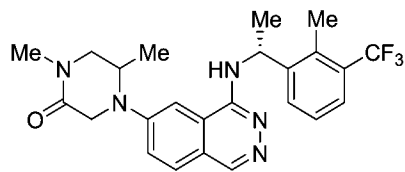
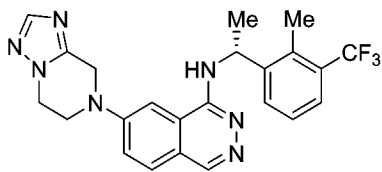
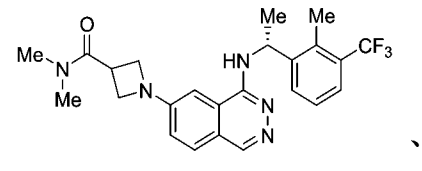
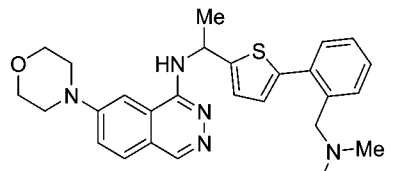
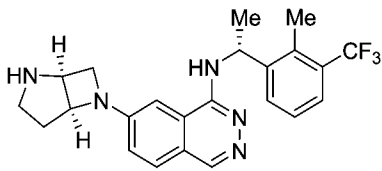
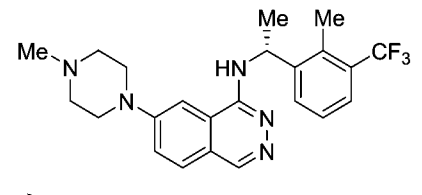
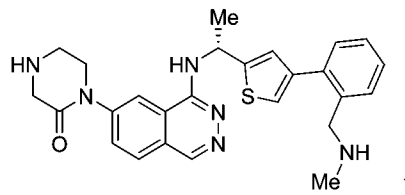
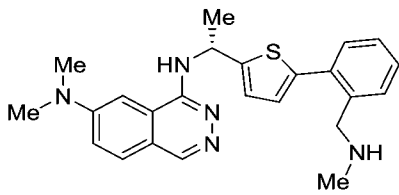
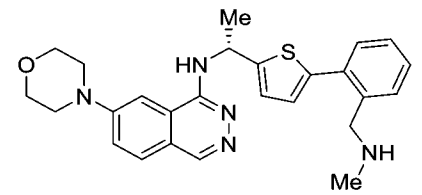
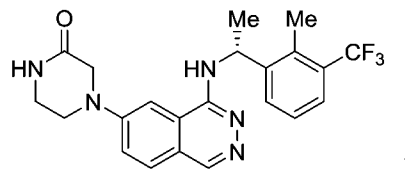
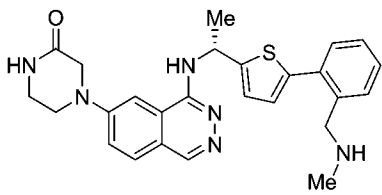
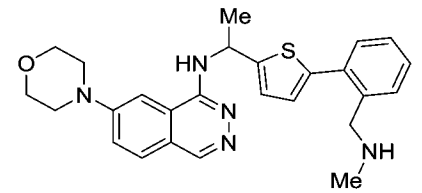
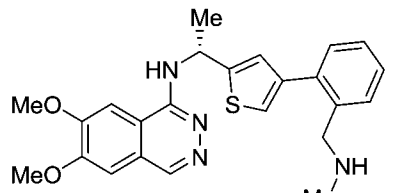
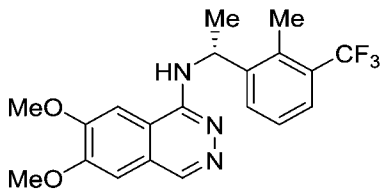
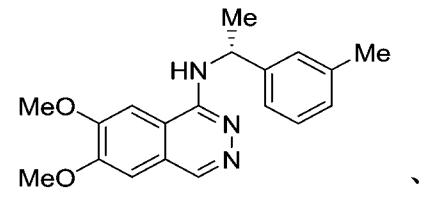
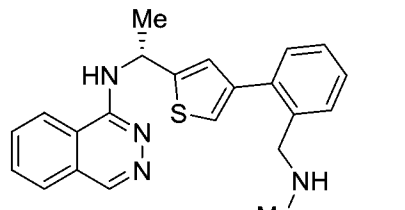
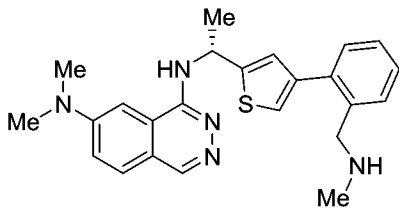
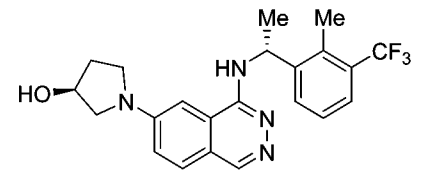
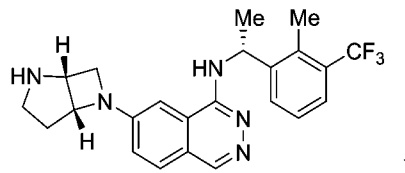
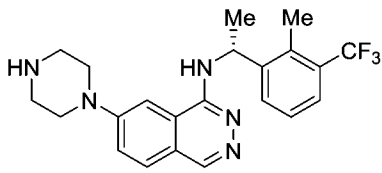
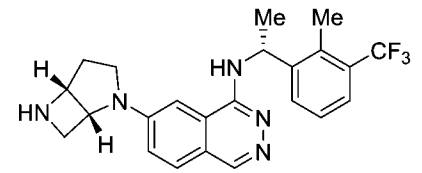
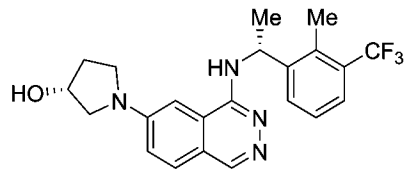
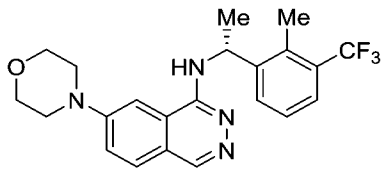


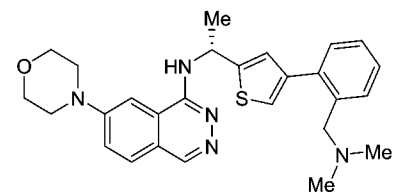
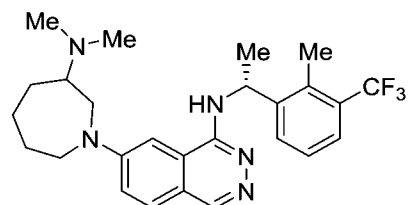
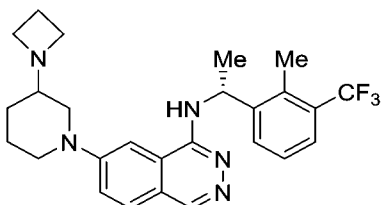
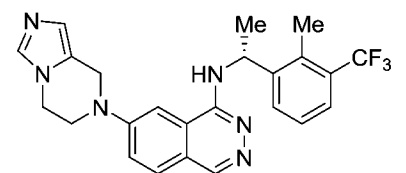
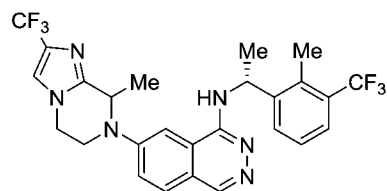
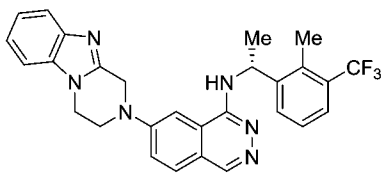
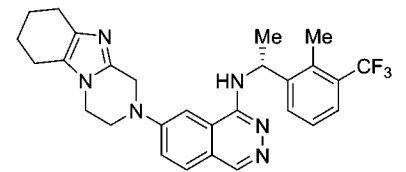
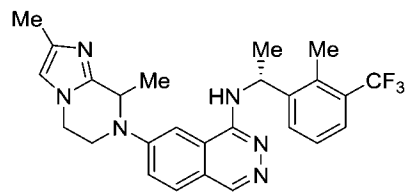
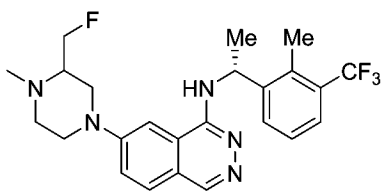
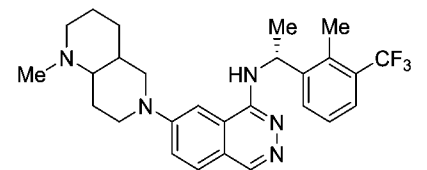
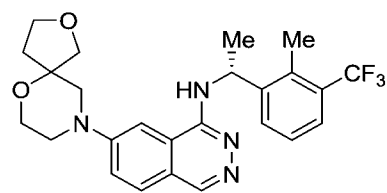
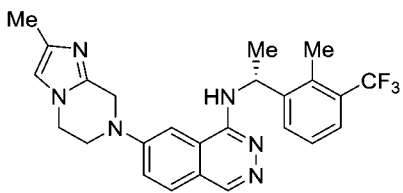
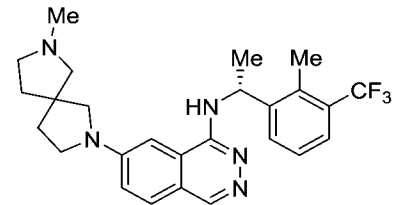
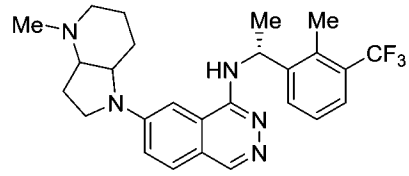
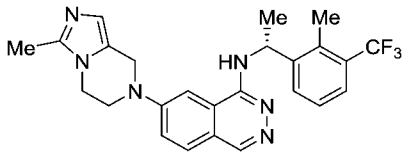
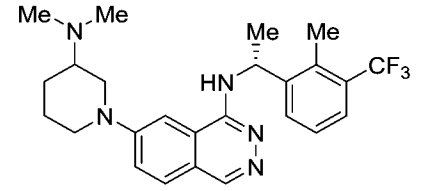
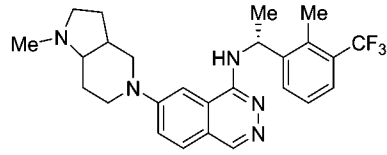
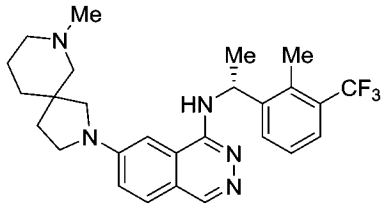
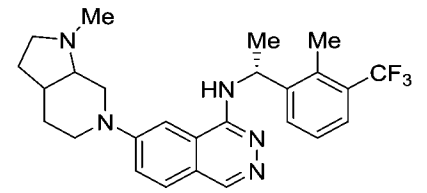
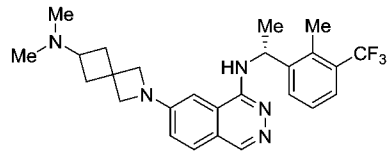
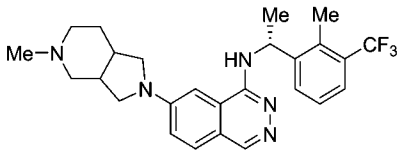
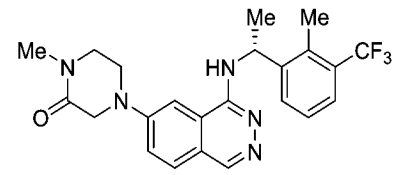
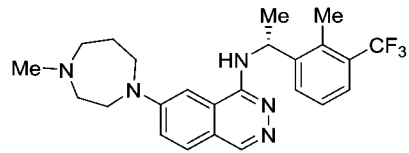
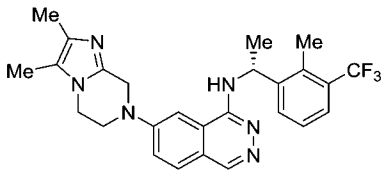
【0077】 或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R<sup>1</sup>為氫、羥基、C1-C6烷基、烷氧基、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>烷基、環烷基、-Q-雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基各自視需要經一或多個R<sup>2</sup>取代；各Q獨立地為鍵、O或NR<sup>6</sup>；X為N或CR<sup>7</sup>；各R<sup>2</sup>獨立地為羥基、鹵素、氰基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>烷基、-NR<sup>6</sup>C(O)C1-C3烷基、-C(O)環烷基、-C(O)雜環基或芳基，其中環烷基、雜環基或芳基各自視需要經一或多個R<sup>11</sup>取代；R<sup>3</sup>為氫、C1-C6烷基、烷氧基、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中C1-C6烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基各自視需要經一或多個R<sup>9</sup>取代；Y為鍵或亞雜芳基；R<sup>4</sup>為芳基或雜芳基，其各自視需要經一或多個R<sup>5</sup>取代；各R<sup>5</sup>獨立地為羥基、鹵素、氰基、羥烷基、烷氧基、C1-C3烷基、鹵烷基、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-L-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>烷基；L為C1-C3伸烷基；各R<sup>6</sup>獨立地為氫、C1-C3烷基、鹵烷基或環烷基；R<sup>7</sup>為氫、氰基或烷氧基；R<sup>8</sup>為C1-C2烷基或鹵基-C1-C2烷基；各R<sup>9</sup>獨立地為羥基、鹵素、胺基、氰基、烷氧基或C1-C3烷基；各R<sup>10</sup>獨立地為氫、C1-C3烷基或環烷基；且各R<sup>11</sup>獨立地為C1-C3烷基或鹵烷基。此等化合物包括但不限於諸如以下之化合物：

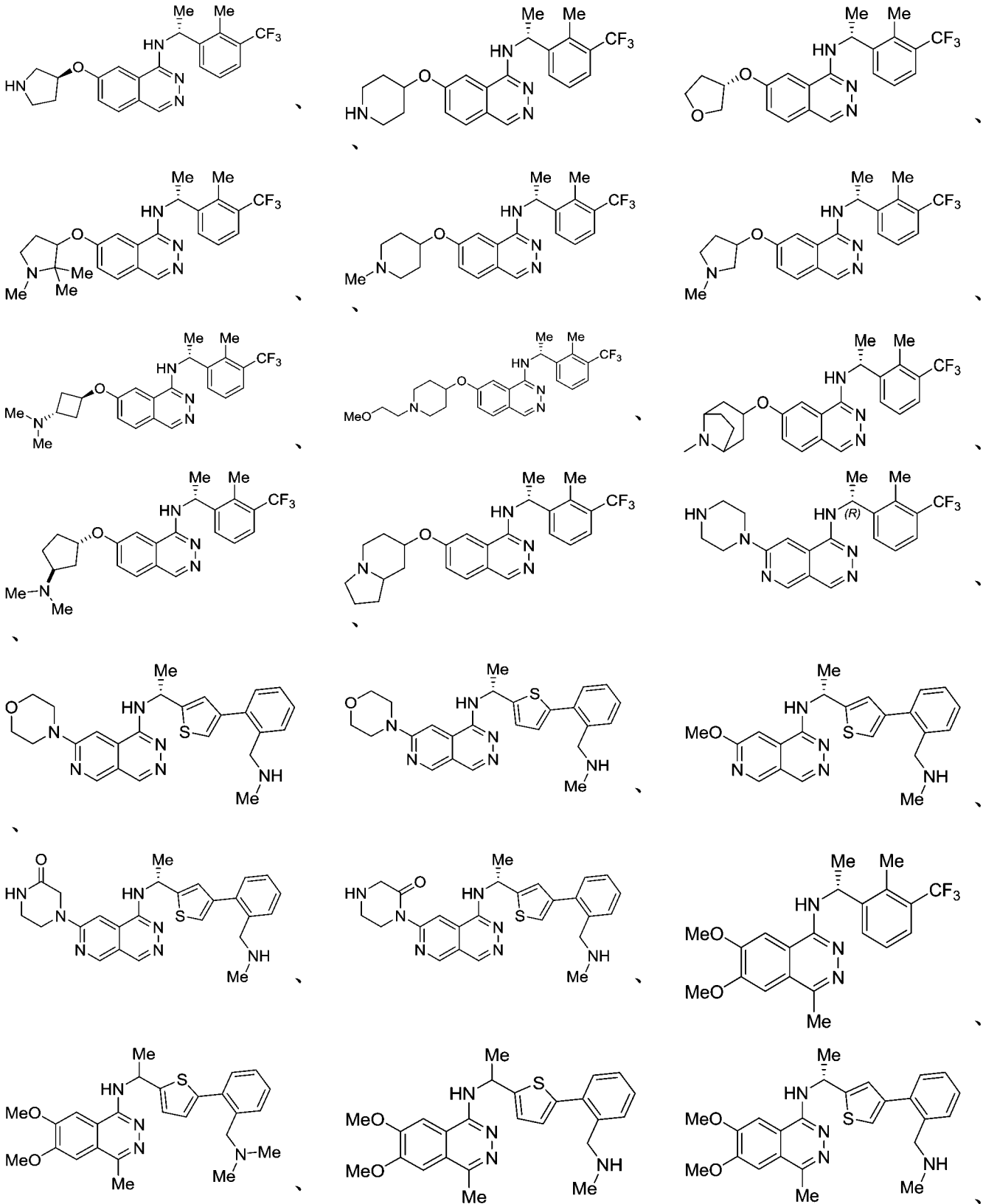


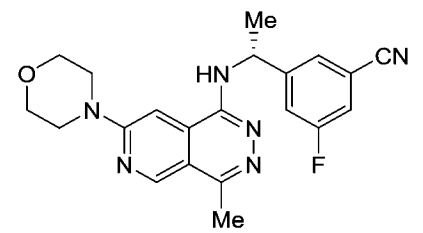
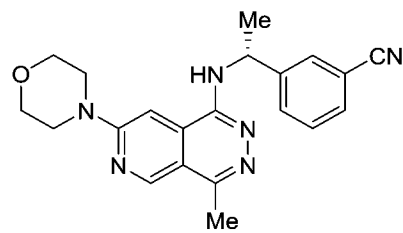
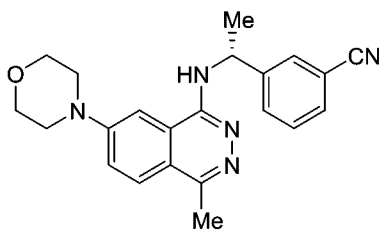
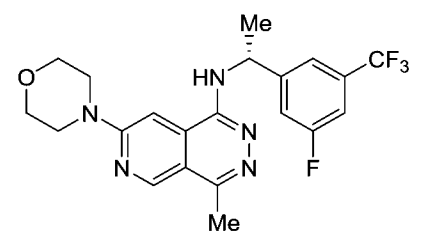
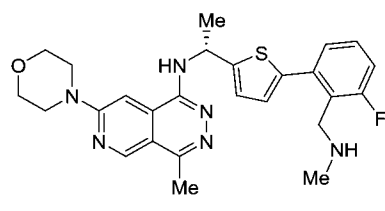
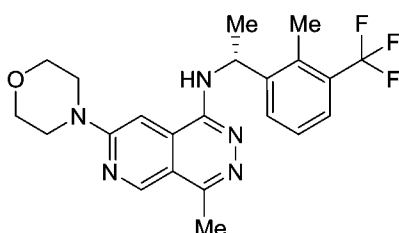
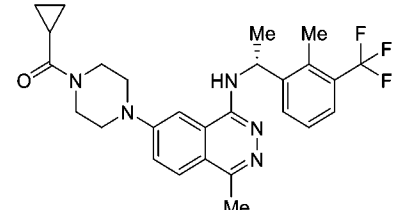
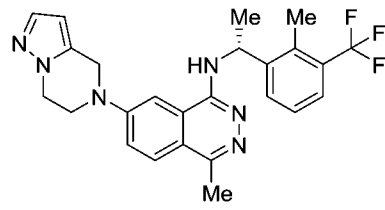
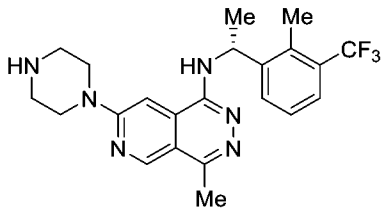
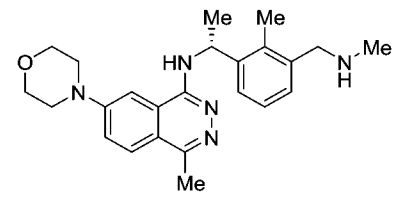
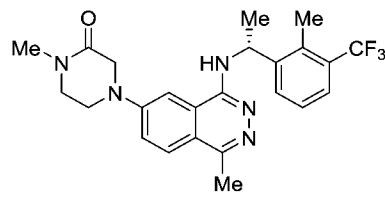
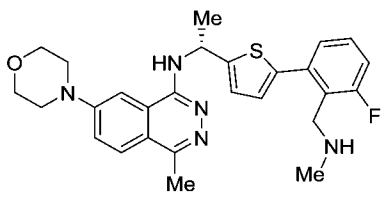
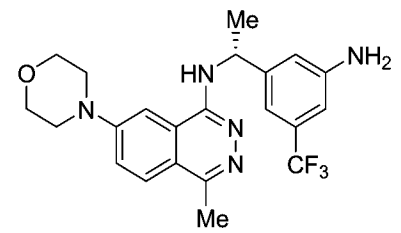
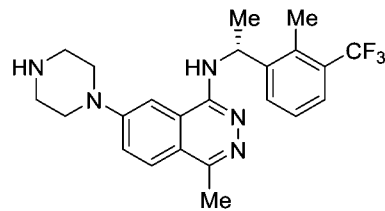
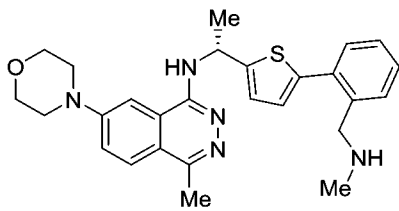
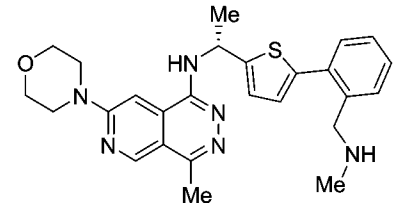
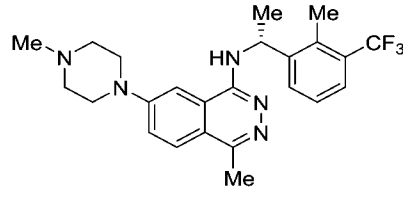
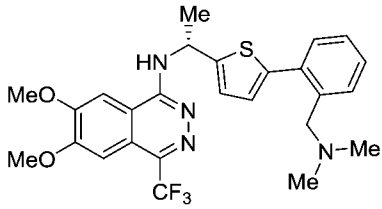
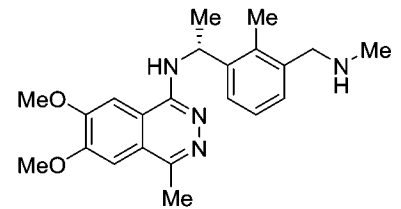
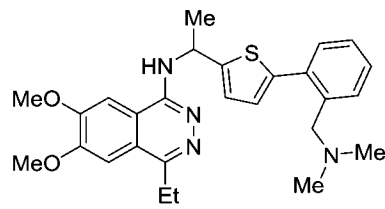
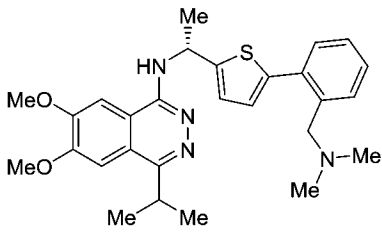
FCP-067204

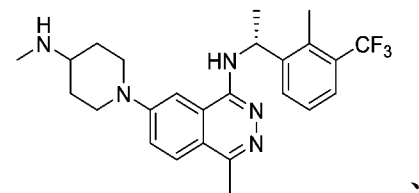
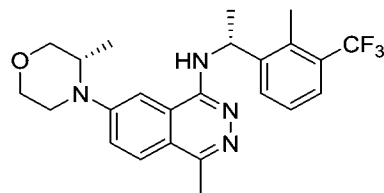
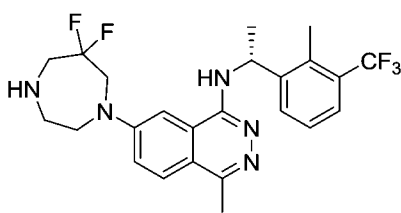
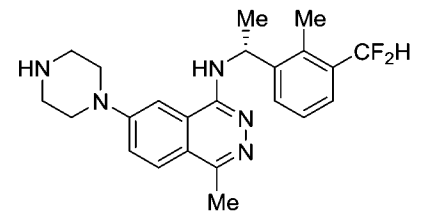
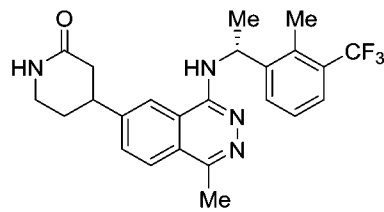
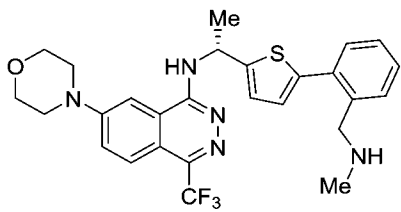
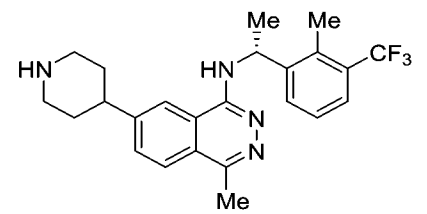
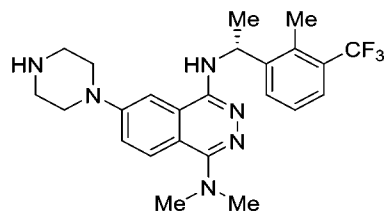
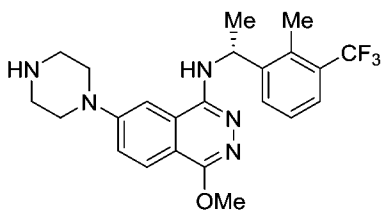
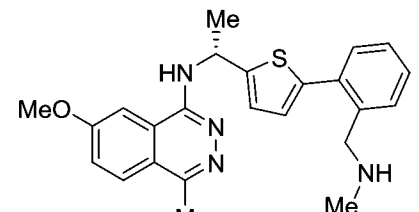
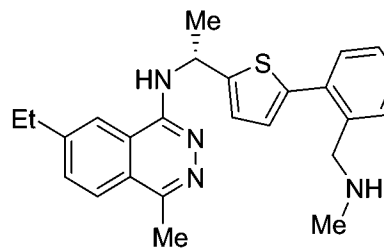
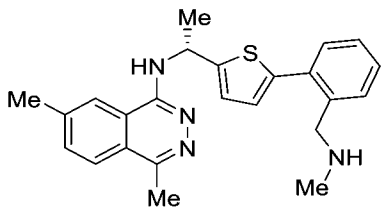
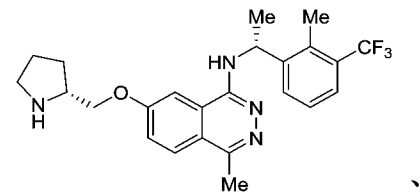
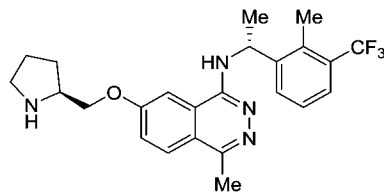
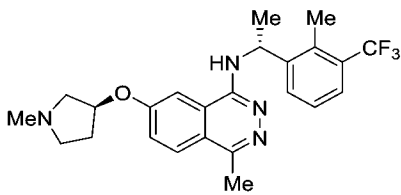
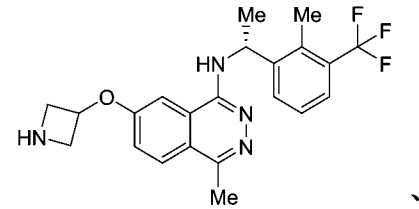
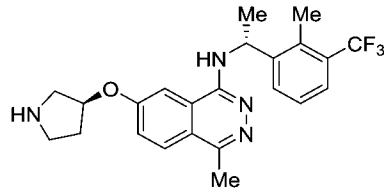
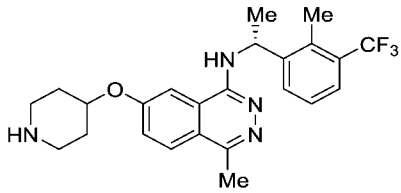
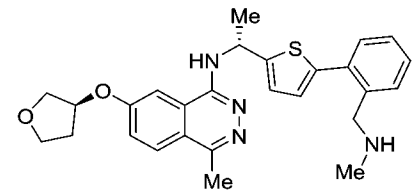
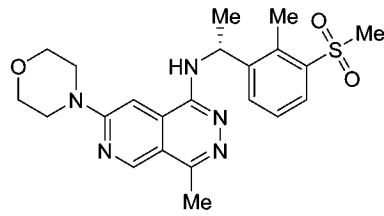
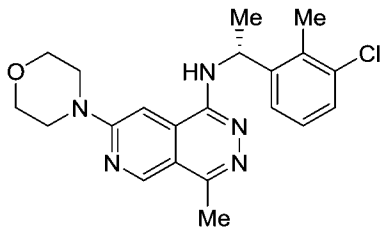
第 26 頁，共 89 頁(發明說明書)



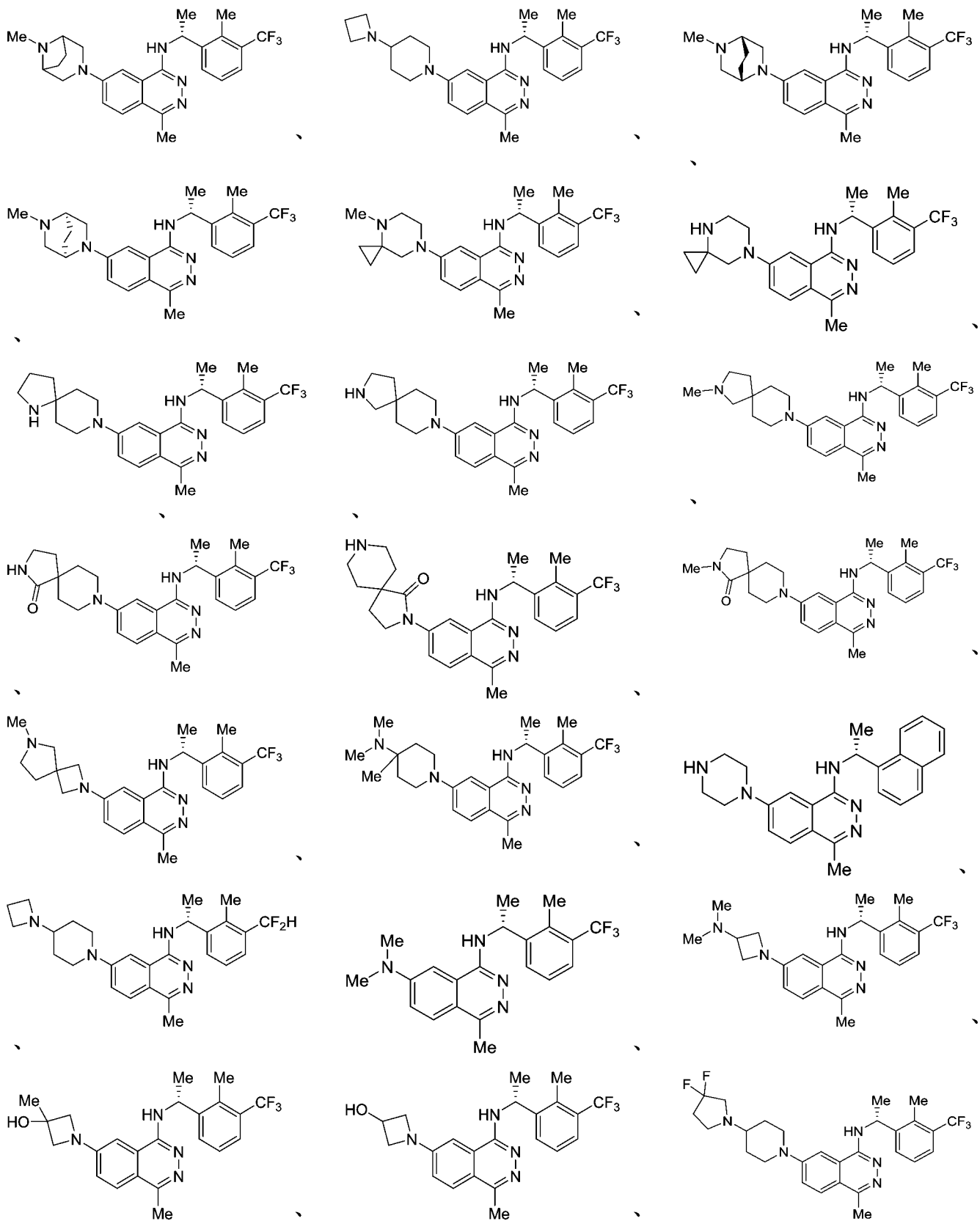


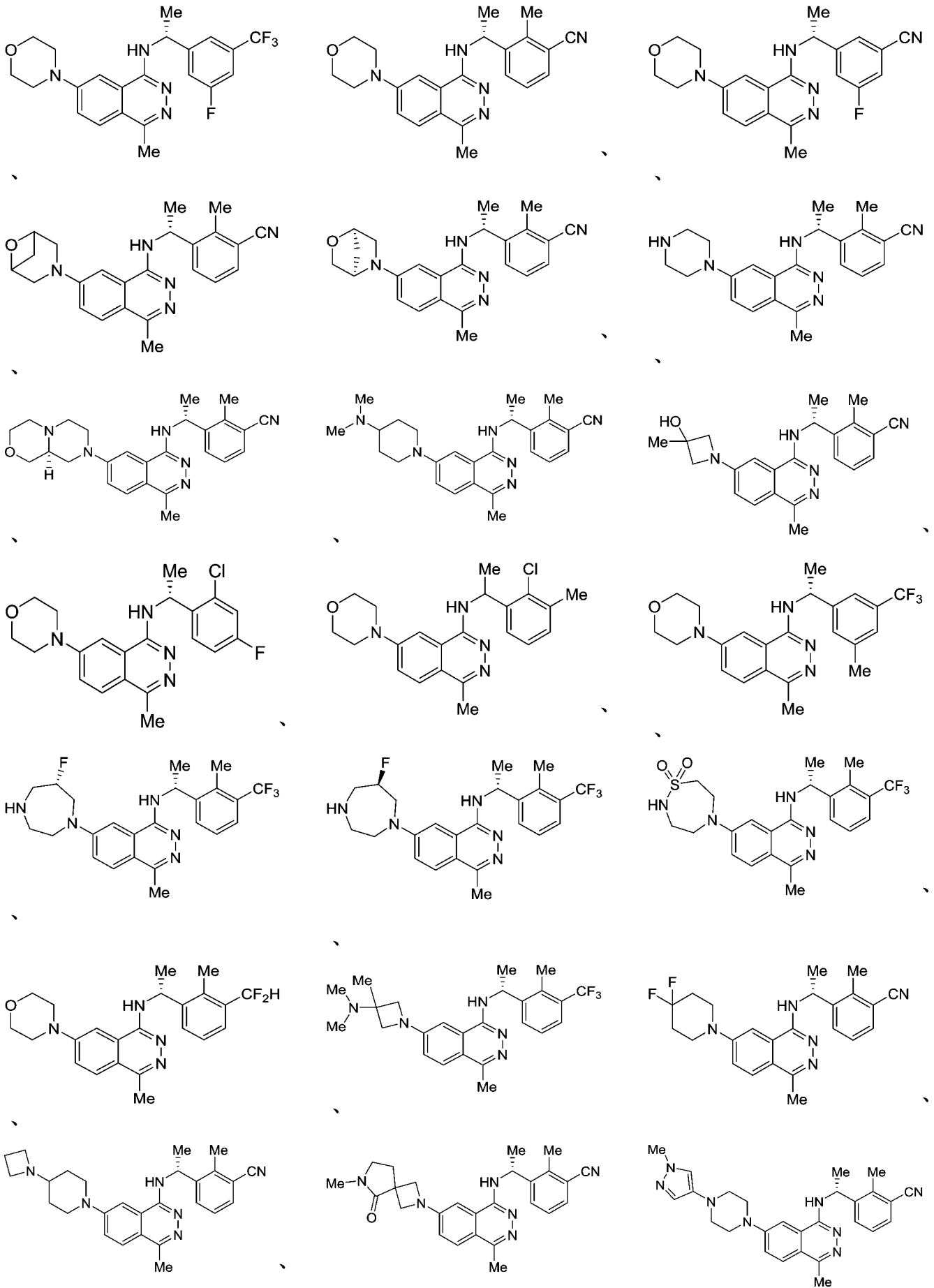


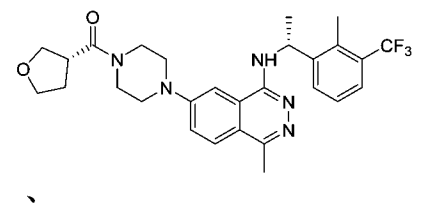
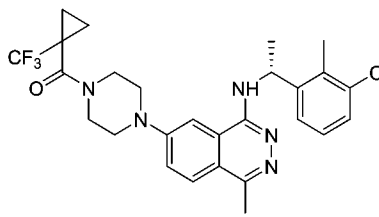
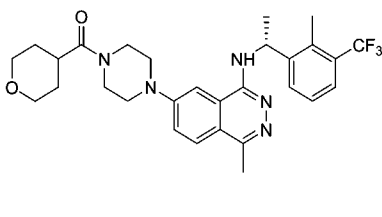
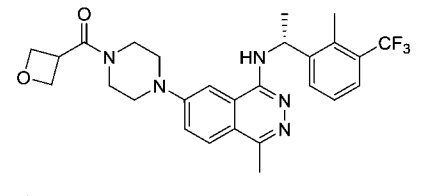
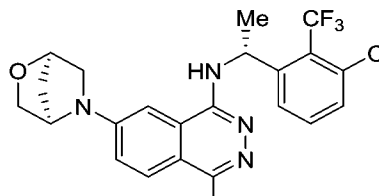
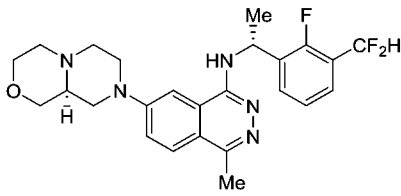
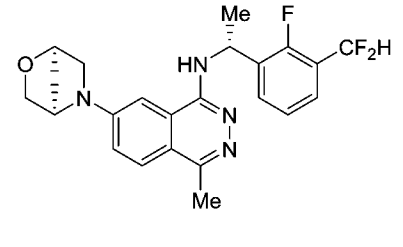
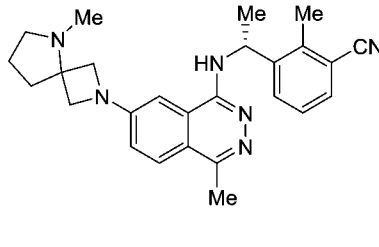
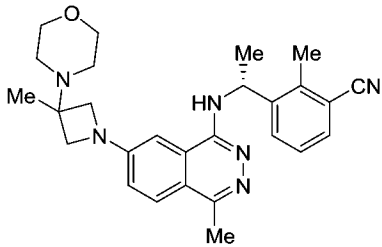
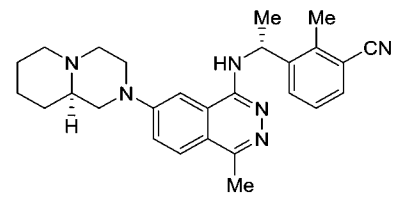
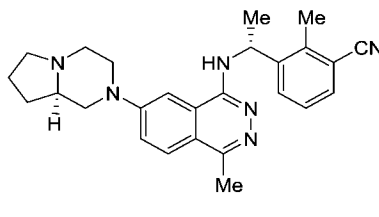
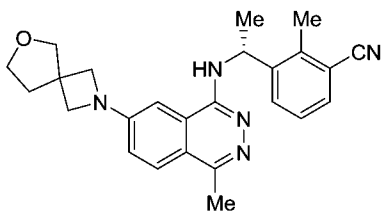
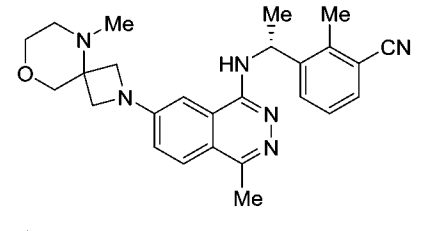
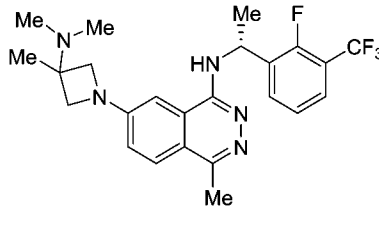
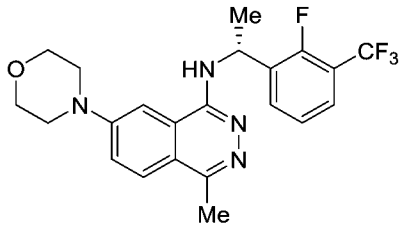
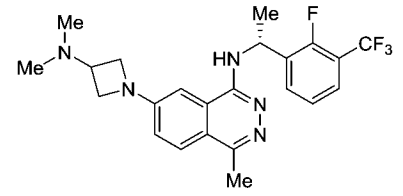
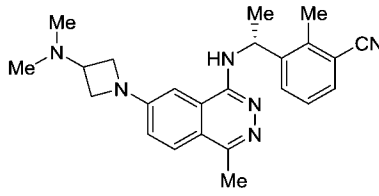
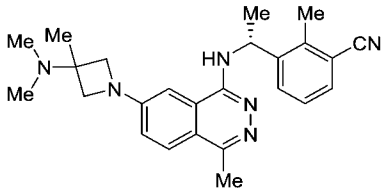
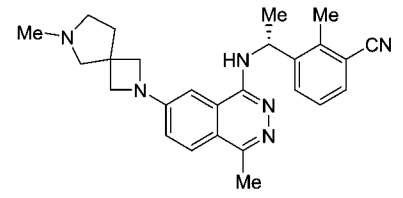
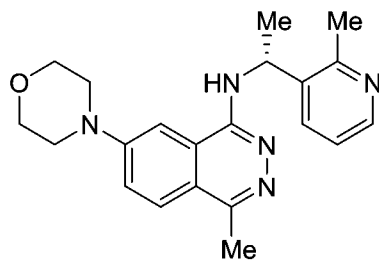
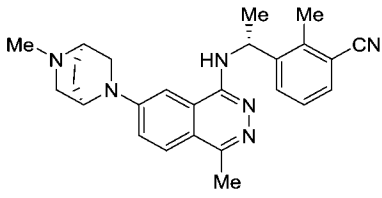


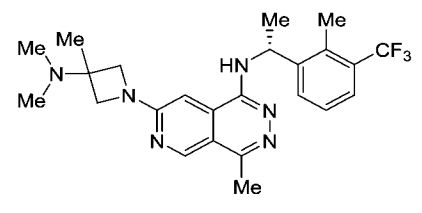
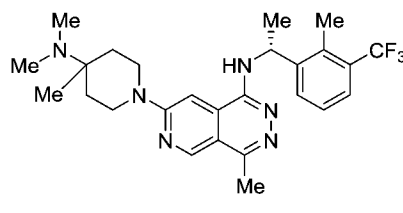
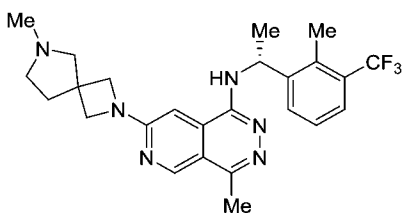
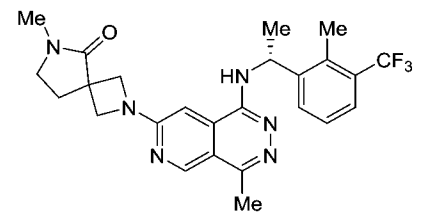
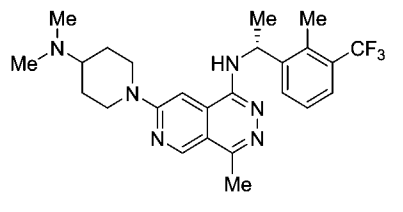
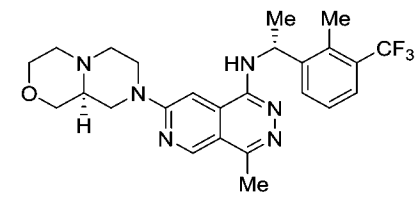
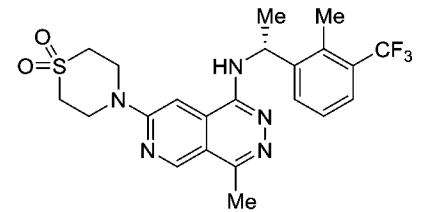
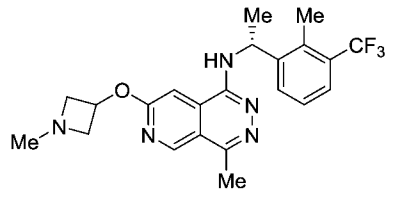
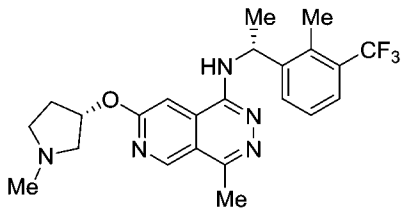
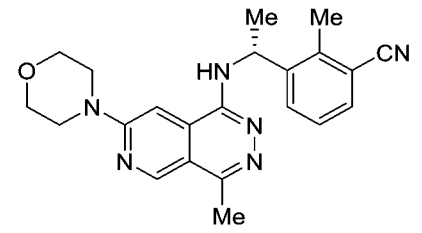
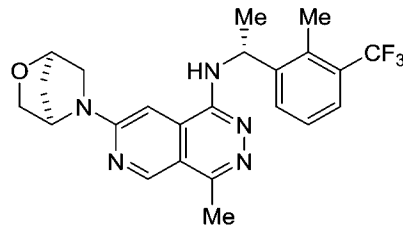
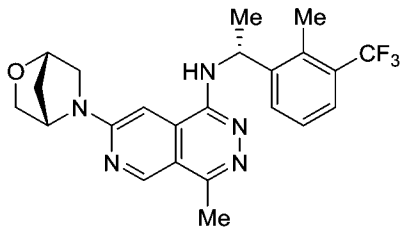
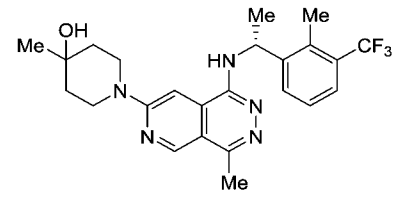
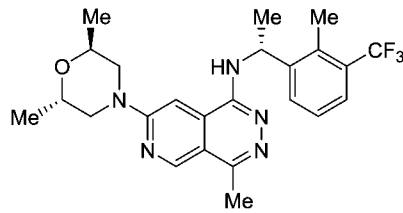
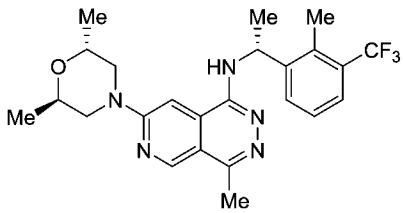
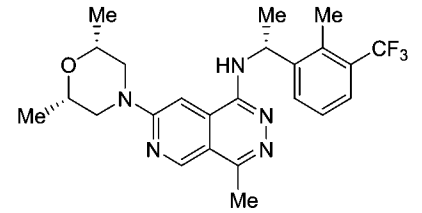
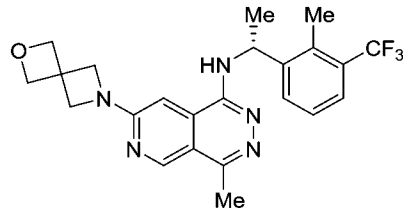
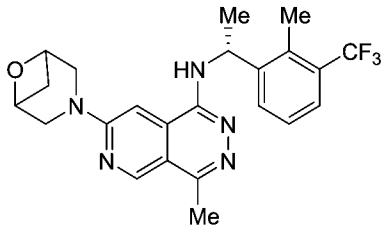
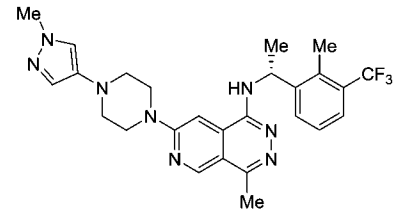
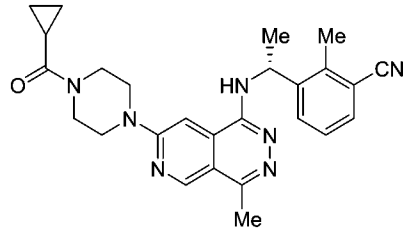
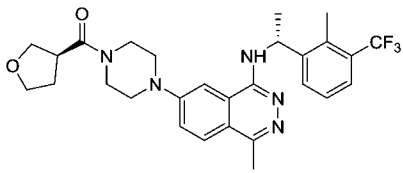


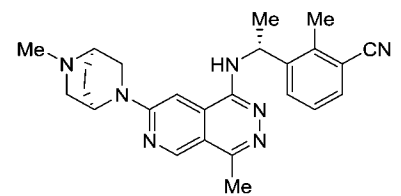
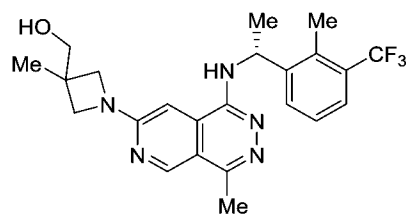
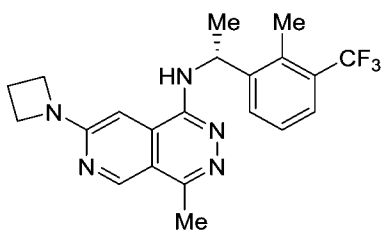
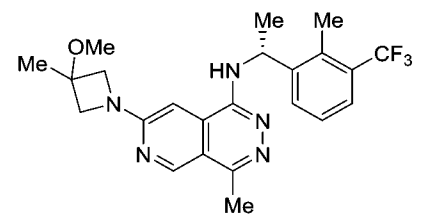
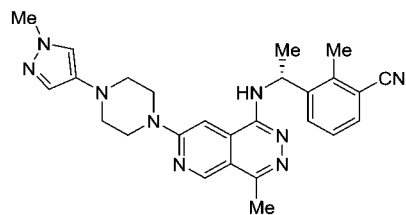
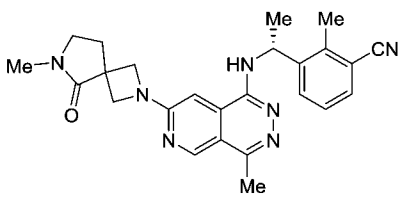
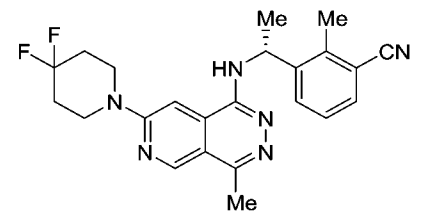
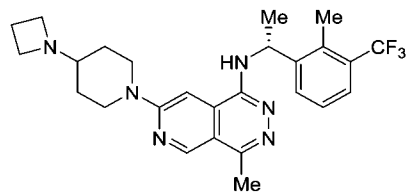
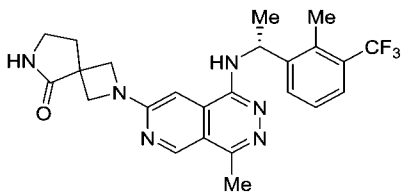
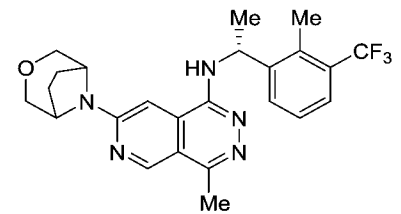
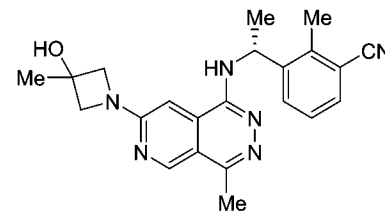
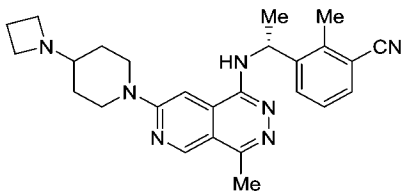
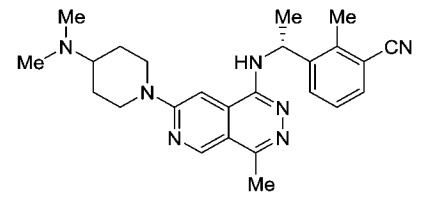
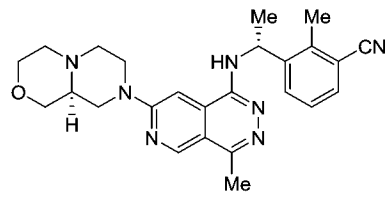
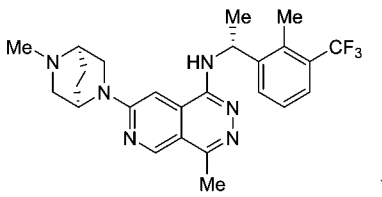
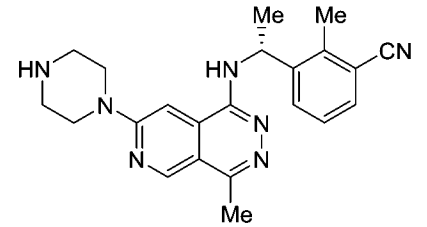
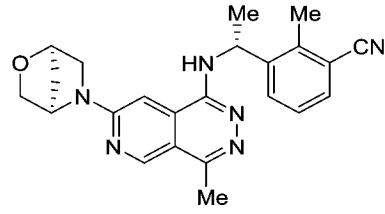
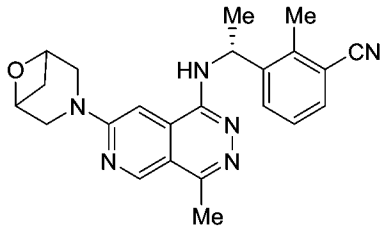
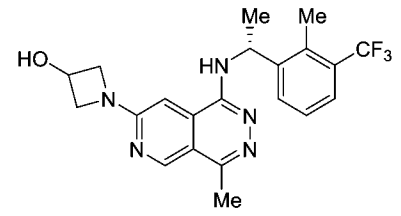
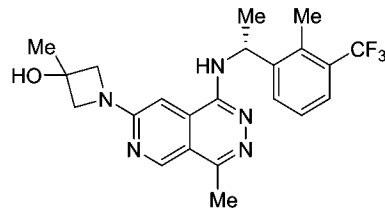
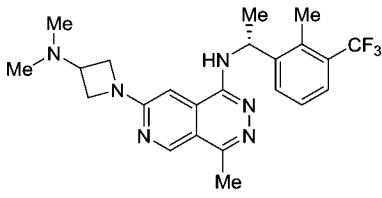


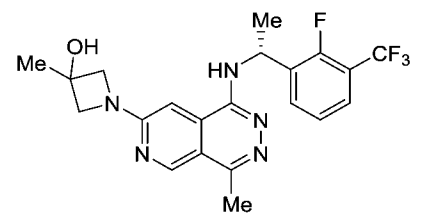
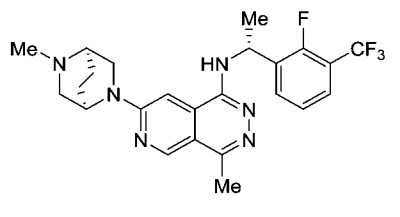
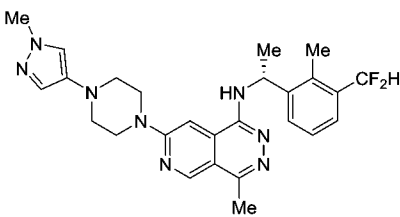
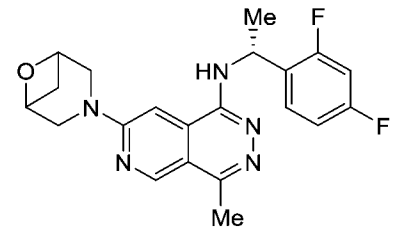
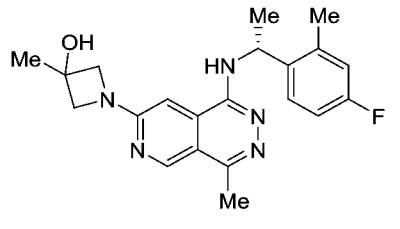
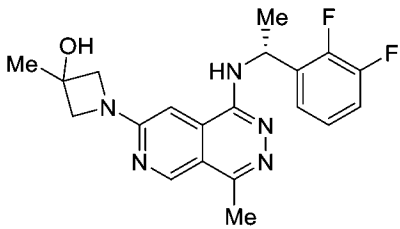
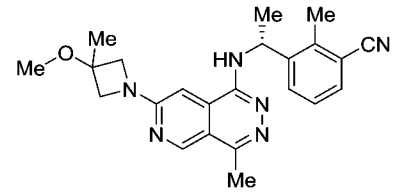
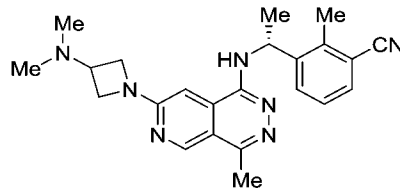
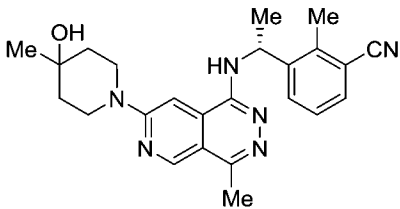
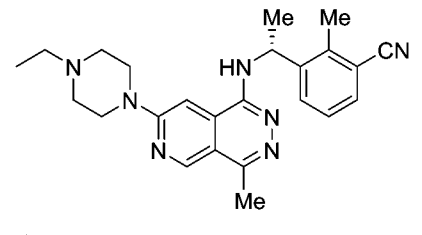
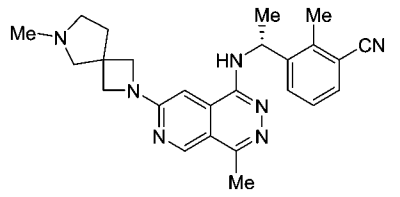
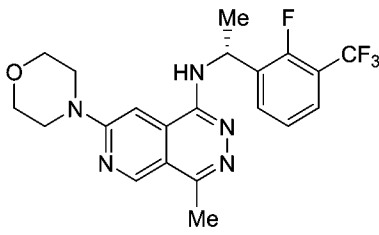
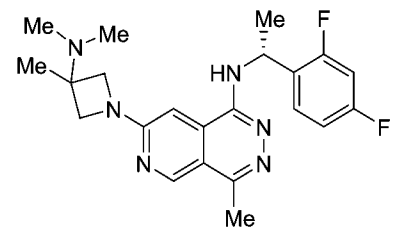
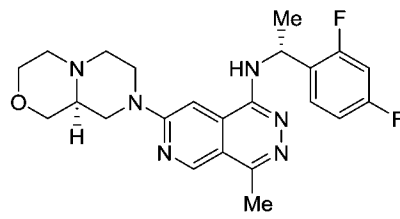
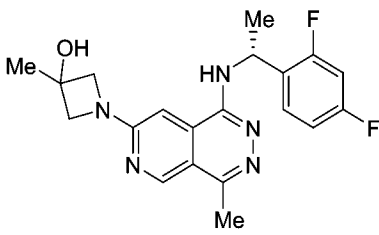
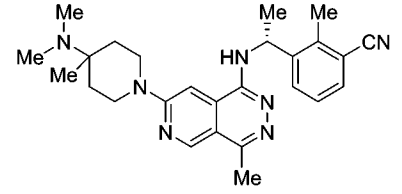
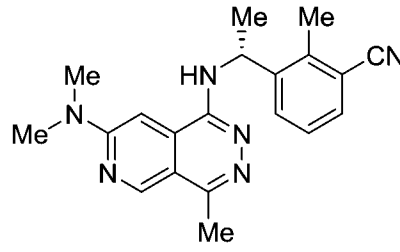
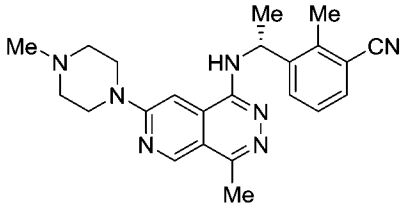
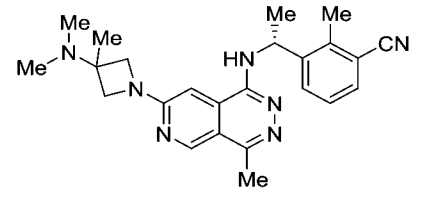
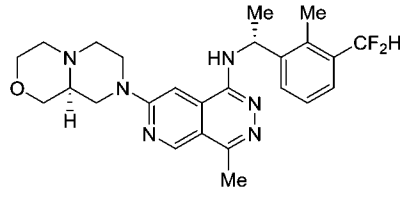
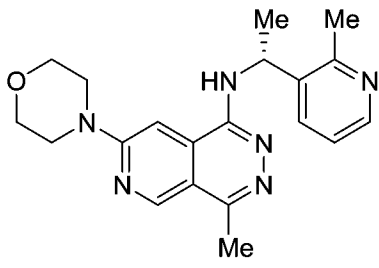


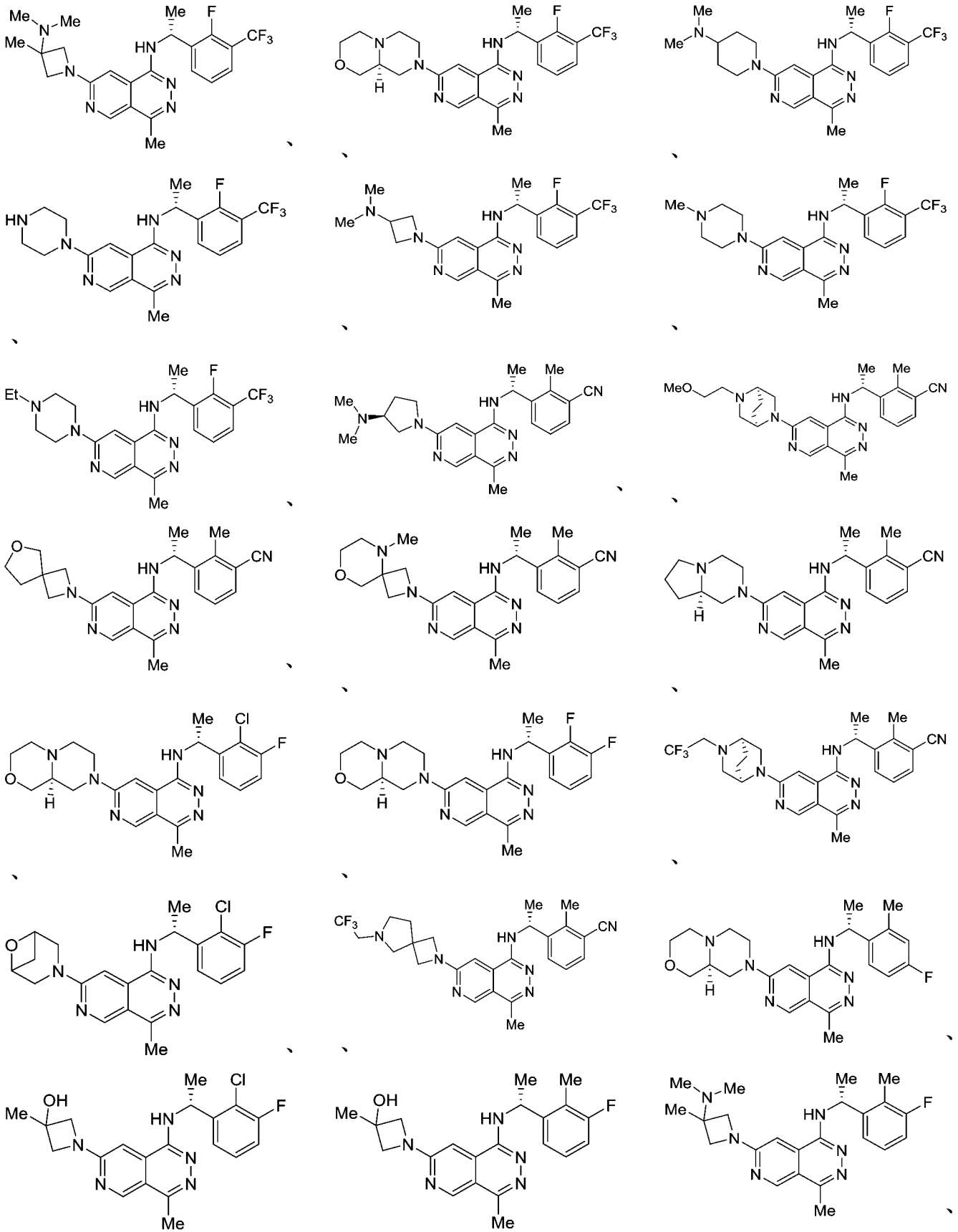


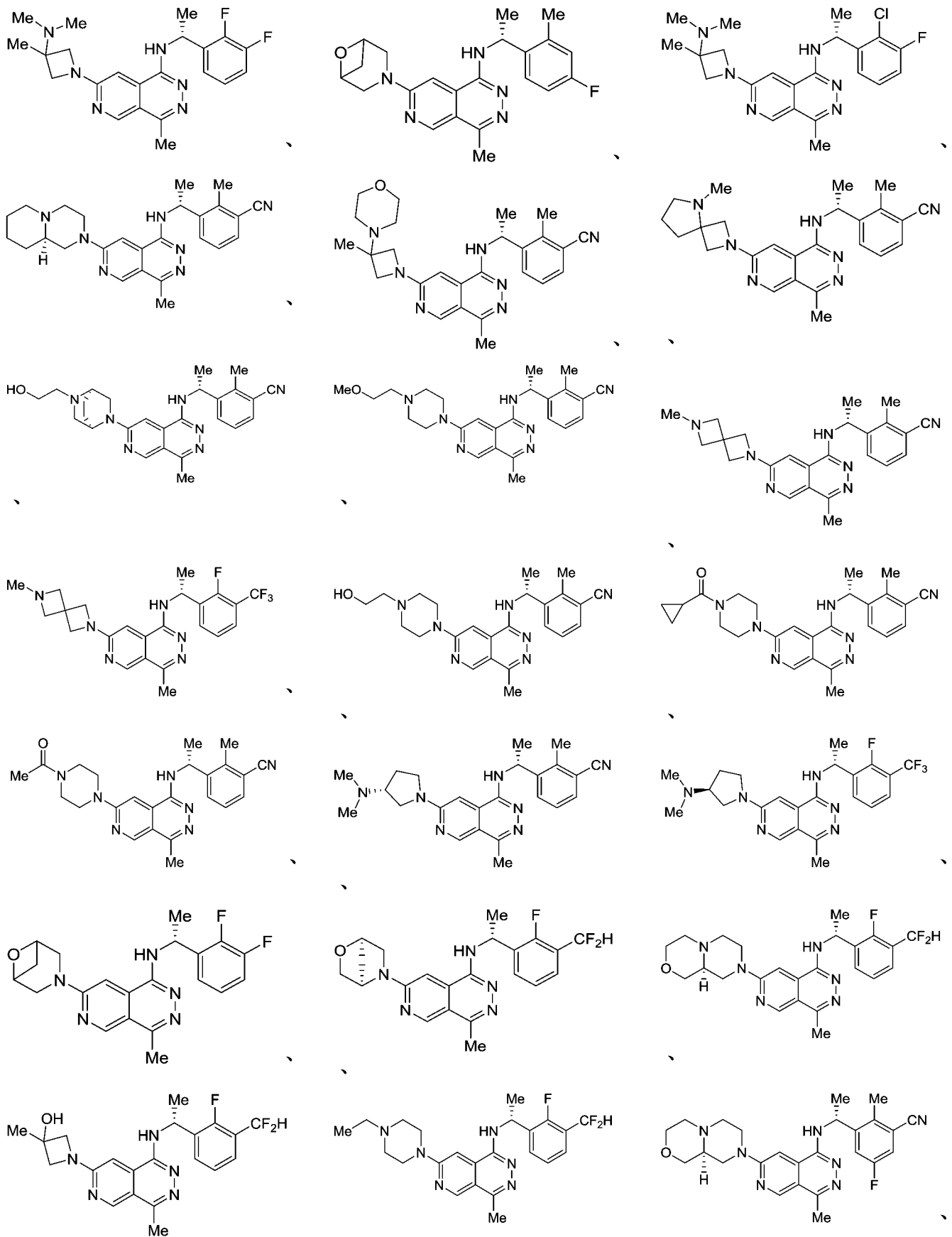


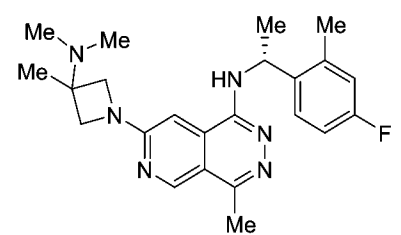
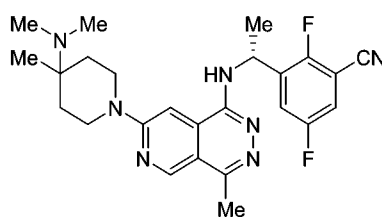
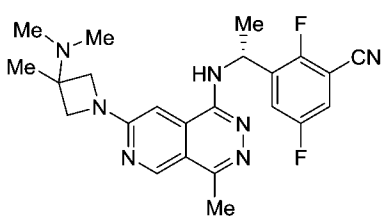
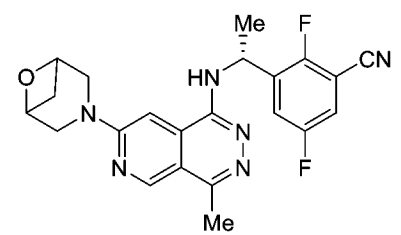
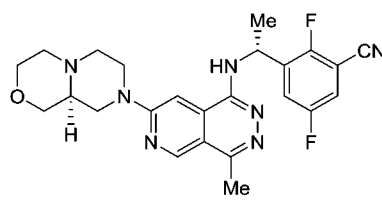
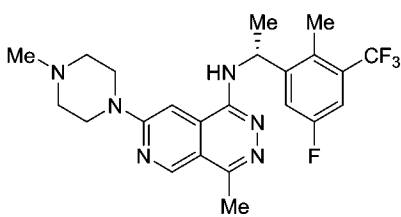
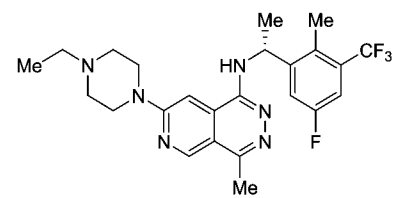
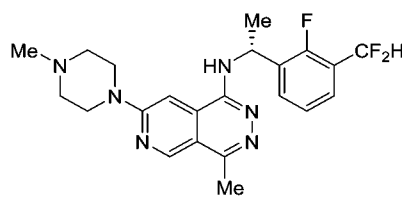
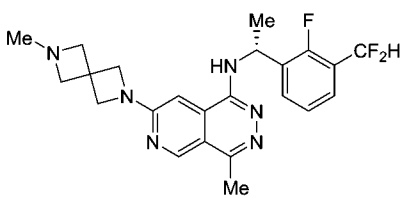
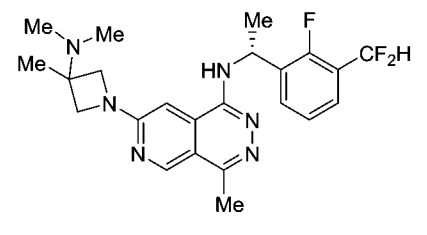
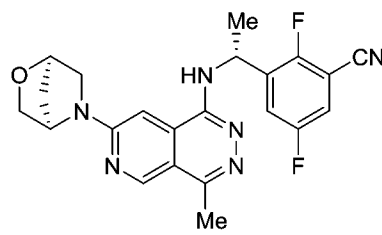
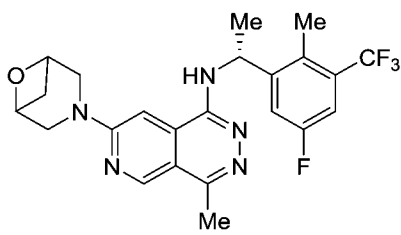
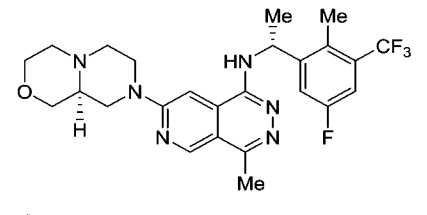
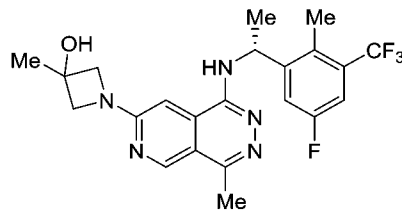
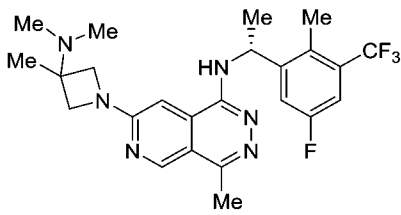
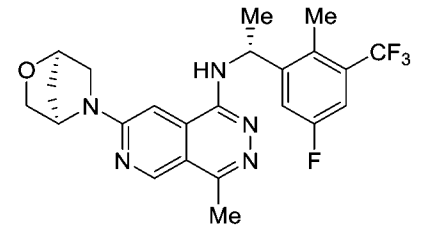
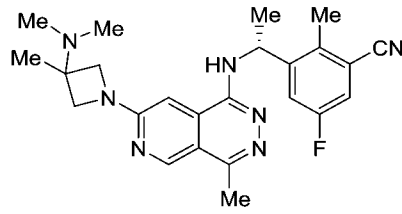
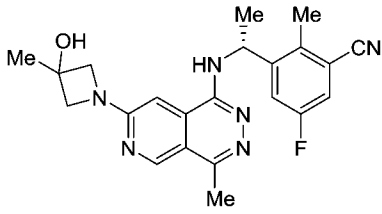
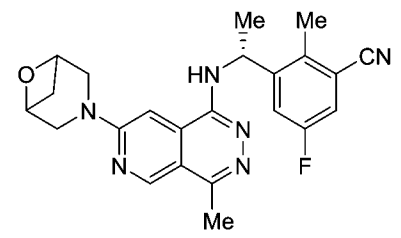
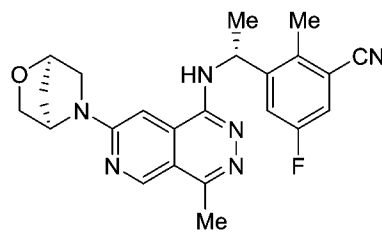
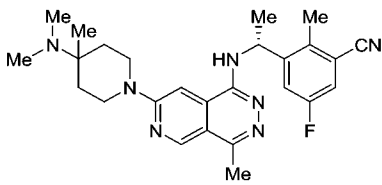


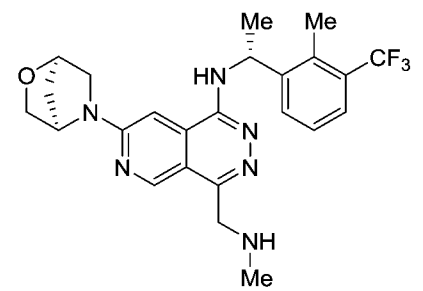
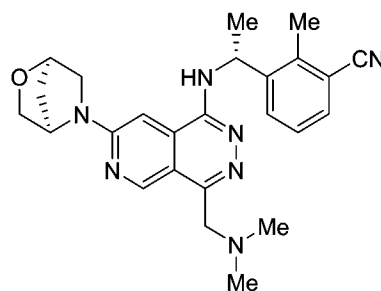
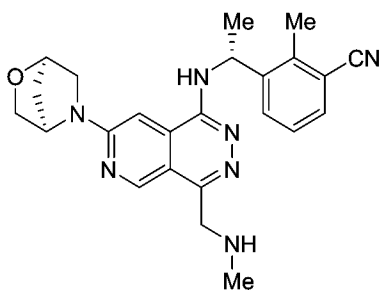
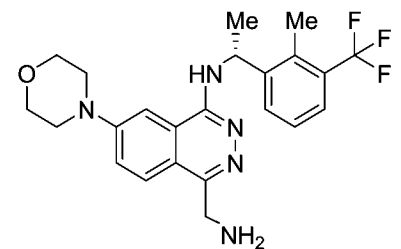
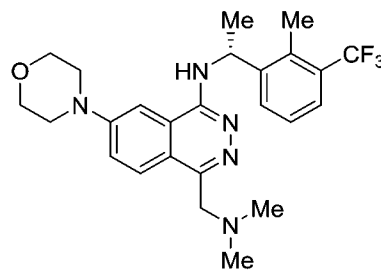
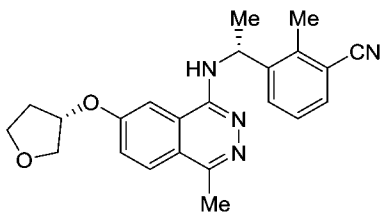
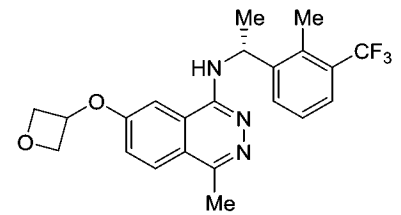
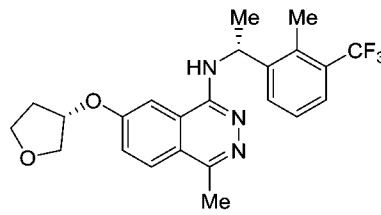
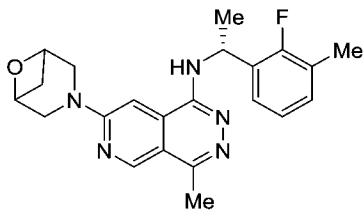
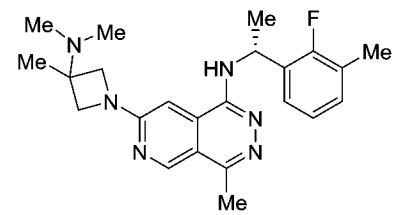
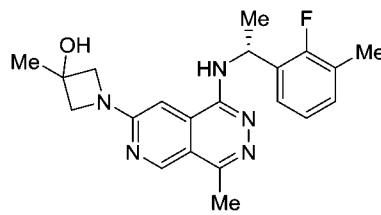
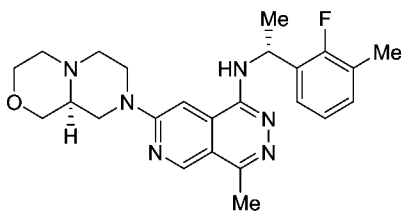
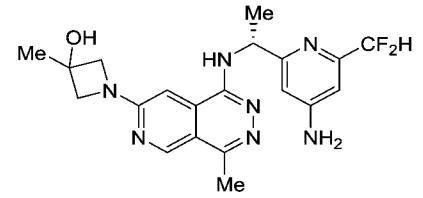
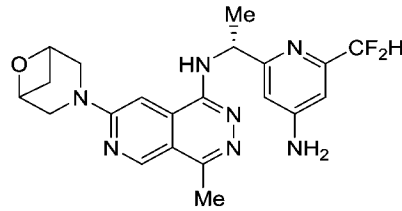
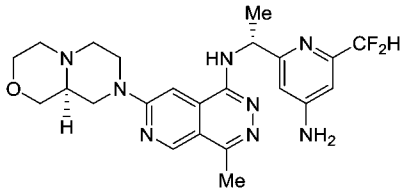
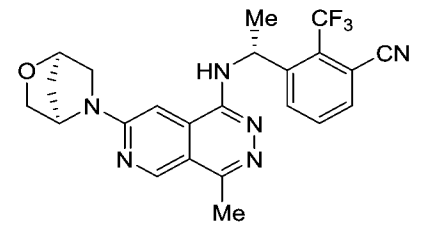
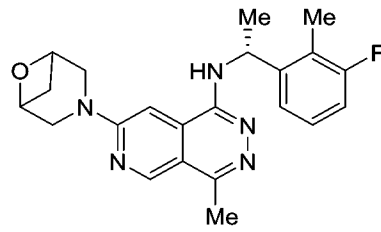
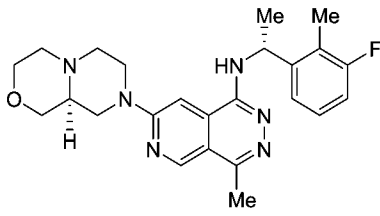


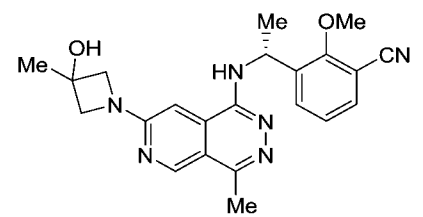
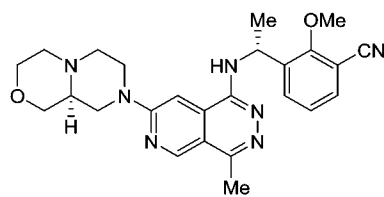
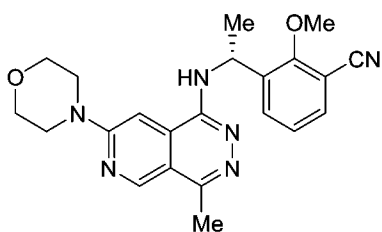
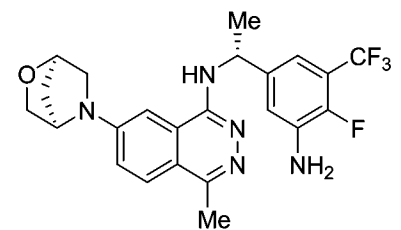
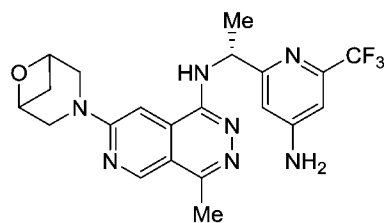
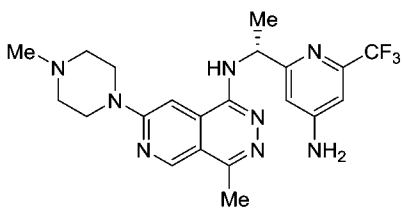
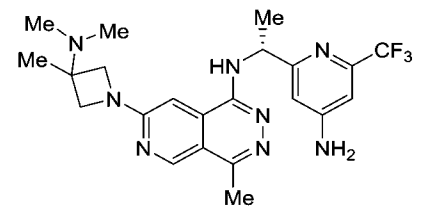
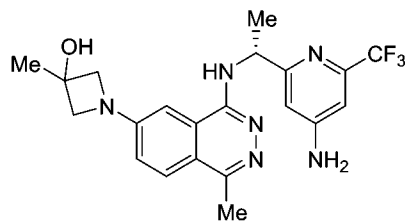
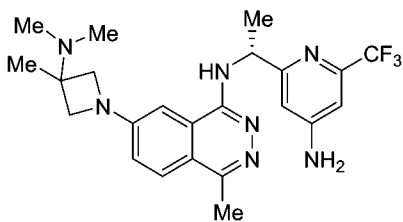
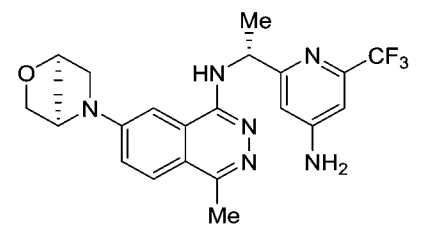
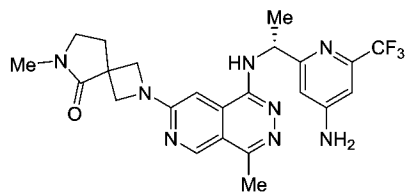
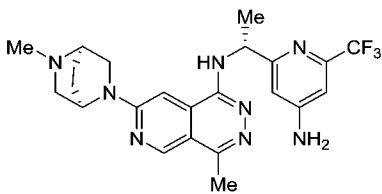
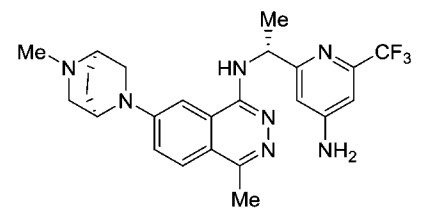
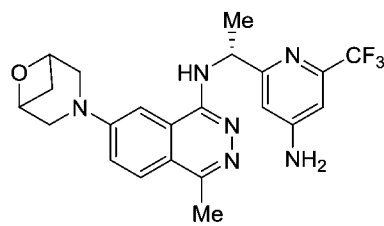
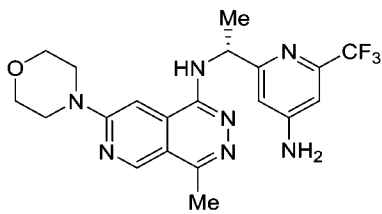
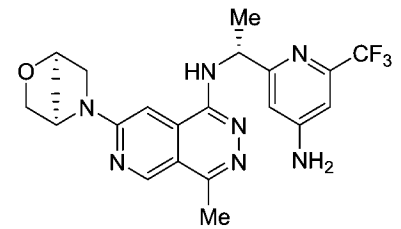
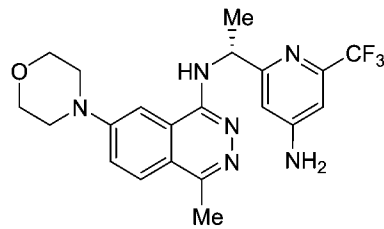
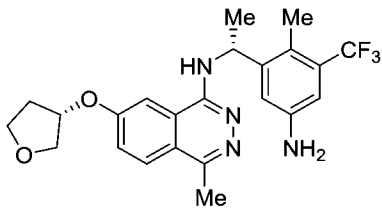
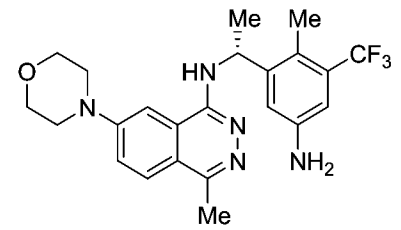
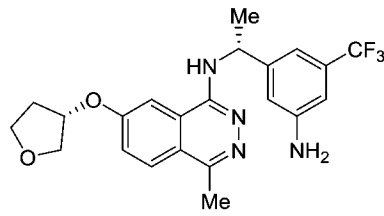
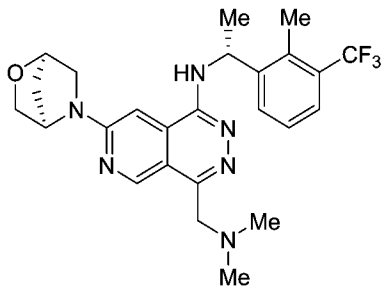


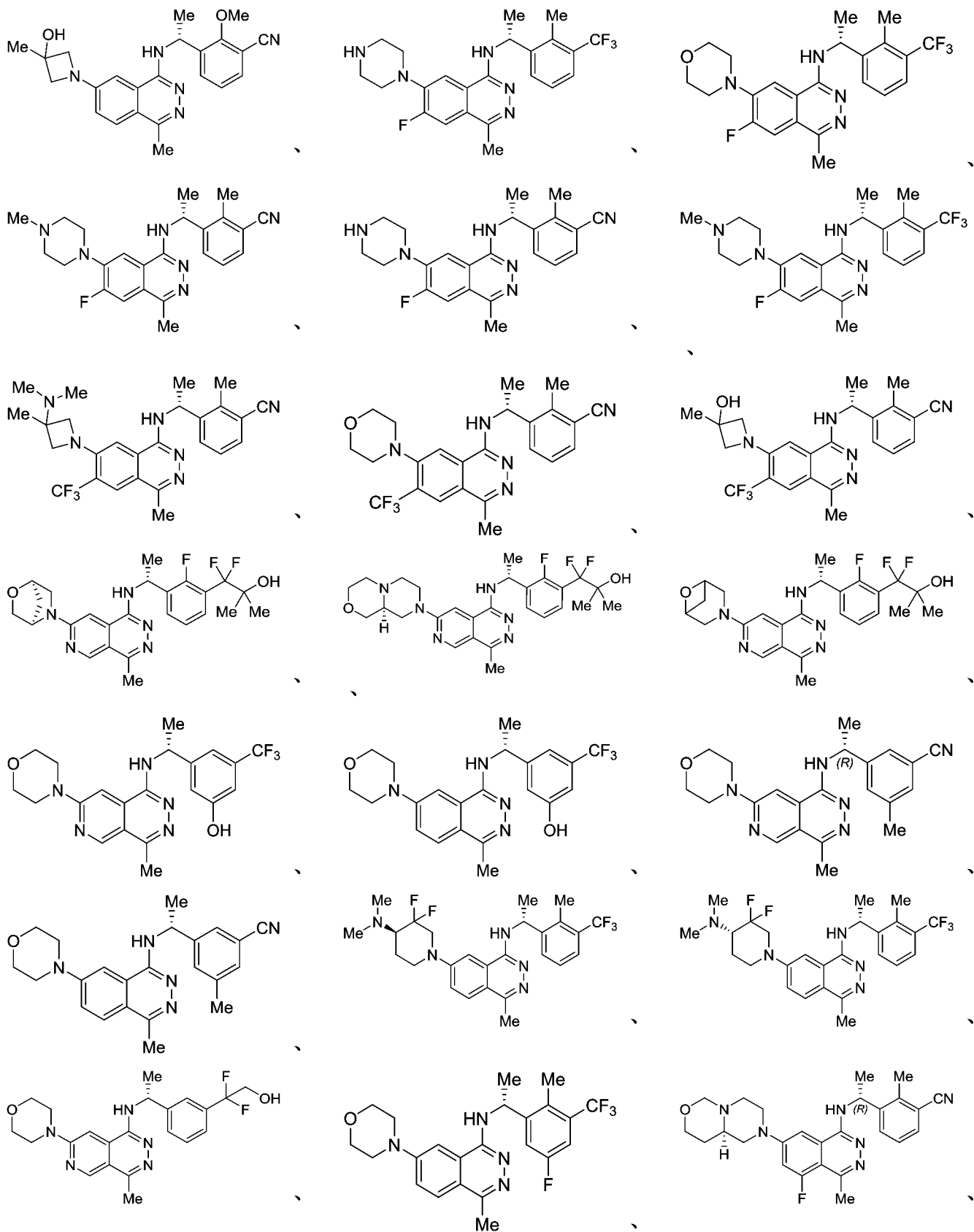


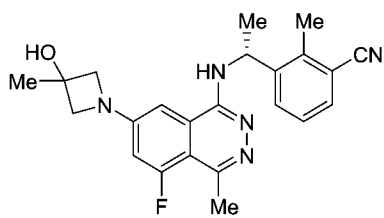




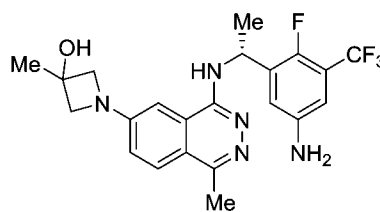






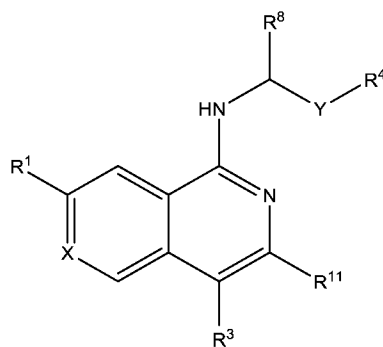


及

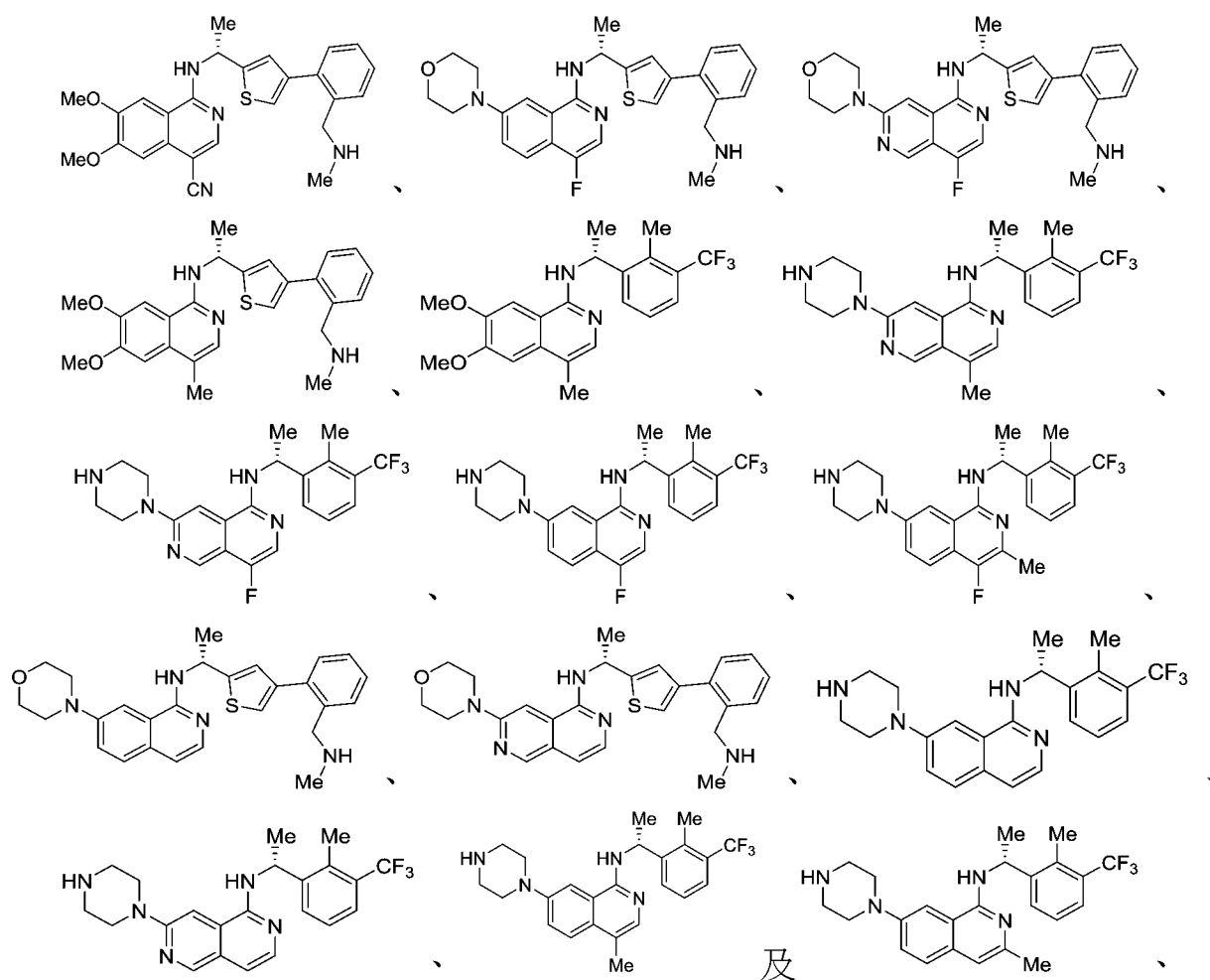


及其醫藥學上可接受之鹽。

【0078】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為下式化合物：

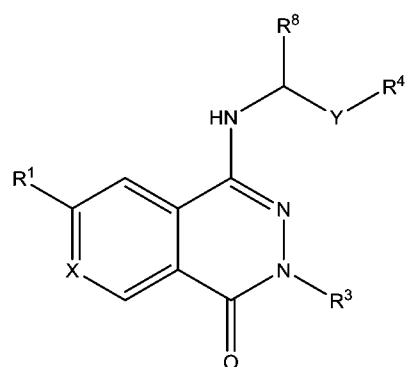


【0079】 或其醫藥學上可接受之鹽，其中： $R^1$ 為氫、羥基、C1-C6烷基、烷氧基、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2NR^6$ 烷基、環烷基、 $-Q$ -雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基各自視需要經一或多個 $R^2$ 取代；各 $Q$ 獨立地為鍵或O； $X$ 為N或 $CR^7$ ；各 $R^2$ 獨立地為羥基、鹵素、氰基、羥烷基、烷氧基、 $-N(R^6)_2$ 、 $-SO_2$ 烷基、 $-NR^6C(O)R^6$ 、C1-C3烷基、鹵烷基、環烷基或芳基； $R^3$ 為氫、鹵素、氰基、C1-C6烷基、烷氧基、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2NR^{10}$ 烷基、 $-SO_2N(R^{10})_2$ 、環烷基、鹵烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中C1-C6烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基各自視需要經一或多個 $R^9$ 取代； $Y$ 為鍵或亞雜芳基； $R^4$ 為芳基或雜芳基，其各自視需要經一或多個 $R^5$ 取代；各 $R^5$ 獨立地為羥基、鹵素、氰基、羥烷基、烷氧基、C1-C3烷基、鹵烷基或 $-L-N(R^6)_2$ ； $L$ 為C1-C3伸烷基；各 $R^6$ 獨立地為氫、C1-C3烷基或環烷基； $R^7$ 為氫或烷氧基； $R^8$ 為C1-C2烷基或鹵基-C1-C2烷基；各 $R^9$ 獨立地為羥基、鹵素、胺基、氰基、烷氧基或C1-C6烷基；各 $R^{10}$ 獨立地為氫、C1-C3烷基或環烷基；且 $R^{11}$ 為氫、C1-C3烷基、環烷基或鹵烷基。此等化合物包括但不限於諸如以下之化合物：



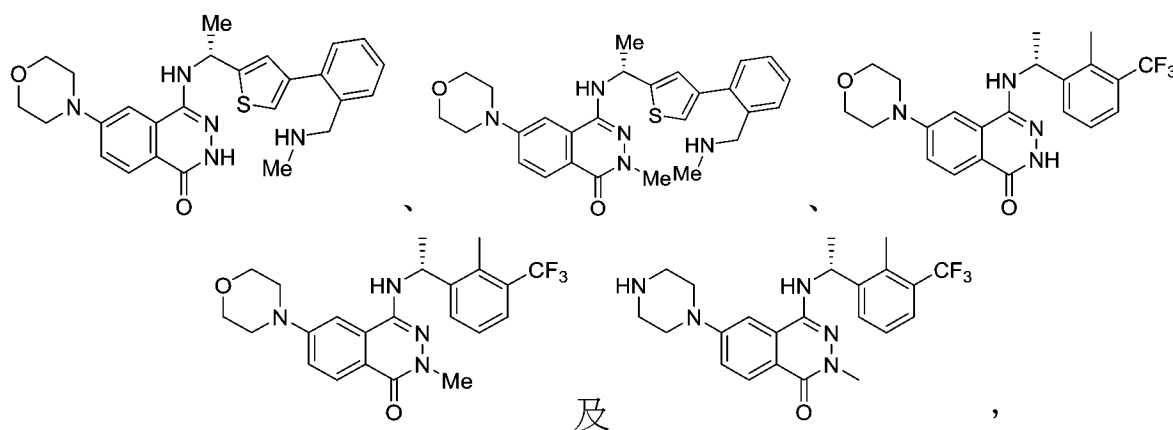
及其醫藥學上可接受之鹽。

【0080】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為下式化合物：



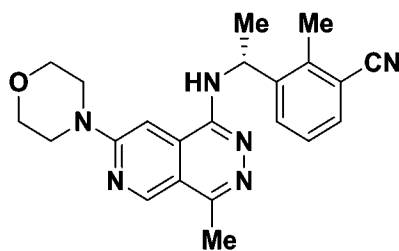
或其醫藥學上可接受之鹽，其中： $R^1$ 為氫、羥基、C1-C6烷基、烷氧基、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2NR^6$ 烷基、環烷基、-Q-雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自視需要經一或多個 $R^2$ 取代；各Q獨立地為鍵、O或 $NR^6$ ；X為N或 $CR^7$ ；其限制條件為，當X為N時， $R^1$ 不為羥基；各 $R^2$ 獨立地為羥基、鹵素、氰基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基、 $-N(R^6)_2$ 、 $-SO_2$

烷基、 $-NR^6C(O)C1-C3$ 烷基、 $-C(O)$ 環烷基、 $-C(O)$ 雜環基或芳基，其中環烷基、雜環基或芳基各自視需要經一或多個 $R^9$ 取代； $R^3$ 為氫、C1-C3烷基、C1-C3鹵烷基或環烷基； $Y$ 為鍵或亞雜芳基； $R^4$ 為芳基或雜芳基，其各自視需要經一或多個 $R^5$ 取代；各 $R^5$ 獨立地為羥基、鹵素、氰基、羥烷基、烷氧基、C1-C4烷基、鹵烷基、 $-N(R^6)_2$ 、 $-L-N(R^6)_2$ 或 $-SO_2$ 烷基； $L$ 為C1-C3伸烷基；各 $R^6$ 獨立地為氫、C1-C3烷基、鹵烷基或環烷基； $R^7$ 為氫、氰基或烷氧基； $R^8$ 為C1-C2烷基或鹵基-C1-C2烷基；且各 $R^9$ 獨立地為C1-C3烷基或鹵烷基。此等化合物包括但不限於諸如以下之化合物：

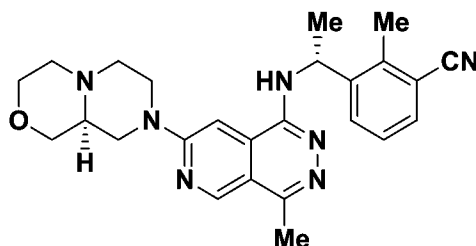


及其醫藥學上可接受之鹽。

【0081】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為選自以下之化合物：

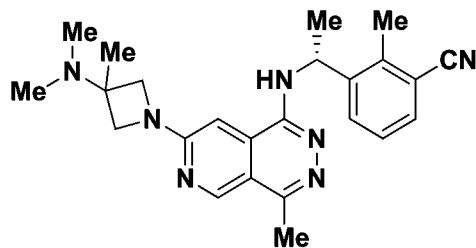


(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-*N*-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]噻吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、

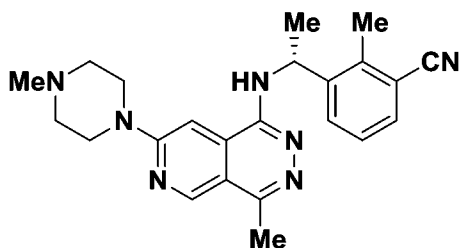


3-((*R*)-1-((7-((*S*)-六氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁吡-8(1*H*)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]噻吡-

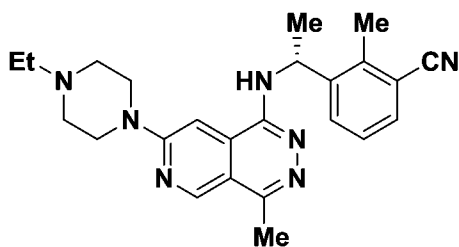
1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



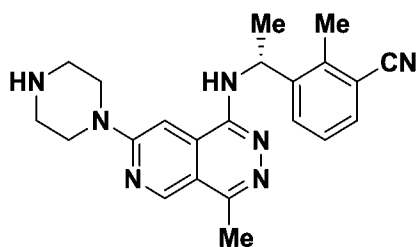
(*R*)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡唑-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及



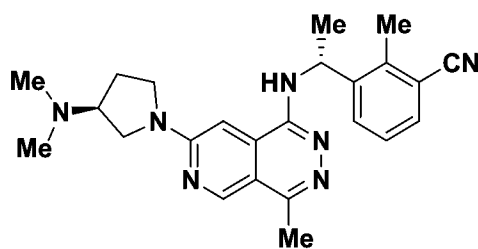
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、



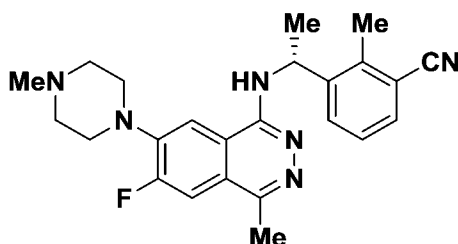
(*R*)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、及



3-((*R*)-1-((7-((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



(*R*)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)啞啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、  
及其醫藥學上可接受之鹽。

**【0082】** 本發明方法中所用之SOS1抑制劑可具有一或多個手性中心且可以立體異構混合物(亦即,具有相同構造之在空間中其原子排列方面不同之異構體)形式合成。化合物可以混合物形式使用或可使用所屬技術領域中具有通常知識者熟知的用於分離立體異構體及對映異構體之可商購之試劑及習知方法分離個別組分/異構體,例如根據製造商說明書使用CHIRALPAK®(Sigma-Aldrich)或CHIRALCEL®(Diacel公司)手性層析HPLC管柱。或者,本發明之化合物可使用用於製備個別異構體或對映異構體之光學純、手性試劑及中間物來合成。除非另外指明,否則所有手性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式屬於本發明之範圍內。除非另有指示,否則當說明書(包括申請專利範圍)提及本發明之化合物時,術語「化合物」應理解為涵蓋所有手性(對映異構性及非對映異構性)及外消旋形式。

**【0083】** 在一個實施方式中,SOS1抑制劑化合物包括其鹽,舉例來說,與無機酸,諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸形成之鹽;與有機酸,諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、雙羥萘酸、褐藻酸、

聚麩胺酸、萘磺酸、萘二磺酸及聚半乳糖醛酸形成之鹽；及由式--NR+Z-之四級銨形成之鹽，其中R為氫、烷基或苯甲基，且Z為相對離子，包括氯離子、溴離子、碘離子、--O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根（諸如苯甲酸根、丁二酸根、乙酸根、羥乙酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苯甲氧酸根及二苯基乙酸根）。

**【0084】** 用於製造本文所揭示之SOS1抑制劑的方法為已知的。舉例而言，共同擁有之申請案第62/951,812號、第62/975,645號、第63/044,802號、第62/980,790號及第63/057,563號及對應國際申請案及公開案PCT/US2020/066003（WO21/127429）、PCT/US2021/019184（WO 2021/173524）及PCT/US2021/043309（WO 2022/026465）描述用於製備化合物之通用反應流程且亦提供用於製備此等化合物之詳細合成途徑。

#### 醫藥組成物

**【0085】** SOS1抑制劑及KRas G12C化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽可調配成醫藥組成物。

**【0086】** 在另一態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽以及KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽以及可用於本文所揭示之方法中的醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽及KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可藉由所屬技術領域中熟知之任何方法獨立地調配，且可藉由任何途徑製備以供投予，包括但不限於非經腸、經口、舌下、經皮、局部、鼻內、氣管內或直腸內。在某些實施方式中，SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽及KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽用醫院裝置經靜脈內投予。在一個實

施方式中，可藉由經口途徑投予。

**【0087】** 載劑之特徵將視投予途徑而定。如本文使用，術語「醫藥學上可接受 (pharmaceutically acceptable)」意謂與生物系統諸如細胞、細胞培養物、組織或生物相容且不干擾活性成分之生物活性之有效性的無毒物質。因此，除抑制劑以外，組成物可含有稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及所屬技術領域中熟知的其他材料。醫藥學上可接受之調配物之製備描述於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, A. Gennaro(編), 麥克出版社 (Mack Publishing Co.), 賓夕法尼亞州伊斯頓, 1990中。

**【0088】** 如本文使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留上文鑑別出之化合物之所需生物活性且呈現出極小或非所需毒理學作用之鹽。該等鹽之實例包括但不限於由無機酸 (例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其類似酸) 形成之酸加成鹽，及由有機酸 (諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、雙羥萘酸、褐藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、萘二磺酸及聚半乳糖醛酸) 形成之鹽。化合物亦可以所屬技術領域中具有通常知識者已知的醫藥學上可接受之四級鹽形式投予，該等四級鹽特定地包括式--NR+Z-之四級銨之鹽，其中R為氫、烷基或苯甲基，且Z為相對離子，包括氯離子、溴離子、碘離子、--O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根 (諸如苯甲酸根、丁二酸根、乙酸根、羥乙酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苯甲氧酸根及二苯基乙酸根)。

**【0089】** 活性化合物以足以向患者遞送治療有效量而不在所治療之患者中引起嚴重毒性作用之量包括於醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑中。在一個實施方式中，用於所有上文所提及之病狀之活性化合物之劑量在約0.01至300 mg/kg範圍內，例如每天0.1至100 mg/kg且作為另一實施方式，每天每公斤受體

體重0.5至約25 mg。在適合的載劑中，典型局部劑量將在0.01-3% wt/wt範圍內。可基於待遞送之母化合物之重量來計算醫藥學上可接受之衍生物之有效劑量範圍。若衍生物本身呈現活性，則可使用衍生物之重量如上文所述或藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他方式來估計有效劑量。

**【0090】** 包含SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物及KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物的醫藥組成物可用於本文所述之使用方法中。

共投予

**【0091】** SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽及KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可調配成分開或單獨劑型，其可在一個接一個的共投予。另一選項為若投予途徑相同（例如經口），則兩種活性化合物可調配成單一形式以供共投予，然而，兩種共投予方法為同一治療性治療或方案之一部分。

**【0092】** 該等方法中所用的包含SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽及/或KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物可同時、分開或依序使用。在一個實施方式中，SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽在投予KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽之前投予。在另一實施方式中，在投予KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽之後，投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施方式中，SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的投予與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽的投予約同時進行。

**【0093】** 在一些情況下，在不同時間且藉由不同途徑分開投予各抑制劑將為有利的。因此，該組合中之組分，亦即KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，不必在基

本上相同的時間或以任何次序投予。

**【0094】** 腫瘤藥物典型地以最大耐受劑量( maximum tolerated dose, MTD) 投予, 該劑量為不會引起不可接受之副作用的藥物之最高劑量。在一個實施方式中, KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物各自以其相應MTD給藥。在一個實施方式中, KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以其MTD給藥且SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以小於其MTD的量給藥。在一個實施方式中, KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以小於其MTD之量給藥且SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以其MTD給藥。在一個實施方式中, KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物各自以小於其相應MTD給藥。投予可如此定時以使得一種化合物之峰值藥物動力學作用與另一種化合物之峰值藥物動力學作用一致。

**【0095】** 在一個實施方式中, 每天(亦即, 以約24小時時間間隔) 投予單個劑量之KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物(亦即, QD)。在另一實施方式中, 每天投予兩個劑量之KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物(亦即BID)。在另一實施方式中, 每天投予三個劑量之KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物(亦即TID)。

**【0096】** 在一個實施方式中, 以QD投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。在另一實施方式中, 以BID投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。在另一實施方式中, 以TID投予本發明之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

**【0097】** 在一個實施方式中, 單個劑量之KRas G12C抑制劑化合物阿達格

拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物各自每天投予一次。

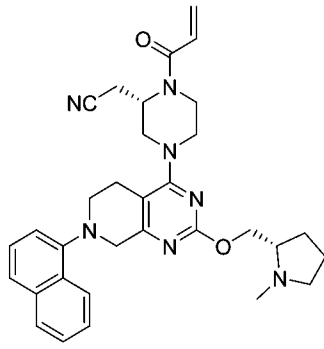
**【0098】** 適合於所提供之組成物及方法的SOS1抑制劑之實例包括本文中提及之彼等抑制劑，例如(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡吡并[2,1-c][1,4]嘓吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌吡-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌吡-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌吡-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈及(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌吡-1-基)嘓吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、

**【0099】** 或其醫藥學上可接受之鹽，或諸如B11701963之SOS1抑制劑。

## 組合療法

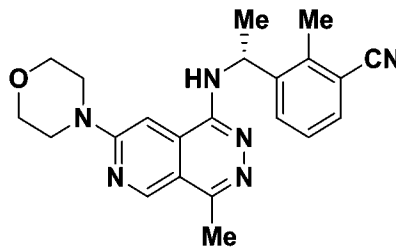
**【0100】** 在本發明之一個態樣中，本文提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRasKRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合。在一個實施方式中，癌症為KRas G12C相關癌症。在一個實施方式中，KRas G12C相關癌症係肺癌。

**【0101】** 在又另一個態樣中，本發明提供一種抑制細胞中之KRas G12C活性的方法，其包含使需要抑制KRas G12C活性的細胞與有效量之以下者之組合接觸：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布：



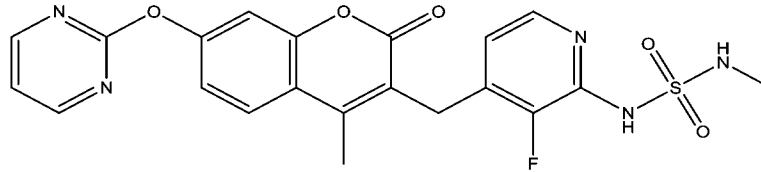
或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑。

【0102】 在一個實施方式中，SOS1抑制劑具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

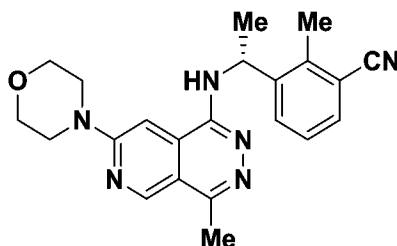
【0103】 在又一態樣中，該方法亦包含使細胞與具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

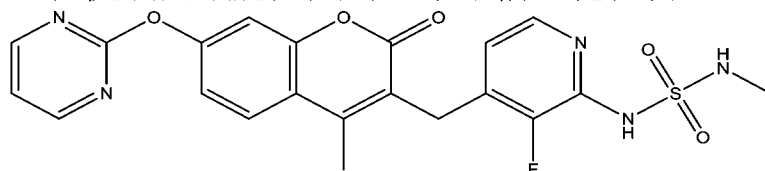
【0104】 在又另一個態樣中，本發明提供用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法，其包含使該癌細胞與有效量之該KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合接觸，其中該SOS1抑制劑協同地增加該癌細胞對該KRas G12C抑制劑之敏感性。在一個實施方式中，接觸是試管內接觸。在一個實施方式中，接觸為活體內接觸。在一個實施方式中，該方法包含向經歷KRas G12C療法之個體投予有效量的以下組合：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑，其中SOS1抑制劑協同地增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性。

【0105】 在一個實施方式中，用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法包含使該癌細胞與治療有效量之以下者之組合接觸：KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及具有以下結構之SOS1抑制劑：



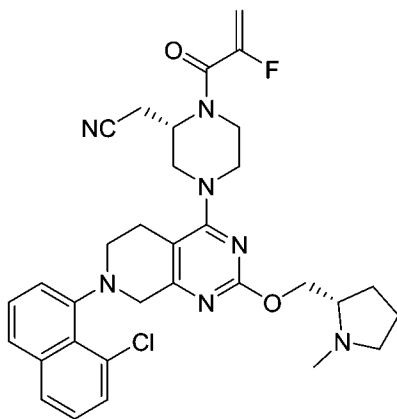
或其醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。

【0106】 在又另一個實施方式中，用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法亦包含使該癌細胞與具有以下結構之化合物：



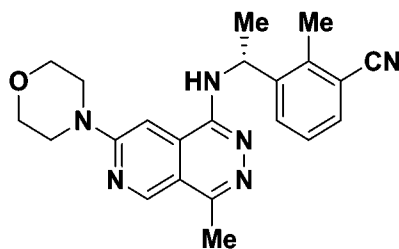
或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0107】 在一個實施方式中，組合療法包含以下者之組合：具有下式之化合物：



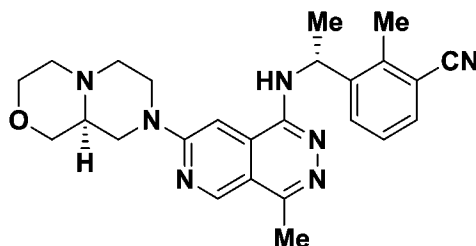
(阿達格拉西布) 或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑。

【0108】 在一個此類實施方式中，SOS1抑制劑為：



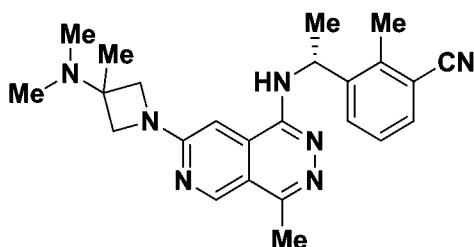
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-*N*-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈。

【0109】 在另一此類實施方式中，SOS1抑制劑為：



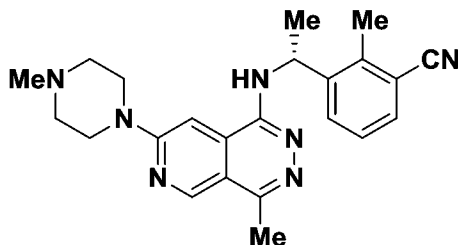
3-((*R*)-1-((7-((*S*)-六氫吡吡并[2,1-*c*][1,4]噁吡-8(1*H*)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈

【0110】 在又另一此類實施方式中，SOS1抑制劑為：



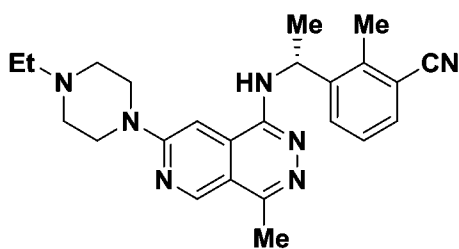
(*R*)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吲哚-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈。

【0111】 在再另一此類實施方式中，SOS1抑制劑為：



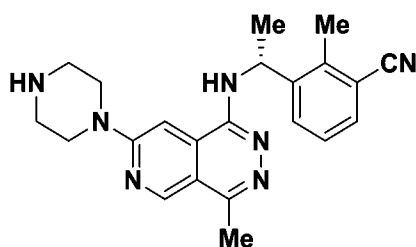
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈。

【0112】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為：



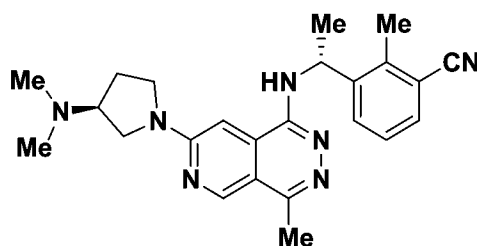
(*R*)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞。

【0113】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為：



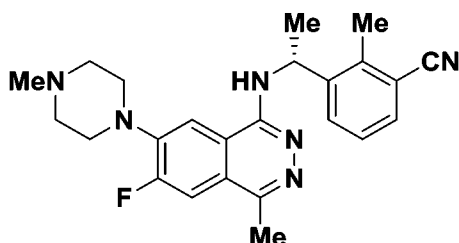
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒啶-1-基)胺基)乙基)苯甲脞。

【0114】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為：



3-((*R*)-1-((7-((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞。

【0115】 在另一實施方式中，SOS1抑制劑為：

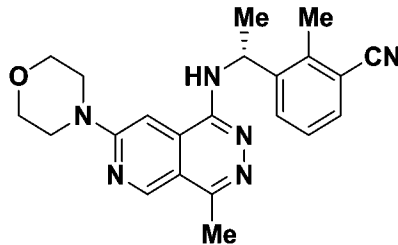


(*R*)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞。

【0116】 在再一實施方式中，SOS1抑制劑為BI1701963。

【0117】 在另一實施方式中，本發明提供以下之治療有效組合：

SOS1抑制劑(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-*N*-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈（亦稱為MRTX0902），其具有下式：

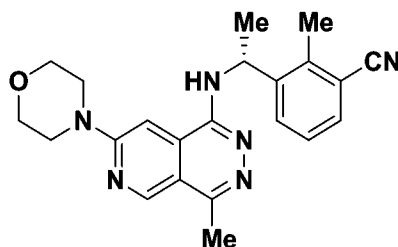


，或其醫藥學上可接受之鹽；及

KRas G12C抑制劑化合物2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌啶-2-基]乙腈（亦稱為MRTX849，且亦稱為阿達格拉西布）。

【0118】 在又另一實施方式中，本發明提供以下之治療有效組合：

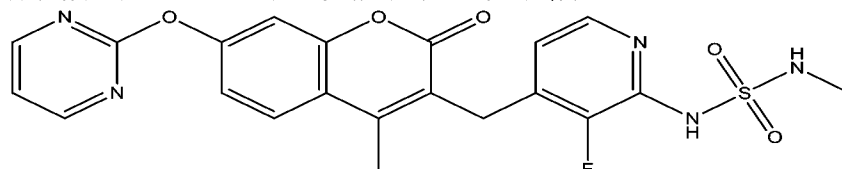
SOS1抑制劑(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-*N*-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈（亦稱為MRTX0902），其具有下式：



，或其醫藥學上可接受之鹽；

KRas G12C抑制劑化合物2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌啶-2-基]乙腈（亦稱為MRTX849，且亦稱為阿達格拉西布）；及

MEK抑制劑[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吡啶-2-酮（亦稱為VS-6766），其具有以下結構：



第 59 頁，共 89 頁(發明說明書)

，或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0119】** 如本文所用，術語「接觸 (contacting)」係指使指定部分彙集於試管內系統或活體內系統中。舉例而言，「接觸」癌細胞包括向患有KRas G12C之個體 (individual/subject)，諸如人類，投予本文所提供之組合以及例如將本文所提供之組合引入含有細胞或純化製劑 (含有KRas G12C) 的樣品中。

**【0120】** 藉由負調節KRas G12C之活性，本文中所描述之方法經設計以抑制由細胞內之增強的KRas G12C活性引起之不合需要的細胞增殖。可使用熟知方法，包括公開的國際PCT申請案第WO2017201161號及第WO2019099524號中所述之方法試管內監測KRas G12C之共價修飾程度。另外，可例如藉由量測磷酸化ERK之量的KRas G12C活性之抑制來監測組合在細胞中之抑制活性，以評定治療有效性且可由主治醫師相應地調整劑量。

**【0121】** 本文所提供之組成物及方法可用於治療有需要個體之KRas G12C相關癌症，該治療包含向該個體投予治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合，其中SOS1抑制劑協同地增加KRas K12C相關癌症對KRas G12C抑制劑之敏感性。在一個實施方式中，KRas G12C相關癌症係肺癌。

**【0122】** 在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體總存活期 (「OS」) 增加。在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之無進展存活期 (「PFS」) 增加。在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C

抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之腫瘤消退增快。在一個實施方式中，相對於僅用KRas G12C抑制劑治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之腫瘤生長抑制增強。在一個實施方式中，相比於僅用KRas G12C抑制劑阿達格拉西布治療，治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合使得個體之疾病穩定持續時間得到改善。在一個實施方式中，SOS1抑制劑係選自(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡吡并[2,1-c][1,4]噁吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌吡-1-基)吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌吡-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌吡-1-基)吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]噻吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌吡-1-基)噁吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施方式中，SOS1抑制劑為BI1701963。

【0123】 在另一實施方式中，一旦已觀察到KRas G12C單一療法時的疾病進展，則組合投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其中該組合療法藉由增加患者之OS、PFS、加快腫瘤消退、增強腫瘤生長抑制或增加疾病穩定持續時間來

增加患者之臨床益處。在一個實施方式中，KRas G12C抑制劑為選自化合物第1-678號（如WO2019099524中所編號）或其醫藥學上可接受之鹽（例如實例編號234、359、478或507或其醫藥學上可接受之鹽）的化合物。

【0124】 在一個實施方式中，SOS1抑制劑係選自(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡吡并[2,1-c][1,4]喟吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌吡-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌吡-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌吡-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞、3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌吡-1-基)酞吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞、或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施方式中，SOS1抑制劑為BI1701963。

【0125】 在一個實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0126】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡吡并[2,1-c][1,4]喟吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0127】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0128】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及

(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0129】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0130】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0131】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0132】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布及(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)啶啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脞或其醫藥學上可接受之鹽。

【0133】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之阿達格拉西布且SOS1抑制劑為BI1701963。

【0134】 本文中所提供之組成物及方法可用於治療廣泛多種癌症，包括腫瘤，諸如肺、大腸直腸、胰臟、前列腺、乳房、腦、皮膚、子宮頸癌、睪丸癌等。更特定言之，可藉由本發明之組成物及方法治療之癌症包括但不限於諸如星形細胞、乳房、子宮頸、結直腸、子宮內膜、食道、胃、頭頸、肝細胞、喉部、肺、口腔、卵巢、前列腺及甲狀腺癌及肉瘤的腫瘤類型。更特定言之，可使用此等化合物治療：心臟：肉瘤（血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤）、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺：支氣管癌（鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（小支氣管）癌、支氣管腺瘤、肉瘤、

淋巴瘤、軟骨瘤性錯構瘤、間皮瘤；胃腸：食道（鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰臟（胰管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、vip瘤）、小腸（腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤）、大腸（腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤）；生殖泌尿道：腎臟（腺癌、威姆氏腫瘤（Wilm's tumor）（腎胚細胞瘤）、淋巴瘤、白血病）、膀胱及尿道（鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睪丸（精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤）；肝臟：肝癌（肝細胞癌）、膽管癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；膽道：膽囊癌、壺腹癌、膽管癌；骨：骨原肉瘤（骨肉瘤）、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤（Ewing's sarcoma）、惡性淋巴瘤（網狀細胞肉瘤）、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤（骨軟骨外骨化）、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統：顱骨（骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎）、腦膜（腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病）、腦（星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚芽瘤（germinoma）（松果體瘤）、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、先天性腫瘤）、脊髓（神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤）；婦科：子宮（子宮內膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良）、卵巢（卵巢癌（漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、類別不明癌）、濾泡膜細胞瘤、塞萊二氏細胞瘤（Sertoli-Leydig cell tumors）、惡性胚細胞瘤、惡性畸胎瘤）、外陰（鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤）、陰道（透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄形肉瘤（胚胎性橫紋肌肉瘤）、輸卵管（癌瘤）；血液學：血液（骨髓性白血病（急性及慢性）、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病、

多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群)、霍奇金氏病 (Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤 (惡性淋巴瘤); 皮膚: 惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育異常性痣 (moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、牛皮癬; 及腎上腺: 神經胚細胞瘤。在某些實施方式中, 癌症為非小細胞肺癌。

**【0135】** 本文亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法, 該方法包含 (a) 確定癌症與KRas G12C突變 (例如KRas G12C相關癌症) 相關 (例如使用監管機構批准, 例如FDA批准之分析法或套組來確定); 及 (b) 向該患者投予治療有效量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之組合, 其中SOS1抑制劑協同地增加KRas G12C相關癌症對KRas G12C抑制劑之敏感性。在一個實施方式中, KRas G12C抑制劑係選自化合物第1-678號 (如WO2019099524中所編號) 的化合物或其醫藥學上可接受之鹽 (例如實例編號234、359、478或507中之一者或其醫藥學上可接受之鹽)。在一個實施方式中, SOS1抑制劑係選自(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]噁吡-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒 (R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒 (R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)噁吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、或其醫藥學上可接受之鹽; 或SOS1抑制劑為BI1701963。

【0136】 在一個實施方式中，治療組合包含治療有效量之(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0137】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啉并[2,1-c][1,4]喹啉-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0138】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0139】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0140】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0142】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)酞啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

【0144】 在另一實施方式中，治療組合包含治療有效量之BI1701963。

【0145】 在一個實施方式中，KRas G12C化合物阿達格拉西布係在一段時間期間以錠劑或膠囊形式投予。在一個實施方式中，阿達格拉西布之錠劑或膠囊調配物包含以下或超過以下劑量：約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg及約2000 mg。在一個實施方式中，在一段時間期間每天一次（QD）經口投予阿達格拉西布。在一個實施方式中，在一段時間期間每天兩次（BID）經口投予阿達格拉西布。

【0146】 在一個實施方式中，經口投予以下量的SOS1化合物：約20 mg至約500 mg（例如約20 mg至約480 mg、約20 mg至約460 mg、約20 mg至約440 mg、約20 mg至約420 mg、約20 mg至約400 mg、約20 mg至約380 mg、約20 mg至約360 mg、約20 mg至約340 mg、約20 mg至約320 mg、約20 mg至約300 mg、約20 mg至約280 mg、約20 mg至約260 mg、約20 mg至約240 mg、約20 mg至約220 mg、約20 mg至約200 mg、約20 mg至約180 mg、約20 mg至約160 mg、約20 mg至約140 mg、約20 mg至約120 mg、約20 mg至約100 mg、約20 mg至約80 mg、約20 mg至約60 mg、約20 mg至約40 mg、約40 mg至約500 mg、約40 mg至約480 mg、約40 mg至約460 mg、約40 mg至約440 mg、約40 mg至約420 mg、約40 mg至約400 mg、約40 mg至約380 mg、約40 mg至約360 mg、約40 mg至約340 mg、約40 mg至約320 mg、約40 mg至約300 mg、約40 mg至約280 mg、約40 mg至約260 mg、約40 mg至約240 mg、約40 mg至約220 mg、約40 mg至約200 mg、約40 mg至約180 mg、約40 mg至約160 mg、約40 mg至約140 mg、約40 mg至約120 mg、約40 mg至約100 mg、約40 mg至約80 mg、約40 mg至約60 mg、約60 mg至約500 mg、

約60 mg至約480 mg、約60 mg至約460 mg、約60 mg至約440 mg、約60 mg至約420 mg、約60 mg至約400 mg、約60 mg至約380 mg、約60 mg至約360 mg、約60 mg至約340 mg、約60 mg至約320 mg、約60 mg至約300 mg、約60 mg至約280 mg、約60 mg至約260 mg、約60 mg至約240 mg、約60 mg至約220 mg、約60 mg至約200 mg、約60 mg至約180 mg、約60 mg至約160 mg、約60 mg至約140 mg、約60 mg至約120 mg、約60 mg至約100 mg、約60 mg至約80 mg、約80 mg至約500 mg、約80 mg至約480 mg、約80 mg至約460 mg、約80 mg至約440 mg、約80 mg至約420 mg、約80 mg至約400 mg、約80 mg至約380 mg、約80 mg至約360 mg、約80 mg至約340 mg、約80 mg至約320 mg、約80 mg至約300 mg、約80 mg至約280 mg、約80 mg至約260 mg、約80 mg至約240 mg、約80 mg至約220 mg、約80 mg至約200 mg、約80 mg至約180 mg、約80 mg至約160 mg、約80 mg至約140 mg、約80 mg至約120 mg、約80 mg至約100 mg、約100 mg至約500 mg、約100 mg至約480 mg、約100 mg至約460 mg、約100 mg至約440 mg、約100 mg至約420 mg、約100 mg至約400 mg、約100 mg至約380 mg、約100 mg至約360 mg、約100 mg至約340 mg、約100 mg至約320 mg、約100 mg至約300 mg、約100 mg至約280 mg、約100 mg至約260 mg、約100 mg至約240 mg、約100 mg至約220 mg、約100 mg至約200 mg、約100 mg至約180 mg、約100 mg至約160 mg、約100 mg至約140 mg、約100 mg至約120 mg、約120 mg至約500 mg、約120 mg至約480 mg、約120 mg至約460 mg、約120 mg至約440 mg、約120 mg至約420 mg、約120 mg至約400 mg、約120 mg至約380 mg、約120 mg至約360 mg、約120 mg至約340 mg、約120 mg至約320 mg、約120 mg至約300 mg、約120 mg至約280 mg、約120 mg至約260 mg、約120 mg至約240 mg、約120 mg至約220 mg、約120 mg至約200 mg、約120 mg至約180 mg、約120 mg至約160 mg、約120 mg至約140 mg、約140 mg至約500 mg、約140 mg至約480 mg、約140 mg至約460 mg、約140 mg至約440 mg、約140 mg至約420

mg、約140 mg至約400 mg、約140 mg至約380 mg、約140 mg至約360 mg、約140 mg至約340 mg、約140 mg至約320 mg、約140 mg至約300 mg、約140 mg至約280 mg、約140 mg至約260 mg、約140 mg至約240 mg、約140 mg至約220 mg、約140 mg至約200 mg、約140 mg至約180 mg、約140 mg至約160 mg、約160 mg至約500 mg、約160 mg至約480 mg、約160 mg至約460 mg、約160 mg至約440 mg、約160 mg至約420 mg、約160 mg至約400 mg、約160 mg至約380 mg、約160 mg至約360 mg、約160 mg至約340 mg、約160 mg至約320 mg、約160 mg至約300 mg、約160 mg至約280 mg、約160 mg至約260 mg、約160 mg至約240 mg、約160 mg至約220 mg、約160 mg至約200 mg、約160 mg至約180 mg、約180 mg至約500 mg、約180 mg至約480 mg、約180 mg至約460 mg、約180 mg至約440 mg、約180 mg至約420 mg、約180 mg至約400 mg、約180 mg至約380 mg、約180 mg至約360 mg、約180 mg至約340 mg、約180 mg至約320 mg、約180 mg至約300 mg、約180 mg至約280 mg、約180 mg至約260 mg、約180 mg至約240 mg、約180 mg至約220 mg、約180 mg至約200 mg、約200 mg至約500 mg、約200 mg至約480 mg、約200 mg至約460 mg、約200 mg至約440 mg、約200 mg至約420 mg、約200 mg至約400 mg、約200 mg至約380 mg、約200 mg至約360 mg、約200 mg至約340 mg、約200 mg至約320 mg、約200 mg至約300 mg、約200 mg至約280 mg、約200 mg至約260 mg、約200 mg至約240 mg、約200 mg至約220 mg、約220 mg至約500 mg、約220 mg至約480 mg、約220 mg至約460 mg、約220 mg至約440 mg、約220 mg至約420 mg、約220 mg至約400 mg、約220 mg至約380 mg、約220 mg至約360 mg、約220 mg至約340 mg、約220 mg至約320 mg、約220 mg至約300 mg、約220 mg至約280 mg、約220 mg至約260 mg、約220 mg至約240 mg、約240 mg至約500 mg、約240 mg至約480 mg、約240 mg至約460 mg、約240 mg至約440 mg、約240 mg至約420 mg、約240 mg至約400 mg、約240 mg至約380 mg、約240 mg至約360 mg、約240 mg至約340

mg、約240 mg至約320 mg、約240 mg至約300 mg、約240 mg至約280 mg、約240 mg至約260 mg、約260 mg至約500 mg、約260 mg至約480 mg、約260 mg至約460 mg、約260 mg至約440 mg、約260 mg至約420 mg、約260 mg至約400 mg、約260 mg至約380 mg、約260 mg至約360 mg、約260 mg至約340 mg、約260 mg至約320 mg、約260 mg至約300 mg、約260 mg至約280 mg、約280 mg至約500 mg、約280 mg至約480 mg、約280 mg至約460 mg、約280 mg至約440 mg、約280 mg至約420 mg、約280 mg至約400 mg、約280 mg至約380 mg、約280 mg至約360 mg、約280 mg至約340 mg、約280 mg至約320 mg、約280 mg至約300 mg、約300 mg至約500 mg、約300 mg至約480 mg、約300 mg至約460 mg、約300 mg至約440 mg、約300 mg至約420 mg、約300 mg至約400 mg、約300 mg至約380 mg、約300 mg至約360 mg、約300 mg至約340 mg、約300 mg至約320 mg、約320 mg至約500 mg、約320 mg至約480 mg、約320 mg至約460 mg、約320 mg至約440 mg、約320 mg至約420 mg、約320 mg至約400 mg、約320 mg至約380 mg、約320 mg至約360 mg、約320 mg至約340 mg、約340 mg至約500 mg、約340 mg至約480 mg、約340 mg至約460 mg、約340 mg至約440 mg、約340 mg至約420 mg、約340 mg至約400 mg、約340 mg至約380 mg、約340 mg至約360 mg、約360 mg至約500 mg、約360 mg至約480 mg、約360 mg至約460 mg、約360 mg至約440 mg、約360 mg至約420 mg、約360 mg至約400 mg、約360 mg至約380 mg、約380 mg至約500 mg、約380 mg至約480 mg、約380 mg至約460 mg、約380 mg至約440 mg、約380 mg至約420 mg、約380 mg至約400 mg、約400 mg至約500 mg、約400 mg至約480 mg、約400 mg至約460 mg、約400 mg至約440 mg、約400 mg至約420 mg、約420 mg至約500 mg、約420 mg至約480 mg、約420 mg至約460 mg、約420 mg至約440 mg、約440 mg至約500 mg、約440 mg至約480 mg、約440 mg至約460 mg、約460 mg至約500 mg、約460 mg至約480 mg、約480 mg至約500 mg、約25、約50、約75、約100、約150、約

200、約250、約300、約350、約400、約450或約500 mg)，其係在一段時間內投予。在一個實施方式中，在一段時間期間每天兩次(BID)經口投予SOS1化合物。在一個實施方式中，在一段時間期間每天兩次(BID)經口投予阿達格拉西布。

**【0147】** 在一個實施方式中，組合療法包含每天一次或兩次經口投予例如以下量的阿達格拉西布(在一段時間期間)：約10 mg至約400 mg(例如約10 mg至約380 mg、約10 mg至約360 mg、約10 mg至約340 mg、約10 mg至約320 mg、約10 mg至約300 mg、約10 mg至約280 mg、約10 mg至約260 mg、約10 mg至約240 mg、約10 mg至約220 mg、約10 mg至約200 mg、約10 mg至約180 mg、約10 mg至約160 mg、約10 mg至約140 mg、約10 mg至約120 mg、約10 mg至約100 mg、約10 mg至約80 mg、約10 mg至約60 mg、約10 mg至約40 mg、約10 mg至約20 mg、約20 mg至約400 mg、約20 mg至約380 mg、約20 mg至約360 mg、約20 mg至約340 mg、約20 mg至約320 mg、約20 mg至約300 mg、約20 mg至約280 mg、約20 mg至約260 mg、約20 mg至約240 mg、約20 mg至約220 mg、約20 mg至約200 mg、約20 mg至約180 mg、約20 mg至約160 mg、約20 mg至約140 mg、約20 mg至約120 mg、約20 mg至約100 mg、約20 mg至約80 mg、約20 mg至約60 mg、約20 mg至約40 mg、約40 mg至約400 mg、約40 mg至約380 mg、約40 mg至約360 mg、約40 mg至約340 mg、約40 mg至約320 mg、約40 mg至約300 mg、約40 mg至約280 mg、約40 mg至約260 mg、約40 mg至約240 mg、約40 mg至約220 mg、約40 mg至約200 mg、約40 mg至約180 mg、約40 mg至約160 mg、約40 mg至約140 mg、約40 mg至約120 mg、約40 mg至約100 mg、約40 mg至約80 mg、約40 mg至約60 mg、約60 mg至約400 mg、約60 mg至約380 mg、約60 mg至約360 mg、約60 mg至約340 mg、約60 mg至約320 mg、約60 mg至約300 mg、約60 mg至約280 mg、約60 mg至約260 mg、約60 mg至約240 mg、約60 mg至約220 mg、約60 mg至約200 mg、約60 mg至約180 mg、約60 mg至約160 mg、約60 mg至約140 mg、

約60 mg至約120 mg、約60 mg至約100 mg、約60 mg至約80 mg、約80 mg至約400 mg、約80 mg至約380 mg、約80 mg至約360 mg、約80 mg至約340 mg、約80 mg至約320 mg、約80 mg至約300 mg、約80 mg至約280 mg、約80 mg至約260 mg、約80 mg至約240 mg、約80 mg至約220 mg、約80 mg至約200 mg、約80 mg至約180 mg、約80 mg至約160 mg、約80 mg至約140 mg、約80 mg至約120 mg、約80 mg至約100 mg、約100 mg至約400 mg、約100 mg至約380 mg、約100 mg至約360 mg、約100 mg至約340 mg、約100 mg至約320 mg、約100 mg至約300 mg、約100 mg至約280 mg、約100 mg至約260 mg、約100 mg至約240 mg、約100 mg至約220 mg、約100 mg至約200 mg、約100 mg至約180 mg、約100 mg至約160 mg、約100 mg至約140 mg、約100 mg至約120 mg、約120 mg至約400 mg、約120 mg至約380 mg、約120 mg至約360 mg、約120 mg至約340 mg、約120 mg至約320 mg、約120 mg至約300 mg、約120 mg至約280 mg、約120 mg至約260 mg、約120 mg至約240 mg、約120 mg至約220 mg、約120 mg至約200 mg、約120 mg至約180 mg、約120 mg至約160 mg、約120 mg至約140 mg、約140 mg至約400 mg、約140 mg至約380 mg、約140 mg至約360 mg、約140 mg至約340 mg、約140 mg至約320 mg、約140 mg至約300 mg、約140 mg至約280 mg、約140 mg至約260 mg、約140 mg至約240 mg、約140 mg至約220 mg、約140 mg至約200 mg、約140 mg至約180 mg、約140 mg至約160 mg、約160 mg至約400 mg、約160 mg至約380 mg、約160 mg至約360 mg、約160 mg至約360 mg、約160 mg至約340 mg、約160 mg至約320 mg、約160 mg至約300 mg、約160 mg至約280 mg、約160 mg至約260 mg、約160 mg至約240 mg、約160 mg至約220 mg、約160 mg至約200 mg、約160 mg至約180 mg、約180 mg至約400 mg、約180 mg至約380 mg、約180 mg至約360 mg、約180 mg至約340 mg、約180 mg至約320 mg、約180 mg至約300 mg、約180 mg至約280 mg、約180 mg至約260 mg、約180 mg至約240 mg、約180 mg至約220 mg、約180 mg至約200

mg、約200 mg至約400 mg、約200 mg至約380 mg、約200 mg至約360 mg、約200 mg至約340 mg、約200 mg至約320 mg、約200 mg至約300 mg、約200 mg至約280 mg、約200 mg至約260 mg、約200 mg至約240 mg、約200 mg至約220 mg、約220 mg至約400 mg、約220 mg至約380 mg、約220 mg至約360 mg、約220 mg至約340 mg、約220 mg至約320 mg、約220 mg至約300 mg、約220 mg至約280 mg、約220 mg至約260 mg、約220 mg至約240 mg、約240 mg至約400 mg、約240 mg至約380 mg、約240 mg至約360 mg、約240 mg至約340 mg、約240 mg至約320 mg、約240 mg至約300 mg、約240 mg至約280 mg、約240 mg至約260 mg、約260 mg至約400 mg、約260 mg至約380 mg、約260 mg至約360 mg、約260 mg至約340 mg、約260 mg至約320 mg、約260 mg至約300 mg、約260 mg至約280 mg、約280 mg至約400 mg、約280 mg至約380 mg、約280 mg至約360 mg、約280 mg至約340 mg、約280 mg至約320 mg、約280 mg至約300 mg、約300 mg至約400 mg、約300 mg至約380 mg、約300 mg至約360 mg、約300 mg至約340 mg、約300 mg至約320 mg、約320 mg至約400 mg、約320 mg至約380 mg、約320 mg至約360 mg、約340 mg至約360 mg、約340 mg至約400 mg、約340 mg至約380 mg、約340 mg至約360 mg、約360 mg至約400 mg、約360 mg至約380 mg、約380 mg至約400 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg或約400 mg)；及經口投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其例如每天投予一次（在一段時間期間）。在一個實施方式中，KRas G12C抑制劑阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物係每日一次經口投予。在另一實施方式中，KRas G12C抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物係每日兩次經口投予。

**【0148】** 所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，使用適合的、已知的及公認的細胞及/或動物模型進行之活體內及試管內試驗可預測組合中之測試化合物或組合治療或預防既定病症之能力。

【0149】 所屬技術領域中具有通常知識者將進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中熟知的方法完成人類臨床試驗，包括在健康患者及/或罹患所指定病症之彼等患者中進行的首用於人類的劑量範圍及功效試驗。

#### 協同效應

【0150】 在一個實施方式中，添加SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物協同地增加KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物對表現KRas G12C之癌症或癌細胞系的活性。用於確定兩種化合物是否呈現協同效應的任何方法均可用於確定該組合之協同效應。

【0151】 已開發出若干數學模型以確定兩種化合物是否協同地起作用，亦即，超過純粹相加效應。舉例而言，洛伊相加模型（Loewe Additivity）（Loewe（1928）*Physiol.* 27: 47-187）、布利斯獨立模型（Bliss Independence）（Bliss（1939）*Ann. Appl. Biol.* 26: 585-615）、最高單一代理ZIP模型（Highest Single Agent, ZIP）（Yadav等人（2015）*Comput Struct Biotech J* 13: 504-513）及其他模型（Chou及Talalay（1984）*Adv Enzyme Regul* 22: 27-55. 第6382953號；及Greco等人（1995）*Pharmacol Rev* 47（2）: 331-85. 第7568331號）為醫藥界熟知模型且可用於計算指示是否偵測到協同效應及該協同效應之幅值的「協同分值」。組合此等協同分值產生可用於評估KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布-B以及SOS1抑制劑之組合及界定其特徵的複合協同分值。

【0152】 一般而言，數學模型使用自單一代理值獲得之資料確定組合之預測相加效應，將預測相加效應與所觀察到之組合效應進行比較。若所觀察到之效應大於預測效應，則認為組合具有協同效應。舉例而言，布利斯獨立模型比較所觀察到之組合反應（ $Y_o$ ）與預測組合反應（ $Y_p$ ），其係基於對藥物-藥物相互作用沒有影響的假設而獲得。典型地，若 $Y_o$ 大於 $Y_p$ ，則宣告組合效應協同。

【0153】 在一些實施方式中，如本文所用，「協同效應」係指KRasKRas抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽與SOS1SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合產生效應，例如包括如本文所述之臨床結果或指標的有益或所需結果中之任一者，該效應大於當化合物（諸如如WO2019099524中所編號之化合物第1-678號中所描述的化合物，例如阿達格拉西布以及SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽）單獨投予時所觀察到的效應之總和。在一個實施方式中，KRas G12C抑制劑係阿達格拉西布（MRTX-849，WO2019099524中之實例編號478）或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施方式中，SOS1抑制劑係選自(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]喹啶-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒、(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒、或其醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥學上可接受之鹽、或諸如BI1701963之SOS1抑制劑。

【0154】 在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]喹啶-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療

有效量之(R)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之3-((R)-1-((7-((S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒及阿達格拉西布。在一個實施方式中，協同治療組合包含治療有效量之(R)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)酞啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲脒及阿達格拉西布。

**【0155】** 在一個實施方式中，治療組合包含治療有效量之BI1701963及阿達格拉西布。

**【0156】** 在一些實施方式中，本文所提供之方法在用組合療法治療介於1天與2年之間（例如介於1天與22個月之間、介於1天與20個月之間、介於1天與18個月之間、介於1天與16個月之間、介於1天與14個月之間、介於1天與12個月之間、介於1天與10個月之間、介於1天與9個月之間、介於1天與8個月之間、介於1天與7個月之間、介於1天與6個月之間、介於1天與5個月之間、介於1天與4個月之間、介於1天與3個月之間、介於1天與2個月之間、介於1天與1個月之間、介於一週與2年之間、介於1週與22個月之間、介於1週與20個月之間、介於1週與18個月之間、介於1週與16個月之間、介於1週與14個月之間、介於1週與12個月之間、介於1週與10個月之間、介於1週與9個月之間、介於1週與8個月之間、介於1週與7個月之間、介於1週與6個月之間、介於1週與5個月之間、介於1週與4個月之間、介於1週與3個月之間、介於1週與2個月之間、介於1週與1個月之間、介於2週與2年之間、介於2週與22個月之間、介於2週與20個月之間、介於2週與18個月之間、介於2週與16個月之間、介於2週與14個月之間、介於2週與12個月之間、介於2週與10個月之間、介於2週與9個月之間、介於2週與8個月之間、介於2週與7

個月之間、介於2週與6個月之間、介於2週與5個月之間、介於2週與4個月之間、介於2週與3個月之間、介於2週與2個月之間、介於2週與1個月之間、介於1個月與2年之間、介於1個月與22個月之間、介於1個月與20個月之間、介於1個月與18個月之間、介於1個月與16個月之間、介於1個月與14個月之間、介於1個月與12個月之間、介於1個月與10個月之間、介於1個月與9個月之間、介於1個月與8個月之間、介於1個月與7個月之間、介於1個月與6個月之間、介於1個月與6個月之間、介於1個月與5個月之間、介於1個月與4個月之間、介於1個月與3個月之間、介於1個月與2個月之間、介於2個月與2年之間、介於2個月與22個月之間、介於2個月與20個月之間、介於2個月與18個月之間、介於2個月與16個月之間、介於2個月與14個月之間、介於2個月與12個月之間、介於2個月與10個月之間、介於2個月與9個月之間、介於2個月與8個月之間、介於2個月與7個月之間、介於2個月與6個月之間或介於2個月與5個月之間、介於2個月與4個月之間、介於3個月與2年之間、介於3個月與22個月之間、介於3個月與20個月之間、介於3個月與18個月之間、介於3個月與16個月之間、介於3個月與14個月之間、介於3個月與12個月之間、介於3個月與10個月之間、介於3個月與8個月之間、介於3個月與6個月之間、介於4個月與2年之間、介於4個月與22個月之間、介於4個月與20個月之間、介於4個月與18個月之間、介於4個月與16個月之間、介於4個月與14個月之間、介於4個月與12個月之間、介於4個月與10個月之間、介於4個月與8個月之間、介於4個月與6個月之間、介於6個月與2年之間、介於6個月與22個月之間、介於6個月與20個月之間、介於6個月與18個月之間、介於6個月與16個月之間、介於6個月與14個月之間、介於6個月與12個月之間、介於6個月與10個月之間或介於6個月與8個月之間)的時間段之後,可引起患者之一或多種實體腫瘤之體積減小1%至99% (例如1%至98%、1%至95%、1%至90%、1至85%、1至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、

1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、  
1%至5%、2%至99%、2%至90%、2%至85%、2%至80%、2%至75%、2%至70%、  
2%至65%、2%至60%、2%至55%、2%至50%、2%至45%、2%至40%、2%至35%、  
2%至30%、2%至25%、2%至20%、2%至15%、2%至10%、2%至5%、4%至99%、  
4%至95%、4%至90%、4%至85%、4%至80%、4%至75%、4%至70%、4%至65%、  
4%至60%、4%至55%、4%至50%、4%至45%、4%至40%、4%至35%、4%至30%、  
4%至25%、4%至20%、4%至15%、4%至10%、6%至99%、6%至95%、6%至90%、  
6%至85%、6%至80%、6%至75%、6%至70%、6%至65%、6%至60%、6%至55%、  
6%至50%、6%至45%、6%至40%、6%至35%、6%至30%、6%至25%、6%至20%、  
6%至15%、6%至10%、8%至99%、8%至95%、8%至90%、8%至85%、8%至80%、  
8%至75%、8%至70%、8%至65%、8%至60%、8%至55%、8%至50%、8%至45%、  
8%至40%、8%至35%、8%至30%、8%至25%、8%至20%、8%至15%、10%至99%、  
10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%  
至65%、10%至60%、10%至55%、10%至50%、10%至45%、10%至40%、10%至  
35%、10%至30%、10%至25%、10%至20%、10%至15%、15%至99%、15%至95%、  
15%至90%、15%至85%、15%至80%、15%至75%、15%至70%、15%至65%、15%  
至60%、15%至55%、15%至50%、15%至55%、15%至50%、15%至45%、15%至  
40%、15%至35%、15%至30%、15%至25%、15%至20%、20%至99%、20%至95%、  
20%至90%、20%至85%、20%至80%、20%至75%、20%至70%、20%至65%、20%  
至60%、20%至55%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至35%、20%至  
30%、20%至25%、25%至99%、25%至95%、25%至90%、25%至85%、25%至80%、  
25%至75%、25%至70%、25%至65%、25%至60%、25%至55%、25%至50%、25%  
至45%、25%至40%、25%至35%、25%至30%、30%至99%、30%至95%、30%至  
90%、30%至85%、30%至80%、30%至75%、30%至70%、30%至65%、30%至60%、

30%至55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%、30%至35%、35%至99%、35%至95%、35%至90%、35%至85%、35%至80%、35%至75%、35%至70%、35%至65%、35%至60%、35%至55%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至99%、40%至95%、40%至90%、40%至85%、40%至80%、40%至75%、40%至70%、40%至65%、40%至60%、40%至55%、40%至50%、40%至45%、45%至99%、45%至95%、45%至90%、45%至85%、45%至80%、45%至75%、45%至70%、45%至65%、45%至60%、45%至55%、45%至50%、50%至99%、50%至95%、50%至90%、50%至85%、50%至80%、50%至75%、50%至70%、50%至65%、50%至60%、50%至55%、55%至99%、55%至95%、55%至90%、55%至85%、55%至80%、55%至75%、55%至70%、55%至65%、55%至60%、60%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、70%至99%、70%至95%、70%至90%、70%至85%、70%至80%、70%至75%、75%至99%、75%至95%、75%至90%、75%至85%、75%至80%、80%至99%、80%至95%、80%至90%、80%至85%、85%至99%、85%至95%、85%至90%、90%至99%、90%至95%或95%至100%) (例如與治療前患者之一或多種實體腫瘤之尺寸相比)。

**【0157】** 片語「存活時間 (time of survival)」意謂由醫療專業人士鑑別或診斷哺乳動物之癌症(例如本文中所述之癌症中之任一者)與哺乳動物之死亡時間(由癌症引起)之間的時間長度。本文描述增加患有癌症之哺乳動物之存活時間的方法。

**【0158】** 在一些實施方式中,本文所描述之任一方法可引起患者之存活時間增加(例如1%至400%、1%至380%、1%至360%、1%至340%、1%至320%、1%至300%、1%至280%、1%至260%、1%至240%、1%至220%、1%至200%、1%

至180%、1%至160%、1%至140%、1%至120%、1%至100%、1%至95%、1%至  
 90%、1%至85%、1%至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%  
 至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、  
 1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%至5%、5%至400%、5%至380%、5%至360%、  
 5%至340%、5%至320%、5%至300%、5%至280%、5%至260%、5%至240%、5%  
 至220%、5%至200%、5%至180%、5%至160%、5%至140%、5%至120%、5%至  
 100%、5%至90%、5%至80%、5%至70%、5%至60%、5%至50%、5%至40%、  
 5%至30%、5%至20%、5%至10%、10%至400%、10%至380%、10%至360%、10%  
 至340%、10%至320%、10%至300%、10%至280%、10%至260%、10%至240%、  
 10%至220%、10%至200%、10%至180%、10%至160%、10%至140%、10%至120%、  
 10%至100%、10%至90%、10%至80%、10%至70%、10%至60%、10%至50%、  
 10%至40%、10%至30%、10%至20%、20%至400%、20%至380%、20%至360%、  
 20%至340%、20%至320%、20%至300%、20%至280%、20%至260%、20%至240%、  
 20%至220%、20%至200%、20%至180%、20%至160%、20%至140%、20%至120%、  
 20%至100%、20%至90%、20%至80%、20%至70%、20%至60%、20%至50%、  
 20%至40%、20%至30%、30%至400%、30%至380%、30%至360%、30%至340%、  
 30%至320%、30%至300%、30%至280%、30%至260%、30%至240%、30%至220%、  
 30%至200%、30%至180%、30%至160%、30%至140%、30%至120%、30%至100%、  
 30%至90%、30%至80%、30%至70%、30%至60%、30%至50%、30%至40%、40%  
 至400%、40%至380%、40%至360%、40%至340%、40%至320%、40%至300%、  
 40%至280%、40%至260%、40%至240%、40%至220%、40%至200%、40%至180%、  
 40%至160%、40%至140%、40%至120%、40%至100%、40%至90%、40%至80%、  
 40%至70%、40%至60%、40%至50%、50%至400%、50%至380%、50%至360%、  
 50%至340%、50%至320%、50%至300%、50%至280%、50%至260%、50%至240%、

50%至220%、50%至200%、50%至180%、50%至160%、50%至140%、50%至140%、  
50%至120%、50%至100%、50%至90%、50%至80%、50%至70%、50%至60%、  
60%至400%、60%至380%、60%至360%、60%至340%、60%至320%、60%至300%、  
60%至280%、60%至260%、60%至240%、60%至220%、60%至200%、60%至180%、  
60%至160%、60%至140%、60%至120%、60%至100%、60%至90%、60%至80%、  
60%至70%、70%至400%、70%至380%、70%至360%、70%至340%、70%至320%、  
70%至300%、70%至280%、70%至260%、70%至240%、70%至220%、70%至200%、  
70%至180%、70%至160%、70%至140%、70%至120%、70%至100%、70%至90%、70%  
至80%、80%至400%、80%至380%、80%至360%、80%至340%、80%至320%、  
80%至300%、80%至280%、80%至260%、80%至240%、80%至220%、80%至200%、  
80%至180%、80%至160%、80%至140%、80%至120%、80%至100%、80%至90%、  
90%至400%、90%至380%、90%至360%、90%至340%、90%至320%、90%至300%、  
90%至280%、90%至260%、90%至240%、90%至220%、90%至200%、90%至180%、  
90%至160%、90%至140%、90%至120%、90%至100%、100%至400%、100%至  
380%、100%至360%、100%至340%、100%至320%、100%至300%、100%至280%、  
100%至260%、100%至240%、100%至220%、100%至200%、100%至180%、100%  
至160%、100%至140%、100%至120%、120%至400%、120%至380%、120%至  
360%、120%至340%、120%至320%、120%至300%、120%至280%、120%至260%、  
120%至240%、120%至220%、120%至200%、120%至180%、120%至160%、120%  
至140%、140%至400%、140%至380%、140%至360%、140%至340%、140%至  
320%、140%至300%、140%至280%、140%至260%、140%至240%、140%至220%、  
140%至200%、140%至180%、140%至160%、160%至400%、160%至380%、160%  
至360%、160%至340%、160%至320%、160%至300%、160%至280%、160%至  
260%、160%至240%、160%至220%、160%至200%、160%至180%、180%至400%、

180%至380%、180%至360%、180%至340%、180%至320%、180%至300%、180%至280%、180%至260%、180%至240%、180%至220%、180%至200%、200%至400%、200%至380%、200%至360%、200%至340%、200%至320%、200%至300%、200%至280%、200%至260%、200%至240%、200%至220%、220%至400%、220%至380%、220%至360%、220%至340%、220%至320%、220%至300%、220%至280%、220%至260%、220%至240%、240%至400%、240%至380%、240%至360%、240%至340%、240%至320%、240%至300%、240%至280%、240%至260%、260%至400%、260%至380%、260%至360%、260%至340%、260%至320%、260%至300%、260%至280%、280%至400%、280%至380%、280%至360%、280%至340%、280%至320%、280%至300%、300%至400%、300%至380%、300%至360%、300%至340%或300%至320%)(例如與患有類似癌症且投予不同治療或未接受治療之患者相比)。

**【0159】** 在本文中所描述之任何方法之一些實施方式中，在用本發明之組成物或方法治療之前，患者已經以下中之一或多者治療：化學療法、靶向抗癌劑、放射療法及手術，且視需要地，先前治療並未成功；及/或已對患者進行手術且視需要地，手術並未成功；及/或已用基於鉑之化學治療劑治療患者且視需要地，先前已確定患者對用基於鉑之化學治療劑進行之治療不起反應；及/或已用激酶抑制劑治療患者且視需要地，用激酶抑制劑進行之先前治療並未成功；及/或已用一或多種其他治療劑治療患者。

## 套組

**【0160】** 本發明亦關於一種套組，其包含SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物。亦提供一種套組，其包含SOS1抑制劑或其醫藥學上

可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，以用於治療血液癌症。

**【0161】** 在一相關態樣中，本發明提供一種套組，其含有一定劑量之SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物及一定劑量之KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，該等劑量呈可有效抑制個體中癌細胞，尤其KRas G12C表現癌細胞之增殖的量。在一些情況下，套組包括關於投予SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物以及KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物之說明的插頁。該插頁可以向使用者提供一組關於使用SOS1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物與KRas G12C抑制劑化合物阿達格拉西布或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物的說明。

**【0162】** 以下實施例意欲說明本發明之某些其他實施方式且不意欲限制本發明之範圍。

## 實施例A

### 檢查KRas G12C抑制劑-SOS1抑制劑組合之活體內模型

**【0163】** 免疫功能不全裸/裸鼠在右後側中接種含有KRas G12C突變之細胞或患者源腫瘤樣品。當腫瘤體積尺寸達到200-400 mm<sup>3</sup>時，將小鼠分成四組，各4-12只小鼠。第一組僅投予媒劑。第二組投予呈產生最大生物效應或小於最大生物效應之濃度的單一藥劑劑量之KRas G12C抑制劑，此視細胞系及單一藥劑活性而定，其不引起完全腫瘤消退。第三組投予呈產生最大生物效應或小於最大生物效應之濃度的單一藥劑劑量之SOS1抑制劑，此視細胞系及單一藥劑活性而定，其亦不引起完全腫瘤消退。視需要選用之組與產生小於最大生物效應之單一藥劑劑量之MEK抑制劑（VS-6766）一起投予。最後一組投予單一藥劑劑量之KRas

G12C抑制劑與單一藥劑劑量之SOS1抑制劑的組合或單一藥劑劑量之KRas G12C抑制劑與單一藥劑劑量之SOS1抑制劑及單一藥劑VS-6766的組合。不同細胞系的治療期不同，但典型地在20-42天之間。每兩天至三天使用測徑規量測腫瘤體積且藉由下式計算腫瘤體積： $0.5 \times (\text{長度} \times \text{寬度})^2$ 。對於此模型中之組合，腫瘤生長抑制程度較大表明，相對於用KRas G12C抑制劑治療，組合療法很可能對所治療個體具有臨床上有意義的益處。

**【0164】** 每個研究16-32隻裸/裸鼠、Balb/c裸鼠或NOD/SCID小鼠於右後肢中接種 $5 \times 10^6$ 個指定細胞系或腫瘤片段。在腫瘤體積達至約200-400 mm<sup>3</sup> (研究第0天)時，四至六組中之每一組中的4隻或更多隻小鼠每天經口投予以下各者，持續20-42天：僅媒劑 (0.5% MC (4000cp) /0.2% Tween80於水中)，10、30或100 mg/kg KRas G12C抑制劑阿達格拉西布 (10%卡布迪索 (Captisol) 於50 mM檸檬酸鹽緩衝液中，pH 5.0)，0.3 mg/kg MEK抑制劑VS-6766 (5% DMSO及10%羥丙基-β-環糊精於水中)，50或100 mg/kg SOS1抑制劑(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈 (MRTX-0902) (0.5% MC (4000cp) /0.2% Tween80於水中)，3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]喹啉-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈 (MRTX-2006) (20% SBE-β-CD / 50 mM檸檬酸pH 5) 或(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈 (MRTX-4197) (20% SBE-β-CD / 50 mM檸檬酸pH 5)，或10、30或100 mg/kg KRas G12C抑制劑阿達格拉西布及50或100 mg/kg MRTX-0902、MRTX-2006或MRTX-4197。對於三重組合研究，包括具有0.3 mg/kg MEK抑制劑VS-6766之額外組合組。對每組4-8隻小鼠在預先指定天數所量測的腫瘤體積求平均值且進行以下報告：表1、表2、表3及表4中，關於MIA PaCa-2細胞；表5中，LU99細胞；表6及表7中，NCI-H2122細胞；表8中，CR6256結直腸患者源腫瘤。

表1

用單一藥劑及組合處理之MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	媒劑	阿達格拉西布	MRTX-0902	阿達格拉西布 + MRTX-0902 組合
0	254	252	255	252
2	337	263	293	201
6	560	212	452	101
9	643	192	497	35
13	882	219	524	17
16	955	286	584	22
20	1091	344	688	24
23	1139	410	793	53
27	1263	493	884	67

【0165】 如圖1及表1中所示，阿達格拉西布或MRTX-0902作為單一藥劑投予在第27天分別呈現76.3%及37.5%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-0902與阿達格拉西布之組合在第27天引起-73.4%腫瘤消退。

表2

用單一藥劑及組合處理之MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	媒劑	阿達格拉西布	MRTX-0902 (25 mg/kg BID)	MRTX-0902 (50 mg/kg BID)	阿達格拉西布 + MRTX-0902 (25 mg/kg BID) 組合	阿達格拉西布 + MRTX-0902 (50 mg/kg BID) 組合
0	160	158	167	161	165	137
4	267	81	235	208	48	33
7	326	88	290	243	40	20
10	363	110	309	261	53	19
14	377	125	289	256	38	11
18	420	171	287	252	45	11
21	427	162	322	269	46	11
25	481	181	349	311	76	11

【0166】 如圖2及表2中所示，單一藥劑阿達格拉西布或25及50 mg/kg BID

MRTX-0902之投予分別在第25天呈現93.5%、41.2%及52.9%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-0902 (25及50 mg/kg BID) 與阿達格拉西布之組合在第25天分別引起-54.1及-92.1%腫瘤消退。

表3

用單一藥劑及組合處理之MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	媒劑	阿達格拉西布	MRTX-2006	阿達格拉西布 + MRTX-2006 組合
0	165	159	158	152
4	286	125	218	103
7	381	95	255	67
11	551	119	359	72
15	710	153	493	105
18	710	191	549	128
21	816	210	623	112
25	909	282	710	169
27	966	346	728	197

【0167】 如圖3及表3中所示，阿達格拉西布或MRTX-2006作為單一藥劑投予在第27天分別呈現77.4%及29.7%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-2006與阿達格拉西布之組合在第27天引起96.0%腫瘤生長抑制。

表4

用單一藥劑及組合處理之MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	媒劑	阿達格拉西布	MRTX-4197	阿達格拉西布 + MRTX-4197 組合
0	254	252	251	248
2	337	263	279	151
6	560	212	332	94
9	643	192	405	43
13	882	219	397	40
16	955	286	461	53
20	1091	344	438	67

【0168】 如圖4及表4中所示，阿達格拉西布或MRTX-4197作為單一藥劑投予在第20天分別呈現89.2%及78.0%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-4197與阿達格拉西布之組合在第28天引起-73.0%腫瘤消退。

表5

用單一藥劑及組合處理之LU99腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	媒劑	阿達格拉西布	MRTX-0902	阿達格拉西布 + MRTX-0902 組合
0	152	154	153	153
5	180	142	186	110
8	304	117	224	85
12	545	87	290	36
15	718	81	433	17
20	1140	84	770	10
22	1237	103	976	10
26	1548	171	1249	14

【0169】 如圖5及表5中所示，阿達格拉西布或MRTX-0902作為單一藥劑投予在第28天分別呈現98.6%及21.4%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-0902與阿達格拉西布之組合在第26天引起-90.9%腫瘤消退。

表6

用單一藥劑及組合處理之H2122腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	Vehicle	阿達格拉西布	MRTX-0902	阿達格拉西布 + MRTX-0902 組合
1	166	169	167	169
7	818	377	724	339
10	1077	350	937	248
13	1514	320	1284	223
16	1790	335	1471	219
20	1916	405	1754	246

【0170】 如圖6及表6中所示，阿達格拉西布或MRTX-0902作為單一藥劑投予在第28天分別呈現86.3%及9.2%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-0902與阿達格拉西布之組合在第20天引起95.4%腫瘤生長抑制。

表7

用單一藥劑及組合處理之H2122腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	Vehicle	阿達格拉西布	MRTX-0902	VS-6766	阿達格拉西布 + MRTX-0902 + VS-6766 組合
-1	304	306	305	307	309
2	395	334	430	406	266
7	564	317	613	415	149
10	844	360	796	428	125
13	993	466	933	501	119
16	1188	515	1168	566	131
20	1400	535	1242	592	117
23	1571	549	1410	617	101

【0171】 如圖7及表7中所示，阿達格拉西布、MRTX-0902或VS-6766作為單一藥劑投予在第23天分別呈現86.9%、13.7%及81.1%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-0902、VS-6766與阿達格拉西布之組合在第23天引起-61.9%消退。

表8

用單一藥劑及組合處理之CR6256腫瘤攜帶小鼠之平均腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>)

研究日	Vehicle	阿達格拉西布	MRTX-0902	阿達格拉西布 + MRTX-0902 組合
0	254	254	254	254
4	455	276	429	241
7	565	216	579	153
11	727	189	684	108
14	837	140	849	74
18	1063	152	1059	60

21	1303	168	1306	73
25	1503	164	1500	76
28	1572	160	1577	72
32	1688	156	1697	43
35	1750	178	1579	38
39	2109	220	1871	62
42	2308	276	2182	50

【0172】 如圖8及表8中所示，阿達格拉西布或MRTX-0902作為單一藥劑投予在第42天分別呈現99.0%及6.1%腫瘤生長。SOS1抑制劑MRTX-0902與阿達格拉西布之組合在第42天引起-80.4%消退。

【0173】 如圖9中所示，投予MRTX-0902以及阿達格拉西布在來自胰臟癌、非小細胞肺癌、結直腸癌及食道癌的KRASG12C突變人類腫瘤細胞系源及患者源異種移植模型中引起廣泛抗腫瘤活性。此等結果證實，相較於單獨的單一藥劑，組合療法產生較大的腫瘤生長抑制量，表明組合對KRas G12C表現癌的活體內抗腫瘤功效增強。

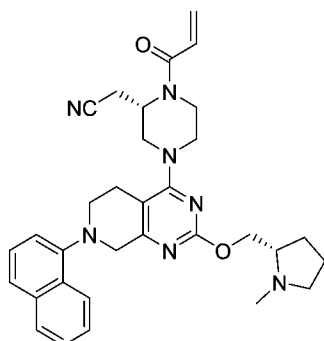
【0174】 儘管本發明已結合其特定實施方式進行描述，但應瞭解，其能夠進行進一步修改，且本申請案意欲涵蓋本發明之任何變化、使用或修改，其一般而言遵循本發明之原理且包括在本發明所屬技術領域內已知或慣用實踐範圍內出現之與本發明之該等偏離，且可應用於上文闡述之基本特徵，且遵循隨附申請專利範圍之範疇。

#### 【符號說明】

無

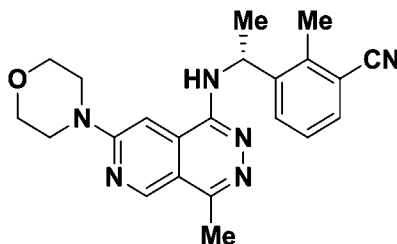
## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之以下者之組合：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布（adagrasib）：

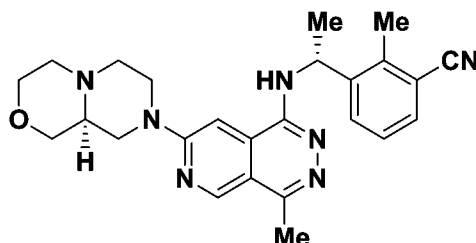


或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑。

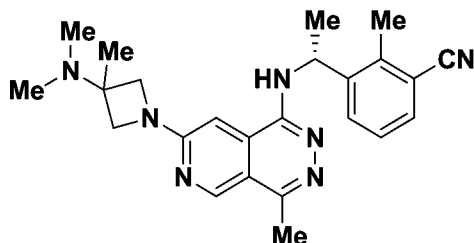
【請求項2】如請求項1之方法，其中該SOS1抑制劑係選自：



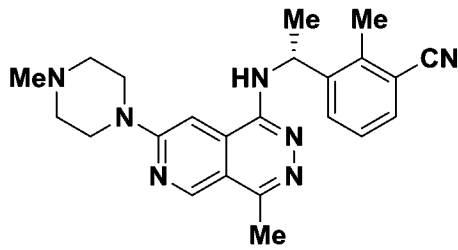
(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-N-咪啉基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、



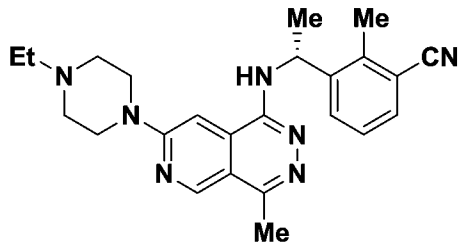
3-((R)-1-((7-((S)-六氫吡啶并[2,1-c][1,4]咪唑-8(1H)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



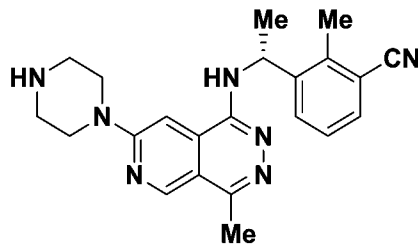
(R)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及



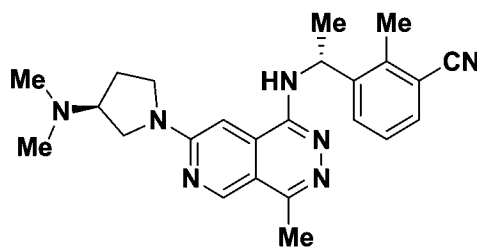
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]噻吡啶-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、



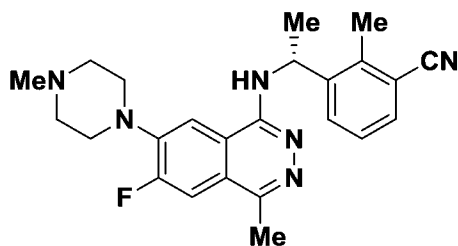
(*R*)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]噻吡啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]噻吡啶-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、及

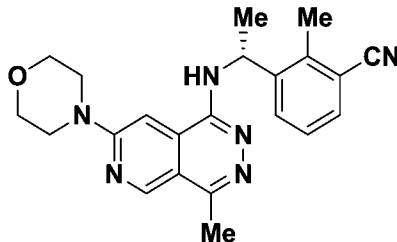


3-((*R*)-1-((7-((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]噻吡啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及



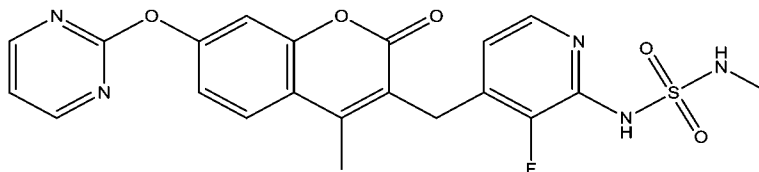
(*R*)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】如請求項1之方法，其中該SOS1抑制劑為



或其醫藥學上可接受之鹽。

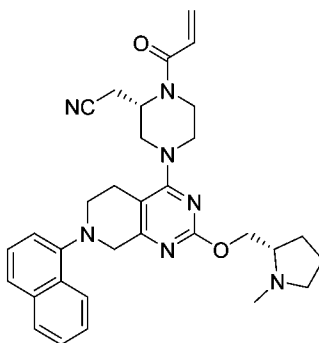
【請求項4】如請求項3之方法，其中該方法亦包含向該有需要之個體投予具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

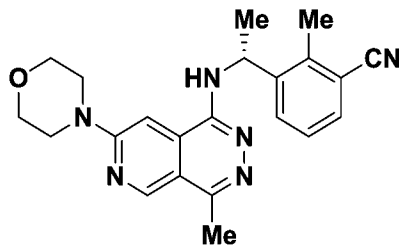
【請求項5】一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投予治療有效量之以下者之組合：

-KRas G12C抑制劑阿達格拉西布：



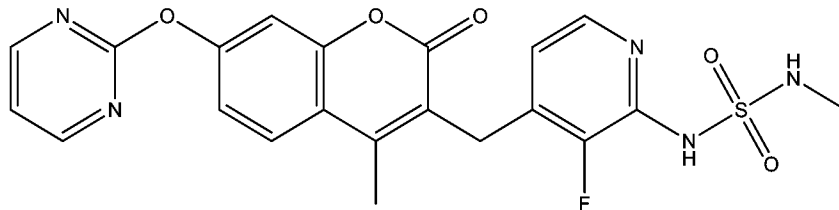
或其醫藥學上可接受之鹽、

- SOS1抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽、及

- MEK抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】如請求項1之方法，其中該SOS1抑制劑化合物為BI1701963。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之方法，其中該SOS1抑制劑及該KRas G12C抑制劑係在同一日投予。

【請求項8】如請求項1至6中任一項之方法，其中該SOS1抑制劑及該KRas G12C抑制劑係在不同日投予。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之方法，其中該KRas G12C抑制劑係以最大耐受劑量投予。

【請求項10】如請求項1至8中任一項之方法，其中該SOS1抑制劑係以最大耐受劑量投予。

【請求項11】如請求項1至8中任一項之方法，其中該SOS1抑制劑及該KRas G12C抑制劑各自以最大耐受劑量投予。

【請求項12】如請求項1至8中任一項之方法，其中該KRas G12C抑制劑係以低於最大耐受劑量的量投予。

【請求項13】如請求項1至8中任一項之方法，其中該SOS 1抑制劑係以低於最大耐受劑量的量投予。

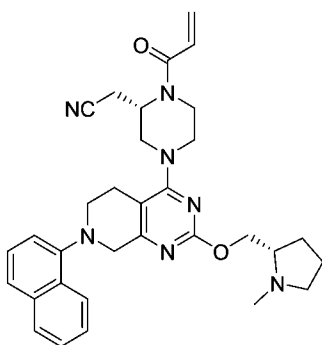
【請求項14】如請求項1至8中任一項之方法，其中該SOS1抑制劑及該KRas G12C抑制劑各自以低於最大耐受劑量的量投予。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之方法，其中該治療有效量的該SOS1抑制劑與該KRas G12C抑制劑之組合相對於僅用該KRas G12C抑制劑治療使得該等個體之總存活期增加、無進展存活期增加、腫瘤生長消退增加、腫瘤生長抑制增加、或疾病穩定持續時間增加。

【請求項16】如請求項1至14中任一項之方法，其中該治療有效量的該SOS1抑制劑與該KRas G12C抑制劑之組合相對於僅用該SOS1抑制劑治療使得該等個體之總存活期增加、無進展存活期增加、腫瘤生長消退增加、腫瘤生長抑制增加、或疾病穩定持續時間增加。

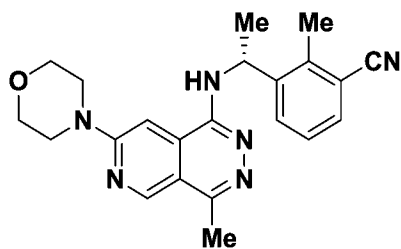
【請求項17】一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如請求項1至14中任一項之SOS1抑制劑與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之組合、以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項18】一種抑制細胞中KRas G12C活性之方法，其包含使需要抑制KRas G12C活性之該細胞與有效量之以下者之組合接觸：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布：

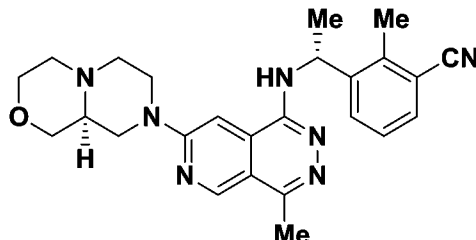


或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑。

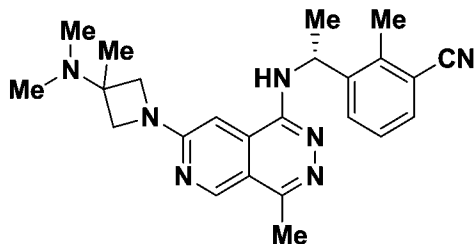
【請求項19】如請求項18之方法，其中該SOS1抑制劑係選自：



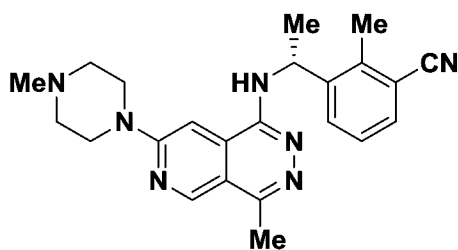
(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-*N*-咪啉基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、



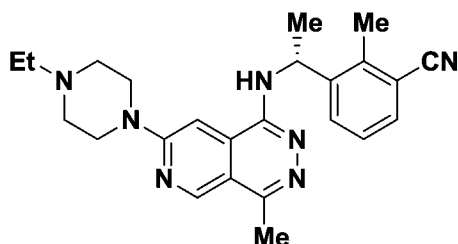
3-((*R*)-1-((7-((*S*)-六氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁吡-8(*1H*)-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、



(*R*)-3-(1-((7-(3-(二甲胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及

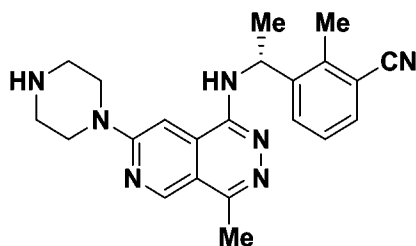


(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、

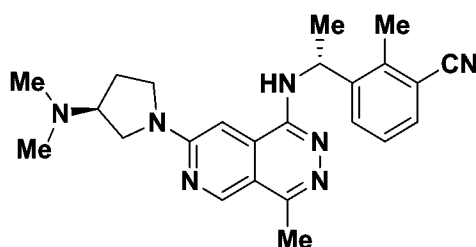


(*R*)-3-(1-((7-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒吡-1-基)胺基)乙基)-2-甲基

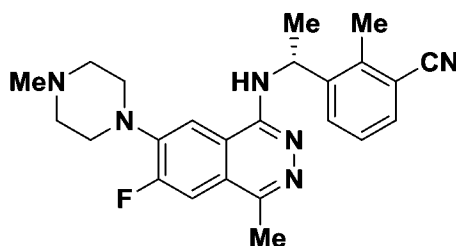
苯甲腈、



(*R*)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)苯甲腈、及

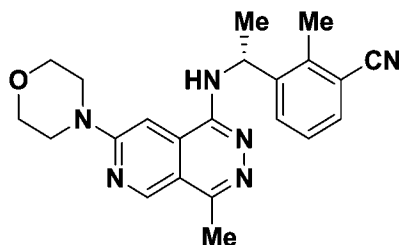


3-((*R*)-1-((7-((*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基)-4-甲基吡啶并[3,4-*d*]嗒啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及



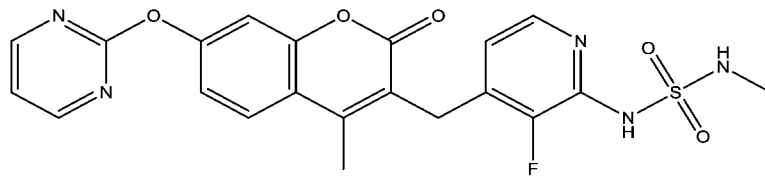
(*R*)-3-(1-((6-氟-4-甲基-7-(4-甲基哌啶-1-基)啞啉-1-基)胺基)乙基)-2-甲基苯甲腈、及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】如請求項18之方法，其中該SOS1抑制劑為



或其醫藥學上可接受之鹽。

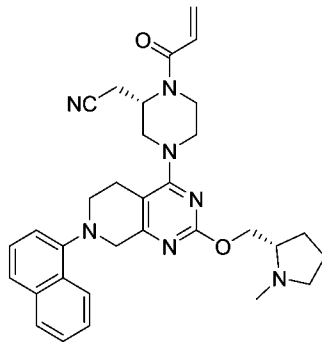
【請求項21】如請求項20之方法，其進一步包含使該細胞與具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

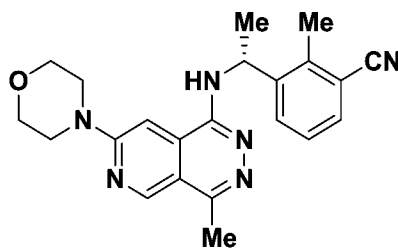
【請求項22】如請求項1至16及18至21中任一項之方法，其中該SOS1抑制劑協同地增加癌細胞對該KRas G12C抑制劑之敏感性。

【請求項23】一種用於增加癌細胞對KRas G12C抑制劑之敏感性的方法，其包含向經歷KRas G12C治療之個體投予有效量的以下組合：KRas G12C抑制劑阿達格拉西布：



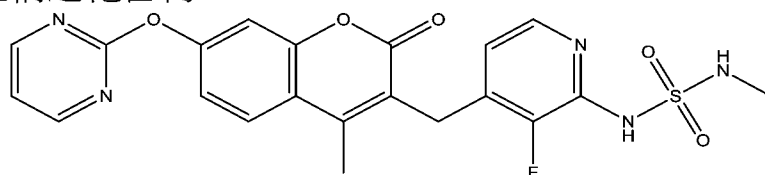
或其醫藥學上可接受之鹽以及SOS1抑制劑，其中該SOS1抑制劑協同地增加該癌細胞對該KRas G12C抑制劑之敏感性。

【請求項24】如請求項23之方法，其中該SOS抑制劑為



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項25】如請求項24之方法，其中該方法進一步包含向該有需要之個體投予具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】如請求項1至16或18至25中任一項之方法，其中該組合中該KRas G12C抑制劑之治療有效量在每天約0.01至100 mg/kg之間。

【請求項27】如請求項26之方法，其中該組合中該KRas G12C抑制劑之治療有效量在每天約0.1至50 mg/kg之間。

【請求項28】如請求項1至16或18至27中任一項之方法，其中該組合中該SOS1抑制劑之治療有效量在每天約0.01至100 mg/kg之間。

【請求項29】如請求項28之方法，其中該組合中該SOS1抑制劑之治療有效量在每天約0.1至50 mg/kg之間。

【請求項30】如請求項1至16及18至29中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下者組成之群：心臟：肉瘤（血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤）、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺：支氣管癌（鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（小支氣管）癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤性錯構瘤、間皮瘤；胃腸：食道（鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰臟（胰管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、vip瘤）、小腸（腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤）、大腸（腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤）；生殖泌尿道：腎臟（腺癌、威姆氏腫瘤（Wilm's tumor）（腎胚細胞瘤）、淋巴瘤、白血病）、膀胱及尿道（鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睪丸（精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤）；肝臟：肝癌（肝細胞癌）、膽管癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；膽道：膽囊癌、壺腹癌、膽管癌；骨：骨原肉瘤（骨肉瘤）、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏

肉瘤 (Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤 (網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤 脊索瘤、骨軟骨瘤 (骨軟骨外骨化)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統：顱骨 (骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜 (腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦 (星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚芽瘤 (germinoma) (松果體瘤)、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓 神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科：子宮 (子宮內膜 癌 (漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤)、濾泡膜細胞瘤、塞萊二氏細胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor)、惡性胚細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰 (鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道 (透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄形肉瘤 (胚胎性橫紋肌肉瘤)、輸卵管 (癌瘤)；血液學：血液 (骨髓性白血病 (急性及慢性)、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群)、霍奇金氏病 (Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤 (惡性淋巴瘤)；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育異常性痣 (moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、牛皮癬；及腎上腺：神經胚細胞瘤。

【請求項31】如請求項30之方法，其中該癌症其中該癌症為KRas G12C相關癌症。

【請求項32】如請求項30之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌。

【請求項33】一種用於治療個體中之KRas G12C癌症之套組，其包含如請求項17之醫藥組成物。

【請求項34】如請求項33之套組，其進一步包含具有關於投予該(等)醫藥組成物之說明的插頁。

(發明圖式)

用MRTX0902及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之組合處理之MIA PaCA2腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制

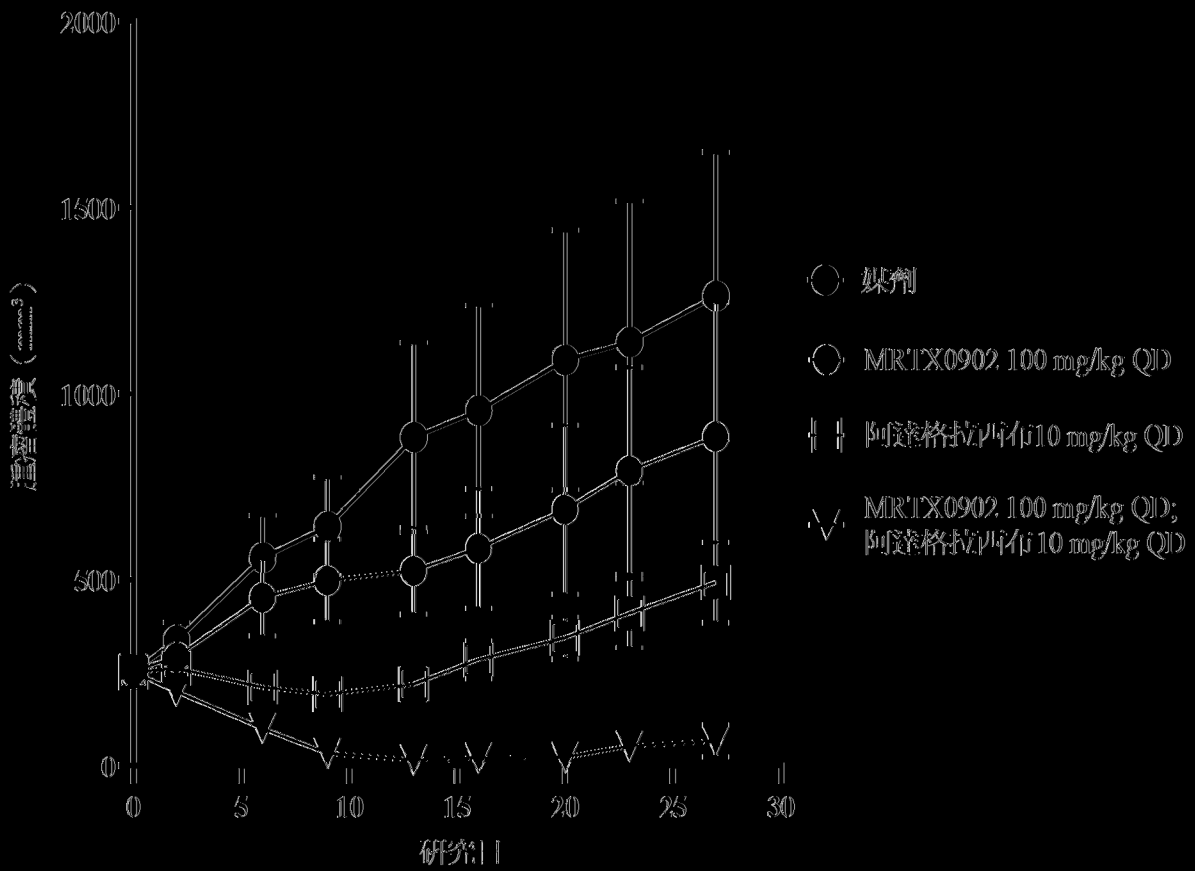


圖 1

用MRTX0902及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之組合處理之MDA-PaCA-2腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制

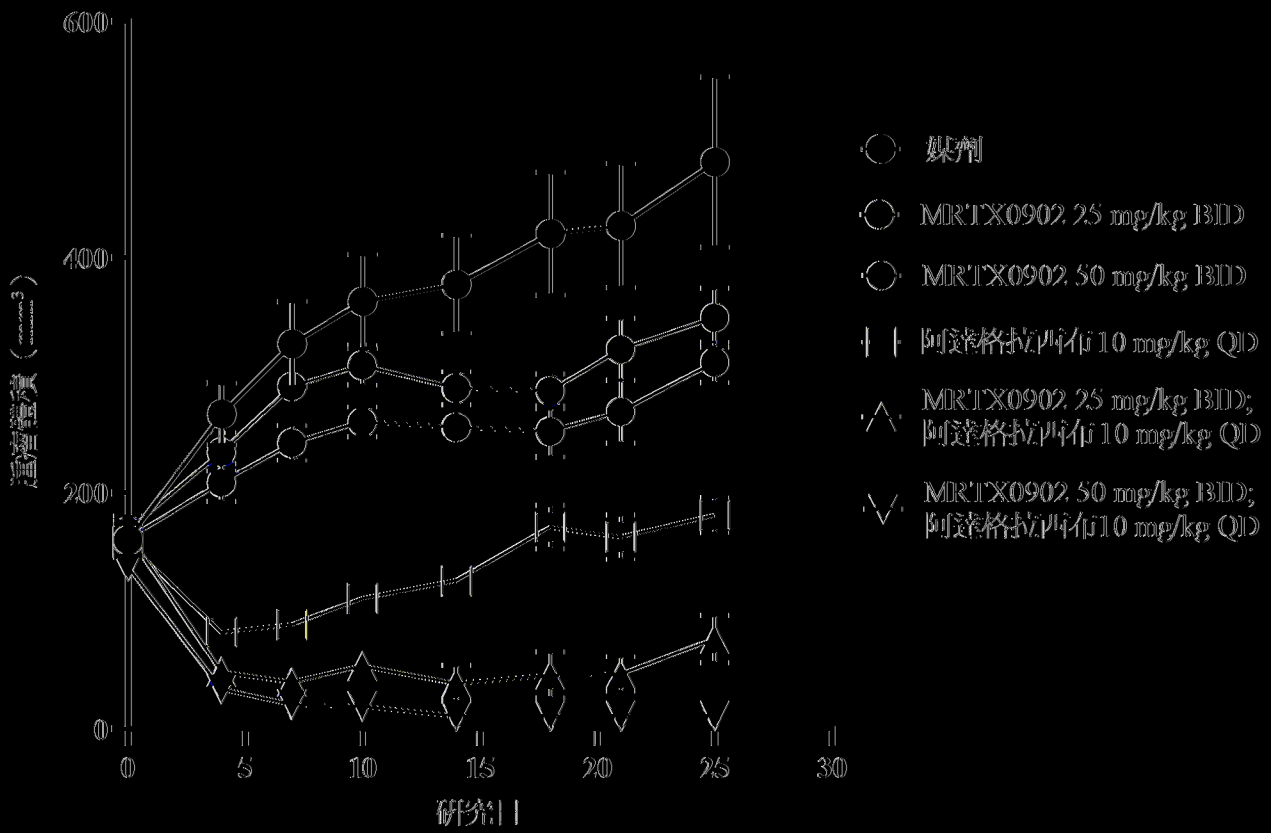


圖 2

用MRTX2006及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之組合處理之  
MIA PaCA-2腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制

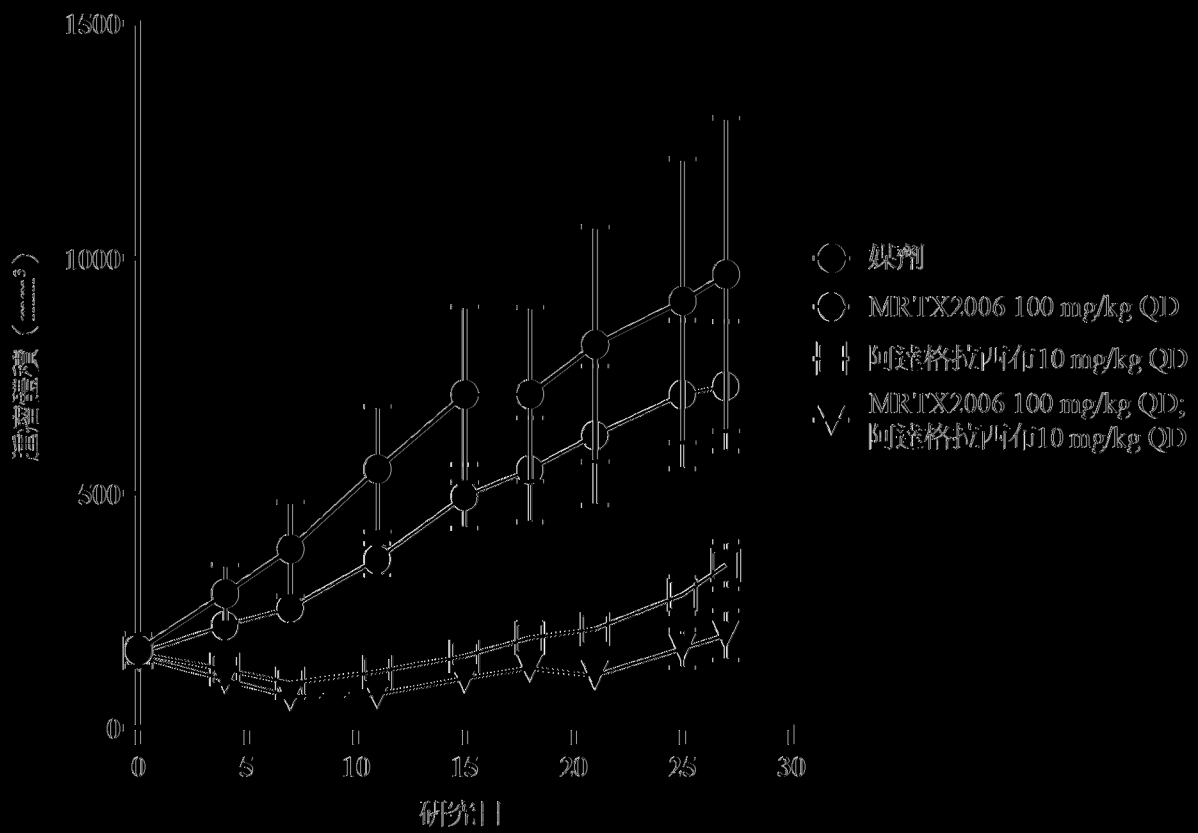
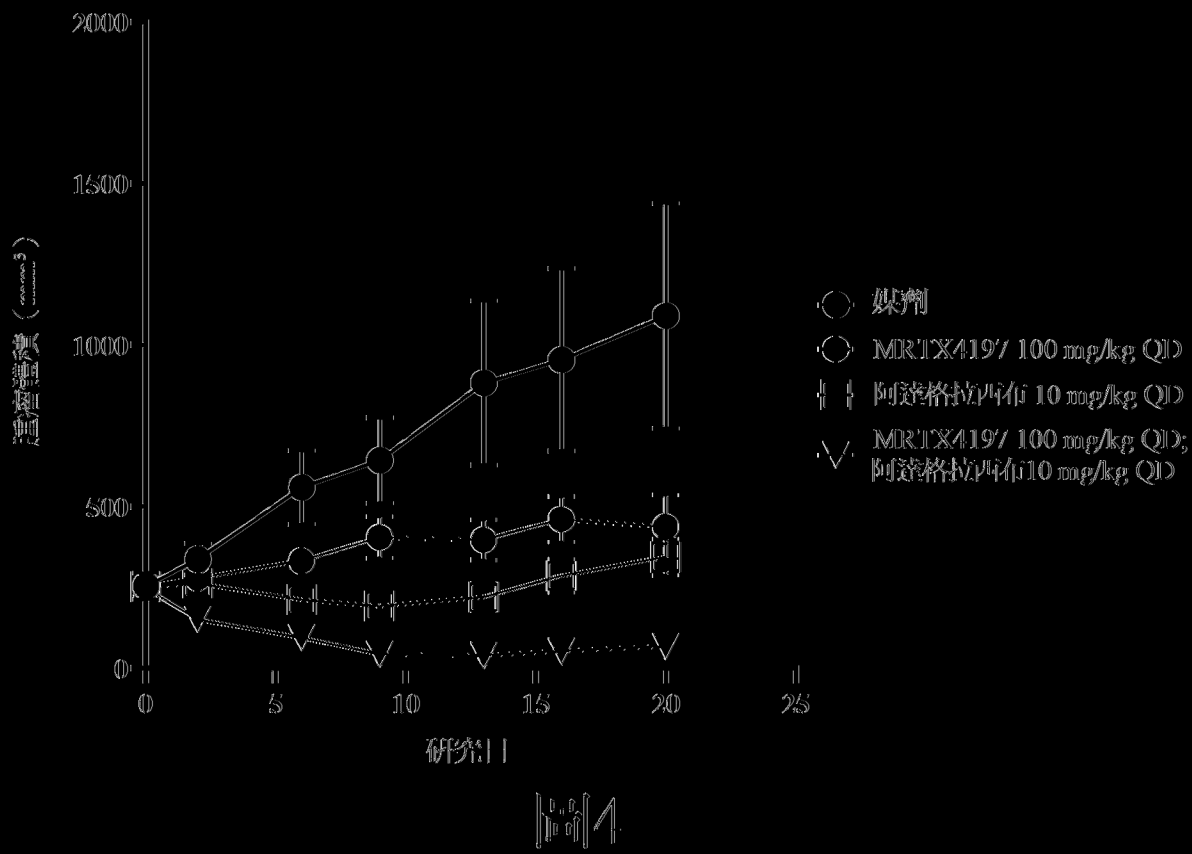
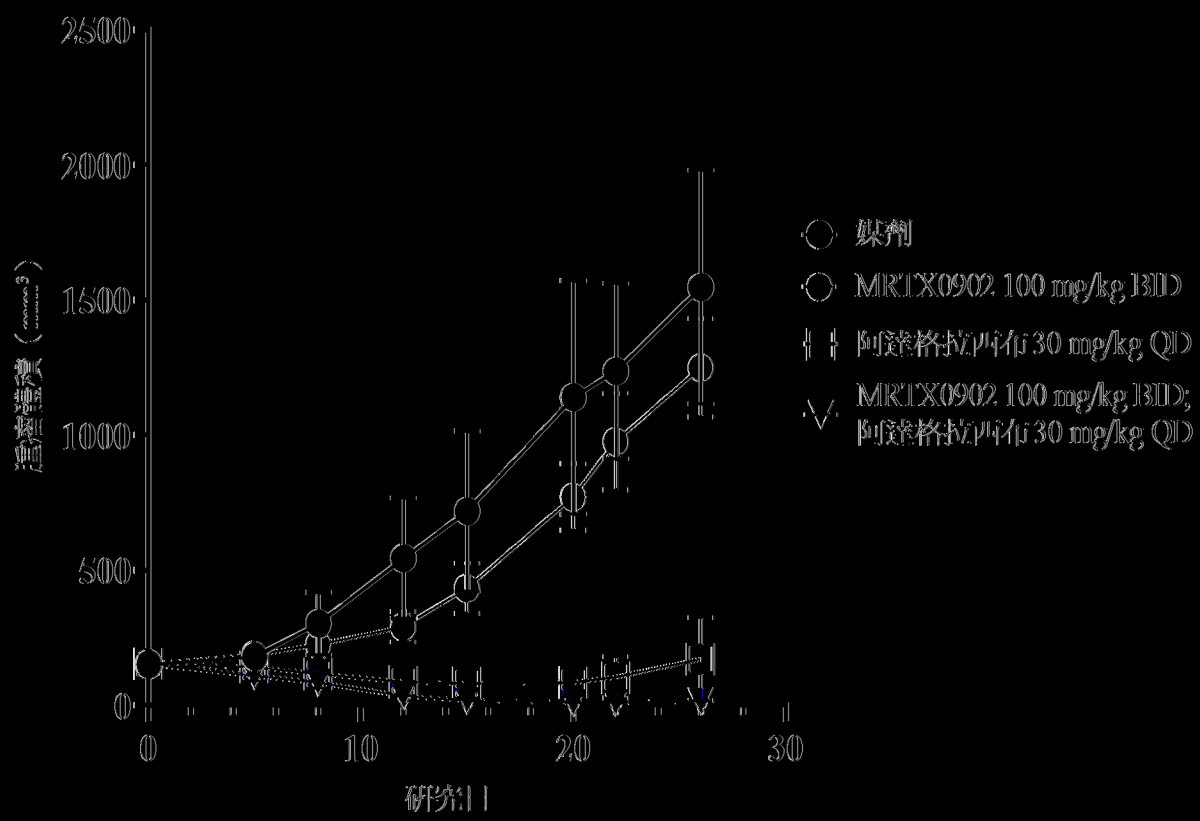


Figure 3

用MRTX4197及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之  
組合處理之MOA PaCA 2腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制



用MRTX0902及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之  
組合處理之L1099腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制



10/5

用MRTX0902及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之組合處理之NCI-H2122肺腺癌帶小鼠的肺瘤生長抑制

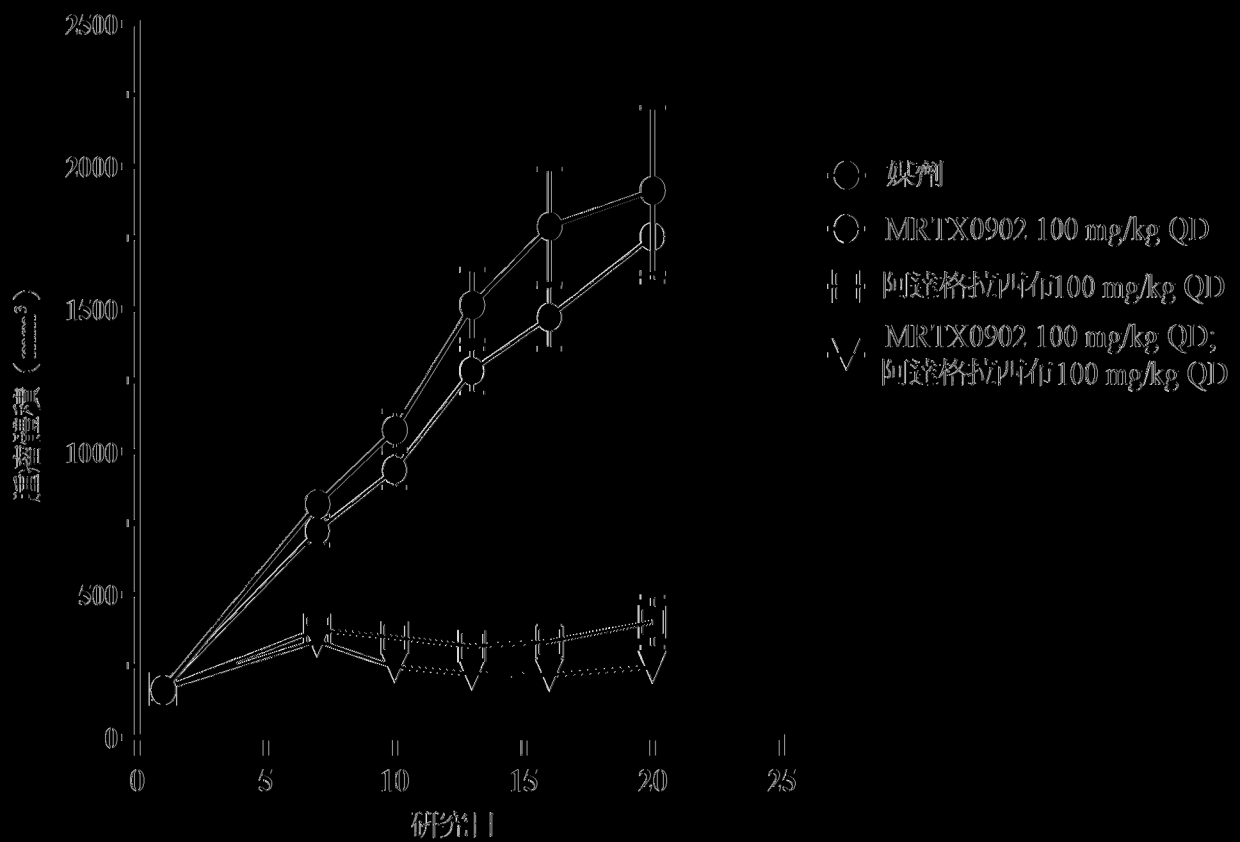
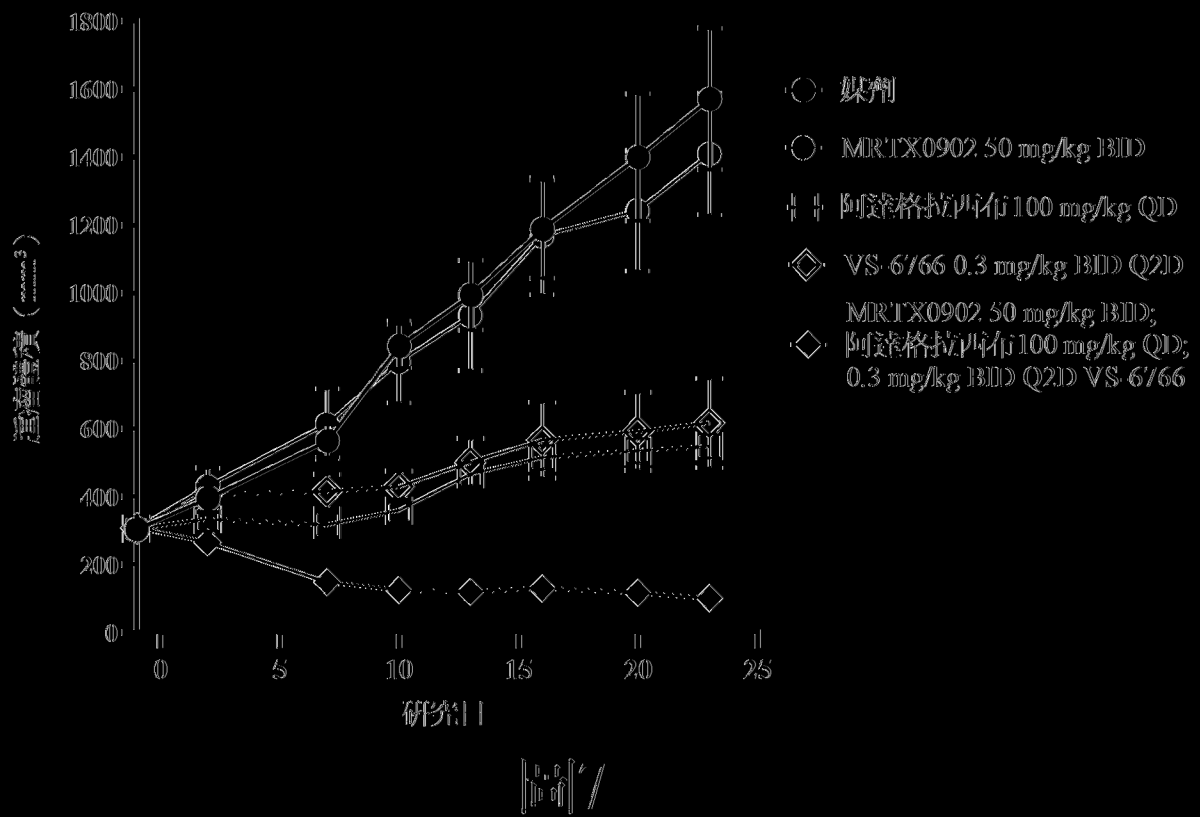
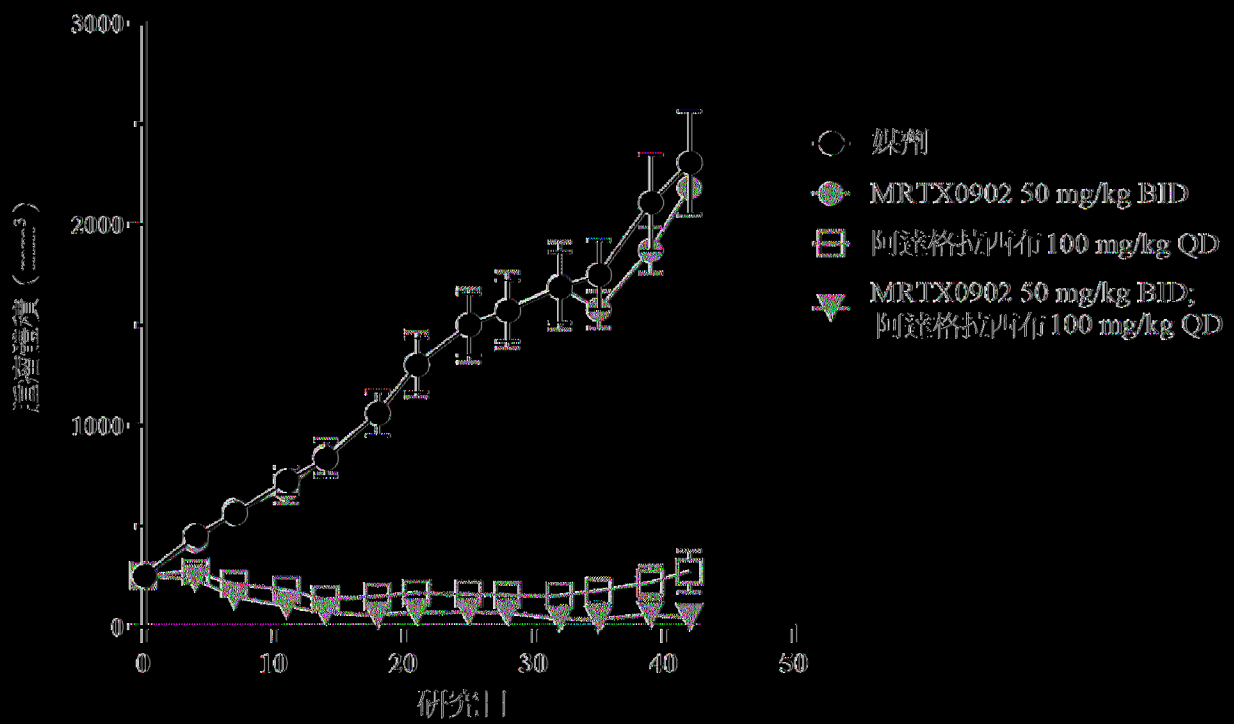


圖6

用MRTX0902及與MDM2抑制劑VS-6766及KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之  
組合處理之NCI-H12122非癌帶瘤小鼠的腫瘤生長抑制



用MRTX0902及與KRas G12C抑制劑阿達格拉西布之組合處理之CR6256腫瘤攜帶小鼠的腫瘤生長抑制



88

人類腫瘤異種移植KRASG12C模型中MRTX0902之功效寬度

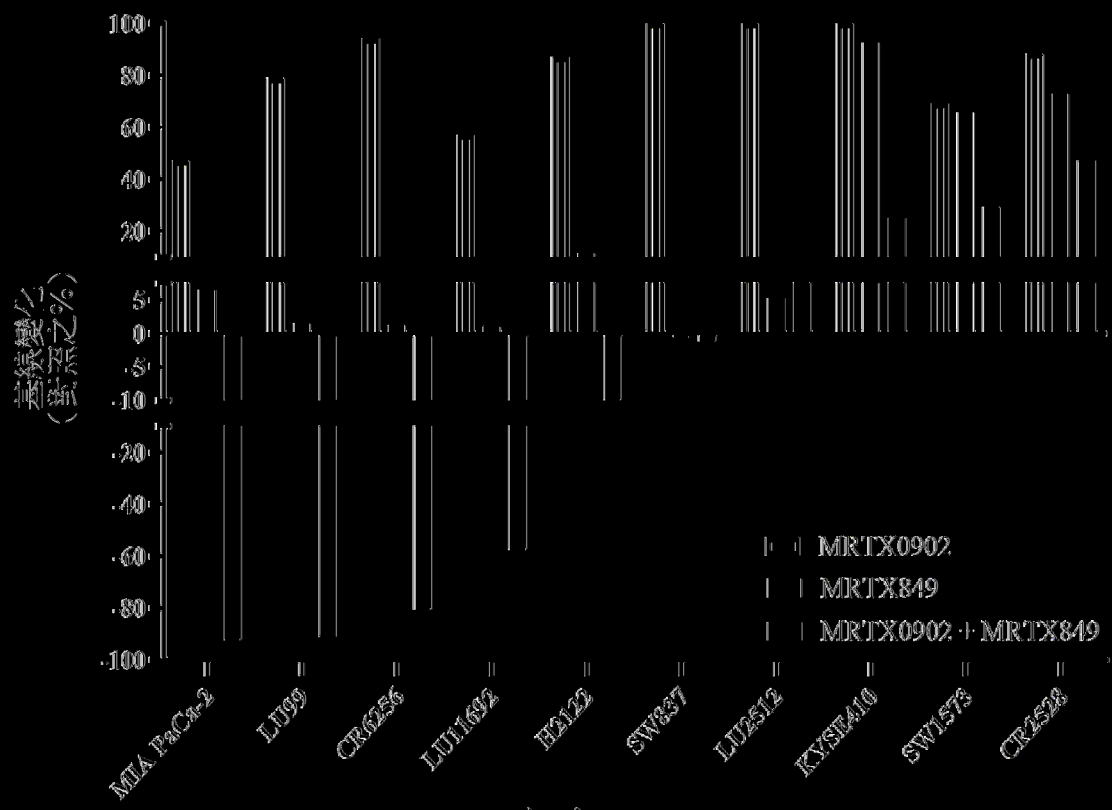


Fig 9