



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110603042 A

(43)申请公布日 2019.12.20

(21)申请号 201880030434.2

(74)专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务所(普通合伙) 31239

(22)申请日 2018.05.16

代理人 尹洪波

(30)优先权数据

1707864.3 2017.05.16 GB

62/513,627 2017.06.01 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/517(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/053428 2018.05.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/211433 EN 2018.11.22

(71)申请人 BTG国际有限公司

地址 英国伦敦

(72)发明人 乌代·班纳吉

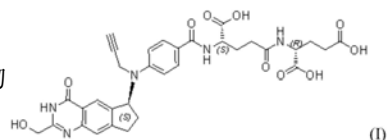
权利要求书9页 说明书15页 附图4页

(54)发明名称

铂类抗药性癌症治疗

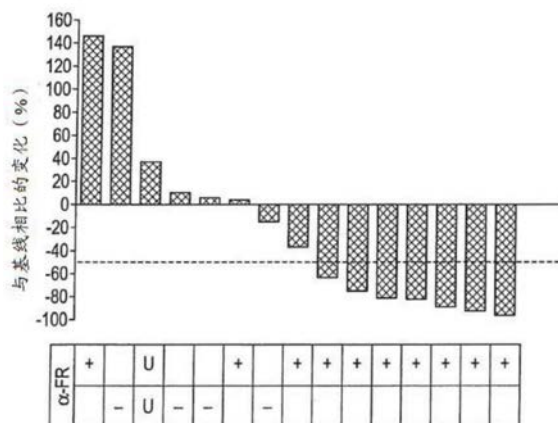
(57)摘要

式I化合物

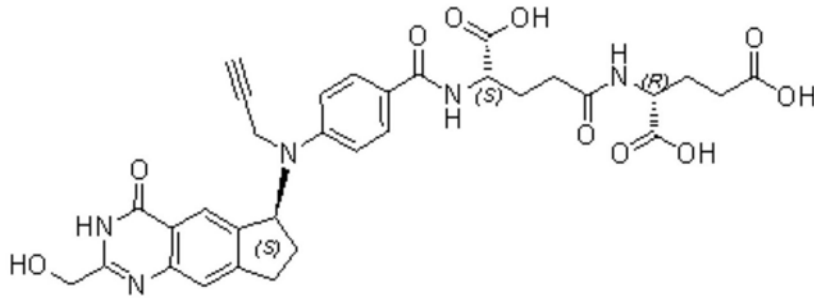


(I)

或其药学上可接受的盐或酯被提供用于治疗癌症,其中(i)所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症,并且(ii)所述治疗采用的剂量为1mg/m<sup>2</sup>至30mg/m<sup>2</sup>的化合物/患者体表面积/施用。还提供了治疗方法和新剂型。特别治疗的是卵巢癌,特别是表达α-叶酸受体的那些,包括上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。



1. 一种用于治疗癌症的式 (I) 的化合物



或其药学上可接受的盐或酯, 其中

(i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症, 以及

(ii) 所述治疗采用的剂量为  $1\text{mg}/\text{m}^2$  至  $30\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用。

2. 如权利要求1所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症是铂难治性的或铂抗药性的。

3. 如权利要求1所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、间皮癌、非小细胞肺癌和源自这些之一的癌症。

4. 如权利要求1、2或3所述的用于治疗化合物, 其特征在于选自表达  $\alpha$ -叶酸受体 (FR- $\alpha$ ) 的那些。

5. 如权利要求4所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症表达高于背景非癌组织水平的  $\alpha$ -叶酸受体。

6. 如前述权利要求中任一项所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症是卵巢癌。

7. 如前述权利要求中任一项所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症是上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。

8. 如权利要求6或权利要求7所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症是浆液性卵巢癌。

9. 如权利要求8所述的用于治疗化合物, 其特征在于所述癌症是高级浆液性卵巢癌 (HGSOC)。

10. 如前述权利要求中任一项所述的用于治疗化合物, 其特征在于腹膜内 (IP) 或静脉内 (IV) 施用所述剂量。

11. 如前述权利要求中任一项所述使用的化合物, 其特征在于所述剂量为  $3\text{mg}/\text{m}^2$  至  $30\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用。

12. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其特征在于所述治疗以间隔10至28天的间隔的单独输注的方式施用每个剂量。

13. 如权利要求12所述的化合物, 其特征在于所述输注间隔10至21天。

14. 如权利要求13所述的化合物, 其特征在于所述输注以约14的给药间隔施用。

15. 如权利要求14所述的化合物, 其特征在于所述治疗是在所有所述输注的过程中采用  $150\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积的累积最大值。

16. 如权利要求15所述的化合物, 其特征在于所述最大累积剂量为  $144\text{mg}/\text{m}^2$ 。



30. 如权利要求24所述的方法,其中所述式I化合物的施用与所述一种或多种其它抗癌剂的施用相隔38小时。

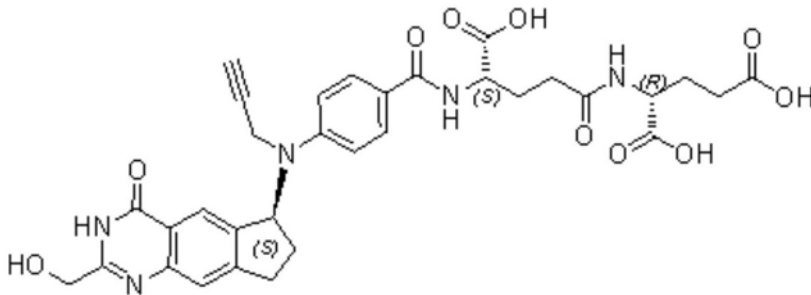
31. 如权利要求24所述的方法,其中所述式I化合物的施用与所述一种或多种其它抗癌剂的施用按照7天给药时间表的交替周进行。

32. 如权利要求24所述的方法,其中所述式I化合物的施用与所述一种或多种其它抗癌剂的施用按照14天给药时间表的交替周进行。

33. 如权利要求24至32所述的方法,其中本联合疗法中使用的所述一种或多种其它抗癌剂选自顺铂、卡铂、多柔比星、贝伐珠单抗、吉西他滨、托泊替康、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷、纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇、利普卓(奥拉帕利)、Rubraca (rucaparib)、Zejula(尼拉帕尼)、Tecentriq(阿特珠单抗)、Bavercio(阿维单抗)。

34. 如权利要求24至32所述的方法,其中所述治疗包括与施用贝伐珠单抗的方案一起施用的所述式I化合物与紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星或托泊替康的组合。

35. 一种式(I)的化合物的剂型



所述剂型包含含有所述化合物或其药学上可接受的盐或酯的单一剂量单位,其特征在于所述化合物在所述剂量单位中的量为0.5mg至40mg。

36. 如权利要求35所述的剂型,其包含0.5mg至40mg的所述式I化合物或其盐或酯。

37. 如权利要求35或36所述的剂量单位,其包含1mg至30mg的式I化合物或其盐或酯。

38. 如权利要求35、36或37所述的剂量单位,其包含5mg至26mg的所述式I化合物或其盐或酯。

39. 如权利要求35、36、37或38所述的剂量单位,其包含10mg至24mg的所述式I化合物或盐或酯。

40. 如权利要求35至39中任一项所述的剂型,所述剂型的特征在于其包含所述式I化合物或其盐或酯的容器。

41. 如权利要求40所述的剂型,所述剂型的特征在于其包含呈无菌固体或水溶液形式的钠盐。

42. 如权利要求41所述的剂型,其特征在于所述水溶液具有注射用水或盐水中的化合物。

43. 如权利要求35至42中任一项所述的剂型,所述剂型的特征在于其为包含所述化合物、盐或酯的水溶液的小瓶。

44. 如权利要求43所述的剂型,其包含1mg至40mg的所述式I化合物或其盐或酯。

45. 如权利要求35至44中任一项所述的剂型,所述剂型的特征在于其包含小瓶,所述小瓶包含1至40mg呈干燥固体或水溶液形式的式I化合物或其盐或酯。

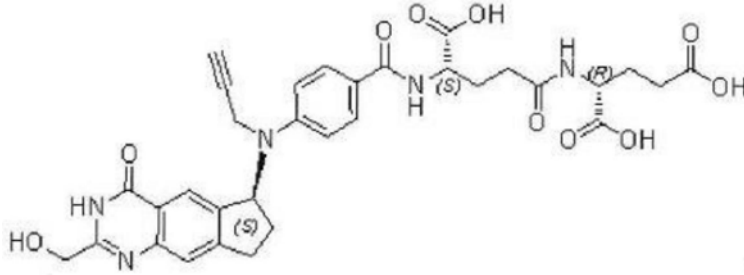
46. 如权利要求45所述的剂型,其包含5mg至30mg的所述式I化合物或其盐或酯。

47. 如权利要求35至46中任一项所述的剂型,所述剂型的特征在于其包含小瓶,所述小瓶包含5mg至30mg呈干燥固体或水溶液形式的式I化合物或其盐或酯。

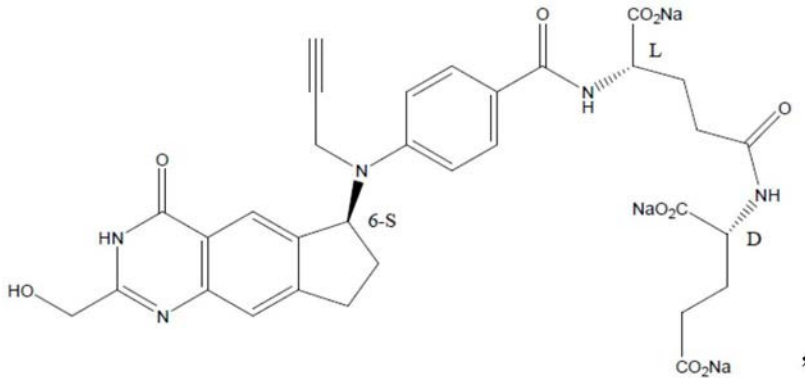
48. 如权利要求47所述的剂型,其包含10mg至24mg的所述式I化合物或其盐或酯。

49. 如权利要求35至48中任一项所述的剂型,所述剂型的特征在于其包含小瓶,所述小瓶包含10至24mg呈干燥固体或水溶液形式的式I化合物或其盐或酯。

50. 一种用于治疗癌症的化合物及其药学上可接受的盐或酯,所述化合物选自式I



式II



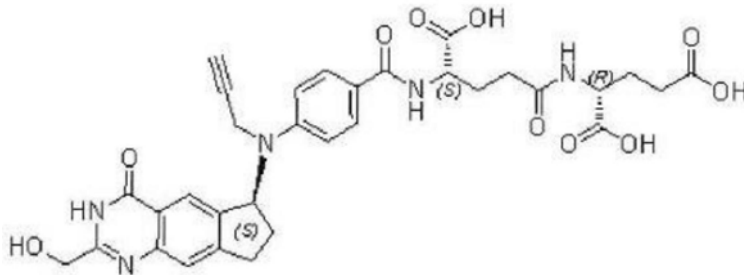
其中

(i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症;

(ii) 所述治疗采用的剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用;并且

(iii) 腹膜内 (IP) 施用所述剂量。

51. 一种用于治疗患有癌症的患者的方法,所述癌症的特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型,并且其中所述治疗采用剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用式I化合物

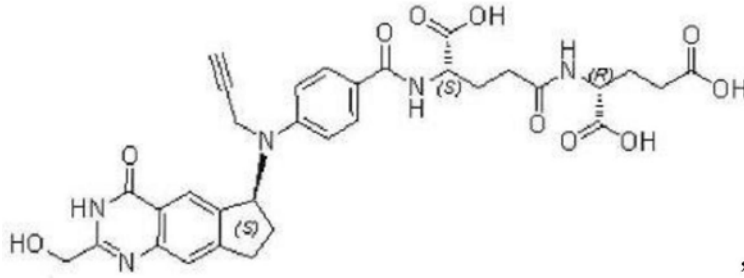


或其药学上可接受的盐或酯用于治疗癌症,其中腹膜内 (IP) 施用所述剂量。

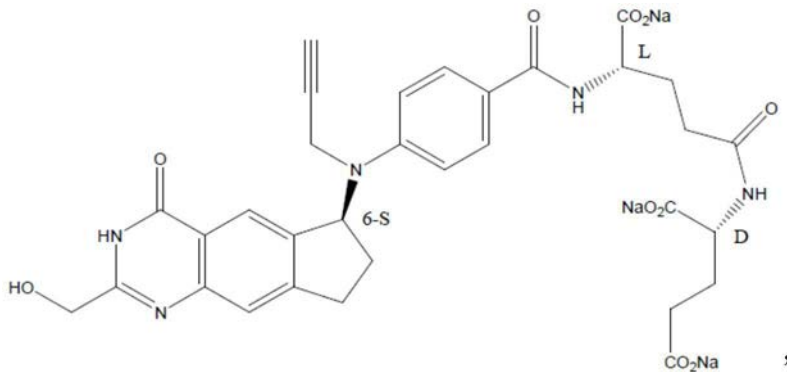
52. 如权利要求51所述的方法,其中将利用所述式I化合物的治疗与施用治疗有效量的

一种或多种其它抗癌剂的方案联合给予。

53. 一种用于治疗癌症的化合物及其药学上可接受的盐或酯,所述化合物选自式I



式II



其中

(i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症;

(ii) 所述治疗采用的剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用;并且

(iii) 其中未观察到其中未观察到至少一种与经典胸苷酸合酶抑制剂或 $\alpha$ 叶酸受体抗体药物缀合物相关的副作用。

54. 如权利要求53所述的化合物,其中所述至少一种副作用选自中性粒细胞减少症、腹泻、脱发、视物模糊或恶心。

55. 如权利要求53或54所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、间皮癌、非小细胞肺癌和源自这些之一的癌症。

56. 如权利要求53、54或55所述的用于治疗的化合物,所述化合物的特征在于其选自表达 $\alpha$ -叶酸受体(FR- $\alpha$ )的那些。

57. 如权利要求56所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症表达高于背景非癌组织水平的 $\alpha$ -叶酸受体。

58. 如权利要求53至57中任一项所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是卵巢癌。

59. 如权利要求53至58中任一项所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。

60. 如权利要求58或权利要求59所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是浆液性卵巢癌。

61. 如权利要求60所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是高级浆液性卵巢癌(HGSOC)。

62. 如权利要求53至61中任一项所述的用于治疗化合物,其特征在于腹膜内(IP)或静脉内(IV)施用所述剂量。

63. 如权利要求53至62中任一项所述使用的化合物,其特征在于所述剂量为 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用。

64. 如权利要求53至63中任一项所述的化合物,其特征在于所述治疗以间隔10至28天的单独输注的方式施用每个剂量。

65. 如权利要求64所述的化合物,其特征在于所述输注间隔10至21天。

66. 如权利要求65所述的化合物,其特征在于所述输注以约14天的给药间隔施用。

67. 如权利要求66所述的化合物,其特征在于所述治疗是在所有所述输注的过程中采用 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积的累积最大值。

68. 如权利要求67所述的化合物,其特征在于所述最大累积剂量为 $144\text{mg}/\text{m}^2$ 。

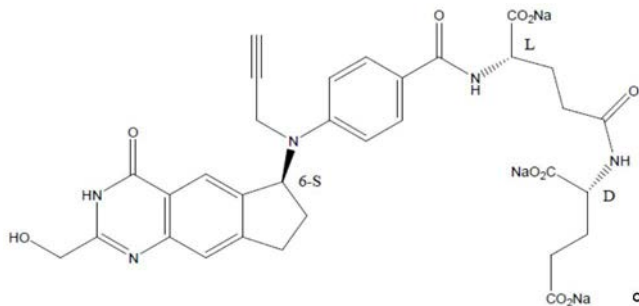
69. 如权利要求53至68中任一项所述的化合物,其特征在于所述治疗采用 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $20\text{mg}/\text{m}^2$ /施用的输注。

70. 如权利要求69所述的化合物,其特征在于所述治疗采用 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $15\text{mg}/\text{m}^2$ /施用的输注。

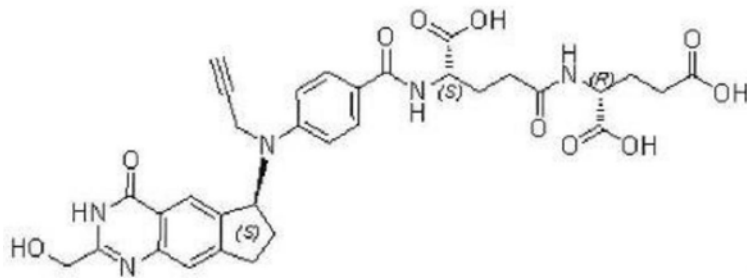
71. 如权利要求68所述的化合物,其特征在于所述治疗采用约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ /施用的输注。

72. 如权利要求53至71中任一项所述的化合物,其特征在于将所述剂量添加到盐水滴剂中。

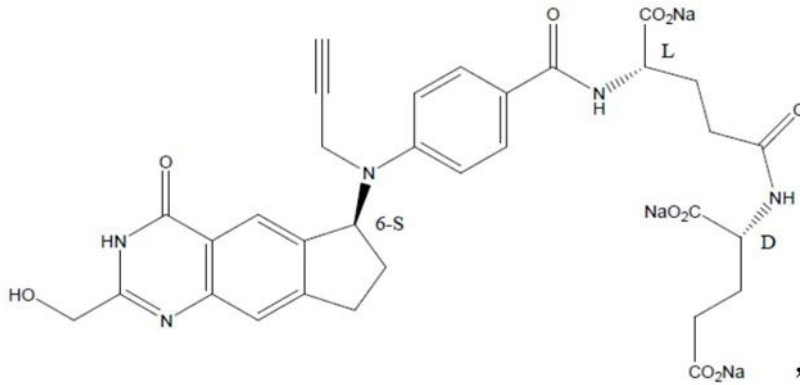
73. 如权利要求53至72中任一项所述使用的化合物,所述化合物的特征在于其为式II的三钠盐。



74. 一种用于治疗癌症的化合物及其药学上可接受的盐或酯,所述化合物选自式I



式II



其中

(i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症；

(ii) 所述治疗是采用实现持续至少72小时的约0.5 $\mu$ M或更高的所述化合物的浓度的剂量。

75. 如权利要求74所述的化合物,其中所述治疗是采用实现持续至少36小时的约0.7 $\mu$ M或更高的所述化合物的浓度的剂量。

76. 如权利要求74所述的化合物,其中所述治疗是采用实现持续至少24小时的约0.9 $\mu$ M或更高的所述化合物的浓度的剂量。

77. 如权利要求74、75或76所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、间皮癌、非小细胞肺癌和源自这些之一的癌症。

78. 如权利要求74、75、76或77所述的用于治疗的化合物,所述化合物的特征在于其选自表达 $\alpha$ -叶酸受体(FR- $\alpha$ )的那些。

79. 如权利要求78所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症表达高于背景非癌组织水平的 $\alpha$ -叶酸受体。

80. 如权利要求74至79中任一项所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是卵巢癌。

81. 如权利要求74至80中任一项所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。

82. 如权利要求80或权利要求81所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是浆液性卵巢癌。

83. 如权利要求82所述的用于治疗的化合物,其特征在于所述癌症是高级浆液性卵巢癌(HGSOC)。

84. 如权利要求74至83中任一项所述的用于治疗的化合物,其特征在于腹膜内(IP)或静脉内(IV)施用所述剂量。

85. 如权利要求74至84中任一项所述使用的化合物,其特征在于所述剂量为3mg/m<sup>2</sup>至30mg/m<sup>2</sup>的化合物/患者体表面积/施用。

86. 如权利要求74至85中任一项所述的化合物,其特征在于所述治疗以间隔10至28天的单独输注的方式施用每个剂量。

87. 如权利要求86所述的化合物,其特征在于所述输注间隔10至21天。

88. 如权利要求87所述的化合物,其特征在于所述输注以约14天的给药间隔施用。

89. 如权利要求88所述的化合物,其特征在于所述治疗是在所有所述输注的过程中采用 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/患者体表面积的累积最大值。

90. 如权利要求89所述的化合物,其特征在于所述最大累积剂量为 $144\text{mg}/\text{m}^2$ 。

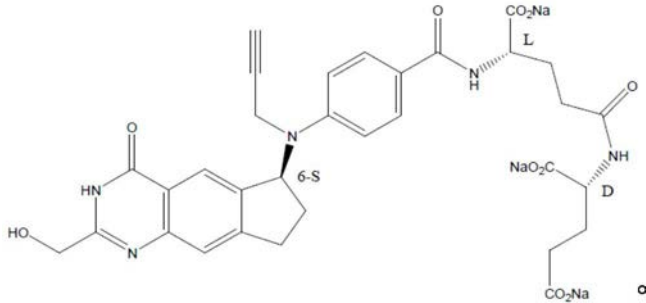
91. 如权利要求74至90中任一项所述的化合物,其特征在于所述治疗采用 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $20\text{mg}/\text{m}^2$ /施用的输注。

92. 如权利要求91所述的化合物,其特征在于所述治疗采用 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $15\text{mg}/\text{m}^2$ /施用的输注。

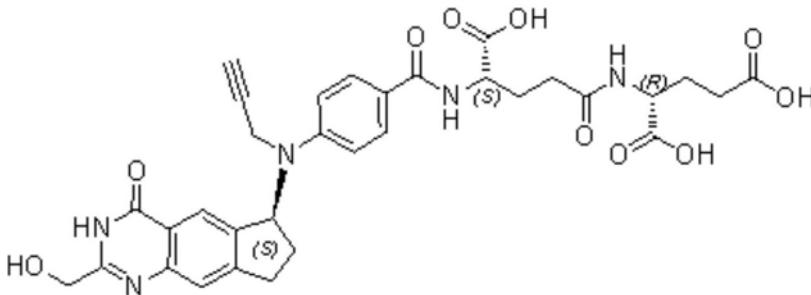
93. 如权利要求90所述的化合物,其特征在于所述治疗采用约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ /施用的输注。

94. 如权利要求74至93中任一项所述的化合物,其特征在于将所述剂量添加到盐水滴剂中。

95. 如权利要求74至94中任一项所述使用的化合物,所述化合物的特征在于其为式II的三钠盐。



96. 一种式(I)的化合物



或其药学上可接受的盐或酯

用于制备用于治疗癌症的药物的用途,其中

(i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症,以及

(ii) 所述治疗采用的剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用。

97. 如权利要求1所述的化合物,其中所述治疗是采用选自以下的组的给药方案

- 在28天的周期内以7天的间隔在第1天、第8天、第15天和第22天施用 $1$ 至 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

- 在28天的周期内以14天的间隔在第1天和第15天施用 $6$ 至 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

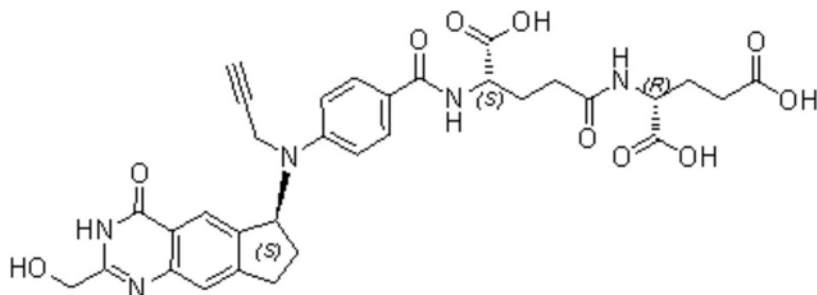
- 在21天的周期内在第1天施用 $10$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

98. 如权利要求97所述的化合物,其中所述给药方案是在28天的周期内以14天的间隔

在第1天和第15天施用10至14mg/m<sup>2</sup>的剂量。

99. 如权利要求97所述的化合物,其中所述给药方案是在21天的周期内在第1天施用的10至14mg/m<sup>2</sup>的剂量。

100. 一种用于治疗癌症的药物组合物,所述药物组合物包含用于治疗癌症的式I化合物



或其药学上可接受的盐或酯,其中

(i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症,以及

(ii) 所述治疗采用的剂量为1mg/m<sup>2</sup>至30mg/m<sup>2</sup>的化合物/患者体表面积/施用。

## 铂类抗药性癌症治疗

[0001] 本发明涉及癌症,更特别地经常显示出对基于铂类的疗法的抗药性或否则基于铂类的疗法难以治疗的癌症的新型治疗。要治疗的特定癌症包括卵巢癌、子宫内膜癌、间皮瘤和非小细胞肺癌(NSCL)以及源自这些的癌症。对于卵巢来源的癌症(诸如上皮性卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌),提供了更特别优选的治疗。

[0002] 最特别地,本发明为携带 $\alpha$ -叶酸受体(FR- $\alpha$ )的此类癌症,特别是显示出高于 $\alpha$ -叶酸受体的背景非癌组织水平的那些癌症,特别是在它们的细胞膜表面上具有那些FR- $\alpha$ 的那些癌症提供了新型的治疗。适用于本发明的治疗的癌症还包括表达FR- $\alpha$ 的乳腺癌和肺癌,特别是三阴性乳腺癌。

[0003] 叶酸受体在许多癌中,特别是在卵巢来源的那些癌中过表达,其中其在90%的病例中高度且均一地过表达;参见Cancer Res. 51, 5329-5338, 1991 (Campbell等, 1991)。此外,高 $\alpha$ -FR表达与侵袭性铂类抗药性疾病和不良预后相关—参见Int. J. Cancer 74, 193-198, 1997和Int. J. Cancer 79, 121-126, 1998 (两者皆属于Toffoli等)。 $\beta$ -亚型在上皮和非上皮来源的肿瘤中广泛表达,其中表达水平通常分别为低/中和高,综述于Critical Rev. Therap. in Drug Carrier Systems 15, 587-627, 1998 (Reddy和Low)中。

[0004] 本发明特别有利地为患有高级浆液性卵巢癌(HGSOC)的患者(诸如在其中对能够延长生命的产品存在远未满足的医疗需求的抢救环境中)提供了治疗。

[0005] 卵巢癌是由卵巢中包含的多种类型的组织产生的一组肿瘤的术语。卵巢癌最常见的类型源于卵巢表面的上皮细胞,并且通常可扩散到腹腔(包括输卵管和腹膜腔)内的任何表面。输卵管癌和原发性腹膜癌是在组织学上等同于上皮性卵巢癌的疾病。卵巢癌分为I期至IV期。晚期卵巢癌属于III和IV期;III期表示为局部晚期并已扩散到骨盆外并进入腹腔的疾病,IV期表示已发生向其它身体器官(诸如肝和肺)的远处转移。

[0006] 上皮性卵巢癌(EOC)是发达国家妇科恶性肿瘤最常见的死亡原因。EOC包括一组异质性肿瘤,包括浆液性(68%)、透明细胞(13%)、子宫内膜样(9%)和粘液性(3%)病理亚型。浆液性卵巢癌进一步分为低级(I型)和高级(II型)浆液性卵巢癌(分别为LGSOC和HGSOC)。大多数死亡可归因于HGSOC,其常见程度是LGSOC的约20倍。

[0007] 可根据对初始铂类化学疗法的反应将卵巢癌如下分类:

[0008] • 铂类敏感型-疾病对基于铂类的疗法有反应,但可能在6个月或更长时间内复发,其可细分为

- o 完全铂类敏感型-疾病对基于铂类的疗法有反应,但可能在12个月或更长时间内复发和

[0009] o 部分铂类敏感型-疾病对基于铂类的疗法有反应,但会在6至12个月内复发;以及

[0010] • 铂类抗药性型-基于铂类的化学疗法完成后6个月内复发的疾病和

[0011] • 铂类难治性型-疾病对基于铂的初始化学疗法无反应。

[0012] 尽管很大百分比的人患有对初始化学疗法有反应的疾病,但其中的55%至75%会在完成治疗后2年内复发。除了这些情形以外,一些患者还不能耐受基于铂的药物的治疗,因此还需要本发明的方案现在提供的对铂的替代选择。

[0013] HGSOC的最初治疗方法通常是手术肿瘤减灭(surgical tumor debulking),然后

进行化学疗法。无宏观残留疾病的最佳减灭是最重要的预后指标。然而,由于HGSOC在早期无症状,因此大多数患者都患有晚期疾病。

[0014] 大多数HGSOC (80%) 最初对铂/紫杉烷疗法反应良好,随后的治疗周期中出现抗药性。然而,从出现之时起,少数HGSOC病例 (20%) 是基于铂的化学疗法难以治疗的,但是尚不清楚这种抗药性的基础。III期和IV期疾病 (本发明治疗的优选目标人群) 复发率很高。

[0015] 在一线手术后,通常对具有最佳减灭的 ( $\leq 1$ cm) III期卵巢癌的患者提供腹膜内 (IP) 化学疗法。目前,尚无用于IP疗法的标准化方案;然而,可使用利用诸如紫杉醇和顺铂等药物的给药方案或卡铂方案。如果患者不能耐受IP递送,则可以给予静脉注射药物,诸如紫杉醇和卡铂或多西他赛加卡铂。

[0016] III和IV期疾病的治疗通常采用化学疗法;治疗的选择取决于先前对含铂化学疗法完全反应以来的时间。尽管脂质体阿霉素是很好的首选,但仍有许多具有相似功效的药物,并且最终的选择取决于个人情况以及患者和医生的偏好。可用的一些药物包括吉西他滨、托泊替康 (Topotecan)、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷和纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇。还可考虑将贝伐珠单抗作为单一剂或与紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星或托泊替康组合使用。

[0017] 制药公司产品线中的其它可能疗法包括PARP抑制剂,诸如利普卓 (Lynparza) (奥拉帕利) 和Rubraca (rucaparib) (限于BRCA突变的两种标记) 和Zejula (尼拉帕尼);以及非BRCA突变的检查点抑制剂,诸如Tecentriq (阿特珠单抗) 和Bavercio (阿维单抗)。然而,许多主要意见领袖表示相信,此类药物需要与更明确地确定的人群一起使用,才能提高总缓解率 (overall response rate)。在T淋巴细胞和肿瘤上发现高水平的PD-1时,也发现可瑞达 (Keytruda) (派姆单抗) 具有一定功效。

[0018] 几种FR- $\alpha$ 靶向药物已投入临床试验。FR- $\alpha$ 靶向单克隆抗体法利珠单抗 (Farletuzumab) 在与紫杉醇和卡铂联合使用的1,100例患者的III期临床中未能改善铂敏感型上皮性卵巢癌患者的无进展生存期 (PFS)。Vintafolide (一种 $\alpha$ 叶酸受体靶向部分与长春碱的缀合物) 已显示与多西紫杉醇联合使用在改善叶酸受体阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的PFS方面获得一定的成功,并已与聚乙二醇化脂质体多柔比星 (PLD) 一起在卵巢癌中进行了试验,但III期试验未能达到PFS的预定标准,因此无法继续进行研究。抗体-药物缀合物 IMGN853 (mirvetuximab soravtansine) 也已结束铂类抗药性上皮性卵巢癌的I期试验,有迹象表明每三周以6mg/kg的剂量在39%的已接受三种或三种以下的既往治疗的PFS为6.7个月的患者中具有增加PFS的潜力。

[0019] 尽管存在这些剂的组合可证明在铂类抗药性背景中是有用的的可能性,但仍需要对铂类抗药性癌症,特别是卵巢癌 (诸如HGSOC) 的治疗,因为其占卵巢死亡最多,并且数十年来总生存率几乎没有提高。而潜在的重磅药物诸如免疫检查点抑制剂已在黑色素瘤和非小细胞肺癌中产生了令人印象深刻的临床反应,这可能是由于异常高的突变负荷所致,相比之下,HGSOC具有中等突变负荷且预期的新抗原数量较少。(Bovtelli等Nat Rev Cancer 2016年6月)。目前的单剂HGSOC疗法的总缓解率 (ORR) 为15-20%,无进展生存期 (PFS) 仅3-4个月。

[0020] 另一类药物包括胸苷酸合酶 (TS) 抑制剂CB3717、ZD1694 (拉替曲塞)、LY231514Alimta (培美曲塞) 和ZD9331 (普来曲塞)。所有这些TS抑制剂在一系列实体瘤中均

具有可证明的临床活性(参见Treatment Reports,1986,70,1335和Beale等,“Tomudex: Clinical Development”in Antifolate Drugs in Cancer Therapy(编辑Jackman), Humana Press,Totowa,New Jersey,USA,第177-181页,1999)。雷替曲塞和ZD9331的副作用主要与肠道和骨髓中的TS抑制相关。

[0021] 雷替曲塞和培美曲塞是“经典”TS抑制剂的实例,其特征如下:还原的叶状载体(RFC)是进入细胞的主要转运蛋白;它们是叶酰聚谷氨酸合酶(FPGS)的优良底物,因此在组织/肿瘤中被广泛地聚谷氨酸化为聚谷氨酸,所述聚谷氨酸是有效的细胞毒性药物种类;并且它们在血浆中的半衰期相当短。由于这些经典抑制剂由于多谷氨酸化作用而从组织中缓慢清除,因此它们通常具有细胞毒性,并且在不经期的短期输注中使用,例如,约15分钟,以高剂量给药。

[0022] 普来曲塞是“非经典”TS抑制剂,因为其未被聚谷氨酸化,并且具有以下特性:RFC是进入细胞的主要转运蛋白;其不是FPGS的底物;TS  $K_i \sim 0.4\text{nM}$ ,即类似于雷替曲塞和培美曲塞的聚谷氨酸盐;其很容易从细胞中排出,因此不能很好地保留在组织/肿瘤中;且血浆半衰期长。

[0023] 培美曲塞已被批准用于非小细胞肺癌和胸膜间皮瘤,但也已被提议作为铂类抗药性卵巢癌的治疗。例如在该适应症中,在21天的周期的第1天给予 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 培美曲塞,并在第8天给予吉西他滨(Clin Transl.Oncol (2009) 11:35-40)以及每21天一次给予 $900\text{mg}/\text{m}^2$ 培美曲塞(J.Clin Oncol 27:2686-2691)。这些试验和其它试验的进一步论述提供于Expert Opin.Investig.Drugs (2012) 21 (4) 和Expert Opin.Investig.Drugs (2013) 22 ((9) 中,其中后者指出推荐的单剂培美曲塞剂量为 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 。本文还指出,当时还没有批准抗叶酸药物(TS抑制剂是种抗叶酸药物)来治疗卵巢癌。

[0024] 这组TS抑制剂化合物的另一个亚组是FR- $\alpha$ 靶向环戊烯并[g]喹啉类,描述于专利申请WO-A-94/11354,WO-A-95/30673和WO-A-03/020748中。为了美国专利权的目的,将US5789417、US5747499、US7250511、US7297701、US7528141、US7705006、US7863284、US8063056、US8486955和US8552016通过引用并入本文。这些文件教导,以在50-25000mg,特别地50-5000mg/平方米患者体表面积( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) (即约 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ ,特别地1-100mg/kg)的范围内的剂量施用这些化合物。可以采用更高的剂量,在使用皮下输注的情况下,剂量范围可以增加至1-1000mg/kg,优选10-250mg/kg,特别是30-150mg/kg。

[0025] 与FR- $\alpha$ 相反,这些抑制剂也可以用于针对表达FR- $\beta$ 的其它细胞,特别是那些与类风湿性关节炎和急性髓细胞性白血病有关的细胞。为此,US8466111教导了在50-25000mg/ $\text{m}^2$ 范围内的剂量,但还列出了5-25000mg/ $\text{m}^2$ ,但声明对于皮下施用,剂量应增加至1-1000mg/kg或0.1-10mg/kg。讨论了以0.1至10mg/kg的局部施用,公开了含有1、10、50和100mg化合物的口服片剂以及1、10和50mg/ml的注射液。

[0026] 使用的更高剂量与雷替曲塞和培美曲塞一致,并且TS抑制化合物的该亚组共享相似的特性,诸如:FR是主要转运蛋白;通过FR摄取比RFC介导的其它抗叶酸药物吸收更慢且更容易饱和;它们不是FPGS的底物;并且TS  $K_i$ 约为1.4nM,类似于雷替雷定和培美曲塞的多谷氨酸盐。但由于该化合物易于从未保留在组织/肿瘤中的细胞中排出,因此教导了高剂量应该是可以忍受的。

[0027] 通常,TS需要抑制至少24小时以诱导抗增殖作用,以及频繁重复(例如每周一次)

的至少2-3天的足够的对药物的细胞内暴露以使TS抑制剂有效。这通过雷替曲塞和培美曲塞的聚谷氨酰胺化来实现,所述聚谷氨酰胺克服了血浆半衰期短和细胞外暴露时间短的问题。例如,通过提供延长的细胞外暴露的异常长的血浆终半衰期来实现对于普来曲塞的长细胞内暴露。

[0028] 对于向人施用这种新类别的FR- $\alpha$ 靶向TS抑制剂的前导化合物,令人惊讶的是发现半衰期异常长。该化合物ONX-0801(以下称BTG945)对 $\alpha$ -叶酸受体(FR- $\alpha$ )具有高亲和力,并通过FR- $\alpha$ 介导的运输进入细胞。其具有经修饰的谷氨酸配体L-glu-y-D-glu二肽,因此不是FPGS的底物。其以叶酸(FA)的70%的亲和力结合 $\alpha$ -FR(The ti等,2003);其以相似的亲和力结合FR- $\beta$ (van der Heijden等,2009),并且除在高浓度下外,其对普遍存在的还原叶酸载体(RFC)的亲和力几乎可以忽略不计(Gibbs等,2005)。已经发现,这导致体外肿瘤细胞增殖的靶向浓度和时间依赖性抑制。

[0029] 一旦进入细胞,BTG945将不可逆地结合胸苷酸合酶的活性部位,这又阻止其在生成胸苷单磷酸酯(dTMP)(同样地被批准的TS抑制剂利用的DNA合成和修复中的关键步骤)中发挥其正常作用。

[0030] BTG945的第一项人I期临床试验(在本文中鉴定为ONX801)于2009年9月30日启动,试验注册号为ISRCCTN79302332,目的是在21天的周期的第1天、第8天和第15天找到可耐受的3小时输注剂量,所述剂量可抑制肿瘤细胞生长。然而,由于45mg/m<sup>2</sup>的预期有效治疗剂量具有毒性(其中发生不可逆的闭塞性细支气管炎伴组织性肺炎(BOOP)并且据信随累积剂量而增加),该试验已于2011年3月30日放弃。由此得出结论,由于该毒性剂量小于教导为优选最小治疗剂量,因此不能以预定剂量和方案使用该药物。

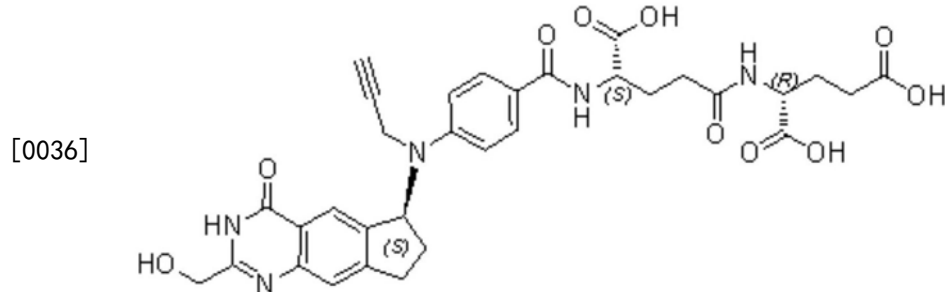
[0031] 鉴于对目标治疗队列的高度未满足的需求,本发明人已经重新评估了可以应用于药物BTG945以使其在临床上有用的给药方案。对未公开的人血浆药物水平的分析表明,低得多的药物剂量是避免毒性所必需的。本发明人和申请人以这些假定的安全但已预测的非治疗剂量启动了新的I期试验EudraCT3941,其中现已发现,在远低于以前认为是必需的水平药物水平下并且在没有进行限制BOOP的治疗的情况下,在人患者中提供了针对铂类抗药性肿瘤,特别是表达FR- $\alpha$ 的肿瘤的出乎意料的功效。使用RECIST标准,该功效已显示为部分反应,并且疾病稳定,可提供无进展生存期,尤其是在高百分比的显示 $\alpha$ -叶酸受体表达的卵巢癌患者中提供了部分反应和/或客观缓解率(objective response rates)(ORR),特别是当这种表达在肿瘤膜上呈现受体时。

[0032] 因此,尽管BTG945针对分离的靶胸腺嘧啶核苷合酶具有与雷替曲塞和培美曲塞相当的Ki(1.2nM对比1.4nM),但在人中具有功效所需的剂量要比先前在表达FR- $\alpha$ 的优选靶标组中预期的剂量低得多,该化合物的功效似乎远远优于对于TS抑制剂类别的其它成员看到的功效。

[0033] 特别令人惊讶和有利的发现是BTG945的副作用特征谱异常有利。除BOOP以外,未见剂量限制作用,并且BOOP本身已被证明是可控的,并且/或者可以通过优化的方案(例如每周2或3次给药)消除。未观察到通常与胸苷合酶抑制剂相关的副作用,诸如中性粒细胞减少症、腹泻和脱发,也未观察到与 $\alpha$ -叶酸受体抗体缀合物相关的副作用,诸如腹泻、视物模糊和恶心。此外,未观察到与细胞毒性化学疗法相关的常规毒性,诸如骨髓毒性、肾毒性和神经毒性。

[0034] 一些试验患者的癌症在下面概述的治疗方案中在低至 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 下显示反应。迄今为止确定的副作用表明,由于毒性不重叠,该方案可作为单一疗法或与本文所述的任何当前采用的疗法结合使用。现在,临床背景中的此类发现提供了对铂类抗药性癌症的治疗,可将其用作单一疗法或与其它可用的治疗方法结合使用,有望在仍有大量未满足需求的患者组中延长PFS。特别是可以将本发明的治疗与一线治疗(诸如紫杉醇或卡铂)联合使用。

[0035] 在第一方面,本发明提供了用于治疗癌症的式I化合物



[0037] 或其药学上可接受的盐或酯,其中

[0038] (i) 所述癌症是特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型的癌症,以及

[0039] (ii) 所述治疗采用的剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用。

[0040] 所述治疗优选地是采用导致 $0.5\mu\text{M}$ 或更高的药物血浆浓度持续至少72小时的给药方案。更优选地,给药方案在给药后立即导致不超过72小时,优选不超过60小时的 $1\mu\text{M}$ 至 $5\mu\text{M}$ 的药物血浆浓度。最优选地,所述给药方案在至少50%的治疗周期中将药物的血浆浓度维持在 $0.1\mu\text{M}$ 至 $2\mu\text{M}$ 。

[0041] 该治疗优选地采用选自以下的给量方案:

[0042] • 在28天的周期内以7天的间隔在第1天、第8天、第15天和第22天施用 $1$ 至 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0043] • 在28天的周期内以14天的间隔在第1天和第15天施用 $6$ 至 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0044] • 在21天的周期内在第1天施用 $10$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0045] 癌症优选是铂难治性或抗药性的癌症。优选地,所述癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、间皮癌、非小细胞肺癌或源自这些之一的癌症。

[0046] 更优选地,所述癌症选自表达 $\alpha$ -叶酸受体(FR- $\alpha$ )的那些癌症,尤其是显示出高于 $\alpha$ -叶酸受体的背景非癌组织水平的那些癌症。最优选地,FR- $\alpha$ 在癌细胞的表面膜上表达。最优选地,癌症是卵巢癌,诸如上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌,但也可以是乳腺癌或肺癌,例如三阴性乳腺癌或非小细胞肺癌。特别优选的待治疗的癌症是浆液性卵巢癌,诸如高级浆液性卵巢癌(HGSOC),诸如在抢救环境中发现的。

[0047] 为了避免疑问,基于铂类药物的疗法包括但不限于顺铂或卡铂药物。

[0048] 虽然采用 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的治疗包括在本发明的范围内,但优选剂量为 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用,更优选的剂量为 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用,仍然更优选的剂量为 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用,最优选为 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 以及特别地约为 $12\text{mg}/\text{m}^2$ ,例如 $11.5\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $12.5\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用。

[0049] 优选地腹膜内 (IP) 或静脉内 (IV) 施用该剂量。IP施用将会降低给药的全身性副作用 (尤其是会影响肺部的那些副作用, 诸如BOOP) 的风险。通常, 静脉内施用所述剂量。

[0050] 在本发明的一个优选实施方案中, 以适当大小的体积, 例如1ml至10ml, 更优选2ml至6ml (含有满足所述 $\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量要求的适当量的化合物), 以注射 (特别是单次注射) 的方式腹膜内 (IP) 施用化合物。典型的此类剂量为2ml、3ml、4ml或5ml的溶液。通常是可在盐水或注射用水中的水溶液。此处的化合物是“原料药”, “药品”是具有适合单次IP施用的适当体积的小瓶。在另一个优选实施方案中, 给予多次IP注射, 每次1ml至10ml, 但更优选2ml至6ml的溶液 (含有适当mg的原料药)。典型的此类剂量为2ml、3ml、4ml或5ml的溶液。每个“药品”都提供单次或多次IP注射, 药品是装有药物的小瓶, 例如是玻璃瓶, 例如透明玻璃瓶, 带有塞子, 并进行适当固定以将塞子保持在适当的位置, 诸如铝压接密封件。

[0051] 在另一个优选实施方案中, 通过将由制药公司供应商提供的小瓶的内含物注射到无菌盐水袋中作为盐水滴剂的一部分来方便地施用化合物。通常, “药品”是以三钠盐形式 (优选为固体形式的二水合物) 存在的原料药BTG945的无菌水溶液。药品包含在例如1型透明玻璃小瓶 (带有塞子和铝压接密封件) 中。每个小瓶的标记强度包括例如含有适当mg的药物t物质的2-mL溶液。方便地, BTG945三钠盐药品中唯一的赋形剂可以是无菌注射用水。当然可以提供药物组合物中常规的其它组分。

[0052] 通常将药品小瓶保存在低温下, 使用前将其解冻, 然后使用无菌注射器从1个或多个带塞小瓶中取出所需的等分试样。然后将该等分试样直接添加到输液袋中, 以进一步稀释在250mL的0.9%无菌生理盐水 (USP) 中以用于注射 (无论是IP还是IV)。一旦稀释到输液袋中, 优选地应当在24小时内在环境温度下将制备的溶液向患者施用。施用前, 应将小瓶和袋子避光。

[0053] 在用于IP输注的一个优选实施方案中, 将等分试样直接添加到输液袋中, 以在10ml、15ml、25ml或50ml的0.9%无菌盐水 (USP) 中进一步稀释以用于IP注射或输注。一旦稀释, 就将如前所述处理这些袋子。

[0054] 更特别地, 本发明通过输注 (特别地静脉内输注 (IV)) 或以单次或多次注射的形式注射所述计算的剂量来进行治疗, 以10至28天, 更优选10至21天, 最优选约14天或21天的给药间隔进行所述输注或注射。更优选地, 当IV施用时, 本发明以在所有输注的过程中 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积累积最大值进行治疗。更优选地, 该限制也适用于IP剂量给药。更优选最大累积剂量为 $144\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0055] 根据本发明的治疗优选以在21或28天的周期中以间隔14或21天的输注 (最优选地28天的周期, 每个周期两次输注, 第1天一次, 第15天一次) 提供化合物。优选重复这些周期, 直到达到最大累积剂量。输注优选在0.5至3小时内进行。由于使用低至 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 的治疗可以是有效的, 因此将认识到1小时的输注速率将是足够的。因此, 可以在0.5至1小时, 1小时以上但少于3小时内进行输注。

[0056] 每次施用 (例如输注) 的更优选剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $20\text{mg}/\text{m}^2$ , 优选 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $20\text{mg}/\text{m}^2$ , 更优选 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $18\text{mg}/\text{m}^2$ , 仍然更优选 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $16\text{mg}/\text{m}^2$ , 例如 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 。最优选剂量为约 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 。在于28天的周期中每14天一次给予 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的情况下, 可以看出, 在不到6个月的时间内即可达到最大累积推荐剂量。其它优选剂量是在21天的周期中每21天一次给予的 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量。如果主治临床医生正在监测不可逆转的BOOP

或类似的副作用,则可考虑进一步给药。当患者表现出B00P体征时,例如,如果CT扫描显示有炎症性细胞渗出液(AICE)积聚,则应减少药物化合物的剂量。也可谨慎地在短时间内(例如,2或4周)停止给药,然后以较低的优选剂量重新开始。已在放射扫描中观察到ACIE,并且发现该病患停止了发展或通过停止 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的给药2周,然后以 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 重新开始直至达到 $144\text{mg}/\text{m}^2$ 的最大累积剂量,该病患得以减轻。

[0057] 在特别优选的实施方案中,所施用的优选剂量实现持续至少72小时的约 $0.5\mu\text{M}$ 或更大的化合物血液浓度,优选地实现持续至少36小时的小于 $2.0\mu\text{M}$ 和更优选地实现持续36小时的约 $0.7\mu\text{M}$ 或或更大的化合物血液浓度,或甚至更优选地实现持续至少24小时的约 $0.9\mu\text{M}$ 或更大的化合物血液浓度,小于约 $1.5\mu\text{M}$ 的化合物血液浓度也是更优选的。对于IV施用,该水平是特别优选的。优选地,药物的血浆水平保持高于 $1\mu\text{M}$ 不超过72小时。最优选地,所述给药方案在至少50%的治疗周期内将药物的血浆浓度维持在 $0.1\mu\text{M}$ 至 $2\mu\text{M}$ 。最优选地,在50%的所述周期中为 $0.1$ 至 $1\mu\text{M}$ 。

[0058] 用于本发明的治疗的合适癌症的一个特别优选的队列是患有新诊断的组织学证实的高风险晚期(FIGO III-IV期)BRCA突变的高级浆液性或高级子宫内膜样卵巢癌、原发性腹膜癌和/或输卵管癌的女性患者的那些队列。

[0059] III期患者优选地曾尝试过最佳减灭手术(前期或间歇减灭)。IV期患者优选地曾接受过活组织检查和/或前期或间歇性减灭手术。

[0060] 特别优选的是已经完成一线铂(例如卡铂或顺铂)疗法(静脉或腹膜内)的患者的癌症。

[0061] 通过本疗法最有效地治疗的是表达 $\alpha$ -叶酸受体的癌症,特别是在至少25%的癌细胞的膜和/或细胞质中表达 $\alpha$ -叶酸受体的那些癌症。更有效地治疗的是在至少50%的癌细胞上或其中表达 $\alpha$ -叶酸受体的癌症,最有效治疗的是在至少75%的癌细胞上或其中表达 $\alpha$ -叶酸受体的那些癌症。此类水平可通过使用与本领域已知的显示剂连接的 $\alpha$ -叶酸特异性抗体通过对活检组织的组织学研究来测定。为了获得最大功效,癌症是在细胞膜上表达FR- $\alpha$ 的那些癌症。

[0062] Kurosaki等(2016) Int. J. Cancer:138,1994-2002VC 2015 UICC中描述了评估膜上和细胞质中的 $\alpha$ -叶酸受体表达的方法的实例,其中使用特异性抗体NCL-L-FR $\alpha$ (克隆BN3.2;Leica Biosystems,UK)对总共164个EOC(包括边缘性恶性肿瘤)进行了FFPE(福尔马林固定石蜡包埋的)标本上的所述肿瘤FR- $\alpha$ 表达的研究。根据生产商的说明(Ventana Medical Systems,Tucson,AZ),使用BenchMark XT自动玻片染色仪和iView DAB检测试剂盒对全切片载玻片进行免疫组织化学染色。将切片脱蜡,水合并用细胞条件化溶液1(Cell Conditioning Solution 1)(Ventana Medical Systems)进行抗原修复,然后用小鼠单克隆抗FRA抗体(1:40的稀释液)孵育30分钟。阳性染色被定义为在肿瘤细胞中存在膜染色或膜及细胞质染色。载玻片被评分为:<1%阳性肿瘤细胞染色为阴性,1-25%阳性肿瘤细胞染色为弱阳性(11),25-75%染色为中等阳性(21),以及大于75%染色为强阳性(31)。Fr- $\alpha$ 染色的评分由两名独立的观察者以盲法方式估。通过双头显微镜联合检查可以解决任何差异。

[0063] 使用针对血液中的 $\alpha$ -叶酸受体的本发明的测定法的用于非侵袭性确定患者对治疗的适应性的替代方法。此类测定法描述于例如Basal等(2009) PLoS ONE 4(7):

e6292.Doi:10.1371/journal.pone.0006292中,至少对于卵巢癌如此。在膜上发现 $\alpha$ -叶酸受体的地方,其可以落入循环的生理液(诸如血清)中。在卵巢癌的情况下,研究小组发现卵巢癌患者的循环 $\alpha$ -叶酸受体(FR $\alpha$ )水平升高。即使在癌症处于早期阶段,情况也是如此。

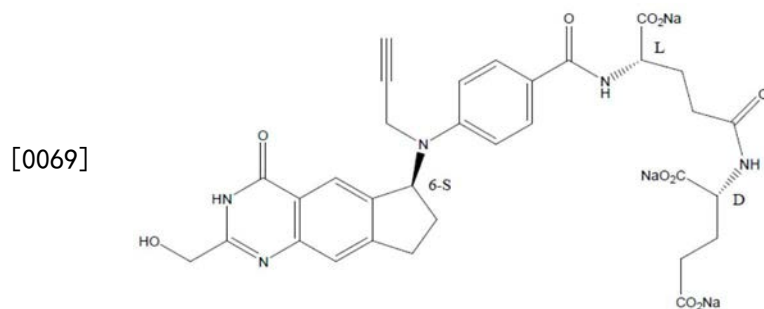
[0064] Kurosaki等(2016) Int. J. Cancer:138,1994-2002进一步证实血清 $\alpha$ -叶酸受体水平可用于诊断上皮起源的卵巢癌,并将高血清FR- $\alpha$ 与较短的PFS发生关联。

[0065] 除了上述指定的卵巢组织来源的癌症以外,适合通过本发明的方法和方案治疗的过表达FR- $\alpha$ 的癌症还包括子宫癌、间皮癌、肾癌、胃癌、肺癌、结肠癌、脉络丛和脑癌。在非粘液性卵巢癌中检测到最高水平的过表达(Toffoli等,1998),其中>90%的患者的肿瘤表现出FR- $\alpha$ 的过度表达,但在乳头状浆液性子宫内膜癌(Allard等,2007)、肾细胞癌和NSCLC(Parker等,2005)中也显示出高水平的表达。另外,乳腺癌、原发性CNS、结肠癌和胃癌显示出不同程度的表达(Low和Kularatne,2009)。

肿瘤类型	过表达FR- $\alpha$ 的肿瘤的百分比
卵巢癌	92%
子宫癌	91%
间皮癌	70%
肾癌	50%
胃癌	38%
肺癌	33%
结肠癌	22%
脉络丛癌	80% (室管膜癌)
脑癌	80% (转移灶)

[0067] 表1:所选肿瘤中的 $\alpha$ -叶酸受体表达(Weitman 1994;Garin-Chesa 1993;Buono 2001)

[0068] 用于本发明的化合物具有IUPAC命名法N-{N-{4-[N-((6S)-2-羟基甲基-4-氧代-3,4,7,8-四氢-6H-环戊烯并[g]喹啉-6-基)-N-(丙-2-炔基)氨基]苯甲酰基}-L- $\gamma$ -谷氨酰基}-D-谷氨酸或为其盐,并且在本文中称为BTG945,其中其三钠盐具有通式II



[0070] 替代命名是D-谷氨酸,N-[4-[2-丙炔-1-基-[ (6S)-4,6,7,8-四氢-2-(羟基甲基)-4-氧代-3H-环戊烯并[g]喹啉-6-基]氨基]苯甲酰基]-L- $\gamma$ -谷氨酰基-,钠盐。

[0071] 还已知(6RS)外消旋物是包含所述活性(6S)的活性形式。将认识到,如果它们使用外消旋体,则剂量可能需要处于所述范围的上限,因为其仅包含50%的(6S)形式。

[0072] 当化合物以酯形式提供时,其可以是与一个或多个羧酸根部分缀合的简单醇,否则其将为上式中的钠键联的位置。出于调节目的,所得烷基酯可以是与母体化合物等同的

那些烷基酯中的任一种。用于本发明的治疗的合适的药学上可接受的环戊烯并[g]喹唑啉的酯形式是例如与具有至多6个碳原子的脂族醇的酯,例如甲酯、乙酯或叔丁酯。由于存在三个羧基,因此盐或酯可以是单-酸-二-盐或单-酸-二-酯,也可使用二-酸-单-盐或二-酸-单-酯,甚至三-盐或三-酯。

[0073] 用于本发明治疗的化合物的合适的药学上可接受的盐形式是例如与无机或有机酸例如盐酸、氢溴酸、三氟乙酸或马来酸的酸加成盐;或碱金属(例如钠)盐、碱土金属(例如钙)盐或铵(例如四(2-羟基乙基)铵)盐。最优选的是三钠盐。

[0074] 本发明的治疗中描述的环戊烯并[g]喹唑啉或盐据信由于其抑制酶胸苷酸合酶的能力而至少部分地用作抗癌剂。

[0075] 环戊烯并[g]喹唑啉或盐组合物可呈适合口服使用的形式,例如片剂、胶囊剂、水性或油性溶液、悬浮液或乳液;适合局部使用的形式,例如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液或悬浮液;适合鼻用的形式,例如鼻烟剂、鼻喷雾剂或滴鼻剂;适用于阴道或直肠使用的形式,例如栓剂;适于通过吸入给药的形式,例如精细粉末诸如干粉、微晶形式或液体气雾剂;适合舌下或口腔使用的形式,例如片剂或胶囊剂;或适合于肠胃外使用(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注使用)的形式,例如无菌水溶液或油性溶液、乳剂或悬乳液。通常,可使用常规赋形剂以常规方式制备以上组合物。

[0076] 化合物的优选形式是用于肠胃外施用。特别优选的是用于输注的化合物,其中优选地将该化合物与盐水或注射用水一起配制。或者,其以易于与所述水或盐水混合的固体形式提供。例如,三钠盐的二水合物。

[0077] 所述组合物除了本发明中使用的环戊烯并[g]喹唑啉以外还可包含一种或多种其它抗癌物质或姑息物质,所述抗癌物质或姑息物质选自例如其它抗代谢物、DNA相互作用剂、免疫肿瘤剂、肿瘤血管抑制剂或信号转导抑制剂或肿瘤中失调途径的其它抑制剂。

[0078] 然而,本领域技术人员将认识到,更常规地,分开施用此类组合,但在时间上与对施用部位的治疗访视相协调。

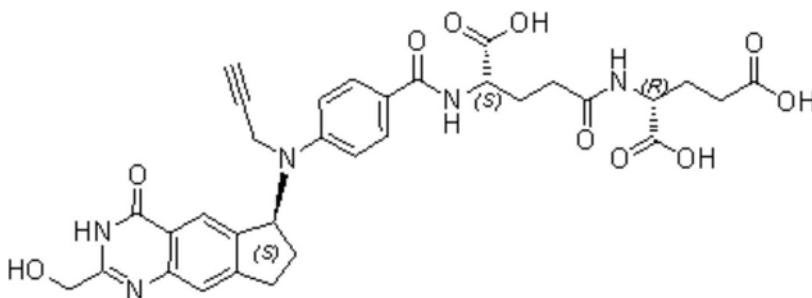
[0079] 优选与本发明的第一方面的用于治疗癌症的化合物一起采用的特定方案是利用一种或多种其它抗癌剂,所述抗癌剂选自顺铂、卡铂、多柔比星、贝伐珠单抗吉西他滨、托泊替康、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷和纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇、利普卓(奥拉帕利)、Rubraca (rucaparib)、Ze jula (尼拉帕尼)、Tecentriq (阿特珠单抗)、Bavercio (阿维单抗)

[0080] 多种组合还可包括贝伐珠单抗与紫杉醇、聚乙二醇化脂质体阿霉素或托泊替康的组合。在下面的实例中举例说明组合的其它此类实例。

[0081] 特别有利的是,本发明的第一方面采用的这些组合药物的剂量低于目前处方的剂量。特别是因为发现对BTG945的抗药性与对这些其它药物的抗药性没有交叉性,并且对靶癌细胞的预期毒性作用经常是累积性的。因此,除了本文实施例中提供的示例性给药方案以外,还可以采用较低剂量或较低剂量频率的其它药物。

[0082] 在第二方面,本发明提供了用于治疗患有癌症的患者的方法,所述癌症的特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型,并且其中所述治疗采用剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用式I化合物

[0083]



[0084] 或其药学上可接受的盐或酯用于治疗癌症。

[0085] 待治疗的癌症是如上针对本发明的第一方面所描述的。所述方法优选通过腹膜内 (IP) 或静脉内 (IV) 施用化合物、盐或酯来治疗。

[0086] 所述治疗优选地是采用导致  $0.5\mu\text{M}$  或更高的药物血浆浓度持续至少 72 小时的给药方案。更优选地,所述给药方案在给药后立即导致持续不超过 72 小时,优选不超过 60 小时的  $1\mu\text{M}$  至  $5\mu\text{M}$  的药物血浆浓度。最优选地,所述给药方案在至少 50% 的治疗周期中将药物的血浆浓度维持在  $0.1\mu\text{M}$  至  $2\mu\text{M}$ 。

[0087] 该治疗优选地采用选自以下的给量方案:

[0088] • 在 28 天的周期内以 7 天的间隔在第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天施用  $1$  至  $10\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量。

[0089] • 在 28 天的周期内以 14 天的间隔在第 1 天和第 15 天施用  $6$  至  $14\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量。

[0090] • 在 21 天的周期内在第 1 天施用  $10$  至  $30\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量。

[0091] 虽然采用  $1\text{mg}/\text{m}^2$  至  $30\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量的治疗包括在本发明的范围内,但优选剂量为  $3\text{mg}/\text{m}^2$  至  $30\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用,更优选的剂量为  $5\text{mg}/\text{m}^2$  至  $20\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用,仍然更优选的剂量为  $6\text{mg}/\text{m}^2$  至  $18\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用,仍然更优选的剂量为  $8\text{mg}/\text{m}^2$  至  $15\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用,最优选为  $10\text{mg}/\text{m}^2$  至  $15\text{mg}/\text{m}^2$  以及特别地约为  $12\text{mg}/\text{m}^2$ ,例如  $11.5\text{mg}/\text{m}^2$  至  $12.5\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积/施用。

[0092] 更优选地和特别地,所述方法通过间隔 10 至 28 天,更优选间隔 10 至 21 天,最优选以约 14 天或 21 天的给药间隔输注剂量来进行治疗。更优选地,当 IV 施用时,本发明在考虑了所有输注的情况下以  $150\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物/患者体表面积的累积最大值来进行治疗。更优选地,该限制也适用于 IP 剂量给药。更优选最大累积剂量为  $144\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0093] 根据本发明的方法优选以在 21 或 28 天的周期中以间隔 14 或 21 天,最优选 28 天的输注形式提供化合物。优选重复这些周期,直到达到最大累积剂量。输注优选在 0.5 至 3 小时内进行。可以在 0.5 至 1 小时内,1 小时以上或 1 小时至 3 小时以内进行输注。由于使用低至  $1\text{mg}/\text{m}^2$  或  $3\text{mg}/\text{m}^2$  的治疗可以是有效的,因此将认识到 1 小时的输注速率将是足够的。

[0094] 每次输注的更优选剂量为  $1\text{mg}/\text{m}^2$  至  $20\text{mg}/\text{m}^2$ ,更优选地  $10\text{mg}/\text{m}^2$  至  $15\text{mg}/\text{m}^2$ 。最优选剂量为约  $12\text{mg}/\text{m}^2$ 。在于 28 天的周期中每 14 天一次给予  $12\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量的情况下,可以看出,在不到 6 个月的时间内即可达到最大累积推荐剂量。这由 12 次  $12\text{mg}/\text{m}^2$  的化合物的输注 (提供  $144\text{mg}/\text{m}^2$  的累积总量) 组成。其它优选给药时间表是在 21 天的周期中每 21 天一次给予  $12\text{mg}/\text{m}^2$  剂量。如果主治临床医生正在监测不可逆转的 BOOP 或类似的副作用,则优选地可考虑进一步给药。

[0095] 本发明的第二方面的方法还提供了用式I化合物与治疗有效量的一种或多种其它抗癌剂联合的治疗。

[0096] 在该联合疗法中使用的一种或多种其它抗癌剂优选选自顺铂、卡铂、多柔比星、贝伐珠单抗吉西他滨、托泊替康、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷、纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇、利普卓(奥拉帕利)、Rubraca (rucaparib)、Zejula (尼拉帕尼)、Tecentriq (阿特殊单抗)、Bavercio (阿维单抗) 和可瑞达(派姆单抗)

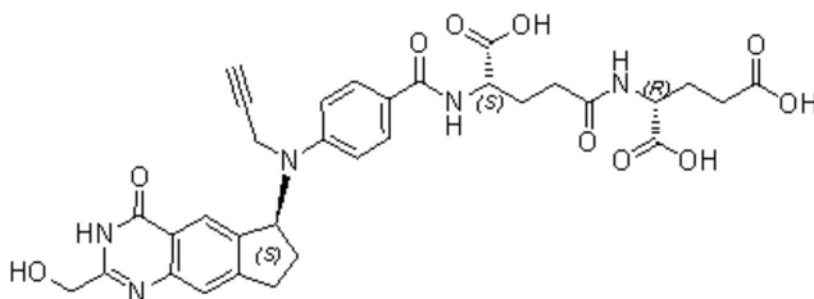
[0097] 多种组合还可包括贝伐珠单抗与紫杉醇、聚乙二醇化脂质体阿霉素或托泊替康的组合。在下面的实例中举例说明组合的其它此类实例。

[0098] 优选的组合是采用紫杉醇或卡铂或两者。

[0099] 鉴于在失败的试验中在肺中观察到的副作用的性质, 本发明人还设想本发明的给药方案还可加入类固醇的施用以减轻肺的炎症。

[0100] 在第三方面, 本发明提供了用于治疗患有癌症的患者的方法, 所述癌症的特征在于是倾向于或变得对基于铂类药物的疗法具有难治性或抗药性的类型, 并且其中所述治疗采用剂量为 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的化合物/患者体表面积/施用式I化合物

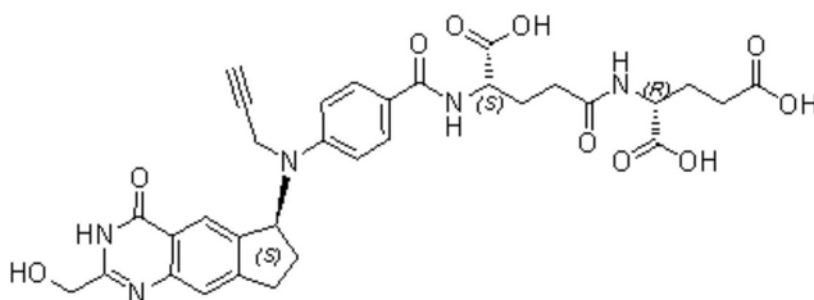
[0101]



[0102] 或其药学上可接受的盐或酯与抗炎性皮质类固醇的联合施用。优选皮质类固醇选自自由以下组成的组: 泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松以及泼尼松龙和氢化可的松。

[0103] 在第四方面, 本发明提供了式I化合物的新型剂形,

[0104]



[0105] 所述剂型包含含有所述化合物或其药学上可接受的盐或酯的单一剂量单位, 其特征在于所述化合物在所述剂量单位中的量为 $0.5\text{mg}$ 至 $40\text{mg}$ 。

[0106] 更优选地, 本发明的剂量单位包含 $1\text{mg}$ 至 $30\text{mg}$ 的式I化合物或其盐或酯。还更优选地, 所述剂量单位包含 $5\text{mg}$ 至 $26\text{mg}$ 的式I化合物。最优选地, 所述剂量单位包含 $10\text{mg}$ 至 $24\text{mg}$ 的式I化合物或盐或酯。

[0107] 优选剂型将是呈无菌固体或诸如注射用水或盐水等介质中的水溶液形式的式I化合物或其盐或酯, 更优选钠盐的容器。无菌固体优选是BTG945或其不含其它物质的盐或酯。这样的容器应能使其中包含的或当提供固体形式时向其中添加的液体能够以适合患者体表面积的量吸入注射器中, 以转移 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 的所需剂量。

[0108] 优选地,在小瓶中以水溶液形式提供剂量。这样的剂型或制剂将优选地是包含1ml至30ml,更优选1ml至20ml,仍然更优选1ml至10ml,最优选2ml至6ml的用于治疗的化合物的水溶液的小瓶。或者,该剂量以化合物的固体形式提供,无需液体即可用于治疗。因此,本发明的优选小瓶将在1ml至30ml的水溶液中包含0.5mg至40mg的化合物,仍然更优选地在1ml至20ml的水溶液中包含5mg至26mg的化合物,最优选地在1ml至10ml的水溶液中包含选10mg至24mg的化合物,例如在2ml至6ml的水溶液中包含约6mg或12mg的化合物。

[0109] 本领域技术人员将认识到,药物是昂贵的商品,并且期望不浪费给定治疗不需要的化合物。由于BTG945在目前教导的剂量以上可能有毒,因此超出需要在临床环境中提供的剂量是不合适的。因此,每患者表面积的首选剂量为 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 并且发达国家的患者通常具有 $1\text{m}^2$ 至 $2.5\text{m}^2$ 的表面积,BMI异常高的患者通常上限为 $2\text{m}^2$ ,可以看出,无论是干燥的固体还是溶液形式,新型的首选可用小瓶含量将为6mg至24mg药物化合物,更优选10mg至24mg药物化合物。因此,将药物含量为6mg、8mg、10mg、12mg、14mg、16mg、18mg、20mg和24mg的小瓶公开为本发明的新型实施方案。特别是其中药物呈干燥的BTG945盐和/或其脱水物,或其在注射用水或盐水中的简单溶液形式的那些药物。

[0110] 可以如上述专利申请中所述或如最近的专利US8809526 (Onyx) 和专利申请US2013/0345423 (Onyx) 所述合成用于本发明的治疗的化合物。

## 附图说明

[0111] 图1至图5显示在人中利用本发明的治疗进行试验的临床结果。

[0112] 图1:显示在实施例1的试验的剂量递增阶段中使用RECIST标准在患者中产生的肿瘤的百分比变化,每周时间表由星号指示,而表达 $\alpha$ -叶酸的肿瘤由叉号指示。

[0113] 图2:显示如在实施例1的试验的递增升阶段中通过CA125水平测量的肿瘤的百分比变化。数字代表剂量 $\text{mg}/\text{m}^2$ ,字母表示每周一次(w)或每两周一次(f),并用叉号表示表达 $\alpha$ -叶酸的肿瘤。

[0114] 图3:显示在实施例1的试验的扩展阶段中使用RECIST标准在患者中产生的肿瘤的变化百分比,所述试验在28天的周期中每14天一次使用 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。用叉号表示表达 $\alpha$ -叶酸的肿瘤。

[0115] 图4:显示如在实施例1的试验的扩展阶段中使用CA125水平在患者中测量的肿瘤的变化百分比,所述试验在28天的周期中每14天一次使用 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。用叉号表示表达 $\alpha$ -叶酸的肿瘤。

[0116] 图5:显示在选择扩展剂量之前,在试验的递增级阶段中在不同的剂量方案下患者的相对于时间(小时)的化合物ONX-0801/BTG 945的平均血液浓度( $\mu\text{M}$ )。

## 实施例.

[0117] 现在将通过以下非限制性实施例举例说明本发明。本领域技术人员根据这实施例将想到另外的实施方案。

[0118] 待使用以下示例方案治疗的优选靶标癌症将存在于患有以下疾病的患者中:

[0119] • 经组织学证实的上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。

[0120] • 铂类抗药性/难治性疾病,分别定义为施用最后一剂铂类疗法后180天内的疾病

进展(抗药性),或虽然接受最近的基于铂类的疗法但无反应或疾病进展(难治性)。

[0121] • 接受了多达3种针对铂类敏感型疾病的化学疗法,最近一次含铂,并且没有针对铂类抗药性疾病的先前疗法

[0122] 实施例1:利用1mg/m<sup>2</sup>至12mg/m<sup>2</sup> BTG 945(式II化合物的三钠盐形式)作为单一疗法治疗患者

[0123] 方法:使用了3+3剂量递增设计,并探讨了两个IV时间表。时间表A,每周一次给药(QW),时间表B,每2周一次给药(Q2W)。在两个时间表中,周期由4周组成,并在6个周期后停止治疗。启动了评估过表达FR- $\alpha$ 的高级浆液性卵巢癌(HGSOC)患者的临床活动的扩展队列。

[0124] 结果:按照时间表A和B对21位患者的每一个进行了治疗,所述时间表A和B分别采用范围为1-6mg/m<sup>2</sup>和2-12mg/m<sup>2</sup>的剂量。对于时间表A的剂量限制性毒性为G3蜂窝织炎;对于时间表B未见剂量限制性毒性。最常见的毒性是疲劳15/42(36%)、恶心9/42(21%)和消化不良5/42(12%)。在时间表A中,剂量为4mg/m<sup>2</sup>,2名患者分别第5周期和第6周期在肺功能测试中出现了疑似药物相关变化(Dlco下降>15%)。在时间表B中治疗的患者中未发现疑似与药物相关的Dlco下降的病例。两个队列中均未见3-4级腹泻、粘膜炎或中性粒细胞减少症。12mg/m<sup>2</sup>下的C<sub>max</sub>、AUC和半衰期分别为4952ng/mL、85170h\*ng/mL和26h。临床前PK-PD建模旨在达到0.05-1 $\mu$ M的浓度,并且在4mg/m<sup>2</sup>及以上的剂量下实现了持续48小时的该0.05-1 $\mu$ M的浓度。

[0125] 在高于6mg/m<sup>2</sup>的剂量下,实现了持续72小时的高于0.5 $\mu$ M的浓度。使用FLT PET成像观察到胸苷酸合酶抑制的证据。参见Cancer Res 68.3827-3834.2008(Pillai等)。

[0126] 基于安全性和PK,BTG945(当时为ONX801)的II期推荐剂量(RP2D)为12mg/m<sup>2</sup> Q2W,并开始HGSOC患者的扩展。5例HGSOC患者在剂量递增队列中有部分缓解(PR)。在HGSOC患者的扩展队列中,截至本申请提交日期,有5/11患者具有PR。已对扩展队列中8/11位患者的档案样本进行了分析。在使用BTG945治疗后,分别有4/4AFR+ve具有PR和4/4AFR-ve患者没有PR。RECIST和CA125缓解示于图1至图4中。

[0127] 结论:BTG945的RP2D为12mg/m<sup>2</sup> Q2W。在RP2D下,多位具有过表达AFR的HGSOC的患者发生了PR,因此有必要进行进一步的随机生物标志物预先指定的II期临床试验。

[0128] 实施例2:利用BTG945和其它抗癌疗法的联合疗法

[0129] 在28天的周期的第1天和第15天,在注射用盐水中以12mg/m<sup>2</sup>IV施用BTG945 1小时,进行最多6个周期。如下与该治疗配合施用以下示例性治疗方案中的一种或多种:

[0130] 实施例2.1以40-50mg/m<sup>2</sup> IV施用脂质体多柔比星30分钟;每21天一个周期

[0131] 实施例2.2在第1天和第8天以1000mg/m<sup>2</sup> IV施用吉西他滨30分钟;每21天一个周期

[0132] 实施例2.3在第1-5天以1.25-1.5mg/m<sup>2</sup> IV施用托泊替康30分钟;每21天一个周期

[0133] 实施例2.4每周一次以80mg/m<sup>2</sup> IV施用紫杉醇1小时

[0134] 实施例2.5每21天以75-100mg/m<sup>2</sup> IV施用多西他赛1小时

[0135] 实施例2.6每28天以50mg/m<sup>2</sup>/天P0施用依托泊苷,持续21天

[0136] 实施例2.7每28天,每周一次(第1天、第8天和第15天)以100mg/m<sup>2</sup> IV给予纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇30分钟

[0137] 实施例2.8在任何种的化学疗法中每3周以200mg iv施用可瑞达和945

[0138] 实施例3:用于铂敏感型癌症的利用BTG945和其它抗癌疗法的联合疗法

[0139] 在28天的周期的第1天和第15天,在注射用盐水中以 $12\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用BTG945 1小时,进行最多6个周期。如下与该治疗配合施用以下示例性治疗方案中的一种或多种:

[0140] 实施例3.1第1天以 $135\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用紫杉醇24小时加上第2天以 $100\text{mg}/\text{m}^2$  IP施用顺铂(可将剂量降至 $75\text{mg}/\text{m}^2$ )加上第8天以 $60\text{mg}/\text{m}^2$  IP施用紫杉醇,持续6个或更多个周期,只要疾病有反应即可。第2天,可将顺铂剂量降低至 $75\text{mg}/\text{m}^2$  IP;一些临床医生以 $135\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用紫杉醇3小时,然后以 $75\text{mg}/\text{m}^2$  IP施用顺铂,两种施用均都在第1天并基于门诊。

[0141] 实施例3.2卡铂治疗。用于卵巢癌治疗的卡铂AUC的正常范围为5至7.5;已接受过广泛的既往化学疗法或放射疗法的患者应从AUC<5开始

[0142] 实施例4:用于其中患者不能耐受IP施用的铂敏感型癌症的利用BTG945和其它抗癌疗法的联合疗法

[0143] 在28天的周期的第1天和第15天,在注射用盐水中以 $12\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用BTG945 1小时,进行最多6个周期。如下与该治疗配合施用以下示例性治疗方案中的一种或多种:

[0144] 实施例4.1第1天以 $175\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用紫杉醇3小时加上IV施用顺铂AUC 7.5 1小时;每21天一个周期,进行6个周期,或者

[0145] 实施例4.2第1天以 $75\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用多西他赛1小时加上IV施用顺铂AUC 5 1小时;每21天一个周期,进行6个周期。

[0146] 实施例5:用于铂敏感型III期和IV期铂敏感型复发癌症的利用BTG945和其它抗癌疗法的联合疗法

[0147] 铂敏感型复发:如果从对含铂化学疗法的最初或随后的完全临床缓解开始,复发>6个月,则应与以下IV含铂联合方案之一一起在28天的周期(最长达6个周期)的第1天和第15天在1小时内注射用盐水中IV施用 $12\text{mg}/\text{m}^2$  BTG945来治疗患者。选择取决于多种因素,诸如如先前存在的合并症、先前的毒性以及医师和患者的偏爱。方案如下:

[0148] 实施例5.1顺铂AUC 5 IV推入加上以 $30\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用脂质体多柔比星30分钟;每28天一个周期,进行6个周期

[0149] 实施例5.2以 $175\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用紫杉醇3小时加上IV施用卡铂AUC 5 (Calvert) 1小时;每21天一个周期,进行6个周期

[0150] 实施例5.3每周一次,第1天、第8天和第15天以 $80\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用紫杉醇1小时加上第1天IV施用卡铂AUC 6 1小时;每21天一个周期,进行6个周期

[0151] 实施例5.4以 $75\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用多西他赛1小时加上IV施用卡铂AUC 5 1小时;每21天一个周期,进行6个周期

[0152] 实施例5.5第1天和第8天以 $1000\text{mg}/\text{m}^2$  IV施用吉西他滨30分钟加上第1天IV施用卡铂AUC 4 1小时;每21天一个周期,进行6个周期

[0153] 实施例6:用于铂敏感型III期和IV期铂敏感型复发癌症的利用BTG945和其它抗癌疗法的联合疗法

[0154] 可以考虑将贝伐珠单抗单独使用或与卡铂/吉西他滨联用,但该剂的使用仍存在争议。铂敏感型复发:如果从对含铂化学疗法的最初或随后的完全临床缓解开始,复发>6个月,则应与以下IV含铂联合方案之一一起在28天的周期(最长达6个周期)的第1天和第15天在1小时内注射用盐水中IV施用 $12\text{mg}/\text{m}^2$  BTG945来治疗患者。

[0155] 实施例6.1以15mg/kg IV施用贝伐珠单抗(最初持续90分钟,然后持续60分钟,最后持续30分钟用于随后输注);每21天一个周期直至疾病进展,与既往铂类反应无关

[0156] 实施例6.2第1天和第8天以1000mg/m<sup>2</sup> IV施用吉西他滨30分钟加上第1天卡铂AUC 4IV推入;每21天一个周期,进行6-10个周期,加上在吉西他滨和卡铂之前,第1天以15mg/kg IV施用贝伐珠单抗,并继续直至疾病进展或出现无法接受的毒性

[0157] 实施例6.3每14天以10mg/kg IV施用贝伐珠单抗,并联合以下IV化疗法方案之一:紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星或托泊替康(每周一次给予托泊替康)

[0158] 实施例6.4每21天以15mg/kg IV施用贝伐珠单抗并联合托泊替康(每21天一个周期)

[0159] 实施例6.5以15mg/kg IV施用贝伐珠单抗(最初持续90分钟,然后持续60分钟,最后持续30分钟用于随后输注);每21天一个周期直至进展

[0160] 实施例6.6在第1天和第15天以10mg/kg IV施用贝伐珠单抗加上第1天、第8天和第15天以4mg/m<sup>2</sup> IV施用托泊替康,每28天一个周期

[0161] 实施例7:铂敏感型或抗药型或难治型BRCA突变的III期和IV期铂敏感型复发癌症的利用BTG945的联合疗法

[0162] 对于在已用三种或更多种的既往的化学疗法治疗的患者中被诊断为BRCA突变的患者(如通过FDA批准的测试、BRCA Analysis CDx™检测的):在28天的周期的第1天和第15天在注射用盐水中IV施用12mg/m<sup>2</sup> BTG945 1小时,进行最多6个周期,同时继续PO BID施用奥拉帕尼400mg。

[0163] 在欧盟,奥拉帕尼400mg PO BID被批准为维持患有铂敏感型、复发型BRCA突变(生殖细胞和/或体细胞的)高级浆液性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的治疗的单一疗法,所述患显示对基于铂类的化学疗法有反应(完全或部分)。

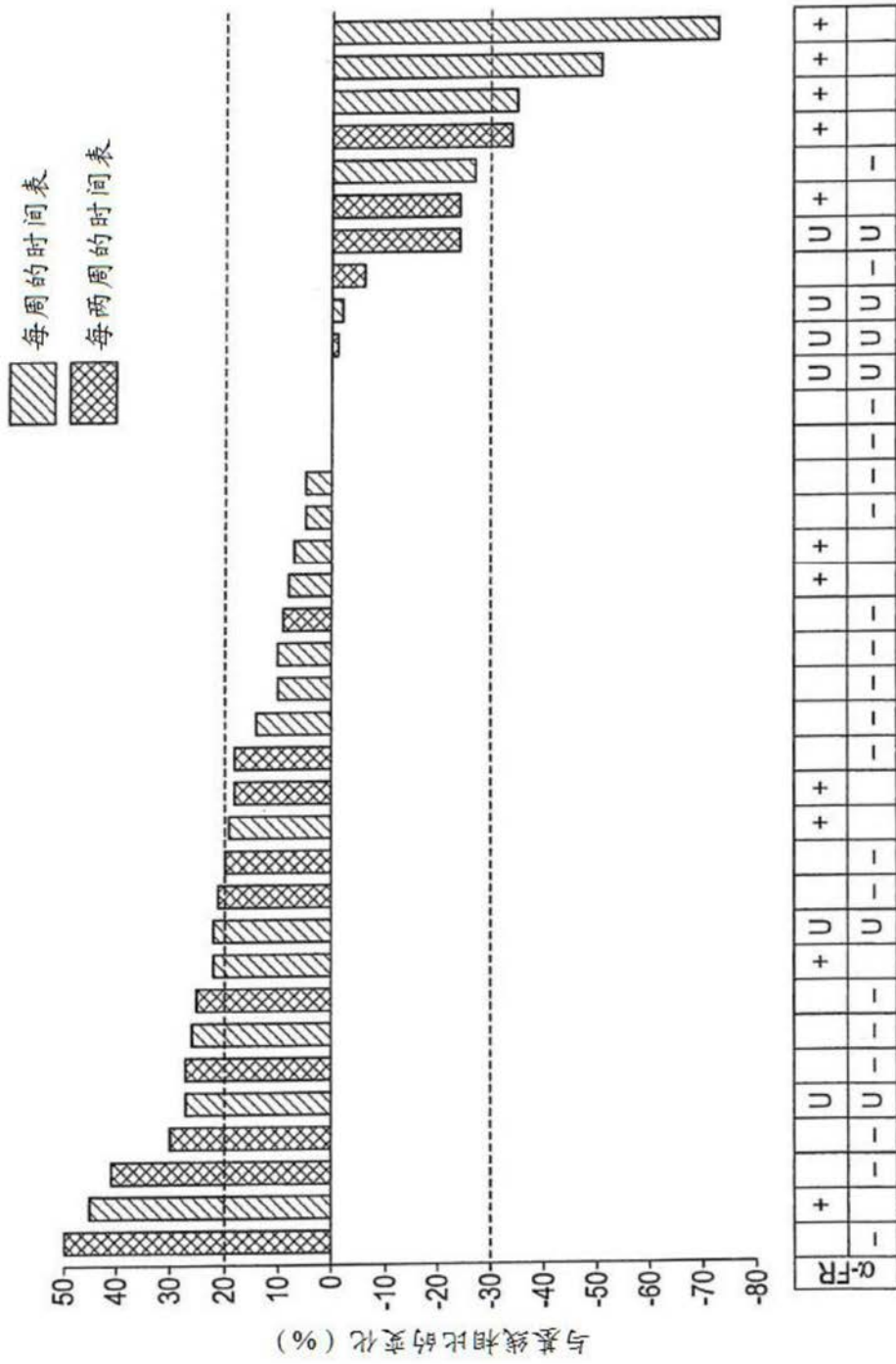


图1

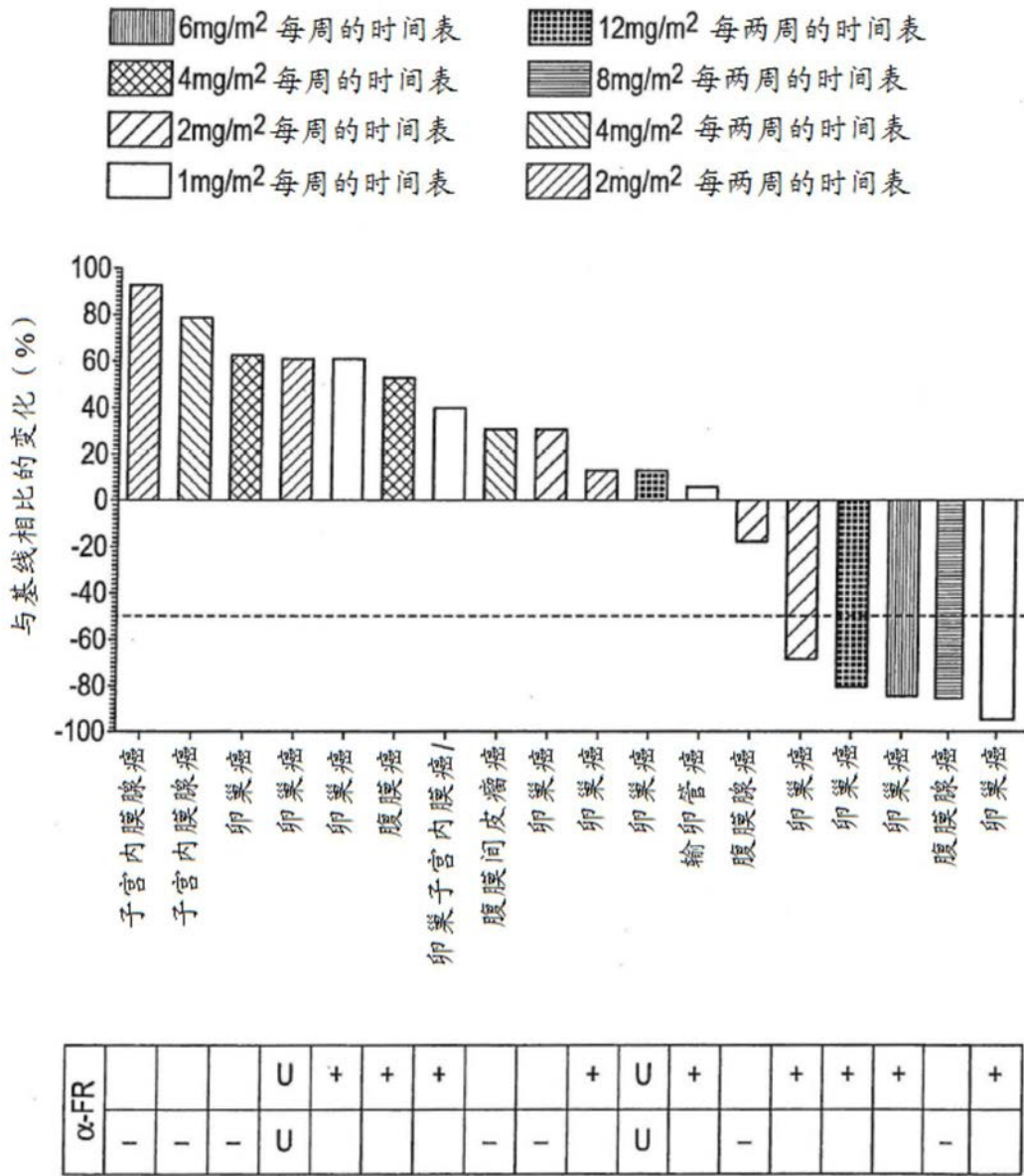


图2

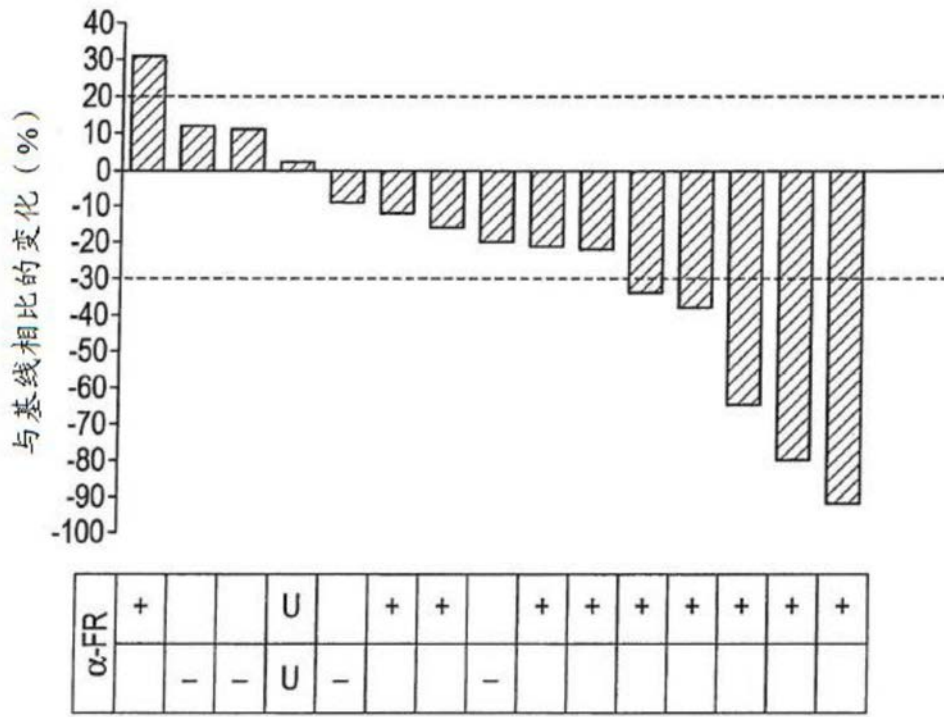


图3

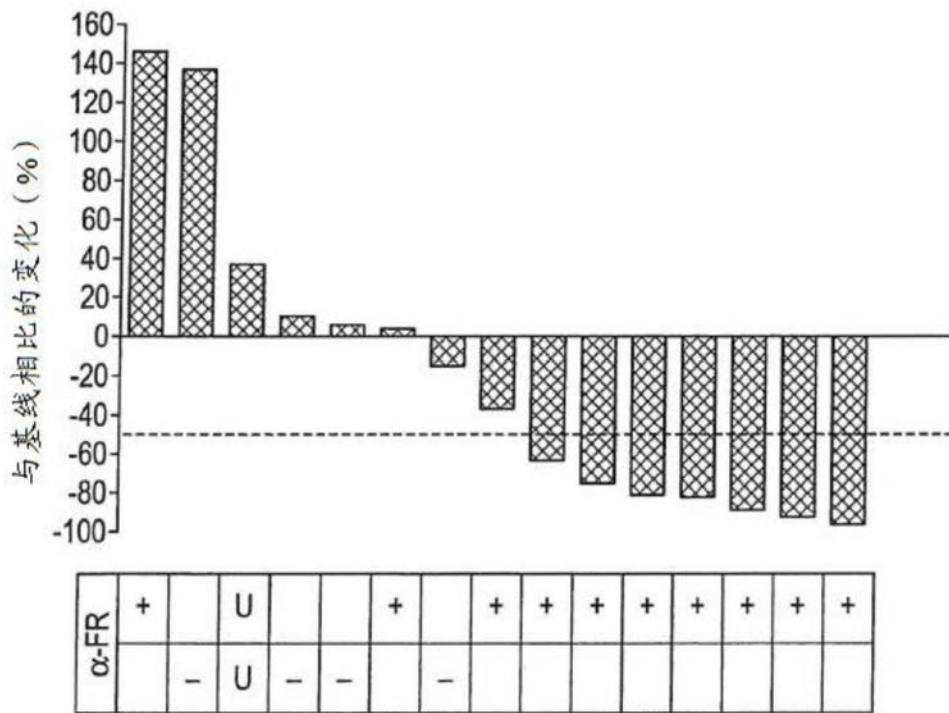


图4

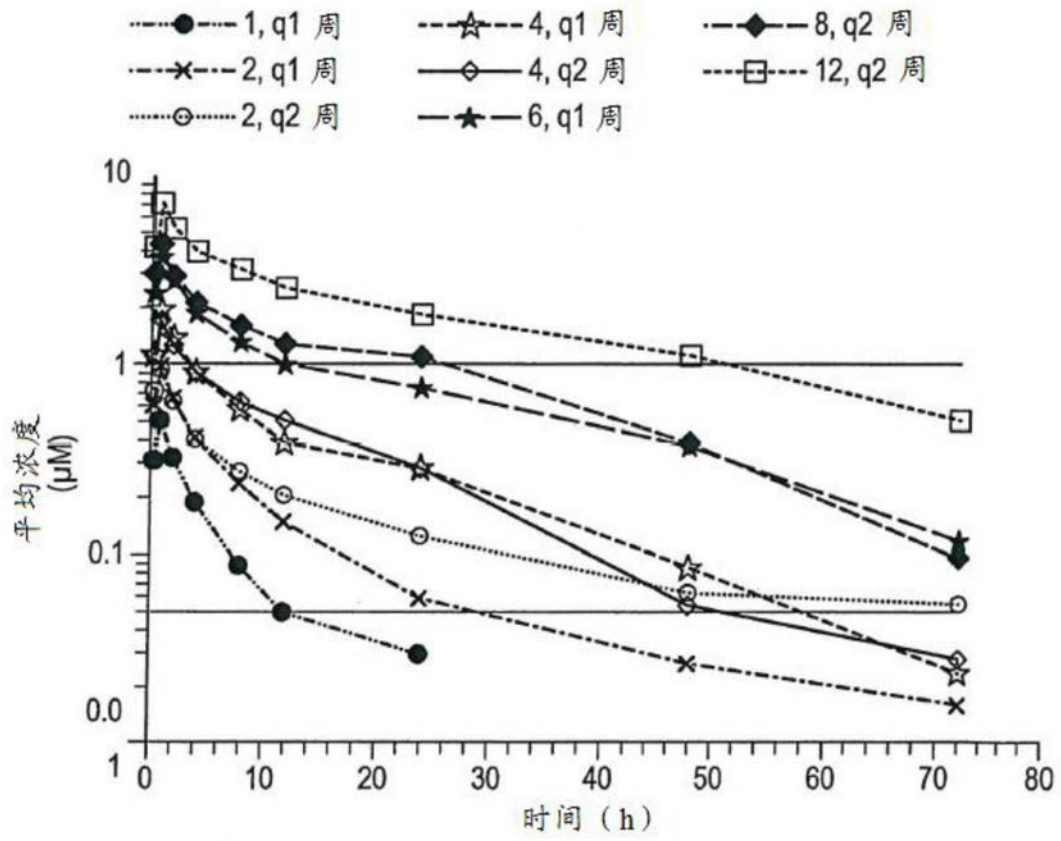


图5