(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119604293 A
(43)申请公布日 2025.03.11

(21)申请号 202380054937.4

(22)申请日 2023.05.25

(30)优先权数据
63/345,809 2022.05.25 US
63/348,263 2022.06.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/067503 2023.05.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/230577 EN 2023.11.30

(71)申请人 锐新医药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 B•比持曼 W•C•古斯塔夫森 E•洛伦萨纳 J•G•迈耶罗维茨 杨羽驰 M•辛格 王政萍 王之灿

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
*A61K 31/506*(2006.01)
*A61K 31/436*(2006.01)
*A61K 31/573*(2006.01)
*A61K 47/62*(2006.01)
*A61P 29/00*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

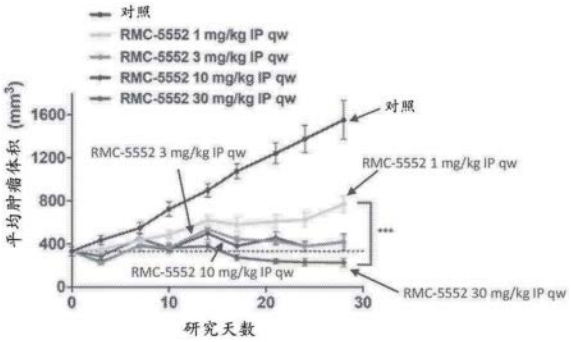
权利要求书13页 说明书109页
序列表（电子公布） 附图12页

(54)发明名称

# 用mTOR抑制剂治疗癌症的方法

(57)摘要

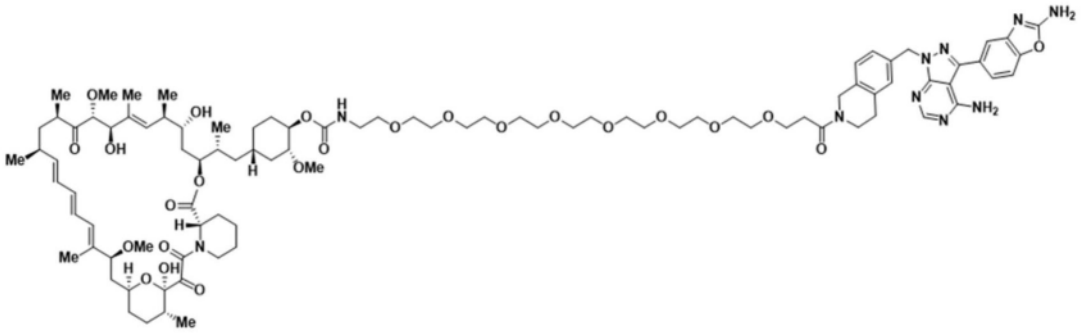
本公开文本涉及用mTOR抑制剂治疗疾病或障碍(例如,癌症)的方法。特别地,本公开文本涉及通过施用特定剂量的mTOR抑制剂来治疗患有癌症的受试者的方法。在一些实施方案中,本公开文本包括用于使用一定剂量的mTOR抑制剂延迟、预防或治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法。在一些实施方案中,本公开文本涉及使用他克莫司治疗或预防与mTOR抑制剂的施用相关的不良事件的方法。




CN 119604293 A

1.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的化合物;

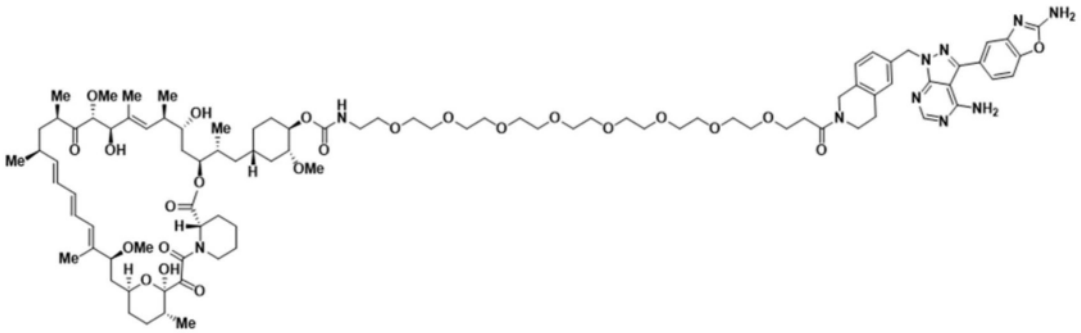
其中所述化合物



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

2.化合物在治疗癌症中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

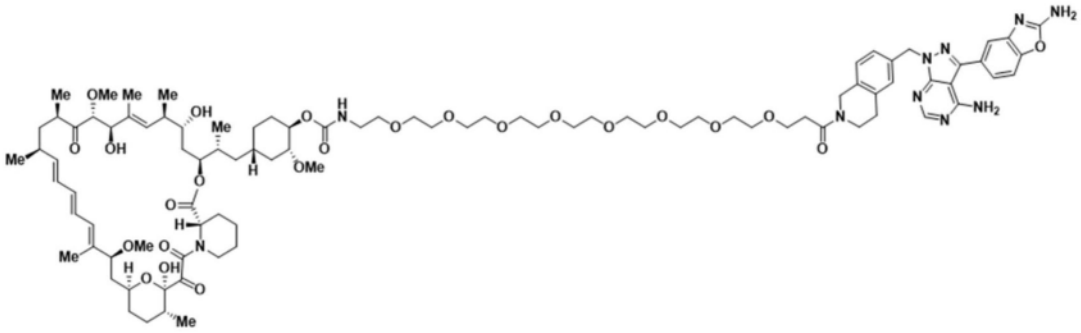
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

3.化合物在制造用于治疗癌症的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

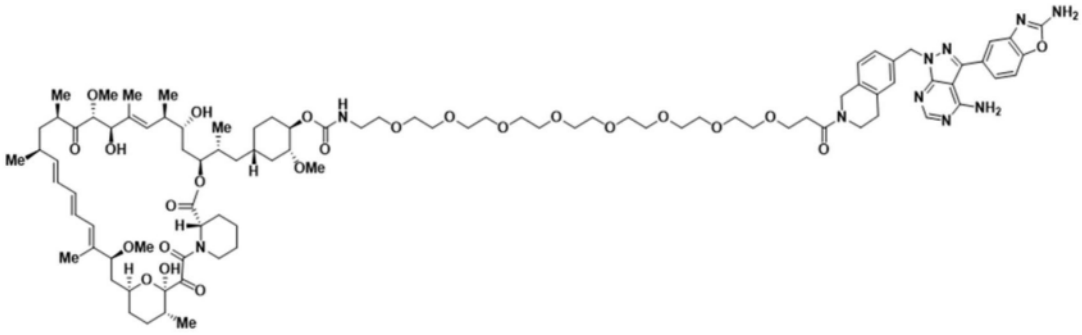
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

4.一种用于在治疗癌症的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

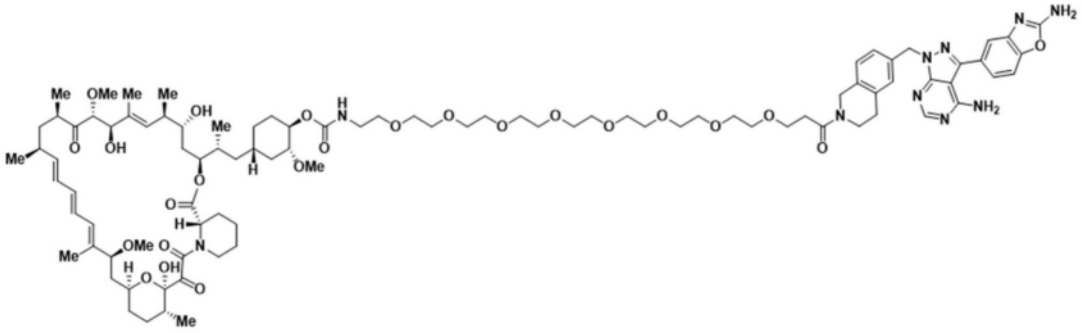
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

5.一种用于治疗癌症的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

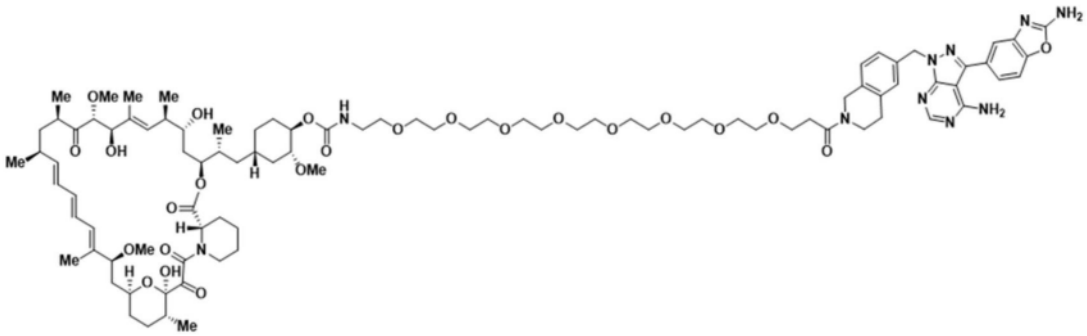
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

6.一种治疗患有唾腺癌的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的化合物;

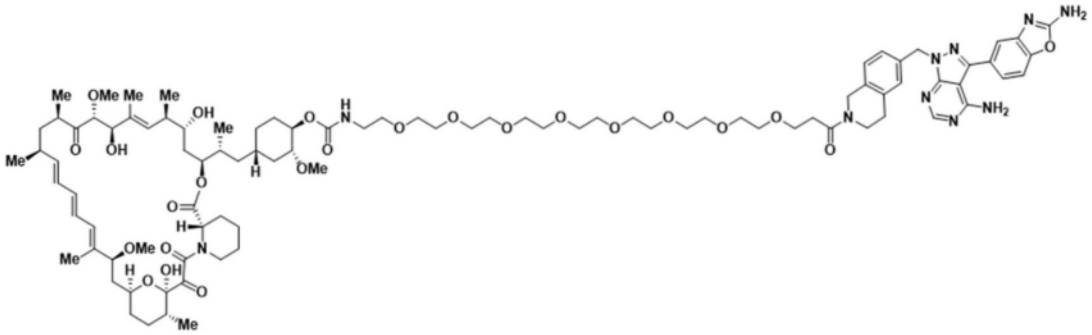
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

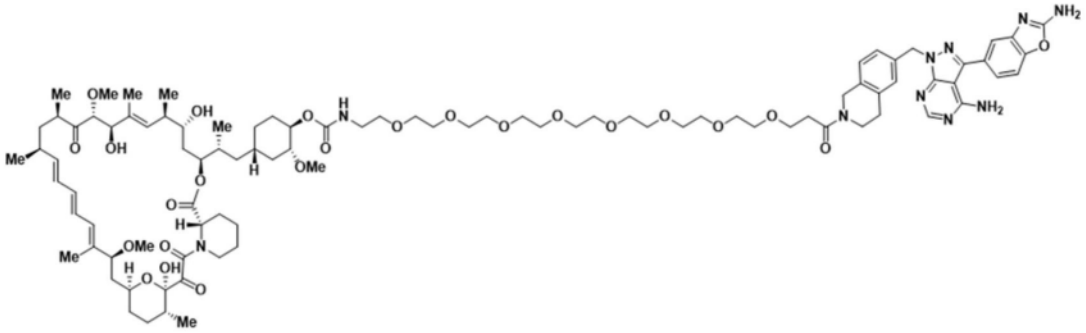
7.一种用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

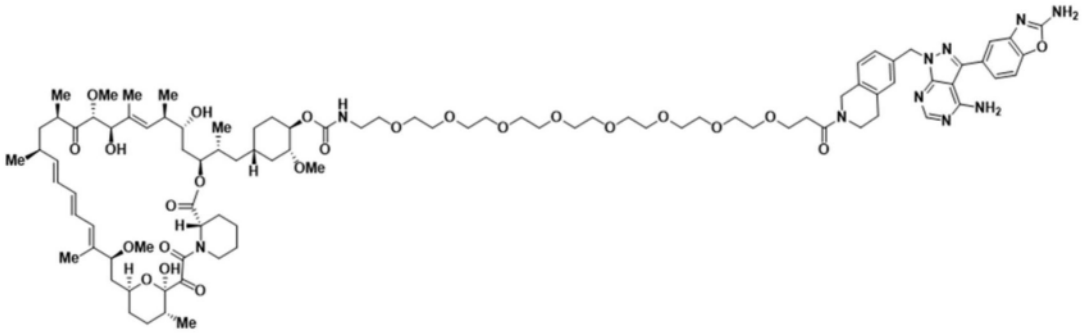
8.一种治疗有需要的受试者对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物;其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

9.一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中使用的化合物,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

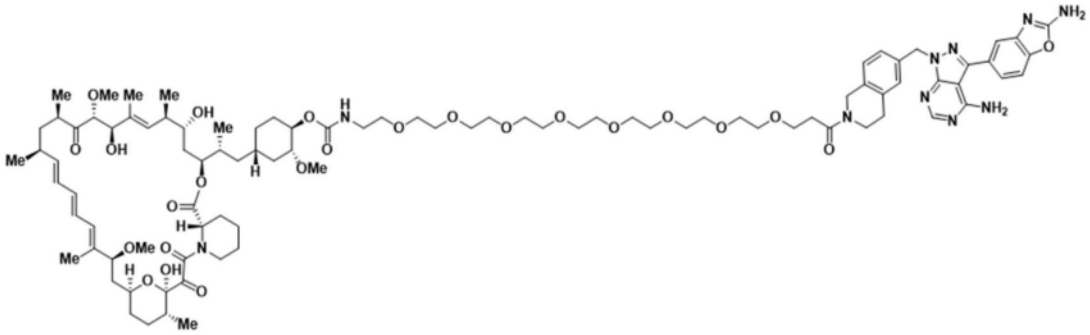
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

10.一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中同时、分开或依次使用的化合物和所述RAS抑制剂的组合,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

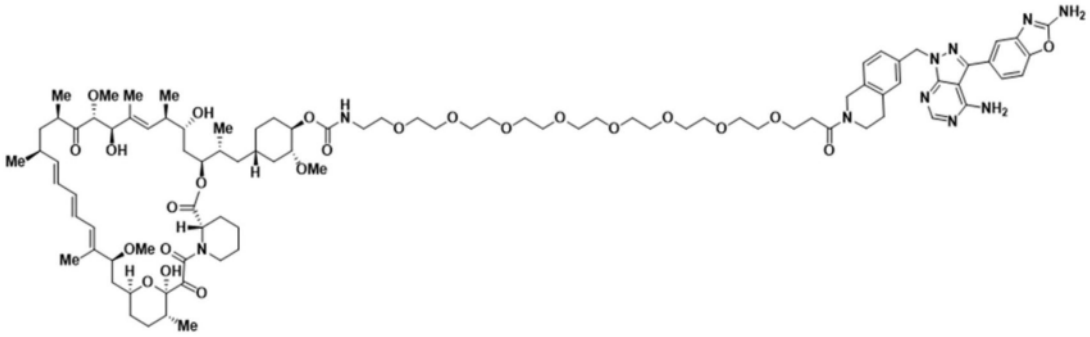
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

11.化合物在用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗中的用途,所述治疗包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

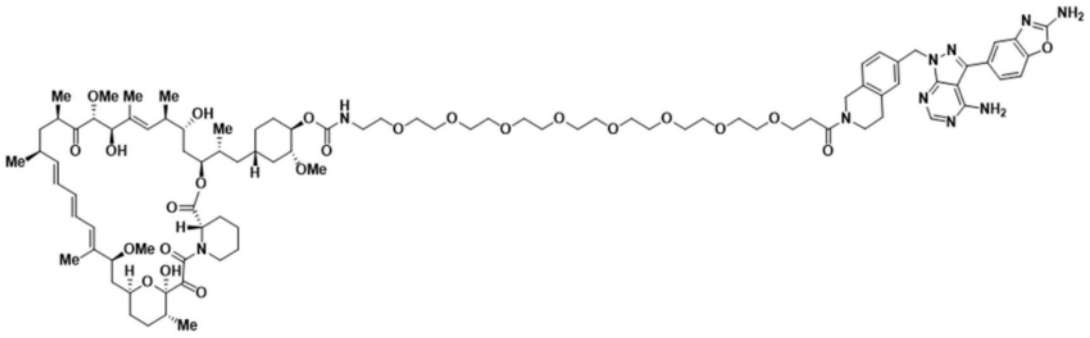
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

12.化合物在制造用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

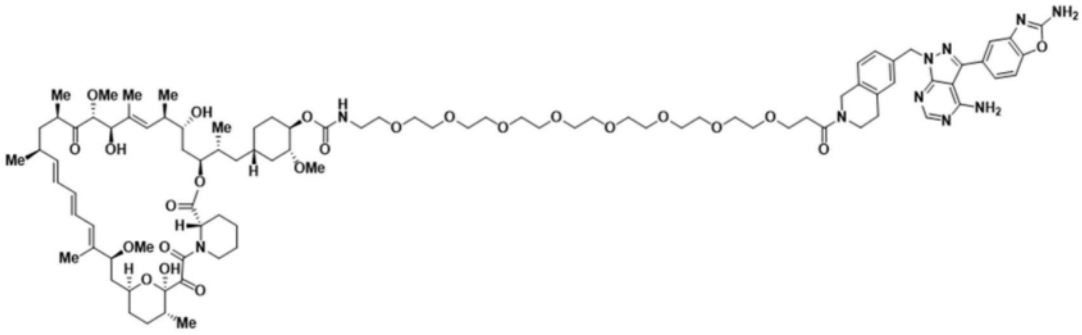
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

13.一种用于在延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

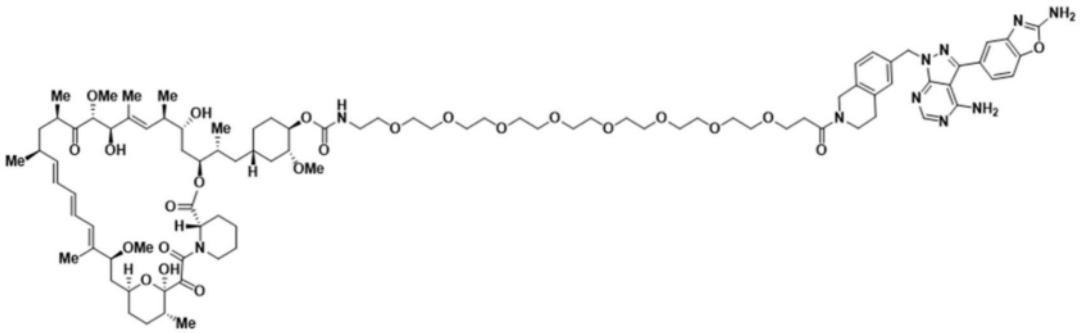
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧已烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

14.一种用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

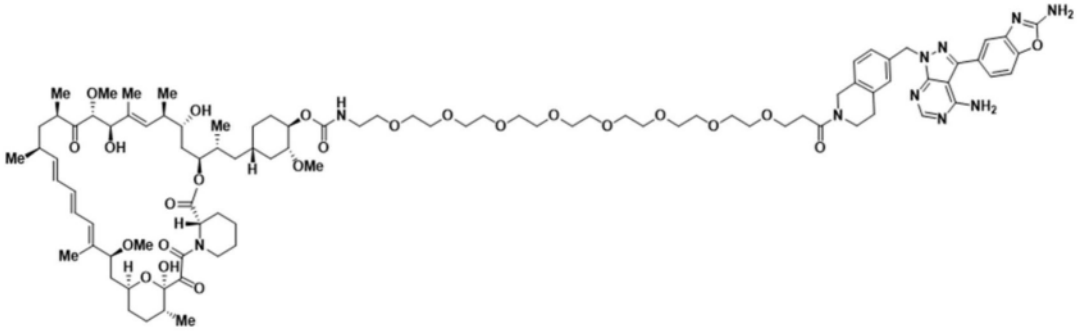
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧已烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

15.化合物在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

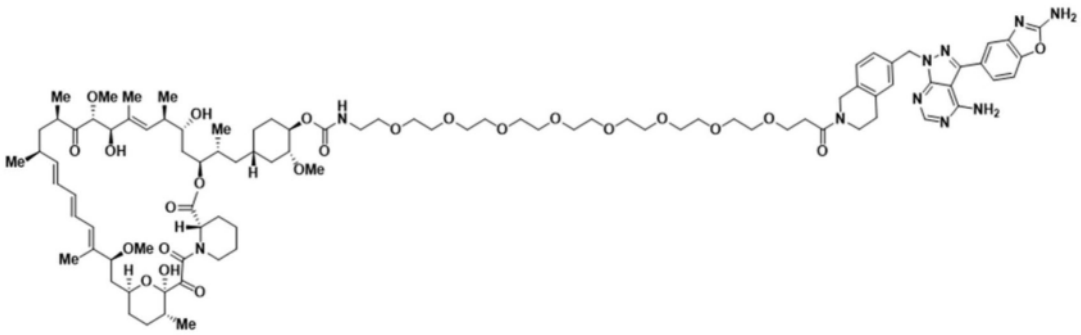
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧已烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

16.化合物在制造用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

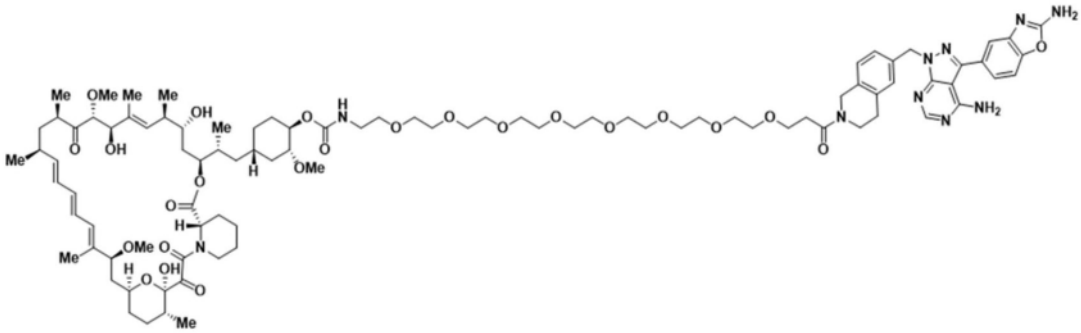
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧已烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

17.一种用于在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

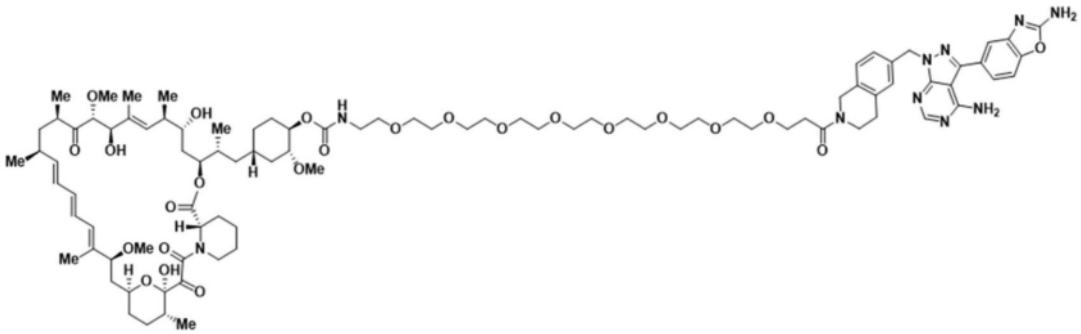
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧已烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

18.一种用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧已烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

19.一种治疗或预防已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者的粘膜炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用他克莫司溶液。

20.他克莫司溶液在治疗或预防粘膜炎的方法中的用途,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述他克莫司溶液。

21.他克莫司溶液在制造用于治疗或预防粘膜炎的药剂中的用途,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述药剂。

22.一种用于在治疗或预防粘膜炎的方法中使用的他克莫司溶液,所述方法包括向已

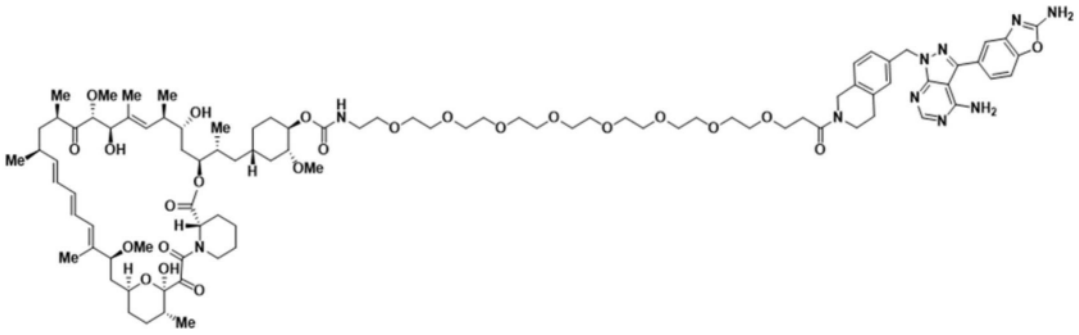
经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述他克莫司溶液。

23.一种用于治疗或预防粘膜炎的药剂,所述药剂包含他克莫司溶液,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述药剂。

24.根据权利要求19-23中任一项所述的方法、用途、他克莫司溶液或药剂,其中所述粘膜炎是口腔炎。

25.根据权利要求19-24中任一项所述的方法、用途、他克莫司溶液或药剂,其中所述mTOR抑制剂是依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司或前述的组合。

26.根据权利要求19-24中任一项所述的方法、用途、他克莫司溶液或药剂,其中所述mTOR抑制剂是具有结构



的化合物

或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

27.根据权利要求26所述的方法、用途、他克莫司溶液或药剂,其中向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

28.根据权利要求1-18和27中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述剂量为约4mg/周至约25mg/周、约4mg/周至约14mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约25mg/周、约5mg/周至约14mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约7mg/周至约25mg/周、约7mg/周至约14mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

29.根据权利要求1-18、27和28中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

30.根据权利要求1-18和27-30中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中前1、2、3、4或5周的剂量高于随后几周的剂量。

31.根据权利要求30所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周

至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周。

32.根据权利要求30或31所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

33.根据权利要求30-32中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中第一周的剂量高于随后几周的剂量。

34.根据权利要求30-33中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中在所述前1、2、3、4或5周的剂量之后的1、2、3、4或5周不施用。

35.根据权利要求30-34中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周至约12mg/周、约3mg/周至约10mg/周、约3mg/周至约8mg/周、约3mg/周至约6mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

36.根据权利要求30-35中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周、约3.5mg/周、约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。

37.根据权利要求30-36中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中:

前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周;

随后0、1、2、3、4或5周不施用;

随后的剂量为约3mg/周至约12mg/周、约3mg/周至约10mg/周、约3mg/周至约8mg/周、约3mg/周至约6mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

38.根据权利要求30-37中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中:

前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周；

随后0、1、2、3、4或5周不施用；

随后的剂量为约3mg/周、约3.5mg/周、约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。

39.根据权利要求1-18和27-38中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述剂量经由静脉内输注施用。

40.根据权利要求39所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述剂量经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。

41.根据权利要求38或40所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述剂量经约1小时施用。

42.根据权利要求1-41中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中所述受试者是人。

43.根据权利要求1-42中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中所述方法进一步包括向所述受试者施用地塞米松溶液。

44.根据权利要求43所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中所述地塞米松溶液包含约0.5mg/5mL地塞米松。

45.根据权利要求43或44所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中向所述受试者施用约2.5mL的所述地塞米松溶液。

46.根据权利要求43-45中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述地塞米松溶液每日施用1、2、3或4次。

47.根据权利要求1-18和28-46中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂或组合，其中所述方法进一步包括向所述受试者施用他克莫司溶液。

48.根据47所述的方法、用途、化合物、药剂或组合，其中所述他克莫司溶液包含约0.1mg/mL至约1mg/mL。

49.根据权利要求19-27、47和48中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中所述他克莫司溶液包含约0.1mg/mL他克莫司。

50.根据权利要求19-27和47-49中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中向所述受试者施用约2.5mL的所述他克莫司溶液。

51.根据权利要求19-27和47-50中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述他克莫司溶液每日施用1、2、3或4次。

52.根据权利要求19-27和47-51中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述他克莫司溶液在施用所述剂量的当天或即将施用所述剂量之前施用。

53.根据权利要求1-52中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶

液,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用组合溶液,其中所述组合溶液包含地塞米松和他克莫司。

54.根据权利要求53所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述组合溶液包含约0.5mg/5mL地塞米松。

55.根据权利要求53或54所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述组合溶液包含约0.5mg/mL他克莫司。

56.根据权利要求53-55中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述组合溶液。

57.根据权利要求53-56中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中将所述组合溶液每日施用1、2、3或4次。

58.根据权利要求53-57中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中将所述组合溶液在施用所述剂量的当天或即将施用所述剂量之前施用。

59.根据权利要求1-58中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述方法进一步包括将冰施加到所述受试者的口腔。

60.根据权利要求59所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中在施用所述剂量之前、在施用所述剂量期间施加所述冰约10分钟,并且在施用所述剂量之后施加所述冰约10分钟。

61.根据权利要求27和43-60中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周或约7mg/周至约8mg/周。

62.根据权利要求27和43-61中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述剂量为约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

63.根据权利要求1-62中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用RAS抑制剂。

64.根据权利要求63所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其进一步包括向所述受试者施用有效量的所述RAS抑制剂。

65.根据权利要求63或64所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。

66.根据权利要求63-65中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂靶向KRAS突变。

67.根据权利要求65或66所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

68.根据权利要求63-67中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。

69.根据权利要求68所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述

KRAS(OFF)抑制剂是AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

70.根据权利要求63-67中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。

71.根据权利要求70所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。

72.根据权利要求71所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一种的药学上可接受的盐。

73.根据权利要求71或72所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。

74.根据权利要求72或73所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

75.根据权利要求7、8和11-74中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述受试者患有癌症。

76.根据权利要求1-6、9、10和75中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症的特征在于激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的基因型畸变。

77.根据权利要求1-6、9、10、75和76中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含所述mTOR通路中的突变。

78.根据权利要求76或77所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述基因型畸变或所述突变是mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其组合的基因型畸变或突变。

79.根据权利要求76-78中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述基因型畸变或所述突变是PTEN的基因型畸变或突变。

80.根据权利要求79所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述PTEN突变是显性负性突变。

81.根据权利要求1-6、9、10和75-80中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症在PIK3CA、PTEN、TSC1和TSC2中的一种或多种中包含致病性变体的大于约40%、大于约45%、大于约50%、大于约55%、大于约60%、大于约65%、大于约70%、大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约95%或大于约99%的克隆性。

82.根据权利要求1-6、9、10和75-81中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中癌症的特征在于mTORC1活性增加。

83.根据权利要求1-6、9、10和75-82中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症的特征在于4EBP1活性降低。

84.根据权利要求1-6、9、10和75-83中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含Myc家族的突变。

85.根据权利要求84所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其组合的扩增和/或对MYC、MYCL、MYCN或其组合的依赖性。

86.根据权利要求1-6、9、10和75-85中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含NFE2L2的突变。

87.根据权利要求1-6、9、10和74-85中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含BRAF融合。

88.根据权利要求1-6、9、10和75-87中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。

89.根据权利要求1-6、9、10和75-88中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。

90.根据权利要求1-6、9、10和75-89中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。

91.根据权利要求1-5、9、10和75-90中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液癌、肝癌、肺癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌和横纹肌肉瘤。

92.根据权利要求1-5、9、10和75-91中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是实体瘤。

93.根据权利要求1-5、9、10和74-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是头颈癌。

94.根据权利要求1-5、9、10和75-93中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是唾腺癌。

95.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是结直肠癌并且包含PIK3CA的突变、MYC的扩增或PIK3CA的突变和MYC的扩增。

96.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是头颈癌并且包含PIK3CA的突变、PTEN的突变或PIK3CA的突变和PTEN的突变。

97.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是肝细胞癌并且包含NFE2L2的突变。

98.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是卵巢癌并且包含TSC2的突变。

99.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是胰腺癌并且包含STK11的突变、$KRAS^{G12C}$突变或STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变。

100.根据权利要求1-5、9、10和74-91中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是前列腺癌并且包含PTEN的突变。

101.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变、PIK3CA的突变、TSC2的突变或其组合。

102.根据权利要求1-5、9、10和75-92中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述癌症是肺癌并且包含BRAF融合。

103.根据权利要求1-102中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述方法导致肿瘤消退。

104.根据权利要求1-103中任一项所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中所述方法导致肿瘤细胞凋亡。

# 用mTOR抑制剂治疗癌症的方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2022年6月2日提交的美国临时申请序列号63/348,263和2022年5月25日提交的美国临时申请序列号63/345,809的优先权,将所述美国临时申请出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

对序列表的引用

[0002] 将电子序列表(REME_032_02WO_SeqList_ST26.xml;大小:17,326字节;创建日期:2023年5月22日)的内容通过引用以其整体并入本文。

## 技术领域

[0003] 本公开文本涉及用mTOR抑制剂治疗疾病或障碍(例如,癌症)的方法。特别地,在一些实施方案中,本公开文本涉及通过施用一定剂量的mTOR抑制剂来治疗患有癌症的受试者的方法。在一些实施方案中,本公开文本包括用于使用一定剂量的mTOR抑制剂延迟、预防或治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法。在一些实施方案中,本公开文本涉及使用他克莫司治疗或预防与mTOR抑制剂的施用相关的不良事件的方法。

## 背景技术

[0004] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是与磷酸肌醇3-激酶(PI3K)家族的脂质激酶相关的丝氨酸-苏氨酸激酶。mTOR存在于两种复合物(mTORC1和mTORC2)中,它们被差异调节,具有不同的底物特异性,并且对雷帕霉素具有差异敏感性。mTORC1将来自生长因子受体的信号与细胞营养状态整合在一起,并且通过调节关键翻译组分(如帽结合蛋白和癌基因eIF4E)的活性来控制帽依赖性mRNA翻译的水平。

[0005] 已经评估了第一代mTOR抑制剂以及泛型和同种型选择性PI3K抑制剂用于治疗依赖于PI3K/mTOR信号传导的激活的癌症。雷帕霉素类似物和泛型mTOR活性位点抑制剂在临床上可实现的暴露下不完全抑制mTORC1介导的4EBP1磷酸化,并且因此可以被认为是“不完全”通路抑制剂。这被认为至少部分地与这些药剂的最小临床成功一致。此外,泛型mTOR活性位点抑制剂展现出缺乏选择性并且可能抑制脂质激酶。存在一大类癌症,其具有PI3K/mTOR信号传导的失调,以及现存的抑制剂治疗策略当前未能解决的未满足的医疗需求。

[0006] 当前,大多数具有赋予mTOR通路激活的突变/重排的受试者不具有批准的靶向治疗选择。这代表可以潜在地受益于治疗的受试者群体。此外,对当前批准的和新出现的靶向疗法的耐药性提供了另一种潜在的受试者群体。两种受试者群体的治疗选择主要包括化学疗法方案,其提供适度的益处,并且通常与有害的副作用相关。因此,需要新的治疗选择用于这些受试者。

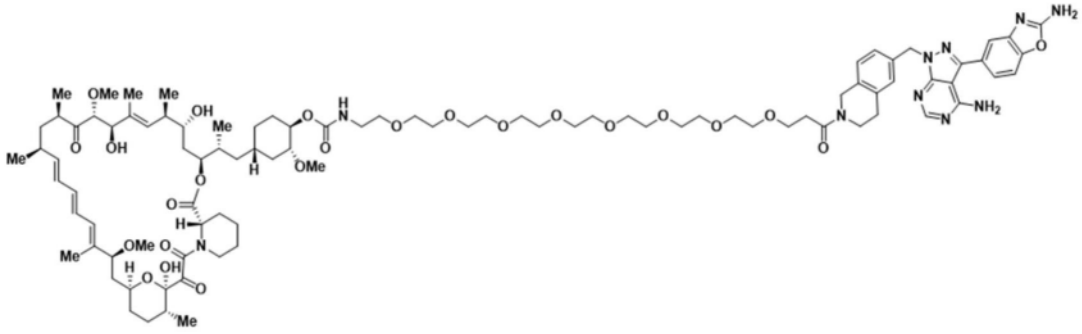
## 发明内容

[0007] 本公开文本涉及用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)治疗疾病或障碍(例如,癌症)的方法。特别地,本公开文本提供了包括施用特定剂量的mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)的方

法。出人意料地发现此类方法对所述受试者既有效又可被所述受试者耐受。

[0008] 本公开文本提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的化合物;

其中所述化合物是RMC-5552:



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0009] 本公开文本还提供了一种治疗患有唾腺癌的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0010] 本公开文本还提供了一种用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0011] 本公开文本还提供了一种治疗有需要的受试者对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0012] 本公开文本还提供了化合物在治疗癌症中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0013] 本公开文本还提供了化合物在制造用于治疗癌症的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0014] 本公开文本还提供了一种用于在治疗癌症的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0015] 本公开文本还提供了一种用于治疗癌症的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述

治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0016] 本公开文本还提供了一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中使用的化合物,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0017] 本公开文本还提供了一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中同时、分开或依次使用的化合物和RAS抑制剂的组合,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0018] 本公开文本还提供了化合物在用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗中的用途,所述治疗包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0019] 本公开文本还提供了化合物在制造用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0020] 本公开文本还提供了一种用于在延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0021] 本公开文本还提供了一种用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0022] 本公开文本还提供了化合物在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或

前述任一种的药学上可接受的盐。

[0023] 本公开文本还提供了化合物在制造用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0024] 本公开文本还提供了一种用于在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0025] 本公开文本还提供了一种用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是RMC-5552或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0026] 本公开文本还提供了一种治疗或预防已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的有需要的受试者的粘膜炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用他克莫司溶液。

[0027] 本公开文本还提供了他克莫司溶液在治疗或预防粘膜炎的方法中的用途,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的有需要的受试者施用所述他克莫司溶液。

[0028] 本公开文本还提供了他克莫司溶液在制造用于治疗或预防粘膜炎的药剂中的用途,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的有需要的受试者施用所述药剂。

[0029] 本公开文本还提供了一种用于在治疗或预防粘膜炎的方法中使用的他克莫司溶液,所述方法包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的有需要的受试者施用所述他克莫司溶液。

[0030] 本公开文本还提供了一种用于治疗或预防粘膜炎的药剂,所述药剂包含他克莫司溶液,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的有需要的受试者施用所述药剂。

## 附图说明

[0031] 图1示出了每周重复RMC-5552治疗在无胸腺裸小鼠中的人雌激素受体阳性乳腺癌的MCF7异种移植物模型中的剂量依赖性抗肿瘤作用。缩写:ANOVA=方差分析;IP=腹膜内;QW=每周一次。图1A示出了来自以1、3、10或30mg/kg QW IP施用在transcutol/solutol配制品中的RMC-5552的平均肿瘤反应(n=12/组)。***P<0.0001,单因素方差分析。图1B示出了单独研究结束时的反应的瀑布图。每只动物表示为单独的条。每组动物数量=12。数字指示每组中相应剂量下的消退(定义为肿瘤体积相比于起始体积减小>10%)数量。

[0032] 图2示出了在每周一次施用后,RMC-5552在TOV21G细胞系源性人卵巢癌异种移植

物模型中的抗肿瘤活性。缩写:ANOVA=方差分析;IP=腹膜内;QW=每周一次。图2A示出了来自以3和10mg/kg QW IP施用在transcutol/solutol配制品中的RMC-5552的平均肿瘤反应(n=10,或在3mg/kg给药组中n=5)。***P<0.0001,单因素方差分析。图2B示出了在第29天(对照动物终点)单独肿瘤体积的瀑布图。每只动物表示为单独的条。每组动物数量=10,或在3mg/kg给药组中n=5。数字指示每组中相应剂量下的消退(定义为肿瘤体积相比于起始体积减小>10%)数量。图2C示出了3或10mg/kg QW IP RMC-5552的4次剂量后肿瘤反应的持续时间。图2D反映了治疗停止后TOV21G肿瘤再生长到300mm$^3$的肿瘤体积的时间的卡普兰-迈耶存活分析。RMC-5552 3mg/kg组的再生长的中位时间为61天,而10mg/kg剂量组的存活时间不确定,延长超过73天。水平虚线指示治疗中50%的肿瘤再生长的时间。

[0033] 图3示出了在每周一次施用后,RMC-5552在HN009患者源性人HNSCC异种移植物模型中的抗肿瘤活性。缩写:ANOVA=方差分析;IP=腹膜内;QW=每周一次。图3A示出了经由腹膜内施用RMC-5552以3或10mg/kg QW给药的RMC-5552的平均体积图。**P<0.01,***P<0.001,单因素方差分析。图3B示出了植入后第51天所有组的单独肿瘤反应的瀑布图。每只动物表示为单独的条。示出了在每组中该组的总小鼠的肿瘤消退(肿瘤消退定义为肿瘤体积相比于起始体积减小>10%)数量。

[0034] 图4示出了在携带MCF7肿瘤的无胸腺裸小鼠中RMC-5552调节肿瘤p4EBP1和pS6RP的药代动力学-药效学曲线。缩写:IP=腹膜内;p4EBP1=磷酸化真核翻译起始因子4E结合蛋白1;PK=药代动力学;pS6RP=磷酸化S6核糖体蛋白;u=未结合的。图4A示出了将单次剂量的RMC-5552腹膜内施用至携带MCF7肿瘤的裸小鼠后,肿瘤p4EBP1的剂量依赖性调节(左y轴),针对PK未结合的血浆浓度(nM)作图,其中小鼠血浆未结合的分数为0.004(右轴)。数据表示平均值±标准误差(n=3)。图4B示出了源自单独动物的数据的对肿瘤p4EBP1的调节和RMC-5552血浆浓度的PK-药效学关系。符号的颜色表示腹膜内施用单次剂量的RMC-5552后的组织收获的时间。图4C示出了将单次剂量的RMC-5552腹膜内施用至携带MCF7肿瘤的裸小鼠后,肿瘤pS6RP的剂量依赖性调节(左y轴),针对PK未结合的血浆浓度(nM)作图(右轴)。数据表示平均值±标准误差(n=3)。

[0035] 图5示出了在第1周期第1天和第15天RMC-5552的人血浆浓度曲线。缩写:C1D1=第1周期第1天;C1D15=第1周期第15天。

[0036] 图6示出了人血液样品中4EBP3 mRNA的表达。

[0037] 图7示出了用≥6mg RMC-5552治疗的功效可评价的患者的靶病变相比于基线的最佳变化百分比。缩写:HCC=肝细胞癌;PD=疾病进展;PR=部分缓解;SD=疾病稳定;QW=每周一次。*患者接受一个12mg的剂量,随后每周接受6mg的剂量。由于持续存在非靶病变,患者被归类为PR。患者已接受RMC-5552 6个月。#患者接受一个10mg的剂量,随后每周接受6mg的剂量。

[0038] 图8示出了以1.6mg至10mg剂量的RMC-5552治疗的剂量群组的ctDNA负荷的变化。

[0039] 图9示出了用6mg及以上的RMC-5552治疗的受试者对RMC-5552的分子和放射照相反应,如通过RECIST(实体瘤疗效评价标准)所评价的。X=在基线处具有致病性PTEN、PIK3CA或TSC1/2变体的受试者。

[0040] 图10以图形形式描绘了总体分子反应、致病性/可能致病性PTEN变体、致病性/可能致病性TSC1/2变体和致病性/可能致病性PIK3CA变体的ctDNA负荷变化。

## 具体实施方式

[0041] 本公开文本涉及用化合物(例如,RMC-5552)治疗疾病或障碍(例如,癌症)的方法。在一些实施方案中,本公开文本提供了用于通过施用化合物(例如,RMC-5552)延迟、预防或治疗对RAS抑制剂(例如,$KRAS^{G12C}$抑制剂)的获得性耐药性的方法。

[0042] 所述方法包括以特定剂量施用化合物(例如,RMC-5552)。例如,在一些实施方案中,将化合物(例如,RMC-5552)以约3mg/周至约25mg/周的剂量施用。

[0043] 出人意料地发现如本文所述的化合物(即,RMC-5552)的剂量在治疗受试者的疾病或障碍时是有效的,同时保持受试者可耐受。药物疗法失败的共同点是受试者不能耐受药物的副作用,同时继续以有效治疗疾病的量使用药物。低剂量的药物可以减少或消除副作用,但可以导致无效的疾病治疗。例如,与多种癌症治疗相关的副作用包括口腔炎/粘膜炎、食欲下降和疲劳、贫血、脱水、低钠血症、恶心和呕吐。出人意料地发现本公开文本的化合物(即,RMC-5552)的剂量不产生需要将药物使用降低到治疗有效量以下的严重程度下的此类副作用。

[0044] 除非另有指示,否则如上文和整个本公开文本所用,以下术语应理解为具有以下含义。如果缺少术语,则以如本领域技术人员已知的常规术语为准。

[0045] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”以其开放的、非限制性的意义使用。

[0046] 冠词“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”在本公开文本中用于指一个/一种或多于一个/一种(即,至少一个/一种)所述冠词的语法宾语。通过举例的方式,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0047] 如本文所用,术语“和/或”是指“和”或“或”或两者。

[0048] 为了提供更简洁的描述,本文中给出的一些定量表达没有用术语“约”限定。应理解,无论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个量均意指实际给定值,并且还意指基于本领域普通技术合理推断的这个给定值的近似值,包括由于这个给定值的实验和/或测量条件而产生的等效值和近似值。只要当产率以百分比给出时,这样的产率是指给出产率的实体的质量相对于在特定化学计量条件下可获得的相同实体的最大量。除非另有不同指示,以百分比给出的浓度指的是质量比。

[0049] 除非另外指示,否则本公开文本中使用的术语“障碍”意指疾病、病症或疾患,并且可与其互换使用。

[0050] 术语“抑制剂”意指防止生物分子(例如,蛋白质、核酸)完成或起始反应的化合物。抑制剂可以通过竞争性、无竞争性或非竞争性方式来抑制反应。示例性抑制剂包括但不限于核酸,DNA,RNA,shRNA,siRNA,蛋白质,蛋白质模拟物,肽,模拟肽,抗体,小分子,化学物质,模拟酶、受体或其他蛋白质(例如,参与信号转导的蛋白质)的结合位点的类似物,治疗剂,药物组合物,药物,以及这些的组合。在一些实施方案中,抑制剂可以是核酸分子,包括但不限于降低细胞中功能性蛋白的量的siRNA。因此,据称“能够抑制”特定蛋白质(例如,mTOR或RAS)的化合物包括任何这种抑制剂。

[0051] 如本文所用,术语“治疗剂”是指能够治疗疾病或障碍的任何物质,例如化合物或组合物。在一些实施方案中,可结合本公开文本使用的治疗剂包括但不限于mTOR抑制剂、RAS抑制剂(如例如,KRAS抑制剂(例如,$KRAS^{G12C}$抑制剂))和某些癌症化疗剂。

[0052] 如本文所用,关于受试者的术语“治疗”(“treatment”或“treating”)是指直接地

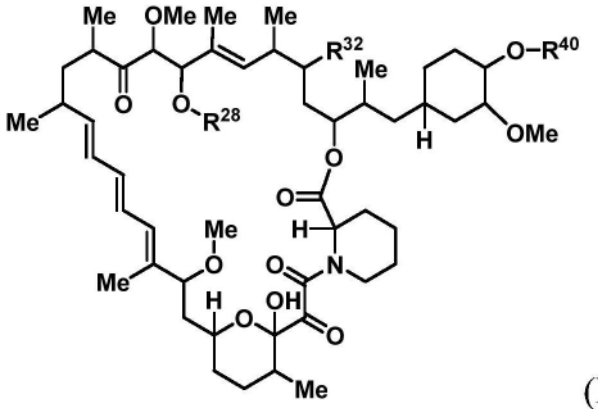
或通过增强另一种治疗的效果来改进受试者的疾病或障碍的至少一种症状、病状或标记物。治疗包括治愈、改进或至少部分改善障碍,并且可以包括所治疗疾病或病症的一种或多种可测量标记物的甚至极小的变化或改善。“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”不一定指示疾病或病症或其相关症状的完全根除或治愈。接受此治疗的受试者是任何有需要的受试者。临床改善的示例性标记物对于本领域技术人员将是清楚的。

mTOR抑制剂

[0053] 如本文所用,术语“mTOR抑制剂”是指抑制mTOR活性(例如,激酶活性)的化合物。mTOR抑制剂的例子包括但不限于RMC-5552、依维莫司、西罗莫司、白蛋白结合型西罗莫司(nab-sirolimus)、ΓNK128、PP242、PP121、MLN0128、AZD8055、AZD2014、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、Torin 1、Torin 2、WYE 687、WYE 687盐(例如,盐酸盐)、PF04691502、PI-103、CC-223、OSI-027、XL388、KU-0063794、GDC-0349、和PKI-587。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是相对于mTORC2对mTORC1更具选择性的抑制剂。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是相对于mTORC1对mTORC2更具选择性的抑制剂。在实施方案中,mTOR抑制剂是活性位点mTOR抑制剂。如本文所用,“活性位点mTOR抑制剂”是指抑制mTOR的活性(例如,激酶活性)并且与mTOR的活性位点(例如,ATP结合位点结合,与ATP结合位点重叠,通过ATP阻断接进mTOR的ATP结合位点)的化合物。

[0054] 在一些实施方案中,在本公开文本的实施方案中采用的化合物(例如,RMC-5552)在本文中有时可以被称为“双位点(bi-steric)mTOR抑制剂”或“mTOR的双位点抑制剂”。术语“双位点mTOR抑制剂”和“mTOR的双位点抑制剂”在本公开文本中可互换使用,是指单一化合物中的两种药效团。一种药效团与mTORC1上熟知的FRB(FKBP12-雷帕霉素结合)位点结合,并且另一种与mTOR激酶活性位点结合。作为这两种结合相互作用的结果,此类合物展现出两种生物学上有用的特征:(1)对mTORC1相比于mTORC2的选择性,这是天然化合物雷帕霉素的特征,和(2)对mTORC1的深度抑制,这是已知活性位点抑制剂的特征。这些特性使得能够选择性抑制mTORC1底物(包括4EBP1)的磷酸化。双位点mTOR抑制剂的非限制性例子可见于WO 2019212991、WO 2019212990和WO 2018204416,将其通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,双位点mTOR抑制剂具有1600与2100Da之间(包含端值)的分子量,并且展现出对mTORC1相比于mTORC2的选择性(>10倍)抑制。在一些实施方案中,两种药效团通过接头接合。接头可以是任何合适的接头,例如PEG接头,或在以下中描述的接头:Hoang Thi,Thai Thanh等人“The Importance of Poly(ethylene glycol)Alternatives for Overcoming PEG Immunogenicity in Drug Delivery and Bioconjugation.”Polymers第12卷,2 298.2020年2月2日。

[0055] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂是式Ic的化合物:



(Ic)

或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐,其中:

$R^{32}$是-H、=O、-O$R^3$、-$N_3$或-O-C(=$Z^1$)-$R^{32a}$;

$R^{28}$是-H、($C_1$-$C_6$)烷基或-C(=$Z^1$)-$R^{28a}$;

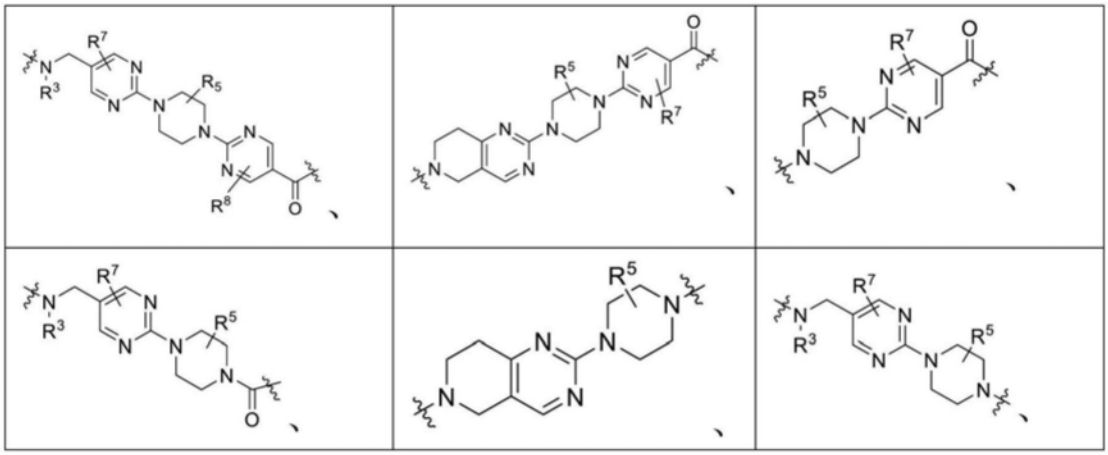
$R^{40}$是-H或-C(=$Z^1$)-$R^{40a}$;

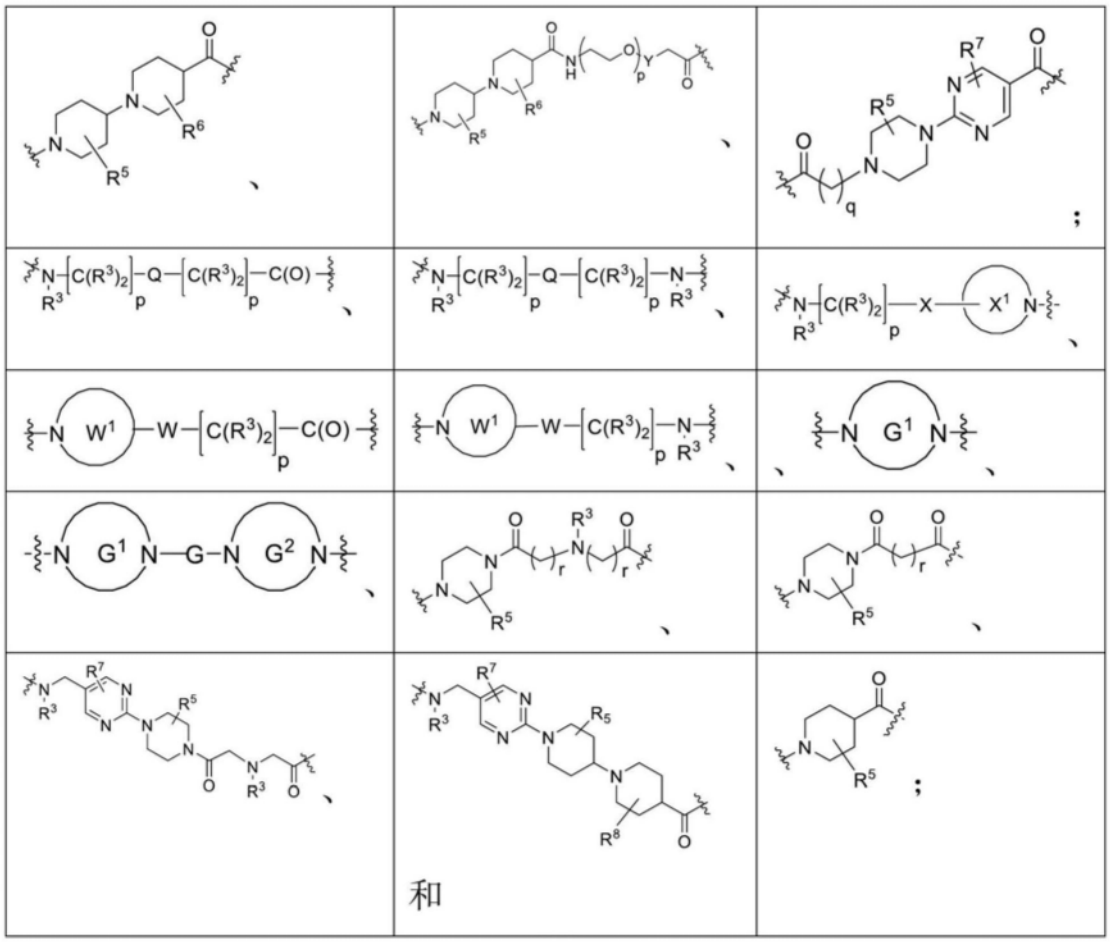
其中当$R^{28}$和$R^{40}$是H时,则$R^{32}$不是=O;

每个$Z^1$独立地是O或S;

$R^{28a}$、$R^{32a}$和$R^{40a}$独立地是-$A^1$-$L^1$-$A^2$-B;-$A^1$-$A^2$-B;-$L^2$-$A^1$-$L^1$-$A^2$-$L^3$-B;-O-($C_1$-$C_6$)烷基;或-O-($C_6$-$C_{10}$)芳基;其中-O-($C_6$-$C_{10}$)芳基的芳基是未被取代的或被1-5个选自-$NO_2$和卤素的取代基取代;

$A^1$和$A^2$独立地是不存在的或独立地选自






其中如所绘制的在$A^1$左侧的键与-C(=$Z^1$)-或$L^2$结合;并且其中如所绘制的在$A^2$部分右侧的键与B或$L^3$结合;

每个Q独立地是选自亚芳基、亚环烷基、杂亚芳基、和杂亚环基的1至3个环;

每个X独立地是不存在的或是选自亚芳基、亚环烷基、杂亚芳基、和杂亚环基的1至2个环;

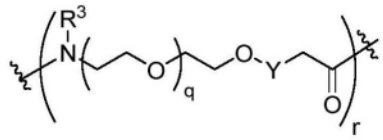
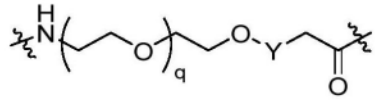
每个$X^1$独立地是杂亚芳基或杂亚环基环;

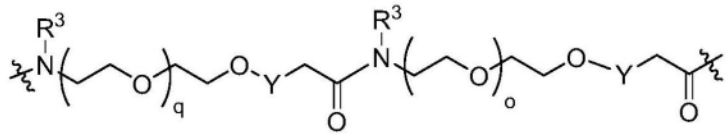
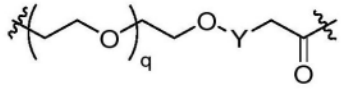
每个W独立地是不存在的或是选自亚芳基、亚环烷基、杂亚芳基、和杂亚环基的1至2个环;

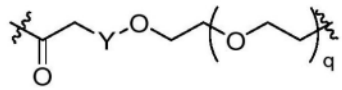
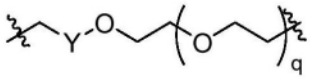
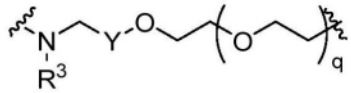
每个$W^1$独立地是杂亚芳基或杂亚环基环;

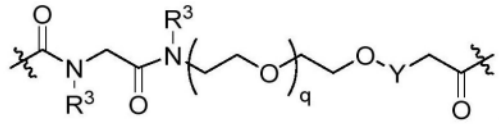
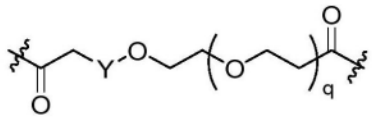
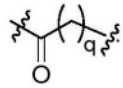
每个G独立地是不存在的或是选自亚芳基、亚环烷基、杂亚芳基、和杂亚环基的环;

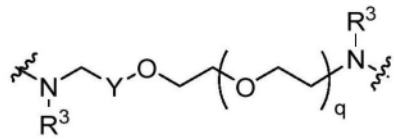
$G^1$和$G^2$各自独立地是杂亚芳基或杂亚环基环;每个$L^1$独立地选自

 、  、

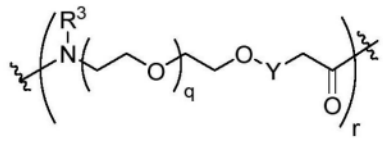
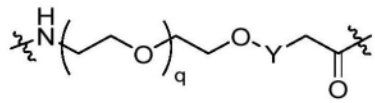
 、  、

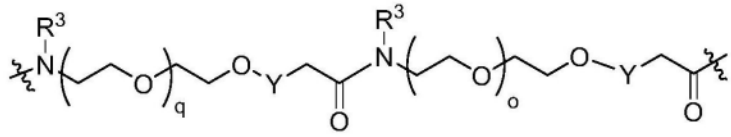
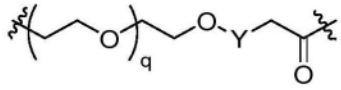
 、  、  、

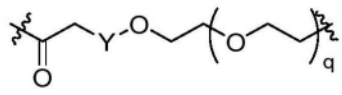
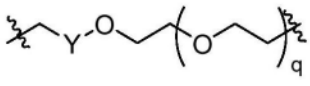
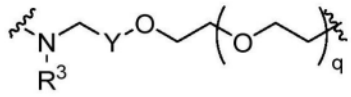
 、  、  和

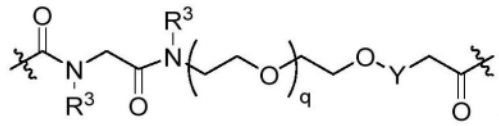
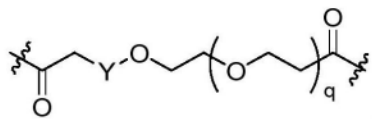
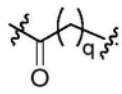
 ；

$L^2$和$L^3$独立地是不存在的或独立地选自

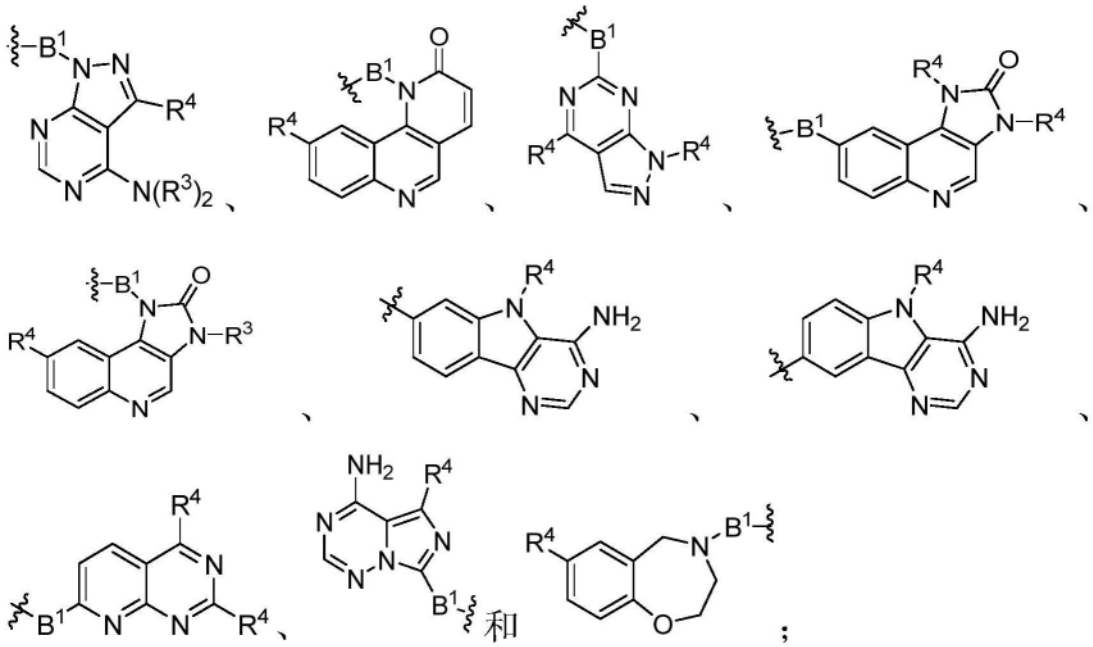
 、  、

 、  、

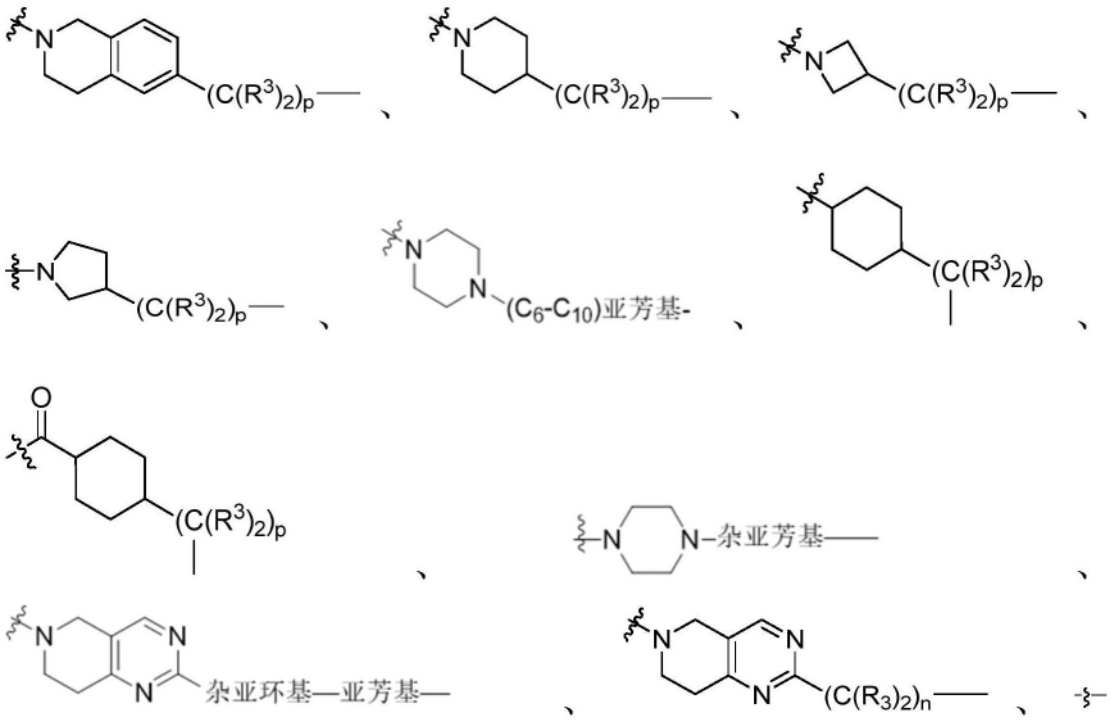
 、  、  、

 、  和  ；

每个B独立地选自



每个$TB^1$独立地选自$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$、$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$亚芳基-$(C(R^3)_2)_n-$、$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$杂亚芳基-、$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$杂亚芳基-$(C(R^3)_2)_n-$、$-(C_6-C_{10})$亚芳基-、$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$、$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$杂亚芳基-杂亚环基-$(C_6-C_{10})$亚芳基-、-杂亚芳基-杂亚环基-$(C_6-C_{10})$亚芳基-、$-C(O)-(C(R^3)_2)_p-$、$-C(O)-(C(R^3)_2)_p-$杂亚芳基-、



$NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2-$亚芳基-C(O)-和$-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2-$亚芳基-$(C(R^3)_2)_n-$，其中如所绘制的在$B^1$左侧的-键与$A^2$、$L^3$或$L^1$结合；并且其中杂亚芳基、杂亚环基和亚芳基各自独立地任选地被烷基、羟基烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素或羟基取代；

每个$R^3$独立地是H或$(C_1-C_6)$烷基；

每个$R^4$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤素、5-12元杂芳基、5-12元杂环基、$(C_6-C_{10})$芳基,其中所述杂芳基、杂环基、和芳基任选地被$-N(R^3)_2$、$-OR^3$、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$亚烷基-杂芳基、$-(C_1-C_6)$亚烷基-CN、$-C(O)NR^3$-杂芳基、或$-C(O)NR^3$-杂环基取代;

每个$R^5$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)OR^3$、或$-N(R^3)_2$,其中所述$(C_1-C_6)$烷基的烷基任选地被$-N(R^3)_2$或$-OR^3$取代;

每个$R^6$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)OR^3$、或$-N(R^3)_2$,其中所述$(C_1-C_6)$烷基的烷基任选地被$-N(R^3)_2$或$-OR^3$取代;

每个$R^7$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)OR^3$、或$-N(R^3)_2$,其中所述$(C_1-C_6)$烷基的烷基任选地被$-N(R^3)_2$或$-OR^3$取代;

每个$R^8$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)OR^3$、或$-N(R^3)_2$,其中所述$(C_1-C_6)$烷基的烷基任选地被$-N(R^3)_2$或$-OR^3$取代;

每个Y独立地是$C(R^3)_2$或键;

每个n独立地是从1至12的整数;

每个o独立地是从0至30的整数;

每个p独立地是从0至12的整数;

每个Q独立地是从0至30的整数;并且

每个r独立地是从1至6的整数。参见例如WO 2019212990,将通过引用以其整体并入本文。

[0056] 在一些实施方案中,式Ic中描述的两种药效团通过接头接合,所述接头如以下中描述的接头中的一种:Hoang Thi,Thai Thanh等人“The Importance of Poly(ethylene glycol)Alternatives for Overcoming PEG Immunogenicity in Drug Delivery and Bioconjugation.”Polymers第12卷,2 298.2020年2月2日。

[0057] 在本公开文本的另一个实施方案中,mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)是对映异构体。在一些实施方案中,化合物是(S)-对映异构体。在其他实施方案中,化合物是(R)-对映异构体。在其他实施方案中,化合物是(+)或(-)对映异构体。

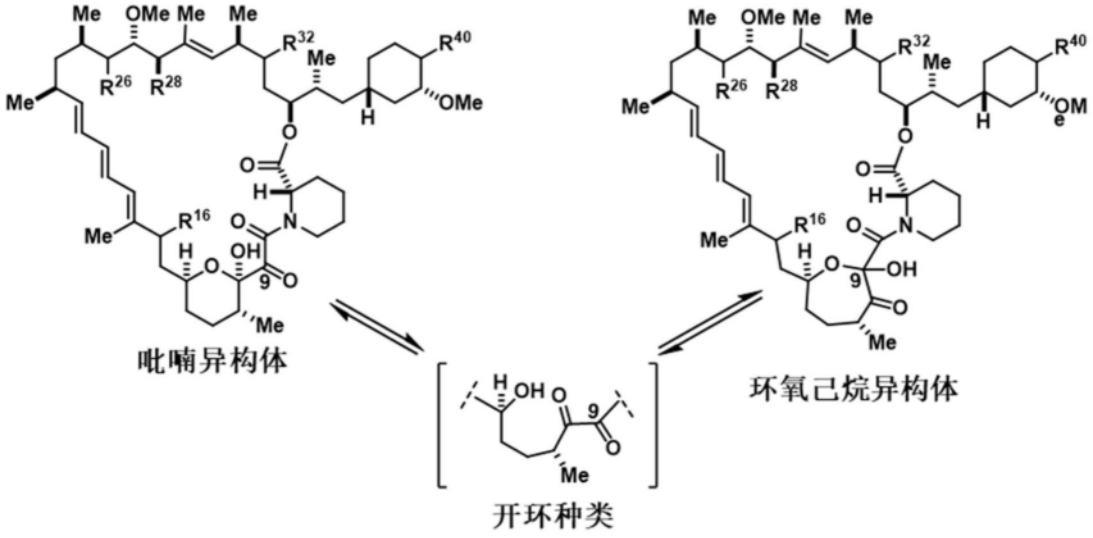
[0058] 应当理解的是,所有异构形式都包括在本公开文本内,包括其混合物。如果化合物含有双键,取代基可以处于E或Z构型。如果化合物含有经二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。所有互变异构形式也都旨在被包括在内。

[0059] mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)可以含有不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。本公开文本的方法旨在考虑mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的所有立体异构形式以及其混合物,包括外消旋混合物。此外,本公开文本包括包含所有几何和位置异构体的方法。例如,如果mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)包含双键或稠环二者,顺式和反式形式二者,以及混合物,则包括在本公开文本的范围内。本文公开的每种化合物包括符合化合物的一般结构的所有对映异构体。化合物可以呈外消旋或对映异构体纯的形式,或者就立体化学而言的任何其他形式。测定结果可以反映为外消旋形式、对映体纯的形式、或就立体化学而言的任何其他形式收集的数据。

[0060] 如本文所用,术语“互变异构体”可以指代一组化合物,其具有相同的原子数和原子类型,但键连接性不同并且相互平衡。“互变异构体”是这组化合物的单一成员。典型地,

绘制单一互变异构体,但可以理解,此单一结构可以代表可能存在的所有可能的互变异构体。例子可以包括烯醇-酮互变异构。在绘制酮时,可以理解,烯醇和酮形式都是本公开文本的一部分。本公开文本的mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)可以以它们的互变异构形式(例如,作为酰胺或亚氨基醚)存在。本文考虑所有此类互变异构形式作为本公开文本的方法的一部分。

[0061] 除了在本公开文本的mTOR抑制剂中的所有酰胺、羰基和肟基团处可能存在的互变异构体,此家族中的化合物还容易通过开环种类在两种主要的异构形式(称为吡喃和环氧己烷异构体(下示))之间相互转化。这种互变可以通过镁离子,弱酸性条件或烷基胺盐来促进,如以下参考文献中所描述的:i)Hughes,P.F.;Musser,J.;Conklin,M.;Russo,R.1992.Tetrahedron Lett.33(33):4739-32.,ii)Zhu,T.2007.U.S.Patent 7,241,771;Wyeth.,iii)Hughes,P.F.1994.美国专利5,344,833;American Home Products Corp。以下方案示出了化合物(包括根据式Ic的化合物)中吡喃和环氧己烷异构体之间的互变。




[0062] 由于这种相互转化在温和条件下发生并且式Ic的化合物的不同成员之间的热力学平衡位置可能变化,因此对于式Ic的化合物考虑两种异构体。为了简洁起见,示出了式Ic的所有中间体和化合物的吡喃异构体形式,然而应理解,mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)可以以它们的环氧己烷形式存在。本文考虑所有此类环氧己烷形式作为本公开文本的方法的一部分。

[0063] 术语“溶剂化物”是指由溶质和溶剂形成的化学计量学可变的复合物。出于本公开文本目的的此类溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的例子包括但不限于水、甲醇、乙醇和乙酸。其中水是溶剂分子的溶剂化物通常被称为水合物。水合物包括含有化学计量学量的水的组合物、以及含有可变量的水的组合物。

[0064] 如本文所采用的术语“一种或多种盐”表示与无机酸和/或有机酸形成的酸性盐,以及与无机碱和/或有机碱形成的碱性盐。另外,当化合物含有碱性部分(如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部分(如但不限于羧酸)时,两性离子(“内盐”)可以形成并包括在如本文所用的术语“一种或多种盐”内。药学上可接受的(即,无毒的、生理学上可接受的)盐是优选的,尽管其他盐也是有用的。mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的盐可例如通过以下方式来形成:使化合物与一定量

(如等效量)的酸或碱在介质(如其中盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应,随后冻干。本公开文本的化合物可以包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。代表性的“药学上可接受的盐”可以包括例如水溶性和水不溶性盐,如乙酸盐、氨芪磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙(calcium edetate)、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、fiunarate、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴化物、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐(sethionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、镁、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐、依伯酸盐(einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐(suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物(triethiodide)、和戊酸盐。

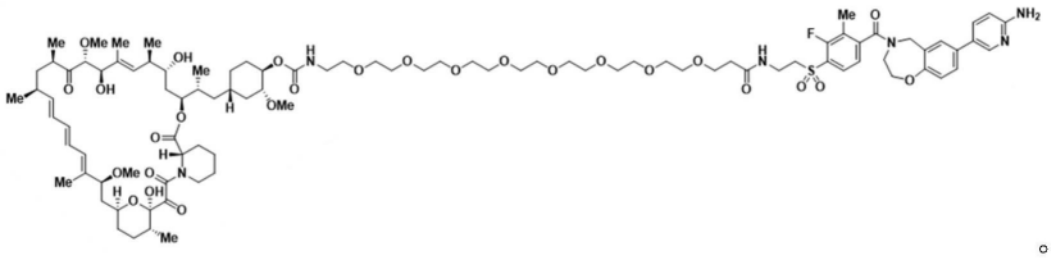
[0065] “药学上可接受的盐”还可以包括酸加成盐和碱加成盐。“药学上可接受的酸加成盐”可以指保留游离碱的生物有效性和特性、不是生物学上或其他方面不希望的、并且可以与以下酸形成的那些盐:无机酸,如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;以及有机酸,如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸(pamoic acid)、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0066] “药学上可接受的碱加成盐”可以指保留游离酸的生物有效性和特性,不是生物学上或其他方面不希望的那些盐。这些盐可以通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。源自无机碱的盐可以包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。例如,无机盐可以包括但不限于铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。源自有机碱的盐可以包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂(如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺(benethamine)、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等)的盐。

[0067] 除非另有说明,否则本文描绘的结构还可以包括不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,除用氘或氚替代氢原子、或用$^{13}C$或$^{14}C$替代碳原子、或用$^{15}N$替代氮原子、或用$^{17}O$或$^{18}O$替代氧原子之外,具有本发明结构的化合物是在本公开文本

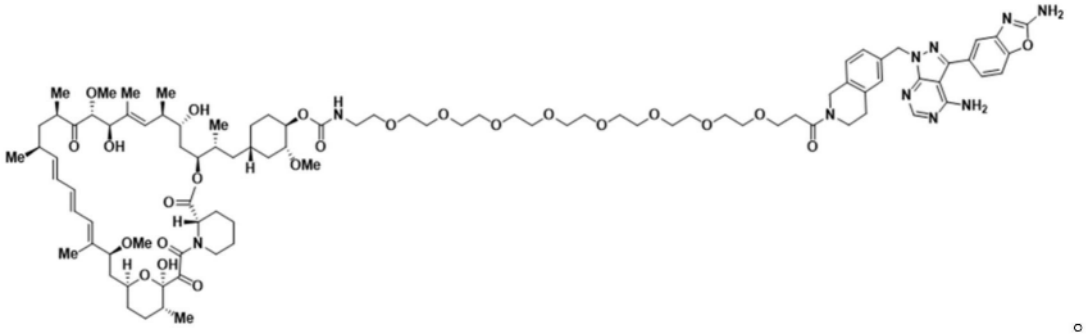
的范围内。此类同位素标记的化合物可用作研究或诊断工具。

[0068] 术语RMC-6272是指具有以下结构的双位点mTOR抑制剂：

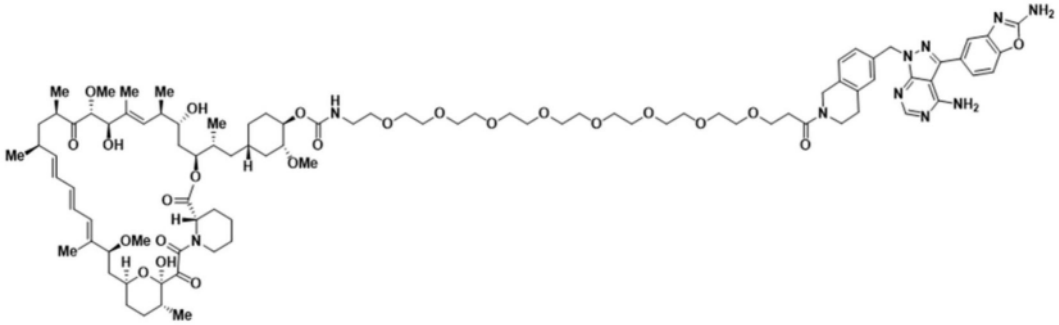


RMC-6272展现出对mTORC1相比于mTORC2的有效和选择性(>10倍)抑制。本文还考虑了RMC-6272的立体异构体、互变异构体和环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0069] 术语RMC-5552是指具有以下结构的双位点mTOR抑制剂：

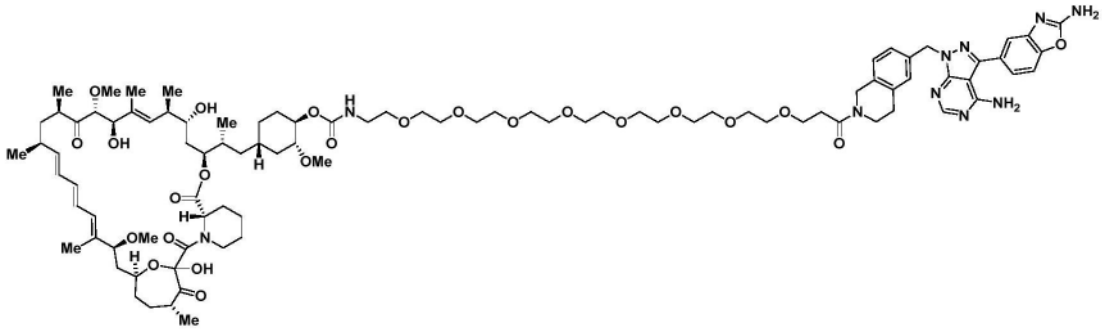


[0070] 在一些实施方案中,双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0071] 在一些实施方案中,双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。雷帕霉素机

制性靶蛋白(mTOR)

[0072] 术语“mTOR”是指蛋白质“雷帕霉素机制性靶蛋白(丝氨酸/苏氨酸激酶)”或“哺乳动物雷帕霉素靶蛋白”。术语“mTOR”可以指人mTOR的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 2475、Uniprot P42345、RefSeq NM_004958、或RefSeq NP_004949)(SEQ ID NO:1)。术语“mTOR”可以包括野生型形式的核苷酸序列或蛋白质以及其任何突变体两者。在一些实施方案中,“mTOR”是野生型mTOR。在一些实施方案中,“mTOR”是一种或多种突变体形式。术语“mTOR”XYZ可以指突变体mTOR的核苷酸序列或蛋白质,其中mTOR的Y编号氨基酸通常在野生型中具有X氨基酸,而在突变体中具有Z氨基酸。在一些实施方案中,mTOR是人mTOR。在一些实施方案中,mTOR具有对应于参考号GL206725550的核苷酸序列(SEQ ID NO:2)。在一些实施方案中,mTOR具有对应于RefSeq NM_004958.3的核苷酸序列(SEQ ID NO:2)。在一些实施方案中,mTOR具有对应于参考号GL4826730的蛋白质序列(SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,mTOR具有对应于RefSeq NP_004949.1的蛋白质序列(SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,mTOR具有以下氨基酸序列:

MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYVTMELREMSQEESTRFYDQLNHHI
FELVSSSDANERKGGILAIASLIGVEGGNATRIGRFANYLRNLLPSNDPWMEMASKAIGRLAMAGDTF
TAEYVEFEVKRALEWLGADRNEGRRHAAVLVLRELAISVPTFFFQQVQPFFDNIFVAVWDPKQAIREGAV
AALRACLILTTQREPKEMQKPQWYRHTFEEAEKGFDETLAKEKGMNRDDRIHGALLILNELVRISSMEGE
RLREEMEEITQQQLVHDKYCKDLMGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYSSHQGLMGFGTSPS
PAKSTLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRNSKNSLIQMTILNLLPRLAAFRPSAFTDTQYLQDTMNHV
LSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRVLDIIRAALPPKDFAHKRQKAMQVDATVFTCISMLA
RAMGPGIQQDIKELLEPMLAVGLSPALTAVLYDLSRQIPQLKKDIQDGLLKMLSLVLMHKPLRHPGMPKG
LAHQLASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCADHFLNSEHKEIRMEAARTCSRLL
TPSIHLISGHAHVVSQTAVQVVADVLSKLLWGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLAQAENLQALFVAL
NDQVFEIRELAICTVGRLSSMNPAFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGHLVSNAPRLIRP
YMEPILKALILKLKDPDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKWVDELFIIIMDMLQDSSLLAKRQVA
LWTLGQLVASTGYVVEPYRKYPTLLEVLLNFLKTEQNQGTRREAIRVLGLLGALDPYKHKVNIGMIDQSR
DASAVSLSESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLPLDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHHHTMVVQAITFIFK
SLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQLGMLVSFVKSHIRPYMDEIVTLMREFWVMNTSIQS
TIILLIEQIVVALGGEFKLYLPQLIPHMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQLFGANLDDYLHLLLPPIVK
LFDAPEAPLPSRKAALETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSSLVFQLGKKYQI
FIPMVNKVLVRHRINHQRYDVLICRIVKGYTLADEEEDPLIYQHRMLRSGQGDALASGPVETGPMKKLHV
STINLQKAWGAARRVSKDDWLEWLRRLSLELLKDSSSPSLRSCWALAQAYNPMARDLFNAAFVSCWSELN

EDQQDELIRSIELALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIVLLGERAAKCRAYAKALHYK

ELEFQKGPTPAILESLISINNKLQQPEAAAGVLEYAMKHFGELEIQATWYEKLHEWEDALVAYDKKMDTN
KDDPELMLGRMRCLEALGEWGQLHQQCCEKWTLVNDETQAKMARMAAAAAAWGLGQWDSMEEYTCMIP
RDTHDGAFYRAVLALHQDLFSLAQQCIDKARDLLDAELTAMAGESYSRAYGAMVSCHMLSELEEVIQYKL
VPERREIIRQIWWERLQGCQRIVEDWQKILMVRSLVVSPHEDMRTWLKYASLCGKSGRLALAHKTLVLLLG
VDPSRQLDHPLPTVHPQVTYAYMKNMWKSARKIDAFQHMQHFVQTMQQQAQHAIATEDQQHKQELHKL
MARCFLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQYYSAATEHDRSWYKAWHAWAVMNFEAVLHYKHQNQARDEK
KKLRHASGANITNATTAATTAATATTTASTEGSNSESEAESTENSPTPSPLQKKVTEDLSKTLLMYTVPAVQG
FFR SISLSRGNNLQDTLRVLTLWFDYGHWPDVNEALVEGVKAIQIDTWLQVIPQLIARIDTPRPLVGRLIHQL
LTDIGRYHPQALIYPLTVASKSTTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELIRVAILWHEMWHEG
LEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQ
A WDLYYHVFRRISKQLPQLTSLELQYVSPKLLMCRDLELAVPGTYDPNQPIIRIQSIAPSLQVITSKQRPR
KLTLMGSNGHEFVFLLKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSIQRYAVIPLSTNSGLIGWV
PHCDTLHALIRDYREKKKILLNIEHRIMLRMAPDYDHLTLMQKVEVFEHAVNNTAGDDLAKLLWLKSPSS
EVWFDRRTNYTRSLAVMSMVGYILGLGDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAMTREKFPEKIPFRLT
RMLTNAMEVTGLDGNYRITCHTVMEVLREHKDSVMAVLEAFVYDPLLNWRLMDTNTKGNKRSRTRTDSY
S AGQSVEILDGVELGEPAHKKTGTTVPESIHSFIGDGLVKPEALNKKAIQIINRVRDKLTGRDFSHDDTLD
VPTQVELLIKQATSHENLCQCYIGWCPFW

（SEQ ID NO: 1）

[0073] 在一些实施方案中,mTOR是突变体mTOR。在一些实施方案中,突变体mTOR与疾病相关,所述疾病不与野生型mTOR相关。在一些实施方案中,与以上序列相比,mTOR可以包含至少一个氨基酸突变(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个突变、或其中可衍生的任何范围)。

[0074] 术语“mTORC1”是指包括mTOR和Raptor(mTOR的调节相关蛋白)的蛋白复合物。mTORC1还可以包括MLST8(哺乳动物致死蛋白SEC 13蛋白8)、PRAS40和/或DEPTOR。mTORC1可以用作蛋白质合成的营养物/能量/氧化还原传感器和调节剂。术语“mTORC1通路”或“mTORC1信号转导通路”可以指包括mTORC1的细胞通路。mTORC1通路包括在mTORC1上游和下游的通路组分。mTORC1通路是通过调节mTORC1活性来调节的信号传导通路。在一些实施方案中,mTORC1通路是通过调节mTORC1活性而不是通过调节mTORC2活性来调节的信号传导通路。在一些实施方案中,mTORC1通路是与通过调节mTORC2活性相比,通过调节mTORC1活性在更大程度上调节的信号传导通路。

[0075] 术语“mTORC2”是指包括mTOR和RICTOR(mTOR的雷帕霉素不敏感伴侣)的蛋白质复合物。mTORC2还可以包括GβL、mSIN1(哺乳动物应激激活蛋白激酶相互作用蛋白1)、Protor 1/2、DEPTOR、TTI1和/或TEL2。mTORC2可以调节细胞代谢和细胞骨架。术语“mTORC2通路”或“mTORC2信号转导通路”可以指包含mTORC2的细胞通路。mTORC2通路包括在mTORC2上游和下游的通路组分。mTORC2通路是通过调节mTORC2活性来调节的信号传导通路。在一些实施方案中,mTORC2通路是通过调节mTORC2活性而不是通过调节mTORC1活性来调节的信号传导通路。在一些实施方案中,mTORC2通路是与通过调节mTORC1活性相比,通过调节mTORC2活性在更大程度上调节的信号传导通路。

[0076] 术语“雷帕霉素”或“西罗莫司”是指由吸水链霉菌(Streptomyces

hygroscopicus)细菌产生的大环内酯。雷帕霉素可以防止T细胞和B细胞的激活。雷帕霉素具有IUPAC名称(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-十六氢-9,27-二羟基-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-羟基-3-甲氧基环己基]-1-甲基乙基]-10,21-二甲氧基-6,8,12,14,20,26-六甲基-23,27-环氧基-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]-氧氮杂环三十一烷-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-戊酮。雷帕霉素具有CAS号53123-88-9。雷帕霉素可以以合成方式产生(例如,通过化学合成)或通过使用不包括吸水链霉菌的生产方法来产生。

[0077] “类似物”根据其在化学和生物学中简明普通的含义使用,并且是指与另一种化合物(即所谓的“参考”化合物)结构相似但组成不同(例如一个原子被不同元素的原子取代、或存在特定官能团、或一个官能团被另一官能团取代、或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学(包括其异构体))的化合物。

[0078] 术语“雷帕霉素类似物(rapamycin analog)”或“雷帕霉素类似物(rapalog)”是指雷帕霉素的类似物或衍生物(例如,前药)。

[0079] 术语“FKBP”是指蛋白质肽基-脯氨酰基顺-反异构酶。对于FKBP的非限制性例子,参见Cell Mol Life Sci.2013年9月;70(18):3243-75。在一些实施方案中,“FKBP”可以指“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP 1A”。在一些实施方案中,“FKBP”可以指人蛋白质。术语“FKBP”包括所述蛋白质的野生型和突变体形式。在一些实施方案中,“FKBP”可以指野生型人蛋白质。在一些实施方案中,“FKBP”可以指野生型人核酸。在一些实施方案中,FKBP是突变体FKBP。在一些实施方案中,突变体FKBP与疾病相关,所述疾病不与野生型FKBP相关。在一些实施方案中,与以上野生型FKBP相比,所述FKBP包括至少一个氨基酸突变(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个突变、或其中可衍生的任何范围)。

[0080] 术语“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP1A”可以指蛋白质“肽基-脯氨酰基顺-反异构酶FKBP 1A”。在一些实施方案中,“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP 1A”可以指人蛋白质。术语“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP 1A”包括所述蛋白质的野生型和突变体形式。在一些实施方案中,“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP 1A”可以指与Entrez基因2280、OMIM 186945、UniProt P62942、和/或RefSeq(蛋白质)NP_000792(SEQ ID NO:3)相关的蛋白质。在一些实施方案中,紧接在上面的参考数字可以指自本申请的申请日起已知的蛋白质和相关核酸。在一些实施方案中,“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP 1A”可以指野生型人蛋白质。在一些实施方案中,“FKBP-12”或“FKBP 12”或“FKBP1A”可以指野生型人核酸。在一些实施方案中,FKBP-12是突变体FKBP-12。在一些实施方案中,突变体FKBP-12与疾病相关,所述疾病不与野生型FKBP-12相关。在一些实施方案中,与野生型FKBP-12相比,所述FKBP-12可以包括至少一个氨基酸突变(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个突变、或其中可衍生的任何范围)。在一些实施方案中,FKBP-12具有对应于参考号GI:206725550的蛋白质序列。在一些实施方案中,FKBP-12具有对应于RefSeq NP_000792.1(SEQ ID NO:3)的蛋白质序列。

[0081] 术语“4E-BP1”或“4EBP1”或“EIF4EBP1”是指蛋白质“真核生物翻译起始因子4E结合蛋白1”。在一些实施方案中,“4E-BP1”或“4EBP1”或“EIF4EBP 1”可以指人蛋白质。术语“4E-BP 1”或“4EBP 1”或“EIF4EBP1”包括所述蛋白质的野生型和突变体形式。在一些实施

方案中,“4E-BP1”或“4EBP1”或“EIF4EBP1”可以指与Entrez基因1978、OMIM 602223、UniProt Q13541、和/或RefSeq(蛋白质)NP_004086(SEQ ID NO:4)相关的蛋白质。在一些实施方案中,紧接在上面的参考数字可以指自本申请的申请日起已知的蛋白质和相关核酸。在一些实施方案中,“4E-BP 1”或“4EBP1”或“EIF4EBP1”可以指野生型人蛋白质。在一些实施方案中,“4E-BP1”或“4EBP1”或“EIF4EBP1”可以指野生型人核酸。在一些实施方案中,4EBP1是突变体4EBP1。在一些实施方案中,突变体4EBP1与疾病相关,所述疾病不与野生型4EBP1相关。在一些实施方案中,与野生型4EBP1相比,所述4EBP1可以包括至少一个氨基酸突变(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个突变、或其中可衍生的任何范围)。在一些实施方案中,所述4EBP1具有对应于参考号GL4758258的蛋白质序列。在一些实施方案中,所述4EBP1具有对应于RefSeq NP_004086.1(SEQ ID NO:4)的蛋白质序列。

[0082] 术语“Akt”是指参与细胞过程(如葡萄糖代谢、细胞凋亡、增殖、和其他功能)的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,也称为“蛋白激酶B”(PKB)或“Akt1”。在一些实施方案中,“Akt”或“AM”或“PKB”可以指人蛋白质。术语“Akt”或“Akt1”或“PKB”包括所述蛋白质的野生型和突变体形式。在一些实施方案中,“Akt”或“Akt1”或“PKB”可以指与Entrez基因207、OMIM 164730、UniProt P31749、和/或RefSeq(蛋白质)NP_005154(SEQ ID NO:5)相关的蛋白质。在一些实施方案中,紧接在上面的参考数字可以指自本申请的申请日起已知的蛋白质和相关核酸。在一些实施方案中,“Akt”或“Akt1”或“PKB”可以指野生型人蛋白质。在一些实施方案中,“Akt”或“Akt1”或“PKB”可以指野生型人核酸。在一些实施方案中,Akt是突变体Akt。在一些实施方案中,突变体Akt与疾病相关,所述疾病不与野生型Akt相关。在一些实施方案中,与野生型Akt相比,所述Akt可以包括至少一个氨基酸突变(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个突变、或其中可衍生的任何范围)。在一些实施方案中,所述Akt具有对应于参考号GI:62241011的蛋白质序列。在一些实施方案中,所述Akt具有对应于RefSeq NP_005154.2的蛋白质序列(SEQ ID NO:5)。

[0083] 如本文所用,术语“突变”指示对核酸和/或多肽的任何修饰,所述修饰产生改变的核酸或多肽。术语“突变”可以包括例如多核苷酸中单一或多个残基的点突变、缺失或插入,其包括基因的蛋白质编码区内出现的改变以及蛋白质编码序列外区域(如但不限于调节或启动子序列)中的改变、以及扩增和/或染色体断裂或易位。

[0084] 在提及细胞的“子类型”(例如,$KRAS^{G12C}$子类型、$KRAS^{G12S}$子类型、$KRAS^{G12D}$子类型、$KRAS^{G12V}$子类型)时意指,细胞含有编码所指示类型的蛋白质中的变化的基因突变。例如,被归类为“$KRAS^{G12C}$子类型”的细胞含有至少一种KRAS等位基因,所述等位基因在位置12编码将半胱氨酸取代为甘氨酸的氨基酸取代($^{G12C}$);并且,类似地,特定子类型(例如,$KRAS^{G12D}$、$KRAS^{G12S}$和$KRAS^{G12V}$子类型)的其他细胞含有具有所指示突变(例如,分别地,$KRAS^{G12D}$突变、$KRAS^{G12S}$突变或$KRAS^{G12V}$突变)的至少一种等位基因。除非另有说明,否则本文所提及的所有氨基酸位置取代(如例如,$KRAS^{G12C}$中的“G12C”)对应于所提及蛋白质的人形式中的取代,即,$KRAS^{G12C}$是指人KRAS的位置12中的G→C取代。

治疗方法

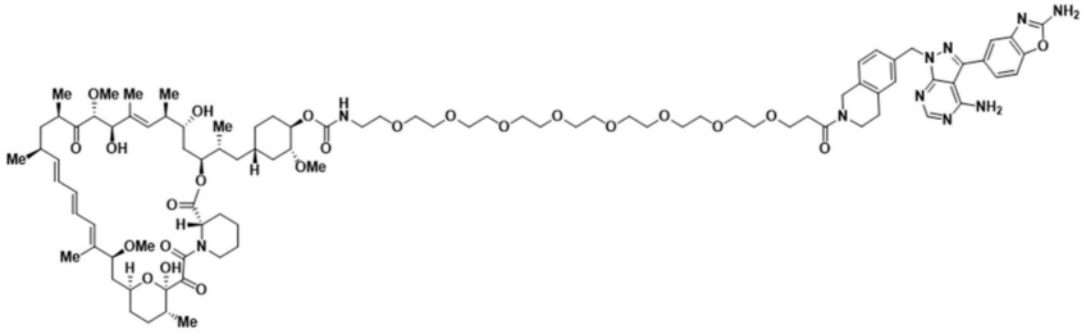
[0085] 本公开文本提供了一种通过向患有或易于患上由mTOR介导的疾病或障碍的受试

者施用一定剂量的mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,如RMC-5552)治疗由mTOR介导的疾病或障碍的方法。

[0086] 在一些实施方案中,所述方法包括施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)作为单一疗法。术语"单一疗法"是指治疗方法,其包括向受试者施用单一治疗剂,任选地作为药物组合物。

[0087] 一些实施方案涉及通过向受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的双位点mTOR抑制剂来治疗患有癌症的受试者的方法;

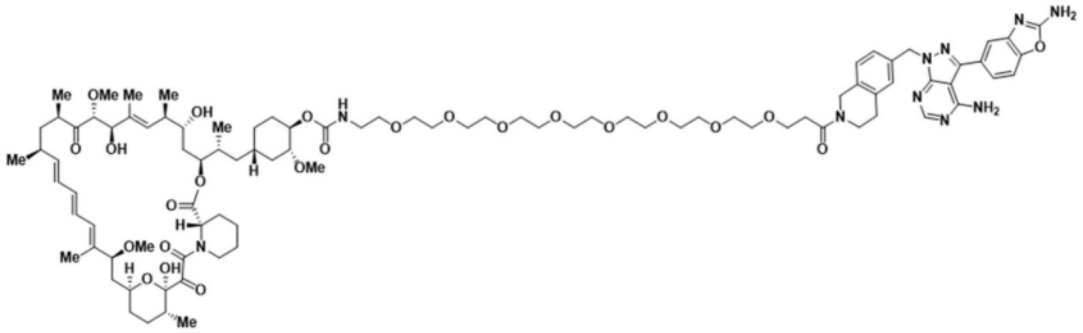
其中双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0088] 在一些实施方案中,癌症是唾腺癌,并且所述方法包括向受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的双位点mTOR抑制剂;

其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0089] 在一些实施方案中,剂量为约4mg/周至约25mg/周、约4mg/周至约20mg/周、约4mg/周至约16mg/周、约4mg/周至约14mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约9mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约7mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约25mg/周、约5mg/周至约20mg/周、约5mg/周至约16mg/周、约5mg/周至约14mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约9mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约7mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约25mg/周、约7mg/周至约20mg/周、约7mg/周至约16mg/周、约7mg/周至约14mg/周、约

7mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约9mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约9mg/周至约25mg/周、约9mg/周至约20mg/周、约9mg/周至约16mg/周、约9mg/周至约14mg/周、约9mg/周至约12mg/周、约9mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周、约10mg/周至约12mg/周、约11mg/周至约25mg/周、约11mg/周至约20mg/周、约11mg/周至约16mg/周、约11mg/周至约14mg/周或约11mg/周至约12mg/周。

[0090] 在一些实施方案中,剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

[0091] 出人意料地观察到,剂量为1.6mg/周至6mg/周的双位点mTOR抑制剂(即,RMC-5552)展现出剂量成比例的暴露增加,而高于6mg/周的剂量展现出超过剂量成比例的增加。剂量成比例的增加在剂量方案中总体上是优选的,因为它提供对靶暴露的更好控制并且通常与期望的药物清除率相关。这些问题通常与需要高剂量以提供疾病治疗的功效相平衡。因此,在一些实施方案中,剂量处于或接近6mg/周(例如,约5mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周或约9mg/周)的剂量成比例的拐点。

[0092] 还出人意料地观察到,高于约6mg/周(例如,在6mg/周与12mg/周之间)的剂量存在陡峭的剂量-反应关系。因此,在一些实施方案中,使用高于约6mg/周的剂量。由于副作用(例如,粘膜炎),在这些范围内的剂量可能是无法忍受的。如本文所述,他克莫司(例如,他克莫司漱口剂;参见下文他克莫司的扩展讨论)出人意料地能够减轻副作用,并且由此实现更高的剂量。因此,在一些实施方案中,将高于约6mg/周的剂量与他克莫司组合使用。

[0093] 在一些实施方案中,首先使用高剂量(例如,高于约6mg/周)然后降低剂量。例如,在一些实施方案中,将高于约6mg/周(即,高于剂量成比例的增加阈值)的剂量施用一周或几周,并且随后施用低于约6mg/周(即,接近或低于剂量成比例的增加阈值)的剂量。在一些实施方案中,高剂量与低剂量之间存在休药期(例如,1、2、3、4或5周)。在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量高于随后几周的剂量。在一些实施方案中,第一周的剂量高于随后几周的剂量。

[0094] 在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周。在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约10mg/周至约12mg/周。在一些实施方案中,第一周的剂量为约10mg/周至约12mg/周。

[0095] 在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约

11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约10mg/周。在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约11mg/周。在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约12mg/周。在一些实施方案中,第一周的剂量为约10mg/周。在一些实施方案中,第一周的剂量为约11mg/周。在一些实施方案中,周剂量为约12mg/周。

[0096] 在一些实施方案中,在前1、2、3、4或5周的剂量之后的1、2、3、4或5周不施用。在一些实施方案中,在第一周的剂量之后的1、2、3、4或5周不施用。

[0097] 在一些实施方案中,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周至约12mg/周、约3mg/周至约10mg/周、约3mg/周至约8mg/周、约3mg/周至约6mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。在一些实施方案中,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周至约12mg/周。

[0098] 在一些实施方案中,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周、约3.5mg/周、约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。在一些实施方案中,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约6mg/周。

[0099] 例如,在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周;

随后0、1、2、3、4或5周不施用;

随后的剂量为约3mg/周至约12mg/周、约3mg/周至约10mg/周、约3mg/周至约8mg/周、约3mg/周至约6mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

[0100] 还例如,在一些实施方案中,前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周;

随后0、1、2、3、4或5周不施用;

随后的剂量为约3mg/周、约3.5mg/周、约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/

周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。

[0101] 在一些实施方案中,在以更低剂量施用几(例如,1、2、3、4或5)周后,可以是另一次施用休药期(例如,0、1、2、3、4或5周不施用)和/或剂量的另一次减少。在一些实施方案中,这随后是更多的休药期和/或剂量减少。在一些实施方案中,剂量在治疗过程中逐渐降低。在一些实施方案中,剂量为每1、2、3、4或5周降低约1mg/周、约2mg/周、约3mg/周、约4mg/周、约5mg/周或约6mg/周。在一些实施方案中,在每次降低剂量之间存在施用休药期。

[0102] 所公开的化合物或组合物的施用可以经由治疗剂的任何施用方式完成。这些方式可以包括全身或局部施用,如口服、经鼻、肠胃外、透皮、皮下、经阴道、经颊、经直肠、外用、鞘内、或颅内施用方式。

[0103] 在一些实施方案中,施用可以包括向受试者口服施用、作为栓剂施用、外用接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用或植入缓慢释放装置(例如,微量渗透泵)。施用可以通过任何途径进行,包括肠胃外和透粘膜(例如,经颊、舌下、经颚、经牙龈、经鼻、经阴道、经直肠、或透皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、微动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体配制品、静脉内输注、透皮贴剂等。本公开文本的组合物可以通过外用途径以及通过作为涂药棒(applicator stick)、溶液、混悬剂、乳剂、凝胶、乳膏、软膏剂、糊剂、凝胶剂、涂剂、散剂和气雾剂的配制品透皮递送。口服制剂包括适用于被患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖锭剂、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、混悬剂等。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、和可分散颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。本公开文本的组合物可以另外包含提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括高分子量的阴离子拟粘膜聚合物、胶凝多糖和精细分散的药物载体底物。这些组分更详细地论述于美国专利号4,911,920;5,403,841;5,212,162;和4,861,760中。将这些专利的全部内容出于所有目的通过引用以其整体并入本文。本公开文本的组合物还可以作为微球递送以在体内缓慢释放。例如,微球可以经由皮内注射含有药物的微球来施用,所述微球在皮下缓慢释放(参见Rao,J.Biomater Set Polym.编辑7:623-645,1995);作为可生物降解和可注射凝胶配制品来施用(参见例如,Gao Pharm.Res.12:857-863,1995);或作为口服施用的微球来施用(参见例如,Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)。在另一个实施方案中,本公开文本的组合物的配制品可以通过使用脂质体来递送,所述脂质体与细胞膜融合或被内吞,即,通过使用与脂质体附接的受体配体,其与细胞的表面膜蛋白受体结合,导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带对靶细胞具有特异性的受体配体或以其他方式优先针对特定器官的情况下,人们可以将mTOR抑制剂的递送集中到体内靶细胞中。(参见例如,Al-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。在一些实施方案中,将mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如RMC-5552)(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)通过纳米颗粒递送。

[0104] 根据预期的施用方式,mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)可以呈固体、半固体或液体剂型,例如像注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊、酏剂、酊剂、乳液、糖浆剂、散剂、液体、混悬剂等,有时呈单位

剂量并与常规制药实践一致。同样,可以将mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)以静脉内(推注和输注二者)、腹膜内、鞘内、皮下和肌内形式施用,并且全部使用制药学领域技术人员熟知的形式。

[0105] 说明性药物组合物是片剂和明胶胶囊,其包含mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)和药学上可接受的载体,所述载体如a)稀释剂,例如纯化水、甘油三酯油(如氢化或部分氢化的植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(如EPA或DHA)或其酯或甘油三酯或其混合物、ω-3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b)润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;也用于片剂;c)粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖类(如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成胶(如阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮(如果需要);d)崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐、或泡腾剂混合物;e)吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂;f)乳化剂或分散剂,如吐温80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;和/或g)促进化合物吸收的试剂,如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0106] 如本文所用,术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂,并且意指材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料,其参与将药物制剂从受试者身体的一个器官或部分携带或输送至身体的另一个器官或部分。赋形剂应基于相容性和所需剂型的释放分布特性来选择。示例性的载体材料包括例如粘合剂、助悬剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂、喷雾干燥分散体等。

[0107] 术语“药学上相容的载体材料”可以包括例如阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、卡拉胶、单甘油酯、甘油二酯、预糊化淀粉等。参见例如,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.1975。

[0108] 液体(特别是可注射)组合物可以例如通过溶解、分散等来制备。例如,将mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)溶解在药学上可接受的溶剂(例如像水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等)中或与其混合,以从而形成可注射等渗溶液或悬浮液。蛋白质如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白可以用于溶解mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)。

[0109] mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)还可以配制成栓剂,所述栓剂可以由脂肪乳液或悬浮液制备;使用如丙二醇的聚亚烷基二醇作为载体。

[0110] mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)还可以以脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用。脂质体可以由各种磷脂形成,含有胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,将脂质组分的膜用药物的水溶液水合,以形成囊封药物的脂质层,如例如美国专利号5,262,564中所述,将所述专利的内容通过引用特此并入。

[0111] mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)还可以通过使用单克隆抗

体作为单独载体来递送,所公开化合物与所述抗体偶联。所公开的化合物还可以与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外,所公开的化合物可以与一类可用于实现药物的控制释放的可生物降解的聚合物偶联,这些聚合物例如是聚乳酸、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或两亲性水凝胶嵌段共聚物。在一个实施方案中,所公开的化合物不与聚合物(例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

[0112] 肠胃外注射施用通常用于皮下、肌内或静脉内注射和输注。注射剂可以按常规形式制备,作为液体溶液或悬浮液或者适用于在注射前溶解在液体中的固体形式。

[0113] 在一些实施方案中,将剂量经由静脉内("IV")输注施用。在一些实施方案中,将剂量经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。在一些实施方案中,将剂量经约0.5小时、约1小时、约1.5小时或约2小时施用。在一些实施方案中,将剂量经约1小时施用。

[0114] 在一些实施方案中,剂量为约4mg/周至约25mg/周、约4mg/周至约14mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约25mg/周、约5mg/周至约14mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约7mg/周至约25mg/周、约7mg/周至约14mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周,并且将剂量经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。在一些实施方案中,剂量为约3mg/周至约25mg/周,并且经约0.5小时至约2小时施用。

[0115] 在一些实施方案中,剂量为约4mg/周至约25mg/周、约4mg/周至约14mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约25mg/周、约5mg/周至约14mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约7mg/周至约25mg/周、约7mg/周至约14mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周,并且将剂量经约0.5小时、约1小时、约1.5小时或约2小时施用。在一些实施方案中,剂量为约3mg/周至约25mg/周,并且经约1小时施用。

[0116] 在一些实施方案中,剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周,并且经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。在一些实施方案中,剂量为约6mg/周或约8mg/周,并且经约0.5小时至约2小时施用。

[0117] 在一些实施方案中,剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约

10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周,并且经约0.5小时、约1小时、约1.5小时或约2小时施用。在一些实施方案中,剂量为约6mg/周或约8mg/周,并且经约1小时施用。

[0118] 在一些实施方案中,将剂量每周施用一次。例如,在一些实施方案中,经由每周一次的静脉内输注施用约3mg/周至约25mg/周的剂量。在一些实施方案中,经由每周一次的静脉内输注施用约6mg/周或约8mg/周的剂量。在一些实施方案中,将剂量经约0.5小时至约2小时每周施用一次。在一些实施方案中,将剂量经约1小时每周施用一次。

[0119] 在一些实施方案中,将剂量经多次每周施用(例如,多次静脉内输注)施用。在多次每周施用中所施用的mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的总和是剂量。在一些实施方案中,将剂量每周两次、每周三次或每周四次施用。例如,在一些实施方案中,在每周两次或每周三次静脉内输注中施用约3mg/周至约25mg/周的剂量。在一些实施方案中,在每周两次或每周三次静脉内输注中施用约6mg/周或约8mg/周的剂量。在一些实施方案中,将剂量经约0.5小时至约2小时每周两次或每周三次施用。在一些实施方案中,将剂量经每次约0.5小时至约1小时的静脉内输注每周两次或每周三次施用。

[0120] 如本文所用,术语“受试者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的例子包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人;非人灵长类动物,如黑猩猩和以及其他猿和猴物种;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,如兔、犬和猫;实验室动物,其包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟、鱼等。在一些实施方案中,受试者是人。

[0121] “患者”是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪、或非人灵长类动物(如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴)。

“患者”包括人和动物二者。

不良事件

[0122] 与许多癌症药物治疗相关的挑战是向受试者施用足够量的药物,而不会在受试者中引起不可忍受的副作用。出人意料的是,已经发现,与mTOR抑制剂(如,双位点mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)和变构mTOR抑制剂(例如,依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司))相结合,向受试者提供和/或施用漱口剂(例如,他克莫司漱口剂)和/或向受试者口腔提供和/或施用冰提供了施用更高剂量的能力和/或使得副作用减少。

[0123] 在一些实施方案中,本公开文本的方法治疗和/或预防与施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)相关的一种或多种副作用。此类副作用包括但不限于贫血、恶心、粘膜炎(例如,口腔炎)、呕吐、腹泻、疲劳、食欲下降、低钠血症、高血糖症、头痛、呼吸困难和皮疹。

[0124] 例如,使用如下所述的溶液(例如,漱口剂)和/或冰片,可以施用mTOR抑制剂的剂量(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)而不会引起无法忍受的口腔炎和/或粘膜炎。

[0125] 如本文所用,粘膜炎是指消化道内粘膜的炎症和/或溃疡,通常是疼痛的。粘膜炎通常被视为化学疗法和放射疗法治疗癌症的不良反应。粘膜炎可以发生在胃肠道的任何地方,但口腔粘膜炎特别常见,并且是指发生在口腔中的炎症和溃疡。鉴于口腔粘膜炎的流

行,有时术语“粘膜炎”用于指代“口腔粘膜炎”。口腔粘膜炎也称为口腔炎。

[0126] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括向受试者提供和/或施用溶液(例如,漱口剂)和/或向受试者的口腔提供和/或施用冰。在一些实施方案中,相比于当不采用溶液和/或冰时,当采用溶液(例如,漱口剂)和/或冰时,受试者耐受更高剂量的mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)。

[0127] 在一些实施方案中,采用溶液(例如,漱口剂)和/或冰是在施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)之前进行。在一些实施方案中,双位点mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周。在一些实施方案中,剂量为约10mg/周至约12mg/周。在一些实施方案中,剂量为约10mg/周至约12mg/周。在一些实施方案中,剂量为约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。在一些实施方案中,剂量为约10mg/周。在一些实施方案中,剂量为约11mg/周。在一些实施方案中,剂量为约12mg/周。在一些实施方案中,剂量为约10mg/周。在一些实施方案中,剂量为约11mg/周。在一些实施方案中,剂量为约12mg/周。

[0128] 在一些实施方案中,本公开文本的方法进一步包括向受试者施用地塞米松溶液(例如,漱口剂)。

[0129] 在一些实施方案中,地塞米松溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/5mL至约1mg/5mL、约0.5m/5mL至约5mg/5mL或约0.5mg/5mL至约20mg/5mL地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/5mL、约1mg/5mL、约5mg/5mL、约10mg/5mL或约20mg/5mL地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0130] 在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL、约5mL或约10mL的地塞米松溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL的所述地塞米松溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,将地塞米松溶液(例如,漱口剂)每日施用1、2、3或4次。

[0131] 在一些实施方案中,本公开文本的方法进一步包括向受试者施用他克莫司。例如,在一些实施方案中,将他克莫司作为凝胶或作为软膏剂(例如,作为0.1%或作为0.03%软膏剂)、作为溶液(例如,漱口剂)、或作为片剂、丸剂或胶囊施用。不受任何理论的束缚,认为他克莫司具有在与本文公开的双位点mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)相同的结合位点处直接与mTORC1复合物结合的额外好处,阻断了两个结合位点中的一个,或在变构mTOR抑制剂(例如,依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)的情况下,认为他克莫司有利地与变构mTOR抑制剂竞争呈递结合蛋白(例如,FKBP12),从而选择性地降低mTOR抑制剂在已经与他克莫司接触的受试者的组织中抑制mTOR信号传导的功效,并且因此减轻所述组织中mTOR抑制剂诱导的不良事件。

[0132] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用他克莫司溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL至约1mg/mL他克莫

司。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL、约0.5mg/mL、约1mg/mL、约5mg/mL、约10mg/mL或约20mg/mL的溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/mL他克莫司。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL他克莫司。

[0133] 在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL、约5mL或约10mL的他克莫司溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL的他克莫司溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)每日施用1、2、3或4次。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)在施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,如RMC-5552)的当天或即将施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之前施用。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)在静脉内输注的当天或即将静脉内输注之前施用。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)仅在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)的当天或仅在即将施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之前施用。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)仅在静脉内输注的当天或在仅在即将静脉内输注之前施用。

[0134] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用组合溶液(例如,漱口剂),其中所述组合溶液(例如,漱口剂)包含地塞米松和他克莫司。

[0135] 在一些实施方案中,组合溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/5mL至约1mg/5mL、约0.5m/5mL至约5mg/5mL或约0.5mg/5mL至约20mg/5mL地塞米松。在一些实施方案中,地塞米松溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/5mL、约1mg/5mL、约5mg/5mL、约10mg/5mL或约20mg/5mL地塞米松。在一些实施方案中,组合溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0136] 在一些实施方案中,组合溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL至约1mg/mL他克莫司。在一些实施方案中,组合溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL、约0.5mg/mL、约1mg/mL、约5mg/mL、约10mg/mL或约20mg/mL的他克莫司。在一些实施方案中,组合溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/mL他克莫司。在一些实施方案中,组合溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL他克莫司。

[0137] 在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL的组合溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,将组合溶液(例如,漱口剂)每日施用1、2、3或4次。在一些实施方案中,将组合溶液(例如,漱口剂)在施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的当天或即将施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)之前施用。在一些实施方案中,将组合溶液(例如,漱口剂)在静脉内输注的当天或即将静脉内输注之前施用。在一些实施方案中,将组合溶液(例如,漱口剂)仅在施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的当天或仅在即将施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)之前施用。在一些实施方案中,将组合溶液(例如,漱口剂)仅在静脉内输注的当天或在仅在即将静脉内输注mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)之前施用。

[0138] 在一些实施方案中,治疗患有癌症的受试者的方法进一步包括向受试者的口腔提供冰和/或施用冰。可以在施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,如RMC-5552)之前、施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)时、施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之后或前述的一些组合,施加冰。在一些实施方案中,在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之前施加冰约1至约60、约1至约30或约1至约10分钟,或在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之前施加冰约1、约5、约10、约15、约20、约30或约60分钟。在一些实施方案中,在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-

5552)期间施加冰。在一些实施方案中,在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之后施加冰约1至约60、约1至约30或约1至约10分钟,或在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之后施加冰约1、约5、约10、约15、约20、约30或约60分钟。在一些实施方案中,在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之前、在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)期间施加冰约10分钟,并且在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)之后施加冰约10分钟。在一些实施方案中,在静脉内输注之前施加冰约1至约60、约1至约30或约1至约10分钟,或静脉内输注之前施加冰约1、约5、约10、约15、约20、约30或约60分钟。在一些实施方案中,在静脉内输注期间施加冰。在一些实施方案中,在静脉内输注之后施加冰约1至约60、约1至约30或约1至约10分钟,或静脉内输注之后施加冰约1、约5、约10、约15、约20、约30或约60分钟。在一些实施方案中,在静脉内输注之前、在静脉内输注期间施加冰约10分钟,并且在静脉内输注之后施加冰约10分钟。

[0139] 在一些实施方案中,本公开文本涉及一种在有需要的受试者中治疗或预防粘膜炎(例如,口腔炎)的方法,所述方法包括施用有效量的他克莫司(例如,他克莫司溶液,如他克莫司漱口剂)。在一些实施方案中,粘膜炎(例如,口腔炎)与mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)的施用相关。在一些实施方案中,有需要的受试者正在经历、已经经历或将经历用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)治疗。在一些实施方案中,将他克莫司作为凝胶或作为软膏剂(例如,作为0.1%或作为0.03%软膏剂)、作为溶液(例如,漱口剂)、或作为片剂、丸剂或胶囊施用。在一些实施方案中,将他克莫司作为他克莫司溶液(例如,漱口剂)施用至受试者。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL至约1mg/mL他克莫司。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL、约0.5mg/mL、约1mg/mL、约5mg/mL、约10mg/mL或约20mg/mL的溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.5mg/mL他克莫司。在一些实施方案中,他克莫司溶液(例如,漱口剂)包含约0.1mg/mL他克莫司。在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL、约5mL或约10mL的他克莫司溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,向受试者施用约2.5mL的他克莫司溶液(例如,漱口剂)。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)每日施用1、2、3或4次。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)的当天或即将施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)之前施用。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)在静脉内输注的当天或即将静脉内输注之前施用。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)仅在施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)的当天或仅在即将施用mTOR抑制剂(例如,RMC-5552、依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司)之前施用。在一些实施方案中,将他克莫司溶液(例如,漱口剂)仅在静脉内输注的当天或在仅在即将静脉内输注之前施用。

组合疗法

[0140] 在一些方法中,将mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,如RMC-5552)与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在这些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂的剂量可以从它们的标准剂量(即,当它们单独施用时)降低。

[0141] 术语“组合疗法”是指治疗方法,其包括向受试者施用任选地作为一种或多种药物组合物的至少两种治疗剂。当用于组合疗法时,mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如

RMC-5552)可以与一种或多种治疗剂同时或分开施用。这种组合施用可以包括在同一剂型中同时施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)和所述一种或多种治疗剂,在分开的剂型中同时施用,以及分开施用。也就是说,本文所述的mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如RMC-5552)和任何一种或多种治疗剂可以一起配制在同一剂型中并且同时施用。可替代地,mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如RMC-5552)和一种或多种治疗剂可以在分开的配制品中同时施用。在另一种替代方案中,可以施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552),并且随后施用一种或多种治疗剂,反之亦然。在分开施用方案的一些实施方案中,将mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)和所述一种或多种治疗剂相隔几分钟或相隔几小时或相隔几天施用。

[0142] 在一些实施方案中,将mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)和一种或多种另外的治疗剂同时或以任一顺序依序施用。mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)可以在一种或多种另外的治疗剂之前或之后最多1小时、最多2小时、最多3小时、最多4小时、最多5小时、最多6小时、最多7小时、最多8小时、最多9小时、最多10小时、最多11小时、最多12小时、最多13小时、14小时、最多16小时、最多17小时、最多18小时、最多19小时、最多20小时、最多21小时、最多22小时、最多23小时、最多24小时、或最多1-7、1-14、1-21或1-30天立即施用。

[0143] 另外的治疗剂可以以有效量施用。可以将另外的治疗剂以治疗有效量施用。在一些实施方案中,例如,由于组合两种或更多种治疗药的加性或协同效应,一种或多种另外的治疗剂在用于组合疗法中时的有效量可以低于相同治疗剂在用作单一疗法时的治疗量。

[0144] 当与化合物联合使用时,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以提供所需生物学结果的化合物的量。该结果可以是疾病的体征、症状或病因的减少和/或减轻,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,一种或多种另外的治疗剂的治疗用途的“有效量”是提供疾病的临床上显著减少所需的一种或多种另外的治疗剂的量。

[0145] 在一些实施方案中,所述方法包括施用一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的另外的治疗剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗癌剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是免疫治疗剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是免疫肿瘤剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗自身免疫疾病剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗炎性疾病剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗神经系统变性疾病剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗代谢性疾病剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗心血管疾病剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗衰老剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是长效剂(longevity agent)。在一些实施方案中,另外的治疗剂是用于治疗或预防移植排斥的药剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是用于治疗或预防真菌感染的药剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是免疫系统阻遏物。在一些实施方案中,另外的治疗剂是mTOR调节剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是mTOR抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是活性位点mTOR抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是雷帕霉素。在一些实施方案中,另外的治疗剂是雷帕霉素类似物。在一些实施方案中,另外的治疗剂是mTOR通路抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是CDK4/6抑制剂或抗PD1/PD-L1、PI3K抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是RAS抑制剂。

[0146] 在一些实施方案中,组合疗法中的一种或多种另外的治疗剂包括类固醇。合适的

类固醇可以包括但不限于21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德(fiucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼缩松、醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)、氟轻松、氟考丁酯、氟考龙、氟米龙、醋酸甲氟龙、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤米松、氢化可的松、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲基泼尼松龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松龙25-二乙氨基乙酸酯、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安奈德、醋酸曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其盐和/或衍生物。

[0147] 可以在与mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)的组合疗法中使用的治疗剂的另外例子包括以下中所述的化合物:美国专利号6,258,812、6,630,500、6,515,004、6,713,485、5,521,184、5,770,599、5,747,498、5,990,141、6,235,764和8,623,885,以及国际专利申请WO 01/37820、WO 01/32651、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、WO 00/12089和WO 00/02871。

[0148] 治疗剂可以是用于治疗癌症或与其相关的症状的生物制剂(例如细胞因子(例如干扰素或白介素,如IL-2))。在一些实施方案中,生物制剂是基于免疫球蛋白的生物制剂,例如激动靶标以刺激抗癌反应或拮抗对癌症重要的抗原的单克隆抗体(例如,人源化抗体、全人抗体、Fc融合蛋白、或其功能片段)。还包括抗体-药物缀合物。

[0149] 治疗剂可以是T细胞检查点抑制剂。在一些实施方案中,检查点抑制剂是抑制性抗体(例如,单特异性抗体,如单克隆抗体)。抗体可以是例如人源化的或完全人的。在一些实施方案中,检查点抑制剂是融合蛋白,例如Fc受体融合蛋白。在一些实施方案中,检查点抑制剂是与检查点蛋白相互作用的药剂,如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂是与检查点蛋白的配体相互作用的药剂,如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4的抑制剂(例如,抑制性抗体或小分子抑制剂)(例如,抗CTLA-4抗体或融合蛋白)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PD-1的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PDL-1的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PDL-2(例如,PDL-2/Ig融合蛋白)的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或Fc融合或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或Fc融合或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是派姆单抗、纳武单抗、PDR001(NVS)、REGN2810(Sanofi/Regeneron)、PD-L1抗体(如例如阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、阿替利珠单抗、匹地利珠单抗)、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene&Celgene)或以下中披露的检查点抑制剂:Preusser,M.等人(2015)Nat.Rev.Neurol.,包括但不限于伊匹单抗、曲美木单抗、纳武单抗、派姆单抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MED14736、MPDL3280A、

MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞鲁单抗、IPH2101、1-7F9和KW-6002。

[0150] 治疗剂可以是抗TIGIT抗体,如MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A或OMP-313M32(艾替利单抗)。

[0151] 治疗剂可以是治疗癌症或与其相关的症状的药剂(例如,细胞毒性剂、非肽小分子或可用于治疗癌症或与其相关的症状的其他化合物,统称为"抗癌剂")。抗癌剂可以是例如化学治疗剂或靶向治疗剂。

[0152] 抗癌剂包括有丝分裂抑制剂、嵌入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、烷基化剂、抗代谢物、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物及相关抑制剂、长春花生物碱、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬酰胺酶、拓扑异构酶抑制剂、干扰素、铂配位复合物、蒽二酮取代脲、甲基肼衍生物、肾上腺皮质抑制剂、肾上腺皮质类固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素释放激素类似物。另外的抗癌剂包括甲酰四氢叶酸(LV)、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨、紫杉醇和多西紫杉醇(doxetaxel)。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括两种或更多种抗癌剂。所述两种或更多种抗癌剂可以在待组合施用的混合剂中使用,或分开施用。组合抗癌剂的合适给药方案是本领域已知的,并且描述于例如Saltz等人,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.18:233a(1999)和Douillard等人,Lancet 355(9209):1041-1047(2000)。

[0153] 可以用于本文所述的组合疗法的抗癌剂的其他非限制性例子包括Gleevec®(甲磺酸伊马替尼);Kyprolis®(卡非佐米);Velcade®(硼替佐米);Casodex(比卡鲁胺);Iressa®(吉非替尼);烷基化剂,如噻替哌和环磷酰胺;烷基磺酸酯,如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺(methylamelamine),包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素;海洋抑素(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);念珠藻素类(cryptophycins)(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他汀;倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物、KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);水鬼蕉碱;匍枝珊瑚醇A(sarcodictyin A);海绵抑制素(spongistatin);氮芥(如苯丁酸氮芥)、萘氮芥、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸氧化氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇(phenesterine)、松龙苯芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,如烯二炔抗生素(例如卡奇霉素,如卡奇霉素γ1I和卡奇霉素ωI1(参见例如Agnew,Chem.Intl.Ed Engl.33:183-186(1994));达尼霉素(dynemicin),如达尼霉素A;双磷酸盐,如氯膦酸盐;埃斯波霉素;新制癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素D(actinomycin)、土霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡拉比星(carabicin)、洋红霉素(caminomycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素、道诺霉素、地托比星、6-重氮基5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(多

柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星、脱氧多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素(peplomycin)、泛霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星、链黑菌素、链脲佐菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸(denopterin)、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素,如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素,如氨鲁米特、米托坦、曲络司坦;叶酸补充剂,如叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶;安吖啶;贝斯布西(bestrabucil);比生群;依达曲酯(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺;地吖醌(diaziquone);依氟米星(elfomithine);依利醋氨;埃博霉素,如埃博霉素B;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidamine);类美登素,如美登素(maytansine)和安丝菌素;米托胍腙、米托蒽醌;莫哌达醇(mopidamol);尼曲吖啶(nitracrine);喷司他丁;蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙酰肼;丙卡巴肼;PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,美国俄勒冈州尤金市);丙亚胺;根霉素;西佐喃;锗螺胺(spirogermanium);替奴佐酸(tenuazonic acid);三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯(trichothecenes),如T-2毒素、维拉库林A(verracurin A、漆斑菌素A(roridin A)和胺癸叮(anguidine);乌拉坦(urethane);长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴甘露醇;哌泊溴烷;加息托星(gacytosine);阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替哌;紫杉烷类,例如Taxol®(紫杉醇)、Abraxane®(聚氧乙烯氢化蓖麻油、白蛋白工程改造的紫杉醇的纳米颗粒配制品)和Taxotere®(多西他赛);苯丁酸氮芥;他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™);雷洛昔芬(raloxifene);芳香酶抑制性4(5)-芳香酶抑制性;4-羟基他莫昔芬;曲沃昔芬(trioxifene);科沃昔芬(keoxifene);LY 117018;奥那斯酮(onapristone);氟他胺(toremifene)(Fareston®);氟他胺(flutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin);苯丁酸氮芥;Gemzar®吉西他滨(gemcitabine);6-硫代鸟嘌呤;巯基嘌呤;铂配位络合物,如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin);长春花碱(vinblastine);铂;依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌(mitoxantrone);长春新碱(vincristine);Navelbine®(长春瑞滨(vinorelbine));诺肖林(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);伊班膦酸盐(ibandronate);伊立替康(irinotecan)(例如,CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇,如视黄酸;埃斯波霉素(esperamicins);卡培他滨(capecitabine)(例如,Xeloda®);和上述任一种的药学上可接受的盐。

[0154] 可以用于本文公开的组合疗法的抗癌药剂的另外的非限制性例子包括曲妥珠单抗(Herceptin®)、贝伐单抗(Avastin®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒橙碱(avicine)、阿巴伏单抗

(abagovomab)、吖啶甲酰胺、阿德木单抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素、alpharadin、alvocidib、3-氨基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴腙、氨萘非特、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药(例如,细胞周期非特异性抗肿瘤剂和本文所述的其他抗肿瘤药)、抗肿瘤发生草药、阿帕兹醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、BIBW 2992、比立考达、伯斯塔利辛(brostallicin)、苔藓抑素、丁硫氨酸亚砜亚胺、CBV(化学疗法)、花萼海绵诱癌素、二氯乙酸、圆皮海绵内酯、依沙芦星、依诺他滨、艾瑞布林、依喜替康、依昔舒林、铁锈醇、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE化学疗法方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特、吲哚并咔唑、伊洛福芬(irofulven)、拉尼喹达(laniquidar)、拉洛他赛(larotaxel)、来那度胺、硫蒽酮(lucanthone)、勒托替康、马磷酰胺、米托唑胺、萘福昔定(nafoxidine)、奈达铂、奥拉帕尼、奥他赛(ortataxel)、PAC-1、番木瓜、匹杉琼(pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(rebeccamycin)、瑞喹莫德、鲁吡替康(rubitecan)、SN-38、盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)、沙帕他滨(sapacitabine)、斯坦福V(stanford V)、苦马豆素、他拉泊芬(talaporfin)、塔利喹达(tariquidar)、优福定(tegafur-uracil)、特莫多(temodar)、替司他赛(tesetaxel)、四硝酸三铂、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(troxacitabine)、乌拉莫司汀、瓦帝莫泽(vadimezan)、长春氟宁、ZD6126或唑喹达(zosuquidar)。

[0155] 可以用于本文所述的组合疗法的抗癌剂的其他非限制性例子包括天然产品,如长春花生物碱类(例如,长春花碱、长春新碱及长春瑞滨)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷和替尼泊苷)、抗生素(例如,放线菌素D(dactinomycin/actinomycin D))、道诺霉素和伊达比星)、蒽环霉素(anthracyclines)、米托蒽醌、博来霉素(bleomycins)、光神霉素(plicamycin)(米拉霉素(mithramycin))、丝裂霉素、酶(例如,L-天冬酰胺酶,其全身性代谢L-天冬酰胺并且去除自身不能合成天冬酰胺的细胞)、抗血小板剂、抗增生/抗有丝分裂烷化剂如氮芥(例如,甲氮芥、环磷酰胺以及类似物美法仑(melphalan)和苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基蜜胺(例如,六甲基蜜胺和噻替哌)、CDK抑制剂(例如,CDK4/6抑制剂,如阿贝西利(abemaciclib)、瑞博西利(ribociclib)、帕博西利(palbociclib)、塞利西利(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪纳西利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638及SCH727965)、烷基磺酸酯(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(BCNU)和类似物,以及链脲佐菌素(streptozocin))、四氮烯-氮烯唑胺(trazenes-dacarbazinine)(DTIC)、抗增生/抗有丝分裂抗代谢物(如叶酸类似物)、嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氮尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯去氧腺苷)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)和来曲唑(letrozole))以及铂配位络合物(例如,顺铂及卡铂)、丙卡巴肼(procarbazine)、羟基脲、米托坦、胺鲁米特、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂(例如,曲古抑菌素(trichostatin)、丁酸钠、艾匹丹(apicidan)、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroamic acid)、伏立诺他(vorinostat)、LBH 589、罗米地辛(romidepsin)、ACY-1215和帕比司他(panobinostat))、KSP(Eg5)抑制剂(例如,Array 520)、DNA结合剂(例如,Zalypsis®)、PI3K抑制剂如PI3Kδ抑制剂(例如,GS-1101和TGR-1202)、PI3Kδ和γ抑制剂(例如,CAL-130)、库潘尼西(copanlisib)、阿博利布(alpelisib)和艾代拉里斯(idelalisib);多激酶抑制剂(例如,TG02和索拉非尼(sorafenib))、激素(例如,雌激素)和激素激动剂(如促黄体

激素释放激素(LHRH)激动剂(例如,戈舍瑞林、亮丙瑞林(leuprolide)和曲普瑞林(triptorelin))、BAFF中和抗体(例如,LY2127399)、IKK抑制剂、p38MAPK抑制剂、抗IL-6(例如,CNTO328)、端粒酶抑制剂(例如,GRN 163L)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237)、细胞表面单克隆抗体(例如,抗CD38(HUMAX-CD38))、抗CS1(例如,埃罗妥珠单抗(elotuzumab))、HSP90抑制剂(例如,17AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制剂(例如,哌立福新(perifosine))、Akt抑制剂(例如,GSK-2141795)、PKC抑制剂(例如,恩扎妥林(enzastaurin))、FTI(例如,Zarnestra™)、抗CD138(例如,BT062)、Torcl/2特异性激酶抑制剂(例如,INK128)、ER/UPR靶向剂(例如,MKC-3946)、cFMS抑制剂(例如,ARRY-382)、JAK1/2抑制剂(例如,CYT387)、PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼和维利帕尼(veliparib)(ABT-888))以及BCL-2拮抗剂。

[0156] 在一些实施方案中,抗癌剂选自二氯甲基二乙胺、喜树碱、异环磷酰胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他滨、Navelbine®、索拉非尼或前述的任何类似物或衍生物变体。

[0157] 在一些实施方案中,抗癌剂是HER2抑制剂。HER2抑制剂的非限制性例子包括单克隆抗体,如曲妥珠单抗(Herceptin®)和帕妥珠单抗(Perjeta®);小分子酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、培利替尼(pilitinib)、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼(canertinib)(CI 1033)、HKI-272、拉帕替尼(lapatinib)(GW-572016;Tykerb®)、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543和JNJ-26483327。

[0158] 在一些实施方案中,抗癌剂是ALK抑制剂。ALK抑制剂的非限制性例子包括色瑞替尼、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼或1066)、艾乐替尼(alectinib)、布加替尼(brigatinib)、恩曲替尼(entrectinib)、恩沙替尼(ensartinib)(X-396)、劳拉替尼(lorlatinib)、ASP3026、CEP-37440、4SC-203、TL-398、PLB1003、TSR-011、CT-707、TPX-0005和AP26113。在WO05016894的实施例3-39中描述了ALK激酶抑制剂的另外例子。

[0159] 在一些实施方案中,抗癌剂是受体酪氨酸激酶(RTK)/生长因子受体的下游成员的抑制剂(例如,SHP2抑制剂(例如,SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、ERAS-601或BBP-398)、SOS1抑制剂(例如,BI-1701963、BI-3406或RMC-5845)、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂或AKT抑制剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是JAB-3312。

[0160] 在一些实施方案中,可以与mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)组合的治疗剂是MAP激酶(MAPK)通路的抑制剂(或"MAPK抑制剂")。MAPK抑制剂包括但不限于癌症(巴塞尔(Basel))2015年9月;7(3):1758-1784中描述的一种或多种MAPK抑制剂。在一些实施方案中,MAPK抑制剂可以选自以下中的一种或多种:曲美替尼、比美替尼(binimetinib)、司美替尼、考比替尼、LErafAON(NeoPharm)、ISIS 5132;威罗菲尼(vemurafenib)、匹玛舍替(pimasertib)、TAK733、RO4987655(CH4987655);CI-1040;PD-0325901;CH5126766;MAP855;AZD6244;瑞美替尼(refametinib)(RDEA 119/BAY 86-9766);GDC-0973/XL581;AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704);RO5126766(Roche描述于PLoS One.2014年11月25日;9(11)中);以及GSK1120212(或JTP-74057,描述于Clin Cancer Res.2011年3月1日;17(5):989-1000中)。MAPK抑制剂可以是PLX8394、LXH254、GDC-5573或LY3009120。

[0161] 在一些实施方案中,抗癌剂是RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信号传导

通路的破坏剂或抑制剂。PI3K/AKT抑制剂可以包括但不限于Cancers(巴塞尔)2015年9月;7(3):1758-1784中所述的一种或多种PI3K/AKT抑制剂。例如,PI3K/AKT抑制剂可以选自以下中的一种或多种:NVP-BEZ235;BGT226;XL765/SAR245409;SF1126;GDC-0980;PI-103;PF-04691502;PKI-587;GSK2126458。

[0162] 在一些实施方案中,抗癌剂是PD-1或PD-L1拮抗剂。

[0163] 在一些实施方案中,另外的治疗剂包括ALK抑制剂、HER2抑制剂、EGFR抑制剂、IGF-1R抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、MCL-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法。在一些实施方案中,治疗剂可以是泛-RTK抑制剂,如阿法替尼。

[0164] IGF-1R抑制剂包括林西替尼(linsitinib)或其药学上可接受的盐。

[0165] EGFR抑制剂包括但不限于小分子拮抗剂、抗体抑制剂、或特异性反义核苷酸或siRNA。EGFR的有用抗体抑制剂包括西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、扎鲁木单抗(zalutumumabb)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)和马妥珠单抗(matuzumab)。另外的基于抗体的EGFR抑制剂包括可以部分或完全阻断其天然配体的EGFR激活的任何抗EGFR抗体或抗体片段。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性例子包括在以下中描述的那些:Modjtahedi等人,Br.J.Cancer1993,67:247-253;Teramoto等人,Cancer 1996,77:639-645;Goldstein等人,Clin.Cancer Res.1995,1:1311-1318;Huang等人,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;以及Yang等人,Cancer Res.1999,59:1236-1243。EGFR抑制剂可以是单克隆抗体Mab E7.6.3(Yang,1999同上)、或Mab C225(ATCC登录号HB-8508)、或其具有结合特异性的抗体或抗体片段。

[0166] EGFR的小分子拮抗剂包括吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)和拉帕替尼(TykerB®)。参见例如Yan等人,Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Oncology Therapeutic Antibody Development,BioTechniques 2005,39(4):565-8;和Paez等人,EGFR Mutations in Lung Cancer Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy,Science 2004,304(5676):1497-500。在一些实施方案中,EGFR抑制剂是奥希替尼(Tagrisso®)。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性例子包括以下专利公开案中描述的任何EGFR抑制剂,以及此类EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐:EP 0520722;EP 0566226;WO 96/33980;美国专利号5,747,498;WO 96/30347;EP 0787772;WO 97/30034;WO 97/30044;WO 97/38994;WO 97/49688;EP 837063;WO 98/02434;WO 97/38983;WO 95/19774;WO 95/19970;WO97/13771;WO98/02437;WO98/02438;WO97/32881;DE 19629652;WO 98/33798;WO 97/32880;WO 97/32880;EP 682027;WO 97/02266;WO 97/27199;WO 98/07726;WO 97/34895;WO 96/31510;WO 98/14449;WO 98/14450;WO 98/14451;WO 95/09847;WO 97/19065;WO 98/17662;美国专利号5,789,427;美国专利号5,650,415;美国专利号5,656,643;WO 99/35146;WO 99/35132;WO 99/07701;和WO 92/20642。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性例子包括以下中描述的任何EGFR抑制剂:Traxler等人,Exp.Opin.Ther.Patents 1998,8(12):1599-1625。

[0167] MEK抑制剂包括但不限于匹玛舍替、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)和比美替尼(Mektovi®)。在一些实施方案中,MEK抑制剂靶向MEK突变,所述

MEK突变是选自D67N;P124L;P124S;和L177V的I类MEK1突变。在一些实施方案中,MEK突变是选自ΔE51-Q58;ΔF53-Q58;E203K;L177M;C121S;F53L;K57E;Q56P;和K57N的II类MEK1突变。

[0168] PI3K抑制剂包括但不限于渥曼青霉素;WO 06/044453中描述的17-羟基渥曼青霉素类似物;4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为匹替利司(pictilisib)或GDC-0941,并且描述于WO 09/036082和WO 09/055730中);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,并且描述于WO 06/122806中);(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(描述于WO 08/070740中);LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮)(可从Axon Medchem获得);PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐)(可从Axon Medchem获得);PIK 75(2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1-甲基酰肼-苯磺酸,单盐酸盐)(可从Axon Medchem获得);PIK 90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟酰胺)(可从Axon Medchem获得);AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)(可从Axon Medchem获得);TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮)(可从Axon Medchem获得);XL-765和XL-147。其他PI3K抑制剂包括去甲氧基绿胶霉素(demethoxyviridin)、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、帕罗米德(Palomid)529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[0169] AKT抑制剂包括但不限于Akt-1-1(抑制Aktl)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);Akt-1-1,2(抑制Akl和2)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);API-59CJ-Ome(例如,Jin等人,Br.J.Cancer 2004,91:1808-12);1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如,WO 05/011700);吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如,美国专利号6,656,963;Sarkar和Li J Nutr.2004,134(12增刊):3493S-3498S);哌立福辛(例如,干扰Akt膜定位;Dasmahapatra等人Clin.Cancer Res.2004,10(15):5242-52);磷脂酰肌醇醚脂质类似物(例如,Gills和Dennis Expert.Opin.Investig.Drugs 2004,13:787-97);以及曲西立滨(TCN或API-2或NCI标识符:NSC 154020;Yang等人,Cancer Res.2004,64:4394-9)。

[0170] 可与mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)组合使用的BRAF抑制剂包括例如维拉非尼、达拉非尼和恩考芬尼。BRAF可能包含3类BRAF突变。在一些实施方案中,3类BRAF突变选自人BRAF中的以下氨基酸取代中的一个或多个:D287H;P367R;V459L;G466V;G466E;G466A;S467L;G469E;N581S;N581I;D594N;D594G;D594A;D594H;F595L;G596D;G596R和A762E。

[0171] MCL-1抑制剂包括但不限于AMG-176、MIK665和S63845。髓样细胞白血病-1(MCL-1)蛋白是B细胞淋巴瘤-2(BCL-2)蛋白家族中的关键抗细胞凋亡成员之一。MCL-1的过表达与肿瘤进展密切相关以及与不仅与对传统化学疗法的耐药性密切相关,而且还与对包括BCL-2抑制剂(如ABT-263)的靶向治疗剂的耐药性密切相关。

[0172] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是SHP2抑制剂。SHP2是由PTPN11基因编码的非

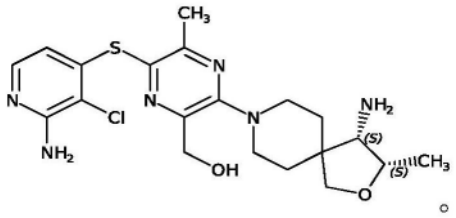
受体蛋白酪氨酸磷酸酶,其促进多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2具有两个N末端Src同源性2结构域(N-SH2和C-SH2)、催化结构域(PTP)和C末端尾部。这两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调节。所述分子以无活性自身抑制构象存在,所述构象是通过包含来自N-SH2和PTP结构域二者的残基的结合网络来稳定的。由例如通过受体酪氨酸激酶(RTK)作用的细胞因子或生长因子刺激导致催化位点暴露,从而导致SHP2的酶促激活。

[0173] SHP2参与经由RAS-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT通路进行的信号传导。已在若干种人发育疾病(如努南综合征(Noonan Syndrome)和豹皮综合征(Leopard Syndrome))以及人癌症(如幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓系白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌)中鉴别出PTPN11基因中的突变,并且随后鉴别出SHP2中的突变。这些突变中的一些使SHP2的自身抑制构象去稳定,并促进SHP2的自身激活或增强的由生长因子驱动的激活。因此,SHP2代表研发用于治疗包括癌症在内的多种疾病的新疗法的极具吸引力的靶标。已经示出,SHP2抑制剂(例如,RMC-4550或SHP099)与RAS通路抑制剂(例如,MEK抑制剂)组合在体外抑制多种癌细胞系(例如,胰腺癌、肺癌、卵巢癌和乳腺癌)的增殖。因此,涉及SHP2抑制剂与RAS通路抑制剂的组合疗法可以是用于在宽范围的恶性肿瘤中预防肿瘤耐药性的一般策略。

[0174] 本领域中已知的此类SHP2抑制剂的非限制性例子包括:Chen等人Mol Pharmacol.2006,70,562;Sarver等人,J.Med.Chem.2017,62,1793;Xie等人,J.Med.Chem.2017,60,113734;和Igbe等人,Oncotarget,2017,8,113734;以及:WO 2023282702、WO 2023280283、WO 2023280237、WO 2023018155、WO 2023011513、WO 2022271966、WO 2022271964、WO 2022271911、WO 2022259157、WO 2022242767、WO 2022241975、WO 2022237676、WO 2022237367、WO 2022237178、WO 2022235822、WO 2022234409、WO 2022208408、WO 2022207924、WO 2022167682、WO 2022166844、WO 2022161222、WO 2022156765、WO 2022135568、WO 2022089406、WO 2022089389、WO 2022063190、WO 2022043685、WO 2022042331、WO 2022033430、WO 2022033430、WO 2022017444、WO 2022007869、WO 2021259077、WO 2021249449、WO 2021249057、WO 2021244659、WO 2021218755、WO 2021281752、WO 2021197542、WO 2021176072、WO 2021149817、WO 2021148010、WO 2021147879、WO 2021143823、WO 2021143701、WO 2021143680、WO 2021121397、WO 2021119525、WO 2021115286、WO 2021110796、WO 2021088945、WO 2021073439、WO 2021061706、WO 2021061515、WO 2021043077、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021018287、WO 2020259679、WO 2020249079、WO 2020210384、WO 2020201991、WO 2020181283、WO 2020177653、WO 2020165734、WO 2020165733、WO 2020165732、WO 2020156243、WO 2020156242、WO 2020108590、WO 2020104635、WO 2020094104、WO 2020094018、WO 2020081848、WO 2020073949、WO 2020073945、WO 2020072656、WO 2020065453、WO 2020065452、WO 2020063760、WO 2020061103、WO 2020061101、WO 2020033828、WO 2020033286、WO 2020022323、WO 2019233810、WO 2019213318、WO 2019183367、WO 2019183364、WO 2019182960、WO 2019167000、WO 2019165073、WO 2019158019、WO 2019152454、WO 2019051469、WO 2019051084、WO 2018218133、WO 2018172984、WO

2018160731、WO 2018136265、WO 2018136264、WO 2018130928、WO 2018129402、WO 2018081091、WO 2018057884、WO 2018013597、WO 2017216706、WO 2017211303、WO 2017210134、WO 2017156397、WO 2017100279、WO 2017079723、WO 2017078499、WO 2016203406、WO 2016203405、WO 2016203404、WO 2016196591、WO 2016191328、WO 2015107495、WO 2015107494、WO 2015107493、WO 2014176488、WO 2014113584、US 20210085677、US 10858359、US 10934302、US 10954243、US 10988466、US 11001561、US 11033547、US 11034705、US 11044675、US 11179397、CN 115677661、CN 115677660、CN 115611869、CN 115521305、CN 115490697、CN 115466273、CN 115394612、CN 115304613、CN 115304612、CN 115300513、CN 115197225、CN 114957162、CN 114920759、CN 114716448、CN 114671879、CN 114539223、CN 114524772、CN 114213417、CN 114163457、CN 113896710、CN 113248521、CN 113248449、CN 113135924、CN 113024508、CN112920131、CN 112823796、CN 112402385、CN 111848599、CN 111704611、CN 111265529和CN 108113848,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如,立体异构体)、前药或互变异构体,将这些文献中的每一个通过引用以其整体并入本文。

[0175] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合于活性位点。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是混合型不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合变构位点,例如,非共价变构抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是共价SHP2抑制剂,如靶向位于磷酸酶活性位点外的半胱氨酸残基(C333)的抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是SHP099。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是TNO155。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4550。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4630,其结构如下所示:




[0176] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂是JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、ERAS-601或BBP-398。

[0177] 在一些实施方案中,另外的治疗剂选自HER2抑制剂、SHP2抑制剂、CDK4/6抑制剂、SOS1抑制剂和PD-L1抑制剂。参见例如Hallin等人,Cancer Discovery,DOI:10.1158/2159-8290(2019年10月28日)和Canon等人,Nature,575:217(2019)。

[0178] 蛋白酶体抑制剂包括但不限于卡非佐米(Kyprolis®)、硼替佐米(Velcade®)和奥洛佐米(oprozomib)。

[0179] 免疫疗法包括但不限于单克隆抗体、免疫调节酰亚胺(IMiD)、GITR激动剂、基因工程化T细胞(例如CAR-T细胞)、双特异性抗体(例如,BiTE)和抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1和抗OX40剂)。

[0180] 免疫调节剂(IMiD)是一类含有酰亚胺基团的免疫调节药物(调节免疫反应的药物)。IMiD类包括沙利度胺(thalidomide)及其类似物(来那度胺、泊马度胺和阿普斯特(apremilast))。

[0181] 示例性抗PD-1抗体及其使用方法描述于Goldberg等人,Blood2007,110(1):186-192;Thompson等人,Clin.Cancer Res.2007,13(6):1757-1761;和WO 06/121168A1),以及如本文其他地方所述的。

[0182] GITR激动剂包括但不限于GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如,二价抗GITR抗体),如美国专利号6,111,090,美国专利号8,586,023、WO 2010/003118和WO2011/090754中所述的GITR融合蛋白;或例如以下中所述的抗GITR抗体:美国专利号7,025,962、EP 1947183、美国专利号7,812,135,美国专利号8,388,967,美国专利号8,591,886,美国专利号7,618,632、EP 1866339以及WO 2011/028683、WO 2013/039954、WO 05/007190、WO 07/133822、WO 05/055808、WO 99/40196、WO 01/03720、WO 99/20758、WO06/083289、WO 05/115451和WO 2011/051726。

[0183] 可以与mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)组合使用的治疗剂的另一个例子是抗血管生成剂。抗血管生成剂包括但不限于体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区、放射性核素及其组合和缀合物。抗血管生成剂可以是激动剂、拮抗剂、变构调节剂、毒素,或者更通常地,可以起到抑制或刺激其靶标(例如,受体或酶激活或抑制)的作用,并且从而促进细胞死亡或阻止细胞生长。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括抗血管生成剂。

[0184] 抗血管生成剂可以是MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-II(环氧合酶11)抑制剂。抗血管生成剂的非限制性例子包括雷帕霉素、坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼和贝伐单抗。有用的COX-II抑制剂的例子包括阿来考昔(alecoxib)、伐地考昔和罗非考昔。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的例子描述于WO 96/33172、WO 96/27583、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 99007675、EP 0606046、EP 0780386、EP 1786785、EP 1181017、EP 0818442、EP 1004578和US20090012085以及美国专利号5,863,949和5,861,510中。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是具有很小或没有抑制MMP-1的活性的那些。更优选的是相对于其他基质金属蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性地抑制MMP-2或AMP-9的那些。MMP抑制剂的一些具体例子是AG-3340、RO 32-3555和RS13-0830。

[0185] 另外的示例性抗血管生成剂包括KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如,与激酶结构域受体特异性结合的抗体和抗原结合区)、抗VEGF剂(例如,特异性结合VEGF的抗体或抗原结合区(例如贝伐单抗)、或可溶VEGF受体或其配体结合区)(如VEGF-TRAP$^{TM}$)和抗VEGF受体剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)、EGFR抑制剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)(如Vectibix®(帕尼单抗)、埃罗替尼(Tarceva®))、抗Angl剂和抗Ang2剂(例如,与其或与其受体(例如Tie2/Tek)特异性结合的抗体或抗原结合区)以及抗Tie2激酶抑制剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)。其他抗血管生成剂包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗剂(US2003/0162712;US 6,413,932)、抗TWEAK剂(例如,特异性结合抗体或抗原结合区,或可溶TWEAK受体拮抗剂;参见US 6,727,225)、用于拮抗整联蛋白与其配体的结合的ADAM去整合素结构域(US2002/0042368)、特异性结合抗eph受体或抗肝配蛋白(ephrin)抗体或抗原结合区(美国专利号5,981,245;5,728,813;5,969,110;6,

596,852;6,232,447;6,057,124及其专利族成员)和抗PDGF-BB拮抗剂(例如,特异性结合抗体或抗原结合区)以及与PDGF-BB配体特异性结合的抗体或抗原结合区和PDGFR激酶抑制剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)。另外的抗血管生成剂包括:SD-7784(Pfizer,美国);西仑吉肽(cilengitide)(Merck KGaA,德国,EPO 0770622);哌加他尼八钠(pegaptanib octasodium)(Gilead Sciences,美国);阿法他汀(Alphastatin)(BioActa,英国);M-PGA(Celgene,美国,US 5712291);伊洛马司他(ilomastat)(Arriva,美国,US 5892112);恩沙尼(emaxanib)(Pfizer,美国,US 5792783);瓦他拉尼(vatalanib)(Novartis,瑞士);2-甲氧基雌二醇(EntreMed,美国);TLC ELL-12(Elan,爱尔兰);乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(Alcon,美国);α-D148 Mab(Amgen,美国);CEP-7055(Cephalon,美国);抗Vn Mab(Crucell,荷兰)、DAC抗血管生成剂(ConjuChem,加拿大);安格西丁(Angiocidin)(InKine Pharmaceutical,美国);KM-2550(Kyowa Hakko,日本);SU-0879(Pfizer,美国);CGP-79787(Novartis,瑞士,EP 0970070);ARGENT技术(Ariad,美国);YIGSR-Stealth(Johnson&Johnson,美国);纤维蛋白原-E片段(BioActa,英国);血管形成抑制剂(Trigen,英国);TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals,美国);SC-236(Pfizer,美国);ABT-567(Abbott,美国);米塔斯他汀(Metastatin)(EntreMed,美国);乳腺丝抑蛋白(maspin)(Sosei,日本);2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation,美国);ER-68203-00(IV AX,美国);BeneFin(Lane Labs,美国);Tz-93(Tsumura,日本);TAN-1120(Takeda,日本);FR-111142(Fujisawa,日本,JP 02233610);血小板因子4(RepliGen,美国,EP 407122);血管内皮生长因子拮抗剂(Borean,丹麦);贝伐珠单抗(pINN)(Genentech,美国);血管生成抑制剂(SUGEN,美国);XL 784(Exelixis,美国);XL 647(Exelixis,美国);第二代α5β3整合素MAb(Applied Molecular Evolution,USA and Medlmmune,美国);盐酸恩扎妥林(enzastaurin hydrochloride)(Lilly,美国);CEP 7055(Cephalon,USA and Sanofi-Synthelabo,法国);BC 1(Genoa Institute of Cancer Research,意大利);rBPI 21和BPI源性抗血管生成剂(XOMA,美国);PI 88(Progen,澳大利亚);西仑吉肽(Merck KGaA,德国的;MunichTechnical University,德国,Scripps Clinic and Research Foundation,美国);AVE 8062(Ajinomoto,日本);AS1404(Cancer Research Laboratory,新西兰);SG 292,(Telios,美国);内皮抑素(Endostatin)(Boston Childrens'Hospital,美国);ATN 161(Attenuon,美国);2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital,美国);ZD 6474(AstraZeneca,英国);ZD 6126(Angiogene Pharmaceuticals,英国);PPI 2458(Praecis,美国);AZD 9935(AstraZeneca,英国);AZD 2171(AstraZeneca,英国);瓦他拉尼(pINN)(Novartis,Switzerl和Schering AG,德国);组织因子路径抑制剂(EntreMed,美国);哌加他尼(Pinn)(Gilead Sciences,美国);束骨姜黄醇(xanthorrhizol)(Yonsei University,韩国);基于基因的VEGF-2疫苗(Scripps Clinic和Research Foundation,美国);SPV5.2(Supratek,加拿大);SDX 103(位于美国圣地亚哥的University of California);PX478(ProlX,美国);METASTATIN(EntreMed,美国);肌钙蛋白I(Harvard University,美国);SU 6668(SUGEN,美国);OXI 4503(OXiGENE,美国);o-胍(Dimensional Pharmaceuticals,美国);莫妥拉明C(motuporamine C)(British Columbia University,加拿大);CDP 791(Celltech Group,英国);阿替莫德(atiprimod)(pINN)(GlaxoSmithKline,英国);E 7820(Eisai,日本);CYC 381(Harvard University,美国);AE

941(Aeterna,加拿大);血管生成疫苗(EntreMed,美国);尿激酶纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂(Dendreon,美国);奥谷法奈(oglufanide)(pINN)(Melmotte,美国);HIF-1α抑制剂(Xenova,英国);CEP 5214(Cephalon,美国);BAY RES2622(Bayer,德国);安古西丁(InKine,美国);A6(Angstrom,美国);KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology,韩国);GW 2286(GlaxoSmithKline,英国);EHT 0101(ExonHit,法国);CP 868596(Pfizer,美国);CP 564959(OSI,美国);CP 547632(Pfizer,美国);786034(GlaxoSmithKline,英国);KRN 633(KirinBrewery,日本);药物递送系统,眼内2-甲氧基雌二醇;安格尼斯(anginex)(MaastrichtUniversity,荷兰,和Minnesota University,美国);ABT 510(Abbott,美国);AAL 993(Novartis,瑞士);VEGI(ProteomTech,美国);肿瘤坏死因子-α抑制剂;SU 11248(Pfizer,美国和SUGEN美国);ABT 518(Abbott,美国);YH16(Yantai Rongchang,中国);S-3APG(Boston Childrens Hospital,USA and EntreMed,美国);MAb,KDR(ImClone Systems,美国);MAb,α5β(Protein Design,美国);KDR激酶抑制剂(Celltech Group,英国,和Johnson&Johnson,美国);GFB 116(South Florida University,美国,和Yale University,美国);CS 706(Sankyo,日本);考布他汀(combretastatin)A4前药(Arizona State University,美国);软骨素酶AC(IBEX,加拿大);BAY RES2690(Bayer,德国);AGM 1470(HarvardUniversity,美国,Takeda,日本,和TAP,美国);AG 13925(Agouron,美国);四硫钼酸盐(University of Michigan,美国);GCS100(Wayne State University,美国);CV 247(IvyMedical,英国);CKD 732(Chong Kun Dang,韩国);伊索拉定(irsogladine)(NipponShinyaku,日本);RG 13577(Aventis,法国);WX 360(Wilex,德国);角鲨胺(Genaera,美国);RPI 4610(Sirna,美国);乙酰肝素酶抑制剂(InSight,以色列);KL 3106(Kolon,韩国);和厚朴酚(Honokiol)(Emory University,美国);ZK CDK(Schering AG,德国);ZK Angio(Schering AG,德国);ZK 229561(Novartis,瑞士,和Schering AG,德国);XMP 300(XOMA,美国);VGA1102(Taisho,日本);VE-钙粘蛋白-2拮抗剂(ImClone Systems,美国);血管抑制因子(Vasostatin)(National Institutes of Health,美国);Flk-1(ImClone Systems,美国);TZ 93(Tsumura,日本);TumStatin(BethIsrael Hospital,美国);截短的可溶性FLT 1(血管内皮生长因子受体1)(Merck&Co,美国);Tie-2配体(Regeneron,美国);以及凝血栓蛋白1抑制剂(Allegheny Health,Education andResearch Foundation,美国)。

[0186] 可以与mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)组合使用的治疗剂的另外例子包括特异性结合并且抑制生长因子活性的药剂(例如抗体、抗原结合区或可溶受体),如肝细胞生长因子(HGF,也称为散射因子)的拮抗剂、以及特异性结合其受体c-Met的抗体或抗原结合区。

[0187] 可以与mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)组合使用的治疗剂的另一个例子是自体吞噬抑制剂。自体吞噬抑制剂包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟基氯喹(Plaquenil™)、巴弗洛霉素A1、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷(AICAR)、冈田酸,抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自体吞噬抑制性藻毒素、cAMP类似物以及升高cAMP水平的药物(如腺苷、LY204002、N6-巯嘌呤核糖核苷和长春碱)。另外,也可以使用抑制蛋白质表达的反义或siRNA,所述蛋白质包括但不限于ATG5(其参与自体吞噬)。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括自体吞噬抑制剂。

[0188] 可以与mTOR抑制剂(例如,RMC-5552)组合使用的治疗剂的另一个例子是抗肿瘤

药。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括抗肿瘤药。抗肿瘤剂的非限制性例子包括醋孟南(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿曲诺英(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨磷汀(amifostine)、氨基乙酰丙酸、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安塞尔(ancer)、安塞司亭(ancestim)、阿格拉宾(arglabin)、三氧化砷、BAM-002(Novelos)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、溴尿苷(broxuridine)、卡培他滨、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈滨(cladribine)、克霉唑(clotrimazole)、阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate)、DA3030(Dong-A)、达克珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齐普(dilazep)、多西他赛、多可沙诺(docosanol)、度骨化醇(doxercalciferol)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、溴麦角环肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯芬酸、干扰素α、道诺霉素、多柔比星、维A酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星(epirubicin)、贝他依伯汀(epoetin beta)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、福美坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、硝酸镓、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奥特拉西(oteracil)/替加氟(tegafur)组合、glycopine、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊达比星(idarubicin)、咪喹莫特(imiquimod)、干扰素α、天然干扰素α、干扰素α-2、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素α-N1、干扰素α-n3、复合干扰素-1、天然干扰素α、干扰素β、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、天然干扰素γ-1a、干扰素γ-1b、白细胞介素-1β、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(Yakult)、来氟米特(leflunomide)、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、来曲唑、白血球α干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑(levamisole)+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛铂(lobaplatin)、氯尼达明(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、马索罗酚(masoprocol)、美拉胂醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、错配双股RNA、米托胍腙、二溴甘露醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂、尼鲁胺、那可丁(noscapine)、新颖促红细胞生成蛋白、NSC 631570奥曲肽(octreotide)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆(osaterone)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸(pamidronicacid)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干扰素α-2b、戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium)、喷司他丁、毕西巴尼(picibanil)、比柔比星、兔抗胸腺细胞多株抗体、聚乙二醇干扰素α-2a、卟吩姆钠(porfimer sodium)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲赛(raltitrexed)、rasburiembodiment、羟乙膦酸铼Re 186、RII异维A酰胺(retinamide)、利妥昔单抗(rituximab)、罗莫肽(romurtide)、来昔决南钐(153Sm)(samarium lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生

(sobuzoxane)、索纳明(sonermin)、氯化锶-89、舒拉明(suramin)、他索那明(tasonermin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙立度胺、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α(thyrotropin alfa)、拓扑替康(topotecan)、氟他胺(toremifene)、托西莫单抗-碘131(tositumomab-iodine 131)、曲妥珠单抗、曲奥舒凡(treosulfan)、维A酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、天然肿瘤坏死因子α、乌苯美司、膀胱癌疫苗、Maruyama疫苗、黑色素瘤溶解产物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞滨、维鲁利秦(virulizin)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸;阿倍瑞克(abarelix);AE 941(Aeterna)、胺莫司汀(ambamustine)、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、地西他滨(decitabine)、去氨基格鲁米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、芬维A胺(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)SD01(Amgen)、氟维司群(fulvestrant)、加洛他滨(galocitabine)、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因疗法(Vical)、颗粒球巨噬细胞群落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、组织胺二盐酸盐、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛马司他(ilomastat)、IM 862(Cytran)、白细胞介素-2、伊普昔芬(iproxifene)、LDI 200(Milkhaus)、勒瑞斯亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA125MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、独特型105AD7 MAb(CRC Technology)、独特型CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131MAb(Techni clone)、多形性上皮黏蛋白-钇90MAb(Antisoma)、马立马斯他(marimastat)、美诺立尔(menogaril)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MX 6(Galderma)、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、泊非霉素(porfiromycin)、普啉司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、鲁比特康(rubitecan)、赛特铂(satraplatin)、苯乙酸钠、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA077(Tanabe)、四硫代钼酸盐、塞班斯汀(thaliblastine)、血小板生成素、锡乙基初红紫素(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑色素瘤疫苗(New York University)、黑色素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤肿瘤溶解产物疫苗(New York Medical College)、病毒黑色素瘤细胞溶解产物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或戊司泊达(valspodar)。

[0189] 可以与mTOR抑制剂(例如:RMC-5552)组合使用的治疗剂的另外的例子包括伊匹单抗(Yervoy®);曲美木单抗;加利昔单抗(galiximab);纳武单抗(nivolumab),又称为BMS-936558(Opdivo®);派姆单抗(Keytruda®);阿维鲁单抗(Bavencio®);AMP224;BMS-936559;MPDL3280A,又称为RG7446;MEDI-570;AMG557;MGA271;IMP321;BMS-663513;PF-05082566;CDX-1127;抗OX40(Providence Health Services);huMAbOX40L;阿特昔普(atacicept);CP-870893;鲁卡木单抗(lucatumumab);达西珠单抗(dacetuzumab);莫罗单抗(muromonab)-CD3;易普木单抗(ipilumumab);MEDI4736(Imfinzi®);MSB0010718C;AMP

224;阿达木单抗(adalimumab)(Humira®);ado-曲妥珠单抗美坦新(ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®);阿柏西普(aflibercept)(Eylea®);阿仑单抗(alemtuzumab)(Campath®);巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect®);贝利木单抗(belimumab)(Benlysta®);巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect®);贝利木单抗(Benlysta®);维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)(Adcetris®);卡那津单抗(canakinumab)(Ilaris®);聚乙二醇结合赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia®);达克珠单抗(Zenapax®);达雷木单抗(daratumumab)(Darzalex®);地诺单抗(denosumab)(Prolia®);依库珠单抗(eculizumab)(Soliris®);依法利珠单抗(efalizumab)(Raptiva®);吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®);戈利木单抗(golimumab)(Simponi®);替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®);英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade®);莫维珠单抗(motavizumab)(Numax®);那他株单抗(natalizumab)(Tysabri®);奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)(Gazyva®);奥法木单抗(ofatumumab)(Arzerra®);奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®);帕利珠单抗(palivizumab)(Synagis®);帕妥珠单抗(pertuzumab)(Perjeta®);帕妥珠单抗(pertuzumab)(Perjeta®);帕妥珠单抗兰尼单抗(ranibizumab)(Lucentis®);瑞西巴库单抗(raxibacumab)(Abthrax®);托珠单抗(tocilizumab)(Actemra®);托西莫单抗(tositumomab);托西莫单抗-i-131;托西莫单抗和托西莫单抗-i-131(Bexxar®);优特克单抗(ustekinumab)(Stelara®);AMG 102;AMG 386;AMG 479;AMG655;AMG 706;AMG 745;以及AMG 951。

[0190] 如治疗病症所需,ALK抑制剂在用于所指示效果时的有效剂量在约0.5mg至约5000mg范围内。用于体内或体外用途的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg的所公开化合物,或在所述剂量列表中的一个量至另一个量的范围内。在一些实施方案中,所述组合物呈可以刻痕的片剂的形式。

[0191] 如治疗病症所需,EGFR抑制剂在用于所指示效果时的有效剂量在约0.5mg至约5000mg范围内。用于体内或体外用途的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg的所公开化合物,或在所述剂量列表中的一个量至另一个量的范围内。在一些实施方案中,所述组合物呈可以刻痕的片剂的形式。

[0192] 如治疗病症所需,MEK抑制剂在用于所指示效果时的有效剂量在约0.05mg至约5000mg范围内。用于体内或体外用途的组合物可以含有约0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg的所公开化合物,或在所述剂量列表中的从一个量至另一个量的范围内。在一些实施方案中,所述组合物呈可以刻痕的片剂的形式。

[0193] 在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是RAS抑制剂。术语“RAS抑制剂”和“[a]RAS的抑制剂”可互换使用,是指靶向RAS蛋白的任何抑制剂。在各种实施方案中,这些术语包括RAS(OFF)和RAS(ON)抑制剂,如例如本文公开的KRAS(OFF)和KRAS(ON)抑制剂。术语“RAS(OFF)抑制剂”是指在其GDP结合的“OFF”位置与RAS蛋白结合的任何抑制剂,如本文

进一步所定义的。术语“RAS(ON)抑制剂”是指在其GDP结合的“ON”位置与RAS蛋白结合的任何抑制剂,如本文进一步所定义的。在一些实施方案中,RAS抑制剂具有的分子量低于700Da。在一些实施方案中,RAS抑制剂选自AMG 510、MRTX1257、JNJ-74699157(ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、BPI-421286、JDQ443、JAB-21000、JAB-22000、JAB-23000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351和BI1823911。RAS抑制剂可以是RAS疫苗,或设计用于直接或间接降低RAS的致癌活性的另一种治疗模式。

[0194] 术语“RAS通路”和“RAS/MAPK通路”在本文中可互换使用,是指在多种细胞表面生长因子受体下游的信号转导级联,其中RAS(及其多种亚型和等位基因型)的激活是中心事件,其驱动决定细胞的增殖、激活、分化、动员和其他功能特性的多种细胞效应子事件。SHP2将正信号从生长因子受体传递至RAS激活/失活循环,所述循环由将GTP加载至RAS上以产生功能活性GTP结合的RAS的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF,如SOS1)以及通过将GTP转化为GDP而促进信号终止的GTP加速蛋白(GAP,如NF1)来调节。通过此循环产生的GTP结合的RAS将必需的正信号传递至一系列丝氨酸/苏氨酸激酶,包括RAF和MAP激酶,从所述激酶发射其他信号至多种细胞效应子功能。

[0195] 在一些实施方案中,RAS抑制剂靶向KRAS、NRAS或HRAS。在一些实施方案中,RAS抑制剂是RAS突变体特异性抑制剂。在一些实施方案中,RAS突变体选自:

(a)以下K-Ras突变体:G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V及其组合;

(b)以下H-Ras突变体:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R及其组合;以及

(c)以下N-Ras突变体:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T及其组合。

[0196] 这些位置的突变可以导致RAS驱动的肿瘤。

[0197] 检测在KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中的突变的方法是本领域技术人员熟知的。这些方法包括但不限于聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链式反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳,寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因型分型测定、高分辨率解链测定和微阵列分析。在一些实施方案中,通过实时PCR评价样品的G12C KRAS、HRAS或NRAS突变。在实时PCR中,使用针对KRAS、HRAS或NRAS G12C突变的特异性荧光探针。当存在突变时,探针结合并且检测到荧光。在一些实施方案中,例如,使用KRAS、HRAS或NRAS基因中特定区域(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法来鉴定KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。该技术将鉴定在测序区域中所有可能的突变。

[0198] 检测在KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突变的方法是本领域技术人员熟知的。这些方法包括但不限于使用对突变蛋白具有特异性的结合剂(例如,抗体)、蛋白质电泳和蛋白质印迹以及直接肽测序来检测KRAS、HRAS或NRAS突变体。

[0199] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C或其他KRAS、HRAS或NRAS突变的方法可以使用各种样品。在一些实施方案中,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些实施方案中,样品是新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品是冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品是福尔马林固定石蜡包埋的样品。在一些实施方案中,样品是循环肿瘤细胞(CTC)样品。在一些实施方案中,样品被处理成细胞裂解物。在一些实施方案中,样品被处理成DNA或RNA。

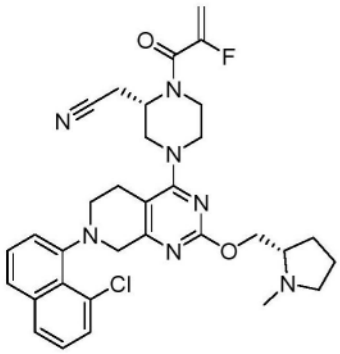
[0200] 在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是RAS(OFF)抑制剂。在各种实施方案中,至少一种另外的治疗剂是KRAS(OFF)抑制剂(例如,本文公开的或本领域已知的任何一种或多种KRAS(OFF)抑制剂)。在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂(例如,本文公开的或本领域已知的$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂的任何一种或多种)。在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂选自AMG 510和MRTX849。在一些实施方案中,治疗剂是AMG 510。在一些实施方案中,治疗剂是MRTX849。在各种实施方案中,至少一种另外的治疗剂是mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552),并且一种另外的治疗剂是$KRAS^{G12C}$抑制剂。

[0201] 如本文所用,术语“RAS(OFF)抑制剂”是指靶向,即选择性结合或抑制GDP结合的非活性状态的RAS的抑制剂(例如,相比于GTP结合的活性状态的RAS,具有选择性)。对GDP结合的非活性状态的RAS的抑制包括例如,通过抑制GDP与GTP的交换来隔离非活性状态,从而抑制RAS采用活性构象。在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂还可以结合或抑制GTP结合的活性状态的RAS(例如,具有比GDP结合的非活性状态的RAS更低的亲和力或抑制常数)。在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂具有的分子量低于700Da。术语“KRAS(OFF)抑制剂”是指在其GDP结合的“OFF”位置与KRAS结合的任何抑制剂。提及术语KRAS(OFF)抑制剂包括例如,AMG 510、MRTX849、JDQ443和MRTX1133。在一些实施方案中,KRAS(OFF)抑制剂选自AMG 510和MRTX849。在一些实施方案中,KRAS(OFF)抑制剂是AMG 510。在一些实施方案中,KRAS(OFF)抑制剂是MRTX849。在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂选自索托拉西布(AMG 510)、阿达格拉西布(MRTX849)、MRTX1257、JNJ-74699157(ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、JDQ443、BPI-421286、JAB-21000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351和BI1823911。在一些实施方案中,提及术语RAS(OFF)抑制剂包括在以下专利申请的任何一个中披露的任何此类RAS(OFF)抑制剂:WO 2023287896、WO 2023287730、WO 2023284881、WO 2023284730、WO 2023284537、WO 2023283933、WO 2023283213、WO 2023280960、WO 2023280280、WO 2023280136、WO 2023280026、WO 2023278600、WO 2023274383、WO 2023274324、WO 2023034290、WO 2023020523、WO 2023020521、WO 2023020519、WO 2023020518、WO 2023018812、WO 2023018810、WO 2023018809、WO 2023018699、WO 2023015559、WO 2023014979、WO 2023014006、WO 2023010121、WO 2023009716、WO 2023009572、WO 2023004102、WO 2023003417、WO 2023001141、WO 2023001123、WO 2022271923、WO 2022271823、WO 2022271810、WO 2022271658、WO 2022269508、WO 2022266167、WO 2022266069、WO 2022266015、WO 2022265974、WO 2022261154、WO 2022261154、WO 2022251576、WO 2022251296、WO

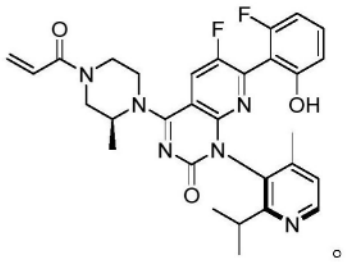
2022237815、WO 2022232332、WO 2022232331、WO 2022232320、WO 2022232318、WO 2022223037、WO 2022221739、WO 2022221528、WO 2022221386、WO 2022216762、WO 2022192794、WO 2022192790、WO 2022188729、WO 2022187411、WO 2022184178、WO 2022173870、WO 2022173678、WO 2022135346、WO 2022133731、WO 2022133038、WO 2022133345、WO 2022132200、WO 2022119748、WO 2022109485、WO 2022109487、WO 2022098625、WO 2022095960、WO 2022093856、WO 2022089219、WO 2022087624、WO 2022087375、WO 2022087371、WO 2022083616、WO 2022083569、WO 2022081655、WO 2022076917、WO 2022072783、WO 2022066805、WO 2022066646、WO 2022063297、WO 2022061251、WO 2022056307、WO 2022052895、WO 2022048545、WO 2022047093、WO 2022042630、WO 2022040469、WO 2022037631、WO 2022037560、WO 2022031678、WO 2022028492、WO 2022028346、WO 2022026726、WO 2022026723、WO 2022015375、WO 2022002102、WO 2022002018、WO 2021259331、WO 2021257828、WO 2021252339、WO 2021248095、WO 2021248090、WO 2021248083、WO 2021248082、WO 2021248079、WO 2021248055、WO 2021245051、WO 2021244603、WO 2021239058、WO 2021231526、WO 2021228161、WO 2021219090、WO 2021219090、WO 2021219072、WO 2021218939、WO 2021217019、WO 2021216770、WO 2021215545、WO 2021215544、WO 2021211864、WO 2021190467、WO 2021185233、WO 2021180181、WO 2021175199、2021173923、WO 2021169990、WO 2021169963、WO 2021168193、WO 2021158071、WO 2021155716、WO 2021152149、WO 2021150613、WO 2021147967、WO 2021147965、WO 2021143693、WO 2021142252、WO 2021141628、WO 2021139748、WO 2021139678、WO 2021129824、WO 2021129820、WO 2021127404、WO 2021126816、WO 2021126799、WO 2021124222、WO 2021121371、WO 2021121367、WO 2021121330、WO 2021088458、WO 2021086833、WO 2021085653、WO 2021084765、WO 2021081212、WO 2021058018、WO 2021057832、WO 2021055728、WO 2021031952、WO 2021027911、WO 2021023247、WO 2020259513、WO 2020259432、WO 2020234103、WO 2020233592、WO 2020216190、WO 2020178282、WO 2020146613、WO 2020118066、WO 2020113071、WO 2020106647、WO 2020102730、WO 2020101736、WO 2020097537、WO 2020086739、WO 2020081282、WO 2020050890、WO 2020047192、WO 2020035031、WO 2020028706、WO 2019241157、WO 2019232419、WO 2019217691、WO 2019217307、WO 2019215203、WO 2019213526、WO 2019213516、WO 2019155399、WO 2019150305、WO 2019110751、WO 2019099524、WO 2019051291、WO 2018218070、WO 2018218071、WO 2018218069、WO 2018217651、WO 2018206539、WO 2018143315、WO 2018140600、WO 2018140599、WO 2018140598、WO 2018140514、WO 2018140513、WO 2018140512、WO 2018119183、WO 2018112420、WO 2018068017、WO 2018064510、WO 2017201161、WO 2017172979、WO 2017100546、WO 2017087528、WO 2017058807、WO 2017058805、WO 2017058728、WO 2017058902、WO 2017058792、WO 2017058768、WO 2017058915、WO 2017015562、WO 2016168540、WO 2016164675、WO 2016049568、WO 2016049524、WO 2015054572、WO 2014152588、WO 2014143659、WO 2013155223、CN 114437084、CN 114195788、CN 114437107、CN 114409653、CN 114380827、CN 114195804、CN 114057776、CN 114057744、CN 114057743、CN 113999226、CN 113980032、CN 113980014、CN

113960193、CN 113929676、CN 113754653、CN 113683616、CN 113563323、CN 113527299、CN 113527294、CN 113527293、CN 113493440、CN 113429405、CN 113248521、CN 113321654、CN 113087700、CN 113024544、CN 113004269、CN 112920183、CN 112778284、CN 112390818、CN 112390788、CN 112300196、CN 112300194、CN 112300173、CN 112225734、CN 112142735、CN 112110918、CN 112094269、CN 112047937和CN 109574871,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如,立体异构体)、前药或互变异构体,将其各自通过引用以其整体并入本文。本文提及的"AMG 510"和"MRTX849"是指以下化合物:

AMG 510



MRTX849



[0202] 在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是RAS(ON)抑制剂。在各种实施方案中,至少一种另外的治疗剂是KRAS(ON)抑制剂(例如,本文公开的或本领域已知的任何一种或多种KRAS(ON)抑制剂)。在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是RMC-6236($RAS^{MULTI}$(ON)抑制剂)、RMC-6291($KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂)、RMC-9805($KRAS^{G12D}$(ON)抑制剂)、RMC-8839($KRAS^{G13C}$(ON)抑制剂)、RMC-0708($KRAS^{Q61H}$(ON)抑制剂)或前述任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,至少一种另外的治疗剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂(例如,本文公开的或本领域已知的$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂的任何一种或多种)。在一些实施方案中,$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

[0203] 如本文所用,术语"RAS(ON)抑制剂"是指靶向,即选择性结合或抑制GTP结合的活性状态的RAS的抑制剂(例如,相比于GDP结合的非活性状态的RAS,具有选择性)。GTP结合的活性状态的RAS的抑制包括例如,来自GTP结合的活性状态的RAS的致癌信号传导的抑制。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是选择性结合并且抑制GTP结合的活性状态的RAS的抑制剂。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂还可以结合或抑制GDP结合的非活性状态的RAS(例如,具有比GTP结合的活性状态的RAS更低的亲和力或抑制常数)。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有800与1100Da之间的分子量,包含端值。术语"KRAS(ON)抑制剂"是指在其GDP结合的"ON"位置与KRAS结合的任何抑制剂。术语RAS(ON)抑制剂包括但不限于任何一种或多种RAS(ON)抑制剂,其选自以下中披露的RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如,立体异构体)、前药或互变异构体,或任何此类RAS(ON)抑制剂的组合:PCT/US2023/060288、2023060253、WO 2022235870、WO 2022235864、WO 2022060836、WO 2021257736、WO 2021091982、WO 2021091967或WO 2021091956。

适应证

[0204] 本公开文本提供了在有需要的受试者中治疗由mTOR介导的疾病或障碍的方法。本公开文本还提供了在有需要的受试者中预防由mTOR介导的疾病或障碍的方法。本公开文本

还提供了降低有需要的受试者中由mTOR介导的疾病或障碍的风险的方法。

[0205] 在一些实施方案中,疾病是癌症或免疫介导的疾病。在一些实施方案中,癌症选自脑和神经血管肿瘤、头颈癌、乳腺癌、肺癌、间皮瘤、淋巴癌、胃癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、卵巢子宫内膜异位症、睾丸癌、胃肠癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、皮肤癌、黑色素瘤、神经癌、脾癌、胰腺癌、血液增生性障碍、淋巴瘤、白血病、子宫内膜癌、子宫颈癌、外阴癌、前列腺癌、阴茎癌、骨癌、肌肉癌、软组织癌、肠道或直肠癌、肛门癌、膀胱癌、胆管癌、眼癌、胃肠道间质瘤、和神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,障碍是肝脏硬化。在一些实施方案中,免疫介导的疾病选自由心脏、肾脏、肝脏、骨髓、皮肤、角膜、肺、胰腺、小肠(intestinum tenue)、肢、肌肉、神经、十二指肠、小肠(small-bowel)、或胰岛细胞的移植引起的耐药性;由骨髓移植引起的移植物抗宿主疾病;类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化症、重症肌无力、I型糖尿病、葡萄膜炎、过敏性脑脊髓炎、和肾小球肾炎。在某些实施方案中,疾病是结节性硬化复合症(TSC)。在某些实施方案中,疾病是胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)、套细胞淋巴瘤(MCL)、结直肠癌或肠癌(CRC)、子宫癌、卵巢癌、膀胱癌、泌尿生殖道癌、或肾细胞癌(RCC)。

[0206] 在一些实施方案中,癌症选自脑和神经血管肿瘤、头颈癌、乳腺癌、肺癌、间皮瘤、淋巴癌、胃癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、卵巢子宫内膜异位症、睾丸癌、胃肠癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、皮肤癌、黑色素瘤、神经癌、脾癌、胰腺癌、血液增生性障碍、淋巴瘤、白血病、子宫内膜癌、子宫颈癌、外阴癌、前列腺癌、阴茎癌、骨癌、肌肉癌、软组织癌、肠道或直肠癌、肛门癌、膀胱癌、胆管癌、眼癌、胃肠道间质瘤、和神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,障碍是肝脏硬化。在某些实施方案中,疾病是结节性硬化复合症(TSC)。在某些实施方案中,疾病是胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)、套细胞淋巴瘤(MCL)、结直肠癌或肠癌(CRC)、子宫癌、卵巢癌、膀胱癌、泌尿生殖道癌、或肾细胞癌(RCC)。

[0207] 在一些实施方案中,癌症包括人癌症和癌、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等,包括实体癌和淋巴癌、肾脏癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食管癌、和肝癌(liver cancer)(包括肝癌(hepatocarcinoma))、淋巴瘤(包括B-急性淋巴母细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、小细胞淋巴瘤、和大细胞淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤)、白血病(包括AML、ALL、和CML)、或多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,疾病是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,疾病是乳腺癌。在某些实施方案中,疾病是三阴性乳腺癌。

[0208] 在一些实施方案中,癌症包括在哺乳动物(例如,人)中发现的癌症、赘生物或恶性肿瘤,包括白血病、癌和肉瘤。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包括前列腺癌、甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾脏癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、髓母细胞瘤、结直肠癌、胰腺癌。另外的例子可以包括霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑瘤、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、泌尿膀胱癌、恶化前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺的赘生物、甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)、黑色素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细

胞癌、或前列腺癌。

[0209] 在一些实施方案中,疾病是白血病。术语“白血病”在广义上是指造血器官的进行性恶性疾病,并且其特征通常在于白细胞及其前体在血液及骨髓中的异常增殖和发育。白血病通常基于以下进行临床分类:(1)急性或慢性疾病的持续时间和特征;(2)涉及的细胞的类型;髓样(骨髓性)、淋巴样(淋巴原性)、或单核细胞的;以及(3)血液白血病或非白血性病(亚白血病(subleukemic))中异常细胞数量的增加或不增加。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性白血病包括例如,急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白血球增多性白血病、嗜碱细胞性白血病、胚细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、胚细胞性白血病、嗜酸性粒细胞性白血病、格罗斯白血病、毛细胞白血病、成血细胞性白血病、成血胚细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴原性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小骨髓母细胞性白血病、单核细胞性白血病、骨髓母细胞性白血病、髓细胞性白血病、髓样粒细胞性白血病、髓单核细胞性白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、里德尔细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling’s leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病、或未分化细胞白血病。

[0210] 在一些实施方案中,疾病是黑色素瘤。术语“黑色素瘤”被用来意指源自皮肤及其他器官的黑素细胞系统的肿瘤。可以用本文提供的化合物或方法治疗的黑色素瘤包括例如,肢端小痣性黑色素瘤、无黑色素性黑色素瘤、良性幼年型黑色素瘤、克劳德曼氏黑色素瘤(Cloudman’s melanoma)、S91黑色素瘤、哈-巴二氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、幼年型黑色素瘤、恶性雀斑样痣黑色素瘤、恶性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、甲下黑色素瘤或浅表扩散性黑色素瘤。

[0211] 在一些实施方案中,免疫介导的疾病选自由心脏、肾脏、肝脏、骨髓、皮肤、角膜、肺、胰腺、小肠(intestinum tenue)、肢、肌肉、神经、十二指肠、小肠(small-bowel)、或胰岛细胞的移植引起的耐药性;由骨髓移植引起的移植物抗宿主疾病;类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化症、重症肌无力、I型糖尿病、葡萄膜炎、过敏性脑脊髓炎、和肾小球肾炎。

[0212] 在一些实施方案中,疾病是自身免疫疾病。如本文所用,术语“自身免疫疾病”是指这样的疾病或病症,其中受试者的免疫系统具有针对正常情况下不在健康受试者中引发免疫应答的物质的异常免疫应答。可以用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫疾病的例子包括急性播散性脑脊髓膜炎(ADEM)、急性坏死性出血性白质脑炎、阿狄森氏病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经异常、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突或神经元神经病、巴洛病(Balo disease)、白塞病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯尔曼病

(Castleman disease)、乳糜泻、查加斯病(Chagas disease)、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)、查格-斯特劳斯综合征(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮、克罗恩病、科根综合征(Cogans syndrome)、冷凝集素病、先天性心脏阻滞、柯萨奇心肌炎(Coxsackie myocarditis)、CREST病、原发性混合型冷球蛋白血症、脱髓鞘性神经病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒氏综合征(Dressler's syndrome)、子宫内膜异位、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性筋膜炎、结节性红斑、实验性过敏性脑脊髓炎、伊文氏综合征(Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性血管炎(GPA)(原称韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's Granulomatosis))、格雷夫斯氏病(Graves'disease)、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹、低丙种球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgG4相关硬化性疾病、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎、川崎氏综合征(Kawasaki syndrome)、兰伯特-伊顿二氏综合征(Lambert-Eaton syndrome)、白细胞分裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木质性结膜炎、线性IgA疾病(LAD)、狼疮(SLE)、莱姆病(Lyme disease)、慢性美尼尔氏病(Meniere's disease)、显微镜下多血管炎、混合性结缔组织疾病(MCTD)、莫伦氏溃疡(Mooren'sulcer)、穆哈-哈伯曼二氏病(Mucha-Habermann disease)、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、视神经脊髓炎(德维克氏)、嗜中性粒细胞减少症、眼部瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、PANDAS(儿童链球菌相关性自身免疫性神经精神障碍)、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)、帕瑞-罗姆伯格二氏综合征(Parry Romberg syndrome)、帕森纳格-特纳二氏综合征(Parsonnage-Turner syndrome)、扁平部睫状体炎(周边葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病变、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型、II型及III型自身免疫性多腺性综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开术后综合征、孕酮皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象(Raynauds phenomenon)、反应性关节炎、反射交感性营养不良、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特氏综合征(Schmidt syndrome)、巩膜炎、硬皮病、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、精子与睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏症候群(Susac's syndrome)、交感性眼炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托洛萨-亨特二氏综合征(Tolosa-Hunt syndrome)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱大疱性皮肤病、白癜风、或韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)(即,肉芽肿性多血管炎(GPA))。

[0213] 在一些实施方案中,所公开的组合物或化合物可以针对免疫衰老使用。免疫衰老可以指免疫功能降低,导致例如尤其对癌症、疫苗接种、传染性病原体的免疫应答受损。它既涉及宿主对感染的反应能力,又涉及长期免疫记忆的发展(尤其是通过疫苗接种)。这种

免疫缺陷普遍存在,并且发现在长寿和短寿物种两者中根据相对于期望寿命而不是编年时间的其年龄而变化。它被认为是在老年人中导致发病率和死亡率的频率增加的主要贡献因素。免疫衰老不是随机退化现象,而是它似乎反向重复进化模式,并且受免疫衰老影响的大多数参数似乎都在遗传控制之下。由于无法避免地暴露于各种抗原(如病毒和细菌)的持续挑战,有时也可以设想免疫衰老。免疫衰老是多因素病症,其例如在老年群体中导致许多病理上显著的健康问题。年龄依赖性生物学变化,如造血干细胞的耗竭、PD1+淋巴细胞的增加、吞噬细胞和NK细胞的总数的下降以及体液免疫力下降,有助于免疫衰老的发生。在一个方面,可以通过测量免疫细胞中的端粒长度来测量个体的免疫衰老(参见例如美国专利号5,741,677)。免疫衰老也可以通过在个体中记录年龄大于或等于65岁的受试者的低于正常数量的幼稚(naive)CD4和/或CD8 T细胞、T细胞库、表达PD1的T细胞的数量(例如,低于正常数量的PD-1阴性T细胞)、或对疫苗接种的反应来确定。在某些实施方案中,对某些T细胞群体的mTOR选择性调节可以改善在老化群体中的疫苗功效并且增强癌症免疫疗法的有效性。本公开文本提供了一种治疗免疫衰老的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种公开的组合物或化合物。

[0214] 在一些实施方案中,疾病是器官或组织移植排斥(例如,心脏、肺、肝脏、肾脏、胰腺、皮肤或角膜移植物;移植物抗宿主病)、再狭窄、错构瘤综合征(例如,结节性硬化症或考登病(Cowden Disease))、淋巴管平滑肌瘤病、色素性视网膜炎、脑脊髓炎、胰岛素依赖性糖尿病、狼疮、皮肌炎、关节炎、风湿性疾病、类固醇耐药性急性淋巴母细胞性白血病、纤维化、硬皮病、肺纤维化、肾纤维化、囊性纤维化、肺动脉高压、多发性硬化症、VHL综合征、卡尼复合征(Carney complex)、家族性腺瘤性息肉(Familial adenonamtous polyposis)、幼年型息肉综合征、BHD综合征(Birt-Hogg-Duke syndrome)、家族性肥厚型心肌病、WPW综合征(Wolf-Parkinson-White syndrome)、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、由tau突变引起的痴呆、脊髓小脑共济失调3型、由SOD1突变引起的运动神经元病、神经元蜡样质脂褐质症/巴滕病(Batten disease)(小儿神经变性)、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、肌肉耗损(萎缩症、恶病质)、肌肉疾病(例如,达农氏病(Danon's disease))、细菌感染、病毒感染、结核分枝杆菌(M.tuberculosis)、A群链球菌、I型HSV、HIV感染、神经纤维瘤病(例如1型神经纤维瘤病)或黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome)。

[0215] 在一些实施方案中,疾病是神经系统变性疾病。如本文所用,术语"神经系统变性疾病"是指其中受试者神经系统的功能受损的疾病或病症。可以用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经系统变性疾病的例子包括亚历山大氏病、阿耳珀氏病(Alper'sdisease)、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、共济失调毛细血管扩张症、巴滕病(也称为Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病)、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科凯恩综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底节变性、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、格斯特曼-施特劳斯勒尔-沙因克尔综合征、亨廷顿病、HIV相关性痴呆、肯尼迪氏症、克腊伯氏病(Krabbe's disease)、库鲁病、路易体痴呆、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)(3型脊髓小脑性共济失调)、多发性硬化症、多系统萎缩症、发作性睡病、神经疏螺旋体病(Neuroborreliosis)、帕金森病、佩利措伊斯-梅茨巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克病、原发性侧索硬化、朊毒体病、雷弗素姆氏病、桑德霍夫病(Sandhoff s disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、继发于恶性贫血的亚急性脊

髓联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩症、Steele-Richardson-Olszewski病或脊髓痨。

[0216] 在一些实施方案中,疾病是代谢性疾病。如本文所用,术语“代谢疾病”是指这样的疾病或病症,其中受试者的代谢或代谢系统(例如,储存或利用能量的功能)变得受损。可以用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的代谢疾病的例子包括糖尿病(例如,I型或II型)、肥胖症、代谢综合征或线粒体疾病(例如,线粒体功能障碍或线粒体功能异常)。

[0217] 在一些实施方案中,疾病是炎性疾病。如本文所用,术语“炎性疾病”是指以异常炎症为特征的疾病或病症(例如,与对照(如没有患病的健康人)相比,炎症水平增加)。炎性疾病的例子包括创伤性脑损伤、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年型特发性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼年型发作糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、舍格伦综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病(Behcet’s disease)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、阿狄森氏病、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、和特应性皮炎。

[0218] 在一些实施方案中,疾病是心血管疾病。如本文所用,术语“心血管疾病”是指这样的疾病或病症,其中受试者的心血管系统的功能变得受损。可以用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的心血管疾病的例子包括充血性心力衰竭;致心律失常综合征(例如,阵发性心动过速、延迟后除极、室性心动过速、突然心动过速、运动诱发心律失常、长QT综合征、或双向性心动过速);血栓栓塞性障碍(例如,动脉心血管血栓栓塞性障碍、静脉心血管血栓栓塞性障碍、或心脏腔内血栓栓塞性障碍);动脉粥样硬化;再狭窄;外周动脉病变;冠状动脉旁路移植术;颈动脉疾病;动脉炎;心肌炎;心血管炎症;血管炎症;冠心病(CHD);不稳定型心绞痛(UA);不稳定型难治性心绞痛;稳定型心绞痛(SA);慢性稳定型心绞痛;急性冠脉综合征(ACS);心肌梗塞(初发或复发);急性心肌梗塞(AMI);心肌梗塞;非Q波心肌梗塞;非STE心肌梗塞;冠状动脉疾病;缺血性心脏病;心肌缺血;缺血症;缺血性猝死;短暂性脑缺血发作;中风;周围性闭塞性动脉疾病;静脉血栓形成;深静脉血栓形成;血栓性静脉炎;动脉栓塞;冠状动脉血栓形成;脑动脉血栓形成、脑栓塞;肾脏栓塞;肺栓塞;血栓形成(例如,与人工瓣膜或其他移植物、留置导管、支架、心肺转流、血液透析相关);血栓形成(例如,与动脉粥样硬化、手术、延长的固定、心房纤维性颤动、先天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病、激素、或妊娠相关);或房性心律失常(例如,室上性心律失常、房性心律失常、心房扑动、或心房颤动)。

[0219] 本公开文本还提供了治疗年龄相关病症的方法,所述方法包括在有需要的受试者中施用。在某些实施方案中,所述年龄相关病症选自肌肉减少症、皮肤萎缩症、肌肉耗损、脑萎缩症、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松症、骨关节炎、高血压、勃起功能障碍、痴呆、亨廷顿病、阿尔茨海默病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、期望寿命缩短、肾脏功能受损、和年龄相关听力损失、年龄相关行动残疾(例如,脆弱)、认知下降、年龄相关痴呆、记忆损害、肌腱僵硬、如心脏肥大以及收缩和舒张功能障碍的心脏功能障碍、免疫衰老、癌症、肥胖症、和糖尿病。

[0220] 特别地,本公开文本的各种实施方案涉及针对治疗以下癌症的方法、用途和药剂。

[0221] 在一些实施方案中,癌症是壶腹癌、阑尾癌、胆管癌、膀胱癌、血液增生性障碍、骨癌、脑和神经血管肿瘤、乳腺癌、原发来源不明的癌症、子宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管胃癌、胃肠癌、生殖细胞癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、间皮瘤、神经源性癌、神经内分泌肿瘤、眼癌、卵巢癌、卵巢子宫内膜异位症、胰腺癌、腹膜癌、阴茎癌、前列腺癌、横纹肌肉瘤、肉瘤、性索间质肿瘤、皮肤癌、软组织癌、睾丸癌、子宫癌和外阴癌。在一些实施方案中,癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液癌、肝癌、肺癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌和横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0222] 在一些实施方案中,癌症是头颈癌。在一些实施方案中,头颈癌是头颈部鳞状细胞癌、唾腺癌或甲状腺癌。在一些实施方案中,甲状腺癌是甲状腺腺癌。在一些实施方案中,头颈癌是唾腺癌。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于唾腺癌的治疗出人意料地有效,其中1名受试者展现出肿瘤大小的63%减小。

[0223] 在一些实施方案中,癌症是血液癌症。在一些实施方案中,血液癌症是白血病、淋巴瘤、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤或骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,白血病是急性髓系白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或慢性髓系白血病(CML)。在一些实施方案中,淋巴瘤是套细胞淋巴瘤(MCL)、B-急性淋巴母细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)或霍奇金淋巴瘤。

[0224] 在一些实施方案中,癌症是胃肠癌。在一些实施方案中,胃肠癌是GI神经内分泌癌、胃肠道间质瘤、胃癌、肛门癌、直肠癌、结直肠癌(CRC)、肠癌或小肠癌。在一些实施方案中,胃肠癌是结直肠癌。

[0225] 在一些实施方案中,癌症是肾癌。在一些实施方案中,肾癌是肾细胞癌(RCC)。

[0226] 在一些实施方案中,癌症是肝癌。在一些实施方案中,肝癌是肝胆管癌、肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤或血管瘤。在一些实施方案中,肝癌是肝细胞癌。在一些实施方案中,肝癌是肝母细胞瘤。

[0227] 在一些实施方案中,癌症是肺癌。在一些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。在一些实施方案中,肺癌是鳞状细胞肺癌。

[0228] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。

[0229] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌。在一些实施方案中,胰腺癌是胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)。

[0230] 在一些实施方案中,癌症是前列腺癌。

[0231] 在一些实施方案中,癌症是皮肤癌。在一些实施方案中,皮肤癌是黑色素瘤。在一些实施方案中,皮肤癌是基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、痣发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩或银屑病。

[0232] 在一些实施方案中,癌症是子宫癌。

[0233] 在一些实施方案中,癌症是肉瘤。术语“肉瘤”通常是指如胚胎结缔组织的物质构成的肿瘤并且通常由包埋于原纤维或均质物质中的紧密堆积细胞构成。可以用本文提供的化合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、艾伯内西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤、脂肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色癌肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、肾母细胞瘤、肉瘤、子宫内膜肉瘤、间

质肉瘤、尤因氏肉瘤、筋膜肉瘤、纤维母细胞性肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞成免疫细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞成免疫细胞肉瘤、延森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、鲁斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤、或毛细血管扩张性肉瘤(telangiectaltic sarcoma)。

[0234] 在一些实施方案中,癌症是癌。术语"癌"是指由上皮细胞构成的恶性新生长,所述上皮细胞倾向于浸润周围组织并且产生转移。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌包括例如,甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡样癌、腺胞状癌、腺囊性癌、腺样囊性癌、腺癌(carcinoma adenomatosum)、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、基底细胞癌(carcinoma basocellulare)、基底样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管癌、支气管癌、支气管原性癌、脑形癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺性癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、导管癌、硬癌(carcinoma durum)、胚细胞性癌、脑样癌(encephaloid carcinoma)、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外植癌、溃疡性癌、纤维癌、胶样癌(gelatiniforni carcinoma)、胶状癌(gelatinous carcinoma)、巨细胞癌、巨细胞癌、腺状癌、颗粒细胞癌、毛基质癌(hair-matrix carcinoma)、血样癌、肝细胞癌、许特耳氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、玻质状癌、肾上腺样癌、幼稚型胚细胞性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克罗姆佩柯赫尔氏癌(Krompecher'scarcinoma)、库尔契茨基氏细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、扁豆状癌(lenticular carcinoma、carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓质癌、黑素癌、软癌、粘液性癌(mucinous carcinoma)、粘液癌(carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液癌(carcinoma mucosum、mucous carcinoma)、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦状细胞癌、骨化性癌、骨样癌、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前癌、棘细胞癌、糜烂性癌(pultaceous carcinoma)、肾脏的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌(scirrhous carcinoma)、阴囊癌(carcinoma scroti)、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵样癌(carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌(string carcinoma)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum、carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、结节性皮癌(carcinoma tuberosum、tuberous carcinoma)、疣状癌、或绒毛状癌。

[0235] 在一些实施方案中,癌症是实体瘤。

[0236] 在一些实施方案中,癌症的特征在于激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的基因型畸变。在一些实施方案中,癌症包含mTOR通路中的突变。

[0237] 在一些实施方案中,基因型畸变或突变是mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其组合的基因型畸变或突变。

[0238] 在一些实施方案中,基因型畸变或突变是PTEN的基因型畸变或突变。在一些实施方案中,PTEN突变是显性负性突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗具有PTEN突变的癌症是有效的,其中1名受试者展现出部分缓解(PR)并且2名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0239] 在一些实施方案中,基因型畸变是PIK3CA的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗具有PIK3CA的突变的癌症是有效的,其中3名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0240] 在一些实施方案中,基因型畸变是TSC2的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含TSC2的突变的癌症是有效的,其中2名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0241] 在一些实施方案中,癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。在一些实施方案中,癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗具有STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变的癌症是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。在一些实施方案中,癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。

[0242] 在一些实施方案中,癌症的特征在于mTORC1活性增加。在一些实施方案中,癌症的特征在于4EBP1活性降低。

[0243] 在一些实施方案中,癌症包含Myc家族的突变。在一些实施方案中,癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其组合的扩增和/或对MYC、MYCL、MYCN或其组合的依赖性。在一些实施方案中,癌症包含MYC的扩增。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗具有MYC的扩增的癌症是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0244] 在一些实施方案中,癌症包含NFE2L2(也称为NRF2)的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含NFE2L2的突变的癌症是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0245] 在一些实施方案中,癌症包含BRAF融合。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含BRAF融合的癌症是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0246] 在一些实施方案中,癌症是结直肠癌并且包含PIK3CA的突变。在一些实施方案中,癌症是结直肠癌并且包含MYC的扩增。在一些实施方案中,癌症是结直肠癌并且包含PIK3CA的突变和MYC的扩增。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含PIK3CA的突变和MYC的扩增的结直肠癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0247] 在一些实施方案中,癌症是头颈癌并且包含PIK3CA的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含PIK3CA的突变的头颈癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。在一些实施方案中,癌症是头颈癌并且包含PTEN的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含PTEN的突变的头颈癌是有效的,其中1名受试者展现出部分缓解(PR)。在一些实施方案中,癌症是头颈癌并且包含PIK3CA的突变和PTEN的突变。

[0248] 在一些实施方案中,癌症是肝癌并且包含NFE2L2的突变。在一些实施方案中,癌症是肝细胞癌并且包含NFE2L2的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含NFE2L2的突变的肝细胞癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0249] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌并且包含TSC2的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含TSC2的突变的卵巢癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0250] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌并且包含STK11的突变。在一些实施方案中,癌

症是胰腺癌并且包含$KRAS^{G12C}$突变。在一些实施方案中,癌症是胰腺癌并且包含STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变的胰腺癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0251] 在一些实施方案中,癌症是前列腺癌并且包含PTEN的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含PTEN的突变的前列腺癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0252] 在一些实施方案中,癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变。在一些实施方案中,癌症是子宫癌并且包含PTEN的突变。在一些实施方案中,癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变和PTEN的突变。在一些实施方案中,癌症是子宫癌并且包含TSC2的突变。在一些实施方案中,癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变和TSC2的突变。在一些实施方案中,癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变、PTEN的突变和TSC2的突变。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含PIK3CA的突变、PTEN的突变和TSC2的突变的子宫癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0253] 在一些实施方案中,癌症是肺癌并且包含BRAF融合。如本文所述,双位点mTOR抑制剂RMC-5552的剂量对于治疗包含BRAF融合的肺癌是有效的,其中1名受试者展现出疾病稳定(SD)的反应。

[0254] 在一些实施方案中,癌症包含RAS突变。在一些实施方案中,癌症是结直肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、阑尾癌、黑色素瘤、急性髓系白血病、小肠癌、壶腹癌、生殖细胞癌、宫颈癌、原发来源不明的癌症、子宫内膜癌、食管胃癌、胃肠道神经内分泌癌、卵巢癌、性索间质肿瘤癌、肝胆癌或膀胱癌。

[0255] 在一些实施方案中,癌症在PIK3CA、PTEN、TSC1或TSC2中包含致病性变体的大于约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、大于约99%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在PTEN中包含致病性变体的大于约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、大于约99%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在PTEN中包含致病性变体的大于约90%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在TSC1中包含致病性变体的大于约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、大于约99%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在TSC1中包含致病性变体的大于约90%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在PTEN中包含致病性变体的大于约90%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在TSC2中包含致病性变体的大于约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、大于约99%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在TSC2中包含致病性变体的大于约90%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在PIK3CA中包含致病性变体的大于约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、大于约99%的克隆性。在一些实施方案中,癌症在PIK3CA中包含致病性变体的大于约90%的克隆性。

[0256] 在一些实施方案中,方法导致肿瘤消退。在一些实施方案中,方法导致肿瘤细胞凋亡。

预防或治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性

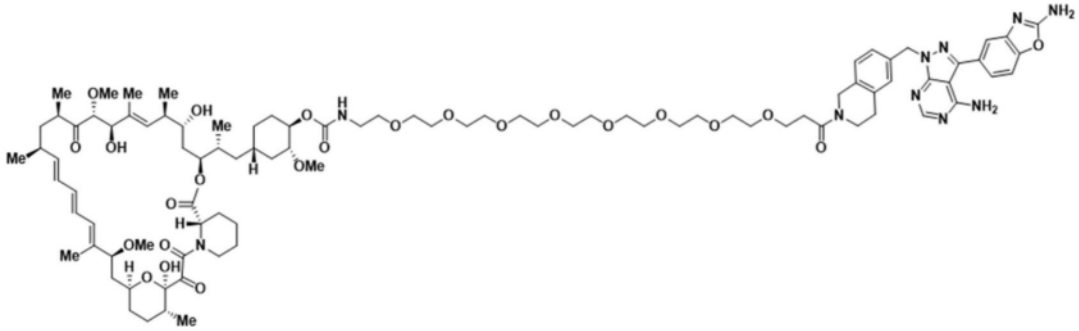
[0257] 在一些实施方案中,方法包括通过将RAS抑制剂(例如,$KRAS^{G12C}$抑制剂)与mTOR抑

制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)组合施用来延迟、预防或治疗对RAS抑制剂(例如,$KRAS^{G12C}$抑制剂)的获得性耐药性。在一些实施方案中,本公开文本包括用于通过将细胞与RAS抑制剂(例如,KRAS(OFF)抑制剂,如$KRAS^{G12C}$抑制剂)与mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的组合接触来诱导细胞(例如,肿瘤细胞)细胞凋亡的方法。在一些实施方案中,本公开文本包括用于通过将细胞与RAS抑制剂(例如,RAS(ON)抑制剂,如$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂)与mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的组合接触来诱导细胞(例如,肿瘤细胞)细胞凋亡的方法。

[0258] 如本文所用,术语"防止获得性耐药性"意指避免获得性或适应性耐药性的发生。因此,例如,在预防对$KRAS^{G12C}$抑制剂的获得性/适应性耐药性中使用本文所述的mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)意味着在对$KRAS^{G12C}$抑制剂的任何可检测的耐药性存在之前施用mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552),并且这样的mTOR抑制剂(例如,双位点mTOR抑制剂,例如,RMC-5552)的施用的结果是不会发生对$KRAS^{G12C}$抑制剂的耐药性。

[0259] 本公开文本提供了用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

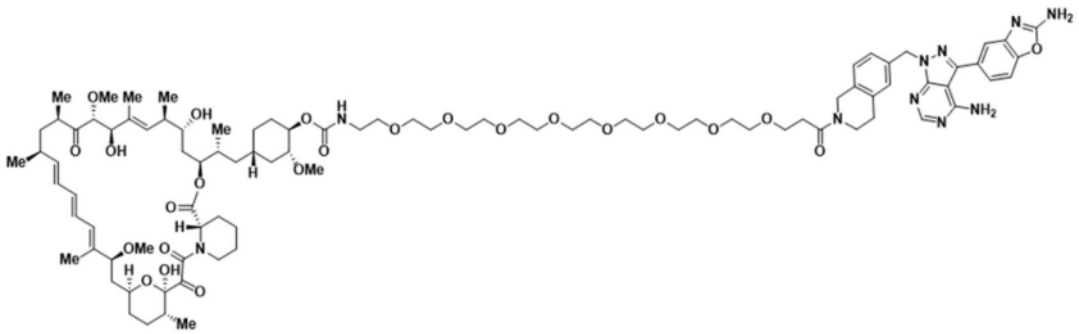
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0260] 本公开文本提供了一种用于治疗有需要的受试者对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的双位点mTOR抑制剂;

其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0261] 在一些实施方案中,延迟、预防或治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法包括向受试者施用有效量的RAS抑制剂。在本公开文本的组合部分中更详细地描述了RAS抑制剂,并且关于延迟、预防或治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法考虑了所有此类RAS抑制剂。

[0262] 在一些实施方案中,RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。在一些实施方案中,RAS抑制剂靶向KRAS突变。在一些实施方案中,RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

[0263] 在一些实施方案中,RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。在一些实施方案中,KRAS(OFF)抑制剂是AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0264] 在一些实施方案中,RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。在一些实施方案中,KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839、RMC-0708或前述任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。在一些实施方案中,$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

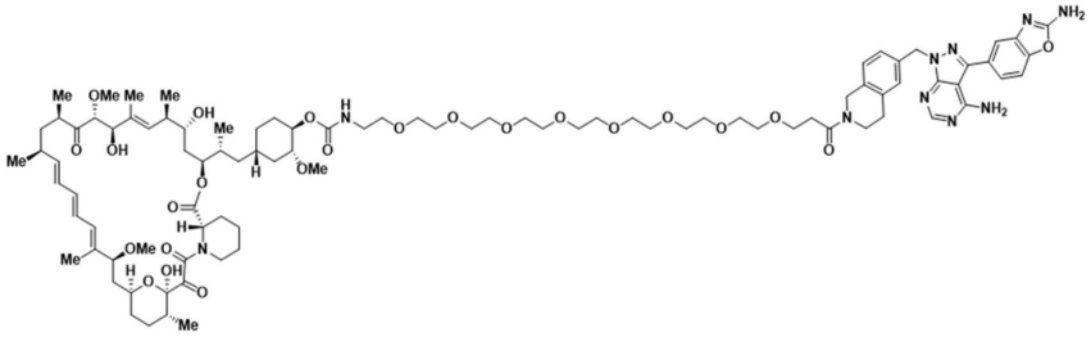
[0265] 在一些实施方案中,向受试者施用RAS抑制剂以治疗或预防癌症。在一些实施方案中,癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。在一些实施方案中,癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。在一些实施方案中,癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。在一些实施方案中,癌症是结直肠癌。

[0266] 在一些实施方案中,所述方法导致肿瘤消退。在一些实施方案中,所述方法导致肿瘤细胞凋亡。

示例性实施方案

[0267] 实施方案I-1.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的双位点mTOR抑制剂;

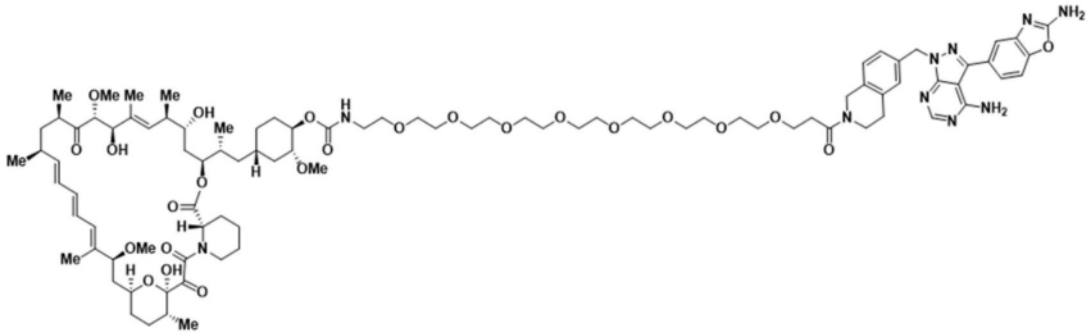
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0268] 实施方案I-2.一种治疗患有唾腺癌的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的双位点mTOR抑制剂;

其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0269] 实施方案I-3.根据实施方案I-1或I-2所述的方法,其中所述剂量为约4mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周或约7mg/周至约8mg/周。

[0270] 实施方案I-4.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述的方法,其中所述剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。

[0271] 实施方案I-5.根据实施方案I-1至I-4中任一项所述的方法,其中将所述剂量经由静脉内输注施用。

[0272] 实施方案I-6.根据实施方案I-5所述的方法,其中将所述剂量经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。

[0273] 实施方案I-7.根据实施方案I-5或I-6所述的方法,其中将所述剂量经约1小时施用。

[0274] 实施方案I-8.根据实施方案I-1至I-7中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征在于激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的基因型畸变。

[0275] 实施方案I-9.根据实施方案I-1至I-8中任一项所述的方法,其中所述癌症包含所述mTOR通路中的突变。

[0276] 实施方案I-10.根据实施方案I-8或I-9所述的方法,其中所述基因型畸变或所述突变是mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其组合的基因型畸变或突变。

[0277] 实施方案I-11.根据实施方案I-8至I-10中任一项所述的方法,其中所述基因型畸变或所述突变是PTEN的基因型畸变或突变。

[0278] 实施方案I-12.根据实施方案I-10或I-11所述的方法,其中所述PTEN突变是显性负性突变。

[0279] 实施方案I-13.根据实施方案I-1至I-12中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征在于mTORC1活性增加。

[0280] 实施方案I-14.根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征在于4EBP1活性降低。

[0281] 实施方案I-15.根据实施方案I-1至I-14中任一项所述的方法,其中所述癌症包含Myc家族的突变。

[0282] 实施方案I-16.根据实施方案I-15所述的方法,其中所述癌症包含MYC、MYCL、MYCN

或其组合的扩增和/或对MYC、MYCL、MYCN或其组合的依赖性。

[0283] 实施方案I-17.根据实施方案I-1至I-16中任一项所述的方法,其中所述癌症包含NFE2L2的突变。

[0284] 实施方案I-18.根据实施方案I-1至I-17中任一项所述的方法,其中所述癌症包含BRAF融合。

[0285] 实施方案I-19.根据实施方案I-1或I-3至I-18中任一项所述的方法,其中癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液癌、肝癌、肺癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌和横纹肌肉瘤。

[0286] 实施方案I-20.根据实施方案I-1或I-3至I-19中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

[0287] 实施方案I-21.根据实施方案I-1或I-3至I-20中任一项所述的方法,其中所述癌症是头颈癌。

[0288] 实施方案I-22.根据实施方案I-21所述的方法,其中所述癌症是唾腺癌。

[0289] 实施方案I-23.根据实施方案I-1至I-22中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

[0290] 实施方案I-24.根据实施方案I-1至I-23中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用地塞米松漱口剂。

[0291] 实施方案I-25.根据实施方案I-24所述的方法,其中所述地塞米松漱口剂包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0292] 实施方案I-26.根据实施方案I-24或I-25所述的方法,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述地塞米松漱口剂。

[0293] 实施方案I-27.根据实施方案I-24至I-26中任一项所述的方法,其中将所述地塞米松漱口剂每日施用1、2、3或4次。

[0294] 实施方案I-28.根据实施方案I-1至I-27中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用他克莫司漱口剂。

[0295] 实施方案I-29.根据实施方案I-28所述的方法,其中所述他克莫司漱口剂包含约0.5mg/mL他克莫司。

[0296] 实施方案I-30.根据实施方案I-28或I-29所述的方法,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述他克莫司漱口剂。

[0297] 实施方案I-31.根据实施方案I-28至I-30中任一项所述的方法,其中将所述他克莫司漱口剂每日施用1、2、3或4次。

[0298] 实施方案I-32.根据实施方案I-28至I-31中任一项所述的方法,其中将所述他克莫司漱口剂在施用所述双位点mTOR抑制剂的当天或即将施用所述双位点mTOR抑制剂之前施用。

[0299] 实施方案I-33.根据实施方案I-1至I-23中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用组合漱口剂,其中所述组合漱口剂包含地塞米松和他克莫司。

[0300] 实施方案I-34.根据实施方案I-33所述的方法,其中所述组合漱口剂包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0301] 实施方案I-35.根据实施方案I-33或I-34所述的方法,其中所述组合漱口剂包含

约0.5mg/mL他克莫司。

[0302] 实施方案I-36.根据实施方案I-33至I-35中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述组合漱口剂。

[0303] 实施方案I-37.根据实施方案I-33至I-36中任一项所述的方法,其中将所述组合漱口剂每日施用1、2、3或4次。

[0304] 实施方案I-38.根据实施方案I-33至I-37中任一项所述的方法,其中将所述组合漱口剂在施用所述双位点mTOR抑制剂的当天或即将施用所述双位点mTOR抑制剂之前施用。

[0305] 实施方案I-39.根据实施方案I-1至I-38中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括将冰施加到所述受试者的口腔。

[0306] 实施方案I-40.根据实施方案I-39所述的方法,其中在施用所述双位点mTOR抑制剂之前、在施用所述双位点mTOR抑制剂期间施加所述冰约10分钟,并且在施用所述双位点mTOR抑制剂之后施加所述冰约10分钟。

[0307] 实施方案I-41.根据实施方案I-24至I-40中任一项所述的方法,其中所述剂量为约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周或约9mg/周。

[0308] 实施方案I-42.根据实施方案I-1至I-41中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用RAS抑制剂。

[0309] 实施方案I-43.根据实施方案I-42所述的方法,其中所述RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。

[0310] 实施方案I-44.根据实施方案I-42或I-43所述的方法,其中所述RAS抑制剂靶向KRAS突变。

[0311] 实施方案I-45.根据实施方案I-42至I-44中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

[0312] 实施方案I-46.根据实施方案I-42至I-45中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。

[0313] 实施方案I-47.根据实施方案I-46所述的方法,其中所述KRAS(OFF)抑制剂是AMG510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0314] 实施方案I-48.根据实施方案I-42至I-45中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。

[0315] 实施方案I-49.根据实施方案I-48所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。

[0316] 实施方案I-50.根据实施方案I-49所述的方法,其中所述KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0317] 实施方案I-51.根据实施方案I-49或I-50所述的方法,其中所述KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。

[0318] 实施方案I-52.根据实施方案I-51所述的方法,其中所述$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

[0319] 实施方案I-53.根据实施方案I-1至I-52中任一项所述的方法,其中所述癌症包含

$KRAS^{G12C}$突变。

[0320] 实施方案I-54.根据实施方案I-1至I-53中任一项所述的方法,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。

[0321] 实施方案I-55.根据实施方案I-1至I-54中任一项所述的方法,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。

[0322] 实施方案I-56.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌并且包含PIK3CA的突变、MYC的扩增或PIK3CA的突变和MYC的扩增。

[0323] 实施方案I-57.根据实施方案I-1至I-21和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是头颈癌并且包含PIK3CA的突变、PTEN的突变或PIK3CA的突变和PTEN的突变。

[0324] 实施方案I-58.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是肝细胞癌并且包含NFE2L2的突变。

[0325] 实施方案I-59.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌并且包含TSC2的突变。

[0326] 实施方案I-60.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌并且包含STK11的突变、$KRAS^{G12C}$突变或STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变。

[0327] 实施方案I-61.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌并且包含PTEN的突变。

[0328] 实施方案I-62.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变、PIK3CA的突变、TSC2的突变或其组合。

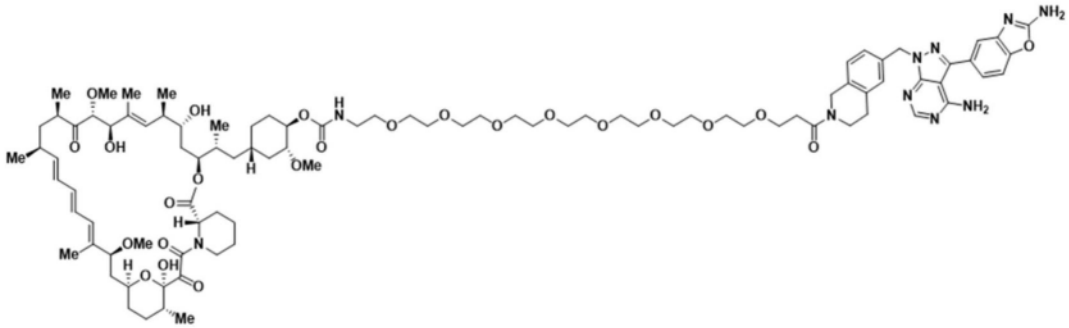
[0329] 实施方案I-63.根据实施方案I-1至I-20和I-23至I-55中任一项所述的方法,其中所述癌症是肺癌并且包含BRAF融合。

[0330] 实施方案I-64.根据实施方案I-1至I-63中任一项所述的方法,其中所述方法导致肿瘤消退。

[0331] 实施方案I-65.根据实施方案I-1至I-64中任一项所述的方法,其中所述方法导致肿瘤细胞凋亡。

[0332] 实施方案I-66.一种用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述双位点mTOR抑制剂是

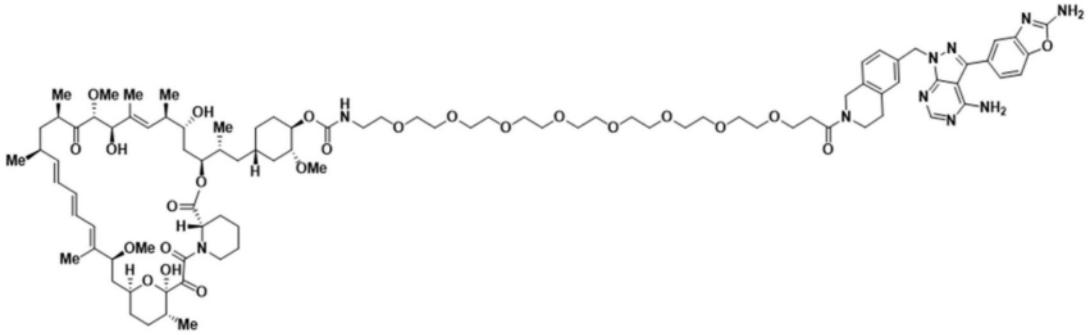


或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0333] 实施方案I-67.一种治疗有需要的受试者对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所

述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的双位点mTOR抑制剂;

其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0334] 实施方案I-68.根据实施方案I-66或I-67所述的方法,所述方法进一步包括向所述受试者施用有效量的所述RAS抑制剂。

[0335] 实施方案I-69.根据实施方案I-68所述的方法,其中所述RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。

[0336] 实施方案I-70.根据实施方案I-66至I-69中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂靶向KRAS突变。

[0337] 实施方案I-71.根据实施方案I-66至I-70中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

[0338] 实施方案I-72.根据实施方案I-66至I-71中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。

[0339] 实施方案I-73.根据实施方案I-72所述的方法,其中所述KRAS(OFF)抑制剂是AMG510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0340] 实施方案I-74.根据实施方案I-66至I-71中任一项所述的方法,其中所述RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。

[0341] 实施方案I-75.根据实施方案I-74所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。

[0342] 实施方案I-76.根据实施方案I-75所述的方法,其中所述KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0343] 实施方案I-77.根据实施方案I-75或I-76所述的方法,其中所述KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。

[0344] 实施方案I-78.根据实施方案I-77所述的方法,其中所述$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

[0345] 实施方案I-79.根据实施方案I-66至I-78中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述RAS抑制剂以治疗或预防癌症。

[0346] 实施方案I-80.根据实施方案I-79所述的方法,其中所述癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。

[0347] 实施方案I-81.根据实施方案I-79或I-80所述的方法,其中所述癌症包含共同发

生的KRAS$^{G12C}$和STK11突变。

[0348] 实施方案I-82.根据实施方案I-79至I-81中任一项所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0349] 实施方案I-83.根据实施方案I-79至I-82中任一项所述的方法,其中所述癌症包含共同发生的KRAS$^{G12C}$和PIK3CA$^{E545K}$突变。

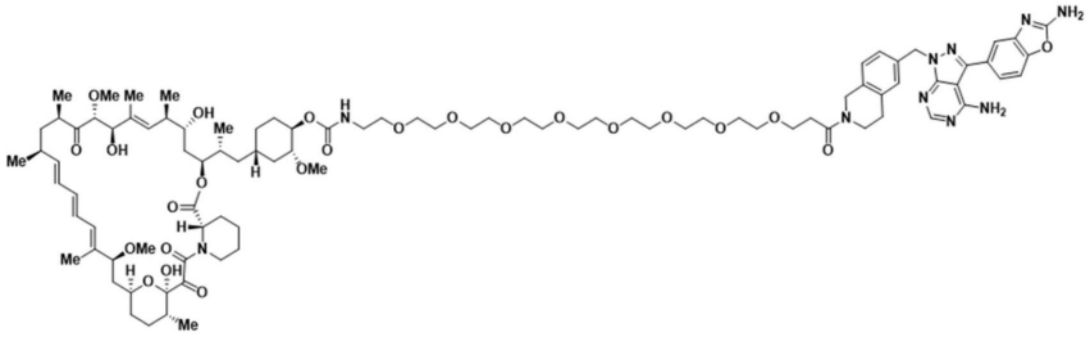
[0350] 实施方案I-84.根据实施方案I-79至I-81和I-83中任一项所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌。

[0351] 实施方案I-85.根据实施方案I-66至I-84中任一项所述的方法,其中所述方法导致肿瘤消退。

[0352] 实施方案I-86.根据实施方案I-66至I-84中任一项所述的方法,其中所述方法导致肿瘤细胞凋亡。

[0353] 实施方案I-87.双位点mTOR抑制剂在治疗癌症中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

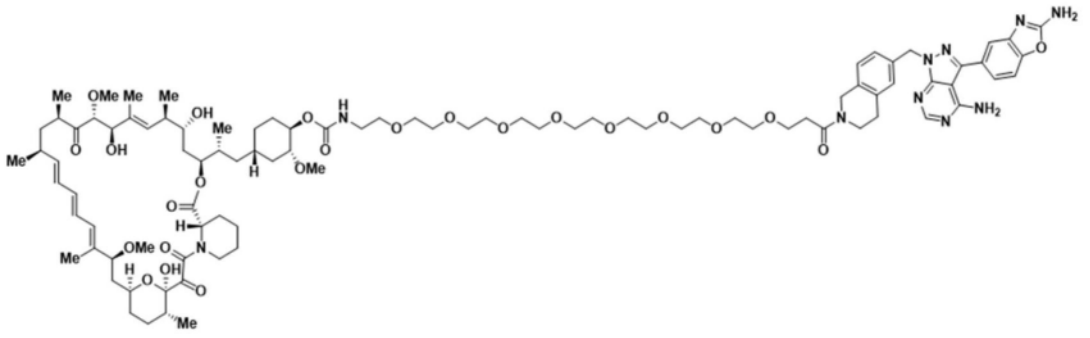
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0354] 实施方案I-88.双位点mTOR抑制剂在制造用于治疗癌症的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

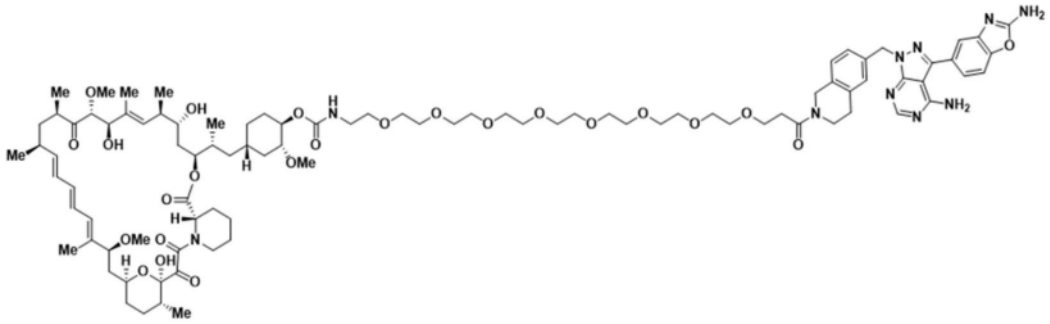
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0355] 实施方案I-89.一种用于在治疗癌症的方法中使用的双位点mTOR抑制剂,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

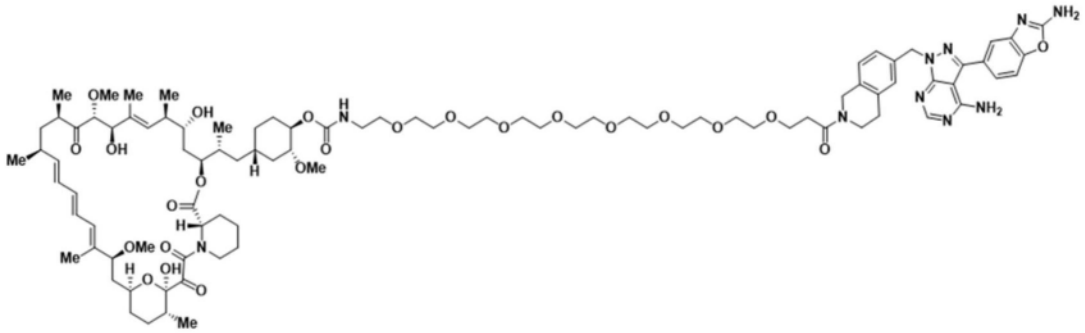
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0356] 实施方案I-90.一种用于治疗癌症的药剂,所述药剂包含双位点mTOR抑制剂,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0357] 实施方案I-91.根据实施方案I-87至I-90中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述剂量为约4mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周或约7mg/周至约8mg/周。

[0358] 实施方案I-92.根据实施方案I-87至I-91中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。

[0359] 实施方案I-93.根据实施方案I-87至I-92中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述剂量经由静脉内输注施用。

[0360] 实施方案I-94.根据实施方案I-93所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述剂量经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。

[0361] 实施方案I-95.根据实施方案I-93或I-94所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述剂量经约1小时施用。

[0362] 实施方案I-96.根据实施方案I-87至I-95中任一项所述的用途、用于所述用途的

双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症的特征在于激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的基因型畸变。

[0363] 实施方案I-97.根据实施方案I-87至I-96中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含所述mTOR通路中的突变。

[0364] 实施方案I-98.根据实施方案I-96或I-97所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述基因型畸变或所述突变是mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其组合的基因型畸变或突变。

[0365] 实施方案I-99.根据实施方案I-96至I-98中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述基因型畸变或所述突变是PTEN的基因型畸变或突变。

[0366] 实施方案I-100.根据实施方案I-96或I-99所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述PTEN突变是显性负性突变。

[0367] 实施方案I-101.根据实施方案I-87至I-100中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症的特征在于mTORC1活性增加。

[0368] 实施方案I-102.根据实施方案I-87至I-101中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症的特征在于4EBP1活性降低。

[0369] 实施方案I-103.根据实施方案I-87至I-102中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含Myc家族的突变。

[0370] 实施方案I-104.根据实施方案I-103所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其组合的扩增和/或对MYC、MYCL、MYCN或其组合的依赖性。

[0371] 实施方案I-105.根据实施方案I-87至I-104中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含NFE2L2的突变。

[0372] 实施方案I-106.根据实施方案I-87至I-105中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含BRAF融合。

[0373] 实施方案I-107.根据实施方案I-87至I-106中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液癌、肝癌、肺癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌和横纹肌肉瘤。

[0374] 实施方案I-108.根据实施方案I-87至I-107中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症是实体瘤。

[0375] 实施方案I-109.根据实施方案I-87至I-108中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症是头颈癌。

[0376] 实施方案I-110.根据实施方案I-109所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症是唾腺癌。

[0377] 实施方案I-111.根据实施方案I-87至I-110中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述受试者是人。

[0378] 实施方案I-112.根据实施方案I-87至I-111中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗进一步包括向所述受试

者施用地塞米松漱口剂。

[0379] 实施方案I-113.根据实施方案I-112所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述地塞米松漱口剂包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0380] 实施方案I-114.根据实施方案I-112或I-113所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述地塞米松漱口剂。

[0381] 实施方案I-115.根据实施方案I-112至I-114中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述地塞米松漱口剂每日施用1、2、3或4次。

[0382] 实施方案I-116.根据实施方案I-87至I-115中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗进一步包括向所述受试者施用他克莫司漱口剂。

[0383] 实施方案I-117.根据实施方案I-116所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述他克莫司漱口剂包含约0.5mg/mL他克莫司。

[0384] 实施方案I-118.根据实施方案I-116或I-117所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述他克莫司漱口剂。

[0385] 实施方案I-119.根据实施方案I-116至I-118中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述他克莫司漱口剂每日施用1、2、3或4次。

[0386] 实施方案I-120.根据实施方案I-116至I-119中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述他克莫司漱口剂在施用所述双位点mTOR抑制剂的当天或即将施用所述双位点mTOR抑制剂之前施用。

[0387] 实施方案I-121.根据实施方案I-87至I-111中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗进一步包括向所述受试者施用组合漱口剂,其中所述组合漱口剂包含地塞米松和他克莫司。

[0388] 实施方案I-122.根据实施方案I-121所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述组合漱口剂包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0389] 实施方案I-123.根据实施方案I-121或I-122所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述组合漱口剂包含约0.5mg/mL他克莫司。

[0390] 实施方案I-124.根据实施方案I-121至I-123中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述组合漱口剂。

[0391] 实施方案I-125.根据实施方案I-121至I-124中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述组合漱口剂每日施用1、2、3或4次。

[0392] 实施方案I-126.根据实施方案I-121至I-125中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中将所述组合漱口剂在施用所述双位点mTOR抑制剂的当天或即将施用所述双位点mTOR抑制剂之前施用。

[0393] 实施方案I-127.根据实施方案I-87至I-126中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗进一步包括将冰施加到所述受试者的口腔。

[0394] 实施方案I-128.根据实施方案I-127所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中在施用所述双位点mTOR抑制剂之前、在施用所述双位点mTOR抑制剂期间施加所述冰约10分钟,并且在施用所述双位点mTOR抑制剂之后施加所述冰约10分钟。

[0395] 实施方案I-129.根据实施方案I-112至I-128中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述剂量为约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周或约9mg/周。

[0396] 实施方案I-130.根据实施方案I-87至I-129中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗进一步包括向所述受试者施用RAS抑制剂。

[0397] 实施方案I-131.根据实施方案I-130所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。

[0398] 实施方案I-132.根据实施方案I-130或I-131所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂靶向KRAS突变。

[0399] 实施方案I-133.根据实施方案I-130至I-132中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

[0400] 实施方案I-134.根据实施方案I-130至I-133中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。

[0401] 实施方案I-135.根据实施方案I-134所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述KRAS(OFF)抑制剂是AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0402] 实施方案I-136.根据实施方案I-130至I-133中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。

[0403] 实施方案I-137.根据实施方案I-136所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。

[0404] 实施方案I-138.根据实施方案I-137所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0405] 实施方案I-139.根据实施方案I-137或I-138所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。

[0406] 实施方案I-140.根据实施方案I-139所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

[0407] 实施方案I-141.根据实施方案I-87至I-140中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。

[0408] 实施方案I-142.根据实施方案I-87至I-141中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。

[0409] 实施方案I-143.根据实施方案I-87至I-142中任一项所述的用途、用于所述用途

的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。

[0410] 实施方案I-144.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌并且包含PIK3CA的突变、MYC的扩增或PIK3CA的突变和MYC的扩增。

[0411] 实施方案I-145.根据实施方案I-87至I-109和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是头颈癌并且包含PIK3CA的突变、PTEN的突变或PIK3CA的突变和PTEN的突变。

[0412] 实施方案I-146.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是肝细胞癌并且包含NFE2L2的突变。

[0413] 实施方案I-147.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌并且包含TSC2的突变。

[0414] 实施方案I-148.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌并且包含STK11的突变、$KRAS^{G12C}$突变或STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变。

[0415] 实施方案I-149.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌并且包含PTEN的突变。

[0416] 实施方案I-150.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变、PIK3CA的突变、TSC2的突变或其组合。

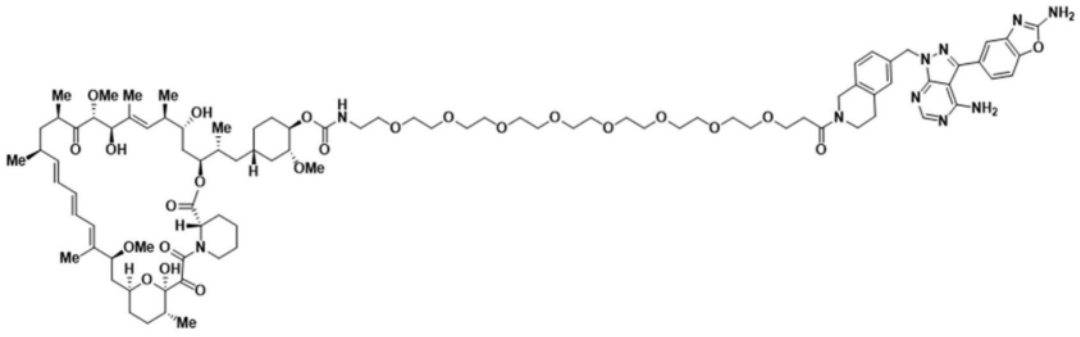
[0417] 实施方案I-151.根据实施方案I-87至I-108和I-111至I-143中任一项所述的方法,其中所述癌症是肺癌并且包含BRAF融合。

[0418] 实施方案I-152.根据实施方案I-87至I-151中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗导致肿瘤消退。

[0419] 实施方案I-153.根据实施方案I-87至I-152中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗导致肿瘤细胞凋亡。

[0420] 实施方案I-154.一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中使用的双位点mTOR抑制剂,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

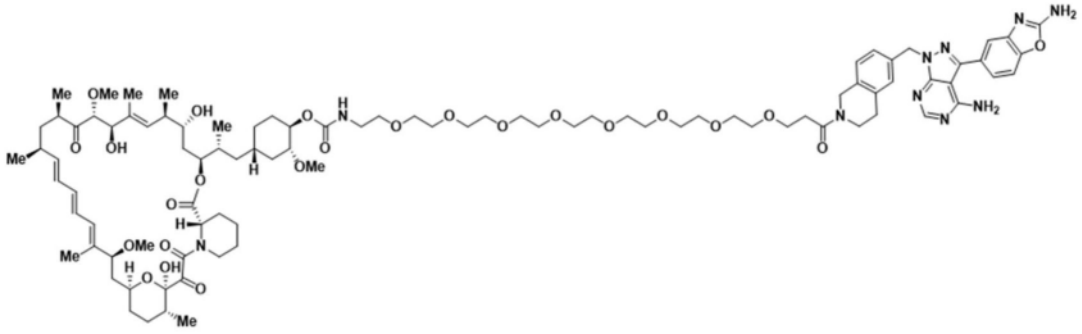
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0421] 实施方案I-155.一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中同时、分开或依次使用的双位点mTOR抑制剂和RAS抑制剂的组合,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

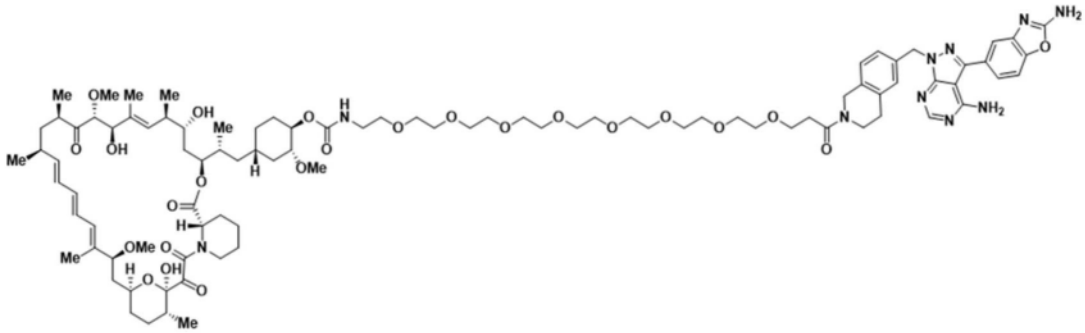
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0422] 实施方案I-156.双位点mTOR抑制剂在用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗中的用途,所述治疗包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

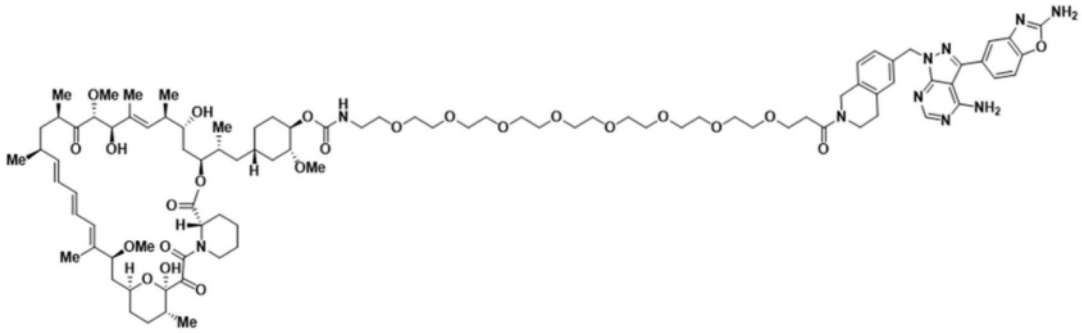
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0423] 实施方案I-157.双位点mTOR抑制剂在制造用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

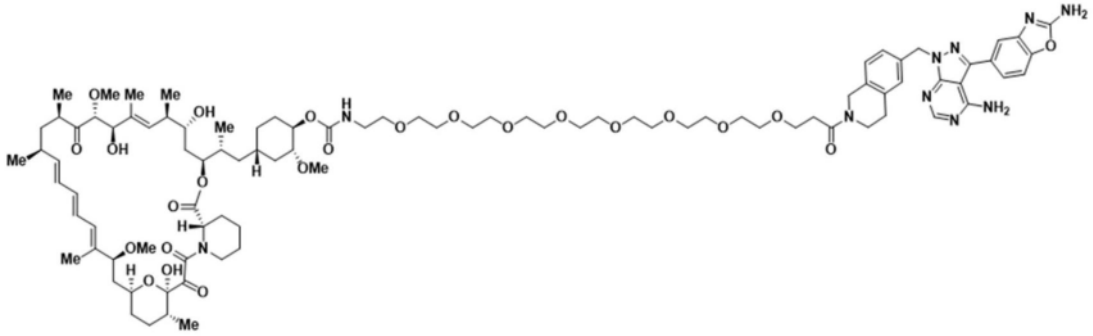
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0424] 实施方案I-158.一种用于在延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的双位点mTOR抑制剂,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

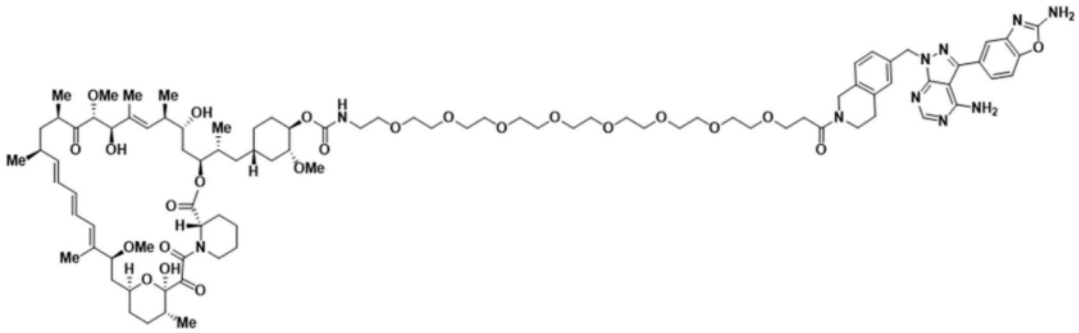
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0425] 实施方案I-159.一种用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂,所述药剂包含双位点mTOR抑制剂,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

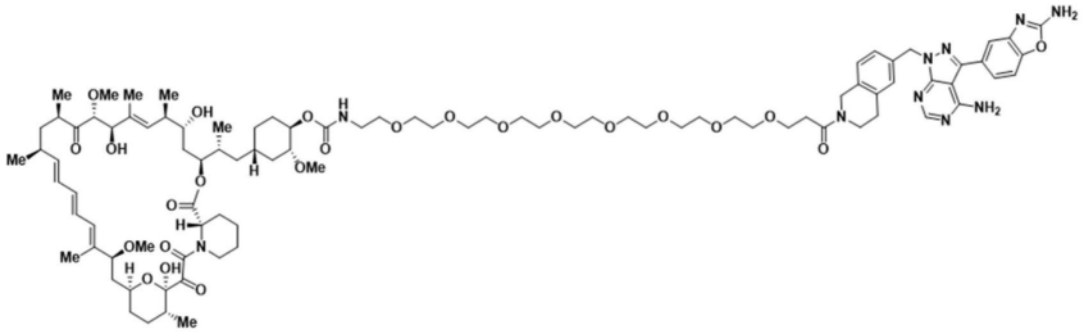
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0426] 实施方案I-160.双位点mTOR抑制剂在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

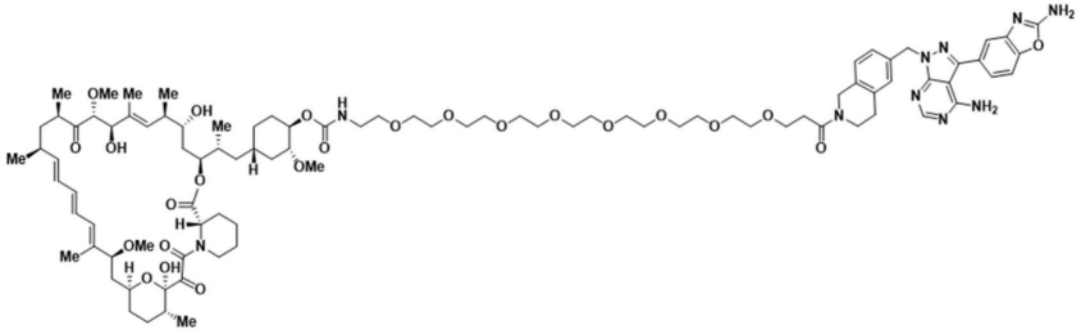
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0427] 实施方案I-161.双位点mTOR抑制剂在制造用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

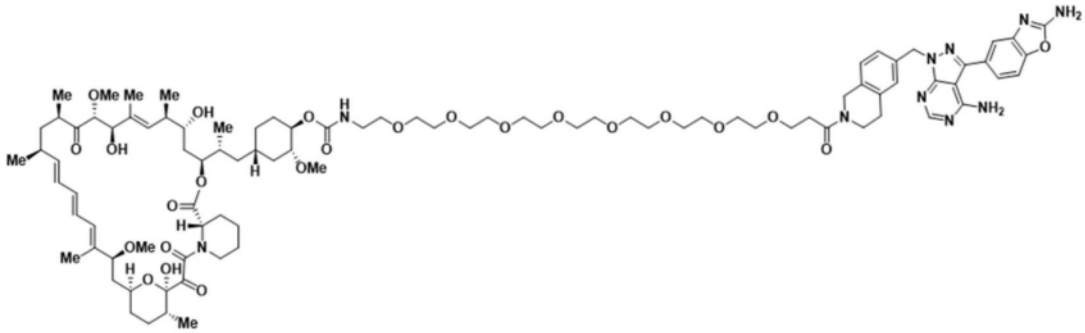
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0428] 实施方案I-162.一种用于在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的双位点mTOR抑制剂,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

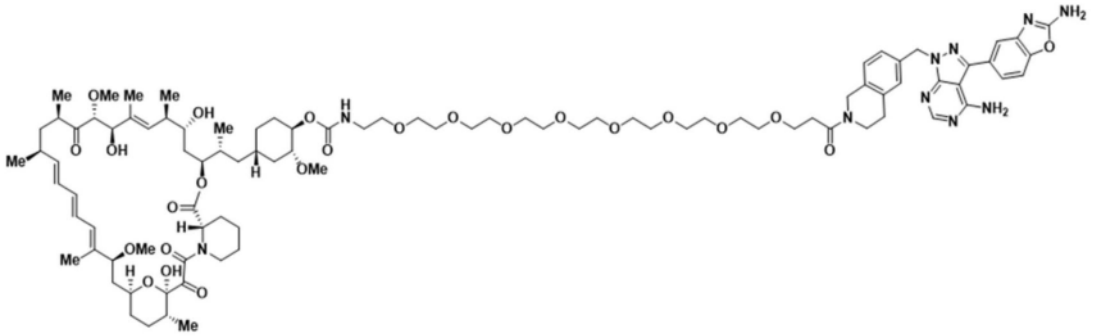
其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0429] 实施方案I-163.一种用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂,所述药剂包含双位点mTOR抑制剂,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述双位点mTOR抑制剂;

其中所述双位点mTOR抑制剂是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0430] 实施方案I-164.根据实施方案I-154至I-163中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗进一步包括向所述受试者施用有效量的所述RAS抑制剂。

[0431] 实施方案I-165.根据实施方案I-154至I-164中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。

[0432] 实施方案I-166.根据实施方案I-154至I-165中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂靶向KRAS突变。

[0433] 实施方案I-167.根据实施方案I-154至I-166中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

[0434] 实施方案I-168.根据实施方案I-154至I-167中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。

[0435] 实施方案I-169.根据实施方案I-168所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述KRAS(OFF)抑制剂是AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0436] 实施方案I-170.根据实施方案I-154至I-167中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。

[0437] 实施方案I-171.根据实施方案I-170所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。

[0438] 实施方案I-172.根据实施方案I-171所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0439] 实施方案I-173.根据实施方案I-171或I-172所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。

[0440] 实施方案I-174.根据实施方案I-173所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

[0441] 实施方案I-175.根据实施方案I-154至I-174中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中向所述受试者施用所述RAS抑制剂以治疗或预防癌症。

[0442] 实施方案I-176.根据实施方案I-156至I-175中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述受试者患有癌症。

[0443] 实施方案I-177.根据实施方案I-154、I-155、I-175和I-176中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。

[0444] 实施方案I-178.根据实施方案I-154、I-155和I-175至I-177中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。

[0445] 实施方案I-179.根据实施方案I-154、I-155和I-175至I-178中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0446] 实施方案I-180.根据实施方案I-154、I-155、I-175至I-179中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。

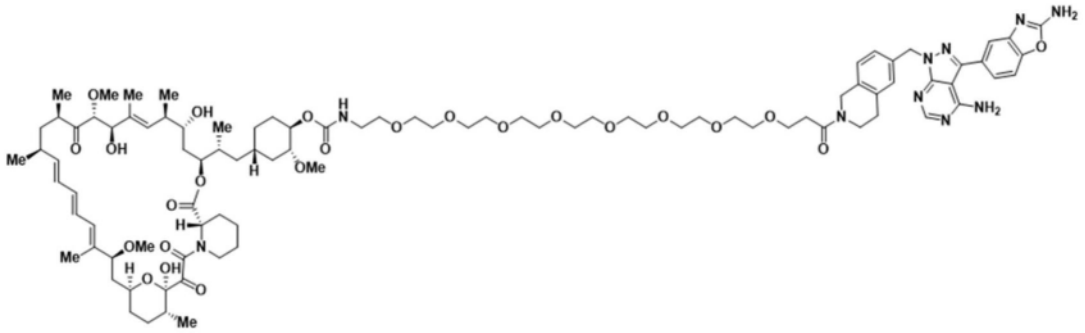
[0447] 实施方案I-181.根据实施方案I-154、I-155、I-175至I-178和I-180中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述癌症是结直肠癌。

[0448] 实施方案I-182.根据实施方案I-154至I-181中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗导致肿瘤消退。

[0449] 实施方案I-183.根据实施方案I-154至I-182中任一项所述的用途、用于所述用途的双位点mTOR抑制剂或用于治疗的药剂,其中所述方法或所述治疗导致肿瘤细胞凋亡。

[0450] 实施方案II-1.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的化合物;

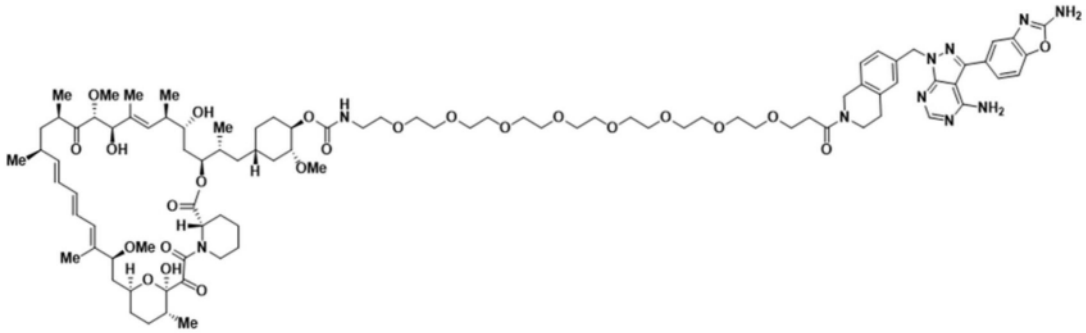
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0451] 实施方案II-2.化合物在治疗癌症中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

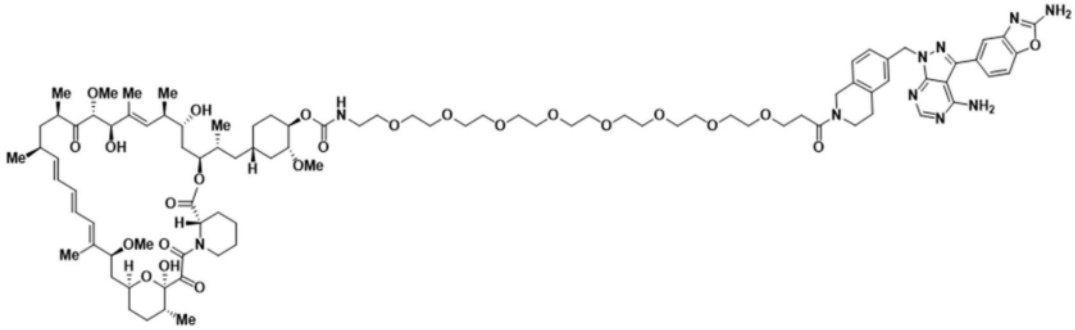
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0452] 实施方案II-3.化合物在制造用于治疗癌症的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

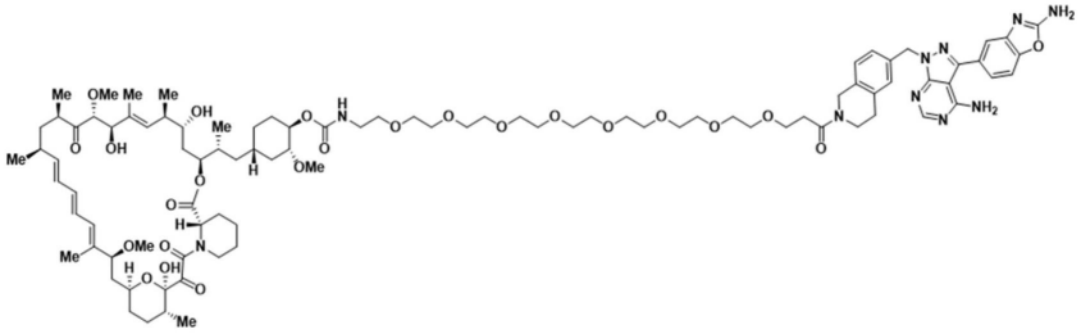
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0453] 实施方案II-4.一种用于在治疗癌症的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

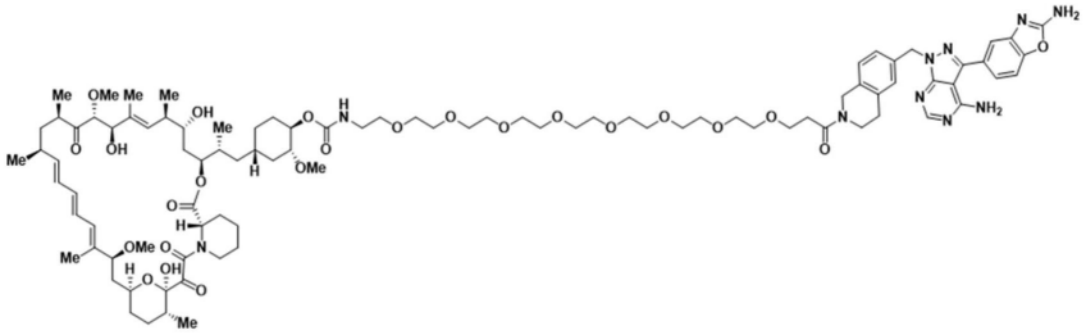
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0454] 实施方案II-5.一种用于治疗癌症的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

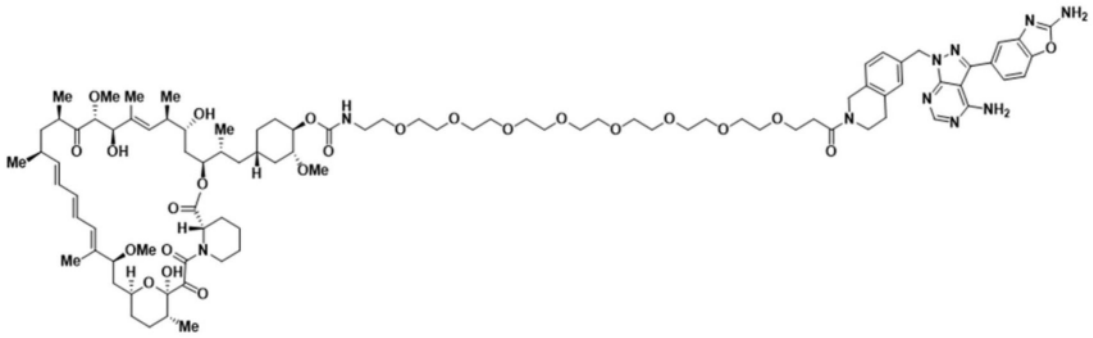
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0455] 实施方案II-6.一种治疗患有唾腺癌的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的化合物;

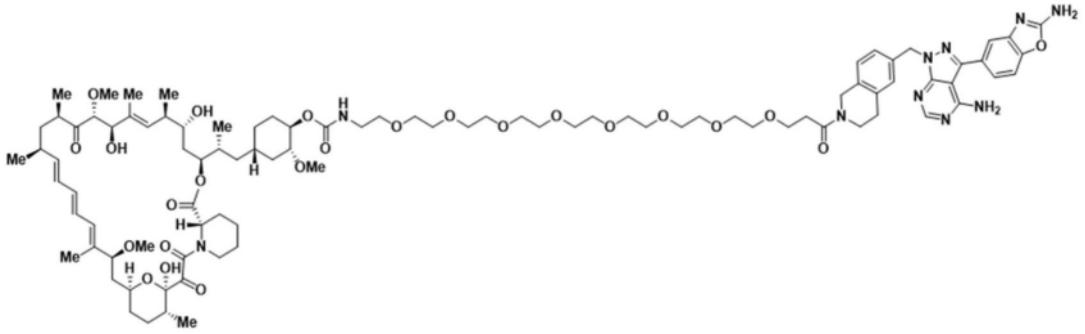
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0456] 实施方案II-7.一种用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

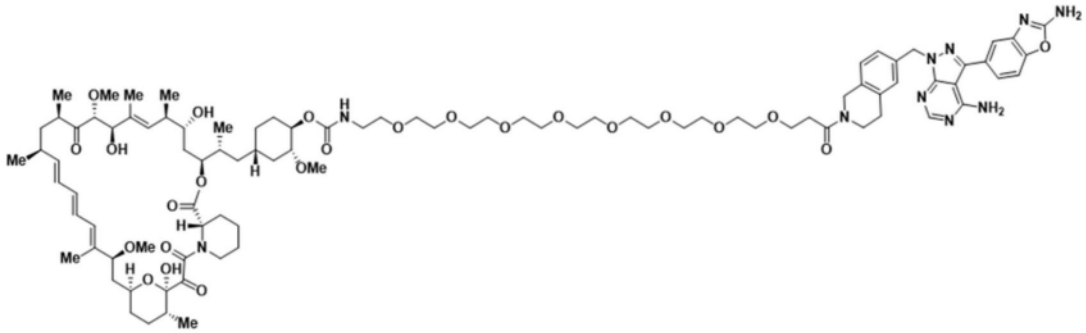
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0457] 实施方案II-8.一种治疗有需要的受试者对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物;

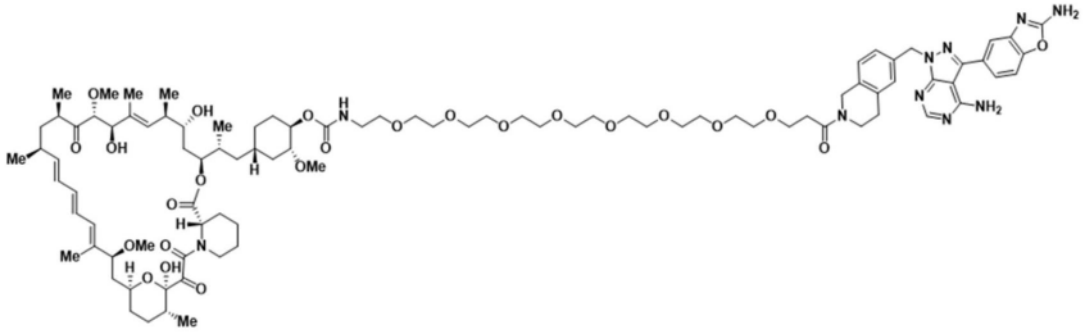
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0458] 实施方案II-9.一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者的癌症的方法中使用的化合物,所述方法包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

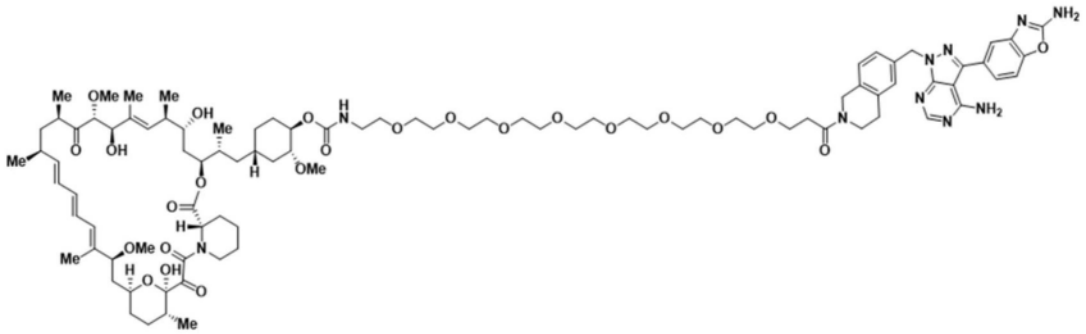
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0459] 实施方案II-10.一种用于在治疗对RAS抑制剂具有获得性耐药性的受试者癌症的方法中同时、分开或依次使用的化合物和所述RAS抑制剂的组合,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

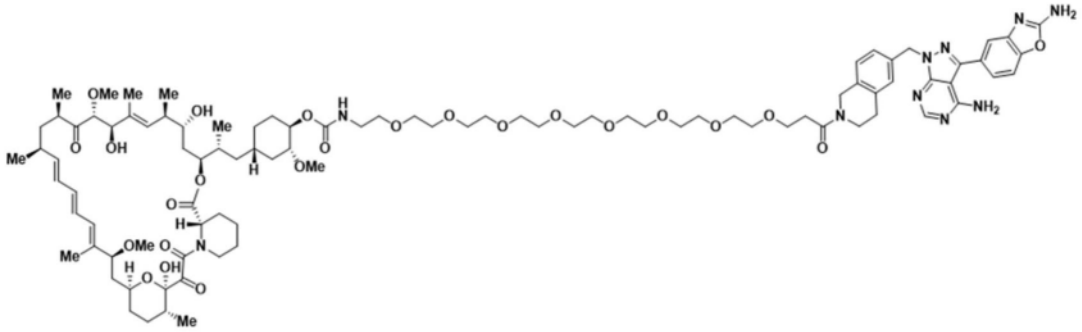
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0460] 实施方案II-11.化合物在用于在有需要的受试者中延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗中的用途,所述治疗包括向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

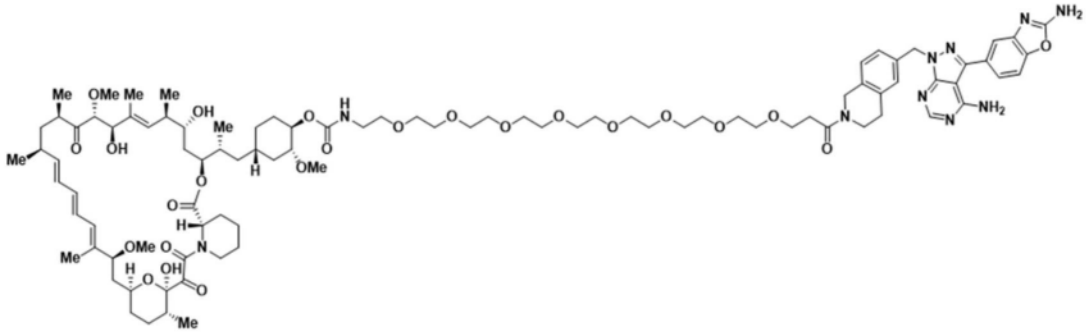
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0461] 实施方案II-12.化合物在制造用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

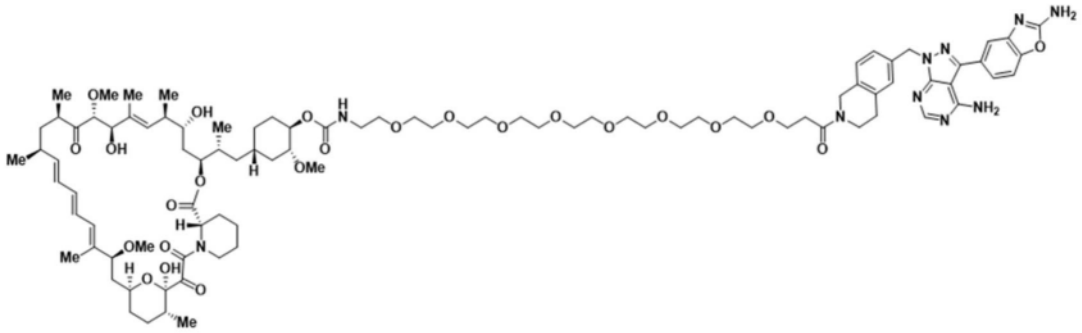
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0462] 实施方案II-13.一种用于在延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

其中所述化合物是

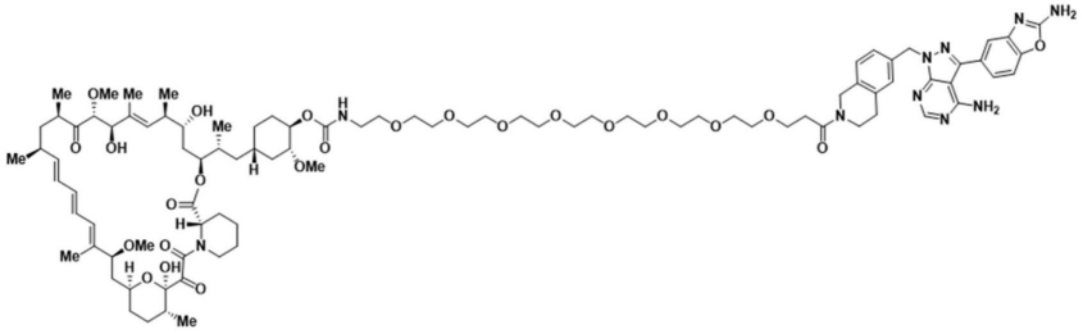


或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0463] 实施方案II-14.一种用于延迟或预防对RAS抑制剂的获得性耐药性的治疗的药

剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物,其中所述受试者已经接受或将接受所述RAS抑制剂的施用;

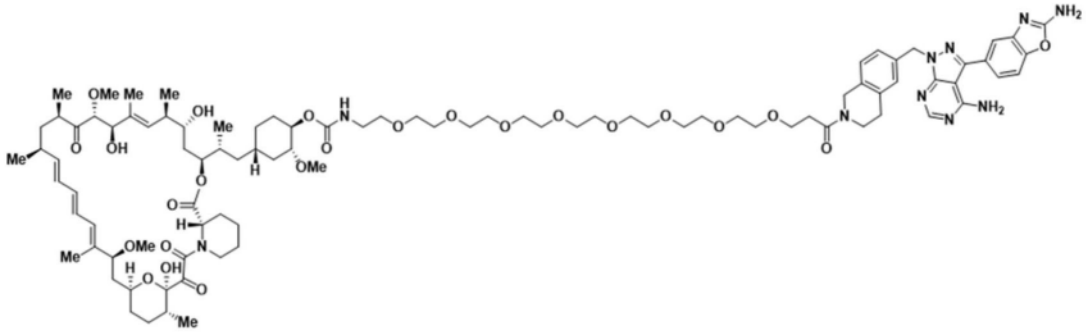
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0464] 实施方案II-15.化合物在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

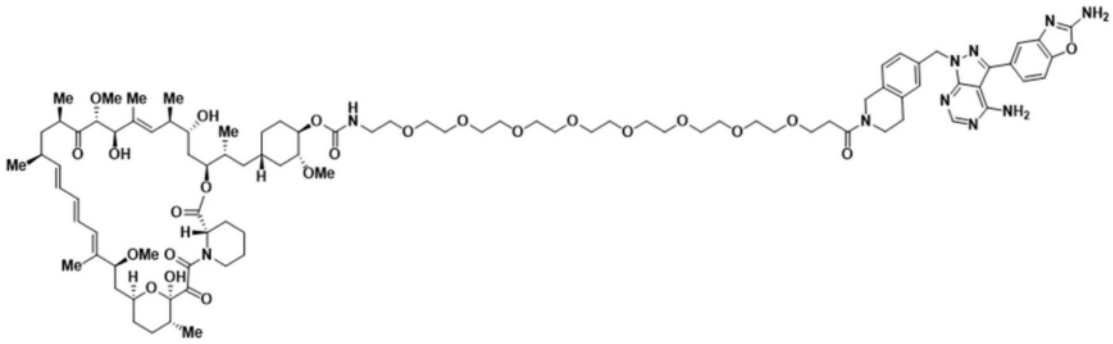
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0465] 实施方案II-16.化合物在制造用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂中的用途,其中所述治疗包括向有需要的受试者施用所述药剂以递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

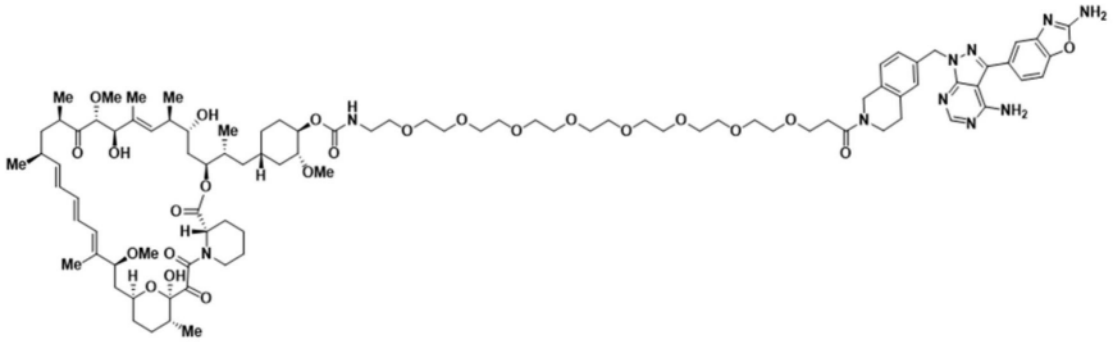
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0466] 实施方案II-17.一种用于在治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的方法中使用的化合物,所述方法包括向有需要的受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

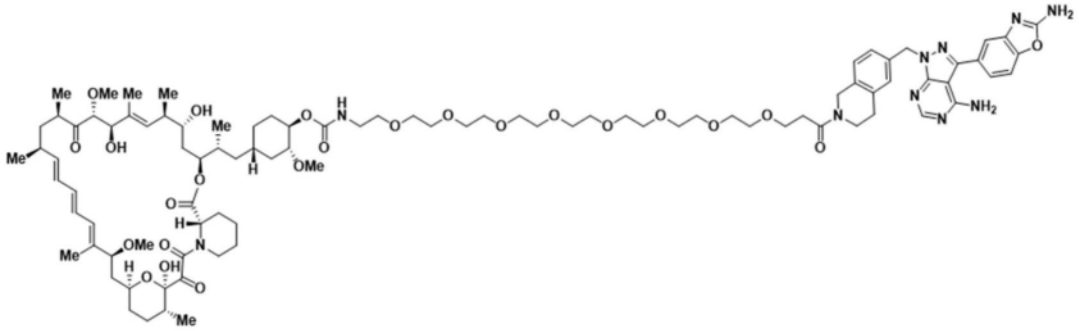
其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0467] 实施方案II-18.一种用于治疗对RAS抑制剂的获得性耐药性的药剂,所述药剂包含化合物,其中所述治疗包括施用所述药剂以向有需要的受试者递送约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物;

其中所述化合物是



或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0468] 实施方案II-19.一种治疗或预防已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的有需要的受试者的粘膜炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用他克莫司溶液。

[0469] 实施方案II-20.他克莫司溶液在治疗或预防粘膜炎的方法中的用途,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述他克莫司溶液。

[0470] 实施方案II-21.他克莫司溶液在制造用于治疗或预防粘膜炎的药剂中的用途,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述药剂。

[0471] 实施方案II-22.一种用于在治疗或预防粘膜炎的方法中使用的他克莫司溶液,所述方法包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述他克莫司溶液。

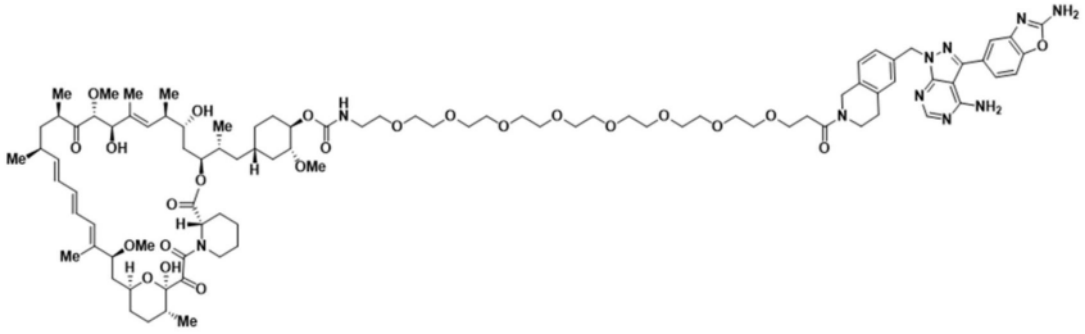
[0472] 实施方案II-23.一种用于治疗或预防粘膜炎的药剂,所述药剂包含他克莫司溶液,其中所述治疗包括向已经、正在或将要用mTOR抑制剂治疗的受试者施用所述药剂。

[0473] 实施方案II-24.根据实施方案II-19至II-23所述的方法、用途、他克莫司溶液和药剂,其中所述粘膜炎是口腔炎。

[0474] 实施方案II-25.根据实施方案II-19至II-24所述的方法、用途、他克莫司溶液和

药剂,其中所述mTOR抑制剂是依维莫司、西罗莫司和白蛋白结合型西罗莫司或前述的组合。

[0475] 实施方案II-26.根据实施方案II-19至II-24所述的方法、用途、他克莫司溶液和药剂,其中所述mTOR抑制剂是具有结构



的化合物

或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0476] 实施方案II-27.根据实施方案II-26所述的方法、用途、他克莫司溶液和药剂,其中向所述受试者施用约3mg/周至约25mg/周的剂量的所述化合物或其立体异构体、互变异构体或环氧己烷异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0477] 实施方案II-28.根据实施方案II-1至II-18和II-27所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述剂量为约4mg/周至约25mg/周、约4mg/周至约14mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约25mg/周、约5mg/周至约14mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约7mg/周至约25mg/周、约7mg/周至约14mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

[0478] 实施方案II-29.根据实施方案II-1至II-18、II-27和II-28所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述剂量为约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

[0479] 实施方案II-30.根据实施方案II-1至II-18和II-27至II-30所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中前1、2、3、4或5周的剂量高于随后几周的剂量。

[0480] 实施方案II-31.根据实施方案II-30所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周。

[0481] 实施方案II-32.根据实施方案II-30或II-31所述的方法、用途、化合物、药剂、组

合和他克莫司溶液,其中所述前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

[0482] 实施方案II-33.根据实施方案II-30至II-32所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中第一周的剂量高于随后几周的剂量。

[0483] 实施方案II-34.根据实施方案II-30至II-33所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中在所述前1、2、3、4或5周的剂量之后的1、2、3、4或5周不施用。

[0484] 实施方案II-35.根据实施方案II-30至II-34所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周至约12mg/周、约3mg/周至约10mg/周、约3mg/周至约8mg/周、约3mg/周至约6mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

[0485] 实施方案II-36.根据实施方案II-30至II-35所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周后的剂量为约3mg/周、约3.5mg/周、约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周至约10mg/周。

[0486] 实施方案II-37.根据实施方案II-30至II-36所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中:

前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约8mg/周至约25mg/周、约8mg/周至约20mg/周、约8mg/周至约16mg/周、约8mg/周至约14mg/周、约8mg/周至约12mg/周、约8mg/周至约10mg/周、约10mg/周至约25mg/周、约10mg/周至约20mg/周、约10mg/周至约16mg/周、约10mg/周至约14mg/周或约10mg/周至约12mg/周;

随后0、1、2、3、4或5周不施用;

随后的剂量为约3mg/周至约12mg/周、约3mg/周至约10mg/周、约3mg/周至约8mg/周、约3mg/周至约6mg/周、约4mg/周至约12mg/周、约4mg/周至约10mg/周、约4mg/周至约8mg/周、约4mg/周至约6mg/周、约5mg/周至约12mg/周、约5mg/周至约10mg/周、约5mg/周至约8mg/周、约5mg/周至约6mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约10mg/周、约6mg/周至约8mg/周、约6mg/周至约7mg/周、约7mg/周至约12mg/周、约7mg/周至约10mg/周、约7mg/周至约8mg/周、约8mg/周至约12mg/周或约8mg/周至约10mg/周。

[0487] 实施方案II-38.根据实施方案II-30至II-37所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中:

前1、2、3、4或5周的剂量为约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/

周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周；

随后0、1、2、3、4或5周不施用；

随后的剂量为约3mg/周、约3.5mg/周、约4mg/周、约4.5mg/周、约5mg/周、约5.5mg/周、约6mg/周、约6.5mg/周、约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周或约10mg/周。

[0488] 实施方案II-39.根据实施方案II-1至II-18和II-27至II-38所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中将所述剂量经由静脉内输注施用。

[0489] 实施方案II-40.根据实施方案II-39所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中将所述剂量经约0.5小时至约2小时、经约0.5小时至约1.5小时、经约0.5小时至约1小时、经约1小时至约2小时或经约1小时至约1.5小时施用。

[0490] 实施方案II-41.根据实施方案II-38或40所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液，其中将所述剂量经约1小时施用。

[0491] 实施方案II-42.根据实施方案II-1至II-41所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中所述受试者是人。

[0492] 实施方案II-43.根据实施方案II-1至II-42所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中所述方法进一步包括向所述受试者施用地塞米松溶液。

[0493] 实施方案II-44.根据实施方案II-43所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中所述地塞米松溶液包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0494] 实施方案II-45.根据实施方案II-43或II-44所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中向所述受试者施用约2.5mL的所述地塞米松溶液。

[0495] 实施方案II-46.根据实施方案II-43至II-45所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中将所述地塞米松溶液每日施用1、2、3或4次。

[0496] 实施方案II-47.根据实施方案II-1至II-18和II-28至II-46所述的方法、用途、化合物、药剂和组合，其中所述方法进一步包括向所述受试者施用他克莫司溶液。

[0497] 实施方案II-48.根据实施方案II-19至II-27和II-47所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中所述他克莫司溶液包含约0.1mg/mL他克莫司。

[0498] 实施方案II-49.根据实施方案II-19至II-27、II-47和II-48所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中所述他克莫司溶液包含约0.1mg/mL他克莫司。

[0499] 实施方案II-50.根据实施方案II-19至II-27和II-47至II-49所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中向所述受试者施用约2.5mL的所述他克莫司溶液。

[0500] 实施方案II-51.根据实施方案II-19至II-27和II-47至II-50所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中将所述他克莫司溶液每日施用1、2、3或4次。

[0501] 实施方案II-52.根据实施方案II-19至II-27和II-47至II-51所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中将所述他克莫司溶液在施用所述剂量的当天或即将施用所述剂量之前施用。

[0502] 实施方案II-53.根据实施方案II-1至II-52所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液，其中所述方法进一步包括向所述受试者施用组合溶液，其中所述组合溶液包含地塞米松和他克莫司。

[0503] 实施方案II-54.根据实施方案II-53所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克

莫司溶液,其中所述组合溶液包含约0.5mg/5mL地塞米松。

[0504] 实施方案II-55.根据实施方案II-53或II-54所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述组合溶液包含约0.5mg/mL他克莫司。

[0505] 实施方案II-56.根据实施方案II-53至II-55所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中向所述受试者施用约2.5mL的所述组合溶液。

[0506] 实施方案II-57.根据实施方案II-53至II-56所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中将所述组合溶液每日施用1、2、3或4次。

[0507] 实施方案II-58.根据实施方案II-53至II-57所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中将所述组合溶液在施用所述剂量的当天或即将施用所述剂量之前施用。

[0508] 实施方案II-59.根据实施方案II-1至II-58所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述方法进一步包括将冰施加到所述受试者的口腔。

[0509] 实施方案II-60.根据实施方案II-59所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中在施用所述剂量之前、在施用所述剂量期间施加所述冰约10分钟,并且在施用所述剂量之后施加所述冰约10分钟。

[0510] 实施方案II-61.根据实施方案II-27和II-43至II-60所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述剂量为约6mg/周至约25mg/周、约6mg/周至约20mg/周、约6mg/周至约16mg/周、约6mg/周至约14mg/周、约6mg/周至约12mg/周、约6mg/周至约9mg/周、约6mg/周至约8mg/周或约7mg/周至约8mg/周。

[0511] 实施方案II-62.根据实施方案II-27和II-43至II-61所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述剂量为约7mg/周、约7.5mg/周、约8mg/周、约8.5mg/周、约9mg/周、约9.5mg/周、约10mg/周、约10.5mg/周、约11mg/周、约11.5mg/周、约12mg/周、约12.5mg/周、约13mg/周、约13.5mg/周、约14mg/周、约14.5mg/周、约15mg/周、约16mg/周、约18mg/周、约20mg/周、约22mg/周或约25mg/周。

[0512] 实施方案II-63.根据实施方案II-1至II-62所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用RAS抑制剂。

[0513] 实施方案II-64.根据实施方案II-63所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其进一步包括向所述受试者施用有效量的所述RAS抑制剂。

[0514] 实施方案II-65.根据实施方案II-63或II-64所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂靶向特定的RAS突变。

[0515] 实施方案II-66.根据实施方案II-63至II-65所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂靶向KRAS突变。

[0516] 实施方案II-67.根据实施方案II-65或II-66所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂靶向$KRAS^{G12C}$突变。

[0517] 实施方案II-68.根据实施方案II-63至II-67所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂。

[0518] 实施方案II-69.根据实施方案II-68所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述KRAS(OFF)抑制剂是AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、

BI1823911、RSC-1255或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0519] 实施方案II-70.根据实施方案II-63至II-67所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述RAS抑制剂是RAS(ON)抑制剂。

[0520] 实施方案II-71.根据实施方案II-70所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂。

[0521] 实施方案II-72.根据实施方案II-71所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述KRAS(ON)抑制剂是RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一种的药学上可接受的盐。

[0522] 实施方案II-73.根据实施方案II-71或II-75所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述KRAS(ON)抑制剂是$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂。

[0523] 实施方案II-74.根据实施方案II-75或II-73所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂是RMC-6291或其药学上可接受的盐。

[0524] 实施方案II-75.根据实施方案II-7、II-8和II-11至II-74所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述受试者患有癌症。

[0525] 实施方案II-76.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症的特征在于激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的基因型畸变。

[0526] 实施方案II-77.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10、II-75和II-76所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含所述mTOR通路中的突变。

[0527] 实施方案II-78.根据实施方案II-75或II-77所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述基因型畸变或所述突变是mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其组合的基因型畸变或突变。

[0528] 实施方案II-79.根据实施方案II-75至II-78所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述基因型畸变或所述突变是PTEN的基因型畸变或突变。

[0529] 实施方案II-80.根据实施方案II-79所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述PTEN突变是显性负性突变。

[0530] 实施方案II-81.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-74至II-79所述的方法、用途、化合物、药剂、组合或他克莫司溶液,其中癌症的特征在于mTORC1活性增加75-80,其中所述癌症在PIK3CA、PTEN、TSC1和TSC2中的一种或多种中包含致病性变体的大于约40%、大于约45%、大于约50%、大于约55%、大于约60%、大于约65%、大于约70%、大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约95%或大于约99%的克隆性。

[0531] 实施方案II-82.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-81所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中癌症的特征在于mTORC1活性增加。

[0532] 实施方案II-83.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-82所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症的特征在于4EBP1活性降低。

[0533] 实施方案II-84.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-83所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含Myc家族的突变。

[0534] 实施方案II-85.根据实施方案II-84所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其组合的扩增和/或对MYC、MYCL、MYCN或其

组合的依赖性。

[0535] 实施方案II-86.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-85所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含NFE2L2的突变。

[0536] 实施方案II-87.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-86所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含BRAF融合。

[0537] 实施方案II-88.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-87所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含$KRAS^{G12C}$突变。

[0538] 实施方案II-89.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-88所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和STK11突变。

[0539] 实施方案II-90.根据实施方案II-1至II-6、II-9、II-10和II-75至II-89所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症包含共同发生的$KRAS^{G12C}$和$PIK3CA^{E545K}$突变。

[0540] 实施方案II-91.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-90所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液癌、肝癌、肺癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌和横纹肌肉瘤。

[0541] 实施方案II-92.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-91所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是实体瘤。

[0542] 实施方案II-93.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-02所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是头颈癌。

[0543] 实施方案II-94.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-93所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是唾腺癌。

[0544] 实施方案II-95.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是结直肠癌并且包含PIK3CA的突变、MYC的扩增或PIK3CA的突变和MYC的扩增。

[0545] 实施方案II-96.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是头颈癌并且包含PIK3CA的突变、PTEN的突变或PIK3CA的突变和PTEN的突变。

[0546] 实施方案II-97.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是肝细胞癌并且包含NFE2L2的突变。

[0547] 实施方案II-98.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是卵巢癌并且包含TSC2的突变。

[0548] 实施方案II-99.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是胰腺癌并且包含STK11的突变、$KRAS^{G12C}$突变或STK11的突变和$KRAS^{G12C}$突变。

[0549] 实施方案II-100.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的

方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是前列腺癌并且包含PTEN的突变。

[0550] 实施方案II-101.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-75至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是子宫癌并且包含PIK3CA的突变、PIK3CA的突变、TSC2的突变或其组合。

[0551] 实施方案II-102.根据实施方案II-1至II-5、II-9、II-10和II-72至II-92所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述癌症是肺癌并且包含BRAF融合。

[0552] 实施方案II-103.根据实施方案II-1至II-102所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述方法导致肿瘤消退。

[0553] 实施方案II-104.根据实施方案II-1至II-103所述的方法、用途、化合物、药剂、组合和他克莫司溶液,其中所述方法导致肿瘤细胞凋亡。

实施例

[0554] 提供以下实施例以说明本公开文本,并且不应被理解为对其的限制。

实施例1-初级药效学

1.2.1.1.体外研究

[0555] 使用标准生物化学和细胞测定表征RMC-5552的体外特征,以确定与mTORC1和mTORC2的相互作用模式。监测了RMC-5552对mTORC1活性(包括P70S6K在Thr389处和4EBP1在Thr37/46处的磷酸化)、mTORC2活性(包括Akt在Ser473处的磷酸化)和细胞增殖的已建立的细胞读出的影响。

[0556] RMC-5552与细胞内蛋白FKBP12结合并且接合FRB变构位点和mTORC1复合物上的ATP结合位点,导致mTOR激酶活性的抑制。在人癌细胞系中,RMC-5552有效地抑制了P70S6K和4EBP1的磷酸化,并且$IC_{50}$值分别为范围从0.13nM至0.51nM和0.48nM至2.4nM。对mTORC1相比于mTORC2的细胞选择性抑制被定义为抑制4EBP1的磷酸化与抑制Akt的磷酸化的效力比率,范围从15.8倍至38.9倍。在人、小鼠和大鼠细胞中,RMC-5552展现出类似的对mTORC1的抑制效力以及相比于mTORC2的选择性。RMC-5552对mTORC1的抑制导致细胞增殖的抑制,在具有PI3K/mTOR通路中的激活突变的细胞系中,效力范围从0.05至0.56nM,并且在HNSCC细胞系中,效力范围从0.10至0.46nM。

1.2.1.2.体内研究

[0557] 在选定的CDX和/或PDX模型中,评价了作为针对如下肿瘤的单一药剂的RMC-5552的抗肿瘤活性,所述肿瘤被预测依赖于mTOR通路和/或携带特定的PI3K/mTOR通路激活突变(即,$PIK3CA^{mut}$,磷酸酶和张力蛋白同源物[$PTEN^{LOF}$],或两者和结节性硬化复合症的共突变[$TSC^{LOF}$])。

[0558] 表1.将RMC-5552以1、3、10和30mg/kg每周腹膜内施用一次。在乳腺癌MCF7 $PIK3CA^{E545K}$模型中,还评价了每周一次50mg/kg的较高剂量和每10天30mg/kg的交替剂量方案。

[0559] 在乳腺癌MCF7和HCC-1954PIK3CA突变型CDX模型中,确定了作为单一药剂的RMC-5552对激活的mTOR通路信号传导的抑制的体内PK-药效学关系。

[0560] 在代表具有驱动激活的mTOR信号传导的基因型畸变的各种人癌症的实体瘤CDX或PDX模型中,以低至1mg/kg的剂量每周腹膜内施用RMC-5552产生了显著的TGI;在3mg/kg和

10mg/kg(并且测试了30mg/kg)的剂量下观察到稳健的抗肿瘤活性,并且在一些模型中肿瘤消退明显(汇总在

[0561] 表1中,图1中PIK3CA$^{mut}$乳腺癌的CDX模型、图2中PIK3CA$^{mut}$ PTEN$^{mut}$卵巢癌的CDX模型以及图3中HNSCC的PDX模型的代表性结果)。

[0562] 在所有模型中,这些剂量和方案总体上都耐受性良好。在2种具有mTOR通路激活突变的不同人癌症(即,卵巢癌和膀胱癌)的异种移植物模型中,RMC-5552治疗导致了持久的反应,并且在治疗停止后显著延迟了肿瘤的再生长(参见图4的卵巢癌模型中的代表性结果)。

[0563] 与体外抑制mTORC1信号传导一致,对裸小鼠腹膜内施用RMC-5552在PI3K突变型乳腺癌MCF7异种移植物模型中产生了对肿瘤p4EBP1和pS6RP(P70S6K的直接底物)的剂量和血浆浓度依赖性抑制,图5。对p4EBP1的抑制在治疗后24至48小时最大。在MCF7中抑制p4EBP1的体内半最大有效浓度($EC_{50}$)为0.22nM(未结合的),并且观察到相对于对照>90%的最大抑制水平。

[0564] 有趣的是,尽管不存在连续的p4EBP1抑制,但每周给药是起作用的。总之,mTORC1激活的癌症的鼠模型中RMC-5552的MED估计为每周一次1与3mg/kg之间,这分别导致2.0至14.7nM的平均$C_{max,u}$和21至210nM×h的未结合的平均AUC(针对小鼠血浆中的浓度依赖性未结合的分数调整过的)。

表1:RMC 5552在具有PI3K/mTOR通路的特定激活突变的实体瘤细胞系源性或患者源性异种移植物模型中的抗肿瘤活性

| CDX/PDX 模型 | 基因型 | 组织型 | 剂量（mg/kg，IP） | TGI |
|---|---|---|---|---|
| MCF7 | *PIK3CA*$^{E545K}$ | 乳腺癌 | 1 | 64% |
| | | | 3 | 93% |
| | | | 10 | 93%<br>15%消退 |
| HCC-1954 | *PIK3CA*$^{H1047R}$ | 乳腺癌 | 1 | 79%、81% |
| | | | 3 | 94%、96% |
| | | | 10 | 95%、92% |
| HN009 | pEGFR 和 p4EBP1 阳性 | HNSCC | 3 | 91% |
| | | | 10 | 17%消退 |
| TOV21G | *PIK3CA*$^{H1047Y}$;<br>*PTEN*$^{p.L265fs}$、$^{p.R142fs}$;<br>*KRAS*$^{G13C}$ | 卵巢癌 | 3 | 34%消退 |
| | | | 10 | 61%消退 |
| BLC1521 | TSC1 蛋白阴性 | 膀胱癌 | 3 | 94% |
| | | | 10 | 45%消退 |
| BXF 2211 | *TSC1*$^{-/-}$ | 膀胱癌 | 3 | 91%消退 |
| | | | 10 | 94%消退 |

缩写:CDX=细胞系源性异种移植物;HNSCC=头颈部鳞状细胞癌;IP=腹膜内;p4EBP1=磷酸化真核翻译起始因子4E结合蛋白1;PDX=患者源性异种移植物;pEGFR=磷酸化表皮生长因子受体;PI3K=磷脂酰肌醇3-激酶;mTOR=哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/雷帕霉

素机制性靶蛋白;PIK3CA＝磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α;PTEN＝磷酸酶和张力蛋白同源物;TGI＝肿瘤生长抑制;TSC1＝结节性硬化复合症亚基1。注:在所有研究中,将RMC-5552在基于transcutol/solutol的配制品中施用。

实施例2-人中的单一疗法效果

[0565] 根据ICH E6药物临床试验质量管理规范指南的要求,本节中用作临床数据基础的研究是按照GCP进行的。这些研究还符合赫尔辛基宣言、临床研究的标准操作程序和申办者的文件、适用的国家法律法规以及指令2001/20/EC的道德原则的要求。

[0566] RMC-5552当前正在患有晚期复发/难治性实体瘤的成年受试者中,在FIH、剂量递增、1/1b期研究(RMC-5552-001)中作为单一疗法进行评价(关于另外的研究方案的详细信息参见实施例3)。这项研究的目的是评价RMC-5552单一疗法的安全性、耐受性、初步功效、PK和药效学。主要目的是表征RMC-5552单一疗法的安全性和耐受性,并且定义MTD和2期推荐剂量(RP2DS)以及RMC-5552单一疗法在患有复发性/难治性实体瘤的受试者中的时间表。

[0567] 总共39名受试者在每周静脉内注射方案中用6个剂量水平的RMC-5552单一疗法进行治疗:经1小时输注1.6mg(n＝2),经1小时输注3.0mg(n＝3),经1小时输注6.0mg(n＝12),经1小时输注8mg(n＝15),经1小时输注12mg(n＝2),以及经2小时输注10mg(n＝5)。

[0568] 在27名可评价功效的受试者(具有基线后反应评估或在第一次基线后反应评估之前死亡或有临床进展)中,这些受试者是每周接受静脉内6mg作为其主要剂量的受试者和每周接受静脉内8mg作为其主要剂量的受试者,19名受试者具有疾病稳定作为最佳反应,并且一名受试者具有经证实的部分缓解,实体瘤疗效评价标准(RECIST)测量值降低了77.6%。该群组的疾病控制率(DCR)为74.1%。

[0569] 在经由静脉内输注的单次剂量和重复剂量施用后表征受试者中RMC-5552的血浆PK。在第1周期第1天(C1D1)和第1周期第15天(C1D15)收集PK样品直至给药后48小时。如临床研究方案中所指示的,在其他访视日收集稀疏的PK样品,包括在第1周期第8天(C1D8)、第2周期第1天(C2D1)、第3周期第1天(C3D1)和第4周期第1天(C4D1)的输注结束(EOI)样品以接近最大浓度($C_{max}$)。

[0570] RMC-5552从1.6mg至6mg展现出剂量成比例的暴露增加,但在C1D1从6mg至12mg展现出超过剂量成比例的暴露增加。每周重复给药后,在1.6mg至8mg的剂量水平下,C1D15的RMC-5552的暴露是C1D1的约2倍。在1.6mg至8mg的剂量水平下,C2D1、C3D1和C4D1的平均Cmax与C1D15的平均Cmax类似,表明截至第2周期暴露增加稳定。

[0571] 最常见的(>20%)药物相关不良事件是疲劳(41%)、口腔炎/粘膜炎(41%)、恶心(36%)、食欲下降(32%)和呕吐(23%)。6.8%的患者发生治疗期间出现的高血糖症,并且不是剂量限制性的。最常见的3级药物相关不良事件是粘膜炎/口腔炎,其限制了耐受性并且是剂量依赖性的。在以每周静脉内8mg与12mg之间的剂量治疗的患者中,未接受TM治疗的患者(N＝20)中的粘膜炎/口腔炎发生率为75%(15%3级),相比之下接受TM治疗的患者粘膜炎/口腔炎发生率为14%(非3级)(N＝7)。在这些剂量水平下的RMC-5552血浆暴露在这样的范围内,所述范围内的RMC-5552血浆暴露在临床前模型中诱导显著的抗肿瘤活性。在具有致病性mTOR通路变体的肿瘤中观察到与抗肿瘤活性一致的ctDNA的减少,以及活性剂量下致病性mTOR通路变体ctDNA的损失。

2.1.临床药代动力学和产物代谢

[0572] 在经由静脉内(IV)输注的单次剂量和重复剂量施用后表征受试者中RMC-5552的血浆PK。跨6个剂量水平的剂量递增阶段收集血浆PK样品:在21天治疗周期中每周一次经1小时静脉内输注1.6mg、3mg、6mg、8mg和12mg以及经2小时输注10mg。在C1D1和C1D15收集PK样品直至给药后48小时。如临床研究方案中所指示的,在其他访视日收集稀疏PK样品,包括C1D8、C2D1、C3D1和C4D1的EOI样品以接近Cmax。图5示出了跨6个剂量水平的血浆RMC-5552浓度-时间曲线,其中未绘制低于定量限的测量浓度。申办者使用Phoenix 8.3软件进行初步非房室PK分析;结果汇总于表2中。在C1D1,从1.6mg至6mg,RMC-5552的暴露总体上呈剂量成比例的增加。从1.6mg至6mg,平均总$C_{max}$和$AUC_{0-last}$分别从21.6nM增加至101nM(未结合的:1.2nM至5.8nM)以及从29.7nM×h增加至137nM×h(未结合的:1.7nM×h至7.8nM×h)。然而,从6mg至12mg,暴露呈超过剂量成比例的增加。从6mg至12mg,平均$C_{max}$和$AUC_{0-last}$分别从101nM增加至396nM(未结合的:5.8nM至22.6nM)以及从137nM×h增加至490nM×h(未结合的:7.8nM×h至28.0nM×h)。在10mg下,经由2小时静脉内输注,$C_{max}$和$AUC_{0-last}$为115nM(未结合的:6.6nM)和366nM×h(未结合的:20.9nM×h)。在从1.6mg至8mg的剂量下,在C1D15的RMC-5552的暴露($C_{max}$和$AUC_{0-last}$)高于在C1D1的RMC-5552的暴露,平均AUC累积比率范围是从1.6至2.6,尽管在所有给药前样品(包括第8天和第15天)中RMC-5552水平接近或低于定量限。在1.6mg至8mg的剂量下,在C2D1、C3D1和C4D1的平均$C_{max}$(其是平均EOIDocuSign浓度)与C1D15的平均$C_{max}$是可比较的。由于有限的PK时间点(给药前和EOI),未计算在C1D8、C2D1、C3D1或C4D1的$AUC_{0-last}$值。

[0573] 总之,从1.6mg至6mg,RMC-5552展现出剂量成比例的暴露增加,但在C1D1从6mg至12mg展现出超过剂量成比例的暴露增加。每周重复给药后,在1.6mg至8mg的剂量水平下,C1D15的RMC-5552暴露($C_{max}$和$AUC_{0-last}$)是C1D1的RMC-5552暴露的约2倍。在1.6mg至8mg的剂量水平下,C2D1、C3D1和C4D1的平均$C_{max}$与C1D15的平均$C_{max}$类似,表明截至第2周期暴露增加稳定。

表2:RMC-5552的初步PK参数

| 剂量水平 | 受试者数量 | 周期天数 | RMC-5552 PK 参数 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均 $C_{max}$（nM） | 平均未结合的 $C_{max}$（nM） | 平均 $AUC_{0\text{-}last}$（nM × h） | 平均未结合的 $AUC_{0\text{-}last}$（nM × h） | 平均 $t_{½}$（h） | 平均累积比率（在D15/D1的 $AUC_{0\text{-}last}$） | 平均剂量归一化 $AUC_{0\text{-}last}$（nM × h/mg） |
| 1.6 mg | 2 | C1D1 | 21.6 | 1.2 | 29.7 | 1.7 | ND | – | 18.6 |
| | 1[a] | C1D15 | 35.3 | 2.0 | 55.5 | 3.2 | ND | 2.4 | 34.7 |
| | 1[a] | C2D1[b] | 24.7 | 1.4 | – | – | – | – | – |
| 3 mg | 2[a] | C1D1 | 32.0 | 1.8 | 43.9 | 2.5 | ND | – | 14.6 |
| | 2[a] | C1D15 | 67.5 | 3.8 | 87.5 | 5.0 | ND | 2.1 | 29.2 |
| | 1[a] | C2D1[b] | 74.2 | 4.2 | – | – | – | – | – |
| 6 mg | 12 | C1D1 | 101 | 5.8 | 137 | 7.8 | 8.1 | – | 22.1 |
| | 8 | C1D8[b] | 150 | 8.5 | – | – | – | – | – |
| | 8 | C1D15 | 155 | 8.9 | 219 | 12.5 | 8.2 | 1.6 | 36.6 |
| | 8 | C2D1[b] | 159 | 9.1 | – | – | – | – | – |
| | 4 | C3D1[b] | 187 | 10.7 | – | – | – | – | – |
| | 3 | C4D1[b] | 220 | 12.5 | – | – | – | – | – |
| 8 mg | 14 | C1D1 | 152 | 8.6 | 219 | 12.5 | 11.4 | – | 27.4 |
| | 10 | C1D8[b] | 242 | 13.8 | – | – | – | – | – |
| | 12 | C1D15 | 340 | 19.4 | 466 | 26.6 | 10.6 | 2.6 | 58.3 |
| | 9 | C2D1[b] | 282 | 16.1 | – | – | – | – | – |
| | 5 | C3D1[b] | 295 | 16.8 | – | – | – | – | – |
| | 6 | C4D1[b] | 208 | 11.8 | – | – | – | – | – |
| 12 mg | 2 | C1D1 | 396 | 22.6 | 490 | 28 | 8.3 | – | 40.9 |
| | 0[c] | C1D15 | – | – | – | – | – | – | – |
| 10 mg（2 h 输注） | 4[a] | C1D1 | 115 | 6.6 | 366 | 20.9 | 13.5 | – | 36.6 |
| | 1[a] | C1D15 | 181 | 10.3 | 527 | 30.0 | 4.2 | 1.7 | 52.7 |
| | 4 | C2D1 | 290 | 16.5 | – | – | – | – | – |

缩写：$AUC_{0\text{-}last}$＝从给药时间到最后可量化时间点的浓度-时间曲线下面积；C1D1＝第1周期第1天；C1D8＝第1周期第8天；C1D15＝第1周期第15天；C2D1＝第2周期第1天；C3D1＝第3周期第1天；C4D1＝第4周期第1天；$C_{max}$＝最大浓度；EOI＝输注结束；inf＝输注；ND＝未确定；$t^{1}/_{2}$＝终末消除半衰期；PK＝药代动力学。

注：人血浆中未结合的分数：在0.5μM时为0.057。

[a]在以下受试者中收集PK样品：在1.6mg下在C1D15和C2D1的2名受试者、在3mg下在C1D1和C1D15的3名受试者、在3mg下在C2D1的2名受试者、在10mg下在C1D1的5名受试者以及在10mg下在C1D15的2名受试者；在PK分析中排除每个剂量组中的1名受试者，这是由于缺失样品或通过直接从正在施用RMC-5552的同一条线抽血而可能的样品污染。

[b]在C1D8、C2D1、C3D1和C4D1，在给药前和EOI时收集PK样品。$C_{max}$表示在EOI时的浓度。

[c]在C1D15,以6mg的减少剂量向1名受试者施用RMC-5552;未报告PK结果。

2.2.临床药效学

[0574] 在临床前研究中,持续抑制mTORC1导致在体外和体内模型中诱导4EBP3 mRNA表达(Lee Bianca J,Dinglasan Nuntana,Nguyen Tram等人,4EBP3 mRNAas a Biomarker of Therapeutic Response to Treatment with mTORC1 Inhibitors.发表于AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics;2019年10月26-30日;Boston,MA;Poster B108)。在C1D1,在给药前以及EOI后的6个时间点从剂量递增中的所述受试者中收集全血。在每个样品中,将4EBP3 mRNA表达定量为mTORC1抑制的药效学指标。在用至少3.0mg的RMC-5552治疗的群组中,4EBP3从基线增加,并且增加持续6小时的时间段,如图6所示。

2.3.基线特征和处置

[0575] 共有39名受试者入组并且跨6个剂量水平在剂量递增阶段给药:在21天的治疗周期中每周一次经1小时输注1.6mg(n=2)、3mg(n=3)、6mg(n=12)、8mg(n=15)、12mg(n=2)以及经2小时输注10mg(n=5)。该受试者群体报告的中位年龄为62岁(范围44-80)。受试者已接受3种先前全身疗法的中值(范围0-15),其中25名(64.1%)已接受至少3种或更多种先前全身疗法。十九名(48.7%)受试者的东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0,并且20名(57.3%)受试者的ECOG评分为1。九名(23.1%)受试者患有头颈癌,6名(15.4%)受试者患有结直肠癌,5名(12.8%)患有卵巢癌,3名(7.7%)患有肺癌,并且其余受试者患有其他类型的实体瘤(如胆管癌、前列腺癌、黑色素瘤和脂肪肉瘤)。根据历史基因的报告,许多受试者在mTOR或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路中携带致病性突变。

[0576] 截至数据截止,两名受试者继续治疗,并且37名受试者中止用RMC-5552治疗。根据RECIST评估,十五名(38.5%)受试者由于疾病进展而中止治疗,10名(25.6%)由于撤回同意书而中止治疗,8名(20.5%)由于临床进展而中止治疗,以及其他由于可替代的抗癌疗法、死亡、不依从性或其他(各1名受试者)而中止治疗。研究的中位持续时间为2.9个月(范围0.2-15.2个月)。

2.4.临床功效

[0577] 在每周静脉内6mg或8mg的主要剂量下的可评价功效的27名受试者(具有基线后反应评估或在第一次基线后反应评估之前死亡或有临床进展)中,19名受试者具有疾病稳定作为最佳反应,并且一名患有在PTEN中具有致病性突变的头颈癌(特别是,唾腺癌)的受试者具有经证实的部分缓解,根据RECIST v1.1测量值,靶病变的总和降低了77.6%。该群组的疾病控制率为74.1%。以每周静脉内(一小时输注)6mg或8mg的主要剂量治疗的受试者的最佳反应的瀑布图参考图7。

[0578] 以6mg和更高的剂量评价受试者。在≥6mg RMC-5552的剂量水平下的13名功效可评价的患者中,1名受试者证实在患有在PTEN中具有致病性突变的头颈癌(特别是,唾腺癌)的受试者中观察到部分缓解(PR),并且8名受试者具有疾病稳定(SD)的最佳反应。一名患者由于临床进展而中止治疗,没有进行基线后扫描。三名患者经历了放射照相疾病进展(PD)。结果在图7中示出。

2.4.1暴露水平

[0579] 表3示出了用6mg与12mg之间的剂量水平下的RMC-5552治疗的患者的血浆暴露水

平。表3还示出了用1mg/kg或3mg/kg给药的小鼠的平均血浆暴露。在每周静脉内6mg至12mg剂量下的人血浆未结合的暴露水平相当于在1mg/kg至3mg/kg下的鼠血浆未结合的暴露,这对应于在临床前模型中观察到肿瘤消退时的血浆暴露水平(参见实施例1)。

表3:人与小鼠PK

| PK参数 | 人PK | | | | | | 平均小鼠暴露[2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 mg | | 8 mg | | 10 mg[1] | 12 mg[1] | | |
| | C1D1 | C1D15 | C1D1 | C1D15 | C1D1 | C1D1 | 1 mg/kg | 3 mg/kg |
| 未结合的 $C_{max}$（nM） | 5.6 | 8.7 | 8.6 | 20.1 | 11 | 22.6 | 2 - 8 | 3.7 - 14.7 |
| 未结合的 $AUC_{0-last}$（nM × h） | 7.8 | 12.1 | 11.7 | 26.6 | 14.2 | 28.2 | 21 – 84 | 53 - 210 |

[1]C1D15测量待定;对于10mg和12mg数据点,各自N=2

[2]在fu:0.001-0.004下计算小鼠未结合的暴露

2.4.2分子反应

[0580] 进一步的结果如图8所示,其示出了以1.6mg至10mg的剂量治疗的剂量群组的ctDNA负荷的变化。通过Guardant健康分子反应算法确定从C1D1至C3D1的平均VAF的分数变化的平均值±SEM。除了如图8所示的结果外,12mg初始剂量下的一名受试者具有有效的分子完全缓解和临床PR(具有77%的肿瘤负荷降低)。分子反应数据表明了在所探索的所有剂量中的剂量反应关系。此外,图9示出了用6mg及以上的RMC-5552治疗的受试者对RMC-5552的分子和放射照相反应,如通过RECIST v1.1(实体瘤疗效评价标准)评价的。ctDNA的变化呈现为从C1D1至C3D1的平均VAF的变化%的平均值±SEM。在6名受试者中的3名中观察到分子反应,这些受试者具有通过RECIST v1.1确定的SD(疾病稳定)作为其最佳反应,并且具有致病性mTOR通路变体。具有通过RECIST v1.1确定的PD(疾病进展)作为其最佳反应并且具有mTOR通路变体的受试者患有具有PIK3CAQ546E(不是典型的热点突变)的黏液样脂肪肉瘤。结果呈现在图8和图9中,由临床前数据支持,指示6mg至12mg的剂量范围代表“陡峭的”剂量-暴露-反应关系。

[0581] 图10示出了按患者分组的总体分子反应(灰色条)和特定mTOR通路致病性变体(彩色条)的ctDNA从基线至C3D1的变化。该数据支持使用RMC-5552用于治疗与PTEN、TSC1/2和/或PIK3CA变体相关以及与mTOR通路变体的缺失相关的亚患者群体,并且支持使用RMC-5552特别用于治疗在PTEN、TSC1/2和/或PIK3CA中具有致病性变体的高克隆性(例如,克隆性大于50%)的亚群。

2.4.3受试者水平的抗肿瘤活性证据

[0582] 表4呈现了提供抗肿瘤活性证据的个体病例研究。

表4:抗肿瘤活性

| 抗肿瘤活性的证据 | 受试者组织学突变 | 剂量水平 | 最佳RECIST反应 | 治疗时间 |
|---|---|---|---|---|
| **强：通过 RECIST 确定的 PR；克隆 PTEN DN 突变缺失；>1 年 SD** | H&N（唾液腺）PTEN DN | 12 mg 单次剂量，6 mg QW x12 个月，6 mg 服用 2 周/停药 1 周 x2 个月 | PR 降低 77% | >13 个月 |
| **强：CA125 降低 37%；仅在长时间保持后才进展；91% MR** | 子宫癌肉瘤 TSC1 LOF | 10 mg 单次剂量，6 mg QW | SD 降低 4.4% | 7 个月 |
| **强：通过 PET/CT 确定的 FDG 亲合力降低 50%；CA125 降低 72%** | 卵巢癌 TSC1 LOF | 6 mg QW | SD 增加 19%（混合的） | 5 个月 |
| **强：CA125 从 1465 的峰值下降至 254 的最低点；9+个月 SD；64% MR** | 子宫内膜 PIK3CA、PTEN、TSC2 | 8 mg QW | SD 降低 7% | >9 个月 |
| **强：尽管依从性差，但>6 个月 SD，病变持续减少** | 患有 **NSCLC** 的 76F BRAF 融合 | 10 mg 单次剂量，6 mg“QW”（错过了 28 个剂量中的 16 个剂量） | SD 降低 22% | >6 个月 |
| **中度：快速进展/广泛转移减少 12.2%** | 患有 **NSCLC** 的 70F STK11 | 8 mg QW | SD 降低 12% | 3 个月 |
| **强：>4 个月疾病稳定，并且病变适度减少；VAF 减少 31%** | 患有 **NSCLC** 的 67F STK11、TSC2、KRAS L19F | 8 mg QW | SD 降低 4% | >4 个月 |

2.5.临床安全性

[0583] 不良事件(AE)是基于监管活动医学词典(MedDRA)的首选术语,并且包括使用粘膜炎症、口腔疼痛和口腔炎的口腔炎/粘膜炎的分组首选术语。未报告非口腔粘膜炎事件。无论与研究药物的关系如何,经常报告(在≥15%的受试者中)的依据MedDRA首选术语(PT)或分组PT的任何等级的治疗期间出现的AE包括疲劳(61.5%)、口腔炎/粘膜炎(56.4%)、食欲下降(43.6%)、恶心(41.0%)、呕吐(30.8%)、呼吸困难和皮疹(分组术语)(各28.2%)、贫血(25.6%)、腹泻(23.1%)、头痛和腹痛(各20.5%)。经常报告的(在≥5%的受试者中)≥3级TEAE包括贫血(15.4%)、口腔炎/粘膜炎(10.3%)、疲劳、吞咽困难、皮疹(分组术语)和尿路感染(各5.1%)。值得注意的是,口腔炎/粘膜炎的分组术语包括粘膜炎症、口腔疼痛和口腔炎的事件(基于MedDRAPT)。未报告非口腔粘膜炎事件。在临床研究RMC-5552-001中报告

的其他目的事件(其基于来自抑制mTOR信号传导通路的其他药剂的观察)包括斑丘疹(17.9%)、外周水肿(10.3%)和高血糖症(7.7%)。关于治疗期间出现的不良事件参考表5。

[0584] 每周一次静脉内6mg RMC-5552的剂量耐受性良好,并且通过了8mg的剂量,且没有剂量限制性毒性。未报告相关的4级或5级不良事件(AE)。在所有剂量水平上,最常见的(≥25%)治疗相关AE(TRAE)是粘膜炎/口腔炎(35%)、食欲下降(25%)、腹泻(25%)、疲劳(25%)和恶心(25%)。最常见的3级TRAE是在≥10mg剂量水平下的3名(15%)患者中观察到的粘膜炎/口腔炎,并且是剂量限制性的。TRAE参考表6。

[0585] 除1例回肠穿孔的2级SAE外,大多数治疗期间出现的SAE均为3级。没有4级或5级SAE。无SAE被研究者评估为治疗相关。所有报告的治疗期间出现的SAE参考表7。

[0586] 基于剂量限制性毒性(DLT)的方案定义,对在从1.6mg至6mg的剂量下的8名DLT可评价受试者未观察到DLT事件。在经1小时输注的12mg的剂量下,两名入组的受试者在治疗的第一周内具有3级粘膜炎的事件。一名受试者跳过他们的第二剂量,并且在第3周以6mg的减少剂量重新开始研究药物,而另一名受试者撤回同意书并且中止研究。这2名受试者由于在DLT时间段(第一周期)期间未接受至少67%的研究药物并且未经历根据方案的DLT而不被认为是DLT可评价的。由于不能耐受,剂量委员会(DC)决定中止入组经1小时输注12mg剂量水平,并且将剂量递减至经2小时输注10mg。入组10mg的4名受试者中,2名受试者在数据截止日期时是DLT可评价的,并且1名具有3级粘膜炎的DLT事件。参见表8。研究的剂量探索部分正在进行中。

表5:在≥10%的受试者中的治疗期间出现的不良事件的发生率

| MedDRA 系统器官类别首选术语 | 受试者数量（%） | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.6 mg QW 21 天周期（N = 2） | | 3 mg QW 21 天周期（N = 3） | | 6 mg QW 21 天周期（N = 12） | | 12 mg QW 21 天周期（N = 2） | | 10 mg（2 小时输注）QW 21 天周期（N = 5） | | 8 mg QW 21 天周期（N = 15） | | 总体（N = 39） | |
| | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 |
| 具有任何 TEAE 的受试者 | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (100) | 1 (33.3) | 12 (100) | 6 (50) | 2 (100) | 2 (100) | 5 (100) | 1 (60) | 15 (100) | 10 (66.7) | 39 (100) | 23 (59.0) |
| **血液及淋巴系统障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 贫血 | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (33.3) | 3 (20.0) | 10 (25.6) | 6 (15.4) |
| **胃肠道障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 恶心 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (40.0) | 0 | 7 (46.7) | 1 (6.7) | 16 (41.0) | 1 (2.6) |
| 口腔炎/粘膜炎 [a] | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (66.7) | 1 (8.3) | 2 (100) | 2 (100) | 4 (80.0) | 1 (20.0) | 8 (53.3) | 0 | 22 (56.4) | 4 (10.3) |
| 呕吐 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (50.0) | 1 (8.3) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 4 (26.7) | 0 | 12 (30.8) | 1 (2.6) |
| 腹泻 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (60) | 0 | 4 (26.7) | 0 | 9 (23.1) | 0 |
| 腹痛 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (40.0) | 0 | 4 (26.7) | 1 (6.7) | 8 (20.5) | 1 (2.6) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (20.0) | 0 | 6 (15.4) | 0 |
| 吞咽困难 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 4 (10.3) | 2 (5.1) |
| **全身障碍及施用部位状况** | | | | | | | | | | | | | | |
| 疲劳 | 2 (100) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 7 (58.3) | 2 (16.7) | 1 (50.0) | 0 | 3 (60.0) | 0 | 10 (66.7) | 0 | 24 (61.5) | 2 (5.1) |
| 外周水肿 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| 疼痛 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 4 (10.3) | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **感染和侵染** | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿路感染 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (25) | 2 (16.7) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 2 (13.3) | 0 | 7 (17.9) | 2 (5.1) |
| 念珠菌感染 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 6 (15.4) | 1 (2.6) |
| **研究** | | | | | | | | | | | | | | |
| ALT 升高 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 3 (20) | 0 | 5 (12.8) | 1 (2.6) |
| 体重降低 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 3 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| AST 升高 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 2 (13.3) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| **代谢及营养障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 食欲下降 | 2 (100) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 9 (75.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 4 (26.7) | 0 | 17 (43.6) | 0 |
| 低钠血症 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (16.7) | 0 | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 6 (15.4) | 1 (2.6) |
| 脱水 | 1 (50.0) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 1 (2.6) |
| 低钾血症 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| 高血糖症[b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 3 (7.7) | 0 |
| **肌肉骨骼及结缔组织障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 四肢疼痛 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 3 (20) | 1 (6.7) | 6 (15.4) | 1 (2.6) |
| 关节痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (50.0) | 0 | 1 (20.0) | 0 | 2 (13.3) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| **神经系统障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 头痛 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (16.7) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (26.7) | 0 | 8 (20.5) | 0 |
| **精神障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 失眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (40.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| **呼吸系统、胸及纵膈障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸困难 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (41.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (60) | 1 (20.0) | 3 (20.0) | 0 | 11 (28.2) | 1 (2.6) |
| **皮肤及皮下组织障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮疹[c] | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (41.7) | 1 (8.3) | 1 (50.0) | 0 | 1 (20.0) | 0 | 4 (26.7) | 1 (6.7) | 11 (28.2) | 2 (5.1) |

缩写:ALT＝丙氨酸转氨酶;AST＝天冬氨酸转氨酶;inf＝输注;MedDRA＝监管活动医学词典;TEAE＝治疗期间出现的不良事件;QW＝每周一次。

基于第1周期第1天接受的剂量来汇总受试者。

[a]包括口腔炎、粘膜炎症、口腔疼痛的首选术语。

[b]高血糖症包括在表中,无论频率如何。

[c]皮疹的首选术语(分组术语):过敏性皮炎、红斑、皮疹、斑丘疹、脓疱性皮疹。

表6:在≥10%的受试者中的治疗相关不良事件的发生率

| MedDRA 系统器官类别首选术语 | 受试者数量（%） | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.6 mg QW 21 天周期（N = 2） | | 3 mg QW 21 天周期（N = 3） | | 6 mg QW 21 天周期（N = 12） | | 12 mg QW 21 天周期（N = 2） | | 10 mg QW（2 小时输注）21 天周期（N = 5） | | 8 mg QW 21d 周期（N = 15） | | 总体（N = 39） | |
| | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 | 任何等级 | 等级 ≥ 3 |
| 具有任何 TEAE 的受试者 | 2 (100) | 1 (50.0) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 10 (83.3) | 4 (33.3) | 2 (100) | 2 (100) | 5 (100) | 1 (20.0) | 13 (86.7) | 4 (26.7) | 34 (87.2) | 13 (33.3) |
| **血液及淋巴系统障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 贫血 | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (26.7) | 2 (13.3) | 6 (15.4) | 3 (7.7) |
| **胃肠道障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 恶心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (40.0) | 0 | 5 (33.3) | 1 (6.7) | 13 (33.3) | 1 (2.6) |
| 口腔炎/粘膜炎[a] | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (41.7) | 1 (8.3) | 2 (100) | 2 (100) | 4 (80.0) | 1 (20.0) | 6 (40.0) | 0 | 17 (43.6) | 4 (10.3) |
| 呕吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (41.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 4 (26.7) | 0 | 10 (25.6) | 0 |
| 腹泻 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (40.0) | 0 | 4 (26.7) | 0 | 7 (17.9) | 0 |
| **全身障碍及施用部位状况** | | | | | | | | | | | | | | |
| 疲劳 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (50.0) | 2 (16.7) | 1 (50.0) | 0 | 2 (40.0) | 0 | 6 (40.0) | 0 | 16 (41.0) | 2 (5.1) |
| **代谢及营养障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 食欲下降 | 1 (50.0) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 7 (58.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 3 (20.0) | 0 | 13 (33.3) | 0 |
| 低钠血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (16.7) | 0 | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 4 (10.3) | 1 (2.6) |
| 高血糖症[b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) | |
| **呼吸系统、胸及纵膈障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸困难 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 2 (13.3) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| **皮肤及皮下组织障碍** | | | | | | | | | | | | | | |
| 斑丘疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (25.0) | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 5 (12.8) | 2 (5.1) |

缩写:TEAE＝治疗期间出现的不良事件;QW＝每周一次。

事件与研究药物的关系由研究者评估。基于第1周期第1天接受的剂量来汇总受试者。

[a]口腔炎/粘膜炎包括口腔炎、粘膜炎症、口腔疼痛的PT。

[b]高血糖症包括在表中,无论频率如何

表7:RMC-5552-001中的治疗期间出现的不良事件的发生率

| 首选术语 | 受试者数量（%） | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.6 mg QW 21 天周期（N = 2） | 3 mg QW 21 天周期（N = 3） | 6 mg QW 21 天周期（N = 12） | 12 mg QW 21 天周期（N = 2） | 10 mg QW（2 小时输注）21 天周期（N = 5） | 8 mg QW 21 天周期（N = 15） | 总体（N = 39） |
| 具有任何 SAE 的受试者数量 | 0 | 0 | 6 (50.0) | 0 | 3 (60.0) | 5 (33.3) | 14 (35.9) |
| 贫血伴闭塞[a] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 急性肾损伤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 贫血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 心房颤动 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | | 1 (2.6) |
| 呼吸困难 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 栓塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 面部水肿 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 生长迟缓 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 疲劳 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 低血压 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | | 1 (2.6) |
| 大肠梗阻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 下消化道出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 外周水肿 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 四肢疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 胸腔积液 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 吸入性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 气胸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 斑丘疹 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 直肠尿道瘘 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 小肠梗阻 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 小肠穿孔 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 口腔炎/粘膜炎 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| 血管闭塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |
| 伤口感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (2.6) |

缩写:SAE＝严重不良事件;QW＝每周一次。

基于第1周期第1天接受的剂量来汇总受试者。

[a]该事件在数据截止日期时未编码。

表8:RMC-5552-001的剂量递增阶段中的剂量限制性毒性总结

| 参数 | 1.6 mg QW 21 天周期（N＝2） | 3 mg QW 21 天周期（N＝3） | 6 mg QW 21 天周期（N＝12） | 12 mg QW 21 天周期（N＝2） | 10 mg QW（2 小时输注）/ 21 天周期（N＝5） | 8 mg QW 21 天周期（N＝15） | 总体（N＝39） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DLT 可评价的受试者，N | 2 | 3 | 11 | 0 | 3 | 14 | 33 |
| 具有 DLT 的受试者，n | 0 | 0 | 0 | 0[a] | 1 | 0 | 1 |
| n/N（DLT 率） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1/3 (33.3%)[b] | 0 | 1/33 (3.0%) |

缩写:DLT＝剂量限制性毒性;QW＝每周一次。

基于DPT可评价的受试者计算百分比。基于第1周期第1天接受的剂量来汇总受试者。

[a]剂量不耐受,并且由于两名受试者紧临在第二剂量之前经历3级口腔炎(不是根据方案的DLT)而中止入组。

[b] 10mg组中的一名受试者经历3级口腔炎的DLT。

2.5.1临床安全性-他克莫司改善AE

[0587] 表9呈现了来自单独用地塞米松漱口剂或用地塞米松漱口剂加他克莫司漱口剂以8mg(N＝16)、10mg(N＝8)和12mg(N＝3)IV QW治疗的所有患者(N＝27)的数据。单独用地塞米松漱口剂以8mg IV QW治疗的患者(N＝13)的中位治疗时间(min,max)为2.6个月,用地塞米松漱口剂加他克莫司漱口剂以8mg IV QW治疗的患者(N＝3)的中位治疗时间为1.2个月,单独用地塞米松漱口剂以10mg IV QW治疗的患者(N＝5)的中位治疗时间为0.9个月,用地塞米松漱口剂加他克莫司漱口剂以10mg IV QW治疗的患者(N＝3)的中位治疗时间为2.0个月,单独使用地塞米松漱口剂以12mg IV QW治疗的患者(N＝2)的中位治疗时间为9.1个月,并且用地塞米松漱口剂加他克莫司漱口剂以12mg IV QW治疗的患者(N＝1)的中位治疗时间为0.4个月。在10mg和12mg IV QW剂量水平下,他克莫司漱口剂亚组的平均相对剂量强度(RDI)更高,表明改善了耐受性。在所有剂量水平中,在用他克莫司漱口剂治疗的那些患者中,3级或更糟糕事件的频率、粘膜炎的频率和严重程度以及导致剂量改变的AE的频率更低。

[0588] 受试者接受单独的地塞米松或地塞米松加一种或多种他克莫司漱口剂。受试者用呈口服甜味溶液/口服加强型溶液形式的2.5mL的0.5mg/5mL地塞米松无醇溶液或2.5mL的0.5mg/5mL地塞米松无醇溶液和2.5mL的0.5mg/5mL他克莫司漱口(swish)2分钟,每天4次,并且每次漱口剂漱口后至少1小时不要吃或喝。在基线(C1D1给药前),受试者在研究干预的第一剂量之前至少15分钟用一种或多种漱口剂漱口一次。

由于他克莫司减轻了耐受性限制性毒性,这允许进一步的剂量递增(通过了10mg以上-12mg),增加抗肿瘤活性(由ctDNA剂量反应和最初以12mg治疗的PR患者证明)。

表9-证明他克莫司对于在用RMC-5552治疗的患者中预防或治疗粘膜炎有益的数据

| | 8 mg IV QW | | 10 mg IV QW[1] | | 12 mg IV QW | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 地塞米松 | 地塞米松 + 他克莫司 | 地塞米松 | 地塞米松 + 他克莫司 | 地塞米松 | 地塞米松 + 他克莫司 |
| N | 13 | 3 | 5 | 3 | 2 | 1 |
| 中位治疗时间（min，max） | 2.6 个月 (0.5, 10.8) | 1.2 个月 (0.3, 1.2) | 0.9 个月 (0.03, 6.9) | 2.0 个月 (0.9, 2.1) | 9.1 个月 (0.03, 18.1) | 0.4 个月 |
| 平均 RDI | 85% | 72% | 56% | 90% | 71% | 100% |
| 等级 ≥3 的相关 AE（具体术语） | 30.8%（15.4% 贫血、7.7%皮疹、7.7% 恶心） | 0 | 20%（20%粘膜炎） | 0 | 100%（100% 粘膜炎） | 0 |
| 导致剂量改变的 AE | 30.8% | 0 | 100% | 33.3% | 50% | 0 |
| 粘膜炎，任何等级（包括“口腔疼痛”） | 69.2% | 0 | 80% | 33.3% | 100% | 0 |
| 疲劳（所有等级 1-2） | 69.2% | 66.7% | 60% | 66.7% | 50% | 0 |
| 嗜中性粒细胞减少症（所有等级 1-2） | 0 | 0 | 0 | 66.7% | 0 | 0 |

[1]包括以10mg IV QW治疗的所有患者,包括1小时输注和2小时输注二者。

实施例3-在患有复发性/难治性实体瘤的受试者中的RMC-5552单一疗法的1/1b期研究

[0589] 本研究有2个组成部分:剂量递增阶段和候选推荐的2期剂量(RP2DS)下的剂量扩展阶段。

[0590] 在剂量递增阶段,安全性和耐受性的评估将是主要终点,并且将通过剂量限制性毒性(DLT)、治疗期间出现的不良事件(TEAE)和严重不良事件(SAE)的发生率直接测量。RMC-5552的起始剂量将为每周一次(QW)经由静脉内(IV)输注1.6mg。第一个治疗周期(即,治疗开始后的第一个21天)构成DLT评价时间段。

[0591] 在剂量递增阶段已经结束并且在最大耐受剂量(MTD)和/或候选RP2DS已经确立之后,将开始入组候选RP2DS下的剂量扩展阶段。一旦宣布候选RP2DS,候选RP2DS下的剂量扩展阶段将开始,并且多达60名具有mTOR通路的特定基因型畸变的另外的受试者入组。

[0592] RMC-5552研究治疗将继续,直至疾病进展或不可接受的毒性。具有疾病稳定(SD)作为最佳反应的受试者将被允许继续治疗,条件是研究者认为这符合受试者的最佳利益并且没有满足中止的标准。中止研究干预的受试者应在最后剂量后30天(±5天)或在开始可

替代抗癌疗法之前完成安全性随访/治疗结束(EOT)访视,以较早者为准。未撤回同意书的受试者还将从研究干预的最后剂量起每3个月(±2周)通过电话联系进行长期随访以获得存活情况。研究的预期持续时间为大约3年。

[0593] 多达大约132名受试者将入组本研究。对于研究的剂量递增阶段,入组将包括多达48名受试者(假设8个剂量群组,并且每个群组大约6名受试者),并且多达24名另外的受试者将入组在确定候选RP2DS之前已通过DLT评估的剂量下(每个剂量水平最多12名受试者)的任选扩展的剂量递增群组。多达60名另外的受试者将入组候选RP2DS下的剂量扩展阶段。

[0594] 干预组和持续时间:将在21天周期中经由1至2小时静脉内输注QW施用RMC-5552。在剂量递增阶段的受试者将接受RMC-5552QW,剂量范围从1.6mg至高达24mg。在候选RP2DS下的剂量扩展阶段中的受试者将以剂量递增阶段中确定的候选RP2DS/时间表接受RMC-5552。

3.2目标和终点

[0595] 研究的目标和终点描述于表10中。

表10:目标和终点

| 目标 | 终点 |
|---|---|
| **主要目标** | |
| • 表征 RMC-5552 单一疗法在患有复发性/难治性实体瘤的受试者中的安全性和耐受性<br>• 定义 RMC-5552 单一疗法在患有复发性/难治性实体瘤的受试者中的 MTD 和/或候选 RP2DS | • RMC-5552 单一疗法的 TEAE、SAE 的发生率、性质和严重程度以及实验室检测值或生命体征测量值的临床显著变化<br>• 使用 RMC-5552 单一疗法的情况下 DLT 的发病率和性质，以确定 MTD |
| **次要目标** | |
| • 表征单剂量和重复剂量施用后 RMC-5552 的血浆 PK<br>• 评价 RMC-5552 单一疗法在患有具有特定基因型畸变的复发性/难治性实体瘤的受试者中的初步抗肿瘤作用 | • PK 参数包括但不限于 $C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$ 和累积比率<br>• 用 RMC-5552 单一疗法治疗的受试者的 ORR 和 DOR |
| **探索性目标** | |
| • 进一步通过 DCR、PFS 和 OS 表征 RMC-5552 在患有具有特定基因型畸变的复发性/难治性实体瘤的受试者中的初步功效 | • 用 RMC-5552 单一疗法治疗的受试者的 DCR<br>• 用 RMC-5552 单一疗法治疗的受试者的 PFS<br>• 用 RMC-5552 单一疗法治疗的受试者的 OS |

| | |
|---|---|
| • 评估药物活性的药效学标记物，包括在血液和/或肿瘤组织中的 mTORC1 通路抑制的生物化学标记物<br>• 表征 RMC-5552 的血浆 PK 与药效学变化之间的关系<br>• 探索肿瘤组织或血液中对 RMC-5552 的反应的预测性生物标记物 | • 通过血液和/或肿瘤组织生物标记物的治疗期间出现的变化测量的药效学活性<br>• RMC-5552 的血浆浓度与药效学变化的相关性<br>• 药效学生物标记物变化与抗肿瘤活性的相关性<br>• 预测性生物标记物与抗肿瘤活性的相关性 |

缩写:$AUC_{0-t}$,从给药时间0至时间t的浓度-时间曲线下面积;$AUC_{inf}$,外推至无穷大的浓度-时间曲线下面积;$C_{max}$,最大浓度;DCR,疾病控制率;DOR,反应持续时间;DLT,剂量限制性毒性;MTD,最大耐受剂量;ORR,总反应率;mTORC1,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/雷帕霉素机制性靶蛋白复合物1;OS,总存活期;PFS,无进展存活期,PK,药代动力学;RP2DS,推荐的2期剂量和时间表;SAE,严重不良事件;$t_{1/2}$,终末消除半衰期;TEAE,治疗期间出现的不良事件;$t_{max}$,达到最大浓度的时间。

3.3剂量递增阶段设计

[0596] 剂量递增/递减将遵循修改后的毒性概率区间2(mTPI-2)算法(Guo W,Wang SJ,Yang S等人ABayesian interval dose-finding design addressing Ockham's razor: mTPI-2.Contemp Clin Trials.2017;58:23-33.),目标DLT概率为0.30,并且可接受的毒性概率区间为(0.25,0.35)。

[0597] RMC-5552的起始剂量将为经由静脉内输注1.6mg QW。可能的剂量递增参见表11。第一个治疗周期(即,治疗开始后的第一个21天)构成DLT评价时间段。

表11:剂量递增

| 剂量水平 | 剂量（mg） | 逐步增加（×） |
|---|---|---|
| 1（起始剂量） | 1.6 | N/A |
| 2 | 3 | 约 2 |
| 3 | 6 | 2 |
| 4C | 8 | 约 1.3 |
| 4B | 10 | 1.25 |
| 4A | 12 | 2 |
| 5 | 16 | 约 1.3 |
| 6 | 24 | 约 1.5 |

缩写:DC,剂量委员会;N/A,不适用;PK,药代动力学。

注:除了计划的剂量水平外,还可以基于新出现的安全性和PK数据以及DC决定来实施进一步程度的剂量探索(例如,中间剂量水平和/或剂量水平跳跃)。

[0598] 每个剂量群组中将有最少3至4名受试者入组。通常,需要3名DLT可评价的受试者进行DLT评估。在1.6mg(剂量水平1)、3mg(剂量水平2)、6mg(剂量水平3)、8mg(剂量水平4C)、10mg(剂量水平4B)和12mg(剂量水平4A)的低剂量群组中,如果存在具有零DLT的2名DLT可评价的受试者,并且其他受试者因为除以下以外的原因而变得不可评价,则可以做出将剂

量递增至下一个剂量水平的决定:错过治疗或由于研究药物相关不良事件(AE)而导致中止治疗。如果在这2名DLT-可评价的受试者中观察到1个DLT,则按照mTPI-2设计所指导的,将替换第三名受试者并且扩大群组(参见表12)。从16mg(剂量水平5)开始,或在观察到至少1个DLT的剂量后所探索的任何剂量水平下,将需要最少3名DLT可评价的受试者进行DLT评估。为了在剂量水平下获得另外的置信度,如果前2名受试者已经通过DLT时间段并且没有经历任何DLT,则除了最初入组给药群组的4名受试者之外,还可以使2名受试者入组。如果在任何剂量群组的前3名可评价DLT的受试者中观察到1个DLT,则将如mTPI-2设计所指导的,另外的受试者会入组。至少6名受试者将在可能是或可能不是MTD的候选RP2DS下进行评价。

[0599] DLT评估将在DLT可评价的群体中进行。如mTPI-2设计所指导的,如果受试者变得无法评价DLT,则可以使替代受试者入组。

[0600] 除了计划的剂量水平外,还可以基于新出现的安全性和PK数据以及DC决定来实施进一步程度的剂量探索(例如,中间剂量水平和/或剂量水平跳跃)。将密切监测安全性信号,并且可以考虑较小的升级增量,或基于安全性和PK数据,可以允许跳跃剂量水平,条件是研究的下一个更高剂量水平不超过先前剂量水平的两倍。

[0601] 还可以基于新出现的安全性和PK数据来探索可替代的给药方案。

表12:修改毒性概率区间2方法的剂量递增规则

| | | 以当前剂量治疗的剂量限制性毒性可评价的受试者的数量 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 剂量限制性毒性的数量 | 0 | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E |
| | 1 | D[a] | S | S | E | E | E | E | E | E | E | E |
| | 2 | DU | D | D | D | S | S | S | E | E | E | E |
| | 3 | | DU | DU | D | D | D | D | S | S | S | S |
| | 4 | | | DU | DU | DU | D | D | D | D | D | S |
| | 5 | | | | DU | DU | DU | DU | DU | D | D | D |
| | 6 | | | | | DU | DU | DU | DU | DU | DU | D |
| | 7 | | | | | | DU | DU | DU | DU | DU | DU |
| | 8 | | | | | | | DU | DU | DU | DU | DU |
| | 9 | | | | | | | | DU | DU | DU | DU |
| | 10 | | | | | | | | | DU | DU | DU |
| | 11 | | | | | | | | | | DU | DU |
| | 12 | | | | | | | | | | | DU |

缩写:D,递减至下一更低剂量;DU,递减至下一更低剂量,并且由于不可接受的高毒性,当前剂量将永远不会再次使用;E,递增至下一更高剂量;N,数量;S,保持当前剂量。[a]作为例外,“D”将不适用于N=2时剂量水平1至4(分别为1.6mg至12mg)的群组;然而,“DU”将优先考虑所述例外(即,如果2名受试者中有2名具有剂量限制性毒性)。

[0602] 使用表12时,注意以下:

1.在向另外的受试者给药之前,将在给药的前3天观察第一剂量群组(1.6mg QW)中的第一名受试者。

2.如果下一剂量水平被认为具有不可接受的高毒性(即,在下一剂量时DLT率高于30%的概率大于95%),则下一入组的群组应保持在最后一个当前剂量。

3.如果当前剂量是最低剂量并且规则指示剂量递减,则除非存在不可接受的高毒性(“DU”),否则新受试者应以最低剂量治疗,在存在不可接收的高毒性的情况下,可以探索新的更低剂量水平。如果基于最低剂量的新群组的决定仍然建议剂量递减,则可以探索新的更低剂量水平。

4.如果mTPI-2规则指示在最高计划剂量水平群组中剂量递增,则可以使另外的受试者入组以进一步评价剂量水平的安全性概况。如果安全性数据的总和继续指示剂量递增,则可以探索新的剂量水平。

[0603] 为了进一步评估RMC-5552的安全性概况,可以使另外的受试者以低于已经通过DLT评估并且已经被认为是可耐受的候选RP2DS的剂量水平入组。包括最初的受试者,总共多达12名受试者可以入组任何剂量递增群组。这些另外的受试者将不包括在mTPI-2模型中。

[0604] 对于以下受试者:1)未经历过DLT,2)未经历过任何治疗相关的3级或更高等级AE的受试者,以及3)经申办者医学监查员批准后,可以允许将受试者内剂量调整至已通过DLT评估的最高剂量水平。类似地,其剂量高于候选RP2DS的受试者可以在经申办者医学监查员批准后将剂量减少至候选RP2DS。所有考虑受试者内剂量递增的受试者必须已经完成至少3个治疗周期,并且在剂量增加之前已经进行了至少1次基线后肿瘤评价。在选择候选RP2DS时,保持研究干预的所有受试者可以具有剂量修改的选择以接受RP2DS。

3.3.1剂量限制性毒性标准

[0605] DLT被定义为这样的毒性,其被认为至少可能与研究干预有关,发生在治疗开始的前21天内(即,在第1周期期间),并且至少满足以下标准(根据不良事件通用术语标准[CTCAE]v5进行严重程度分级)中的1个:

非血液学DLT:

• 任何≥4级的非血液学AE

• 通常,除非在DLT标准中另有定义,否则保持不受控制>72小时的任何3级非血液学AE,尽管进行了最佳支持疗法。

• 3级过敏或超敏反应持续>24小时

• 任何4级胃肠道毒性

• 需要任何程序干预(例如,全肠胃外营养、管饲、内镜检查、输血、住院治疗、手术、手动排泄等)的任何3级胃肠道毒性

• 符合以下标准的肝转氨酶和/或总胆红素升高:

-4级天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)或胆红素(直接或总),无论持续时间、是否存在肝转移或吉尔伯特综合征

-3级AST、ALT或胆红素(直接或总),在14天内未消退至1级或在正常限值内或基线等级,无论是否存在肝转移或吉尔伯特综合征

-ALT或AST同时升高≥3×正常值上限(ULN)并且总胆红素>2×ULN(>35%直接胆红素)(对于患有吉尔伯特综合征的受试者>3×ULN总胆红素)或ALT或AST≥3×ULN并且国际标准化比率(INR)>1.5,在不存在胆汁淤积和其他原因(例如,病毒性肝炎、其他预先存在的或急性肝脏疾病或另一种能够观察到的药物)的情况下,这可以指示严重的肝损伤(潜在的Hy定律)

• DLT例外:以下非血液学AE将不被视为DLT:

-3级疲劳持续≤14天

-任何持续时间的3级发冷

-在7天内消退至≤2级,并且在最佳医疗管理的情况下以相同剂量再激发时不会以相同严重程度水平复发的3级皮疹(例如,痤疮样的、脓疱性或斑丘疹型)。

-在72小时内消退至1级或在正常限值内或基线等级的具有支持性照顾的3级恶心、呕吐或腹泻。

血液学DLT:

• ≥3级发热性嗜中性粒细胞减少症(定义为绝对中性粒细胞计数[ANC]<1000mm$^3$,并且单次温度为38.3℃[101°F]或持续温度为38.0℃[100.4°F],持续>1小时)

• 7天内未消退至1级或在正常限值内或基线等级或需要生长因子疗法的4级嗜中性粒细胞减少症

• 4级血小板减少症或3级血小板减少症伴临床显著出血 • 研究者认为具有临床意义的3级或4级淋巴细胞减少症3.4在候选推荐的2期剂量下的剂量扩展阶段

[0606] 一旦确立了候选RP2DS,剂量扩展阶段就将开始,并且多达60名具有特定组织学和基因型畸变的另外的受试者入组。如果需要,扩展群组可以包括多于一个候选RP2DS。扩展群组将允许评价组织学特异性毒性和评估初步抗肿瘤活性。具有以下三种组织学/基因型组的受试者将入组扩展群组:

-具有mTOR通路突变的头颈癌

-具有丝氨酸/苏氨酸激酶11(STK11)/Kelch样ECH相关蛋白1(KEAP1)/红细胞衍生核因子2样蛋白2(NFE2L2)的突变和其他mTOR通路突变的非小细胞肺癌(NSCLC)

-具有MYC原癌基因、bHLH转录因子(MYC)扩增的实体瘤

[0607] RP2DS的最终确定可以包括来自剂量递增和剂量扩展群组的所有受试者的数据。

3.5粘膜炎和口腔炎的预防

[0608] 在研究RMC-5552-001的总体群体中,在56.4%(22/39)的受试者中报告了任何等级的特定于口腔炎/粘膜炎(包含多个MedDRA PT的捆绑术语)的不良事件(AE)。在总体群体中,在10.3%(4/39)的受试者中报告了口腔炎/粘膜炎的3级AE。没有受试者具有4级或5级AE。从研究治疗开始到口腔炎/粘膜炎首次发作的中位时间为12.5天(范围:1-56天),并且已消退的事件的中位持续时间为12.0天(范围:1-144天)。

[0609] 对于2级事件,提供皮质类固醇漱口剂并且根据机构指南管理疼痛。可以考虑研究干预中断和/或剂量减少,但这不是必需的。

[0610] 对于3级事件,根据机构指南考虑使用镇痛药、皮质类固醇漱口剂和其他支持性照顾。对于第一次发生,保持研究干预,直到改善至1级或正常或基线等级。以相同剂量恢复研究干预,并且提供外用皮质类固醇漱口剂预防。对于第二次和随后的发生,保持研究干预,直到改善至1级或正常或基线等级。以1个更低的剂量水平恢复研究干预,并且提供外用皮质类固醇漱口剂预防。对于3级口腔炎/粘膜炎,允许减少剂量,直至达到最低生物活性剂量(与申办者医学监查员协商)。

[0611] 对于4级事件,根据机构指南考虑使用镇痛药和其他支持性照顾。对于第一次发生,保持研究干预,直到改善至1级或正常或基线等级。如果事件持续时间≤21天,则以1个

更低的剂量水平恢复研究干预,并且提供外用皮质类固醇漱口剂预防。对于第二次发生,中止研究干预。如果(在任何时间)事件的研究药物中断>21天,则中止研究干预。

[0612] 作为预防措施,将指示受试者在输注前、输注期间吮吸冰片10分钟并且在输注后吮吸冰片10分钟,总共80分钟(1小时输注)或140分钟(2小时输注)。受试者还将被分配到由申办者提供的粘膜炎/口腔炎漱口剂预防方案中。在研究持续期间,所有受试者都将需要使用皮质类固醇漱口剂(单独的地塞米松或地塞米松加他克莫司漱口剂)。将指示所有受试者用2.5mL地塞米松漱口剂(0.5mg/5mL地塞米松无醇溶液)和/或2.5mL他克莫司漱口剂(呈口服甜味溶液/口服加强型溶液形式的0.5mg/5mL他克莫司)漱口2分钟,每天4次(从C1D1开始,在第一剂量RMC-5552之前至少15分钟),并且在每次漱口剂漱口后至少1小时不要吃或喝。预防和/或治疗继发于口服皮质类固醇的鹅口疮可以通过每天三次使用口服克霉唑锭剂10mg进行。将指示所有受试者在日记中记录漱口剂的每个剂量。

[0613] 受试者可以接受单独的地塞米松或地塞米松加一种或多种他克莫司漱口剂。指示受试者用呈口服甜味溶液/口服加强型溶液形式的2.5mL的0.5mg/5mL地塞米松无醇溶液或2.5mL的0.5mg/5mL地塞米松无醇溶液和2.5mL的0.5mg/5mL他克莫司漱口2分钟,每天4次,并且每次漱口剂漱口后至少1小时不要吃或喝。在基线(C1D1给药前),受试者应在研究干预的第一剂量之前至少15分钟用一种或多种漱口剂漱口一次。指导受试者在日记中记录一种或多种漱口剂的每个剂量。

等效方案

[0614] 虽然已经结合上面阐述的特定实施方案描述了本公开文本,但是其许多替代、修改和其他变化对于本领域普通技术人员来说将是清楚的。所有此类替换、修改和变型旨在落在本公开文本的精神和范围内。

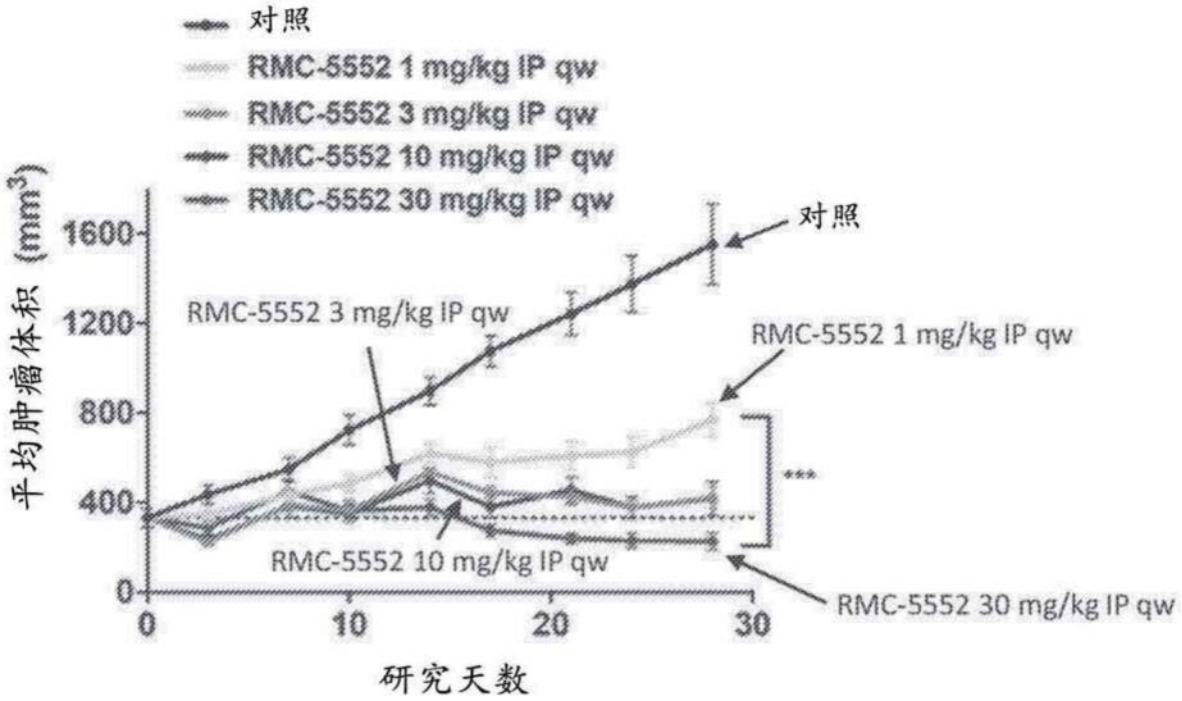

对照
RMC-5552 1 mg/kg IP qw
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
RMC-5552 30 mg/kg IP qw
平均肿瘤体积 (mm³)
1600
1200
800
400
0
0
10
20
30
研究天数
对照
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 1 mg/kg IP qw
***
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
RMC-5552 30 mg/kg IP qw

图1A

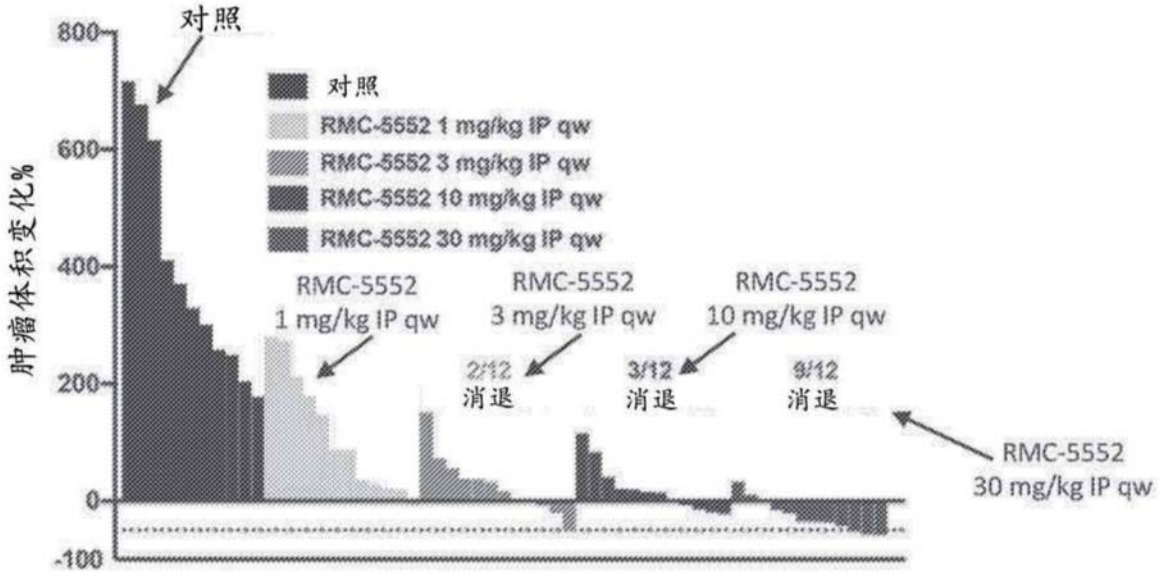

肿瘤体积变化%
800
600
400
200
0
-100
对照
对照
RMC-5552 1 mg/kg IP qw
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
RMC-5552 30 mg/kg IP qw
RMC-5552
1 mg/kg IP qw
RMC-5552
3 mg/kg IP qw
RMC-5552
10 mg/kg IP qw
2/12
消退
3/12
消退
9/12
消退
RMC-5552
30 mg/kg IP qw

图1B

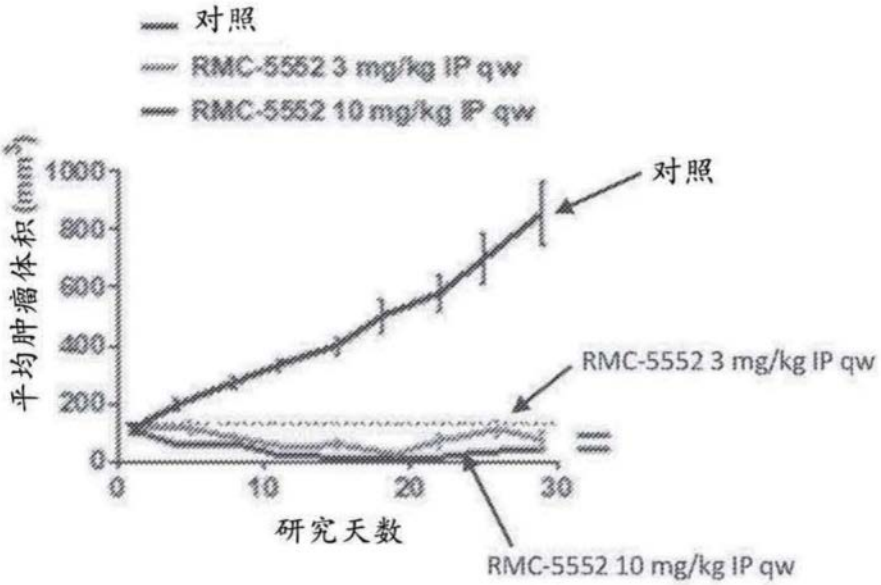

对照
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
平均肿瘤体积 (mm³)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
研究天数
对照
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw

图2A

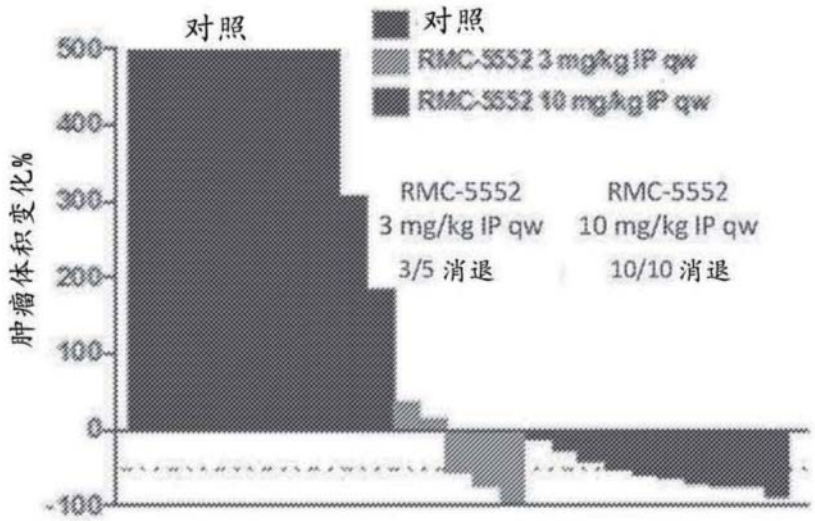

对照
对照
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
肿瘤体积变化%
500
400
300
200
100
0
-100
RMC-5552
3 mg/kg IP qw
3/5 消退
RMC-5552
10 mg/kg IP qw
10/10 消退

图2B

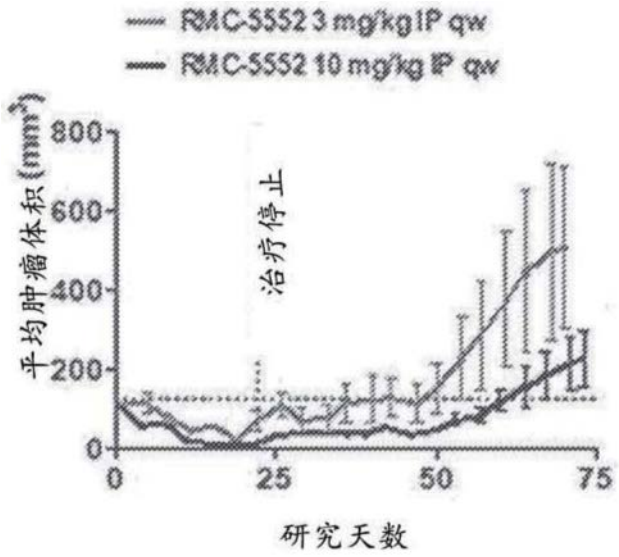

RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
平均肿瘤体积 (mm³)
800
600
400
200
0
治疗停止
0
25
50
75
研究天数

图2C

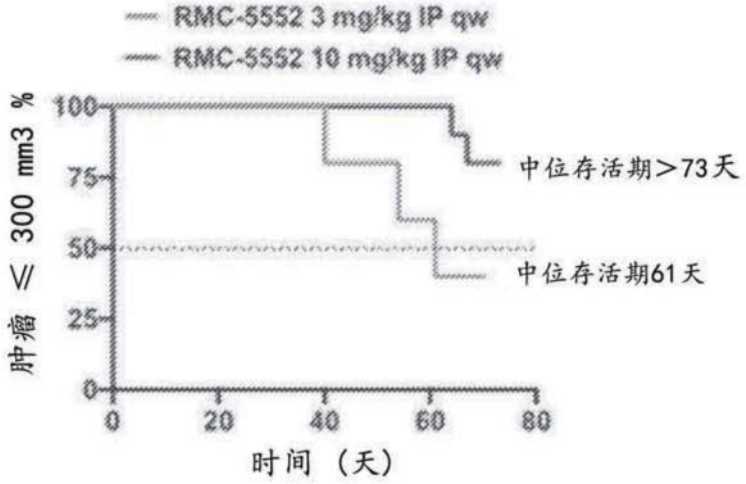

RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
肿瘤 ≤ 300 mm3 %
100
75
50
25
0
中位存活期＞73天
中位存活期61天
0
20
40
60
80
时间 （天）

图2D

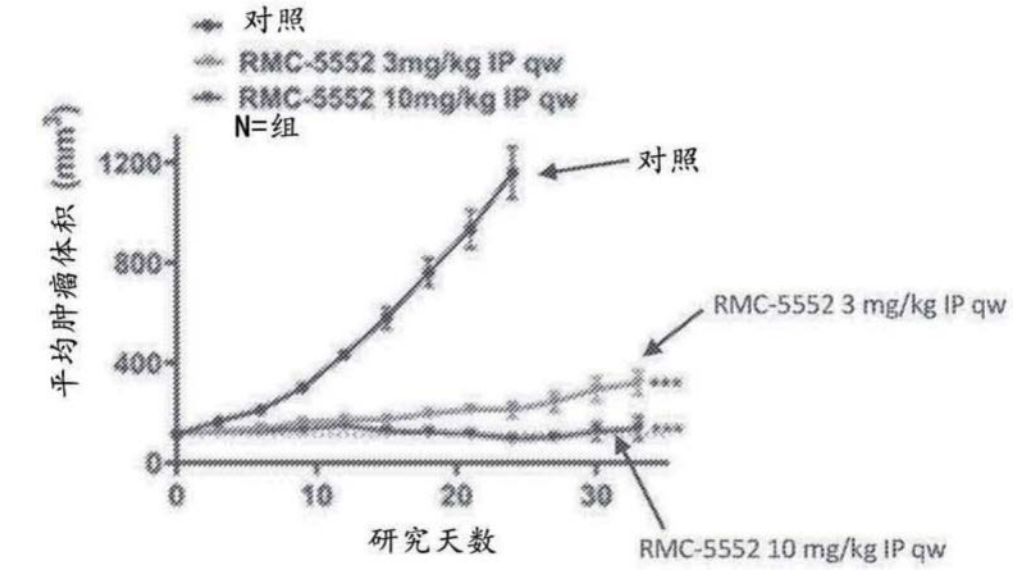

对照
RMC-5552 3mg/kg IP qw
RMC-5552 10mg/kg IP qw
N=组
平均肿瘤体积 (mm³)
1200
800
400
0
0
10
20
30
研究天数
对照
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw

图3A

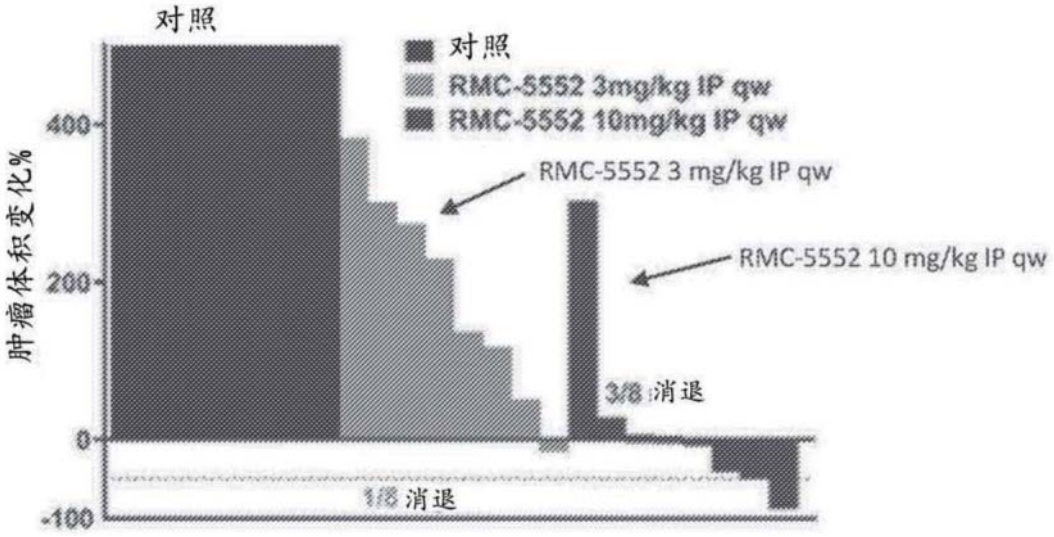

对照
对照
RMC-5552 3mg/kg IP qw
RMC-5552 10mg/kg IP qw
肿瘤体积变化%
400
200
0
-100
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
3/8 消退
1/8 消退

图3B

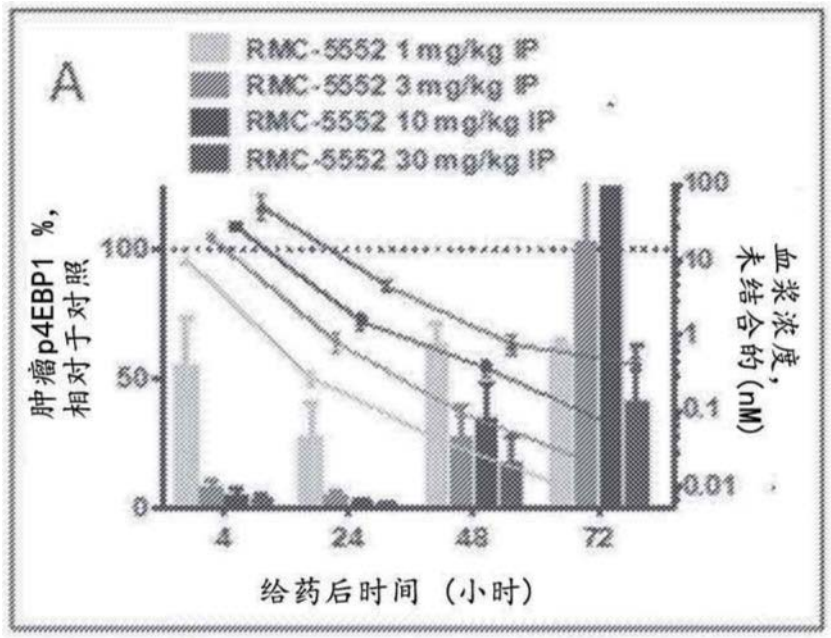

A
RMC-5552 1 mg/kg IP
RMC-5552 3 mg/kg IP
RMC-5552 10 mg/kg IP
RMC-5552 30 mg/kg IP
肿瘤p4EBP1 %，
相对于对照
100
50
0
4
24
48
72
给药后时间 （小时）
100
10
1
0.1
0.01
血浆浓度，
未结合的(nM)

图4A

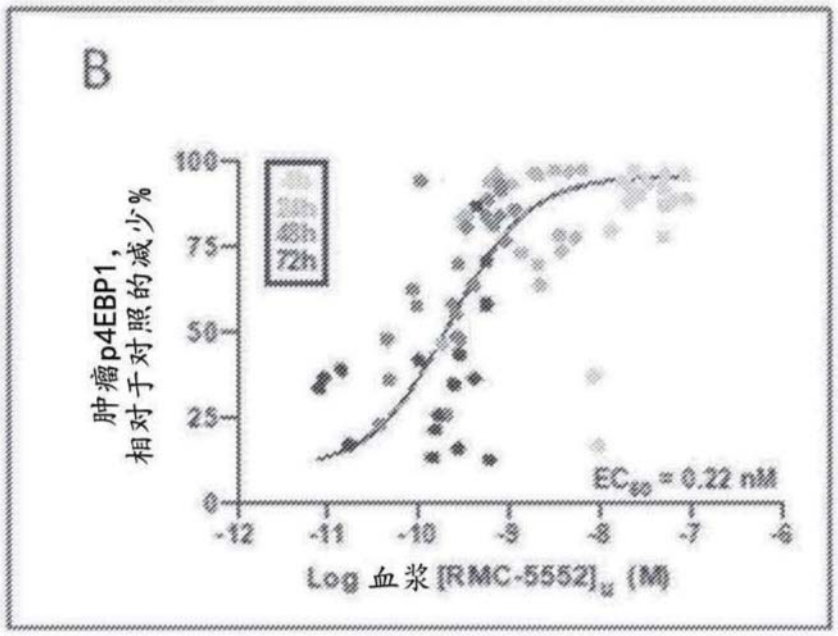

B
肿瘤p4EBP1，
相对于对照的减少%
100
75
50
25
0
72小时
EC50 = 0.22 nM
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log 血浆 [RMC-5552]u (M)

图4B

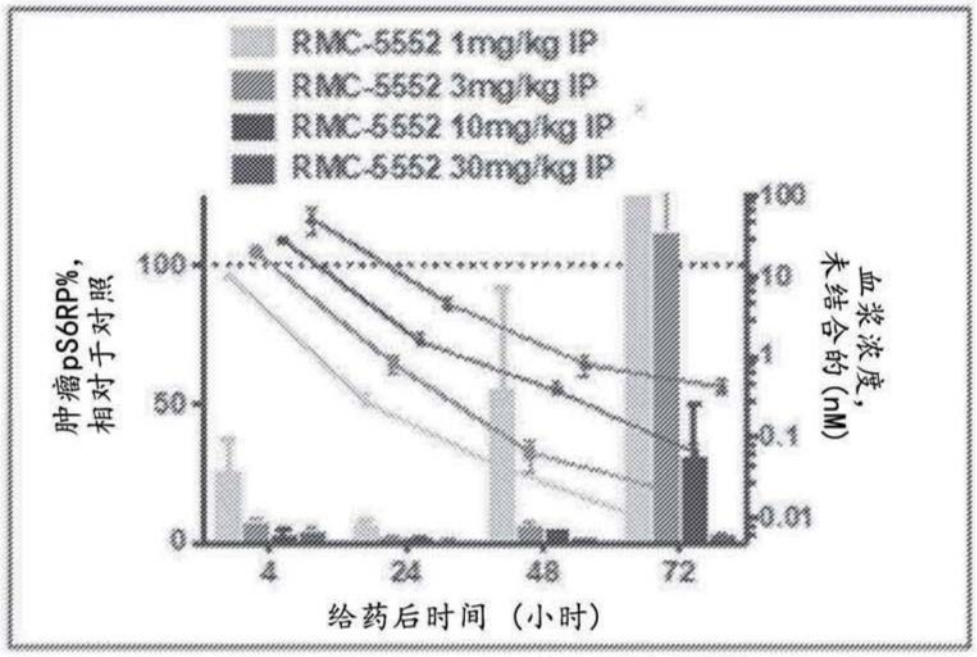

RMC-5552 1mg/kg IP
RMC-5552 3mg/kg IP
RMC-5552 10mg/kg IP
RMC-5552 30mg/kg IP
肿瘤pS6RP%，
相对于对照
100
50
0
4
24
48
72
给药后时间（小时）
100
10
1
0.1
0.01
血浆浓度，
未结合的(nM)

图4C

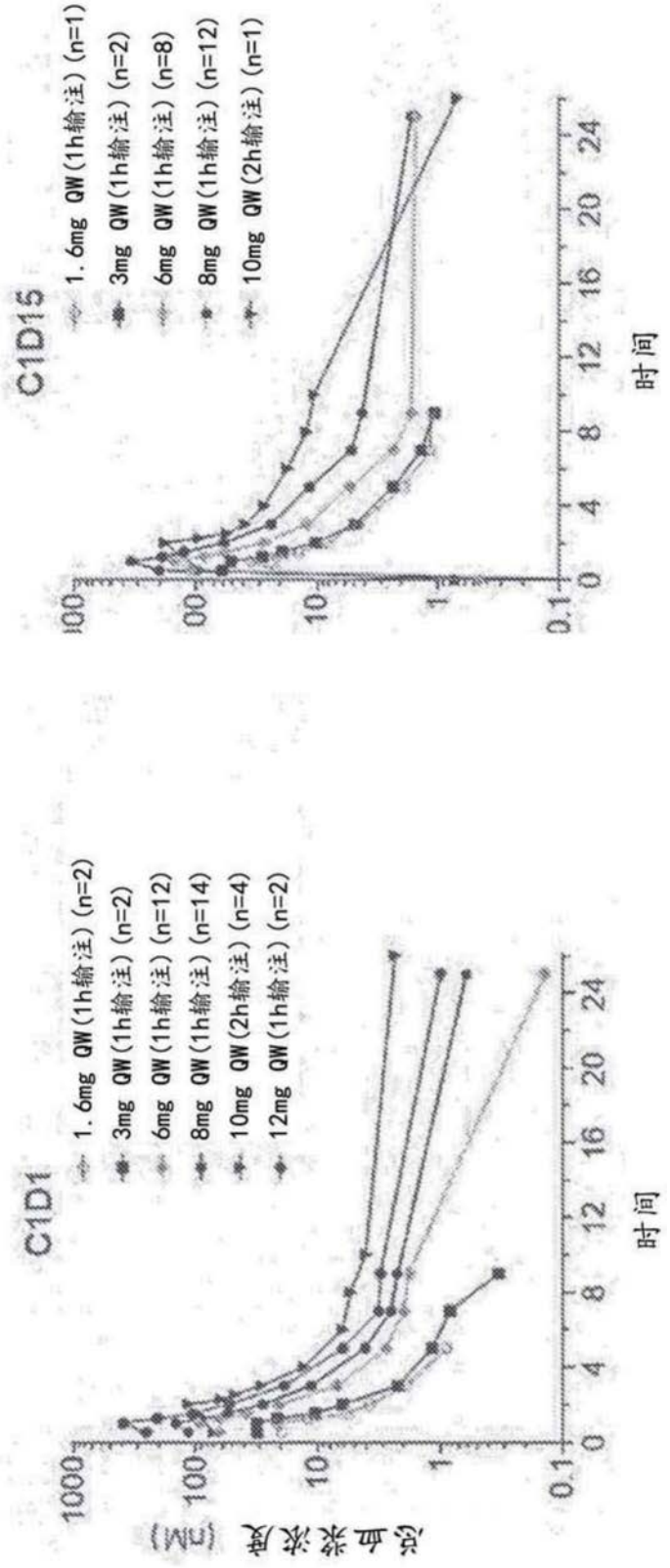

C1D15
1.6mg QW(1h输注)(n=1)
3mg QW(1h输注)(n=2)
6mg QW(1h输注)(n=8)
8mg QW(1h输注)(n=12)
10mg QW(2h输注)(n=1)
C1D1
1.6mg QW(1h输注)(n=2)
3mg QW(1h输注)(n=2)
6mg QW(1h输注)(n=12)
8mg QW(1h输注)(n=14)
10mg QW(2h输注)(n=4)
12mg QW(1h输注)(n=2)
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
时间

图5

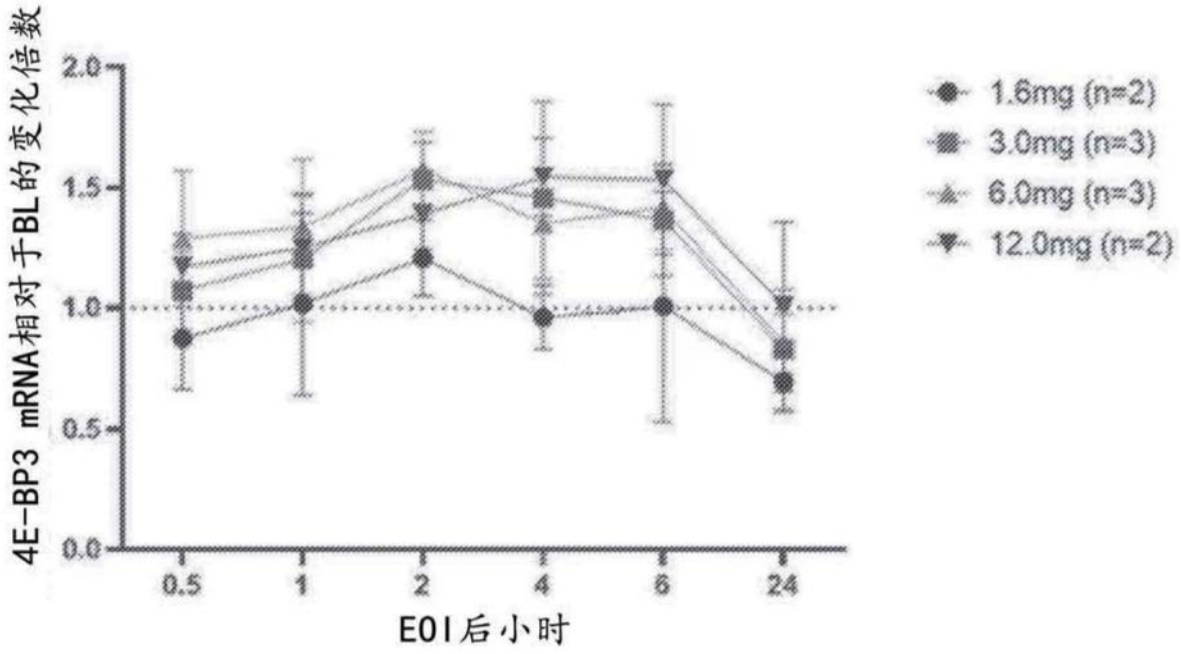

4E-BP3 mRNA相对于BL的变化倍数
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.5
1
2
4
6
24
EOI后小时
1.6mg (n=2)
3.0mg (n=3)
6.0mg (n=3)
12.0mg (n=2)

图6

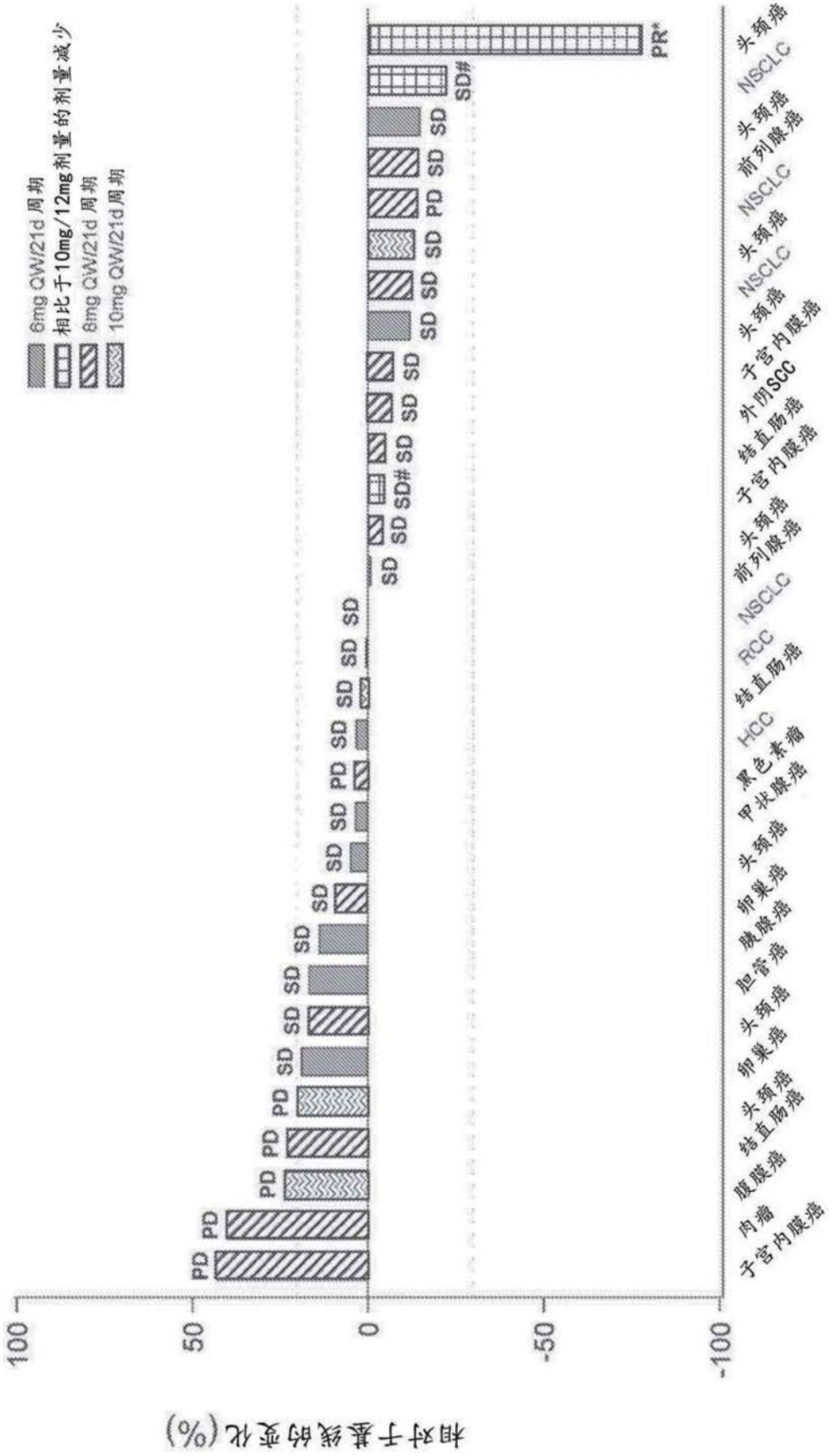

6mg QW/21d 周期
相比于10mg/12mg剂量的剂量减少
8mg QW/21d 周期
10mg QW/21d 周期
相对于基线的变化(%)
100
50
0
-50
-100
PR*
SD#
SD
PD
头颈癌
NSCLC
头颈癌
前列腺癌
NSCLC
头颈癌
NSCLC
头颈癌
子宫内膜癌
外阴SCC
结直肠癌
子宫内膜癌
头颈癌
前列腺癌
NSCLC
RCC
结直肠癌
HCC
黑色素瘤
甲状腺癌
头颈癌
卵巢癌
胰腺癌
胆管癌
头颈癌
卵巢癌
头颈癌
结直肠癌
膀胱癌
肉瘤
子宫内膜癌

图7

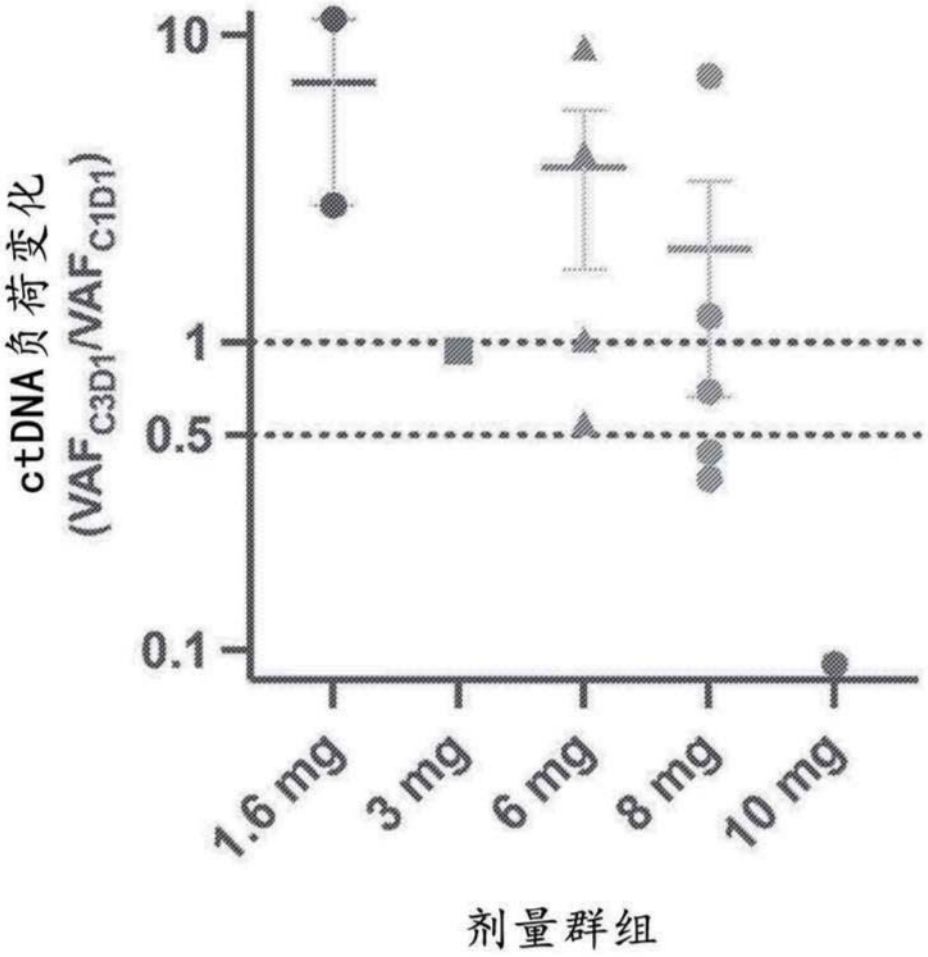

10
1
0.5
0.1
ctDNA 负荷变化
(VAF C3D1/VAF C1D1)
1.6 mg
3 mg
6 mg
8 mg
10 mg
剂量群组

图8

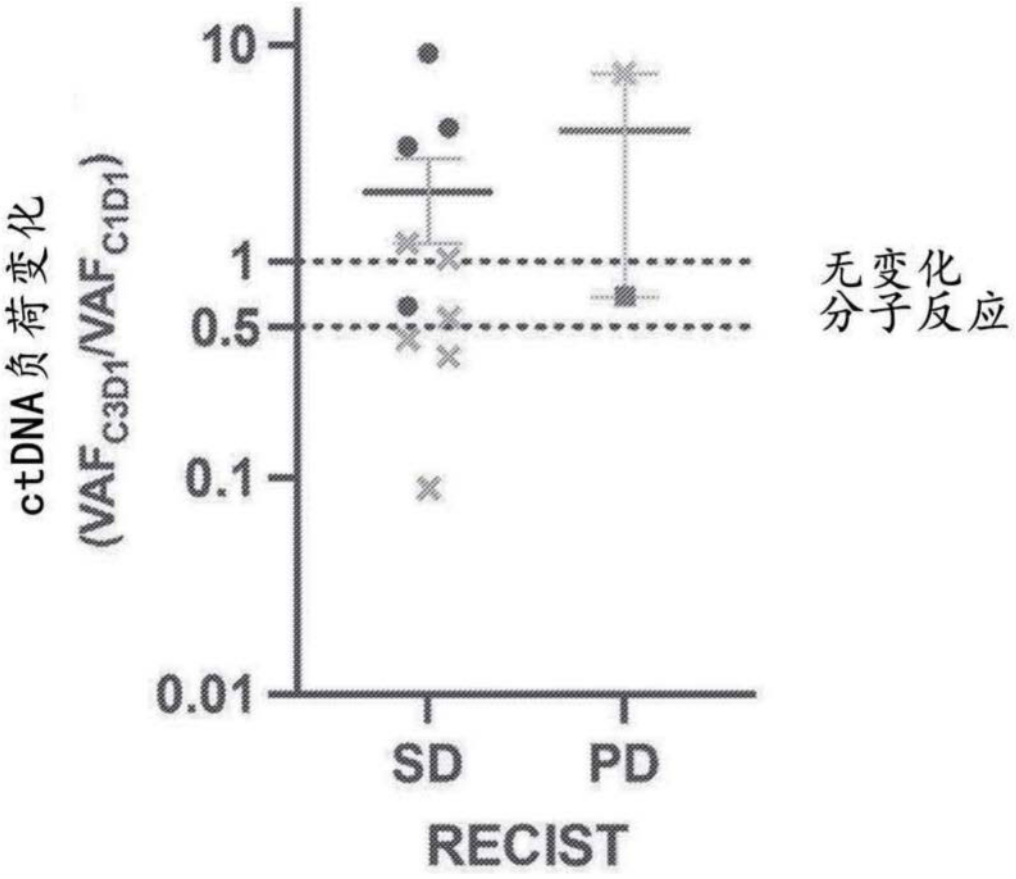

10
1
0.5
0.1
0.01
ctDNA负荷变化
(VAF C3D1/VAF C1D1)
无变化
分子反应
SD
PD
RECIST

图9

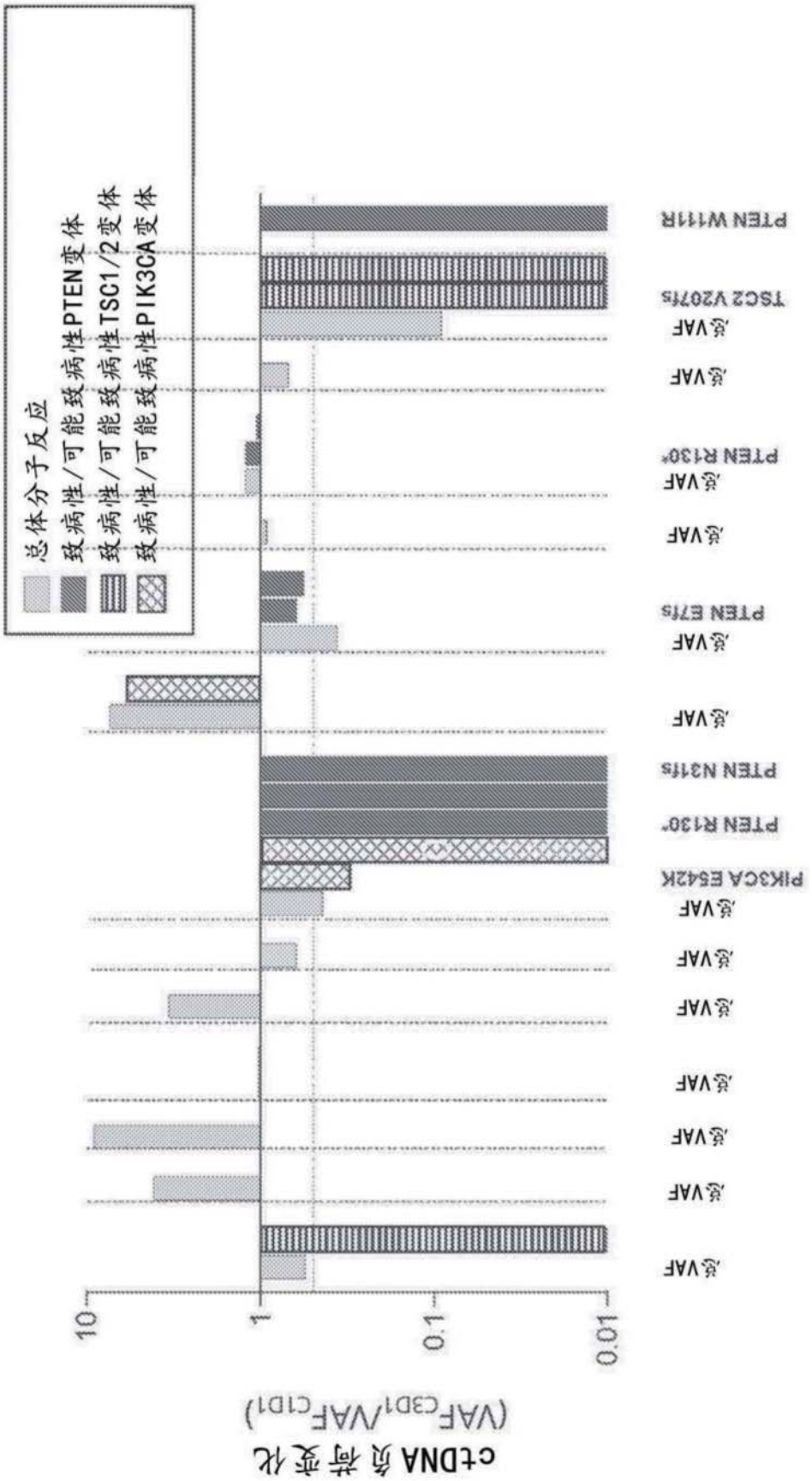

总体分子反应
致病性/可能致病性PTEN变体
致病性/可能致病性TSC1/2变体
致病性/可能致病性PIK3CA变体
PTEN W111R
TSC2 V207fs
PTEN R130*
PTEN E71fs
PTEN N31fs
PTEN R130*
PIK3CA E542K
10
1
0.1
0.01
ctDNA 负荷变化
(VAFC3D1/VAFC1D1)

图10