



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115989027 A

(43) 申请公布日 2023.04.18

(21) 申请号 202180049064.9

(22) 申请日 2021.07.06

(30) 优先权数据

20184962.7 2020.07.09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/068564 2021.07.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/008469 EN 2022.01.13

(71) 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 M·弗里斯-哈密姆 F·罗迪奇

C·吉米 C·舒尔特斯

O·博加特罗娃

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 黄登高 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/416 (2006.01)

权利要求书3页 说明书27页 附图6页

(54) 发明名称

甲硫氨酸氨肽酶2抑制剂和VEGFR/VEGF抑制剂的组合

(57) 摘要

本发明涉及(S)-3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺和VEGFR/VEGF抑制剂或其生理学上可接受的盐的组合,以及涉及这样的组合用于预防或治疗癌症的用途。

1. 化合物混合物,其包含以下化合物a)和b):

a) (S)-3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺或其生理学上可接受的盐;

b) VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和VEGF中的一种或多种的抑制剂或其生理学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物混合物,其中所述抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物混合物,其中所述抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物混合物,其中所述抑制剂是卡博替尼。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物混合物,其中化合物b)是卡博替尼(S)-苹果酸盐。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物混合物,其中所述抑制剂是阿昔替尼。

7. 药物组合物,其包含根据权利要求1-6中任一项所述的化合物混合物,并且任选地进一步包含一种或多种赋形剂和/或辅助剂。

8. 试剂盒,其包含分开包装的以下化合物a)和b):

a) (S)-3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺或其生理学上可接受的盐;

b) VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和VEGF中的一种或多种的抑制剂或其生理学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的试剂盒,其中所述抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。

10. 根据权利要求8或9所述的试剂盒,其中所述抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。

11. 根据权利要求8-10中任一项所述的试剂盒,其中所述抑制剂是卡博替尼。

12. 根据权利要求8-11中任一项所述的试剂盒,其中化合物b)是卡博替尼(S)-苹果酸盐。

13. 根据权利要求8-10中任一项所述的试剂盒,其中所述抑制剂是阿昔替尼。

14. 用于预防或治疗癌症的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):

a) (S)-3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺或其生理学上可接受的盐;

b) VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和VEGF中的一种或多种的抑制剂或其生理学上可接受的盐。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。

16. 根据权利要求14或15所述的方法,其中所述抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。

17. 根据权利要求14-16中任一项所述的方法,其中所述抑制剂是卡博替尼。

18. 根据权利要求14-17中任一项所述的方法,其中化合物b)是卡博替尼(S)-苹果酸盐。

19. 根据权利要求14-16中任一项所述的方法,其中所述抑制剂是阿昔替尼。

20. 根据权利要求14-19中任一项所述的方法,其中所述癌症是所述抑制剂是标准护理

治疗选项的癌症和/或易受抗血管生成治疗影响的癌症。

21. 根据权利要求14-20中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自肾细胞癌、结肠直肠癌、肺癌、头颈癌、胃癌、胃食管连接腺癌、胃肠道间质瘤、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、甲状腺癌、软组织肉瘤、慢性髓细胞样白血病和费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病。

22. 根据权利要求14-21中任一项所述的方法, 其中所述癌症是肾细胞癌。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述肾细胞癌是透明细胞肾细胞癌。

24. 根据权利要求14-23中任一项所述的方法, 其中同时给予化合物a) 和b)。

25. 根据权利要求14-23中任一项所述的方法, 其中顺序给予化合物a) 和b)。

26. 用于预防或治疗癌症的方法的化合物a) 和b), 其中所述方法包括给予受试者所述化合物a) 和b), 并且其中所述化合物a) 和b) 为:

a) (S) - 3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺或其生理学上可接受的盐;

b) VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和VEGF中的一种或多种的抑制剂或其生理学上可接受的盐。

27. 根据权利要求26所述应用的化合物a) 和b), 其中所述抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。

28. 根据权利要求26或27所述应用的化合物a) 和b), 其中所述抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。

29. 根据权利要求26-28中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中所述抑制剂是卡博替尼。

30. 根据权利要求26-29中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中化合物b) 是卡博替尼(S) - 苹果酸盐。

31. 根据权利要求26-28中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中所述抑制剂是阿昔替尼。

32. 根据权利要求26-31中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中所述癌症是所述抑制剂是标准护理治疗选项的癌症和/或易受抗血管生成治疗影响的癌症。

33. 根据权利要求26-32中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中所述癌症选自肾细胞癌、结肠直肠癌、肺癌、头颈癌、胃癌、胃食管连接腺癌、胃肠道间质瘤、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、甲状腺癌、软组织肉瘤、慢性髓细胞样白血病和费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病。

34. 根据权利要求26-33中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中所述癌症是肾细胞癌。

35. 根据权利要求34所述应用的化合物a) 和b), 其中所述肾细胞癌是透明细胞肾细胞癌。

36. 根据权利要求26-35中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中同时给予化合物a) 和b)。

37. 根据权利要求26-35中任一项所述应用的化合物a) 和b), 其中顺序给予化合物a) 和b)。

38. 用于预防或治疗癌症的方法的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物混合物或

根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述方法是根据权利要求14-25中任一项所述的方法。

39. 化合物a) 和b) 用于制造用于预防或治疗癌症的药物的用途,其中化合物a) 和b) 为:

a) (S) -3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺或其生理学上可接受的盐;

b) VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和VEGF中的一种或多种的抑制剂或其生理学上可接受的盐。

40. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物混合物或根据权利要求7所述的药物组合物用于制造用于预防或治疗癌症的药物的用途。

甲硫氨酸氨肽酶2抑制剂和VEGFR/VEGF抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及(S)-3-羟基-1-(1H-吡啶-5-基)-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸3,5-二氟-苄基酰胺(下文称为化合物A)和VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和VEGF中的一种或多种的抑制剂(下文称为VEGFR/VEGF抑制剂)或其生理学上可接受的盐的组合,以及这样的组合用于预防或治疗癌症的用途。

背景技术

[0002] 1990年,Judah Folkman实验室公开了名为烟曲霉素的天然化合物的抗血管生成活性,所述天然化合物在1951年从真菌烟曲霉菌中分离(Ingber等人,Nature 1990;348(6301):555-7)。Craig Crews的实验室在1997年将烟曲霉素及衍生物的分子靶鉴定为甲硫氨酸氨肽酶2(MetAP2)(Sin等人,Proc Natl Acad Sci USA1997;94:6099-103)。甲硫氨酸氨肽酶是在翻译过程期间或之后从蛋白质中去除氨基末端氨基酸甲硫氨酸的酶。甲硫氨酸从一些但不是所有细胞蛋白质(尤其是在第二位置携带小氨基酸的蛋白质)上切割。作为蛋白质成熟的一部分,假定切割与蛋白质稳定性(N-末端规则)和适当功能(蛋白质折叠、N-末端豆蔻酰化)相关。

[0003] 在人中可以发现三种MetAP(MetAP1、MetAP2和MAP1D)。MetAP2在所有人组织中广泛表达,尽管基于mRNA表达数据的表达水平存在差异。小鼠中MetAP2的完全敲除是胚胎致死的,在原肠胚形成阶段具有显著的阻断。血管内皮细胞区室中的组织限制性敲除是胚胎致死的,并在血管发育中显示显著的异常(Yeh等人,Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(27):10379-84。),指示MetAP2在发育期间是重要的,并且是血管系统形成所必需的。

[0004] 已显示使用不同类型抑制剂对MetAP2的药理学抑制阻断血管内皮细胞的增殖,这至少部分解释了抗血管生成作用机制(Wang等人,Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(6):1838-43.;Bernier等人,J Cell Biochem 2005;95(6):1191-203)。随后,已经证明对肿瘤细胞系的抗增殖活性,指示直接抗肿瘤作用的潜力(Wang等人,Cancer Res 2003;63(22):7861-9;Wang等人,Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(6):1838-43)。

[0005] 具有有效抗血管生成和抗增殖活性的烟曲霉素的发现促进开发MetAP2拮抗剂作为新型抗癌剂。MetAP2在不同类型癌症的发展中起重要作用。MetAP2抑制导致内皮细胞和肿瘤细胞亚组中细胞周期进展的延迟。从而,MetAP2抑制剂在体外和体内阻断新血管生成并在小鼠模型中在多种人源肿瘤类型中显示有效的抗肿瘤功效。

[0006] 在临床试验中,由于烟曲霉素的显著的神经毒性,烟曲霉素被证明不适合作为抗癌剂。化合物A是MetAP2的有效、可逆、非共价和口服可生物利用的抑制剂(还参见Heinrich等人,J Med Chem.2019;62(24):11119-11134.doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01070)。化合物A与烟曲霉素化学不相关,并且在毒理学研究中未显示神经毒性的迹象。已经发现化合物A抑制内皮细胞、鼠和人肿瘤细胞以及患者衍生的肿瘤的生长。在小鼠模型中,化合物A已经证明具有抗血管生成和抗肿瘤活性。已经显示,可以使用化合物A有效抑制MetAP2,如未加工的MetAP2底物、甲硫酰化的延伸因子1 α (Met-EF1 α)的积累所证明的。与不可逆的

MetAP2抑制剂相比,化合物A有希望改进安全性和耐受性特性,这对于长期给予是有益的。在W0 2013/149704 A1中公开了化合物A、其制备方法及其在治疗癌症中的用途(在W0 2013/149704 A1中化合物A称为“B8”);还参见W0 2012/048775 A1。另外,化合物A的不对称合成公开于Heinrich等人,J Med Chem. 2019;62 (24) :11119-11134.doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01070。

[0007] 本发明的目的是发现进一步提高化合物A的药物效用的方式。在此背景下,研究化合物A与VEGFR/VEGF抑制剂的组合。

[0008] 已知的VEGFR/VEGF抑制剂包括阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和抗VEGFR2抗体33C3。

[0009] 卡博替尼(S)-苹果酸盐是酪氨酸激酶抑制剂,最初获得食品和药物管理局(FDA)批准作为二线疗法用于对一线药剂发展抗性的转移肾细胞癌(mRCC)患者;卡博替尼(S)-苹果酸盐最近已被批准作为一线疗法。在其它激酶中,卡博替尼靶向VEGF受体(VEGFR)1-3。在mRCC中卡博替尼(S)-苹果酸盐的推荐剂量为60mg,每天一次,不随餐,直到患者不再经历临床益处或经历不可接受的毒性(参见例如2020年1月的商品卡博替尼(S)-苹果酸盐产品Cabometyx的标签,如在FDA网站:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208692s0071b1.pdf上公布的)。卡博替尼是可商购获得的,例如以卡博替尼的(S)-苹果酸盐(即,卡博替尼(S)-苹果酸盐)的形式。

[0010] 阿昔替尼是另一种酪氨酸激酶抑制剂。关于阿昔替尼的信息可以在例如2020年6月的商业阿昔替尼产品INLYTA的标签中找到,如在FDA网站(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202324s0111b1.pdf)上公布的:已经显示,在治疗血浆浓度下,阿昔替尼抑制受体酪氨酸激酶,包括VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3。在体外和小鼠模型中,通过阿昔替尼抑制VEGF介导的内皮细胞增殖和存活。在肿瘤异种移植小鼠模型中,显示阿昔替尼抑制肿瘤生长和VEGFR-2的磷酸化。阿昔替尼已被批准例如作为单一药剂用于一种先前的全身疗法失败后的晚期肾细胞癌(RCC)的治疗。与阿维鲁单抗组合,阿昔替尼指示用于一线治疗患有晚期肾细胞癌(RCC)的患者。与派姆单抗组合,阿昔替尼指示用于一线治疗患有晚期肾细胞癌的患者。阿昔替尼是可商购获得的,例如以游离碱的形式。

[0011] 在晚期RCC的一线治疗中,阿昔替尼的推荐剂量为每天两次(间隔12小时)口服5mg,随餐或不随餐,与每2周经60分钟作为静脉内输注给予的800mg阿维鲁单抗组合,直至疾病进展或不可接受的毒性。当阿昔替尼与阿维鲁单抗组合使用时,可以以两周或更长的间隔考虑将阿昔替尼的剂量递增超过初始5mg剂量。阿昔替尼的推荐剂量是每天两次(间隔12小时)口服5mg,随餐或不随餐,与每3周200mg或每6周400mg经30分钟作为静脉内输注给予的派姆单抗组合,直至疾病进展或不可接受的毒性。当阿昔替尼与派姆单抗组合使用时,可以以六周或更长的间隔考虑将阿昔替尼的剂量递增超过初始5mg剂量。

[0012] 在晚期RCC的二线治疗中,当阿昔替尼用作单一药剂时,推荐的起始口服剂量为5mg,每天两次。在此背景下,阿昔替尼剂量以约12小时间隔给予,随餐或不随餐。

[0013] 促血管生成信号传导分子VEGF及其受体VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3在肿瘤发育中起关键作用。这些受体涉及病理学血管生成、肿瘤生长和癌症进展。血管生成的诱导已日益被

认识到是肿瘤进展中的关键步骤,并且是癌生长的标志之一。例如,血管生成是肾细胞癌(RCC)中癌症发育和进展的重要因素。RCC代表一组由肾脏引起的异质癌症。RCC最常见的组织学变体是透明细胞RCC,其包含约70%的RCC并具有最高的转移潜力。透明细胞RCC的特征在于Von-Hippel Lindau(VHL)肿瘤抑制剂基因的失活,其导致低氧诱导因子- α (HIF α)的过度活跃。这导致血管生成因子(例如VEGF)和血小板衍生的生长因子的产生。这些因子的活性与RCC的肿瘤发生、生长和转移潜力有关。

[0014] 转移RCC(mRCC)的医学治疗已经从非特异性免疫方法显著扩展到针对VEGFR和哺乳动物雷帕霉素靶(mTOR)的靶向疗法。今天,补救方法已经发展到包括靶向程序性死亡-1(PD-1)和程序性死亡-配体1(PD-L1)的免疫检查点阻滞(ICB)(Salgia等人,Curr Treat Options Oncol 2019;20(5):41)。单独的VEGFR TKI、ICB或与ICB组合的VEGFR TKI是mRCC的一线治疗选项。卡博替尼、纳武单抗(nivolumab)和阿昔替尼是随后的疗法选项。因此,酪氨酸激酶抑制剂卡博替尼和阿昔替尼是用于治疗RCC的护理标准(SoC)药剂。

[0015] 仍然需要癌症(包括RCC)的新治疗选项。本发明解决了这个和本领域中的其它需要。

发明内容

[0016] 令人惊讶地,本专利申请的发明人已经发现,在RCC患者衍生的异种移植物(PDX)的治疗中,相对于单一疗法,当与卡博替尼或阿昔替尼组合时,化合物A实现显著的组合益处。本发明人的发现表明,化合物A与VEGFR/VEGF抑制剂(例如阿昔替尼或卡博替尼)组合可以用于成功地治疗癌症,包括RCC。

[0017] 本发明涉及化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(例如卡博替尼或阿昔替尼)或其生理学上可接受的盐的组合,以及这样的组合用于预防或治疗癌症(包括RCC)的用途。本发明涉及在权利要求中描述的实施方案。

[0018] 如上文概述和下文进一步描述的,根据本发明的组合及其用途在癌症疗法(包括RCC的疗法)中产生令人惊奇的显著的组合益处。这在下面的实施例中进一步显示。

附图说明

[0019] 图1:用媒介物或化合物A和/或卡博替尼治疗:携带RCC患者衍生的异种移植物(PDX)的小鼠的无进展存活,表示为Kaplan-Meier曲线。达到173%相对肿瘤体积(RTV)所需的天数(如果未达到终点,则检查最新的评价)。CompA,化合物A。

[0020] 图2:用媒介物或化合物A和/或卡博替尼治疗:携带RCC患者衍生的异种移植物(PDX)的小鼠的总存活,表示为Kaplan-Meier曲线。达到1000%RTV所需的天数(如果未达到终点,则检查最新的评价)。CompA,化合物A。

[0021] 图3:用媒介物或化合物A和/或卡博替尼治疗:携带RCC患者衍生的异种移植物(PDX)的小鼠的体重变化;每个治疗组显示一个示例性PDX模型。

[0022] 图4:用媒介物或化合物A和/或阿昔替尼治疗:携带RCC患者衍生的异种移植物(PDX)的小鼠的无进展存活,表示为Kaplan-Meier曲线。达到173%RTV所需的天数(如果未达到终点,则检查最新的评价)。CompA,化合物A。

[0023] 图5:用媒介物或化合物A和/或阿昔替尼治疗:携带RCC患者衍生的异种移植物

(PDX) 的小鼠的总存活, 表示为Kaplan-Meier曲线。达到1000%RTV所需的天数(如果未达到终点, 则检查最新的评价)。CompA, 化合物A。

[0024] 图6: 用媒介物或化合物A和/或阿昔替尼治疗: 携带RCC患者衍生的异种移植物(PDX) 的小鼠的体重变化; 每个治疗组显示一个示例性PDX模型。

具体实施方式

[0025] 本发明涉及化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂或其生理学上可接受的盐的组合, 以及这样的组合用于预防或治疗癌症的用途, 如上下文所述。

[0026] 本发明涉及化合物混合物, 其包含以下化合物a) 和b) :

- a) 化合物A或其生理学上可接受的盐;
- b) VEGFR/VEGF抑制剂或其生理学上可接受的盐。

[0027] 在本发明的一些实施方案中, VEGFR/VEGF抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。在本发明的一些实施方案中, VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。在一些具体实施方案中, VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼, 例如, 卡博替尼(S) - 苹果酸盐。在其它具体实施方案中, VEGFR/VEGF抑制剂是阿昔替尼。

[0028] 卡博替尼也称为N- {4- [(6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) 氧基] 苯基} -N' - (4-氟苯基) 环丙烷-1, 1-二甲酰胺。卡博替尼(S) - 苹果酸盐也称为N- {4- [(6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) 氧基] 苯基} -N' - (4-氟苯基) 环丙烷-1, 1-二甲酰胺, (2S) - 羟基丁烷-二酸盐。

[0029] 阿昔替尼也称为N-甲基-2- ({3- [(1E) -2- (吡啶-2-基) 乙烯基] -1H-吡唑-6-基} 硫烷基) 苯甲酰胺。

[0030] 在一些实施方案中, 本发明因此涉及化合物混合物, 其包含以下化合物a) 和b) :

- a) 化合物A或其生理学上可接受的盐;
- b) 卡博替尼或阿昔替尼或其生理学上可接受的盐。

[0031] 在一些实施方案中, 本发明涉及化合物混合物, 其包含以下化合物a) 和b) :

- a) 化合物A或其生理学上可接受的盐;
- b) 卡博替尼或其生理学上可接受的盐。

[0032] 在一些实施方案中, 本发明涉及化合物混合物, 其包含以下化合物a) 和b) :

- a) 化合物A或其生理学上可接受的盐;
- b) 卡博替尼(S) - 苹果酸盐。

[0033] 在一些实施方案中, 本发明涉及化合物混合物, 其包含以下化合物a) 和b) :

- a) 化合物A或其生理学上可接受的盐;
- b) 阿昔替尼或其生理学上可接受的盐。

[0034] 此外, 本发明涉及药物组合物, 其包含活性药物成分(API) 化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂或其各自的生理学上可接受的盐的化合物混合物, 并且任选地进一步包含一种或多种赋形剂和/或辅助剂。在本发明的一些实施方案中, 药物组合物包含的VEGFR/VEGF抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他

尼和33C3。在本发明的一些实施方案中,VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。在一些具体实施方案中,VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼,例如,卡博替尼(S)-苹果酸盐。在其它具体实施方案中,VEGFR/VEGF抑制剂是阿昔替尼。

[0035] 本发明涉及药物组合物,其包含根据本发明的化合物混合物中的任一种,并且任选地进一步包含一种或多种赋形剂和/或辅助剂。

[0036] 对于一些化合物,合适的酸加成盐是所有生理学上或药理学上可接受的酸的无机或有机盐,例如卤化物(特别是盐酸盐或氢溴酸盐)、乳酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、乙酸盐、磷酸盐、甲基磺酸盐、苯甲酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0037] 化合物A的优选的形式是其游离碱。化合物A的盐形式包括其钠、钾、钙或镁盐。

[0038] 根据本发明的药物组合物包含两种API的混合物,例如比率为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000。

[0039] 药物组合物可以此外包含至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂和/或辅助剂。因此,本发明还涉及包含根据本发明的所述API混合物和所述赋形剂和/或辅助剂的药物组合物。

[0040] 本发明还涉及套装(也称为试剂盒),其包含分开包装的以下化合物a)和b):

- a) 化合物A或其生理学上可接受的盐;
- b) VEGFR/VEGF抑制剂或其生理学上可接受的盐。

[0041] 例如,本发明涉及套装(也称为试剂盒),其包含分开包装的以下组分:

- a) 包含化合物A或其生理学上可接受的盐的药物组合物,
- b) 包含VEGFR/VEGF抑制剂或其生理学上可接受的盐的药物组合物,并且任选地
- c) 包含第三癌症治疗剂的药物组合物。

[0042] 在本发明的一些实施方案中,套装(试剂盒)中的VEGFR/VEGF抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。在本发明的一些实施方案中,VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。在一些具体实施方案中,VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼,例如,卡博替尼(S)-苹果酸盐。在其它具体实施方案中,VEGFR/VEGF抑制剂是阿昔替尼。

[0043] 套装包含合适的容器,例如盒子、单个瓶子、袋子或安瓿。套装可以例如包含单独的安瓿,每个安瓿含有包含有效量的化合物A和/或其药学上可接受的盐的药物组合物,包含有效量的VEGFR/VEGF抑制剂(例如,卡博替尼或阿昔替尼)和/或其药学上可接受的盐的药物组合物,并且任选地包含有效量的溶解或冻干形式的第三癌症治疗剂的药物组合物。

[0044] 根据本发明,可以作为“第三癌症治疗剂”与化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(例如,卡博替尼或阿昔替尼)组合的癌症治疗剂可以包括一种或多种(但优选一种)以下药剂:

- 烷化剂,例如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、英丙舒凡甲苯磺酸盐、洛莫司汀、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、塞替派、曲奥舒凡、氮芥(mechlorethamine)、卡波醌、阿帕齐醌、福莫司汀、葡磷酰胺、帕罗磷胺、哌泊溴烷、曲磷胺、乌拉莫司汀;

- 铂化合物,例如卡铂、顺铂、依他铂、米铂水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂、

沙铂；

-DNA改变剂，例如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、丙卡巴肼、曲贝替定、氯法拉滨、安吡啶、brostallicin、pixantrone、拉罗莫司汀(laromustine)；

-拓扑异构酶抑制剂，例如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、替尼泊苷、托泊替康、氨茶非特、贝洛替康、依利醋铵、伏立洛新；

-微管调节剂，例如卡巴他赛、多西他赛、艾日布林、伊沙匹隆、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁、福斯布坦、特斯塔赛；

-抗代谢物，例如天冬酰胺酶、阿扎胞苷、左亚叶酸钙、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、疏嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、普拉曲沙、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟、去氧氟尿苷、elacytarabine、雷替曲塞、沙西他滨、替加氟、曲美曲沙；

-抗癌抗生素，例如博来霉素、放线菌素D、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链佐星、戊柔比星、净司他汀、佐柔比星、道诺霉素、普卡霉素、阿柔比星、培洛霉素、吡柔比星；

-激素/拮抗剂，例如阿巴瑞克、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡普睾酮、氯烯雌醚、地加瑞克、地塞米松、雌二醇、氟可龙、氟甲睾酮、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞林、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、泼尼松龙、雷洛昔芬、他莫昔芬、促甲状腺素 α 、托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚、阿考必苯、达那唑、地洛瑞林、环硫雄醇、奥托瑞、恩杂鲁胺；

-芳香酶抑制剂，例如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、来曲唑、睾内酯、福美坦；

-小分子激酶抑制剂，例如克唑替尼、达沙替尼、埃罗替尼厄洛替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、瑞格拉非尼、鲁索利替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、维莫非尼、博舒替尼、吉非替尼、阿法替尼、阿立替尼、达拉菲尼、达克替尼、地那西尼、多韦替尼、恩杂吡啶、尼达尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、林西替尼、马赛替尼、米喹妥林、莫特塞尼、来那替尼、奥尼替尼、哌立福辛、帕纳替尼、拉多替尼、rigosertib、替吡法尼、tivantinib、tivozanib、曲美替尼、比沙替尼、丙氨酸布立尼布、西地尼布、阿帕替尼、卡非佐米、依鲁替尼、埃克替尼；

-光敏剂，例如甲氧沙林、卟吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬；

-细胞因子，例如阿地白介素、干扰素 α 、干扰素 α 2a、干扰素 α 2b、他索纳明、替西白介素、奥普瑞白介素；

-药物缀合物，例如地尼白介素、替伊莫单抗、碘苄胍I123、泼尼莫司汀、曲妥珠单抗艾美辛、雌莫司汀、吉妥单抗奥佐米星、阿柏西普、辛德克尼单抗贝索托、艾杜托肽、inotuzumab ozogamicin、naptumomab estafenatox、奥托珠单抗、锝(99mTc)阿西莫单抗、vintafolide；

-疫苗，例如sipuleucel、vitespen、emepepimut-S、oncoVAX、rindopepimut、troVax、stimuvax；

-各种试剂，例如阿利维A酸、贝沙罗汀、硼替佐米、依维莫司、伊班膦酸、咪喹莫特、来那度胺、香菇多糖、甲酪氨酸、米伐他丁、帕米膦酸、培门冬酶、喷司他丁、sipuleucel、西

佐喃、他米巴罗汀、替西罗莫司、沙利度胺、维甲酸、维莫德尼、唑来膦酸、沙利度胺、伏立诺他、塞来考昔、西仑吉肽、恩替诺特、依他硝唑、ganetespib、idronoxil、iniparib、伊沙佐米、氯尼达明、尼莫拉唑、帕比司他、peretinoin、plitidepsin、泊马度胺、丙考达唑、地磷莫司、他喹莫德、telotristat、胸腺法新、替拉扎明、tosedostat、trabedersen、乌苯美司、伐司朴达、gendicine、溶链菌制剂、reolysin、retaspimycin hydrochloride、trebananib、维鲁利素。

[0045] 根据本发明的化合物和化合物混合物可以适于经由任何期望的合适的方法给予，例如通过口服（包括含服或舌下）、直肠、鼻、局部（包括含服、舌下或经皮）、阴道或肠胃外（包括皮下、肌内、静脉内或皮内）方法。这样的药物组合物（也称为药物制剂）可以使用药物领域已知的所有方法制备，例如，通过将一种或多种活性成分与一种或多种赋形剂和/或一种或多种辅助剂组合。

[0046] 适于口服给予的化合物和化合物混合物可以作为单独的单位给予，例如，胶囊或片剂；粉末或颗粒；在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液；可食用泡沫或泡沫食品；或水包油液体乳液或油包水液体乳液。

[0047] 因此，例如，在片剂或胶囊形式口服给予的情况下，化合物或化合物混合物可以与口服、无毒且药学上可接受的惰性赋形剂（例如，乙醇、甘油、水等）组合。通过将化合物粉碎成合适的细小尺寸并将其与以类似方式粉碎的药物赋形剂混合来制备粉末，所述赋形剂例如可食用碳水化合物，例如淀粉或甘露醇。同样可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0048] 通过制备如上所述的粉末混合物并用其填充成型的明胶壳可以生产胶囊。在填充操作之前可以将助流剂和润滑剂（例如，固体形式的高度分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或聚乙二醇）加入到粉末混合物中。同样可以加入崩解剂或增溶剂（例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠），以在已经服用胶囊后改进化合物或化合物混合物的利用度。

[0049] 此外，如果期望或必要，同样可以将合适的粘结剂、润滑剂和崩解剂以及染料并入混合物中。合适的粘结剂包括淀粉、明胶、天然糖（例如葡萄糖或 β -乳糖）、由玉米制成的甜味剂、天然和合成橡胶（例如阿拉伯胶、黄蓍胶）或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如通过制备粉末混合物，将混合物制粒或干压，加入润滑剂和崩解剂，并将整个混合物压成片剂来配制片剂。通过将以合适方式粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或碱，以及任选地与粘结剂（例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮）、溶解延缓剂（例如石蜡）、吸收促进剂（例如季盐）和/或吸收剂（例如膨润土、高岭土或磷酸二钙）混合来制备粉末混合物。粉末混合物可以通过用粘结剂（例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆（acacia mucilage）或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并将其压过筛而造粒。作为造粒的替代方法，粉末混合物可以运行通过压片机，得到形状不均匀的团块，将其破碎以形成颗粒。可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒，以防止粘附于片剂铸模。然后将润滑的混合物压成片剂。根据本发明的化合物和化合物混合物也可以与自由流动的惰性赋形剂组合，并然后直接压成片剂，而不进行造粒或干压步骤。可以存在由虫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡的光泽层组成的透明或不透明的保护层。可以将染料加入到这些包衣中以能够区分不同的剂量单位。

[0050] 口服液体（例如溶液、糖浆和酏剂）可以以剂量单位的形式制备，使得给定的量包

含预定量的化合物。可以通过将化合物和化合物混合物溶解于具有合适的调味剂的水性溶液中来制备糖浆,而使用无毒的含醇媒介物来制备酞剂。可以通过将化合物分散在无毒媒介物中来配制悬浮液。同样可以加入增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙山梨醇醚)、防腐剂、调味剂添加剂(例如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人造甜味剂等)。

[0051] 如果期望,可以将用于口服给予的剂量单位制剂包封在微胶囊中。还可以以延长或延迟释放的方式制备制剂,例如通过将颗粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡等中。

[0052] 根据本发明的化合物和化合物混合物及其盐还可以以脂质体递送系统的形式给予,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由各种磷脂形成,例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。

[0053] 根据本发明的化合物和化合物混合物也可以使用单克隆抗体作为偶联化合物分子的单独载体来递送。化合物和化合物混合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这样的聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或聚环氧乙烷聚赖氨酸,其被棕榈酰基取代。此外,化合物可以与一类适于实现药物的受控释放的可生物降解的聚合物偶联,例如聚乳酸、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0054] 适于经皮给予的化合物和化合物混合物可以作为独立的膏药给予,以延长并紧密接触接受者的表皮。因此,例如,活性成分可以通过离子电渗疗法从膏药中递送,如在 *Pharmaceutical Research*, 3(6):318, 1986 中一般性描述的。

[0055] 适于局部给予的化合物和化合物混合物可以配制成软膏、霜剂、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油。

[0056] 对于眼睛或其它外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,制剂优选作为局部软膏或霜剂施用。在配制为软膏的情况下,化合物或化合物混合物可以与石蜡或水混溶性霜剂基料一起使用。或者,可以将化合物或化合物混合物配制成具有水包油霜剂基料或油包水基料的霜剂。

[0057] 适于局部施用于眼睛的化合物和化合物混合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于合适的载体(特别是水性溶剂)中。

[0058] 适于在口腔中局部施用的化合物和化合物混合物包括锭剂、软锭剂和漱口水。

[0059] 适于直肠给予的化合物和化合物混合物可以以栓剂或灌肠剂的形式给予。

[0060] 适于鼻给予的化合物和化合物混合物(其中载体物质是固体)包含粒度例如在 20-500 微米范围内的粗粉末,其以鼻吸的方式给予,即经由鼻道从靠近鼻子的含有粉末的容器中快速吸入。作为鼻喷雾剂或滴鼻剂与作为载体物质的液体一起给予的合适的制剂包括活性成分的水或油溶液。

[0061] 适于通过吸入给予的化合物和化合物混合物包括细颗粒的粉剂或雾剂,其可以通过各种类型的具有雾化器、喷雾器或吹入器的加压分配器产生。

[0062] 适于阴道给予的化合物和化合物混合物可以作为阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂制剂给予。

[0063] 适于胃肠外给予的化合物和化合物混合物包括水性和非水性无菌注射液,其包含

抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和溶质,通过其使制剂与待治疗的接受者的血液等渗;和水性和非水性无菌悬浮液,其可以包含悬浮介质和增稠剂。制剂可以在单剂量或多剂量容器中给予,例如密封的安瓿和小瓶,并以冷冻干燥(冻干)状态储存,使得仅需要在使用前立即加入无菌载体液体,例如用于注射目的的水。根据处方制备的注射液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0064] 不用说,除了上述特别提及的成分之外,根据本发明的化合物混合物和药物组合物还可以包含本领域关于特定类型的药物制剂通常的其它药剂;因此,例如,适于口服给予的化合物或化合物混合物可以包含调味剂。

[0065] 根据本发明的药物制剂可以用作人和兽医医学中的药物。合适的赋形剂是有机或无机物质,其适于肠内(例如口服)、胃肠外或局部给予并且不与本发明的化合物反应,例如水、植物油、苧醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物(例如乳糖或淀粉)、硬脂酸镁、滑石或凡士林。特别地,适于肠内给予的是片剂、包衣片剂、胶囊、糖浆、汁液、滴剂或栓剂,适于肠胃外给予的是溶液,优选油基或水性溶液,此外还有悬浮液、乳液或移植物,而适于局部施用的是软膏、霜剂或粉末。也可以将化合物和化合物混合物冻干,并且所得冻干物用于例如制备注射制剂。

[0066] 指示的制剂可以被灭菌和/或包含辅助剂,例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲物质、染料、调味剂和/或芳香物质。如果期望,它们还可以包含一种或多种进一步的活性成分,例如一种或多种维生素。

[0067] 在本发明的一些实施方案中,将化合物A配制成1mg、5mg或30mg硬明胶胶囊用于口服给予;在这些实施方案的一些中,不使用其它赋形剂。例如,在本发明的一些实施方案中,套装(试剂盒)包含这样的硬明胶胶囊作为包含化合物A的药物组合物。在本发明的其它实施方案中,将化合物A配制成用于口服给予的片剂。

[0068] 在本发明的一些实施方案中,使用商品卡博替尼药物产品(即,卡博替尼(S)-苹果酸盐)片剂制剂(Cabometyx;Exelix, Inc.);该片剂制剂以三种强度(20、40和60mg)销售。

[0069] 在本发明的一些实施方案中,使用商品阿昔替尼药物产品片剂制剂(Inlyta;Pfizer);该片剂制剂以两种强度(1和5mg)销售。

[0070] 本发明还涉及用于预防和/或治疗癌症的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b) VEGFR/VEGF抑制剂或其生理学上可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,在所述方法中给予的VEGFR/VEGF抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。在本发明的一些实施方案中,在所述方法中给予的VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。在本发明的一些具体实施方案中,在所述方法中给予的VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼,例如,卡博替尼(S)-苹果酸盐。在本发明的其它具体实施方案中,在所述方法中给予的VEGFR/VEGF抑制剂是阿昔替尼。

[0071] 在根据本发明的方法中,癌症可以是例如VEGFR/VEGF抑制剂是标准护理治疗选项的癌症(例如,卡博替尼或阿昔替尼是标准护理治疗选项的癌症)和/或易受抗血管生成治疗(基于高血管化)影响的癌症。在一些实施方案中,癌症选自肾细胞癌(RCC)、结肠直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、胃癌(gastric cancer)(例如,胃癌(gastric

carcinoma))、胃食管连接(GEJ)腺癌、胃肠道间质瘤、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、甲状腺癌、软组织肉瘤、慢性髓细胞样白血病(CML)和费城染色体阳性(Ph+)急性成淋巴细胞白血病(ALL)。在一些实施方案中,癌症是RCC。在一些具体实施方案中,癌症是透明细胞RCC。

[0072] 在一些实施方案中,本发明因此涉及用于预防和/或治疗癌症的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b)卡博替尼或其生理学上可接受的盐。

[0073] 在一些实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗RCC(例如,透明细胞RCC)的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b)卡博替尼或其生理学上可接受的盐。

[0074] 在一些实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗癌症的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b)卡博替尼(S)-苹果酸盐。

[0075] 在一些实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗RCC(例如,透明细胞RCC)的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b)卡博替尼(S)-苹果酸盐。

[0076] 在一些实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗癌症的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b)阿昔替尼或其生理学上可接受的盐。

[0077] 在一些实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗RCC(例如,透明细胞RCC)的方法,所述方法包括给予受试者以下化合物a)和b):a)化合物A或其生理学上可接受的盐;b)阿昔替尼或其生理学上可接受的盐。

[0078] 在根据本发明的方法中,化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(例如,卡博替尼或阿昔替尼)或其生理学上可接受的盐可以经由任何期望的合适途径给予,例如通过口服(包括含服或舌下)、直肠、鼻、局部(包括含服、舌下或经皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)给予。

[0079] 在根据本发明的方法中,化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(例如,卡博替尼或阿昔替尼)或其生理学上可接受的盐可以同时或顺序给予。当同时给予时,化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(或其生理学上可接受的盐)可以作为化合物混合物在一种药物组合物中或作为单独的药物组合物给予。

[0080] 在一个实施方案中,根据本发明的用于预防或治疗癌症的方法包括顺序给予化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(例如,卡博替尼或阿昔替尼)或其生理学上可接受的盐。

[0081] 在本发明的方法的一些实施方案中,以60mg卡博替尼(例如,卡博替尼(S)-苹果酸盐)和20mg或35mg化合物A的剂量每天一次(即,QD)给予化合物A和卡博替尼。在一些实施方案中,每天给予化合物A和卡博替尼是口服给予。在一些实施方案中,每天给予化合物A和卡博替尼在21天周期中进行。

[0082] 在本发明的方法的其它实施方案中,以每天两次(优选12小时间隔)服用5mg阿昔替尼和每天一次服用20mg或35mg化合物A的剂量给予化合物A和阿昔替尼。在一些实施方案中,分别每天和每天两次给予化合物A和阿昔替尼是口服给予。在一些实施方案中,分别每

天和每天两次给予化合物A和阿昔替尼在21天周期中进行。

[0083] 在本发明的实施方案中,给予化合物的受试者可以是任何哺乳动物;在优选的实施方案中,受试者是人受试者。

[0084] 本发明还涉及用于根据本发明预防或治疗癌症的方法的化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂(或其生理学上可接受的盐)。在本发明的一些实施方案中,用于这样的应用的VEGFR/VEGF抑制剂选自阿柏西普、阿帕替尼、阿昔替尼、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布、卡博替尼、西地尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和33C3。在本发明的一些实施方案中,用于这样的应用的VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼或阿昔替尼。在一些具体实施方案中,用于这样的应用的VEGFR/VEGF抑制剂是卡博替尼,例如,卡博替尼(S)-苹果酸盐。在其它具体实施方案中,用于这样的应用的VEGFR/VEGF抑制剂是阿昔替尼。

[0085] 本发明还涉及用于根据本发明预防或治疗癌症的方法的根据本发明的化合物混合物或药物组合物。

[0086] 此外,本发明涉及所述化合物混合物或药物组合物用于制备用于预防或治疗癌症的药物的用途。

[0087] 表述“有效量”表示在组织、系统、动物或人中引起例如研究人员或医师所寻求或期望的生物学或医学反应的药物或活性药物成分的量。

[0088] 此外,表述“治疗有效量”表示与未接受该量的相应的受试者相比具有以下结果的量:改进的治疗、治愈、预防或消除疾病、综合征、病况、不适或病症,或预防副作用或还有减少疾病、病况或病症的进展。术语“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

[0089] 本发明的化合物或化合物混合物的治疗有效量取决于许多因素,包括例如接受者的年龄和体重、需要治疗的确切病况及其严重程度、制剂的性质和给予方法,并且最终由治疗医生或兽医确定。例如,用于治疗根据本发明的疾病的API的有效量可以在每天0.1-100mg/kg接受者(哺乳动物)的体重的范围内,例如在每天1-10mg/kg体重的范围内。因此,对于体重为70kg的成年哺乳动物,每天的实际量可以在7-7000mg的范围内,例如在70-700mg之间,其中该量可以作为每天的单独剂量或更通常地以每天的一系列部分剂量(例如,两个、三个、四个、五个或六个)给予,使得总的日剂量相同。盐或其生理学上功能衍生物的有效量可以确定为根据本发明的化合物和化合物混合物本身的有效量的分数。

实施例

[0090] 以下实施例A1-A8涉及药物组合物:

实施例A1:注射小瓶

使用2N盐酸将100g根据本发明的化合物或化合物混合物和5g磷酸氢二钠在3升双蒸水中的溶液调节至pH 6.5,无菌过滤,转移到注射小瓶中,冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有5mg活性成分。

实施例A2:栓剂

将20g根据本发明的化合物或化合物混合物与100g大豆卵磷脂和1400g可可脂一起熔化,倒入模具中并使其冷却。每个栓剂含有20mg活性成分。

[0092] 实施例A3:溶液由1g根据本发明的化合物或化合物混合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1g苯扎氯铵在940ml双蒸水中制备溶液。将pH调节至6.8,并将溶

液补充至1升,并通过照射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

[0093] 实施例A4:软膏

在无菌条件下将500mg根据本发明的化合物或化合物混合物与99.5g凡士林混合。

[0094] 实施例A5:片剂

将1kg根据本发明的化合物或化合物混合物(例如,化合物A)、4kg乳糖、1.2kg马铃薯淀粉、0.2kg滑石和0.1kg硬脂酸镁以常规方式压成片剂,其方式使得每个片剂含有10mg活性成分。

[0095] 实施例A6:包衣片剂

类似于实施例A5压制片剂,并随后用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄耆胶和染料的包衣以常规方式包衣。

[0096] 实施例A7:胶囊

将2kg根据本发明的化合物或化合物混合物(例如,化合物A)以常规方式引入硬明胶胶囊中,其方式使得每个胶囊含有20mg活性成分。或者,例如,将化合物A以常规方式引入硬明胶胶囊中,其方式使得每个胶囊含有1mg、5mg或30mg活性成分。

[0097] 实施例A8:安瓿

将1kg根据本发明的化合物或化合物混合物在60升双蒸水中的溶液转移到安瓿中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10mg活性成分。

[0098] 以下实施例B1和B2涉及使用化合物A和VEGFR/VEGF抑制剂的组合研究。本专利申请的发明人已发现,当与卡博替尼或阿昔替尼组合用于治疗癌症时化合物A实现显著的组合益处,如下文更详细报告的:

实施例B1:化合物A与阿昔替尼或卡博替尼组合在RCC患者衍生的肿瘤模型(PDX)中的体内功效

1. 总结

本实施例表征化合物A与阿昔替尼或卡博替尼(用于RCC的SoC)组合在16个RCC患者衍生的肿瘤异种移植物模型(PDX)中的抗肿瘤活性。虽然化合物A、阿昔替尼和卡博替尼治疗的肿瘤在单一疗法治疗下进展,但两种药剂的组合(即,化合物A与阿昔替尼的组合或化合物A与卡博替尼的组合)显示显著的组合益处,导致与单一疗法相比无进展存活以及总存活增加。治疗耐受良好。

[0099] 2. 缩写列表

aai	注射用水
AC	换气
BID	每周两次
BW	体重
BWL	体重减轻
CMC	羧甲基纤维素
D5W	5%葡萄糖水溶液
EDTA	乙二胺四乙酸
ELN	电子实验室笔记本
H:0	当天的第一剂量=h:0

H:0+12	每天两次给药,12小时间隔
IT	诱导时间
IVC	单独通风的笼子
kg	千克
MetAP2	甲硫氨酸氨肽酶2
mg	毫克
ml	毫升
MTD	最大耐受剂量
n/a	不适用
NMRI	海军医学研究所
NMRI Foxn1nu	基于NMRI背景的无胸腺免疫缺陷突变
n.r.	未达到
PBS	硫酸盐缓冲盐水
PDX	患者衍生的异种移植
p.o.	经口,口服
QD*n	每天一次,持续n天
RXA	亚裔种族的肾异种移植
RXF	弗莱堡肾异种移植
RTV	相对肿瘤体积
ROP	研究操作程序
SOC	标准护理
SOP	标准操作程序
T/C	测试相对于对照值
TV	肿瘤体积
vs.	相对于

3. 材料和方法

3.1 材料

3.1.1 测试系统

3.1.2 测试材料和阳性对照材料

3.1.2.1 动物

所有实验和方案都得到动物福利团体和地方当局的批准,并且根据所有适用的国际、国家和地方法律和指南进行。只选择健康状况没有异议的动物进入测试程序。将动物(雌性NMRI nu/nu小鼠(NMRI-Foxn1^{nu});Envigo RMS GmbH,Netherlands)在4-6周龄递送,并在适应至少一周后用于实验。在肿瘤移植期间使用射频识别应答器对动物进行任意编号。每个笼子都用记录卡标记,指示所有相关的实验细节。

[0100] 3.1.2.2 居住条件

根据组的大小,使动物居住在单独通风的笼中(TECNIPLAST SealsafeTM-IVC-System,TECNIPLAST,Hohenpeissenberg,Germany),在III型或II型长笼中。将它们保持在14L:10D人造光周期。将笼子内部的温度维持在25±1℃,相对湿度为40-70%,并且笼子中

每小时60-65次换气。使用由大致尺寸为 $5 \times 5 \times 1$ mm的白杨木碎片 (ABEDD®-LAB&VET Service GmbH, Vienna, Austria, 产品编号:LTE E-001) 和另外的筑巢材料组成的无尘垫料。每周更换包括垫料和筑巢材料的笼子。给动物喂食来自Envigo RMS SARL的高压灭菌的Teklad Global 19%Protein Extruded Diet (T.2019S.12), 并可以接近无菌过滤和酸化 (pH 2.5) 的自来水, 每周更换两次。随意提供饲料和水。所有材料在使用前都进行高压灭菌。必要时, 给动物提供营养强化的水凝胶 (DietGel® Recovery from ClearH₂O, Maine, USA), 每隔一天更换一次。

[0101] 3.1.2.3测试肿瘤

肿瘤异种移植物衍生自人癌症患者的手术标本。在手术切除后, 将肿瘤块皮下移植到免疫缺陷小鼠中, 并因此称为患者衍生的肿瘤异种移植物(PDX)。PDX的建立和表征在它们初次移植到免疫缺陷小鼠 (第1代) 后进行。将肿瘤异种移植物传代直至建立稳定的生长模式。此时, 将早传代PDX的母液在液氮中冷冻。关于每个PDX的进一步信息 (例如组织学、生长特征) 在表1中呈现。

[0102] 表1:16个RCC患者衍生的异种移植物的特性

肿瘤名称	组织学/分化	来源	阶段 ¹
RXA SMTCA75	未知/未知	未知	
RXF 1220	透明细胞癌/未知	转移	T3M1 肺
RXF 2178	透明细胞癌/未知	原代	pT4, pN2 (9/10), pM1 R1
RXF 2264	透明细胞癌/未知	未知	未提供
RXF 2282	透明细胞癌/未知	未知	TNM pT3b,N0;G3
RXF 2502	透明细胞癌/未知	未知	
RXF 2503	透明细胞癌/未知	未知	
RXF 2519	透明细胞癌/未知	原代	
RXF 2521	透明细胞癌/未知	未知	
RXF 2717	透明细胞癌/未知	未知	pT3a, pNx, V1, G3-4 Ro
RXF 2720	透明细胞癌/未知	未知	TpT3b,pNo(0/6), cMo, V1, G2, lokal R1
RXF 2755	透明细胞癌/未知	未知	未提供
RXF 2796	透明细胞癌/未知	未知	未提供
RXF 2827	未知/未知	未知	未提供
RXF 2829	透明细胞癌/未知	未知	未提供
RXF MRI-H-166	未提供/未知	未知	未提供

¹阶段 根据TNM分期指南或根据国际肿瘤疾病分类(ICD-0,由世界卫生组织发行)
表2实验综述

肿瘤名称/传代 ¹	实验编号	动物数量 (性别)	每只动物移植的肿瘤	随机动物的数量	组平均肿瘤体积 ²
RXA SMTCA75/11N3	T209	58/雌性	1 (40)/2 (18)	30	108.0-108.8
RXF 1220/11N4	T199	43/雌性	1	30	114.8-116.3
RXF 2178/11N4	T201	43/雌性	1	30	133.3-135.9
RXF 2264/7N3	T202	55/雌性	1	30	116.9-118.2
RXF 2282/18N11	T197	47/雌性	1	30	105.8-108.7
RXF 2502/13N6	T208	43/雌性	1	18	91.9-97.7
RXF 2503/14N5	T206	50/雌性	1	30	108.1-109.9
RXF 2519/11N3	T204	50/雌性	1	30	112.5-116.2
RXF 2521/12N4	T210	50/雌性	1	30	102.1-103.2
RXF 2717/19N9	T198	60/雌性	1	21	75.8-106.0
RXF 2720/11N3	T205	50/雌性	1	30	108.1-108.6
RXF 2755/16N4	T200	47/雌性	1	30	77.0-80.3
RXF 2796/8N3	T207	50/雌性	1	30	107.0-108.9
RXF 2827/5N2	T212	50/雌性	1	30	114.8-116.4
RXF 2829/5N3	T211	50/雌性	1	30	110.6-111.7
RXF MRI-H-166/16N4	T203	43/雌性	1	30	112.5-114.3

¹N前的数字代表总的传代数,而N后的数字代表最后一次冻融周期后的传代数。²在随机化时的范围[mm³]。

*由于RXA SMTCA75模型的低摄取率,双侧移植18只动物,并且单侧移植40只动物。在入组前,在携带两个肿瘤的小鼠中外植一个肿瘤。

[0103] 3.1.3测试材料

名称	批次	供应商
阿昔替尼(无基料)	AXB-106	LC Laboratories
卡博替尼S-苹果酸盐	18416	Medchem Express
化合物A(无基料)	11	Merck KGaA

用于阿昔替尼的媒介物:0.5%羧甲基纤维素(CMC;也用作对照媒介物1)。

[0104] 用于卡博替尼的媒介物:30%的丙二醇、5%的Tween 80、65%的D5W(其中D5W是指5%葡萄糖水溶液)。

[0105] 用于化合物A的媒介物:0.25% Methocel (Colorcon),在无菌注射用水(wfi)中(无菌wfi;也用作对照媒介物2)。

[0106] 阿昔替尼:通过将6.4mg干物质溶解于16ml媒介物中并搅拌至少30分钟,每天制备用于以4mg/kg/剂次给药的0.4mg/ml给药溶液。如果需要,将溶液超声处理2分钟。

[0107] 卡博替尼:通过将0.2ml 100%丙二醇缓慢加入到12mg卡博替尼中,在给予前直接制备用于以10mg/kg/剂次给药的1mg/ml给药溶液。在磁力搅拌器上剧烈搅拌,直到形成具

有团块的细悬浮液,随后短暂涡旋15-20秒。再加入3.4ml丙二醇,并重复搅拌和涡旋步骤。然后加入600 μ l 100%Tween 80,同时连续搅拌,接着短暂涡旋15-20秒。然后将溶液超声处理10分钟,并加入7.8ml D5W,同时缓慢搅拌。在这个阶段,溶液是澄清的,具有许多气泡。当将悬浮液吸入注射器用于疗法给予时,小心排除这些气泡。

[0108] 化合物A:通过将180mg干物质溶解于18ml媒介物中,每三天制备以100mg/kg/剂次给药的10mg/ml给药溶液。将所得白色悬浮液在具有热板的磁力搅拌器(Phoenix Instruments,型号RSM-10HS)上在50℃下搅拌两小时。使悬浮液达到室温,并且每次充分混合,然后转移至注射器中用于给药。

[0109] 所有疗法溶液以10ml/kg的剂量体积给予。

[0110] 3.1.4溶液

所有试剂和缓冲液根据制造商的说明书储存,并在批次有效期之前使用。化合物A由Merck KGaA,Darmstadt,Germany开发。

缩写的名称	来源和内容物
Methocel	Methocel K4M Premium(羟丙甲纤维素2208,得自Colorcon)

[0111] 通过将875mgMethocel®溶解于200ml注射用水中并在65.5℃下以1000rpm搅拌六小时直至溶解,制备用于化合物A的媒介物,在aai中的0.25% Methocel®。然后加入150ml水,并在无菌过滤前将溶液再搅拌5分钟。

[0112] 3.1.5仪器

仪器	供应商
计算机: Dell Optiplex version 3010	Dell
卡尺: 发送器: Sylvac S_Cal PRO 接收器: IBRit-rfl usb 软件: IBR SimKey Version 29.01.2010	发送器: Sylvac, Switzerland (Studenroth) 接收器: IBR Messtechnik GmbH & Co. KG 软件: IBR Messtechnik GmbH & Co. KG
标尺: Kern PCB 软件: Winwedge	Kern 软件: TAL Technologies Inc., USA
RFID 读取器: Planet ID “Tatjana”-读取器, Pyramid 接收器 软件: Pyramid Server 3.1.1, Planet routing 4.5.4.	读取器: Planet ID 软件: Planet ID
磁力搅拌器	Phoenix Instruments, RSM-10HS

3.2测试剂量

3.2.1测试材料浓度

测试制品	剂量,以mg/kg计	剂量,以ml/kg计	给予途径	治疗时间表
化合物A	100	10	p.o.	QD
阿昔替尼	4	10	p.o.	BID

卡博替尼	10	10	p.o.	QD
------	----	----	------	----

3.2.2阴性对照

阴性对照	剂量, 以 mg/kg 计	剂量, 以 ml/kg 计	给予途径	治疗时间表
0.25% Methocel, 在 aai 中	/	10	p.o.	QD
0.5% CMC, 低粘度	/	10	p.o.	BID

3.3研究程序

肿瘤细胞接种: 从在裸小鼠中连续传代的异种移植物获得肿瘤片段。从供体小鼠取出后, 将肿瘤切成片段 (3-4mm 边缘长度) 并放置在含有 10% 青霉素/链霉素的 PBS 中。通过吸入异氟烷麻醉接受动物, 并在肋腹皮下接受单侧或双侧肿瘤移植物。将摄取率 < 65% 的肿瘤异种移植物每只小鼠移植一个或两个肿瘤, 并且在双侧摄取的情况下, 在随机化之前外植这些肿瘤中的一个。

[0113] 随机化: 每天监测动物和肿瘤移植物, 直到在足够数量的动物中可检测到实体瘤生长。随机化时, 确定生长肿瘤的体积。然后将满足随机化标准 (即携带 50-250mm³, 优选 80-200mm³ 的肿瘤) 的动物分配到实验组中, 目的在于可比的中值和平均组肿瘤体积。将可用但未用于实验的动物用作 PD 取样的卫星动物。随机化的那天指定为实验的第 0 天。将从移植到标准肿瘤体积时随机化的时间以天表示为“诱导时间 (IT)”。常规记录肿瘤的诱导时间, 并计算中值 IT 用于表征目的。

[0114] 肿瘤测量和计算: 每周两次用卡尺测量肿瘤长度 (L) 和宽度 (W)。使用公式 $L \times W^2 / 2$ 计算肿瘤体积。用第 x 天的单个肿瘤绝对体积 (T_x) 除以随机化当天的相同肿瘤的单个肿瘤绝对体积 (T_r) 乘以 100% 来计算第 x 天的单个肿瘤的相对体积 (单个 RTV)。

[0115] 体重: 每周两次称重动物, 或者如果记录体重减轻超过 10%, 则每天称重。通过用第 X 天的个体体重 (BW_x) 除以随机化当天的个体体重 (BW_r) 乘以 100% 来计算个体动物的相对体重。也计算组平均相对体重用于评价目的。

[0116] 安乐死标准: 根据动物福利法规和相关 SOP, 以下安乐死标准适用于个体动物, 而与实验状态无关:

肿瘤体积 > 2000mm³ (单侧)

溃烂, 透皮肿瘤

在一个测量日体重减轻 > 30%

持续体重减轻 > 20% 持续超过两天

在两天内记录的快速体重下降 > 20%

一般状况严重受损 (情感淡漠、疼痛、饲料和水摄取显著减少、呼吸困难、异常体质或行为)

当个体动物满足安乐死标准时, 在预定时间之前进行取样, 并且如果可行, 在给予最后可适用剂量之后以正确的时间间隔进行取样。

[0117] 取样: 根据所有相关的动物福利指南并在无菌条件下收集样品。没有从发现死亡的动物中取样。安乐死后立即收集肿瘤, 并将其分成两部分, 使得一部分为约 100mg。在将该片段放置在管 (Precellys) 中并转移到液氮中进行速冻之前记录该片段的重量。将剩余的

肿瘤块在福尔马林中固定。在10%中性磷酸盐缓冲的福尔马林中进行固定约24小时。然后将样品浸没在PBS中来替换固定剂,并且样品直接用石蜡浸润用于包埋。如果肿瘤材料有限,优先考虑FFPE样品。

[0118] 在异氟烷麻醉下通过心脏穿刺收集血液(混合的静脉和动脉血的终端收集)。通过将血液在标准血清小瓶在室温下孵育30分钟,然后在 $10000 \times g$ 下离心5分钟来制备血清。将血清样品在 -80°C 下储存。

[0119] 3.4终点

临床前反应标准已按照Therese等人,J Nat Cancer Inst 2000;92(3):205-16定义。

[0120] 肿瘤进展:肿瘤进展定义为与治疗开始时的肿瘤体积相比治疗组或个体小鼠在实验或治疗结束时达到肿瘤体积变化为73%(其中在开始时肿瘤体积变化为0%)。(换句话说:如果在开始时将相对肿瘤体积(RTV)设定为100%,则将肿瘤进展定义为治疗组的中值肿瘤体积达到173%)。

[0121] 肿瘤淤滞:治疗结束时肿瘤体积变化在-66%至73%之间

肿瘤消退:治疗结束时肿瘤体积变化 $\leq -66\%$

无进展存活:在所有实验中延长治疗期长达70天。与治疗开始时的RTV($=100\%$)相比,当肿瘤已达到173%的相对肿瘤体积(RTV)时,定义为无进展存活。

[0122] 总存活:在所有实验中延长治疗期长达70天。与治疗开始时的RTV($=100\%$)相比,当肿瘤已达到1000%的相对肿瘤体积(RTV)时,定义为总存活。

[0123] 重复剂量研究中的MTD:最大耐受剂量(MTD)是不引起死亡、体重减轻 $<20\%$ 并且无不可逆的临床或病理学发现的剂量或暴露。导致20%体重变化(组平均)或 $\geq 10\%$ 药物相关死亡的剂量被认为是毒性剂量。动物体重包括肿瘤重量。

[0124] 表3组和治疗

组 ID	疗法 ¹	剂量水平 [mg/kg/day]	时间表 [天]	途径
1	对照媒介物 1// 对照媒介物 2	10/2*10/10 ml/kg// 10 ml/kg	0(h:12)/1-44(h:0+12)/45(h:0+6)/46-52(h:0+12)/53(h:0+6)/54-69(h:0+12)/70(h:0)// 1-70(h:2)	p.o.// p.o.
2	对照媒介物 1// 化合物 A	10/2*10/10 ml/kg// 100	0(h:12)/1-44(h:0+12)/45(h:0+6)/46-52(h:0+12)/53(h:0+6)/54-69(h:0+12)/70(h:0)// 1-70(h:2)	p.o.// p.o.
3	对照媒介物 2// 卡博替尼	10 ml/kg// 10	1-70(h:2)// 1-70(h:0)	p.o.// p.o.
4	对照媒介物 2// 阿昔替尼	10 ml/kg// 4/2*4/4	1-70(h:2)// 0(h:12)/1-44(h:0+12)/45(h:0+6)/46-52(h:0+12)/53(h:0+6)/54-69(h:0+12)/70(h:0)	p.o.// p.o.
5	化合物 A// 卡博替尼	100// 10	1-70(h:2)// 1-70(h:0)	p.o.// p.o.
6	化合物 A// 阿昔替尼	100// 4/2*4/4	1-70(h:2)// 0(h:12)/1-44(h:0+12)/45(h:0+6)/46-52(h:0+12)/53(h:0+6)/54-69(h:0+12)/70(h:0)	p.o.// p.o.

¹用于化合物A的媒介物和对照媒介物2:0.25%Methocel,在无菌wfi中;用于阿昔替尼的媒介物和对照媒介物1:0.5%CMC,低粘度;用于卡博替尼的媒介物:30%的丙二醇、5%的Tween 80、65%的D5W(5%葡萄糖水溶液)。

[0125] 3.5所用的计算机程序和统计学评价

程序	版本
GraphPad Prism (体重变化的可视化)	5.04
R Bioconductor (存活时间和统计学评价的可视化)	R-3.6.1, packages ggplot2, 存活, survminer

统计学分析:经由Log-rank (Mantel-cox) 测试进行无进展存活 (PFS) 和总存活 (OS) 时间的统计学分析。

[0126] 4. 结果

在16个选定的皮下患者衍生的RCC异种移植物模型中评价化合物A与SoC药剂阿昔替尼或卡博替尼组合的抗肿瘤活性。在供体小鼠中生长来自患者衍生的肿瘤类型的肿瘤片段,收获并进一步在小鼠中移植。在每个功效研究中,将携带肿瘤的动物分配到在治疗开始时(指定为第0天)具有相同平均肿瘤大小的实验组(n=5)。化合物A以100mg/kg的剂量QD口服给予,持续70天的限定的最大时间段。分别以4mg/kg (BID) 和10mg/kg (QD) 的剂量给予阿昔替尼和卡博替尼。对于组合治疗,应用相同的剂量和时间表。每周两次测量肿瘤和动物重量;用等式[长度×宽度²/2]计算肿瘤体积(mm³)。基于治疗期间的体重差异百分比来评估耐受性。在70天的整个治疗期间,基于限定的终点评估无进展存活 (PFS) 和总存活 (OS) 时间(PFS=相对肿瘤体积(RTV) 173%, OS=RTV>1000%)。

[0127] 总之,化合物A、阿昔替尼和卡博替尼单一疗法不强烈抑制肿瘤生长,并且肿瘤在

治疗下进展。化合物A与阿昔替尼或卡博替尼的组合显示显著的组合益处，导致无进展存活(图1和4)和总体存活(图2和5)的增加。所有治疗均良好耐受(参见体重：每个治疗组显示的PDX模型的一个代表性实例，参见图3和6)。已经采用Therase等人2000的定义评估了RECIST样临床前反应。

[0128] 实施例B2：甲硫氨酸氨肽酶2抑制剂化合物A在患有晚期实体瘤的受试者中的开放标记I期剂量递增试验

标题	甲硫氨酸氨肽酶 2 抑制剂化合物 A 在患有晚期实体瘤患者中的开放标 签 I 期剂量递增试验
试验阶段	I/Ib
方法： 这是一个两部分的、I/Ib 期、首先在人类中的多中心、开放标签试验，每天给予化合物 A。 部分 1 是剂量递增研究，其经设计以探索化合物 A 作为单一药剂在 21 天治疗周期内对患有晚期实体瘤且未经可获得的手术、放射或全身抗癌疗法的受试者的安全性、耐受性、PK 和 Pd 特性以及临床活性。 设计部分 2 以确定化合物 A 与卡博替尼的组合在患有 mRCC 的受试者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。在部分 2A 中，计划了剂量递增(部分 2A)和扩展群组(部分 2B)设计。 在部分 2A 中，在已进展 1 个或更多个先前全身抗癌疗法线(除用卡博替尼治疗外)的患有 mRCC 的受试者中，递增剂量的化合物 A 将与卡博替尼组合。研究的部分 2A 允许受试者以交错方式增加。因此，部分 2A 中的入组可以在部分 1 仍然正在进行的同时发生；然而，入组将仅在已经在研究的部分 1 中确定为安全的化合物 A 的剂量水平下进行。在周期 1 的第-1 天将进行探索性食物作用评估，其中受试者将接受单剂量的化合物 A 作为单一药剂，随餐。 在扩展部分 2B 中，在已进展 1 个或 2 个先前全身抗癌疗法线(除	

用卡博替尼治疗外)的患有 mRCC 的受试者中,将在部分 2A 中所定义的推荐扩展剂量(recommended dose for expansion) (RDE)/最大耐受剂量(MTD)下的化合物 A 与卡博替尼组合。在部分 2B 中,受试者应该仅用 1 种先前的抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗转移疾病失败。在治疗期间或治疗完成 3 个月内发生疾病进展的情况下,用舒尼替尼的辅助剂疗法将被认为是转移疾病的 1 线疗法。

受试者的计划数量: 部分 1: 36-42 名受试者。部分 2A: 6-15 名受试者。部分 2B: 30-40 名受试者。

部分 1, 化合物 A 单一药剂, 实体瘤

主要终点:

- 在第一个 21 天治疗周期期间,基于预先定义的一组不良事件(AE)的剂量限制毒性(DLT),以确定 MTD。

次要终点:

- 从筛查直至治疗访视结束(EOT)的治疗-紧急不良事件(TEAE)的发生和严重程度,以及死亡,包括死亡原因
- 临床实验室测量、心电图(ECG)测量、生命体征、东部肿瘤协作组表现状态(ECOG PS)的变化
- 根据 RECIST v1.1 标准的最佳总体评估(BOR: 完全缓解[CR]、部分缓解[PR]、疾病稳定[SD]或疾病进展[PD]),如由研究人员评估的
- ≥ 12 周的临床益处定义为 CR、PR 和 SD
- PFS(无进展存活)时间。

部分 2, 化合物 A 与卡博替尼的组合, mRCC

部分 2A, 剂量递增**主要终点:**

- 在第一个 22 天治疗周期 (21 天化合物 A 与卡博替尼的组合, 前面是 1 天单独的化合物 A) 期间, 基于预先设定的 AE, 接受化合物 A 与卡博替尼的组合的患有 mRCC 的受试者中 DLT 的发生
- 在接受化合物 A 与卡博替尼的组合的患有 mRCC 的受试者中, TEAE(包括导致死亡或治疗中止的 TEAE)的发生。在研究干预开始和研究干预结束后 30 天之间发生或恶化的任何 AE 将被认为是 TEAE
- 从研究干预开始到研究干预结束后 30 天, 在临床实验室测量中从基线、生命体征、ECOG 表现状态和 ECG 中研究临床相关的异常变化
- 根据 RECIST v1.1 的客观反应, 如由研究人员评估的

次要终点:

- 根据 RECIST v1.1 标准的反应持续时间(DoR), 如由研究人员评估的
- 根据 RECIST v1.1 标准的 PFS 时间, 如由研究人员评估的

部分 2B, 扩展群组**主要终点:**

- 从研究干预的首剂到研究干预结束后 30 天, 研究严重 AE(包括死亡)的发生
- 从研究干预开始到研究干预结束后 30 天, 在临床实验室测量中从基线、生命体征、ECOG PS 和 ECG 中研究临床相关的异常变化

- 从研究干预开始到研究干预结束后 30 天，TEAE(包括死亡)的发生

- 根据 RECIST v1.1 标准的客观反应，如由研究人员评估的

次要终点：

- 根据 RECIST v1.1 标准的 DoR，如由研究人员评估的

- 根据 RECIST v1.1 标准的 PFS 时间，如由研究人员评估的

诊断和关键的入选和排除标准：

部分 1，化合物 A 单一药剂，实体瘤

关键的入选：

- 受试者必须对已知提供临床益处的现有癌症疗法是难治的或不耐受的

- 组织学上证实的晚期实体瘤，在至少 1 次先前全身抗癌疗法后没有明确的有疗效的治疗选项

- 容易活检并符合进行剂量前和剂量后新鲜肿瘤活检的肿瘤

- 至少 18 岁的雄性或雌性受试者。

关键的排除：

- ECOG PS ≥ 2

- 对超过 30%的骨髓储备的广泛的先前放射疗法，或在研究开始的 5 年内的先前骨髓/干细胞移植

- 重度骨髓、肾或肝损伤

部分 2，化合物 A 与卡博替尼的组合，mRCC

关键的入选：

- 组织学或细胞学证据/证明具有透明细胞组分的 mRCC

- 先前治疗:

a. **部分 2A:** 受试者应该已经进展 1 个或更多个先前的全身抗癌疗法线(除用卡博替尼治疗外)

b. **部分 2B:** 受试者应该已经进展 1 个或 2 个先前的全身抗癌疗法线(除用卡博替尼治疗外)。受试者应该仅用 1 种先前的 TKI 治疗转移疾病失败。在治疗期间或治疗完成 3 个月内发生疾病进展的情况下, 用舒尼替尼的辅助疗法将被认为是转移疾病的 1 线疗法。

- 使用 RECIST v1.1 可测量的至少 1 个损伤。

- 足够的器官功能(即, 肝、肾、骨髓), 如通过特定参数内的多个实验室数值结果所证明的

关键的排除:

- 先前使用卡博替尼或 MetAP2 抑制剂

- 需要治疗性抗凝的血栓栓塞事件。在筛选的最后 6 个月内开始用治疗剂量的口服抗凝剂(即, 华法林、直接凝血酶和因子 Xa 抑制剂)或血小板抑制剂(即, 氯吡格雷)的伴随性抗凝

注意: 允许用于心脏保护的低剂量阿司匹林和低剂量低分子量肝素(LMWH) (受试者在研究治疗的首剂之前接受至少 6 周稳定剂量的 LMWH, 并且其没有来自抗凝方案或肿瘤的临床上显著的出血并发症)

- 当前显著的心脏传导异常, 根据 Fridericia 校正心率的 QT (QTcF)间期延长, 对于雄性>450 ms, 而对于雌性>470 ms, 或心血管

病症，包括症状性充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和严重的心律失常。

研究药品：剂量/给予模式/给药时间表：

部分 1，化合物 A 单一药剂，实体瘤

根据剂量递增时间表并如安全性监控委员会(SMC)确定的，将 QD 口服给予胶囊形式的化合物 A。初始剂量递增群组的起始剂量将是 7 mg QD。在剂量递增部分期间，使用具有过量控制的 Bayesian 两参数逻辑回归模型来辅助 SMC 进行剂量选择。该模型并入来自所有先前完成的剂量递增群组的非临床毒性和观察到的 DLT 信息，以提供用于下一个群组的推荐剂量。

部分 2，化合物 A 与卡博替尼的组合，mRCC

部分 2A，剂量递增

与卡博替尼组合的胶囊形式的化合物 A 将在早晨禁食条件下 QD 口服给予。计划将三种预先指定的剂量水平(20 mg、35 mg 和 60 mg)的化合物 A 与 60 mg 卡博替尼组合。

使用具有过量控制的 Bayesian 两参数逻辑回归模型来帮助 SMC 为下一群组进行剂量选择，并确定与 60 mg QD 卡博替尼组合的化合物 A 的 MTD/RDE 用于部分 2B。对于不是预先指定的部分但它们将永远不超过已经在部分 1 中宣布为安全的化合物 A 的剂量水平的其它化合物，可以增加或跳过剂量水平。

卡博替尼将以批准的 60 mg 游离碱当量(FBE)日剂量使用，将剂量调整至 40 mg FBE 或 20 mg FBE 以管理 AE。

部分 2B，剂量扩展

在部分 2B 中，受试者将在 21 天周期中接受在部分 2A 中所定义的剂量水平的化合物 A 和 60 mg QD 的卡博替尼，直至疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或从研究中撤回的任何标准。

在部分 2B 中，SMC 将继续监测化合物 A 与卡博替尼的组合的安全性，并且可以推荐继续相同剂量、剂量变化(不高于在部分 2A 中所定义的 MTD)或停止扩展群组。扩展(部分 2B)群组的不可接受的毒性将是满足 DLT 标准的 AE。SMC 将评价组合疗法在 10 名和 20 名已经完成 DLT 期或停止的受试者后的安全性和累积毒性。扩展群组中的 SMC 决定也将由两参数 Bayesian 逻辑回归模型支持。受试者的入组将不会在 SMC 之间暂停。

每个受试者的计划的试验和治疗持续时间：

对于部分 1，每个受试者的研究持续时间为约 8 个月，而对于部分 2，研究持续时间为 12 个月，包括筛选、治疗 and 随访。在连续 21 天的连续治疗周期中给予治疗。受试者将接受预先指定的剂量水平的研究药物直至疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或从试验中撤回的任何标准。

统计学方法：**部分 1，化合物 A 单一药剂，实体瘤**

将通过剂量水平来准备分析。对于该试验没有正式的显著性水平，并且所有分析都被认为是描述性的。

剂量递增将通过 Bayesian 两参数逻辑回归模型来辅助。专用于

剂量递增决定的 SMC 将接收具有用观察的 DLT 数据更新的过量控制的 Bayesian 两参数逻辑模型的结果。推荐将基于损失函数。

部分 2，化合物 A 与卡博替尼的组合，mRCC

部分 2A，剂量递增

使用具有过量控制的 Bayesian 两参数逻辑回归模型来辅助 SMC 从 3 个预先指定的剂量水平(20 mg、35 mg 和 60 mg QD)中选择化合物 A 的下一个剂量。SMC 可以增加或跳过剂量，只要其不超过在部分 1 中已经被宣布是安全的化合物 A 的剂量水平。

在探索性食物作用评估中，将对单剂量化合物 A 作为单一药剂随餐产生的 PK 数据与从研究的部分 1 获得的数据进行比较，其中受试者在禁食条件下接受相同剂量水平的化合物 A 单一药剂(使用建模方法)。

部分 2B，扩展群组

具有针对无价值的临时分析的 2 阶段设计将用于评价反应。

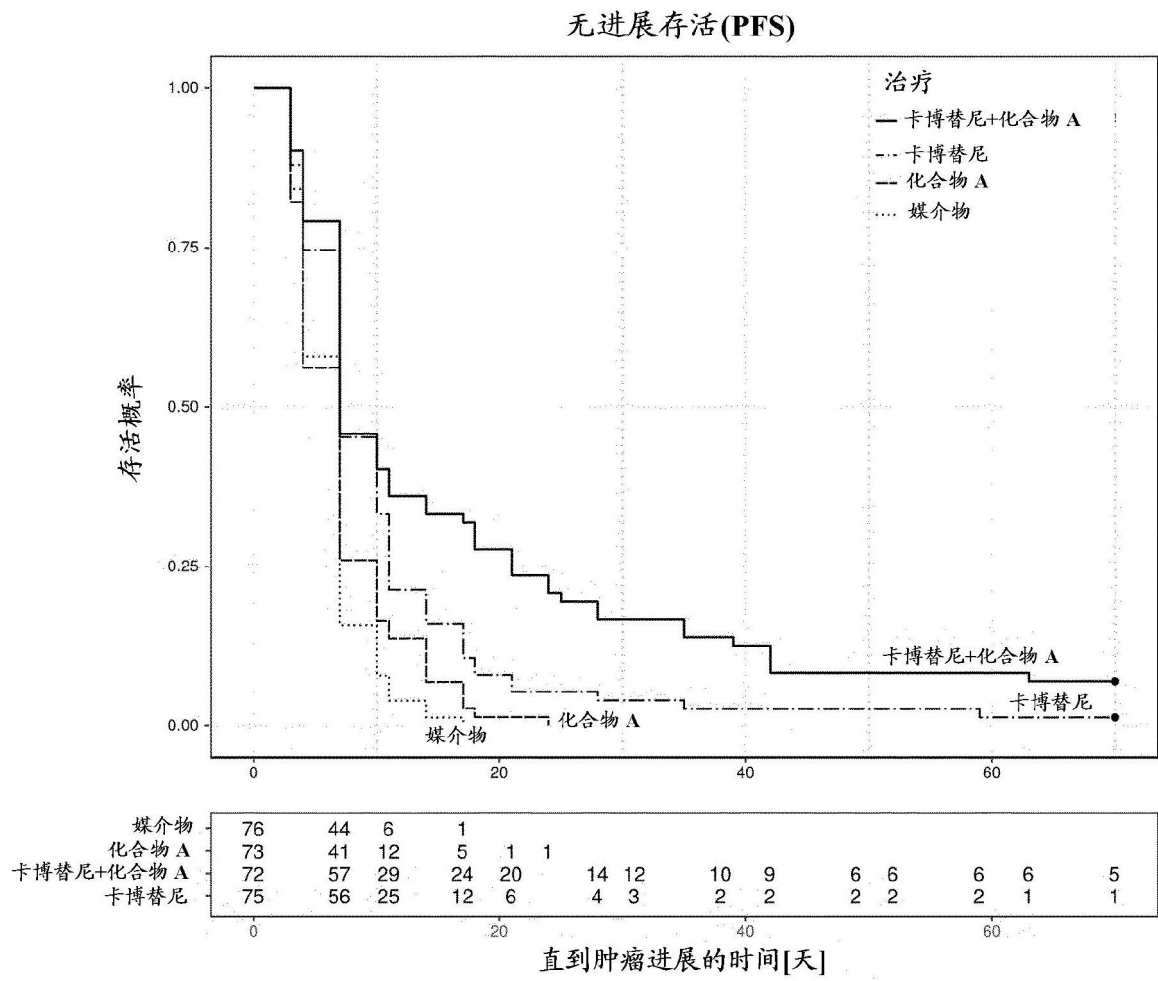


图1

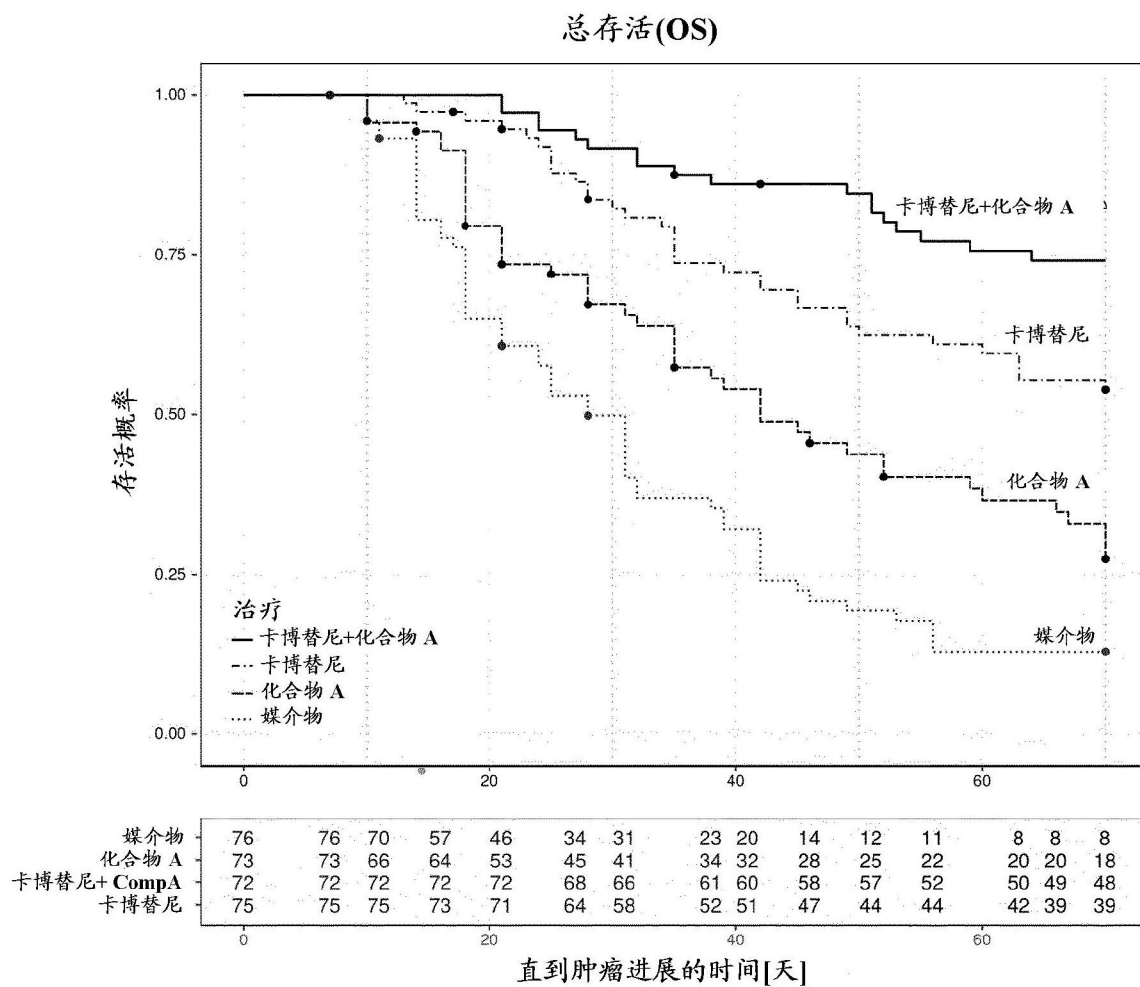


图2

RCC PDX 模型 RXF2796

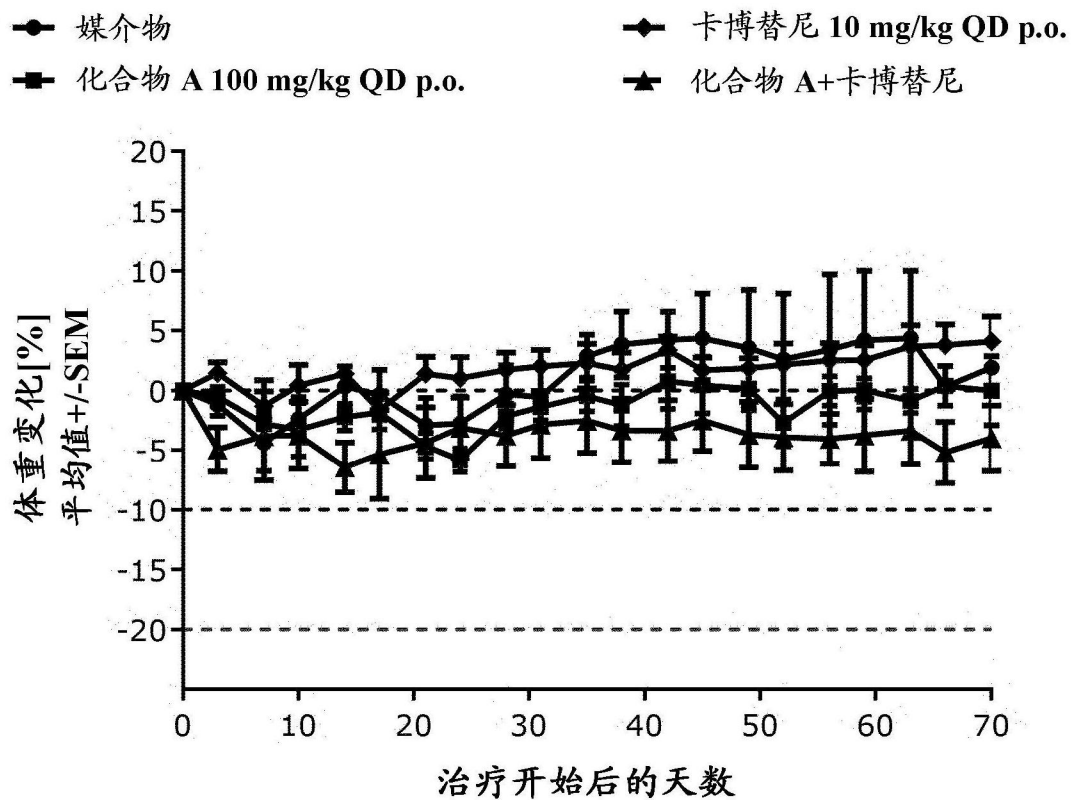


图3

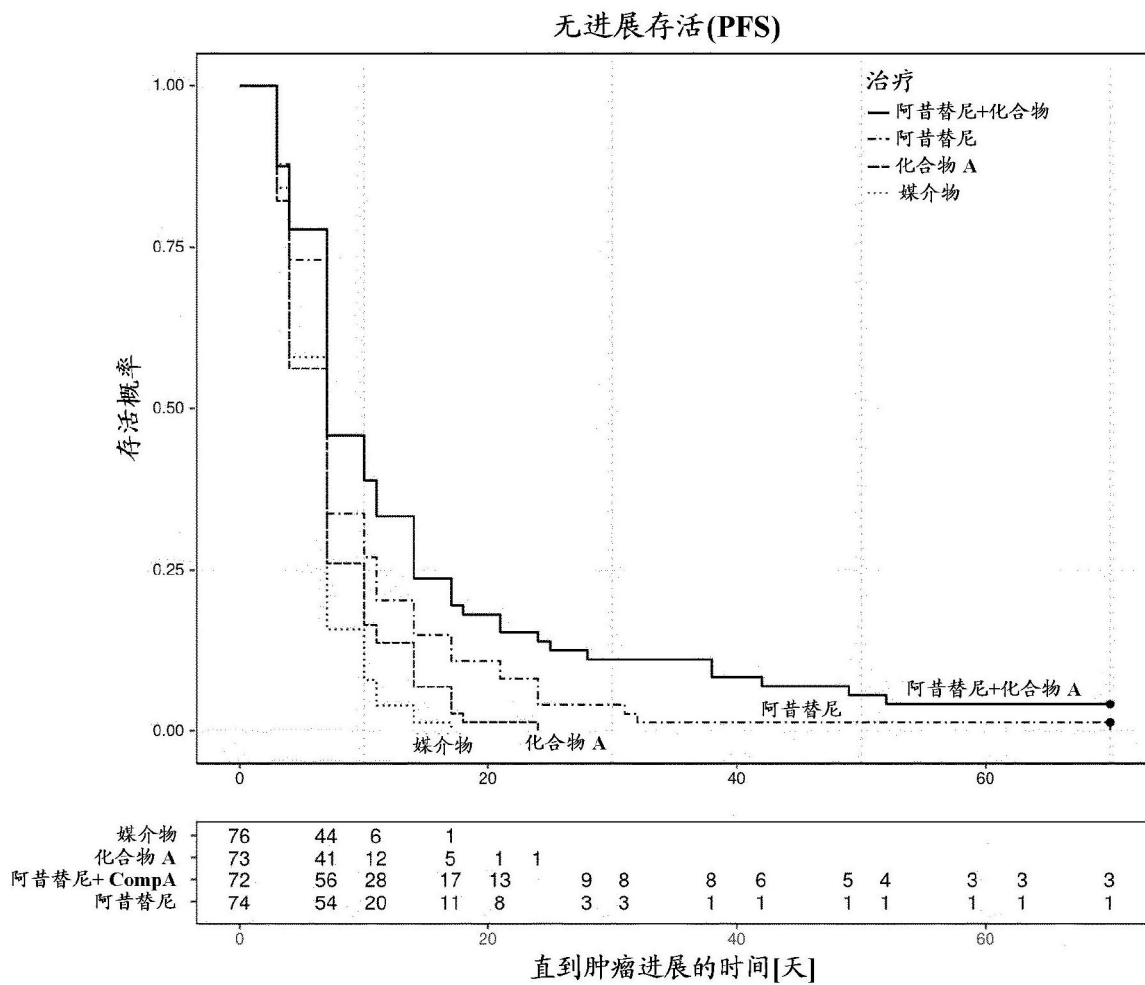


图4

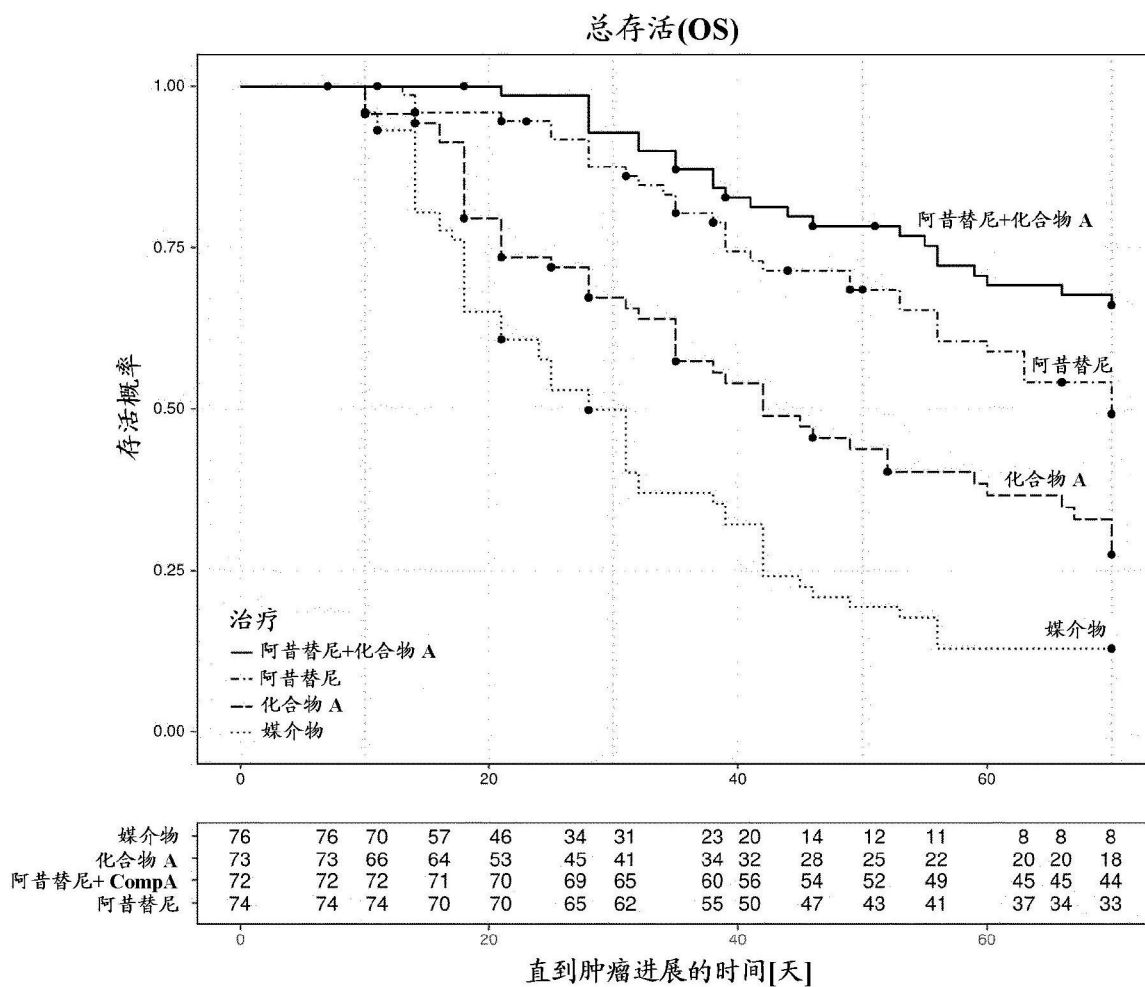


图5

RCC PDX 模型 RXF2717

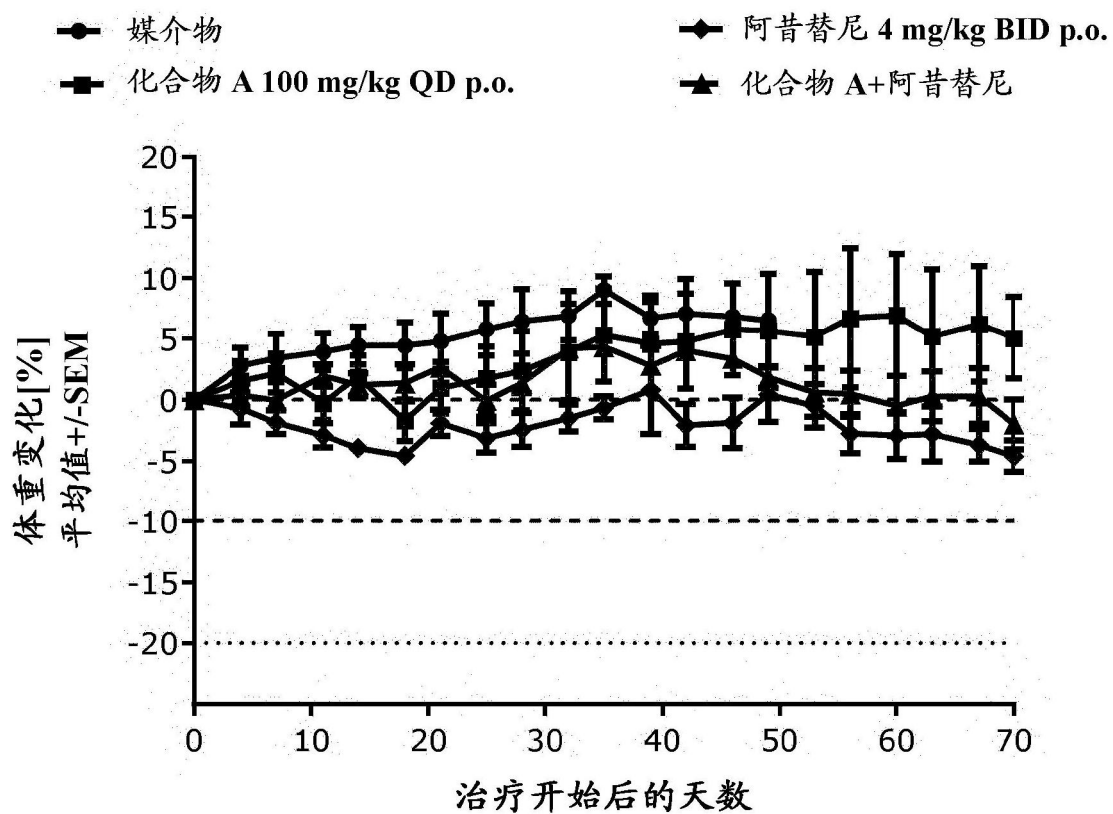


图6