



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105792816 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(21)申请号 201480066619.0

(22)申请日 2014.10.03

(30)优先权数据

61/886,785 2013.10.04 US

61/907,510 2013.11.22 US

62/005,597 2014.05.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/059043 2014.10.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/051251 EN 2015.04.09

(71)申请人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 徐水蟾 克里斯汀·梅·海格

吴小玲 杨志宏

康斯坦提诺斯·马夫罗马蒂斯

埃伦·菲尔瓦罗夫 史涛

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/00(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

(54)发明名称

以基因突变为特征的癌症的预防或治疗中的TOR激酶抑制剂

(57)摘要

本文提供了用于治疗 and/或预防患者癌症的方法,包括对患有以相对于生物学野生型样品基因的特定基因突变或变体为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

治疗周期	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
45/30/15 mg	008-028	PR/SCA, BRCA2, BRCA1, PR+/HER-2-									SD (-7%)			
45/30 mg	008-028	PR/SCA, BRCA2, PR+/HER-2- SD (+17%)												
45/30 mg	002-030	PR/SCA, PR/SCA, BRCA2, ARID1A PR+/HER-2- PD (-33%)												
45/30 mg	009-006	ESR1, BR, ROR, CDKN1, PR-/HER-2- SD (-20%)												
45 mg	008-037	BRCA, BRCA2, BRCA1, PR-/HER-2- NE												
45/30 mg	008-033	BRCA, BRCA2, BRCA1, PR+/HER-2- PD (+8%)												
45 mg	201-038	BRCA, BRCA2, ARID1A, CDKN1, ESR1, BRCA2, BRCA1, PR+/HER-2- NE												
45/30 mg	302-004	PR/SCA, PR/SCA, BRCA2, CDKN1, PR+/HER-2- PD (+14%)												
45 mg	402-001	BRCA, BRCA2, ESR1, NE												
45/30 mg	301-018	BRCA, BRCA2, BRCA1, PR+/HER-2- PR (-50%)												
45/30 mg	301-020	BRCA2, ESR1, CDKN1, PR+/HER-2- SD (-27%)												
45/30 mg	301-015	BRCA1, BRCA2, PR-/HER-2- SD (-28%)												
45/30 mg	402-002	PR/SCA, BRCA2, ESR1, PR/SCA, PR+/HER-2- SD (-20%)												
45 mg	402-002	BRCA2, BRCA1, CDKN1, PR+/HER-2- SD (-27%)												
45 mg	301-021	BRCA1, BRCA2, CDKN1, PR NE												
45/30 mg	402-034	BRCA1, BRCA2, PR+/HER-2- SD (-28%)												
45/30 mg	008-038	PR+/HER-2- SD (-13%)												

1. 一种用于治疗或预防以基因突变为特征的乳腺癌的方法,包括对患有以相对于野生型的基因突变为特征的乳腺癌的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因突变是RICTOR、TP53或IGF1R中一种或多种的突变。

2. 权利要求1的方法,其中突变是RICTOR中的突变。

3. 权利要求1的方法,其中突变是TP53中的突变。

4. 权利要求1的方法,其中突变是IGF1R中的突变。

5. 权利要求1-4任一项的方法,其中进一步的突变是PIK3CA中的突变。

6. 权利要求1-5任一项的方法,其中乳腺癌是ER+。

7. 权利要求1-6任一项的方法,其中乳腺癌是PR+。

8. 一种用于治疗或预防以基因突变为特征的乳腺癌的方法,包括筛查患者乳腺癌中相对于野生型的基因突变的存在和对患有以基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因突变是RICTOR、TP53或IGF1R中一种或多种的突变。

9. 权利要求8的方法,其中进一步的基因突变是PIK3CA中的突变。

10. 一种用于预测患有以基因突变为特征的乳腺癌的患者中对于TOR激酶抑制剂治疗的响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得一种或多种选自RICTOR、TP53或IGF1R的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中突变的存在表明所述患者的癌症的TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。

11. 权利要求10的方法,其中进一步的突变是PIK3CA中的突变。

12. 一种用于预测用TOR激酶抑制剂对患有以基因突变为特征的乳腺癌的患者进行TOR激酶抑制剂治疗的疗效的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得一种或多种选自RICTOR、TP53或IGF1R的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中突变的存在表明所述患者癌症的所述TOR激酶抑制剂治疗的治疗效果可能性增加。

13. 权利要求12的方法,其中进一步的突变是PIK3CA中的突变。

14. 一种用于治疗或预防以基因突变为特征的乳腺癌的方法,包括对患有以相对于野生型的基因突变为特征的乳腺癌的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因突变是AKT1基因序列中的突变或AKT2基因序列中的基因扩增突变。

15. 一种用于治疗或预防以基因突变为特征的乳腺癌的方法,包括筛查患者乳腺癌中相对于野生型的基因突变的存在和对患有以基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因突变是AKT1基因序列中的突变或AKT2基因序列中的基因扩增突变。

16. 一种用于预测患有以基因突变为特征的乳腺癌的患者中对于TOR激酶抑制剂治疗的响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物试样中获得选自AKT1和AKT2基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样品的基因序列进行比较;其中AKT1基因序列中突变的存在或AKT2基因序列中的基因扩增突变的存在表明所述患者的癌症对TOR激酶抑制剂治疗响应可能性增加。

17. 一种用于预测用TOR激酶抑制剂对患有以基因突变为特征的乳腺癌的患者进行TOR激酶抑制剂治疗的疗效的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述

生物试样中获得选自AKT1和AKT2基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样品的基因序列进行比较;其中AKT1基因序列中突变的存在或AKT2基因序列中的基因扩增突变的存在表明对所述患者进行所述TOR激酶抑制剂治疗效果可能性增加。

18. 权利要求14-17任一项之一的方法,其中突变是AKT1基因序列中的突变。

19. 权利要求14-17任一项之一的方法,其中突变是AKT2基因序列中的基因扩增突变。

20. 一种用于治疗或预防以一种或多种基因变体为特征的癌症的方法,包括对患有以相对于野生型的一种或多种基因变体为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因变体是图2、表2或表3中的一种或多种基因的变体。

21. 权利要求20的方法,其中癌症为乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC。

22. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种已知体细胞变体、可能的体细胞变体、重排、未知显著性变体或拷贝数变体,例如,扩增或缺失或其组合。

23. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种已知体细胞变体。

24. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种可能的体细胞变体。

25. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种重排。

26. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种未知显著性变体。

27. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种扩增。

28. 权利要求20的方法,其中变体是一种或多种缺失。

29. 一种用于治疗或预防以一种或多种基因变体为特征的癌症的方法,包括筛查患者癌症中相对于野生型的基因变体的存在并对患有以一种或多种基因变体为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因变体是表2或表3中的一种或多种基因的变体。

30. 权利要求29的方法,其中癌症为乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC。

31. 权利要求29的方法,其中变体是一种或多种已知体细胞变体、可能的体细胞变体、重排、未知显著性变体或拷贝数变体,例如,扩增或缺失或其组合。

32. 一种用于预测患有以一种或多种基因变体为特征的癌症患者中对于TOR激酶抑制剂治疗的响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得图2所列出的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中图2或表2或表3的一种或多种基因中一种或多种变体的存在表明所述患者的癌症对TOR激酶抑制剂治疗响应可能性增加。

33. 权利要求32的方法,其中癌症为乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC。

34. 一种用于预测用TOR激酶抑制剂对患有以一种或多种基因变体为特征的癌症的患者进行TOR激酶抑制剂治疗的疗效的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得图2所列出的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中图2、表2或表3的一种或多种基因中一种或多种变体的存在表明所述TOR激酶抑制剂治疗所述患者的治疗效果可能性增加。

35. 权利要求34的方法,其中癌症为乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC。

以基因突变为特征的癌症的预防或治疗中的TOR激酶抑制剂

[0001] 本申请要求2013年10月4日提交的美国临时申请号61/886,785、2013年11月22日提交的美国临时申请号61/907,510以及2014年5月30日提交的美国临时申请号62/005,597的权益,其各自的完整内容在此引入作为参考。

1. 技术领域

[0002] 本文提供了治疗或预防患者的癌症的方法,包括对癌症患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,特别是以相对于生物学野生型样本基因的基因突变或变体为特征的乳腺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、神经内分泌瘤或非小细胞肺癌症患者。

[0003] 2. 发明背景

[0004] 反常的蛋白磷酸化与疾病的原因或结果之间的关系已经为人们所知超过20年。因而,蛋白激酶成为非常重要的药物靶标组。参见Cohen,Nat.Rev.Drug Disc.,1:309-315(2002),Grimmiger等人,Nat.Rev.Drug Disc.9(12):956-970(2010)。多种蛋白激酶抑制剂已经用于临床治疗多种的疾病,例如癌症和慢性炎症疾病,包括糖尿病和休克。参见Cohen,Eur.J.Biochem.,268:5001-5010(2001),Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease:The Promise and the Problems,Handbook of Experimental Pharmacology,Springer Berlin Heidelberg,167(2005)。

[0005] 蛋白激酶属于酶的一个又大又多样的家族,其催化蛋白磷酸化并在细胞信号传导中起关键性作用。蛋白激酶可发挥正调节或负调节作用,这取决于它们的靶蛋白。蛋白激酶参与调节细胞功能的特殊信号传导途径,所述细胞功能例如但不限于代谢、细胞周期进程、细胞粘附、血管功能、细胞凋亡和血管生成。细胞信号传导的功能失调与许多疾病有关,其中最具特征性的是包括癌症和糖尿病在内的疾病。通过细胞因子调节信号转导以及信号分子与原癌基因和肿瘤抑制基因的相关性已经有充分记载。同样,已证明了糖尿病及相关病症与蛋白激酶的去调节水平之间的联系。参见例如Sridhar等,Pharm.Res.,17(11):1345-1353(2000)。病毒感染和与其有关的病症也与蛋白激酶的调节有关。Park等,Cell 101(7):777-787(2000)。

[0006] 称为mTOR((雷帕霉素的哺乳动物靶标),也称为FRAP、RAFTI或RAPT1)的蛋白,是一种2549个氨基酸的Ser/Thr蛋白激酶,已经表明它是在调节细胞生长和增殖的mTOR/PI3K/Akt途径中最关键的蛋白之一。Georgakis和Younes,Expert Rev.Anticancer Ther.6(1):131-140(2006)。mTOR存在于mTORC1和mTORC2两种复合物之内。虽然mTORC1对雷帕霉素类似物(例如坦罗莫司或依维莫司)敏感,但是mTORC2多半对雷帕霉素不敏感。值得注意的是,雷帕霉素不是TOR激酶抑制剂。几种mTOR抑制剂已经或正在评估在临床试验中对癌症治疗的效果。坦罗莫司已在2007年被批准用于肾细胞癌,依维莫司在2009年被批准用于经受了血管内皮生长因子受体抑制剂治疗的肾细胞癌患者。此外,西罗莫司在1999年被批准用于肾移植排斥的预防。这些mTORC1抑制性化合物的令人关注但有限的临床成功显示了mTOR抑制剂在癌症和移植排斥治疗中的有用性,以及对mTORC1和mTORC2两者都具有抑制活性的化合

物的增加的潜力。

[0007] 体细胞突变影响乳腺癌中的关键途径。因此,对乳腺癌相关特异性突变的鉴定可能导致改进的治疗方案。

[0008] 在本申请第2部分对任意参考所作引用或识别不应被解释为承认该参考是本申请的现有技术。

[0009] 3.发明概述

[0010] 本文提供了用于治疗或预防以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的方法,包括对患有以相对于野生型的特定基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。不限于理论,人们认为某些基因突变与TOR激酶抑制剂敏感度有关,如本文所述。

[0011] 本文进一步提供了用于治疗或预防以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的方法,包括筛查患者癌症中相对于野生型的特定基因突变的存在,并对患有以特定基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0012] 本文进一步提供了用于预测患有以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表1的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中突变的存在表明所述患者癌症的TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。

[0013] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表1的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中突变的存在表明所述患者癌症的所述TOR激酶抑制剂治疗的治疗效果可能性增加。

[0014] 本文提供了用于治疗或预防以一种或多种基因变体为特征的癌症的方法,例如,乳腺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、肝细胞癌(HCC)、多发性骨髓瘤(MM)、神经内分泌瘤(NET)或非小细胞肺癌(NSCLC),包括对患有以相对于野生型的一种或多种特定基因变体为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。不限于理论,人们认为某些基因变体与TOR激酶抑制剂敏感度有关,如本文所述。

[0015] 本文进一步提供了用于治疗或预防以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法,包括筛查患者癌症中相对于野生型的一种或多种特定基因变体的存在,并对患有以一种或多种特定基因变体为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0016] 本文进一步提供了用于预测患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得图2所列出的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中在选自图2、表2或表3的一种或多种基因中一种或多种变体的存在表明所述患者癌症对TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。

[0017] 本文进一步提供了用于预测患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:

a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表2或表3的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中一种或多种变体的存在表明所述患者癌症对TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。

[0018] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得图2所列出的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中在选自图2、表2或表3的一种或多种基因中一种或多种变体的存在表明所述患者的TOR激酶抑制剂治疗的治疗效能的可能性增加。

[0019] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表2或表3的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中一种或多种变体的存在表明对所述患者的所述TOR激酶抑制剂治疗的治疗效能的可能性增加。

[0020] 在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂是如本文所述的一种化合物。

[0021] 本文进一步提供了上述TOR激酶抑制剂用于本文描述的任意方法。

[0022] 可以通过参考发明详述和实施例来更充分地理解本实施方式,所述发明详述和实施例旨在例示非限制性实施方式。

[0023] 4.附图简述

[0024] 图1提供了患者处置(disposition)概述,显示了用化合物1治疗的患者的治疗周期、剂量修改以及最优RECIST(靶病变响应)(数据至2014年9月)。3/17靶病变显示PR表明化合物1临床活性的信号(2/17显示RECIST PR),其均具有PIK3CA突变,除了R1CTOR,TP53,IGF1R和/或PTEN中的突变之外。另外,观察到BRCA2,ARID1A,FGFR1,FGFR和PTPRD中的突变。

[0025] 图2提供了对与野生型比较的变体进行评价的基因列表。

[0026] 图3A-3C提供了患者处置概述,显示了针对NSCLC患者用化合物1和埃罗替尼(A组)、化合物B和口服氮杂胞苷(B组)和化合物1和相继口服氮杂胞苷(C组)治疗的治疗周期、化合物组合和剂量修改、EGFR突变状态、生存(以周计)和最优RECIST(靶病变响应)(数据至2014年9月)。A组(图3A)中4/25靶病变显示PR表明化合物1临床活性的信号(4/25显示RECIST PR),B组(图3B)中1/21靶病变显示PR(1/21显示RECIST PR),C组(图3C)中2/29靶病变显示PR(2/29显示RECIST PR)。

[0027] 图4显示低IRF4基因表达水平在40个血液学癌症细胞系中与化合物1敏感度相关,而在40个细胞系组(panel)中包括的23个弥漫大B细胞性淋巴瘤细胞系子集中不相关。图例:y轴:化合物1的log₁₀(GI₅₀)值;x轴:探针集216986_s_at表示的IRF4基因表达的log₂的值

[0028] 图5显示低IRF4基因表达水平在37个血液学癌症细胞系中与化合物1敏感度相关。图例:y轴:化合物1的log₁₀(GI₅₀)值;x轴:RPPA检测的IRF4蛋白表达水平。

[0029] 图6显示通过使用RPPA进行的生物标志物表达(p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2T1462,pS6S240/S244和S235/S236)测量,在

DLBCL细胞系子集中化合物1的敏感度与mTORC1和mTORC2的激活相关。每个DLBCL系中每个生物标志物的水平显示于热图(heatmap)(深灰:高;浅灰:低)。化合物1的GI₅₀值显示于热图顶部(浅灰:低;深灰:高)。

[0030] 5.发明详述

[0031] 5.1定义

[0032] “烷基”基团指具有1-10个碳原子、通常具有1-8个碳原子或在一些实施方式中具有1-6、1-4或2-6个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和直链或带支链非环状烃。代表性的烷基基团包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和的带支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基基团的示例包括,但不限于,乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)和-CH₂C≡C(CH₂CH₃)等。烷基团可以是取代或未取代的。除非另有说明,否则当本文中烷基团描述为“取代的”时,它可以被本文描述的示例性化合物和实施方式中出现的任意取代基所取代,以及卤素(氯,碘,溴,或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;巯基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;磷酸酯;磷烷;硫羰基;亚磺酰基;砜;磺胺;酮;醛;酯;尿素;尿烷;脞;羟基胺;烷氧基胺;芳氧基胺;芳烷氧基胺;甲氧氮芥;胼;酰胼;脞;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;氧(=O);B(OH)₂,或O(烷基)氨基羰基所取代。

[0033] “烯基”基团是具有2-10碳原子的直链或支链的非环状烃,典型地具有2-8个碳原子,并包含至少一个碳-碳双键。代表性的直链和支链(C₂-C₈)烯基包括-乙烯基、-丙烯基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基等等。烯基团的双键可以与另一个不饱和基团不共轭或共轭。烯基团可以是未取代的或取代的。

[0034] “环烷基”基团是具有单环或多个稠合的或桥连的环的3-10个碳原子的饱和或部分饱和的环状烷基团,其可选地被1-3个烷基团取代。在一些实施方式中,环烷基团具有3-8元环,然而在其它实施方式中,环碳原子数目在3-5、3-6、或3-7个的范围内。这样的环烷基团的示例包括单环结构例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基,等等,或者多环或桥环结构例如金刚烷基等等。不饱和和环烷基团的实例包括环己烯基、环庚烯基、环己二烯基、丁间二烯基、戊二烯基、己二烯基,等等。环烷基团可以是取代或未取代的。这样的取代的环烷基团的示例包括环己酮等等。

[0035] “芳基”基团是具有单环(例如,苯基)或多个稠合的环(例如,萘基或蒽基)的6-14个碳原子的芳香碳环基团。在一些实施方式中,芳基团包含6-14个碳原子,其它实施方式中该基团的环部分为6-12个或甚至6-10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等等。芳基团可以是取代或未取代的。短语“芳基团”也包括包含稠合环的基团,例如稠合芳香-脂肪环系统(例如,茚满基、四氢化萘基,等等)。

[0036] “杂芳基”基团是在杂芳香环系统中具有一至四个杂原子作为环原子的芳香环系统,其中其余的原子是碳原子。在一些实施方式中,杂芳基团包含5-6个环原子,而在其它实

实施方式中,该基团的环部分为6-9个或甚至6-10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方式中,杂芳基环系统是单环或双环。非限制性实例包括但不限于,例如以下的基团:吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基(pyrolyl),吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如,异苯并呋喃-1,3-二亚胺)、吡啶基、氮杂吡啶基(例如,吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、咪唑基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫茛基、嘌呤基、黄嘌呤基(xanthinyl)、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基、和喹唑啉基团。

[0037] “杂环基”是芳香族环烷基(也称为杂芳基)或非芳香族环烷基,其中一至四个环碳原子独立地被选自O、S和N的杂原子所取代。在一些实施方式中,杂环基团包括3-10个环成员,而其它的这种基团具有3-5个、3-6个或3-8个环成员。杂环基还可在任意环原子处(即,在杂环的任意碳原子或杂原子处)被连接至其它基团。杂环烷基团可被取代或未被取代。杂环基团包括不饱和、部分饱和和饱和的环系统,例如,咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基团。术语杂环基包括稠合环类,包括具有稠合芳香族和非芳香族基团的稠合环,例如,苯并三唑基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。该术语还包括具有杂原子的桥连的多环环系统,例如,但不限于,喹宁环基。杂环基团的代表性实例包括,但不限于,吡丙啶基、吡丁啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢苯硫基、四氢呋喃基、间二氧杂环戊烯基(二氧yl)、呋喃基、苯硫基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷、二氧基(dioxy)、二硫化环戊烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫酮基、二氢二硫酮基、高哌嗪基、喹宁环基、吲哚基、吲哚啉基、异吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫酮基、苯并氧硫杂环己二烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、吡唑吡啶基、咪唑并吡啶基(氮杂苯并咪唑基;例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑吡啶基、异噁唑吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、硫代茶基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二噁英基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑吡啶基和四氢喹啉基团。代表性的取代杂环基团可以被单取代或取代一次以上,例如,但不限于,吡啶基或吗啉基,其被例如下文列举的各种取代基2-、3-、4-、5-或6-取代或双取代。

[0038] “环烷基烷基”基团是下式的基团：-烷基-环烷基，其中烷基和环烷基如上文定义。取代的环烷基烷基团可以在烷基、环烷基被取代，或者在烷基和环烷基部分均被取代。代表性的环烷基烷基团包括但不限于环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基和环己基丙基。代表性的取代的环烷基烷基团可以被单取代或被取代一次以上。

[0039] “芳烷基”基团是下式的基团： $-\text{烷基}-\text{芳基}$ ，其中烷基和芳基如上文定义。取代的芳烷基团可以在烷基、芳基被取代，或者在烷基和芳基部分均被取代。代表性的芳烷基团包括但不限于苄基和苯乙基团，乙基稠合(环烷基芳基)烷基团如4-乙基-茚满基。

[0040] “杂环基烷基”基团是下式的基团： $-\text{烷基}-\text{杂环基}$ ，其中烷基和杂环基如上文定义。取代的杂环基烷基团可以在烷基、杂环基处被取代，或者在基团的烷基和杂环基部分处均被取代。代表性的杂环基烷基团包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吡啶-2-基丙基。

[0041] “卤素”是氯代、碘代、溴代或氟代。

[0042] “羟烷基”基团是被一个或多个羟基团取代的上述烷基团。

[0043] “烷氧基”基团是 $-\text{O}-(\text{烷基})$ ，其中烷基如上文所述。

[0044] “烷氧基烷基”基团是 $-(\text{烷基})-\text{O}-(\text{烷基})$ ，其中烷基如上文所述。

[0045] “胺”基团是下式的基团： $-\text{NH}_2$ 。

[0046] “羟基胺”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{OH}$ 或 $-\text{NHOH}$ ，其中 $\text{R}^\#$ 是取代或未取代的如本文定义的烷基、环烷基、环芳基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环烷基。

[0047] “烷氧基胺”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-\text{烷基}$ 或 $-\text{NHO}-\text{烷基}$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0048] “芳氧基胺”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-\text{芳基}$ 或 $-\text{NHO}-\text{芳基}$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0049] “芳烷氧基胺”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-\text{芳烷基}$ 或 $-\text{NHO}-\text{芳烷基}$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0050] “烷基胺”基团是下式的基团： $-\text{NH}-\text{烷基}$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中每个烷基独立地如上定义。

[0051] “氨甲酰基”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0052] “酰胺基”基团是下式的基团： $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0053] “O(烷基)氨甲酰基”基团是下式的基团： $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0054] “甲氧氮芥”基团是下式的基团： $-\text{N}^+-\text{O}^-$ 。

[0055] “羧基”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0056] “酮”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0057] “醛”基团是下式的基团： $-\text{CH}(=\text{O})$ 。

[0058] “酯”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0059] “脲”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0060] “亚胺”基团是下式的基团： $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0061] “酰亚胺”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}((\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)))_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0062] “尿烷”基团是下式的基团： $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0063] “脒”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ 或 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0064] “胍”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))_2$ 或 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0065] “烯胺”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{N}(\text{R}^\#)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}(\text{R}^\#))$ 或 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}_2)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0066] “肟”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{NO}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{CH}(=\text{NO}(\text{R}^\#))$ 或 $-\text{CH}(=\text{NOH})$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0067] “酰肼”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0068] “胍”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{NHNH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0069] “脒”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^\#)_2)(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}_2)(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ 或 $-\text{NH}(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0070] “叠氮”基团是下式的基团： $-\text{N}_3$ 。

[0071] “异氰酸酯”基团是下式的基团： $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 。

[0072] “异硫氰酸酯”基团是下式的基团： $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ 。

[0073] “氰酸酯”基团是下式的基团： $-\text{OCN}$ 。

[0074] “硫氰酸酯”基团是下式的基团： $-\text{SCN}$ 。

[0075] “硫醚”基团是下式的基团： $-\text{S}(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0076] “硫羰基”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{S})(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0077] “亚磺酰基”基团是下式的基团： $-\text{S}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0078] “砒”基团是下式的基团： $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0079] “磺酰氨”基团是下式的基团： $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ ，其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 如上定义。

[0080] “磺酰胺”基团是下式的基团： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0081] “磷酸酯”基团是下式的基团： $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}(\text{R}^\#))_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^\#)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0082] “磷化氢”基团是下式的基团： $-\text{P}(\text{R}^\#)_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上定义。

[0083] 当本文描述的基团，除了烷基团，其被称为“被取代”时，它们可被任意合适的取代基所取代。取代基的示意性实例为在本文中披露的示例性化合物和实施方式中的那些取代

基,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷氨基;羧基;硝基;氰基;巯基;硫醚;亚胺;亚酰胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸酯;膦;硫代羰基;亚磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;尿烷;脞;羟胺;烷氧基胺;芳氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;脰;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫代氰酸酯;氧(=O);B(OH)₂,O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或者杂环基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻唑基);单环或者稠合或非稠合的多环芳基或杂芳基(例如,苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并苯硫基或苯并呋喃基)芳氧基;芳烷氧基;杂环氧基;以及杂环基烷氧基。

[0084] 本文所用的术语“药学可接受的盐”是指由药学可接受的无毒的酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。TOR激酶抑制剂的合适的药学可接受的碱加成盐包括,但不限于,由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐,或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。适用的无毒性酸包括,但不限于,无机酸和有机酸,例如醋酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲基磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸以及对甲苯磺酸。具体的无毒性酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。具体的盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它的实例已为本领域公知的,例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0085] 除非另有说明,否则本文所用的术语“笼形物”是指具有包埋在晶格内空间(例如,通道)的客体分子(例如,溶剂或水)的晶格形式的TOR激酶抑制剂或其盐,或者指其中TOR激酶抑制剂是客体分子的晶格。

[0086] 除非另有说明,否则本文所用的术语“溶剂化物”是指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的TOR激酶抑制剂或其盐。在一种实施方式中,该溶剂化物为水合物。

[0087] 除非另有说明,否则本文所用的术语“水合物”是指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水的TOR激酶抑制剂或其盐。

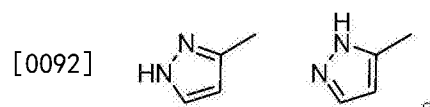
[0088] 除非另有说明,否则本文所用的术语“前药”是指能在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或以其它方式反应提供活性化合物特别是TOR激酶抑制剂的TOR激酶抑制剂衍生物。前药的实例包括,但不限于,包含如可生物水解的酰胺基、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸盐、可生物水解的碳酸盐、可生物水解的酰脲、以及可生物水解的磷酸盐类似物的可生物水解部分的TOR激酶抑制剂的衍生物和代谢产物。在某些实施方式中,具有羧基官能团的化合物的前药为羧酸的低级烷基酯。该羧酸酯可通过对该分子上存在的任意羧酸部分进行酯化而方便地得到。前药通常可采用公知方法进行制备,例如在Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery,第6版,(Donald J.Abraham编,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs(H.Bundgaard编,1985,Harwood Academic

Publishers GmFh)中描述的方法。

[0089] 除非另有说明,否则本文所用的术语“立体异构体”或“立体异构纯”是指TOR激酶抑制剂的一种立体异构体,其基本上没有该化合物的其它立体异构体。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯化合物将基本没有该化合物的相对的对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯化合物将基本没有该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包含大于约80wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约20wt%的该化合物其它立体异构体,大于约90wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约10wt%的该化合物其它立体异构体,大于约95wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约5wt%的该化合物其它立体异构体,或者大于约97wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约3wt%的该化合物其它立体异构体。所述TOR激酶抑制剂可具有多个手性中心并可作为外消旋体、单独的对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。所有这些异构体形式包含在本文中披露的实施方式中,包括它们的混合物。这种TOR激酶抑制剂的立体异构体纯形式的用途以及这些形式的混合物的用途包含在本文披露的实施方式中。例如,含有等量或不等量的特定TOR激酶抑制剂对映体的混合物可用于本文披露的方法和组合物。这些异构体可通过如手性柱或手性拆分剂等标准技术进行不对称合成或拆分。例如,参见,Jacques,J.等,Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H.等, Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0090] 还应指出,所述TOR激酶抑制剂可包括E异构体和Z异构体或它们的混合物,及顺和反异构体或它们的混合物。在特定的实施方式中,所述TOR激酶抑制剂被分离为顺或反异构体。在其它实施方式中,所述TOR激酶抑制剂为顺和反异构体的混合物。

[0091] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物的异构体形式。异构体形式的浓度取决于化合物所在的环境,还可取决于,例如,化合物是否为固体或是否在有机或水溶液中。例如,在水溶液中,吡唑可以如下异构体形式存在,其被称为彼此的互变异构体:



[0093] 本领域技术人员可容易地理解,多种官能团和其它结构可显示互变异构性,且所述TOR激酶抑制剂的所有互变异构体均在本发明的范围内。

[0094] 应当指出,所述TOR激酶抑制剂可在一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,该化合物可通过放射活性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C),进行放射性标记,或者是同位素富集的,例如具有氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。本文所用的“同位素体(isotopologue)”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”指具有不同于该原子天然同位素组成的同位素组成的原子。“同位素富集的”还指包含了具有不同于该原子天然同位素组成的同位素组成的原子的化合物。术语“同位素组成”指在给定原子中各同位素存在的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗性药剂,例如,癌症或炎症治疗药剂,研究试剂,例如结合测定试剂,诊断性药剂,例如体内成像药剂。本文所述的TOR激酶抑制剂的所有同位素变体,不管是否具有放射性,均意在落入本文

提供的实施方式的范围内。在一些实施方式中,提供了TOR激酶抑制剂的同位素体,例如,氘、碳-13或氮-15富集的杂芳基化合物的同位素异构体。

[0095] 本文所用的“治疗”是指完全或部分减轻紊乱或疾病(例如,癌症或肿瘤并发症)的相关症状,或者减缓或停止这些症状的进一步发展或恶化。

[0096] 本文所用的“预防”是指完全或部分预防疾病或紊乱(例如,癌症)或其症状的发作、复发或扩散。

[0097] 与TOR激酶连用的术语“有效量”是指能够部分或完全减轻与癌症相关的症状,或者减缓或停止这些症状的进一步发展或恶化,或者治疗或预防患癌受试者或有患癌风险的受试者的单独或组合的量。有效量的TOR激酶抑制剂,例如在药物组合物中,可以是能实现期望效果的水平;例如,口服或肠胃外施用的单位剂量中约0.005mg/kg受试者体重至约100mg/kg患者体重。

[0098] 术语“癌症”指任意特征在于可侵入周围组织并转移到新的身体部位的细胞的增殖的各种恶性肿瘤。良性和恶性肿瘤按照它们被发现的组织类型进行分类。例如,纤维瘤是纤维结缔组织肿瘤,黑色素瘤是色素(黑色素)细胞的异常增生。来源于上皮组织,例如在皮肤、支气管和胃中的恶性肿瘤被称为癌。上皮腺组织如乳腺、前列腺和结肠中发现的恶性肿瘤被称为腺癌。结缔组织例如肌肉、软骨、淋巴组织和骨的恶性生长被称为肉瘤。淋巴瘤和白血病是白血细胞中产生的恶性肿瘤。通过转移的过程,迁移到身体的其他区域的肿瘤细胞在远离原发位点的区域建立肿瘤。骨组织是恶性肿瘤转移的最为严重的位点之一,发生于所有癌症病例的约30%。在恶性肿瘤中,肺癌、乳腺癌、前列腺癌等的癌症已知特别可能转移到骨。

[0099] 在肿瘤、癌症、肿瘤生长或肿瘤细胞生长的上下文中,抑制可通过除了其它之外的下述方式评价:原发或继发性肿瘤的延迟出现、原发性或继发性肿瘤的发展减缓、原发性或继发性肿瘤的发生率降低、减缓或降低疾病副效应的严重程度、捕获肿瘤生长和肿瘤退化。在极端情况下,完全抑制,在此被称为预防或化学预防。在这方面,术语“预防”包括完全防止临床明显肿瘤的发作或预防肿瘤的临床前明显阶段的发作中的个体的风险。该定义还旨在涵盖的是预防转化为恶性细胞或阻止或逆转恶变前细胞的进展为恶性细胞。这包括在有肿瘤发生风险的人群中的预防性治疗。

[0100] 如本文使用的“野生型”指一个特征(例如,基因序列或存在或蛋白序列、存在、水平或活性)的典型或最常见形式,如其在自然界中发生的那样,且所有其它的都与该参考进行比较。本领域技术人员将理解,当在此使用时,野生型指典型基因序列或基因表达水平,如它们在自然界中最常见地发生的那样。类似的,如本文使用的“对照患者”是表现出野生型基因序列或基因或蛋白表达水平的患者。在某些实施方式中,该基因序列是一种或多种表1列出的基因的基因序列,即,PIK3CA, RICTOR, TP53, IGF1R和/或PTEN。在一个实施方式中,该基因序列是一种或多种RICTOR, TP53或IGF1R的基因序列。在一些这样的实施方式中,进一步的基因序列是PIK3CA。在一个实施方式中,基因序列是AKT1的基因序列。在一个实施方式中,该基因序列是AKT2的基因序列。在某些实施方式中,该基因序列是一种或多种图2列出的基因的基因序列。在另一实施方式中,该基因序列是一种或多种表2或表3列出的基因的基因序列。在又一实施方式中,该基因序列是一种或多种表4列出的基因的基因序列。

[0101] 为了进行基因分析,收集肿瘤样品并从肿瘤样品(例如,预处理的肿瘤样品)中抽

提DNA并进行下一代测序(例如在Foundation Medicine, Inc(FMI))。如果一个基因表现出下述之一则认为其是突变体(变体):突变(相似或已知体细胞变体或未知显著性变体)或结构变化(缺失、扩增或重排)。当对于一个基因没有检测到序列改变(变体)时该基因被认为是野生型的。如果在基因簇中有任意基因进行了如上定义的突变,那么该基因簇被认为是突变的;否则该基因簇被认为是野生型的。

[0102] 如本文使用的“基因突变”和“基因变体”表示与野生型或非突变状态的偏差。这些包括单一或多个碱基改变,核苷酸插入或核苷酸缺失(在每种情形下单一或多个碱基),拷贝数改变,包括损失一个拷贝或聚集或大量扩增DNA片段或DNA重排,其中链被打断并以与野生型不同的方式进行重接。另外,如本文使用的“基因突变”指由例如mRNA表达的增加或降低、蛋白生产的增加或降低、非功能性蛋白或具有与野生型相比改变功能的蛋白所导致的基因突变。如本文使用的“基因或蛋白损失”指与野生型水平相比降低水平的基因或蛋白或基因或蛋白的缺失。

[0103] 如本文使用的术语“表达”指从基因转录以给出至少部分与基因的两条核酸链之一互补的RNA核酸分子。如本文使用的术语“表达”还指从RNA分子翻译以给出蛋白、多肽或其部分。

[0104] “上调”的基因表达是相对于野生型在基因上“增加的”。“下调”的基因表达是相对于野生型在基因上“减少的”。在某些实施方式中,来自患者样品的基因可以被“上调”,即,基因表达可以较之比较对照例如野生型增加例如约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、100%、200%、300%、500%、1,000%、5,000%或更多。在其它实施方式中,来自患者样品的基因可以被“下调”,即,基因表达可以较之比较对照例如野生型降低例如约99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、1%或更低。

[0105] 如本文使用的“降低的水平”或“损失”表示相对于野生型中观察到的水平而言水平降低。在一个实施方式中该降低为10%-50%或50%-100%。在一些实施方式中,该降低为相对于野生型20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%(完全损失)。

[0106] 本文所用的术语“患者”和“受试者”包括动物,包括,但不限于,动物如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一种实施方式中为哺乳动物,在另一种实施方式中为人。

[0107] 在一个实施方式中,“患者”或“受试者”是其DNA具有相对于对照患者或野生型的基因突变或变体的人。在另一实施方式中,“患者”或“受试者”是其DNA包含相对于对照患者或野生型的基因突变或变体的人。在另一实施方式中,“患者”或“受试者”是具有相对于对照患者或野生型的基因突变或变体的人。在另一实施方式中,“患者”或“受试者”是具有相对于对照患者或野生型的基因突变或变体的人,并且还患有例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC等以基因突变或变体为特征的癌症。在具体实施方式中,基因突变或变体有某些基因序列鉴别,所述基因序列使用例如Sanger测序、双脱氧链终止测序、大量平行下一代测序(NGS)或基于PCR的方法进行测定,并与野生型比较,其中使用处理肿瘤样品和参比样品的粗测序数据的分析管线,过滤来自测序过程的人工数据;过滤已知多形性并鉴定肿瘤样品中存在的突变变体(参见J. Ross和M. Cronin, Am. J. Clin. Pathol, 136:527-539 (2011))。在某些实施方式中,突变位于一种或多种表1列出的基因,即,PIK3CA, RICTOR, TP53, IGF1R和/或PTEN。在一个实施方式中,突变位于一种或多种RICTOR, TP53或IGF1R。在

一些这样的实施方式中,进一步的突变是PIK3CA中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT1基因序列中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT2基因序列中的基因扩增突变。在某些实施方式中,变体位于一种或多种图2列出的基因。在某些实施方式中,变体位于一种或多种表2或表3列出的基因。在某些实施方式中,变体位于一种或多种表4列出的基因。在一个实施方式中,变体是一种或多种已知体细胞变体、可能的体细胞变体、重排、未知显著性变体或拷贝数变体,例如,扩增或缺失或其组合。在一个实施方式中,变体是一种或多种已知体细胞变体。在另一实施方式中,变体是一种或多种可能的体细胞变体。在一个实施方式中,变体是一种或多种重排。在一个实施方式中,变体是一种或多种未知显著性变体。在一个实施方式中,变体是一种或多种扩增。在另一实施方式中,变体是一种或多种缺失。

[0108] 术语“可能性”一般指一个事件的概率的增加。用于指患者响应的有效性时,术语“可能性”一般指癌症或肿瘤综合征或其症状将减轻或降低的概率增加。

[0109] 术语“预测”一般是指事先确定或告知。当用于“预测”癌症的功效时,例如,术语“预测”可以指治疗结果的可能性可以在一开始、在治疗开始前或在治疗实质进展前就决定。

[0110] 如本文所用的术语“确定”、“测量”、“评估”、“评价”和“分析”通常指的是任意形式的测量,并包括确定元素存在与否。这些术语包括定量和/或定性测定。

[0111] 在癌症的上下文中,抑制的评价可通过抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌的因子(包括肿瘤分泌的激素,如导致类癌综合征的那些)、原发或继发性肿瘤的延迟出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、降低原发性或继发性肿瘤的发生率、减缓或减少疾病的副效应的严重程度、捕获的肿瘤生长和肿瘤退化、增加的进展时间(TTP)、增加的无进展存活(PFS)、增加的总生存率(OS)等等。如本文所用的OS表示从随机的时间(例如,第一次施用的日期)直到任意原因导致死亡,并在意向治疗人群进行测量。如本文所用的TTP是指从随机的时间(例如,第一次施用的日期)直到目标肿瘤进展;TTP不包括死亡。如本文所用的PFS表示从随机的时间(例如,第一次施用的日期)直到目标肿瘤进展或死亡。在一个实施方式中,PFS率使用Kaplan-Meier估计值来计算。在极端情况下,完全抑制,在此被称为预防或化学预防。在这方面,术语“预防”包括完全防止临床上明显的晚期癌症的发作或预防癌症的临床前明显阶段的发作。该定义还旨在涵盖的是预防转化为恶性细胞或捕获或逆转恶变前细胞进展为恶性细胞。这包括在有癌症发生风险的人群中的预防性治疗。

[0112] 在某些实施方式中,癌症的治疗可以通过实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行评价(参见Therasse P.等,New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.J.of the National Cancer Institute;2000;(92)205-216和Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.等,New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(1.1版).European J.Cancer;2009;(45)228-247)。对具有或不具有新病灶出现的靶病变和非靶病变中肿瘤响应的所有可能组合的总响应如下:

[0113]

靶病变	非靶病变	新病灶	总响应
CR	CR	否	CR

CR	不完全响应/SD	否	PR
PR	非PD	否	PR
SD	非PD	否	SD
PD	任意	是或否	PD
任意	PD	是或否	PD
任意	任意	是	PD

[0114] CR=完全响应;PR=部分响应;SD=稳定疾病;PD=进行性疾病。

[0115] 关于靶病变的评价,完全响应(CR)是所有靶病变的消失,部分响应(PR)是以基线总最长直径作为参比的最长靶病变直径之和至少30%的缩小,进行性疾病(PD)是以自治疗起始或一种或多种新病灶出现开始的最小总最长直径作为参比的最长靶病变直径之和至少20%的增加,稳定疾病(SD)是以自治疗起始的最小总最长直径作为参比既不足以缩小至有资格成为部分响应,也不足以增加至有资格成为进行性疾病。

[0116] 关于非靶病变的评价,完全响应(CR)是所有非靶病变的消失和肿瘤标志物水平正常化;不完全响应/稳定疾病(SD)是存留一种或多种非靶病变和/或保持肿瘤标志物水平高于正常限,进行性疾病(PD)是出现一种或多种新病灶和/或现存非靶病变的明确发展。

[0117] 在某些实施方式中,淋巴瘤的治疗可通过对于非霍奇金淋巴瘤(NHL)的国际工作组标准(IWC)进行评价(参见Cheson BD,Pfistner B,Juweid,ME,等,Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.J.Clin.Oncol:2007:(25)579-586),使用如下所示响应和终点定义:

[0118]

响应	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
CR	所有疾病迹象消失	(a) 治疗前 FDG-avid 或 PET 阳性; 如果 PET 阴性允许任意大小的肿块 (b) 可变 FDG-avid 或 PET 阴性; CT 上退化至正常大小	未触及, 结节消失	重复活检浸润物清除; 如果通过形态学不确定, 则免疫组织化学应该为阴性
PR	可检测疾病退化且无新部位	多达 6 个最大主要肿块 SPD 缩小 $\geq 50\%$; 其它结节无体积增大 (a) 治疗前 FDG-avid 或 PET 阳性; 之前涉及的部位一种或多种 PET 阳性 (b) 可变 FDG-avid 或 PET 阴性; CT 上退化	结节(最大横向直径中的单个结节)SPD 缩小 $\geq 50\%$; 肝或脾体积无增加	与治疗前是否阳性无关; 细胞类型应指明
SD	不能达到 CR/PR 或 PD	(a) 治疗前 FDG-avid 或 PET 阳性; 之前的疾病部位 PET 阳性, CT 或 PET 上无新部位 (b) 可变 FDG-avid 或 PET 阴性; CT 上之前病灶体积无变化		
PD 或复发性疾病	任意新病灶或之前涉及的位点中从最低点(nadir)增加 $\geq 50\%$	在任意轴出现 ≥ 1.5 cm 的新病灶, 多于一个结节的 SPD 增加 $\geq 50\%$, 或之前鉴定的短轴上 ≥ 1 cm 的结节的最长直径增加 $\geq 50\%$ 如果治疗前 FDG-avid 淋巴瘤或 PET 阳性则病灶 PET 阳性	任意之前病灶 SPD 中从最低点增加 $\geq 50\%$	新的或复发性涉及

[0119] 缩写: CR, 完全缓解; FDG, [^{18}F]氟脱氧葡萄糖; PET, 正电子成像术; CT, 计算机断层扫描; PR, 部分缓解; SPD, 直径积(product)之和; SD, 稳定疾病; PD, 进行性疾病。

[0120]

终点	患者	定义	监测自
原发性			
总生存率	所有	由于任何原因死亡	进入研究
无进展生存	所有	疾病进展或由于任何原因死亡	进入研究
继发性			
无事件生存	所有	治疗失败或由于任何原因死亡	进入研究
进展时间	所有	进展时间或由于淋巴瘤死亡时间	进入研究
无疾病生存	CR 中	复发时间或由于淋巴瘤或治疗的急性毒性死亡时间	响应文件
响应周期	CR 或 PR 中	复发时间或进展时间	响应文件
淋巴瘤特异性生存	所有	由于淋巴瘤死亡时间	进入研究
下个治疗时间	所有	新治疗时间	初级治疗末

[0121] 缩写:CR:完全缓解;PR:部分缓解。

[0122] 在一个实施方式中,淋巴瘤的终点是临床获益的证据。临床获益可以反映生活质量的改进或患者症状的减轻、输血量、频繁感染或其它参数。在此终点也可以使用再现时间或淋巴瘤相关症状进展。

[0123] 在某些实施方式中,CLL的治疗可以通过对于CLL的国际工作组指南进行评价(参见Hallek M,Cheson BD,Catovsky D等,Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996guidelines.Blood,2008;(111)12:5446-5456),使用其中显示的响应和终点定义以及特别是:

[0124]

参数	CR	PR	PD
组 A			

[0125]

参数	CR	PR	PD
淋巴结病 [†]	无 > 1.5 cm	减少 ≥ 50%	增加 ≥ 50%
肝肿大	无	减少 ≥ 50%	增加 ≥ 50%
脾肿大	无	减少 ≥ 50%	增加 ≥ 50%
血淋巴细胞	< 4000/μL	自基线减少 ≥ 50%	较基线增加 ≥ 50%
髓 [‡]	正常细胞, < 30%淋巴细胞, 无 B-淋巴结。细胞减少的髓定义 CRi (5.1.6)。	髓浸润或 B-淋巴结减少 50%	
组 B			
血小板计数	> 100 000/μL	> 100 000/μL 或较基线增加 ≥ 50%	较 CLL 继发基线减少 ≥ 50%
血红蛋白	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 或较基线增加 ≥ 50%	较 CLL 继发基线减少 > 2 g/dL
中性粒细胞 [‡]	> 1500/μL	> 1500/μL 或较基线改进 > 50%	

[0126] 组A标准定义了肿瘤负荷;组B标准定义了造血系统(或髓)的功能。CR(完全缓解):所有标准均需满足,且患者需要缺少疾病相关全身症状;PR(部分缓解):需要满足至少两条组A标准加组B的一条标准;SD是缺少进行性疾病(PD)并无法达到至少一个PR;PD:需要满足上述组A或组B标准的至少一条。多淋巴结的积之和(如通过临床试验中的CT扫描或通过全科体检评价的)。这些参数与一些响应类别无关。

[0127] 在某些实施方式中,多发性骨髓瘤的治疗可通过针对多发性骨髓瘤的国际统一响应标准(IURC)进行评价(参见Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS等, International uniform response criteria for multiple myeloma., Leukemia, 2006; (10)10:1-7),使用如下所示响应和终点定义:

[0128]

响应子类	响应标准 ^a
sCR	如下定义的 CR 加正常 FLC 比率和通过免疫组织化学或免疫荧光 ^c 检测的骨髓 ^b 中克隆细胞的缺失
CR	血清和尿上阴性固定和任何软组织浆细胞瘤的消失以及骨髓 ^b 中 < 5% 浆细胞

[0129]

响应子类	响应标准 ^a
VGPR	血清和尿 M-蛋白通过免疫固定可检测，在电泳上不可，或 90%或更大的血清 M-蛋白减少加尿 M-蛋白水平<100mg 每 24 h
PR	血清 M-蛋白≥50%减少和 24-h 内尿 M-蛋白减少≥90%或减少至<200mg 每 24 h 如果血清和尿 M-蛋白不可检测 ^d ，需要涉及和非涉及 FLC 水平之差减少≥50%来代替 M-蛋白标准 如果血清和尿 M-蛋白不可检测，且血清游离实验也不可检测，需要浆细胞减少≥50%以代替 M-蛋白，只要基线骨髓浆细胞百分比≥30% 此外对上述标准，如果存在于基线，还需要软组织浆细胞瘤减少≥50%
SD (不推荐用作响应指示物；疾病稳定性最优通过提供进展时间估计值进行描述)	不满足 CR，VGPR，PR 或进行性疾病的标准

[0130] 缩写:CR,完全响应;FLC,游离轻链;PR,部分响应;SD,稳定疾病;sCR,严格完全响应;VGPR,非常好的部分响应;^a所有响应类型需要在任何新疗法建立前进行两个连续评价;如果进行放射影像研究,所有类型还需要没有进行性病灶或新骨病灶的已知证据。不需要放射影像研究来满足这些响应需求;^b不需要重复骨髓活检确认;^c克隆细胞的存在/缺失基于 κ/λ 率。通过免疫组织化学和/或免疫荧光得到的不正常 κ/λ 率需要最低100个浆细胞用于分析。反映不正常克隆存在的异常率是 $>4:1$ 或 $<1:2$ 的 κ/λ 。^d由至少一种下述检测定义的可检测疾病:骨髓浆细胞 $\geq 30\%$;血清M-蛋白 $\geq 1\text{g/dl}$ ($\geq 10\text{gm/l}$)[10g/l];尿M-蛋白 $\geq 200\text{mg/24h}$;血清FLC分析:涉及的FLC水平 $\geq 10\text{mg/dl}$ ($\geq 100\text{mg/l}$);只要血清FLC率异常。

[0131] 下述流程、约定和定义为实施针对神经肿瘤的响应评价(RANO)工作组的关于高级别胶质瘤的响应标准的建议(Wen P.,Macdonald,DR.,Reardon,DA.等,Updated response assessment criteria for highgrade gliomas:Response assessment in neuro-oncology working group.J Clin Oncol 2010;28:1963-1972)提供了指导。为了时间点响应(TPR)标准而对RANO标准的修饰可以包括加入操作惯例用于定义糖皮质激素剂量的变化,和去除受试者临床恶化成分以聚焦客观放射学评价。基线MRI扫描定义为在术后休息期末、重启化合物治疗前进行的评价。基线MRI被用作评价完全响应(CR)和部分响应(PR)的参照。然而,在基线或随后的评价中获得的最小SPD(垂直直径积之和)将被指定为最低评价并用作确定进展的参照。在任何方案定义的MRI扫描前5天内,受试者或者接受无糖皮质激素,或者接受稳定剂量的糖皮质激素。稳定剂量被定义为MRI扫描前5天连续相同日剂量。如果基线扫描前5天内规定的糖皮质激素发生变化,则需要在满足上述标准的情况下进行新的糖皮质激素基线扫描。将使用下述定义。

[0132] 可检测病灶:可检测病灶是双维度可检测的对比-增强的病灶。测量由最大增强肿瘤直径(也称为最长直径,LD)形成。最大垂直直径在同一图像上检测。双维度测量的十字准

线应该交叉,计算这些直径的积。

[0133] 最小直径:T1加权图像,其中节段为5mm,有1mm跳过(skip)。可检测病灶的最小LD设定为5mm乘5mm。要纳入和/或指定为靶病变可能需要更大的直径。基线后,变得比测量最小需求小的靶病变或变得不再能够进行双维度测量的靶病变将对每个5mm以下的直径记录为5mm的缺省值。消失的病灶将被记录为0mm乘0mm。

[0134] 多中心病灶:被认为是多中心(与连续相对)的病灶是那些在两个(或多个)病灶间存在正常的间隔脑组织的病灶。对于是增大的离散焦点的多中心病灶,方法是分别检测每个满足纳入标准的增大的病灶。如果两个(或多个)病灶间不存在正常的脑组织,它们将被认为是同一病灶。

[0135] 不可检测病灶:所有不满足如上定义的可检测疾病标准的病灶以及所有未增大和其它真正的不可检测病灶都将被认为是不可检测病灶。不可检测病灶包括小于具体的最小直径(即,小于5mm乘5mm)的增大焦点、未增大病灶(例如,如T1加权对比后、T2加权或液体衰减反转恢复(FLAIR)图像中所见)、出血性或主要为囊性或坏死性病灶、以及柔脑膜肿瘤。出血性病灶通常具有本征T1加权高信号,其可能被误判为增大的肿瘤,因为这个原因,可以检查对比前T1加权图像以排除基线或间隔亚急性出血。

[0136] 在基线,病灶将被分为如下类型:靶病变:多达5个可检测病灶可被选为靶病变,每个检测为至少10mm乘5mm,代表受试者的疾病;非靶病变:所有其它病灶,包括所有不可检测病灶(包括质量效应和T2/FLAIR发现)和任何不选为靶病变的可检测病灶。在基线,靶病变将被如可检测病灶定义中描述地进行检测,所有靶病变的SPD都将被检测。所有其他病灶的存在将被记录。在所有治疗后评价中,病灶的靶和非靶病变的基线分类将被保持,病灶将被记录并以连续模式随时间描述(例如,在源文件和eCRFs上以相同顺序记录)。在研究周期内所有可检测和不可检测病灶必须使用与在基线上相同的技术进行评价(例如,受试者应该在同一MRI扫描仪上或至少以相同磁强度成像),以减少对变化进行解释中的困难。在每个评价中,将检测靶病变并计算SPD。非靶病变将定性检测,新病灶,如果有的话,将分别记录。在每个评价中,对于靶病变、非靶病变和新病灶将测定时间点响应。即使只评价了一个病灶子集也可以建立肿瘤进展。然而,除非观察到进展,否则只能在评价所有病灶时测定客观状态(稳定疾病、PR或CR)。

[0137] 下一个计划的评价中将进行针对整体CR和PR时间点响应的确认评价,但是如果扫描具有<28天的间断则确认可能不会发生。合并确认需求的最优响应将源于系列时间点。

[0138] 在某些实施方式中,癌症治疗可在用TOR激酶抑制剂治疗之前、之中和/或之后通过抑制循环血和/或肿瘤细胞中S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化和/或皮肤活检或肿瘤活检/抽出进行评价。例如,在B细胞、T细胞和/或单核细胞中评价了对S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK磷酸化的抑制。在其它实施方式中,癌症治疗可在用TOR激酶抑制剂治疗之前、之中和/或之后通过在皮肤样品和/或肿瘤活检/抽出中抑制DNA-依赖蛋白激酶(DNA-PK)活性进行评价,例如通过对作为DNA损伤途径生物标志物的pDNA-PK S2056的量的评价进行。在一个实施方式中,皮肤样品受过紫外线辐射。

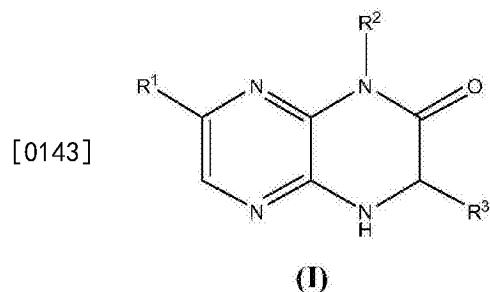
[0139] 在极端情况下,完全抑制,在此被称为预防或化学预防。在这方面,术语“预防”包括完全防止临床明显肿瘤的发作或预防肿瘤的临床前明显阶段的发作。该定义还旨在涵盖的是预防转化为恶性细胞或阻止或逆转恶变前细胞的进展为恶性细胞。这包括在有肿瘤发

生风险的人群中的预防性治疗。

[0140] 5.2 TOR激酶抑制剂

[0141] 本文提供的化合物通常指“TOR激酶抑制剂”。在一个具体实施方式中，TOR激酶抑制剂不包括雷帕霉素或雷帕霉素类似物(rapalogs)。

[0142] 在一个实施方式中，TOR激酶抑制剂包括具有下式(I)的化合物：



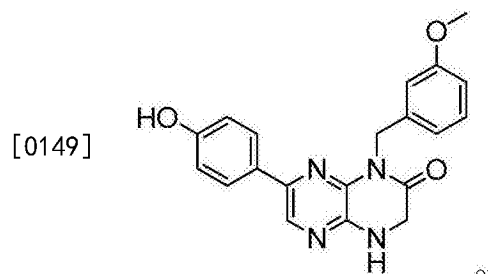
[0144] 及其药学上可接受的盐、笼合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、代谢物、异拓扑结构物(isotopologues)和前药，其中：

[0145] R¹是取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂环基烷基；

[0146] R²是H，取代或未取代的C₁₋₈烷基，取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基，取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的环烷基烷基；

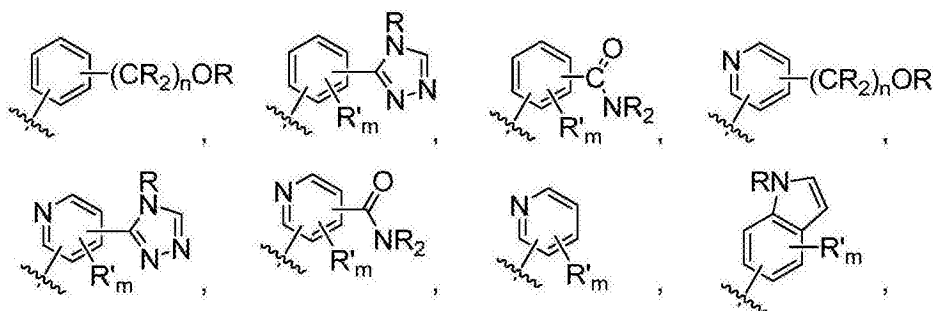
[0147] R³是H或取代或未取代的C₁₋₈烷基，

[0148] 其中在某些实施方式中，TOR激酶抑制剂不包括7-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮，如下所示：

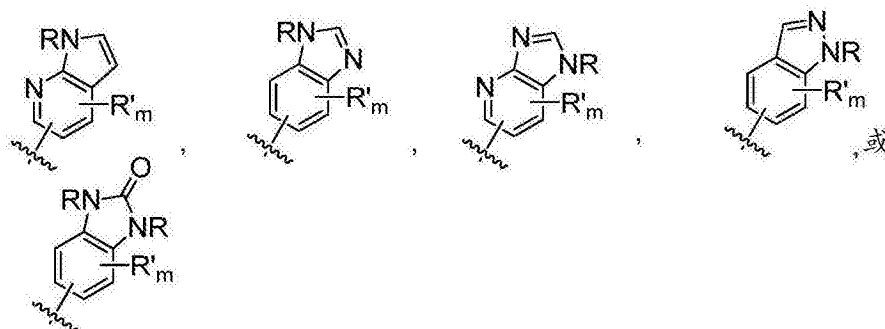


[0150] 在式(I)化合物的一些实施方式中，R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如，R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑基、吡嗪基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、或吡唑基，各自可选地是取代的。在一些实施方式中，R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的苯基：取代或未取代的C₁₋₈烷基(例如，甲基)、取代或未取代的杂环(例如，取代或未取代的三唑基或吡唑基)、氨基羰基、卤素(例如，氟)、氰基、羟基烷基和羟基。在其它实施方式中，R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的吡啶基：取代或未取代的C₁₋₈烷基(例如，甲基)、取代或未取代的杂环(例如，取代或未取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基(例如，羟基丙基)、-OR，和-NR₂，其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方式中，R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基，其可选地被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代：取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR₂，其中R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0151] 在一些实施方式中，R¹是

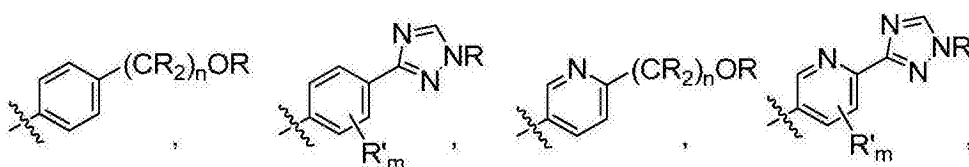


[0152]

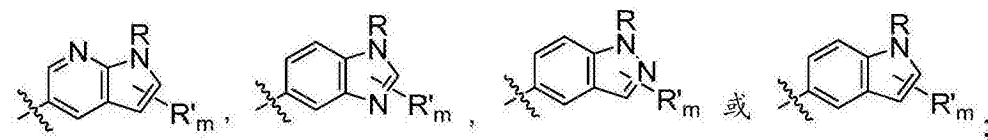


[0153] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如,甲基)、卤素(例如,氟)、氰基、 $-\text{OR}$,或 $-\text{NR}_2$;m是0-3;并且n是0-3。本领域技术人员应理解,任意取代基R'可以连接至该稠合环系统的任意环的任意合适的原子。

[0154] 在式(I)化合物的一些实施方式中, R^1 是



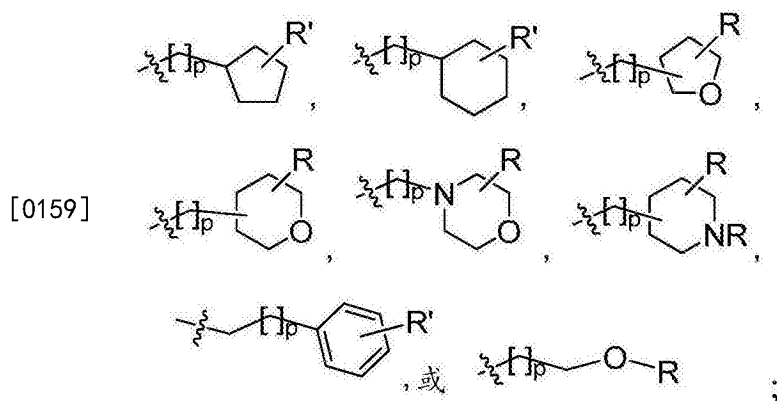
[0155]



[0156] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;R'在每次出现时独立地为取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、 $-\text{OR}$ 或 $-\text{NR}_2$;m是0-3;并且n是0-3。

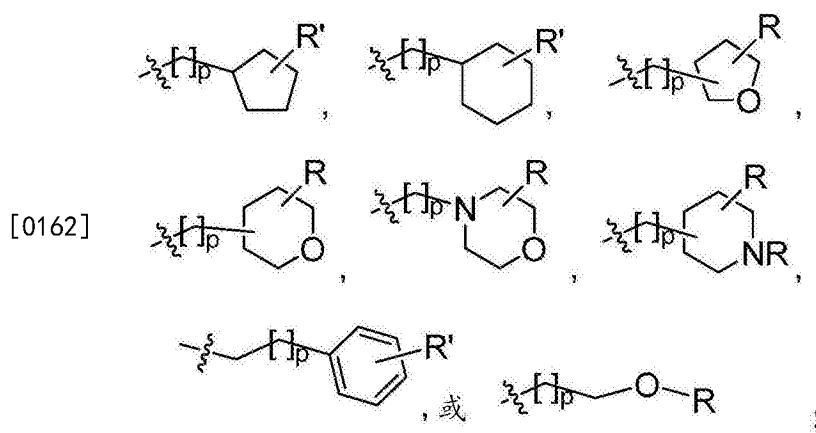
[0157] 在式(I)化合物的一些实施方式中, R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-杂环、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-芳基或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-环烷基。例如, R^2 是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-苯基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-环丙基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-环丁基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-环戊基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-环己基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-吡咯烷基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-哌啶基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-哌嗪基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-吗啉基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-四氢呋喃基、或 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-四氢吡喃基,每个可选地被取代。

[0158] 在其它实施方式中, R^2 是H、 C_{1-4} 烷基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(OR),



[0160] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);且p为0-3。

[0161] 在式(I)化合物的其它实施方式中,R²是H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR),



[0163] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₂烷基;R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₂烷基;且p为0-1。

[0164] 在式(I)化合物的其它实施方式中,R³是H。

[0165] 在本文描述的一些实施方式中,R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如,R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑基、咪唑基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、或吡唑基,各自可选地是取代的。在一些实施方式中,R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的苯基:取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环、氨基羰基、卤素、氰基、羟基烷基和羟基。在其它实施方式中,R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的吡啶基:C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基、-OR和-NR₂,其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在其它实施方式中,R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,其可选地被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代:取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR₂,其中R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0166] 在一个实施方式中,R¹是取代有一个或多个独立选自C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环基、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基、-OR、和-NR₂的取代基的吡啶基,其中每个R独立的为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基,且R²为H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的C₁₋₄烷基-杂环基、取代或未取代的C₁₋₄烷基-芳基

或取代或未取代的C₁₋₄烷基-环烷基。在一些这样的实施方式中，R¹是取代有一个或多个独立选自C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环基或羟基烷基的取代基的吡啶基，且R²是取代或未取代的C₁₋₈烷基或取代或未取代的环烷基。

[0167] 在某些实施方式中，式(I)的化合物具有本文所示的R¹基团和本文所示的R²基团。

[0168] 在式(I)化合物的一些实施方式中，10μM浓度的化合物以至少约50%抑制mTOR、DNA-PK或PI3K或其组合。式(I)的化合物可在任意合适的分析系统中被显示为上述激酶的抑制剂。

[0169] 代表性的式(I)的TOR激酶抑制剂包括表A的化合物。

[0170] 表A。

[0171] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0172] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0173] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0174] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0175] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0176] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0177] 7-(1H-苯并[d]咪唑并-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0178] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0179] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0180] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0181] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0182] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(顺-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0183] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0184] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0185] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

- [0186] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0187] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0188] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0189] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0190] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0191] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0192] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0193] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0194] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0195] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0196] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0197] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0198] 1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0199] 7-(2-羟基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0200] 1-异丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0201] 5-(8-异丙基-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [0202] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0203] 7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0204] 7-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0205] 7-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0206] 7-(6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0207] 7-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0208] 7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0209] 7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0210] 7-(1H-吡唑-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0211] 7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0212] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0213] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0214] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0215] 1-乙基-7-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0216] 7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0217] 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0218] 1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0219] 2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(8-(反-4-甲氧基环己基)-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物;
- [0220] 4-甲基-5-(7-氧-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶酰胺;
- [0221] 5-(8-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [0222] 7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0223] 1-(反-4-甲氧基环己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0224] 3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈;
- [0225] 1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0226] 3-(7-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

- [0227] 5-(8-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [0228] 3-((7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-氧-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈;
- [0229] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0230] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0231] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0232] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0233] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0234] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0235] 1-(反-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0236] 1-(顺-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0237] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0238] 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0239] 7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0240] 1-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0241] 1-(反-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0242] 1-(顺-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0243] 4-(7-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [0244] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0245] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0246] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-

二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0247] 1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0248] 1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0249] 1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0250] 1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0251] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0252] 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0253] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0254] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(反-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0255] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0256] 1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0257] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0258] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0259] 7-(7-甲基-2-氧-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0260] 7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0261] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0262] 1-苯甲基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0263] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0264] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0265] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0266] 1-(反-4-甲氧基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0267] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0268] 7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0269] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0270] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0271] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0272] 1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0273] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0274] (S)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0275] (R)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0276] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0277] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0278] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0279] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0280] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0281] 7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0282] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0283] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0284] 7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0285] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-

3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0286] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0287] (R)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0288] (S)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0289] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0290] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0291] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0292] 7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0293] 7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

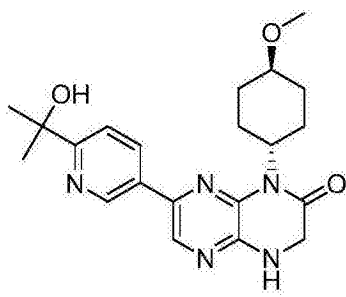
[0294] 1-(1-羟基丙烷-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;和

[0295] 1-(2-羟基乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,

[0296] 及其药学上可接受的盐、笼合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、代谢物、异拓扑结构物(isotopologues)和前药。

[0297] 在一个实施方式中,TORK激酶抑制剂是化合物1、化合物2、化合物3或化合物4。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物1(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$)。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物2(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$)。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物3(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{21}H_{24}N_8O_2$)。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物4(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$)。在一个实施方式中,化合物1是7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,也具有化学名称7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R*,4R*)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,其具有下述结构:

[0298]



[0299] 在另一实施方式中,化合物2是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其互变异构体,例如,1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一实施方式中,化合物3是7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一实施方式中,化合物4是1-((反)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,可选的命名为1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在一个实施方式中,化合物4是化合物1的代谢物。

[0300] 5.3 TOR激酶抑制剂的制备方法

[0301] TOR激酶抑制剂可以通过标准的公知合成方法来获得,参见例如, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 第4版, 1992。用于制备式(III)的化合物及其中间产物的起始原料是可商购获得的或可利用可商购获得的原料用已知合成方法和试剂来制备的。

[0302] 制备式(I)化合物的特别方法公开于2012年2月7日授权的美国专利号8,110,578和2013年10月29日授权的美国专利号8,569,494,其在此全文引入作为参考。

[0303] 5.4 使用方法

[0304] 本文提供了用于治疗或预防以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的方法,包括对患有以相对于野生型的特定基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。不限于理论,人们认为某些基因突变与TOR激酶抑制剂敏感度有关,如本文所述。在本文描述的一些实施方式中,基因突变发生于表1的一种或多种基因,即,PIK3CA、RICTOR、TP53、IGF1R或PTEN。在一个实施方式中,突变是RICTOR、TP53或IGF1R中一种或多种的突变。在一些这样的实施方式中,进一步的突变是PIK3CA中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT1基因序列中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT2基因序列中的基因扩增突变。在一个实施方式中,突变是RICTOR中的突变。在另一实施方式中,突变是TP53中的突变。在又一实施方式中,突变是IGF1R中的突变。在一些这样的实施方式中,进一步的突变导致PTEN损失。在一些这样的实施方式中,乳腺癌是ER⁺。在一些这样的实施方式中,乳腺癌是PR⁺。在其它实施方式中,乳腺癌是ER⁺/PR⁺。本文还提供了用于本文描述的方法的本发明的TOR激酶抑制剂。

[0305] 在一个实施方式中,基因突变是单碱基改变。在另一实施方式中,基因突变是多碱基改变。在又一实施方式中,基因突变是一种或多种核苷酸插入。在另一实施方式中,基因突变是一种或多种核苷酸缺失。在一些实施方式中,基因突变是拷贝数变化,包括一个拷贝的损失或DNA片段的焦点或大量扩增。在又一实施方式中,基因突变是DNA重排,其中DNA链

打断并与野生型不同地重接。

[0306] 本文进一步提供了用于治疗或预防以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的方法,包括筛查患者癌症中相对于野生型的特定基因突变的存在和对患有以特定基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0307] 本文进一步提供了用于预测在患有以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表1的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中突变的存在表明所述患者的癌症的TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0308] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以基因突变为特征的癌症例如乳腺癌的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表1的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中突变的存在表明所述患者癌症的所述TOR激酶抑制剂治疗的治疗效果可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0309] 本文进一步提供了用于治疗或预防以基因突变为特征的乳腺癌的方法,包括对患有以相对于野生型的基因突变为特征的乳腺癌的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因突变是AKT1基因序列中的突变或AKT2基因序列中的基因扩增突变。

[0310] 本文进一步提供了用于治疗或预防以基因突变为特征的乳腺癌的方法,包括筛查患者乳腺癌中相对于野生型的基因突变的存在和对患有以基因突变为特征的癌症的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中基因突变是AKT1基因序列中的突变或AKT2基因序列中的基因扩增突变。

[0311] 本文进一步提供了用于预测患有以基因突变为特征的乳腺癌的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物试样中获得选自AKT1和AKT2基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样品的基因序列进行比较;其中AKT1基因序列中突变的存在或AKT2基因序列中的基因扩增突变的存在表明所述患者的癌症对TOR激酶抑制剂治疗响应可能性增加。

[0312] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以基因突变为特征的乳腺癌的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物试样中获得选自AKT1和AKT2基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样品的基因序列进行比较;其中AKT1基因序列中突变的存在或AKT2基因序列中的基因扩增突变的存在表明对所述患者进行所述TOR激酶抑制剂治疗效果可能性增加。

[0313] 在本文提供的某些实施方式中,生物试样的基因序列使用例如Sanger测序、双脱氧链终止测序、大量平行下一代测序(NGS)或基于PCR的方法获得。在一些实施方式中,使用处理肿瘤样品和参比样品的粗测序数据的分析管线进行基因序列比对,过滤来自测序过程的人工数据;过滤已知多形性并鉴定肿瘤样品中存在的突变变体。

[0314] 在一个实施方式中,基因突变或损失导致mRNA表达降低(例如,相对于野生型)。在另一实施方式中,基因突变或损失导致mRNA结构变化(例如,相对于野生型)。在另一实施方

式中,基因突变导致蛋白生产减少(例如,相对于野生型)。在另一实施方式中,基因突变导致蛋白结构变化(例如,相对于野生型)。预期的基因突变类型包括其中碱基数目改变的DNA序列突变,分类为插入或缺失突变(包括移码突变和全基因缺失),以及将一个碱基变为另一个的DNA突变,分类为错义突变,后者细分类为转换(transition)(一个嘌呤变为另一嘌呤或一个嘧啶变为另一嘧啶)和颠换(transversion)(一个嘌呤变为另一嘧啶或一个嘧啶变为一个嘌呤)和无义突变,其中编码氨基酸的密码子变为终止密码子,从而导致截短的蛋白。类似的,预期的突变包括拷贝数变化,其中一个完整的基因拷贝可以缺失(杂合性缺失或LOH)或完整基因可以被复制导致扩大数量的基因拷贝(基因扩增);类似的,其中DNA双链被打断并与新的DNA片段重接的易位可以导致改变的、截短的或过表达的转录和蛋白。

[0315] 在某些实施方式中,例如本文所指的生物试样中的基因突变存在于一种或多种表1列出的基因的序列中,即,存在于一种或多种的PIK3CA、R1CTOR、TP53、IGF1R和PTEN中。在一个实施方式中,基因突变是一种或多种R1CTOR、TP53或IF1G1中的突变。在另一实施方式中,基因突变是一种或多种表1列出的基因之外的R1CTOR、TP53或IGF1R中一种或多种的突变。在一些这样的实施方式中,进一步的基因突变是PIK3CA中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT1基因序列中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT2基因序列中的基因扩增突变。

[0316] 在一个实施方式中,基因突变是体细胞突变。

[0317] 本文提供了用于治疗或预防以一种或多种基因变体为特征的癌症的方法,例如,乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有以相对于野生型的一种或多种特定基因变体为特征的癌症的患者。不限于理论,人们认为某些基因变体与TOR激酶抑制剂敏感度有关,如本文所述。

[0318] 在本文描述的一些实施方式中,基因变体发生于一种或多种图2的基因。在本文描述的一些实施方式中,基因变体发生于一种或多种表2或表3的基因。在一些实施方式中,基因变体发生于显示最优稳定疾病(SD)总响应、部分响应(PR)或无进展患者的一种或多种基因。

[0319] 在一个实施方式中,变体是一种或多种已知体细胞变体、可能的体细胞变体、重排、未知显著性变体或拷贝数变体,例如,扩增或缺失或其组合。在一个实施方式中,变体是一种或多种已知体细胞变体。在另一实施方式中,变体是一种或多种可能的体细胞变体。在一个实施方式中,变体是一种或多种重排。在一个实施方式中,变体是一种或多种未知显著性变体。在一个实施方式中,变体是一种或多种扩增。在另一实施方式中,变体是一种或多种缺失。

[0320] 本文进一步提供了用于治疗或预防以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法,包括筛查患者癌症中相对于野生型的一种或多种例如图2的一种或多种基因中特定基因变体的存在,和施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有以一种或多种特定基因变体为特征的癌症的患者。

[0321] 本文进一步提供了用于预测患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:
a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得图2所列出的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中在选自图2、表2或

表3的一种或多种基因中一种或多种变体的存在表明所述患者癌症的TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0322] 本文进一步提供了用于预测患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表2或表3的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中一种或多种变体的存在表明所述患者癌症对TOR激酶抑制剂治疗的响应可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0323] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得图2所列出的基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中在选自图2、表2或表3的一种或多种基因中一种或多种变体的存在表明所述患者的TOR激酶抑制剂治疗的治疗效能的可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0324] 本文进一步提供了用于预测用TOR激酶抑制剂治疗患有以一种或多种基因变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得选自表2或表3的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物学野生型样本的基因序列进行比较;其中一种或多种变体的存在表明对所述患者的所述TOR激酶抑制剂治疗的治疗效能的可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0325] 在本文提供的某些实施方式中,生物试样的基因序列使用例如Sanger测序、双脱氧链终止测序、大量平行下一代测序(NGS)或基于PCR的方法获得。在一些实施方式中,使用处理肿瘤样品和参比样品的粗测序数据的分析管线进行基因序列比对,过滤来自测序过程的人工数据;过滤已知多形性并鉴定肿瘤样品中存在的突变变体。

[0326] 在一个实施方式中,基因变体导致mRNA表达降低(例如,相对于野生型)。在另一实施方式中,基因变体导致mRNA结构变化(例如,相对于野生型)。在另一实施方式中,基因变体导致蛋白生产减少(例如,相对于野生型)。在另一实施方式中,基因变体导致蛋白结构变化(例如,相对于野生型)。预期的基因变体类型包括其中碱基数目改变的DNA序列突变,分类为插入或缺失突变(包括移码突变和全基因缺失),以及将一个碱基变为另一个的DNA突变,分类为错义突变,后者细分类为转换(transition)(一个嘌呤变为另一嘌呤或一个嘧啶变为另一嘧啶)和颠换(transversion)(一个嘌呤变为另一嘧啶或一个嘧啶变为一个嘌呤)和无义突变,其中编码氨基酸的密码子变为终止密码子,从而导致截短的蛋白。类似的,预期的变体包括拷贝数变化,其中一个完整的基因拷贝可以缺失(杂合性缺失或LOH)或完整基因可以被复制导致扩大数量的基因拷贝(基因扩增);类似的,其中DNA双链被打断并与新的DNA片段重接的易位可以导致改变的、截短的或过表达的转录和蛋白。

[0327] 在某些实施方式中,如本文所指的例如生物试样中的基因变体存在于一种或多种

图2列出的基因的序列。在某些实施方式中,如本文所指的例如生物试样中的基因变体存在于一种或多种表2或表3列出的基因的序列。

[0328] 在一些实施方式中,如本文所指的例如生物试样中的基因变体存在于一种或多种AKT1,AKT2,AKT3,ARID1A,NF1,PHLPP2,PIK3CA,PIK3R1,PTEN,RICTOR,RPTOR,STK11(LKB1),TSC1,TSC2,PKD1,PRAS40,PRKDC,EIF4E和EIF4EBP1。

[0329] 在一些实施方式中,如本文所指的例如生物试样中的基因变体不存在于一种或多种EGFR,IGF1R,IGF2R,KRAS,MYC,ERBB3,MET,PDGFRB,NOTCH1,MEK,BRAF,N-RAS,MAP3K8,BCL2,BCL2L11,BAD,MCL1,BIRC5,CCND1,ARAF,RAF1,CDC25A,MDM2,FOXO3,GSK3B和XIAP。在一些这样的实施方式中,患者具有表2或表3的一种或多种基因中的变体。

[0330] 在一些实施方式中,如本文所指的例如生物试样中的基因变体存在于一种或多种EGFR,ERBB2(HER2),KIT,PDGFRA,PIK3CA,PTEN,DAXX,ATRX,MEN1,FGFR4,ARID1A,KDMA6A,TP53,FGFR3,NF2,TSC1,CDKN2A或MCL1。在一些实施方式中,例如NET患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种EGFR,ERBB2(HER2),KIT,PDGFRA,PIK3CA和PTEN。在一些实施方式中,例如NET患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种DAXX,ATRX,MEN1,PIK3CA,PTEN,TP53,TSC2和FGFR4。在一些实施方式中,例如乳腺癌患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种PIK3CA,PTEN,ARID1A和MCL1。在一些实施方式中,例如转移性膀胱癌患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种ARID1A,KDMA6A,TP53,FGFR3,NF2和TSC1。在一些实施方式中,例如恶性胶质瘤患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种PDGFRA和CDKN2A。

[0331] 在一些实施方式中,如本文所指的例如生物试样中的基因变体存在于一种或多种ARID1A,CEBPA,FGFR2,IGF1R,RICTOR,STK11,GPR124,TNFAIP3,CARD11,FANCA,KIT,JAK2和BRAF。在一些实施方式中,例如HCC患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种ARID1A和CEBPA。在一些实施方式中,例如实体瘤患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种ARID1A,FGFR2,IGF1R,RICTOR和STK11。在一些实施方式中,例如HCC患者生物试样中的基因变体存在于GPR124。在一些实施方式中,例如实体瘤患者生物试样中的基因变体存在于GPR124。在一些实施方式中,例如NSCLC患者生物试样中的基因变体存在于一种或多种TNFAIP3,APC,ARID1A,CARD11,FANCA和KIT。在一些实施方式中,例如DLBCL患者生物试样中的基因变体存在于JAK2。

[0332] 在一个实施方式中,通过获得来自患者或患者的癌症的生物样品并体外测定所述样品的基因序列,对所述患者或所述患者的癌症筛选基因突变或变体。在某些实施方式中,使用微阵列分析或以序列为基础的技术进行离体分析,例如,Sanger测序、双脱氧链终止测序、大量平行下一代测序(NGS)或基于PCR的方法。传统的DNA测序方法的实例包括Sanger测序(链终止);焦磷酸测序(通过合成法测序);基于质量光谱的突变分析(MALDI-TOF);等位基因特异性RT-PCR;和RT-PCR熔解曲线分析。NGS方法包括基于流的、可逆的染料终止和四色光学成像;乳液PCR方法使用基于微珠的焦磷酸测序和电荷耦合器件(CCD)光成像;寡dT捕获多聚A尾的DNA片段,流式细胞4色脱氧核苷酸磷酸(dNTP)光学成像;连续核苷酸连接,基于流式细胞的4色光学成像;和基于半导体的非光学检测,标准的dNTP测序化学(参见J.Ross and M.Cronin,Am.J.Clin.Pathol,136;527-539(2011))。

[0333] 在进一步的实施方式中,以基因突变或变体为特征的癌症,例如,乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,是其中PI3K/mTOR途径被激活的。在某些实施方式中,以基因突变

或变体为特征的癌症,例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,是其中由于PTEN损失、PIK3CA突变或EGFR过表达或其组合导致PI3K/mTOR途径被激活的。

[0334] 在其它实施方式中,以基因突变或变体为特征的癌症,例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,是与涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突变体或亚型的途径相关的癌症。本文提供的方法范围内的其它癌症包括与下述激酶途径有关的癌症:PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS和/或DNA-PK激酶及其突变体或亚型。

[0335] 在一个实施方式中,本文提供了用于在患者中获得完全响应、部分响应或稳定疾病的实体瘤响应评价标准(例如,RECIST 1.1)的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。在一个这样的实施方式中,变体位于一种或多种ARID1A,CEBPA,FGFR2,IGF1R,RICTOR或STK11。在一些这样的实施方式中,患者是HCC患者且变体位于ARID1A,CEBPA或两者。在一些这样的实施方式中,患者是实体瘤患者且变体位于一种或多种ARID1A,FGFR2,IGF1R,RICTOR和STK11。在另一个这样的实施方式中,变体位于GPR124。在一些这样的实施方式中,患者是实体瘤患者,例如,HCC患者。在另一实施方式中,本文提供了用于增加如通过Kaplan-Meier估值确定的无进展生存率的方法。在一些这样的实施方式中,变体位于一种或多种APC,ARID1A,CARD11,FANCA,KIT和JAK2。在一些这样的实施方式中,患者是NSCLC患者且变体位于一种或多种APC,ARID1A,CARD11,FANCA和KIT。在另一个这样的实施方式中,患者是DLBCL患者且变体位于JAK2。

[0336] 本文进一步提供了用于治疗或预防以降低的IRF4基因和/或蛋白表达为特征的血液学癌症例如DLBCL(弥漫大B细胞淋巴瘤)、ML(套细胞淋巴瘤)、FL(滤泡淋巴瘤)和AML(急性髓性白血病)的方法,包括筛查患者癌症中相对于野生型降低的IRF4基因和/或蛋白表达的存在和施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有以低IRF4基因和/或蛋白表达为特征的癌症的患者。

[0337] 本文进一步提供了用于预测患有以降低的IRF4基因和/或蛋白表达为特征的血液学癌症例如DLBCL(弥漫大B细胞淋巴瘤)、ML(套细胞淋巴瘤)、FL(滤泡淋巴瘤)和AML(急性髓性白血病)的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)在所述生物学试样中获得IRF-4基因和/或蛋白表达水平;c)将所述IRF4基因和/或蛋白表达水平与生物学野生型样品的IRF4基因和/或蛋白表达水平进行比较;其中降低的IRF4基因和/或蛋白表达水平表明所述患者的癌症对TOR激酶抑制剂治疗响应可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0338] 本文进一步提供了用于预测患有以降低的IRF4基因和/或蛋白表达为特征的血液学癌症例如DLBCL(弥漫大B细胞淋巴瘤)、ML(套细胞淋巴瘤)、FL(滤泡淋巴瘤)和AML(急性髓性白血病)的患者中TOR激酶抑制剂治疗效果的方法,该方法包括:a)在所述生物学试样中获得IRF-4基因和/或蛋白表达水平;c)将所述IRF4基因和/或蛋白表达水平与生物学野生型样品的IRF4基因和/或蛋白表达水平进行比较;其中降低的IRF4基因和/或蛋白水平表明TOR激酶抑制剂治疗对所述患者治疗效果可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0339] 本文进一步提供了用于治疗或预防血液学癌症例如DLBCL的方法,所述血液学癌

症以增加的TOR途径活化水平为特征,例如,增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236,包括筛查患者癌症中相对于野生型的增加的TOR途径活化水平的存在,例如,相对于野生型增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236和施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有以增加的TOR途径活化水平为特征的所述血液学癌症的患者,例如,增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236。

[0340] 本文进一步提供了用于预测患有血液学癌症例如DLBCL的患者中TOR激酶抑制剂治疗响应的方法,所述血液学癌症以增加的TOR途径活化水平为特征,例如,增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6S240/S244和S235/S236,该方法包括:a)从患者的癌症中获得生物学试样;b)获得所述生物学试样中的TOR途径活化水平,例如,一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2T1462和pS6 S240/S244和S235/S236的水平;c)将所述TOR途径活化水平,例如,一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6S240/S244和S235/S236的水平与生物学野生型样品例如,一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236的TOR途径活化水平进行比较;其中增加的TOR途径活化水平,例如,增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236,表明所述患者的癌症对TOR激酶抑制剂治疗响应可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0341] 本文进一步提供了用于预测TOR激酶抑制剂治疗患有所述以增加的TOR途径活化水平为特征的血液学癌症的患者的治疗效果的方法,例如,增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236,该方法包括:a)在所述生物学试样中获得TOR途径活化水平,例如,一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2T1462和pS6S240/S244和S235/S236的水平;c)将所述TOR途径活化水平,例如,一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236的水平与生物学野生型样品例如,一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236的TOR途径活化水平进行比较;其中增加的TOR途径活化水平,例如,增加水平的一种或多种p-mTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2 T1462和pS6 S240/S244和S235/S236表明所述TOR激酶抑制剂治疗所述患者的治疗效果可能性增加。在一些这样的实施方式中,该方法另外包括施用有效量的TOR激酶抑制剂,如本文所述。

[0342] 在一个实施方式中,本文提供了用于在患者中预防或延迟进行性疾病的实体瘤响应评价标准(例如,RECIST 1.1)的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。在一个实施方式中,对进行性疾病的预防或延迟的特征在于或获得自与治疗前相比靶病变总体积改变

例如-30%至+20%。在另一实施方式中,靶病变体积变化是与治疗前相比总体积减少超过30%,例如,超过50%。在一些这样的实施方式中,患者是NSCLC患者且变体位于TNFAIP3。在另一实施方式中,预防的特征在于或获得自与治疗前相比非靶病变的体积减小或进展延迟。在一个实施方式中,预防获得自或特征在于与治疗前相比靶病变的数量减少。在另一实施方式中,预防获得自或特征在于与治疗前相比非靶病变的数量或质量减少。在一个实施方式中,预防获得自或特征在于与治疗前相比靶病变的缺失或消失。在另一实施方式中,预防获得自或特征在于与治疗前相比非靶病变的缺失或消失。在另一实施方式中,预防获得自或特征在于与治疗前相比新病灶的预防。在又一实施方式中,预防获得自或特征在于与治疗前相比预防疾病进展的临床迹象或症状,例如癌相关的恶病质或疼痛增加。

[0343] 在某些实施方式中,本文提供了用于与治疗前相比降低患者靶病变体积的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0344] 在某些实施方式中,本文提供了用于与治疗前相比降低患者非靶病变体积的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0345] 在某些实施方式中,本文提供了用于与治疗前相比获得患者靶病变数量减少的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0346] 在某些实施方式中,本文提供了用于与治疗前相比获得患者非靶病变数量减少的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0347] 在某些实施方式中,本文提供了用于获得患者所有靶病变缺失的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0348] 在某些实施方式中,本文提供了用于获得患者所有非靶病变缺失的方法,包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0349] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法,该方法包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中治疗导致如实体瘤响应评价标准(例如,RECIST 1.1)确定的完全响应、部分响应或稳定疾病。

[0350] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法,该方法包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂,其中治疗导致与治疗前相比靶病变体积减小,非靶病变体积减小和/或新靶病变和/或非靶病变缺失。

[0351] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法,该方法包括对患有以基因突变或变体为特征

的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂，其中治疗导致预防或延迟临床进展，例如癌相关的恶病质或疼痛增加。

[0352] 在另一实施方式中，本文提供了用于改进患者东部肿瘤协作组活动状态(ECOG)的方法，包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。

[0353] 在另一实施方式中，本文提供了用于诱导患者由正电子成像术(PET)结果评价的治疗响应的方法，包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中，本文提供了用于治疗以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法，该方法包括对患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者施用有效量的TOR激酶抑制剂，其中治疗导致肿瘤代谢活性下降，例如，如通过FDG-PET成像测得。

[0354] 在一个实施方式中，本文提供了用于在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中抑制S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的方法，包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至所述患者。在一些这样的实施方式中，磷酸化的抑制在患者的生物样品中进行评价，例如循环血和/或肿瘤细胞、皮肤活检和/或肿瘤活检或抽出。在这些实施方式中，磷酸化抑制数量通过比较TOR激酶抑制剂施用前后磷酸-S6RP、4E-BP1和/或AKT的量来进行评价。在某些实施方式中，本文提供了用于在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中检测S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化抑制的方法，包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至所述患者，检测所述患者中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的数量并将所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的数量与施用有效量的TOR激酶抑制剂前所述患者的数量进行比较。在一些实施方式中，S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制在B细胞、T细胞和/或单核细胞中进行评价。

[0355] 在某些实施方式中，本文提供了用于在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的生物样品中抑制S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的方法，包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至所述患者并比较TOR激酶抑制剂施用前后患者的生物样品中获得的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的量，其中相对于TOR激酶抑制剂施用前获得的患者的生物样品中磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的量，TOR激酶抑制剂施用后获得的患者的生物样品中较少磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT表明存在抑制。在一些实施方式中，S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制在B细胞、T细胞和/或单核细胞中进行评价。S6RP(Ser235/236和/或Ser240/244)、4E-BP1(Thr37/46)、和/或AKT(Ser473)磷酸化的抑制可通过多种方法检测，包括流式细胞、ELISA、免疫组织化学(IHC)、免疫荧光(IF)，其中使用磷酸化特异性抗体。

[0356] 在一个实施方式中，本文提供了用于在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者中抑制DNA依赖的蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法，包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至所述患者。在一些实施方式中，在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的皮肤中评价DNA-PK抑制，在一个实例中在紫外线辐射的所述患者皮肤样品中。在另一实施方式中，在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的

肿瘤活检或抽出物中评价DNA-PK抑制。在一个实施方式中,通过在TOR激酶抑制剂施用前后检测磷酸化DNA-PK S2056(也称为pDNA-PK S2056)的量评价抑制。在某些实施方式中,本文提供了用于检测患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的皮肤样品中DNA-PK S2056磷酸化抑制的方法,包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至所述患者,检测皮肤样品中磷酸化DNA-PK S2056的量并将所述磷酸化DNA-PK S2056的量与施用有效量的TOR激酶抑制剂之前所述患者的皮肤样品进行比较。在一个实施方式中,皮肤样品用紫外线辐射。

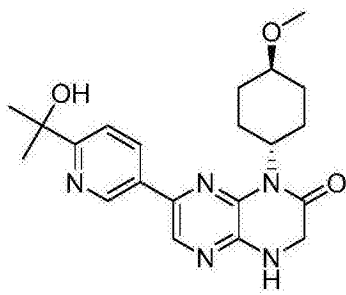
[0357] 在某些实施方式中,本文提供了用于在患有以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的患者的皮肤样品中抑制DNA依赖的蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法,包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至所述患者并比较TOR激酶抑制剂施用前后患者的生物学样品中获得的磷酸化DNA-PK的量,其中相对于TOR激酶抑制剂施用前获得的患者的生物学样品中磷酸化DNA-PK的量,TOR激酶抑制剂施用后获得的患者的生物学样品中较少磷酸化DNA-PK表明存在抑制。对DNA-PK活性的抑制可通过监控DNA-PK的底物例如DNA-PK自身和XRCC4的磷酸化进行检测。对DNA-PK活性的抑制还可通过监控例如上文所提及的组织和/或细胞中双链DNA损伤的累积进行检测。

[0358] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗以基因突变或变体为特征的癌症例如乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC的方法,该方法包括施用有效量的TOR激酶至患有所述癌症的患者,其中治疗导致一种或多种的抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌的因子(包括肿瘤分泌的激素,如导致类癌综合征的那些)、原发或继发性肿瘤的延迟出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、降低原发性或继发性肿瘤的发生率、减缓或减少疾病的副效应的严重程度、捕获的肿瘤生长和肿瘤退化、增加的进展时间(TTP)、增加的无进展存活(PFS)、和/或增加的总生存率(OS),等等。

[0359] 在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂是如本文所述的一种化合物。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是式(I)的化合物。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是表A的化合物。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物1(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$)。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物2(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$)。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物3(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{21}H_{24}N_8O_2$)。在一个实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物4(本文所记载的一种TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$)。

[0360] 在一个实施方式中,化合物1是7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,也具有化学名称7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R*,4R*)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,其具有下述结构:

[0361]



[0362] 在另一实施方式中,化合物2是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其互变异构体,例如,1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一实施方式中,化合物3是7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一实施方式中,化合物4是1-((反)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,可选的命名为1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在一个实施方式中,化合物4是化合物1的代谢物。

[0363] 本文进一步提供了用于治疗之前被治疗过癌症以及之前没有被治疗过的患者的方法。本文进一步提供了用于治疗经历过试图治疗癌症的手术以及没有经历过手术的方法。因为癌症患者具有不同的临床表现和变化的临床结果,给予患者的治疗可以根据他/她的预后进行变化。熟练的临床医师将能够在没有过度实验的情况下很容易地确定能够有效用于治疗个体癌症患者的具体的第二治疗剂(参见例如美国临时申请号61/980,124和61/980,125,其各自在此全文引入)、手术类型和基于非药物的标准疗法。在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂联合5-氮杂胞苷或埃罗替尼对患者施用。在一些这样的实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种ARID2,CDKN2A/B,FAM123B,KDM5C,KEAP1,KRAS,LRP1B,ROS1,SMARCD1,STK11或TP53中的已知体细胞变体。在一些实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种CDK6,EGFR,MCL1或RICTOR中的扩增变体。在一些实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种ALOX12B,ATR,BCL6,BRAF,CDH1,CDK6,EPHA5,ERBB4,FANCM,FAT3,FGF4,FGF6,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FLT1,FLT4,GATA2,GPR124,GSK3B,IK3R2,IL7R,IRF4,IRS2,JAK1,KDR,KEAP1,LRP1B,MLL,MLL2,MYCN,NOTCH4,NSD1,NTRK1,NUP93,PDGFRA,PIK3CG,RAD51C,RARA,RET,SOCS1,TBX3,TET2,TIPARP,TRRAP或TSC1中的一种或多种未知显著变体。

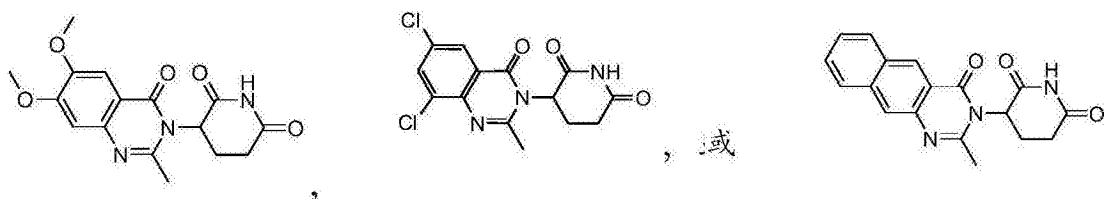
[0364] 在一些这样的实施方式中,TOR激酶抑制剂联合5-氮杂胞苷对患者施用,其中患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种KEAP1,KRAS,ROS1或STK11中的已知体细胞变体。在一些实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种ALOX12B,CDH1,ERBB4,FAT3,FGF4,FGF6,IL7R,IRF4,JAK1,LRP1B,MLL,MLL2,NSD1,NTRK1,PDGFRA,SOCS1,TBX3,TET2或TSC1中的一种或多种未知显著变体。

[0365] 在一些这样的实施方式中,TOR激酶抑制剂联合埃罗替尼对患者施用,其中患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种ARID2,CDKN2A/B,FAM123B,KDM5C,LRP1B,

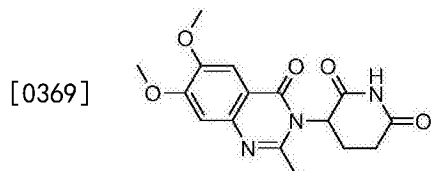
SMARCD1, STK11或TP53中的已知体细胞变体。在一些这样的实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种CDK6, EGFR, MCL1或RICTOR中的扩增变体。在其它一些这样的实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于一种或多种ATR, BCL6, BRAF, CDK6, EPHA5, ERBB4, FANCM, FAT3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT4, GATA2, GPR124, GSK3B, IK3R2, IRS2, KDR, KEAP1, LRP1B, MLL2, MYCN, NOTCH4, NUP93, PIK3CG, RAD51C, RARA, RET, TIPARP或TRRAP中的一种或多种未知显著变体。在一些这样的实施方式中,患者是NSCLC患者,其中NSCLC的特征在于EGFR突变。

[0366] 在其它实施方式中, TOR激酶抑制剂联合IMiD®免疫调节化合物对患者施用。IMiD®免疫调节药物包括但不限于来那度胺(REVLIMID®)、泊马度胺(Actimid(TM); POMALYST®), (S)-3-(4-(4-(吗啉代甲基)苄氧基)-1-氧异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, N-[2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-1-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-苯基-乙酰胺, 2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-苯基氨基异吲哚-1,3-二酮, 2-[2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-N-甲基乙酰胺, 1-[2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-3-对-甲苯基-脲或N-[2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基]-2-吡啶-4-基-乙酰胺。在一些实施方式中, TOR激酶抑制剂联合选自下述化合物施用:

[0367]



[0368] 在一个实施方式中, 化合物为:



[0370] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或立体异构体。在一些这样的实施方式中,患者是DLBCL患者。

[0371] TOR激酶抑制剂可以联合放疗或手术。在某些实施方式中, TOR激酶抑制剂施用至正在经历放疗、之前经历过放疗或将要经历放疗的患者。在某些实施方式中, TOR激酶抑制剂对经历过肿瘤去除手术的患者施用。

[0372] 本文进一步提供了减少、治疗和/或预防与常规治疗包括但不限于手术、化疗、放疗、激素治疗、生物学治疗和免疫治疗相关的副作用或不希望的作用的方法。TOR激酶抑制剂和其它活性成分可以在常规治疗相关副作用发生前、中或后对患者施用。

[0373] 本文进一步提供了用于治疗或预防非小细胞肺癌(NSCLC)、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、肝细胞癌(HCC)、非胰脏来源的胃肠神经内分泌瘤(NET)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)或激素受体阳性乳腺癌(HRBC)的方法, 包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有特征在于相对于野生型的特定基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)、多形

性成胶质细胞瘤(GBM)、肝细胞癌(HCC)、非胰脏来源的胃肠神经内分泌瘤(NET)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)或激素受体阳性乳腺癌(HRPBC)的患者。在本文描述的一些实施方式中,基因突变发生于表1的一种或多种基因,即,PIK3CA, RICTOR, TP53, IGF1R或PTEN。在一个实施方式中,突变是一种或多种RICTOR, TP53或IGF1R中的突变。在一些这样的实施方式中,进一步的突变是PIK3CA中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT1基因序列中的突变。在一个实施方式中,突变是AKT2基因序列中的基因扩增突变。在一个实施方式中,突变是RICTOR中的突变。在另一实施方式中,突变是TP53中的突变。在又一实施方式中,突变是IGF1R中的突变。在一些这样的实施方式中,进一步的突变导致PTEN损失。在一些这样的实施方式中,乳腺癌是ER+。在一些这样的实施方式中,乳腺癌是PR+。在其它实施方式中,乳腺癌是ER+/PR+。在一个特定实施方式中,本文提供了用于治疗或预防非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有特征在于相对于野生型的特定基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)的患者,其中突变是Rictor中的突变。在进一步的特定实施方式中,本文提供了用于治疗或预防非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有特征在于相对于野生型的特定基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)的患者,其中突变是RICTOR中的突变,其导致RICTOR扩增。

[0374] 本文进一步提供了用于治疗或预防非小细胞肺癌(NSCLC)、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、肝细胞癌(HCC)、非胰脏来源的胃肠神经内分泌瘤(NET)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)或激素受体阳性乳腺癌(HRPBC)的方法,包括施用有效量的TOR激酶抑制剂至患有特征在于相对于野生型的一种或多种变体的非小细胞肺癌(NSCLC)、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、肝细胞癌(HCC)、非胰脏来源的胃肠神经内分泌瘤(NET)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)或激素受体阳性乳腺癌(HRPBC)的患者。在一些实施方式中,变体发生于图2、表2或表3的一种或多种基因。在一个实施方式中,变体是一种或多种已知体细胞变体、可能的体细胞变体、重排、未知显著性变体或拷贝数变体,例如,扩增或缺失或其组合。在一个实施方式中,变体是一种或多种已知体细胞变体。在另一实施方式中,变体是一种或多种可能的体细胞变体。在一个实施方式中,变体是一种或多种重排。在一个实施方式中,变体是一种或多种未知显著性变体。在一个实施方式中,变体是一种或多种扩增。在另一实施方式中,变体是一种或多种缺失。

[0375] 在一个实施方式中,变体是选自AKT1, ATM, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, ERBB2, ERBB4, ESR1, EZH2, FANCM, FBXW7, FGFR1, FGFR2, KRAS, MAP2K1, MLH1, MSH6, MTOR, PIK3CA, PTEN, TP53, TRRAP和TSC2的基因的一种或多种已知体细胞变体。在另一实施方式中,变体是选自AKT1, ATM, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, ERBB2, ERBB4, ESR1, EZH2, FBXW7, FGFR1, FGFR2, KRAS, MAP2K1, MSH6, MTOR, PIK3CA, TP53, TRRAP, TSC2或VHL的基因的一种或多种已知体细胞变体。

[0376] 在一个实施方式中,变体是选自APC, ARID1A, ASXL1, ATRX, BACH1, BRCA1, BRCA2, CDH1, DNMT3A, FAM123B, FLT3, IKZF1, NOTCH2, NOTCH3, PTEN, PTPRD, RB1, SMARCA4, STK11, TNFAIP3, TP53或TSC1的基因的一种或多种可能的体细胞变体。在另一实施方式中,变体是选自APC, ARID1A, ASXL1, ATRX, BRCA1, BRCA2, CDH1, DNMT3A, FAM123B, FLT3, IKZF1, NOTCH2, NOTCH3, PTEN, PTPRD, RB1, SMARCA4, STK11, TNFAIP3, TP53或TSC1的基因的一种或多种可能的体细胞变体。

[0377] 在一个实施方式中,变体是选自BRCA1, BRCA2或FANCA的基因中的一种或多种重

排。

[0378] 在一个实施方式中,变体是选自BCL2L1,CCND1,CCNE1,EGFR,FGFR1,IGF1R,KDR,KIT,MCL1,MYC,MYST3,NKX2-1,PDGFRA,PIK3CA,RICTOR,SOX2,SRC或ZNF217的基因的一种或多种扩增。在另一实施方式中,变体是选自BCL2L1,CCND1,CCNE1,EGFR,FGFR1,IGF1R,KDR,KIT,MCL1,MYC,MYST3,NKX2-1,PDGFRA,PIK3CA,RICTOR或SOX2的基因的一种或多种扩增。

[0379] 在一个实施方式中,变体是选自CDKN2A或CDKN2B的基因中的一种或多种缺失。在另一实施方式中,变体是选自CDKN2A,CDKN2B或TSC2的基因中的一种或多种缺失。

[0380] 在一个实施方式中,变体是选自ABL1,ABL2,AKT1,AKT3,ALK,APC,APCDD1,AR,ARAF,ARID1A,ASXL1,ATM,ATR,ATRX,AURKA,AURKB,AXL,BCL2,BCL6,BLM,BRAF,BRCA1,BRCA2,BRIP1,C11orf30,CARD11,CBL,CCND1,CCND3,CDC73,CDH2,CDH20,CDH5,CDK12,CDK4,CDK6,CDK8,CDKN2A,CDKN2C,CEBPA,CHEK1,CHEK2,CIC,CREBBP,CRKL,CTNNA1,CTNNB1,CUL4A,CUL4B,DAXX,DDR2,DNMT3A,DOT1L,EGFR,EPA3,EPA5,EPA6,EPA7,EPHB1,EPHB4,EPHB6,ERBB2,ERBB3,ERBB4,ERCC2,ERG,ESR1,FAM123B,FANCA,FANCM,FAT3,FBXW7,FGF12,FGF7,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FLT1,FLT3,FLT4,FOXP4,GATA2,GNAQ,GNAS,GPR124,GRIN2A,GUCY1A2,HOXA3,HSP90AA1,IDH1,IGF1R,IGF2R,IKBKE,IKZF1,IL7R,INHBA,IRS2,JAK1,JAK2,JAK3,JUN,KDM5A,KDM5C,KDM6A,KDR,KEAP1,KIT,KLHL6,LRP1B,LRP6,MAP2K1,MAP2K2,MAP2K4,MAP3K1,MAP3K13,MCL1,MDM4,MEF2B,MEN1,MET,MITF,MLH1,MLL,MLL2,MSH2,MSH6,MTOR,MUTYH,MYCL1,MYCN,MYST3,NF1,NF2,NFE2L2,NKX2-1,NOTCH1,NOTCH2,NOTCH3,NOTCH4,NSD1,NTRK1,NTRK2,NTRK3,PAK3,PAK7,PARP1,PARP2,PARP3,PARP4,PAX5,PDGFRA,PDGFRB,PHLPP2,PIK3CA,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PKHD1,PLCG1,PNRC1,PRDM1,PRKDC,PTCH1,PTEN,PTPRD,RAD50,RAD51C,RAF1,RARA,RB1,RET,RICTOR,RPA1,RPTOR,RUNX1T1,SETD2,SF3B1,SH2B3,SMARCA4,SMO,SOX10,SPEN,SPOP,SRC,STAT3,STK11,SUFU,SYK,TBX22,TET2,TGFBR2,TIPARP,TNFAIP3,TKNS2,TP53,TRRAP,TSC1,TSC2,TSHR,UGT1A7,USP9X,VHL,ZNF217或ZNF703的基因中的一种或多种未知显著性变体。在另一实施方式中,变体是选自ABL1,ABL2,AKT1,AKT3,ALK,APC,APCDD1,AR,ARAF,ARID1A,ASXL1,ATM,ATR,ATRX,AURKA,AURKB,AXL,BAP1,BCL2,BCL6,BLM,BRAF,BRCA1,BRCA2,BRIP1,C11orf30,CARD11,CBL,CCND1,CCND3,CDC73,CDH2,CDH20,CDH5,CDK12,CDK6,CDK8,CDKN2A,CDKN2C,CEBPA,CEBPA,CEBPA,CEBPA,CHEK1,CHEK2,CIC,CREBBP,CRKL,CTNNA1,CTNNB1,CUL4A,CUL4B,DAXX,DDR2,DNMT3A,DOT1L,EGFR,EPA3,EPA5,EPA6,EPA7,EPHB1,EPHB4,EPHB6,ERBB2,ERBB3,ERBB4,ERCC2,ERG,ESR1,FAM123B,FANCA,FANCM,FAT3,FBXW7,FGF12,FGF7,FGFR1,FGFR2,FGFR3,FLT1,FLT3,FLT4,FOXP4,GNAQ,GNAS,GPR124,GRIN2A,GUCY1A2,HOXA3,HSP90AA1,IDH1,IGF1R,IGF2R,IKBKE,IKZF1,IL7R,INHBA,INSR,IRS2,JAK1,JAK2,JAK3,JUN,KDM5A,KDM5C,KDM6A,KDR,KEAP1,KIT,KLHL6,LRP1B,LRP6,MAP2K1,MAP2K2,MAP2K4,MAP3K1,MAP3K13,MCL1,MDM4,MEF2B,MET,MITF,MLH1,MLL,MLL2,MSH2,MSH6,MTOR,MUTYH,MYCL1,MYCL1,MYCN,MYST3,NF1,NF2,NFE2L2,NKX2-1,NOTCH1,NOTCH2,NOTCH3,NOTCH4,NSD1,NTRK1,NTRK2,NTRK3,PAK3,PAK7,PARP2,PARP3,PARP4,PAX5,PDGFRA,PDGFRB,PHLPP2,PIK3CA,PIK3CG,PIK3R1,PIK3R2,PKHD1,PLCG1,PNRC1,PRDM1,PRKDC,PTCH1,PTEN,PTPRD,RAD50,RAD51C,RAF1,RARA,RB1,RICTOR,RPA1,RPTOR,RUNX1T1,SETD2,SH2B3,SMARCA4,SMO,SOX10,SPEN,SPOP,SRC,STAT3,STK11,SUFU,SYK,TBX22,TET2,TGFBR2,TIPARP,TNFAIP3,

TNKS, TNKS2, TOP1, TP53, TRRAP, TSC1, TSC2, TSHR, UGT1A7, USP9X, VHL, ZNF217, 或 ZNF703 的基因的一种或多种未知显著性变体。

[0381] 5.5 药物组合物和施用途

[0382] 本文提供了包含有效量的 TOR 激酶抑制剂的组合物和包含有效量的 TOR 激酶抑制剂以及药学可接受的载体或溶媒的组合物。在一些实施方式中, 本文描述的药物组合物适合于口服、肠胃外、粘膜、透皮或局部施用。

[0383] 所述 TOR 激酶抑制剂可以以常规制剂形式经口或肠胃外施用于患者, 例如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂和糖浆剂。合适的剂型可以通过使用常规的有机或无机添加剂的方法来制备, 所述添加剂例如赋形剂(例如, 蔗糖、淀粉、甘露糖、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石粉、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如, 纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙基吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如, 淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如, 硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉或月桂醇硫酸酯钠)、调味剂(例如, 柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘子粉)、防腐剂(例如, 苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、羟苯甲酯或羟苯丙酯)、稳定剂(例如, 柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如, 甲基纤维素、聚乙基吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如, 羟丙甲基纤维素)、稀释剂(例如, 水)、和底蜡(例如, 可可油、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合物中 TOR 激酶抑制剂的有效量可以是在能实现期望的效果的水平; 例如, 约 0.005mg/kg 患者体重至约 10mg/kg 患者体重, 以口服或肠胃外施用的单位剂量。

[0384] 向患者施用的 TOR 激酶抑制剂的剂量可以在很大范围内变化并可以遵从保健医师的判断。通常, TOR 激酶抑制剂可以每天向患者施用 1 至 4 次, 以约 0.005mg/kg 患者体重至约 10mg/kg 患者体重的剂量, 但上述剂量可以根据患者的年龄、体重和用药情况以及施用类型而适当地改变。在一种实施方式中, 所述剂量为约 0.01mg/kg 患者体重至约 5mg/kg 患者体重、约 0.05mg/kg 患者体重至约 1mg/kg 患者体重、约 0.1mg/kg 患者体重至约 0.75mg/kg 患者体重或者约 0.25mg/kg 患者体重至约 0.5mg/kg 患者体重。在一种实施方式中, 每天施用一次剂量。在另一种实施方式中, 每天施用两次剂量。在任何情况下, TOR 激酶抑制剂的施用剂量取决于诸如活性组分的可溶性、所用的剂型和施用途等因素。

[0385] 在另一实施方式中, 本文提供了用于治疗或预防疾病或紊乱的方法, 包括对有需要的患者施用约 0.375mg/天至约 750mg/天、约 0.75mg/天至约 375mg/天、约 3.75mg/天至约 75mg/天、约 7.5mg/天至约 55mg/天或约 18mg/天至约 37mg/天的 TOR 激酶抑制剂。在一个特定实施方式中, 本文公开的方法包括对有需要的患者施用 15mg/天、30mg/天、45mg/天或 60mg/天的 TOR 激酶抑制剂。在另一实施方式中, 本文公开的方法包括对有需要的患者施用 0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、4mg/天、8mg/天、16mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天或 40mg/天的 TOR 激酶抑制剂。

[0386] 在另一实施方式中, 本文提供了用于治疗或预防疾病或紊乱的方法, 包括对有需要的患者施用约 0.1mg/天至约 1200mg/天、约 1mg/天至约 100mg/天、约 10mg/天至约 1200mg/天、约 10mg/天至约 100mg/天、约 100mg/天至约 1200mg/天、约 400mg/天至约 1200mg/天、约 600mg/天至约 1200mg/天、约 400mg/天至约 800mg/天或约 600mg/天至约 800mg/天的 TOR 激酶抑制剂。在一个特定实施方式中, 本文公开的方法包括对有需要的患者施用 0.1mg/天、

0.5mg/天、1mg/天、10mg/天、15mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、45mg/天、50mg/天、60mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、400mg/天、600mg/天或800mg/天的TOR激酶抑制剂。

[0387] 在另一实施方式中,本文提供了包含约0.1mg至约2000mg、约1mg至200mg、约35mg至约1400mg、约125mg至约1000mg、约250mg至约1000mg或约500mg至约1000mg的TOR激酶抑制剂的单一剂量制剂。

[0388] 在一个特定实施方式中,本文提供了包含约0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、600mg或800mg的TOR激酶抑制剂的单一剂量制剂。

[0389] 在另一实施方式中,本文提供了包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的TOR激酶抑制剂的单一剂量制剂。在一个特定实施方式中,本文提供了包含约5mg、约15mg、约20mg、约30mg、约45mg和约50mg的TOR激酶抑制剂的单一剂量制剂。

[0390] TOR激酶抑制剂可以每天一次,两次,三次,四次或多次施用。

[0391] TOR激酶抑制剂可以由于方便的原因而口服施用。在一种实施方式中,当口服施用时,TOR激酶抑制剂与食物和水一起施用。在另一种实施方式中,TOR激酶抑制剂被分散在水或果汁中(例如,苹果汁或橙汁)并作为混悬剂口服施用。在另一种实施方式中,当口服施用时,TOR激酶抑制剂在禁食状态下施用。

[0392] TOR激酶抑制剂也可通过皮内、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、经皮肤、直肠内、粘膜内、通过吸入施用,或对耳部、鼻部、眼部或皮肤局部施用。施用模式根据保健医师的判断来确定,并且部分地取决于医学状况的位置。

[0393] 在一个实施方式中,本文提供了胶囊,其包含TOR抑制剂而没有其它载体、辅料或赋形剂。

[0394] 在另一实施方式中,本文提供了包含有效量的TOR抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物,其中药学上可接受的载体或赋形剂可以包含辅料、稀释剂或其混合物。在一种实施方式中,所述组合物是药物组合物。

[0395] 所述组合物可以是片剂、咀嚼片剂、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂或混悬剂等的形式。组合物可以制剂为在一个剂量单位里包含每天的剂量,或每天剂量的一部分,所述剂量单位可以是单独的药片或胶囊或适宜体积的液体。在一种实施方式中,所述溶液从水溶性盐来制备,例如盐酸盐。通常,所有组合物根据药物化学上已知的方法来制备。胶囊可以通过混合TOR激酶抑制剂与合适的载体或稀释剂并在胶囊中填装合适量的该混合物来制备。通常的载体和稀释剂包括,但不限于,惰性粉末物质例如多种不同类型的淀粉,粉状纤维素,尤其是晶体或微晶纤维素,糖例如果糖、甘露糖和蔗糖、谷物粉和类似的可食用粉末。

[0396] 片剂可以通过湿颗粒或通过干颗粒直接压制来制备。其剂型中通常混合了稀释剂、结合剂、润滑剂和崩解剂和所述化合物。典型的稀释剂包括,例如,各种淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐例如氯化钠和粉状糖。粉状纤维素衍生物也是有用的。在一种实施方式中,所述药物组合物是不含乳糖的。典型的结合剂是这样的物质,例如淀

粉、明胶和糖例如乳糖、果糖、葡萄糖等等。天然或合成的树脂也是常规的,包括阿拉伯胶、海藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮等等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可用作结合剂。

[0397] 在片剂剂型中可能需要润滑剂来防止药片和冲头(punch)留在模具中。润滑剂可以选自滑顺的固体例如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。片剂崩解剂是当弄湿的时候能膨胀以破碎药片并释放化合物的物质。包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树脂。更具体地,例如,可以使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、离子交换树脂、海藻酸、果阿胶、柑橘渣(citrus pulp)和羧甲基纤维素、以及月桂醇硫酸酯钠。片剂可以用糖或调味剂和密封剂,或用成膜保护试剂包被以改变片剂的溶解特性。所述组合物也可以制备为可咀嚼片剂,例如,通过在剂型中使用例如甘露醇的物质。

[0398] 当期望TOR激酶抑制剂作为栓剂施用,可以使用典型的基质。可可油是传统的栓剂基质,其通过加入蜡以略微提高其熔点来修饰。与水易混合的栓剂基质典型地包括,各种分子量的聚乙二醇,其具有广泛应用。

[0399] TOR激酶抑制剂的效果可以通过合适的剂型来延迟或延长。例如,可以制备TOR激酶抑制剂的缓慢溶解的小颗粒并混入片剂或胶囊,或作为缓慢释放的可植入装置。该技术也包括制作数种不同溶解速度的小颗粒并用所述小颗粒的混合物填充胶囊。片剂或胶囊可以包被一层膜,该膜能抵抗溶解一段预期的时间。即使肠胃外制剂也可以通过溶解或悬浮TOR激酶抑制剂于允许其在血清中缓慢分散的油性或乳化的赋形剂中而制作为长效的。

[0400] 5.6试剂盒

[0401] 在一些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂的试剂盒。在具体实施方式中,本文提供了包含在封闭容器中含有TOR激酶抑制剂的单位剂型的试剂盒,其中单位剂型包含约1mg至约100mg的TOR激酶抑制剂。在具体实施方式中,本文提供了包含在封闭容器中含有TOR激酶抑制剂的单位剂型的试剂盒,其中单位剂型包含约5mg、约20mg或约50mg的TOR激酶抑制剂。

[0402] 在其它实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和监控患者对施用所述TOR激酶抑制剂的响应的工具的试剂盒。在一些实施方式中,患者患有癌症,例如以基因突变为特征的乳腺癌,例如表1的一种或多种基因中的突变。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如图2的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如表2或表3的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如本文所述的一种或多种基因中的变体。在具体实施方式中,检测的患者响应是抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌的因子(包括肿瘤分泌的激素,如导致类癌综合征的那些)、原发或继发性肿瘤的延迟出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、降低原发性或继发性肿瘤的发生率、减缓或减少疾病的副效应的严重程度、捕获的肿瘤生长和肿瘤退化。

[0403] 在其它实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和用于监控患者对施用所述TOR激酶抑制剂的响应的工具的试剂盒,其中所述响应是实体瘤响应评价标准(例如,

RECIST 1.1)或东部肿瘤协作组活动状态(ECOG)。

[0404] 在其它实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和用于检测患者中S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化抑制的量的工具的试剂盒。在某些实施方式中,试剂盒包括用于检测患者的循环血或肿瘤细胞和/或皮肤活检或肿瘤活检/抽出中S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化抑制的量的工具。在某些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和用于通过比较TOR激酶抑制剂施用前、中、后期磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的量进行评价来检测患者中磷酸化抑制的量的工具的试剂盒。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以基因突变为特征的乳腺癌,例如表1的一种或多种基因中的突变。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如图2的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如表2或表3的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如本文所述的一种或多种基因中的变体。

[0405] 在其它实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和用于检测患者中DNA依赖的蛋白激酶(DNA-PK)活性抑制的量的工具的试剂盒。在某些实施方式中,试剂盒包括用于检测患者的皮肤样品和/或肿瘤活检/抽出中DNA依赖的蛋白激酶(DNA-PK)活性抑制的量的工具。在一个实施方式中,试剂盒包括用于检测患者的皮肤样品和/或肿瘤活检/抽出中pDNA-PK S2056的量的工具。在一个实施方式中,皮肤样品用紫外线辐射。在某些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和用于在TOR激酶抑制剂施用前、中、后期检测患者中DNA依赖的蛋白激酶(DNA-PK)活性抑制的量的工具的试剂盒。在某些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和用于在TOR激酶抑制剂施用前、中、后期检测患者中磷酸化DNA-PK S2056的量的工具的试剂盒。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以基因突变为特征的乳腺癌,例如表1的一种或多种基因中的突变。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如图2的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如表2或表3的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,患者患有癌症,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如本文所述的一种或多种基因中的变体。

[0406] S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制可以在血液、皮肤、肿瘤和/或血液中的循环肿瘤细胞(CTC)中通过多种方法检测,包括流式细胞、ELISA、使用磷酸化特异性抗体的免疫组织化学(IHC)。DNA-PK活性抑制可以在血液、皮肤、肿瘤和/或血液中的循环肿瘤细胞(CTC)中通过监控DNA-PK底物磷酸化,例如DNA-PK自身和XRCC4来检测。DNA-PK活性抑制还可以通过监控如上所述的组织和/或细胞中双链DNA损伤的累积进行检测。

[0407] 在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包含有效治疗或预防癌症的量的TOR激酶抑制剂,例如以基因突变为特征的乳腺癌,例如表1的一种或多种基因中的突变。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包含有效治疗或预防癌症的量的TOR激酶抑制剂,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如图2的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包含有效治疗或预防癌症的量的TOR激酶抑制剂,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或

NSCLC,例如表2或表3的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包含有效治疗或预防癌症的量的TOR激酶抑制剂,例如以一种或多种基因变体为特征的乳腺癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET或NSCLC,例如本文所述的一种或多种基因中的变体。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包含分子式为 $C_{16}H_{16}N_8O$ 的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包含化合物1。

[0408] 在某些实施方式中,本文提供的试剂盒进一步包含使用说明,例如施用TOR激酶抑制剂和/或监控患者对施用TOR激酶抑制剂响应的说明。

6. 实施例

[0409] 6.1 生物化学分析

[0410] mTOR HTR-FRET分析。下面是用于确定待测化合物的TOR激酶抑制活性的分析的实施例。将TOR激酶抑制剂溶解于DMSO并制备为10mM的份量并稀释至适合于实验。试剂如下所述来制备:

[0411] “简易TOR缓冲液”(用于稀释高甘油TOR流分):10mM Tris pH 7.4,100mM NaCl,0.1%Tween-20,1mM DTT。Invitrogen mTOR(cat#PV4753)在该缓冲液中稀释至分析浓度为0.200 μ g/mL。

[0412] ATP/底物溶液:0.075mM ATP,12.5mM $MnCl_2$,50mM Hepes,pH 7.4,50mM β -GOP,250nM微藻素LR,0.25mM EDTA,5mMDTT,和3.5 μ g/mL GST-p70S6。

[0413] 检测试剂溶液:50mM HEPES,pH 7.4,0.01%Triton X-100,0.01%BSA,0.1mM EDTA,12.7 μ g/mL Cy5- α GST Amersham(Cat#PA92002V),9ng/mL α -phospho p70S6(Thr389)(细胞信号传导小鼠单克隆#9206L),627ng/mL α -小鼠Lance Eu(Perkin Elmer Cat#AD0077)。

[0414] 向20 μ L的简易TOR缓冲液中加入0.5 μ L的DMSO中的受测化合物。为了起始反应,将5 μ L的ATP/底物溶液加入20 μ L的简易TOR缓冲液溶液(对照)和上文制备的化合物溶液中。在60分钟时通过加入5 μ L的60mM EDTA溶液来终止分析;然后加入10 μ L的检测试剂溶液,混合物保持至少2小时之后读数Perkin-Elmer Envision Microplate Reader试剂盒以测定LANC Eu TR-FRET(在320nm处激发并在495/520nm处发射)。

[0415] TOR激酶抑制剂在mTor HTR-FRET分析中测试并发现其具有活性,其中某些化合物在分析中具有低于10 μ M的 IC_{50} ,而一些化合物具有0.005nM和250nM之间的 IC_{50} ,其它具有250nM和500nM之间的 IC_{50} ,其它具有500nM和1 μ M之间的 IC_{50} ,以及其它具有1 μ M和10 μ M之间的 IC_{50} 。

[0416] DNA-PK分析。采用Promega DNA-PK分析试剂盒(catalog#V7870)中所述的步骤进行DNA-PK分析。DNA-PK酶由Promega获得(Promega cat#V5811)。

[0417] 本文所选的TOR激酶抑制剂在该分析中具有或预期具有低于10 μ M的 IC_{50} ,本文描述的部分TOR激酶抑制剂具有低于1 μ M的 IC_{50} ,其它具有低于0.10 μ M的 IC_{50} 。

[0418] 6.2 临床研究A

[0419] 进行1/2期、多中心、非盲、剂量发现研究以评价对晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者口服施用化合物1的安全性、耐受性、药代动力学和初步效果。

[0420] 将对晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者口服施用化合物1。将

研究设计为包括两个部分的1/2期试验:剂量递增(A部分)和剂量扩展(B部分)。

[0421] 将口服施用化合物1以确定安全性和耐受性并定义非耐受剂量(NTD)和最大耐受剂量(MTD)。

[0422] 评价将包括用化合物1治疗后在外周血样品和肿瘤活检中关于mTORC1活性的S6RP (Ser235/236和/或Ser240/244)和/或4EB-P1(Thr37/46)的磷酸化抑制程度和关于mTORC2活性的AKT(Ser473)和/或其它相关生物标志物的磷酸化抑制程度,以及化合物1的效果。

[0423] 研究人群将包括男性和女性,18岁或以上,患有晚期NHL、MM、神经内分泌瘤(后者也接受12岁或以上的受试者)或晚期不可切除的实体瘤,包括已经进行了(或不能耐受)标准治疗的受试者或不存在针对其的标准抗癌治疗的受试者。

[0424] 对于本方案的剂量递增和剂量扩展部分,纳入标准为:(1)在进行任何研究相关的评价/流程之前了解并自愿签署知情同意书;(2)男性和女性,18岁或以上,患有组织学或细胞学确认的晚期NHL、MM或晚期不可切除的实体瘤,包括已经进行了(或不能耐受)标准治疗的受试者或不存在针对其的标准抗癌治疗的受试者;(3)东部肿瘤协作组活动状态(ECOG) PS为0或1的实体瘤受试者和0-2的恶性血液病受试者;(4)受试者必须具备下述化验值:嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dl$,血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$,钾处于正常限或可通过补充改正,如果存在肝肿瘤则AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常(ULN)上限或 $\leq 5.0 \times$ ULN,如果存在肝肿瘤则血清胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN或 $\leq 2 \times$ ULN,血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24-小时清除率 $\geq 50mL/min$,具有生育可能性的女性在开始研究前48小时血清或妊娠试验阴性;和(5)能够坚持研究回访计划和其它方案要求

[0425] 对于本方案的剂量扩展部分(B部分),纳入标准为:(1)肿瘤块或切片/装片标本中福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)归档肿瘤组织的取回用于对除MM外的所有肿瘤进行基因突变和/或IHC生物标志物分析。只有在特殊情况下可以允许由其他肿瘤类型的捐献者免除放弃;(2)对除NSCLC和NET(可选)和GBM外的所有肿瘤进行可进入肿瘤的基因突变和/或IHC生物标志物测定的筛查活检符合要求;(3)组织学上确认的以下类型的肿瘤,全部具有可检测疾病。特定类型的标准是除了或替代上述标准外适用的:(a)胶质母细胞瘤(GBM)或胶质肉瘤,排除WHO IV级少突星形细胞瘤(已受到包括辐射和/或化疗的在前治疗,第1天前放射完成 >12 周;在15天 $\pm$ 7天计划抢救肿瘤切除术,预计产生 $\geq 200mg$ 肿瘤组织;没有事先或计划的Gliadel®晶片植入,除非评估的区域和计划切除位于先前植入的区域外;没有在前的组织间近距离治疗或立体定向放射治疗,除非评估的区域和计划切除位于先前植入的区域外;在第1天前的14日内没有酶诱导抗癫痫药物(EIAED)如卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥或扑米酮;能够经受反复磁共振成像(MRI)扫描;可提供充足的FFPE肿瘤档案材料(关于PD生物标志物);(b)肝细胞癌(HCC)(如果存在门静脉高压,血小板计数 $\geq 60 \times 10^9/L$;Child-Pugh评分低于10(即B级肝功能或更好);从 α 干扰素和/或利巴韦林的最后一剂起至少4周;从有进行性或复发性疾病的档案的在先无水酒精注射、射频消融、经动脉栓塞治疗或冷冻治疗至少4周);(c)非胰腺来源胃肠神经内分泌肿瘤(NET)(局部不能切除或转移性分化的,低(1级)或中级(2级),非胰腺NET或未知来源的NET;胰嗜铬细胞瘤,副神经节瘤,腺类癌和杯状类癌,低分化,高等级(如小细胞或大细胞)的肿瘤被排除在外;年龄在12岁或以上的受试者;有症状的内分泌产生性肿瘤和非功能性肿瘤都是允许的;同意生长抑素类似物同时治疗;第1周期第1天之前12个月内放射学疾病进展的证据;第1周期第1天前3个月内没有受

体靶向放射性治疗;第1周期第1天之前4周内没有肝脏定向疗法,除非可检测部位存在待治疗病灶之外的疾病;该群(cohort)中筛选并研究肿瘤活检是可选的;该群(cohort)中档案收集肿瘤应该要求,但不是强制性的);(d)激素受体-阳性乳腺癌(HRPBC)(不能切除的局部晚期或转移性乳腺癌;ER阳性和HER2/neu阴性(0或1+),肿瘤;根据RECIST v1.1的可检测疾病;必须在辅助治疗中已接受针对转移性疾病的至少一线(line)在前的激素疗法或至少一年芳香酶治疗,或6个月的芳香酶抑制剂治疗的;二膦酸盐或denusomab被允许在稳定剂量;本群可以扩展到登记最少5名包含PIK3CA突变的肿瘤的受试者);(e)多发性骨髓瘤(MM)(骨髓瘤副蛋白可检测水平血清($>0.5\text{g/dL}$)或尿(24小时收集样品中分泌 $>0.2\text{g}$);嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$; $<50\%$ 的骨髓单核细胞是浆细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 60 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\geq 50\%$ 的骨髓单核细胞是浆细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$);(f)弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(组织学证明的弥漫大B细胞非霍奇金淋巴瘤; $<50\%$ 的骨髓单核细胞是淋巴瘤细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 60 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\geq 50\%$ 的骨髓单核细胞是淋巴瘤细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$;自最后一剂治疗性糖皮质激素起至少4周;允许肾上腺替换剂量的糖皮质激素(当量高达10mg每日强的松))。

[0426] 对于本方案的剂量递增和剂量扩展部分,排除标准为:(1)有症状的中枢神经系统转移瘤(不含GBM;允许与先前已处理的并稳定6周的脑转移受试者);(2)已知的急性或慢性胰腺炎;(3)任何周围神经病变 $\geq$ NCI CTCAE 2级的受试者;(4)持续性腹泻或吸收不良 $\geq$ NCI CTCAE 2级的受试者,尽管有医疗管理;(5)心脏功能受损或临床显著的心脏疾病,包括以下任何一种:由MUGA扫描或ECHO确定的LVEF $<45\%$,完全性左束支,或双分支,阻塞,先天性长QT综合征,持续或有临床意义的室性心律失常或心房纤维性颤动,筛选ECG中QTcF >460 毫秒(一式三份记录的平均),化合物1起始前不稳定型心绞痛或心肌梗死 ≤ 3 个月,其他临床显著心脏疾病如充血性心脏衰竭,需要治疗或不受控制的高血压(血压 $\geq 160/95\text{mmHg}$);(6)积极治疗的糖尿病受试者或以下任一受试者:(1)空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0mmol/L),或(b)HbA1c $\geq 6.5\%$;(7)其他并发严重和/或不受控制的伴随医疗病况(例如,积极或不受控制的感染),其可能会导致无法接受的安全风险或妨碍(compromise)遵守方案;(8)之前全身肿瘤导向治疗或临床研究方式 ≤ 5 个半衰期或4周,以较短者为准,研究药物开始前或没有从这种治疗的副作用恢复的受试者(受试者必须已从最近的放疗副作用中恢复,否则可能扰乱研究药物的安全性评价);(9)开始研究药物之前已经发生重大手术 ≤ 2 周或还没有从这种治疗的副作用恢复的受试者;(10)怀孕或哺乳期妇女;不采用两种节育形式的有生殖潜力的成人:(a)从知情同意的时间到最后一剂化合物1后28天,有生育潜力的女性必须同意同时使用两种充足的避孕方法(一种必须是非激素的)。有生育潜力的女性定义为没有经历子宫切除术或双侧卵巢切除术的性成熟妇女,或尚未自然绝经后(即,完全没有行经)至少24个连续月的女性;(b)具有有生育潜力的女性伴侣的男性必须同意,在整个研究中他们或他们的伴侣在生殖性活动时将使用至少两种有效的避孕方法(包括一种阻隔方法),并在服用化合物1的最后一次施用后28日内会避免受孕;(11)具有已知HIV感染的受试者;(12)已知慢性乙型肝炎或丙型肝炎病毒(HBV/HCV)感染,除非是患有HCC的受试者的合并症;(13)任何会阻止受试者参与研究的显著医疗病况、实验室异常或精神疾病;(14)包括实验室异常存在的任何病况,其将受试者置于不可接受的风险,如果他/她参与研究;(15)妨碍解释研究数据的能力的任何条件。

[0427] 对于本方案的剂量扩展部分(B部分),排除标准为:(1)患者接受针对同时活跃的第二肿瘤的治疗,除了非黑素皮肤癌或宫颈原位癌之外。

[0428] 化合物1将以适当的强度提供(例如,2.5mg、10mg和20mg),在用于口服施用的红棕色的明胶胶囊只包含活性药物成分。没有其他赋形剂在产品胶囊中使用。

[0429] 化合物1将以不间断的每日一次的时间表口服施用,周期之间没有休息时间。7.5mg/天的化合物1的剂量在本方案中将是起始剂量。每剂药将在上午服用。在门诊日,化合物1将在门诊的任何预剂量测试完成后施用。所有禁食试验已经完成(施用第8天后3小时)后摄入食品。在棘手的胃肠道症状、疲劳或其他症状持续超过周期1的最后的最后的情况下,施用可以移至一天结束。如果单日施用被拖延,化合物1可以晚施用多达12个小时,否则这一天的剂量应被忽略。

[0430] 在A部分,受试者将接受化合物1的单次和多次递增剂量水平来衡量药代动力学(PK),并确定最大耐受剂量(MTD)。一种改进的加速滴定设计(Simon R,Freidlin B,Rubinstein L等,Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology,Journal of the National Cancer Institute,(1997)Vol.89,No.15)将被使用以建立初始毒性。在加速过程中,初始1名受试者的群(cohort)将以100%的剂量递增给予化合物1,直到第一进程2级或更高毒性的第一个实例发生,此时加速部分将被终止,而这个特殊的群会扩大到6名受试者。接着,将启动约50%的剂量递增的标准递增施用时间表和每个群6名受试者,以建立非耐受剂量(NTD)和MTD。也可以对一个剂量群中较小的增量和额外受试者进行评价。

[0431] 如果在一个剂量群组中有2名可评价的受试者经历剂量限制性毒性(DLT),则该剂量将被认为是非耐受的。当定义了一个NTD时,剂量递增将被停止。MTD将被定义为周期1期间NTD之下6名可评估受试者中的0或1名经历DLT的最后一个测试剂量。可能需要中间剂量(即,NTD和NTD之前的最后一个剂量水平之间的剂量)或任何剂量群内额外的受试者来更精确地确定MTD。

[0432] 在B部分,受试者将基于A部分的安全性、PK和PD数据以MTD和/或更低的剂量水平起始化合物1。将治疗约150名受试者并在每两个周期的治疗后评价安全性和初步抗肿瘤活性。肿瘤类型包括非小细胞肺癌(NSCLC)、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、肝细胞癌(HCC)、非胰腺来源的胃肠神经内分泌瘤(NET)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)和激素受体阳性乳腺癌(HRBC)。每个肿瘤类型将登记多达20名受试者。

[0433] 仅在A部分的第一周期内,每名受试者将施用单一剂量的化合物1(第1天),然后是48小时观察和PK采样时间,1天后每天不间断施用28天(周期1=30天)。在随后的A部分周期中,受试者在28天的周期中从第1天至28天连续施用。在B部分,受试者将从开始接受连续施用28天——没有初始观察期或48小时的PK收集。

[0434] 如果有疾病进展证据则停止治疗,但是受试者可以继续接受化合物1,只要研究者认为他们从治疗中受益。如果存在不可接受的毒性或受试者决定退出研究则治疗将被停止。

[0435] 当指示剂量减少时,将选择下一个更低的剂量水平。允许两个剂量减少。对于A部分中的起始剂量水平(7.5mg),减少将为2.5mg的减量。在B部分,对于以45mg QD剂量起始的受试者,允许将剂量减少至30mg和15mg QD;对于以30mg QD起始的,剂量减少是15mg QD和

7.5mg QD。如果A部分中2个剂量减少后受试者仍继续经历不可接受的毒性,将永久停止化合物1。B部分中,受试者可以剂量减少至2个水平,且如果临床上允许,可以再次增加;随后的剂量减少在复发毒性的事件下是允许的,但是,在该情况下,不允许再增加剂量。对于以30mg QD起始的B部分受试者,不允许将剂量递增至45mg QD。

[0436] 至第6周期前每2个周期评价受试者的效果,之后每3个周期评价。主要效果变量是响应。在筛查中将进行肿瘤评价,包括胸腹和其它合适部位的成像(CT、MRI和/或PET)。具有脑部病灶的受试者也在筛查中和随后的肿瘤评价中进行脑部扫描。筛查后,将在周期2,4和6(即,周期3,5和7/第1天±7天)完成后进行肿瘤评价,然后每3个月评价(例如,周期10和13/第1天±7天)。肿瘤评价(对于多发性骨髓瘤和具有已知或疑似骨髓涉及的仅NHL/DLBCL)(骨髓穿刺和活检,PD生物标志物分析,如果筛查中存在异常则进行细胞遗传分析)将仅在周期4,8,12和16完成后进行(即,周期5,9,13和17/第1天±7天)。如果筛查正常则细胞遗传学不需要重复。肿瘤响应将根据实体瘤响应评价标准(RECIST 1.1)、NHL/DLBCL的国际工作组标准(IWG)或多发性骨髓瘤的国际统一疗效标准(IURC)和GBM的RANO,其中使用切除后MRI扫描作为基准。考虑到挽救性手术后评估肿瘤反应的难度,GBM的主要疗效终点为相对于GBM类型疗效可评价受试者的第1天至6个月的无进展受试者的比例。受试者将在周期2,4,6等完成后进行肿瘤响应的评价。将根据研究者的临床和放射学评估提供抗肿瘤活性证据的描述性分析,其包括靶病变,非靶病灶,新病灶和总响应的评估。

[0437] A部分的聚焦疗效变量为最优总响应。其它初步效果变量将使用对类别变量的次数列表或对连续变量的描述性统计进行归纳。

[0438] 对于B部分,待分析的疗效变量包括治疗终点的肿瘤响应、受试者存活率和无进展率和响应周期。疗效变量在治疗组或群的最后一名受试者已经退出研究或完成6个周期时到期。

[0439] 无进展生存率将使用Kaplan-Meier估值进行计算。响应周期也将对有响应的受试者进行报道,使用肿瘤特异性评价标准。在每个计划的响应评价时间点(即,周期2,4,6等)按照肿瘤类型提供双侧90% Cis的响应率(RR)、疾病控制率(DCR)和无进展生存(PFS)率。

[0440] 其他初步疗效变量,包括ECOG进行状态,PET,类癌/NET特异性症状结果等,将使用对类别变量的次数列表或对连续变量的描述性统计进行归纳。

[0441] 待探测参数包括血液和肿瘤中的mTOR生物标志物抑制,组织病理学响应,与药物基因组学发现的关联和在外周血样品和肿瘤中对pAKT(Ser473)、磷酸-S6RP(Ser235/236和/或Ser240/244)、磷酸-4EB-P1(Thr37/46)和/或其它相关生物标志物的抑制百分比,不良事件和临床结果。本研究中包括了药代动力学(PD)检测以评价对mTORC1和mTORC2途径的靶向抑制、该抑制的结果和PK/PD关系。在A和B部分,生物标志物分析将涉及检测来自分离的血小板的蛋白裂解物中的pAKT(mTORC2)。p4EB-P1和pS6RP(mTORC1)和pAKT(mTORC2)的水平将使用全血样品通过流式细胞进行检测。类似的,在A和B部分,评价化合物1活性的pAKT, p4EB-P1, pS6, Ki67和/或其它相关标志物在可能时将在来自患有可接近疾病的受试者的系列肿瘤活检中进行检测。每种生物标志物的变化将通过比较治疗前和治疗后样品中生物标志物水平的变化来测定,并且,在可能的时候,将这些与血液和组织(如果可获得的话)中的药物暴露和肿瘤随时间的响应进行关联。统计分析的所有细节和对这些结果的建模将在统计分析计划和最终研究报告中描述。

[0442] 本研究的安全性变量是不良事件、临床实验室变量、12导联心电图(中心评估(reviewed))、LVEF评估、体检和生命体征。在A部分,每次对于一个给定群的所有临床和实验室的安全数据可用于审查时,由安全审查委员会(SRC)做出对于评价较高的剂量水平或声明MTD的决定。SRC也将确定剂量、适合B部分的剂量或流程。B部分期间,SRC将继续定期审查安全数据,并作出有关研究延续的适当建议。

[0443] 在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者将显示阳性肿瘤响应,例如肿瘤生长抑制或肿瘤体积减小。在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者将显示脑部病灶改善,例如数量减少或体积减小。在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者将获得完全响应、部分响应或稳定疾病的实体瘤响应评价标准(例如,RECIST 1.1)。在某些实施方式中,经历本文提供的临床方案的患者将预防进行性疾病的实体瘤响应评价标准(RECIST 1.1)。在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者在国际工作组标准(IWC)或国际统一响应标准(IURC)中将显示改善。在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者在神经肿瘤响应评价(RANO)工作组标准中将显示改善。在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者在ECOG表现状态或PET结果中将显示改善。在某些实施方式中,经历本文提供的方案的患者将显示类癌综合征相关症状减少,例如,一种或多种潮红、腹泻、关节痛、骨痛、腹部绞痛、乏力、气喘、皮疹、咳嗽、气短、水肿或高血压。

[0444] 全血中TOR途径生物标志物检测。将来自临床位置的血液样品等分入96深孔板并在37℃下静息1小时。在37℃下用抗IgD和LPS刺激样品15分钟。血红细胞被裂解,白细胞在37℃下用BD Lyse/Fix缓冲液以15:1的缓冲液对血液的比例固定10分钟。对板进行离心,送气(aspirated),并在含有固定的白细胞的孔中加入1mL冰冷的甲醇以通透细胞用于胞内染色。在-80℃下将板储存过夜。对板进行解冻、离心、送气并用PBS+0.5%BSA洗涤2次。用CD3,CD14和CD19表面标志物的特异性抗体和mTOR途径标志物包括pS6(S235/236),p4EBP1(T37/46)和pAKT(S473)的特异性抗体对细胞进行染色。细胞用PBS洗涤2次并用1.6%PFA固定。

[0445] 样品分析:样品在8色细胞计数器上分析。样品获得中在多个点取得8峰彩虹珠(Spherotech Libertyville,IL)的对照孔。从T细胞、B细胞和单核细胞中的荧光强度水平对每个标志物计算了平均荧光强度(MFI)。使用8峰彩虹珠将MFI标准化并表现为ERF(参比荧光素的当量数)。使用彩虹校正颗粒用8种颜色上的8个强度在重对数图尺上进行线性回归转化自MFI计算了ERF。对每名患者测定了刺激和非刺激T细胞、B细胞和单核细胞中pS6、p4EBP1和pAKT对于基线的变化百分比。基线值是两次诊疗(visit)(筛查和周期1/天-1,施用前0小时)的平均值,如果能获得的话。

[0446] 如图1所示(数据至2014年9月),化合物1临床活性信号表现为3/17显示靶病变PR(2/17显示RECIST PR),其均具有PIK3CA突变,除了RICTOR,TP53,IGF1R和/或PTEN中的突变之外。另外,观察到BRCA2,ARID1A,FGFR1,FGFR和PTPRD中的突变。

[0447] 6.3突变分析

[0448] DNA抽提 选定的冷冻或固定的组织和肿瘤内容物在选定的冰块(frozenblock)中被浓缩至约50%,在低温箱中切成20μm切片并粉碎和化学均质化(加入含β-巯基乙醇(Sigma Aldrich,Saint-Quentin Fallavier,France)的RLT plus缓冲液(Qiagen,Courtaboeuf,France)。粉碎在冰中用Rotor-stator匀浆机(Kimble Chase Scientific,Vineland,New Jersey)机械完成。使用AllPrep DNA/RNA Mini Kit(Qiagen)进行抽提,以

从同一组织样品中同时纯化基因组DNA和总RNA。用NanoDrop 1000(Thermo Scientific, Waltham, MA)分光光度计定量DNA。通过琼脂糖凝胶电泳生物分析仪(Agilent, Santa Clara, CA)评价DNA的质量。在4-5微米玻片切片中将固定的组织富集至 $\geq 25\%$ 肿瘤,去除石蜡并用Maxwell磁珠平台(Promega, WI)抽提。

[0449] NGS DNA文库构建和杂交捕获。通过使用200ng剪切DNA或在无法获得200ng时使用从样品中回收的总DNA(如果 $\geq 50\text{ng}$)构建分子条码索引的、基于连接的测序库。用代表182个癌症相关基因中的3,230个外显子加14个经常在癌症中重排的基因的37个内含子(共189个基因,7个基因交叉筛选外显子和内含子)的定制生物素化RNA寡聚池(定制SureSelect试剂盒, Agilent)对文库进行杂交捕获。

[0450] 测序和分析。通过使用Clinical Laboratory Improvement Amendments(CLIA)实验室(Foundation Medicine)的HiSeq2000(Illumina, San Diego, CA)进行了双末端测序(49x 49个循环)。使用Burrows-Wheeler Aligner(BWA)(参见Li H, Durbin R, Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 25:1754-1760, 2009)将基因组DNA的序列数据标绘至参考人类基因组(hg19)并使用公众可获得的SAMtools(参见Li H, Handsaker B, Wysoker A等: The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* 25:2078-2079, 2009)、Picard(<http://picard.sourceforge.net>)和Genome Analysis Toolkit(参见McKenna A, Hanna M, Banks E等: The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data, *Genome Res* 20:1297-1303, 2010)进行处理。使用为突变召唤(calling)而优化的自定义工具基于序列质量评分和局部序列装配的统计模型在异种肿瘤样品中检测基因组碱基取代和插入缺失。使用dbSNP_135(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)和自定义的人工数据库(Foundation Medicine, 人工数据库2011至2013)过滤变化并使用COSMIC(参见Forbes SA, Bindal N, Bamford S等: COSMIC: Mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res* 39:D945-D950, 2011)对已知和可能的体细胞突变进行标注。通过比较目标基因组DNA序列覆盖和过程匹配正常对照样品来检测拷贝数改变。通过聚类嵌合测序短序列匹配(Read Mapping)至目标内含子检测基因组重排。为了最大化突变检测敏感度,确认测试能以 $\geq 99\%$ 敏感度检测 $\geq 10\%$ 突变体等位基因频率的碱基突变,并能以 $\geq 95\%$ 敏感度检测 $\geq 20\%$ 突变体等位基因频率的插入缺失,错误发现率低于1%。复发性体细胞改变定义为COSMIC中突变 $\geq 5\%$ 的或在文献中扩增或缺失 $\geq 5\%$ 的基因组改变(参见Ding L, Getz G, Wheeler DA等: Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 455:1069-1075, 2008; Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 12:175-180, 2011; Pao W, Iafrate AJ, Su Z: Genetically informed lung cancer medicine. *J Pathol* 223:230-240, 2011; Kohler LH, Mireskandari M, Kno"sel T等: FGFR1 expression and gene copy numbers in human lung cancer. *Virchows Arch* 461:49-57, 2012; Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 489:519-525, 2012; Reungwetwattana T, Werooha SJ, Molina JR: Oncogenic pathways, molecularly targeted therapies, and highlighted clinical

trials in non-small-cell lung cancer(NSCLC).Clin Lung Cancer 13:252-266, 2012)。不归类为复发性的所有改变被归类为过客(passenger)体细胞改变。

[0451] 统计学分析。使用线性回归分析研究匹配的原发和继发肿瘤中突变频率之间的关系,仅考虑两个匹配肿瘤样品的至少一个中发现的突变。使用Fisher精确检验比较匹配的肿瘤样品中复发性相对于过客突变的共有改变比例。

[0452] 基因组分析。计划对PIK3CA(外显子10/21)和AKT1(外显子4)进行CGH和Sanger测序。使用DNeasy(Qiagen)提取DNA;使用Qubit®2.0Fluorometer(Invitrogen)测定浓度。使用直接Sanger测序方法在PCR扩增后测序PIK3CA基因(NM_006218.2)外显子10和21和AKT1基因(NM_005163.2)外显子4,如在前通过每个平台验证能覆盖足够多的突变热点突变(p.Glu542Lys,p.Glu545Lys p.His1047Arg,p.His1047Leu针对PI3KCA和p.Glu17Lys针对AKT1)。简言之,测序在目标外显子的聚合酶链式反应(PCR)扩增后进行,并使用BigDye®终止子循环测序试剂盒(参考PMID:22840369)。在48-毛细管3730DNA Analyzer®上进行测序反应。用SeqScape®软件进行序列阅读和对比(Applied Biosystems,Forster City, CA)。在Agilent 4x180K或Affymetrix SNP 6.0上定量基因拷贝数改变。对每个样品,通过双酶消化(AluI+RsaI)将500ng DNA片段化并使用2100Bioanalyzer System(Agilent Technologies)进行控制。对于Agilent平台的基因组分析,将肿瘤DNA和对照DNA(人基因组DNA女性G152A和男性G147A)分别通过带有CY5-dCTP和CY3-dCTP的随机引物进行标记。然后将其在65℃下杂交17h。在Agilent G2565BA DNA Microarray Scanner上扫描芯片,使用Feature Extraction V9.1.3软件(Agilent Technologies)分析图像。按照Affymetrix的方案用500ng DNA作为输入在Affymetrix SNP6.0阵列上进行基因组分析。当可以获得低数量的基因组DNA时,使用10-30ng基因组DNA进行预扩增步骤,其中使用phi29修改方案(Qiagen,REPLI-g Mini Kit,产品编号150023,Courtaboeuf,France)。为了估计数据稳健性,在任何批次的基因组分析中都使用正常基因组DNA来检验肿瘤样品的基因组谱(profile)的使用。基因组数据在Sage Bionetwork(Synapse ID:syn2286494)上可公开获得。

[0453] 生物信息学分析。可命中目标的基因组改变定义为PIK3CA/AKT1突变或编码位于药物靶向途径中的蛋白的基因的扩增((Affymetrix-SNP6上 $\text{Log}_2(\text{率}) \geq 0.584$ 和Agilent-4x180K上 $\text{Log}_2(\text{ratio}) \geq 0.887$)).基于之前的初步研究选择界限(cut-off)(Arnedos等, 2012,“Array CGH and PIK3CA/AKT1mutations to drive patients to specific targeted agents:a clinical experience in 108patients with metastatic breast cancer,”Eur J Cancer 48:2293-9)。在一次网络会议中讨论了CGH阵列谱以鉴别可命中目标的基因组改变。除了突变和扩增,在某些情况下,如果CGH阵列峰表明改变,基因获得或缺失也可鉴定为可命中目标的。对于SNP6数据,针对hapmap270使用Affymetrix Genotyping Console™软件计算了 Log_2 率。对于Agilent数据, Log_2 率计算为 $\text{Log}_2(\text{样品}/\text{参比})$ 强度,在调整了青色素信号偏移之后。对于每个平台,使用了共同的工作流,并针对分段(segmentation)步骤中的一些参数进行了轻微的平台特异性调整。 Log_2 率首先被集中在用最大期望算法(EM)(Chen等,2008,“A probe-density-based analysis method for array CGH data:simulation,normalization and centralization,”Bioinformatics 16:1749-

56)估算的其主要左密度峰。如果密度峰的最大密度至少为主峰的75%且其均值低于主峰的均值,则将该密度峰定义为主要左峰。最后,使用CBS算法获得分段谱(Venkatraman和Olshen.2007,“A faster circular binary segmentation algorithm for the analysis of array CGH data,”Bioinformatics 6:657-63)。所有分析在R软件中进行(R Core Team,20130,“R:A language and environment for statistical computing,”R Foundation for Statistical Computing,Vienna,Austria,www.R-project.org)。

[0454] 表1:具有目标突变的基因

[0455]

患者 ID	化合物 1 周期 (周数)	RECIST*	PIK3 CA	RICT OR	TP5 3	IGF1R	PTEN	ER+	PR+	AKT1 突变
301-018	9	PR	X	X	X	X		X	X	
402-003	44	PR	X					X	X	
009-006	4	SD		X				X	X	
008-026	34	SD	X					X	X	
008-028	9	SD						X	X	
301-020	8	SD						X	X	
301-019	6	SD						X		
402-002	21	SD						X	X	
402-004	19	SD						X	X	X
008-038	7	SD						X	X	
002-030	10	PD	X				X	X	X	

[0456]

患者 ID	化合物 1 周期 (周数)	RECIST*	PIK3 CA	RICT OR	TP5 3	IGF1R	PTEN	ER+	PR+	AKT1 突变
302-004	8	PD	X		X		X	X	X	
008-033	5	PD			X			X	X	
301-021	12	ND						X	X	X
201-009	1	NE		X				X	X	
009-007	2	NE						X		
402-001	2	NE						X	未知	

[0457] *响应评价=最优靶病变响应。患者002-030由于新生骨病灶而具有PD的总RECIST响应;PR=部分响应;SD=稳定疾病;PD=进行性疾病;NE=不可评价;ND=未完成

[0458] 如表1所示,在对化合物1的治疗显示肿瘤响应(PR或SD)的患者中,在PIK3CA, RICTOR, TP53, AKT1和/或IGF1R中鉴定了突变。

[0459] 6.4临床研究B

[0460] 进行1/2期、多中心、非盲、剂量发现研究以评价对晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者口服施用化合物1的安全性、耐受性、药代动力学和初步效果。

[0461] 将对晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)或多发性骨髓瘤(MM)的受试者口服施用化合物1。将研究设计为包括两个部分的1/2期试验:剂量递增(A部分)和剂量扩展(B部分)。

[0462] 本研究的主要目标是(a)确定口服施用化合物1的安全性和耐受性并定义非耐受剂量(NTD)和最大耐受剂量(MTD)和(b)确定单次和多次口服施用化合物1的初步药代动力学(PK)。

[0463] 本研究的第二目标是:(a)评价用化合物1治疗后在外周血样品和肿瘤活检中关于mTORC1活性的S6RP(Ser235/236和/或Ser240/244)和/或4EB-P1(Thr37/46)的磷酸化抑制程度和关于mTORC2活性的AKT(Ser473)和/或其它相关生物标志物的磷酸化抑制程度;(b)提供关于化合物1疗效的初步信息;和(c)表征口服施用化合物1后化合物1代谢物的PK。

[0464] 对晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)或多发性骨髓瘤(MM)的受试者口服施用化合物1。将研究设计为包括两个部分的1/2期试验:剂量递增(A部分)和剂量扩展(B部分)。

[0465] 在A部分,受试者将接受化合物1的单次和多次递增剂量水平来衡量药代动力学(PK),并确定最大耐受剂量(MTD)。一种改进的加速滴定设计(Simon等,J Nat Cancer Inst (1997)Vol.89,No.15)将被使用以建立初始毒性。在加速过程中,初始1名受试者的群(cohort)将以100%的剂量递增给予化合物1,直到第一进程2级或更高毒性的第一个实例发生,此时加速部分将被终止,而这个特殊的群会扩大到6名受试者。接着,将启动约50%的剂量递增的标准递增施用时间表和每个群6名受试者,以建立非耐受剂量(NTD)和MTD。也可以对一个剂量群中较小的增量和额外受试者进行评价。如果在一个剂量群组中有2名可评价的受试者经历药物相关DLT,则该剂量将被认为是NTD。当定义了一个NTD时,剂量递增将被停止。MTD将被定义为周期1期间NTD之下6名可评估受试者中的0或1名经历DLT的最后一个剂量水平。可能需要中间剂量(即,NTD和NTD之前的最后一个剂量水平之间的剂量)或任何剂量群内额外的受试者来更精确地确定MTD。

[0466] 在B部分,受试者将基于A部分的安全性、PK和PD数据以MTD和/或更低的剂量水平起始化合物1。将治疗约200名受试者并在每两个周期的治疗后评价安全性和初步抗肿瘤活性。选择的肿瘤类型包括非小细胞肺癌(NSCLC),多形性成胶质细胞瘤(GBM),肝细胞癌(HCC),非胰脏来源的胃肠神经内分泌瘤(NET),激素受体阳性乳腺癌(HRBC),弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和多发性骨髓瘤(MM)。每个肿瘤类型将登记多达40名可评价受试者。

[0467] 研究人群:男性和女性,18岁或以上,患有晚期NHL、MM或晚期不可切除的实体瘤,包括已经进行了(或不能耐受)标准治疗的受试者或不存在针对其的标准抗癌治疗的受试者。

[0468] 研究时长:仅在A部分的第一周期内,每名受试者将施用单一剂量的化合物1(第1天),然后是48小时观察和PK采样时间,1天后每天不间断施用28天(周期1=30天)。在随后的A部分周期中,受试者在28天的周期中从第1天至28天连续施用。在B部分,受试者将从开始接受连续施用28天——没有初始观察期或48小时的PK收集。

[0469] 如果有疾病进展证据则停止治疗,但是受试者可以继续接受化合物1,只要研究者认为他们从治疗中受益。如果存在不可接受的毒性或受试者决定退出研究则治疗将被停止。

[0470] 预期登记持续超过36个月。预期活性治疗完成和受试者随访另外持续24个月。

[0471] 研究处理:在A部分(剂量递增阶段),剂量水平起始于7.5mg每天一次。在任何群中第一剂量被施用后,在下一个更高的、方案特异性剂量群可以开始前,受试者被观察至少30天。不允许内部-受试者剂量递增,除非由安全审查委员会(SRC)批准。A部分受试者的总数

取决于建立MTD需要的剂量群的数量。

[0472] 在B部分,受试者可以基于A部分的安全性、PK和PD评价以MTD和/或更低的剂量水平施用化合物1。约200名可评价受试者(在多达40的组中预先选择肿瘤类型)将被评价安全性和初步抗肿瘤效果。

[0473] 疗效评价概述:至第6周期前每2个周期评价受试者的效果,之后每3个周期评价。主要效果变量是肿瘤响应。肿瘤响应将基于研究者的评价使用实体瘤响应评价标准(RECIST 1.1)、NHL/DLBCL国际工作组标准(IWC)、多发性骨髓瘤国际统一响应标准(IURC)或GBM神经肿瘤响应评价(RANO)工作组标准。

[0474] 第二终点包括血液和肿瘤中的mTOR生物标志物抑制、组织病理学响应和与药物基因组学发现的相关性。也将考察补充的效果变量(例如,ECOG表现状态,PET结果)。

[0475] 安全性评价概述:本研究的安全性变量是不良事件、临床实验室变量、12导联心电图(中心评估(reviewed))、LVEF评估、体检、生命体征、联合用药/过程评价和怀孕状态。

[0476] 在A部分,每次对于一个给定群的所有临床和实验室的安全数据可用于审查时,由SRC做出对于评价较高的剂量水平或声明MTD的决定。SRC也将确定剂量、适合B部分的剂量或流程。B部分期间,SRC将继续定期审查安全数据,并作出有关研究延续的适当建议。

[0477] 药代动力学评价概述:化合物1和代谢物的PK谱将在第一个治疗周期中自系列的血和尿收集物中进行确定。如果可能的话将这些与PD结果进行关联。

[0478] 纳入标准:对于本方案的剂量递增和剂量扩展部分:(a)在进行任何研究相关的评价/流程之前了解并自愿签署知情同意书;(b)男性和女性,18岁或以上,患有组织学或细胞学确认的晚期NHL、MM或晚期不可切除的实体瘤,包括已经进行了(或不能耐受)标准治疗的受试者或不存在针对其的标准抗癌治疗的受试者;(c)ECOG PS为0或1的实体瘤受试者和0-2的恶性血液病受试者;(d)受试者必须具有下述化验值:嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dl$;血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$;钾处于正常限或可通过补充改正;AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常(ULN)上限或 $\leq 5.0 \times$ ULN如果存在肝肿瘤;血清胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN或 $\leq 2 \times$ ULN如果存在肝肿瘤;血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24-小时清除率 $\geq 50mL/min$;具有生育可能性的女性在开始研究前48小时血清或尿妊娠试验阴性;和(e)能够坚持研究回访计划和其它方案要求。

[0479] 对于本方案的剂量扩展部分(B部分):(a)肿瘤块或切片/装片标本中福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)归档肿瘤组织的取回用于对除MM外的所有肿瘤进行基因突变和/或IHC生物标志物分析。只有在特殊情况下可以允许由其他肿瘤类型的捐献者免除放弃;(b)对除NSCLC和NET(可选)和GBM外的所有肿瘤进行可进入肿瘤的基因突变和/或IHC生物标志物测定的筛查活检符合要求;(c)组织学上确认的以下类型的肿瘤,全部具有可检测疾病。特定类型的标准是除了或替代上述标准外适用的:(i)非小细胞肺癌(NSCLC);(ii)多形性成胶质细胞瘤(GBM)或胶质肉瘤,排除WHO IV级少突星形细胞瘤:已受到包括辐射和/或化疗的在前治疗,第1天前放射完成 >12 周;在15天 $\pm$ 7天计划抢救肿瘤切除术,预计产生 $\geq 200mg$ 肿瘤组织;没有事先或计划的Gliadel®晶片植入,除非评估的区域和计划切除位于先前植入的区域外;没有在前的组织间近距离治疗或立体定向放射治疗,除非评估的区域和计划切除位于先前植入的区域外;在第1天前的14日内没有酶诱导抗癫痫药物(EIAED)如卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥或扑米酮;能够经受反复磁共振成像(MRI)扫描;可提供充足的FFPE

肿瘤档案材料(关于PD生物标志物);(iii)肝细胞癌(HCC)(如果存在门静脉高压,血小板计数 $\geq 60 \times 10^9/L$;Child-Pugh评分低于7(即A级肝功能或更好);从 α 干扰素和/或利巴韦林的最后剂起至少4周;从有进行性或复发性疾病的档案的在先无水酒精注射、射频消融、经动脉栓塞治疗或冷冻治疗至少4周);(iv)非胰腺来源胃肠神经内分泌肿瘤(NET):局部不能切除或转移性分化的,低(1级)或中级(2级),非胰腺NET或未知来源的NET;胰嗜铬细胞瘤,副神经节瘤,腺类癌和杯状类癌,低分化,高等级(如小细胞或大细胞)的肿瘤被排除在外;有症状的内分泌产生性肿瘤和非功能性肿瘤都是允许的;需要生长抑素类似物SSA同时治疗;第1周期第1天之前 ≤ 12 个月放射学疾病进展的证据;第1周期第1天前 ≤ 3 个月没有受体靶向放射性治疗;第1周期第1天之前 ≤ 4 周没有肝脏定向疗法,除非可检测部位存在待治疗病灶之外的疾病;该群(cohort)中筛选并研究肿瘤活检是可选的。应该要求该群中档案收集肿瘤,但不是强制性的;(v)激素受体-阳性乳腺癌(HRPBC):不能切除的局部晚期或转移性乳腺癌;ER阳性和HER2/neu阴性(0或1+),肿瘤;根据RECIST v1.1的可检测疾病;对于转移性疾病在辅助治疗中至少一年芳香酶治疗,或6个月的芳香酶抑制剂治疗;二膦酸盐或denusomab被允许在稳定剂量;本群可以扩展到登记最少5名包含PIK3CA突变的肿瘤的受试者;(vi)多发性骨髓瘤(MM):骨髓瘤副蛋白可检测水平血清($>0.5g/dL$)或尿(24小时收集样品中分泌 $>0.2g$);嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$; $<50\%$ 的骨髓单核细胞是浆细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 60 \times 10^9/L$ 或 $\geq 50\%$ 的骨髓单核细胞是浆细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$;(vi)弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL):组织学证明的弥漫大B细胞非霍奇金淋巴瘤; $<50\%$ 的骨髓单核细胞是淋巴瘤细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 60 \times 10^9/L$ 或 $\geq 50\%$ 的骨髓单核细胞是淋巴瘤细胞的受试者中血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$;自最后一剂治疗性糖皮质激素起至少4周;允许肾上腺替换剂量的糖皮质激素(当量高达10mg每日强的松)。

[0480] 排除标准:对于本方案的剂量递增和剂量扩展部分:(a)症状的中枢神经系统转移瘤(排除GBM,每个纳入标准6c)。允许与先前已处理的并稳定6周的脑转移受试者;(b)已知的急性或慢性胰腺炎;(c)任何周围神经病变 $\geq$ NCI CTCAE 2级的受试者;(d)持续性腹泻或吸收不良 $\geq$ NCI CTCAE 2级的受试者,尽管有医疗管理;(e)心脏功能受损或临床显著的心脏疾病,包括以下任何一种:由MUGA扫描或ECHO确定的LVEF $<45\%$;完全性左束支或双分支,阻塞;先天性长QT综合征;持续或有临床意义的室性心律失常或心房纤维性颤动;筛选ECG中QTcF >460 毫秒(一式三份记录的平均);化合物1起始前不稳定型心绞痛或心肌梗死 ≤ 3 个月,其他临床显著心脏疾病如充血性心脏衰竭,需要治疗或不受控制的高血压(血压 $\geq 160/95$ mmHg);(f)积极治疗的糖尿病受试者或以下任一受试者:空腹血糖 ≥ 126 mg/dL(7.0mmol/L)或HbA1c $\geq 6.5\%$;(g)其他并发严重和/或不受控制的伴随医疗病况(例如,积极或不受控制的感染),其可能会导致无法接受的安全风险或妨碍(compromise)遵守方案;(h)之前全身肿瘤导向治疗或临床研究方式 ≤ 5 个半衰期或4周,以较短者为准,研究药物开始前或没有从这种治疗的副作用恢复的受试者。受试者必须已从最近的放疗副作用中恢复,否则可能扰乱研究药物的安全性评价;(i)开始研究药物之前已经发生重大手术 ≤ 2 周或还没有从这种治疗的副作用恢复的受试者;(j)怀孕或哺乳期妇女。不采用两种节育形式的有生殖潜力的成人:从知情同意的时间到最后一剂化合物1后28天,有生育潜力的女性必须同意同时使用两种充足的避孕方法(一种必须是非激素的)。有生育潜力的女性定义为没有经历子宫

切除术或双侧卵巢切除术的性成熟妇女,或尚未自然绝经后(即,完全没有行经)至少24个连续月的女性;具有有生育潜力的女性伴侣的男性必须同意,在整个研究中他们或他们的伴侣在生殖性活动时将使用至少两种有效的避孕方法(包括一种阻隔方法),并在服用化合物1的最后一次施用后28日内会避免受孕;(k)具有已知HIV感染的受试者;(l)已知慢性乙型肝炎或丙型肝炎病毒(HBV/HCV)感染,除非是患有HCC的受试者的合并症;(m)任何会阻止受试者参与研究的显著医疗病况、实验室异常或精神疾病;(n)包括实验室异常存在的任何病况,其将受试者置于不可接受的风险,如果他/她参与研究;和(o)妨碍解释研究数据的能力的任何条件。

[0481] 对于本方案的剂量扩展部分(B部分):患者接受针对同时活跃的第二肿瘤的治疗,除了非黑素皮肤癌或宫颈原位癌之外。

[0482] 对临床样品的突变分析如6.3节所述进行,使用Foundation Medicine定制人工数据库2011-2013(表2)和Foundation Medicine定制人工数据库2014(表3)。

[0483] 表2和3图例:响应评价=最优RECIST总响应;PR=部分响应;SD=稳定疾病;PD=进行性疾病;NE=不可评价;ND=未完成。*:确认响应。多次列出的基因表示在同一基因不同位置检测到多个突变。

[0484]

表 2-使用 Foundation Medicine 定制人工数据库 2011-2013 检测的变体

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体： 已知的-体细胞 变体	局部的变体： 可能的 体细胞变体	重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
008	26	乳腺	245	SD*	PIK3CA			MYC		ALK, ATM, BRCA2, CHEK2, ESR1, FLT4, MDM4, NKX2-1, PIK3CA, PRKDC
008	28	乳腺	77	SD			BRCA2			APC, ATR, ESR1, LRP1B, TSC2
009	6	乳腺	26	ND	ESR1			CCND1		AR, GPR124, GPR124, GPR124, IKBKE, MAP2K4, NOTCH1, NTRK1, PKHD1, RICTOR
201	9	乳腺	36	NE	TP53		ARID1A	CCND1, ESR1, IKBKE, MCL1, MDM4, MYC, RICTOR		AURKB, CDH5, EPHB4, RICTOR
302	4	乳腺	421	PD	PIK3CA, PTEN, TP53			CCND1, FGFR1		MITF, MSH2, SMO
301	18	乳腺	65	PR	PIK3CA, PIK3CA, TP53			FGFR1, IGF1R, PIK3CA		FGFR1, FGFR2, FGFR2, IDH1, JAK1, MET, NOTCH1, RICTOR, TET2

[0485]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
301	20	乳腺	63	SD	ERBB2, ESR1	CDH1				DNMT3A, DOT1L
301	19	乳腺	56	SD		BRCA1		MYC	CDKN2A, CDKN2B	EPHA7, PRKDC
402	3	乳腺	384	PR*	FGFR1, PIK3CA	PTPRD				ATM, CDKN2A, ESR1, PIK3CA
402	2	乳腺	146	SD*				CCND1, MYC		BRCA2, CTNNB1, EPHB1, GNAS, MET, RARA, TNFAIP3
402	4	乳腺	157	SD						
301	21	乳腺	85	ND	AKT1			CCND1		AR, NF1, TNKS
008	38	乳腺	56	SD						
002	30	乳腺	86	PR	CDKN2A, ESR1, MLH1, PIK3CA, PTEN	PTEN				ARID1A, BRCA2, CEBPA, FLT4
009	7	乳腺	23	NE				MCL1, MYC, MYCL1		KDR, LTK, SMAD4
008	33	乳腺	42	PD	TP53			CCND1		ATM, EPHA5, GNAS, GNAS, PHLPP2

[0486]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
402	1	乳腺	12	NE		ATM, ESR1				BAP1, CDH5, DPYD, MYCN, PIK3R1, PRKDC
301	10	DLBCL	79	SD	EZH2	TSC1				ALK, ATM, BCL2, BCL2, BCL2, GNAS, IGF2R, IRS2, IRS2, MAP2K1, NTRK3, TGFB2
003	2	DLBCL	83	PR*	MAP2K1, TP53	TNFAIP3				APC, AR, CCND3, EPHB1, GPR124, RAF1, SOX10
202	5	DLBCL	24	ND	KIT, TP53	ARID1A, TNFAIP3		JAK2		ATM, BRCA1, ERBB2, GNAQ, IDH1, MCL1, PIK3CG
003	3	DLBCL	198	PR*						
301	16	DLBCL	23	ND						BRCA2, EPHA5, GNAS, HSP90AA1, INSR, NF1, PKHD1, SMARCA4
003	5	DLBCL	44	PD						
003	6	DLBCL	35	ND (临床 进展)			CDKN2A			BRCA2, CEBPA, FLT4, IGF1R, PLCG1, SOX10

[0487]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
401	3	DLBCL	35	ND	CDKN2A, TP53					ARID1A, CD79B, CEBPA, EPHA5, EPHA5, HSP90AA1, IGF1R, MLH1, NTRK1, SMO, TSC1
003	7	DLBCL	78	PD						
008	30	DLBCL	37	NE	IDH2				CDKN2A, CDKN2B	CD79B, IDH1, KIT, MAP2K2, TSC1
003	9	DLBCL	41	ND		TNFAIP3		JAK2		BRCA1, BRCA2, CCND3, CEBPA, CHEK2, EPHB4, EPHB6, FLT3, IKZF1, PTPRD, RB1, TNKS, TNKS2
003	10	DLBCL	33	NE						
010	1	DLBCL	14	NE	BRAF, CDKN2A, TP53					BCL2, LRP1B, MDM2, PAK3, PKHD1
003	13	DLBCL	14	NE	EZH2			AR		ATM, EPHB6, MLH1, NPM1, PTCH2, TNKS2

[0488]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
009	8	DLBCL	27	NE/临床 进展		PAX5		JAK2		ATR, BCL2L1, BCL6, CD79B, CDH1, EPHA7, EPHA7, JAK1, LRP1B, MCL1, PTCH1, TSC1
010	2	DLBCL	105	PR						AKT1, AKT1, ATR, ERBB3, FLT1, NTRK3, NTRK3
003	14	DLBCL	63	SD						
003	15	DLBCL	10	NE						
002	31	DLBCL	406	ND						CBL, CDKN2A, FLT3, HRAS, JAK3
010	3	DLBCL	58	PD	EPHB6	TP53				CEBPA, LRP1B
401	7	DLBCL	74	SD	FBXW7, TP53	RB1				ABL2, CHEK1, ESR1, FLT1, MLL, MUTYH, TSC1
401	8	DLBCL	56	PD	APC, DNMT3A, TNKS, TP53				FBXW7	APC, IGF2R, MLH1, MSH6
003	17	DLBCL	10	NE						
010	4	DLBCL	122	SD						
202	6	DLBCL	18	NE	EZH2	ARID1A		CDK6, JAK2		MSH2, NOTCH1
402	5	DLBCL	57	PD						

[0489]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优总响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排: 重排	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
003	18	DLBCL	35	NE						ABL2, ABL2, AKT1, ATR, AURKA, AURKA, BRCA1, CBL, CD79A, CDH2, CDH2, CDH5, DOT1L, EPHA7, EPHB1, EPHB6, FGFR1, FGFR1, FGFR3, FGFR3, GNAS, GUCY1A2, GUCY1A2, HSP90AA1, HSP90AA1, IGFIR, INHBA, JAK2, JAK3, LRP1B, MDM2, MDM2, MDM2, MEN1, MRE11A, MYC, MYC, MYC, NF1, NOTCH1, PDGFRA, PDGFRB, PKHD1, PKHD1, PLCG1, PRKDC, PTPN11, RICTOR,
010	5	DLBCL	87	PD	BCL6, NOTCH1, PTEN, TP53, TP53	EGFR, FGFR3, LRP1B, PTPRD		BRAF	MSH6	

[0490]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
										RPTOR, RPTOR, SMARCA4, SUFU, TET2, TP53, TSC1, TSC2
001	20	GBM	128	PD	CDKN2A, PIK3CA, TP53	NF1	EGFR3			ATM, CD79A, CEBPA, EPHB4, JAK2, MSH6, PAX5, PKHD1
001	22	GBM	136	PD	BRAF, NF1, PTEN					EPHA6, NF1
007	1	GBM	62	PD	TP53	RBI		EGFR		PIK3CG, PIK3R1, RAF1, TSC2
007	2	GBM	22	NE				EGFR	CDKN2A, CDKN2B	ATR, CDH5, LRPIB, PDGFA
007	3	GBM	82	PD			EGFR	EGFR	CDKN2A, CDKN2B	AR, BCL2A1, EGFR, FLT3
007	4	GBM	41	PD	EGFR, EGFR			EGFR	CDKN2A, CDKN2B, PTEN	ATM, CEBPA, FLT3, RPTOR
007	5	GBM	56	PD	FGFR1, PKHD1				CDKN2A, CDKN2B	BRCA2, CD79B, CEBPA, CEBPA, GPR124, MEN1, NF1, PKHD1
002	28	GBM	44		RBI, TP53		EGFR	EGFR		ATR, CBL, ESRI, GNAS, LTK, PIK3CG

[0491]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
007	6	GBM	23	NE		PIK3RI			BRCA2, CDKN2A, CDKN2B	PKHD1
007	7	GBM	46	无进展	EGFR			EGFR	CDKN2A, CDKN2B	AR, GPR124, LRP1B, NOTCH1, PRKDC
007	8	GBM	70	PD						
001	24	GBM	21	NE			EGFR	EGFR	CDKN2A, CDKN2B, PTEN	ARID1A, ATM, STK11
007	10	GBM	56	PD	EGFR, PTEN	BRCA2		EGFR	CDKN2A, CDKN2B	APC, MLH1, MLL, PLCG1, TSC1
001	18	HCC	110	SD*						
001	23	HCC	21	NE/ND						BAP1, CBL, CBL, FLT1, FLT4, JAK2, MLL, PHLPP2, RICTOR, TSC2
002	22	HCC	109	PD						
002	23	HCC	111	SD	CDKN2A, CTNNB1					APC, BRCA2, EPHB4, ERBB4, JAK1, LRP1B, PRKDC, TSC2
004	2	HCC	25	NE (临床 进展)	TP53		ABL2		PTEN	ATM, ATM, BRAF, CDH1, FLT3, MTOR, PAX5, PDGFRA

[0492]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
004	11	HCC	37	ND	CTNNB1					ATM, JAK3, KRAS, NF1, PHLPP2, PTCH1
004	10	HCC	15	NE			RBI			APC, CDH20, CDH5, LRP1B, MRE11A, RICTOR
004	12	HCC	14	ND	CTNNB1					CHEK2, DOT1L, ERBB3, MET, NOTCH1, NTRK1, PKHD1
004	16	HCC	36	ND						AURKB, MSH6, NOTCH1, NTRK1, NTRK1, PKHD1, SMO, TSC1
006	6	HCC	105	PR	TP53	ARID1A		CCNE1		ALK, ATM, CEBPA, ERBB4, FGFR3, GPR124, GPR124, MCL1, MLL, MLL, MSH2, PIK3CG, PKHD1, STK11
301	1	HCC	116	SD*	CTNNB1			EGFR		GPR124, MCL1, MLH1, MYCL1, PKHD1, PRKDC, RPTOR

[0493]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增变体:	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
302	1	HCC	112	SD	TP53					ATM, CDH2, CDH5, DOTIL, FGFR3, GPR124, IDH1, JAK3, KIT, MYCN, NF2, NTRK2, RICTOR, TSC1
004	20	HCC	77	SD	CTNNB1					CEBPA, GNAS, KIT, KIT, MLL, NF1, SRC
002	27	HCC	21	NE/ND						
002	29	HCC	29	NE/ND	TP53	CTNNB1				DDR2, FANCA, MAP2K4, RICTOR
008	18	HCC	120	SD		TP53				EPHA7, FLT1, LRP1B, LRP1B, MSH6, NF1, PTCH1, PTCH1, TSC1
006	11	HCC	181	PR*				MYC	CDKN2A, CDKN2B	ABL2, ARID1A, ATR, BRCA1, BRCA2, CEBPA, ERCC2, GPR124, IGF1R, IKZF1, JAK2, MITF, RB1, RICTOR, TP53

[0494]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优总响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排: 重排	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
006	12	HCC	49	ND	DNMT3A	NF2				BRCA2, CARD11, CDK4, DOT1L, EPHA5, FGFR1, FLT4, IRS2, MDM2, NPM1
006	14	HCC	14	NE/ND						AR, JAK1, KDR
006	15	HCC	100	SD						
009	1	HCC	28	NE		ATM, FANCA				ALK, FGFR4, PDGFRB
009	4	HCC	34	NE/ND						
009	3	HCC	164	SD*	CTNNB1					BCL6, EPHA7, JAK3, PDGFRB, TSC2
006	16	HCC	324	SD*		TP53				CDK8, FLT4, GPR124, IGF2R, KIT, PAX5, PKHD1, TNKS2
201	8	HCC	52	PD						

[0495]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
001	28	HCC 扩展(exp.)	102	SD	EGFR1, TP53, TRRAP	BRCA2, IKZF1, NOTCH2				ALK, APC, APCDD1, ARID1A, ASXL1, AURKA, BCL6, BLM, BRCA1, BRIP1, CDC73, CHEK1, CREBBP, CUL4A, CUL4B, EGFR, ERBB4, ERBB4, ERG, FANCM, FAT3, FAT3, FAT3, FGF12, FGF7, FGFR1, FGFR1, GNAQ, GNAS, GNAS, GNAS, GRIN2A, GRIN2A, IGF1R, IL7R, INHBA, JAK1, KDM5A, KDM5C, KEAP1, KIT, KLHL6, LRP1B, LRP1B, LRP1B, LRP1B, MAP2K4, MAP3K13, MLL2, MTOR, MTOR, MYST3, NOTCH1,

[0496]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
										NOTCH1, NOTCH1, NOTCH3, NOTCH3, NOTCH4, NOTCH4, NOTCH4, NOTCH4, NTRK2, NTRK2, NTRK2, NTRK2, PAK7, PAK7, PAK7, PDGFRB, PIK3CG, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R2, PNRG1, PRKDC, PTCH1, RAD51C, RPA1, RPTOR, RUNX1T1, RUNX1T1, SH2B3, SMO, SMO, SYK, TGFBR2, TPARP, TOP1, TRRAP, TSHR
009	11	HCC 扩展	56	SD	FANCM	BACH1, BRCA1, BRCA1		MYC		BLM, CDK4, GATA2, MTOR, PARP1, SF3B1

[0497]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
002	32	HCC 扩展	25	SD	TP53			MYC		ATR, BRCA2, CTNNB1, DAXX, GPR124, MLL, PDGFRA, RPTOR
009	12	HCC 扩展	8	NE						
302	6	HCC 扩展	82	PD	TP53				TSC2	CREBBP, ERBB4, FAT3, KIT, RB1
301	23	HCC 扩展	70	SD	TP53			MCL1		ATM, NF1, PTCH1, SOX10, TET2
001	31	HCC 扩展	117	SD*	TP53					ABL1, ERBB2, FAT3, MAP3K1, MET, MET, MET, PRDM1, PRKDC
006	17	HCC 扩展	进行中	SD*				MYC, SRC, ZNF217		ATM, MLL2, NOTCH1, NOTCH3
006	18	HCC 扩展	进行中	SD*	CTNNB1, TP53	FAM123B		CCNE1		BRAF, BRCA2, CT1orf30, CDK12, CEBPA, FAM123B, FANCA, FAT3, FAT3, FLT3, MLL2, MSH2, MSH6, SH2B3, TET2, UGT1A7

[0498]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排: 重排	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
001	33	HCC 扩展	105	SD	FGFR2			MCL1		CDKN2A, MAP3K1, TOP1
001	34	HCC 扩展	294	SD*	MTOR, TSC2			MYC, MYST3		BRCA1, DNMT3A, GNAS, MLL, MYCL1, MYCL1, NFE2L2, PRKDC, PTEN, TRRAP
001	32	HCC 扩展	48	ND	TP53		ATM	CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		ALK, CDKN2C, CTNNB1
009	14	HCC 扩展	54	PD						
008	45	HCC 扩展	136	SD						
009	19	HCC 扩展	53	PD	TP53	ARID2, ARID2, CSF1R				CEBPA, CHUK, KDM5A, LRP1B, MPL, PARP1, SH2B3, TET2, ZNF703

[0499]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
002	37	HCC 扩展	进行中	SD*	MSH6, TP53	ATRX, FLT3, NOTCH3, RB1				ARAF, ATR, ATR, AXL, CARD11, CDK6, CIC, EPHB1, FANCM, FAT3, FLT1, FLT4, IKZF1, KDR, MAP2K1, MAP2K2, MEF2B, MLL2, NF1, NF1, NKX2-1, NOTCH1, NSD1, NTRK2, PAK7, PAK7, PARP3, PARP4, PDGFRA, PDGFRA, PRKDC, PRKDC, RB1, RUNX1T1, RUNX1T1, SMARCA4, SPEN, SPOP, TSC1
301	24	HCC 扩展	112	SD	ATM, CTNNB1					KDM5C, PARP2, PARP4, PARP4, PARP4, PRKDC, RAD50
001	35	HCC 扩展	114	SD	PIK3CA					BRCA1, CCND1, MLL, NOTCH3, PTCH1, PTCH1

[0500]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
401	10	HCC 扩 展	进行中	SD*						
003	20	HCC 扩 展	45	ND						
006	19	HCC 扩 展	144 或 222	SD						
401	11	HCC 扩 展	133	SD						AR, FAT3, INHBA, NOTCH2, RPTOR, ZNF703
002	36	HCC 扩 展	进行中	SD	ERBB4, TP53, TP53		FANCA	KDR, KIT, PDGFRA, RICTOR		BRCA1, KDM5A, KDM5A, MSH6, NOTCH2
002	38	HCC 扩 展	进行中	NE						
001	36	HCC 扩 展	47	ND	CTNNB1			MYC		FANCE, FAT3, MAP3K1, MAP3K1, NTRK2, NUP93, NUP93

[0501]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
006	20	HCC 扩展	进行中	PR*	AKT1, CTNNB1, KRAS	ASXL1			CDKN2A	ATRX, BRCA1, CREBBP, CTNNA1, GPR124, IGF1R, LRP1B, MAP3K13, MITF, MSH2, NTRK2, SETD2, TNFAIP3, ZNF217
002	39	HCC 扩展	28	NE	TP53	ATM		CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		APC, ATM, CARD11, GRIN2A, LRP1B, PARP4
402	6	HCC 扩展	36	NE	DNMT3A, MSH6, PTEN, TP53	PTEN		CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		AKT2, ERBB3, FAT3, FGFR4, FIP1L1, GNAS, IGF2, IRS2, NF1, NTRK2, PRKDC, RAD51L3, TRRAP
002	25	MM	21	NE						
003	1	MM	35	PD						
201	3	MM	76	PD	TP53					FGFR3, FGFR3, PTPRD, PTPRD, PTPRD
202	1	MM	66	SD	KRAS					ATM, AURKB, BCL6, CDH20, LRP1B, LRP1B, MET, TET2

[0502]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
301	4	MM	90	SD						ATM, ATR, CHEK2, DDR2, EPHB1, IDH1, IKBKE, KIT
301	3	MM	127	SD	KRAS					CDH20, CDH20, CDH5, CDH5, IDH1, IDH1, PKHD1, PKHD1, PRKDC, PRKDC
301	8	MM	348	SD						CDKN2A, INHBA, LTK, MET, PKHD1, RET, RET, SMARCA4, TSC1
301	9	MM	43	PD	BRAF					
008	10	MM	12	NE						
301	12	MM	46	SD	BRAF					CBL, CDKN2C, HSP90AA1, LRP1B, SMARCA4
301	13	MM	48	PD						
008	14	MM	28	NE						
202	3	MM	42	PD	KRAS	DNMT3A				MCL1, NOTCH1
202	4	MM	7	NE	PTPN11			BRAF	RBI	ATM, EPHB4, LRP6, MYCN
008	16	NET	进行中	PR*						

[0503]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
008	21	NET	174	PR*						
008	22	NET	174	SD*						
008	27	NET	444	SD*						
008	24	NET	262	SD*						ALK, CEBPA, IDH1
008	23	NET	21	NE						
008	25	NET	进行中	SD*						ARID1A, ARID1A, ATM, ESR1, JAK3, NTRK1, PRKDC, SMO
001	25	NET	127	SD*						
401	2	NET	进行中	SD*						JUN, MSH6, SMO
001	26	NET	319	SD*						
008	32	NET	进行中	SD*						
008	31	NET	进行中	SD*						
004	24	NET	17	NE	EPHA7, PTEN	MEN1, SMARCA4		AURKB		FLT4, GNAS, TSC2
004	25	NET	进行中	SD*						
008	35	NET	252	SD*						
008	34	NET	420	SD						
401	4	NET	7	NE						
401	5	NET	423	SD						
401	6	NET	115	SD*	CDKN2A, FGFR1					AR, GPR124

[0504]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
008	36	NET	进行中	SD*						ALK, AR, ARID1A, FOXP4, GNAS, KDM6A, KDM6A
009	9	NET	50	NE						
008	17	NET	进行中	SD*						
008	37	NET	进行中	SD*						
001	29	NET 扩 展	77	SD						
009	10	NET 扩 展	86	NE						
002	33	NET 扩 展	119	SD						
008	40	NET 扩 展	200	SD*						
009	13	NET 扩 展	进行中	SD*						
201	10	NET 扩 展	56	PD						
008	42	NET 扩 展	51	SD						
008	44	NET 扩 展	275	SD						

[0505]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
008	39	NET 扩 展	245	SD*						
401	9	NET 扩 展	42	SD						
003	19	NET 扩 展	55	SD						
009	15	NET 扩 展	15	ND						
008	49	NET 扩 展	进行中	SD*						
008	52	NET 扩 展	进行中	SD						
008	43	NET 扩 展	进行中	SD*						
008	48	NET 扩 展	245	SD*						
008	47	NET 扩 展	33	ND						
008	51	NET 扩 展	进行中	SD*						
008	50	NET 扩 展	368	SD*						

[0506]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
008	46	NET 扩 展	进行中	SD*						
002	35	NET 扩 展	106	SD						
009	18	NET 扩 展	180	SD						
008	53	NET 扩 展	进行中	SD*						
301	7	NSCL+	299	PR*	TP53	STK11		EGFR		AKT1, AR, ARID1A, BRCA2, CARD11, CDKN2A, CDKN2A, DDR2, EPHA6, FBXW7, FBXW7, FGFR2, FLT4, INHBA, JAK3, KIT, LRP1B, LRP6, NTRK1, PDGFRB, RICTOR, SMARCA4, SUFU, TBX22, TNFAIP3, TOP1, TSC2

[0507]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
302	2	NSCLC	55	ND	KRAS, STK11, TP53	ATM		NKX2-1		AR, ATM, ATM, HSP90AA1, IGF2R, IKBKE, KIT, LRP1B, LRP1B, LRP1B, RUNX1, STK11
002	20	NSCLC	24	ND (临床进展)	EGFR, EGFR			EGFR, MYC	CDKN2A, CDKN2B	AKT2, ERBB3, GPR124, IDH1, INSR, LTK, TP53
002	21	NSCLC	164	SD*		TNFAIP3		BCL2L1, CCND1		CARD11, CDH20, FGFR1, GPR124, IGF2R, KIT, KIT, LRP1B, MLL, NF1, RARA, RET
004	5	NSCLC	155	SD*						
004	6	NSCLC	56	SD	KRAS					ATM, FLT1, LRP1B, NF1, RARA, TOPI
004	8	NSCLC	28	NE	TP53					CEBPA, EPHA7, GNAS, LRP1B, MAP2K2, PKHD1, PRKDC

[0508]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	扩增变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
004	14	NSCLC	60	PD	CDKN2A					ATR, DOT1L, EPHA6, EPHB1, EPHB1, ERBB3, JAK3, MYC, NOTCH1, NTRK1, PRKDC, PRKDC, RET
006	3	NSCLC	83	SD	TP53	APC	BRCA1	NKX2-1		ATM, EPHB6, GPR124, GUCY1A2, LRP1B, PIK3CG, PLCG1, SMO, TNFAIP3
006	2	NSCLC	26	NE	TP53			ERBB2	SMAD4	ATM, ATM, ERBB4, FANCA, KIT, MLL, MLL, MUTYH, MYC, NKX2-1, TSC2
006	5	NSCLC	28	NE	MAP2K1					CEBPA, FANCA, FLT4, GUCY1A2, KIT, LTK, MAP2K2, NTRK1, PKHD1, PKHD1, TET2
006	8	NSCLC	22	NE	EGFR			MDM2		APC, ATM, ATM, FLT4, IRS2, KIT, PKHD1, TNFAIP3

[0509]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
006	7	NSCLC	126	SD	ERBB2					ATM, FLT4, MEN1, MLL, NKX2-1, NKX2-1, PIK3R1, TSC2, USP9X
006	4	NSCLC	70	ND	VHL					BAP1, CEBPA, KDR, PRKDC, PTCH1, TGFB2
006	9	NSCLC	120	SD	TP53	DNMT3A				AKT3, ALK, ALK, AR, CBL, CRKL, EPHA3, EPHA5, EPHB1, EPHB6, EPHB6, FLT1, GNAS, LRP1B, LRP1B, MET, MTOR, NF1, NTRK1, NTRK2, PDGFRB, SMO, TET2, TSC2

[0510]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
006	10	NSCLC	28	NE	KRAS, TP53			KRAS, MCL1, SRC		APC, ATM, BCL2L2, BRCA1, CD79B, CDK6, EPHA7, GNAS, KIT, LRP1B, MITE, NKX2-1, NOTCH1, NTRK1, PDGFRA, SMAD4
201	4	NSCLC	69	SD	TP53	PTEN		FGFR1, PIK3CA, SOX2		ARID1A, ATM, FGFR1, FLT4, KIT, LRP1B, LRP1B, MSH2, NOTCH1, NTRK3, PHLPP2, PRKDC, RAF1, SMARCA4
201	5	NSCLC	229	SD*	TP53	SMARCA4				ALK, ARID1A, ATR, CEBPA, FLT1, GNAS, GUCY1A2, IDH1, KIT, MLL, MSH2, NF2, NTRK1, PIK3CG, PKHDI, PTPRD, SMARCA4
301	5	NSCLC	170	SD		TP53				EPHA5, EPHB6, ERG, KIT, NF1

[0511]

位 置	Pt#	肿 瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著 性变体
201	6	NSCLC	8	NE	PIK3CA, PIK3CA, PTEN, TP53, TP53			MET		ATM, ATM, ATM, ATM, EPHA5, EPHA5, FANCA, FANCA, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R1, PKHD1, PKHD1, PTCH2, PTCH2, USP9X, USP9X
004	17	NSCLC	35	NE				MCL1		APC, CARD11, CARD11, FANCA, HSP90AA1, KDM6A
008	3	NSCLC	76	NE	BRAF, CDKN2A, TP53					APC, BRCA2, IGF2R, MLL, MSH2, MSH2, SMO
008	2	NSCLC	28	NE			ERG		TP53	ATM, AURKB, IDH1, MLL, PRKDC

[0512]

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最优响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排:	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
201	7	NSCLC	19	ND	ARID1A	ARID1A		MCL1, PIK3CA, RICTOR, SOX2		ABL2, ATM, EPHA5, EPHB6, FGFR1, FGFR2, GNAS, IGF2R, LRP1B, MET, MLL, MLL, MLL, MTOR, PIK3CG, PKHD1, PRKDC, TGFB2
301	6	NSCLC	58	SD						
008	12	NSCLC	140	SD*	TP53	PTEN, RB1				FLT4, HSP90AA1, JAK2, KIT, PAK3, PKHD1, RB1, STAT3

[0513]

表 3. 使用 Foundation Medicine 定制人工数据库 2014 检测的变体

位置	Pt#	肿瘤	研究天数	最佳响应	局部的变体: 已知的-体细胞变体	局部的变体: 可能的-体细胞变体	重排:	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
002	030	乳腺	86	PD	CDKN2A , ESR1 , MLH1 , PIK3CA , PTEN	PTEN				ARID1A, BRCA2, CEBPA, FLT4
008	026	乳腺	245	SD	PIK3CA			MYC		ALK, BRCA2, CHEK2, ESR1, FLT4, MDM4, NKX2-1, PIK3CA, PRKDC
008	028	乳腺	77	SD			BRCA2			ATR, ESR1, LRP1B, TSC2
008	033	乳腺	42	PD	TP53			CCND1		ATM, EPHA5, GNAS, GNAS, PHLPP2
008	038	乳腺	56	SD						
009	006	乳腺	26	SD	ESR1			CCND1		AR, GPR124, GPR124, GPR124, IKBKE, MAP2K4, NTRK1, PKHD1, RICTOR
009	007	乳腺	23	PD				MCL1, MYC, MYCL1		KDR, LTK, SMAD4
201	009	乳腺	36	NE	TP53		ARID1A	CCND1, ESR1, IKBKE, MCL1, MDM4, MYC, RICTOR		AURKB, CDH5, EPHB4, RICTOR

[0514]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变量： 已知的-体细 胞-变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
301 018		乳腺	65	PR	PIK3CA , PIK3CA , TP53			FGFR1, IGF1R, PIK3CA		FGFR1, FGFR2, FGFR3, IDH1, JAK1, MET, NOTCH1, RICTOR, TET2
301 019		乳腺	56	SD		BRCA1		MYC	CDKN2A , CDKN2B	EPHA7, PRKDC
301 020		乳腺	63	SD	ERBB2 , ESR1	CDH1				DNMT3A, DOT1L
301 021		乳腺	85	SD	AKT1			CCND1		AR, NF1, TNKS
302 004		乳腺	56	PD	PIK3CA , PTEN, TP53			CCND1, FGFR1		MITF, SMO
402 001		乳腺	12	NE		ATM, ESR1				BAP1, CDH5, DPYD, MYCN, PIK3R1, PRKDC
402 002		乳腺	146	SD				CCND1, MYC		BRCA2, CTNNB1, EPHB1, GNAS , MET , RARA , TNFAIP3
402 003		乳腺	384	PR	FGFR1 , PIK3CA	PTPRD				ATM , CDKN2A , ESR1 , PIK3CA
402 004		乳腺	157	SD	KRAS					AR, ATM, CDH20, PKHD1, TGFB2, VHL
002 031		DLBCL	406	NE						CBL, CDKN2A, FLT3, HRAS, JAK3
003 002		DLBCL	83	PR	MAP2K1 , TP53	TNFAIP3				APC, AR, CCND3, EPHB1, GPR124, RAF1, SOX10
003 003		DLBCL	198	PR					CDKN2A ,	TSC1

[0515]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的-体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
003 005		DLBCL	44	PD					CDKN2B	
003 006		DLBCL	35	ND			CDKN2A			BRCA2, CEBPA, FLT4, IGF1R, PLCG1, SOX10
003 007		DLBCL	78	PR						
003 009		DLBCL	41	PD		TNFAIP3		JAK2		BRCA1, BRCA2, CCND3, CEBPA, CHEK2, EPHB4, EPHB6, IKZF1, PTPRD, RB1, TNKS, TNKS2
003 010		DLBCL	33	NE						
003 013		DLBCL	14	PD	EZH2			AR		ATM, EPHB6, MLH1, NPM1, PTCH2, TNKS2
003 014		DLBCL	63	SD						
003 015		DLBCL	10	PD						
003 017		DLBCL	10	PD						
003 018		DLBCL	35	ND						
008 030		DLBCL	37	ND	IDH2				CDKN2A CDKN2B	CD79B, MAP2K2, TSC1
009 008		DLBCL	27	PD		PAX5		JAK2		ATR, BCL2L1, BCL6, CD79B, EPHA7, EPHA7, JAK1, LRPIB, MCL1, TSC1
010 001		DLBCL	14	PD	BRAF CDKN2A TP53					BCL2, LRPIB, MDM2, PAK3, PKHD1
010 002		DLBCL	105	PR						AKT1, AKT1, ATR, ERBB3,

[0516]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变量： 已知的体细胞 突变体	局部的变 体：可能的 体细胞突变体	重排：重排	拷贝数变化：扩 增	拷贝数变化：缺 失	局部的变量：未知显著性变量
										FLT1, NTRK3, NTRK3
010 003	DLBCL	58	PD	EPHB6	TP53					CEBPA, LRP1B
010 004	DLBCL	122	SD							
010 005	DLBCL	87	PD	BCL6 , NOTCH1 , PTEN , TP53, TP53	EGFR , FGFR3 , LRP1B , PTPRD		BRAF	MSH6		ABL2, ABL2, AKT1, ATR, AURKA, AURKA, BRCA1, CBL, CD79A, CDH2, CDH2, CDH5, DOT1L, EPHA7 , EPHB1, EPHB6, FGFR1 , FGFR1, FGFR3, FGFR3 , GNAS , GUCY1A2 , GUCY1A2 , HSP90AA1 , HSP90AA1, IGF1R, INHBA, JAK2, JAK3, LRP1B, MDM2, MDM2, MDM2, MEN1 , MRE11A, MYC, MYC, MYC, NF1, NOTCH1, PDGFRA, PDGFRB, PKHD1, PKHD1, PLCG1, PRKDC, PTPN11, RICTOR, RPTOR, RPTOR, SMARCA4, SUFU, TET2, TP53, TSC1, TSC2
202 005	DLBCL	24	PD	KIT, TP53	ARID1A , TNFAIP3		JAK2			BRCA1, ERBB2, GNAQ, MCL1, PIK3CG

[0517]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞变体	局部的变体： 可能的体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
202	006	DLBCL	18	PD	EZH2	ARID1A		CDK6, JAK2		MSH2, NOTCH1
301	010	DLBCL	79	SD	EZH2	TSC1				ALK, BCL2, BCL2, BCL2, GNAS, IGF2R, IRS2, IRS2, MAP2K1, NTRK3, TGFB2
301	016	DLBCL	23	SD						BRCA2, EPHA5, GNAS, HSP90AA1, INSR, NF1, PKHD1, SMARCA4
401	003	DLBCL	35	ND	CDKN2A , TP53					ARID1A, CD79B, CEBPA, EPHA5, EPHA5, HSP90AA1, IGF1R, MLH1, NTRK1, SMO, TSC1
401	007	DLBCL	74	SD	FBXW7 , TP53	RB1				ABL2, CHEK1, ESR1, FLT1, MLL, MUTYH, TSC1
401	008	DLBCL	56	PD	APC , DNMT3A , TNKS, TP53			FBXW7		APC, IGF2R, MLH1, MSH6
402	005	DLBCL	57	PD						
001	020	GBM	128	无进展	CDKN2A , PIK3CA , TP53	NF1	FGFR3			CD79A, CEBPA, EPHA4, JAK2, MSH6, PAX5, PKHD1
001	022	GBM	136	无进展	BRAF, NF1, PTEN					EPHA6
001	024	GBM	21	无进展			EGFR	EGFR	CDKN2A , CDKN2B, PTEN	ARID1A

[0518]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变量： 已知的-体细胞 突变体	局部的变 体：可能的 体细胞突变体	重排：重排	拷贝数变化：扩 增	拷贝数变化：缺 失	局部的变量：未知显著性变体
002	028	GBM	44	PD	RB1, TP53		EGFR	EGFR		ATR, CBL, ESRI, GNAS, LTK, PIK3CG
007	001	GBM	62	PD		RB1		EGFR		PIK3CG, PIK3R1, RAF1, TSC2
007	002	GBM	22	进展				EGFR	CDKN2A CDKN2B	ATR, CDH5, LRP1B, PDGFRA
007	003	GBM	82	PD			EGFR	EGFR	CDKN2A CDKN2B	AR, BCL2A1, EGFR, FLT3
007	004	GBM	41	无进展	EGFR, EGFR			EGFR	CDKN2A CDKN2B, PTEN	CEBPA, FLT3, RPTOR
007	005	GBM	56	无进展	FGFR1 PKHD1				CDKN2A CDKN2B	BRCA2, CD79B, CEBPA, CEBPA, GPR124, MEN1, NF1, PKHD1
007	006	GBM	23	无进展		PIK3R1			BRCA2 CDKN2A CDKN2B	PKHD1
007	007	GBM	46	无进展	EGFR			EGFR	CDKN2A CDKN2B	AR, GPR124, LRP1B, NOTCH1, PRKDC
007	008	GBM	70	无进展						
007	010	GBM	56	PD	EGFR, PTEN	BRCA2		EGFR	CDKN2A CDKN2B	MLH1, MLL, PLCG1, TSC1
001	018	HCC	110	SD						
001	023	HCC	21	NE/ND						BAP1, CBL, CBL, FLT4, JAK2, MLL, PHLPP2,

[0519]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞 变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：	扩增： 拷贝数变体：扩 增	缺失： 拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
										RICTOR, TSC2
002 022	HCC		109	PD						
002 023	HCC		112	SD	CDKN2A , CTNNB1					APC , BRCA2 , EPHB4 , ERBB4 , JAK1 , LRP1B , PRKDC, TSC2
002 027	HCC		21	NE/ND						
002 029	HCC		29	NE/ND	TP53	CTNNB1				DDR2 , FANCA , MAP2K4 , RICTOR
004 002	HCC		25	NE (临床 进展)	TP53		ABL2		PTEN	BRAF, CDH1, MTOR, PAX5, PDGFRA
004 010	HCC		15	NE			RB1			CDH20 , CDH5 , LRP1B , MRE11A, RICTOR
004 011	HCC		37	ND	CTNNB1					KRAS, NF1, PHLPP2
004 012	HCC		14	ND	CTNNB1					CHEK2, DOT1L, ERBB3, NOTCH1, NTRK1, PKHD1
004 016	HCC		36	ND						AURKB, MSH6, NOTCH1, NTRK1, NTRK1, PKHD1, SMO, TSC1
004 020	HCC		77	SD	CTNNB1					CEBPA, GNAS, KIT, MLL, NF1, SRC
006 006	HCC		105	PR	TP53	ARID1A		CCNE1		ALK, ATM, CEBPA, ERBB4, FGFR3, GPR124, GPR124, MCL1, MLL, MLL, MSH2, PIK3CG, PKHD1, STK11

[0520]

位 置	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变量: 已知的细胞 变化	局部的变 体: 可能的 细胞变化	重排: 重排	拷贝数变化: 扩 增	拷贝数变化: 缺 失	局部的变量: 未知显著性变化
006 011	HCC	181	PR				MYC	CDKN2A , CDKN2B	ABL2 , ARID1A , ATR , BRCA1 , BRCA2 , CEBPA , ERCC2 , GPR124 , IGF1R , IKZF1 , JAK2 , MTF , RB1 , RCTOR , TP53
006 012	HCC	49	ND	DNMT3A	NF2				BRCA2 , CARD11 , CDK4 , DOTIL , EPHA5 , FGFR1 , FLT4 , IRS2 , MDM2 , NPM1
006 014	HCC	14	NE						AR , JAK1 , KDR
006 015	HCC	103	SD						
006 016	HCC	324	SD		TP53				CDK8 , FLT4 , GPR124 , IGF2R , PAX5 , PKHD1 , TNKS2
008 018	HCC	120	SD		TP53				EPHA7 , FLT1 , LRP1B , LRP1B , MSH6 , NF1 , PTCH1 , PTCH1 , TSC1
009 001	HCC	28	NE		ATM , FANCA				ALK , FGFR4
009 003	HCC	164	SD	CTNNB1					BCL6 , EPHA7 , JAK3 , TSC2
009 004	HCC	34	NE/ND						
201 008	HCC	52	PD						
301 001	HCC	117	SD	CTNNB1			EGFR		GPR124 , MCL1 , MLH1 , MYCL1 , PKHD1 , PRKDC , RPTOR

[0521]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞 变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
302	001	HCC	112	SD						CDH2 , CDH5 , DOT1L , FGFR3 , GPR124 , MYCN , NF2 , NTRK2 , RICTOR , TSC1
001	028	HCC 扩 展	74	SD	FGFR1 , TP53 , TRRAP	BRCA2 , IKZF1 , NOTCH2				ALK , APC , APCDD1 , ARID1A , ASXL1 , AURKA , BCL6 , BLM , BRCA1 , BRIP1 , CDC73 , CHEK1 , CREBBP , CUL4A , CUL4B , EGFR , ERBB4 , ERBB4 , ERG , FANCM , FAT3 , FAT3 , FAT3 , FGF12 , FGF7 , FGFR1 , FGFR1 , GNAQ , GNAS , GNAS , GNAS , GRIN2A , GRIN2A , IGF1R , IL7R , INHBA , JAK1 , KDM5A , KDM5C , KEAP1 , KIT , KLHL6 , LRP1B , LRP1B , LRP1B , LRP1B , MAP2K4 , MAP3K13 , MLL2 , MTOR , MTOR , MYST3 , NOTCH1 , NOTCH1 , NOTCH1 , NOTCH3 , NOTCH3 , NOTCH4 , NOTCH4 ,

[0522]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变量： 已知的-体细胞 体细胞	局部的变 体：可能的 体细胞	重排：重排	拷贝数变化：扩 增	拷贝数变化：缺 失	局部的变量：未知显著性变量
										NOTCH4, NOTCH4, NTRK2, NTRK2, NTRK2, NTRK2, PAK7, PAK7, PAK7, PDGFRB, PIK3CG, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R2, PNRC1, PRKDC, PTCH1, RAD51C, RPA1, RPTOR, RUNX1T1, RUNX1T1, SH2B3, SMO, SMO, SYK, TGFB2, TIPARP, TOP1, TRRAP, TSHR
001_031	HCC 扩 展	117	SD	TP53						ABL1, ERBB2, FAT3, MAP3K1, MET, MET, MET, PRDM1, PRKDC
001_032	HCC 扩 展	49	NE	TP53			ATM	CCND1, FGF19, FGF3, FGF4 MCL1		ALK, CDKN2C, CTNNB1
001_033	HCC 扩 展	106	SD	FGFR2						CDKN2A, MAP3K1, TOP1
001_034	HCC 扩 展	279	SD	MTOR TSC2				MYC, MYST3		BRCA1, DNMT3A, GNAS, MLL, MYCL1, MYCL1, NFE2L2, PRKDC, PTEN, TRRAP
001_035	HCC 扩 展	114	SD	PIK3CA						BRCA1, CCND1, MLL, NOTCH3, PTCH1, PTCH1

[0523]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体: 已知的体细胞变体	局部的变体: 可能的体细胞变体	重排: 重排	拷贝数变体: 扩增	拷贝数变体: 缺失	局部的变体: 未知显著性变体
001	036	HCC 扩展	48	ND	CTNNB1			MYC		FANCE, FAT3, MAP3K1, MAP3K1, NTRK2, NUP93, NUP93
002	032	HCC 扩展	26	SD	TP53			MYC		ATR, BRCA2, CTNNB1, DAXX, GPR124, MLL, PDGFRA, RPTOR
002	036	HCC 扩展	57	SD	ERBB4, TP53, TP53		FANCA	KDR, KIT, PDGFRA, RICTOR		BRCA1, KDM5A, KDM5A, MSH6, NOTCH2
002	037	HCC 扩展	203	SD	MSH6, TP53	ATRX, FLT3, NOTCH3, RBI				ARAF, ATR, ATR, AXL, CARD11, CDK6, CIC, EPHB1, FANCM, FAT3, FLT1, FLT4, IKZF1, KDR, MAP2K1, MAP2K2, MEF2B, MLJ2, NF1, NF1, NKX2-1, NOTCH1, NSD1, NTRK2, PAK7, PAK7, PARP3, PARP4, PDGFRA, PDGFRA, PRKDC, PRKDC, RBI, RUNX1T1, RUNX1T1, SMARCA4, SPEN, SPOP, TSC1
002	038	HCC 扩展	314	SD						
002	039	HCC 扩展	29	NE	TP53	ATM		CCND1, FGF19,		APC, ATM, CARD11,

[0524]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞 变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
		展						FGF3, FGF4		GRIN2A, LRP1B, PARP4
003	020	HCC 扩 展	45	ND						
006	017	HCC 扩 展	393	PD				MYC, SRC, ZNF217		ATM, MLL2, NOTCH1, NOTCH3
006	018	HCC 扩 展	390	SD	CTNNB1, TP53	FAM123B		CCNE1		BRAF, BRCA2, C11orf30, CDK12, CEBPA, FAM123B, FANCA, FAT3, FAT3, FLT3, MLL2, MSH2, MSH6, SH2B3, TET2, UGT1A7
006	019	HCC 扩 展	309	SD						
006	020	HCC 扩 展	进行中	PR	AKT1, CTNNB1, KRAS	ASXL1			CDKN2A	ATRX, BRCA1, CREBBP, CTNNA1, GPR124, IGF1R, LRP1B, MAP3K13, MITF, MSH2, NTRK2, SETD2, TNFAIP3, ZNF217
008	045	HCC 扩 展	136	SD						
009	011	HCC 扩 展	56	PD	FANCM	BACH1, BRCA1, BRCA1		MYC		BLM, CDK4, GATA2, MTOR, PARP1, SF3B1
009	012	HCC 扩 展	8	NE						

[0525]

位 置	研 究 天 数	研究天 数	最佳总响 应	局部的变 体：已知的 细胞变体	局部的变 体：可能的 细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
	展								
009 014	HCC 扩 展	56	PD						
009 019	HCC 扩 展	56	PD	TP53	ARID2 , ARID2 , CSFIR				CEBPA, CHUK, KDM5A, LRP1B, MPL, PARP1, SH2B3, TET2, ZNF703
301 023	HCC 扩 展	70	SD	TP53			MCL1		ATM, NF1, PTCH1, SOX10, TET2
301 024	HCC 扩 展	113	SD	ATM CTNNB1					KDM5C, PARP2, PARP4, PARP4, PARP4, PRKDC, RAD50
302 006	HCC 扩 展	82	SD	TP53				TSC2	CREBBP, ERBB4, FAT3, KIT, RBI
401 010	HCC 扩 展	337	SD						
401 011	HCC 扩 展	134	SD						AR, FAT3, INHBA, NOTCH2, RPTOR, ZNF703
402 006	HCC 扩 展	36	NE	DNMT3A , MSH6 , PTEN, TP53	PTEN		CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		AKT2, ERBB3, FAT3, FGFR4, FIP1L1, GNAS, IGF2, IRS2, NF1, NTRK2, PRKDC , RAD51L3, TRRAP
002 025	MM	21	ND						
003 001	MM	35	PD						
008 010	MM	12	PD						

[0526]

位 置	研 究 天 数	最 优 总 响 应	局 部 的 变 体： 已 知 的 体 细 胞 变 体	局 部 的 变 体： 可 能 的 体 细 胞 变 体	重 排：	持 贝 数 变 体： 扩 增	持 贝 数 变 体： 缺 失	局 部 的 变 体： 未 知 显 著 性 变 体
008 014	MM	28	NE					
201 003	MM	76	PD	TP53				FGFR3, FGFR3, PTPRD, PTPRD, PTPRD
202 001	MM	66	SD	KRAS				AURKB, BCL6, CDH20, LRP1B, LRP1B, TET2
202 003	MM	42	PD	KRAS	DNMT3A			MCL1, NOTCH1
202 004	MM	7	PD	PTPN11		BRAF	RB1	EPHB4, LRP6, MYCN
301 003	MM	127	SD	KRAS				ATR, CHEK2, DDR2, EPHB1, IKBKE, KIT
301 004	MM	90	SD					
301 008	MM	348	PD					CDH20, CDH20, CDH5, CDH5, PKHD1, PKHD1, PRKDC, PRKDC
301 009	MM	43	PD	BRAF				CDKN2A, INHBA, LTK, PKHD1, RET, RET, SMARCA4, TSC1
301 012	MM	46	SD	BRAF				CBL, CDKN2C, HSP90AA1, LRP1B, SMARCA4
301 013	MM	48	PD					
001 025	NET	127	SD					IKBKE
001 026	NET	319	SD					
004 024	NET	17	NE	EPHA7, PTEN	MEN1, SMARCA4	AURKB		FLT4, GNAS, TSC2
004 025	NET	进行中	SD					

[0527]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞 变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
008 016	NET	784	SD							
008 017	NET	进行中	SD							
008 021	NET	539	PR							
008 022	NET	603	SD							
008 023	NET	21	NE							
008 024	NET	262	SD							ALK, CEBPA
008 025	NET	进行中	SD							ARID1A, ARID1A, ESR1, JAK3, NTRK1, PRKDC, SMO
008 027	NET	443	SD							
008 031	NET	673	SD							
008 032	NET	进行中	SD							
008 034	NET	420	SD							
008 035	NET	252	SD							
008 036	NET	进行中	SD							ALK, AR, ARID1A, FOXP4, GNAS, KDM6A, KDM6A
008 037	NET	进行中	SD							
009 009	NET	50	NE							
401 002	NET	进行中	SD							JUN, MSH6, SMO
401 004	NET	7	NE							
401 005	NET	423	SD							
401 006	NET	115	SD		CDKN2A , FGFR1					AR, GPR124
001 029	NET 扩 展	77	SD							
002 033	NET 扩	119	SD							

[0528]

位 置	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞变体	局部的变体： 可能的体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
	展								
002 035	NET 扩 展	106	SD						
003 019	NET 扩 展	56	PD						
008 039	NET 扩 展	245	SD						
008 040	NET 扩 展	200	SD						
008 042	NET 扩 展	51	SD						
008 043	NET 扩 展	进行中	SD						
008 044	NET 扩 展	278	SD						
008 046	NET 扩 展	进行中	SD						
008 047	NET 扩 展	35	ND						
008 048	NET 扩 展	265	SD						
008 049	NET 扩 展	进行中	SD						

[0529]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变体： 已知的体细胞 变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
008	050	NET 扩 展	368	SD						
008	051	NET 扩 展	进行中	SD						
008	052	NET 扩 展	进行中	SD						
008	053	NET 扩 展	253	SD						
009	010	NET 扩 展	86	NE						
009	013	NET 扩 展	进行中	PR						
009	015	NET 扩 展	15	ND						
009	018	NET 扩 展	180	SD						
201	010	NET 扩 展	56	PD						
401	009	NET 扩 展	42	SD						
301	007	NSCL+	299	PR		STK11		EGFR		AKT1, AR, ARID1A, BRCA2, CARD11, CDKN2A, CDKN2A, DDR2, EPHA6,

[0530]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最佳总响 应	局部的变量: 已知的-体细胞 变量	局部的变量: 可能的 体细胞变量	重排: 重排	拷贝数变化: 扩 增	拷贝数变化: 缺 失	局部的变量: 未知显著性变量
										FBXW7, FBXW7, FGFR2, FLT4, INHBA, JAK3, LRP1B, LRP6, NTRK1, PDGFRB, RICTOR, SMARCA4, SUFU, TBX22, TNFAIP3, TOP1, TSC2
302	002	NSCLC	55	PD	KRAS , STK11, TP53	ATM		NKX2-1		AR , ATM , HSP90AA1 , IGF2R , IKBKE , LRP1B , LRP1B, LRP1B, STK11
002	020	NSCLC	24	NE	EGFR, EGFR			EGFR, MYC	CDKN2A , CDKN2B	AKT2 , ERBB3 , GPR124 , INSR, LTK, TP53
002	021	NSCLC	164	SD		TNFAIP3		BCL2L1 , CCND1		CARD11, CDH20, FGFR1, GPR124, IGF2R, KIT, LRP1B, MLL, NF1, RARA
004	005	NSCLC	155	SD						EPHA5 , ERBB3 , FLT3 , GPR124, HOXA3, JAK3 , KDR, NOTCH1, PRKDC
004	006	NSCLC	56	SD	KRAS					FLT1, LRP1B, RARA, TOP1
004	008	NSCLC	28	ND	TP53					CEBPA , EPHA7 , GNAS , LRP1B, MAP2K2, PKHD1, PRKDC
004	014	NSCLC	60	PD	CDKN2A					ATR , DOT1L , EPHA6 , EPHB1 , EPHB1 , ERBB3 , JAK3 , MYC , NOTCH1 ,

[0531]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最优总响 应	局部的变量： 已知的-体细 胞-变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排：重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
										NTRK1, PRKDC, PRKDC, RET
004	017	NSCLC	35	ND				MCL1		APC, CARD11, CARD11, FANCA, HSP90AA1, KDM6A
006	002	NSCLC	26	NE	TP53			ERBB2	SMAD4	ATM, ERBB4, FANCA, KIT, MLL, MLL, MUTYH, MYC, NKX2-1, TSC2
006	003	NSCLC	83	SD	TP53	APC	BRCA1	NKX2-1		ATM, EPHB6, GPR124, GUCY1A2, LRP1B, PIK3CG, PLCG1, SMO, TNEAIP3
006	004	NSCLC	70	SD	VHL					BAP1, CEBPA, KDR, PRKDC, TGFB2
006	005	NSCLC	28	NE	MAP2K1					CEBPA, FANCA, FLT4, GUCY1A2, LTK, MAP2K2, NTRK1, PKHD1, PKHD1, TET2
006	007	NSCLC	126	SD	ERBB2					ATM, FLT4, MLL, NKX2-1, NKX2-1, PIK3R1, TSC2, USP9X
006	008	NSCLC	22	NE	EGFR			MDM2		APC, ATM, FLT4, IRS2, PKHD1, TNFAIP3
006	009	NSCLC	120	SD	TP53	DNMT3A				AKT3, ALK, ALK, AR, CBL, CRKL, EPHA3, EPHA5, EPHB1, EPHB6, EPHB6,

[0532]

位 置	研 究 天 数	最 优 总 应	局 部 的 变 体： 已 知 的 体 细 胞 变 体	局 部 的 变 体： 可 能 的 体 细 胞 变 体	重 排： 重 排	持 续 数 变 体： 扩 增	持 续 数 变 体： 缺 失	局 部 的 变 体： 未 知 显 著 性 变 体
								FLT1,GNAS,LRP1B,LRP1B, MTOR, NF1, NTRK1, NTRK2, PDGFRB, SMO, TET2, TSC2
006 010	NSCLC	28	NE	KRAS, TP53		KRAS, MCL1, SRC		APC, BCL2L2, BRCA1, CD79B, CDK6, EPHA7, GNAS, LRP1B, MITF, NKX2-1, NOTCH1, NTRK1, PDGFRA, SMAD4
008 002	NSCLC	28	PD		ERG		TP53	AURKB, MLL, PRKDC
008 003	NSCLC	76	ND	BRAF CDKN2A, TP53				APC, BRCA2, IGF2R, MLL, MSH2, SMO
008 012	NSCLC	140	SD	TP53	PTEN, RB1			FLT4, HSP90AA1, JAK2, PAK3, PKHD1, RB1, STAT3
201 004	NSCLC	69	SD		PTEN	FGFR1 PIK3CA, SOX2		ARID1A, FGFR1, FLT4, LRP1B, LRP1B, MSH2, NOTCH1, NTRK3, PHLPP2, PRKDC, RAF1, SMARCA4
201 005	NSCLC	229	SD	TP53	SMARCA4			ALK, ARID1A, ATR, CEBPA, FLT1, GNAS, GUCY1A2, MLL, MSH2, NF2, NTRK1, PIK3CG, PKHD1, PTPRD, SMARCA4

[0533]

位 置	Pt#	肿瘤	研究天 数	最佳总响 应	局部的变体： 已知的体细 胞变体	局部的变 体：可能的 体细胞变体	重排： 重排	拷贝数变体：扩 增	拷贝数变体：缺 失	局部的变体：未知显著性变体
201	006	NSCLC	8	ND	PIK3CA , PIK3CA , PTEN , TP53, TP53			MET		EPHA5, EPHA5, FANCA, FANCA, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R1, PKHD1, PKHD1, PTCH2, PTCH2, USP9X, USP9X
201	007	NSCLC	19	ND	ARID1A	ARID1A		MCL1, PIK3CA, RICTOR, SOX2		ABL2, ATM, EPHA5, EPHB6, FGFR1, FGFR2, GNAS , IGF2R, LRP1B, MET, MLL, MLL, MLL, MTOR, PIK3CG, PKHD1, PRKDC, TGFB2 EPHA5, EPHB6, ERG, NF1
301	005	NSCLC	170	SD		TP53				
301	006	NSCLC	58	NE						

[0534] 如表2和表3所示,对于某些针对化合物1的治疗显示肿瘤响应(PR或SD)的患者,显示了一种或多种基因中的变体。

[0535] 6.5临床研究C

[0536] 晚期非小细胞肺癌中TOR激酶抑制剂化合物1联合埃罗替尼或口服氮杂胞苷的1b期,多中心,非盲研究。本研究是晚期非小细胞肺癌中TOR激酶抑制剂化合物1联合埃罗替尼或口服氮杂胞苷的1b期,多中心,非盲研究。

[0537] 本研究的主要目标是确定口服施用化合物1联合埃罗替尼或口服氮杂胞苷的安全性和耐受性并使用NCI CTCAE v4定义每个组合的非耐受剂量(NTD)和最大耐受剂量(MTD);和表征作为单一药剂口服施用化合物1和氮杂胞苷后和联合治疗后的药代动力学(PK)。本研究的第二目标是评价研究药物在血液和肿瘤中对mTORC1和mTORC2途径生物标志物的效果;对每种药物组合的初步效果提供信息;和表征作为单一药剂口服施用化合物1和联合埃罗替尼或口服氮杂胞苷后化合物1M1代谢物的PK。

[0538] 这是在经历了至少一个系列标准治疗失败的Stage IIIB/IV期NSCLC受试者中口服施用化合物1联合口服埃罗替尼或口服氮杂胞苷的临床研究。其是评价递增剂量水平的化合物1联合两个剂量水平的埃罗替尼(A组)或与化合物1同时施用(B组)或与化合物1相继施用(C组)的两个剂量水平的口服氮杂胞苷,然后每个组合群以一种或多种选定的剂量进行扩展的1b期剂量递增和扩展研究。

[0539] 在A组,在第一周期前7天初始单一施用化合物1和在第一周期第一天单一施用埃罗替尼后,受试者群将在28天周期内接受递增的连续每日剂量(15mg、30mg和45mg)的化合物1胶囊,同时施用至少两种每日剂量水平的埃罗替尼片(100mg和150mg)。

[0540] 在B组,在第一周期前7天初始单一施用化合物1和在第一周期第一天单一施用口服氮杂胞苷后,受试者群将在每个28天周期的第1-21天接受递增的连续每日剂量水平(15mg、30mg和45mg)的化合物1,同时施用一种或多种剂量水平的口服氮杂胞苷(200mg或300mg,作为2片或3片100mg的片剂)。

[0541] 在C组,在第一周期前7天初始单一施用化合物1后,受试者群将在每个28天周期的第1-7天施用一种或多种剂量水平的口服氮杂胞苷(200mg或300mg,作为2片或3片100mg的片剂),然后在第8-28天接受递增的每日剂量水平(15mg、30mg和45mg)的化合物1。

[0542] 将使用标准的“3+3”剂量递增设计来确定每个组合的初始毒性。受试者将基于研究者的选择和开放槽(open slots)被分配至研究治疗组(arm)。3名受试者的群将以定义的剂量增加来服用研究药物,并在3名可评价受试者中的1名发生剂量限制毒性(DLT)事件后将群扩增至6名受试者。

[0543] DLT可评价受试者定义为在A组周期1中接受27份计划剂量的化合物1中的至少20份和28份计划剂量的埃罗替尼中的至少21份;在B组周期1中接受27份计划剂量的化合物1中的至少20份和21份计划剂量的口服氮杂胞苷中的至少14份;在C组周期1中接受21份计划剂量的化合物1中的至少14份和7份计划剂量的口服氮杂胞苷中的至少6份;在接受至少一个剂量后经历研究药物相关DLT的受试者。

[0544] 并非由于DLT的不可评价的受试者将被替换。按照安全审查委员会(SRC)的处置,任何剂量群中的额外受试者都可被纳入。

[0545] 当一个群里6名可评价受试者中的2名在周期1中经历药物相关DLT时,该剂量将被认为是NTD。MTD被定义为周期1期间NTD之下6名可评估受试者中的0或1名经历DLT的最后一个剂量水平。如果对于任一组合在第一剂量水平观察到6名中的2名DLT,可在SRC的处置下

考察较低剂量的组合。可能需要中间剂量的化合物1(即,NTD和NTD之前的最后一个剂量水平之间的剂量)来更精确地确定MTD。

[0546] 剂量递增完成后,每个联合治疗组会被扩展至另外约10名可评价受试者。扩展可以发生于剂量递增阶段中建立的MTD或基于安全性、PK和PD数据的综合的可选的可耐受组合剂量水平。

[0547] 用于治疗活性的基因突变和生物标志物分析的肿瘤活检在剂量递增阶段是可选的,但是在剂量扩展阶段是必须的。在扩展群中将需要成对肿瘤活检以评价化合物1、埃罗替尼和/或口服氮杂胞苷活性的肿瘤生物标志物。

[0548] 研究人群将包括男性和女性,18岁或以上,患有IIIB/IV期NSCLC,其在至少一个一线治疗方案后仍有疾病进展。一线治疗可包括化疗或EGFR抑制剂。

[0549] 预期登记持续15个月(剂量递增9个月,扩展6个月)。预期活性治疗和治疗后随访持续额外的6-12个月。

[0550] 本1b期研究待考察的水平如下所示。

[0551]

剂量水平	A 组		B 组和 C 组	
	化合物 1 (mg 每天)	埃罗替尼 (mg 每天)	化合物 1(mg) B 组: D-7, D2-28 C 组: D-7, D8-28	口服氮杂胞苷(mg) B 组: D1-21 C 组: D1-D7
1	15	100	15	200
2a	15	150	15	300
2b	30	100	30	200
3a	30	150	30	300
3b	45	100	45	200
4	45	150	45	300

[0552] 如果在剂量水平1发生不可接受的毒性,对每种药物仅允许1个剂量的减少:化合物1 10mg、埃罗替尼75mg和口服氮杂胞苷100mg。

[0553] 剂量水平2a和2b和剂量水平3a和3b具有可比的剂量强度,可以同时登记。

[0554] 治疗以28天的周期进行。A组中化合物1和埃罗替尼将每天施用;B组中口服氮杂胞苷将与化合物1在28天中的前21天同时施用;C组中口服氮杂胞苷将仅在单独施用化合物1的28天中的21天之前施用7天。对于剂量递增和扩展阶段,在周期1之前和之中会发生对于施用计划的轻度修改,以便于每个药物单独和联合的PK和PD评价。研究药物的施用如下所述:

[0555] • 在A组、B组和C组:

[0556] -周期1前一周(第7天),将施用单一剂量的化合物1,然后PK和PD取样。

[0557] • 在A组:

[0558] -周期1期间,单一口服剂量的埃罗替尼将在第1天施用。与化合物1联合施用将始于第2天并持续至第28天。

[0559] -从第2周期开始和在此之后,两种药物都从第1天开始并持续至第28天。

[0560] • 在B组:

[0561] -周期1期间,单一剂量的口服氮杂胞苷将在第1天施用。与化合物1联合施用将始于第2天。口服氮杂胞苷将持续至第21天,化合物1持续至第28天。

[0562] -从第2周期开始和在此之后,两种药物都从第1天开始。口服氮杂胞苷将持续至第21天,化合物1持续至第28天。

[0563] • 在C组:

[0564] -在所有周期中,口服氮杂胞苷将在第1-7天施用,化合物1将在第8-28天施用。

[0565] 在任何群中第1天施用第一剂量后,在下一个更高的、方案特异性剂量群可以开始前,受试者被观察至少28天。周期1中不允许研究药物的内部-受试者剂量递增,但是如果由SRC批准则在周期1后的周期中可以允许。由于毒性原因允许剂量减少和暂时停止一种或两种药物,但是周期1中的剂量减少将构成DLT。

[0566] 研究药物在每天上午大约相同的时间服用。由于埃罗替尼与食物存在显著相互作用,A组的受试者必须在进食前至少1小时和进食2小时后空腹服用研究药物。在B组和C组,受试者服用化合物1或口服氮杂胞苷时没有此种进食限制。

[0567] 如果有疾病进展的证据、不可接受的毒性或受试者/医师决定退出,研究治疗可以停止。受试者可以根据研究者的处置在疾病进展中继续接受研究药物。

[0568] 估计剂量递增间登记的受试者总数为54-108,取决于群大小。约20名额外的受试者(每个方案10名)将在扩展阶段被评价安全性、PK、PD和初步抗肿瘤效果。

[0569] 至第6周期前每2个周期评价受试者的效果,之后每3个周期评价。所有治疗的受试者将被包括在效果分析中。在治疗4个周期末的主要效果变量是肿瘤响应率和无进展生存率。肿瘤响应将由研究者确定,基于实体瘤响应评价标准(RECIST 1.1;Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J.等, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(version 1.1).European J.Cancer;2009;(45)228-247))。

[0570] 第二和探索性终点包括在血液和/或肿瘤中评价mTOR、EGFR和口服氮杂胞苷生物标志物并探索PK、PD、毒性和活性关系。

[0571] 本研究的安全性变量是不良事件(AEs)、临床实验室变量、12导联心电图(ECGs)、左心室射血分数(LVEF)评估、体检、生命体征、研究治疗暴露、联合用药评价和针对有生育潜力的女性(FCBP)的妊娠试验。

[0572] 在剂量递增中,基于他们对于一个给定剂量群的所有临床和实验室的安全数据进行的审查,由SRC做出对于评价较高的剂量水平或声明MTD的决定。

[0573] SRC还将选择适于群扩展的化合物1联合埃罗替尼和口服氮杂胞苷的剂量和计划。将对扩展群选择化合物1和口服氮杂胞苷的一种或两种计划。SRC将在整个研究中定期继续审查安全性数据并对研究继续和剂量修改做出合适建议。

[0574] 从研究药物作为单一药剂施用后和联合治疗后收集的系列血样品确定化合物1M1、埃罗替尼和口服氮杂胞苷的浓度-时间谱。化合物1和氮杂胞苷的药代动力学(PK)将在每个药物作为单一药剂口服施用后和联合治疗(化合物1/口服氮杂胞苷)后进行测定,其中使用:(1)最大观察到的血药浓度(C_{max}), (2)浓度-时间曲线下面积(AUC), (3)至最大浓度的时间(t_{max}), (4)终末半衰期($T_{1/2}$), (5)表观总体清除率(CL/F)和(6)表观分布体积(V_z/F)。

[0575] 将评价埃罗替尼和口服氮杂胞苷对化合物1和M1PK的效果,以及化合物1对埃罗替

尼和口服氮杂胞苷的PK的效果。化合物1作为单一药剂和联合埃罗替尼或口服氮杂胞苷施用后化合物1的全身暴露将与安全性、PD和活性结果关联。化合物I的主要代谢物,包括M1,将在血浆中定量。将对作为单一药剂口服施用化合物I和联合埃罗替尼或口服氮杂胞苷口服施用后的M1代谢物的PK进行表征。

[0576] 生物标志物评价将包括单一药剂和联合治疗后的血液和肿瘤中mTOR途径生物标志物分析和其它信号途径分析(在可能的情况下)。在一些情况下,每种生物标志物的变化将通过比较治疗前和治疗中样品的生物标志物水平进行测定,并且,在可能的情况下,将这些与PK发现和肿瘤随时间响应进行关联。

[0577] 在血液和肿瘤(可获得的时候)中对基因DNA甲基化和表达状态的评价将在基线和在B组和C组中联合药物治疗时进行评价以考察潜在对化合物1加口服氮杂胞苷组合和联合治疗对DNA甲基化和表达的影响的敏感度预测物。

[0578] 肿瘤基因测序将在档案或筛查肿瘤活检的基线进行以测试多个基因组异常。

[0579] 本研究的纳入标准为:(1)男性和女性,18岁或以上,患有组织学或细胞学确认的IIIB/IV期非小细胞肺癌,在至少一个之前的治疗方案(化疗或用于晚期疾病的表皮细胞生长因子受体抑制剂)后肿瘤进展,(2)东部肿瘤协作组活动状态评分为0或1,(3)下述化验值:嗜中性细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$;血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dL$;血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$;钾处于正常限或可通过补充改正;AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常(ULN)上限或 $\leq 5.0 \times$ ULN如果存在肝肿瘤;血清胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN;用Cockcroft-Gault方程估计血清肌酐清除率 $\geq 60 mL/min/1.73m^2$;完成周期1的受试者在每个随后的周期开始时必须满足下述血液学标准:ANC $> 1.0 \times 10^9/L$;和血小板 $> 75 \times 10^9/L$;和如果血液学标准不满足,则随后周期中起始口服氮杂胞苷可以延迟多达7天以允许恢复。如果7天后未发生恢复,这将被认为是DLT,(4)充分避孕(如果合适的话),(5)同意取回档案肿瘤组织和(6)同意重复肿瘤活检(剂量扩展阶段)。

[0580] 本研究的排除标准为:(1)之前全身肿瘤导向治疗或药物实验4周或5个半衰期内,以较短者为准,(2)有症状的中枢神经系统转移瘤,(3)已知的急性或慢性胰腺炎,(4)持续性腹泻或吸收不良 $\geq$ NCI CTCAE 2级的受试者,尽管有医疗管理,(5)心脏功能受损或临床显著的心脏疾病,包括以下任何一种:由MUGA扫描或ECHO确定的LVEF $< 45\%$;完全性左束支或双分支阻塞;先天性长QT综合征;持续或有临床意义的室性心律失常或心房纤维性颤动;筛选ECG中QTcF > 460 毫秒(一式三份记录的平均);研究药物起始前不稳定型心绞痛或心肌梗死 ≤ 3 个月;需要治疗或不受控制的高血压(血压 $\geq 160/95mmHg$);(6)积极治疗的糖尿病受试者或以下任一受试者:空腹血糖 $\geq 126mg/dL(7.0mmol/L)$ 或HbA1c $\geq 6.5\%$;(7)已知人体免疫缺损病毒感染、慢性乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染,(8)治疗前有临床研究双TORC1/TORC2、PI3K或AKT抑制剂,(9)起始研究药物前主要手术 ≤ 2 周;对于放疗不需要特别淘汰。受试者必须已经从任何最近的可能扰乱研究药物安全性评价的治疗影响中恢复,(10)怀孕或哺乳期妇女。有生育潜力的成年人不进行两种形式的避孕和(11)需要正在进行的全身治疗的并发第二癌症的历史。

[0581] 在一些实施方式中,经历本文提供临床方案的患者已显示或将显示阳性肿瘤响应,例如肿瘤生长抑制或肿瘤体积减小。在某些实施方式中,经历本文提供临床方案的患者在施用有效量的化合物1联合有效量的埃罗替尼或口服氮杂胞苷后达到或将达到完全响

应、部分响应或稳定疾病的实体瘤响应评价标准(例如,RECIST 1.1)。在某些实施方式中,经历本文提供临床方案的患者已显示或将显示增加的无肿瘤进展生存。在一些实施方式中,经历本文提供临床方案的患者已显示或将显示抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌的因子(包括肿瘤分泌的激素,如导致类癌综合征的那些)、原发或继发性肿瘤的延迟出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、降低原发性或继发性肿瘤的发生率、减缓或减少疾病的副效应的严重程度、捕获的肿瘤生长和肿瘤退化、增加的进展时间(TTP)、增加的无进展存活(PFS)、增加的总生存率(OS)等等。A组、B组和C组的患者处置显示于图3A、B和C。

[0582] 临床样品的突变分析如上6.3节的描述进行,使用Foundation Medicine定制人工数据库2014(表4)。

[0583] 表4图例:响应评价=最优总RECIST响应;PR=部分响应;SD=稳定疾病;PD=进行性疾病;NE=不可评价;ND=未完成。*:确认的响应。多次列出的基因表明在同一基因中不同位点检测到多个突变。

[0584] 如表4所示,对于某些对化合物1治疗显示肿瘤响应(PR或SD)的患者,显示了一种或多种基因中的变体。在患者子集中未观察到可能的体细胞变体、重排或缺失。

[0585]

表 4 使用 Foundation Medicine 定制人工数据库 2014 检测的变体

位点	Pt#	肿瘤	研究天数	组合剂量	最优响应	局部的变体： 已知的-体细胞变体	拷贝数变体：扩增	局部的变体：未知显著性变体
002	8	NSCLC	90	化合物 1-埃罗替尼 30/15 mg - 100/150/100 mg	PR	TP53 KDM5C STK11 LRP1B CDKN2A/B	RICTOR, CDK6	BRAF, CDK6, EPHA5, FANCM, FGFR2, FGFR3, IRS2, KDR, KEAP1, MLL2, NOTCH4, TRRAP
004	17	NSCLC	113	化合物 1-埃罗替尼 30 mg - 100 mg	PR	FAM123B SMARCD1 TP53, ARID2	MCL1, EGFR	ATR, BCL6, ERBB4, FAT3, FGFR1, FLT1, FLT4, GPR124, KEAP1, LRP1B, MLL2, MYCN, NUP93, PIK3CG, IK3R2, RAD51C, RARA, RET, TIPARP, GSK3B, GATA2, ATR, TIPARP
007	1	NSCLC	72	化合物 1/氮杂胞苷相 继 15 mg - 200/100 mg	SD	ROS1		ALOX12B, CDH1, FAT3, FGF4, FGF6, JAK1, MLL, NSD1, TSC1, IL7R
201	15	NSCLC	50	化合物 1-埃罗替尼 30 mg - 150 mg	NE	TP53 KDM5C STK11	BCL2L2 NFKBIA NKX2-1, RICTOR, HGF, MYC ZNF703, FGFR1, MYST3	AKT3, ALK, BLM, CASP8, EPHA5, FANCE, FAT3, INHBA, LRP1B, MTOR, NCOR1, NOTCH4, PDGFRA, PDGFRB, PRKDC, SETD2, PIK3C3, SMAD2, SMAD4, BCL2, IL7R, GPR124, PRKDC, NBN, RUNX1T1
401	8	NSCLC	173	化合物 1/氮杂胞苷相 继 30 mg - 200/300 mg	PR	KRAS KEAP1 STK11		ERBB4, IRF4, LRP1B, MLL2, NTRK1, PDGFRA, SOCS1, TBX3, TET2

[0586] 药物基因组学分析以评价疗效终点和基因或基因簇突变状态的关联

[0587] 对于B部分登记的受试者收集了药物基因组学肿瘤样品。从预处理的肿瘤样品中抽提并用于下一代测序,如上所述。如果基因表现出下述之一则被认为是突变体(变体):突

变,例如,可能或已知的体细胞变体;未知显著变体;或结构变化(缺失、扩增或重排)。当对于一个基因没有检测到序列改变时该基因被认为是野生型的。如果在基因簇中有任意基因进行了如上定义的突变,那么该基因簇被认为是突变的;否则该基因簇被认为是野生型的。对于图2列出的基因进行了序列分析。

[0588] 响应和基因突变状态之间的关系。研究者使用RECIST或IWC评价的响应(PR和CR)用目标基因突变状态和肿瘤类型制表。还对不同的恶性肿瘤群组进行了类似制表。当在一个肿瘤类型中观察到至少3个响应,则进行Fisher精确检验以考察这两个变量之间的独立性。提供了该精密检验的原始p值及其错误发现率调整(在所有检测基因间调整)。未进行多样性调整,低于0.05的p值(原始值)被认为表示对于该特定基因而言响应状态与突变状态相关。

[0589] 实体瘤群中的疾病控制和基因突变状态之间的关系。在实体瘤群,对于疾病控制状态(受试者是否达到作为PR、CR和SD的最优总响应)用目标基因突变状态制表。当在一个肿瘤类型中观察到至少3个疾病控制受试者,则进行Fisher精确检验以考察这两个变量之间的独立性。提供了该精密检验的原始p值及其错误发现率调整(在所有检测基因间调整)。未进行多样性调整,低于0.05的p值(原始值)被认为表示对于该特定基因而言响应状态与突变状态相关。

[0590] 无进展生存和基因突变状态之间的关系。无进展生存(PFS)计算为自第一次施用日期至疾病进展或死亡(以先发生者为准)的时间。疾病进展通过RECIST 1.1版标准对实体瘤受试者进行确定,通过IWC标准对DLBCL受试者确定。在一个肿瘤类型内和对于选定的基因,对该给定基因的每个突变组(突变体相对于野生型)提供了中位数PFS的Kaplan-Meier估值及两侧95%的CI。展示了研究群的无进展生存的Kaplan-Meier图。提供了比较突变体和野生型之间PFS生存分布的时序检验的原始p值。

[0591] PFS审查细节。将对既没有发展也没有死亡的受试者审查他或她最后一次充分肿瘤评价的日期。缺乏有效基线或基线肿瘤评价后的受试者将被审查他们的第一次施用日期。任何针对靶和非靶病变每个方案的有效肿瘤测量被认为是充分的。

[0592] HCC群中总生存率和基因突变状态之间的关系。HCC群中,总生存率(OS)定义为第一次施用至死亡的时间。所有死亡都将被包括在内,而不考虑死亡原因。没有死亡报告的受试者将被审查知晓受试者生存的最后一次接触日期或临床截止日期,以先发生者为准。

[0593] HCC群中,针对给定基因的每个突变组(突变体相对于野生型)提供了或将提供6个月和12个月时间点的Kaplan-Meier估值。将估算总生存率中位数及其两侧95%的CI。展示了每个突变组的无疾病生存的Kaplan-Meier图。提供了比较突变体和野生型之间生存分布的时序检验的原始p值。

[0594] 肿瘤收缩和突变状态之间的关系。评价了肿瘤收缩和突变状态之间的关系。通过肿瘤体积自基线起的最优变化百分比检测了实体瘤群(除GBM外)和DLBCL群中的肿瘤收缩。

[0595] 进行Wilcoxon-Mann-Whitney检验以比较给定肿瘤类型内选定基因的野生型和突变体受试者的肿瘤收缩。提供了Wilcoxon检验的原始p值。标注了对应p值<0.05的基因。

[0596] 总SUV和突变状态之间的关系。评价了总SUV最优变化百分比和突变状态之间的关系。进行Wilcoxon-Mann-Whitney检验以比较选定基因的野生型和突变体受试者总SUV最优变化百分比。提供了Wilcoxon检验的原始p值。标注了对应p值<0.05的基因。

[0597] DNA测序数据被认为是基线特征,它们被认为在治疗后不变化。终点被二元定义为野生型(WT)或突变的(MUT)。当对一个基因未检测到突变则认为其是“WT”。如果一个基因具有结构变体(SV,拷贝数变化或重排),无论其是否具有局部变体基因以及其具有何种局部变体,都认为其是“MUT”。如果基因仅具有局部变体,那么考虑3种情况:(a)仅已知体细胞变体:只要基因具有已知体细胞变体,不论是否具有可能的体细胞变体和/或未知显著变体,都认为其是“MUT”;如果仅具有可能的体细胞变体或未知显著变体,则认为其是“MUT”;(b)已知+可能的变体:基因具有已知或可能的体细胞变体,不论是否具有未知显著变体,都认为其是“MUT”;如果仅具有未知显著变体,则认为其是“MUT”;(c)全部变体:当基因具有已知或可能的体细胞变体或未知显著变体,则认为其是“MUT”。此外,将对基因簇考虑上述3种情况。在探索性分析中仅考虑前两种情况,因为最后一种情况已在之前的部分进行了报道。

[0598] 基于上述统计学分析,我们认为原始p值<0.05的基因被认为与给定的效果终点相关,而不调整多样性。

[0599] 在一个实施方式中,下述基因中的变体与通过RECIST或IWC评价的响应状态相关。对于HCC,ARID1A和/或CEBPA中的变体与通过RECIST或IWC评价的响应状态相关。对于实体瘤,一种或多种ARID1A,FGFR2,IGF1R,RICTOR和STK11中的变体与通过RECIST或IWC评价的响应状态相关。

[0600] 在一个实施方式中,下述基因中的变体与通过RECIST或IWC评价的疾病控制状态相关。对于HCC,GPR124中的变体与通过RECIST或IWC评价的疾病控制状态相关。在实体瘤中,GPR124中的变体与通过RECIST或IWC评价的疾病控制状态相关。

[0601] 在一个实施方式中,下述基因中的变体与靶病变肿瘤收缩相关。对于NSCLC,TNFAIP3中的变体与靶病变肿瘤收缩相关。

[0602] 在一个实施方式中,下述基因中的变体与PFS相关。对于NSCLC,一种或多种APC,ARID1A,CARD11,FANCA和KIT中的变体与PFS相关。对于DLBCL,JAK2中的变体与PFS相关。

[0603] 在一个实施方式中,BRAF中的变体与PFS相关。

[0604] 6.6血液学癌症中与化合物1响应相关的生物标志物。

[0605] 细胞系和培养条件。商购了研究中使用的40种血液学癌症细胞系(表5)。肺癌细胞系A549被用作对照细胞系。A549购自美国国家癌症研究所(NCI)并培养于RPMI+10%胎牛血清(FBS)。

[0606] 表5:血液学癌症细胞系

[0607]

细胞系	来源	目录#	生长培养基
DB	DSMZ	ACC 539	RPMI 1640 + 10% FBS
DOHH-2	DSMZ	ACC 47	RPMI 1640 + 10% FBS
Farage	ATCC	CRL-2630	RPMI 1640 + 10% FBS
Granta-519	DSMZ	ACC342	RPMI 1640 + 10% FBS
HL-60	NCI	502350	RPMI 1640 + 10% FBS

[0608]

细胞系	来源	目录#	生长培养基
HT	DSMZ	ACC 567	RPMI 1640 + 10% FBS
JEKO-1	DSMZ	ACC553	RPMI 1640 + 10% FBS
JVM-13	ATCC	CRL-3003	RPMI 1640 + 10% FBS
JVM-2	DSMZ	ACC 12	RPMI 1640 + 10% FBS
KARPAS-1106P	DSMZ	ACC545	RPMI 1640 + 10% FBS
KARPAS-299	DSMZ	ACC 31	RPMI 1640 + 10% FBS
KARPAS-422	DSMZ	ACC 32	RPMI 1640 + 10% FBS
KASUMI-1	CellTrends, 德国		RPMI 1640 + 10% FBS
KG-1	CellTrends, 德国		RPMI 1640 + 10% FBS
Mino	ATCC	CRL-3000	RPMI 1640 + 10% FBS
MOLM-13	CellTrends, 德国		RPMI 1640 + 10% FBS
NU-DHL-1	DSMZ	ACC 583	RPMI 1640 + 10% FBS
OCI-LY-10	LM Staudt, NCI		IMDM + 20%人血浆 + 55 μ M BME
OCI-LY-19	DSMZ	ACC528	RPMI 1640 + 10% FBS
OCI-LY-3	LM Staudt, NCI		IMDM + 20%人血浆 + 55 μ M BME
OCI-LY-7	LM Staudt, NCI		IMDM + 20%人血浆 + 55 μ M BME
Pfeiffer	ATCC	CRL-2632	RPMI 1640 + 10% FBS
RC-K8	DSMZ	ACC 561	RPMI 1640 + 10% FBS
REC-1	DSMZ	ACC584	RPMI 1640 + 10% FBS
RIVA	UM		RPMI 1640 + 20%人血浆
SC-1	DSMZ	ACC 558	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-1	DSMZ	ACC 356	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-10	DSMZ	ACC 576	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-16	DSMZ	ACC 577	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-4	DSMZ	ACC 495	RPMI 1640 + 10% FBS

[0609]

细胞系	来源	目录#	生长培养基
SU-DHL-5	DSMZ	ACC 571	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-6	DSMZ	ACC 572	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-8	DSMZ	ACC 573	RPMI 1640 + 10% FBS
THP-1	CellTrends, 德国		RPMI 1640 + 10% FBS
Toledo	ATCC	CRL-2631	RPMI 1640 + 10% FBS
U-2932	UM		RPMI 1640 + 20% 人血浆
U-2940	DSMZ	ACC 634	RPMI 1640 + 10% FBS
WSU-DLCL2	DSMZ	ACC575	RPMI 1640 + 10% FBS
WSU-FSCCL	DSMZ	ACC 612	RPMI 1640 + 10% FBS
WSU-NHL	DSMZ	ACC 58	RPMI 1640 + 10% FBS

[0610] ATCC=美国典型培养物保藏中心;BME= β -巯基乙醇;DSMZ=Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen(生物学材料德国资源中心);FBS=胎牛血清;IMDM=Iscove修饰的Dulbecco培养基;NCI=美国国家癌症研究所;UM=密歇根大学。

[0611] 反相蛋白阵列。对37个细胞系制备了细胞团而不进行任何的化合物处理,并如Tibes R等,Mol Cancer Ther 2006;5:2512-2521所述进行了反相蛋白阵列。用262个抗体进行了37个血液学细胞系的RPPA分析。测定了每个样品中每种蛋白的相对水平并标准化用于蛋白上载。然后通过个体批次将蛋白水平转化至log2值和中值中心。

[0612] 基因表达。在RNeasy试剂盒组织裂解(RLT)缓冲液(Qiagen;Valencia,CA)中裂解细胞并使用RNeasy分离总RNA。使用100ng的总RNA用Ambion的MessageAmp Premier RNA扩增试剂盒合成双链cDNA和生物素标记的cRNA。15 μ g的生物素标记的互补RNA(cRNA)被片段化并杂交至每个GeneChip Human Genome U133Plus 2.0阵列。然后使用Affymetrix孵育装置(fluidics stations)洗涤阵列并用GeneChip Scanner 3000扫描。

[0613] 测定化合物1的生长抑制效果。所有细胞系在表5所示培养基中保持并测试。对每个细胞系的接种密度优化以确保384孔板中的分析线性。将增加浓度的化合物1(0.5nM-10 μ M)以10点连续稀释模式一式两份在板中通过声学分配器(EDCATS-100)点样(3倍稀释)至空的384孔板。二甲亚砜(DMSO)浓度保持恒定最终分析浓度0.1%DMSO。对板进行复制用于不同细胞系和测试阶段。化合物板复制后,将所有板密封(Agilent ThermoLoc)并存储于-20℃多达1月。针对对照细胞系(A549)的化合物1重复测试表明结果没有显著波动,而不管板复制顺序或在-20℃下的储存时间,表明化合物1在预点样板中在存储条件下一个是稳定的。当可以进行测试时,从冰箱拿出板,在加入测试细胞前解冻并解封。

[0614] 测试前,使细胞在培养瓶中生长并扩展以提供足够量的起始材料。然后将细胞稀释至期望密度并直接加至化合物点样的384孔板。使细胞在5%CO₂ 37℃中生长72小时。在细胞暴露至化合物开始时(t_0),通过定量由活性细胞中存在的腺苷-5'-三磷酸(ATP)产生的发光水平进行活力分析(Cell Titer-Glo)评价初始细胞数。72小时后,通过Cell Titer-

GI₀和读取发光水平评价化合物处理的细胞活力。

[0615] 在至少3个独立测试中对细胞系分析了化合物1的生长抑制。在每个分析中包含了对照细胞系(A549)。紧密监控对照细胞系对化合物的响应以允许比较分析周期内产生的数据。对所有数据标准化并将其表现为相对于DMSO处理细胞的生长百分比。然后将结果表示为GI₅₀值,其是在72小时的处理过程中在处理的细胞中抑制细胞生长至50%的未处理对照细胞生长所需的化合物浓度。在0时GI₅₀值校正细胞数。此外,计算了对每个细胞系化合物1的IC₅₀值。

[0616] 结果。如图4所示,IRF4基因表达水平(探针集216986_s_at)在40个血液学癌症细胞系中与对化合物1的生长抑制的敏感度负相关,但在血液学细胞系群(panel)中包含的23个DLBL细胞系子集中不是。此外,图5显示IRF4蛋白水平在37个血液学癌症细胞系中与对化合物1的生长抑制的敏感度负相关。最后,图6显示在DLBCL细胞系子集中对化合物1的敏感度与mTORC1和mTORC2的激活相关,如通过生物标志物RPPA(pmTOR S2448,p-p70S6K T389,pGSK3b S9和S21,pAKT S473和T308,pTSC2T1462,pS6S240/S244和S235/S236)所检测的。

[0617] 结论。这些数据表明血液学癌症中低IRF4基因和蛋白水平与对化合物1治疗的敏感度相关。另外,在DLBCL中高TORC1和TORC2生物标志物与对化合物1治疗的敏感度相关。

[0618] 引用了一系列参考文献,其公开内容在此全文引入作为参考。

治疗周期	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
45/30/15 mg	PIK3CA, BRCA2, MYCAMP, PR+/HER-2-									SD (-7%)				
45/30 mg	TSC2, BRCA2, PR+/HER-2- :SD (+17%)													
45/30 mg	PIK3CA, PTEN, BRCA2, ARID1A, PR+/HER-2- PD(-33%)													
45/30 mg	ESR1, AR, Rictor, CCND1, PR-/HER-2- SD (-26%)													
45 mg	MYCAMP, MCL1amp, MYC11amp: PR-/HER-2- NE													
45/30 mg	TP53, ATM, PHILPP2, CCND1amp, PR+/HER-2- PD (+8%)													
45 mg	TP53, Rictoramp, ARID1A, CCND1map, ESR1amp, IKBKEamp, MCL1amp, MDM4amp, PR+/HER-2- NE													
45/30 mg	PIK3CA, PTEN, TP53, CCND1amp, FGFR1amp, PR+/HER-2- PD (+14%)													
45 mg	ATM, PIK3R1, ESR1 NE													
45/30 mg	TP53, PIK3CA, Rictor, FGFR1amp, IGFRI1amp, PIK3CAamp, PR+/HER-2- PR (-58%)													
45/30 mg	ERBB2, ESR1, CDH1, PR+/HER-2- SD (-27%)													
45/30 mg	BRCA1, MYCAMP, PR-/HER-2- SD (-26%)													
45/30 mg	PIK3CA, FGFR, FGFR1, PIP3D, PR+/HER-2-													
45 mg	BRCA2, MYCAMP, CCND1amp, PR+/HER-2-													
45 mg	AKT1, NF1, CCND1amp, PR ND													
45/30 mg	ATK1, KRASPR+/HER-2-													
45/30 mg	PR+/HER-2- SD (-15%)													

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

PR (-35%)

SD (-27%)

SD (-9%)

图1

HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号
ABL1	CDKN2B	GPR124	MTOR	SMARCA4
ABL2	CDKN2C	GUCY1A2	MUTYH	SMARCB1
AKT1	CEBPA	HOXA3	MYC	SMO
AKT2	CHEK1	HRAS	MYCL1	SOX10
AKT3	CHEK2	HSP90AA1	MYCN	SOX2
ALK	CRKL	IDH1	NF1	SRC
APC	CRLF2	IDH2	NF2	STAT3
AR	CTNNB1	IGF1R	NKX2-1	STK11
ARAF	DDR2	IGF2R	NOTCH1	SUFU
ARFRP1	DNMT3A	IKBKE	NPM1	TBX22
ARID1A	DOT1L	IKZF1	NRAS	TE12
ATM	EGFR	INHBA	NTRK1	TGFBR2
ATR	EPHA3	INSR	NTRK2	TNFAIP3
AURKA	EPHA5	IRS2	NTRK3	TNKS
AURKB	EPHA6	JAK1	PAK3	TNKS2
BAP1	EPHA7	JAK2	PAX5	TOP1
BCL2	EPHB1	JAK3	PDGFRA	TP53
BCL2A1	EPHB4	JUN	PDGFRB	TSC1
BCL2L1	EPHB6	KDM6A	PHLPP2	TSC2
BCL2L2	ERBB2	KDR	PIK3CA	USP9X
BCL6	ERBB3	KIT	PIK3CG	VHL
BRAF	ERBB4	KRAS	PIK3R1	WT1
BRCA1	ERCC2	LRP1B	PKHD1	
BRCA2	ERG	LRP6	PLCG1	
CARD11	ESR1	LTK	PRKDC	
CBL	EZH2	MAP2K1	PTCH1	
CCND1	PANCA	MAP2K2	PTCH2	
CCND2	FBXW7	MAP2K4	PTEN	
CCND3	FGFR1	MCL1	PTPN11	
CCNE1	FGFR2	MDM2	PTPRD	
CD79A	FGFR3	MDM4	RAF1	
CD79B	FGFR4	MEN1	RARA	
CDH1	FLT1	MET	RB1	
CDH2	FLT3	MITF	RET	
CDH20	FLT4	MLH1	RICTOR	
CDH5	FOXP4	MLL	RPTOR	
CDK4	GATA1	MPL	RUNX1	
CDK6	GNA11	MRE11A	SMAD2	

图2

HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号
CDK8	GNAQ	MSH2	SMAD3	
CDKN2A	GNAS	MSH6	SMAD4	

选择重排

HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号	HUGO 符号
ALK	EGFR	ETV5	MLL	RET
BCR	ETV1	ETV6	RAF1	TMPRSS2
BRAF	ETV4	EWSR1	RARA	

图2(续)

A 组: 化合物 I/埃罗替尼		EGFR 突变	存活 (周)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9⇨
15mg/100mg	1 008-001	Not done	8		PD							
15mg/100mg	1 006-001	-			PD (+32%)							
15mg/100mg	1 401-001	+			PD (+8%)							
15mg/100mg	1 002-003	-			ND							
15mg/100mg	1 201-005	-	11		SD (-7%)							
15mg/100mg	1 201-006	+			PR (-35%)							
15mg/100mg	1 201-008	+	7.5		SD (-6%)							
15mg/150mg	2a 201-011	+								SD (0%)		
15mg/150/100mg	2a 401-006	-						NE				
15mg/150mg	2a 002-006	+			SD (0%)							
15mg/150mg	2a 201-014	-	21.5					SD (0%)				
30mg/100mg	2b 201-012	+	18.5					SD (0%)				

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

图3A

A 组: 化合物 1/埃罗替尼			EGFR 突变	存活 (周)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9⇌
30mg/100mg	2b	004-017	+									PR (~37%)	
30/15mg/100mg	2b	001-007	+									PR (~35%)	
30mg/100mg	2b	401-007	-								SD (+3%)		
30/15mg/100mg	2b	008-005	-				PD						
30mg/100mg	2b	008-006	-			ND							
30mg/150mg	3a	201-015	-	10			NE						
30/15mg/150mg	3a	001-009	-			SD (~15%)							
30/15mg/100/150/100mg	3a	002-008	-					PR (~30%)					
30/15mg/150mg	3a	201-017	+								SD (~20%)		
30mg/150mg	3a	002-007	-	<1	NE								
30/15mg/150mg	3a	003-006	-									SD (~25%)	
30mg/150mg	3a	201-018	+	3.5		ND							
30mg/150mg	3a	006-016	Not done				ND						

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

图3A(续)

B 组：化合物 I/氮杂胞苷组合			存活 (周)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10 ⇄
15mg/200mg	1	004-001	18					SD (+9%)					
15mg/200mg	1	004-002		NE									
15mg/200mg	1	004-005	8		PD +44%								
15mg/200/100mg	1	004-007						SD (-5%)					
15mg/200mg	1	401-002		ND									
15mg/200mg	1	008-002		ND									
15mg/200mg	1	002-001				PD (+5%)							
15mg/300mg	2a	201-001	7.5			SD (0%)							
15mg/300mg	2a	001-002			ND								
15mg/300mg	2a	201-003	14.5	NE									
15mg/300mg	2a	401-005		NE									

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

图3B

B 组：化合物 1/氮杂胞苷组合			存活 (周)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10 ⇨
15mg/300mg	2a	004-010	10.5		SD (+9%)								
15mg/300mg	2a	201-004	8.3		SD (+3%)								
15mg/300mg	2a	001-005											
15mg/300mg	2a	004-011											
30mg/200/100mg	2b	008-004		ND		PD (+22%)							
30mg/200mg	2b	401-003				PD (+33%)							
30mg/200mg	2b	004-008			ND								
30mg/200mg	2b	201-002	17.3		SD (-19%)								
15mg/200/100mg	2b	006-005			ND								
30mg/200mg	2b	006-004		NE									

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

图3B(续)

C 组: 化合物 1/氮杂胞苷顺序		存活 (周)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C10+
15mg/200mg	1	004-009		ND									
15mg/200mg	1	001-003			SD (0%)								
15mg/200mg	1	001-004			PD (+23%)								
15mg/200mg	1	401-004			PD (+25%)								
15mg/200/100mg	1	007-001											
15mg/200mg	1	002-002					SD (+14%)						SD (-11%) C15+
15mg/300/200mg	2a	201-007						SD (-2%)					
15mg/300mg	2a	002-005		ND									
15mg/300mg	2a	001-006		ND									
15mg/300mg	2a	001-008			SD (+15%)								
15mg/300mg	2a	004-018			PD (+35%)								
15mg/300mg	2a	401-009			PD (-2%)								
30mg/200mg	2b	004-013			PD (+24%)								
30mg/200mg	2b	201-010			SD (0%)								
30mg/200mg	2b	004-015		NE									

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

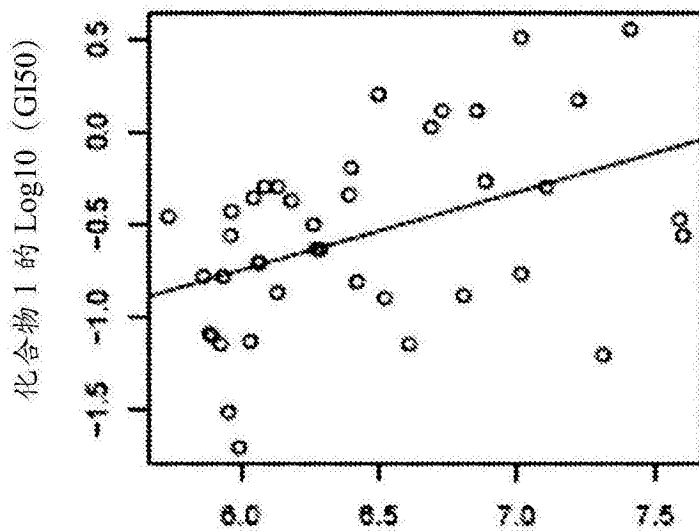
图3C

C 组: 化合物 1/氮杂胞苷顺序			存活 (周)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10 ⇨
30mg/200mg	2b	004-016	1.5	NE									
30mg/200/300mg	2b	401-008											
30mg/200mg	2b	006-009											
30mg/300mg	3a	001-010	6.5	NE									
30mg/300mg	3a	004-019		NE									
30mg/300mg	3a	004-020		NE									
30mg/300mg	3a	201-016		NE									
30/15mg/100mg	3a	006-012		NE									
30mg/300mg	3a	006-013	3.2	NE									
30mg/300mg	3a	001-011											
30/20mg/300/200mg	3a	201-019											
30mg/300mg	3a	006-015		NE									
30mg/300mg	3a	003-012		NE									
30/15mg/300/200mg	3a	003-014											

PR = 部分响应;
SD = 稳定疾病;
PD = 进行性疾病;
NE = 不可评价;
ND = 未完成

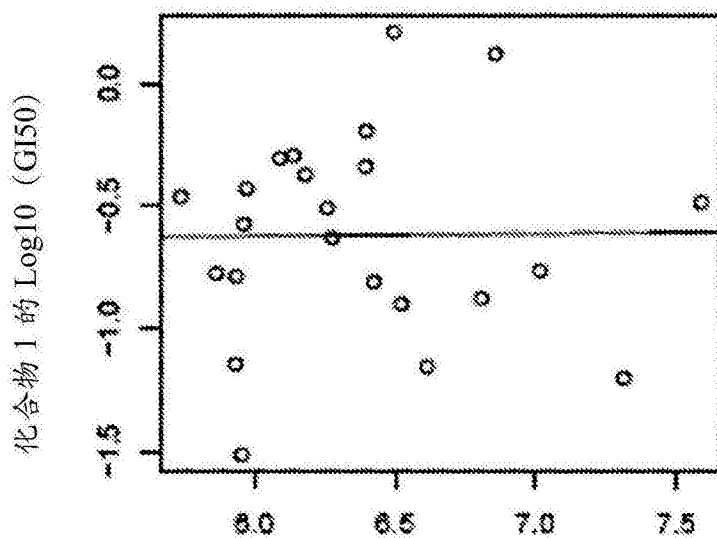
图3C(续)

40 个血液学细胞系

 $p = 0.00527$ 

216986_s_at

23 个 DLBCL 细胞系

 $p = 0.96$ 

216986_s_at

图4

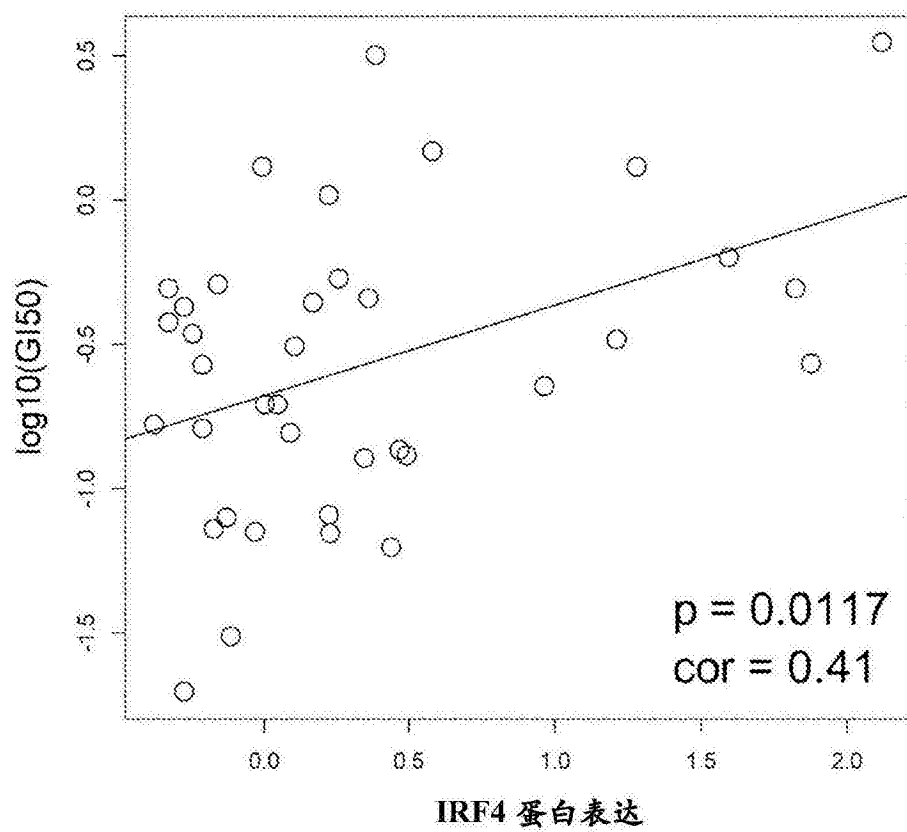


图5

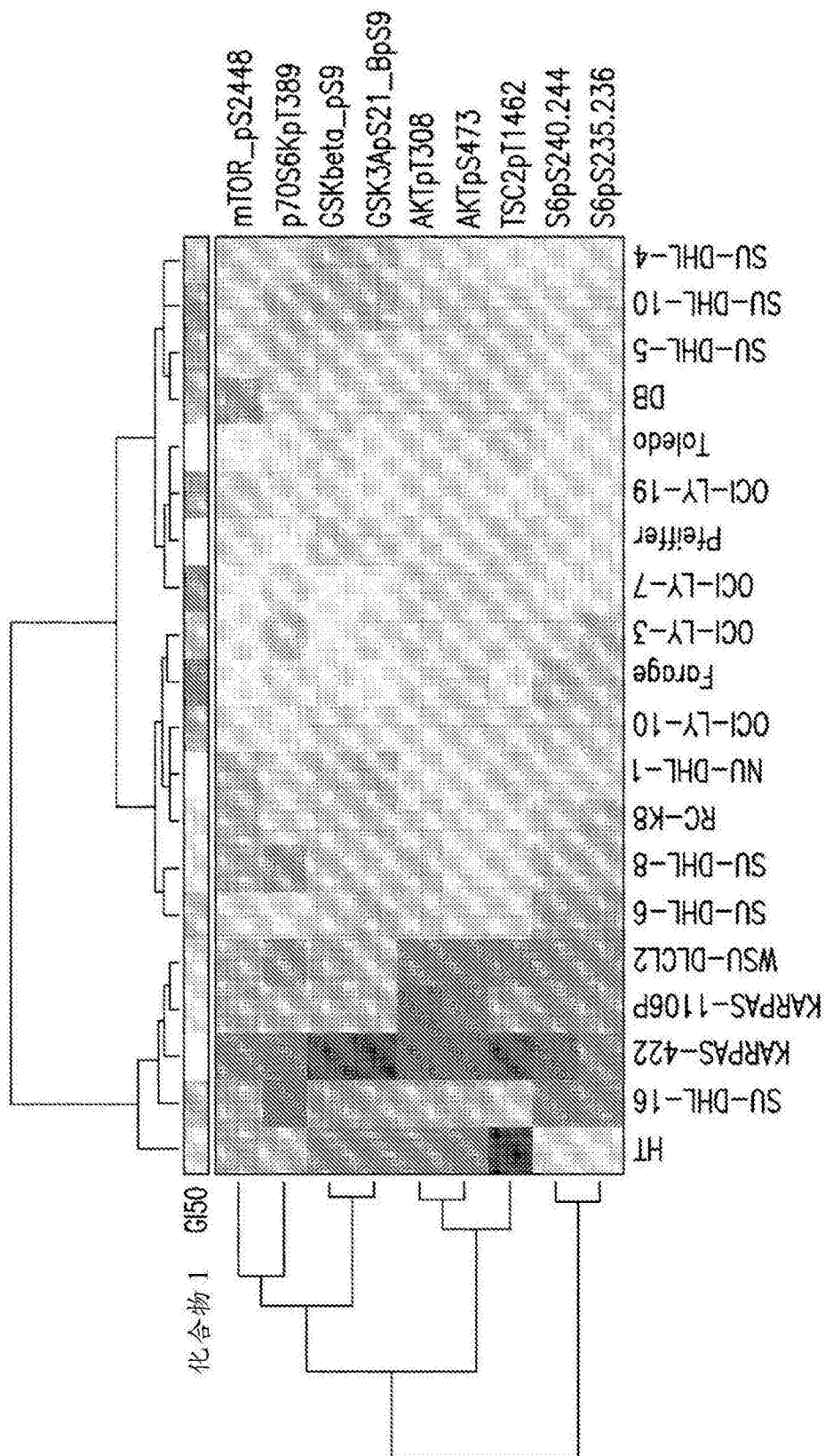


图6