



(10) 授权公告号 CN 114761012 B

(45) 授权公告日 2025.03.21

(21) 申请号 202080080300.9

(22) 申请日 2020.09.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114761012 A

(43) 申请公布日 2022.07.15

(30) 优先权数据
62/905,107 2019.09.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/052185 2020.09.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/061749 EN 2021.04.01

(73) 专利权人 米拉蒂治疗股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 大卫·布里埃

詹姆斯·盖尔·克里斯滕森
彼得·奥尔森

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 刘明海 宁涛

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2018/098352 A2, 2018.05.31

US 2019/0144444 A1, 2019.05.16

审查员 陶冶

权利要求书2页 说明书90页

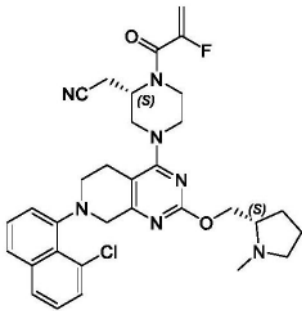
(54) 发明名称

组合疗法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗KRas G12C癌症的组合疗法。具体地,本发明涉及治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的阻断程序性死亡-1受体(PD-1)和程序性死亡配体-1(PD-L1)信号传导的药剂与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂的组合;包含所述组合物的试剂盒和其使用方法。

1.a) 选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗, 替雷利珠单抗、阿特殊单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗的PD-1/PD-L1抑制剂与b) 下式的化合物或其药学上可接受的盐的组合在制备用于治疗有需要的受试者的结直肠癌的药物中的用途:



2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述PD-1/PD-L1抑制剂是PD-1抑制剂。

3. 根据权利要求2所述的用途, 其中所述PD-1抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗和替雷利珠单抗。

4. 根据权利要求3所述的用途, 其中所述PD-1抑制剂是纳武单抗。

5. 根据权利要求3所述的用途, 其中所述PD-1抑制剂是派姆单抗。

6. 根据权利要求3所述的用途, 其中所述PD-1抑制剂是西米普利单抗。

7. 根据权利要求3所述的用途, 其中所述PD-1抑制剂是替雷利珠单抗。

8. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述PD-1/PD-L1抑制剂为PD-L1抑制剂。

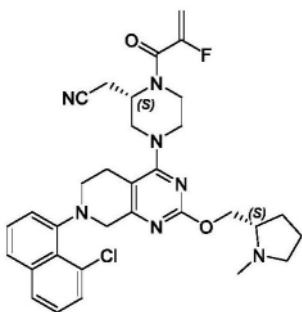
9. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述PD-L1抑制剂选自阿特殊单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

11. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述PD-L1抑制剂是阿维单抗。

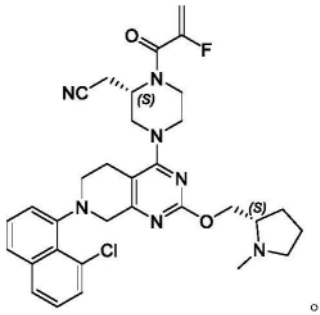
12. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述PD-L1抑制剂是德瓦鲁单抗。

13.a) 选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗, 替雷利珠单抗、阿特殊单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗的PD-1/PD-L1抑制剂与b) 下式的化合物或其药学上可接受的盐的组合在制备用于在有需要的受试者中治疗结直肠癌的药物中的用途:

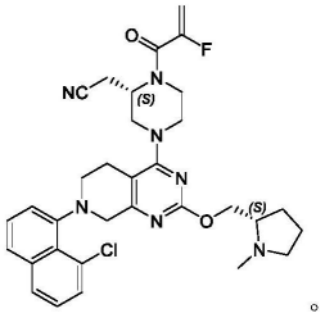


其中所述癌症对PD-1/PD-L1抑制剂的治疗具有抗性。

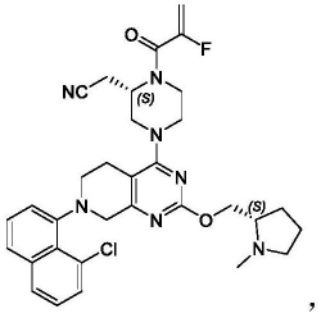
14.a) 选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗, 替雷利珠单抗、阿特殊单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗的PD-1/PD-L1抑制剂与b) 下式的化合物或其药学上可接受的盐的组合在制备用于治疗结直肠癌并确定先前对PD-1/PD-L1抑制剂治疗产生抗性的药物中的用途:



15.a) 选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗,替雷利珠单抗、阿特珠单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗的PD-1/PD-L1抑制剂与b) 下式的化合物或其药学上可接受的盐的组合在制备用于在患有结直肠癌的受试者中抑制对PD-1/PD-L1抑制剂治疗的抗性的药物中的用途:



16. 一种试剂盒,其包含:a) 包含选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗,替雷利珠单抗、阿特珠单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗的PD-1/PD-L1抑制剂的药物组合物和b) 包含下式的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物:



所述试剂盒用于治疗受试者的结直肠癌。

17. 根据权利要求16所述的试剂盒,其进一步包含用于施用所述药物组合物的说明书。

组合疗法

技术领域

[0001] 本发明涉及可以用于治疗癌症的组合疗法。具体而言,本发明涉及破坏程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和程序性死亡配体1(PD-L1)轴信号传导的药剂(“PD-1/PD-L1抑制剂”)和KRas G12C抑制剂的治疗有效组合、包含该组合物的试剂盒及其使用方法。

背景技术

[0002] 柯尔斯顿大鼠肉瘤(Kirsten Rat Sarcoma)2病毒致癌基因同源物(“KRas”)为小GTP酶和Ras致癌基因家族的成员。KRas充当非活性(GDP结合)状态与活性(GTP结合)状态之间的分子开关循环以将从多个酪氨酸激酶接收的上游蜂窝信号转换成调节包括细胞增殖的广泛多种过程的下游效应子(例如参见Alamgeer等人,(2013)《药理学新见(Current Opin Pharmacol.)》13:394-401)。

[0003] 三十多年前观察到活化KRas在恶性疾病中的作用(例如参见Der等人,(1982)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl Acad.Sci.USA)》79(11):3637-3640)。KRas的异常表达占使GTP结合稳定并且引起KRas的构成性活化的所有癌症和致癌KRas突变的高达20%,并且已经在25%-30%肺腺癌中报告下游信号传导(例如参见Samatar和Poulikakos(2014)Nat Rev Drug Disc13(12):928-942doi:10.1038/nrd428)。在KRas一级氨基酸序列的密码子12和13处导致错义突变的单核苷酸取代占肺腺癌中的这些KRas驱动基因突变的约40%,其中G12C颠换为最常见的活化突变(例如参见Dogan等人,(2012)《临床癌症研究(Clin Cancer Res.)》18(22):6169-6177,在2012年9月26日在线发布.doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3265)。致癌KRas突变会产生免疫抑制微环境,其导致对免疫检查点阻断(ICB)治疗(包括抗PD-1和抗PD-L1抑制剂)产生耐药性。已证明激活的KRas可抑制干扰素调节因子2(IRF2)的表达,而后者直接抑制CXCL3的表达。这种KRas介导的IRF2抑制导致CXCL3的表达增加,CXCL3与髓源抑制细胞(MDSC)上的CXCR2结合,促进这些细胞迁移到肿瘤微环境。已经确定KRAS在调节晚期结直肠癌的免疫微环境和原发性ICB耐药中的作用。在结直肠癌中,表达KRAS的肿瘤的抗PD-1抗性可以通过强制IRF2表达或通过抑制CXCR2来克服。(例如参见Liao et al.,(2019)Cancer Cell 35:559-572)。

[0004] 此外,已显示致癌KRas信号通过抑制富含AU的元素结合蛋白三四脯氨酸(tristetraprolin)(TTP)稳定PD-L1 mRNA来促进肿瘤对ICB治疗的免疫抗性,TTP通过PD-L1mRNA的3'UTR中的富含AU的元素负调节PD-L1表达(例如参见Coelho et al.,(2017)Immunity 47(6):1083-1099)。

[0005] 致癌KRas也已被证明通过抑制MHC I表达来削弱抗原呈递,从而允许肿瘤细胞逃避细胞毒性T淋巴细胞(例如参见El-Jawhari et al.,(2014)Molecular Immunology 58(2):160-168),并且KRas激活突变上调NSCLC中的IL-8表达,IL-8在KRas相关NSCLC中的细胞生长和迁移中起作用(例如参见Sunaga et al.,(2012)Int.J.Cancer 130(8):1733-1744)。

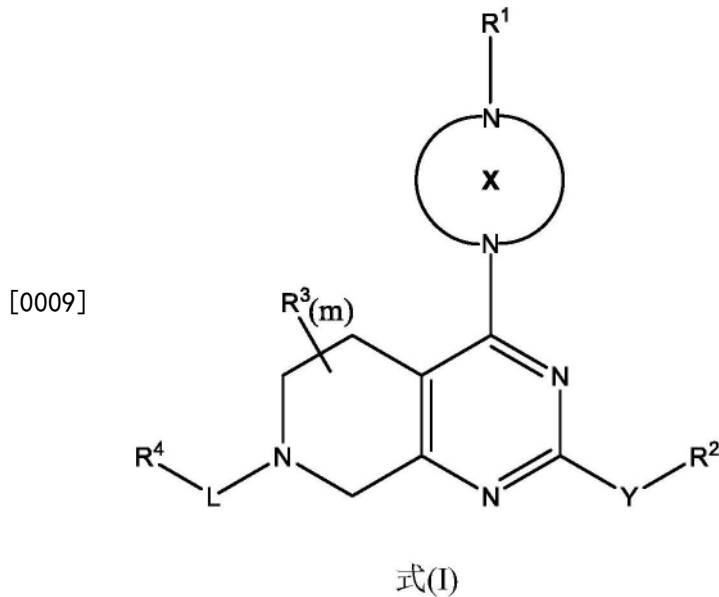
[0006] 因此,激活的KRas G12C表达调节免疫系统的许多方面,并负责KRas G12C相关肿

瘤中的免疫抑制肿瘤微环境。因此,直接抑制KRas G12C介导的细胞活性应该会逆转这种报告的免疫抑制性肿瘤微环境,从而提高免疫检查点阻断疗法(包括PD-1/PD-L1通路)的临床活性。

[0007] 由于上述所有原因,需要开发使用KRas G12C抑制剂和ICB疗法(包括抗PD-1和抗PD-L1抑制剂)的组合疗法,以治疗对ICB疗法有抗性的KRas G12C相关癌症。

发明内容

[0008] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的破坏程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和程序性死亡配体1(PD-L1)轴信号传导的药剂(“PD-1/PD-L1抑制剂”)与式(I)的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐的组合:



[0010] 其中:

[0011] X为4-12元饱和或部分饱和的单环、桥环或螺环,其中所述饱和或部分饱和的单环任选地被一个或多个R⁸取代;

[0012] Y为键、O、S或NR⁵;

[0013] R¹为-C(O)C(R^A)≡C(R^B)_p或-SO₂C(R^A)≡C(R^B)_p;

[0014] R²为氢、烷基、羟烷基、二羟烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-Z-NR⁵R¹⁰、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基或杂芳香基烷基,其中所述Z、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基和杂芳香基烷基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁹取代;

[0015] Z为C1-C4亚烷基;

[0016] 每个R³独立地为C1-C3烷基、氧代基或卤烷基;

[0017] L为键、-C(O)-或C1-C3亚烷基;

[0018] R⁴为氢、环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基和杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁶或R⁷取代;

[0019] 每个R⁵独立地为氢或C1-C3烷基;

[0020] R⁶为环烷基、杂环基、杂环基烷基、芳香基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、

芳香基或杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个 R^7 取代；

[0021] 每个 R^7 独立地为卤素、羟基、C1-C6烷基、环烷基、烷氧基、卤烷基、氨基、氰基、杂烷基、羟烷基或Q-卤烷基，其中Q为O或S；

[0022] R^8 为氧代基、C1-C3烷基、C2-C4炔基、杂烷基、氰基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ ，其中所述C1-C3烷基可以任选地被氰基、卤素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 或杂芳香基取代

[0023] 每个 R^9 独立地为氢、氧代基、酰基、羟基、羟烷基、氰基、卤素、C1-C6烷基、芳烷基、卤烷基、杂烷基、环烷基、杂环基烷基、烷氧基、二烷基氨基、二烷基酰氨基烷基或二烷基氨基烷基，其中所述C1-C6烷基可以任选地被环烷基取代；

[0024] 每个 R^{10} 独立地为氢、酰基、C1-C3烷基、杂烷基或羟烷基；

[0025] R^{11} 为卤烷基；


[0026] R^A 不存在、为氢、氘、氰基、卤素、C1-C3烷基、卤烷基、杂烷基、 $-C(O)N(R^5)_2$ 或羟烷基；

[0027] 每个 R^B 独立地为氢、氘、氰基、C1-C3烷基、羟烷基、杂烷基、C1-C3烷氧基、卤素、卤烷基、 $-ZNR^5R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NHC(O)C1-C3$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)C1-C3$ 烷基、杂芳香基、杂芳香基烷基、二烷基氨基烷基或杂环基烷基，其中所述杂环基部分被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基和C1-C3烷基的取代基取代，其中所述杂芳香基或所述杂芳香基烷基的所述杂芳香基部分任选地被一个或多个 R^7 取代；

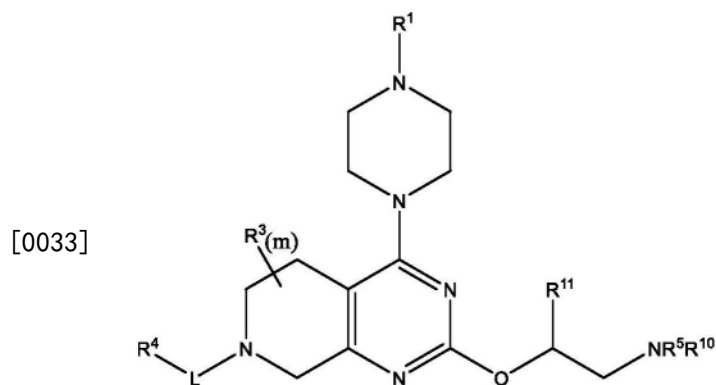
[0028] m为零或在1与2之间的整数；

[0029] p为一或二；并且其中，

[0030] 当  为三键时，则 R^A 不存在， R^B 存在并且p等于一，

[0031] 或当  为双键时，则 R^A 存在， R^B 存在并且p等于二，或 R^A 、 R^B 和其所连接的碳原子形成任选地被一个或多个 R^7 取代的5-8元部分饱和的环烷基。

[0032] 还包括用于本文所提供的方法中的是具有式I-A的式I的KRas G12C抑制剂化合物：

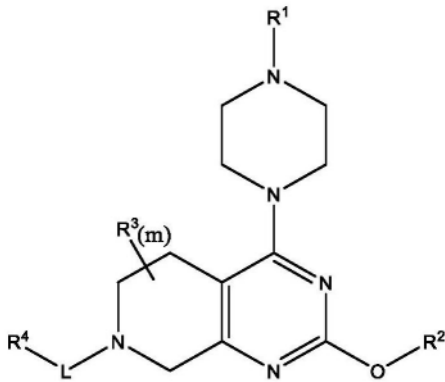


式 I-A

[0034] 或其药学上可接受的盐，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、L和m如针对式I所定义，并且哌嗪基环任选地被 R^8 取代，其中 R^8 如针对式I所定义。

[0035] 还包括用于本文所提供的方法中的是具有式I-B的式I的KRas G12C抑制剂化合物：

[0036]



式 I-B

[0037] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、L和 m 如针对式I所定义, R^2 为任选地被一个或多个 R^9 取代的杂环烷基,其中 R^9 如针对式I所定义,并且哌嗪基环任选地被 R^8 取代,其中 R^8 如针对式I所定义。

[0038] 在本发明的另一个方面,提供用于所述方法中的药物组合,所述药物组合包含治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式I、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的组合以及药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂结合和/或抑制PD-1受体的活性。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂结合和/或抑制PD-L1配体的信号传导。

[0039] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。在一个实施方案中,癌症为KRas G12C相关癌症。在一个实施方案中,KRas G12C相关癌症为肺癌。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂结合和/或抑制PD-1受体的活性。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂结合和/或抑制PD-L1配体的信号传导。

[0040] 还提供了治疗有需要的受试者的KRas G12C相关癌症的方法,其中KRas G12C相关癌症对PD-1/PD-L1抑制剂的治疗有抗性,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0041] 还提供了治疗被鉴定或诊断为患有KRas G12C相关癌症并确定先前对PD-1/PD-L1抑制剂治疗产生抗性的受试者的方法,包括向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0042] 还提供了在患有KRas G12C相关癌症的受试者中抑制对PD-1/PD-L1抑制剂治疗的抗性的方法,包括向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0043] 本文还提供了治疗被鉴定或诊断为患有KRAS G12C相关癌症的受试者的方法,包括(a)检测受试者中的KRas G12C相关癌症对以前施用给患者的PD-1/PD-L1抑制剂治疗的抗性;和(b)在(a)之后,向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0044] 本文还提供了治疗被鉴定或诊断为患有KRas G12C相关癌症并确定先前对KRAS G12C抑制剂治疗产生抗性的受试者的方法,包括向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0045] 本文还提供了治疗被鉴定或诊断为患有KRas G12C相关癌症的受试者的方法,包括(a)作为单一疗法施用KRAS G12C抑制剂直至疾病进展,和(b)在(a)之后,向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0046] 在本发明的一些方面,KRas G12C抑制剂化合物和PD-1/PD-L1抑制剂是所提供的组合和方法中的唯一活性剂。

[0047] 适用于所提供的组合和方法的结合和/或抑制PD-1受体活性的PD-1/PD-L1抑制剂的例子包括纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、西米普利单抗(Libtayo®)和替雷利珠单抗及其生物类似药。适用于所提供的组合和方法的结合和/或抑制PD-L1配体活性的PD-1/PD-L1抑制剂的例子包括阿特殊单抗(Tecentriq®)、阿维单抗(Bavencio®)和德瓦鲁单抗(Imfinzi®)及其生物类似药。

[0048] 本文还提供治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含(a)确定癌症与KRas G12C突变相关(例如KRas G12C相关癌症)(例如使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的分析或试剂盒来确定);和(b)向患者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式I、式I-A、式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合,其中与单独的PD-1/PD-L1抑制剂或KRas G12C抑制剂相比,所述组合引起持久的完全响应。

[0049] 在该方法的一个实施方案中,同时施用PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物和KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物。在该方法的一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物每周施用一次,持续三周,并每天施用KRas G12C抑制剂,或其药学上可接受的盐或药物组合物,持续约28天。

[0050] 本文还提供的试剂盒,其包含PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。还提供用于治疗KRas G12C癌症的试剂盒,其包含PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0051] 在一个相关方面,本发明提供试剂盒,其含有一定剂量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,所述剂量为有效地抑制受试者中的癌细胞增殖的量。在一些情况下,试剂盒包括用于施用PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的说明书。说明书可以为用户提供使用PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合的一套说明。

[0052] 在本文所描述的任何方法的一些实施方案中,在用本发明的组合物或方法治疗之前,用化学疗法、靶向抗癌剂、辐射疗法和手术中的一者或多者治疗患者,并且任选地,先前

治疗不成功;和/或已经向患者施用手术,并且任选地,手术不成功;和/或已经用铂基化疗剂治疗患者,并且任选地,先前已经确定患者对用铂基化疗剂进行的治疗无反应;和/或已经用激酶抑制剂治疗患者,并且任选地,用激酶抑制剂进行的先前治疗不成功;和/或用一种或多种其它治疗剂治疗患者。

具体实施方式

[0053] 本发明涉及用于治疗KRas G12C癌症的组合疗法。具体地说,本发明涉及治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或其药物组合物的组合;包含所述组合物的试剂盒和其使用方法。

[0054] 在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合,与作为单一药剂施用的式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物相比,在患有KRas G12C相关癌症的动物中诱导持久的完全响应。

[0055] 定义

[0056] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语皆具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。本文所提及的所有专利、专利申请和公开都通过引用的方式并入。

[0057] 如本文所使用的“KRas G12C”是指在氨基酸位置12处含有半胱氨酸取代甘氨酸的氨基酸取代的哺乳动物KRas蛋白的突变形式。针对人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配是基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116识别的氨基酸序列:变异p.Gly12Cys。

[0058] 如本文所使用的“KRas G12C抑制剂”是指如本文所描述由式(I)、式I-A和式I-B表示的本发明化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12C的酶活性的全部或一部分。本发明的KRas G12C抑制剂通过用位置12处的半胱氨酸残基的硫氢基侧链形成共价加合物来与KRas G12C相互作用并且与其不可逆地结合,引起对KRas G12C的酶活性的抑制。在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在W02019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。

[0059] 如本文所使用的“KRas G12C相关疾病或病症”是指与KRas G12C突变相关或由其介导或具有其的疾病或病症。KRas G12C相关疾病或病症的非限制性实例为KRas G12C相关癌症。

[0060] 如本文所用,程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)是55kDa I型跨膜蛋白,其是Ig基因超家族的一部分,该家族在与其两种配体PD-L1或PD-L2相互作用时传递负细胞信号,以抑制免疫反应。

[0061] 如本文所用,“PD-1/PD-L1抑制剂”是指能够负向调节或抑制全部或部分的PD-1/PD-L1轴信号传导活性的药剂,并且包括阻断PD-1或PD-L1的药剂。例子包括PD-1和PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-1抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、适体、融合蛋白和寡肽。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。

[0062] 如本文所用,术语“PD-1结合拮抗剂”是指PD-1抑制剂,即减少、阻断、抑制、消除或

干扰由PD-1与一种或多种其结合配偶体例如PD-L1和/或PD-L2相互作用产生的信号转导的分子。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是抑制PD-1与其结合配偶体结合的分子。在一个具体方面,PD-1抑制剂抑制PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。例如,PD-1抑制剂包括抗PD-1抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽和其他减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-1与PD-L1和/或PD-L2相互作用产生的信号转导的分子。在一个实施方案中,PD-1抑制剂减少由或通过在T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白介导的负共刺激信号,所述细胞表面蛋白介导通过PD-1的信号传导,从而使功能失调的T细胞的非功能失调更少。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-1抗体。在一个实施方案中,PD-1抗体是派姆单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,PD-1抗体是西米普利单抗,或其生物类似物。在一个实施方案中,PD-1抗体是替雷利珠单抗或其生物类似物。

[0063] 如本文所用,术语“PD-L1结合拮抗剂”是指PD-L1抑制剂,即减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L1与一种或多种其结合配偶体例如PD-1和/或B7-1相互作用产生的信号转导的分子。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是抑制PD-L1与其结合配偶体结合的分子。在一个具体方面,PD-L1抑制剂抑制PD-L1与PD-1和/或B7-1的结合。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂包括抗PD-L1抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽和减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L1与其结合配偶体的一个或多个例如PD-1和/或B7-1相互作用引起的信号转导的其他分子。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂减少由或通过在T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白介导的负共刺激信号,所述细胞表面蛋白介导通过PD-L1的信号传导,从而使功能失调的T细胞的非功能失调更少。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个具体方面,抗PD-L1抗体是阿维单抗或其生物类似物。在另一个具体方面,抗PD-L1抗体是阿特殊单抗或其生物类似物。在另一个具体方面,抗PD-L1抗体是德瓦鲁单抗或其生物类似物。在另一个具体方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559 (MDX-1105) 或其生物类似物。

[0064] “生物类似物”是指与参考抗体(例如,纳武单抗或派姆单抗)相比具有相同一级氨基酸序列并且任选地与参考抗体(例如,不同的糖型)相比在翻译后修饰(例如,糖基化和/或磷酸化)方面可具有可检测的差的抗体或抗原结合片段。

[0065] 如本文所用,“完全响应”是指患有KRas G12C相关癌症的受试者,该癌症已经用本发明的PD-1/PD-L1抑制剂和KRas G12C抑制剂的组合治疗,其中在某些治疗阶段治疗的肿瘤不再可通过触诊、校准或通过用于检测此类最终复发的肿瘤的标准护理方法检测到。完整响应的持续时间通常以天测量。

[0066] 如本文所用,“持久的完全响应”是指患有KRas G12C相关癌症的受试者,该癌症已经用本发明的PD-1/PD-L1抑制剂和KRas G12C抑制剂的组合治疗,其中治疗的肿瘤不再通过触诊、校准或用于检测此类肿瘤的标准护理方法检测到,并且由于受试者体内诱导的抗肿瘤免疫记忆,所述肿瘤不能复发,在治疗后和/或在患者衍生的动物模型(PDX)中仍然无法检测到,难以使用初始肿瘤类型的相同肿瘤细胞进行重新攻击。持久的完全响应的持续时间通常以周、月或年测量。

[0067] 如本文所使用的可互换地使用的术语“受试者”、“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,例如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施方案中,患者为人类。在一些实施方案中,受试者已经经历且/或展现待治疗和/或预防的疾病或病症的至少一种症状。在一些实施方案中,已经识别或诊断受试者患有

具有KRas G12C突变的癌症(例如使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的分析或试剂盒来确定)。在一些实施方案中,受试者患有对KRas G12C突变呈阳性的肿瘤(例如使用经过监管机构批准的分析或试剂盒来确定)。受试者可以为患有有一个或多个对KRas G12C突变呈阳性(例如使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的分析或试剂盒识别呈阳性)的肿瘤的受试者。受试者可以为其肿瘤具有KRas G12C突变(例如其中使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的试剂盒或测定识别肿瘤如此)的受试者。在一些实施方案中,受试者疑似患有KRas G12C基因相关癌症。在一些实施方案中,受试者具有指示以下的临床记录:受试者患有具有KRas G12C突变的肿瘤(并且任选地,临床记录指示受试者应当用本文所提供的组合物中的任一种加以治疗)。

[0068] 如本文所使用的术语“小儿患者”是指在诊断或治疗时未满16岁的患者。术语“小儿”可以进一步分为各种亚群,包括:新生儿(从出生到生命的第一个月);婴儿(1个月到两岁);儿童(两岁到12岁);和青少年(12岁到21岁(一直到但不包括二十二岁生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE.《尼尔逊儿科学(Nelson Textbook of Pediatrics)》,第15版Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996年;Rudolph AM等人《鲁道夫儿科学(Rudolph's Pediatrics)》,第21版纽约:麦格劳-希尔(New York:McGraw-Hill),2002年;和Avery MD, First LR.《儿科医学(Pediatric Medicine)》,第2版Baltimore:Williams&Wilkins;1994年。在本文所描述的方法或用途中的任一种的一些实施例中,使用用于使用来自患者(例如疑似患有KRas G12C相关癌症的患者、患有KRas G12C相关癌症的一种或多种症状的患者和/或具有增加的罹患KRas G12C相关癌症的风险的患者)的样品(例如生物样品或活检样品例如石蜡包埋的活检样品)判定患者是否具有KRas G12C突变的分析,所述分析可以包括例如下二代测序、免疫组织化学、荧光显微术、分裂FISH分析、DNA印迹法、蛋白质印迹法、FACS分析、RNA印迹法和PCR基扩增(例如RT-PCR、定量实时RT-PCR、等位基因特异性基因分型或ddPCR)。如在所属领域中众所周知,通常例如用至少一种标记的核酸探针或至少一种标记的抗体或其抗原结合片段执行分析。

[0069] 术语“监管机构”为批准国家的药物试剂的医学使用的国家机构。举例来说,监管机构的非限制性实例为美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug Administration, FDA)。

[0070] 术语“氨基”是指-NH₂;

[0071] 术语“酰基”是指-C(O)CH₃。

[0072] 如本文所采用的术语“烷基”是指任选地被一个、两个或三个取代基取代的具有1到12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-3个碳原子的直链和支链脂肪族基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基以及己基。

[0073] 术语“卤烷基”是指其中一个或多个氢已经被卤素置换的烷基链。卤烷基的实例为三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。

[0074] 术语“卤烷氧基”是指-O-卤烷基。

[0075] “亚烷基”为位于其它两个化学基团之间并且用以连接所述其它两个化学基团的如上文所定义的烷基。示例性亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

[0076] 术语“烷氧基”是指-OC₁-C₆烷基。

来说,治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起受试者的疾病稳定持续时间延长。组合中的每种化合物的量可以与当作为单一疗法单独施用时的每种化合物的治疗有效量相同或不同,只要组合具协同作用即可。所述量可以以单一剂量形式施用或可以根据方案施用,由此其为有效的。

[0094] 如本文所使用的治疗意思指其中病况、病症或疾病的症状或病理得到改善或另外得到有益地更改的任何方式。治疗还涵盖本文组合物的任何药学使用。

[0095] 如本文所使用的通过施用特定药物组合来改善特定病症的症状是指可归因于组合的施用或与组合的施用相关的任何减轻,无论是永久的还是暂时的、持续的还是短暂的减轻。

[0096] 如本文所使用的术语“约”当用于修饰数值上定义的参数(例如KRAS抑制剂或PD-1/PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐的剂量、或用本文所描述的组合法进行的治疗的时长)时意味着所述参数的变化程度可能会比所述参数的陈述数值低或高多达10%。举例来说,约5mg/kg的剂量可以在4.5mg/kg与5.5mg/kg之间变化。“约”在参数清单开头使用时打算修饰每个参数。举例来说,约0.5mg、0.75mg或1.0mg意思指约0.5mg、约0.75mg或约1.0mg。同样地,约5%或更多、10%或更多、15%或更多、20%或更多和25%或更多意思指约5%或更多、约10%或更多、约15%或更多、约20%或更多和约25%或更多。

[0097] 抑制剂化合物在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0098] 1. PD-1/PD-L1抑制剂

[0099] 程序性死亡蛋白1(PD-1)是一种免疫抑制受体,其主要在活化的T细胞和B细胞上表达。PD-1是一种55kDa I型跨膜蛋白,其是Ig基因超家族的一部分(Agata et al. (1996) *Int Immunol* 8:765-72)。PD-1包含膜近侧免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和膜远侧基于酪氨酸的开关基序(ITSM)。已鉴定出两种与PD-1结合的配体,即PD-L1和PD-L2,它们已显示在与PD-1结合后下调T细胞活化(Freeman et al. (2000) *J Exp Med* 192:1027-34)。PD-L1是PD-1的配体,在多种人类癌症中丰富(Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8:787-9)。PD-1和PD-L1之间的相互作用导致肿瘤浸润淋巴细胞减少、T细胞受体介导的增殖减少以及癌细胞的免疫逃避(Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7)。

[0100] 免疫抑制可以通过抑制PD-1与PD-L1的局部相互作用来逆转,并且当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时,效果是累加的。例如,已显示PD-1/PD-L1相互作用的破坏会增加T细胞增殖和细胞因子的产生并阻止细胞周期的进程。

[0101] 鉴于PD-L1在许多癌症中上调并有助于逃避宿主免疫系统,阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用已引起制药行业的关注,从而导致了用于多种癌症的新的突破类型的免疫检查点疗法。PD-1/PD-L1通路是开发用于癌症治疗的抗体疗法的经过充分验证的靶点,并且几种抗PD-1和抗PD-L1抗体已经针对多种癌症进行了人体临床试验,包括NSCLC、肾细胞癌、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌和其他癌症。示例性抗PD-1抗体包括纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、西米普利单抗(Libtayo®)和替雷利珠单抗及其生物类似药。示例性抗PD-L1抗体包括阿特珠单抗(Tecentriq®)、阿维单抗(Bavencio®)和德瓦

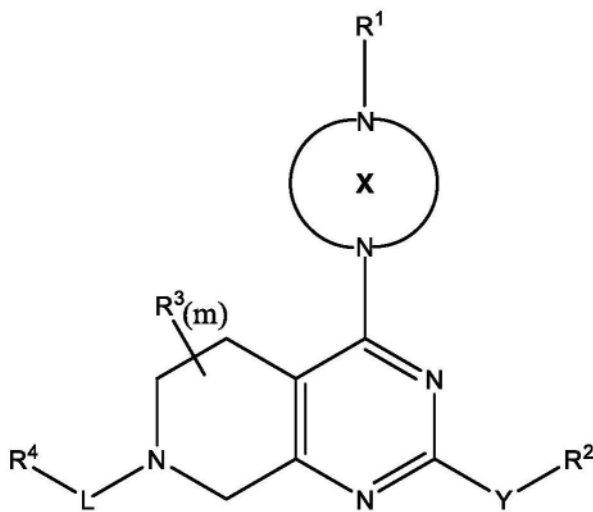
鲁单抗(Imfinzi®)及其生物类似药。

[0102] 用于制造破坏PD-1/PD-L1信号传导轴的药剂(包括本文所述的抗体)的方法是本领域技术人员熟知的,并且破坏PD-1/PD-L1信号传导轴的药剂可以从广泛各种商业供应商以适用于研究或批准的人类临床使用的形式获得。此外,在以下美国专利申请公开中公开了用于在本文公开的组合物和方法中使用的破坏PD-1/PD-L1信号传导的合适的药剂和制备此类药剂的方法,以及可用于监测治疗的诊断和功效标志物:20180327848;20180237524;20180148790;20180111996;20160305947;20160304969;20160304606;20150232555;20150079109;20140348743;20140294852;20140271684;20140234296;20130133091;20110123550;和20090217401。

[0103] 2.KRas G12C抑制剂

[0104] 在一个实施方案中,所述方法中所使用的KRas G12C抑制剂为式(I)、式I-A或式I-B的化合物:

[0105]



式(I)

[0106] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0107] X为4-12元饱和或部分饱和的单环、桥环或螺环,其中所述饱和或部分饱和的单环任选地被一个或多个R⁸取代;

[0108] Y为键、O、S或NR⁵;

[0109] R¹为-C(O)C(R^A)≡C(R^B)_p或-SO₂C(R^A)≡C(R^B)_p;

[0110] R²为氢、烷基、羟烷基、二羟烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-Z-NR⁵R¹⁰、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基或杂芳香基烷基,其中所述Z、杂环基、杂环基烷基、芳香基、杂芳香基和杂芳香基烷基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁹取代;

[0111] Z为C1-C4亚烷基;

[0112] 每个R³独立地为C1-C3烷基、氧代基或卤烷基;

[0113] L为键、-C(O)-或C1-C3亚烷基;

[0114] R⁴为氢、环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基或杂芳香基,其中所述环烷基、杂环基、芳香基、芳烷基和杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个R⁶或R⁷取代;

[0115] 每个 R^5 独立地为氢或C1-C3烷基；

[0116] R^6 为环烷基、杂环基、杂环基烷基、芳香基或杂芳香基，其中所述环烷基、杂环基、芳香基或杂芳香基中的每一个可以任选地被一个或多个 R^7 取代；

[0117] 每个 R^7 独立地为卤素、羟基、C1-C6烷基、环烷基、烷氧基、卤烷基、氨基、氰基、杂烷基、羟烷基或Q-卤烷基，其中Q为O或S；

[0118] R^8 为氧代基、C1-C3烷基、C2-C4炔基、杂烷基、氰基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ ，其中所述C1-C3烷基可以任选地被氰基、卤素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 或杂芳香基取代；

[0119] 每个 R^9 独立地为氢、氧代基、酰基、羟基、羟烷基、氰基、卤素、C1-C6烷基、芳烷基、卤烷基、杂烷基、环烷基、杂环基烷基、烷氧基、二烷基氨基、二烷基酰氨基烷基或二烷基氨基烷基，其中所述C1-C6烷基可以任选地被环烷基取代；

[0120] 每个 R^{10} 独立地为氢、酰基、C1-C3烷基、杂烷基或羟烷基；

[0121] R^{11} 为卤烷基；


[0122] R^A 不存在、为氢、氘、氰基、卤素、C1-C3烷基、卤烷基、杂烷基、 $-C(O)N(R^5)_2$ 或羟烷基；

[0123] 每个 R^B 独立地为氢、氘、氰基、C1-C3烷基、羟烷基、杂烷基、C1-C3烷氧基、卤素、卤烷基、 $-ZNR^5R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NHC(O)C1-C3$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)C1-C3$ 烷基、杂芳香基、杂芳香基烷基、二烷基氨基烷基或杂环基烷基，其中所述杂环基部分被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基和C1-C3烷基的取代基取代，其中所述杂芳香基或所述杂芳香基烷基的所述杂芳香基部分任选地被一个或多个 R^7 取代；

[0124] m为零或在1与2之间的整数；

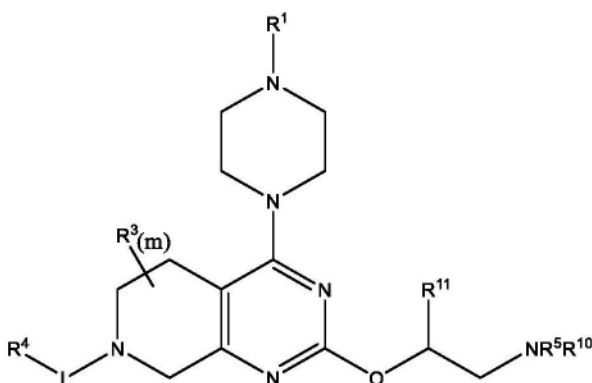
[0125] p为一或二；并且其中，

[0126] 当  为三键时，则 R^A 不存在， R^B 存在并且p等于一；

[0127] 或当  为双键时，则 R^A 存在， R^B 存在并且p等于二，或 R^A 、 R^B 和其所连接的碳原子形成任选地被一个或多个 R^7 取代的5-8元部分饱和的环烷基。

[0128] 在一个实施方案中，本文方法中所使用的KRas G12C抑制剂包括具有式I-A的化合物：

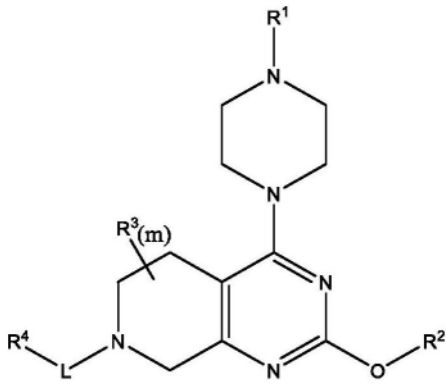
[0129]



[0130] 或其药学上可接受的盐，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、L和m如针对式I所定义， R^{11} 为氢、甲基或羟烷基，并且哌啶基环任选地被 R^8 取代，其中 R^8 如针对式I所定义。

[0131] 在一个实施方案中，本文方法中所使用的KRas G12C抑制剂包括具有式I-B的化合物：

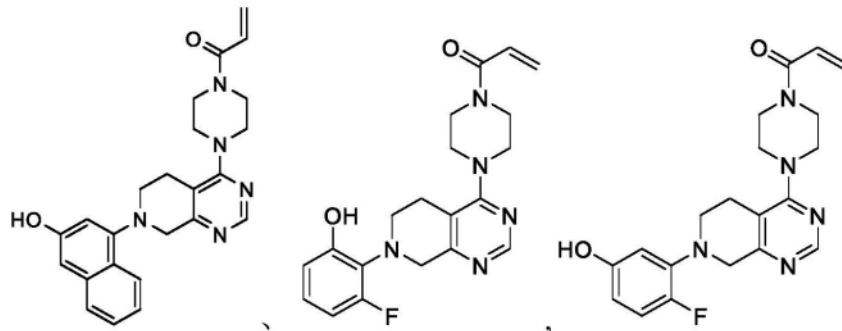
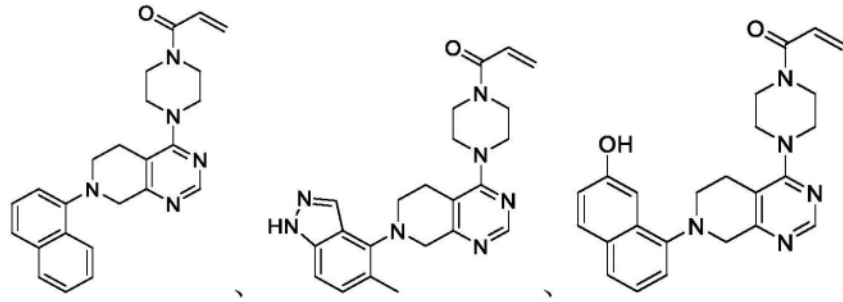
[0132]



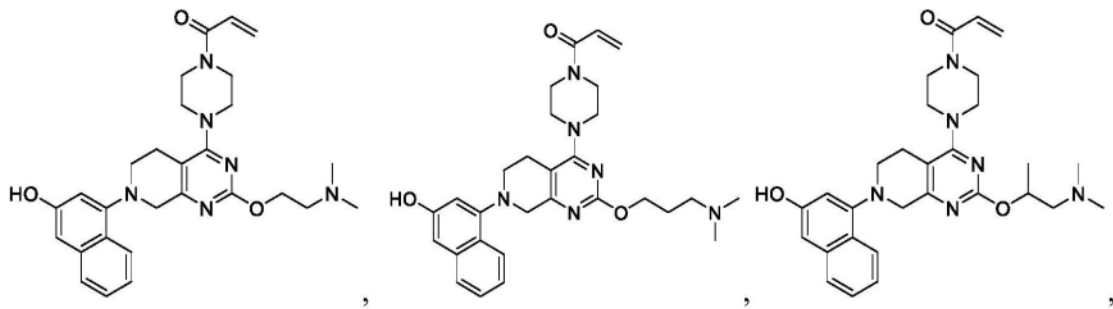
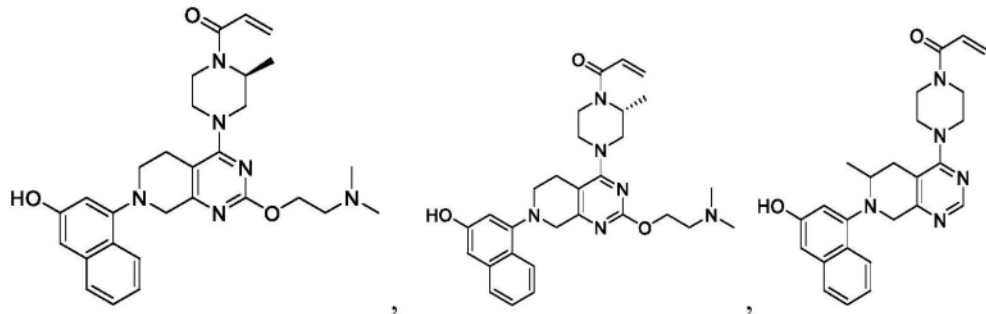
式 I-B

[0133] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R³、R⁴、R⁹、R¹¹、L和m如针对式I所定义。

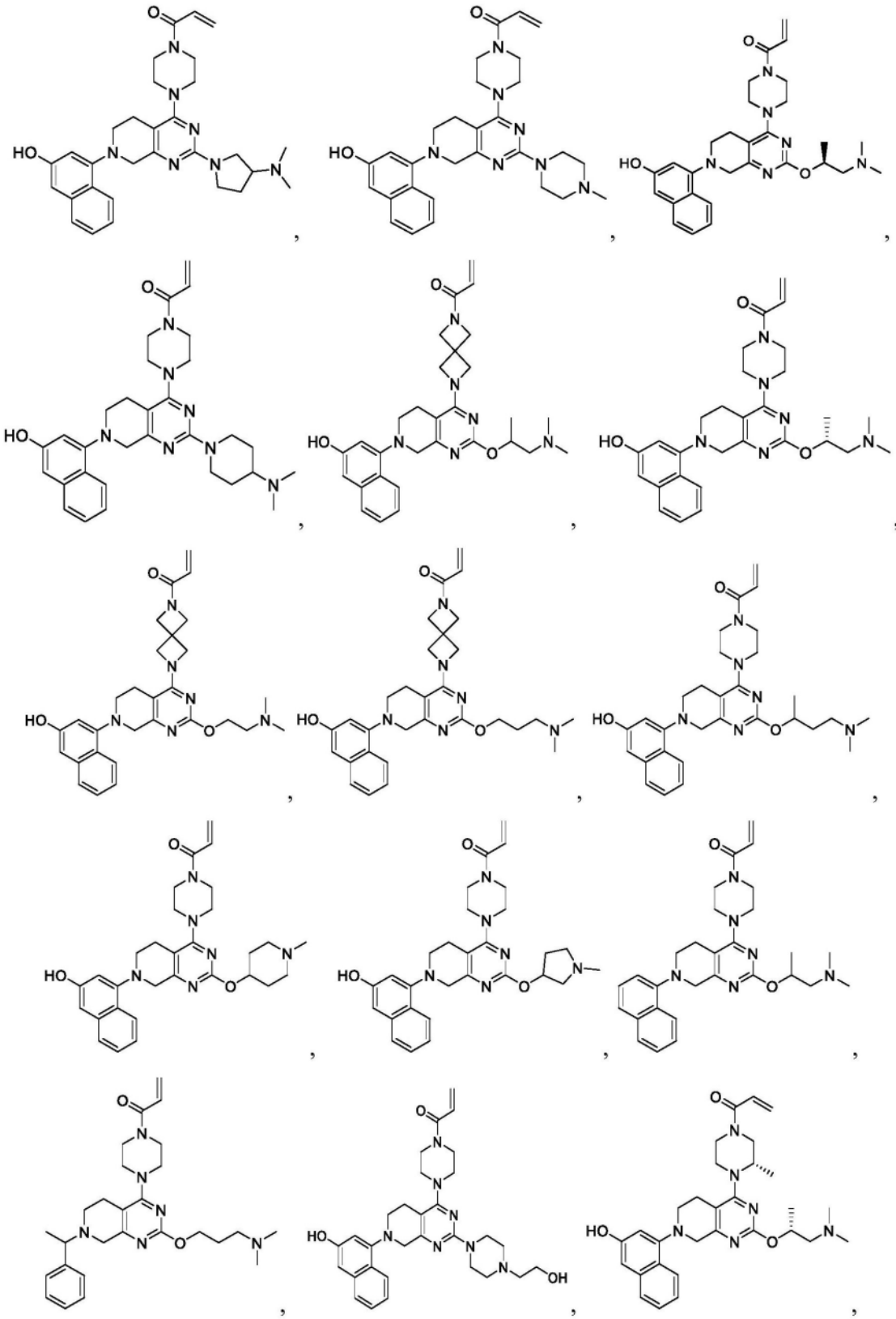
[0134] 可用于本文所公开的方法中的式(I)、式I-A和式I-B的KRas G12C抑制剂化合物的非限制性实例选自包括以下结构的实例1-678(如在国际专利公开W02019099524中编号):



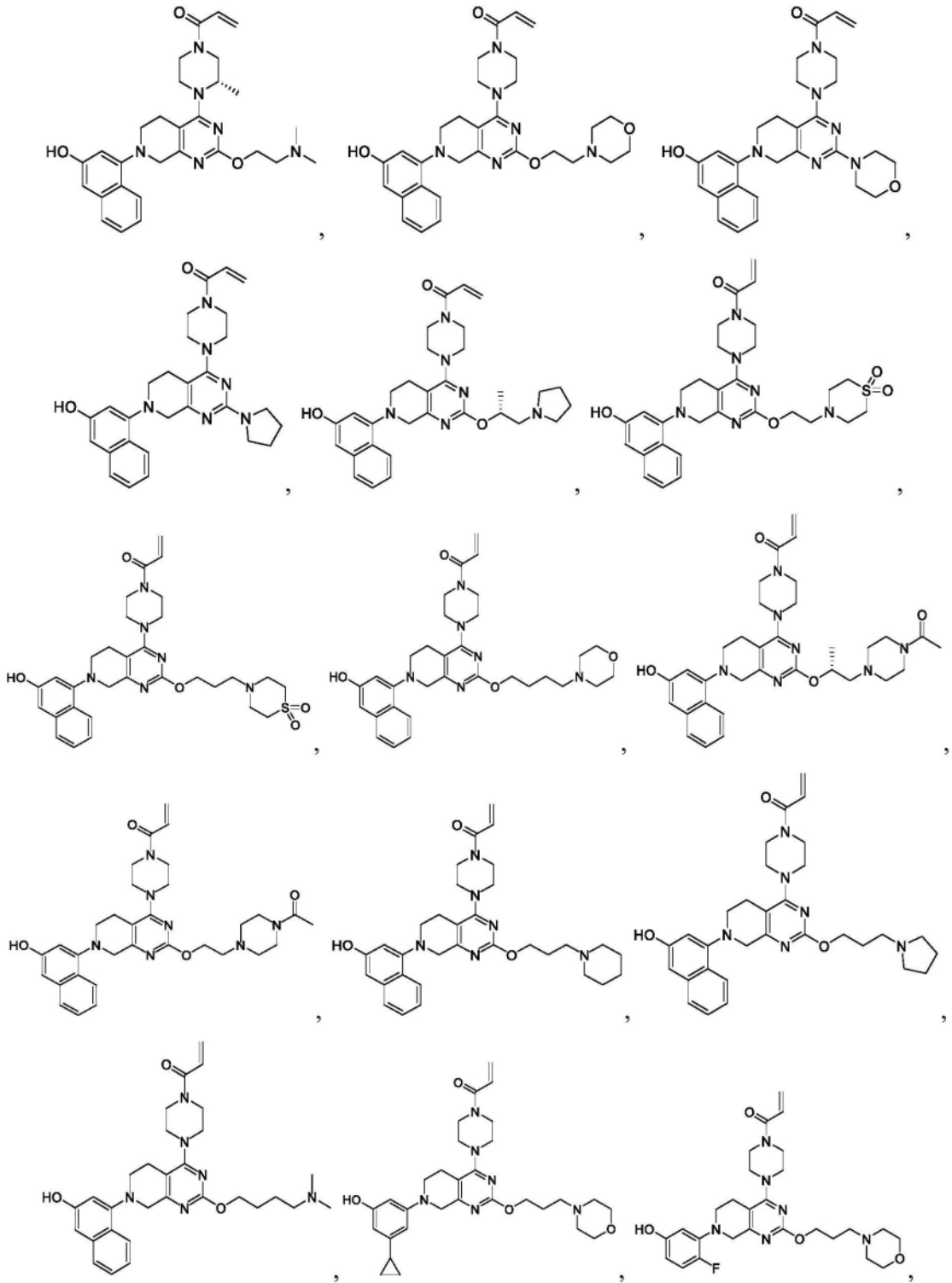
[0135]



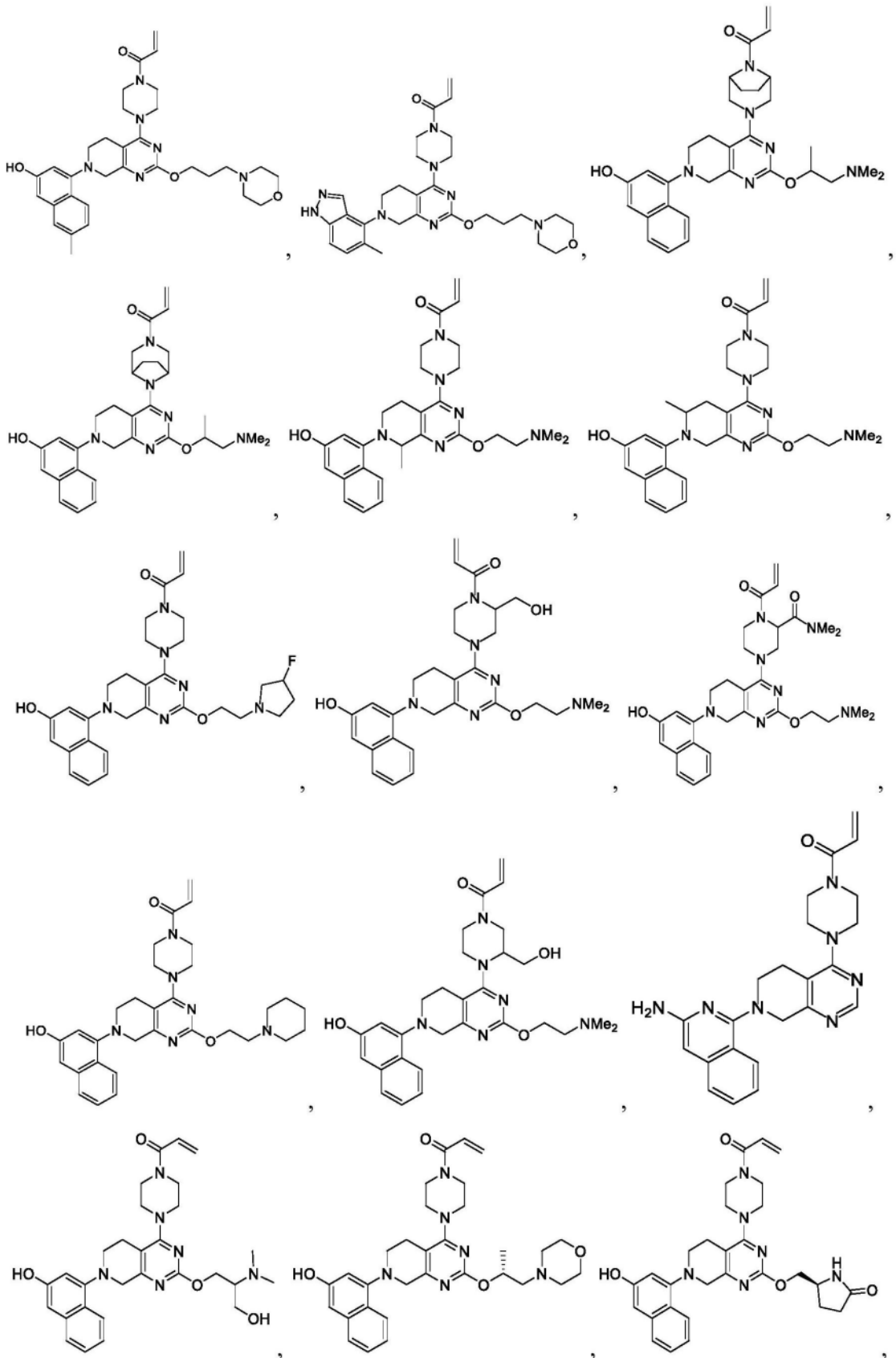
[0136]

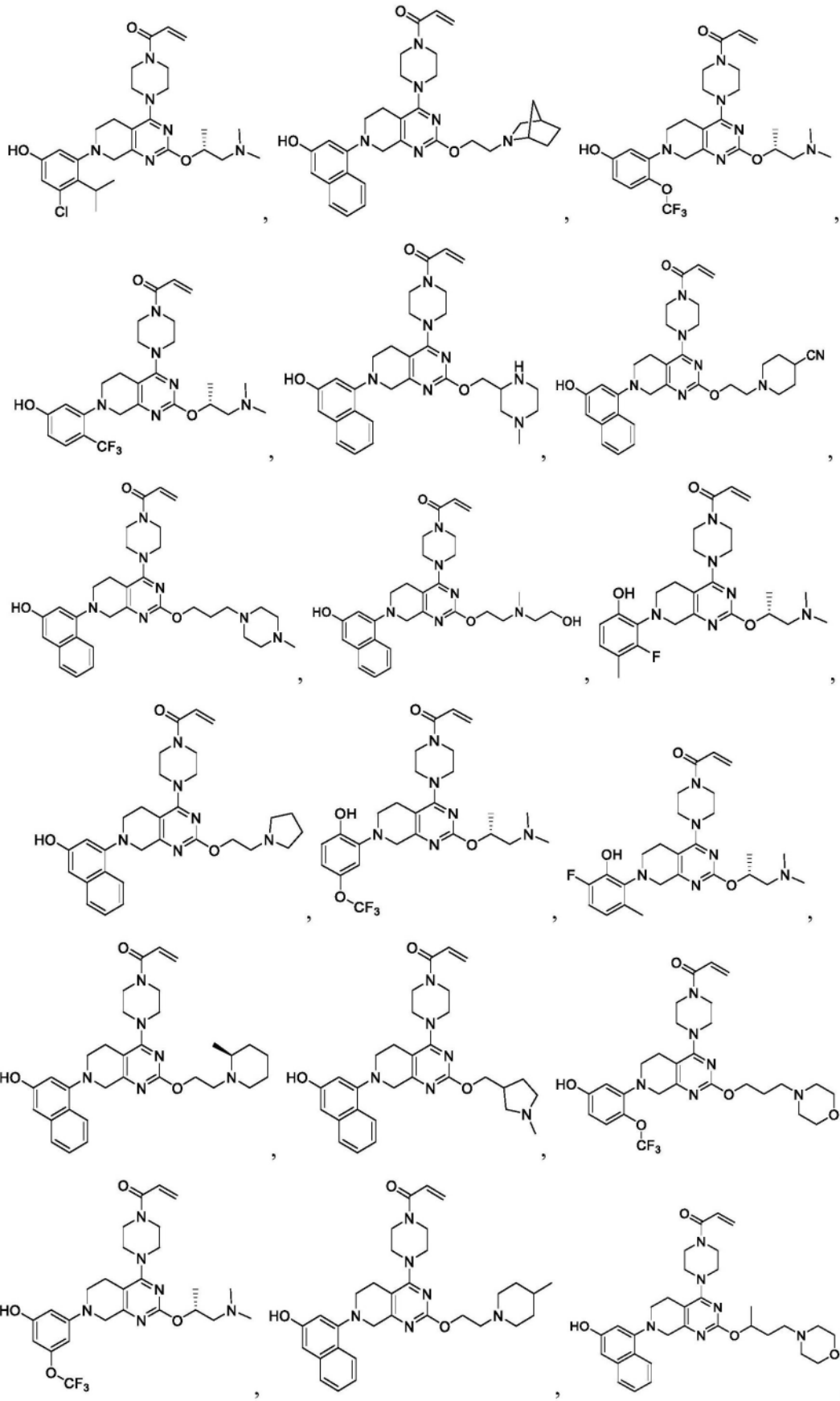


[0137]

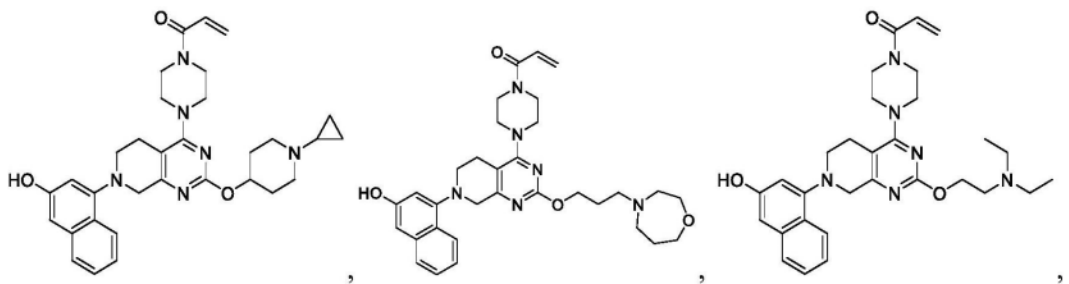
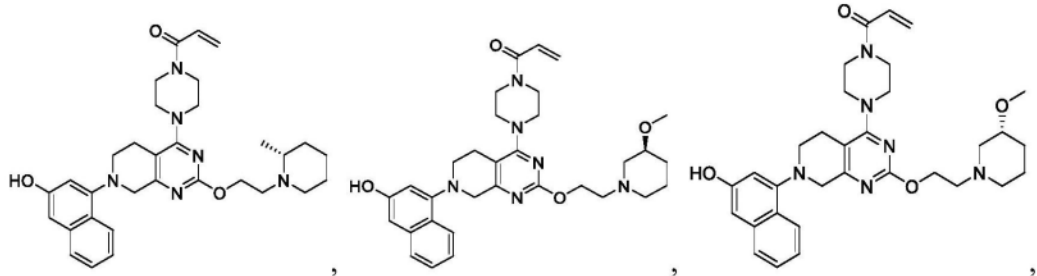
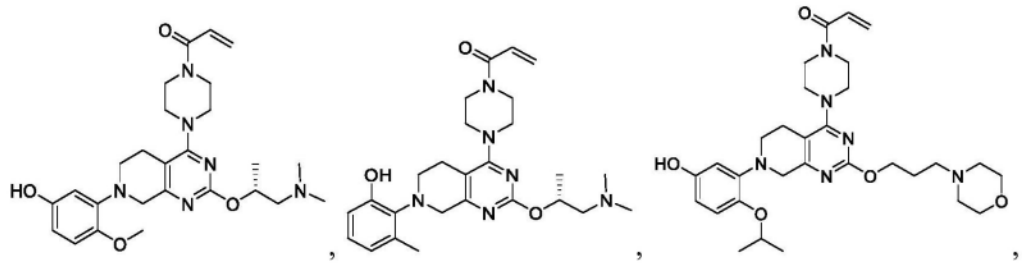


[0138]

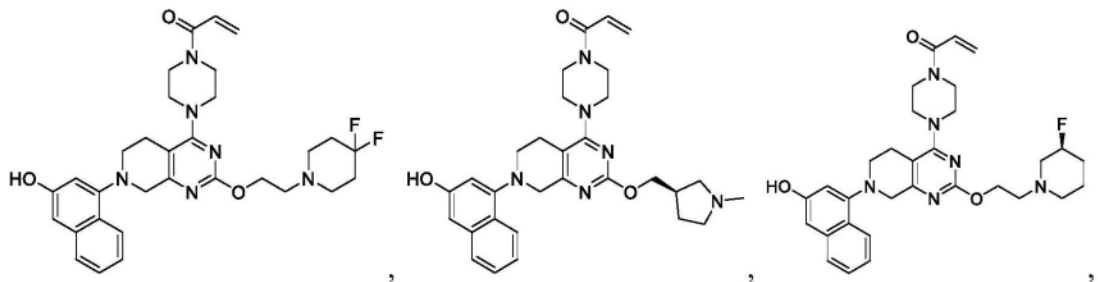
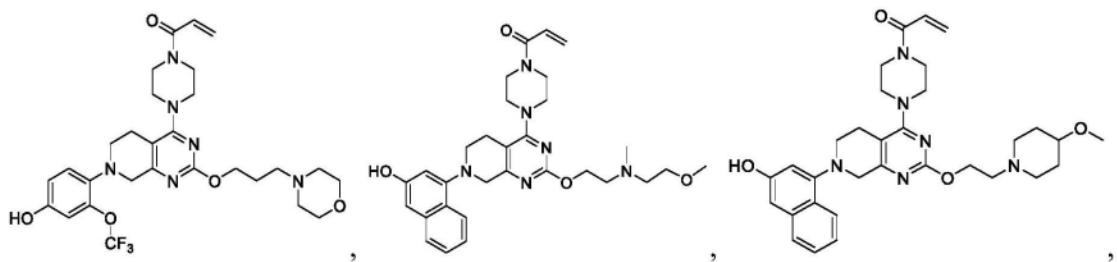
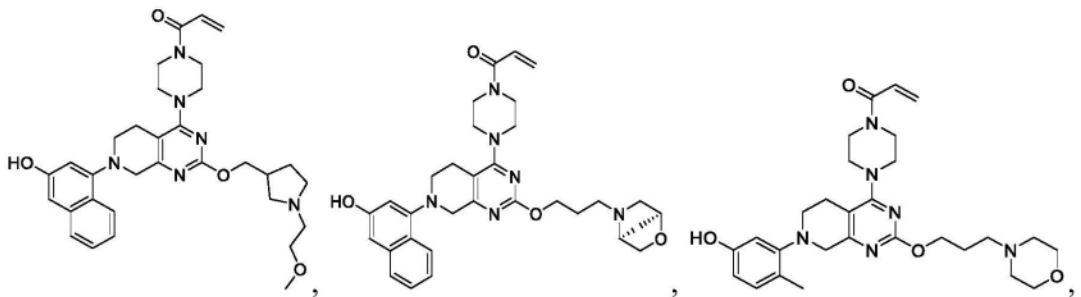




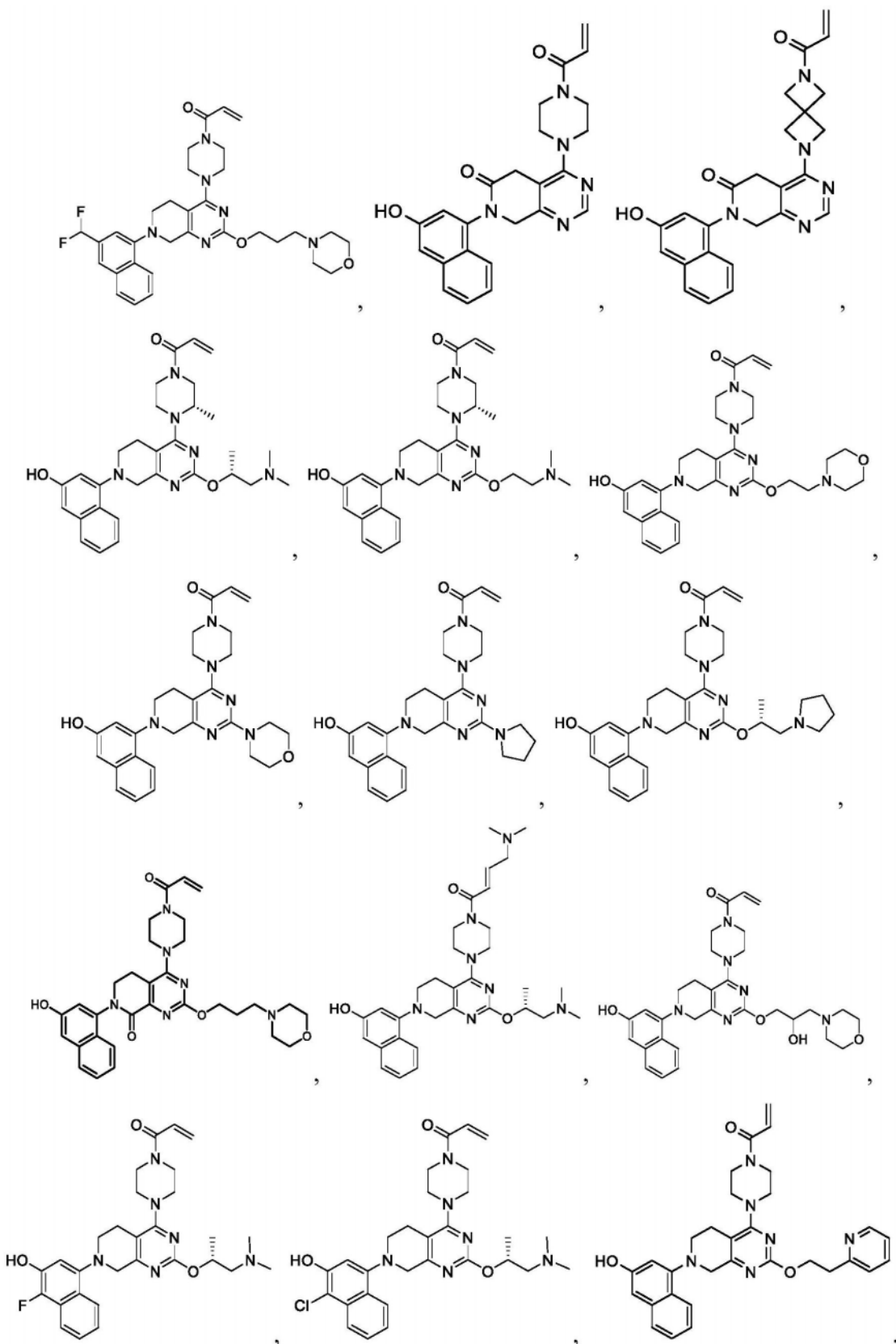
[0140]



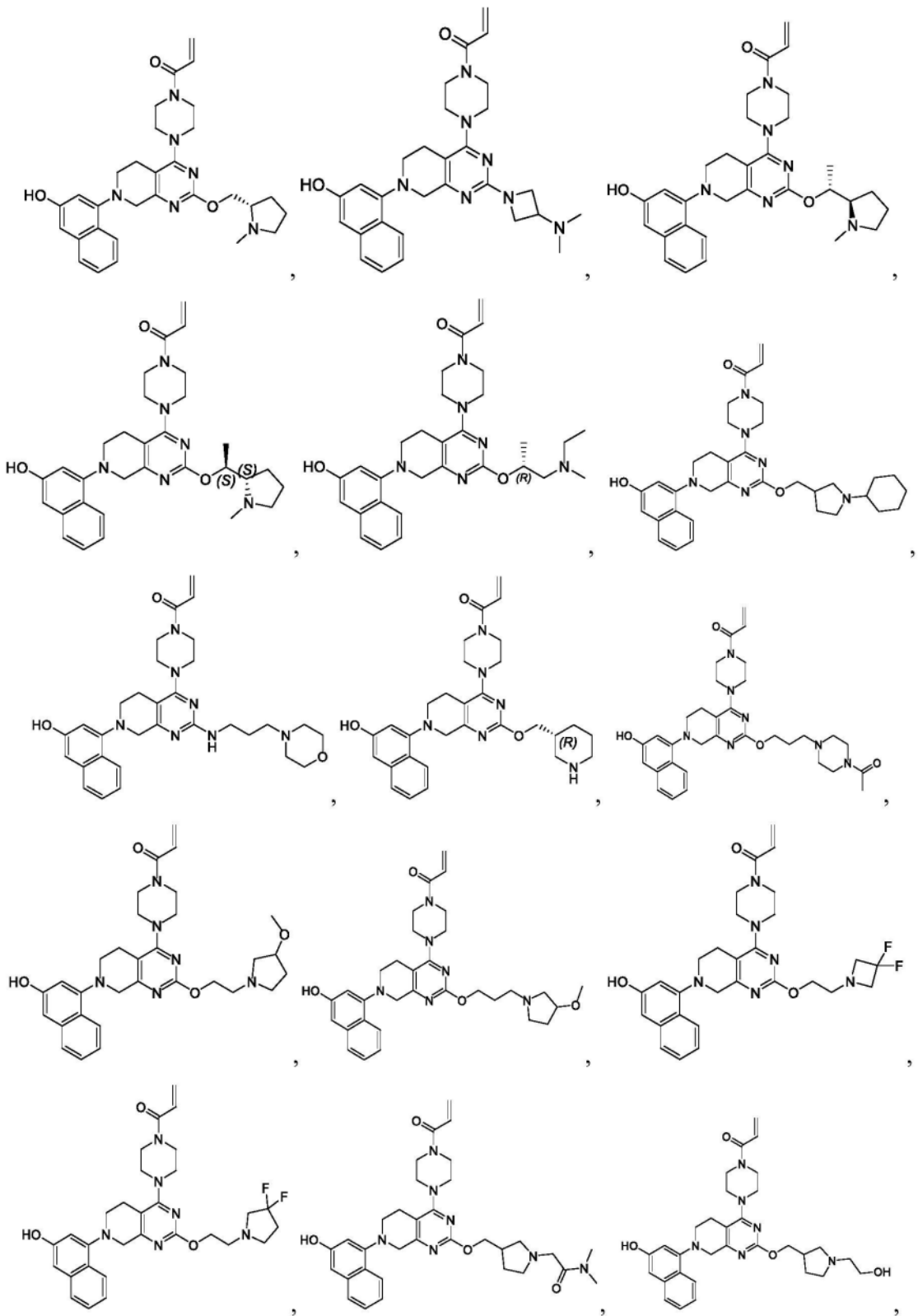
[0141]



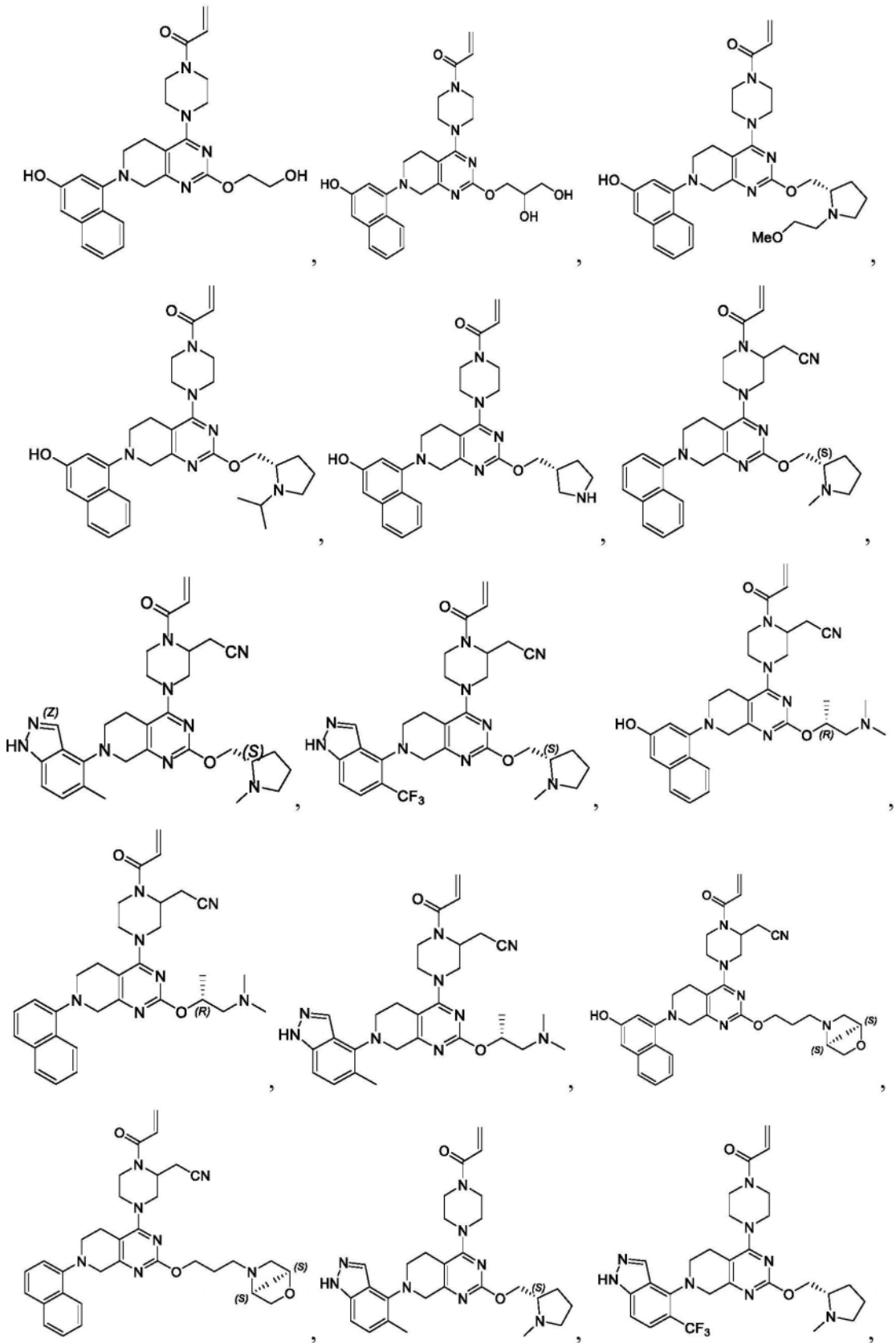
[0142]



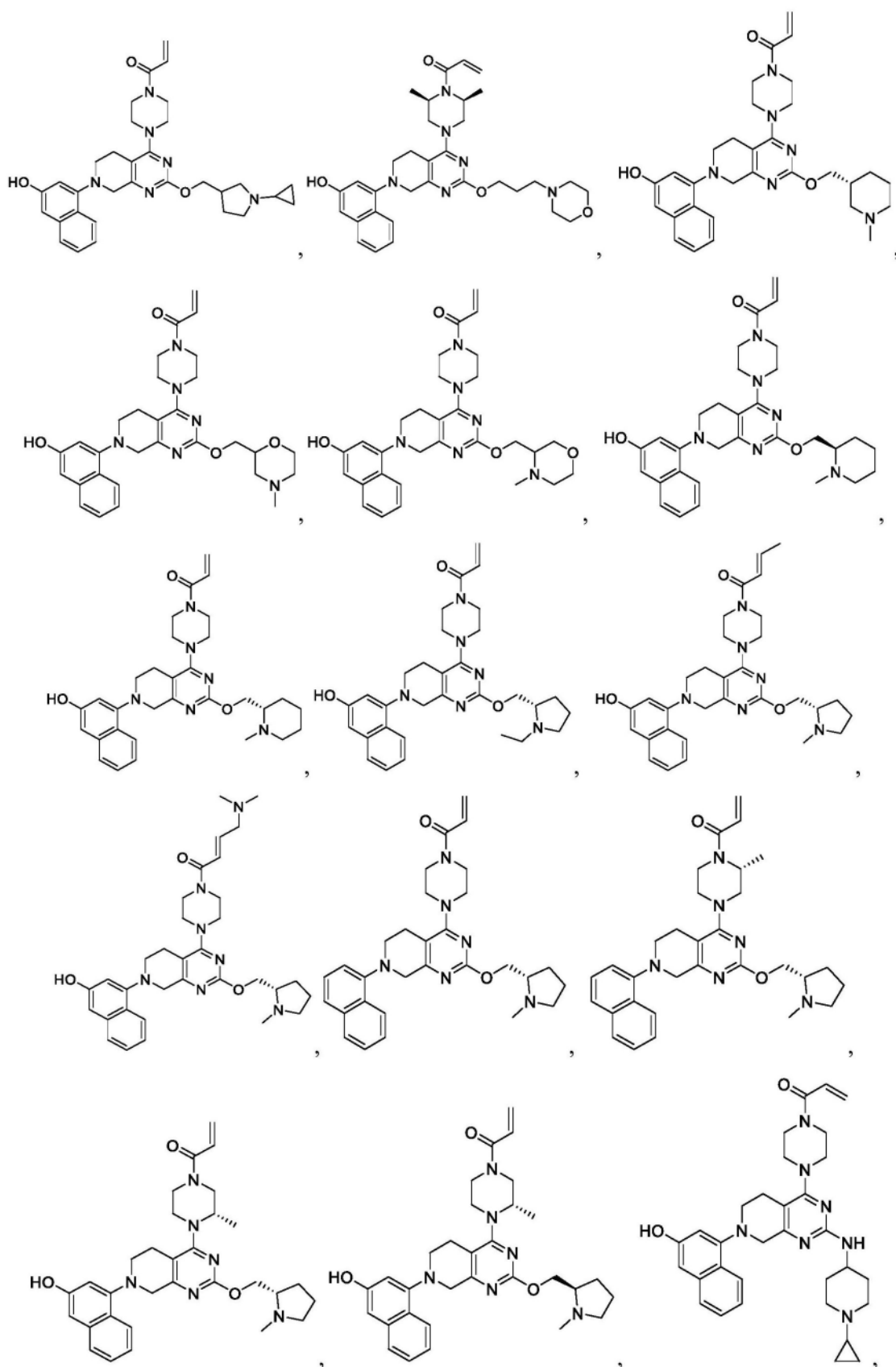
[0143]



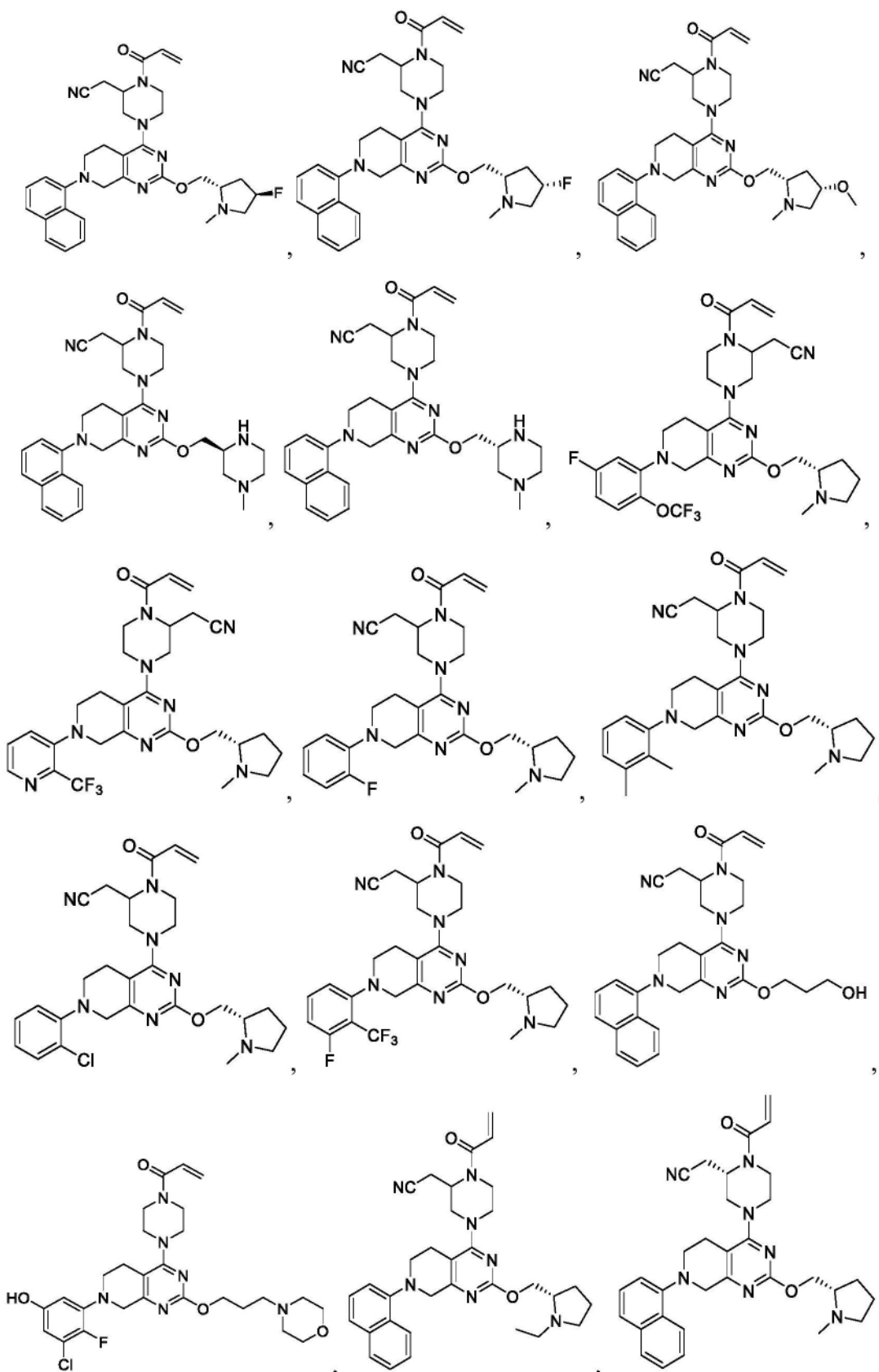
[0144]



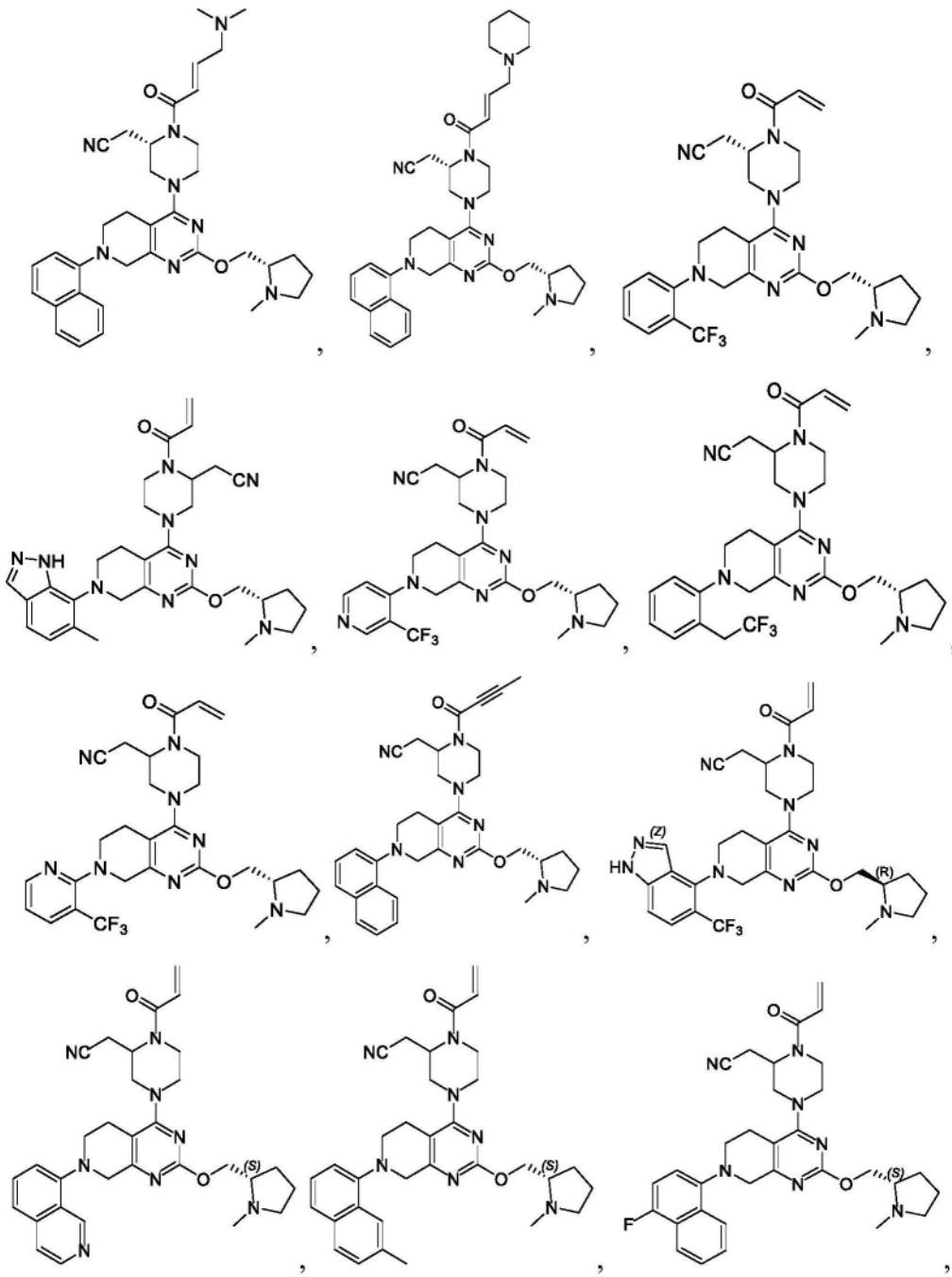
[0147]



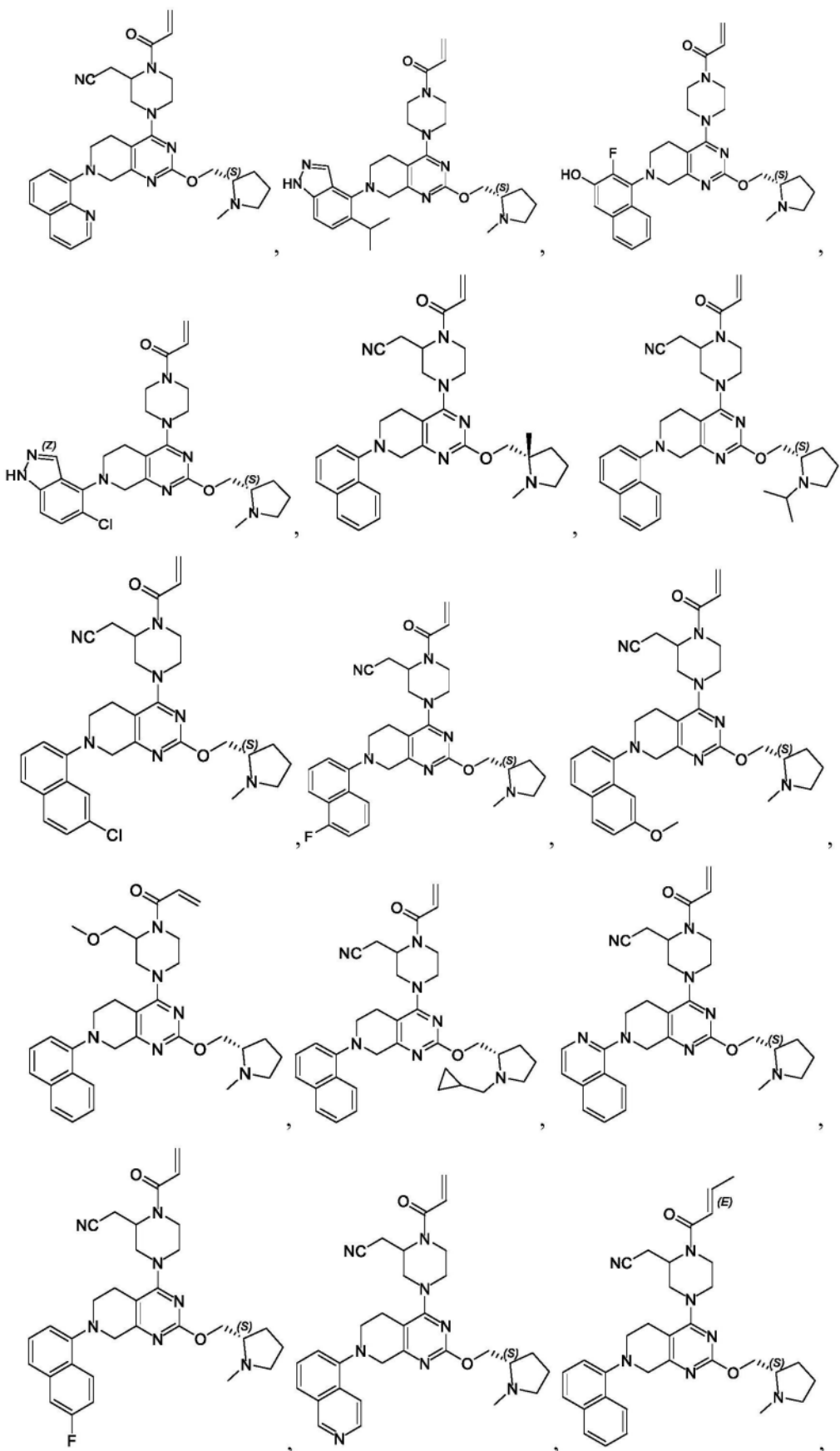
[0149]



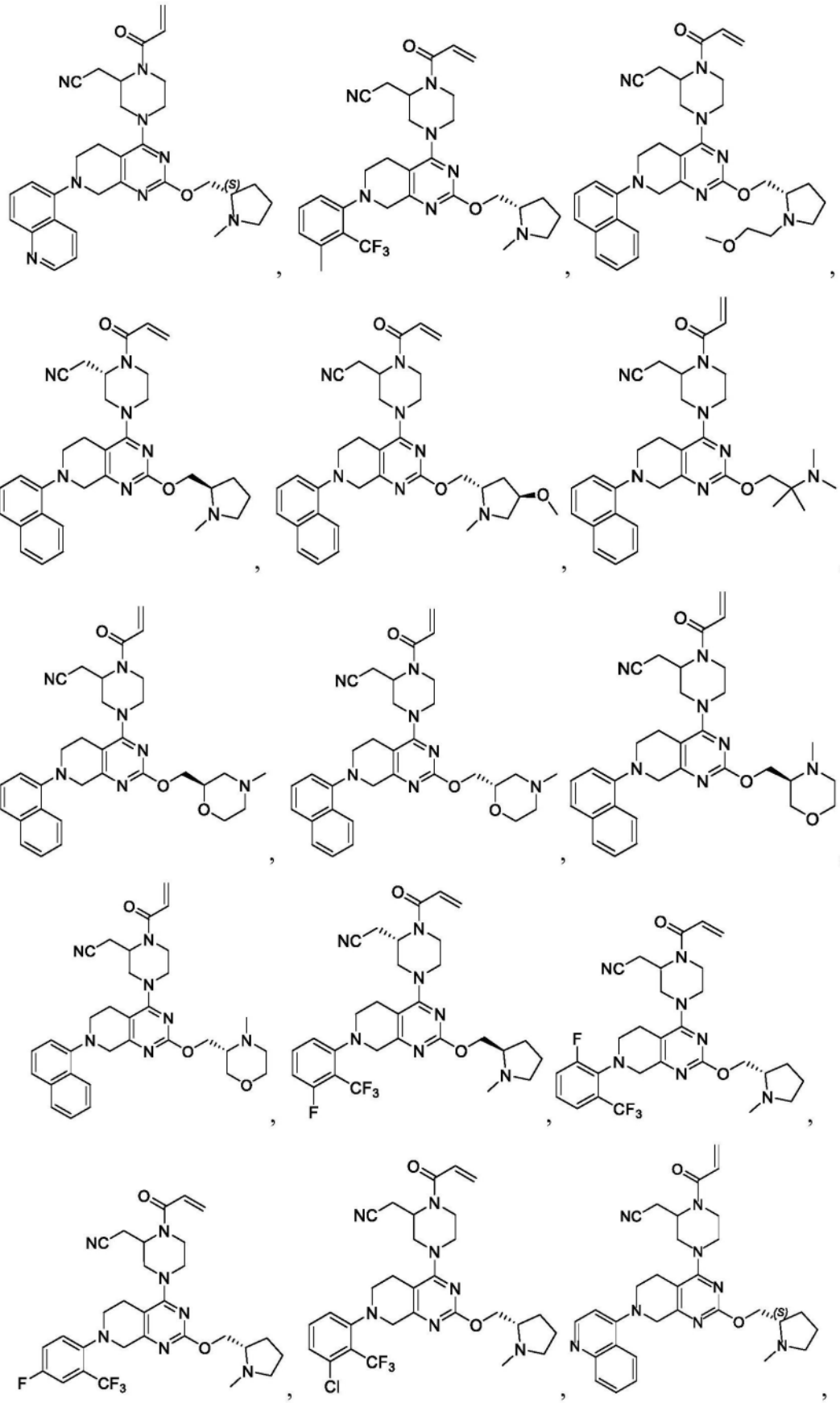
[0150]



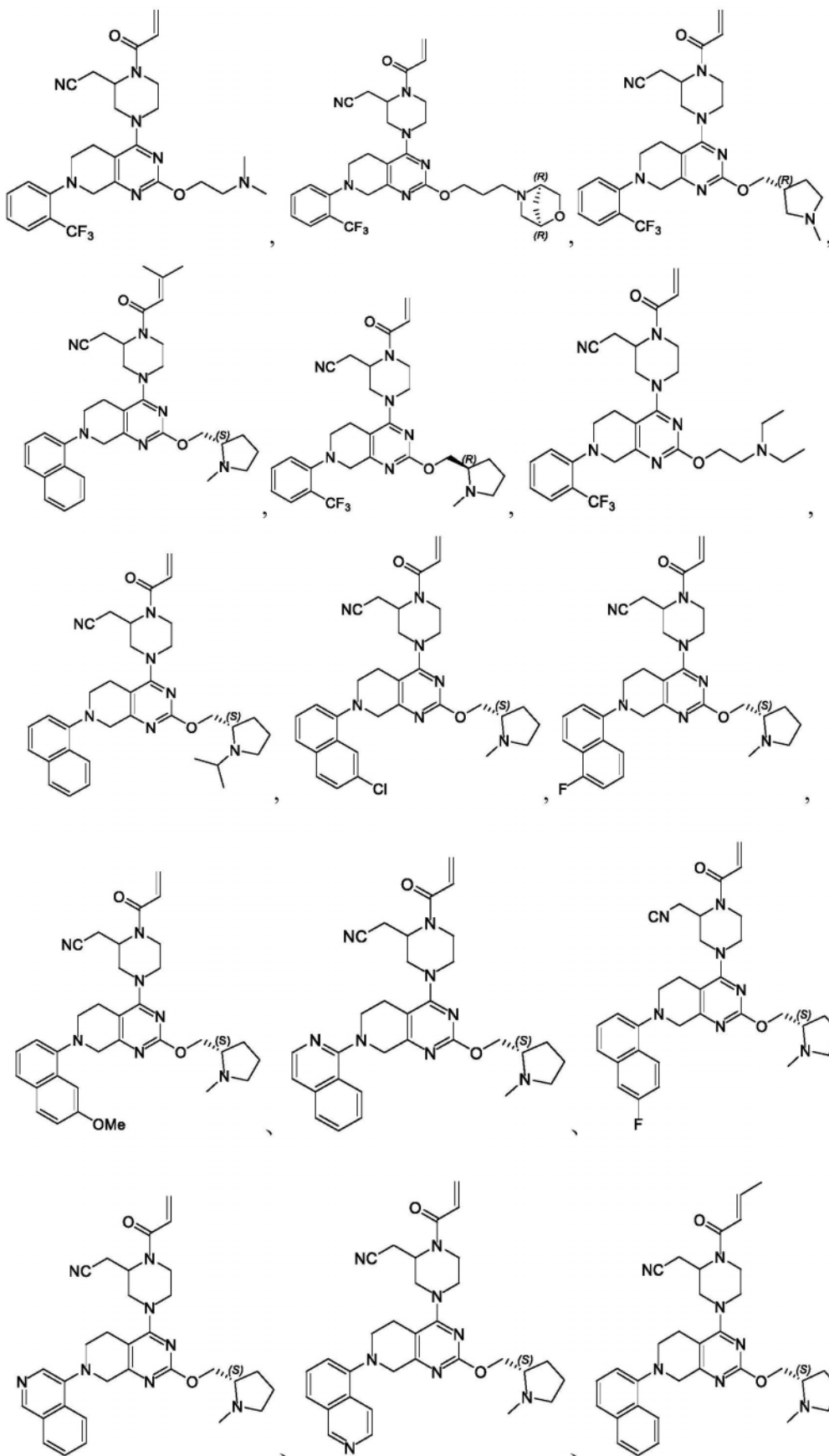
[0151]

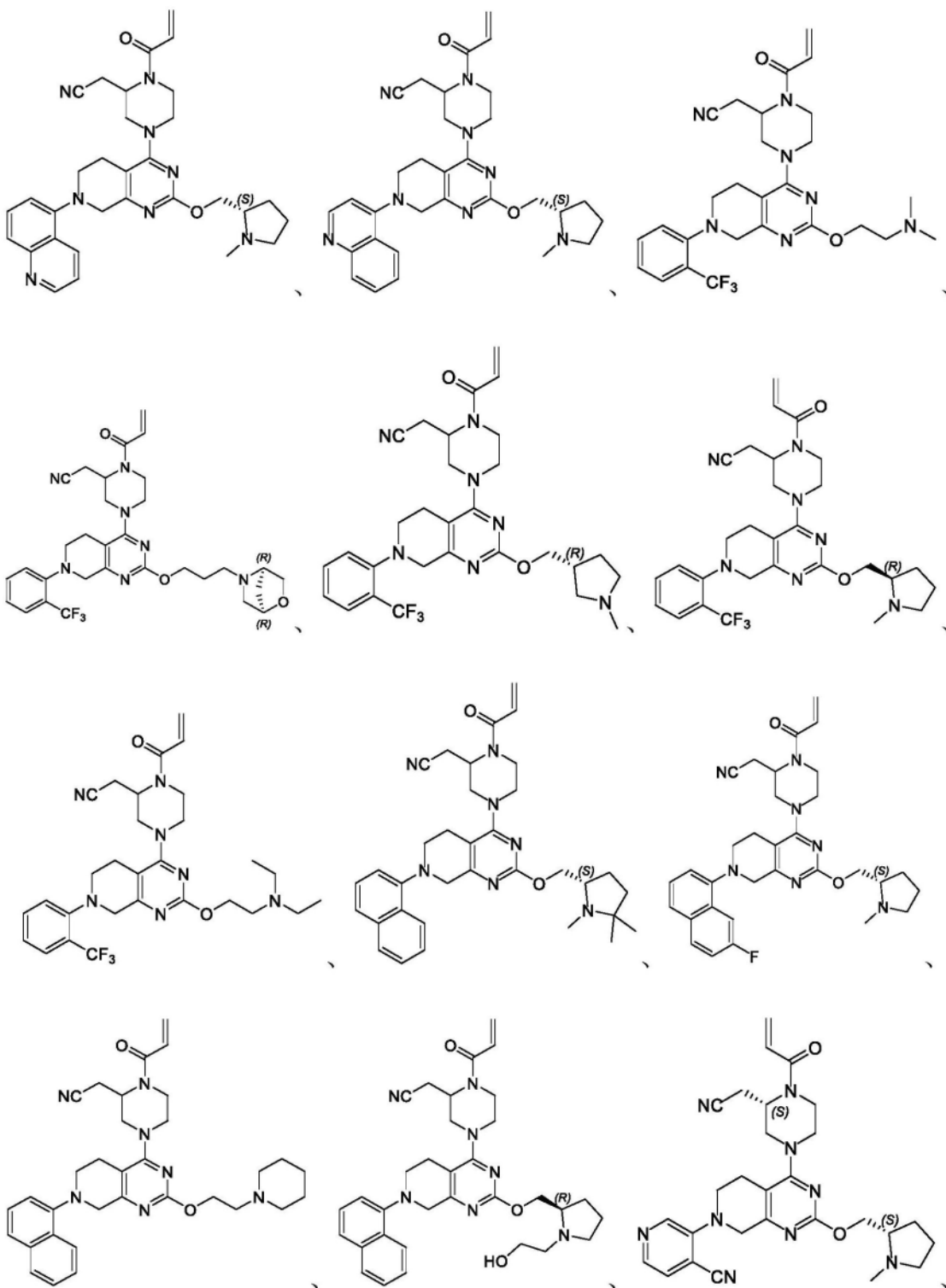


[0152]

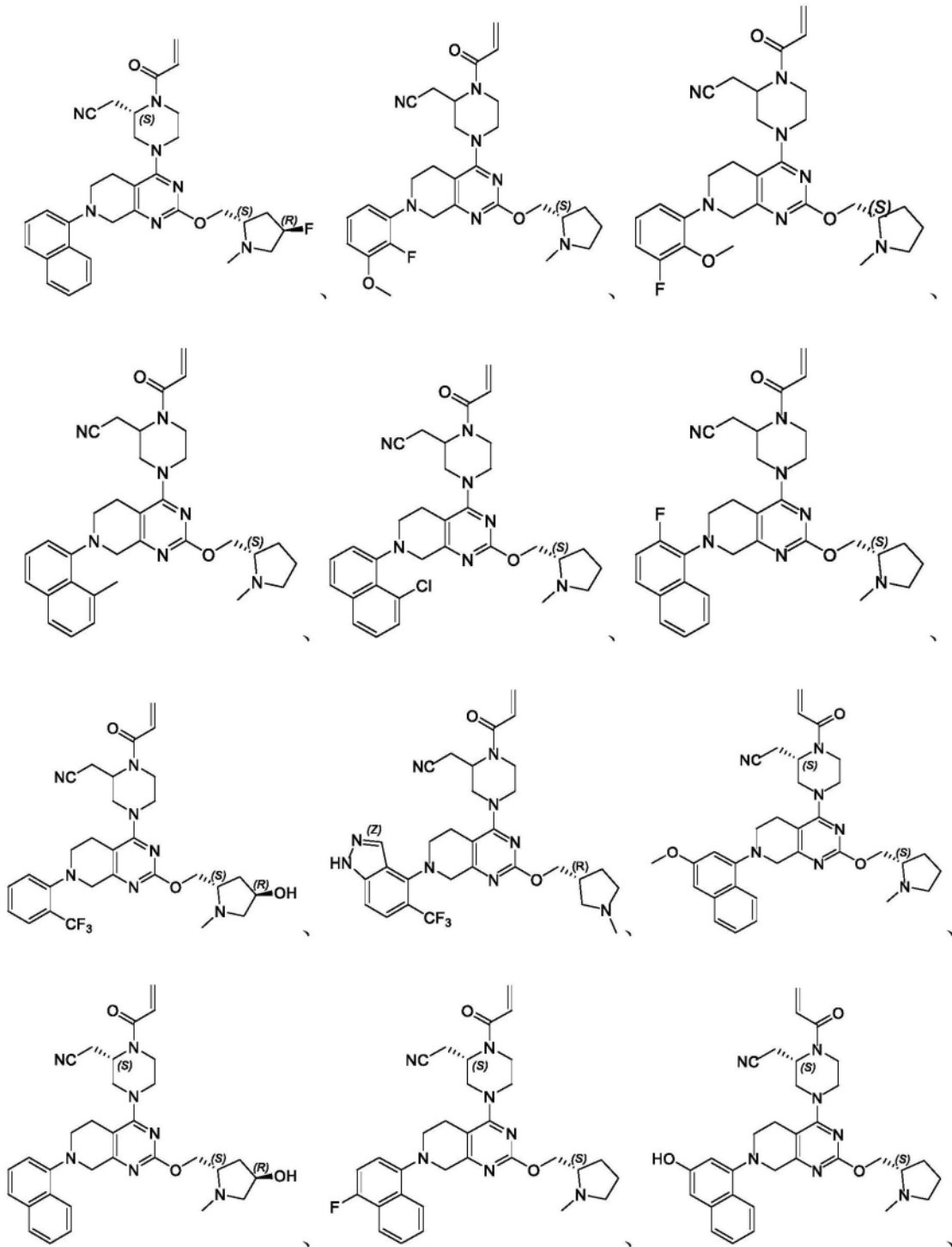


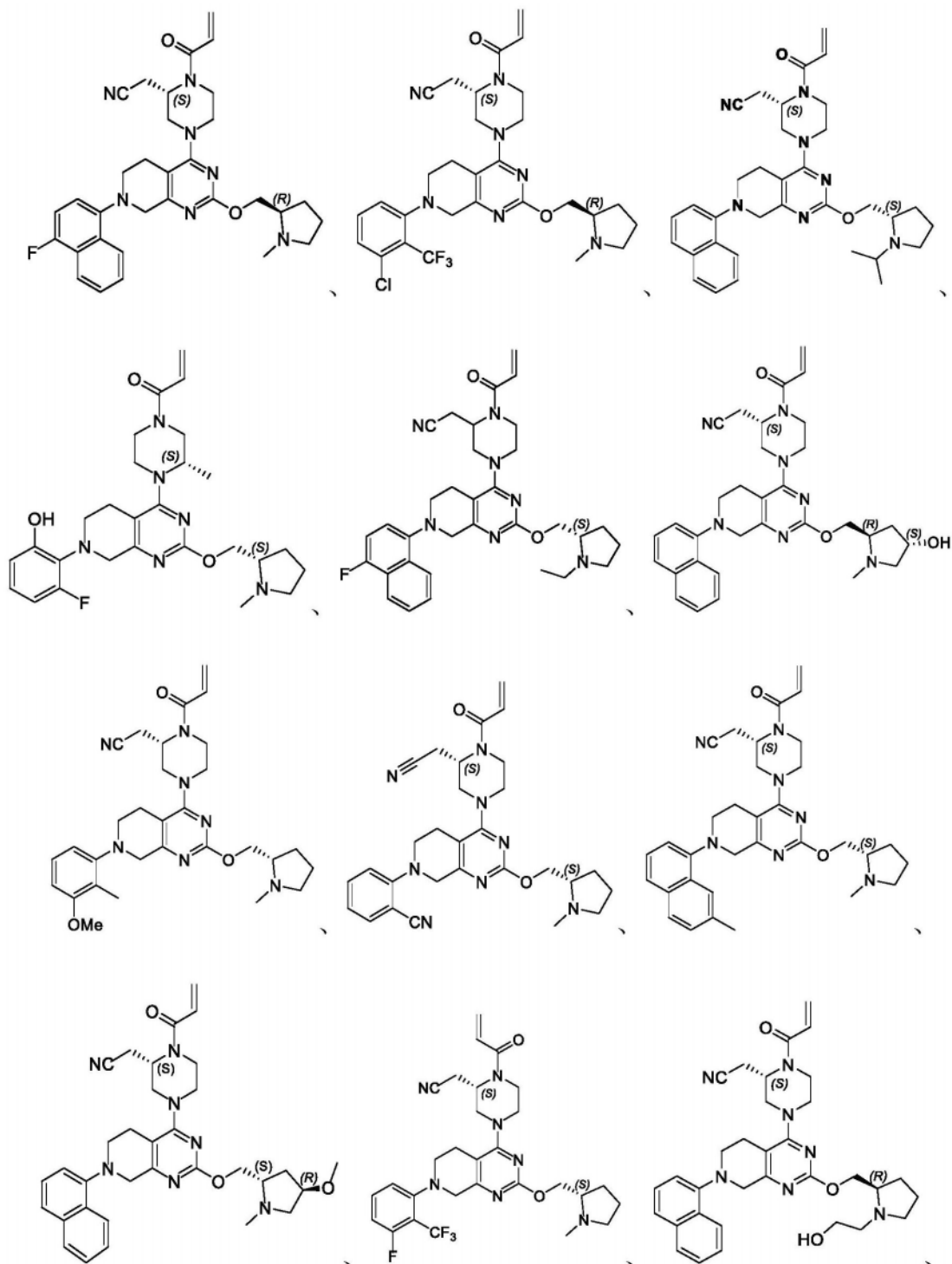
[0153]

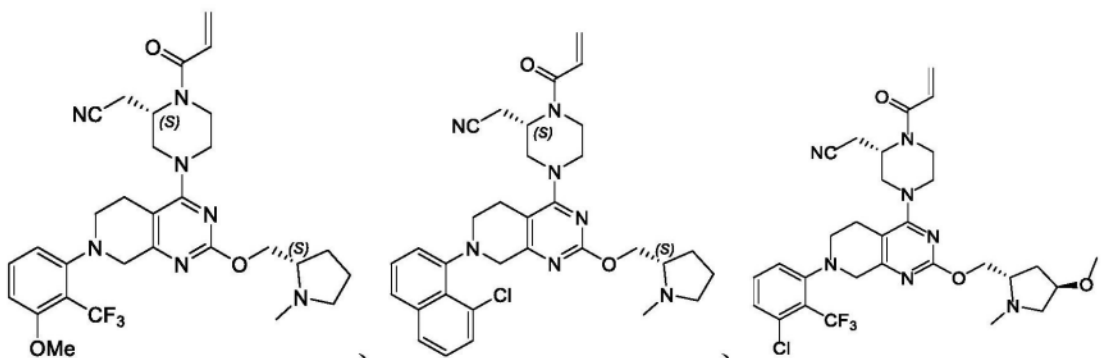




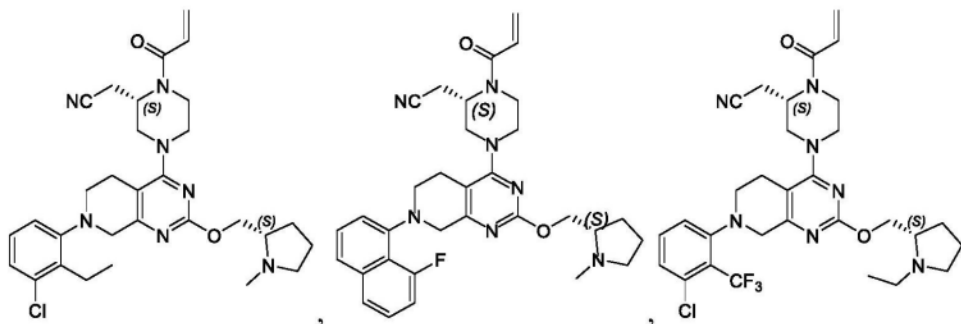
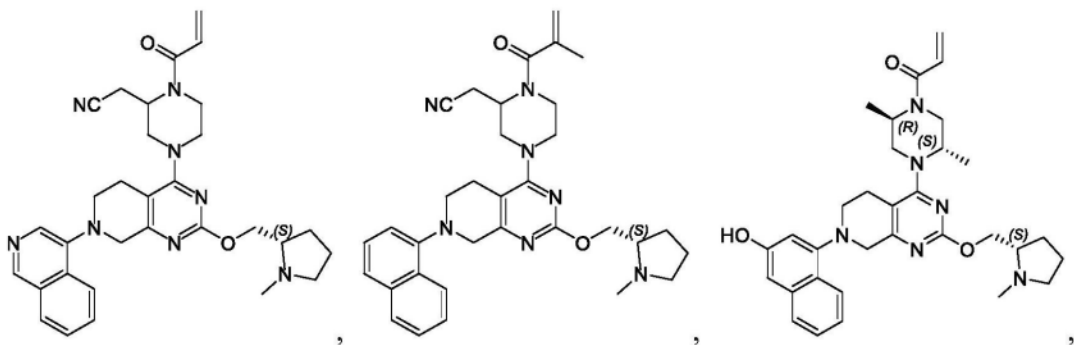
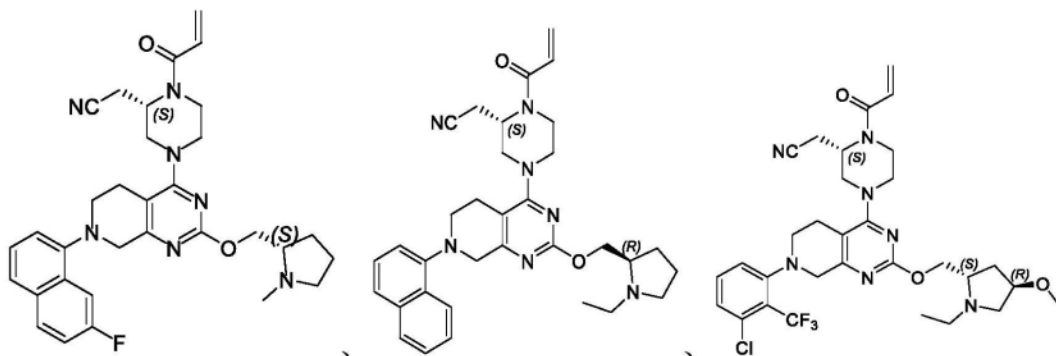
[0155]



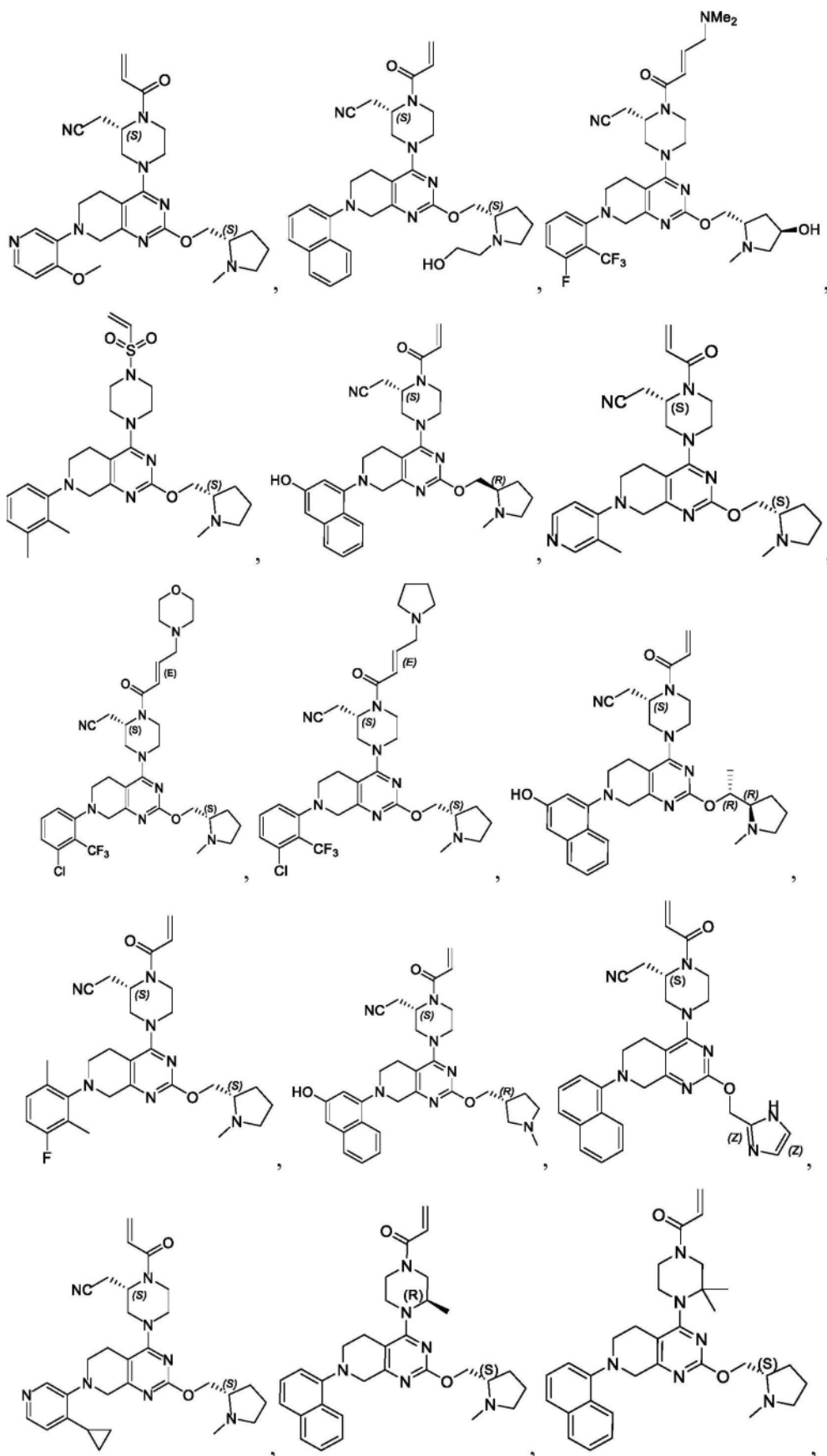




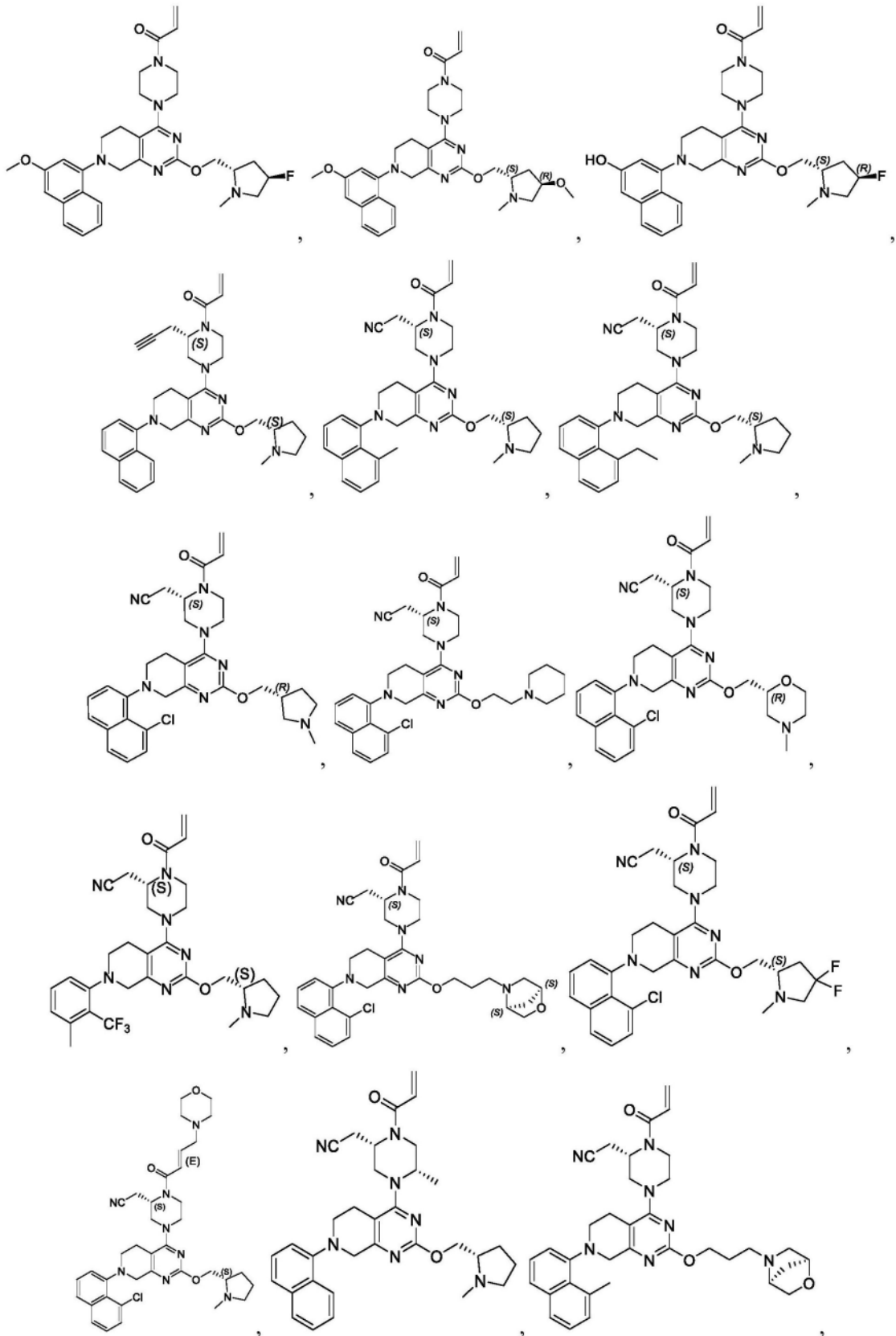
[0157]



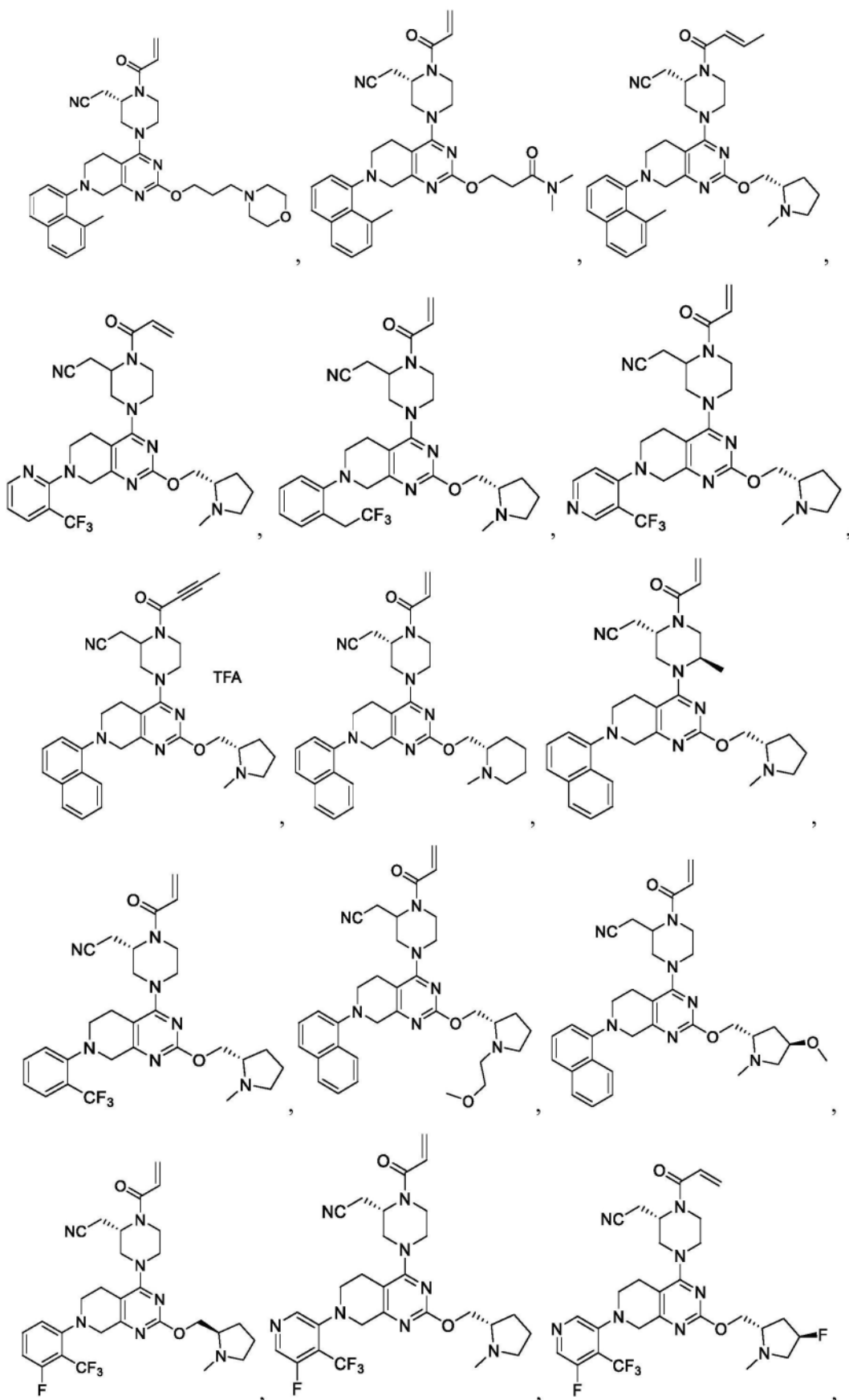
[0158]

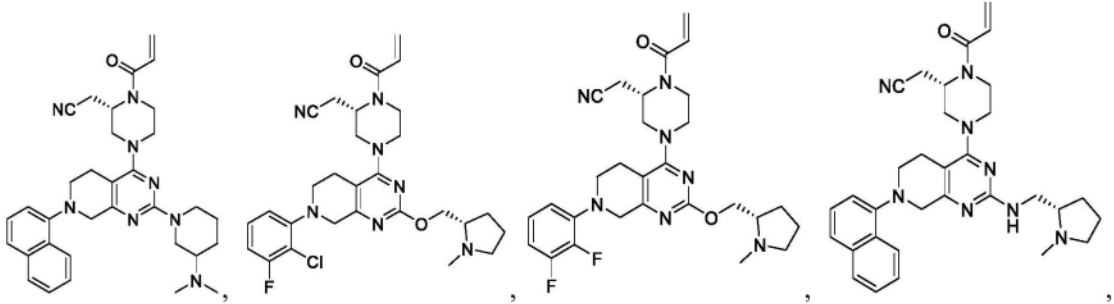
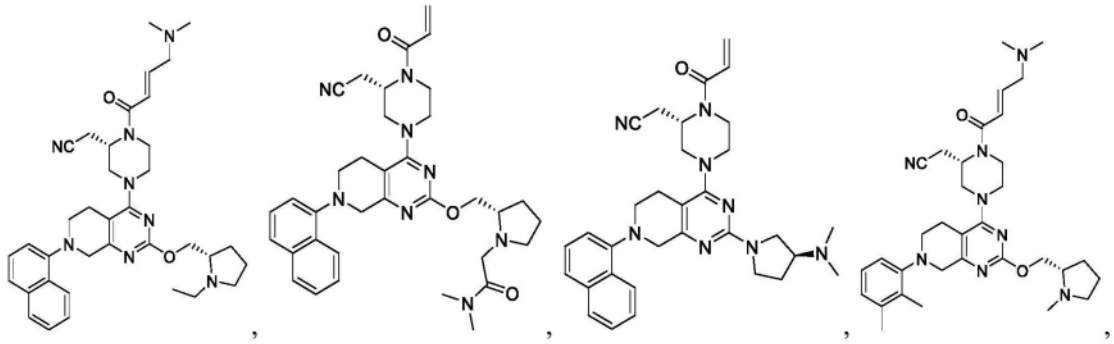


[0159]

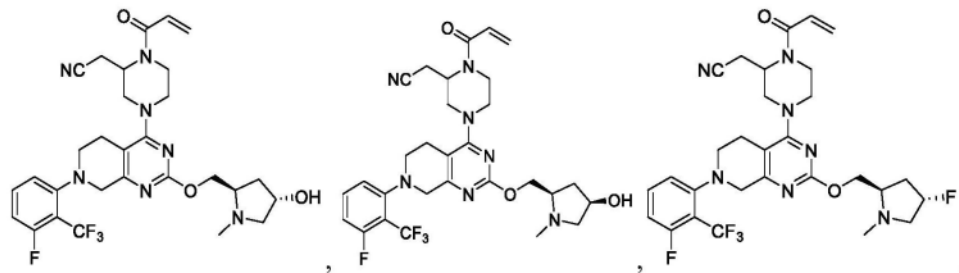
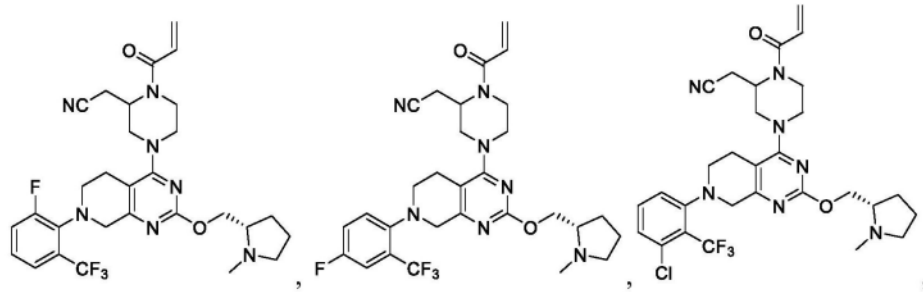
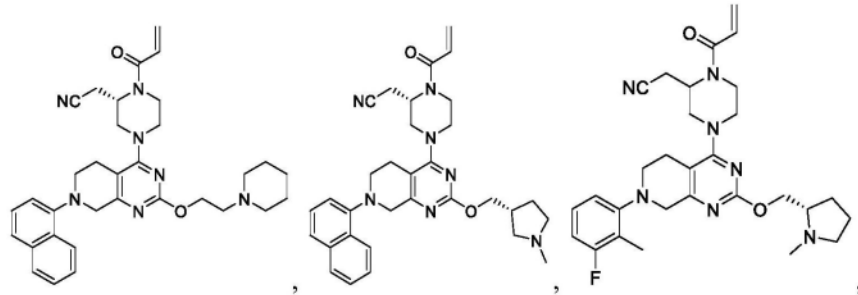


[0160]

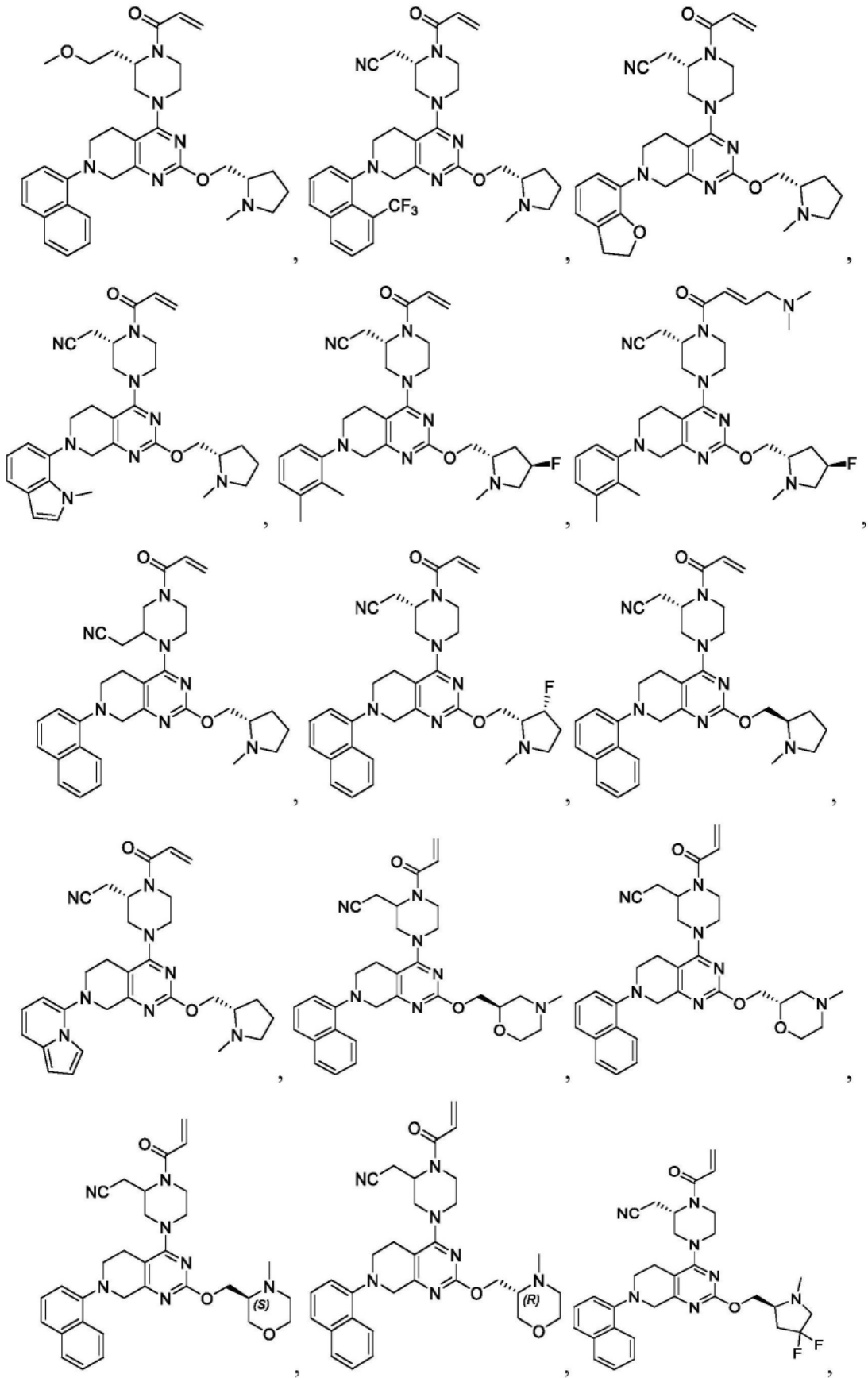




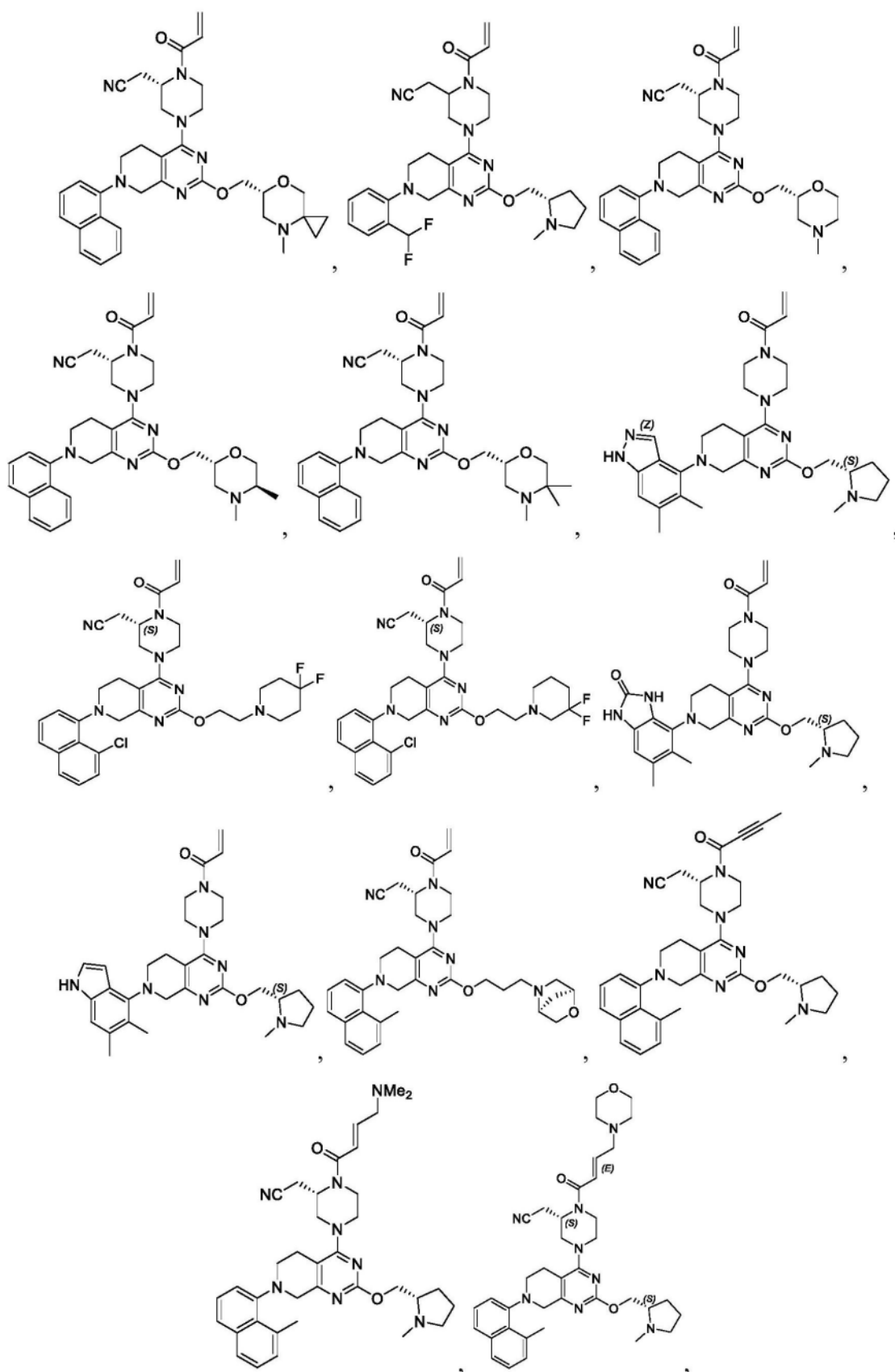
[0162]



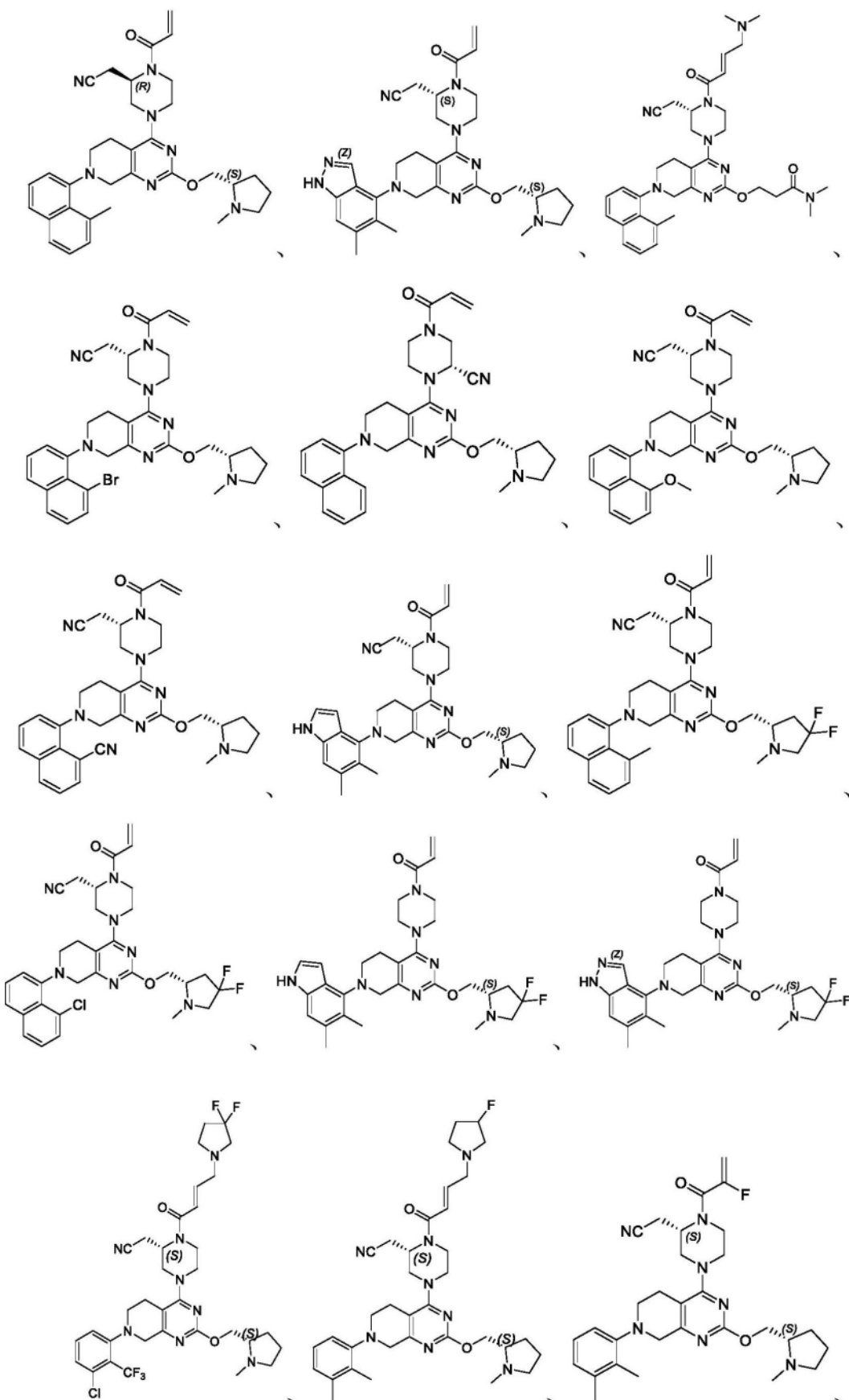
[0164]

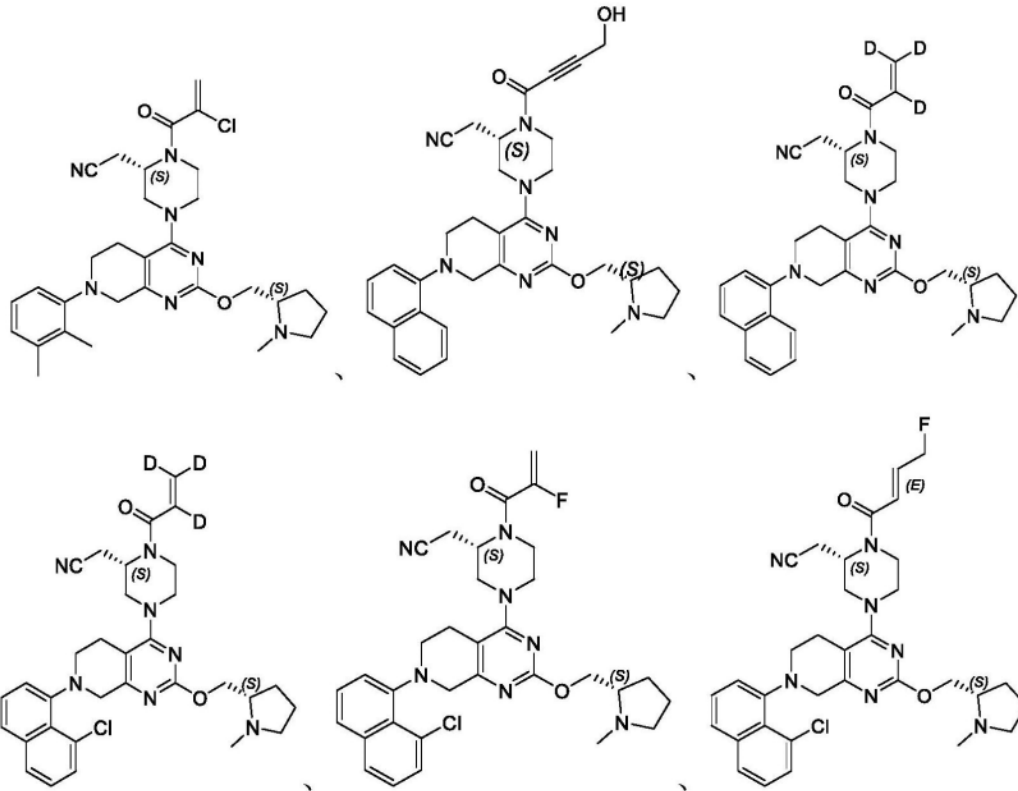


[0165]

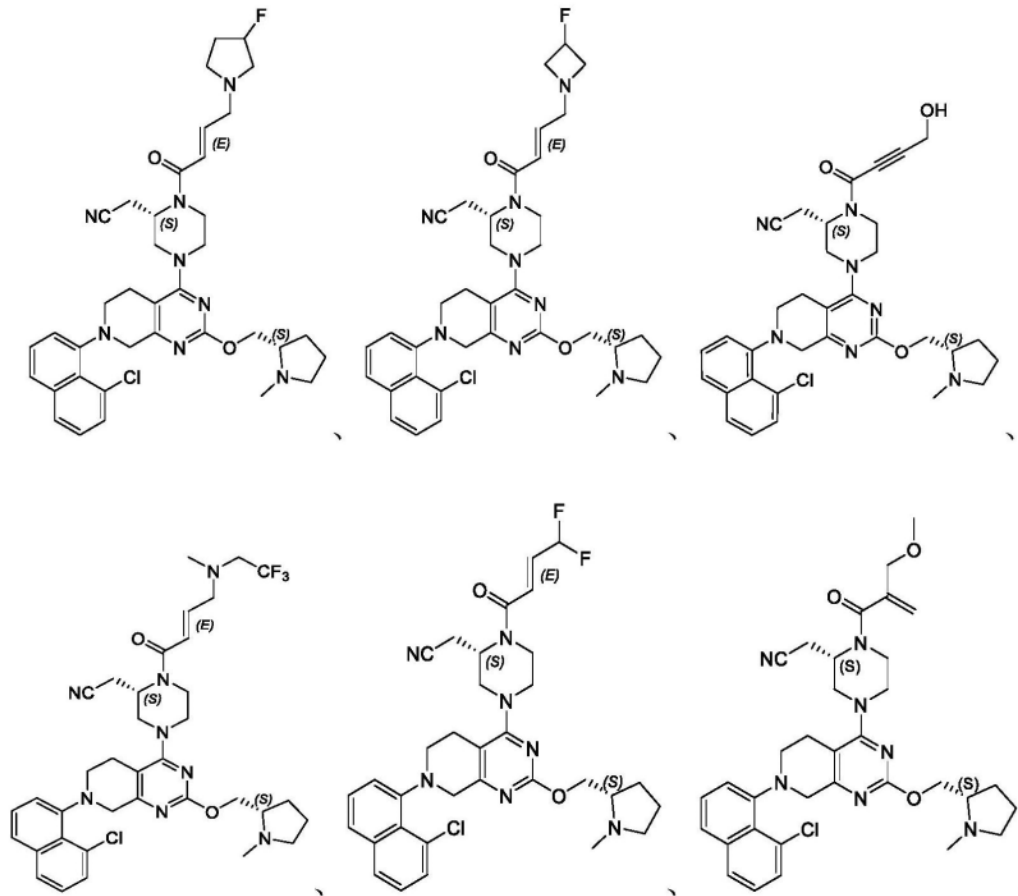


[0166]

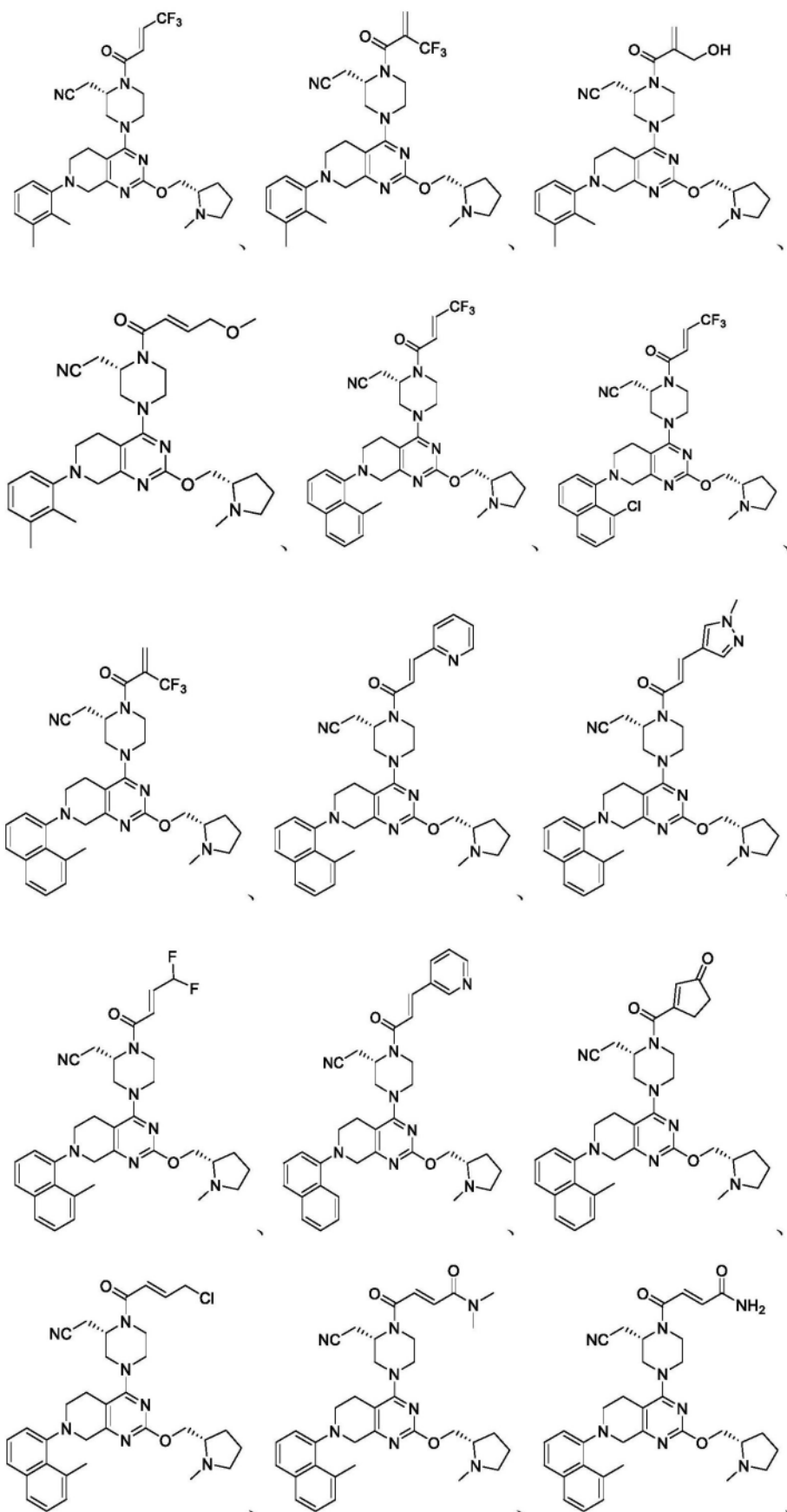


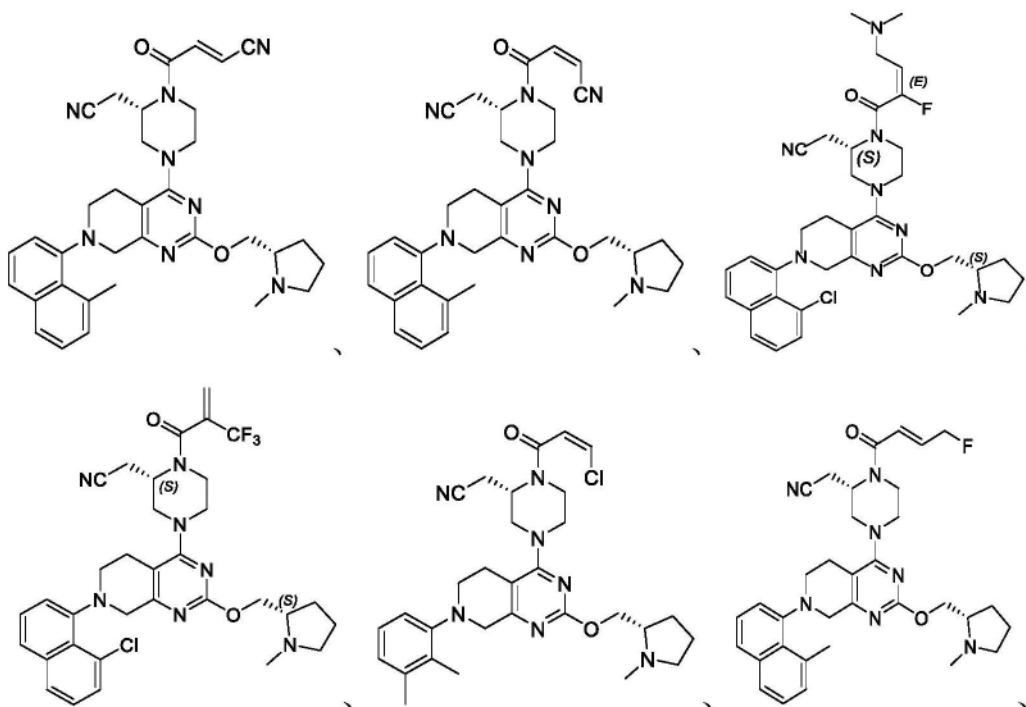


[0167]

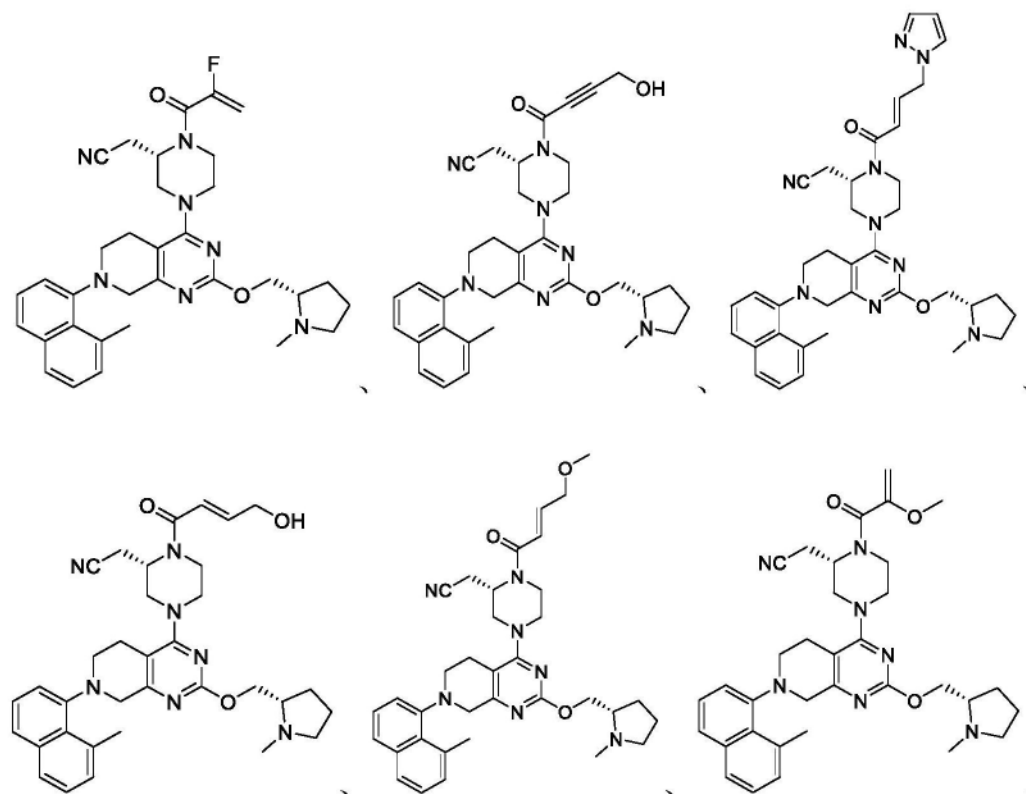


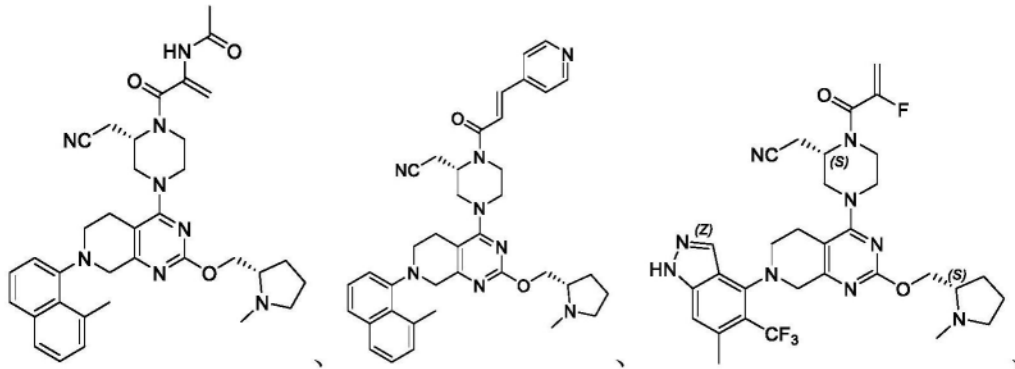
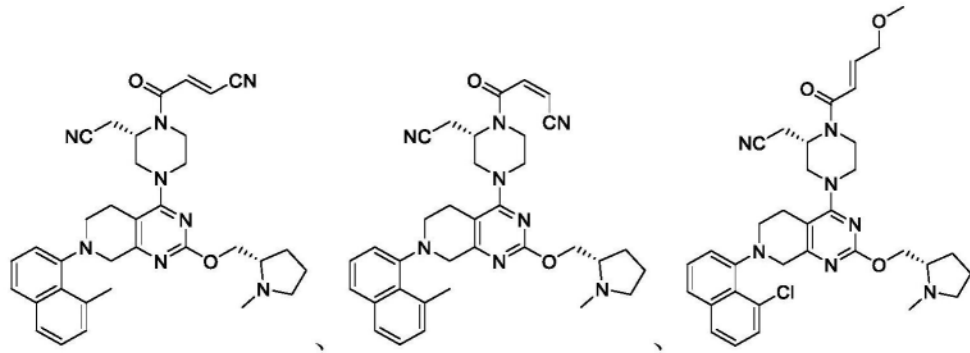
[0168]



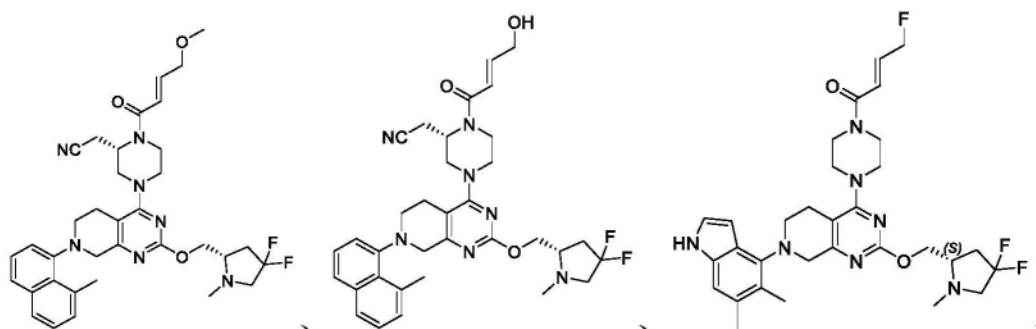
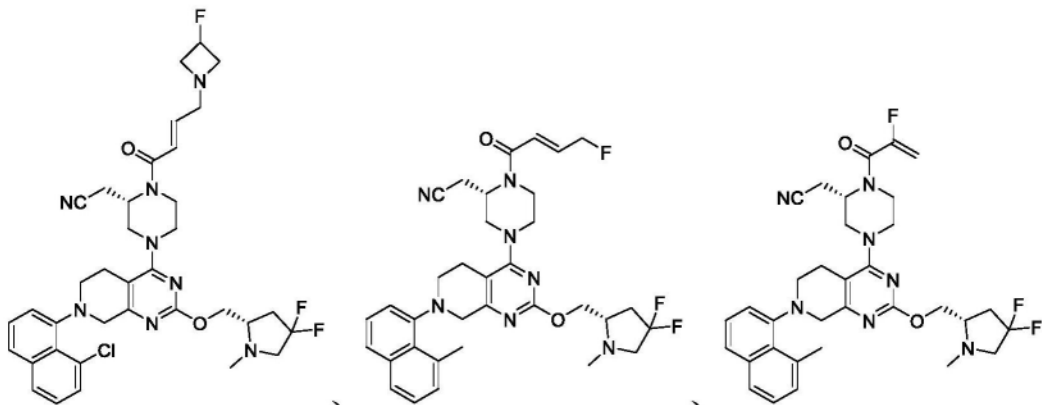


[0169]

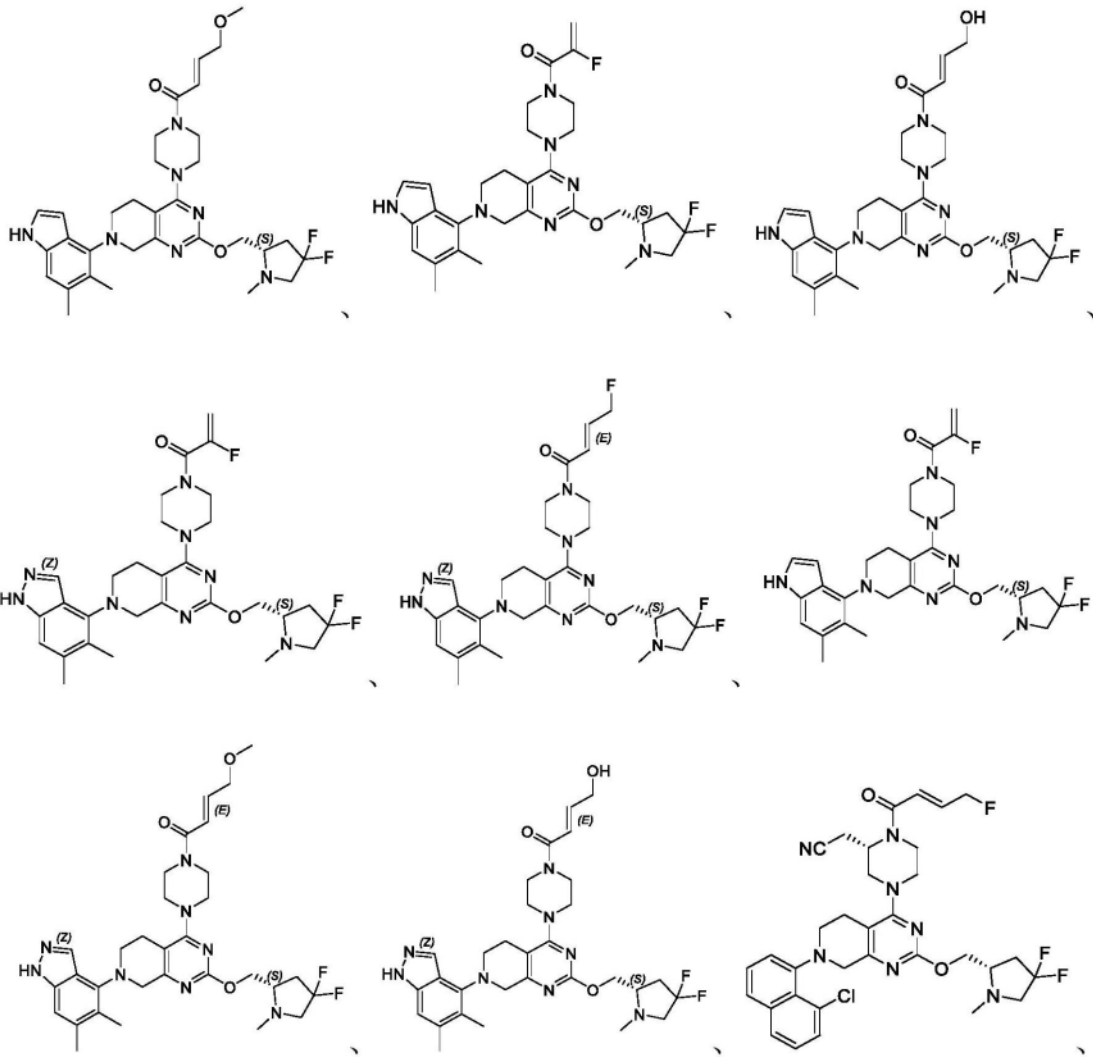




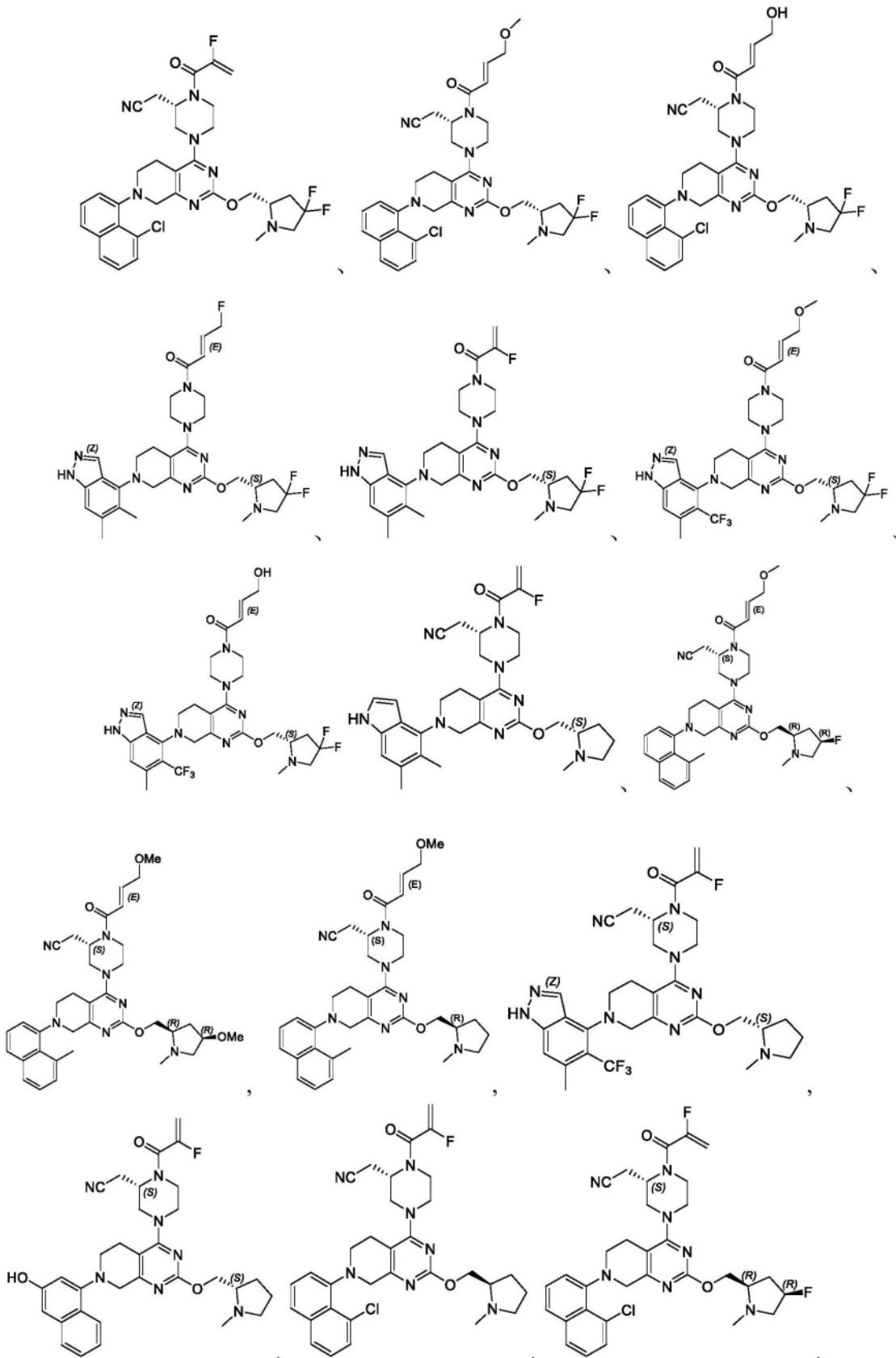
[0171]



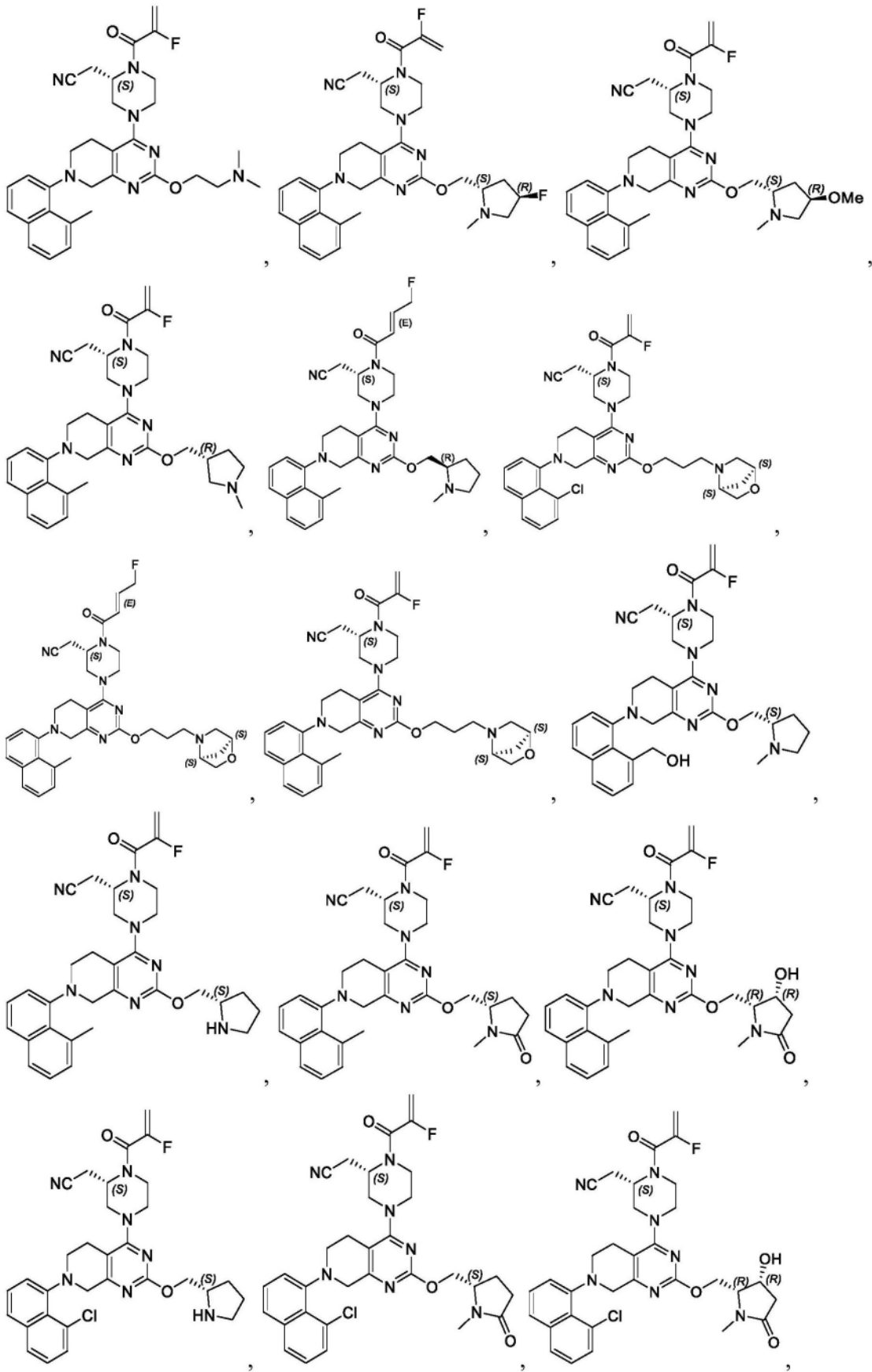
[0172]

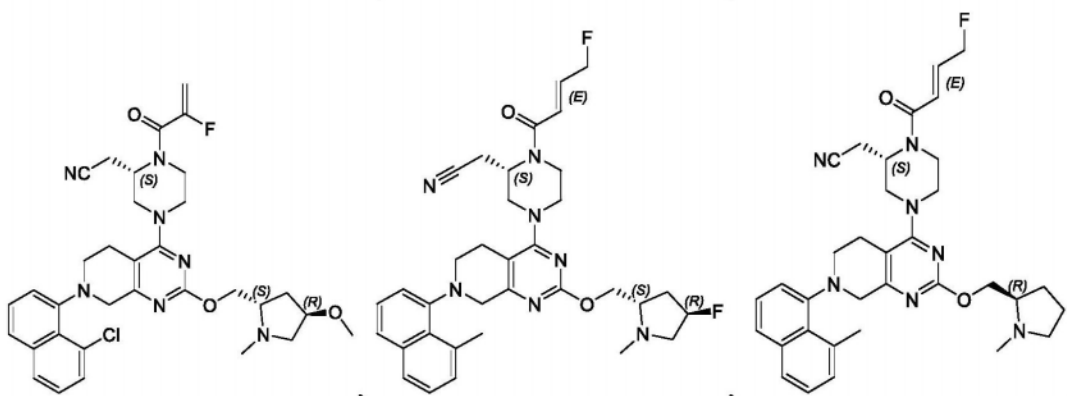
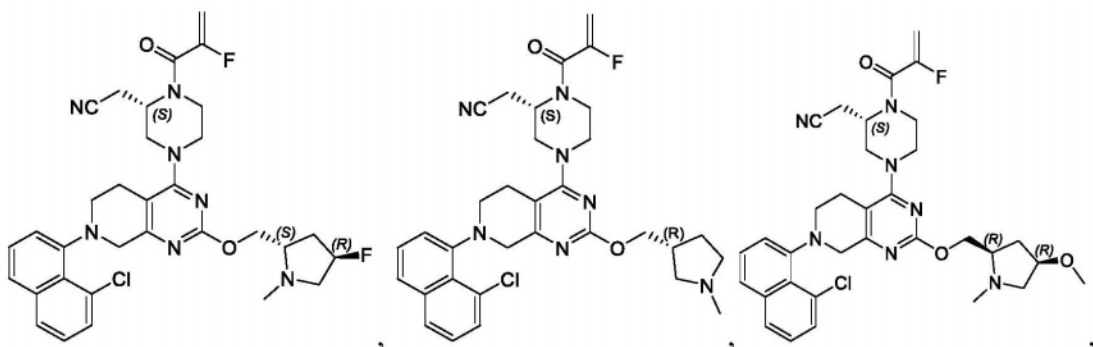


[0173]

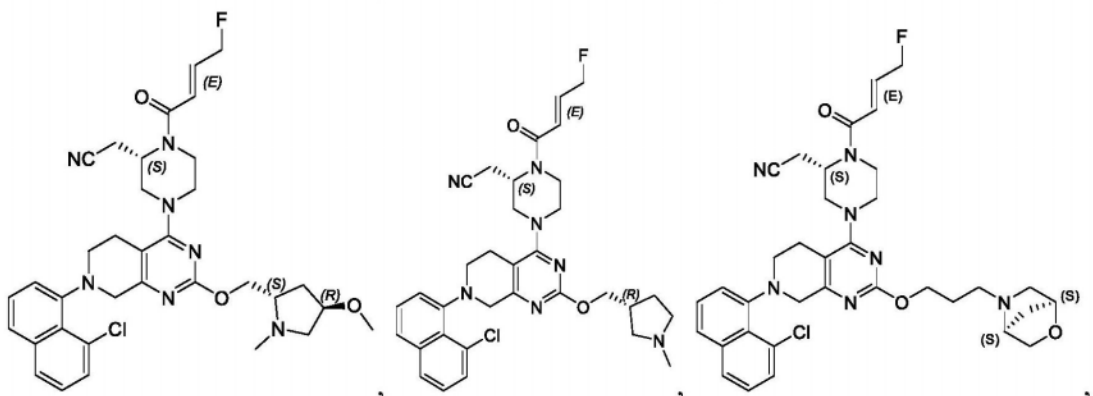
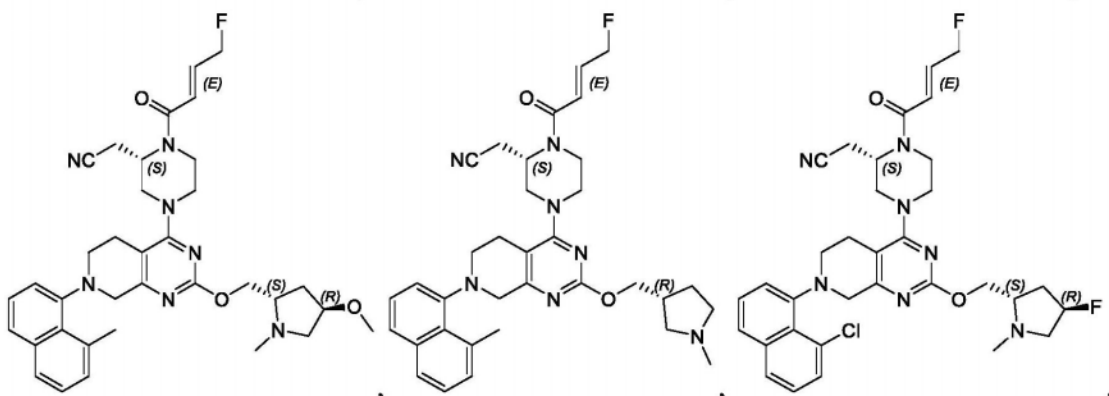


[0174]

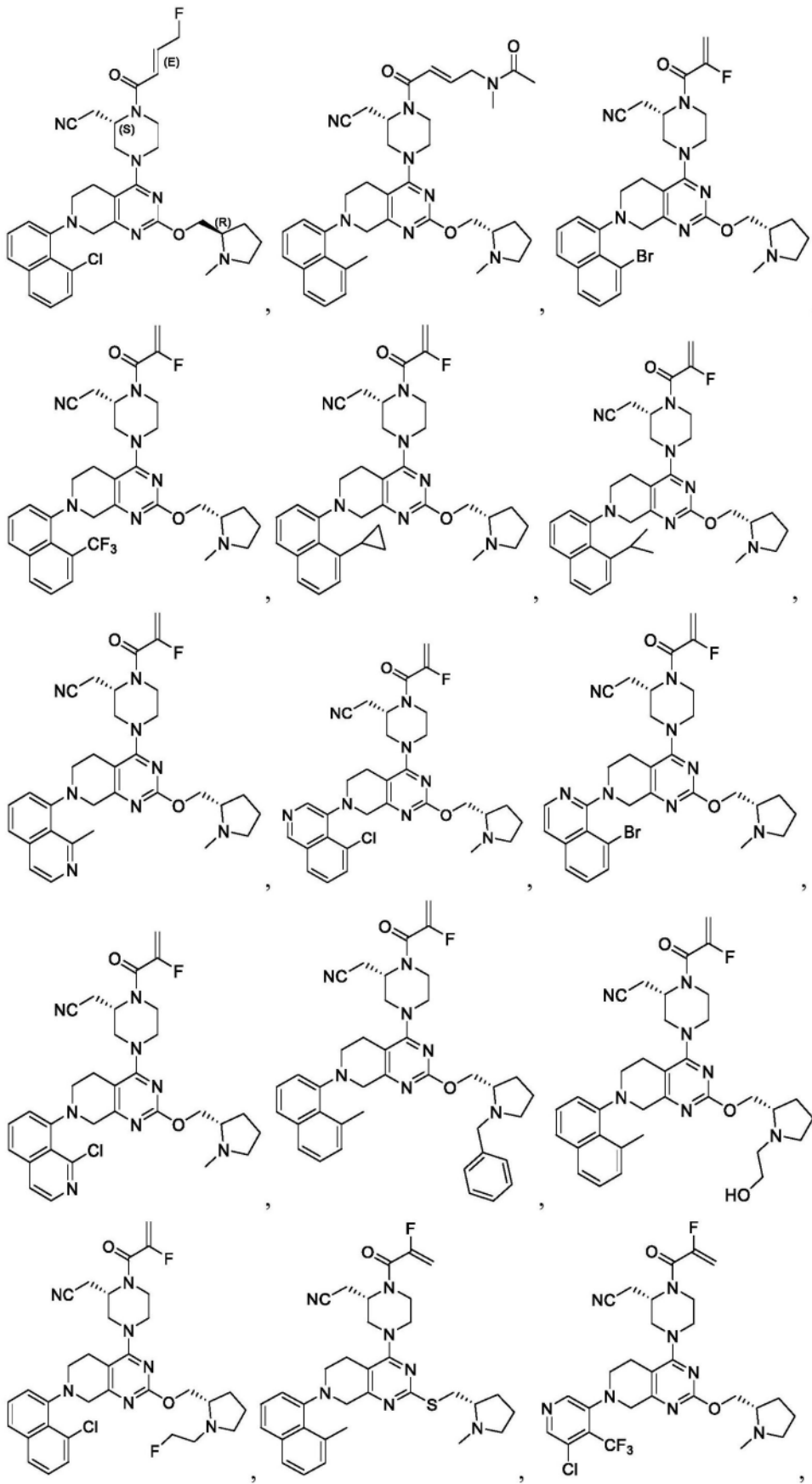




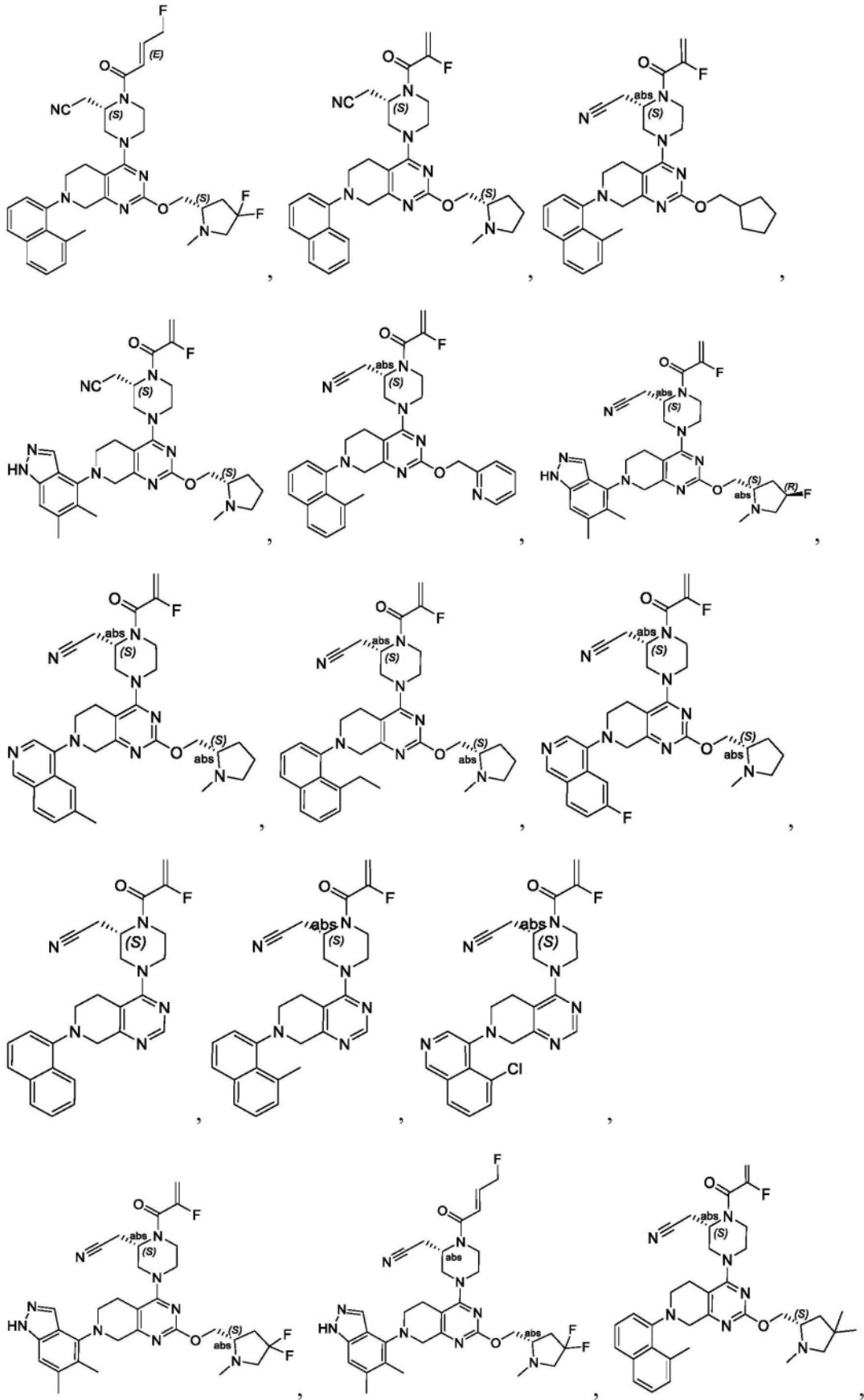
[0175]



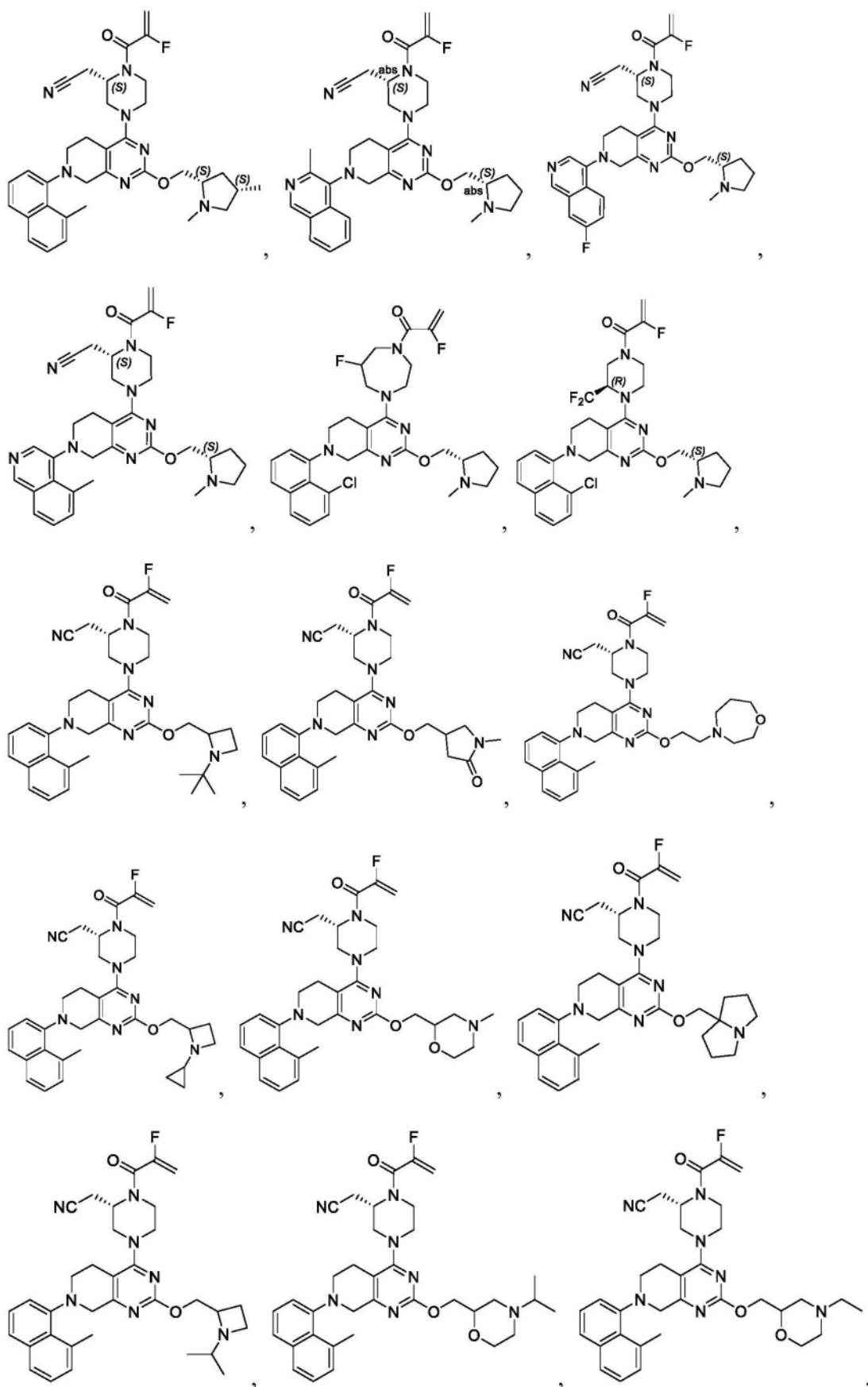
[0176]



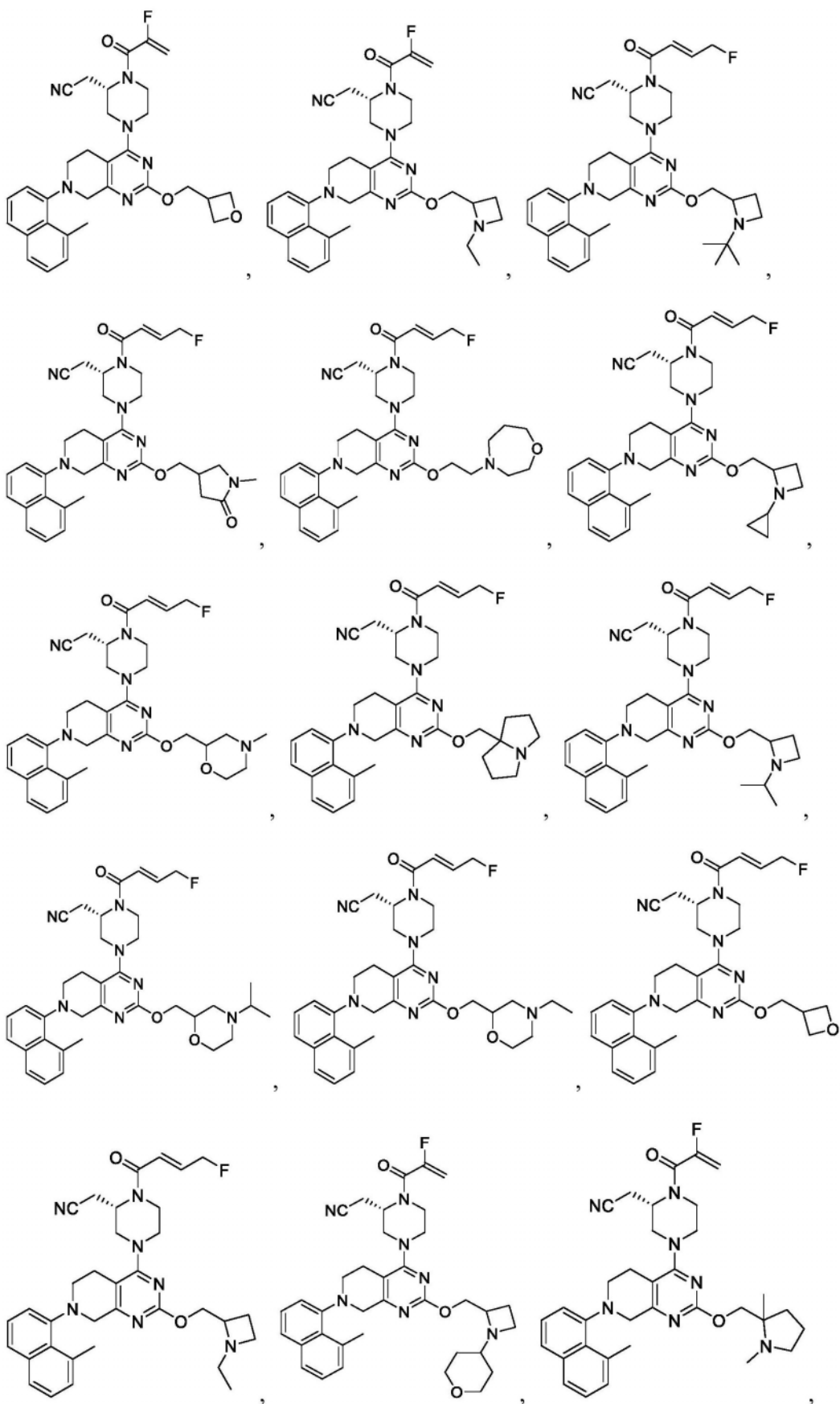
[0177]

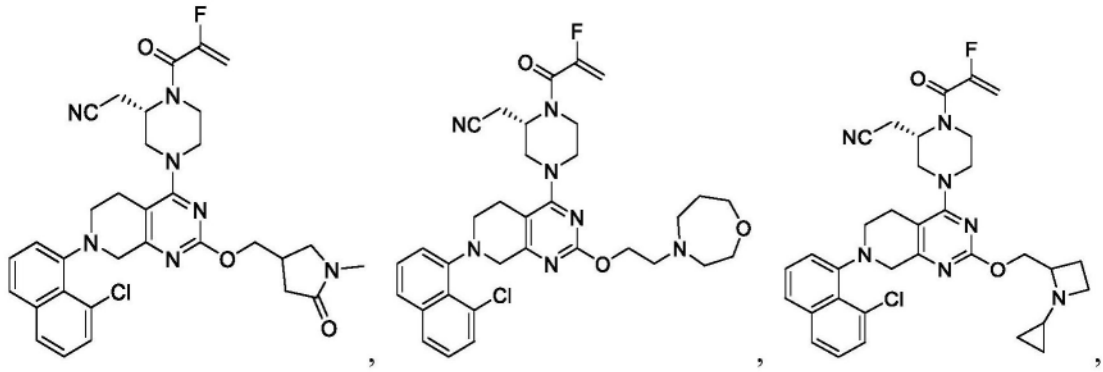
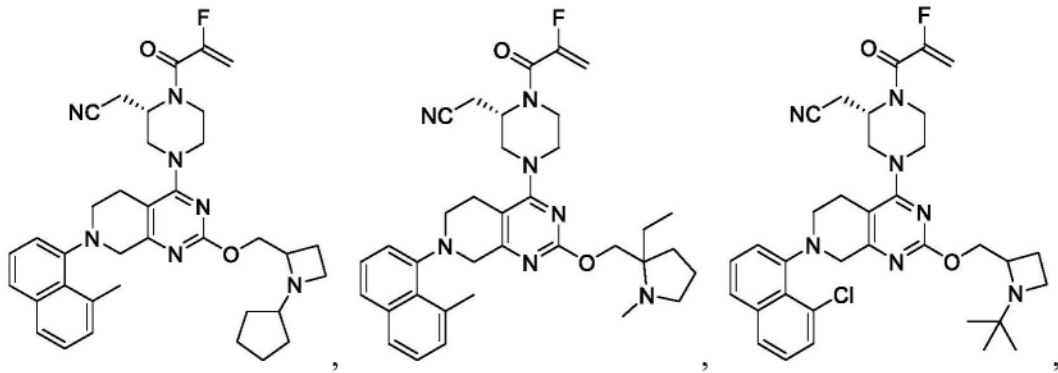


[0178]

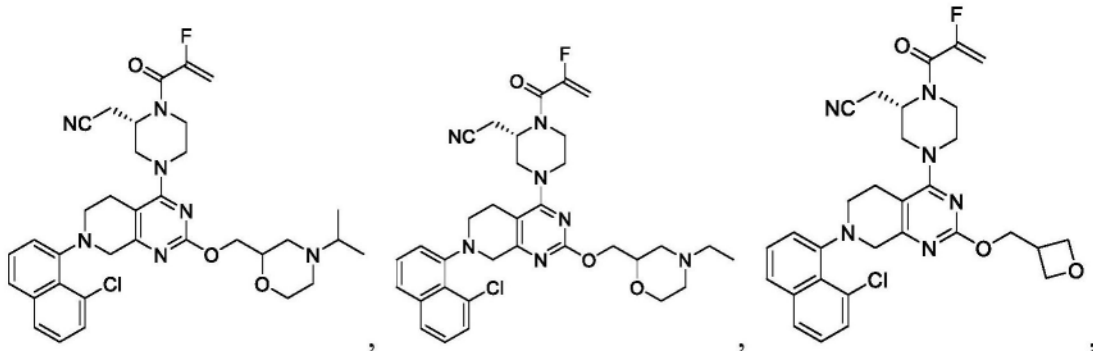
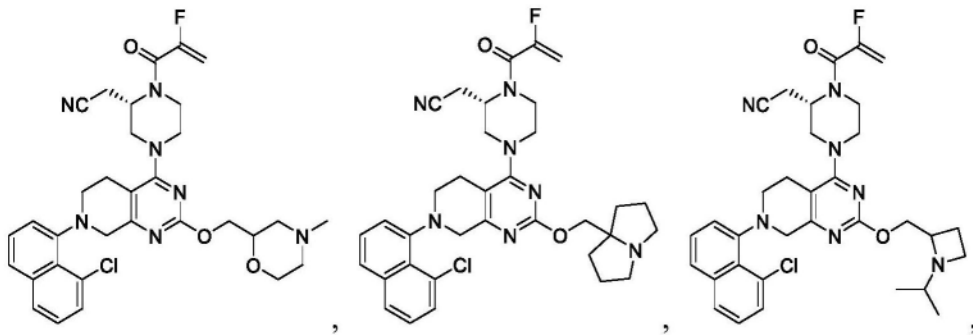


[0179]

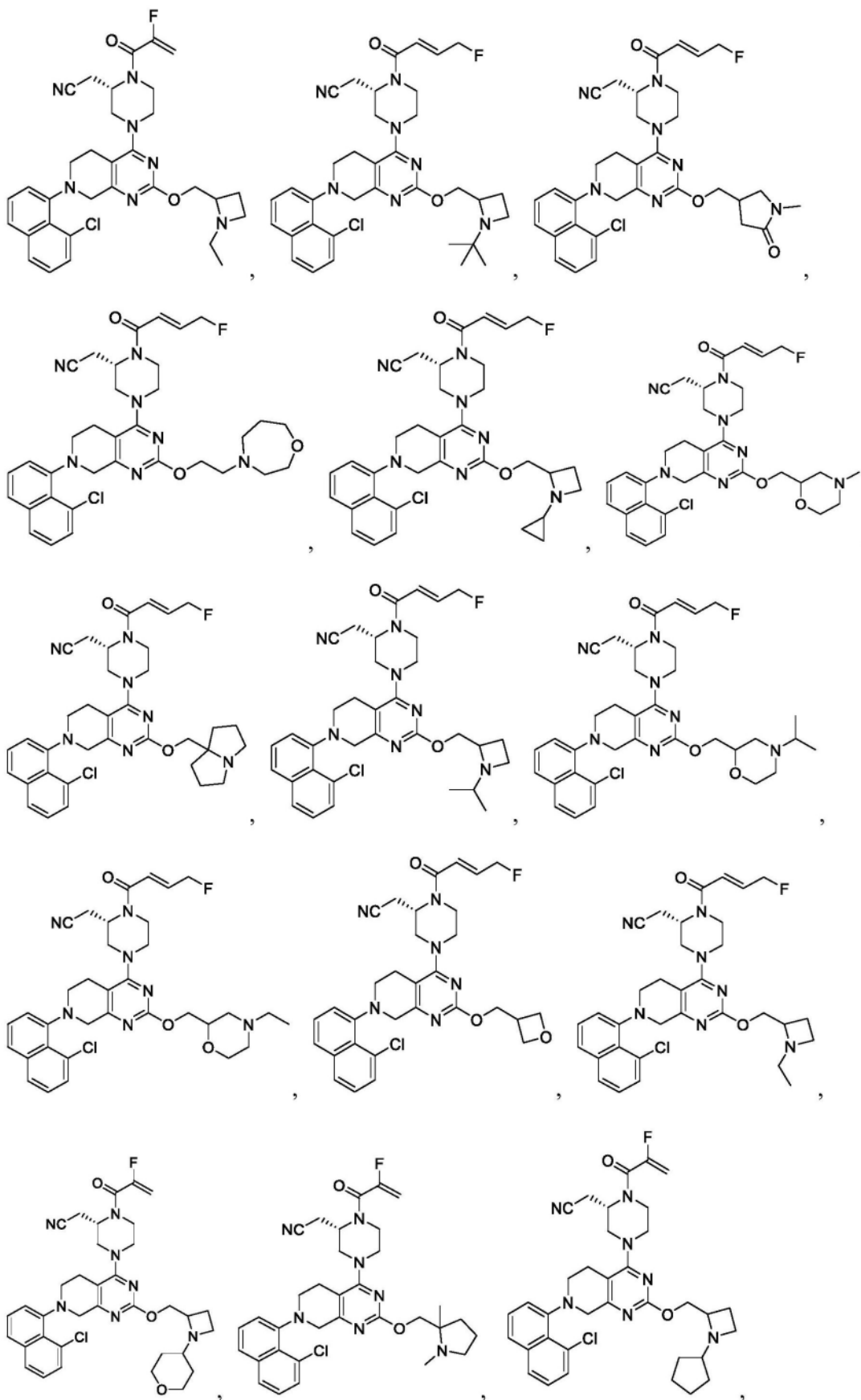


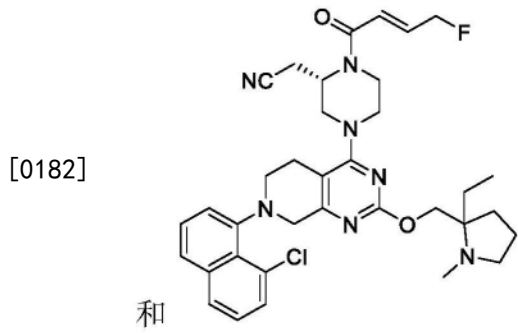


[0180]



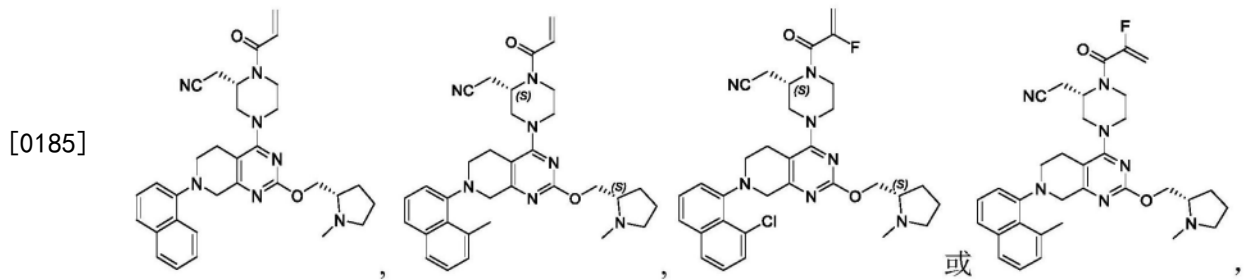
[0181]





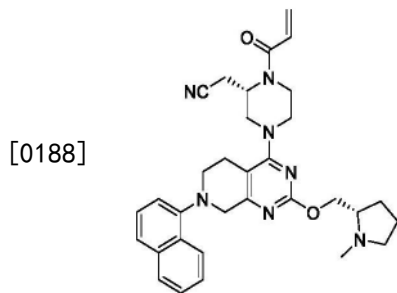
[0183] 和其药学上可接受的盐。

[0184] 在一个实施方案中, KRas G12C抑制剂选自:



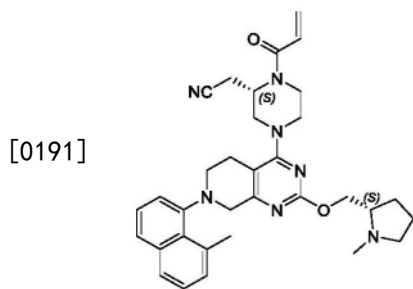
[0186] 和其药学上可接受的盐。

[0187] 在一个实施方案中, KRas G12C抑制剂为:



[0189] (也称为实例234) 或其药学上可接受的盐。

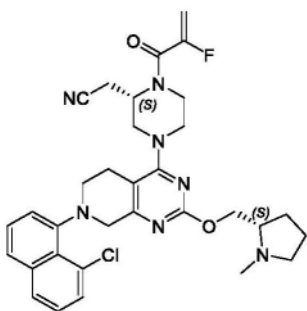
[0190] 在一个实施方案中, KRas G12C抑制剂为:



[0192] (也称为实例359) 或其药学上可接受的盐。

[0193] 在一个实施方案中, KRas G12C抑制剂为:

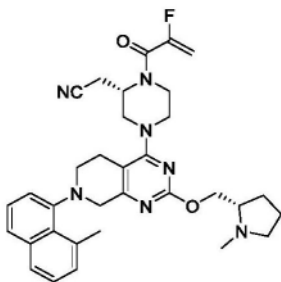
[0194]



[0195] (也称为实例478)或其药学上可接受的盐。

[0196] 在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂为:

[0197]



[0198] (也称为实例507)或其药学上可接受的盐。

[0199] 本发明方法中所使用的KRas G12C抑制剂可以具有一个或多个手性中心并且可以合成为立体异构混合物,即构成相同、原子空间排列不同的异构体。化合物可以用作混合物,或单独组分/异构体可以根据制造商说明书使用所属领域的技术人员熟知的用于分离立体异构体和对映异构体的可商购试剂和常规方法,例如使用CHIRALPAK®(西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich))或CHIRALCEL®(大赛璐公司(Diacel Corp))手性色谱HPLC管柱来分离。或者,本发明化合物可以使用光学上纯的手性试剂和中间物制备单独异构体或对映异构体来合成。除非另外指示,否则所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式皆在本发明的范围内。除非另外指示,否则不论何时包括权利要求书的说明书提及本发明化合物,术语“化合物”都理解为涵盖所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式。

[0200] 在一个实施方案中,所述方法中所使用的式I、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物包括上文化合物的三氟乙酸盐。

[0201] 用于制造本文所公开的KRas G12C抑制剂的方法为人所知。举例来说,共同拥有公开的国际PCT申请第W02017201161号和第W0 2019099524号描述用于制备式I、式I-A或式I-B化合物的通用反应流程,并且还提供用于制备每种本文所公开的KRas G12C抑制剂的详细合成途径。

[0202] PD-1/PD-L1抑制剂和式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C化合物或其药学上可接受的盐可以单独配制成药物组合物。

[0203] 药物组合物

[0204] 在另一个方面,本发明提供包含本发明的PD-1/PD-L1抑制剂的药物组合物和包含KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述药物组合物还包含可用于本文公开的方法中的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。KRas G12C抑制剂可以通过所属领域中熟知的任何方法来独立地配制并且可以制备用于通过包括但不限于非经肠、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内、静脉内或直肠内的任何途径施用。在某些实施方案中,

静脉内施用包含KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的药物组合物。在一个实施方案中,包含KRas G12C抑制剂的药物组合物是口服施用的。在一个实施方案中,包含PD-1/PD-L1抑制剂的药物组合物是肠胃外施用的,包括通过皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一个实施方案中,静脉内施用包含PD-1/PD-L1抑制剂的药物组合物。

[0205] 载体特征将取决于施用途径。如本文所使用的术语“药学上可接受的”意思指与生物系统例如细胞、细胞培养物、组织或生物相容并且不干扰一种或多种活性成分的生物活性有效性的无毒材料。因此,除了抑制剂之外,组合物还可以含有稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和所属领域中熟知的其它材料。药学上可接受的配制物的制备描述于例如《雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第18版,编者A.Gennaro,宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.),1990年中。

[0206] 如本文所使用的术语药学上可接受的盐是指保留上文识别的化合物所期望的生物活性并展现最少或不展现非期望的毒理作用的盐。所述盐的实例包括但不限于用无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐以及用有机酸(例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、双羟萘酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸)形成的盐。化合物也可以以所属领域的技术人员已知的药学上可接受的季盐形式施用,所述药学上可接受的季盐特定地包括式 $-NR+Z-$ 季铵盐,其中R为氢、烷基或苄基,并且Z为抗衡离子,包括氯离子、溴离子、碘离子、 $-O-$ 烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(例如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、羟乙酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苯甲酸根和二苯基乙酸根)。

[0207] 活性化合物或药剂以足以向患者递送治疗有效量而不会在所治疗的患者中造成严重毒性作用的量包括于药学上可接受的载体或稀释剂中。在一个实施方案中,用于所有上文所提到的KRas G12C抑制剂的组合物的活性化合物的剂量范围为约0.01到300mg/kg接受者体重/天,例如0.1到100mg/kg接受者体重/天,并且再例如0.5到约25mg/kg接受者体重/天。药学上可接受的载体或稀释剂的有效剂量范围可以基于待递送的母化合物的重量来计算。如果衍生物本身展现活性,则可以如上文,使用衍生物的重量或通过所属领域的技术人员已知的其它手段估计有效剂量。

[0208] 包含PD-1/PD-L1抑制剂的药物组合物和包含KRas G12C抑制剂的药物组合物可用于本文所述的任何使用方法。

[0209] 共同施用

[0210] 用于本文任何方法的包含PD-1/PD-L1抑制剂和/或KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐的本文所述药物组合的组分可以同时、单独或顺序使用。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是在施用式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物之前施用。在另一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物是在施用式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物之后施用。在另一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与施用式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物大约同时施用。在一种实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与KRas G12C抑制剂或其药学上

可接受的盐或药物组合物可以配制成可以同时或者一个接一个共同施用的独立或单独剂型。

[0211] 在一些情况下,在不同时间并通过不同途径分开施用每种抑制剂将为有利的。因此,组合的组分,即式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物与PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物不需要一定在基本上相同的时间或按任何顺序施用。

[0212] 肿瘤药物通常以最大耐受剂量(“MTD”)施用,所述MTD为不造成不可接受的副作用的最高药物剂量。在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物各自以其对应MTD给药。在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物是以其MTD给药,并且PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物是以小于其MTD的量给药。在一个实施例中,KRas G12C抑制剂或其药物组合物是以小于其MTD的量给药,并且PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物是以其MTD给药。在一个实施例中,KRas G12C抑制剂或其药物组合物与PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物各自以小于其对应MTD给药。施用可以定时以使得一种抑制剂的峰值药物动力学作用与另一种化合物的峰值药物动力学作用一致。

[0213] 在一个实施方案中,单次剂量的式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物是每天(即以约24小时间隔)(即QD)施用。在另一个实施方案中,两次剂量的式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物是每天(即BID)施用。在另一个实施方案中,三次剂量的式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物是每天(即TID)施用。在任一所述实施方案中,KRAS抑制剂是口服施用的。

[0214] 适用于所提供的组合物和方法的PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括但不限于PD-1抗体,其包括但不限于纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、西米普利单抗(Libtayo®)和替雷利珠单抗及其生物类似药,以及抗PD-L1抗体,其包括但不限于阿特殊单抗(Tecentriq®)、阿维单抗(Bavencio®)和德瓦鲁单抗(Imfinzi®)及其生物类似药。

[0215] 在一个实施方案中,施用单剂量PD-1/PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂每两周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂每三周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂每四周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是纳武单抗并且每两周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是纳武单抗并且每四周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是派姆单抗并且每三周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是阿特殊单抗并且每三周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是西米普利单抗并且每三周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是替雷利珠单抗并且每三周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是阿维单抗并且每两周施用一次。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是德瓦鲁单抗并且每两周施用一次。在任一所述实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是静脉内施用的。

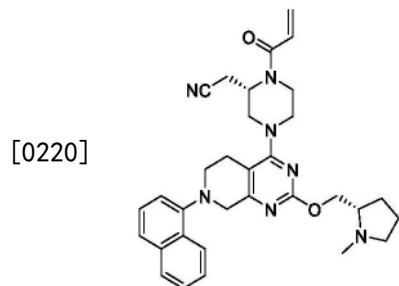
[0216] 组合疗法

[0217] 在本发明的一个方面,本文提供治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。在一个实施方案中,癌症

为KRas G12C相关癌症。在一个实施方案中,KRas G12C相关癌症为肺癌。在一个实施方案中,KRas G12C相关癌症为结直肠癌。

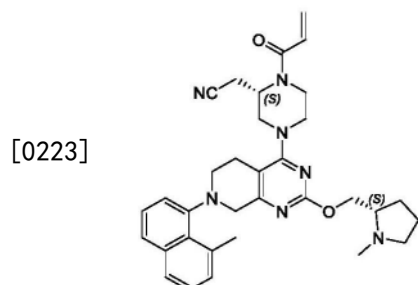
[0218] 在一个实施方案中,本发明提供用于在患有癌症的受试者中诱导持久的完全响应的方法,包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物和PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物的组合,其中受试者表现出持久的完全响应。

[0219] 在一个实施方案中,组合疗法包含具有下式的化合物:



[0221] (在本文中也称为实施例234)或其药学上可接受的盐与PD-1/PD-L1抑制剂的组合。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是纳武单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是派姆单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是西米普利单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是替雷利珠单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是阿维单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是德瓦鲁单抗。

[0222] 在一个实施方案中,组合疗法包含具有下式的化合物:



[0224] (在本文中也称为实施例359)或其药学上可接受的盐与PD-1/PD-L1抑制剂的组合。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是纳武单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是派姆单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是西米普利单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是替雷利珠单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是阿维单抗。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂是德瓦鲁单抗。

[0225] 在一个实施方案中,组合疗法包含具有下式的化合物:

案中, KRas G12C相关癌症为肺癌。在一个实施方案中, KRas G12C相关癌症为结直肠癌。

[0234] 在一个实施方案中, 相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说, 治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起受试者的总存活(“OS”)持续时间延长。在一个实施方案中, 相对于用KRas G12C抑制剂单一疗法治疗, 受试者的总生存期(“OS”)持续时间的增加持续了受试者的剩余生命时间。在一个实施方案中, 相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说, 治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起受试者的无恶化存活(“PFS”)持续时间延长。在一个实施方案中, 相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说, 治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起受试者的肿瘤消退增加。在一个实施方案中, 相对于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说, 治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起受试者的肿瘤生长抑制的增加。在一个实施方案中, 相较于仅用KRas G12C抑制剂进行的治疗来说, 治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合引起受试者的疾病稳定持续时间延长。在一个实施方案中, KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在W02019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施方案中, PD-1/PD-L1抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、替雷利珠单抗、阿特殊单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和纳武单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和派姆单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和西米普利单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和替雷利珠单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和阿特殊单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和阿维单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例234和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和纳武单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和派姆单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和西米普利单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和替雷利珠单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和阿特殊单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和阿维单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例359和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和纳武单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和派姆单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和西米普利单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和替雷利珠单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和阿特殊单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和阿维单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例478和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例507和纳武单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例507和派姆单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实施例

507和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和替雷利珠单抗。

[0235] 在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和德瓦鲁单抗。

[0236] 在另一个实施方案中,对于KRas G12C单一疗法,一旦已经观察到疾病恶化,则组合施用PD-1/PD-L1抑制剂与KRas G12C抑制剂,其中组合疗法通过在患者中延长OS、延长PFS、增加肿瘤消退、增加肿瘤生长抑制或延长疾病稳定持续时间来引起患者的临床益处增强。在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂为选自1-678号(在W02019099524中经编号)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、替雷利珠单抗、阿特殊单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和德瓦鲁单抗。

[0237] 本文所提供的组合物和方法可以用于治疗广泛多种的癌症,包括肿瘤,例如肺肿瘤、结肠直肠肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、脑肿瘤、皮肤肿瘤、宫颈癌、睾丸癌等。更确切地说,可以通过本发明的组合物和方法治疗的癌症包括但不限于肿瘤类型,例如星形细胞、乳腺、子宫颈、结肠直肠、子宫内膜、食道、胃、头颈、肝细胞、喉、肺、口腔、卵巢、前列腺和甲状腺癌瘤和肉瘤。更具体地说,这些化合物可以用于治疗:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤

维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状细胞、未分化型小细胞、未分化型大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)(肾胚细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹癌、胆管癌;骨:骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨纤维瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、胚细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、粒层-卵泡膜细胞瘤、支持间质细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤))、输卵管(癌瘤);血液科:血液(骨髓白血病(急性和慢性)、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、痣发育不良性痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;以及肾上腺:神经母细胞瘤。在某些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌。在一个实施方案中,KRas G12C相关癌症为结直肠癌。

[0238] 本文还提供用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包含(a)确定癌症与KRas G12C突变相关(例如KRas G12C相关癌症)(例如使用经过监管机构批准,例如经过FDA批准的分析或试剂盒来确定);和(b)向患者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂与式I、式I-A、式I-B、KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合,其中PD-1/PD-L1抑制剂协同增加KRas G12C相关癌症对KRas G12C抑制剂的敏感度。

[0239] 本文所提供的组合和方法也可以用于治疗有需要的受试者的KRas G12C相关癌症,其中KRas G12C相关癌症对PD-1/PD-L1抑制剂的治疗有抗性,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0240] 在一个实施方案中,本文提供的组合和方法用于治疗与KRas G12C相关的癌症,并且已确定先前对使用PD-1/PD-L1抑制剂的治疗产生抗性,包括向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上

可接受的盐或药物组合物的组合。

[0241] 本文提供的组合和方法也可用于抑制患有KRas G12C相关癌症的受试者对PD-1/PD-L1抑制剂治疗的抗性,包括向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0242] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗被鉴定或诊断为患有KRAS G12C相关癌症的受试者的方法,包括(a)检测受试者中的KRas G12C相关癌症对以前施用给患者的PD-1/PD-L1抑制剂治疗的抗性;和(b)在(a)之后,向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0243] 本文提供的组合和分也可用于治疗被鉴定或诊断为患有KRas G12C相关癌症并确定先前对KRAS G12C抑制剂治疗产生抗性的受试者,包括向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0244] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗被鉴定或诊断为患有KRas G12C相关癌症的受试者的方法,包括(a)作为单一疗法施用KRAS G12C抑制剂直至疾病进展,和(b)在(a)之后,向受试者施用治疗有效量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRAS G12C抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0245] 在一个实施方案中,在所述方法的任一种中用于治疗KRas G12C相关癌症的KRas G12C抑制剂为选自1-678号(如在W02019099524中编号的)化合物的化合物或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、替雷利珠单抗、阿特珠单抗、阿维单抗和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和纳武单抗。

[0246] 在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和阿特珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和阿维单抗。

[0247] 在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例234和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和替雷利珠单抗。

[0248] 在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和阿特珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例359和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合

包含治疗有效量的实施例478和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例478和德瓦鲁单抗。在一个实施方案中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和纳武单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和派姆单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和西米普利单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和替雷利珠单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和阿特殊单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和阿维单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实施例507和德瓦鲁单抗。

[0249] 在一个实施方案中,式I、式I-A或式I-B的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物以片剂或胶囊施用。在一个实施方案中,式I化合物的片剂或胶囊制剂包含约10mg到约100mg(例如约10mg到约95mg、约10mg到约90mg、约10mg到约85mg、约10mg到约80mg、约10mg到约75mg、约10mg到约70mg、约10mg到约65mg、约10mg到约60mg、约10mg到约55mg、约10mg到约50mg、约10mg到约45mg、约10mg到约40mg、约10mg到约35mg、约10mg到约30mg、约10mg到约25mg、约10mg到约20mg、约10mg到约15mg、约15mg到约100mg、约15mg到约95mg、约15mg到约90mg、约15mg到约85mg、约15mg到约80mg、约15mg到约75mg、约15mg到约70mg、约15mg到约65mg、约15mg到约60mg、约15mg到约55mg、约15mg到约50mg、约15mg到约45mg、约15mg到约40mg、约15mg到约35mg、约15mg到约30mg、约15mg到约25mg、约15mg到约20mg、约20mg到约100mg、约20mg到约95mg、约20mg到约90mg、约20mg到约85mg、约20mg到约80mg、约20mg到约75mg、约20mg到约70mg、约20mg到约65mg、约20mg到约60mg、约20mg到约55mg、约20mg到约50mg、约20mg到约45mg、约20mg到约40mg、约20mg到约35mg、约20mg到约30mg、约20mg到约25mg、约25mg到约100mg、约25mg到约95mg、约25mg到约90mg、约25mg到约85mg、约25mg到约80mg、约25mg到约75mg、约25mg到约70mg、约25mg到约65mg、约25mg到约60mg、约25mg到约55mg、约25mg到约50mg、约25mg到约45mg、约25mg到约40mg、约25mg到约35mg、约25mg到约30mg、约30mg到约100mg、约30mg到约95mg、约30mg到约90mg、约30mg到约85mg、约30mg到约80mg、约30mg到约75mg、约30mg到约70mg、约30mg到约65mg、约30mg到约60mg、约30mg到约55mg、约30mg到约50mg、约30mg到约45mg、约30mg到约40mg、约30mg到约35mg、约35mg到约100mg、约35mg到约95mg、约35mg到约90mg、约35mg到约85mg、约35mg到约80mg、约35mg到约75mg、约35mg到约70mg、约35mg到约65mg、约35mg到约60mg、约35mg到约55mg、约35mg到约50mg、约35mg到约45mg、约35mg到约40mg、约40mg到约100mg、约40mg到约95mg、约40mg到约90mg、约40mg到约85mg、约40mg到约80mg、约40mg到约75mg、约40mg到约70mg、约40mg到约65mg、约40mg到约60mg、约40mg到约55mg、约40mg到约50mg、约40mg到约45mg、约45mg到约100mg、约45mg到约95mg、约45mg到约90mg、约45mg到约85mg、约45mg到约80mg、约45mg到约75mg、约45mg到约70mg、约45mg到约65mg、约45mg到约60mg、约45mg到约55mg、约45mg到约50mg、约50mg到约100mg、约50mg到约95mg、约50mg到约90mg、约50mg到约85mg、约50mg到约80mg、约50mg到约75mg、约50mg到约70mg、约50mg到约65mg、约50mg到约60mg、约50mg到约55mg、约55mg到约100mg、约55mg到约95mg、约55mg到约90mg、约55mg到约85mg、约55mg到约80mg、约55mg到约75mg、约55mg到约70mg、约55mg到约65mg、约55mg到约60mg、约60mg到约100mg、约60mg到约95mg、约60mg到约90mg、约60mg到约85mg、约60mg到约80mg、约60mg到约75mg、约60mg到约70mg、约60mg到约65mg、约65mg到约100mg、约65mg到约95mg、约65mg到约

90mg、约65mg到约85mg、约65mg到约80mg、约65mg到约75mg、约65mg到约70mg、约70mg到约100mg、约70mg到约95mg、约70mg到约90mg、约70mg到约85mg、约70mg到约80mg、约70mg到约75mg、约75mg到约100mg、约75mg到约95mg、约75mg到约90mg、约75mg到约85mg、约75mg到约80mg、约80mg到约100mg、约80mg到约95mg、约80mg到约90mg、约80mg到约85mg、约85mg到约100mg、约85mg到约95mg、约85mg到约90mg、约90mg到约100mg、约90mg到约95mg、约95mg到约100mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg) 式1-678的化合物(如在W02019099524中编号的)或其药学上可接受的盐(例如234、359、478或507号实例或其药学上可接受的盐)。在一个实施方案中,式I化合物在一定时间段期间在每天基础上一天一次(QD)口服施用。在一个实施方案中,式I化合物在一定时间段期间在每天基础上一天两次(BID)口服施用。在一个实施方案中,式I化合物在一定时间段期间以约20mg到约500mg(例如约20mg到约480mg、约20mg到约460mg、约20mg到约440mg、约20mg到约420mg、约20mg到约400mg、约20mg到约380mg、约20mg到约360mg、约20mg到约340mg、约20mg到约320mg、约20mg到约300mg、约20mg到约280mg、约20mg到约260mg、约20mg到约240mg、约20mg到约220mg、约20mg到约200mg、约20mg到约180mg、约20mg到约160mg、约20mg到约140mg、约20mg到约120mg、约20mg到约100mg、约20mg到约80mg、约20mg到约60mg、约20mg到约40mg、约40mg到约500mg、约40mg到约480mg、约40mg到约460mg、约40mg到约440mg、约40mg到约420mg、约40mg到约400mg、约40mg到约380mg、约40mg到约360mg、约40mg到约340mg、约40mg到约320mg、约40mg到约300mg、约40mg到约280mg、约40mg到约260mg、约40mg到约240mg、约40mg到约220mg、约40mg到约200mg、约40mg到约180mg、约40mg到约160mg、约40mg到约140mg、约40mg到约120mg、约40mg到约100mg、约40mg到约80mg、约40mg到约60mg、约60mg到约500mg、约60mg到约480mg、约60mg到约460mg、约60mg到约440mg、约60mg到约420mg、约60mg到约400mg、约60mg到约380mg、约60mg到约360mg、约60mg到约340mg、约60mg到约320mg、约60mg到约300mg、约60mg到约280mg、约60mg到约260mg、约60mg到约240mg、约60mg到约220mg、约60mg到约200mg、约60mg到约180mg、约60mg到约160mg、约60mg到约140mg、约60mg到约120mg、约60mg到约100mg、约60mg到约80mg、约80mg到约500mg、约80mg到约480mg、约80mg到约460mg、约80mg到约440mg、约80mg到约420mg、约80mg到约400mg、约80mg到约380mg、约80mg到约360mg、约80mg到约340mg、约80mg到约320mg、约80mg到约300mg、约80mg到约280mg、约80mg到约260mg、约80mg到约240mg、约80mg到约220mg、约80mg到约200mg、约80mg到约180mg、约80mg到约160mg、约80mg到约140mg、约80mg到约120mg、约80mg到约100mg、约100mg到约500mg、约100mg到约480mg、约100mg到约460mg、约100mg到约440mg、约100mg到约420mg、约100mg到约400mg、约100mg到约380mg、约100mg到约360mg、约100mg到约340mg、约100mg到约320mg、约100mg到约300mg、约100mg到约280mg、约100mg到约260mg、约100mg到约240mg、约100mg到约220mg、约100mg到约200mg、约100mg到约180mg、约100mg到约160mg、约100mg到约140mg、约100mg到约120mg、约120mg到约500mg、约120mg到约480mg、约120mg到约460mg、约120mg到约440mg、约120mg到约420mg、约120mg到约400mg、约120mg到约380mg、约120mg到约360mg、约120mg到约340mg、约120mg到约320mg、约120mg到约300mg、约120mg到约280mg、约120mg到约260mg、约120mg到约240mg、约120mg到约220mg、约120mg到约200mg、约120mg到约180mg、约120mg到约160mg、约120mg到约140mg、约140mg到约500mg、约

500mg)的量口服施用。

[0250] 在一个实施方案中,组合疗法包含在每天基础上(在一定时间段期间)例如以约10mg到约400mg(例如约10mg到约380mg、约10mg到约360mg、约10mg到约340mg、约10mg到约320mg、约10mg到约300mg、约10mg到约280mg、约10mg到约260mg、约10mg到约240mg、约10mg到约220mg、约10mg到约200mg、约10mg到约180mg、约10mg到约160mg、约10mg到约140mg、约10mg到约120mg、约10mg到约100mg、约10mg到约80mg、约10mg到约60mg、约10mg到约40mg、约10mg到约20mg、约20mg到约400mg、约20mg到约380mg、约20mg到约360mg、约20mg到约340mg、约20mg到约320mg、约20mg到约300mg、约20mg到约280mg、约20mg到约260mg、约20mg到约240mg、约20mg到约220mg、约20mg到约200mg、约20mg到约180mg、约20mg到约160mg、约20mg到约140mg、约20mg到约120mg、约20mg到约100mg、约20mg到约80mg、约20mg到约60mg、约20mg到约40mg、约40mg到约400mg、约40mg到约380mg、约40mg到约360mg、约40mg到约340mg、约40mg到约320mg、约40mg到约300mg、约40mg到约280mg、约40mg到约260mg、约40mg到约240mg、约40mg到约220mg、约40mg到约200mg、约40mg到约180mg、约40mg到约160mg、约40mg到约140mg、约40mg到约120mg、约40mg到约100mg、约40mg到约80mg、约40mg到约60mg、约60mg到约400mg、约60mg到约380mg、约60mg到约360mg、约60mg到约340mg、约60mg到约320mg、约60mg到约300mg、约60mg到约280mg、约60mg到约260mg、约60mg到约240mg、约60mg到约220mg、约60mg到约200mg、约60mg到约180mg、约60mg到约160mg、约60mg到约140mg、约60mg到约120mg、约60mg到约100mg、约60mg到约80mg、约80mg到约400mg、约80mg到约380mg、约80mg到约360mg、约80mg到约340mg、约80mg到约320mg、约80mg到约300mg、约80mg到约280mg、约80mg到约260mg、约80mg到约240mg、约80mg到约220mg、约80mg到约200mg、约80mg到约180mg、约80mg到约160mg、约80mg到约140mg、约80mg到约120mg、约80mg到约100mg、约100mg到约400mg、约100mg到约380mg、约100mg到约360mg、约100mg到约340mg、约100mg到约320mg、约100mg到约300mg、约100mg到约280mg、约100mg到约260mg、约100mg到约240mg、约100mg到约220mg、约100mg到约200mg、约100mg到约180mg、约100mg到约160mg、约100mg到约140mg、约100mg到约120mg、约120mg到约400mg、约120mg到约380mg、约120mg到约360mg、约120mg到约340mg、约120mg到约320mg、约120mg到约300mg、约120mg到约280mg、约120mg到约260mg、约120mg到约240mg、约120mg到约220mg、约120mg到约200mg、约120mg到约180mg、约120mg到约160mg、约120mg到约140mg、约140mg到约400mg、约140mg到约380mg、约140mg到约360mg、约140mg到约340mg、约140mg到约320mg、约140mg到约300mg、约140mg到约280mg、约140mg到约260mg、约140mg到约240mg、约140mg到约220mg、约140mg到约200mg、约140mg到约180mg、约140mg到约160mg、约160mg到约400mg、约160mg到约380mg、约160mg到约360mg、约160mg到约360mg、约160mg到约340mg、约160mg到约320mg、约160mg到约300mg、约160mg到约280mg、约160mg到约260mg、约160mg到约240mg、约160mg到约220mg、约160mg到约200mg、约160mg到约180mg,约180mg到约400mg、约180mg到约380mg、约180mg到约360mg、约180mg到约340mg、约180mg到约320mg、约180mg到约300mg、约180mg到约280mg、约180mg到约260mg、约180mg到约240mg、约180mg到约220mg、约180mg到约200mg、约200mg到约400mg、约200mg到约380mg、约200mg到约360mg、约200mg到约340mg、约200mg到约320mg、约200mg到约300mg、约200mg到约280mg、约200mg到约260mg、约200mg到约240mg、约200mg到约220mg、约220mg到约400mg、约220mg到约380mg、约220mg到约360mg、约220mg到约340mg、约220mg到约320mg、约

220mg到约300mg、约220mg到约280mg、约220mg到约260mg、约220mg到约240mg、约240mg到约400mg、约240mg到约380mg、约240mg到约360mg、约240mg到约340mg、约240mg到约320mg、约240mg到约300mg、约240mg到约280mg、约240mg到约260mg、约260mg到约400mg、约260mg到约380mg、约260mg到约360mg、约260mg到约340mg、约260mg到约320mg、约260mg到约300mg、约260mg到约280mg、约280mg到约400mg、约280mg到约380mg、约280mg到约360mg、约280mg到约340mg、约280mg到约320mg、约280mg到约300mg、约300mg到约400mg、约300mg到约380mg、约300mg到约360mg、约300mg到约340mg、约300mg到约320mg、约320mg到约400mg、约320mg到约380mg、约320mg到约360mg、约340mg到约360mg、约340mg到约400mg、约340mg到约380mg、约340mg到约360mg、约360mg到约400mg、约360mg到约380mg、约380mg到约400mg、约100mg、约200mg、约300mg或约400mg)的量一天一次或两次口服施用式I化合物,并且i.v.施用PD-1/PD-L1抑制剂,例如取决于剂量,一周一次、每两周一次、每三周一次、或每四周一次施用该抑制剂。在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂经口服施用,每天一次。在一个实施方案中,KRas G12C抑制剂经口服施用,每天两次。

[0251] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿维单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,阿维单抗或其生物类似物以每2周(Q2W)约800mg或每2周(Q2W)约10mg/kg的量静脉内施用。

[0252] 在一个实施方案中,阿维单抗或其生物类似物静脉内施用超过60分钟。

[0253] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,阿特殊单抗或其生物类似药每3周一次(Q3W)以1200mg的剂量静脉内施用或间隔两周以840mg的剂量静脉内施用。在一个实施方案中,阿特殊单抗或其生物类似物静脉内施用超过60分钟。

[0254] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是德瓦鲁单抗或其生物类似药。在一个实施方案中,每2周一次(Q2W)以10mg/kg的剂量静脉内施用德瓦鲁单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,德瓦鲁单抗或其生物类似物静脉内施用超过60分钟。

[0255] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂是纳武单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,每2周一次(Q2W)以240mg/kg的剂量静脉内施用纳武单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,每4周一次(Q4W)以480mg/kg的剂量静脉内施用纳武单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,纳武单抗或其生物类似物静脉内施用超过30分钟。

[0256] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂是派姆单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,派姆单抗以200mg的剂量静脉内施用,每3周一次(Q3W)。在一个实施方案中,派姆单抗或其生物类似物静脉内施用超过60分钟。

[0257] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂是西米普利单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,每3周一次(Q3W)以350mg/kg的剂量静脉内施用西米普利单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,西米普利单抗或其生物类似物静脉内施用超过30分钟。

[0258] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂是替雷利珠单抗或其生物类似物。在一个实施方案中,每3周一次(Q3W)以200mg/kg的剂量静脉内施用替雷利珠单抗或其生物类似物。

[0259] 所属领域的技术人员应认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和/或动物模型进行的活体内试验和活体外试验两者均预测所述组合的测试化合物或所述组合治疗或预防既定病症的能力。

[0260] 所属领域的技术人员将进一步认识到,可以根据临床和医学领域中熟知的方法在健康患者和/或患有既定病症的患者中完成人类临床试验,包括首次人类试验、剂量范围和功效试验。

[0261] 在一些实施方案中,本文所提供的方法可以在用组合疗法治疗在1天与2年之间(例如在1天与22个月之间、在1天与20个月之间、在1天与18个月之间、在1天与16个月之间、在1天与14个月之间、在1天与12个月之间、在1天与10个月之间、在1天与9个月之间、在1天与8个月之间、在1天与7个月之间、在1天与6个月之间、在1天与5个月之间、在1天与4个月之间、在1天与3个月之间、在1天与2个月之间、在1天与1个月之间、在一周与2年之间、在1周与22个月之间、在1周与20个月之间、在1周与18个月之间、在1周与16个月之间、在1周与14个月之间、在1周与12个月之间、在1周与10个月之间、在1周与9个月之间、在1周与8个月之间、在1周与7个月之间、在1周与6个月之间、在1周与5个月之间、在1周与4个月之间、在1周与3个月之间、在1周与2个月之间、在1周与1个月之间、在2周与2年之间、在2周与22个月之间、在2周与20个月之间、在2周与18个月之间、在2周与16个月之间、在2周与14个月之间、在2周与12个月之间、在2周与10个月之间、在2周与9个月之间、在2周与8个月之间、在2周与7个月之间、在2周与6个月之间、在2周与5个月之间、在2周与4个月之间、在2周与3个月之间、在2周与2个月之间、在2周与1个月之间、在1个月与2年之间、在1个月与22个月之间、在1个月与20个月之间、在1个月与18个月之间、在1个月与16个月之间、在1个月与14个月之间、在1个月与12个月之间、在1个月与10个月之间、在1个月与9个月之间、在1个月与8个月之间、在1个月与7个月之间、在1个月与6个月之间、在1个月与6个月之间、在1个月与5个月之间、在1个月与4个月之间、在1个月与3个月之间、在1个月与2个月之间、在2个月与2年之间、在2个月与22个月之间、在2个月与20个月之间、在2个月与18个月之间、在2个月与16个月之间、在2个月与14个月之间、在2个月与12个月之间、在2个月与10个月之间、在2个月与9个月之间、在2个月与8个月之间、在2个月与7个月之间、在2个月与6个月之间或在2个月与5个月之间、在2个月与4个月之间、在3个月与2年之间、在3个月与22个月之间、在3个月与20个月之间、在3个月与18个月之间、在3个月与16个月之间、在3个月与14个月之间、在3个月与12个月之间、在3个月与10个月之间、在3个月与8个月之间、在3个月与6个月之间、在4个月与2年之间、在4个月与22个月之间、在4个月与20个月之间、在4个月与18个月之间、在4个月与16个月之间、在4个月与14个月之间、在4个月与12个月之间、在4个月与10个月之间、在4个月与8个月之间、在4个月与6个月之间、在6个月与2年之间、在6个月与22个月之间、在6个月与20个月之间、在6个月与18个月之间、在6个月与16个月之间、在6个月与14个月之间、在6个月与12个月之间、在6个月与10个月之间或在6个月与8个月之间)的时间段之后引起患者的一个或多个实体肿瘤的体积减少1%到99%(例如1%到98%、1%到95%、1%到90%、1%到85%、1%到80%、1%到75%、1%到70%、1%到65%、1%到60%、1%到55%、1%到50%、1%到45%、1%到40%、1%到35%、1%到30%、1%到25%、1%到20%、1%到15%、1%到10%、1%到5%、2%到99%、2%到90%、2%到85%、2%到80%、2%到75%、2%到70%、2%到65%、2%到60%、2%到55%、2%到50%、2%到45%、2%到40%、2%到35%、2%到30%、2%到25%、2%到20%、2%到15%、2%到10%、2%到5%、4%到99%、4%到95%、4%到90%、4%到85%、4%到80%、4%到75%、4%到70%、4%到65%、4%到60%、4%到55%、4%到50%、4%到45%、4%到40%、4%到35%、4%到30%、4%到25%、4%到20%、4%到

15%、4%到10%、6%到99%、6%到95%、6%到90%、6%到85%、6%到80%、6%到75%、6%到70%、6%到65%、6%到60%、6%到55%、6%到50%、6%到45%、6%到40%、6%到35%、6%到30%、6%到25%、6%到20%、6%到15%、6%到10%、8%到99%、8%到95%、8%到90%、8%到85%、8%到80%、8%到75%、8%到70%、8%到65%、8%到60%、8%到55%、8%到50%、8%到45%、8%到40%、8%到35%、8%到30%、8%到25%、8%到20%、8%到15%、10%到99%、10%到95%、10%到90%、10%到85%、10%到80%、10%到75%、10%到70%、10%到65%、10%到60%、10%到55%、10%到50%、10%到45%、10%到40%、10%到35%、10%到30%、10%到25%、10%到20%、10%到15%、15%到99%、15%到95%、15%到90%、15%到85%、15%到80%、15%到75%、15%到70%、15%到65%、15%到60%、15%到55%、15%到50%、15%到55%、15%到50%、15%到45%、15%到40%、15%到35%、15%到30%、15%到25%、15%到20%、20%到99%、20%到95%、20%到90%、20%到85%、20%到80%、20%到75%、20%到70%、20%到65%、20%到60%、20%到55%、20%到50%、20%到45%、20%到40%、20%到35%、20%到30%、20%到25%、25%到99%、25%到95%、25%到90%、25%到85%、25%到80%、25%到75%、25%到70%、25%到65%、25%到60%、25%到55%、25%到50%、25%到45%、25%到40%、25%到35%、25%到30%、30%到99%、30%到95%、30%到90%、30%到85%、30%到80%、30%到75%、30%到70%、30%到65%、30%到60%、30%到55%、30%到50%、30%到45%、30%到40%、30%到35%、35%到99%、35%到95%、35%到90%、35%到85%、35%到80%、35%到75%、35%到70%、35%到65%、35%到60%、35%到55%、35%到50%、35%到45%、35%到40%、40%到99%、40%到95%、40%到90%、40%到85%、40%到80%、40%到75%、40%到70%、40%到65%、40%到60%、40%到55%、40%到60%、40%到55%、40%到50%、40%到45%、45%到99%、45%到95%、45%到95%、45%到90%、45%到85%、45%到80%、45%到75%、45%到70%、45%到65%、45%到60%、45%到55%、45%到50%、50%到99%、50%到95%、50%到90%、50%到85%、50%到80%、50%到75%、50%到70%、50%到65%、50%到60%、50%到55%、55%到99%、55%到95%、55%到90%、55%到85%、55%到80%、55%到75%、55%到70%、55%到65%、55%到60%、60%到99%、60%到95%、60%到90%、60%到85%、60%到80%、60%到75%、60%到70%、60%到65%、65%到99%、60%到95%、60%到90%、60%到85%、60%到80%、60%到75%、60%到70%、60%到65%、70%到99%、70%到95%、70%到90%、70%到85%、70%到80%、70%到75%、75%到99%、75%到95%、75%到90%、75%到85%、75%到80%、80%到99%、80%到95%、80%到90%、80%到85%、85%到99%、85%到95%、85%到90%、90%到99%、90%到95%或95%到100%) (例如相较于治疗之前的患者的一个或多个实体肿瘤的尺寸来说)。

[0262] 短语“存活时间”意思指由医务人员进行的哺乳动物的癌症(例如本文所描述的癌症中的任一种)识别或诊断与哺乳动物的死亡(由癌症造成)时间之间的时长。本文描述延长患有癌症的哺乳动物的存活时间的方法。

[0263] 在一些实施方案中,本文所描述的任何方法可以引起患者的存活时间延长(例如1%到400%、1%到380%、1%到360%、1%到340%、1%到320%、1%到300%、1%到280%、1%到260%、1%到240%、1%到220%、1%到200%、1%到180%、1%到160%、1%到140%、1%到120%、1%到100%、1%到95%、1%到90%、1%到85%、1%到80%、1%到75%、1%到

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

140%到400%、140%到380%、140%到360%、140%到340%、140%到320%、140%到300%、140%到280%、140%到260%、140%到240%、140%到220%、140%到200%、140%到180%、140%到160%、160%到400%、160%到380%、160%到360%、160%到340%、160%到320%、160%到300%、160%到280%、160%到260%、160%到240%、160%到220%、160%到200%、160%到180%、180%到400%、180%到380%、180%到360%、180%到340%、180%到320%、180%到300%、180%到280%、180%到260%、180%到240%、180%到220%、180%到200%、200%到400%、200%到380%、200%到360%、200%到340%、200%到320%、200%到300%、200%到280%、200%到260%、200%到240%、200%到220%、220%到400%、220%到380%、220%到360%、220%到340%、220%到320%、220%到300%、220%到280%、220%到260%、220%到240%、240%到400%、240%到380%、240%到360%、240%到340%、240%到320%、240%到300%、240%到280%、240%到260%、260%到400%、260%到380%、260%到360%、260%到340%、260%到320%、260%到300%、260%到280%、280%到400%、280%到380%、280%到360%、280%到340%、280%到320%、280%到300%、300%到400%、300%到380%、300%到360%、300%到340%或300%到320%) (例如相较于患有类似癌症并施用不同治疗或不接受治疗的患者来说),或持续被治疗患者的剩余生命时间。在本文所描述的任何方法的一些实施方案中,在用本发明的组合物或方法治疗之前,用化学疗法、靶向抗癌剂、辐射疗法和手术中的一者或多者治疗患者,并且任选地,先前治疗不成功;和/或已经向患者施用手术,并且任选地,手术不成功;和/或已经用铂基化疗剂治疗患者,并且任选地,先前已经确定患者对用铂基化疗剂进行的治疗无反应;和/或已经用激酶抑制剂治疗患者,并且任选地,用激酶抑制剂进行的先前治疗不成功;和/或用一种或多种其它治疗剂治疗患者。

[0264] 试剂盒

[0265] 本发明还涉及包含PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的试剂盒。还提供用于治疗血液癌症的试剂盒,其包含PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0266] 在一个相关方面,本发明提供试剂盒,其含有一定剂量的PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与一定剂量的式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的,所述剂量为有效地抑制受试者中的癌细胞(特别是KRas G12C表达癌细胞)增殖的量。在一些情况下,试剂盒包括用于施用PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的说明书。说明书可以为用户提供使用PD-1/PD-L1抑制剂或其药物组合物与式(I)、式I-A或式I-B的KRas G12C抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合的一套说明。

[0267] 实施例A

[0268] 设计结肠癌细胞系CT26.WT以表达KRas G12C

[0269] 该实施例说明结肠癌细胞系CT26.WT(ATCC CRL-2638)被遗传修饰以表达KRas G12C,从而使这些细胞对使用本发明的KRas G12C抑制剂的靶向治疗敏感。

[0270] CT26.WT细胞系对于KRas基因(NCBI Ref:NM_021284)是三等位的,每个等位基因在密码子12处都有突变,该突变将甘氨酸残基(G)变为天冬氨酸残基(D)。为了产生含有

KRas G12C突变的CT26.WT细胞系衍生物,使用CRISPR/CAS9系统(Synthego,Redwood City, CA)以下列方式将G12D密码子改变为G12C密码子。

[0271] 简而言之,基于与CAS9 DNA核酸内切酶复合时产生双链断裂的高特异性和倾向性,设计并合成了靶向KRas G12C密码子附近区域的合成修饰的引导RNA(sgRNA)。设计了一种单链供体寡核苷酸(ssODN),以在sgRNA切割位点进行同源供体修复,并在第12位引入所需的半胱氨酸密码子(GAT;D到TGT:C),同时引入沉默突变以防止重新切割。

[0272] 将Cas9/sgRNA核糖蛋白复合物和ssODN转染到CT26.WT细胞中。分离单细胞CT26.WT克隆,并通过Sanger DNA测序筛选其基因型,以鉴定纯合G12C靶向克隆。

[0273] 选择一个特定的克隆,KRas G12C CT26.WT E3克隆,用于进一步分析。

[0274] 实施例B

[0275] 抑制KRas G12C依赖性细胞生长

[0276] 该实施例说明本发明的示例性化合物抑制表达KRas G12C的工程化CT26.WT KRas G12C E3克隆的生长,其效力比亲本CT26.WT野生型细胞系更强。

[0277] 通过测量细胞内ATP的量来确定本发明的示例性化合物对KRas G12C的细胞抑制作用。将CT26.WT野生型细胞和表达KRas G12C的CT26.WT G12C E3克隆在补充有10%胎牛血清和1%青霉素/1%链霉素的RPMI培养基中培养,并以1000个细胞/90 μ l/孔的密度铺板于96孔白色检测板中。本发明化合物的剂量反应曲线是通过将10 μ l不同浓度化合物的储备溶液等分试样添加到每个孔中的相同培养基中确定的,浓度范围为10 μ M使用3倍稀释至最终浓度1.5nM。将板在37 $^{\circ}$ C温育3天,并根据制造商的说明在第3天使用CTG测定试剂盒(Cell Titre Glo;Promega cat.no G7573)测量细胞的活力。

[0278] 使用Graph pad PRISM软件计算第3天每个细胞系的IC₅₀值,结果如表1所示。

[0279] 表1

细胞系	IC50 (nM)
[0280] CT26.WT KRas 野生型	3239
CT26.WT KRas G12C	455.3

[0281] 如表1所示,与同系亲本野生型KRas细胞系相比,表达KRas G12C的CT26.WT细胞系对实施例478的抑制的敏感性高约7倍,从而证明该细胞系对本发明的KRas G12C抑制剂的敏感性和特异性增强。

[0282] 实施例C

[0283] 用于检验KRas G12C抑制剂-免疫细胞调节的体内模型

[0284] 该实施例说明,对携带CT26.WT KRas G12C E3克隆的动物,单独体内施用KRas G12C抑制剂或与抗PD-1抗体组合导致关键免疫细胞群的肿瘤内调节。

[0285] 将BALBc小鼠在右后腹接种1x10⁶个CT26.WT KRas G12C E3细胞,所述细胞具有KRas G12C突变。当肿瘤体积达到200-400mm³大小(第0天)时,将小鼠分成两个集合,每个集合三组,每组5只小鼠。第一组每天给予媒剂(10%Captisol在50mM柠檬酸盐缓冲液pH 5.0中),第二组每天给予100mg/kg口服剂量的KRas G12C抑制剂实施例478,持续四天(第4天),第三组在第1、4和7天IP施用10mg/kg鼠抗PD-1抗体,第四组每天施用100mg/kg口服剂量的

KRas G12C抑制剂实施例478持续四天与第1、4和7天IP施用10mg/kg鼠抗PD-1抗体的组合 [0286] 在第4天最后一次给药后大约三小时,将小鼠安乐死并收获肿瘤用于FACS分析(MI Bioresearch, Ann Arbor, MI)。将单个肿瘤均质化,并使用7-AAD Viability染料从均质化的肿瘤中分离活肿瘤细胞。将分离的活细胞通过离心从细胞碎片中分离出来,洗涤,并重新悬浮在冰冷的DPBS培养基中。将 1×10^6 个细胞的等分试样转移到深孔96孔板中的预定孔中,该孔含有针对特定免疫细胞的细胞外和细胞内标志物的特定荧光素标记抗体。

[0287] 一个板设计用于定量包括CD4⁺和CD8⁺T细胞的CD45⁺CD3⁺T细胞、表达CD8⁺T细胞的CD69和PD-1、KI-67⁺CD8⁺T细胞、自然杀伤(NK) T细胞和调节性T细胞(T-regs)的百分比。使用Attune NxT声聚焦细胞仪测定细胞的百分比。结果显示于表2中。

[0288] 表2

[0289] 免疫细胞群使用KRas G12C抑制剂或KRas G12C抑制剂+PD-1/PD-L1抑制剂组合进行后处理

治疗	CD45 ⁺ #	% CD3 ⁺ T细胞*	% CD4 ⁺ T细胞*	% CD8 ⁺ T细胞*	% T-Regs	% CD69 ⁺ CD8 ⁺ †	% PD-1 ⁺ CD8 ⁺ ‡	% KI167 ⁺ CD8 ⁺ T	% KI167 ⁺ CD8 ⁺	% NK*	% NK-T*
[0290] 媒介	28.8 ± 6.1	18.5 ± 4.0	6.3 ± 1.9	10.2 ± 2.9	2.8 ± 0.5	3.4 ± 1.4	87.4 ± 8.3	4869 ± 395	3088 ± 943	11.2 ± 3.6	2.3 ± 0.5
实施例 478	57.6 ± 7.0	32.5 ± 5.2	13.5 ± 3.6	15.4 ± 3.6	5.8 ± 0.5	7.2 ± 3.8	83.0 ± 8.3	4061 ± 786	2834 ± 883	11.6 ± 3.1	5.2 ± 0.6
抗 PD-1	31.6 ± 5.3	24.6 ± 6.4	6.6 ± 1.1	14.3 ± 4.9	3.6 ± 0.9	2.8 ± 0.4	1.3 ± 0.3	5507 ± 605	4800 ± 770	11.9 ± 2.1	2.2 ± 0.3
组合	70.0 ± 6.3	34.9 ± 2.3	15.8 ± 1.6	15.3 ± 4.6	8.4 ± 0.8	6.1 ± 1.7	2.0 ± 0.6	4382 ± 699	3878 ± 765	14.6 ± 3.5	6.5 ± 1.3

[0291] #-活细胞百分比

[0292] *CD45⁺细胞的剩余值百分比

[0293] †CD8⁺T细胞百分比

[0294] 第二个板涉及用于定量CD45⁺CD11⁺细胞的百分比,其包括骨髓来源的抑制细胞(G-MDSC和M-MDSC)、M1和M2巨噬细胞和树突状细胞(DC)。使用Attune NxT声聚焦细胞仪测定细胞的百分比。平行处理阳性和阴性对照样品。结果显示于表3中。

[0295] 表3

[0296] 免疫细胞群使用KRas G12C抑制剂或KRas G12C抑制剂+抗PD-1/抗PD-L1组合进行后处理

治疗	% CD45 ⁺ #	% CD19 ⁺ *	% CD11b ⁺	% MAC	% M1	% M2	% G-MDSC	% M-MDSC	% DC
[0297] 媒介	30 ± 6.4	2.0 ± 1.3	66 ± 4.5	33 ± 5.5	1.2 ± 0.2	31.9 ± 5.6	4.0 ± 3.8	15.1 ± 1.8	3.4 ± 0.5
实施例 478	61 ± 6.6	3.2 ± 1.7	56 ± 2.8	35 ± 3.8	2.6 ± 0.8	32.3 ± 3.0	1.2 ± 0.4	6.0 ± 1.8	5.5 ± 1.7
抗 PD-1	35 ± 4.4	1.6 ± 0.6	67 ± 2.6	31 ± 0.9	1.6 ± 0.3	29.7 ± 1.0	2.7 ± 2.1	16.3 ± 0.9	2.4 ± 1.1
组合	73 ± 6.1	2.1 ± 0.9	56 ± 2.1	31 ± 2.8	3.2 ± 0.5	28.0 ± 2.4	0.8 ± 0.3	7.8 ± 1.1	5.1 ± 1.6

[0298] #-活细胞百分比

[0299] *CD45+细胞的剩余值百分比

[0300] 在100mg/kg的实施例478给药四天后,观察到肿瘤微环境中免疫细胞群的许多差异。例如,肿瘤内CD45+细胞占活细胞的百分比增加。这种增加表明存在活跃的免疫肿瘤微环境(TME),因为它不仅是造血细胞的标志物,而且还是T和B细胞抗原受体介导的活化的重要调节剂(例如,参见Perrick N. CD45. PathologyOutlines.com网站<http://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd45.html>)。在CD4和CD4辅助T细胞群中观察到额外的增加。这些免疫细胞类型对于刺激杀伤性T细胞、巨噬细胞和B细胞产生免疫反应至关重要。观察到的CD8阳性免疫细胞、细胞毒性T细胞的增加导致靶细胞的有效杀伤。在存在抗原的情况下,CD8+T细胞经历由增殖引发的3个阶段,然后是收缩并最终分化为长寿命的记忆T细胞。CD8阳性免疫细胞的这种增加也可能代表CD8阳性免疫细胞克隆扩增的早期标志,因此提供了一种在现在和未来有效识别和杀死癌细胞的机制(例如,参见Clambey et al., (2005) Immun Rev 205:170-189)。与T细胞增加一致,肿瘤中的实施例478治疗导致CD19阳性细胞增加。该标志物是一种常见的B细胞标志物,代表一种调节B细胞发育、活化和分化的细胞类型(例如,参见Otero&Rickett (2003) J. Immunol. 171:5921-5930)。因此,这种B细胞的增加能够引发对病原体的高亲和力反应,并可为宿主提供保护性的长寿命体液免疫。

[0301] 此外,M1巨噬细胞代表细胞内病原体的第一响应者,并表现出高水平的吞噬活性。观察到的M1增加为促炎细胞因子信号传导增加提供了依据,并为急性炎症反应提供了标志(Atri et al., (2018) Int J Mol Sci 19:1801)。MDSC在病理条件下显著积累,并且已在几乎所有研究的肿瘤模型和测试的癌症患者中检测到(例如,参见Youn&Gabrilovich (2010) Euro J Immunol 40:2969-2975)。这些条件不仅导致MDSC细胞的扩增,而且也可导致它们的活化,进而上调许多具有潜在免疫抑制活性的中间体,例如ROS、iNOS、COX2和精氨酸酶(Youn&Gabrilovich (2010) Euro J Immunol 40:2969-2975)。

[0302] 用实施例478单药处理后增加的CD8+T细胞群中的大部分表达PD-1 (83%) 并且仍然易受PD-L1的抑制,从而阻断这些T细胞的活化;然而,经过四天的联合治疗后,CD8+T细胞中PD-1表面蛋白的表达已被PD-1抑制剂的结合所阻断(只有1.2%表达PD-1),从而阻止了这些T细胞被PD-L1抑制并允许这些细胞被激活并产生适应性抗肿瘤反应,从而在动物模型中产生持久的完全响应。

[0303] 总之,用本发明的KRas G12C抑制剂治疗导致调节肿瘤中的关键免疫细胞亚型,这可能有助于该模型中肿瘤减少的整体机制。使用PD-1抑制剂治疗的显著贡献是肿瘤中PD-1阳性CD8免疫细胞的显著减少。这种调节表明,在单独使用KRas G12C抑制剂治疗所描述的已经免疫热的肿瘤微环境中,通过消除由PD-1/PD-L1轴信号传导决定的现有抑制作用,减少该免疫细胞群将导致额外的抗肿瘤活性。

[0304] 实施例D

[0305] 用于检验KRas G12C抑制剂+PD-1/PD-L1抑制剂组合的体内模型

[0306] 在BALBc小鼠的右后腹接种 1×10^6 个CT26.WT KRas G12C E3细胞,其含有KRas G12C突变,每两到三天使用卡尺测量肿瘤体积,并且通过下式计算肿瘤体积: $0.5 \times (\text{长度} \times \text{宽度})^2$ 。

[0307] 当肿瘤体积达到200-400mm³尺寸之间(研究第0天)时,将小鼠分为四组,每组5只

小鼠。第一组在研究第15天每天给予媒剂(10%Captisol在50mM柠檬酸盐缓冲液pH 5.0中),并且还在研究第1、4和7天腹膜内给予媒剂(BioXcel稀释剂)。第二组在第1、4和7天每天腹膜内施用10mg/kg剂量的鼠抗PD-1抗体(F26,BioXcel)。第三组通过研究第29天施用100mg/kg剂量的KRas G12C抑制剂实施例478。第四组在研究第29天每天施用100mg/kg剂量的KRas G12C抑制剂实施例478,在研究第1、4和7天结合10mg/kg腹膜内剂量的F26鼠抗PD-1抗体。

[0308] 在研究第29天,在单药组和联合组中停止施用100mg/kg剂量的KRas G12C抑制剂实施例478。

[0309] 在研究第39天,来自组合组的四只无肿瘤小鼠在对侧左侧接受 1×10^6 个CT26.WT KRas G12C E3细胞的再攻击,并监测小鼠的肿瘤生长二十四天以确定是否观察到持久、适应性免疫反应。

[0310] 表4

[0311] 用单一药剂和组合治疗的携带CT26.WT KRas G12C E3克隆肿瘤的小鼠的平均肿瘤体积(mm^3)

[0312] 表4A

[0313] 第1组:媒剂

[0314]

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5
0	132	251	157	339	261
3	306	644	357	520	319
7	713	1164	943	829	630
9	885	1583	1269	1024	591
11	1389	1936	1723	1178	892
14	2034	2633	2394	1541	1501

[0315] 表4B

[0316] 第2组:10mg/kg i.p.F26鼠抗PD-1抗体

[0317]

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5
0	229	312	104	232	273
3	403	484	183	367	469
7	529	522	568	728	779
9	805	840	725	875	1164
11	1073	968	1206	1254	1518
14	1760	1091	1604	1784	2088

[0318] 表4C

[0319] 第3组:100mg/kg KRas G12C抑制剂实施例478

[0320]

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5
0	194	314	242	110	268
3	32	173	131	69	130
7	0	4	14	14	4

[0321]

9	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
17	0	0	32	0	0
21	0	63	160	0	0
23	0	198	400	0	0
25	0	360	804	0	106
28	0	501		0	319
30	0			0	496
32	0			0	772
35	0			0	1243
38	0			0	
44	0			32	
46	68			142	
49	259			336	
51	391			349	
53	691			656	
56	1265			1006	
60	1787			1295	
63	2412			2163	

[0322] 表4D

[0323] 第4组:100mg/kg KRas G12C抑制剂实施例478+10mg/kg i.p.F26鼠抗PD-1抗体

[0324]

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5
0	285	231	98	277	230
3	121	160	14	123	151
7	77	32	0	4	32
9	14	0	0	0	0
11	4	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0
44	0R 0L	230	0R 0L	0R 0L	0R 0L

	46	0R 0L	313	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	49	0R 0L	447	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	51	0R 0L	706	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	53	0R 0L	825	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	56	0R 0L	1357	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	60	0R 0L	1710	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	63	0R 0L	2262	0R 0L	0R 0L	0R 0L
	65	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	67	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	70	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	72	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	74	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
[0325]	77	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	79	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	84	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	86	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	88	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	91	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	93	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	95	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	98	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	100	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	102	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	115	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
	120	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L

[0326] †“R”指右肢原始植入部位，“L”指左肢再攻击部位

[0327] 如表4B所示,与媒介剂处理的小鼠相比,抗PD-1F26抗体作为单一药剂的施用在第14天仅表现出最低19.8%的肿瘤生长抑制。

[0328] 如表4C所示,KRas G12C抑制剂实施例478作为单一药剂的施用表现出强烈的抗肿瘤反应,所有五只治疗小鼠在施用九天(研究第9天)后实现完全响应。所有五只小鼠至少五天都没有可检测到的肿瘤;然而,最终在仍然每天接受实施例478(三只小鼠,研究第17、21和25天)或在研究第29天停止施用后(两只小鼠,研究第44和46天)的所有五只小鼠中原始植入部位检测到肿瘤生长。

[0329] 如表4D中所示,抗PD-1F26抗体和KRas G12C抑制剂实施例478的组合的共同施用类似地表现出强大的抗肿瘤反应,在施用十四天(研究第14天)后所有五只治疗小鼠(M1-M5)均达到完全响应。在实施例478的施用停止后(研究第120天),五只小鼠中的四只(M1和M3-M5)保持没有可检测到的肿瘤至少九十一天。从研究第44天开始,在实施例478的施用停止十五天后,在一只小鼠(M2)中检测到肿瘤生长。

[0330] 五只小鼠中的四只(M1和M3-M5)在研究第39天仍然没有可检测到的肿瘤,并在对侧左侧用CT26.WT KRas G12C E3细胞重新攻击。在原始植入部位(R)或第二个再植入部位(L)未观察到可检测到的肿瘤生长,而比较而言,将相同的细胞植入幼稚小鼠会导致肿瘤形

成(数据未显示)。这些结果表明,联合治疗的动物表现出抗肿瘤免疫记忆,其导致至少四十九天的持久完全响应,证明了联合治疗在治疗和潜在预防KRas G12C相关癌症复发方面的优越性。表5A-5D代表4A-4D中所示研究的重复。在第二项研究中,治疗小鼠的数量从每组5只动物增加到每组10只动物。

[0331] 当肿瘤体积达到200-400mm³尺寸之间(研究第0天)时,将小鼠分为四组,每组10只小鼠。第一组在研究第10天每天给予媒剂(10%Captisol在50mM柠檬酸盐缓冲液pH 5.0中),并且还在研究第1、4和7天腹膜内给予媒剂(BioXcel稀释剂)。第二组在第1、4和7天每天腹膜内施用10mg/kg剂量的鼠抗PD-1抗体(F26,BioXcel)。第三组通过研究第25天施用100mg/kg剂量的KRas G12C抑制剂实施例478。第四组在研究第25天每天施用100mg/kg剂量的KRas G12C抑制剂实施例478,在研究第1、4和7天结合10mg/kg腹膜内剂量的F26鼠抗PD-1抗体。

[0332] 在研究第25天,在单药组和联合组中停止施用100mg/kg剂量的KRas G12C抑制剂实施例478。

[0333] 在研究第32天,来自组合组的七只无肿瘤小鼠在对侧左侧接受1x10⁶个CT26.WT KRas G12C E3细胞的再攻击,并监测小鼠的肿瘤生长五十天以确定是否观察到持久、适应性免疫反应。

[0334] 表5

[0335] 用单一药剂和组合治疗的携带CT26.WT KRas G12C E3克隆肿瘤的小鼠的重复的平均肿瘤体积(mm³)

[0336] 表5A

[0337] 第1组:媒剂

[0338]

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
0	203	182	257	200	181	255	222	157	225	332
3	519	355	634	416	486	754	426	310	571	1024
5	780	632	747	953	643	1311	571	516	916	1256
7	1096	981	1172	1303	981	1678	841	857	1452	1617
10	1967	1690	2192	2286	1848	2658	1582	1740	2453	2552

[0339] 表5B

[0340] 第2组:10mg/kg i.p.F26鼠抗PD-1抗体

[0341]

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
0	198	171	304	206	270	213	186	230	252	165
3	450	224	735	547		515	250	503	618	420
5	545	391	1058	795		929	470	584	778	606
7	796	617	1755	1175		1549	915	937	1033	1304
10	1132	1023	2258	1695		2150	1509	1554	1576	1626

[0342] 表5C

[0343] 第3组:100mg/kg KRas G12C抑制剂实施例478†

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
0	158	330	221	255	269	229	184	175	206	198
3	32	102	143	133	181	140	63	93	59	32
5	0	0	14	14	63	0	0	4	0	4
7	0	0	4	4	32	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
[0344] 17	0	212	0	32	0	0	0	0	0	0
19	51	875	32	371	0	63	0	0	0	0
21	268	1320	139	762	0	274	0	0	0	0
24	877	2470	588	1498	0	291	0	0	0	0
26	1237		923	1699	14		0	0	0	0
28	1371		1056	2035	14		0	0	0	0
31	2334		2113		161		0R 0L	0R 0L	0R 0L	0R 0L
33					289		63R 0L	32R 0L	4R 0L	0R 0L
38					425		318R 0L	124R 0L	63R 0L	0R 0L
40							464R 0L	511R 0L	326R 0L	0R 0L
42							550R 0L	868R 0L	704R 0L	0R 0L
[0345] 45							1447R 0L	2052R 0L	196R 0L	0R 0L
47							1947R 0L			0R 0L
49										0R 0L
52										0R 0L
56										0R 0L
69										0R 0L
74										0R 0L

[0346] † “R” 指右侧原始植入部位, “L” 指左侧再攻击部位

[0347] 表5D

[0348] 第4组:100mg/kg KRas G12C抑制剂实施例478+10mg/kg i.p.F26鼠抗PD-1抗体†

研究天数	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
0	276	191	245	210	195	168	246	212	166	288
3	32	98	156	140	14	32	116	112	104	135
5	0	32	63	63	0	4	0	77	4	32
7	0	0	32	14	0	0	0	4	4	0
10	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
21	0	14	4	0	0	0	0	0	0	0
[0349] 24	0	203	97	0	0	0	14	0	0	0
26	0	1006	136	0	0	0	84	0	0	0
28	0	1312	133	0	0	0	164	0	0	0
31	0R 0L	1893	177	0R 0L	0R 0L	0R 0L	312	0R 0L	0R 0L	0R 0L
33	0R 0L	1935	221	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
38	0R 0L	2332	490	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
40	0R 0L		507	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
42	0R 0L		581	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
45	0R 0L		873	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
47	0R 0L		923	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
49	0R 0L		1195	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
52	0R 0L		1517	0R 0L	32R	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
					0L					
[0350] 54	0R 0L		1577	0R 0L	282R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
56	0R 0L		1631	0R 0L	754R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
69	0R 0L			0R 0L		0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
75				0R 0L		0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L

[0351] †“R”指右侧原始植入部位，“L”指左侧再攻击部位，如表5B所示，抗PD-1F26抗体作为单药的施用与媒介剂处理的小鼠相比，在第10天，仅表现出最低25.6%的肿瘤生长抑制。

[0352] 如表5C所示，KRas G12C抑制剂实施例478作为单一药剂的施用表现出强烈的抗肿瘤反应，所有十只治疗小鼠在施用十天（研究第10天）后在所有小鼠中实现完全响应。10只小鼠中有9只在达到完全响应后至少四天没有可检测到的肿瘤；然而，仍每天接受实施例478（五只小鼠，研究第14天（M2）、第17天（M4）和第19天（M1、M3和M6））的同时或在研究第25天停止施用后（一只小鼠（M6），研究第26天），最终在最初植入部位在9只小鼠中的6只中检测到肿瘤生长。三只小鼠（M7-M9）在实施例478每日施用停止后（第31天）保持无肿瘤六天，并且一只小鼠（M10）保持无肿瘤至少四十九天。

[0353] 如表5D中所示，抗PD-1F26抗体和KRas G12C抑制剂实施例478的组合的共同施用类似地表现出强大的抗肿瘤反应，在施用十天（研究第10天）后十只中九只治疗小鼠均达到完全响应。在停止施用实施例478后（研究第49天），八只小鼠保持没有可检测到的肿瘤至少二十四天。从研究第52天开始，在八只小鼠中的一只（M3）中检测到肿瘤生长。

[0354] 十只小鼠中的七只（M1、M4、M5、M6、M8、M9和M10）在研究第32天仍然没有可检测到的肿瘤，并在对侧左侧用CT26.WT KRas G12C E3细胞再次攻击。在七只小鼠中的六只中，在原始植入部位（R）或第二个再植入部位（L）未观察到可检测到的肿瘤生长，而比较而言，将

相同的细胞植入幼稚小鼠会导致肿瘤形成(数据未显示)。在研究第52天在原始植入部位的一只小鼠中检测到肿瘤形成(M3);然而,在再攻击部位没有检测到肿瘤形成。这些结果表明,联合治疗的动物表现出抗肿瘤免疫记忆,其导致至少五十天的持久完全响应,证明了联合治疗在治疗和潜在预防KRas G12C相关癌症复发方面的优越性。

[0355] 虽然已经结合本发明的特定实施方案描述了本发明,但应理解,其能够进一步修改,并且本申请意图涵盖本发明的任何改变、使用或调适,一般来说,遵循本发明的原理并且包括与本公开的所述偏离,如在本发明所涉及的领域内的已知或惯用实践内并且如可以应用于上文所阐述的基本特点并且如下在所附权利要求书的范围内。