



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118434422 A

(43) 申请公布日 2024.08.02

(21) 申请号 202280084640.8

(22) 申请日 2022.12.27

(30) 优先权数据

63/294367 2021.12.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/062797 2022.12.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/126822 EN 2023.07.06

(71) 申请人 阿斯利康(英国)有限公司

地址 英国剑桥

申请人 第一三共株式会社

(72) 发明人 S·J·罗斯 J·T·梅特塔尔二世

A·查克拉博蒂

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书9页 说明书48页

序列表(电子公布) 附图10页

(54) 发明名称

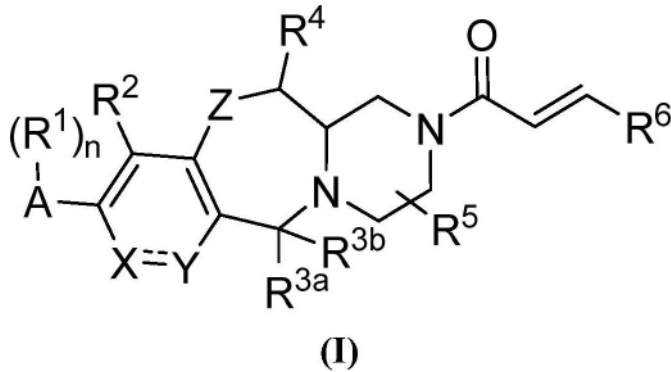
抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的组合

(57) 摘要

提供了用于组合施用抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂的药物产品。还提供了治疗用途和方法,其中该抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂被组合施用于受试者。

1. 一种包含用于组合施用的抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的药物产品,其中该抗体是抗HER2抗体。

2. 根据权利要求1所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂为由下式(I)表示的化合物:



其中:

A是苯基或双环杂芳基;

X和Y通过双键连接,并且i) X是CR⁷并且Y是CR⁸, ii) X是N并且Y是CR⁸,或iii) X是CR⁷并且Y是N;或者

X和Y一起是C(O)NR⁹;或者

X和Y是与经Z取代的芳香环稠合的任选经取代的5或6元N-杂环的相邻环原子,并且X和Y均为C或为C和N;

Z是O、NH、或NMe;

R¹独立地选自F、Cl、Br、OH、CH₂OH、OMe、CH₂OMe、C₁-C₃烷基和C₁-C₃氟烷基;

n是0、1、2或3;

R²是H、F、Cl、CCH、CCMe、CN、Br、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、OMe或OEt;

R^{3a}和R^{3b}一起是=O或者R^{3a}和R^{3b}是H;

R⁴是H或Me;

R⁵是H或Me;

R⁶是H或CH₂NMe₂;

R⁷和R⁸独立地选自H、F、Cl、CCH、CC(C₁-C₃烷基)、CCCH₂NMe₂、CCCH₂O(C₁-C₃烷基)、CN、Me、C₁-C₆烷基、OH、OMe、O(C₁-C₃烷基)、O(C₁-C₃氟烷基)、O(C₁-C₃氟烷基)、O(C₃-C₆环烷基)、C₁-C₃氟烷基、OCH₂CH₂NMe₂、OCH₂CH₂OMe、CH₂OMe、OCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂CH、OCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O、OCH₂CH₂(2-吡啶基)或任选经取代的3、4、5或6元碳环或杂环;或者

R⁷和R⁸组合形成任选经取代的5或6元碳环或杂环;

R⁹选自H、Me、Et、C₃H₇和C₁-C₃氟烷基;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的药物产品,其中,在式(I)中, i) X是CR⁷并且Y是CR⁸, ii) X是N并且Y是CR⁸,或iii) X是CR⁷并且Y是N。

4. 根据权利要求2或权利要求3所述的药物产品,其中,在式(I)中,Z是O。

5. 根据权利要求2至4中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,R^{3a}和R^{3b}是H。

6. 根据权利要求2至5中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,R⁴是H。

7. 根据权利要求2至6中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,R⁶是H。

8. 根据权利要求2至7中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,A是苯基。

9. 根据权利要求2所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂是选自以下的化合物:

(12aS)-2-丙烯酰基-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-6-酮;

1-((12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

(12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

1-((12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

(12aR)-10-氯-8-氟-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-7-甲腈;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-吡唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-((12aR)-10-氯-8-氟-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

8-[(12aR)-10-氯-8-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘-6(2H)-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(12aS)-10-氯-11-甲基-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘-6(2H)-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2,3-二氟-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(12aR)-10-氯-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-8,10-二氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-氟-6-(羟基甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-乙基-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-[2-(二氟甲基)-6-羟基苯基]-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

1-[(12aR)-9-(2-溴-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-8-氯-10-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-8-氯-10-乙炔基-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-乙炔基-8-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-1-酮;

1-[(6aR)-1,4-二氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

(6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-1-酮;

1-[(8aR)-6-氯-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢-14H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[7,6-g]吡啶-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;以及

1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-2,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[7,6-g]吡啶-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-8-乙炔基-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氯-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢咪唑并[4,5-g]吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-8-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-甲基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7,8-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-7,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(环丙基氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-((12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[(吡啶-4-基)甲氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-[(²H₃)甲基氧基]-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(甲氧基甲基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-(丙-1-炔-1-基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;以及

1-((6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基)丙-2-烯-1-酮;

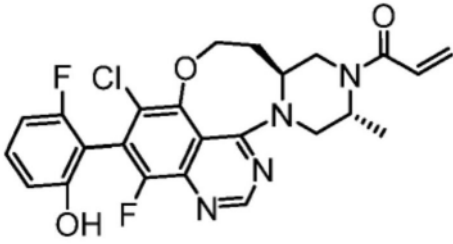
或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求2所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

11. 根据权利要求2所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

12. 根据权利要求1所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂选自LY3537982 (Loxo/Lilly公司)、AZD4625 (阿斯利康公司)、索托拉西布 (AMG510)、阿达格拉西布 (MRTX849)、JDQ443 (诺华公司)、GDC-6036 (基因泰克公司)、BI 1,823,911 (勃林格殷格翰公司)、D1553 (益方生物公司)和JNJ-74699157 (强生公司)、或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂为由下式表示的化合物A:



或其药学上可接受的盐。

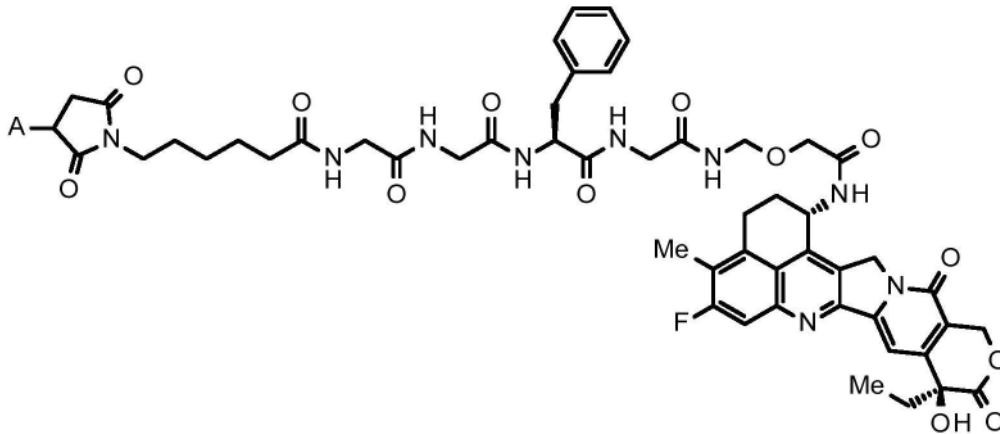
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链包含:由SEQ ID NO:3表示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4表示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5表示的氨基酸序列组成的CDRH3,该轻链包含:由SEQ ID NO:6表示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3所组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8表示的氨基酸序列组成的CDRL3。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链包含由SEQ ID NO:9表示的氨基酸序列组成的重链可变区,该轻链包含由SEQ ID NO:10表示的氨基酸序列组成的轻链可变区。

16. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链由SEQ ID NO:1表示的氨基酸序列组成,该轻链由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成。

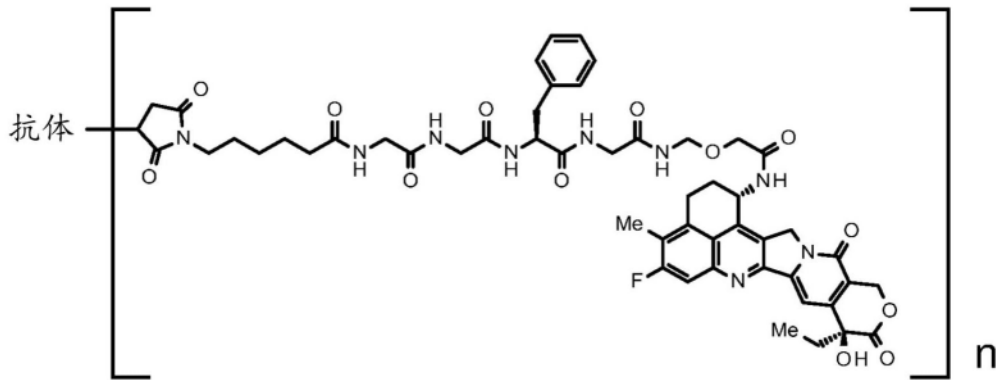
17. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链由SEQ ID NO:11表示的氨基酸序列组成,该轻链由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物产品,其中该抗体-药物缀合物是其中由下式表示的药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合的抗体-药物缀合物:



其中A表示与抗体的连接位置。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体-药物缀合物由下式表示:



其中‘抗体’指示经由硫醚键与药物-接头缀合的抗HER2抗体,并且n指示抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数,其中n在7至8的范围内。

20. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体-药物缀合物为德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201)或恩美曲妥珠单抗(T-DM1)。

21. 根据权利要求20所述的药物产品,其中该抗HER2抗体-药物缀合物为德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201)。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的药物产品,其中该产品是包含该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂的组合物,用于分别同时施用。

23. 根据权利要求1至21中任一项所述的药物产品,其中该产品是组合制剂,该组合制剂包含该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂,用于顺序施用。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的药物产品,其中该产品用于治疗癌症。

25. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为选自由以下组成的组中的至少一种:乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、食管胃连接部腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、尿路上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠间质瘤、消化道间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫体癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、骨肉瘤、肉瘤和黑色素瘤。

26. 根据权利要求25所述的药物产品,其中该癌症为乳腺癌。

27. 根据权利要求26所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC 3+的HER2状态评分。

28. 根据权利要求26所述的药物产品,其中该乳腺癌为HER2低表达乳腺癌。

29. 根据权利要求26所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC 2+的HER2状态评分。

30. 根据权利要求26所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC1+的HER2状态评分。

31. 根据权利要求26所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC>0且<1+的HER2状态评分。

32. 根据权利要求26所述的药物产品,其中该乳腺癌为三阴性乳腺癌。

33. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为胃癌。

34. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为结直肠癌。

35. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为肺癌。

36. 根据权利要求35所述的药物产品,其中该肺癌为非小细胞肺癌。

37. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为胰腺癌。

38. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为卵巢癌。

39. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为前列腺癌。

40. 根据权利要求24所述的药物产品,其中该癌症为肾癌。
41. 根据权利要求1至23中任一项所述的药物产品,该药物产品用于治疗癌症。
42. 根据权利要求41所述用于使用的药物产品,其中该癌症根据权利要求25至40中任一项所限定。
43. 抗HER2抗体-药物缀合物在制造用于与RASG12C抑制剂组合使用的药物中的用途,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据权利要求1至21中任一项所限定,用于治疗癌症。
44. 根据权利要求43所述的用途,其中该药物通过顺序施用与该RASG12C抑制剂组合使用。
45. 根据权利要求43所述的用途,其中该药物通过分别同时施用与该RASG12C抑制剂组合使用。
46. RASG12C抑制剂在制造用于与抗HER2抗体-药物缀合物组合使用的药物中的用途,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据权利要求1至21中任一项所限定,用于治疗癌症。
47. 根据权利要求46所述的用途,其中该药物通过顺序施用与该抗HER2抗体-药物缀合物组合使用。
48. 根据权利要求46所述的用途,其中该药物通过分别同时施用与该抗HER2抗体-药物缀合物组合使用。
49. 根据权利要求43至48中任一项所述的用途,其中该癌症根据权利要求25至40中任一项所限定。
50. 一种与RASG12C抑制剂组合用于在治疗癌症中使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据权利要求1至21中任一项所限定。
51. 根据权利要求50所述用于使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该癌症根据权利要求25至40中任一项所限定。
52. 根据权利要求50或51所述用于使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该使用包括按顺序施用该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂。
53. 根据权利要求50或51所述用于使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该使用包括分别并同时施用该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂。
54. 一种用于在受试者的癌症治疗中使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中所述治疗包括向所述受试者顺序或分别同时施用i) 所述抗HER2抗体-药物缀合物,和ii) RASG12C抑制剂,其中所述抗HER2抗体-药物缀合物和所述RASG12C抑制剂根据权利要求1至21中任一项所限定。
55. 一种与抗HER2抗体-药物缀合物组合用于在治疗癌症中使用的RASG12C抑制剂,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据权利要求1至21中任一项所限定。
56. 根据权利要求50所述用于使用的RASG12C抑制剂,其中该癌症根据权利要求25至40中任一项所限定。
57. 根据权利要求55或56所述用于使用的RASG12C抑制剂,其中该使用包括按顺序施用该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂。
58. 根据权利要求55或56所述用于使用的RASG12C抑制剂,其中该使用包括分别并同时

施用该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂。

59. 一种用于在受试者的癌症治疗中使用的RASG12C抑制剂,其中所述治疗包括向所述受试者顺序或分别同时施用i)所述RASG12C抑制剂,和ii)抗HER2抗体-药物缀合物,其中所述RASG12C抑制剂和所述抗HER2抗体-药物缀合物根据权利要求1至21中任一项所限定。

60. 一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者组合施用根据权利要求1至21中任一项所限定的抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中该癌症根据权利要求25至40中任一项所限定。

62. 根据权利要求60或61所述的方法,其中该方法包括按顺序施用该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂。

63. 根据权利要求60或61所述的方法,其中该方法包括分别并同时施用该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂。

抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的组合

[技术领域]

[0001] 本披露涉及用于将抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合施用的药物产品,该抗体-药物缀合物具有经由接头结构与抗HER2抗体缀合的抗肿瘤药物,并且涉及治疗用途和方法,其中该特异性抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂被组合施用于受试者。

[背景技术]

[0002] KRAS、NRAS和HRAS基因编码一组密切相关的小GTP酶蛋白KRas、NRas和HRas(在本文中统称为Ras蛋白或Ras),它们具有82%-90%的总体序列同一性。Ras蛋白是信号传导途径的关键组分,传递来自细胞表面受体的信号以调节细胞增殖、存活和分化。

[0003] Ras蛋白长度为188-189个氨基酸,并且具有分子开关的功能,在非活性GDP结合状态和活性GTP结合状态之间循环。特别地,Ras蛋白具有高度保守的N-末端G结构域,该G结构域含有结合核苷酸的p-环区,以及对调节蛋白和效应蛋白相互作用重要的开关I和开关II区。Ras的最佳表征的效应物是丝氨酸/苏氨酸激酶Raf,其调节丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径的活性。PI3K途径是Ras下游的另一个重要的效应途径,其中I类磷酸肌醇3-激酶的p110催化亚基与Ras相互作用。还描述了Ras的其他效应物,包括RalGDS、Tiam1、PLC-e和Rassf1(Cox等人Nature Reviews Drug Discovery[自然综述:药物发现],2014,13:828-851)。

[0004] RAS突变经常见于癌症中,并且所有人类癌症中大约30%在KRAS、NRAS或HRAS基因中具有突变。致癌性Ras典型地但并非仅与Ras的甘氨酸12、甘氨酸13或谷氨酰胺61处的突变相关联。这些残基位于Ras的活性位点处,并且突变损害内源性和/或GAP催化的GTP酶活性,从而促成GTP结合Ras的形成和下游效应途径的异常激活。KRAS是癌症中最常见的突变型RAS基因,其次是NRAS,并且然后是HRAS。有若干种肿瘤类型在KRAS中表现出高频率的激活突变,包括胰腺癌(约90%患病率)、结直肠癌(约40%患病率)和非小细胞肺癌(约30%患病率)。KRAS突变也见于其他癌症类型中,包括多发性骨髓瘤、子宫癌、胆管癌、胃癌、膀胱癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、横纹肌肉瘤、皮肤鳞状细胞癌、宫颈癌、睾丸生殖细胞癌等。

[0005] Ras残基12处的甘氨酸至半胱氨酸突变(G12C突变)由密码子12处的G.C至T.A碱基颠换产生,该碱基颠换是RAS基因中常见的一种突变,占癌症类型中所有KRAS突变的14%、所有NRAS突变的2%和所有HRAS突变的2%。G12C突变特别富集在KRAS突变型非小细胞肺癌中,其中大约一半携带该突变,该突变与由烟草烟雾形成的DNA加合物相关联。G12C突变并非仅与肺癌相关联,并且见于其他RAS突变型癌症类型,包括所有KRAS突变型结直肠癌的8%。

[0006] 表现出G12C突变型Ras蛋白抑制活性的化合物(RASG12C抑制剂)披露于例如WO 2019/099524、WO 2019/215203、WO2020/178282、WO 2021/118877、WO 2021/245051中。已知的RASG12C抑制剂包括命名为以下的化合物:LY3537982(Loxo/Lilly公司)、AZD4625(阿斯利康公司(AstraZeneca))、AMG510(索托拉西布(sotorasib):安进公司(Amgen))、MRTX849(阿达格拉西布(adagrasib):Mirati公司)、JDQ443(诺华公司(Novartis))、GDC-6036(基因

泰克公司(Genentech))、BI 1,823,911(勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim))、D1553(益方生物公司(InventisBio))和JNJ-74699157(强生公司(Johnson and Johnson))。

[0007] 由与抗体缀合的细胞毒性药物组成的抗体-药物缀合物(ADC)可以选择性地将药物递送至癌细胞,并且因此预期会引起药物在癌细胞内累积并杀死癌细胞(Ducry, L.等人, Bioconjugate Chem. [生物共轭化学] (2010) 21, 5-13; Alley, S.C.等人, Current Opinion in Chemical Biology [当代化学生物学观点] (2010) 14, 529-537; Damle N.K. Expert Opin. Biol. Ther. [生物治疗专家观点] (2004) 4, 1445-1452; Senter P.D.等人, Nature Biotechnology [自然-生物技术] (2012) 30, 631-637; Burris HA.等人, J. Clin. Oncol. [临床肿瘤学杂志] (2011) 29(4): 398-405)。

[0008] 包含经由接头与药物缀合的抗HER2抗体的ADC披露于例如W02015/115091中。已知的ADC包括恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine) (**Kadcyla**[®], T-DM1), 其由与细胞毒性微管抑制剂(DM1)共价连接的HER2靶向抗体(曲妥珠单抗)和德卢替康-曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan) (**Enhertu**[®], DS-8201)组成, 其由曲妥珠单抗和依喜替康(exatecan)的衍生物组成(Ogitani Y.等人, Clinical Cancer Research [临床癌症研究] (2016) 22(20), 5097-5108; Ogitani Y.等人, Cancer Science [癌症科学] (2016) 107, 1039-1046)。

[0009] 德卢替康-曲妥珠单抗(**Enhertu**[®], DS-8201)已经在表达HER2的实体瘤(包括乳腺癌、胃癌、结直肠癌和非小细胞肺癌)中显示出显著的临床功效。显著地,在上述适应症中,DS-8201已经在HER2低肿瘤中显示出有希望的活性。然而,仍然需要鉴定DS-8201的组合伴侣以增强其治疗潜力。

[0010] 尽管抗HER2 ADC如恩美曲妥珠单抗和德卢替康-曲妥珠单抗以及RASG12C抑制剂具有治疗潜力,但仍然需要改进的治疗组合物和方法,其可以增强现有癌症治疗剂的功效、增加治疗响应的持久性、改善对患者的耐受性和/或降低剂量依赖性毒性。

[发明内容]

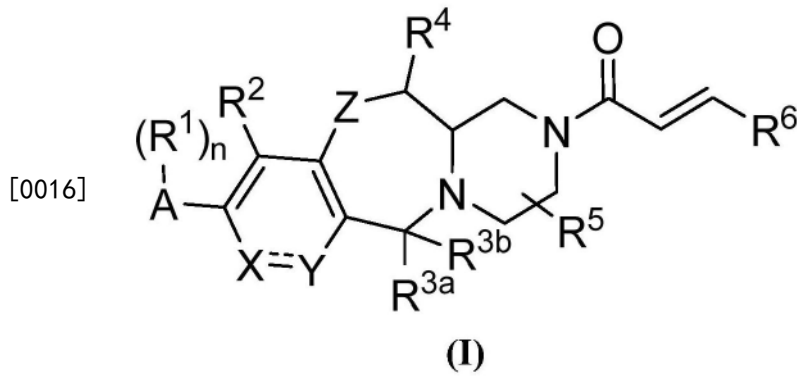
[0011] 各种抗体-药物缀合物(如包括微管抑制剂(DM1)或包括拓扑异构酶I抑制剂依喜替康的衍生物的抗HER2抗体-药物缀合物,作为组分)已被证实当单独施用,在治疗某些癌症如乳腺癌和胃癌时表现出优异的抗肿瘤效果。此外,已知RASG12C抑制剂已被证实治疗某些癌症时表现出抗肿瘤效果。然而,需要提供药物和治疗,其可以在癌症治疗中获得优异的抗肿瘤效果,例如增强的功效、增加的治疗响应持久性和/或降低的剂量依赖性毒性。

[0012] 本披露提供了药物产品,其可以通过将抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合施用,在癌症治疗中表现出优异的抗肿瘤效果。本披露还提供了治疗用途和方法,其中抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂组合施用于受试者。

[0013] 特别地,本披露涉及以下[1]至[63]:

[0014] [1]一种包含用于组合施用的抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的药物产品,其中该抗体是抗HER2抗体。

[0015] [2]根据[1]所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂为由下式(I)表示的化合物:



[0017] 其中:

[0018] A是苯基或双环杂芳基;

[0019] X和Y通过双键连接,并且i)X是CR⁷并且Y是CR⁸,ii)X是N并且Y是CR⁸,或iii)X是CR⁷并且Y是N;或者

[0020] X和Y一起是C(O)NR⁹;或者

[0021] X和Y是与经Z取代的芳香环稠合的任选经取代的5或6元N-杂环的相邻环原子,并且X和Y均为C或为C和N;

[0022] Z是O、NH、或NMe;

[0023] R¹独立地选自F、Cl、Br、OH、CH₂OH、OMe、CH₂OMe、C₁-C₃烷基和C₁-C₃氟烷基;

[0024] n是0、1、2或3;

[0025] R²是H、F、Cl、CCH、CCMe、CN、Br、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、OMe或OEt;

[0026] R^{3a}和R^{3b}一起是=O或者R^{3a}和R^{3b}是H;

[0027] R⁴是H或Me;

[0028] R⁵是H或Me;

[0029] R⁶是H或CH₂NMe₂;

[0030] R⁷和R⁸独立地选自H、F、Cl、CCH、CC(C₁-C₃烷基)、CCCH₂NMe₂、CCCH₂O(C₁-C₃烷基)、CN、Me、C₁-C₆烷基、OH、OMe、O(C₁-C₃烷基)、O(C₁-C₃氟代烷基)、O(C₁-C₃氟烷基)、O(C₃-C₆环烷基)、C₁-C₃氟烷基、OCH₂CH₂NMe₂、OCH₂CH₂OMe、CH₂OMe、OCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂CH、OCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O、OCH₂CH₂(2-吡啶基)或任选经取代的3、4、5或6元碳环或杂环;或者

[0031] R⁷和R⁸组合形成任选经取代的5或6元碳环或杂环;

[0032] R⁹选自H、Me、Et、C₃H₇和C₁-C₃氟烷基;

[0033] 或其药学上可接受的盐;

[0034] [3]根据[2]所述的药物产品,其中,在式(I)中,i)X是CR⁷并且Y是CR⁸,ii)X是N并且Y是CR⁸,或iii)X是CR⁷并且Y是N;

[0035] [4]根据[2]或[3]所述的药物产品,其中,在式(I)中,Z是O;

[0036] [5]根据[2]至[4]中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,R^{3a}和R^{3b}是H;

[0037] [6]根据[2]至[5]中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,R⁴是H;

[0038] [7]根据[2]至[6]中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,R⁶是H;

[0039] [8]根据[2]至[7]中任一项所述的药物产品,其中,在式(I)中,A是苯基;

[0040] [9]根据[2]所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂是选自以下的化合物:

[0041] (12aS)-2-丙烯酰基-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-

6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-6-酮;

[0042] 1-((12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0043] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0044] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

[0045] (12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

[0046] 1-((12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0047] (12aR)-10-氯-8-氟-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

[0048] 1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0049] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0050] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-7-甲腈;

[0051] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-吡唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0052] 1-((12aR)-10-氯-8-氟-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0053] (12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

[0054] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

[0055] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

[0056] 1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0057] 8-[(12aR)-10-氯-8-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;

[0058] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

- [0059] (12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡啶并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草-6(2H)-酮;
- [0060] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0061] (12aS)-10-氯-11-甲基-9-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡啶并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草-6(2H)-酮;
- [0062] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2,3-二氟-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0063] (12aR)-10-氯-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-8-甲腈;
- [0064] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0065] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0066] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-氟-6-(羟基甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0067] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0068] 1-[(12aR)-9-(2-乙基-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0069] 1-[(12aR)-9-[2-(二氟甲基)-6-羟基苯基]-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0070] (12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-8-甲腈;
- [0071] (12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-8-甲腈;
- [0072] 1-[(12aR)-9-(2-溴-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0073] 1-[(12aR)-8-氯-10-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0074] 1-[(12aR)-8-氯-10-乙炔基-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0075] 1-[(12aR)-10-乙炔基-8-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0076] (6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡啶并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂草-1-酮;

- [0077] 1-[(6aR)-1,4-二氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0078] (6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-1-酮;
- [0079] 1-[(8aR)-6-氯-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢-14H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0080] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[7,6-g]吡啶-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0081] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-2,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[7,6-g]吡啶-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0082] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0083] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0084] 1-[(12aR)-10-氯-8-乙炔基-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0085] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氯-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢咪唑并[4,5-g]吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0086] 1-[(12aR)-8-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0087] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0088] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0089] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-甲基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0090] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7,8-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0091] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0092] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-7,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0093] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0094] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(环丙基氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0095] 1-((12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0096] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[(吡啶-4-基)甲氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0097] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0098] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0099] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0100] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-[(²H₃)甲基氧基]-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0101] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(甲氧基甲基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0102] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0103] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-(丙-1-炔-1-基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;以及

[0104] 1-((6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0105] 或其药学上可接受的盐;

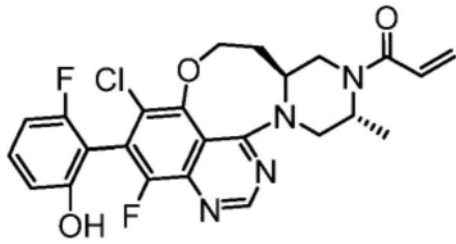
[0106] [10]根据[2]所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0107] [11]根据[2]所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

[0108] [12]根据[1]所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂选自LY3537982(Loxo/Lilly公司)、AZD4625(阿斯利康公司)、索托拉西布(AMG510)、阿达格拉西布(MRTX849)、JDQ443(诺华公司)、GDC-6036(基因泰克公司)、BI 1,823,911(勃林格殷格翰公司)、D1553(益方生物公司)和JNJ-74699157(强生公司)、或其药学上可接受的盐。

[0109] [13]根据[1]所述的药物产品,其中该RASG12C抑制剂为由下式表示的化合物A:

[0110]



[0111] 或其药学上可接受的盐；

[0112] [14]根据[1]至[13]中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链包含:由SEQ ID NO:3[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33]表示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58]表示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109]表示的氨基酸序列组成的CDRH3,该轻链包含:由SEQ ID NO:6[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32]表示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52]的氨基酸残基1至3所组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97]表示的氨基酸序列组成的CDRL3;

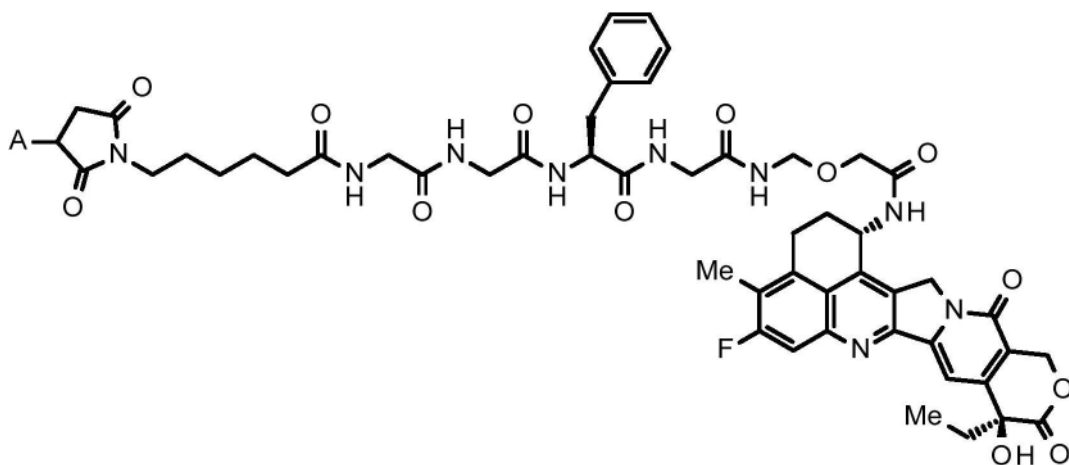
[0113] [15]根据[1]至[13]中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链包含由SEQ ID NO:9[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120]表示的氨基酸序列组成的重链可变区,该轻链包含由SEQ ID NO:10[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107]表示的氨基酸序列组成的轻链可变区;

[0114] [16]根据[1]至[13]中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体为包含重链和轻链的抗体,该重链由SEQ ID NO:1表示的氨基酸序列组成,该轻链由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成;

[0115] [17]根据[1]至[13]中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体为包含重链和轻链的抗体,该重链由SEQ ID NO:11[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449]表示的氨基酸序列组成,该轻链由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成;

[0116] [18]根据[1]至[17]中任一项所述的药物产品,其中该抗体-药物缀合物是其中由下式表示的药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合的抗体-药物缀合物:

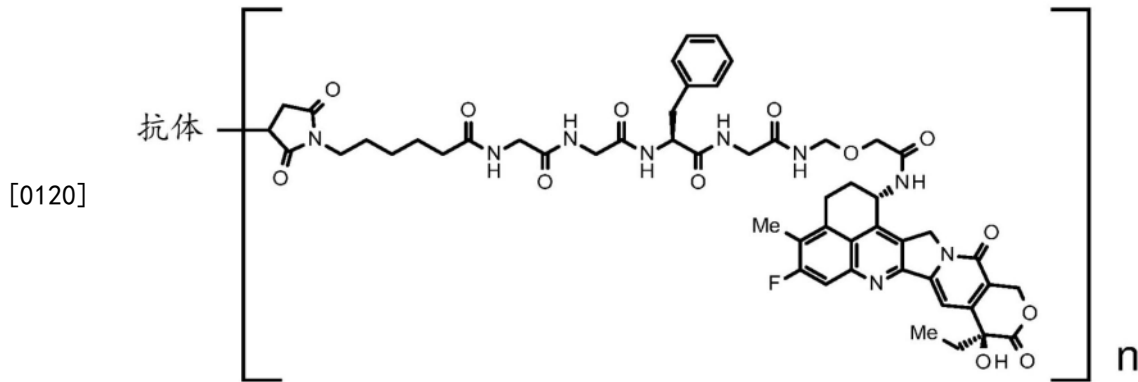
[0117]



[0118] 其中A表示与抗体的连接位置；

[0119] [19]根据[1]至[18]中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体-药物缀合物由

下式表示：



[0121] 其中‘抗体’指示经由硫醚键与药物-接头缀合的抗HER2抗体,并且n指示抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数,其中n在7至8的范围内;

[0122] [20]根据[1]至[13]中任一项所述的药物产品,其中该抗HER2抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201)或恩美曲妥珠单抗(T-DM1);

[0123] [21]根据[20]所述的药物产品,其中该抗HER2抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201);

[0124] [22]根据[1]至[21]中任一项所述的药物产品,其中该产品是包含抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的组合物,用于分别同时施用;

[0125] [23]根据[1]至[21]中任一项所述的药物产品,其中该产品是组合制剂,该组合制剂包含抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂,用于顺序施用;

[0126] [24]根据[1]至[23]中任一项所述的药物产品,其中该产品用于治疗癌症;

[0127] [25]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为选自由以下组成的组中的至少一种:乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、食管胃连接部腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、尿路上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠间质瘤、消化道间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫体癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、骨肉瘤、肉瘤和黑色素瘤;

[0128] [26]根据[25]所述的药物产品,其中该癌症为乳腺癌;

[0129] [27]根据[26]所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC 3+的HER2状态评分;

[0130] [28]根据[26]所述的药物产品,其中该乳腺癌为HER2低表达乳腺癌;

[0131] [29]根据[26]所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC 2+的HER2状态评分;

[0132] [30]根据[26]所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC 1+的HER2状态评分;

[0133] [31]根据[26]所述的药物产品,其中该乳腺癌具有IHC>0且<1+的HER2状态评分;

[0134] [32]根据[26]所述的药物产品,其中该乳腺癌为三阴性乳腺癌;

[0135] [33]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为胃癌;

[0136] [34]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为结直肠癌;

[0137] [35]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为肺癌;

[0138] [36]根据[35]所述的药物产品,其中该肺癌为非小细胞肺癌;

[0139] [37]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为胰腺癌;

[0140] [38]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为卵巢癌;

- [0141] [39]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为前列腺癌;
- [0142] [40]根据[24]所述的药物产品,其中该癌症为肾癌;
- [0143] [41]根据[1]至[23]中任一项所述的药物产品,该药物产品用于治疗癌症;
- [0144] [42]根据[41]所述用于使用的药物产品,其中该癌症根据[25]至[40]中任一项所限定;
- [0145] [43]抗HER2抗体-药物缀合物在制造用于与RASG12C抑制剂组合使用的药物中的用途,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据[1]至[21]中任一项所限定的用于治疗癌症;
- [0146] [44]根据[43]所述的用途,其中该药物通过顺序施用与RASG12C抑制剂组合使用;
- [0147] [45]根据[43]所述的用途,其中该药物通过分别同时施用与RASG12C抑制剂组合使用;
- [0148] [46]RASG12C抑制剂在制造用于与抗HER2抗体-药物缀合物组合使用的药物中的用途,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据[1]至[21]中任一项所限定的用于治疗癌症;
- [0149] [47]根据[46]所述的用途,其中该药物通过顺序施用与抗HER2抗体-药物缀合物组合使用;
- [0150] [48]根据[46]所述的用途,其中该药物通过分别同时施用与抗HER2抗体-药物缀合物组合使用。
- [0151] [49]根据[43]至[48]中任一项所述的用途,其中该癌症根据[25]至[40]中任一项所限定;
- [0152] [50]一种与RASG12C抑制剂组合用于在治疗癌症中使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据[1]至[21]中任一项所限定;
- [0153] [51]根据[50]所述用于使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该癌症根据[25]至[40]中任一项所限定;
- [0154] [52]根据[50]或[51]所述用于使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该使用包括按顺序施用抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂;
- [0155] [53]根据[50]或[51]所述用于使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中该使用包括分别并同时施用抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂;
- [0156] [54]一种用于在受试者的癌症治疗中使用的抗HER2抗体-药物缀合物,其中所述治疗包括向所述受试者顺序或分别同时施用i)所述抗HER2抗体-药物缀合物,和ii)RASG12C抑制剂,其中所述抗HER2抗体-药物缀合物和所述RASG12C抑制剂根据[1]至[21]中任一项所限定;
- [0157] [55]一种与抗HER2抗体-药物缀合物组合用于在治疗癌症中使用的RASG12C抑制剂,其中该抗HER2抗体-药物缀合物和该RASG12C抑制剂根据[1]至[21]中任一项所限定;
- [0158] [56]根据[55]所述用于使用的RASG12C抑制剂,其中该癌症根据[25]至[40]中任一项所限定;
- [0159] [57]根据[55]或[56]所述用于使用的RASG12C抑制剂,其中该使用包括按顺序施用抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂;
- [0160] [58]根据[55]或[56]所述用于使用的RASG12C抑制剂,其中该使用包括分别并同

时施用抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂；

[0161] [59]一种用于在受试者的癌症治疗中使用的RASG12C抑制剂,其中所述治疗包括向所述受试者顺序或分别同时施用i)所述RASG12C抑制剂,和ii)抗HER2抗体-药物缀合物,其中所述RASG12C抑制剂和所述抗HER2抗体-药物缀合物根据[1]至[21]中任一项所限定；

[0162] [60]一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者组合施用根据[1]至[21]中任一项所限定的抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂；

[0163] [61]根据[60]所述的方法,其中该癌症根据[25]至[40]中任一项所限定；

[0164] [62]根据[60]或[61]所述的方法,其中该方法包括按顺序施用抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂；以及

[0165] [63]根据[60]或[61]所述的方法,其中该方法包括分别并同时施用抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂。

[0166] [披露的有利效果]

[0167] 本披露提供了药物产品,其中将抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂组合施用,该抗HER2抗体-药物缀合物具有经由接头结构与抗HER2抗体缀合的抗肿瘤药物,并且本披露还提供了治疗用途和方法,其中将特异性抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂组合施用于受试者。因此,本披露可以提供在癌症治疗中可以获得优异抗肿瘤效果的药物和治疗。

[附图说明]

[0168] [图1]图1是显示抗HER2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)的图。

[0169] [图2]图2是显示抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)的图。

[0170] [图3]图3是显示重链CDRH1的氨基酸序列(SEQ ID NO:3[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33])的图。

[0171] [图4]图4是显示重链CDRH2的氨基酸序列(SEQ ID NO:4[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58])的图。

[0172] [图5]图5是显示重链CDRH3的氨基酸序列(SEQ ID NO:5[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109])的图。

[0173] [图6]图6是显示轻链CDRL1的氨基酸序列(SEQ ID NO:6[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32])的图。

[0174] [图7]图7是显示包含轻链CDRL2(SAS)的氨基酸序列的氨基酸序列(SEQ ID NO:7[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至56])的图。

[0175] [图8]图8是显示轻链CDRL3的氨基酸序列(SEQ ID NO:8[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97])的图。

[0176] [图9]图9是显示重链可变区的氨基酸序列(SEQ ID NO:9[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120])的图。

[0177] [图10]图10是显示轻链可变区的氨基酸序列(SEQ ID NO:10[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107])的图。

[0178] [图11]图11是显示重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:11[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449])的图。

[0179] [图12]图12显示了在KRAS^{G12C}肺癌细胞系H358和H2122以及在KRAS^{G12C}食管细胞系

KYSE410中将化合物A与DS-8201组合的组合矩阵。

[0180] [图13]图13显示了表示化合物A与DS-8201的组合在八种KRAS^{G12C}癌细胞系中在体外治疗停止时对肿瘤生长抑制和再生长的影响的图。

[0181] [图14]图14显示了表示化合物A与DS-8201的组合对KRAS^{G12C}突变型肺癌异种移植模型NCI-H358中体内肿瘤生长抑制的影响的图。

[0182] [图15]图15显示了表示化合物A与DS-8201的组合对KRAS^{G12C}突变型肺癌异种移植模型NCI-H2122中体内肿瘤生长抑制的影响的图。

[0183] [图16]图16显示了表示化合物A与DS-8201的组合对KRAS^{G12C}突变型肺癌异种移植模型LU99中体内肿瘤生长抑制的影响的图。

[0184] [图17]图17显示了表示化合物A与DS-8201的组合对KRAS^{G12C}突变型结直肠癌患者来源的外植体模型CTG-1489中体内肿瘤生长抑制的影响的图。

[0185] [图18]图18表示化合物A与DS-8201的组合对KRAS^{G12C}突变型结直肠癌患者来源的外植体模型CTG-0387中体内肿瘤生长抑制的影响的图。

[0186] [图19A和19B]图19A显示了在KRAS^{G12C}肺癌细胞系H358中将化合物A、AMG510或MRTX849与T-DM1组合的组合矩阵。图19B显示了在KRAS^{G12C}肺癌细胞系H358中将化合物A、AMG510或MRTX849与曲妥珠单抗组合的组合矩阵。

[0187] 为了更好地理解本披露,首先定义某些术语。另外的定义贯穿详细说明列出。

[0188] 在详细描述本披露之前,应理解的是本披露不限于特定的组合物或方法步骤,因为这些组合物或方法步骤可以变化。如在本说明书和随附权利要求书中所使用,除非上下文另外明确说明,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数参考对象。术语“一个”(或“一种”)以及术语“一个或多个”和“至少一个”在本文可以互换使用。

[0189] 此外,“和/或”在本文使用时被认为是两个所指定的特征或组分中每一者与或不与另一者一起的具体披露。因此,术语“和/或”如在词组如“A和/或B”中使用时在此旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、以及“B”(单独)。同样,如在如“A、B和/或C”等短语中所用的术语“和/或”意图涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0190] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有如本披露所属领域的普通技术人员通常理解的含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology[简明生物医学和分子生物学词典],Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社(CRC Press);Dictionary of Cell and Molecular Biology[细胞和分子生物学词典],第3版,1999,学术出版社(Academic Press);以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology[生物化学和分子生物学生津词典],修订版,2000,牛津大学出版社(Oxford University Press)为技术人员提供了在本披露中使用的许多术语的通用词典注释。

[0191] 单位、前缀和符号是以它们的国际单位系统(Système Internationalde Unites)(SI)接受的形式表示。数值范围包括限定该范围的数字。

[0192] 应当理解,无论在什么情况下本文用语言“包含”描述各个方面时,也提供了用“由……组成”和/或“主要由……组成”描述的其他类似方面。

[0193] 术语“抑制”、“阻止”、以及“阻遏”在此可互换地使用,并且指生物活性的任何统计

学显著的降低,包括活性的完全阻止。例如,“抑制”可以指生物活性的约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的降低。细胞增殖可以使用本领域公认的技术测定,这些技术测量细胞分裂速率、和/或经历细胞分裂的细胞在细胞群中的分数、和/或由于终末分化或细胞死亡(例如,胸苷掺入)自细胞群的细胞损失的速率。

[0194] 术语“受试者”是指有待成为特定治疗的接受者的任何动物(例如,哺乳动物),包括但不限于人类、非人类灵长动物、啮齿类等。典型地,术语“受试者”和“患者”在本文关于人类受试者可互换地使用。

[0195] 术语“药物产品”是指此类制剂,其形式允许活性成分的生物活性,其作为含有所有活性成分的组合物(用于同时施用),或者作为各自含有至少一种但不是所有活性成分的单组合物的组合(组合制剂)(用于顺序或同时施用),并且其不含有对将施用该产品的受试者具有不可接受的毒性的额外组分。此类产品可以是无菌的。“同时施用”是指活性成分同时施用。“顺序施用”是指活性成分按任一顺序、以各次施用之间的时间间隔相继地施用。时间间隔可以是例如小于24小时,优选小于6小时,更优选小于2小时。

[0196] 术语如“治疗(treating或treatment或to treat)”或“减轻(alleviating或to alleviate)”是指(1)使得诊断的病理性病症或障碍被治愈、减缓、减轻症状、和/或停止进展的治疗措施以及(2)防止和/或减缓所靶向的病理学病症或障碍的发展的预防性或防止性措施。因此,需要治疗的那些包括已患有障碍的那些;倾向于患有障碍的那些;以及在他们中需要预防障碍的那些。在某些方面中,如果患者显示出例如,总的、部分的、或瞬时的某一类型癌症的缓解,则根据本披露的方法成功“治疗”了该受试者的癌症。

[0197] 术语“癌症”、“肿瘤”、“癌性”、和“恶性”指或描述在哺乳动物中典型特征为不受控制的细胞生长的生理病症。癌症的实例包括但不限于乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、食管胃连接部腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、尿路上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠间质瘤、消化道间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫体癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、骨肉瘤、肉瘤和黑色素瘤。癌症包括血液系统恶性肿瘤,如急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤以及实体瘤如乳腺癌、肺癌、成神经细胞瘤和结肠癌。

[0198] 如本文使用的术语“细胞毒剂”是广泛定义的并且是指抑制或阻止细胞的功能和/或造成细胞破坏(细胞死亡)、和/或施加抗肿瘤/抗增殖作用的一种物质。例如,细胞毒性试剂直接或间接阻止赘生性肿瘤细胞的发育、成熟、或扩散。该术语还包括仅引起抑制细胞生长效应并且不仅仅是细胞毒性效应的此类试剂。该术语包括如下指定的化疗剂,连同其他HER2拮抗剂、抗血管生成剂、酪氨酸激酶抑制剂、蛋白激酶A抑制剂,细胞因子家族的成员、放射性同位素、以及毒素如细菌、真菌、植物或动物来源的酶促活性毒素。

[0199] 术语“化疗剂”是包括天然或合成的化学化合物的术语“细胞毒剂”的子集。

[0200] 根据本披露的方法或用途,本披露的化合物可以施用于患者,以促进对于癌症的积极治疗响应。术语对于癌症治疗的“积极治疗响应”是指与该疾病相关的症状的改进。例如,疾病的改进可以表征为完全响应。术语“完全响应”是指没有临床上可检测的疾病,并且任何先前的测试结果都正常。可替代地,疾病的改善可以被归类为部分响应。“积极治疗响应”涵盖从本披露的化合物的施用得到的癌症的进展和/或持续时间的减少或抑制,癌症的

严重性的减少或改进、和/或其一种或多种症状的改进。在特定的方面,此类术语是指施用本披露的化合物之后以下一种、两种或三种或更多种结果:

- [0201] (1) 癌细胞群的稳定化、减少或消除;
- [0202] (2) 癌症生长的稳定或减少;
- [0203] (3) 癌症形成受损;
- [0204] (4) 原发性、区域性和/或转移性癌症的根除、去除,或控制;
- [0205] (5) 死亡率降低;
- [0206] (6) 无疾病、无复发、无进展、和/或总生存期、持续时间或比率的增加;
- [0207] (7) 响应率、响应的持久性或响应或处于缓解的患者数量的增加;
- [0208] (8) 住院率的降低,
- [0209] (9) 住院时间的减少,
- [0210] (10) 癌症的尺寸维持并且不增加或增加少于10%、优选小于5%、优选小于4%、优选小于2%,以及
- [0211] (11) 处于缓解的患者数量的增加。

[0212] (12) 否则治疗癌症要求的辅助治疗(如,化疗或激素治疗)的数目的减少。

[0213] 临床响应可以使用筛选技术评定,如PET、磁共振成像(MRI)扫描、x-射线照相成像、计算机断层成像(CT)扫描、流式细胞计量术或荧光活化细胞分选仪(FACS)分析、组织学、宏观病理学、和血液化学,包括但不限于可通过ELISA、RIA、色谱法等检测的变化。除了这些积极治疗响应之外,正经受治疗的受试者可以经历与该疾病相关的症状的改进的有益效果。

[0214] 烷基基团和部分是直链的或支链的,例如 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{5-6} 烷基。烷基基团的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基以及正辛基,如甲基或正己基。

[0215] 氟烷基基团是其中一个或多个H原子被一个或多个氟原子替换的烷基基团,例如 C_{1-8} 氟烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{5-6} 氟烷基。实例包括氟甲基(CH_2F-)、二氟甲基(CHF_2-)、三氟甲基(CF_3-)、2,2,2-三氟乙基(CF_3CH_2-)、1,1-二氟乙基(CH_3CHF_2-)、2,2-二氟乙基(CHF_2CH_2-)、和2-氟乙基(CH_2FCH_2-)。

[0216] 卤代意指氟、氯、溴、和碘。在一个实施例中,卤代是氟或氯。

[0217] 如本文使用的,短语“有效量”意指一种化合物或组合物的足以显著和积极改变有待治疗的症状和/或病症(例如,提供积极临床响应)的量。用于药物产品中的活性成分的有效量将随所治疗的特定病症、病症的严重程度、治疗的持续时间、同步治疗的性质、所采用的一种或多种特定活性成分、所利用的一种或多种特定药学上可接受的赋形剂/载剂、以及处于主治医生的知识和专业知识范围内的类似因素而变化。特别地,与抗体-药物缀合物组合用于癌症治疗的化合物的有效量是以下量,其使得该组合足以对症缓解温血动物如人的癌症症状,以减缓癌症进展,或降低具有癌症症状的患者恶化的风险。

[0218] 在本说明书中,除非另外说明,否则如本文使用的术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内,适合用于与人类和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症(与合理的益处/风险比相称)的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0219] 应当理解,具有式(I)或(II)的化合物可以形成稳定的药学上可接受的酸盐或碱盐,并且在此类情况下施用作为盐的化合物可能是合适的。酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、胆碱、柠檬酸盐、环己基氨基磺酸盐、二亚乙基二胺、乙磺酸盐、延胡索酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、2-羟乙基磺酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、葡甲胺、2-萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、氨基苯磺酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐、以及十一烷酸盐。尽管其他的盐可以用于如分离或纯化产物中,但是无毒的生理学上可接受的盐是优选的。

[0220] 这些盐可以通过常规手段来形成,例如通过在溶剂或介质中(这种盐在该溶剂或介质中不溶)或在一种溶剂(例如在真空中除去水的溶剂)中使该产物的游离碱形式与一种或多种适当的酸的等效物反应,或通过冷冻干燥,或在适合的离子交换树脂上通过将一种现存的盐的阴离子交换为另一种阴离子。

[0221] 具有式(I)或(II)的化合物可以具有超过一个手性中心,并且应理解该申请涵盖所有个体立体异构体、对映异构体和非对映异构体及其混合物。因此,应当理解的是,在具有式(I)或(II)的化合物可凭借一个或多个不对称碳原子而以光学活性形式或外消旋形式存在的情况下,本申请包括了在其定义中任何这类具有上述活性的光学活性形式或外消旋形式。本申请涵盖了所有这类具有此处定义的活性的立体异构体。

[0222] 因此,贯穿本说明书,提及具有式(I)或(II)的化合物时,应当理解该术语化合物包括作为RASG12C抑制剂的的非对映异构体、非对映异构体的混合物以及对映异构体。

[0223] 还应当理解的是某些具有式(I)或(II)的化合物及其药用盐能以溶剂化连同非溶剂化形式(例如像,水合形式和无水形式)存在。应当理解的是,在此的化合物涵盖了所有这类溶剂化的形式。为了清楚起见,这包括化合物游离形式的溶剂化(例如,含水的)的形式以及化合物的盐的溶剂化(例如,含水的)的形式二者。

[0224] 一些具有式(I)或(II)的化合物可以是结晶并且可以具有不只一种晶型。应当理解,本披露涵盖任何结晶或无定形形式或其混合物,其具有RASG12C抑制活性。通常已知可以使用常规技术分析结晶材料,例如X-射线粉末衍射(下文称为XRPD)分析和差示扫描量热法(DSC)。

[0225] 如本文所述的式(I)或(II)旨在涵盖其组成原子的所有同位素。例如,H(或氢)包括氢的任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)、以及 ^3H (T);C包括碳的任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、以及 ^{14}C ;O包括氧的任何同位素形式,包括 ^{16}O 、 ^{17}O 、以及 ^{18}O ;N包括氮的任何同位素形式,包括 ^{13}N 、 ^{14}N 、以及 ^{15}N ;F包括氟的任何同位素形式,包括 ^{19}F 以及 ^{18}F ;等等。在一方面,具有式(I)或(II)的化合物包括本文中涵盖的原子的同位素,这些同位素的量对应于其天然存在的丰度。然而,在某些情况下,可能希望的是富集处于一种正常情况下会以较低丰度存在的具体同位素中的一种或多种原子。例如,正常情况下 ^1H 以大于99.98%的丰度存在;然而,在一方面,具有在此提出的任何化学式的化合物可以在H存在的一个或多个位置处富集 ^2H 或 ^3H 。在另一个方面,当具有在此提出的任何化学式的化合物富集一种放射性同位素(例如, ^3H 以及 ^{14}C)时,该化合物可以用于药物和/或底物组织分布测定。应当理解的是,本申请涵盖了

所有这类同位素形式。

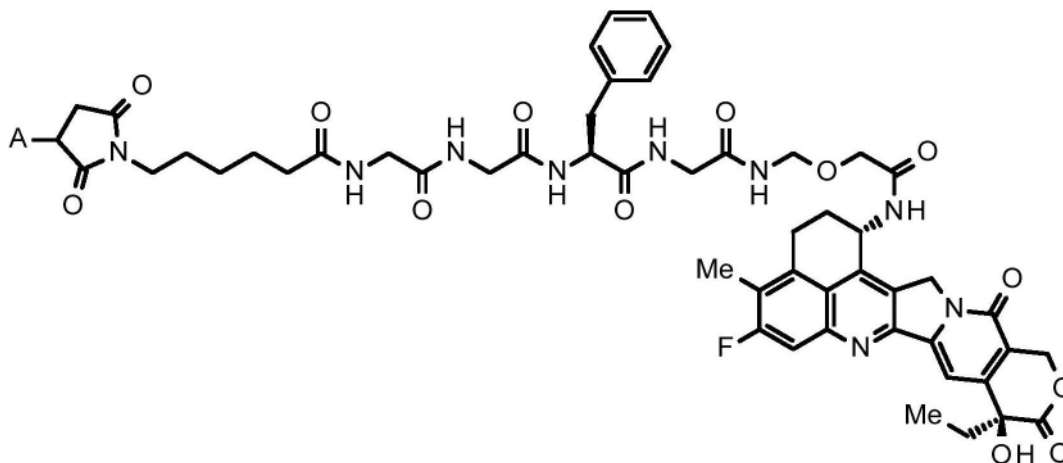
[具体实施方式]

[0226] 在下文中,描述了用于实施本披露的优选方式。给出下面描述的实施例仅仅是为了说明本披露的典型实施例的一个实例,而不是为了限制本披露的范围。

[0227] 1. 抗体-药物缀合物

[0228] 本披露中使用的抗体-药物缀合物是其中该抗体是通过接头与药物缀合的抗HER2抗体的抗体-药物缀合物。本披露中使用的抗HER2抗体-药物缀合物不受特别限制,并且可以选自包括例如,德卢替康-曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、多卡马嗪曲妥珠单抗(trastuzumab duocarmazine) (SYD985)、A166、XMT-1522、RC48、ALT-P7、ARX788、PF-06804103、MRG002、ZW49和BDC-1001的列表。优选地,本披露中使用的抗体-药物缀合物是其中由下式表示的药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合的抗体-药物缀合物(如德卢替康-曲妥珠单抗):

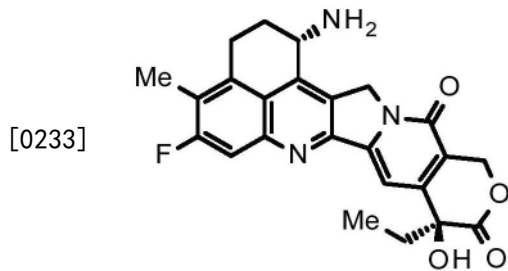
[0229]



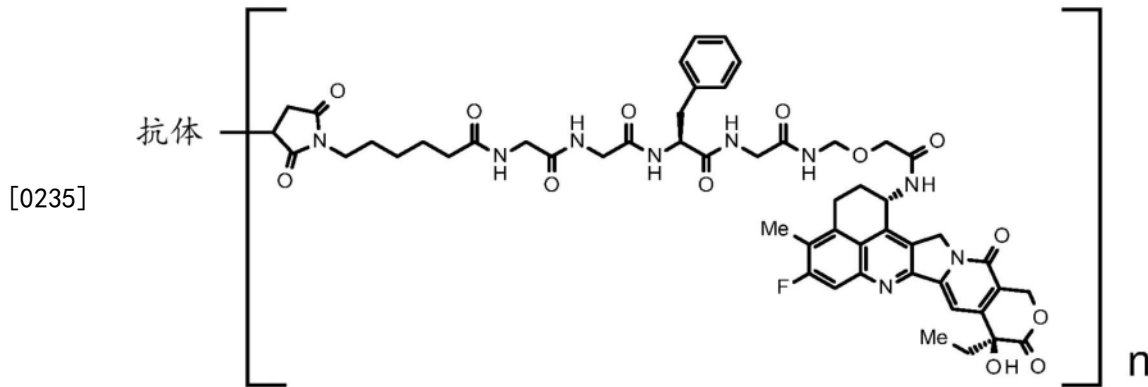
[0230] 其中A表示与抗体的连接位置。可替代地,抗体-药物缀合物可以是恩美曲妥珠单抗(T-DM1)。

[0231] 在本披露中,抗体-药物缀合物中由接头和药物组成的部分结构被称为“药物-接头”。药物-接头可以与抗体中链间二硫键位点(重链之间的两个位点,以及重链和轻链之间的两个位点)形成的硫醇基(换句话说,半胱氨酸残基的硫原子)相连。

[0232] 例如,药物-接头可以包括依喜替康(IUPAC名称:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮,(也表示为化学名:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮),其为拓扑异构酶I抑制剂,作为组分。依喜替康是具有抗肿瘤作用的喜树碱衍生物,由下式表示:

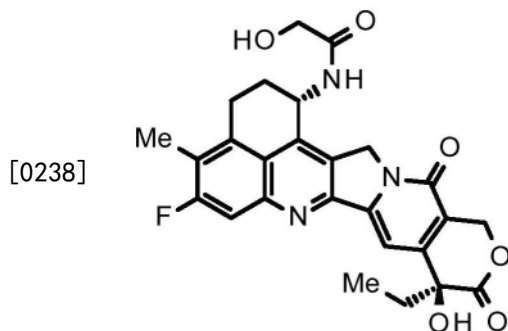


[0234] 本披露中使用的优选抗HER2抗体-药物缀合物也可以由下式表示：



[0236] 在此, 药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体(“抗体-”)缀合。 n 的含义与所谓的缀合药物分子的平均数(DAR; 药物与抗体比率)的含义相同, 并指示每个抗体分子所缀合的药物-接头单元的平均数。

[0237] 在迁移到癌细胞中后, 优选的抗HER2抗体-药物缀合物(如德卢替康-曲妥珠单抗)可以在接头部分处被切割, 以释放由下式表示的化合物:



[0239] 推测该化合物是优选的抗HER2抗体-药物缀合物(如德卢替康-曲妥珠单抗)的抗肿瘤活性的原始来源, 并且已经证实它具有拓扑异构酶I抑制作用(Ogitani Y. 等人, *Clinical Cancer Research*[临床癌症研究], 2016年10月, 15; 22(20): 5097-5108, Epub 2016年3月29日)。

[0240] 已知优选的抗HER2抗体-药物缀合物德卢替康-曲妥珠单抗具有旁观者效应(Ogitani Y. 等人, *Cancer Science*[癌症科学] (2016) 107, 1039-1046)。旁观者效应通过以下过程发挥作用, 即本披露中使用的抗体-药物缀合物在表达靶标的癌细胞中被内化, 然后释放的化合物也对存在于其周围且不表达靶标的癌细胞发挥抗肿瘤作用。即使当抗HER2抗体-药物缀合物与根据本披露的RASG12C抑制剂组合使用时, 这种旁观者效应也可以表现出优异的抗肿瘤效果。

[0241] 在替代实施例中, 抗体-药物缀合物可以包括美登素生物碱类, 如默坦辛

(mertansine) (DM1) 或另一种微管抑制剂作为组分。在某些实施例中,美登素生物碱类可以通过不可裂解的硫醚接头(如琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC))与抗体连接。在其他实施例中,抗体-药物缀合物可以包括DNA烷化剂(如多卡霉素)、奥里斯他汀(auristatin)衍生物(如多司他汀-5、单甲基奥里斯他汀E(MMAE)或AUR-06380101)、微管蛋白抑制剂(如AS269)或TLR 7/8激动剂作为组分。

[0242] 2. 抗体-药物缀合物中的抗体

[0243] 本披露中使用的抗体-药物缀合物中的抗HER2抗体可以来自任何物种,并且优选为来自人、大鼠、小鼠或兔的抗HER2抗体。在抗体来源于除人类物种之外的物种的情况下,优选地使用熟知的技术将其嵌合化或人源化。抗HER2抗体可以为多克隆抗体或单克隆抗体,并且优选为单克隆抗体。

[0244] 本披露中使用的抗体-药物缀合物中的抗体是优选具有能够靶向癌细胞的特性的抗HER2抗体,并且优选是具有例如识别癌细胞的特性、与癌细胞结合的特性、在癌细胞中内化的特性和/或针对癌细胞的杀细胞活性的抗体。

[0245] 抗HER2抗体对癌细胞的结合活性可以使用流式细胞术来证实。抗体到癌细胞中的内化可以使用以下来证实:(1)使用与治疗性抗体结合的二级抗体(荧光标记的)在荧光显微镜下观察掺入细胞中的抗体的测定(Cell Death and Differentiation[细胞死亡与差异](2008) 15, 751-761), (2)使用与治疗性抗体结合的二级抗体(荧光标记的)测量掺入细胞中的荧光强度的测定(Molecular Biology of the Cell[细胞分子生物学],第15卷, 5268-5282, 2004年12月),或(3)使用与治疗性抗体结合的免疫毒素的Mab-ZAP测定,其中该毒素在掺入细胞后释放以抑制细胞生长(Bio Techniques[生物技术] 28:162-165, 2000年1月)。作为免疫毒素,可以使用白喉毒素催化结构域和蛋白G的重组复合蛋白。

[0246] 通过测定对抗细胞生长的抑制活性,可以在体外证实抗HER2抗体的抗肿瘤活性。例如,培养过表达作为抗体的靶蛋白的HER2的癌细胞系,并将抗体以不同浓度加入培养系统中,以测定对抗病灶形成、集落形成和球状体生长的抑制活性。可以在体内证实抗肿瘤活性,例如,通过将抗体施用于具有移植的高表达靶蛋白的癌细胞系的裸鼠,并测定癌细胞的变化。

[0247] 由于在抗HER2抗体-药物缀合物中缀合的化合物发挥抗肿瘤作用,优选但非必须的是抗HER2抗体本身应该具有抗肿瘤作用。为了特异性和选择性地发挥抗肿瘤化合物对癌细胞的细胞毒活性,重要且也是优选的是,抗HER2抗体应该具有内化以迁移到癌细胞中的特性。

[0248] 本披露中使用的抗体-药物缀合物中的抗HER2抗体可以通过本领域已知的方法获得。例如,可以使用本领域通常实施的方法获得本披露的抗体,该方法涉及用抗原多肽对动物进行免疫,并收集和纯化体内产生的抗体。抗原的来源不限于人类,并且动物可以用来源于非人类动物如小鼠、大鼠等的抗原进行免疫。在这种情况下,可以测试与获得的异源抗原结合的抗体与人类抗原的交叉反应性,以筛选适用于人类疾病的抗体。

[0249] 可替代地,根据本领域已知的方法,将产生针对该抗原的抗体的抗体产生细胞与骨髓瘤细胞融合(例如,Kohler和Milstein, Nature[自然](1975) 256, 第495-497页;和 Kennet, R. 编辑, Monoclonal Antibodies[单克隆抗体], 第365-367页, Plenum Press[普莱纽姆出版社], 纽约(1980))以建立杂交瘤,从杂交瘤中可以继而获得单克隆抗体。

[0250] 可以通过基因工程改造宿主细胞以产生编码抗原蛋白的基因来获得抗原。特别地,制备容许抗原基因表达的载体并将其转移至宿主细胞以便该基因被表达。这样表达的抗原可以被纯化。该抗体还可以通过用上述基因工程改造的表达抗原的细胞或表达该抗原的细胞系来免疫动物的方法获得。

[0251] 本披露使用的抗体-药物缀合物中的抗HER2抗体优选为通过人工修饰以降低对人的异源抗原性而获得的重组抗体,例如嵌合抗体或人源化抗体,或者优选为仅具有来源于人的抗体的基因序列的抗体,即人抗体。这些抗体可以用已知的方法生产。

[0252] 作为嵌合抗体,可以例举其中抗体可变区和恒定区来源于不同物种的抗体,例如其中小鼠或大鼠来源的抗体可变区与人源性抗体恒定区连接的嵌合抗体(Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊],81,6851-6855,(1984))。

[0253] 作为人源化抗体,可以例举通过仅将异源抗体的互补决定区(CDR)整合到人源性抗体中获得的抗体(Nature[自然](1986)321,第522-525页),和通过CDR移植方法将异源抗体框架的一部分氨基酸残基以及异源抗体的CDR序列移植到人抗体中获得的抗体(W090/07861),和使用基因转化诱变策略(美国专利号5821337)进行人源化的抗体。

[0254] 作为人抗体,可以例举通过使用产生人抗体的小鼠产生的抗体,该小鼠具有包含人抗体的重链和轻链的基因的人染色体片段(参见Tomizuka,K.等人,Nature Genetics[自然遗传学](1997)16,第133-143页;Kuroiwa,Y.等人,Nucl.Acids Res.[核酸研究](1998)26,第3447-3448页;Yoshida,H.等人,Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects[动物细胞技术:基础和应用方面]第10卷,第69-73页(Kitagawa,Y.,Matsuda,T.和Iijima,S.编辑),Kluwer Academic Publishers[克吕韦尔学术出版社],1999;Tomizuka,K.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊](2000)97,第722-727页等)。作为替代,可以例举通过噬菌体展示获得的抗体,该抗体选自人抗体库(参见Wormstone,I.M.等人,Investigative Ophthalmology&Visual Science[调查性眼科与视觉科学](2002)43(7),第2301-2308页;Carmen,S.等人,Briefings in Functional Genomics and Proteomics[功能基因组学和蛋白质组学简介](2002),1(2),第189-203页;Siriwardena,D.等人,Ophthalmology[眼科学](2002)109(3),第427-431页,等等)。

[0255] 在本披露中,还包括在本披露中使用的抗体-药物缀合物中的抗HER2抗体的修饰变体。修饰变体是指通过对根据本披露的抗体进行化学或生物修饰而获得的变体。化学修饰变体的实例包括包含化学部分与氨基酸骨架连接的变体、包含化学部分与N连接或O连接的碳水化合物链连接的变体等。生物修饰变体的实例包括通过翻译后修饰(如N连接或O连接的糖基化、N或C末端加工、脱酰胺、天冬氨酸异构化或甲硫氨酸氧化)获得的变体,以及通过原核宿主细胞中表达而在N末端添加甲硫氨酸残基的变体。此外,经标记以使得能够检测或分离根据本披露的抗体或抗原的抗体,例如酶标记的抗体、荧光标记的抗体和亲和标记的抗体也包括在修饰变体的含义中。根据本披露的抗体的这种修饰变体可用于提高抗体的稳定性和血液滞留性、降低其抗原性、检测或分离抗体或抗原,等等。

[0256] 此外,通过调节与根据本披露的抗体连接的聚糖的修饰(糖基化、去糖基化等),有可能增强抗体依赖性细胞毒活性。作为调节抗体的聚糖修饰的技术,在W0 99/54342、W0 00/61739、W0 02/31140、W0 2007/133855、W0 2013/120066等中披露的技术是已知的。然而,该技术不限于此。在根据本披露的抗HER2抗体中,还包括其中聚糖的修饰受到调节的抗

体。

[0257] 已知在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体的重链的羧基末端处的赖氨酸残基缺失(Journal of Chromatography A[色谱法杂志A辑],705:129-134(1995)),并且还已知在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体的重链的羧基末端处两个氨基酸残基(甘氨酸和赖氨酸)缺失,并且以新的反式位于羧基末端处的脯氨酸残基被酰胺化(Analytical Biochemistry[分析生物化学],360:75-83(2007))。然而,重链序列的这种缺失和修饰不影响抗体的抗原结合亲和力和效应子功能(补体的活化、抗体依赖性细胞毒性等)。因此,在根据本披露的抗HER2抗体中,也包括经过这种修饰的抗体和抗体的功能片段,并且还包括其中在重链的羧基末端处缺失了一个或两个氨基酸的缺失变体、通过缺失变体的酰胺化获得的变体(例如,其中羧基末端脯氨酸残基已经酰胺化的重链)等。根据本披露的在抗HER2抗体的重链的羧基末端处具有缺失的缺失变体的类型不限于上述变体,只要抗原结合亲和力和效应子功能是保全的。构成根据本披露的抗体的两条重链可以是选自由全长重链和上述缺失变体组成的组中的一种类型,或者可以是从中选择两种类型的组合。每种缺失变体的量的比率可以受产生根据本披露的抗HER2抗体的培养的哺乳动物细胞的类型和培养条件影响;然而,作为优选可以例举其中在根据本披露的抗体的两条重链中,羧基末端处的一个氨基酸残基已经缺失的抗体。

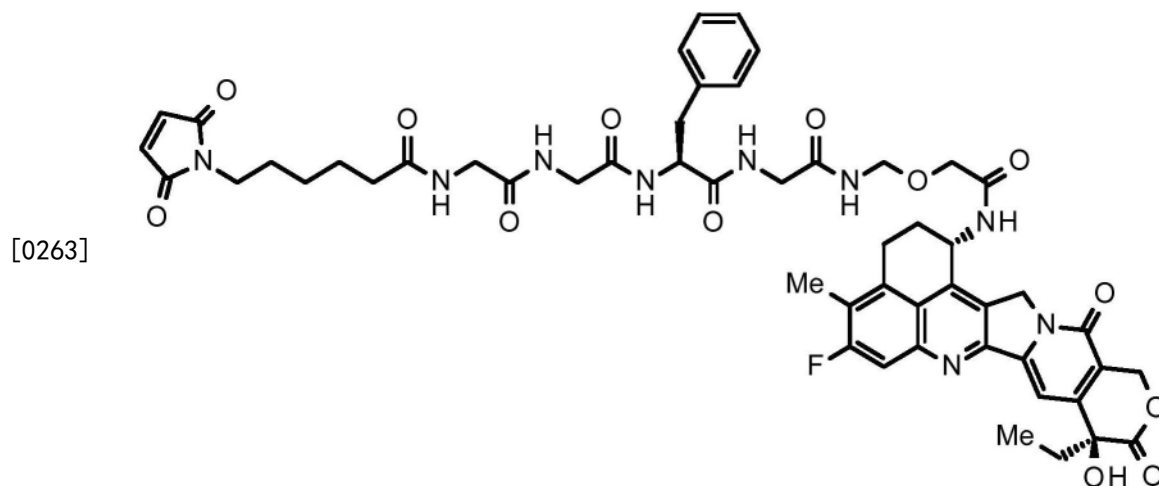
[0258] 作为根据本披露的抗HER2抗体的同种型,例如,可以例举IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4),并且作为优选可以例举IgG1或IgG2。

[0259] 在本披露中,术语“抗HER2抗体”是指与HER2(人表皮生长因子受体2型;ErbB-2)特异性结合的抗体,并且优选具有通过与HER2结合而在表达HER2的细胞中内化的活性。

[0260] 抗HER2抗体的实例包括曲妥珠单抗(美国专利号5821337)和帕妥珠单抗(WO01/00245),并且作为优选可以例举曲妥珠单抗。在替代实施例中,抗HER2抗体可以选自包括赫妥珠单抗(hertuzumab)、HT-19、MAB802和ZW25的列表。

[0261] 3. 抗体-药物缀合物的生产

[0262] 用于生产根据本披露的抗HER2抗体-药物缀合物的优选药物-接头中间体由下式表示:



[0264] 该药物-接头中间体可以表示为化学名称为N-[6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰基]甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-N-[(2-[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羟

基-4-甲基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-1-基]氨基}-2-氧代乙氧基)甲基]甘氨酸酰胺,并且可以参考WO 2014/057687、WO 2015/098099、WO 2015/115091、WO 2015/155998、WO 2019/044947等中的描述来生产。

[0265] 优选的抗HER2抗体-药物缀合物(如德卢替康-曲妥珠单抗)可以通过使上述药物-接头中间体和具有巯醇基(也称为巯基)的抗HER2抗体反应来生产。

[0266] 具有巯基的抗HER2抗体可以通过本领域公知的方法获得(Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques[生物缀合技术],第56-136页,第456-493页,Academic Press[学术出版社](1996))。例如,通过对抗体中的每个链间二硫化物使用0.3至3摩尔当量的还原剂如三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TCEP),并在含有螯合剂如乙二胺四乙酸(EDTA)的缓冲溶液中与抗体反应,可以获得抗体中链间二硫化物部分或完全还原的具有巯基的抗HER2抗体。

[0267] 此外,通过对每个具有巯基的抗HER2抗体使用2至20摩尔当量的药物-接头中间体,可以生产其中每个抗体分子缀合2至8个药物分子的抗HER2抗体-药物缀合物。

[0268] 生产的抗体-药物缀合物的每个抗HER2抗体分子的缀合药物分子平均数可例如通过以下测定:基于抗体-药物缀合物及其缀合前体在280nm和370nm两个波长下的UV吸光度测量的计算方法(UV方法)或基于通过用还原剂处理抗体-药物缀合物获得的片段的HPLC测量的定量的计算方法(HPLC方法)。

[0269] 可以参考WO 2014/057687、WO 2015/098099、WO 2015/115091、WO 2015/155998、WO 2017/002776、WO 2018/212136等中的描述来进行抗HER2抗体和药物-接头中间体之间的缀合以及抗体-药物缀合物的每个抗体分子的缀合药物分子平均数的计算。

[0270] 在本披露中,术语“抗HER2抗体-药物缀合物”是指以下抗体-药物缀合物,其使得根据本披露的抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0271] 抗HER2抗体优选为包含以下重链和轻链的抗体,该重链包含:由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33所组成的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58所组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109所组成的氨基酸序列组成的CDRH3,该轻链包含:由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32所组成的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52所组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97所组成的氨基酸序列组成的CDRL3,并且更优选为包含以下重链和轻链的抗体,该重链包含:由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120所组成的氨基酸序列组成的重链可变区,该轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107所组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,并且甚至更优选为包含由SEQ ID NO:1表示的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成的轻链的抗体,或者为包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的重链和由SEQ ID NO:2的所有氨基酸残基1至214组成的轻链的抗体。

[0272] 在抗HER2抗体-药物缀合物中,每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数优选为2至8,更优选为3至8,甚至更优选为7至8,甚至更优选为7.5至8,并且甚至更优选为约8。

[0273] 本披露中使用的优选抗HER2抗体-药物缀合物可以参考WO2015/115091等中的描述来生产。

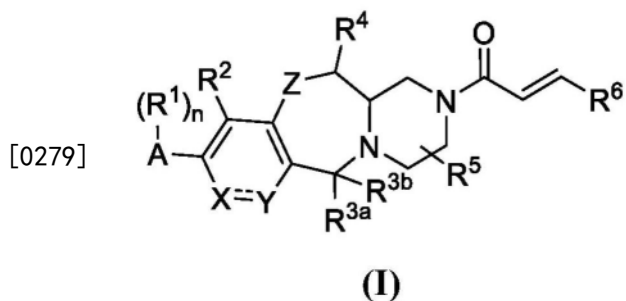
[0274] 在优选的实施例中,抗HER2抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201)或恩美曲妥珠单抗(T-DM1),优选德卢替康-曲妥珠单抗。

[0275] 4. RASG12C抑制剂

[0276] 在披露中,术语“RASG12C抑制剂”是指抑制G12C突变型Ras蛋白(如由KRAS、NRAS或HRAS基因(优选KRAS基因)编码的蛋白)的化合物。优选的RASG12C抑制剂的实例可包括本文披露的那些。

[0277] 可以根据本披露使用的RASG12C抑制剂的实例包括如WO 2019/215203中披露的具有式(I)的化合物,其包括化合物A,以及WO 2019/099524、WO 2020/178282、WO 2021/118877和WO 2021/245051中披露的化合物。另外的实例包括命名为以下的化合物:LY3537982(Loxo/Lilly公司)、AZD4625(阿斯利康公司)、AMG510(索托拉西布:安进公司)、MRTX849(阿达格拉西布:Mirati公司)、JDQ443(诺华公司)、GDC-6036(基因泰克公司)、BI 1,823,911(勃林格殷格翰公司)、D1553(益方生物公司)和JNJ-74699157(强生公司)。优选地,所使用的RASG12C抑制剂具有能使其穿透血脑屏障的物理化学特性。

[0278] 因此,在本披露中使用的RASG12C抑制剂的优选实施例中,RASG12C抑制剂为由下式(I)表示的化合物:



[0280] 其中:

[0281] A是苯基或双环杂芳基;

[0282] X和Y通过双键连接,并且i) X是CR⁷并且Y是CR⁸, ii) X是N并且Y是CR⁸,或iii) X是CR⁷并且Y是N;或者

[0283] X和Y一起是C(O)NR⁹;或者

[0284] X和Y是与经Z取代的芳香环稠合的任选经取代的5或6元N-杂环的相邻环原子,并且X和Y均为C或为C和N;

[0285] Z是O、NH、或NMe;

[0286] R¹独立地选自F、Cl、Br、OH、CH₂OH、OMe、CH₂OMe、C₁-C₃烷基和C₁-C₃氟烷基;n是0、1、2或3;

[0287] R²是H、F、Cl、CCH、CCMe、CN、Br、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、OMe或OEt;

[0288] R^{3a}和R^{3b}一起是=O或者R^{3a}和R^{3b}是H;

[0289] R⁴是H或Me;

[0290] R⁵是H或Me;

[0291] R⁶是H或CH₂NMe₂;

[0292] R⁷和R⁸独立地选自H、F、Cl、CCH、CC(C₁-C₃烷基)、CCCH₂NMe₂、CCCH₂O(C₁-C₃烷基)、CN、Me、C₁-C₆烷基、OH、OMe、O(C₁-C₃烷基)、O(C₁-C₃氟代烷基)、O(C₁-C₃氟烷基)、O(C₃-C₆环烷基)、C₁-C₃氟烷基、OCH₂CH₂NMe₂、OCH₂CH₂OMe、CH₂OMe、OCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂CH、OCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O、OCH₂CH₂(2-吡啶基)或任选经取代的3、4、5或6元碳环或杂环;或者

- [0293] R⁷和R⁸组合形成任选经取代的5或6元碳环或杂环；
- [0294] R⁹选自H、Me、Et、C₃H₇和C₁-C₃氟烷基；
- [0295] 或其药学上可接受的盐。
- [0296] 在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，其中i)X是CR⁷并且Y是CR⁸，ii)X是N并且Y是CR⁸，或iii)X是CR⁷并且Y是N。在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，其中Z是O。在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，其中R^{3a}和R^{3b}是H。在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，其中R⁴是H。在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，其中R⁶是H。在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，其中A是苯基。
- [0297] 在另一个实施例中，RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物，选自：
- [0298] (12aS)-2-丙烯酰基-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-苯并[f]吡啶并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-6-酮；
- [0299] 1-((12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡啶并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮；
- [0300] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；
- [0301] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；
- [0302] (12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；
- [0303] 1-((12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡啶并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮；
- [0304] (12aR)-10-氯-8-氟-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；
- [0305] 1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；
- [0306] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；
- [0307] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-7-甲腈；
- [0308] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-吡啶-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；
- [0309] 1-((12aR)-10-氯-8-氟-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡啶并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮；
- [0310] (12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；
- [0311] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-

6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

[0312] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;

[0313] 1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0314] 8-[(12aR)-10-氯-8-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;

[0315] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0316] (12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘-6(2H)-酮;

[0317] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0318] (12aS)-10-氯-11-甲基-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘-6(2H)-酮;

[0319] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2,3-二氟-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0320] (12aR)-10-氯-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

[0321] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0322] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0323] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-氟-6-(羟基甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0324] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0325] 1-[(12aR)-9-(2-乙基-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0326] 1-[(12aR)-9-[2-(二氟甲基)-6-羟基苯基]-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0327] (12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈; (12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;

[0328] 1-[(12aR)-9-(2-溴-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,

- 1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0329] 1-[(12aR)-8-氯-10-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0330] 1-[(12aR)-8-氯-10-乙炔基-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0331] 1-[(12aR)-10-乙炔基-8-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0332] (6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂~~草~~-1-酮;
- [0333] 1-[(6aR)-1,4-二氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0334] (6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂~~草~~-1-酮;
- [0335] 1-[(8aR)-6-氯-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢-14H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂~~草~~-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0336] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂~~草~~并[7,6-g]呋唑-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0337] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-2,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂~~草~~并[7,6-g]呋唑-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0338] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0339] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0340] 1-((12aR)-10-氯-8-乙炔基-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂~~草~~-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0341] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氯-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢咪唑并[4,5-g]吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0342] 1-[(12aR)-8-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0343] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0344] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0345] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-甲基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂~~草~~-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0346] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7,8-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪

并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0347] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0348] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-7,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0349] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0350] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(环丙基氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0351] 1-((12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0352] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(吡啶-4-基)甲氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0353] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0354] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0355] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0356] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-[(≤ 2)H₃]甲基氧基]-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0357] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(甲氧基甲基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0358] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0359] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-(丙-1-炔-1-基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;以及

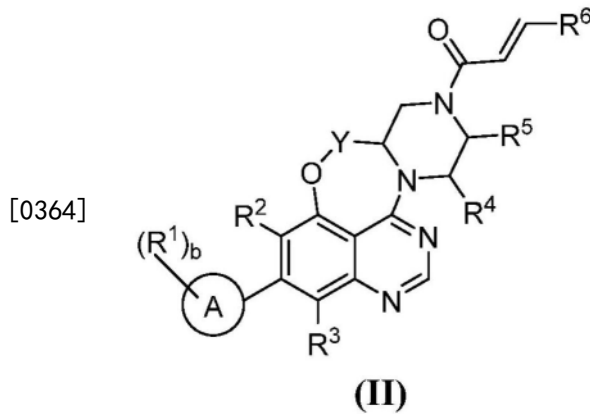
[0360] 1-((6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基)丙-2-烯-1-酮;或其药学上可接受的盐。

[0361] 在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物,其是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

[0362] 在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物,其是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

[0363] 在本披露中使用的RASG12C抑制剂的其他优选实施例中,RASG12C抑制剂为由下式

(II) 表示的化合物:



[0365] 其中:

[0366] 环A选自苯基和双环杂芳基;

[0367] R^1 在每次出现时独立地选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氟烷氧基、氰基和乙炔基;

[0368] b是0、1、2或3;

[0369] Y是 CH_2 或 CH_2CH_2 ;

[0370] R^2 是氰基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷基;

[0371] R^3 是F、Me、Et、MeO或 C_{1-2} 氟烷基;

[0372] R^4 是H或Me;

[0373] R^5 是H或Me;

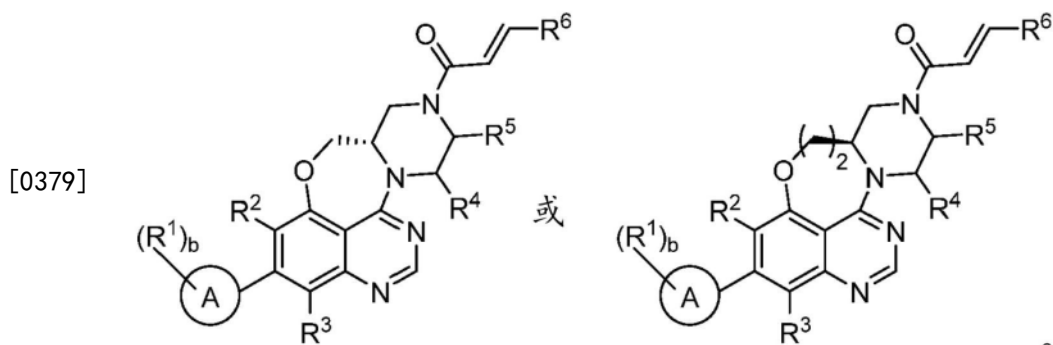
[0374] R^6 是H或 CH_2NMe_2 ;

[0375] 或其药学上可接受的盐,条件是当Y是 CH_2 、 R^2 是Cl、 R^3 是F、A是苯基、

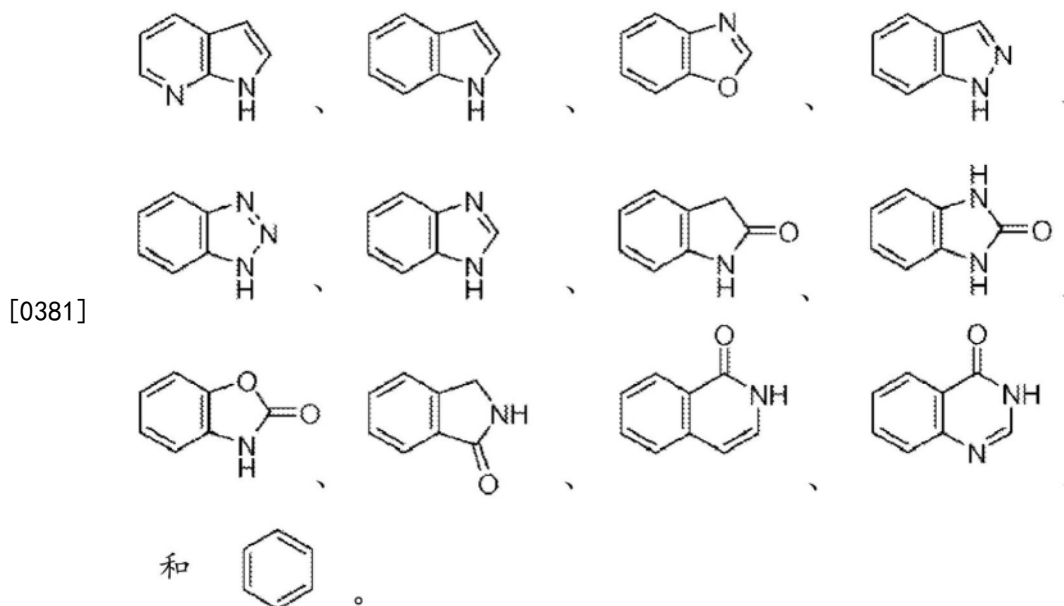
[0376] b是2时,基团 R^1 是F和OH,并且各自位于联芳基键的邻位,并且当 R^4 和 R^6 都是

[0377] H时,则 R^5 是Me。

[0378] 在一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,具有以下结构:



[0380] 在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中环A选自由以下组成的组:



[0382] 在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中 R^4 是H。在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中 R^6 是H。在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中Y是 CH_2 。在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中Y是 CH_2CH_2 。在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中 R^2 是Cl。在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中 R^3 是F。在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,其中 R^4 是H且 R^5 是Me。

[0383] 在另一个实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(II)的化合物,选自:

[0384] 7-[(8aS)-10-丙烯酰基-6-氯-4-氟-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-6-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮;

[0385] 1-[(8aS,11S)-6-氯-4-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-11-甲基-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0386] 1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-11-甲基-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0387] 5-[(8aS)-10-丙烯酰基-6-氯-4-氟-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-6-甲基喹啉-4(3H)-酮;

[0388] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0389] 8-[(8aS)-6-氯-4-氟-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-5-基]异喹啉-1(2H)-酮;

[0390] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(1H-吲唑-3-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0391] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(2-羟基-6-甲基苯基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0392] (2E)-1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',

- 1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;
[0393] 8-[(8aS)-6-氯-4-氟-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;
[0394] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-甲基-1H-苯并三唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
[0395] 1-((8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基)丙-2-烯-1-酮;
[0396] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
[0397] 1-((8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基)丙-2-烯-1-酮;
[0398] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1H-苯并三唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
[0399] 8-[(8aS)-6-氯-4-氟-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-7-氟异喹啉-1(2H)-酮;
[0400] (2E)-1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;
[0401] 1-[(6aR,9S)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
[0402] 1-[(6aR,9S)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
[0403] 8-[3-氯-1-氟-8-(丙-2-烯酰基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-2-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;
[0404] 1-[(6aS,9R)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
[0405] 1-[(6aR,9R)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
[0406] 1-[(6aS,9S)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
[0407] 1-[(8aS)-4-氯-6-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
[0408] 1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
[0409] 8-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并

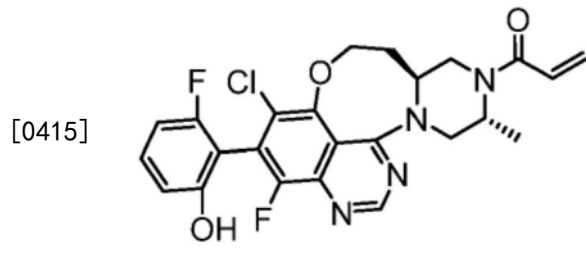
[0410] [2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;

[0411] (2E)-1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;以及

[0412] (2E)-1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;

[0413] 或其药学上可接受的盐。

[0414] 在特别优选的实施例中,本披露中使用的RASG12C抑制剂为由下式表示的化合物A(1-[(6aS,9R)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮):



[0416] 或其药学上可接受的盐。

[0417] 在另一个优选实施例中,本披露中使用的RASG12C抑制剂是AMG510(索托拉西布:安进公司)。

[0418] 在另一个优选实施例中,本披露中使用的RASG12C抑制剂是MRTX849(阿达格拉西布:Mirati公司)。

[0419] 在另一个实施例中,本披露中使用的RASG12C抑制剂为4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并噁唑辛(benzoxazocin)-9-基]-2-氨基-7-氟-苯并噁吩-3-腓。

[0420] 5. 抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的组合

[0421] 在本披露的第一组合实施例中,与RASG12C抑制剂组合的抗体-药物缀合物是其中该抗体是抗HER2抗体的抗体-药物缀合物。

[0422] 在上述第一组合实施例的实施例中,与RASG12C抑制剂组合的抗体-药物缀合物是其中抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体的抗体-药物缀合物,该重链包含:由SEQ ID NO:3表示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4表示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5表示的氨基酸序列组成的CDRH3,该轻链包含:由SEQ ID NO:6表示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3所组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8表示的氨基酸序列组成的CDRL3。

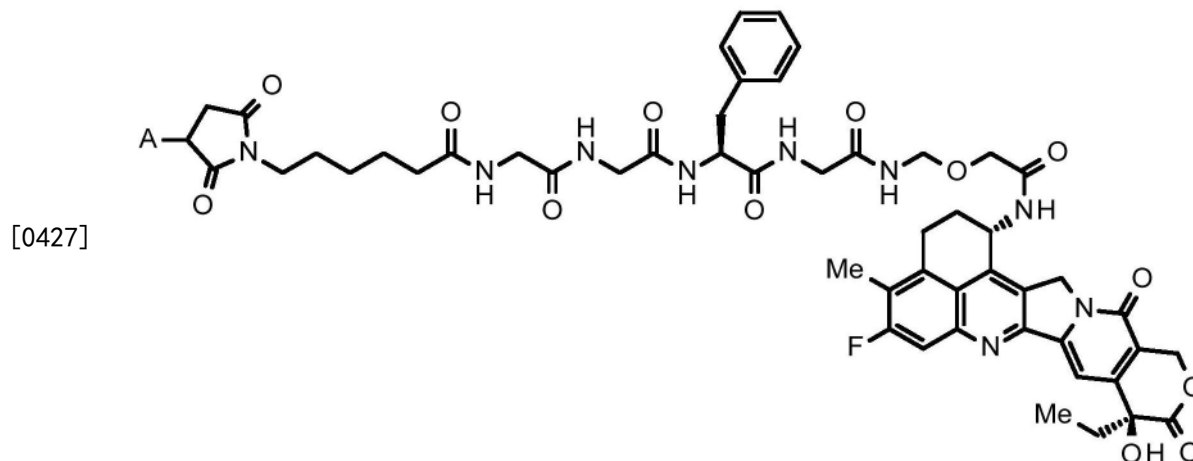
[0423] 在上述第一组合实施例的另一个实施例中,抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链包含由SEQ ID NO:9表示的氨基酸序列组成的重链可变区,该轻链包含由SEQ ID NO:10表示的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0424] 在上述第一组合实施例的另一个实施例中,抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗

体,该重链由SEQ ID NO:1表示的氨基酸序列组成,该轻链由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成。

[0425] 在上述第一组合实施例的另一个实施例中,抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,该重链由SEQ ID NO:11表示的氨基酸序列组成,该轻链由SEQ ID NO:2表示的氨基酸序列组成。

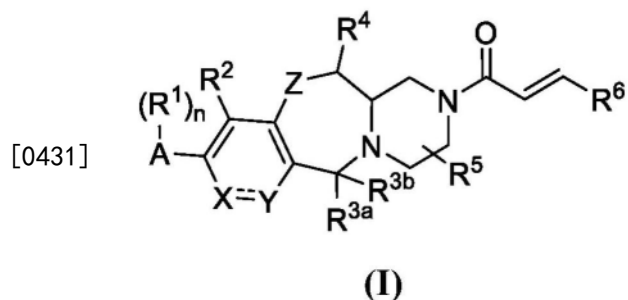
[0426] 在上述第一组合实施例的另一个实施例中,抗体-药物缀合物是其中由下式表示的药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合的抗体-药物缀合物:



[0428] 其中A表示与抗体的连接位置。

[0429] 在本披露的另一个组合实施例中,与RASG12C抑制剂组合的抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201)或恩美曲妥珠单抗(T-DM1)。

[0430] 在上述每个组合实施例的实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,该RASG12C抑制剂为由下式(I)表示的化合物:



[0432] 其中:

[0433] A是苯基或双环杂芳基;

[0434] X和Y通过双键连接,并且i) X是CR⁷并且Y是CR⁸, ii) X是N并且Y是CR⁸,或iii) X是CR⁷并且Y是N;或者

[0435] X和Y一起是C(O)NR⁹;或者

[0436] X和Y是与经Z取代的芳香环稠合的任选经取代的5或6元N-杂环的相邻环原子,并且X和Y均为C或为C和N;

[0437] Z是O、NH、或NMe;

[0438] R¹独立地选自F、Cl、Br、OH、CH₂OH、OMe、CH₂OMe、C₁-C₃烷基和C₁-C₃氟烷基;n是0、1、2或3;

[0439] R^2 是H、F、Cl、CCH、CCMe、CN、Br、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氟烷基、OMe或OEt；

[0440] R^{3a} 和 R^{3b} 一起是=O或者 R^{3a} 和 R^{3b} 是H；

[0441] R^4 是H或Me；

[0442] R^5 是H或Me；

[0443] R^6 是H或 CH_2NMe_2 ；

[0444] R^7 和 R^8 独立地选自H、F、Cl、CCH、CC(C_1 - C_3 烷基)、 $CCCH_2NMe_2$ 、 $CCCH_2O$ (C_1 - C_3 烷基)、CN、Me、 C_1 - C_6 烷基、OH、OMe、O(C_1 - C_3 烷基)、O(C_1 - C_3 氟代烷基)、O(C_1 - C_3 氟烷基)、O(C_3 - C_6 环烷基)、 C_1 - C_3 氟烷基、 $OCH_2CH_2NMe_2$ 、 OCH_2CH_2OMe 、 CH_2OMe 、 $OCH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2CH$ 、 $OCH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2O$ 、 OCH_2CH_2 (2-吡啶基)或任选经取代的3、4、5或6元碳环或杂环；或者

[0445] R^7 和 R^8 组合形成任选经取代的5或6元碳环或杂环；

[0446] R^9 选自H、Me、Et、 C_3H_7 和 C_1 - C_3 氟烷基；

[0447] 或其药学上可接受的盐。

[0448] 在另一个组合实施例中，如针对以上组合实施例所定义的抗体-药物缀合物与如上文所定义的RASG12C抑制剂组合，其中，在式(I)中，i) X是 CR^7 且Y是 CR^8 ，ii) X是N并且Y是 CR^8 ，或iii) X是 CR^7 并且Y是N。在另一个实施例中，在式(I)中，Z是O。在另一个实施例中，在式(I)中， R^{3a} 和 R^{3b} 是H。在另一个实施例中，在式(I)中， R^4 是H。在另一个实施例中，在式(I)中， R^6 是H。在另一个实施例中，在式(I)中，A是苯基。

[0449] 在另一个组合实施例中，如针对以上组合实施例所定义的抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合，其中该RASG12C抑制剂为具有式(I)的化合物，选自：

[0450] (12aS)-2-丙烯酰基-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-6-酮；

[0451] 1-((12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮；

[0452] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；

[0453] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；

[0454] (12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；

[0455] 1-((12aR)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮；

[0456] (12aR)-10-氯-8-氟-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮；

[0457] 1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-羟基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；

[0458] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮；

- [0459] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-7-甲腈;
- [0460] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-7-(1H-吡唑-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0461] 1-((12aR)-10-氯-8-氟-9-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0462] (12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;
- [0463] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;
- [0464] (12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲基-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-6-酮;
- [0465] 1-[(12aR)-8,10-二氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0466] 8-[(12aR)-10-氯-8-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;
- [0467] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氟-6-羟基苯基)-8-甲氧基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0468] (12aS)-10-氯-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘-6(2H)-酮;
- [0469] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0470] (12aS)-10-氯-11-甲基-9-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,3,4,11,12,12a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘-6(2H)-酮;
- [0471] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2,3-二氟-6-羟基苯基)-8-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0472] (12aR)-10-氯-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;
- [0473] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0474] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0475] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-氟-6-(羟基甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0476] 1-[(12aR)-8,10-二氟-9-[2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

- [0477] 1-[(12aR)-9-(2-乙基-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0478] 1-[(12aR)-9-[2-(二氟甲基)-6-羟基苯基]-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0479] (12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-2-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,4,12,12a-六氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-8-甲腈;
- [0480] 1-[(12aR)-9-(2-溴-6-羟基苯基)-8,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0481] 1-[(12aR)-8-氯-10-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0482] 1-[(12aR)-8-氯-10-乙炔基-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0483] 1-[(12aR)-10-乙炔基-8-氟-9-(2-羟基-6-甲基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0484] (6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-1-酮;
- [0485] 1-[(6aR)-1,4-二氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0486] (6aR)-4-氯-3-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(丙-2-烯酰基)-2,6,6a,7,8,9,10,12-八氢-1H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-1-酮;
- [0487] 1-[(8aR)-6-氯-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢-14H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0488] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[7,6-g]吡啶-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0489] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-2,7a,8,10,11,13-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[7,6-g]吡啶-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0490] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0491] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0492] 1-((12aR)-10-氯-8-乙炔基-9-(2-氟-6-羟基苯基)-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0493] 1-[(7aR)-5-氯-4-(2-氯-6-羟基苯基)-1-甲基-1,7a,8,10,11,13-六氢咪唑并[4,5-g]吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-9(7H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0494] 1-[(12aR)-8-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,

1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0495] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0496] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0497] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-甲基-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0498] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7,8-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0499] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0500] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-7,10-二氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0501] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(二氟甲氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0502] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(环丙基氧基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0503] 1-((12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-苯并[f]吡嗪并[2,1-c][1,4]氧氮杂萘-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0504] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[(吡啶-4-基)甲氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0505] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0506] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0507] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0508] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-2-[($\langle 2 \rangle$ H₃)甲基氧基]-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0509] 1-[(12aR)-10-氯-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-(甲氧基甲基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0510] 1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0511] 1-[(6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-(丙-1-炔-1-基)-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基]丙-2-烯-1-酮;以及

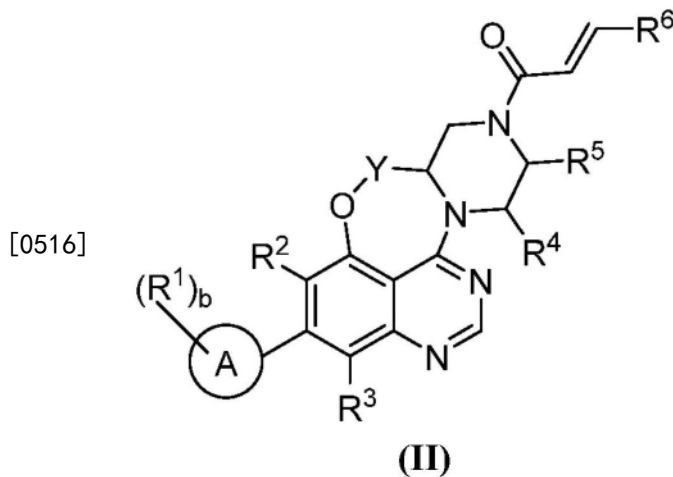
[0512] 1-((6aR)-4-氯-3-(2-氯-6-羟基苯基)-1-乙炔基-6a,7,9,10-四氢-12H-吡嗪并

[2,1-c]吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂萘-8(6H)-基)丙-2-烯-1-酮;或其药学上可接受的盐。

[0513] 在另一个组合实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物,其是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-8-乙炔基-10-氟-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

[0514] 在另一个组合实施例中,RASG12C抑制剂是具有式(I)的化合物,其是1-[(12aR)-9-(2-氯-6-羟基苯基)-10-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-3,4,12,12a-四氢-6H-吡啶并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂萘-2(1H)-基]丙-2-烯-1-酮。

[0515] 在上述每个组合实施例的另一个实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,该RASG12C抑制剂为由下式(II)表示的化合物:



[0517] 其中:

[0518] 环A选自苯基和双环杂芳基;

[0519] R^1 在每次出现时独立地选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氟烷氧基、氰基和乙炔基;

[0520] b是0、1、2或3;

[0521] Y是 CH_2 或 CH_2CH_2 ;

[0522] R^2 是氰基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷基;

[0523] R^3 是F、Me、Et、MeO或 C_{1-2} 氟烷基;

[0524] R^4 是H或Me;

[0525] R^5 是H或Me;

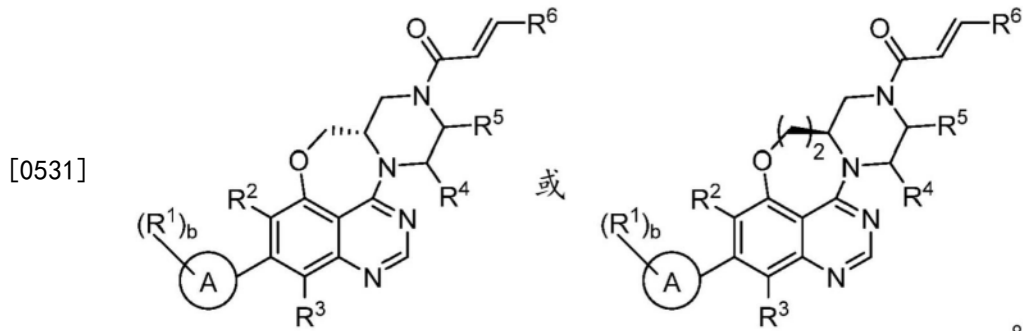
[0526] R^6 是H或 CH_2NMe_2 ;

[0527] 或其药学上可接受的盐,条件是当Y是 CH_2 、 R^2 是Cl、 R^3 是F、A是苯基、

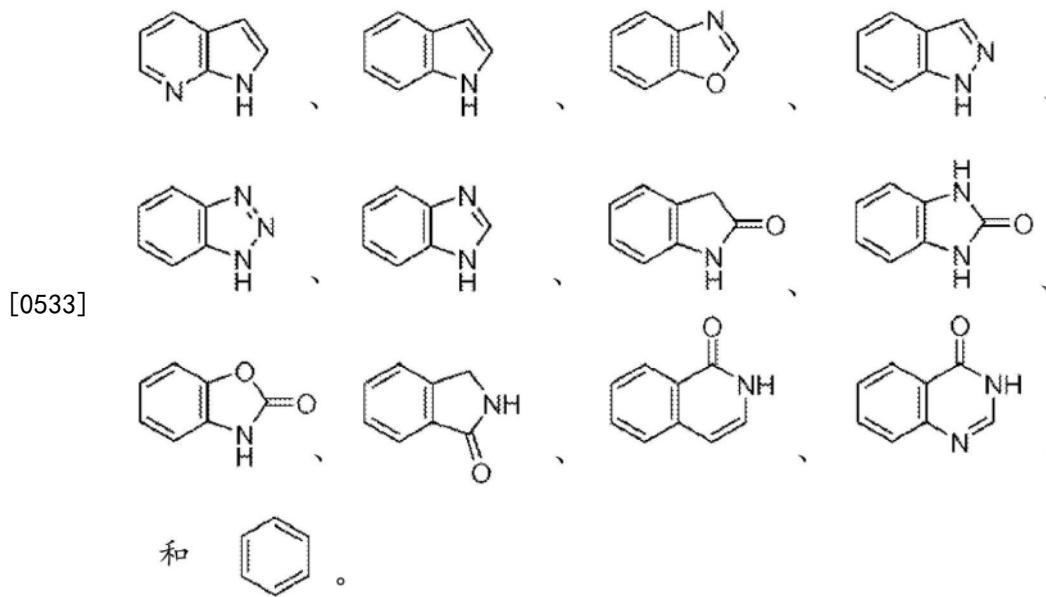
[0528] b是2时,基团 R^1 是F和OH,并且各自位于联芳基键的邻位,并且当 R^4 和 R^6 都是

[0529] H时,则 R^5 是Me。

[0530] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗体-药物缀合物与如上文所定义的RASG12C抑制剂组合,具有以下结构:



[0532] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗体-药物缀合物与如上文所定义的RASG12C抑制剂组合,其中,在式(II)中,环A选自由以下组成的组:



[0534] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗体-药物缀合物与如上文所定义的RASG12C抑制剂组合,其中,在式(II)中, R^4 是H。在另一个实施例中,在式(II)中, R^6 是H。在另一个实施例中,在式(II)中, Y 是 CH_2 。在另一个实施例中,在式(II)中, Y 是 CH_2CH_2 。在另一个实施例中,在式(II)中, R^2 是Cl。在另一个实施例中,在式(II)中, R^3 是F。在另一个实施例中,在式(II)中, R^4 是H且 R^5 是Me。

[0535] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,其中该RASG12C抑制剂为具有式(II)的化合物,选自:

[0536] 7-[(8aS)-10-丙烯酰基-6-氯-4-氟-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-6-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮;

[0537] 1-[(8aS,11S)-6-氯-4-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-11-甲基-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0538] 1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-11-甲基-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0539] 5-[(8aS)-10-丙烯酰基-6-氯-4-氟-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-6-甲基喹啉-4(3H)-酮;

[0540] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并

- [2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0541] 8-[(8aS)-6-氯-4-氟-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-5-基]异喹啉-1(2H)-酮;
- [0542] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(1H-吡啶-3-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0543] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(2-羟基-6-甲基苯基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0544] (2E)-1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;
- [0545] 8-[(8aS)-6-氯-4-氟-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;
- [0546] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-甲基-1H-苯并三唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0547] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0548] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0549] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0550] 1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-氟-1H-苯并三唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0551] 8-[(8aS)-6-氯-4-氟-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-5-基]-7-氟异喹啉-1(2H)-酮;
- [0552] (2E)-1-[(8aS)-6-氯-4-氟-5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萆并[5,6,7-de]喹啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;
- [0553] 1-[(6aR,9S)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0554] 1-[(6aR,9S)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0555] 8-[3-氯-1-氟-8-(丙-2-烯酰基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-2-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;
- [0556] 1-[(6aS,9R)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0557] 1-[(6aR,9R)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;
- [0558] 1-[(6aS,9S)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-

8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹唑啉-8-基]丙-2-烯-1-酮;

[0559] 1-[(8aS)-4-氯-6-氟-5-(2-氟-6-羟基苯基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0560] 1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-10(8H)-基]丙-2-烯-1-酮;

[0561] 8-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-10-(丙-2-烯酰基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡嗪并

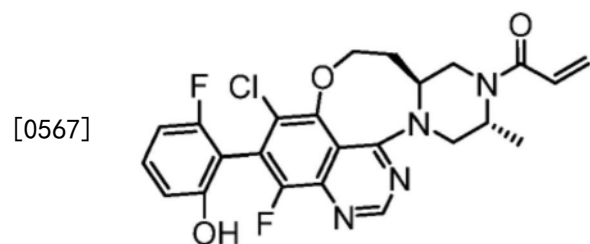
[0562] [2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-5-基]-7-甲基异喹啉-1(2H)-酮;

[0563] (2E)-1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-5-(5-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;以及

[0564] (2E)-1-[(8aS,11R)-6-氯-4-氟-11-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-8a,9,11,12-四氢吡嗪并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-10(8H)-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮;

[0565] 或其药学上可接受的盐。

[0566] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,其中该RASG12C抑制剂为由下式表示的化合物A:



[0568] 或其药学上可接受的盐。

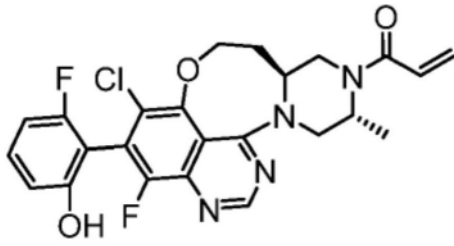
[0569] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,其中该RASG12C抑制剂选自LY3537982 (Loxo/Lilly公司)、AZD4625 (阿斯利康公司)、AMG510 (索托拉西布:安进公司)、MRTX849 (阿达格拉西布:Mirati公司)、JDQ443 (诺华公司)、GDC-6036 (基因泰克公司)、BI 1,823,911 (勃林格殷格翰公司)、D1553 (益方生物公司) 和JNJ-74699157 (强生公司)。

[0570] 在另一个组合实施例中,如针对以上组合实施例所定义的抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,其中该RASG12C抑制剂是AMG510 (索托拉西布)。

[0571] 在另一个组合实施例中,如上文所定义的抗HER2抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合,其中该RASG12C抑制剂是MRTX849 (阿达格拉西布)。

[0572] 在本披露的特别优选的组合实施例中,抗HER2抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗 (DS-8201),并且RASG12C抑制剂为由下式表示的化合物:

[0573]



也被鉴定为化合物A。

[0574] 在本披露的另一个特别优选的组合实施例中,抗HER2抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201),并且RASG12C抑制剂是AMG510(索托拉西布)。

[0575] 在本披露的另一个特别优选的组合实施例中,抗HER2抗体-药物缀合物是德卢替康-曲妥珠单抗(DS-8201),并且RASG12C抑制剂是MRTX849(阿达格拉西布)。

[0576] 6. 治疗组合用途和方法

[0577] 下文描述了药物产品和治疗用途及方法,其中组合施用根据本披露的抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂。

[0578] 本披露的药物产品和治疗用途和方法的特征可能在于抗HER2抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂作为活性成分分别包含在不同的配制剂中,并且同时或在不同的时间施用,或其特征在于抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂作为活性成分包含在单一配制剂中并进行施用。

[0579] 在本披露的药物产品和治疗方法中,本披露中使用的单一RASG12C抑制剂可以与抗HER2抗体-药物缀合物组合施用,或者两种或更多种不同的RASG12C抑制剂可以与抗体-药物缀合物组合施用。

[0580] 本披露的药物产品和治疗方法可用于治疗癌症,并且可优选用于治疗至少一种选自以下组成的组中的癌症:乳腺癌(包括三阴性乳腺癌和腔内乳腺癌)、胃癌(也称为胃腺癌)、结直肠癌(又称结直肠癌,并且包括结肠癌和直肠癌)、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、头颈癌(包括唾液腺癌和咽喉癌)、食管胃连接部腺癌、胆道癌(包括胆管癌)、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、尿路上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫体癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、骨肉瘤、肉瘤和黑色素瘤,并且可以更优选地用于治疗至少一种选自以下组成的组中的癌症:乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌(优选非小细胞肺癌)、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌和肾癌。

[0581] HER2肿瘤标记物的存在或不存在可以通过以下确定:例如,通过从癌症患者收集肿瘤组织以制备福尔马林固定的石蜡包埋的(FFPE)标本,并对该标本进行基因产物(蛋白质)测试,例如,用免疫组织化学(IHC)法、流式细胞仪或蛋白质印迹法,或进行基因转录测试,例如,用原位杂交(ISH)法、定量PCR法(q-PCR)或微阵列分析,或者通过从癌症患者收集无细胞循环肿瘤DNA(ctDNA)并用下一代测序(NGS)等方法对ctDNA进行测试。

[0582] 本披露的药物产品和治疗方法可用于表达HER2的癌症,其可以为过表达HER2的癌症(高或中度)或者可以为低表达HER2的癌症。

[0583] 在本披露中,术语“过表达HER2的癌症”没有特别限制,只要它被本领域技术人员认为是过表达HER2的癌症。过表达HER2的癌症的优选实例可包括在IHC法中HER2表达评分为3+的癌症,和在IHC法中HER2表达评分为2+并在原位杂交法(ISH)中HER2表达被确定为阳

性的癌症。本披露的原位杂交方法包括荧光原位杂交方法 (FISH) 和双色原位杂交方法 (DISH)。

[0584] 在本披露中,术语“低表达HER2的癌症”没有特别限制,只要它被本领域技术人员认为是低表达HER2的癌症。低表达HER2的癌症的优选实例可包括在IHC法中HER2表达评分为2+且在原位杂交法中HER2表达被确定为阴性的癌症,以及在IHC法中HER2表达评分为1+的癌症。

[0585] 通过IHC法对HER2表达程度评分的方法,或通过原位杂交法确定HER2表达为阳性或阴性的方法没有特别限制,只要其是本领域技术人员所认可的。该方法的实例可以包括在第4版乳腺癌HER2检测指南(由日本病理学委员会(Japanese Pathology Board)开发,用于HER2在乳腺癌中的最佳应用)中描述的方法。

[0586] 该癌症(特别是关于乳腺癌的治疗)可以为过表达HER2(高或中等)或低表达HER2的乳腺癌,或三阴性乳腺癌,和/或可以具有IHC3+、IHC 2+、IHC 1+或IHC>0且<1+的HER2状态评分。

[0587] 本披露的药物产品和治疗方法可优选用于哺乳动物,但更优选用于人类。

[0588] 本披露的药物产品和治疗方法的抗肿瘤效果可以通过以下来证实:将癌细胞移植到受试动物以制备模型并通过应用本披露的药物产品和治疗方法测量肿瘤体积的减小或生命延长效果。然后,通过比较本披露中使用的抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂的单一施用的抗肿瘤效果,可以证实本披露中使用的抗体-药物缀合物与RASG12C抑制剂组合使用的效果。

[0589] 本披露的药物产品和治疗方法的抗肿瘤效果可以在临床试验中使用实体瘤反应评估标准(RECIST)、WHO评估方法、Macdonald评估方法、体重测量和其他方法中的任何一种评估方法来确认,并且可以基于完全响应(CR)、部分响应(PR);疾病进展(PD)、客观响应率(ORR)、响应持续时间(DoR)、无进展存活(PFS)、总存活(OS)等的指数来确定。

[0590] 通过使用上述方法,可以证实本披露的药物产品和治疗方法在抗肿瘤效果上优于现有的用于癌症治疗的药物产品和治疗方法。

[0591] 本披露的药物产品和治疗方法可以延迟癌细胞的发展,抑制其生长,并进一步杀死癌细胞。这些作用可以使癌症患者摆脱由癌症引起的症状,或者改善癌症患者的生活质量(QOL),并通过维持癌症患者的生命而达到治疗效果。即使本披露的药物产品和治疗方法不能实现杀死癌细胞,它们也可以通过抑制或控制癌细胞的生长来实现癌症患者的更高QOL,同时实现更长期的存活。

[0592] 可以预期本披露的药物产品通过作为全身疗法应用于患者以及另外通过局部应用于癌组织来发挥治疗效果。

[0593] 在另一个方面,本披露的药物产品和治疗方法提供了在用电离辐射或其他化学治疗剂的癌症治疗中作为辅助剂的用途。例如,在癌症的治疗中,该治疗可以包括向需要治疗的受试者施用有效量的药物产品,其同时或顺序地与电离辐射或其他化学治疗剂一起施用。

[0594] 本披露的药物产品和治疗方法可用作与外科手术结合的辅助化疗。本披露的药物产品可以在外科手术之前为了减小肿瘤大小的目的而施用(称为术前辅助化疗或新辅助治疗),或者可以在外科手术之后为了防止肿瘤复发的目的而施用(称为术后辅助化疗或辅助

治疗)。

[0595] 在一些实施例中,癌细胞可具有BRCA1和/或BRCA2缺陷表型,即在癌细胞中BRCA1和/或BRCA2活性被降低或消除。具有这种表型的癌细胞的BRCA1和/或BRCA2有缺陷,即BRCA1和/或BRCA2的表达和/或活性可以在癌细胞中降低或消除,例如通过编码核酸中的突变或多态性的方式,或通过编码调节因子的基因(例如编码BRCA2调节因子的EMSY基因)中的扩增、突变或多态性的方式(Hughes-Davies等人,Cell[细胞],115,523-535)。BRCA1和BRCA2是已知的肿瘤抑制因子,其野生型等位基因在杂合子携带者的肿瘤中经常丢失(Jasin M.,Oncogene[癌基因],21(58),8981-93(2002);Tutt等人,Trends Mol Med.[分子医学趋势],8(12),571-6,(2002))。BRCA1和/或BRCA2突变与乳腺癌的关联在本领域中是充分表征的(Radice,P.J.,Exp Clin Cancer Res.[实验与临床癌症研究],21(3增刊),9-12(2002))。还已知编码BRCA2结合因子的EMSY基因的扩增与乳腺癌和卵巢癌有关。BRCA1和/或BRCA2中突变的携带者罹患某些癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠癌和肺癌)的风险也较高。在一些实施例中,个体对于BRCA1和/或BRCA2或其调节剂中的一个或多个变异(例如突变和多态性)是杂合的。对BRCA1和BRCA2的变异的检测是本领域熟知的,并且例如描述于EP 699 754,EP 705 903,Neuhausen,S.L.和Ostrander,E.A.,Genet.Test[基因检测],1,75-83(1992);Chappnis,P.O.和Foulkes,W.O.,Cancer Treat Res[癌症治疗研究],107,29-59(2002);Janatova M.等人,Neoplasma[赘生物],50(4),246-505(2003);Jancarkova,N.,Ceska Gynecol.,68(1),11-6(2003)中。BRCA2结合因子EMSY的扩增的确定描述于Hughes-Davies等人,Cell[细胞],115,523-535中。

[0596] 与癌症相关的突变和多态性可以通过检测变体核酸序列的存在而在核酸水平上检测,或者通过检测变体(即突变体或等位基因变体)多肽的存在而在蛋白质水平上检测。

[0597] 可以施用本披露的药物产品,其含有至少一种药学上合适的成分。根据本披露中使用的抗体-药物缀合物和RASG12C抑制剂的剂量、施用浓度等,可以从本领域通常使用的配制剂添加剂等中适当选择和应用药学上合适的成分。本披露中使用的抗HER2抗体-药物缀合物可以例如作为包含缓冲剂如组氨酸缓冲剂、媒介物如蔗糖和海藻糖以及表面活性剂如聚山梨醇酯80和20的药物产品进行施用。本披露中使用的包含抗体-药物缀合物的药物产品可以优选用作注射剂,可以更优选用作含水注射剂或冻干注射剂,并且可以甚至更优选用作冻干注射剂。在本披露中使用的含有抗HER2抗体-药物缀合物的药物产品是含水注射剂的情况下,该含水注射剂可以优选合适的稀释剂稀释,然后作为静脉输注液给予。稀释剂的实例可以包括右旋糖溶液和生理盐水,可以优选例举右旋糖溶液,并且可以更优选例举5%的右旋糖溶液。在本披露的药物产品是冻干注射剂的情况下,预先溶解在注射用水中的所需量的冻干注射剂可以优选合适的稀释剂稀释,然后作为静脉输注液给予。稀释剂的实例可以包括右旋糖溶液和生理盐水,可以优选例举右旋糖溶液,并且可以更优选例举5%的右旋糖溶液。

[0598] 适用于施用本披露的药物产品的施用途径的实例可包括静脉内、皮内、皮下、肌内和腹膜内途径,并且优选静脉内途径。

[0599] 本披露中使用的抗HER2抗体-药物缀合物可以以1天至180天的间隔施用于人,可以优选以一周、两周、三周或四周的间隔施用,并且可以更优选以三周的间隔施用。本披露中使用的抗HER2抗体-药物缀合物可以以每次施用约0.001mg/kg至100mg/kg的剂量施用,

并且可以优选以每次施用0.8mg/kg至12.4mg/kg的剂量施用。例如,抗HER2抗体-药物缀合物可以以0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg或8mg/kg的剂量每三周施用一次,并且可以优选以5.4mg/kg或6.4mg/kg的剂量每三周施用一次。

[0600] RASG12C选择性抑制剂可以通过任何合适的施用途径以合适的剂量施用。特定疾病状态的治疗性治疗所需的剂量大小将必然改变,这取决于所治疗的受试者、施用途径和正在治疗的疾病的严重性。有关施用途径和剂量方案的进一步信息,可参阅Comprehensive Medicinal Chemistry[综合药物化学]第5卷第25.3章(编委会主席Corwin Hansch), Pergamon Press[培格曼出版社]1990。

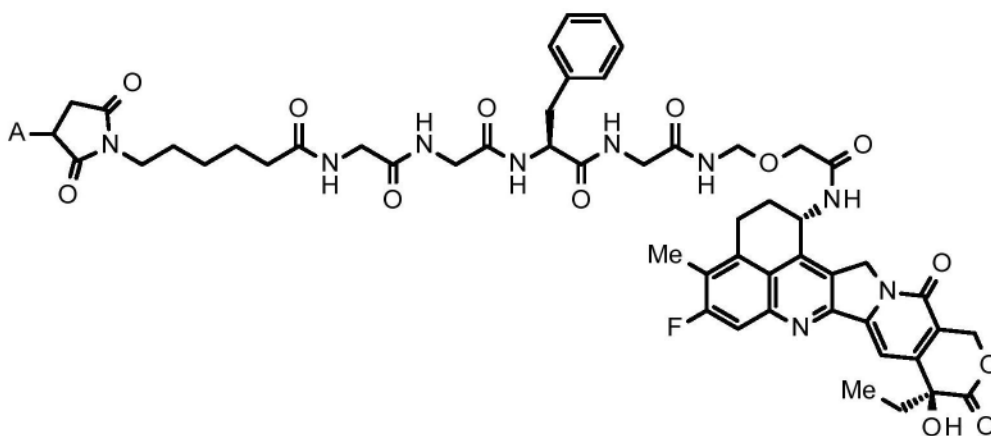
[0601] 具有式(I)或(II)的化合物、或其药学上可接受的盐将通常经由口服途径施用,但是以包含活性成分或其药学上可接受的盐或其溶剂化物或这种盐的溶剂化物的药物制剂的形式、以药学上可接受的剂型的肠胃外、静脉内、肌肉内、皮下或其他可注射方式、含服、直肠、阴道、经皮和/或鼻途径和/或经由吸入的施用也是可以的。根据待治疗的障碍和患者以及施用途径,组合物可以以不同的剂量施用,例如口服剂量为1mg至1,000mg或100mg至2,000mg。以上所述的具有式(I)或(II)的化合物的药物配制品可以制备成例如用于肠胃外、皮下、肌内或静脉内施用。以上所述的具有式(I)或(II)的化合物的药物配制品可以方便地以单位剂型施用,并且可以通过制药领域中熟知的任何方法,例如如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第17版,Mack Publishing Company, Easton,PA.[马克出版公司,伊斯顿,宾夕法尼亚州],(1985)中所述的制备。适用于口服施用的药物配制品可以包含一种或多种生理上可相容的载体和/或赋形剂,并且可以呈固体或液体的形式。片剂和胶囊可以用以下物质制备:粘合剂;填充剂;滑润剂;和表面活性剂。液体组合物可以含有常规添加剂,如悬浮剂;乳化剂;和防腐剂。液体组合物可以包封在例如明胶中以提供单位剂型。固体口服剂型包括片剂、两件式硬壳胶囊和软弹性明胶(SEG)胶囊。示例性口服组合物包含填充到两件式硬壳胶囊或软弹性明胶(SEG)胶囊中的具有式(I)或(II)的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0602] [实例]

[0603] 鉴于下面示出的实例具体描述本披露。然而,本披露不限于这些。此外,决不能以限制的方式对其进行解释。

[0604] 实例1:抗体-药物缀合物的生产

[0605] 根据W0 2015/115091中描述的生产方法,并使用抗HER2抗体(包含由SEQ ID NO:11表示的氨基酸序列(SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449)组成的重链和由SEQ ID NO:2的所有氨基酸残基1至214所组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体),生产其中由下式表示的药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合的抗HER2抗体-药物缀合物(DS-8201:德卢替康-曲妥珠单抗),

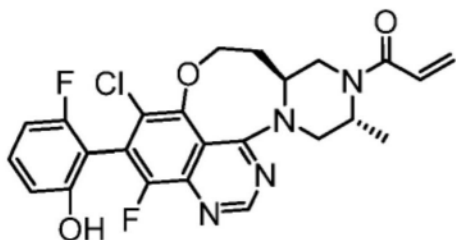


[0606]

[0607] 其中A表示与抗体的连接位置。抗体-药物缀合物的DAR为7.7或7.8。

[0608] 实例2: RASG12C抑制剂的合成

[0609] 根据已知的生产方法,制备了具有式(I)的RASG12C抑制剂。特别地,1-[(6aS,9R)-3-氯-1-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]氧氮杂环辛烷并[4,3,2-de]喹唑啉-8-基]丙-2-烯-1-酮:



[0610]

(化合物 A)

[0611] 可以根据W0 2019/215203的实例39来制备。

[0612] 实例3: 抗肿瘤测试

[0613] 抗体-药物缀合物DS-8201(德卢替康-曲妥珠单抗(Enhertu[®]))与KRAS G12C抑制剂的组合。

[0614] 为了评估KRAS G12C抑制剂与DS-8201组合的益处,在一系列KRAS^{G12C}突变型人细胞系中进行了体外细胞增殖测定。将使用抑制剂剂量范围的5天细胞增殖测定用于探索KRAS G12C抑制剂和DS-8201的协同组合潜力。利用延长持续时间(20天)的细胞增殖测定(其包括监测药物治疗停止后的生长)来探索作为KRAS G12C抑制剂的化合物A和DS-8201之间的组合益处的深度和持续时间。

[0615] 在KRAS G12C突变型肺异种移植物和结直肠患者来源的外植体模型中体内探索了KRAS G12C抑制剂与DS-8201的抗肿瘤组合益处。

[0616] 方法

[0617] 临床前模型

[0618] NCI-H358 (CRL-5807)、NCI-H2122 (CRL-5985)、NCI-H1792 (CRL-5895)、SW1573 (CRL-2170) 和SW837 (CCL-235) 细胞获自美国标准生物品收藏中心(American Type Culture Collection) (ATCC)。LIM2099(12062002) 和KYSE410(94072023) 细胞来自欧洲认证细胞培养物保藏中心(European Collection of Authenticated Cell Cultures) (ECACC)。LU99细胞(JCRB0080) 获自日本研究生物资源保藏中心(Japanese Collection of Research Bioresources) (JCRB), 并且HCC44(70044) 来自韩国细胞系库(Korean Cell

line bank) (KCLB)。通过短串联重复分析 (STR) 鉴定细胞系。

[0619] CTG-1489和CTG-0387是来自Champions Oncology公司的结直肠癌患者来源的外植体 (PDX) 模型。

[0620] 体外研究

[0621] 将细胞系常规培养在生长培养基 (不含酚红的RPMI-1640, 10%FCS, 2mM L-谷氨酰胺) 中。为了将细胞接种到板中进行测定, 用0.25%胰蛋白酶溶液分离细胞, 然后通过18G钝端针注射3次以确保细胞完全分散。

[0622] 为了确定协同组合效果, 将细胞以500-1000个细胞/孔接种到70 μ l生长培养基中的384孔板中。将板孵育24小时, 并且立即处理 (第0天) 或用KRAS G12C抑制剂 (化合物A) 和DS-8201处理, 使用8x 8剂量矩阵, 用ECHO 555液体处理器 (Labcyte) 处理, 并再孵育5天。使用CellTiter-Glo (普洛麦格公司 (Promega)) 通过三磷酸腺苷含量评估细胞生长。添加35 μ l的CellTiter-Glo试剂, 并在室温下孵育1小时。在SpectraMax i3 (Molecular Devices公司) 板读数器中测量发光。将数据标准化至第0天, 并在Genedata Screener12TM (Genedata公司, 瑞士巴塞尔 (Basel, Switzerland)) 的组合扩展中处理二维剂量响应矩阵和曲线拟合。使用Loewe剂量相加模型计算组合活性 (协同作用)。这种加和性模型提供了零参比, 这种零参比是由如果这两种试剂为同一种药物的预期响应而预测的。从源于实验的3-维剂量作用表面减去由两种单一试剂响应曲线预测的3-维模型表面以得到不同体积。这种过量矩阵体积可以积分以得到协同评分。协同组合被定义为Loewe评分 ≥ 5 。作为组合矩阵的结果示于图12中。

[0623] 对于再生长时间测定, 将细胞接种到生长培养基中的48孔组织培养板中, 并使其附着过夜。在24小时后, 对细胞给药KRAS G12C抑制剂 (化合物A) 和/或DS-8201。在第4天和第7天, 用含有抑制剂的新鲜培养基对细胞重新给药, 并且在第10天, 添加不含抑制剂的新鲜培养基。使用Incucyte Zoom活细胞成像平台 (赛多利斯公司 (Sartorius)) 监测细胞的汇合。结果示于图13中的图中。

[0624] 在一组KRAS G12C突变型癌细胞系中获得了KRAS G12C抑制剂 (化合物A; AMG510; MRTX849) 和DS-8201组合治疗的Loewe协同评分。协同评分来自独立的组合实验。协同组合被定义为Loewe评分 ≥ 5 。结果显示在以下表1中:

[0625] 表1

细胞系	疾病类型	化合物A + DS-8201协同 评分 Loewe模型	AMG510 + DS-8201协同 评分 Loewe模型	MRTX849 + DS-8201协同 评分 Loewe模型
NCI-H358	NSCLC	7.5、8.2、10.3、 4.9、7.8、7.0	10.8	6.2
NCI-H2122	NSCLC	12.5、12.9、 11.8、6.9、 13.7、15.3	27.1	17.2
HCC44	NSCLC	2.0、1.4、0.5、 0.9	-	-
NCI-H1792	NSCLC	1.7、1.4、1.5、 1.3	-	-
SW1573	NSCLC	1.6、3.6、3.7、 3.9	-	-
LU99	NSCLC	3.6	-	-
SW837	CRC	2.1、1.8、2.0、 2.5	-	-
LIM2099	CRC	-0.4、-0.1、 -0.1、0.4	-	-
KYSE410	食管的	9.1、10.6、8.9、 1.9、7.9	-	-

[0627] 图12中的结果显示,化合物A在体外在KRAS^{G12C}肺癌细胞系H358和H2122中,以及在KRAS^{G12C}食管癌细胞系KYSE410中,表现出与DS-8201的协同组合活性。

[0628] 图13中的结果显示,化合物A和DS-8201组合在肺、结直肠和食管癌细胞系中在体外治疗停止时具有增强的肿瘤生长抑制和延迟的再生长。

[0629] 表1中的结果显示AMG510和MRTX849在体外在KRAS^{G12C}肺、结直肠和食管癌细胞系中表现出与DS-8201的协同组合活性,并且DS-8201和化合物A在KRAS^{G12C}肺癌细胞系中表现出协同组合活性。

[0630] 体内研究

[0631] 根据当地法规,在阿斯利康公司(异种移植物模型)或Champions Oncology公司(PDX模型)在无胸腺裸鼠-Foxn1nu小鼠(Envigo公司)中进行体内研究。对于NCI-H358、NCI-H2122或LU99异种移植物研究,在植入当天制备细胞,浓度分别为 3×10^6 、 2.5×10^5 或 5×10^6 个细胞,基质胶:细胞比率为50:50。将细胞悬浮液以0.1ml/小鼠皮下植入左侧中。一旦平均肿瘤体积达到大约 $0.2-0.3 \text{ cm}^3$,则将患有活跃生长肿瘤的动物随机分配到相关治疗组。对于患者来源的外植体(PDX)研究,在左侧对动物植入相关的PDX肿瘤片段,并在植入后7至10

天记录肿瘤体积。一旦肿瘤达到 $0.15-0.3\text{cm}^3$ 的平均肿瘤体积,则将活跃生长的肿瘤随机分配到相关治疗组。

[0632] 随机化处理后的第二天开始。对于指定的治疗期,对动物口服给予单次每日剂量的媒介物对照或 $100\text{mg}/\text{kg}$ 化合物A。DS-8201以单次静脉内剂量给予。在 0.5% HPMC/ 0.1% 吐温80中配制了化合物A。在 25mM 组氨酸缓冲液- 9% 蔗糖, $\text{pH } 5.5$ 中配制了DS-8201。通过卡尺每周测量肿瘤两次,并且使用椭圆公式($\pi/6 \times \text{宽度} \times \text{宽度} \times \text{长度}$)计算体积。在研究期间,动物体重和肿瘤状况也每周记录两次。

[0633] 结果示于图14至18中的图中。从结果可以看出,化合物A和DS-8201组合在KRAS^{G12C}突变型肺癌异种移植模型NCI-H358、NCI-H2122和LU99中以及在KRAS^{G12C}突变型结直肠癌患者来源的外植体模型CTG-1489和CTG-0387中表现出增强和延长的体内肿瘤生长抑制。

[0634] 因此,实例3中的结果(图12-18;表1)证明了使用KRAS G12C抑制剂(化合物A)的KRAS G12C抑制在体外和体内增强了抗HER2抗体-药物缀合物(DS-8201)在表达HER2的细胞系中的抗肿瘤功效。

[0635] 实例4:抗肿瘤测试

[0636] 抗体-药物缀合物T-DM1(恩美曲妥珠单抗(Kadcyla[®]))与KRAS G12C抑制剂的组合。

[0637] 为了评估KRAS G12C抑制剂与T-DM1组合的益处,在一系列KRAS^{G12C}突变型人细胞系中进行了体外细胞增殖测定。将使用抑制剂剂量范围的5天细胞增殖测定用于探索KRAS G12C抑制剂和DS-8201的协同组合潜力。

[0638] 方法

[0639] 临床前模型

[0640] NCI-H358(CRL-5807)和NCI-H2122(CRL-5985)细胞获自美国标准生物制品收藏中心(ATCC)。通过短串联重复分析(STR)鉴定细胞系。

[0641] 体外研究

[0642] 将细胞系常规培养在生长培养基(不含酚红的RPMI-1640, 10% FCS, 2mM L-谷氨酰胺)中。为了将细胞接种到板中进行测定,用 0.25% 胰蛋白酶溶液分离细胞,然后通过 18G 钝端针注射3次以确保细胞完全分散。

[0643] 为了确定协同组合效果,将细胞以 $500-1000$ 个细胞/孔接种到 $70\mu\text{l}$ 生长培养基中的384孔板中。将板孵育24小时,并且立即处理(第0天)或用KRAS G12C抑制剂(化合物A)和T-DM1或曲妥珠单抗处理,使用 8×8 剂量矩阵,用ECHO 555液体处理器(Labcyte)处理,并再孵育5天。使用CellTiter-Glo(普洛麦格公司)通过三磷酸腺苷含量评估细胞生长。添加 $35\mu\text{l}$ 的CellTiter-Glo试剂,并在室温下孵育1小时。在SpectraMax i3(Molecular Devices公司)板读数器中测量发光。将数据标准化至第0天,并在Genedata Screener12[™](Genedata公司,瑞士巴塞尔)的组合扩展中处理二维剂量响应矩阵和曲线拟合。使用Loewe剂量相加模型计算组合活性(协同作用)。这种加和性模型提供了零参比,这种零参比是由如果这两种试剂为同一种药物的预期响应而预测的。从源于实验的3-维剂量作用表面减去由两种单一试剂响应曲线预测的3-维模型表面以得到不同体积。这种过量矩阵体积可以积分以得到协同评分。协同组合被定义为Loewe评分 ≥ 5 。作为组合矩阵的结果示于图19A和19B中。

[0644] 在NCI-H358和NCI-H2122癌细胞系中获得了KRAS G12C抑制剂(化合物A;AMG510;

MRTX849) 和T-DM1或曲妥珠单抗组合治疗的Loewe协同评分。协同评分来自独立的组合实验。协同组合被定义为Loewe评分 ≥ 5 。结果显示在以下表2中:

[0645] 表2

细胞系	疾病类型	化合物 A + T-DM1 协同评分 Loewe 模型	AMG510 + T-DM1 协同评分 Loewe 模型	MRTX849 + T-DM1 协同评分 Loewe 模型	化合物 A + 曲妥珠单抗 协同评分 Loewe 模型	AMG510 + 曲妥珠单抗 协同评分 Loewe 模型	MRTX849 + 曲妥珠单抗 协同评分 Loewe 模型
NCI-H358	NSCLC	20.43、24.01	24.83	20.98	7.34、5.21	7.84	6.02
NCI-H2122	NSCLC	7.78、1.48	10.91	8.63	7.85、7.21	17.41	7.0

[0647] 图19A和19B中的结果显示,化合物A、AMG510和MRTX849在体外在KRAS^{G12C}肺癌细胞系H358中表现出与T-DM1的协同组合活性,但与曲妥珠单抗没有协同组合活性。

[0648] 表2中的结果显示,化合物A、AMG510和MRTX849在体外在KRAS^{G12C}肺癌细胞系NCI-H358和NCI-H2122中表现出与T-DM1的协同组合活性。

[0649] 因此,实例4中的结果(图19A;表2)证明了使用KRAS G12C抑制剂(化合物A;AMG510;MRTX849)的KRAS G12C抑制在体外增强了抗HER2抗体-药物缀合物(T-DM1)在表达HER2的肺癌细胞系中的抗肿瘤功效。

[0650] 前述书面说明书被认为是足以使得本领域的技术人员能够实践这些实施例。前述描述和实例详述了某些实施例并且描述了诸位发明人所期望的最佳方式。然而,将会了解的是无论前述内容可以如何详述出现在本文中,能以许多方式实践这些实施例并且权利要求书包括其任何等效物。

[0651] 序列表的自由文本

[0652] SEQ ID NO:1-抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

[0653] SEQ ID NO:2-抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列

[0654] SEQ ID NO:3-重链CDRH1的氨基酸序列[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33]

[0655] SEQ ID NO:4-重链CDRH2的氨基酸序列[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58]

[0656] SEQ ID NO:5-重链CDRH3的氨基酸序列[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109]

[0657] SEQ ID NO:6-轻链CDRL1的氨基酸序列[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32]

[0658] SEQ ID NO:7-包含轻链CDRL2(SAS)的氨基酸序列的氨基酸序列[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至56]

[0659] SEQ ID NO:8-轻链CDRL3的氨基酸序列[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97]

[0660] SEQ ID NO:9-重链可变区的氨基酸序列[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120]

[0661] SEQ ID NO:10-轻链可变区的氨基酸序列[=SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107]

[0662] SEQ ID NO:11-重链的氨基酸序列[=SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449]

SEQ ID NO: 1 - 抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图1

SEQ ID NO: 2 - 抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图2

SEQ ID NO: 3 - 重链CDRH1的氨基酸序列
GFNIKDTY

图3

SEQ ID NO: 4 - 重链CDRH2的氨基酸序列
IYPTNGYT

图4

SEQ ID NO: 5 - 重链CDRH3的氨基酸序列
SRWGGDGFYAMDY

图5

SEQ ID NO: 6 - 轻链CDRL1的氨基酸序列
QDVNTA

图6

SEQ ID NO: 7 - 包含轻链CDRL2 (SAS) 的氨基酸序列的氨基酸序列
SASFLYS

图7

SEQ ID NO: 8 - 轻链CDRL3的氨基酸序列
QQHYTTPPT

图8

SEQ ID NO: 9 - 重链可变区的氨基酸序列
EVQLVESGGGLVQP G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H W V R
Q A P G K G L E W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K G R F T I S A D T S K
N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q G T
L V T V S S

图9

SEQ ID NO: 10 - 轻链可变区的氨基酸序列
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V N T A V A W Y Q Q
K P G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F T L T I S
S L Q P E D F A T Y Y C Q Q H Y T T P P T F G Q G T K V E I K

图10

SEQ ID NO: 11 - 重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图11

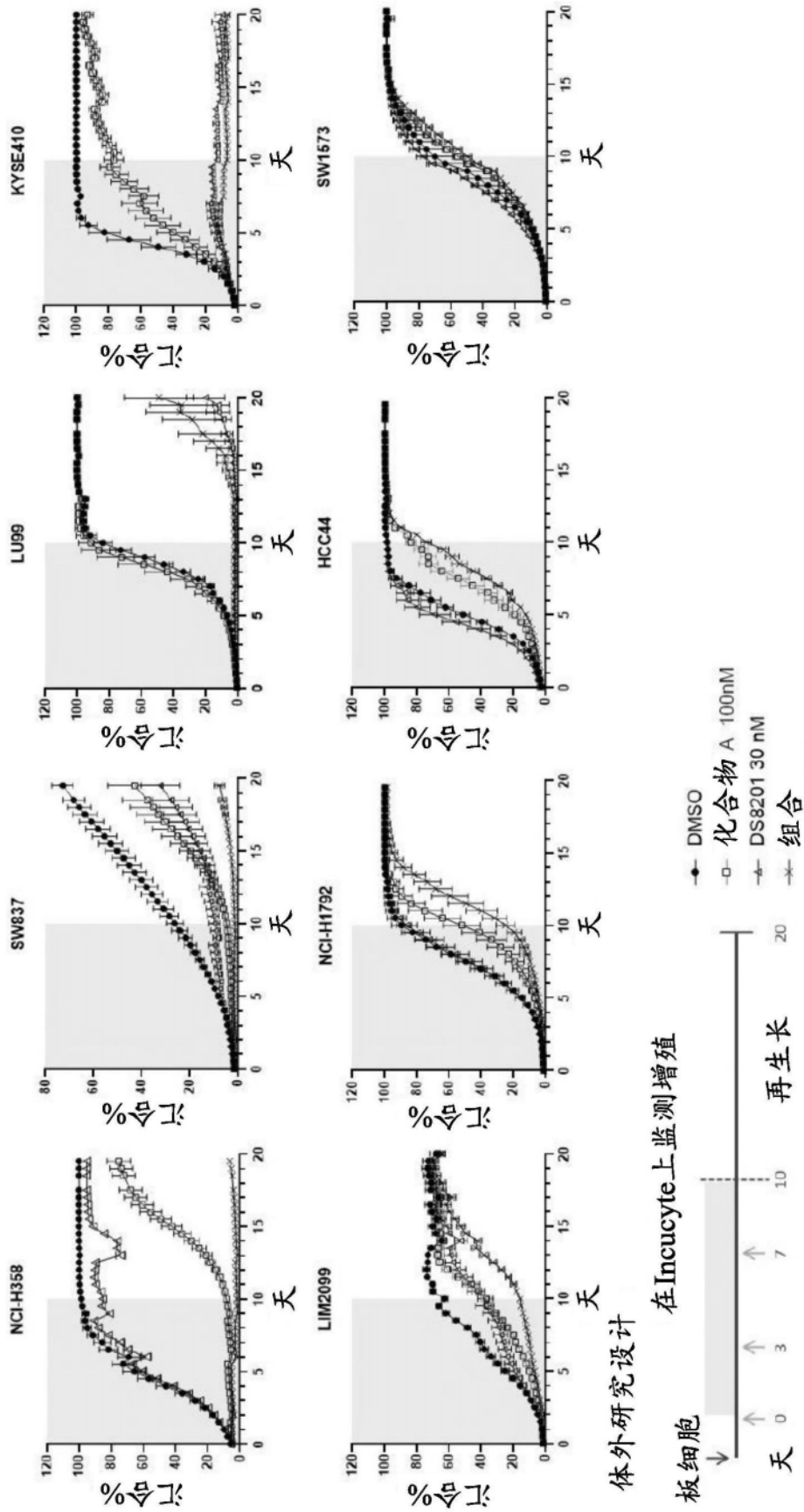


图13

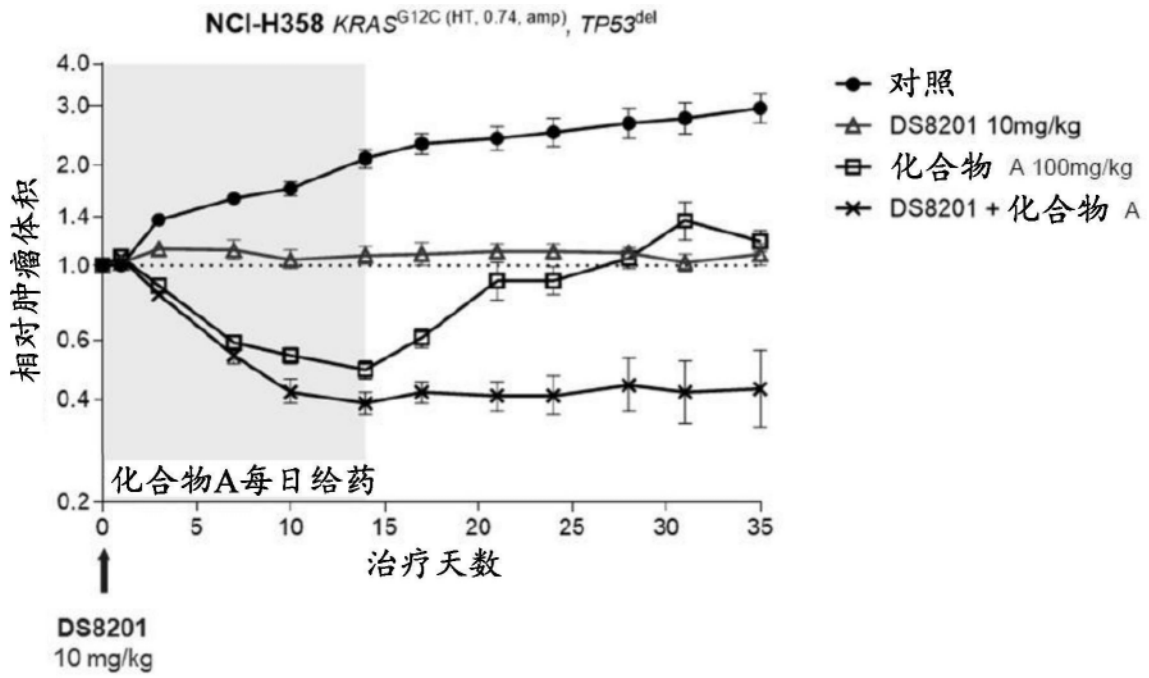


图14

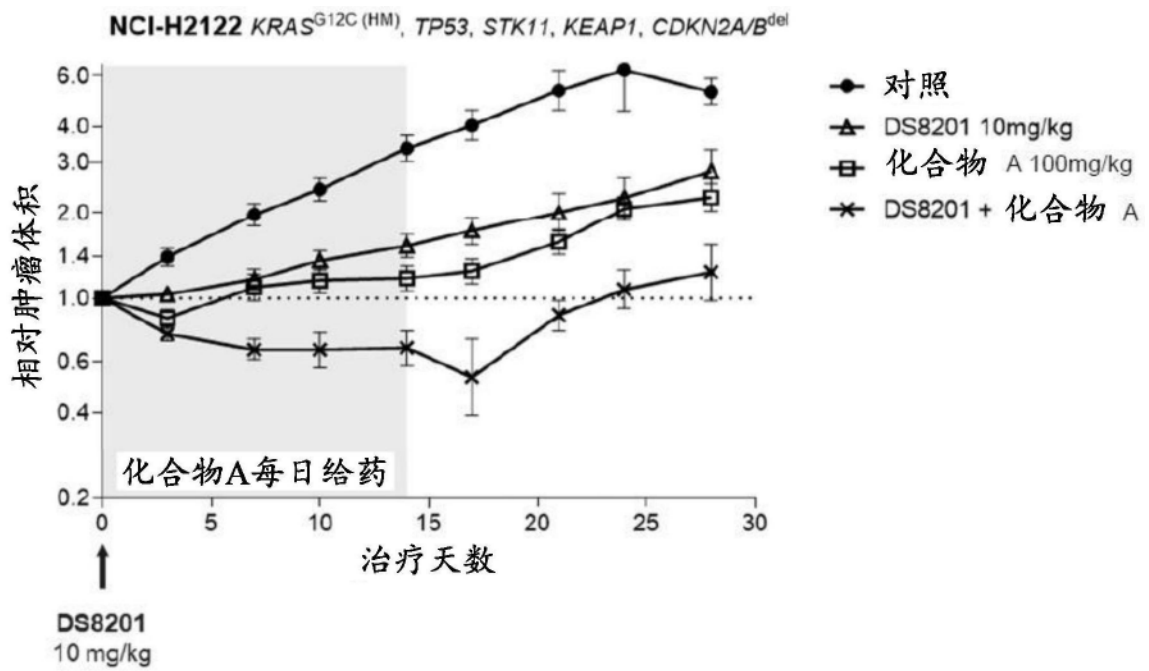


图15

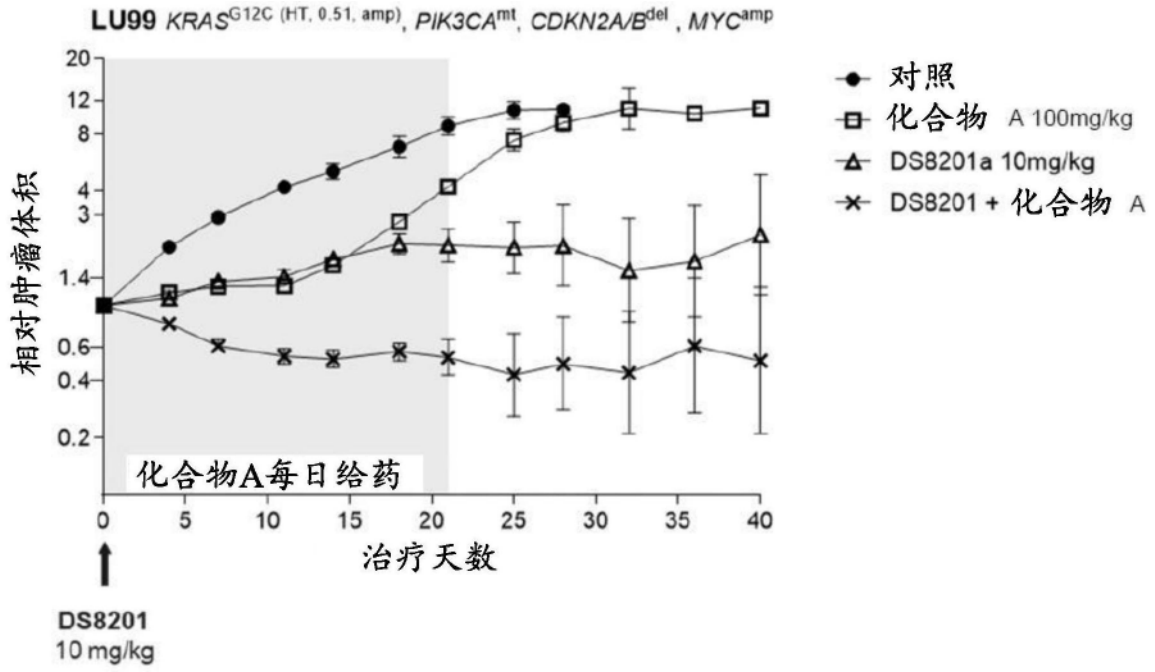


图16

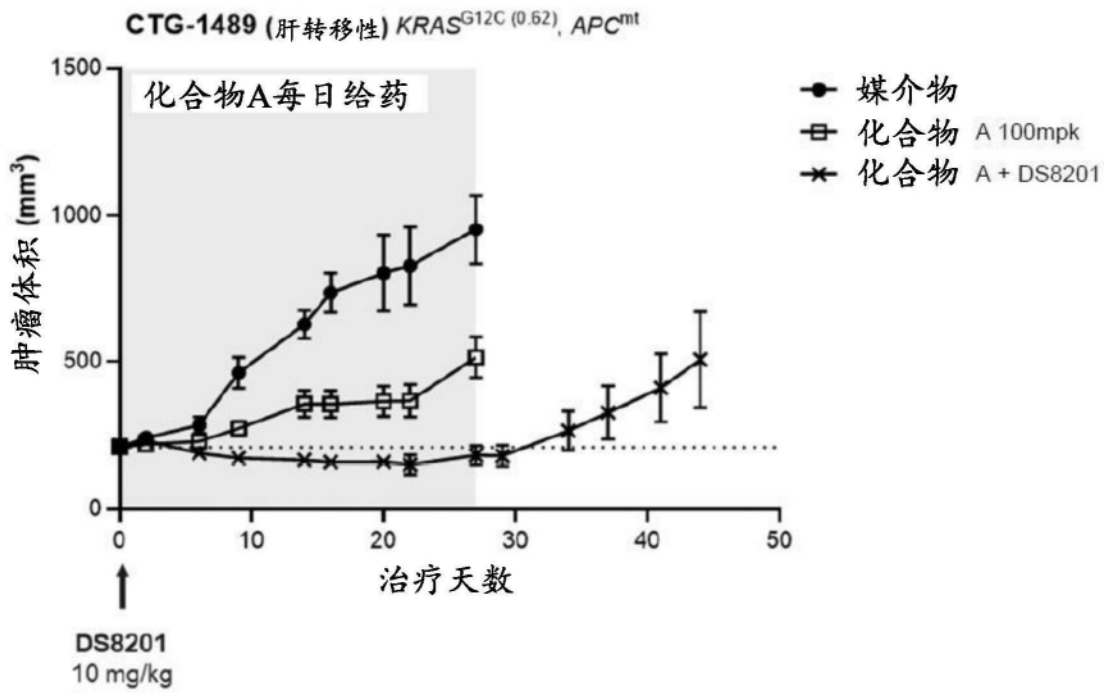


图17

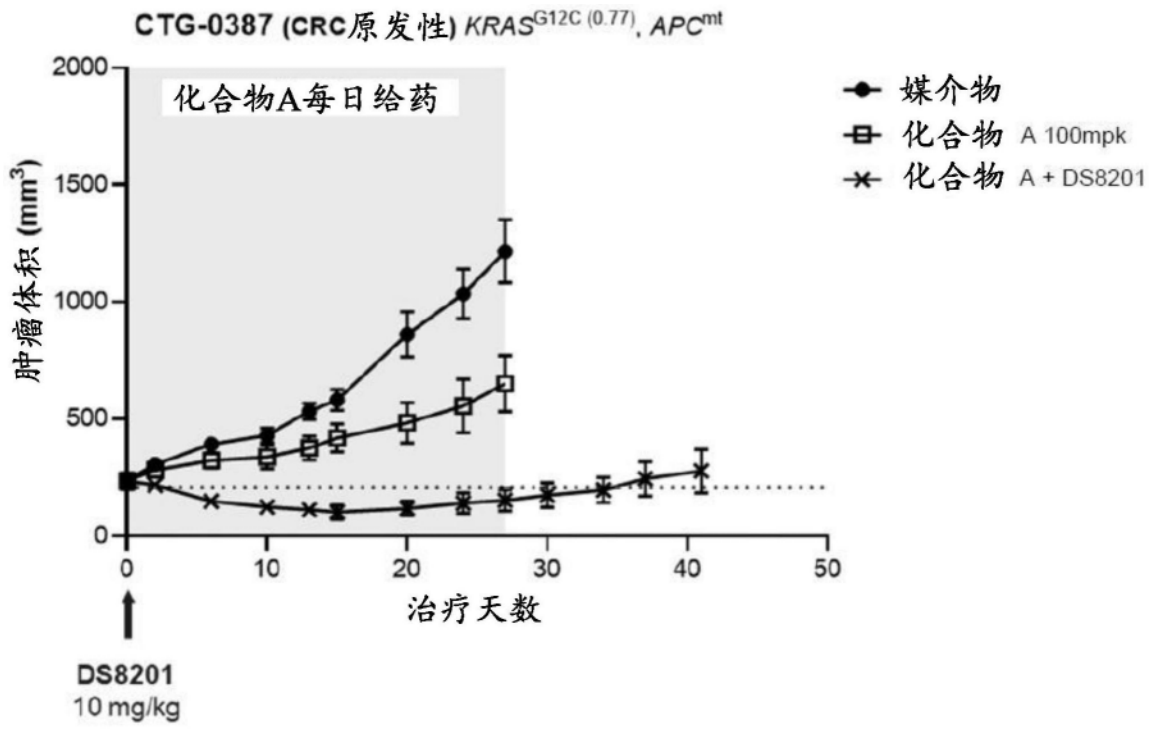
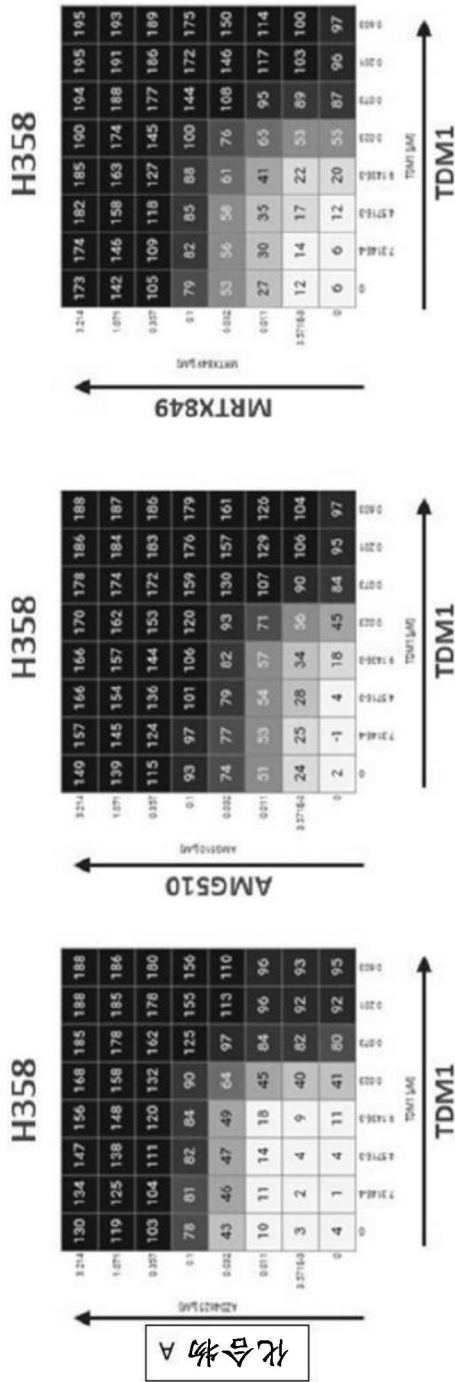


图18

抗增殖作用



过量 (Loewe)

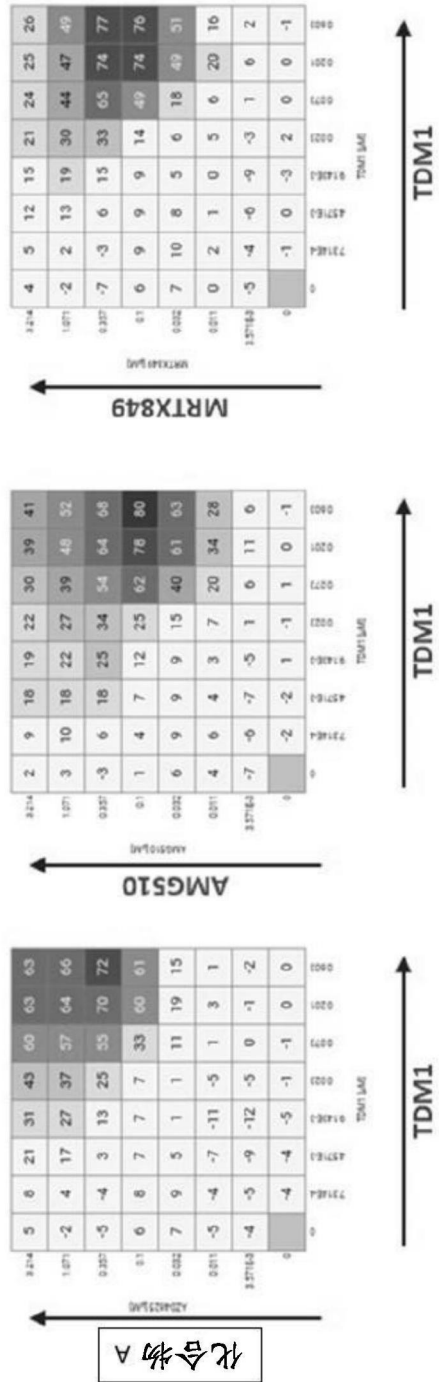


图19A

