



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118369119 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202280077622.7

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

(22) 申请日 2022.10.04

专利代理师 刘明海 胡彬

(30) 优先权数据

63/252,534 2021.10.05 US

(51) Int.Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.22

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/045621 2022.10.04

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/059596 EN 2023.04.13

A61P 35/02 (2006.01)

(71) 申请人 米拉蒂治疗股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 吉尔·哈林

詹姆斯·盖尔·克里斯滕森

薇琪·鲍卡特 彼得·奥尔森

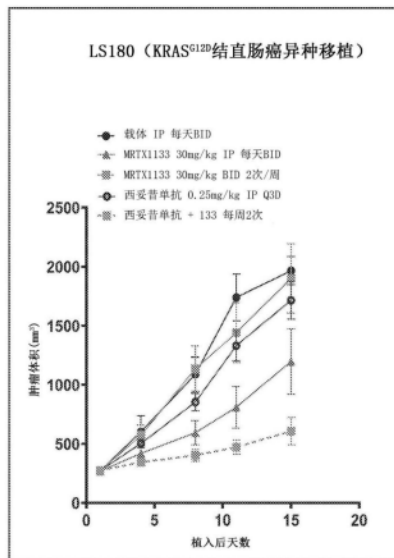
权利要求书45页 说明书82页 附图8页

(54) 发明名称

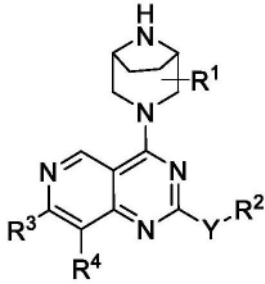
KRAS G12D抑制剂与泛ErbB家族抑制剂的组合疗法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗KRas G12D癌症的组合疗法。具体地,本发明涉及治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式(I)的KRAS G12D抑制剂的组合,包含治疗有效量的所述抑制剂的药物组合物、包括所述组合物的药盒及其使用方法。



1. 一种治疗有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式(I)的KRAS G12D抑制剂的组合:



式(I)

或其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 是氢、羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CO_2N(R^5)_2$ 或5元至6元杂芳基;

Y是键、O或 NR^5 ;

R^2 是氢、 $-N(R^5)_2$ 、杂环基、C1-C6烷基、-L-杂环基、-L-芳基、-L-杂芳基、-L-环烷基、-L- $N(R^5)_2$ 、-L-NHC(=NH)NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1-C6卤代烷基、-L-OR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-芳基、-L-COOH或-LC(=O)OC1-C6烷基,其中

所述杂环基和所述-L-NR⁵C(O)-芳基的芳基部分和所述-L-杂环基的杂环基部分和所述-L-环烷基的环烷基部分可以任选地被一个或多个 R^6 取代,并且其中所述-L-芳基和所述-L-杂芳基的芳基或杂芳基可以任选地被一个或多个 R^7 取代;

每个L独立地是任选地被羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基取代的C1-C4亚烷基;

R^3 是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^8 取代;

R^4 是氢、卤素或C1-C3烷基;

每个 R^5 独立地是氢或C1-C3烷基;

每个 R^6 独立地是卤素、羟基、C1-C3羟基烷基、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基SO₂F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基SO₂F、C1-C3烷基取代的吡唑基、araC1-C3烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基CH₂-、 $-N(R^5)_2$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-、(C1-C3烷基)C(=O)、氧代、(C1-C3卤代烷基)C(=O)-、

-SO₂F、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基、-CH₂OC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)OC1-C6烷基、

-CH₂NHC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)C1-C6烷基、-CH₂(吡唑基)、-CH₂NHSO₂C1-C6烷基、-CH₂OC(O)杂环基、-OC(O)N(R⁵)₂、-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)、

-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)苯基(C1-C3烷基)N(CH₃)₂、-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)苯基或-OC(O)杂环基、-CH₂杂环基,其中所述-NHC(O)苯基或

-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)苯基的苯基任选地被-C(O)H或OH取代并且其中所述-CH₂杂环基的杂环基任选地被氧代取代;

Q是键或O;

每个 R^7 独立地是卤素、羟基、 $HC(=O)-$ 、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4卤代烷基、C1-C4羟基烷基或 $-N(R^5)_2$;且

每个 R^8 独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、-C3-C4炔基 $(\text{NR}^5)_2$ 、- $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基任选地被卤素或C1-C3烷基取代。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中 R^1 是氢、卤素、羟基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、羟基烷基、 $\text{HC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{CO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中 R^5 是氢、C1-C3烷基或C1-C3氰基烷基。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中Y是O并且 R^2 是任选地被一个或多个 R^6 取代的C1-C6烷基或-L-杂环基。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述C1-C6烷基是甲基、乙基、异丙基或异丁基。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中L是亚甲基并且所述杂环基是六氢-1H-吡咯嗪基、六氢-3H-吡咯嗪-3-酮、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、八氢吡啶嗪基、六氢吡咯嗪4(1H)-氧化物、吡啶基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、氧杂环丁烷基、哌啶基、1-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、吗啉基、氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基、噻喃基、6-氧杂- $2\lambda^2$ -氮杂螺[3.4]辛烷基、7-氧杂- $2\lambda^2$ -氮杂螺[3.5]壬烷基、2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛基]、(2S)-1-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基或四氢咪喃基,各自任选地被一个或多个 R^6 取代。

7. 根据权利要求4所述的方法,其中L是亚甲基并且所述杂环基是六氢-1H-吡咯嗪基。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中杂环基是被一个 R^6 取代的六氢-1H-吡咯嗪基,其中 R^6 是卤素、羟基、C1-C3羟基烷基、C1-C3卤代烷基、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、苯基或吡啶基。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述卤素是氟。

10. 根据权利要求6所述的方法,其中所述杂环基是进一步被两个另外的 R^6 基团取代的六氢-1H-吡咯嗪基,其中所述两个另外的 R^6 基团独立地是C1-C3烷基。

11. 根据权利要求6所述的方法,其中所述杂环基是被一个 R^6 取代的吡啶基,其中 R^6 是C1-C3烷基。

12. 根据权利要求6所述的方法,其中所述杂环基是被一个 R^6 取代的吡咯烷基,其中 R^6 是羟基烷基、卤代烷基、C1-C3烷基、烷氧基、araC1-C3烷基、-Q-苯基和-NHC(O)苯基,并且其中所述araC1-C3烷基的芳基部分或所述-Q-苯基和-NHC(O)苯基的苯基部分各自任选地被一个或多个 R^6 取代。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述-Q-苯基或所述-NHC(O)苯基的苯基基团被 SO_2F 取代。

14. 根据权利要求6所述的方法,其中所述杂环基是被两个 R^6 基团取代的吡咯烷基,其中一个 R^6 是C1-C3烷基并且另一个 R^6 是C1-C3烷氧基或卤素。

15. 根据权利要求6所述的方法,其中所述杂环基是被一个 R^6 取代的吡咯烷-2-酮,其中 R^6 是C1-C3烷基。

16. 根据权利要求6所述的化合物或盐,其中所述杂环基是被一个 R^6 取代的哌啶基,其中 R^6 是乙酰基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C1}$ 。

17. 根据权利要求6所述的方法,其中Y是O,L是亚乙基或亚丙基,并且所述杂环基是吗啉基或氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基。

18. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-杂芳基, 其中杂芳基部分任选地被一个或多个R⁷取代。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中L是亚甲基或亚乙基并且所述杂芳基是吡啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基或噻啶基, 各自任选地被一个或多个R⁷取代。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述杂芳基是被一个R⁷取代的吡啶基, 其中R⁷是卤素、C1-C4烷基、-N(R⁵)₂或C1-C4烷氧基。

21. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述杂芳基是被一个R⁷取代的吡唑基, 其中R⁷是C1-C4烷基或-N(R⁵)₂。

22. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述杂芳基是被一个R⁷取代的咪唑基, 其中R⁷是C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基或C1-C4羟基烷基。

23. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述杂芳基是被一个R⁷取代的三唑基, 其中R⁷是C1-C4烷基。

24. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O并且R²是-L-芳基, 其中芳基部分任选地被一个或多个R⁷取代。

25. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O并且R²是-L-环烷基, 其中环烷基部分任选地被一个或多个R⁷取代。

26. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-N(R⁵)₂。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中L是亚乙基并且每个R⁵是独立地选择的C1-C3烷基。

28. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-NC(=NH)-NH₂。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中L是亚乙基或亚丙基。

30. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-C1-C6卤代烷基。

31. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-OR⁵。

32. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-(CH₂OR⁵)_nOR⁵。

33. 根据权利要求2所述的方法, 其中Y是O, 并且R²是-L-NR⁵C(O)-芳基。

34. 根据权利要求2所述的方法, 其中R³是任选地被一个或多个R⁸取代的芳基。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中所述芳基是苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基和2,3-二氢-1H-茚基, 各自任选地被一个或多个R⁸取代。

36. 根据权利要求2所述的方法, 其中R³是任选地被一个或多个R⁸取代的杂芳基。

37. 根据权利要求36所述的方法, 其中所述杂芳基是任选地被一个或多个R⁸取代的异喹啉基、吡唑基或苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。

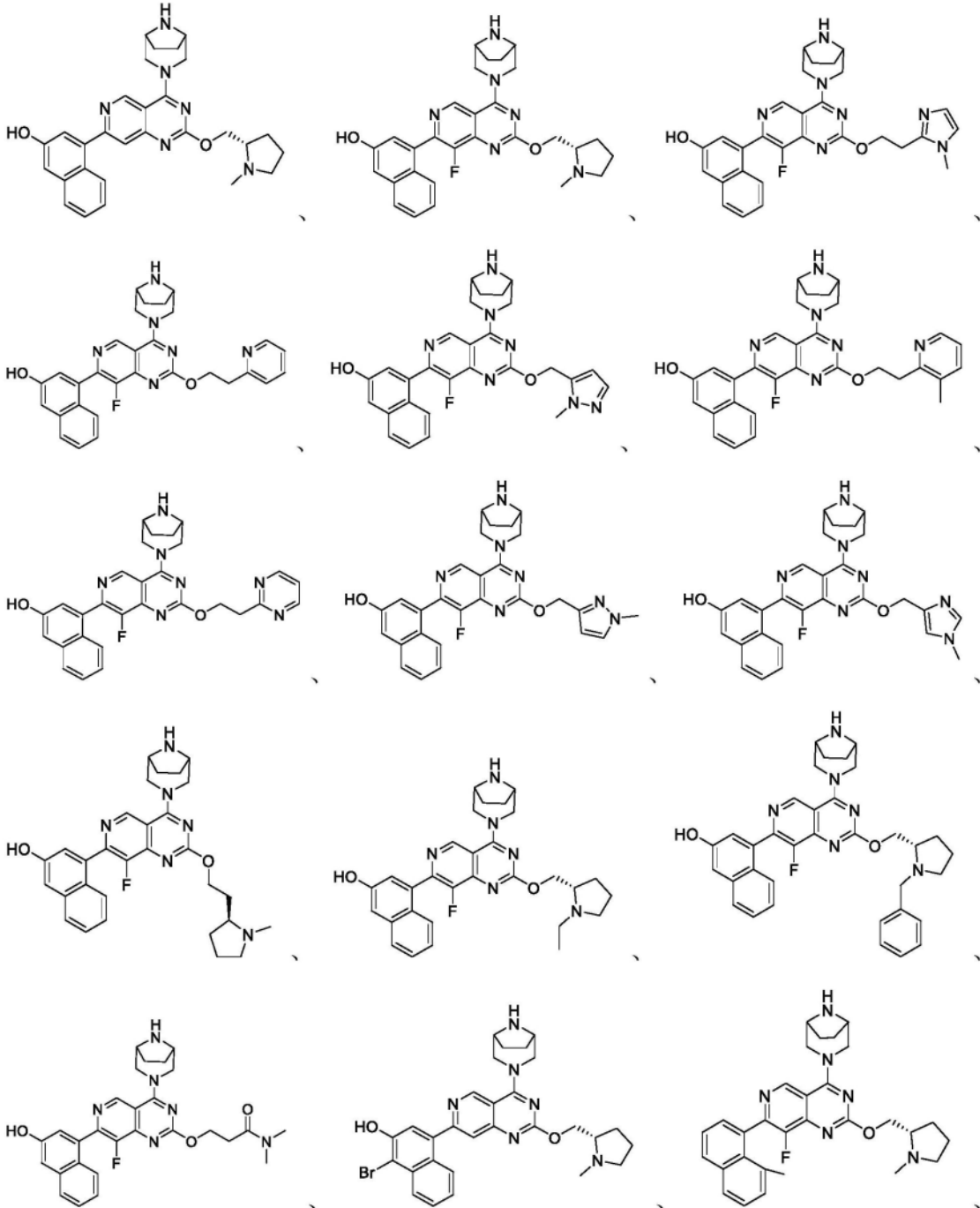
38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述杂芳基是被一个R⁸取代的异喹啉基, 其中R⁸是卤素或C2-C4炔基。

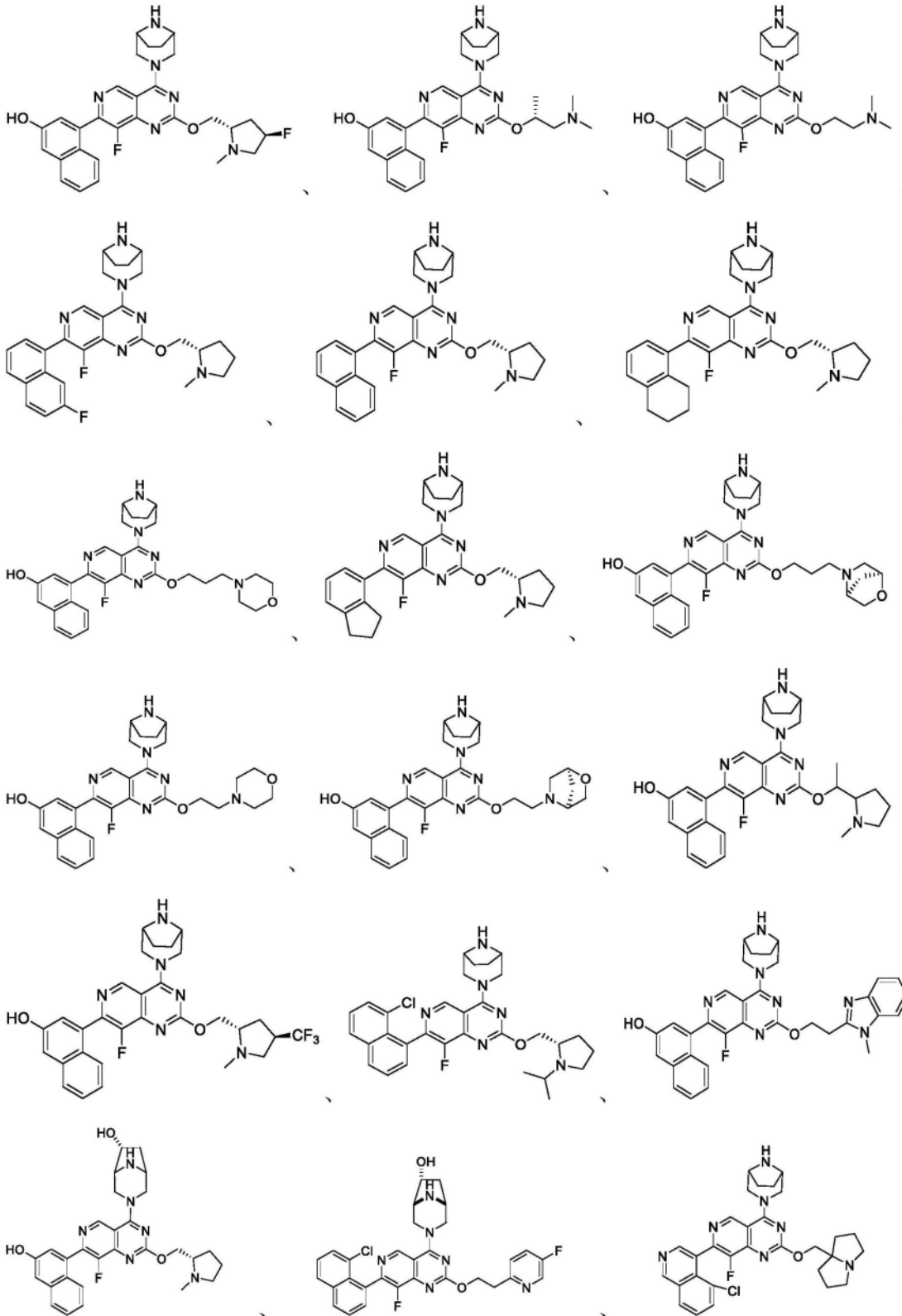
39. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述杂芳基是被一个R⁸取代的吡唑基, 其中R⁸是C1-C3烷基。

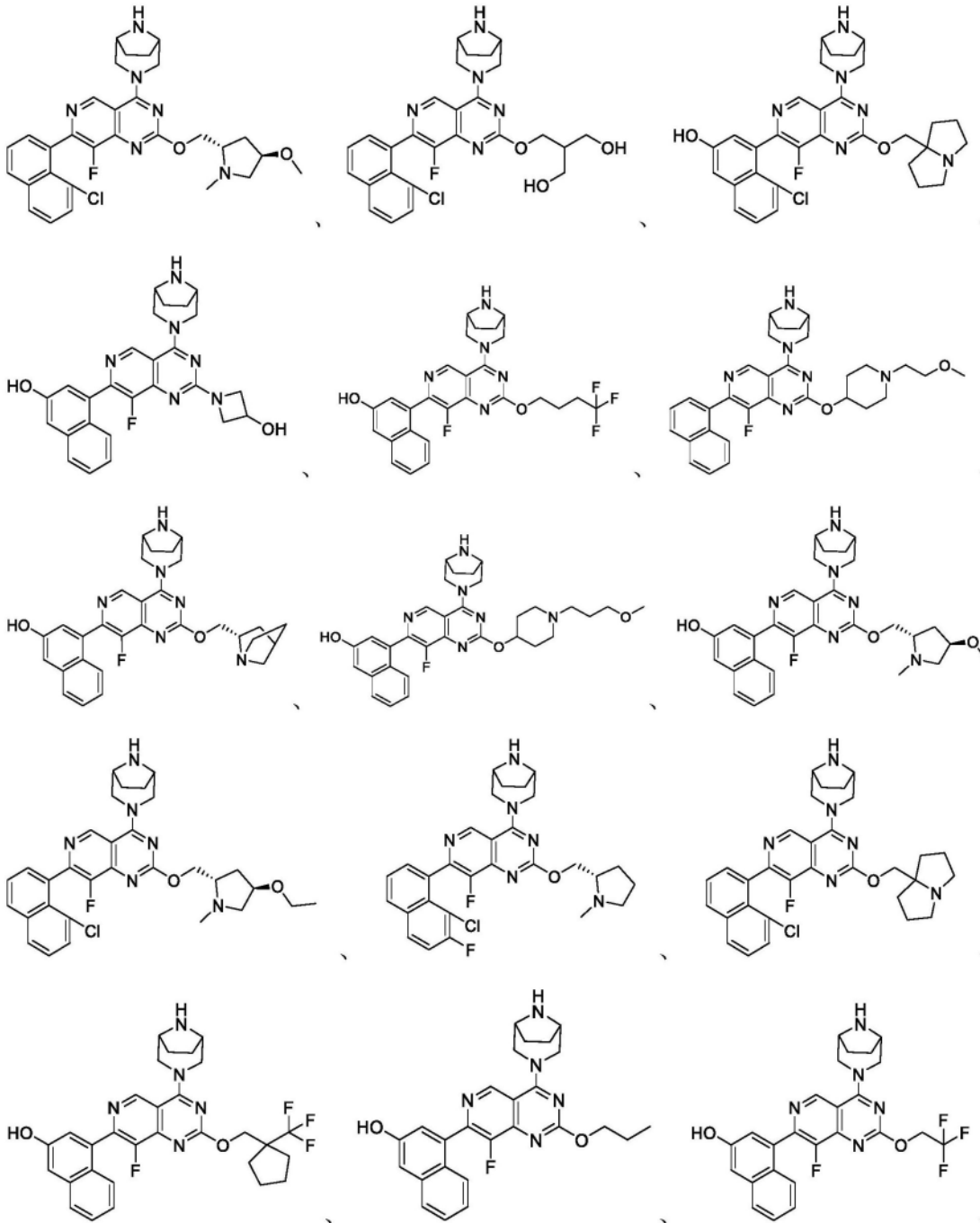
40. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述杂芳基是被两个R⁸基团取代的苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基, 其中所述R⁸基团是独立地选择的卤素。

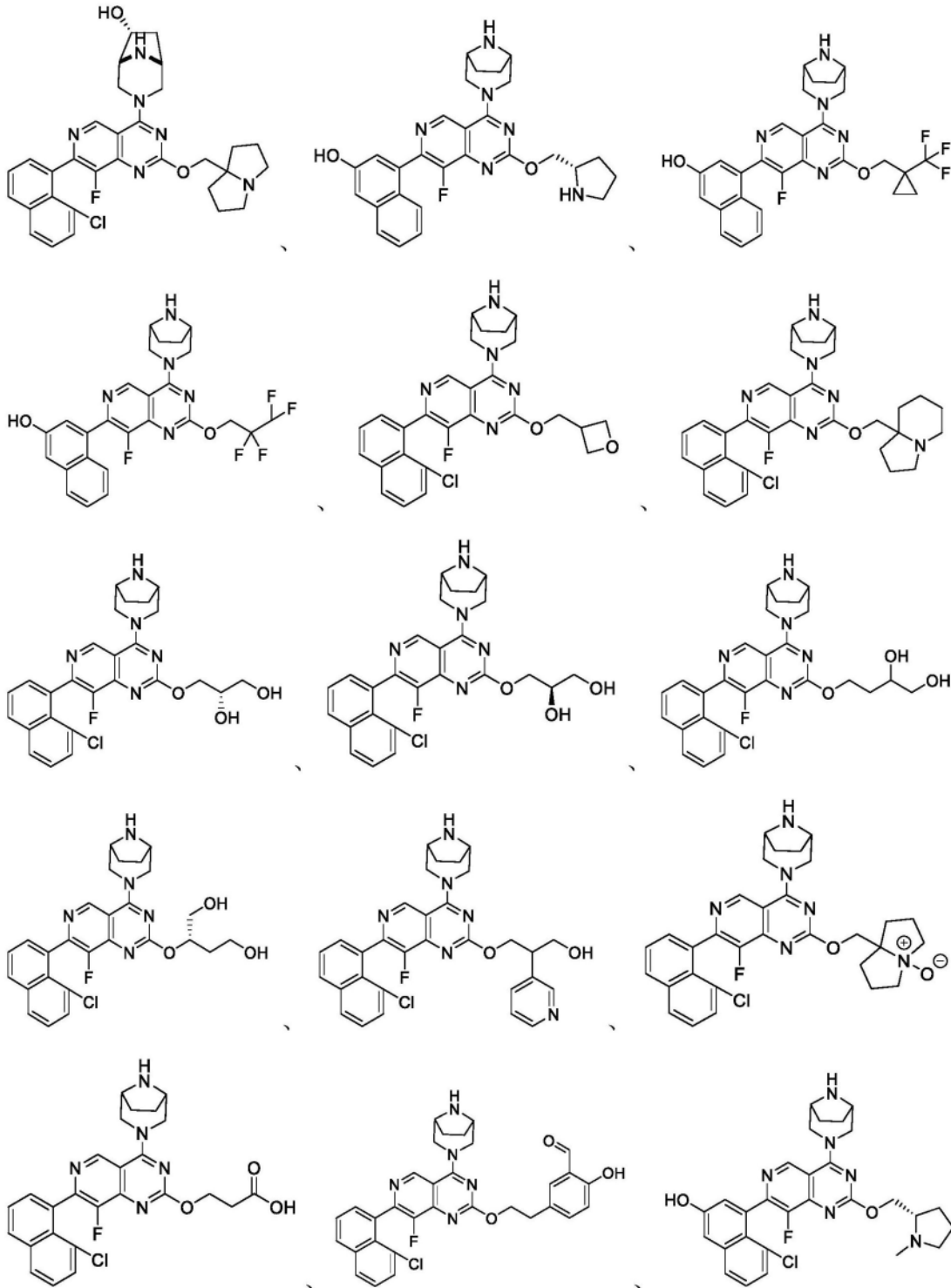
41. 根据权利要求2所述的方法, 其中R⁴是卤素或C1-C3烷基。

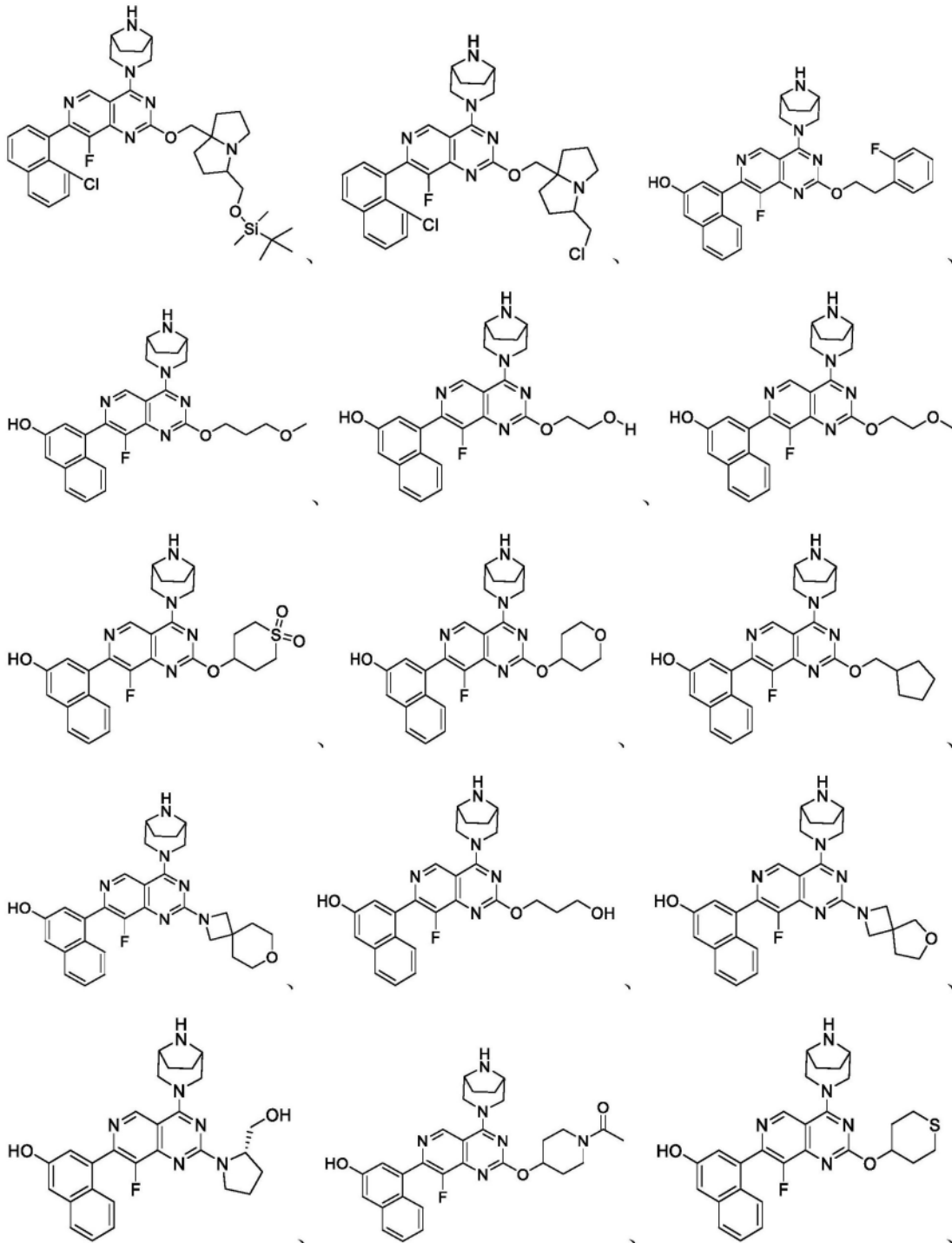
42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述卤素是氟。
43. 根据权利要求41所述的方法,其中所述C1-C3烷基是甲基。
44. 根据权利要求1所述的方法,其中R¹是氢。
45. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂选自由以下项组成的组:

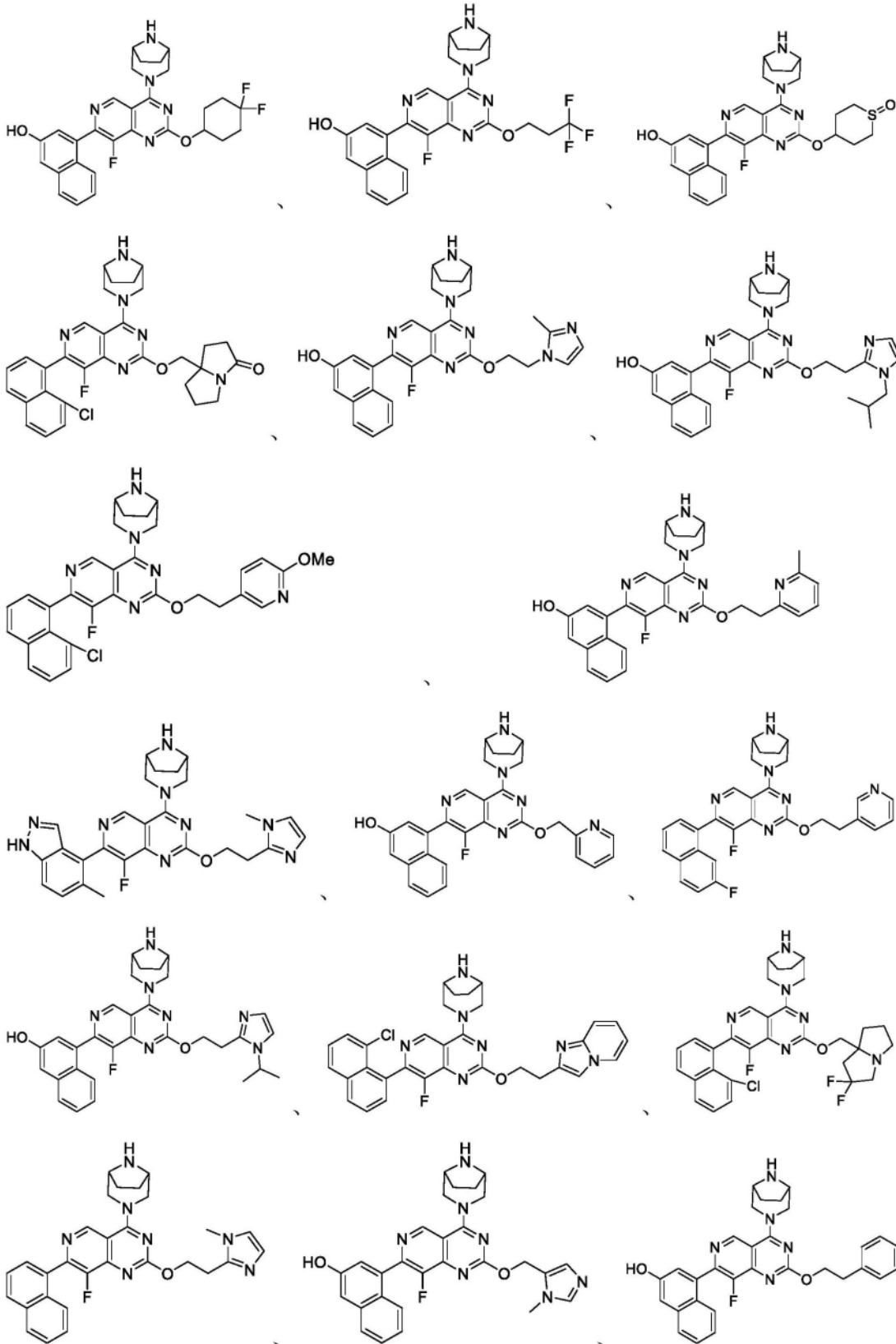


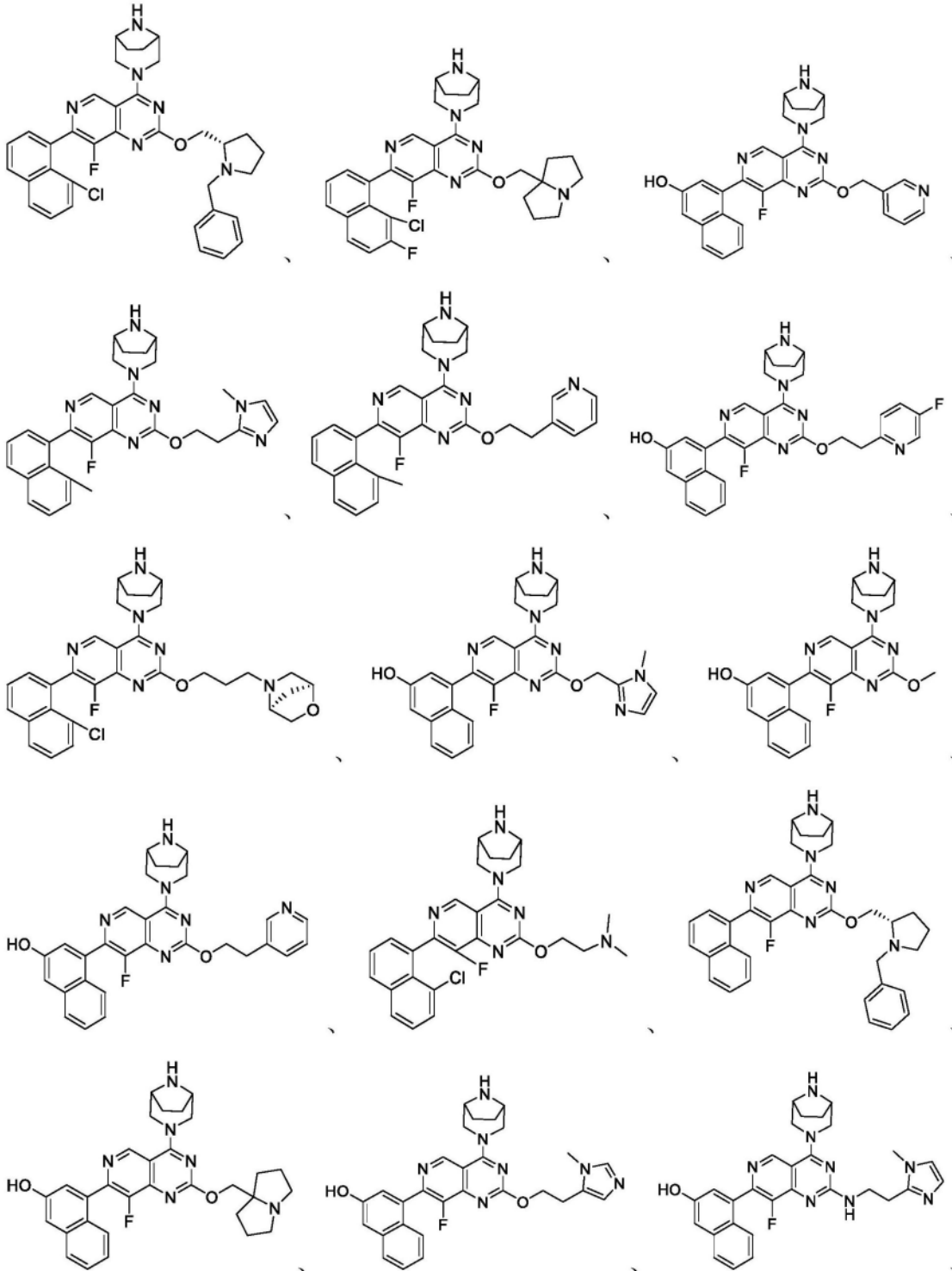


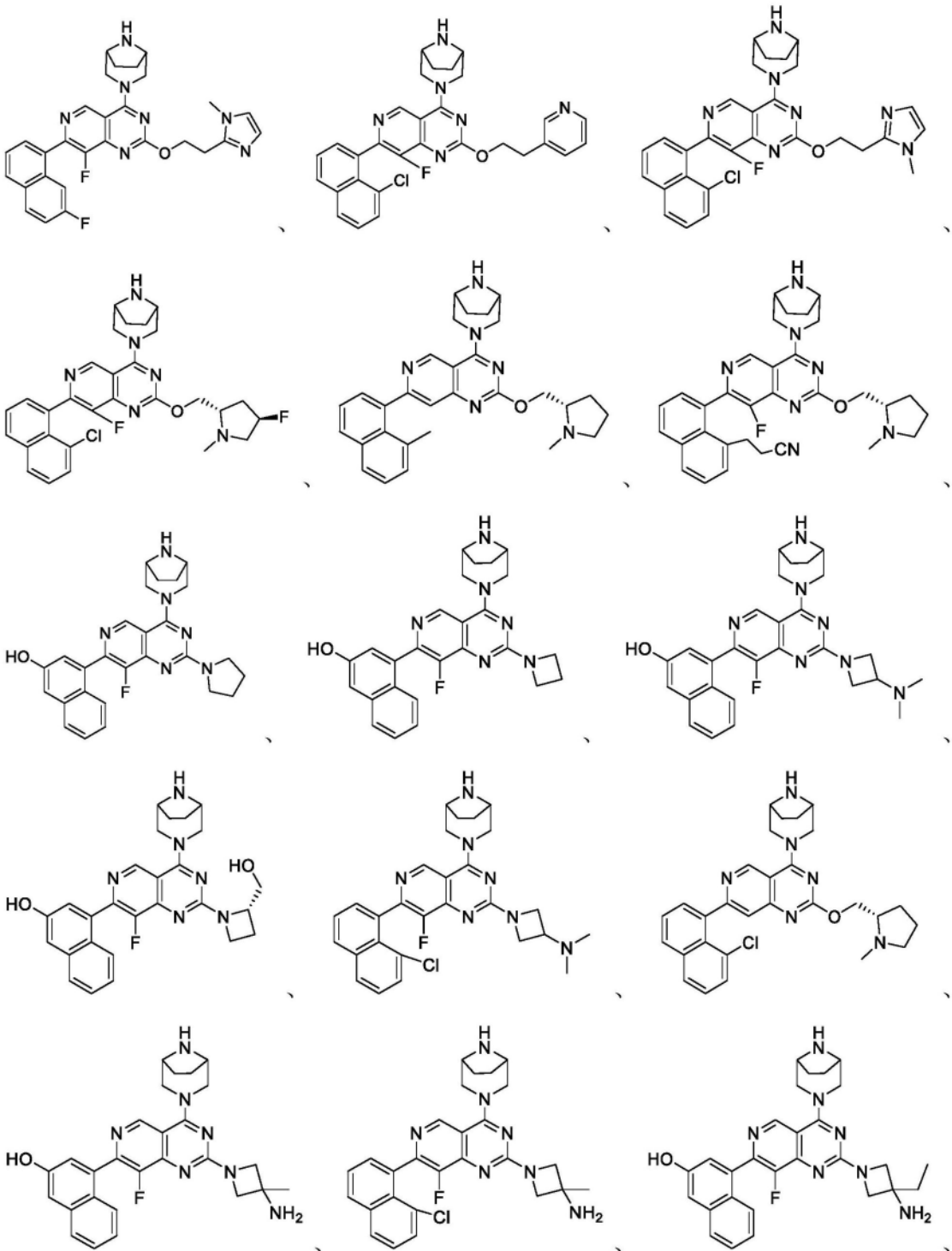


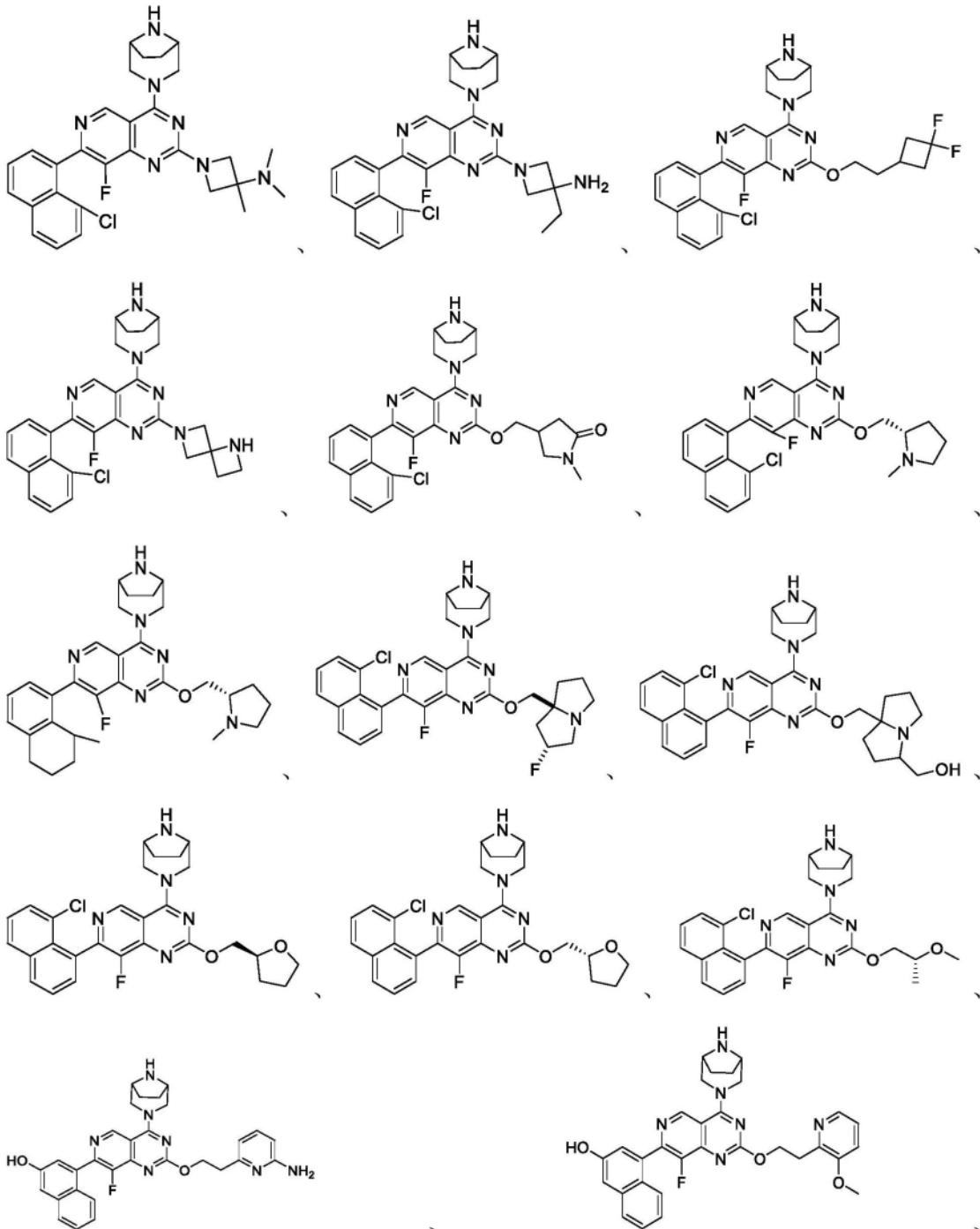


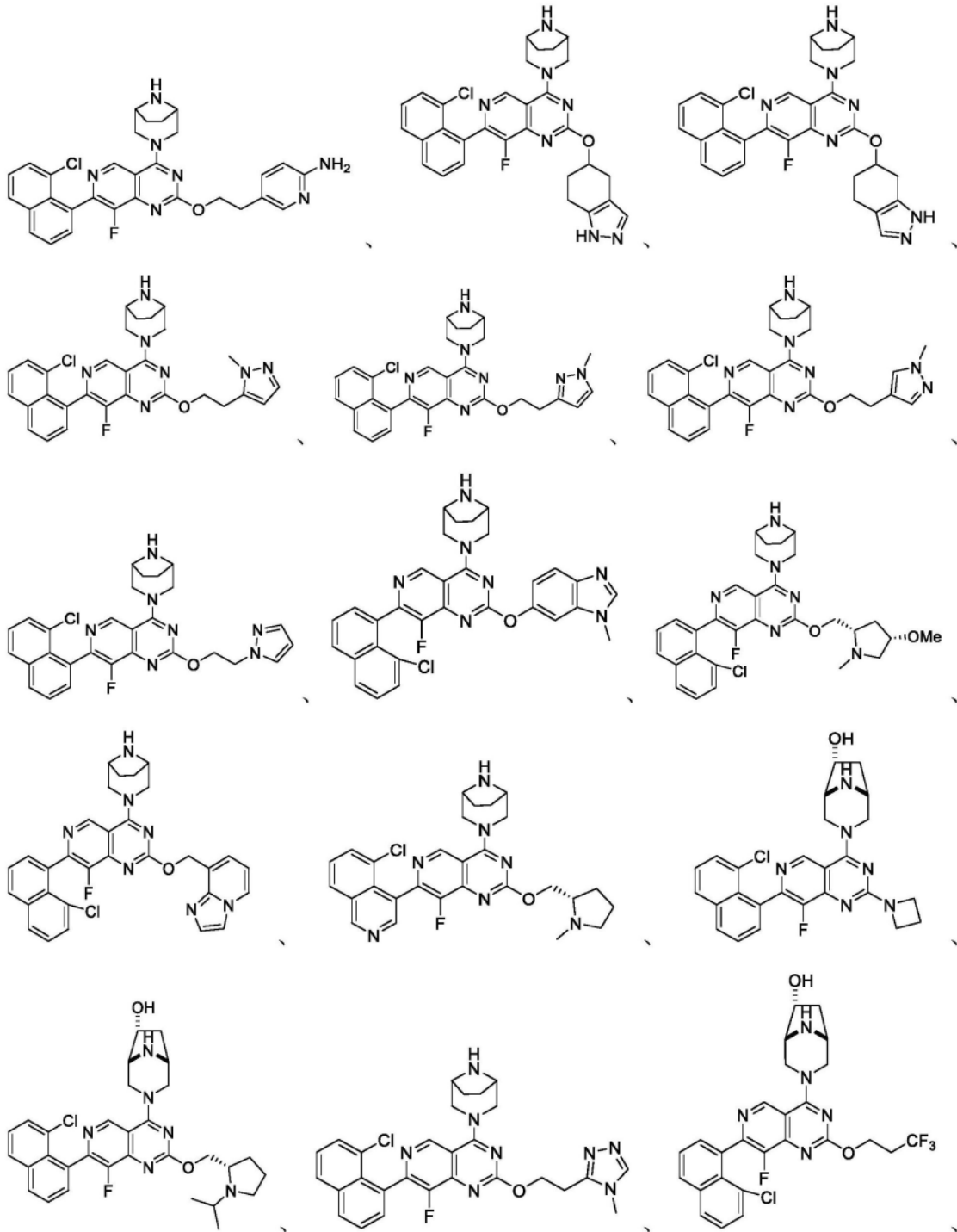


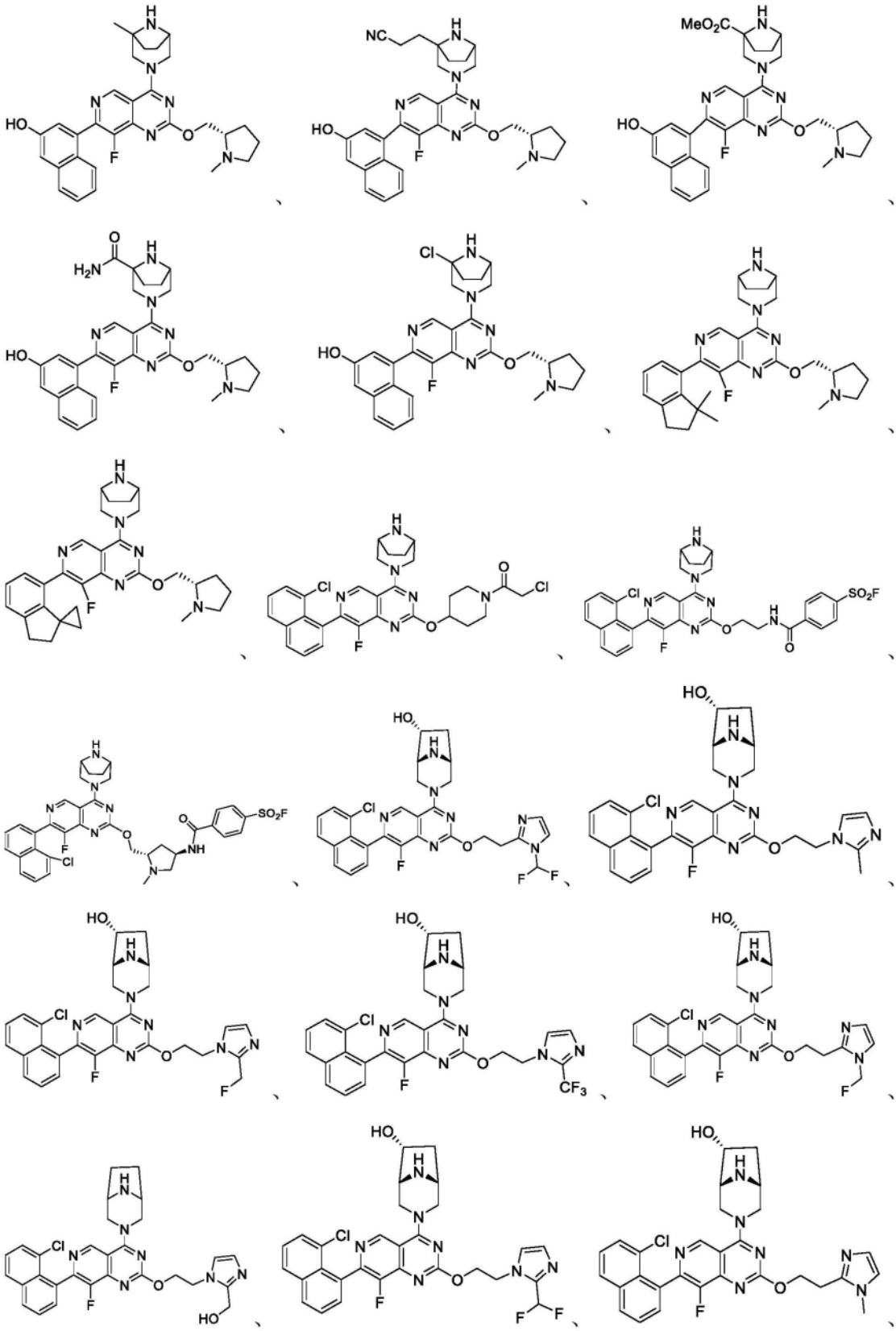


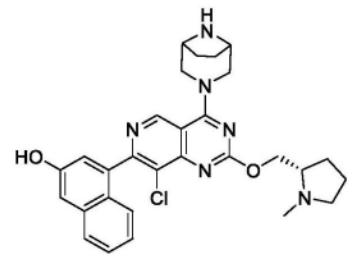
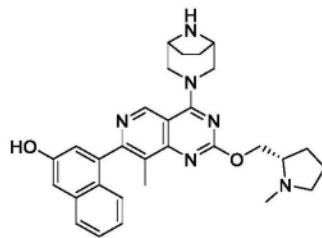
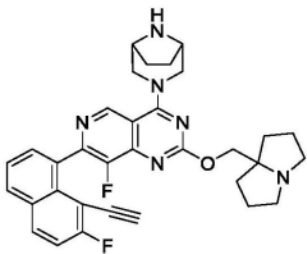
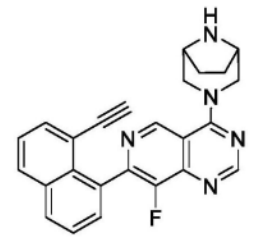
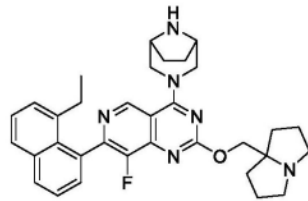
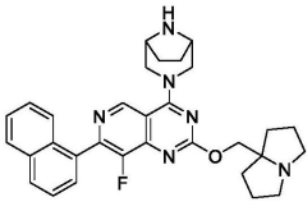
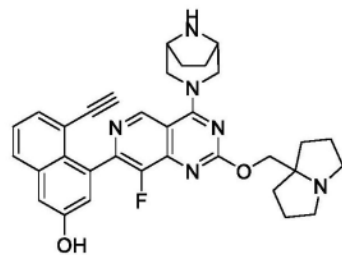
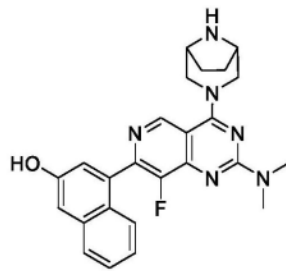
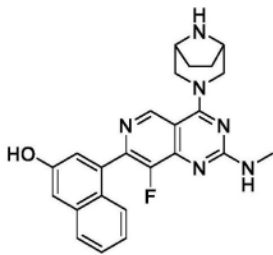
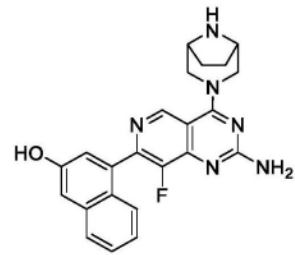
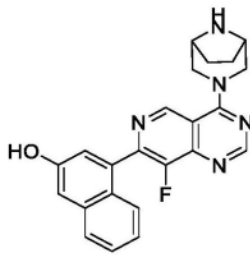
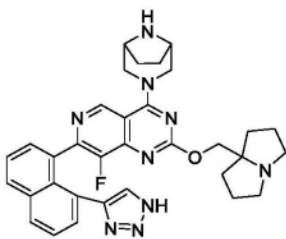
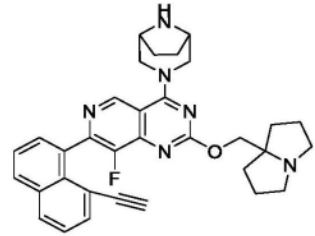
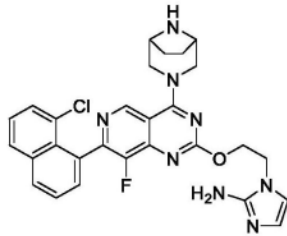
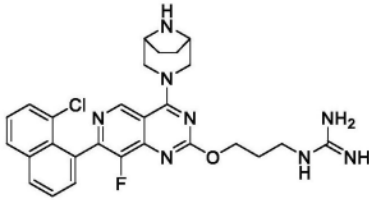
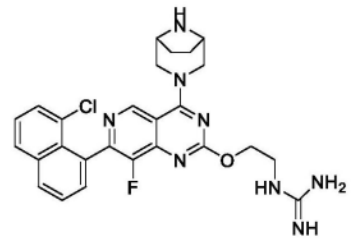
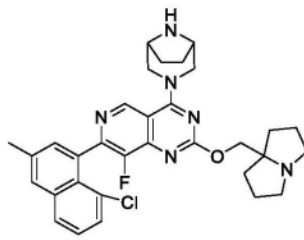
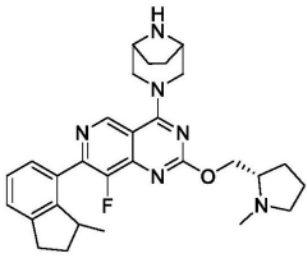


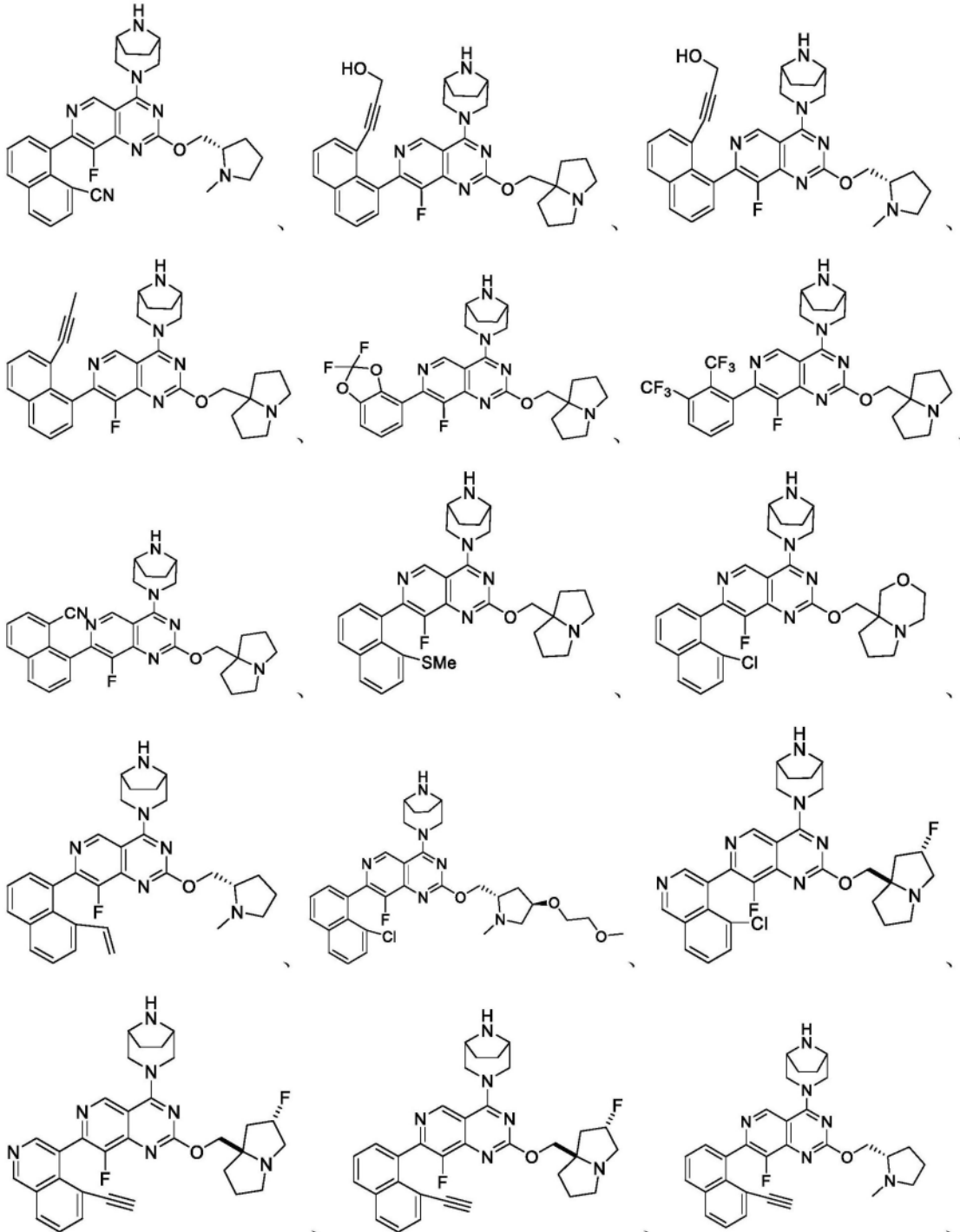


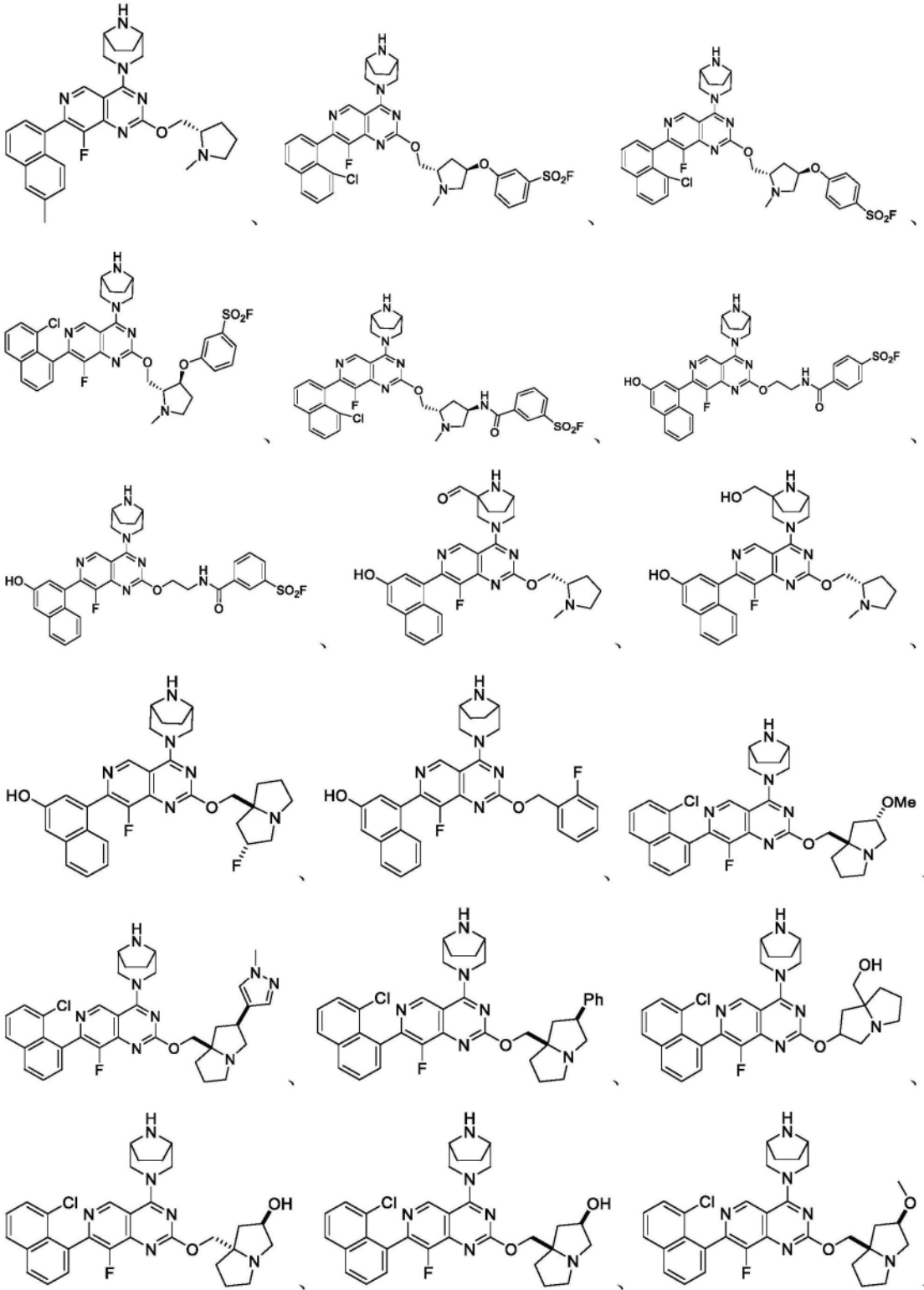


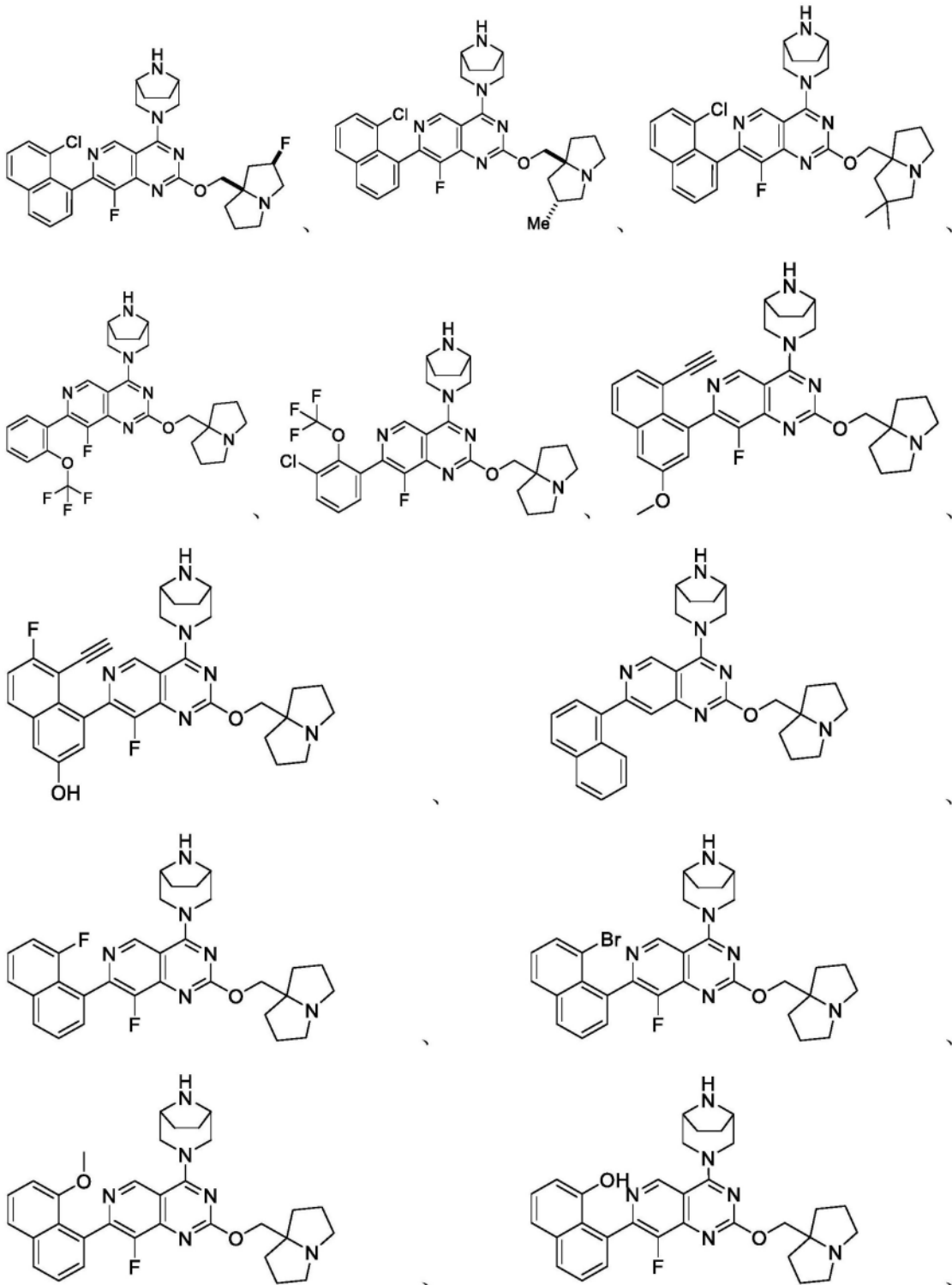


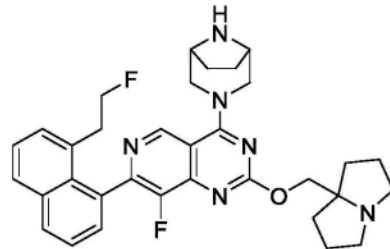
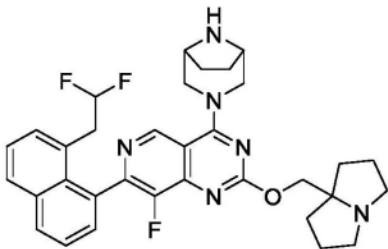
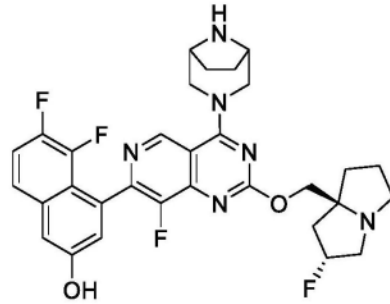
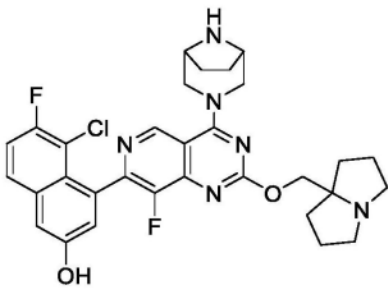
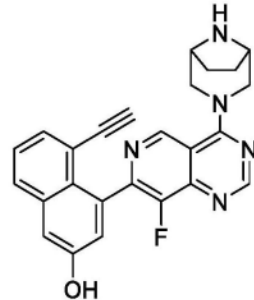
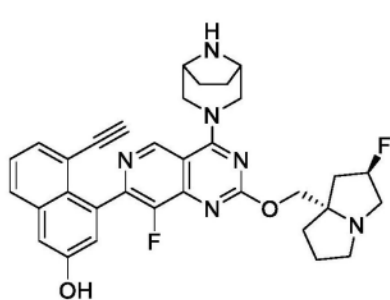
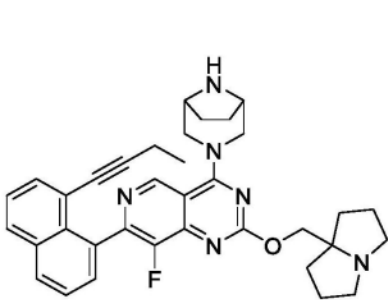
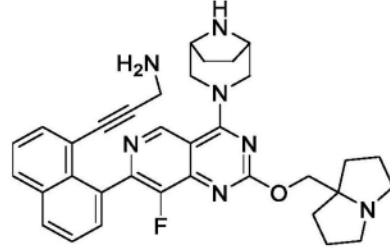
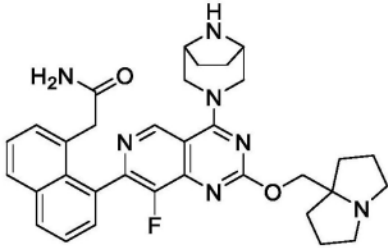
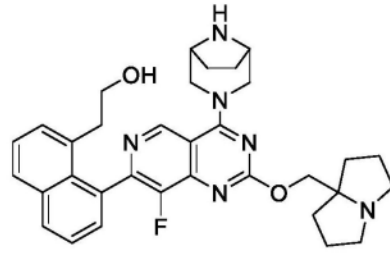
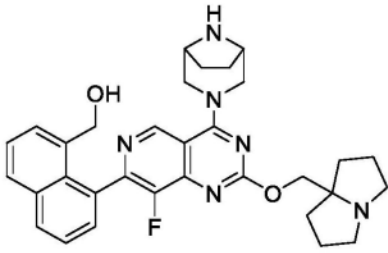


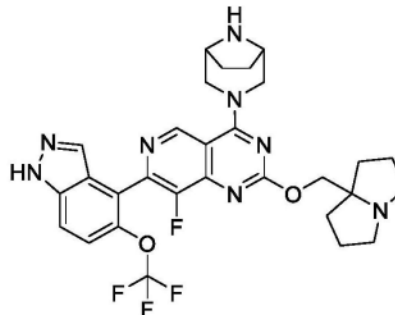
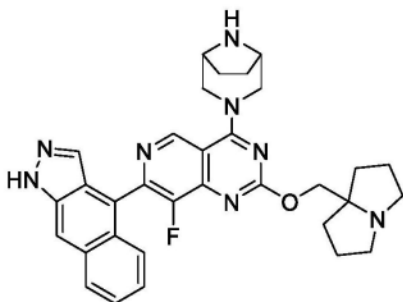
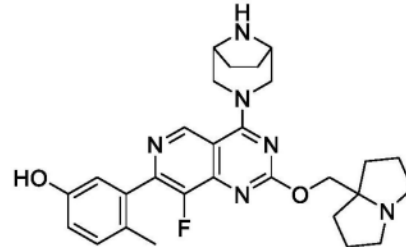
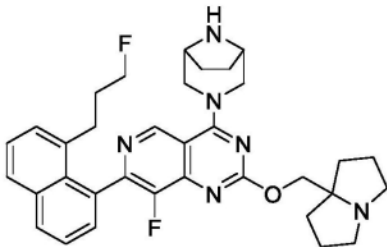
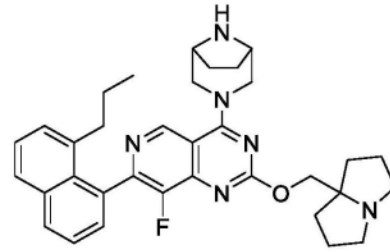
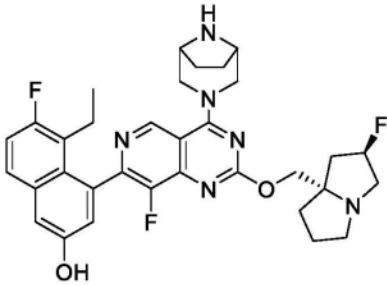
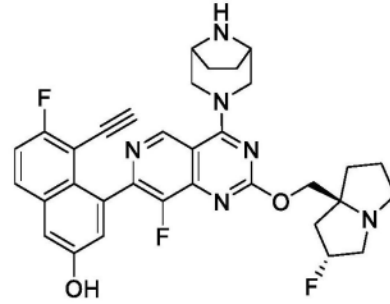
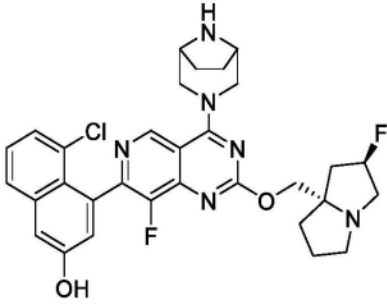
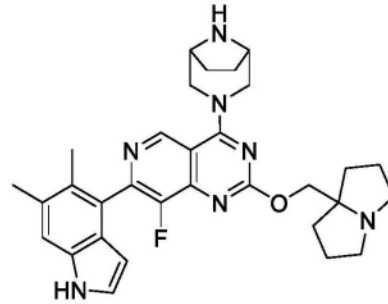
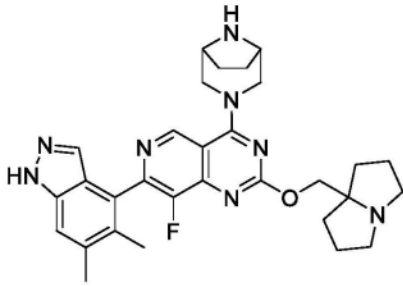


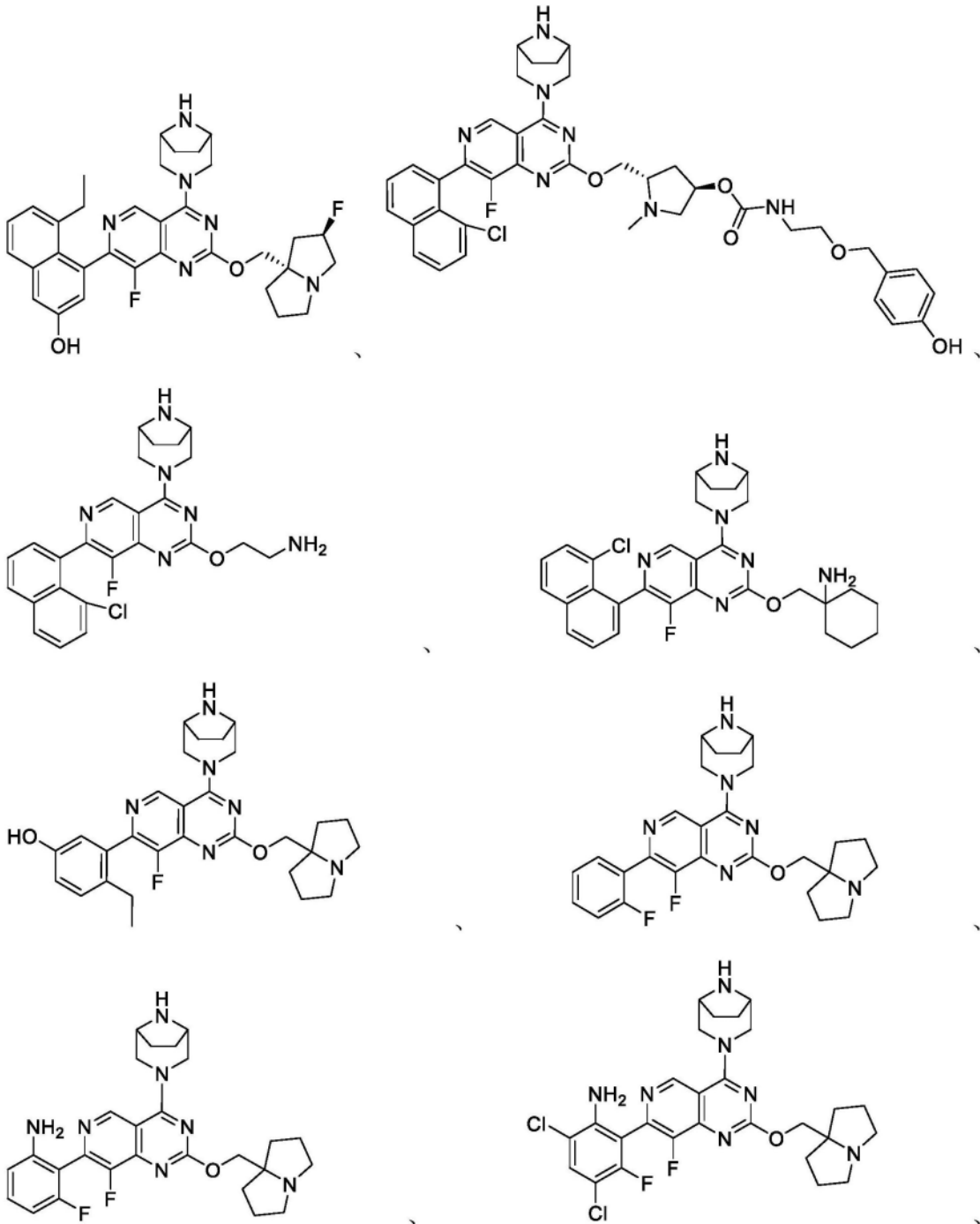


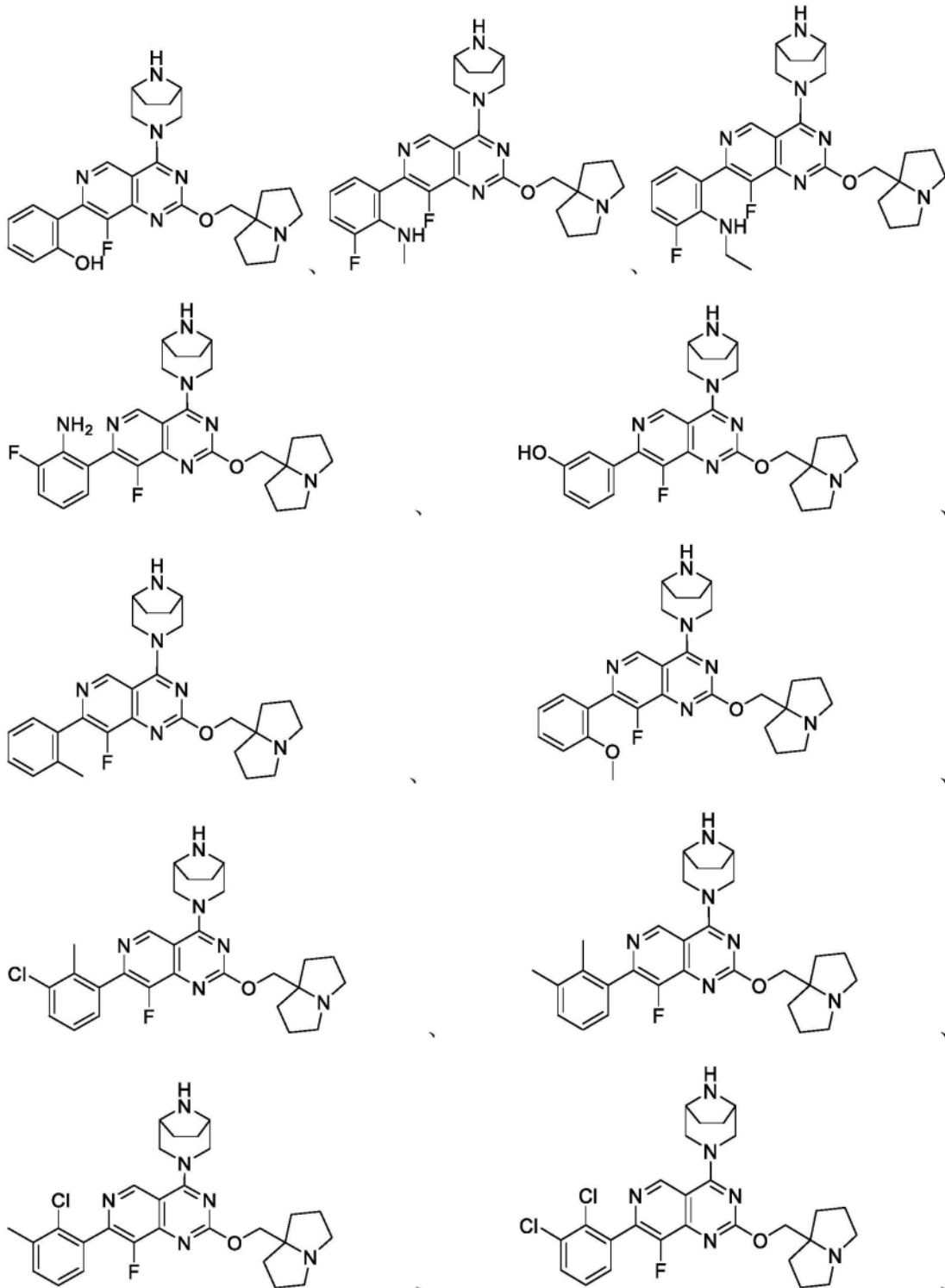


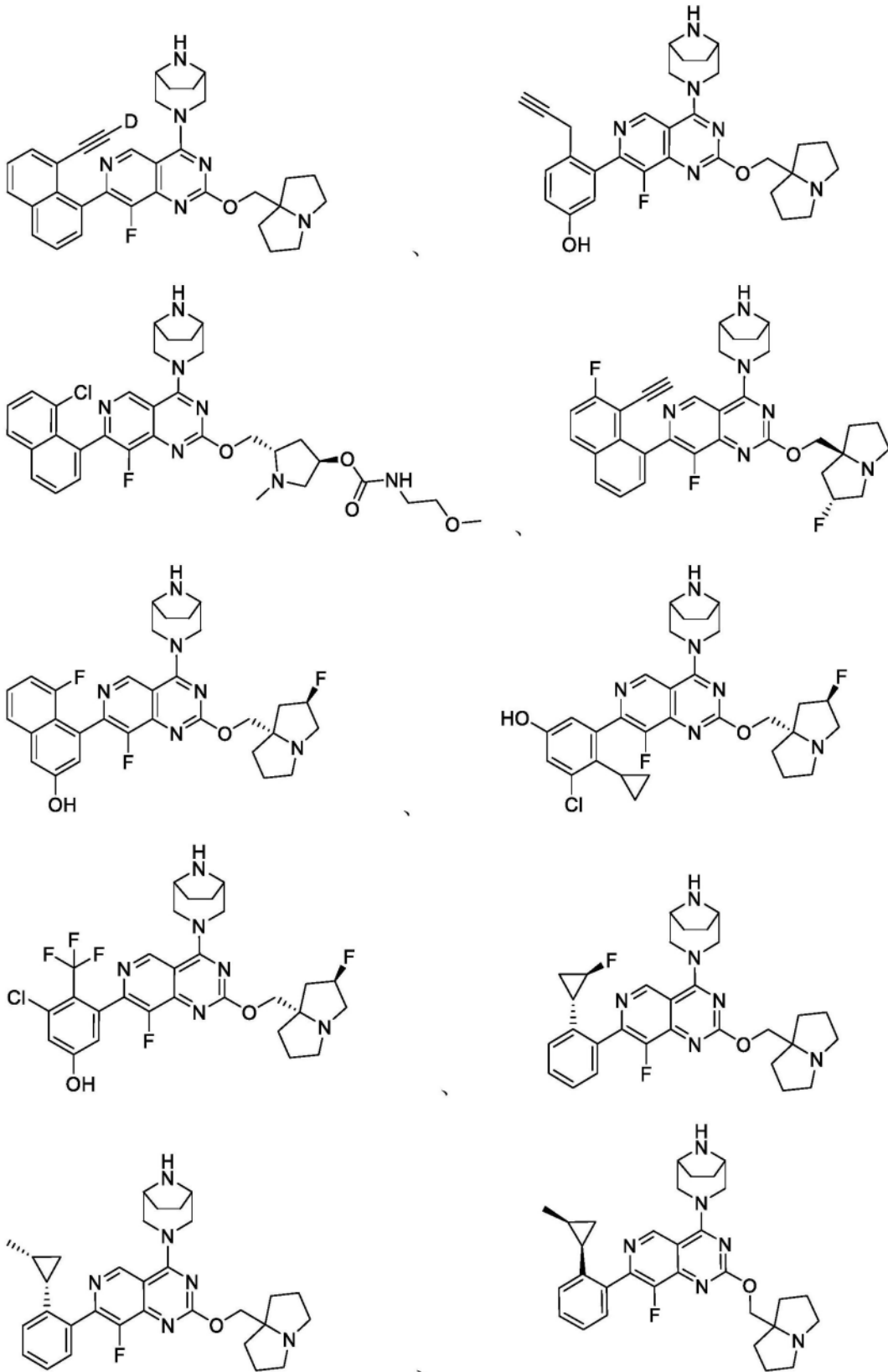


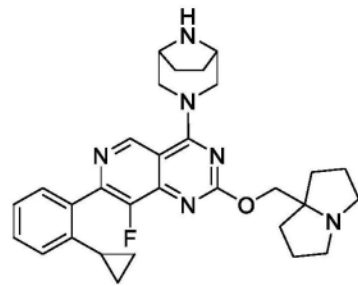
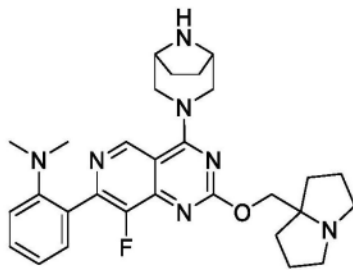
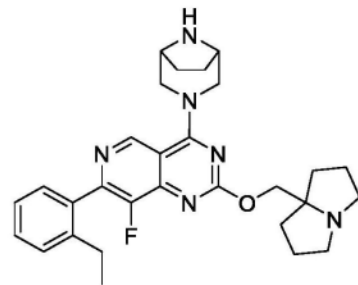
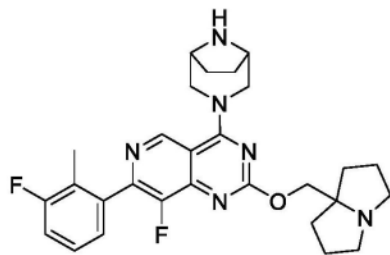
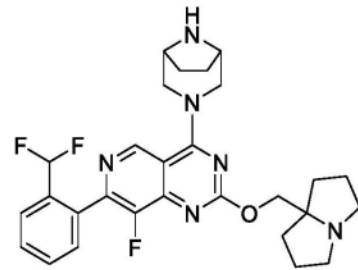
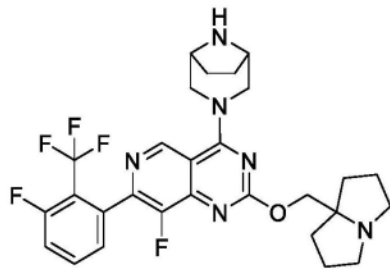
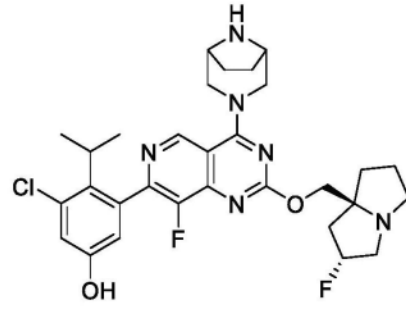
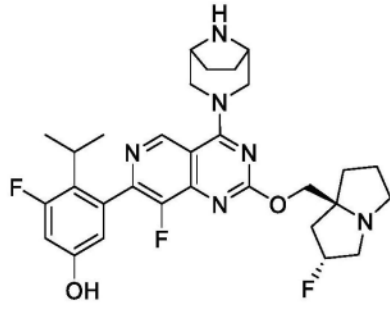
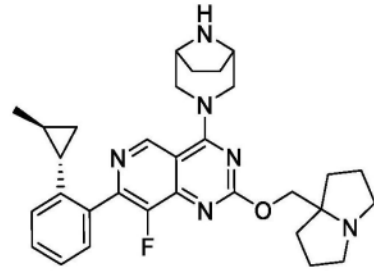
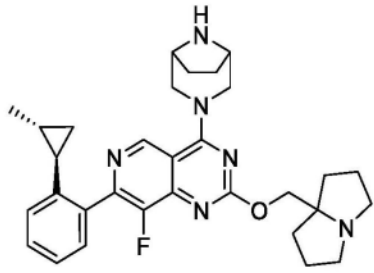


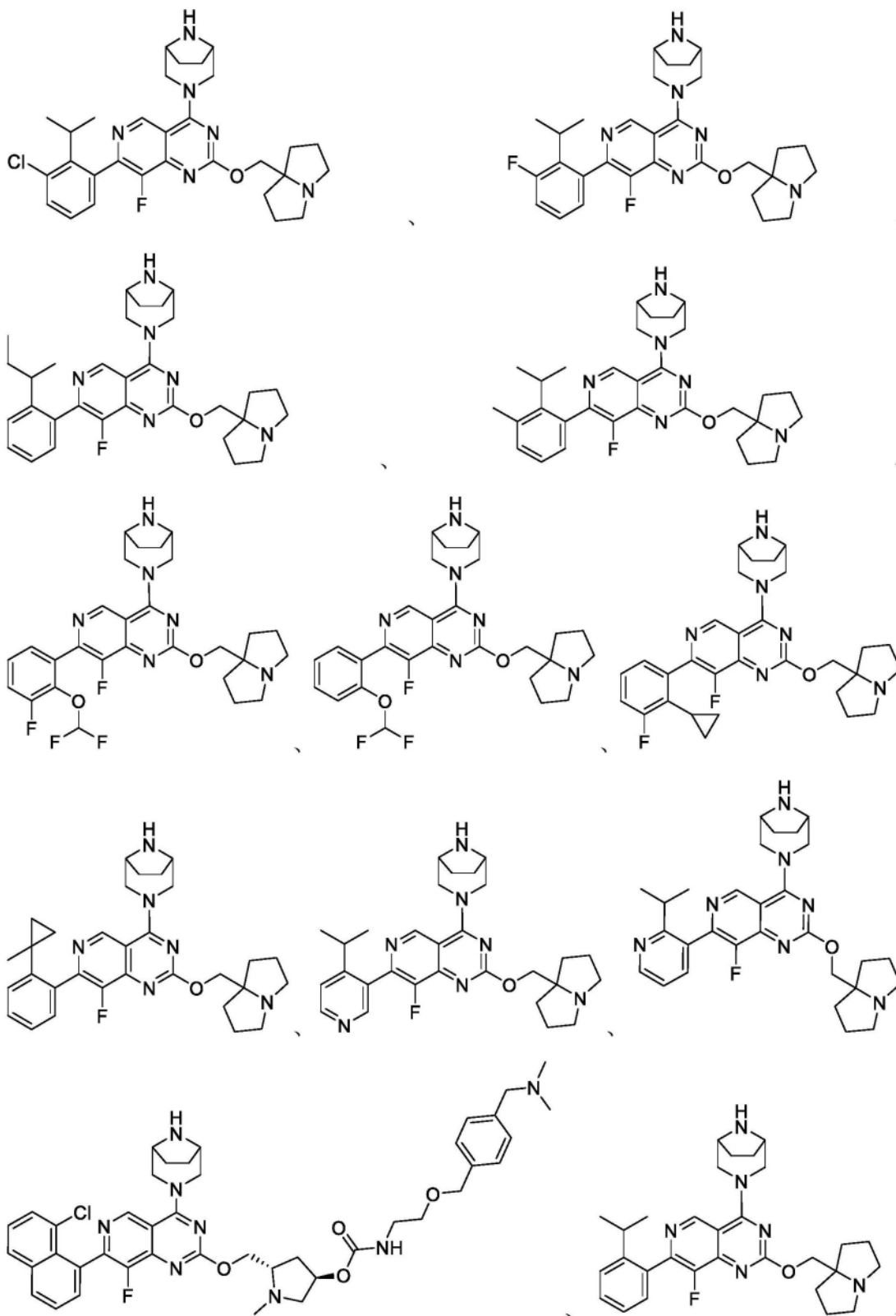


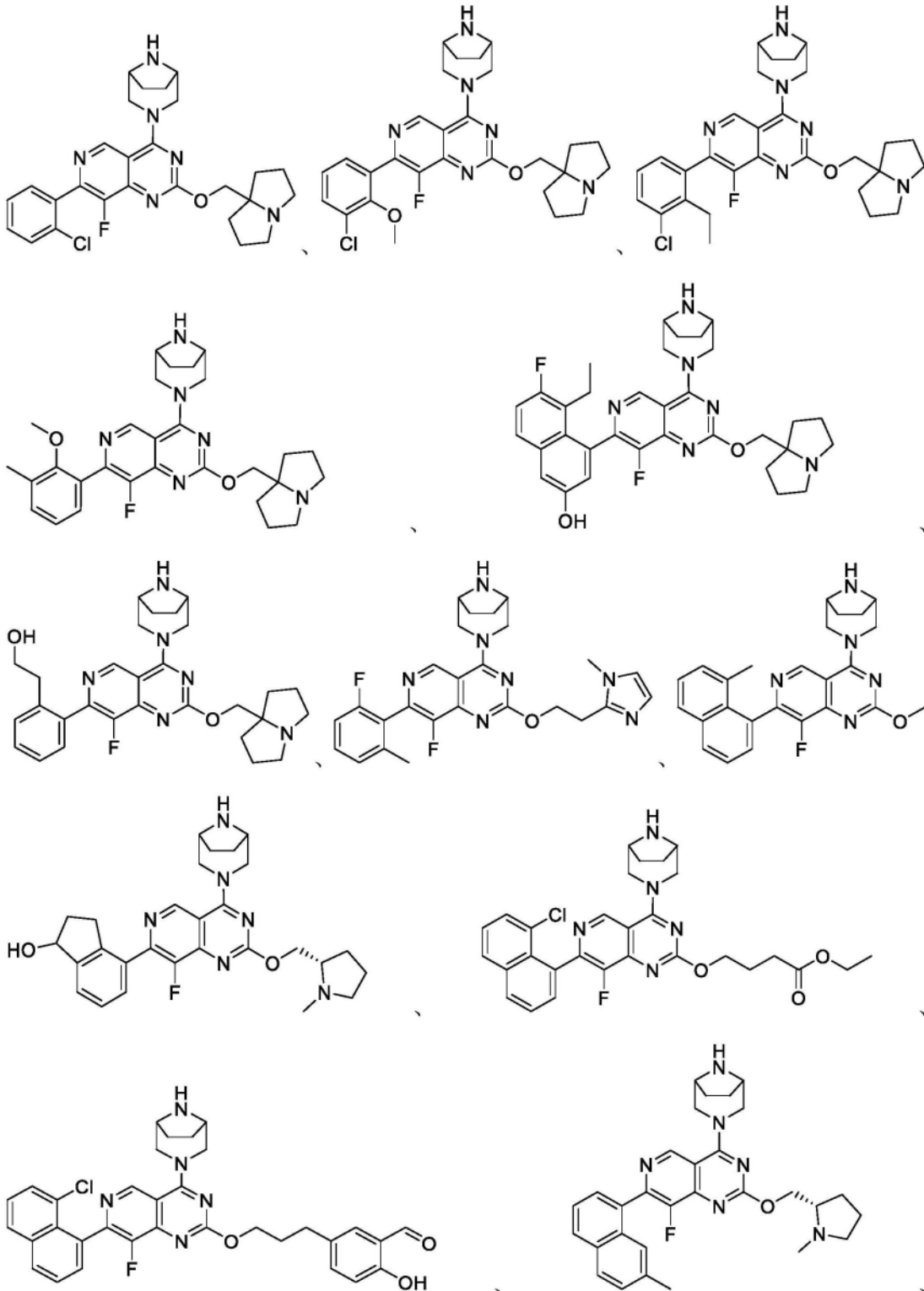


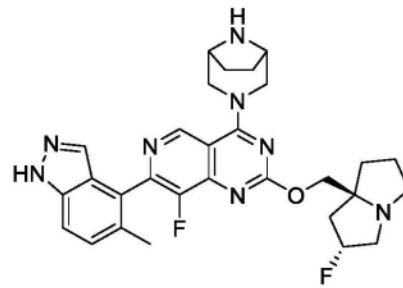
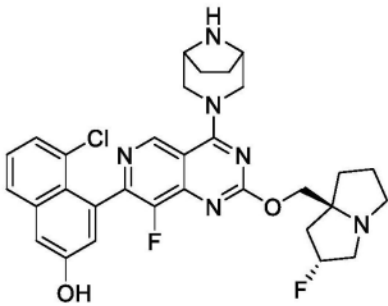
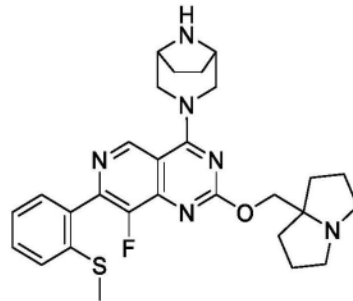
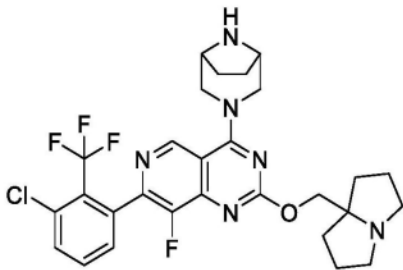
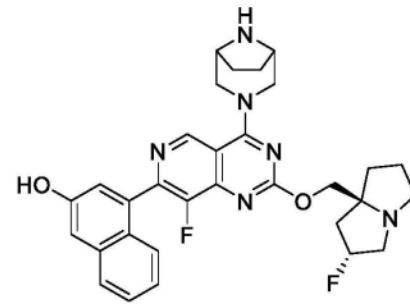
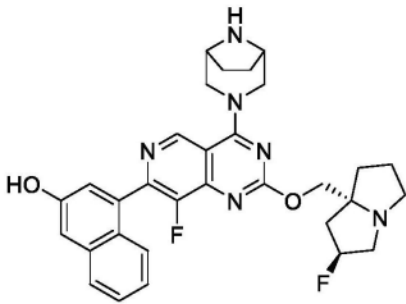
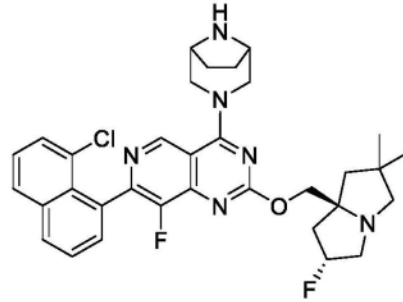
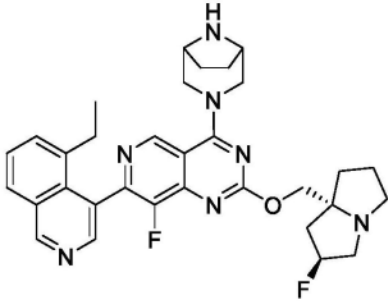
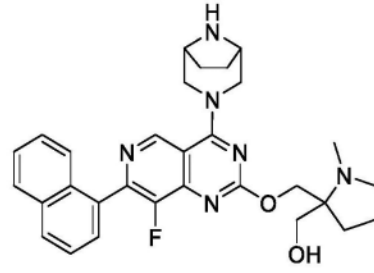
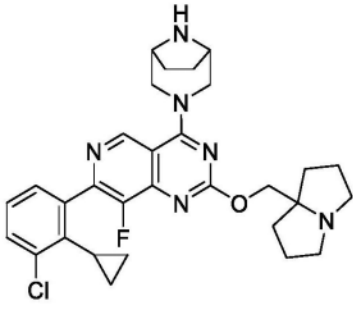


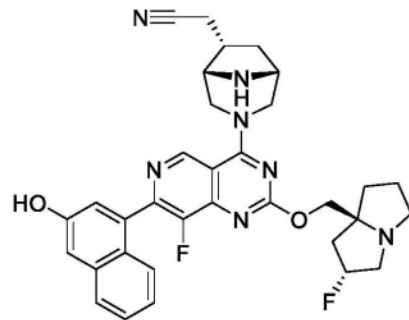
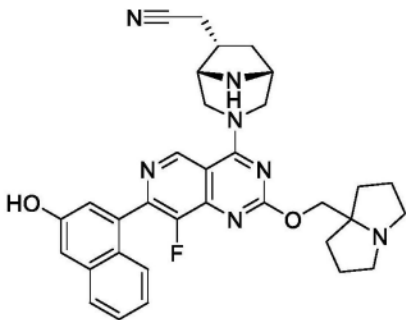
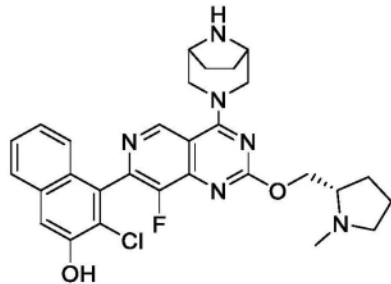
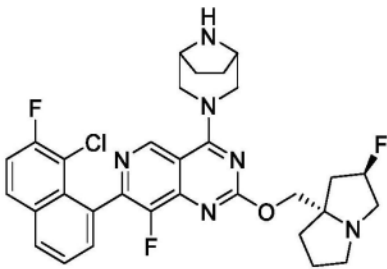
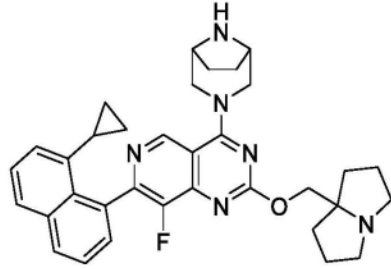
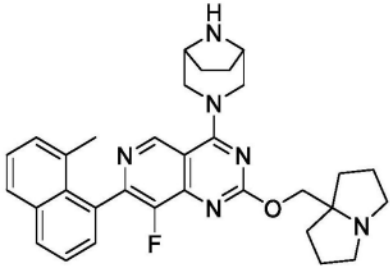
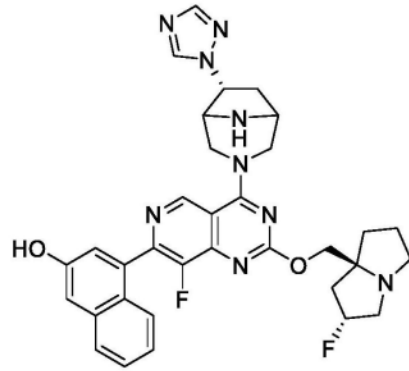
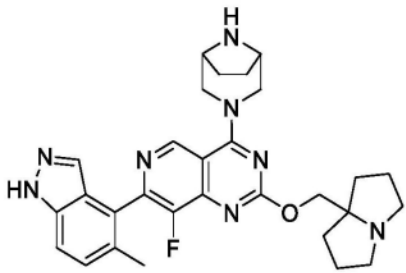


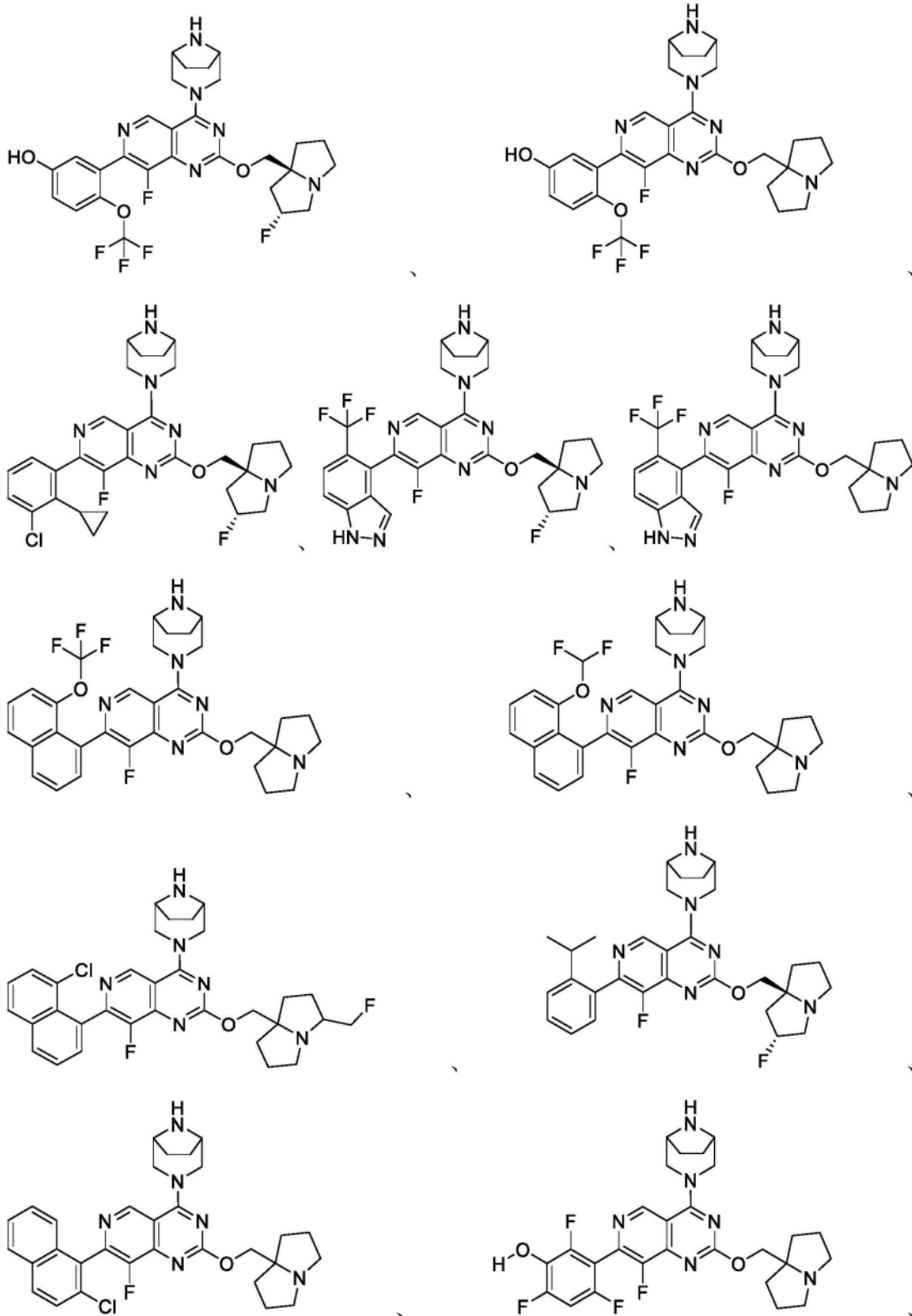


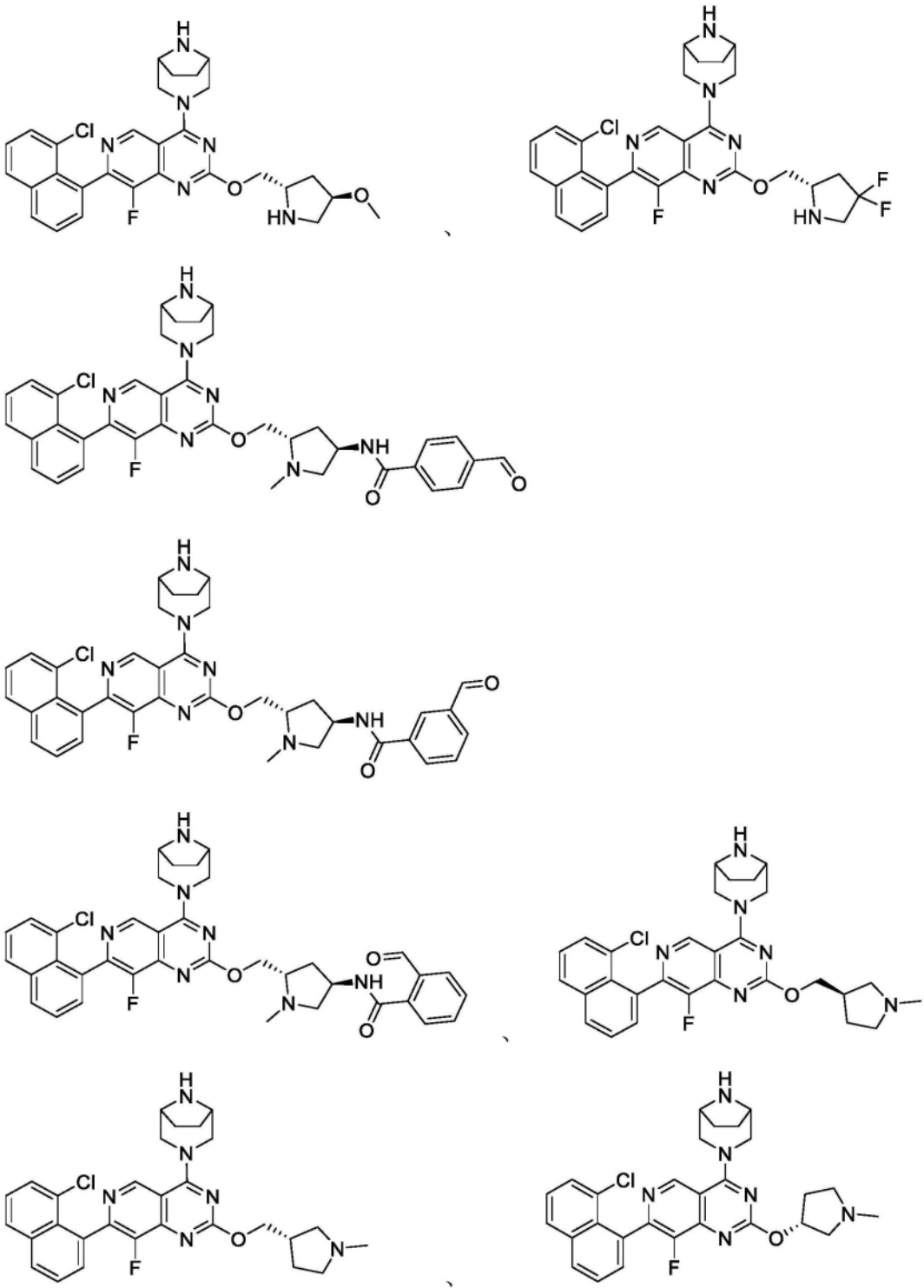


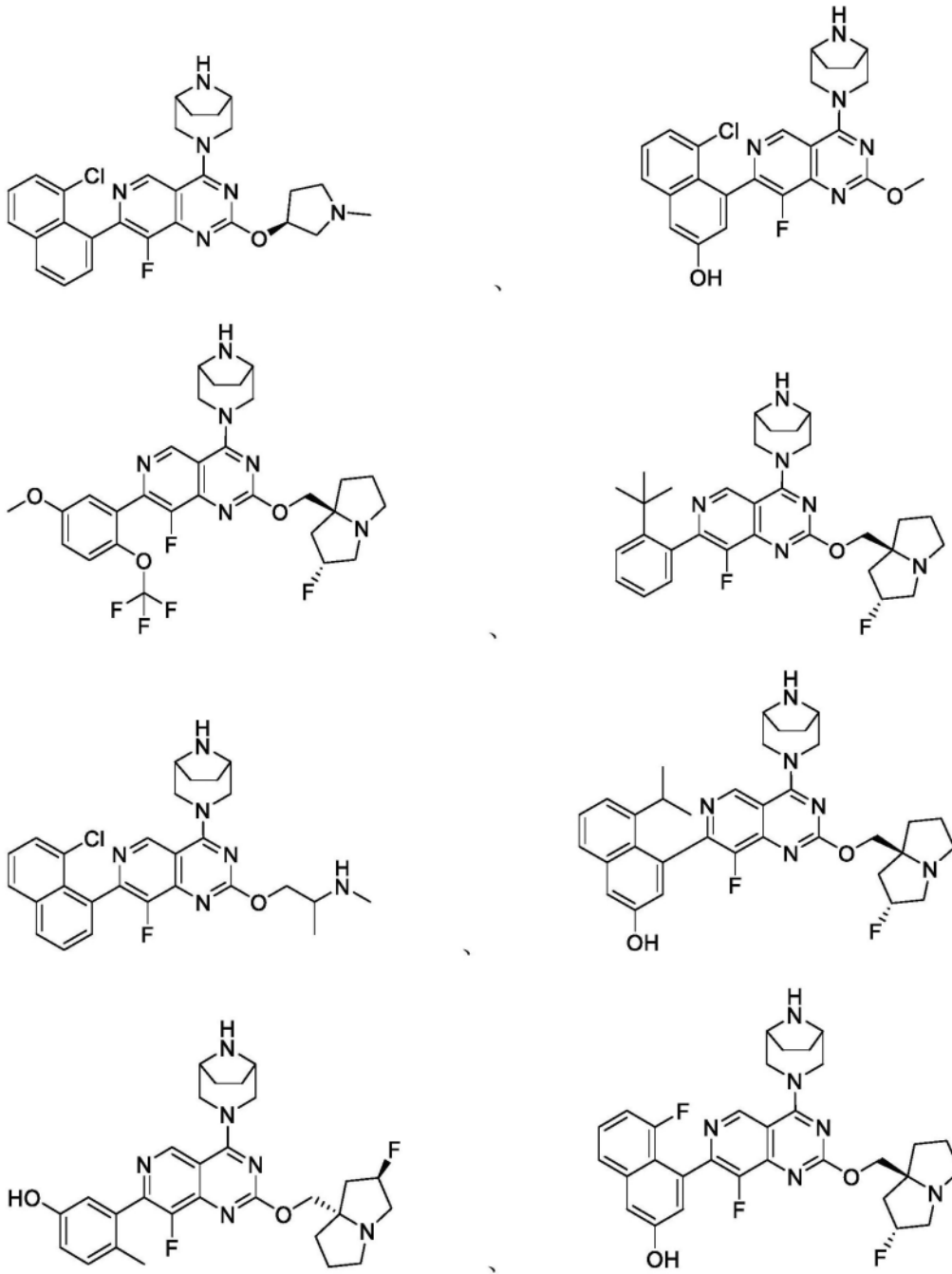


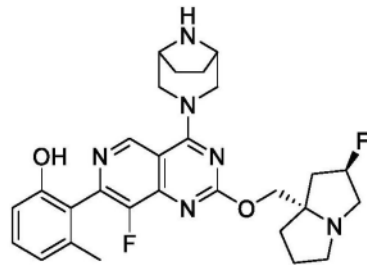
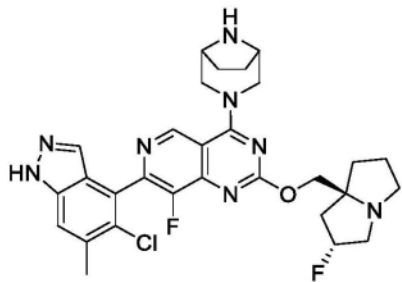
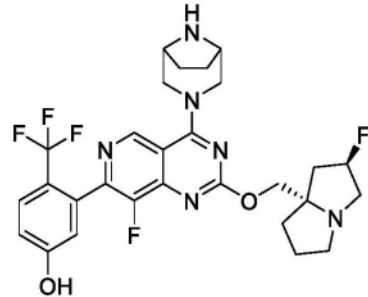
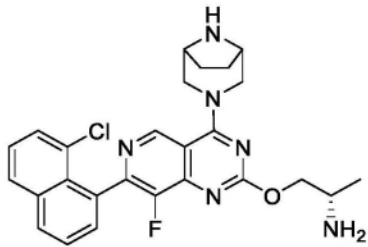
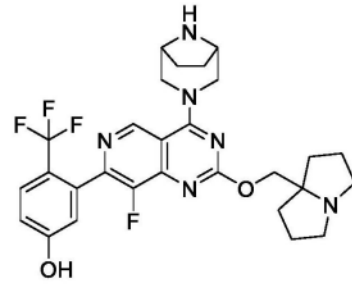
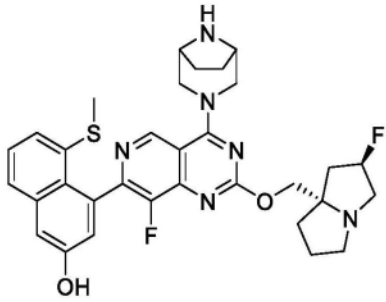
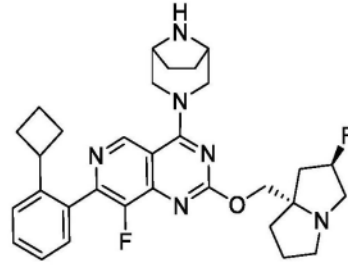
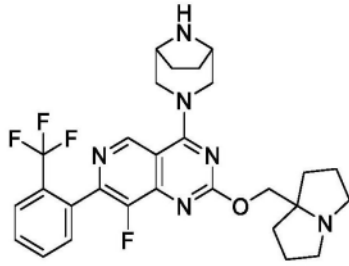
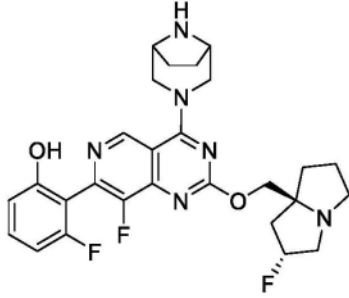
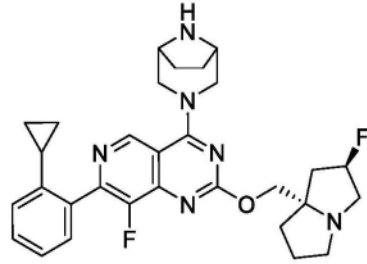
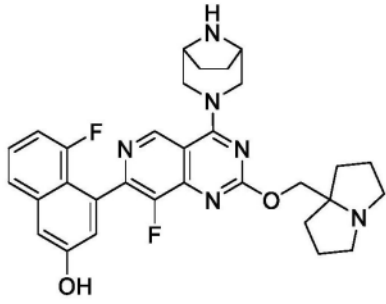


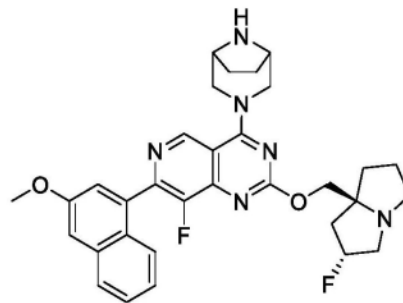
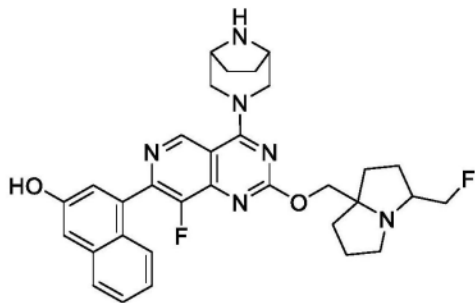
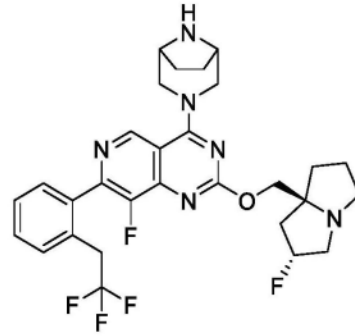
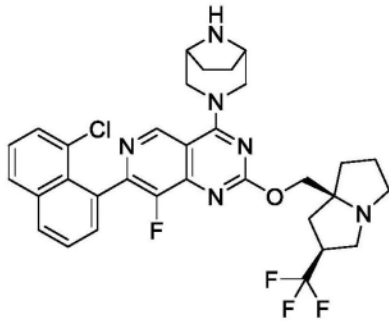
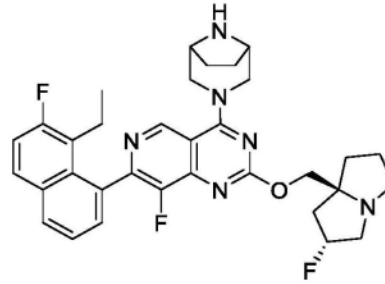
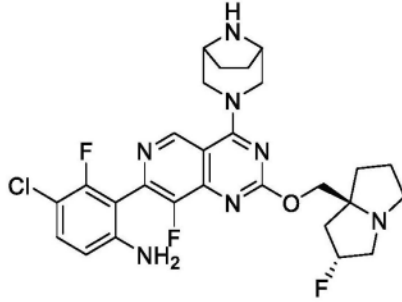
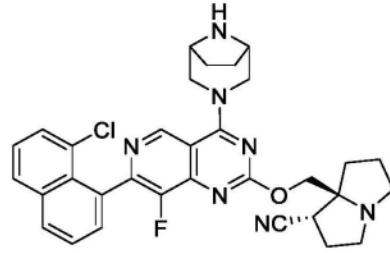
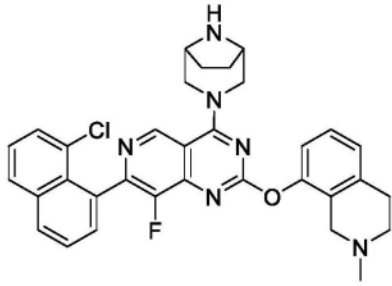


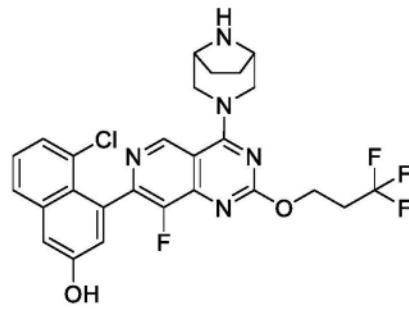
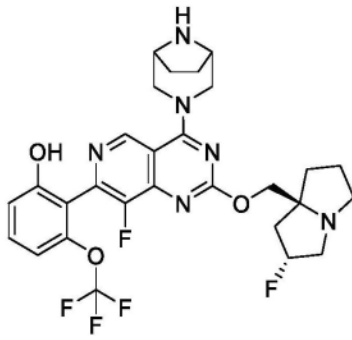
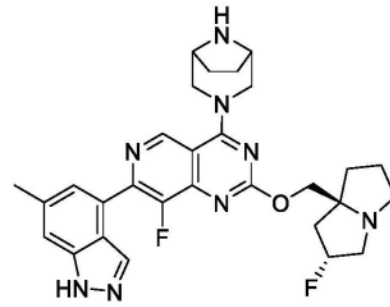
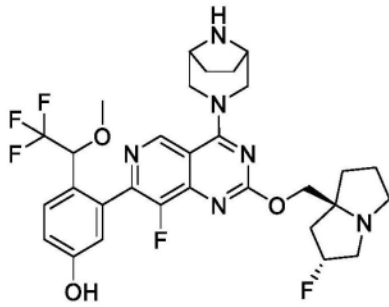
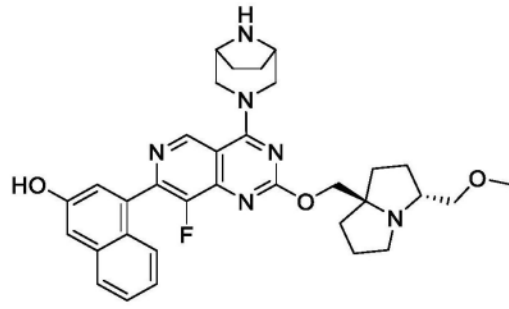
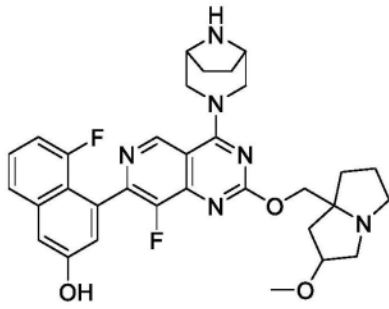
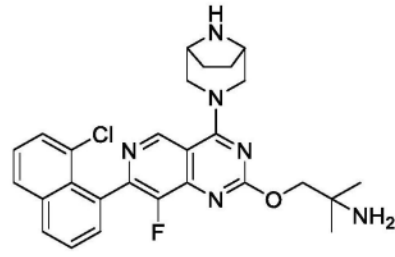
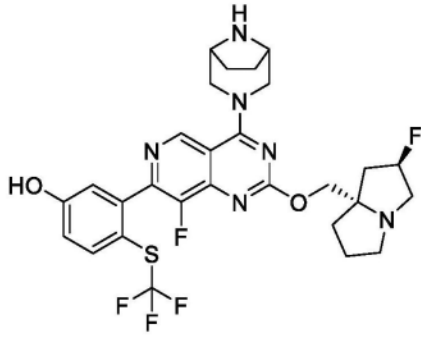


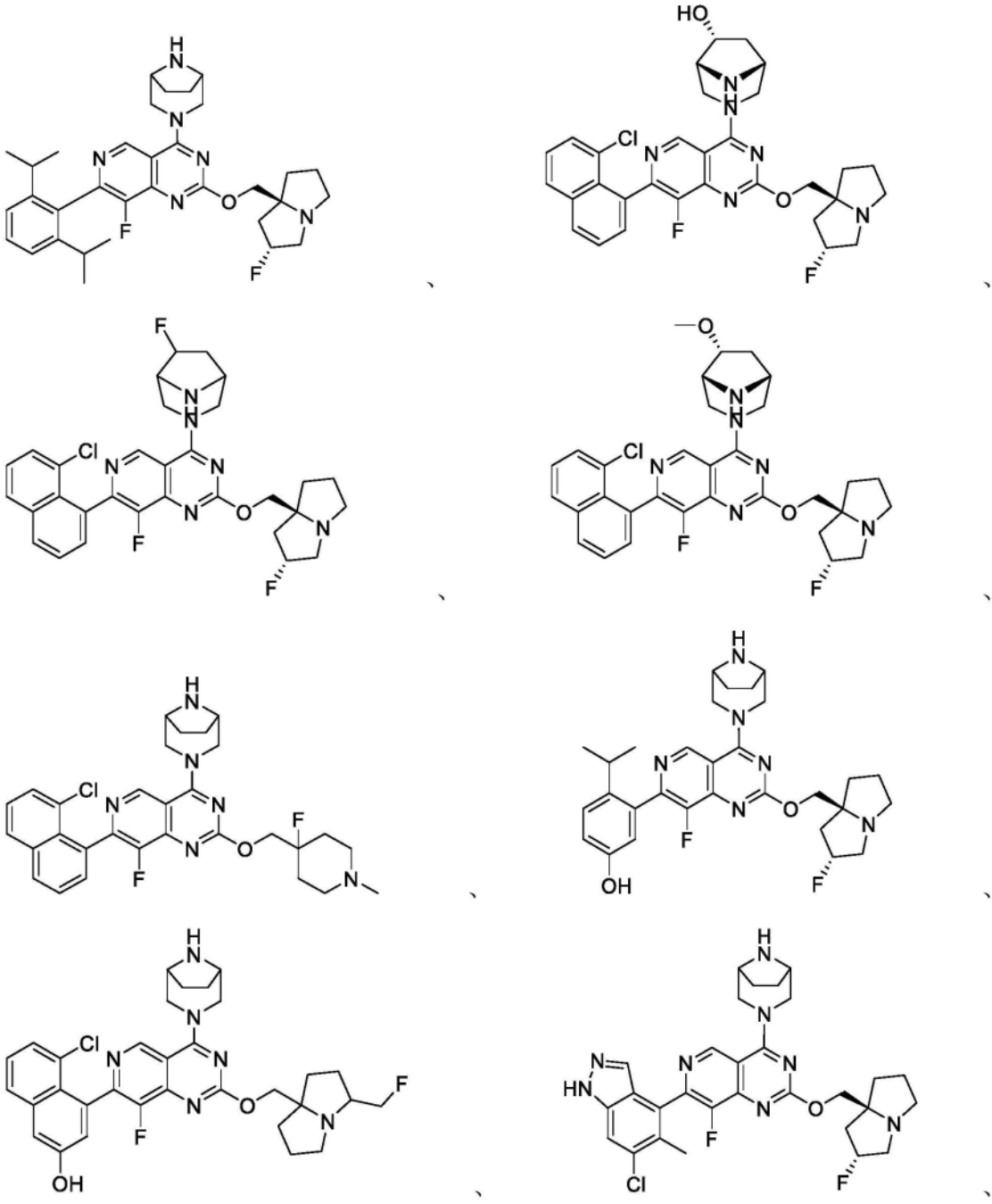


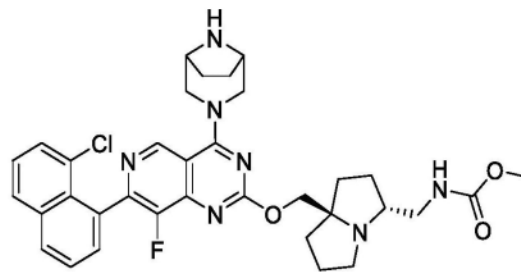
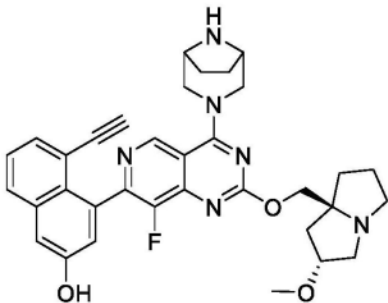
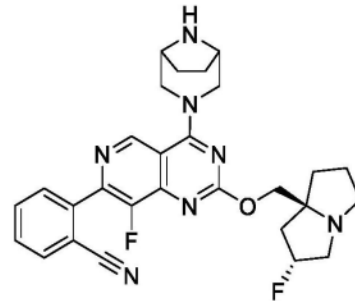
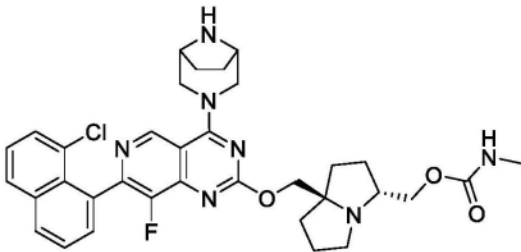
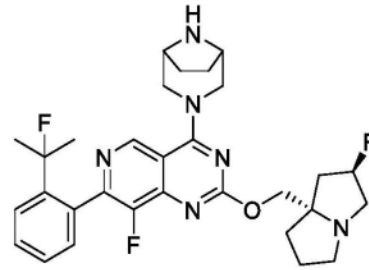
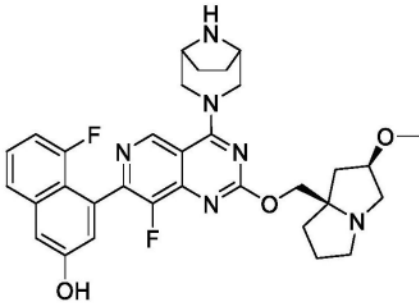
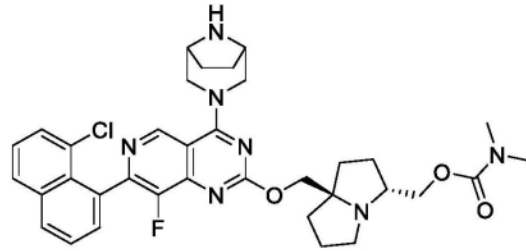
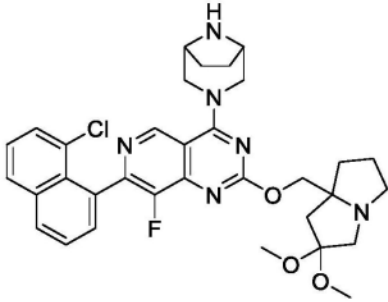
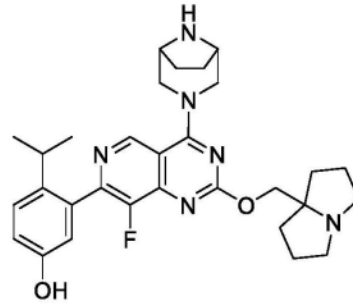
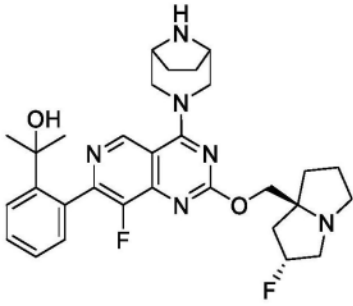


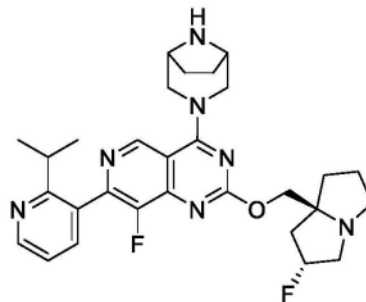
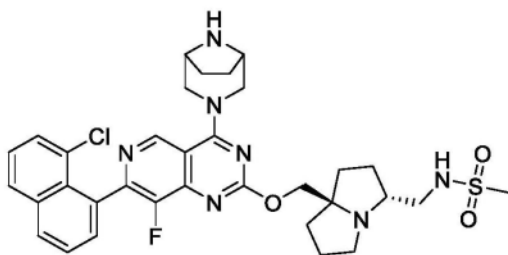
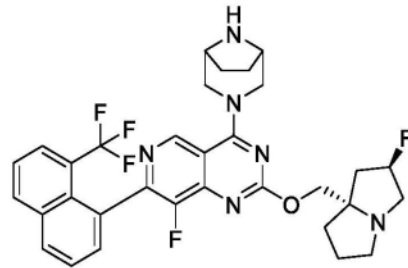
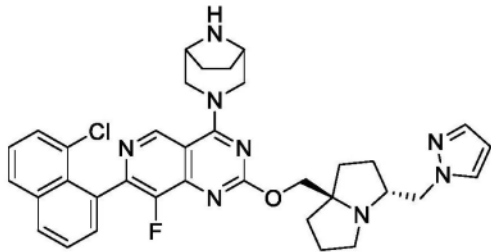
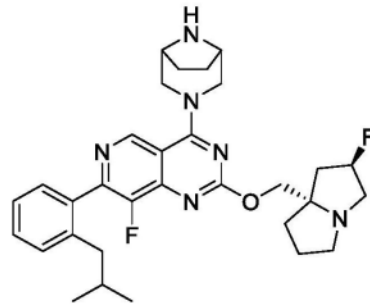
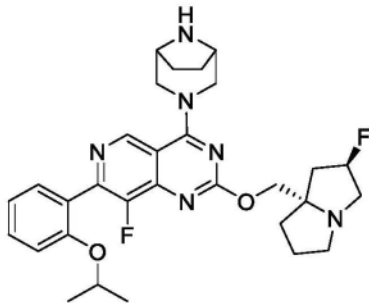
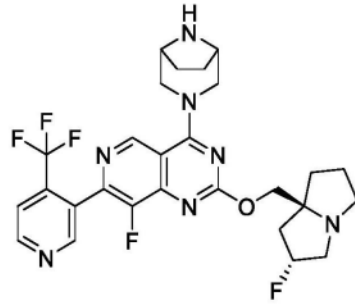
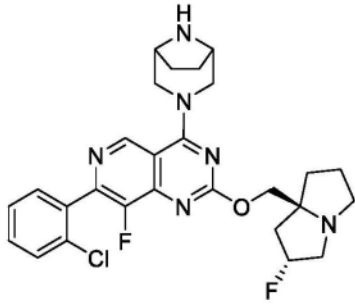
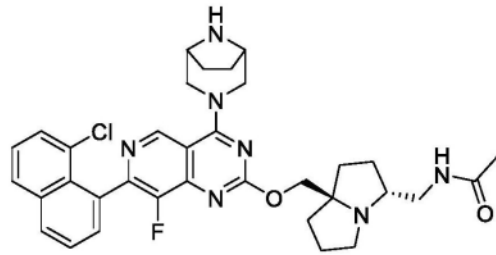
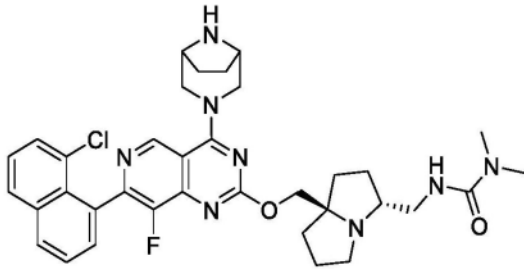


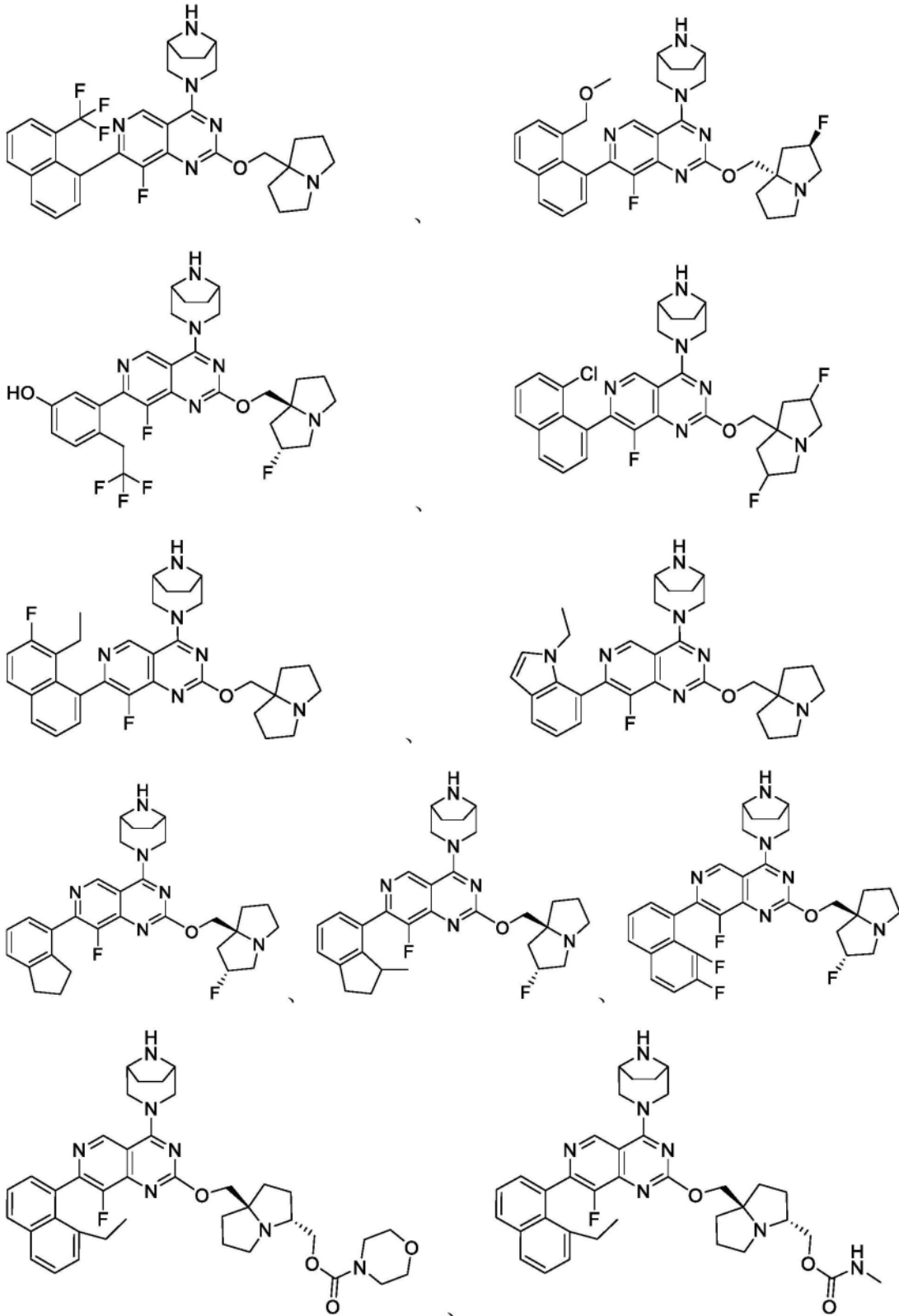


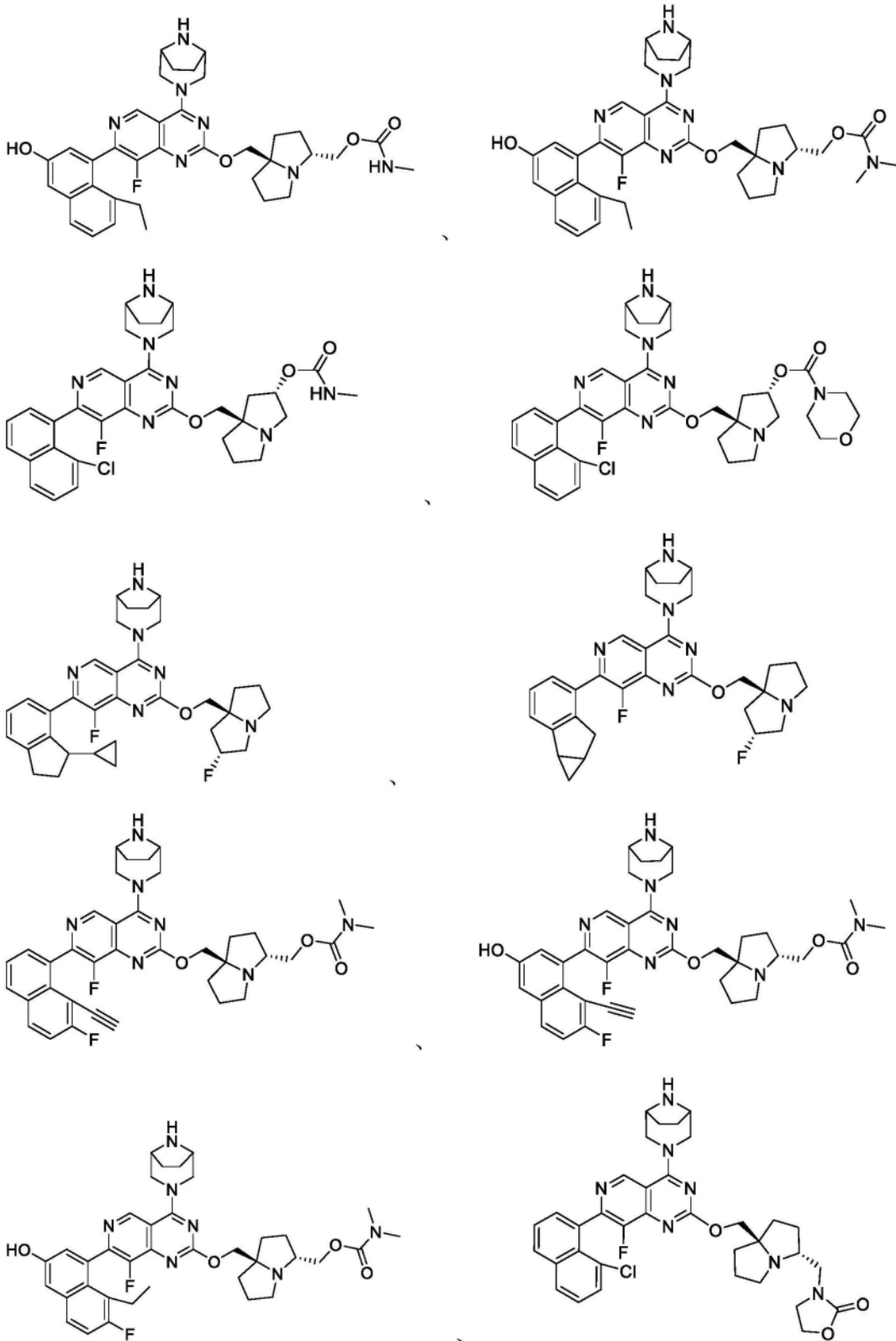


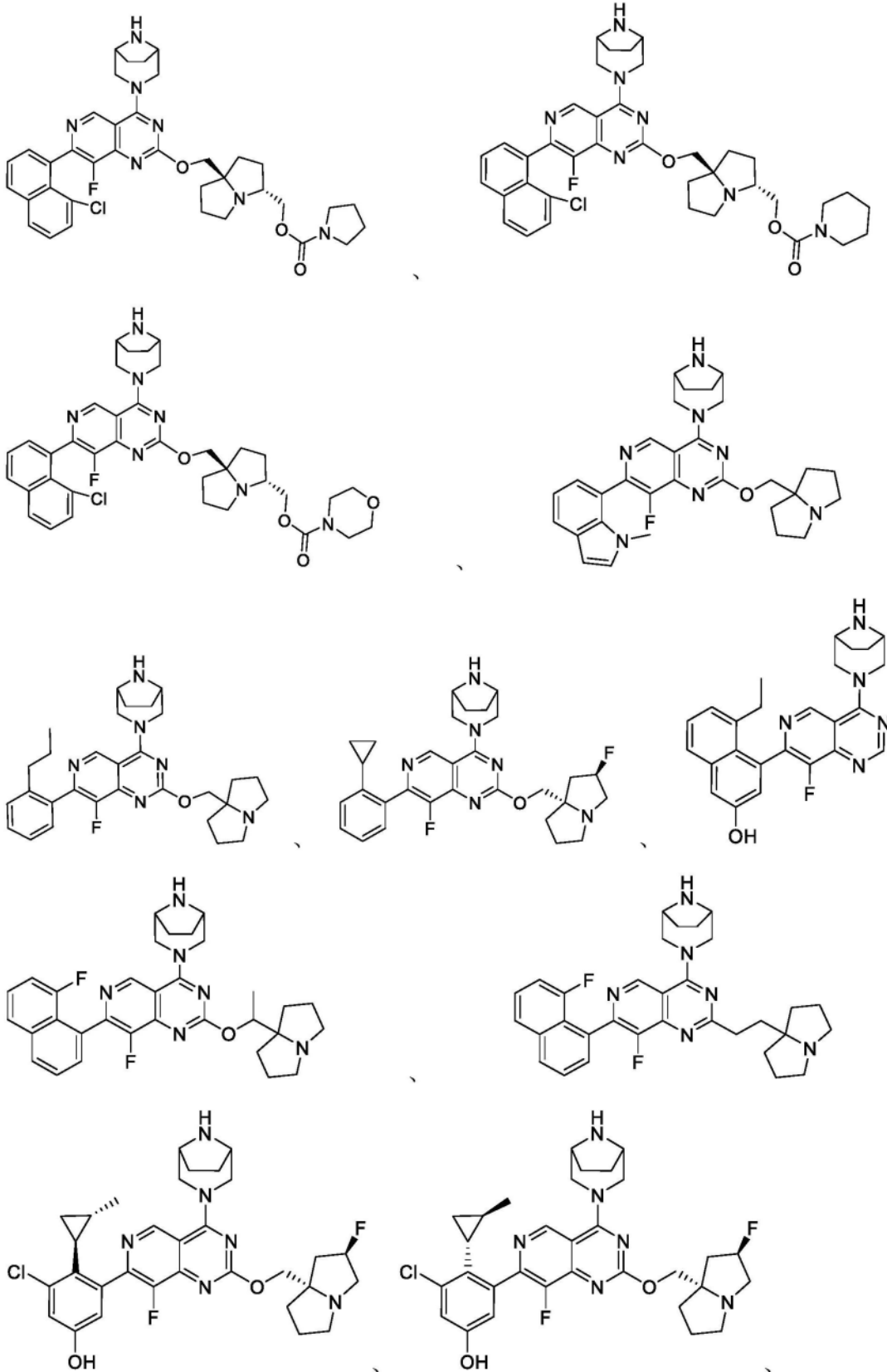


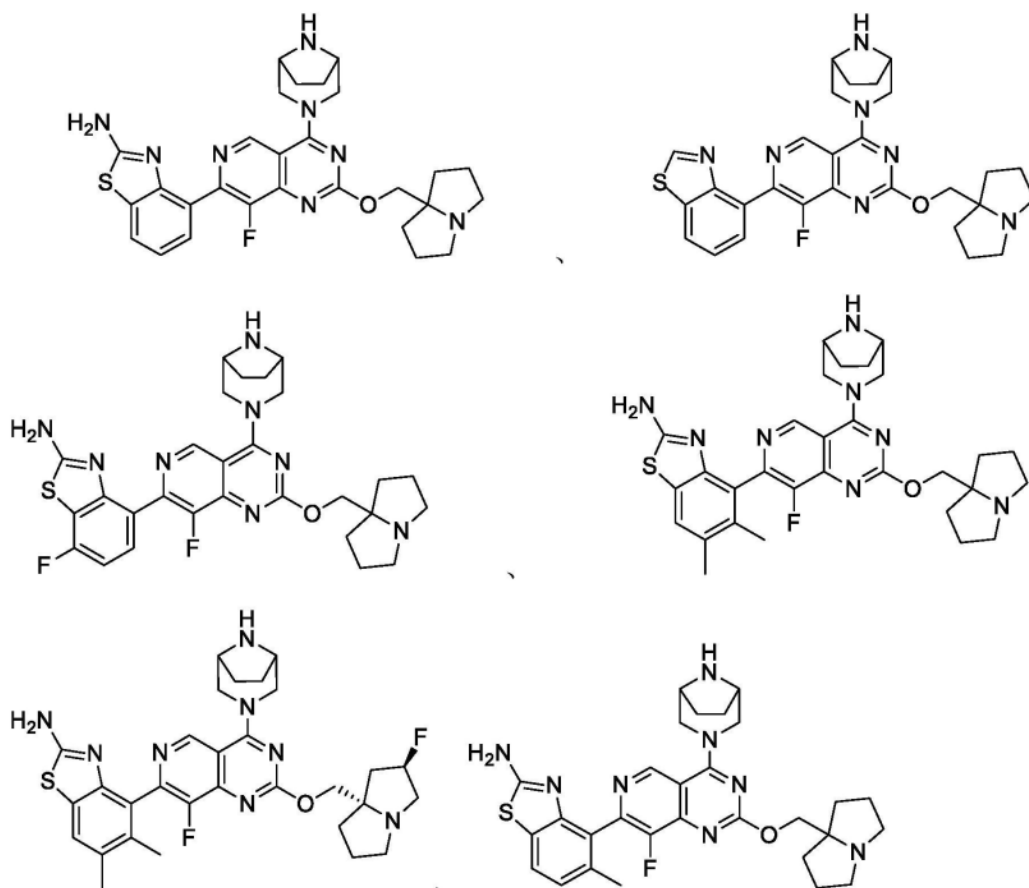






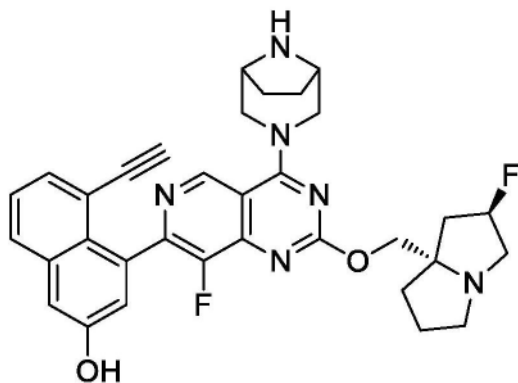






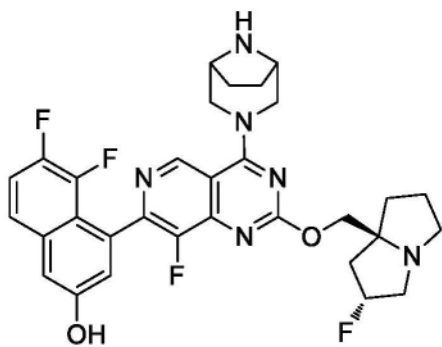
和其药学上可接受的盐。

46. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



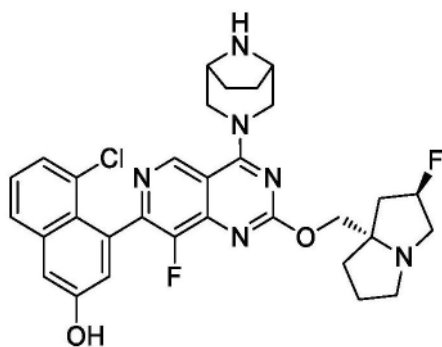
或其药学上可接受的盐。

47. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



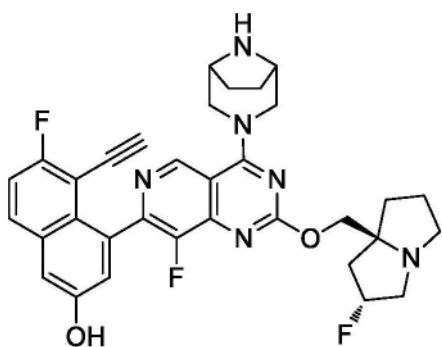
或其药学上可接受的盐。

48. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



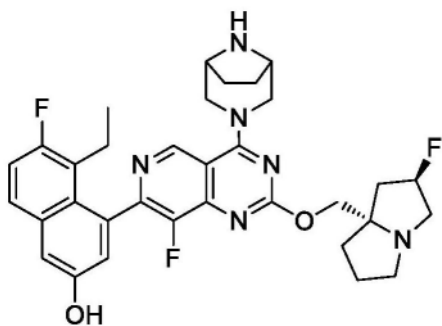
或其药学上可接受的盐。

49. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



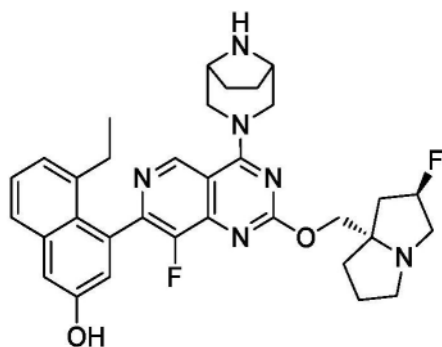
或其药学上可接受的盐。

50. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



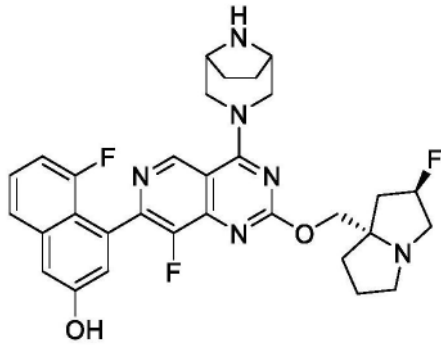
或其药学上可接受的盐。

51. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



或其药学上可接受的盐。

52. 根据权利要求1所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂是:



或其药学上可接受的盐。

53. 根据权利要求1至52中任一项所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂选自自由以下项组成的组:阿法替尼、达克替尼、波奇替尼、厄洛替尼、吉非替尼、沙普替尼、tarloxotinib 和西妥昔单抗。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

55. 根据权利要求53所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

56. 根据权利要求46所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

57. 根据权利要求46所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

58. 根据权利要求47所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

59. 根据权利要求47所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

60. 根据权利要求48所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

61. 根据权利要求48所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

62. 根据权利要求49所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

63. 根据权利要求49所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

64. 根据权利要求50所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

65. 根据权利要求50所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

66. 根据权利要求51所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

67. 根据权利要求51所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

68. 根据权利要求52所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。

69. 根据权利要求52所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂是西妥昔单抗。

70. 根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂与所述KRAS G12D抑制剂在同一天施用。

71. 根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂与所述KRAS G12D抑制剂在不同日期施用。

72. 根据权利要求1至71中任一项所述的方法,其中所述KRas G12D抑制剂以最大耐受剂量施用。

73. 根据权利要求1至71中任一项所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂和所述KRAS G12D抑制剂各自以最大耐受剂量施用。

74. 根据权利要求1至73中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述泛ErbB家族抑制剂与所述KRAS G12D抑制剂的组合相对于仅用所述KRas G12D抑制剂治疗,使所述受试

者的总生存期增加、无进展生存期增加、肿瘤生长消退增加、肿瘤生长抑制增加或稳定疾病持续时间增加。

75. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至52中任一项所述的泛ErbB家族抑制剂与KRas G12D抑制剂的组合,以及药学上可接受的赋形剂。

76. 一种用于抑制癌细胞中KRas G12D活性的方法,所述方法包括使需要抑制KRas G12D活性的所述癌细胞与有效量的根据权利要求1至52中任一项所述的泛ErbB家族抑制剂和KRas G12D抑制剂化合物、药物组合物或其药学上可接受的盐接触,其中所述泛ErbB家族抑制剂协同增加所述癌细胞对所述KRas G12D抑制剂的敏感性。

77. 根据权利要求1至74和76中任一项所述的方法,其中所述泛ErbB家族抑制剂协同增加所述癌细胞对所述KRas G12D抑制剂的敏感性。

78. 一种用于增加癌细胞对式(I)的KRas G12D抑制剂化合物的敏感性的方法,所述方法包括向接受KRas G12D治疗的受试者施用根据权利要求1至52中任一项所述的化合物,其单独或与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂、治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂组合,其中所述泛ErbB家族抑制剂协同增加所述癌细胞对所述KRas G12D抑制剂的敏感性。

79. 根据权利要求78所述的方法,其中所述组合中所述KRas G12D抑制剂的所述治疗有效量是约0.01至100mg/kg/天。

80. 根据权利要求79所述的方法,其中所述组合中所述KRas G12D抑制剂的所述治疗有效量是约0.1至50mg/kg/天。

81. 根据权利要求78所述的方法,其中所述组合中所述泛ErbB家族抑制剂的所述治疗有效量是约0.01至100mg/kg/天。

82. 根据权利要求81所述的方法,其中所述组合中所述泛ErbB家族抑制剂的所述治疗有效量是约0.1至50mg/kg/天。

83. 根据权利要求1至74和76至82中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由以下项组成的组: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(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、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;胃肠道:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、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、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、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、威尔姆斯肿瘤(肾母细胞瘤)、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、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝脏: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:成骨肉瘤(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、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、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、变形性骨炎)、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、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、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、神经胶质瘤、肉瘤)；妇科：子宫(子宫内膜癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒鞘细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴户(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、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)；血液学：血液(髓性白血病(急性和慢性)、急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(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、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、疤痕疙瘩、银屑病；以及肾上腺：成神经细胞瘤。

84. 根据权利要求83所述的方法，其中所述癌症其中所述癌症是KRas G12D相关癌症。

85. 根据权利要求83所述的方法，其中所述癌症是非小细胞肺癌。

86. 一种药盒，其包括根据权利要求75所述的药物组合物，其用于治疗受试者的KRas G12D癌症。

87. 一种药盒，其包括：a) 包含泛ErbB家族抑制剂的药物组合物和b) 包含根据权利要求1所述的KRas G12D抑制剂的药物组合物，其用于治疗受试者的KRas G12D癌症。

88. 根据权利要求86或87所述的药盒，其进一步包括具有施用所述一种或多种药物组合物的说明的插页。

KRAS G12D抑制剂与泛ErbB家族抑制剂的组合疗法

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗癌症的组合疗法。具体地,本发明涉及泛ErbB家族抑制剂与KRas G12D抑制剂的治疗有效组合,包含该抑制剂的药物组合物、包括该组合物的药盒及其使用方法。

背景技术

[0002] Kirsten大鼠肉瘤2病毒癌基因同源物(“KRas”)是一种小GTP酶,是Ras癌基因家族的成员。KRas充当非活性(GDP结合)和活性(GTP结合)状态之间循环的分子开关,将从多个酪氨酸激酶接收到的上游细胞信号转导至下游效应器,调节多种过程,包括细胞增殖(例如,参见Alamgeer等人,(2013)Current Opin Pharmacol.13:394-401)。

[0003] 三十多年前就观察到活化的KRas在恶性肿瘤中的作用(例如,参见Der等人,(1982)Proc.Natl Acad.Sci.USA 79(11):3637-3640)。KRas的异常表达占有所有癌症的20%,据报道,在25%-30%的肺腺癌中,致癌KRas突变可稳定GTP结合并导致KRas和下游信号传导的组成型活化。(例如,参见Samatar和Poulikakos(2014)Nat Rev Drug Disc 13(12):928-942doi:10.1038/nrd428)。导致KRas一级氨基酸序列第12和13号密码子错义突变的单核苷酸取代约占肺腺癌中这些KRas驱动突变的33%,其中G12D突变是常见的活化突变(例如,参见Li,Balmain和Counter,(2018)Nat Rev Cancer Dec;18(12):767-777; Sanchez-Vega等人,(2018)Cell;173,321-337)。

[0004] KRas在恶性肿瘤中的众所周知的作用以及在各种肿瘤类型中发现的KRas的这些频繁突变使KRas成为制药行业高度有吸引力的癌症治疗靶点。尽管三十年来诸多的发现已尽全力开发用于治疗癌症的KRas抑制剂,但只有一种KRas G12C抑制剂(KRAS G12C抑制剂索托拉西布)已表现出足够的安全性和/或功效以获得监管部门的批准(例如,参见FDA Approves First KRAS Inhibitor:Sotorasib.[未列出作者]Cancer Discov.2021年8月;11(8):0F4.doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362.电子版2021年6月22日)。迄今为止,尚无KRas G12D抑制剂表现出足够的安全性和/或功效来获得监管部门的批准。

[0005] 抑制KRas活性的化合物仍然是非常需要的并且正在研究中,包括破坏诸如鸟嘌呤核苷酸交换因子的效应子的化合物(例如,参见Sun等人,(2012)Agnew Chem Int Ed Engl.51(25):6140-6143doi:10.1002/anie201201358)以及那些靶向KRas G12D的化合物(例如,参见K-Ras(G12D)Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H,Zhang Y,Bos PH,Chambers JM,Dupont MM,Stockwell BR,Biochemistry,2019年5月28日;58(21):2542-2554.doi:10.1021/acs.biochem.8b01300.电子版2019年5月14日;和Second harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder,Donohue E,Khorsand S,Mercado G,Varney KM,Wilder PT,Yu W,MacKerell AD Jr,Alexander P, Van QN,Moree B,Stephen AG,Weber DJ,Salafsky J,McCormick F.,Proc Natl Acad Sci USA 2019年8月27日;116(35):17290-17297,doi:10.1073/pnas.1905516116.电子版2019年8月9日)。显然,人们仍然对开

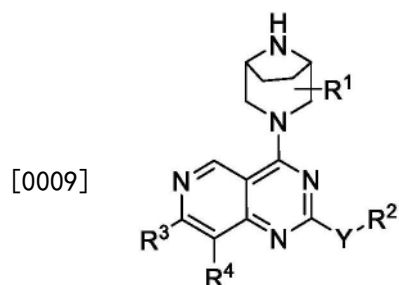
发KRas抑制剂,特别是活化KRas突变体的抑制剂(包括KRas G12D)有持续的兴趣和努力。

[0006] 虽然本文公开的KRas G12D抑制剂是KRas G12D信号传导的有效抑制剂并且表现出抑制具有KRas G12D突变的细胞系的体外增殖的单一药剂活性,但是任何给定的KRas G12D抑制剂的相对效力和/或观察到的最大效果可以在KRAS突变细胞系之间有所不同。效力范围和观察到的最大效果的原因尚不完全清楚,但某些细胞系似乎具有不同的内在抗性。因此,需要开发替代方法来最大化KRas G12D抑制剂在体外和体内的效力、功效、治疗指数和/或临床益处。

[0007] 一方面,本发明的组合疗法协同增加KRas G12D抑制剂的效力,导致本文公开的KRas G12D抑制剂的功效得到了改善。另一方面,与使用本文公开的KRas G12D抑制剂作为单一药剂的治疗相比,本发明的组合疗法为患者提供了改善的临床益处。

发明内容

[0008] 在本发明的一方面,本文提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式(I)的KRAS G12D抑制剂的组合:



式(I)

[0010] 或其药学上可接受的盐:

[0011] 其中:

[0012] R¹是氢、羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂或5元至6元杂芳基;

[0013] Y是键、O或NR⁵;

[0014] R²是氢、-N(R⁵)₂、杂环基、C1-C6烷基、-L-杂环基、-L-芳基、-L-杂芳基、-L-环烷基、-L-N(R⁵)₂、-L-NHC(=NH)NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1-C6卤代烷基、-L-OR⁵、-L-(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-芳基、-L-COOH或-LC(=O)OC1-C6烷基,其中杂环基和-L-NR⁵C(O)-芳基的芳基部分和-L-杂环基的杂环基部分和-L-环烷基的环烷基部分可以任选地被一个或多个R⁶取代,并且其中-L-芳基和-L-杂芳基的芳基或杂芳基可以任选地被一个或多个R⁷取代;

[0015] 每个L独立地是任选地被羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基取代的C1-C4亚烷基;

[0016] R³是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基任选地被一个或多个R⁸取代;

[0017] R⁴是氢、卤素或C1-C3烷基;

[0018] 每个R⁵独立地是氢或C1-C3烷基;

[0019] 每个R⁶独立地是卤素、羟基、C1-C3羟基烷基、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基SO₂F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基SO₂F、C1-C3烷基取代的吡唑

基、araC1-C3烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基CH₂-、-N(R⁵)₂、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-、(C1-C3烷基)C(=O)、氧代、(C1-C3卤代烷基)C(=O)-、-SO₂F、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基、-CH₂OC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)OC1-C6烷基、-CH₂NHC(O)N(R⁵)₂、-CH₂NHC(O)C1-C6烷基、-CH₂(吡唑基)、-CH₂NHSO₂C1-C6烷基、-CH₂OC(O)杂环基、-OC(O)N(R⁵)₂、-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)、-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)苯基(C1-C3烷基)N(CH₃)₂、-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)苯基或-OC(O)杂环基、-CH₂杂环基,其中-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3烷基)O(C1-C3烷基)苯基的苯基任选地被-C(O)H或OH取代并且其中-CH₂杂环基的杂环基任选地被氧代取代;

[0020] Q是键或O;

[0021] 每个R⁷独立地是卤素、羟基、HC(=O)-、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4卤代烷基、C1-C4羟基烷基或-N(R⁵)₂;且

[0022] 每个R⁸独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、-CH₂C(=O)N(R⁵)₂、-C3-C4炔基(NR⁵)₂、-N(R⁵)₂、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基任选地被卤素或C1-C3烷基取代。

[0023] 在本发明的一方面,KRas G12D抑制剂包含化合物MRTX1133或MRTX1133类似物和相关化合物,诸如WIPO公开号W02021/041671中公开和描述的任何化合物,包括但不限于:实例252(MRTX1133),4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇;实例243,4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇;实例246,4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氟萘-2-醇;实例251,4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇;实例253,4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇;实例259,4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基萘-2-醇;和实例282,4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇;或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0024] 在本发明的另一个方面,提供了用于该方法的药物组合物,其包含治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂与式I的KRas G12D抑制剂化合物的组合或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0025] 在本发明的一方面,本文提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。在一个实施例中,

癌症是KRas G12D相关癌症。在一个实施例中,KRas G12D相关癌症是胰腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌和非小细胞肺癌。

[0026] 在本发明的一些方面,KRas G12D抑制剂化合物和泛ErbB家族抑制剂是所提供的组合物和方法中唯一的活化剂。

[0027] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是不可逆抑制剂。适用于所提供的组合物和方法的不可逆泛ErbB家族抑制剂的实例包括但不限于阿法替尼;达克替尼;卡奈替尼;波奇替尼,AV 412;PF 6274484和HKI 357。

[0028] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是可逆抑制剂。适用于所提供的组合物和方法的可逆泛ErbB家族抑制剂的实例包括但不限于厄洛替尼、吉非替尼、沙普替尼;瓦利替尼;TAK-285 (N-[2-[4-[3-氯-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基氨基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]乙基]-3-羟基-3-甲基丁酰胺);AEE788 (6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺);tarloxotinib 3-[N-[4-(3-溴-4-氯苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]氨基甲酰基]-N,N-二甲基-N-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑并-5-基甲基)-2(E)-丙烯-1-溴化铵);BMS 599626/AC-480 (N-[4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]氨基甲酸吗啉-3(S)-基甲基酯盐酸盐);和GW 583340HCl (N-[3-氯-4-(3-氟苄基氧基)苯基]-6-[2-[2-(甲基磺酰基)乙基氨基甲基]噻唑-4-基]喹唑啉-4-胺)。

[0029] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是EGFR抑制剂与HER2抑制剂的组合,其中EGFR抑制剂和HER2抑制剂是以下的两者的组合:AG 1478 (N-(3-氯苯基)-6-甲氧基-7-[11C]甲氧基喹唑啉-4-胺);AG 555 (2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(3-苯基丙基)-2(E)-丙烯酰胺);AG 556 ((E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(4-苯基丁基)丙烯酰胺);AG 825 (3-[3-(苯并噻唑-2-基硫烷基甲基)-4-羟基-5-甲氧基苯基]-2-氰基-2-丙烯酰胺);CP 724714 (2-甲氧基-N-[3-[4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基氨基]喹唑啉-6-基]-2(E)-丙烯基]乙酰胺);BIBU 1361 (N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-(二乙基氨基甲基)哌啶-1-基]嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺);BIBU 1382;JNJ 28871063 ((E)-4-氨基-6-[4-(苄基氧基)-3-氯苯基氨基]嘧啶-5-甲醛O-[2-(4-吗啉基)乙基]脞);PD 153035 (4-(3-溴苯基氨基)-6,7-二甲氧基喹唑啉);和PD 158780 (N4-(3-溴苯基)-N6-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺)。

[0030] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体、抗HER2抗体或抗EGFR抗体与抗HER2抗体的组合。靶向EGFR和/或HER2的抗体,包括单克隆抗体、抗体缀合物和双特异性抗体是众所周知的,并且许多抗体可商购用于研究和人类临床用途。

[0031] 适用于所提供的组合物和方法的抗EGFR抗体的实例包括耐昔妥珠单抗、帕尼单抗和西妥昔单抗。适用于所提供的组合物和方法的抗HER2抗体的实例包括帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和恩星-曲妥珠单抗。

[0032] 另一方面,本发明提供了一种用于增加癌细胞对KRas G12D抑制剂的敏感性的方法,该方法包括使癌细胞与治疗有效量的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合接触,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加癌细胞对KRas G12D抑制剂的敏感性。在一个实施例中,接触是在体外进行的。在一个实施例中,接触是在体内进行的。

[0033] 本文还提供了用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括(a)确定癌症与KRas G12D突变相关(例如,KRas G12D相关癌症)(例如,如使用监管机构批准的,例如FDA批准的测定法或药盒);以及(b)向患者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式I的KRas G12D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,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加KRas G12D相关癌症对KRas G12D抑制剂的敏感性。

[0034] 本文还提供了包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以及式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的药盒。还提供了包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以及式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的药盒,其用于治疗KRas G12D癌症。

[0035] 在相关方面,本发明提供了药盒,该药盒含有一定剂量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以及式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,以可有效抑制受试者体内癌细胞的增殖的量。在一些情况下,药盒包括带有用于施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以及式(I)的KRas G12D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的插页。插页可以向使用者提供一套使用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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说明。

[0036] 在本文描述的任何方法的一些实施例中,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、放射疗法和手术中的一者或多者来治疗患者,并且任选地先前的疗法不成功;和/或已向患者施用手术,并且任选地手术不成功;和/或患者已经用铂基化疗剂治疗,并且任选地患者之前已被确定为对用铂基化疗剂治疗无反应;和/或患者已经用激酶抑制剂治疗,并且任选地先前用激酶抑制剂的治疗不成功;和/或患者已经用一种或多种其他治疗剂治疗。

附图说明

[0037] 图1描绘了MRTX1133单独使用以及与西妥昔单抗组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(LS180结肠癌细胞系)。

[0038] 图2描绘了MRTX1133单独使用以及与阿法替尼组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(AsPC-1胰腺癌细胞系)。

[0039] 图3描绘了MRTX1133单独使用以及与西妥昔单抗组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(GP2D结肠癌细胞系)。

[0040] 图4描绘了MRTX1133单独使用以及与阿法替尼或西妥昔单抗组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(Panc0203胰腺癌细胞系)。

[0041] 图5描绘了MRTX1133单独使用以及与阿法替尼或西妥昔单抗组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(SW1990胰腺癌细胞系)。

[0042] 图6描绘了MRTX1133单独使用以及与西妥昔单抗组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(SNU1033直肠癌细胞系)。

[0043] 图7描绘了MRTX1133单独使用以及与西妥昔单抗组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(AsPC-1胰腺癌细胞系)。

[0044] 图8描绘了MRTX1133单独使用以及与厄洛替尼组合使用的小鼠异种移植物中的平均肿瘤体积(HPAC胰腺癌细胞系)。

具体实施方式

[0045] 本发明涉及用于治疗KRas G12D癌症的组合疗法。具体地,本发明涉及治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合、包含治疗有效量的抑制剂的药物组合物、包括组合物的药盒及其使用方法。

[0046] 泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合协同增加式(I)的KRas G12D抑制剂化合物的效力,针对表达KRas G12D的癌细胞从而增加式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的功效和治疗指数。

[0047] 定义

[0048] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语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。本文引用的所有专利、专利申请和出版物均通过引用并入。

[0049] 如本文所用,“KRas G12D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的指定是基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:变体p.Gly12Asp鉴定的氨基酸序列。

[0050] 如本文所用,“KRas G12D抑制剂”是指由如本文所述的式(I)表示的本发明化合物。这些化合物能够负向调节或抑制KRas G12D的全部或部分酶活性。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是选自化合物编号1-458(如WO2021/041671中编号)或其药学上可接受的盐的化合物。

[0051] 如本文使用,“KRas G12D相关疾病或病症”是指与KRas G12D突变相关或由KRas G12D突变介导或具有KRas G12D突变的疾病或病症。KRas G12D相关疾病或病症的非限制性实例是KRas G12D相关癌症。

[0052] 如本文所用,“ErbB家族”或“ErbB家族成员”是指哺乳动物跨膜蛋白酪氨酸激酶家族的成员,包括:EGFR、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)和ErbB4(HER4)。

[0053] 如本文所用,“泛ErbB家族抑制剂”是指能够负向调节或抑制ErbB家族的至少一个成员的全部或部分活性的药剂,例如化合物或抗体。一种或多种ErbB家族成员的调节或抑制可以通过调节或抑制一种或多种ErbB家族成员的激酶活性或通过阻断ErbB家族成员的同二聚化或异二聚化来发生。在本文方法的一些实施例中,术语“泛ErbB抑制剂”是指使用单一的泛ErbB抑制剂。在本文方法的一些实施例中,术语“泛ErbB抑制剂”是指使用两种泛ErbB抑制剂。

[0054] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”在本文中可互换使用,是指任何动物,包含哺乳动物,如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物和人。在一些实施例中,患者为人。在一些实施例中,受试者已经经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或病症的至少一种症状。在一些实施例中,受试者已被鉴定或诊断为患有具

有KRas G12D突变的癌症(例如,如使用监管机构批准的,例如FDA批准的测定法或药盒确定的)。在一些实施例中,受试者患有KRas G12D突变呈阳性的肿瘤(例如,如使用监管机构批准的测定法或药盒确定的)。受试者可以是患有KRas G12D突变呈阳性的肿瘤的受试者(例如,如使用监管机构批准的,例如FDA批准的测定法或药盒鉴定为阳性)。受试者可以是其肿瘤具有KRas G12D突变的受试者(例如,其中使用监管机构批准的,例如FDA批准的药盒或测定来鉴定肿瘤)。在一些实施例中,受试者疑似患有KRas G12D基因相关癌症。在一些实施例中,受试者具有临床记录,该临床记录表明受试者患有肿瘤,肿瘤具有KRas G12D突变(并且任选地,临床记录表明应该用本文提供的任何组合物治疗受试者)。

[0055] 如本文所用,术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时未满16岁的患者。术语“儿科”可以进一步分为各种亚群,包含:新生儿(从出生至生命的第一个月);婴儿(1个月至两岁);儿童(两岁至12岁);和青少年(12岁至21岁(至多但不包含二十二岁生日))。Berhman RE、Kliegman R、Arvin AM、Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 第15版 Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996; Rudolph AM等人 *Rudolph's Pediatrics*, 第21版 New York:McGraw-Hill,2002;和Avery MD,First LR. *Pediatric Medicine*, 第2版 Baltimore:Williams&Wilkins;1994。

[0056] 在本文所述的任何方法或用途的一些实施例中,使用来自患者(例如,疑似患有KRas G12D相关癌症的患者、患有KRas G12D相关癌症的一种或多种症状的患者、和/或发生KRas G12D相关癌症的风险增加的患者)的样品(例如,生物样品或活检样品,诸如石蜡包埋的活检样品)使用以下测定来确定患者是否具有KRas G12D突变:例如,下一代测序、免疫组织化学、荧光显微术、break apart FISH分析、Southern印迹、Western印迹、FACS分析、Northern印迹和基于PCR的扩增(例如,RT-PCR、定量实时RT-PCR、等位基因特异性基因分型或ddPCR)。如本领域众所周知的,通常用例如至少一个标记的核酸探针或至少一个标记的抗体或其抗原结合片段来进行测定。

[0057] 术语“监管机构”是国家的机构,用于批准此国家药剂的医疗用途。例如,管理机构的非限制性实例是美国食品和药物管理局(FDA)。

[0058] 术语“氨基”是指 $-NH_2$;

[0059] 术语“酰基”是指 $-C(O)CH_3$ 。

[0060] 本文所用的术语“烷基”是指具有1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至3个碳原子的直链和支链脂肪族基团,其任选地被一个、两个或三个取代基取代。烷基基团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、戊基和己基。

[0061] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢已经卤素替代的烷基链。卤代烷基的实例是三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。

[0062] 术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。

[0063] “亚烷基”基团是位于两个其它化学基团之间并用于连接两个其它化学基团的如上文所定义的烷基基团。示例性亚烷基基团包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

[0064] 术语“烷氧基”是指-OC1-C6烷基。

[0065] 本文所用的术语“环烷基”包括具有3至12个碳、例如3至8个碳、以及作为进一步实

例3至6个碳的饱和和部分不饱和环状烃基,其中环烷基基团另外任选地被取代。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。

[0066] 术语“杂烷基”是指如上文所定义的烷基基团,其中链中的一个或多个碳原子被选自O、S和N组成的组的杂原子替代。

[0067] 如本文所用,术语“羟烷基”是指-烷基-OH。

[0068] 术语“二羟基烷基”是指如本文所定义的烷基基团,其中两个碳原子各自被羟基基团取代。

[0069] 术语“烷基氨基”是指-NR^x-烷基,其中R^x是氢。在一个实施例中,R^x是氢。

[0070] 术语“二烷基氨基烷基”是指-烷基-N(R^y)₂,其中每个R^y是C₁-C₄烷基,其中--烷基-N(R^y)₂的烷基可任选地被羟基或羟烷基取代。

[0071] “芳基”基团是包含一至三个芳环的C₆-C₁₄芳族部分,芳环任选地被取代。作为一个实施例,芳基基团是C₆-C₁₀芳基基团。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茚基和二氢苯并呋喃基。

[0072] “芳烷基”或“芳基烷基”基团包括共价连接至烷基基团的芳基基团,其中任一个可以独立地任选被取代或未被取代。芳烷基的实例是(C₁-C₆)烷基(C₆-C₁₀)芳基,包括但不限于苄基、苯乙基和萘基甲基。取代的芳烷基的实例是其中烷基基团被羟烷基取代。

[0073] “芳基”基团是包含一至三个芳环的C₆-C₁₄芳族部分,芳环任选地被取代。作为一个实施例,芳基基团是C₆-C₁₀芳基基团。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茚基和二氢苯并呋喃基。

[0074] “芳烷基”或“芳基烷基”基团包括共价连接至烷基基团的芳基基团,其中任一个可以独立地任选被取代或未被取代。芳烷基的实例是(C₁-C₆)烷基(C₆-C₁₀)芳基,包括但不限于苄基、苯乙基和萘基甲基。取代的芳烷基的实例是其中烷基基团被羟烷基取代。

[0075] “杂环基”或“杂环”基团是具有约3至约12个原子、例如4至8个原子的环结构,其中一个或多个原子选自N、O和S组成的组,其余环原子为碳。杂环基可以是单环、双环、螺环或桥环系统。杂环基团任选地在碳或氮上的一个或多个位置被R⁷取代,其中R⁷如式I所定义。该杂环基团还独立地任选地在氮上被烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基羰基、芳基磺酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基取代,或者在硫上被氧代或低级烷基取代。杂环基团的实例包括但不限于:环氧基、吡啶基、氮丙啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、噻唑烷基、二噻烷基、三噻烷基、二氧戊环基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、十氢喹啉基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、吗啉基、氧氮杂环基、氮杂双环己烷、氮杂双环庚烷和氧氮杂双环庚烷。具体排除在该术语的范围之外的是具有相邻环O和/或S原子的化合物。

[0076] 术语“杂环基烷基”是指经由烷基连接基连接至分子的剩余部分的如本文所定义的杂环基,其中杂环基烷基的烷基连接基可任选地被羟基或羟烷基取代。

[0077] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有5至14个环原子,优选具有5、6、9或10个环原子的基团;在循环阵列中共享6,10或14 π 电子;并且,除了碳原子,每个环上具有一至三个选自N、O和S组成的组的杂原子。杂芳基基团的实例包括吡啶基、偶氮烷基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑

啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、呋喃基、呋咱基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶烯基、二氢吡啶基、吡啶嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异吡啶啉基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、亚甲基二氧苯基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻嗪基、酞嗪基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

[0078] “杂芳基烷基”基团包含共价连接到烷基基团的杂芳基基团,其中基团位于烷基基团上,烷基基团独立地任选被取代或未被取代。杂芳基烷基的实例包括与C1-C6烷基基团键合的具有5、6、9或10个环原子的杂芳基基团。杂芳基烷基基团的实例包括吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻唑基甲基、噻唑基乙基、苯并咪唑基甲基、苯并咪唑基乙基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、苯并呋喃基甲基、二氢吡啶基乙基、异喹啉基甲基、异吡啶基甲基、噌啉基甲基和苯并噻吩基乙基。具体排除在该术语的范围之外的是具有相邻环O和/或S原子的化合物。

[0079] 如本文所用,化合物的“有效量”是足以负调节或抑制所需靶点(即ErbB家族成员或KRas G12D)活性的量。这样的量可以作为单剂量施用,或者可以根据方案施用,由此其是有效的。

[0080] 如本文所用,化合物的“治疗有效量”是足以改善或以某种方式减少症状或停止或逆转病症的进展,或负调节或抑制ErbB家族成员或KRas G12D的活性的量。这样的量可以作为单剂量施用,或者可以根据方案施用,由此其是有效的。

[0081] 如本文所用,两种化合物的“组合的治疗有效量”是与组合中每种化合物的治疗有效量相比,一起协同增加组合活性(即不仅仅是相加)的量。可替代地,在体内,治疗有效量的泛ErbB家族成员抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者总生存(“OS”)期延长。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB家族成员抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者的无进展生存(“PFS”)期延长。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者的肿瘤消退增加。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者的肿瘤生长抑制增加。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者的肿瘤生长抑制增加。

组合物的组合,与仅使用KRas G12D抑制剂治疗相比,导致受试者疾病稳定持续时间的改善。组合中每种化合物的量可以与作为单一疗法单独施用每种化合物的治疗有效量相同或不同,只要该组合具有协同作用即可。此类量可以作为单剂量施用,或者可以根据方案施用,由此其是有效的。

[0082] 如本文所用,治疗指改善或以其它方式有益地改变病症、障碍或疾病的症状或病理的任何方式。治疗还涵盖本文组合物的任何药物用途。

[0083] 如本文所用,通过施用特定药物组合物改善特定障碍的症状是指可以归因于施用所述组合物或与施用所述组合物相关的任何减轻,无论是永久的或暂时的、持久的或短暂的。

[0084] 如本文所用,术语“约”当用于修饰数字定义的参数时(例如,本文所述的KRAS抑制剂或泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐的剂量,或使用组合疗法的治疗时间长度)意指该参数可能比该参数的说明数值低或高10%。例如,约5mg/kg的剂量可在4.5mg/kg至5.5mg/kg之间变化。“关于”在参数列表的开头使用时意味着修改每个参数。例如,约0.5mg、0.75mg或1.0mg意指约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、以及25%或更多意指约5%或更多、约10%或更多、约15%或更多、约20%或更多以及约25%或更多。

[0085] 抑制剂化合物

[0086] 在本发明的一方面,本文提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。

[0087] 1. ErbB家族

[0088] 表皮生长因子受体(EGFR)是ErbB受体家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶。结合表皮生长因子(EGF)后,EGFR受体可与另一个EGFR分子同源二聚化或与另一个家族成员诸如ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)或ErbB4(HER4)异源二聚化。ErbB受体的同源和/或异源二聚化导致细胞内结构域中关键酪氨酸残基的磷酸化,并导致刺激涉及细胞增殖和存活的众多细胞内信号转导途径。

[0089] EGFR基因过度表达已在多种癌症中被发现,包括膀胱癌、脑癌、头颈癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌和肾癌。除了过度表达之外,还在非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤的子集中检测到EGFR活化突变。这些突变往往发生在EGFR外显子18-21内,其编码EGFR激酶结构域的一部分。这些突变中大约90%是外显子19缺失或外显子21L858R点突变(Ladanyi和Pao(2008)Mod Pathol. 5月;21增刊2:S16-22. doi:10.1038/modpathol.3801018)。这些突变增加了EGFR的激酶活性,导致下游促生存信号传导通路的过度活化。

[0090] EGFR过度表达和/或活化突变的频率使其成为抗癌疗法的理想靶标,并且已经开发了许多EGFR抑制剂并可用于临床。

[0091] 第一代厄洛替尼和吉非替尼通过竞争性结合EGFR激酶结构域的ATP结合位点抑制EGFR活性;然而,EGFR基因中的另外的突变(例如T790M突变)会产生突变EGFR蛋白,厄洛替尼和吉非替尼等药物与这些蛋白的结合效果较差。这些突变与药物耐药性以及携带这样的突变的癌症患者的复发有关,从而导致针对T790M突变的第二代EGFR抑制剂的开发。

[0092] 此外,抑制途径相关酶MEK会导致ErbB家族成员(尤其是EGFR)的表达增加,从而导致对ErbB家族抑制剂的适应性和获得性耐药性(Sun等人,(2014)Cell Reports7:86-93)。

[0093] 2. 泛ErbB家族抑制剂

[0094] 本发明的方法中使用的泛ErbB家族抑制剂可以是可逆或不可逆ErbB家族抑制剂。在一种实施例中,泛ErbB家族抑制剂抑制多于一种ErbB家族成员的活性。

[0095] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是不可逆抑制剂。不可逆泛ErbB家族抑制剂通过分别与半胱氨酸797和半胱氨酸773的巯基形成共价键从而阻止ATP与细胞内催化结构域的结合来抑制EGFR和HER2的活性。因此,这些抑制剂对例如含有EGFR外显子19缺失/插入以及L858R和T790M耐药突变的细胞系具有活性。

[0096] 方法中使用的示例性不可逆泛ErbB家族抑制剂包括阿法替尼((E)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯胺); 达克替尼((2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基}-4-(1-哌啶基)-2-丁酰胺); 卡奈替尼(N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺); 波奇替尼(1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮); AV 412(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-丁炔-1-基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺); PF 6274484(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺)和HKI 357((2E)-N-[[4-[[[(3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁酰胺],和其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物。在一个实施例中,不可逆泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,不可逆泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。

[0097] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是可逆抑制剂。示例性可逆泛EGFR家族抑制剂包括厄洛替尼([6,7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基-苯基)-胺)、吉非替尼(4-(3'-氯-4'-氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉、沙普替尼(2-(4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺); 瓦利替尼((R)-N4-(3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺); TAK-285(N-(2-(4-((3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氨基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺); AEE788((S)-6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺); tarloxotinib 3-[N-[4-(3-溴-4-氯苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]氨基甲酰基]-N,N-二甲基-N-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑并-5-基甲基)-2(E)-丙烯-1-溴化铵); BMS 599626((3S)-3-吗啉基甲基-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡唑-5-基]氨基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-氨基甲酸酯二氢氯化物); 和GW 583340HC1(N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[2-[[[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-4-喹唑啉胺二氢氯化物),及其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物。在一个实施例中,可逆泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,可逆泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。

[0098] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是EGFR抑制剂与HER2抑制剂的组合,其中EGFR抑制剂和HER2抑制剂是以下的两者的组合:AG 1478HC1(N-(3-氯苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉盐酸盐); AG 494(E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-苯基-2-丙烯酰胺; AG 555(E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(3-苯基丙基)-2-丙烯酰胺; AG 556(E)-2-氰基-

3-(3,4-二羟基苯基)-N-(4-苯基丁基)-2-丙烯酰胺;AG 825(E)-3-[3-[2-苯并噻唑硫代甲基]-4-羟基-5-甲氧基苯基]-2-氰基-2-丙烯酰胺;CP 724714(2-甲氧基-N-[(2E)-3-[4-[3-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]苯基]氨基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯-1-基]乙酰胺;BIBU 1361二HCl(N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐);BIBU 1382(N⁸-(3-氯-4-氟苯基)-N²-(1-甲基-4-哌啶基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺二盐酸盐);JNJ 28871063 HCl(5E-4-氨基-6-(4-苄基氧基-3-氯苯基氨基)嘧啶-5-甲醛N-(2-吗啉-4-基乙基)脞盐酸盐);PD 153035(4-[(3-溴苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉盐酸盐);PD 158780(N⁴-(3-溴苯基)-N⁶-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺),及其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0099] 用于制造靶向野生型和突变ErbB家族成员的可逆和不可逆泛ErbB家族抑制剂的方法是本领域技术人员众所周知的,并且泛ErbB家族抑制剂可以以适合于研究或人类使用两者的形式从多种商业供应商获得。此外,适用于本文公开的组合物和方法的可逆和不可逆泛ErbB家族抑制剂以及制备此类抑制剂的方法公开于美国专利申请公开号:US20180050993;US20180016268;US20180008607;US20170362204;US20170362203;US20170355683;US20170342055;US20170267671;US20170183330;US20170174697;20170008856;US20160375148;US20160332994;US20160257682;US20160244469;US20160137610;US20160102076;US20160016948;US20150284340;US20150274678;US20150250778;US20150246047;US20150126508;US20150025055;US20140221403;US20140178412;US20140161722;US20140155606;US20140038981;US20140038940;US20140005391;US20130296348;US20130209461;US20130137709;US20120316135L;US20120094999;US20110295004;US20110033453;US20100196365;US20100143295;US20100120678;US20100034689;US20090209758;US20090111772;US20090029968;US20080194578;US20080139590;US2000125448;US20080051395;US20070232607;US20060235046和US20040023957。

[0100] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体、抗HER2抗体或抗EGFR抗体与抗HER2抗体的组合或其药物组合物。靶向EGFR和/或HER-2的抗体,包括单克隆抗体、抗体药物缀合物和双特异性抗体是众所周知的,并且许多抗体可商购用于研究和人类临床用途。

[0101] 批准用于人类临床用途的示例性抗EGFR单克隆抗体包括但不限于耐昔妥珠单抗(Eli Lilly)、帕尼单抗(Amgen)和西妥昔单抗(ImClone)。适合在该方法中使用的其他抗EGFR抗体包括EP384、H11、11.6、225和199.12(Thermo Fisher)、GT133(GeneTex)以及美国专利申请公开号US20080274114;US20100166755;US20100117110;US 20120034211;US20120308576;US20130273033;US20130344093;US20140286969;US20150337042;US20170218073;US20170267765、US20180036405、US20180066066、US20180094062、US20180155433、US20180306049、US20180362443、US20190040143、US20190151328、US20190194347、US20190194350、US20190209704、US20190216924和US20190263930中公开的那些。

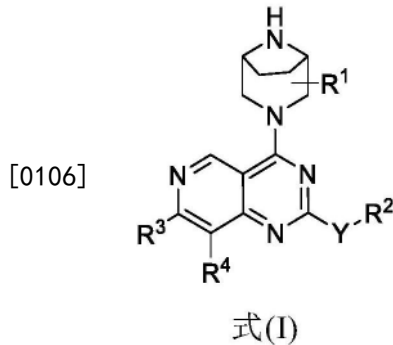
[0102] 在一个实施例中,抗EGFR单克隆抗体是西妥昔单抗。

[0103] 批准用于人类临床使用的示例性抗HER-2单克隆抗体包括但不限于帕妥珠单抗(Roche)、曲妥珠单抗(Roche)和恩星-曲妥珠单抗(Roche)。适合在该方法中使用的其他抗

Her2抗体、抗体药物缀合物和双特异性抗体包括美国专利申请公开号US20030228663; US20060018899; US20090187007; US20090285837; US20110159014; US20110177095; US20110313137; US20120309942; US20150166664; US20150352225; US20160051695; US20160096893、US20180022816、US20180022820、US20180057608、US20180118837、US20180258173、US20190177428和US20190248918中公开的那些。

[0104] 3.KRas G12D抑制剂

[0105] 在一个实施例中,该方法中使用的KRas G12D抑制剂是式(I)的化合物:



[0107] 或其药学上可接受的盐:

[0108] 其中:

[0109] R^1 是氢、羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CO_2N(R^5)_2$ 或5元至6元杂芳基;

[0110] Y是键、O或 NR^5 ;

[0111] R^2 是氢、 $-N(R^5)_2$ 、杂环基、C1-C6烷基、-L-杂环基、-L-芳基、-L-杂芳基、-L-环烷基、 $-L-N(R^5)_2$ 、 $-L-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-L-C1-C6$ 卤代烷基、 $-L-OR^5$ 、 $-L-(CH_2)_nOR^5$ 、 $-L-NR^5C(O)-$ 芳基、 $-L-COOH$ 或 $-LC(=O)OC1-C6$ 烷基,其中杂环基和 $-L-NR^5C(O)-$ 芳基的芳基部分和-L-杂环基的杂环基部分和-L-环烷基的环烷基部分可以任选地被一个或多个 R^6 取代,并且其中-L-芳基和-L-杂芳基的芳基或杂芳基可以任选地被一个或多个 R^7 取代;

[0112] 每个L独立地是任选地被羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基取代的C1-C4亚烷基;

[0113] R^3 是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基任选地被一个或多个 R^8 取代;

[0114] R^4 是氢、卤素或C1-C3烷基;

[0115] 每个 R^5 独立地是氢或C1-C3烷基;

[0116] 每个 R^6 独立地是卤素、羟基、C1-C3羟基烷基、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基 SO_2F 、 $-NHC(O)$ 苯基、 $-NHC(O)$ 苯基 SO_2F 、C1-C3烷基取代的吡唑基、 $araC1-C3$ 烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基氧基 CH_2- 、 $-N(R^5)_2$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-、(C1-C3烷基) $C(=O)-$ 、氧代、(C1-C3卤代烷基) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ 烷基、 $-CH_2$ (吡唑基)、 $-CH_2NHSO_2C1-C6$ 烷基、 $-CH_2OC(O)$ 杂环基、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基(C1-C3烷基) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基或 $-OC(O)$ 杂环基、 $-CH_2$ 杂环基,其中 $-NHC(O)$ 苯基或 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基的苯基任选地被 $-C(O)H$ 或 OH 取代并且其中 $-CH_2$ 杂环基的

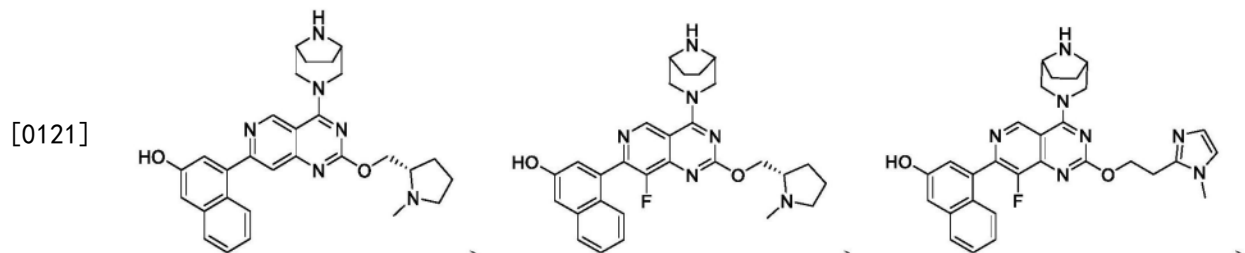
杂环基任选地被氧代取代；

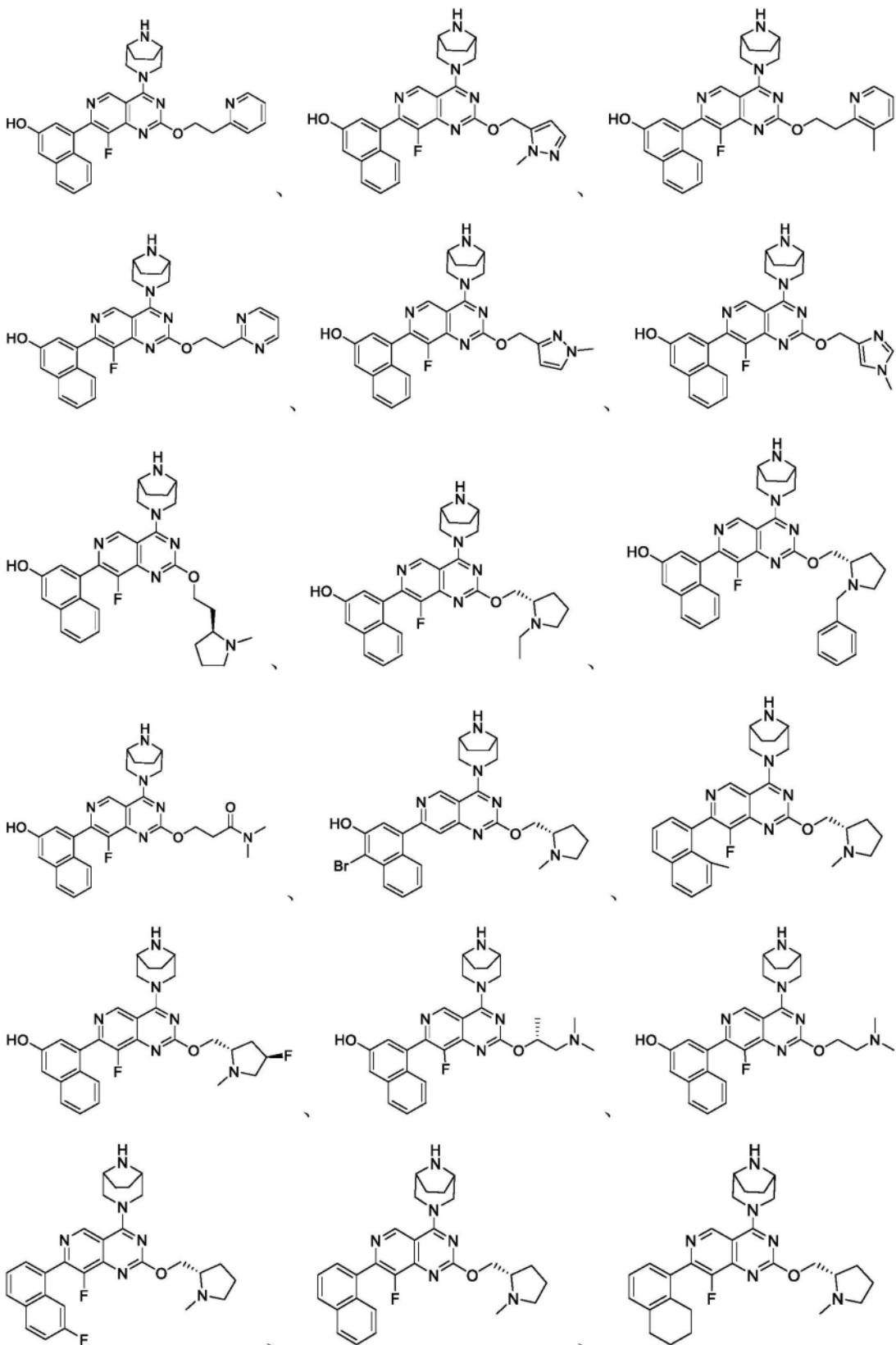
[0117] Q是键或O；

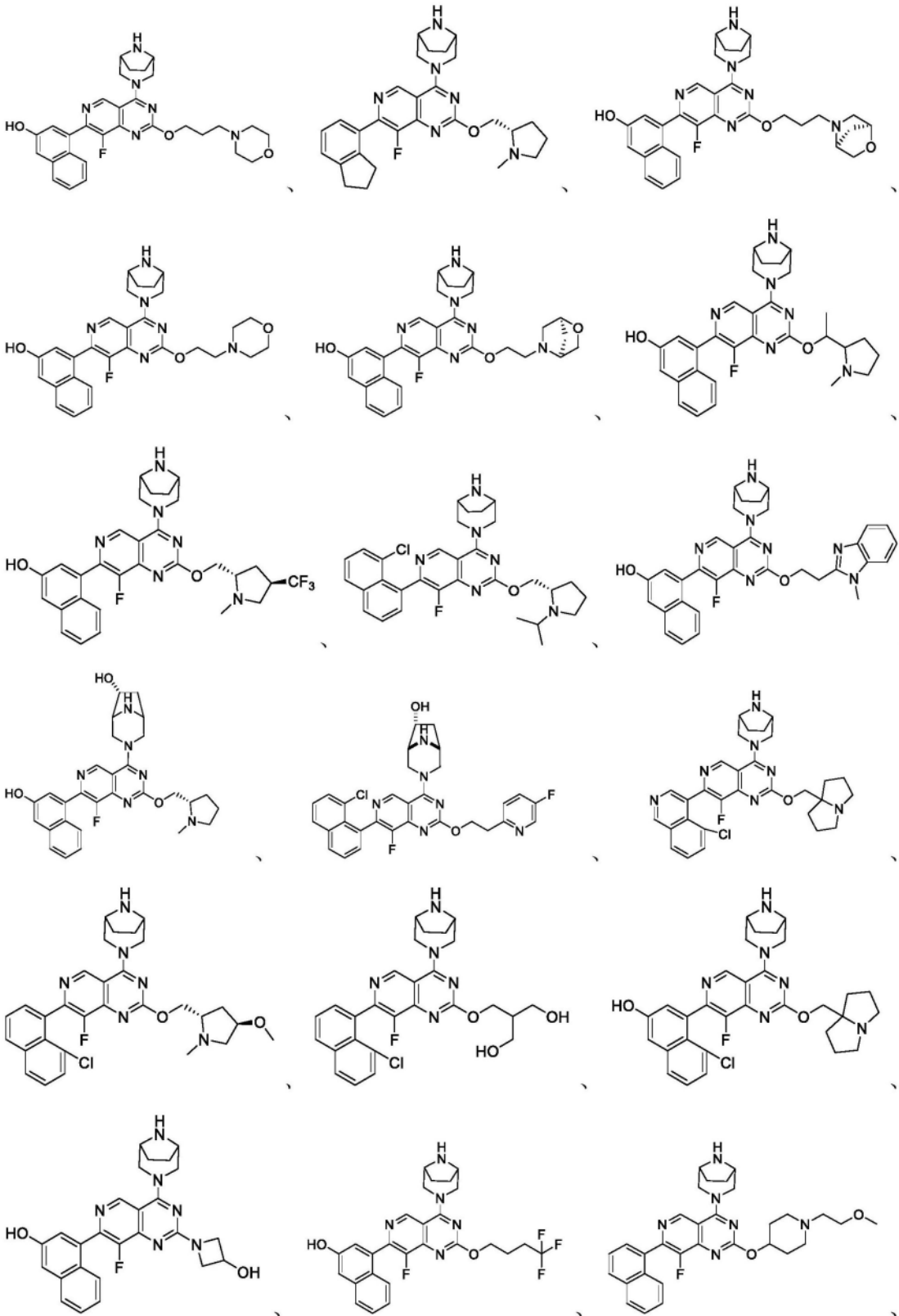
[0118] 每个R⁷独立地是卤素、羟基、HC(=O)-、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4卤代烷基、C1-C4羟基烷基或-N(R⁵)₂；且

[0119] 每个R⁸独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、-CH₂C(=O)N(R⁵)₂、-C3-C4炔基(NR⁵)₂、-N(R⁵)₂、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基，其中所述C3-C6环烷基任选地被卤素或C1-C3烷基取代。

[0120] 可用于本文公开的方法的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物的非限制性实例选自由化合物编号1-458(如W02021/041671中编号)或其药学上可接受的盐组成的组,包括以下结构:在一个实施例中,KRas G12D抑制剂选自:

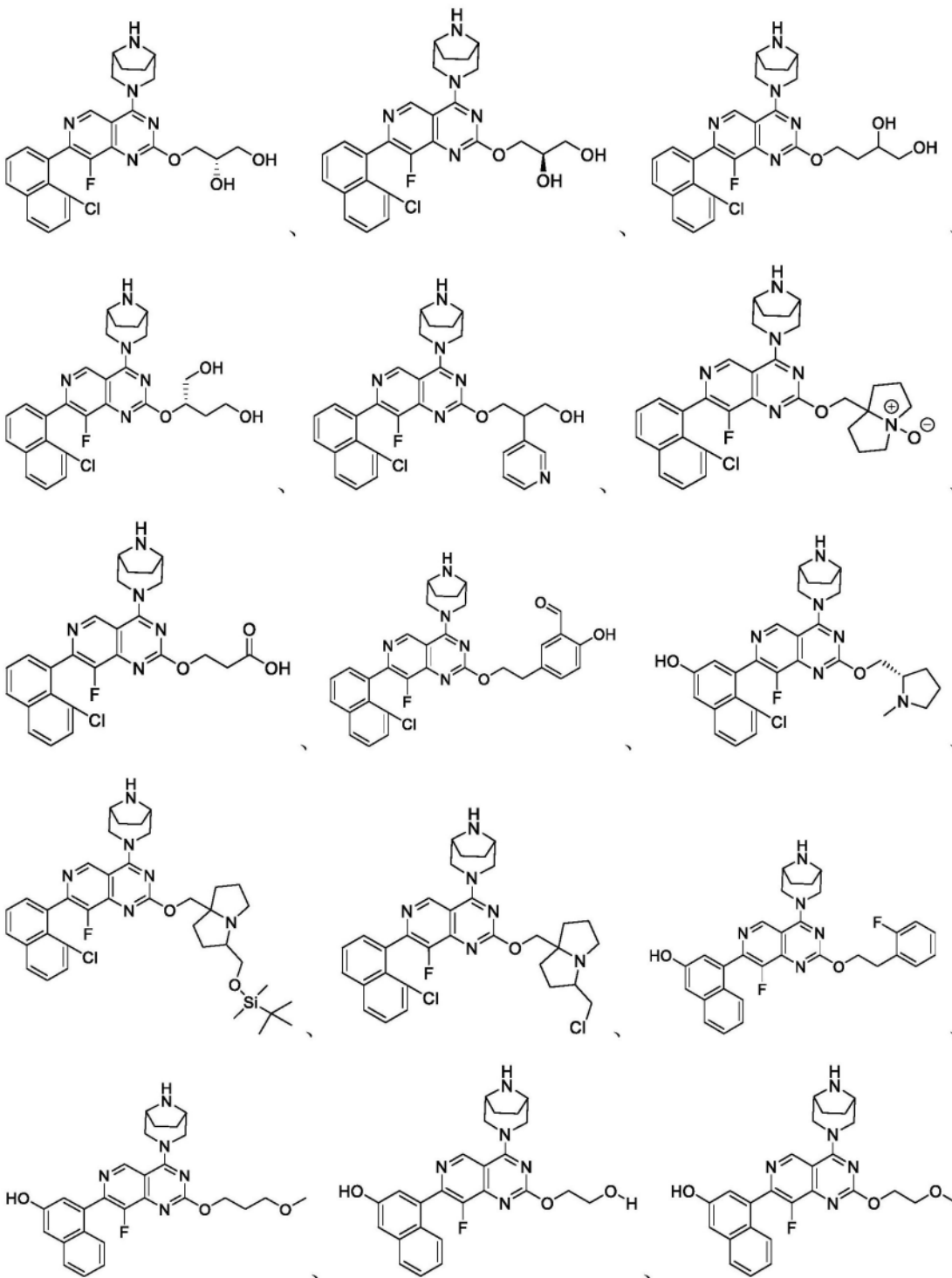




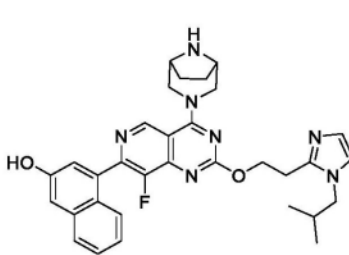
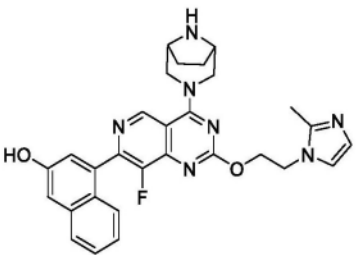
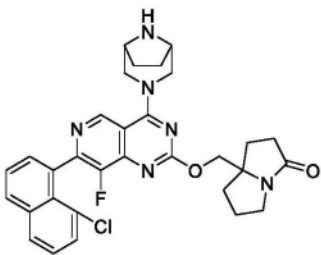
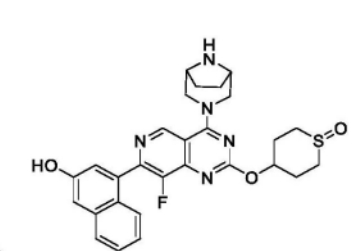
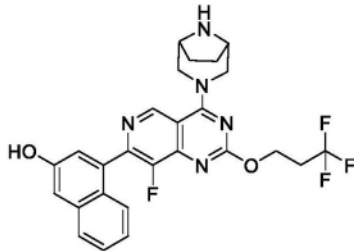
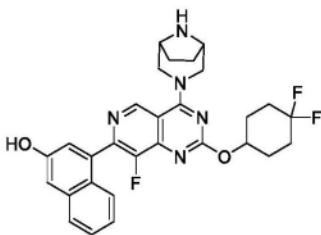
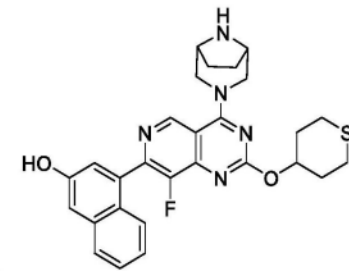
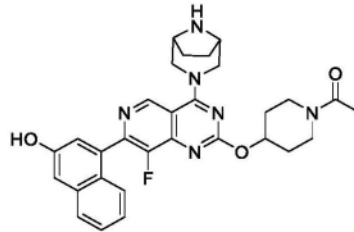
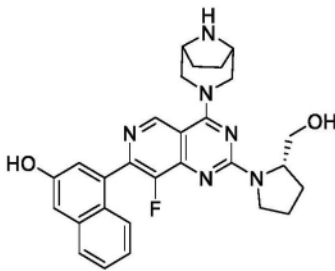
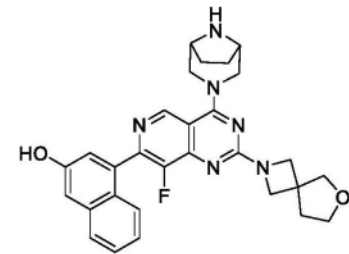
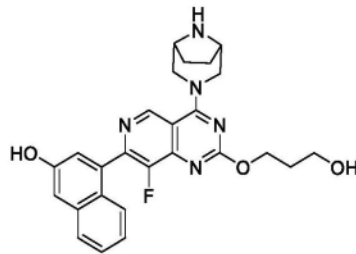
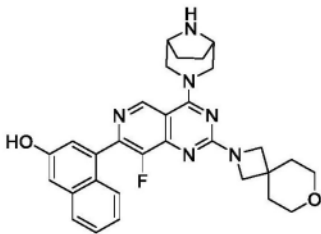
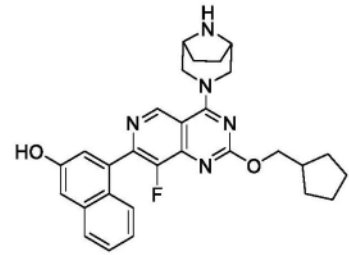
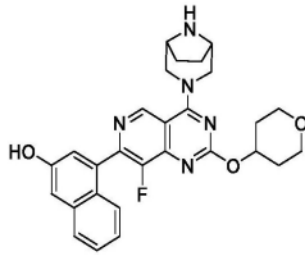
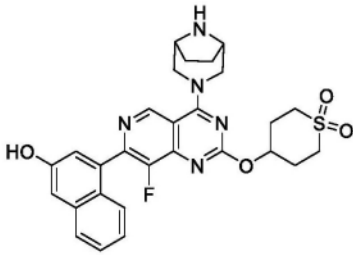


[0123]

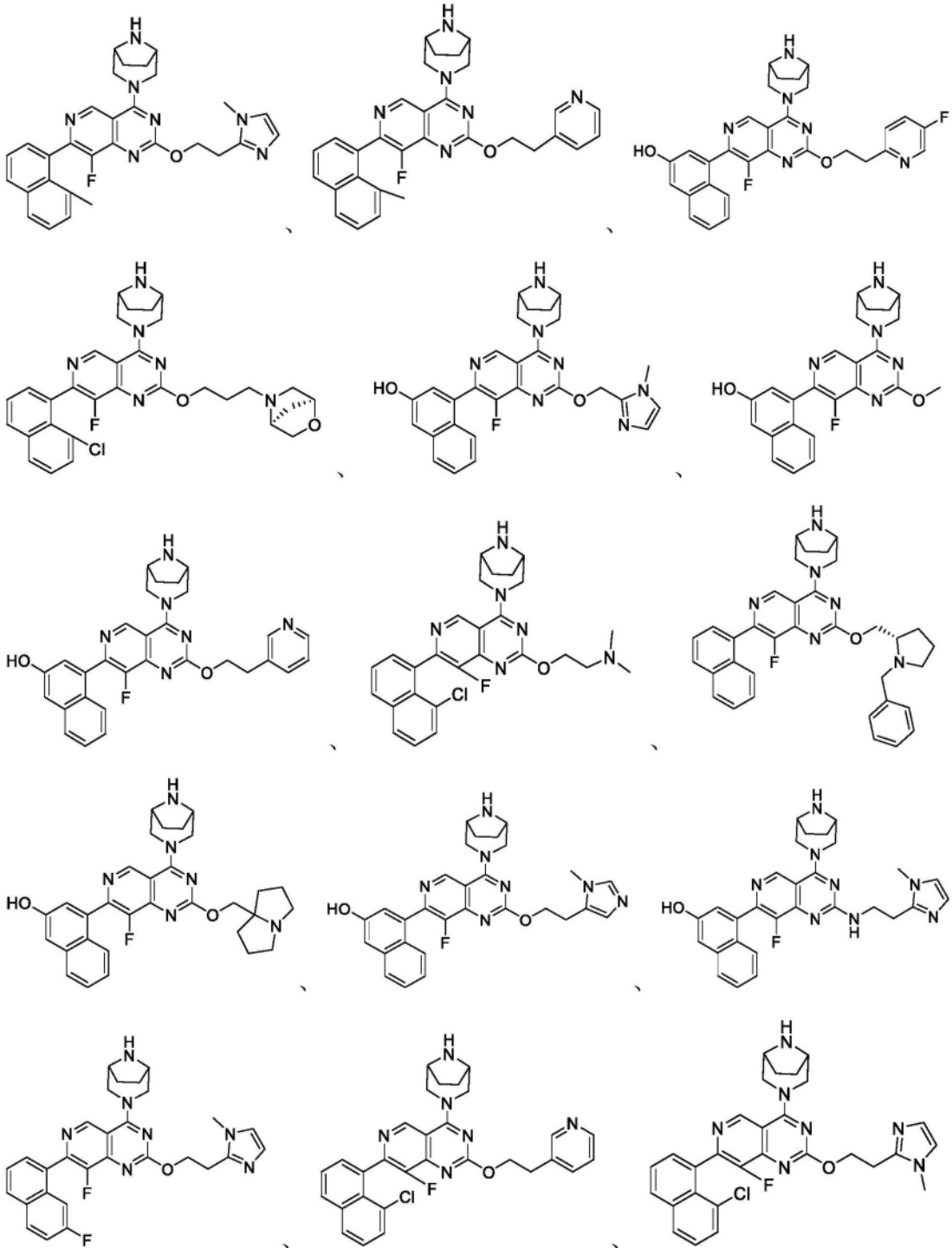
[0125]



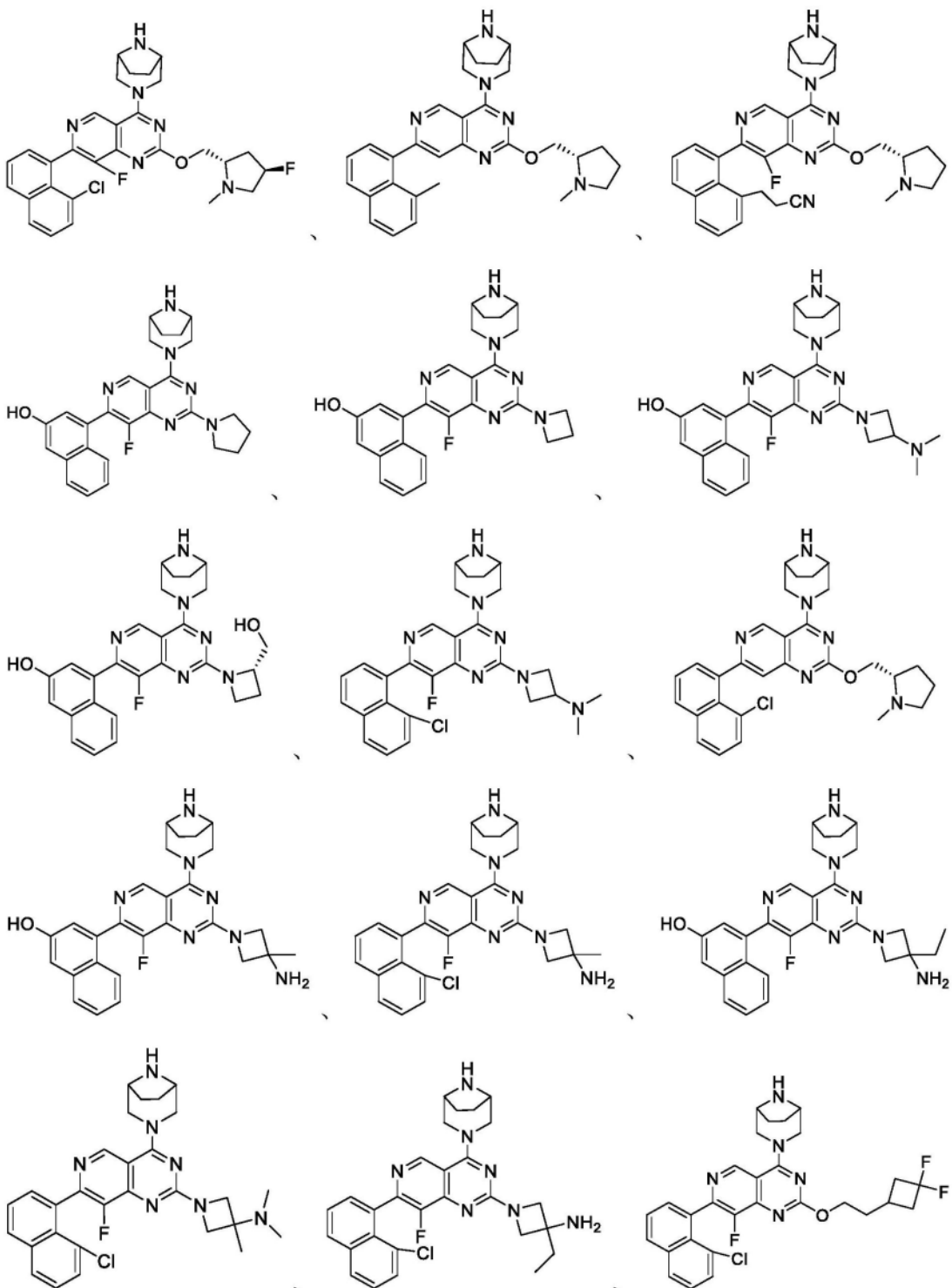
[0126]

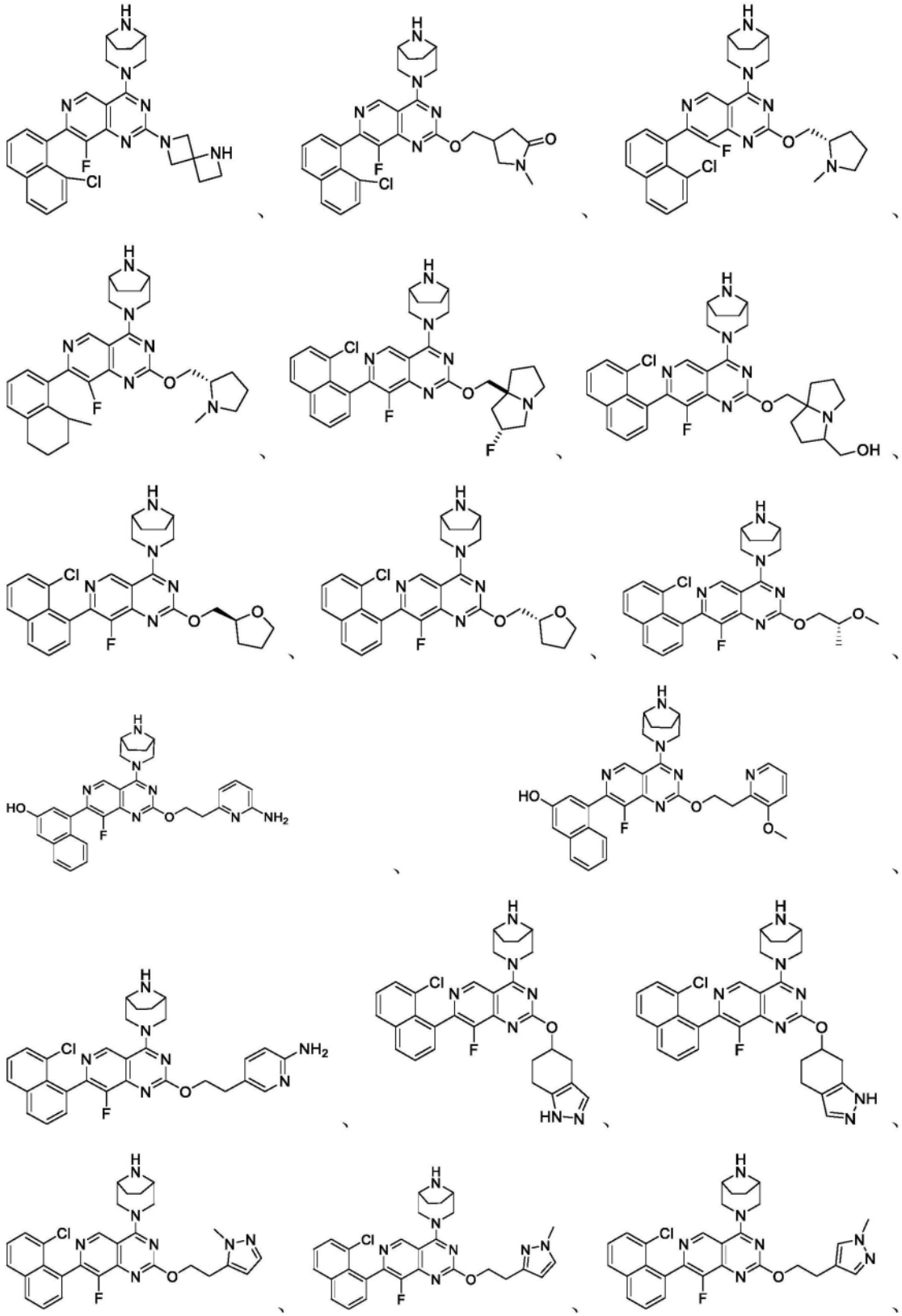


[0128]



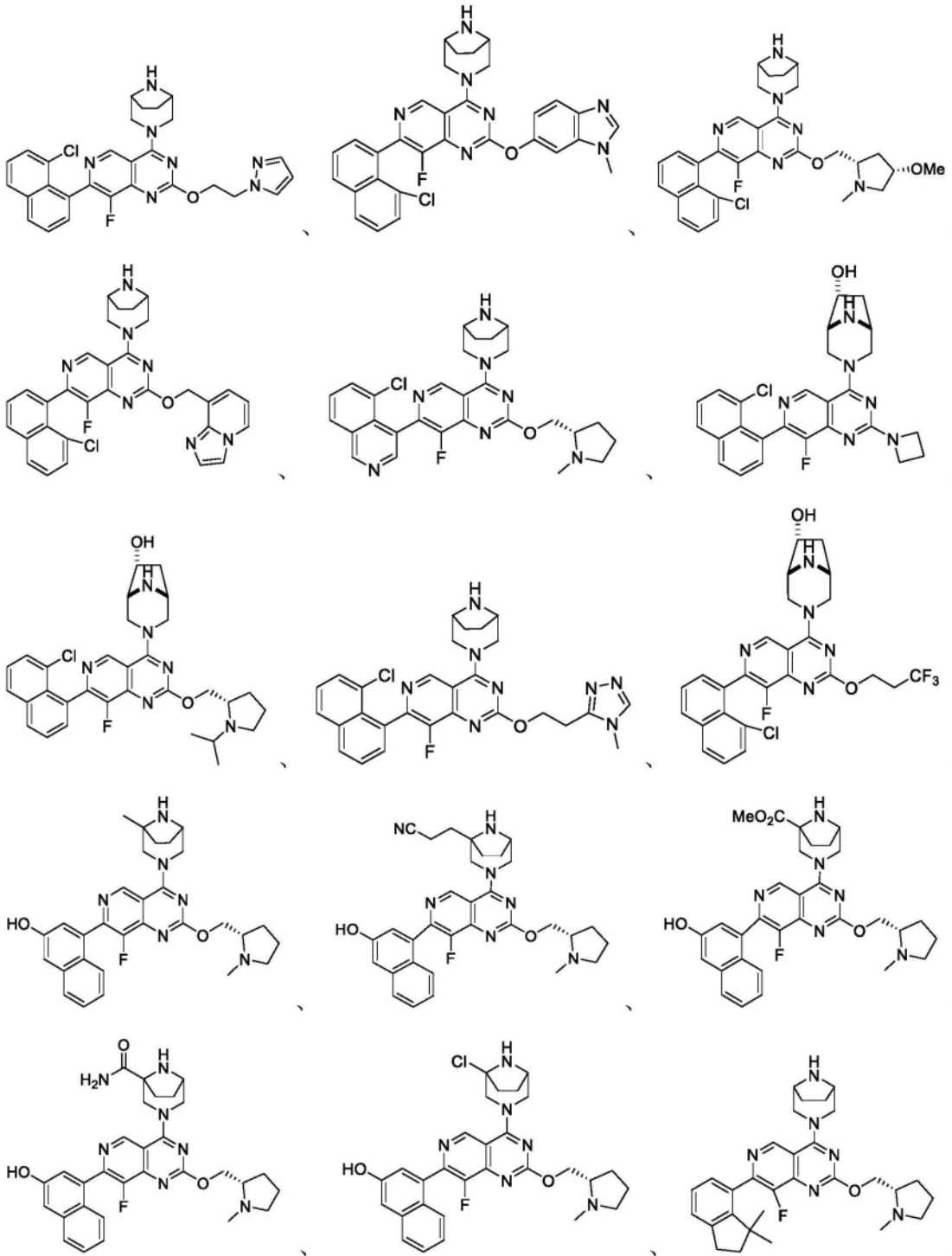
[0129]

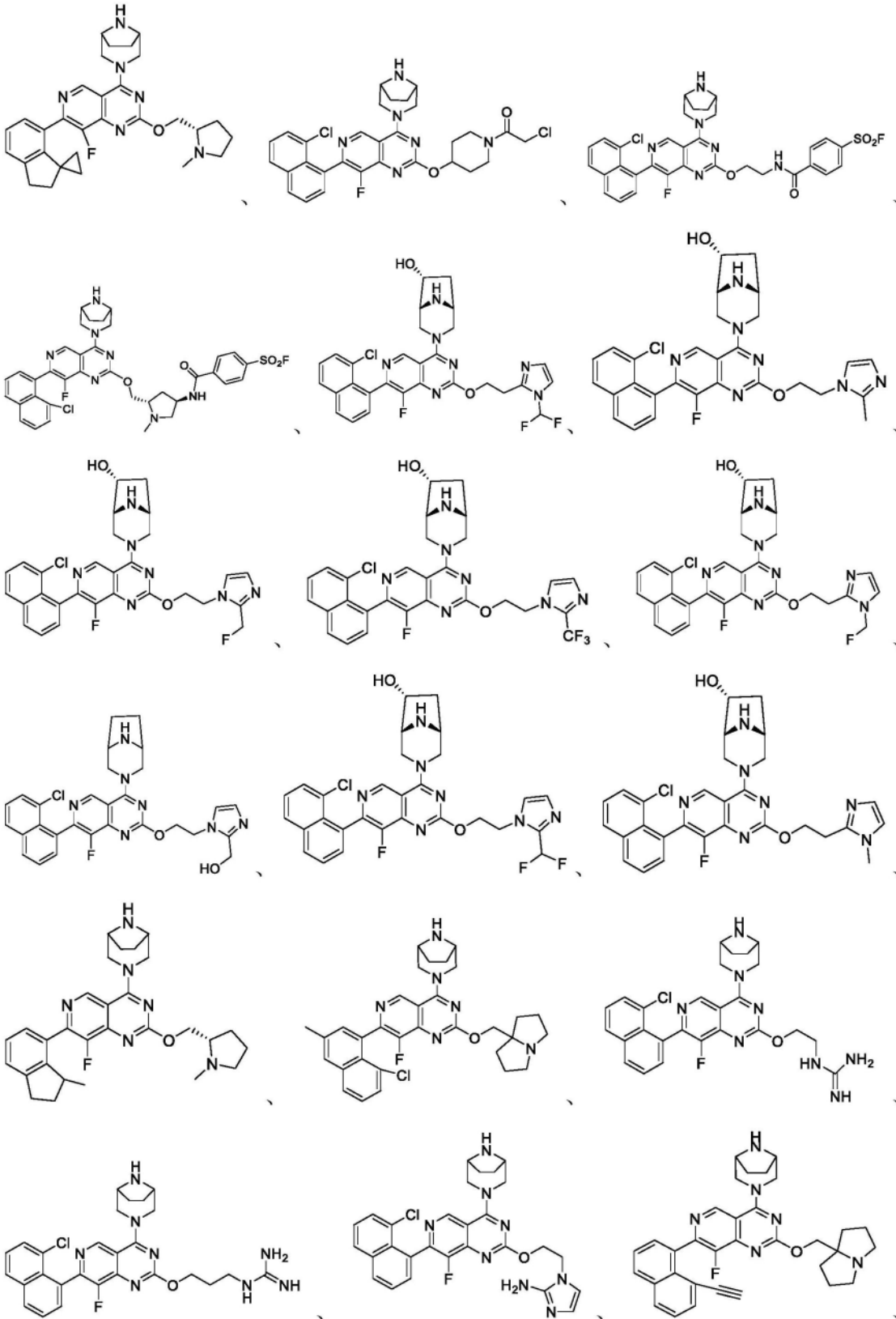




[0130]

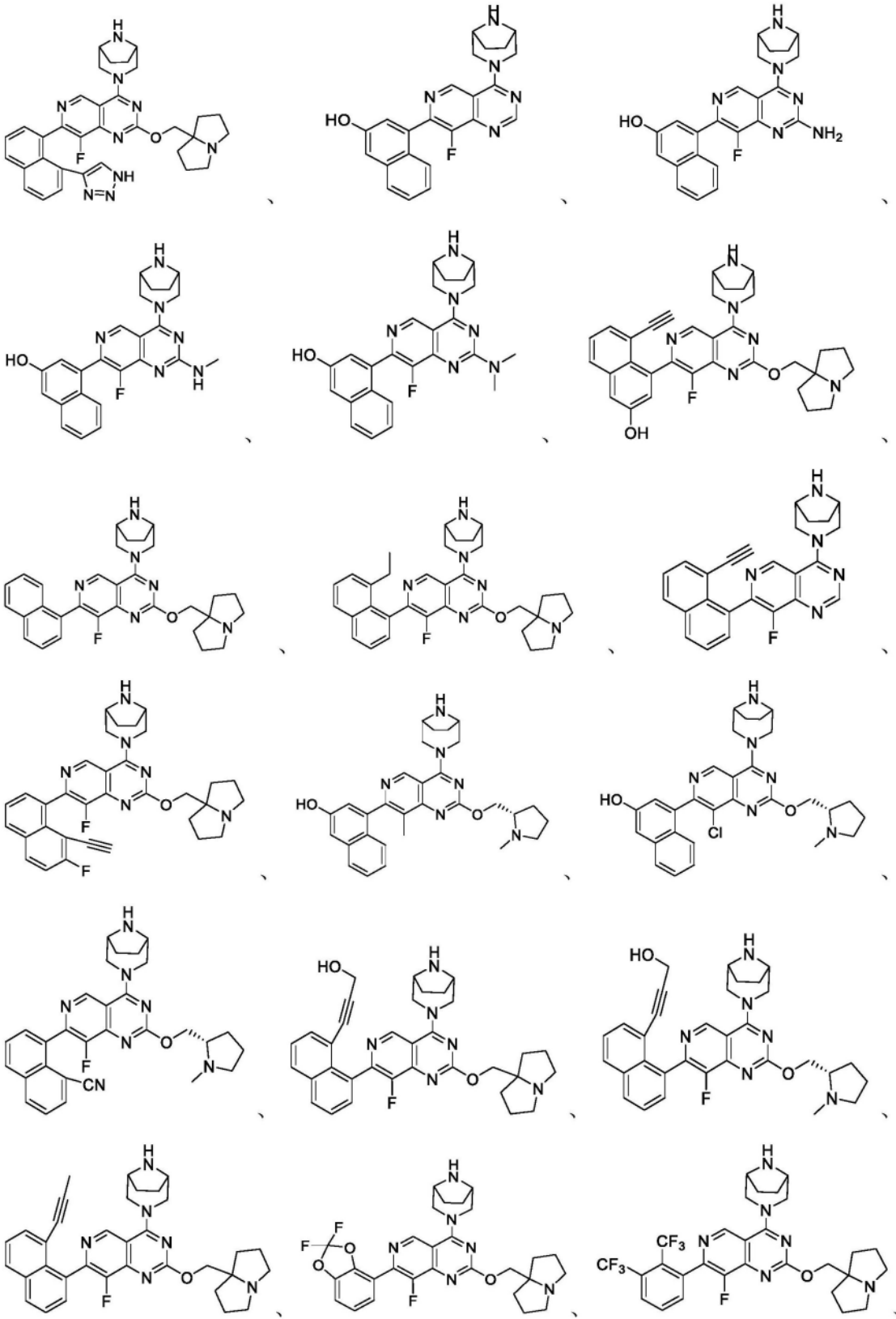
[0131]



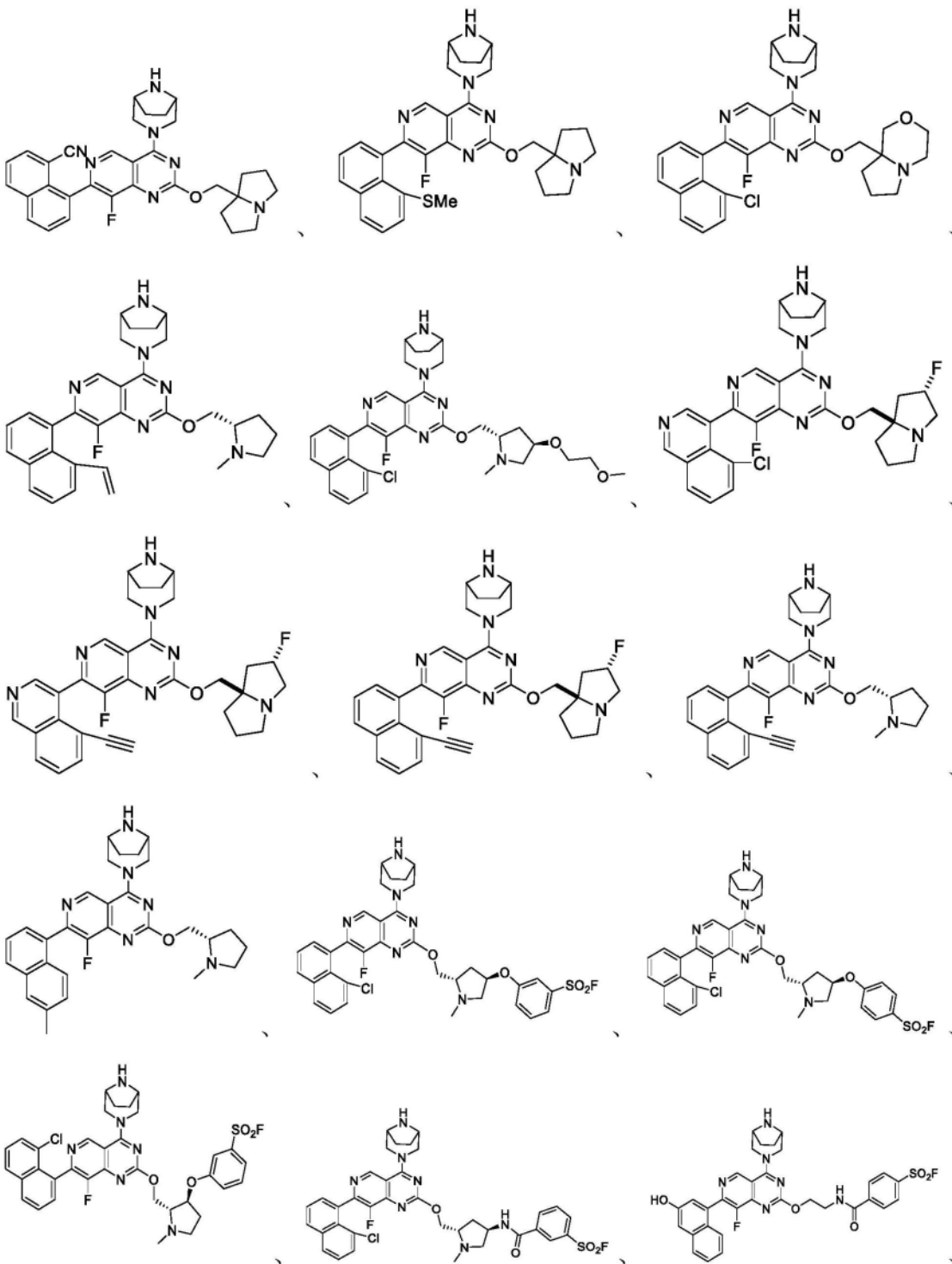


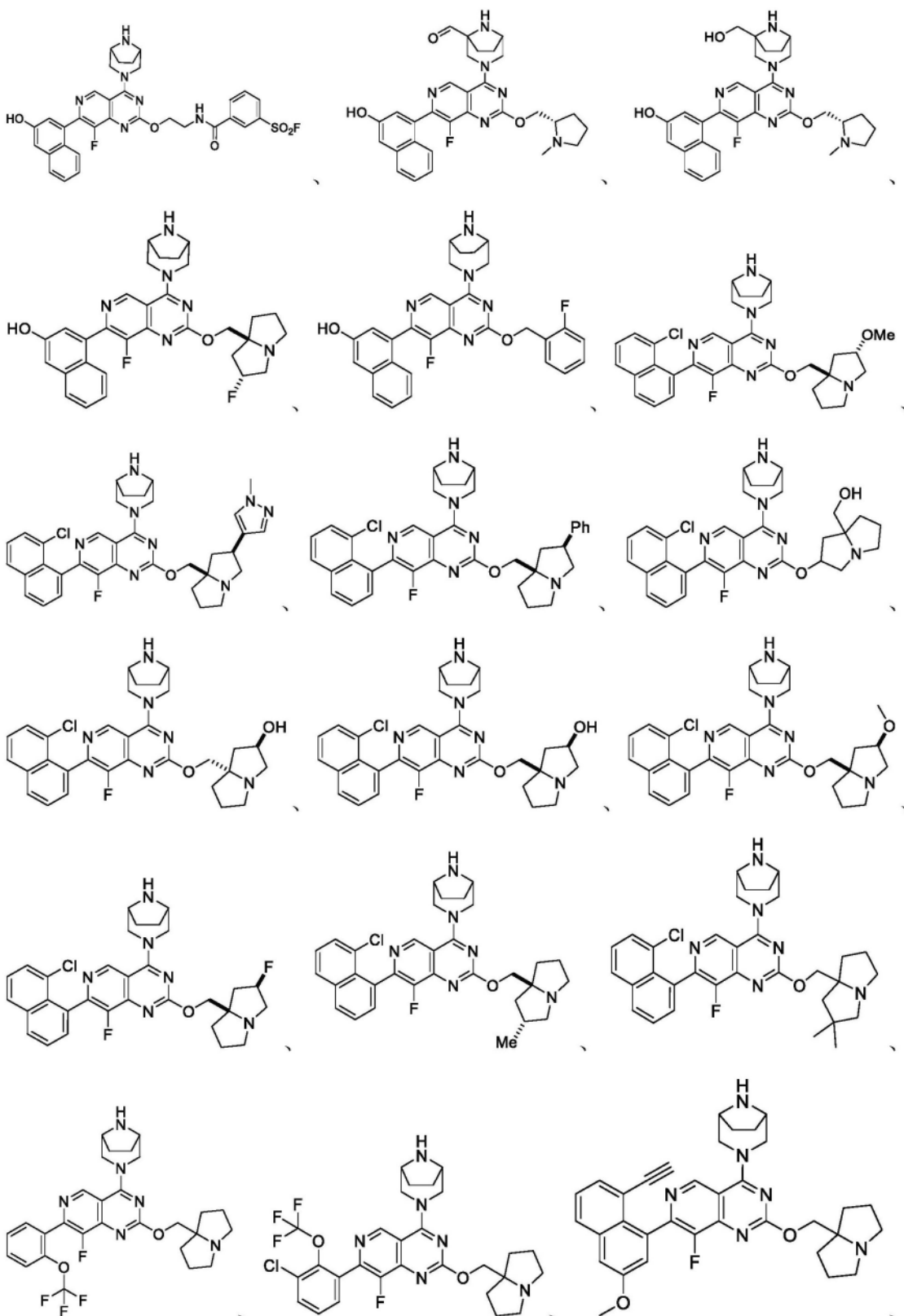
[0132]

[0133]

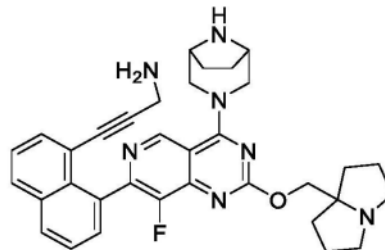
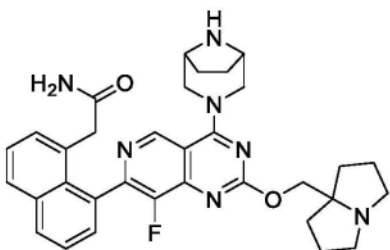
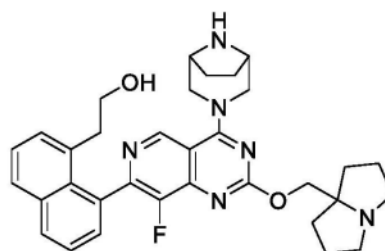
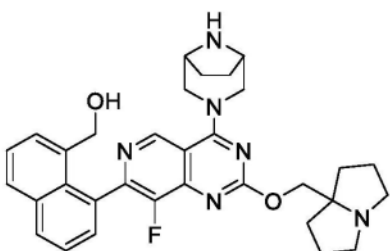
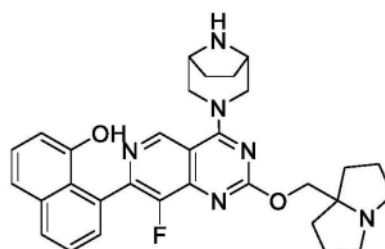
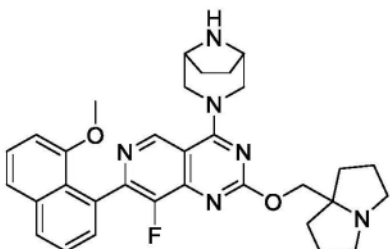
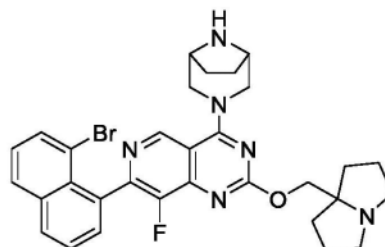
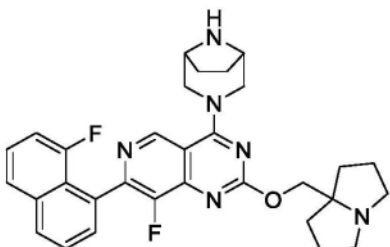
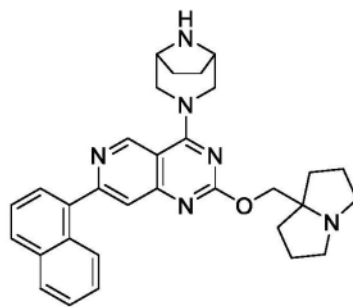
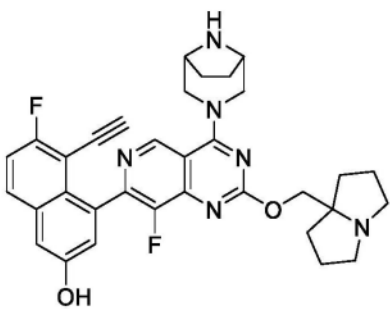


[0134]

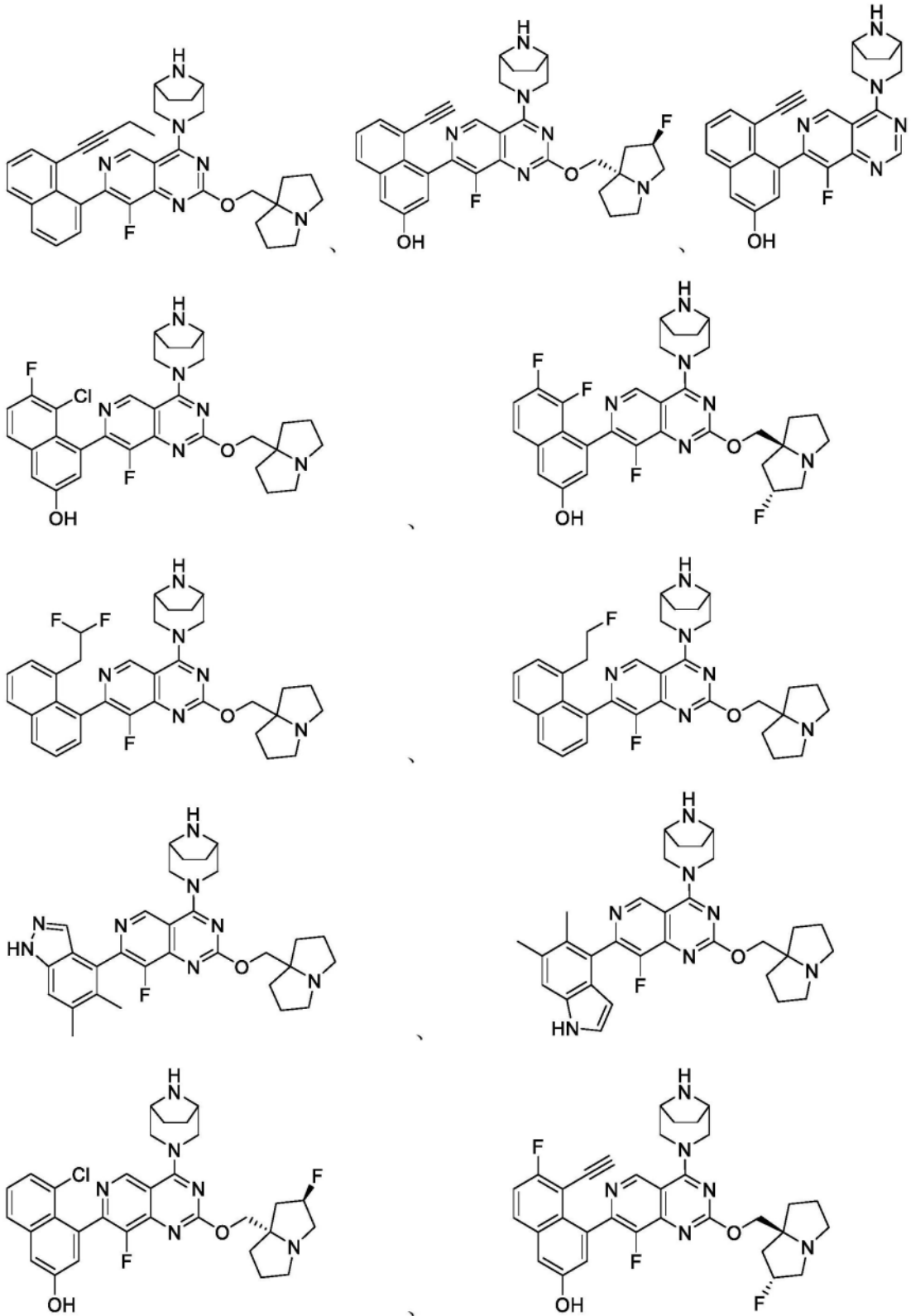


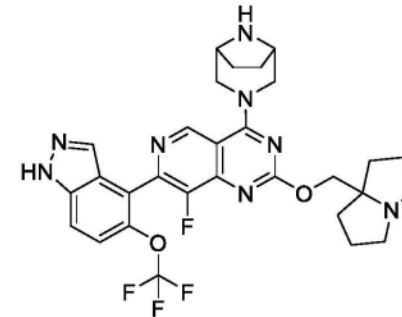
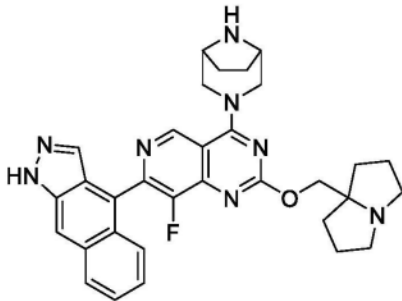
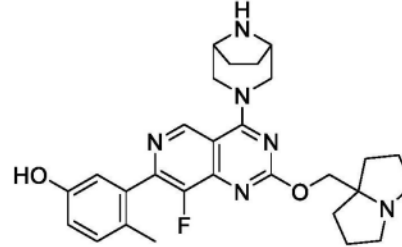
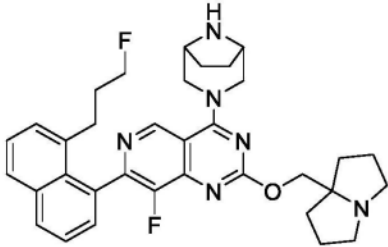
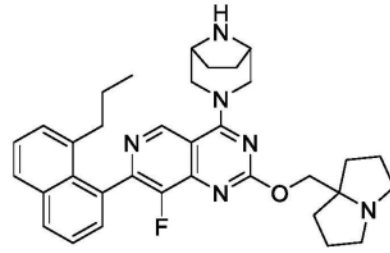
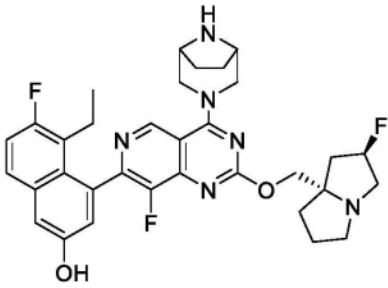


[0136]

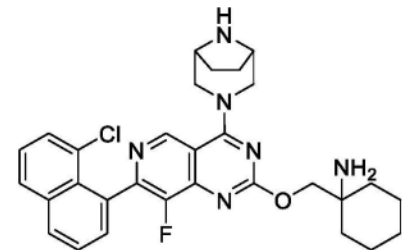
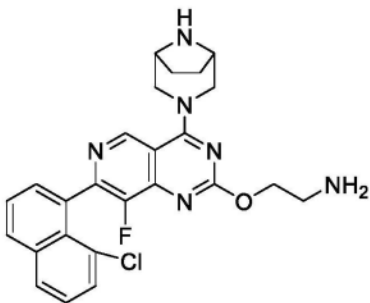
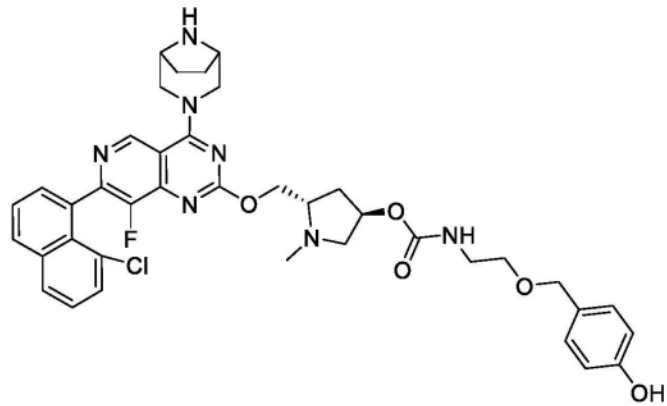
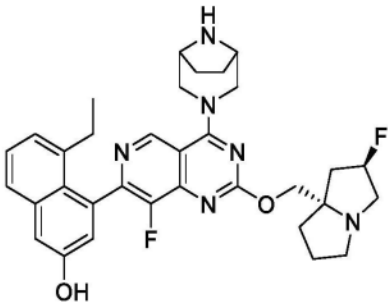


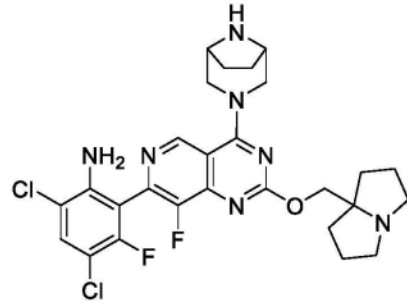
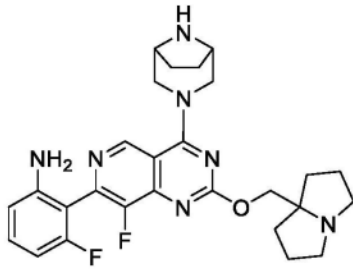
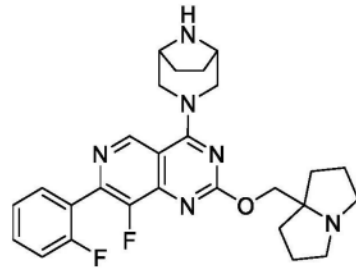
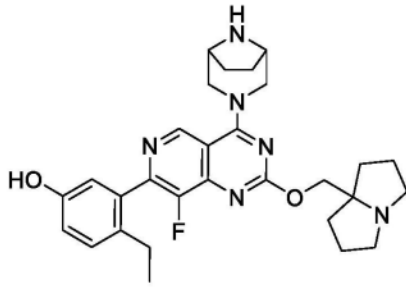
[0137]



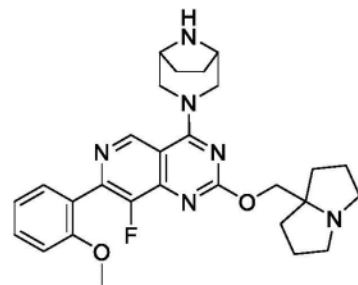
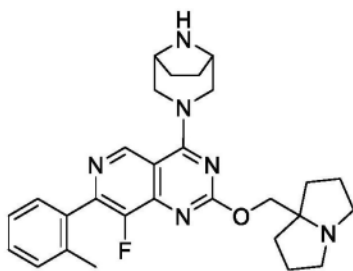
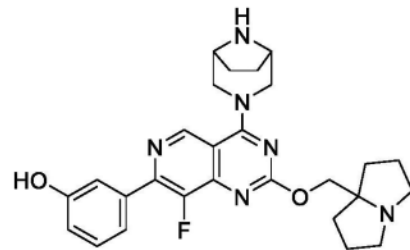
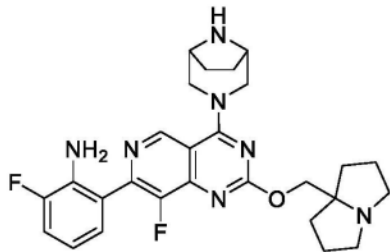
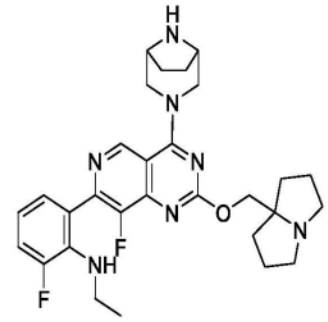
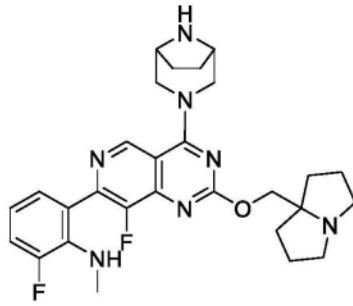
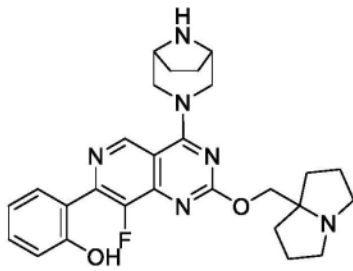


[0138]

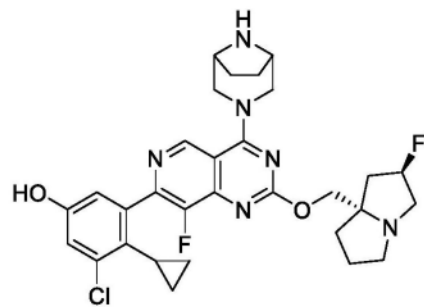
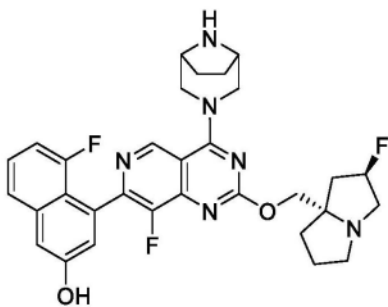
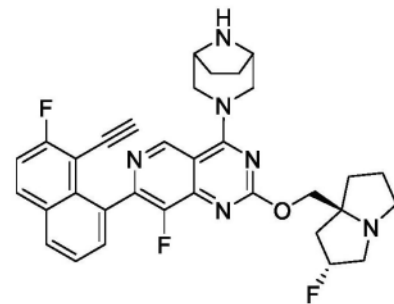
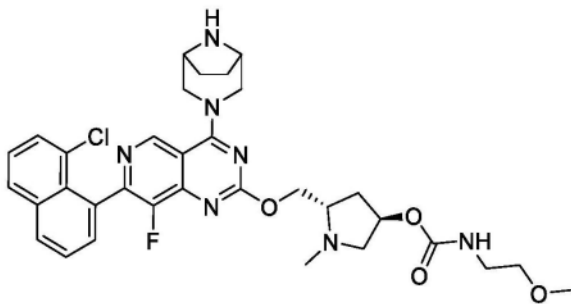
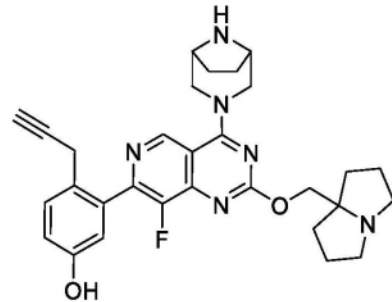
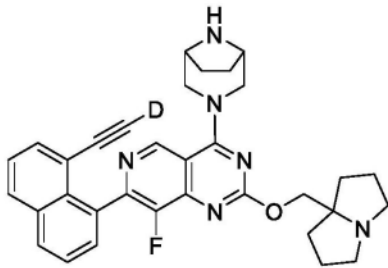
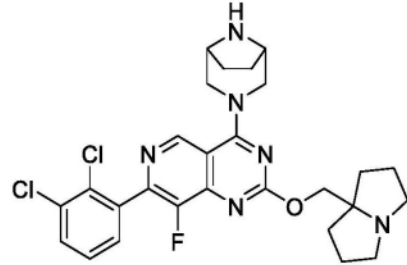
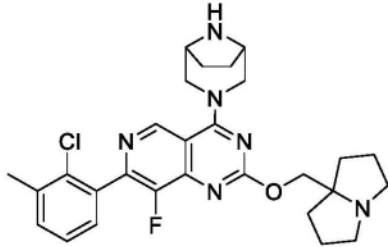
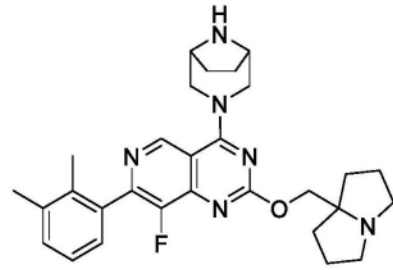
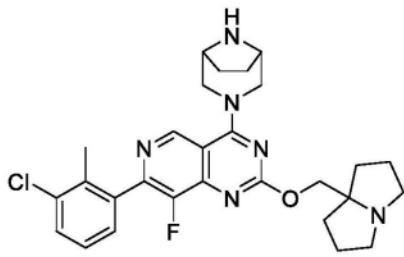


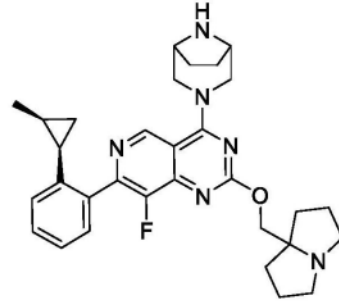
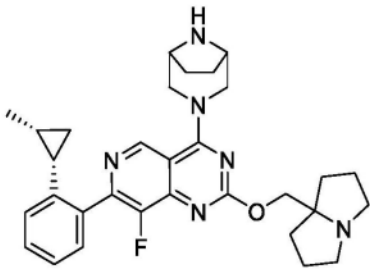
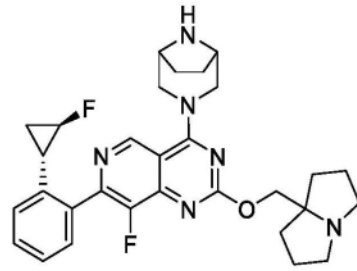
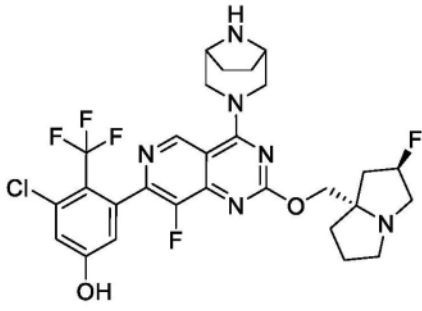


[0139]

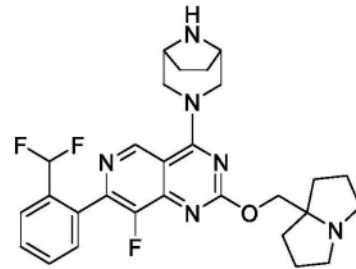
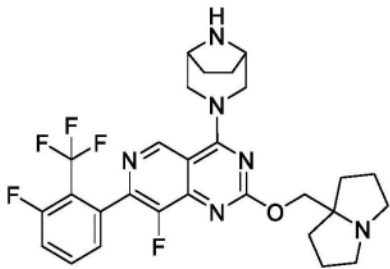
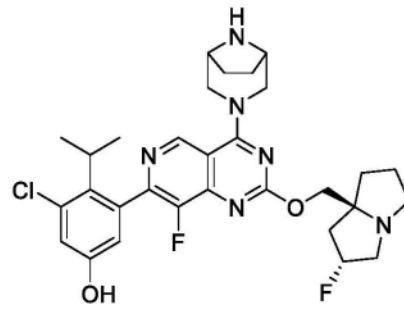
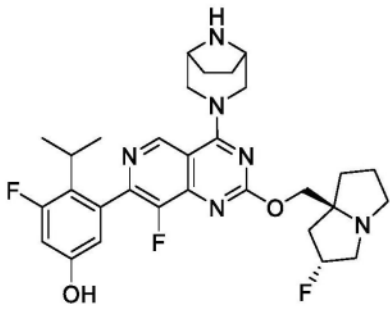
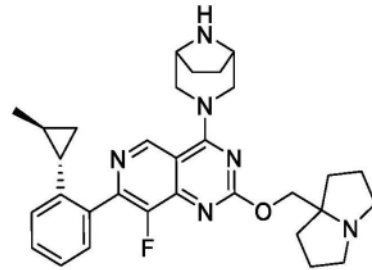
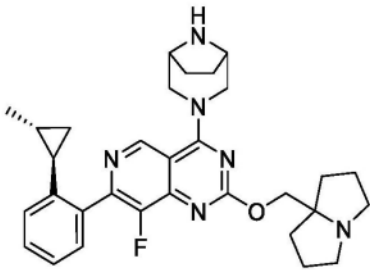


[0140]

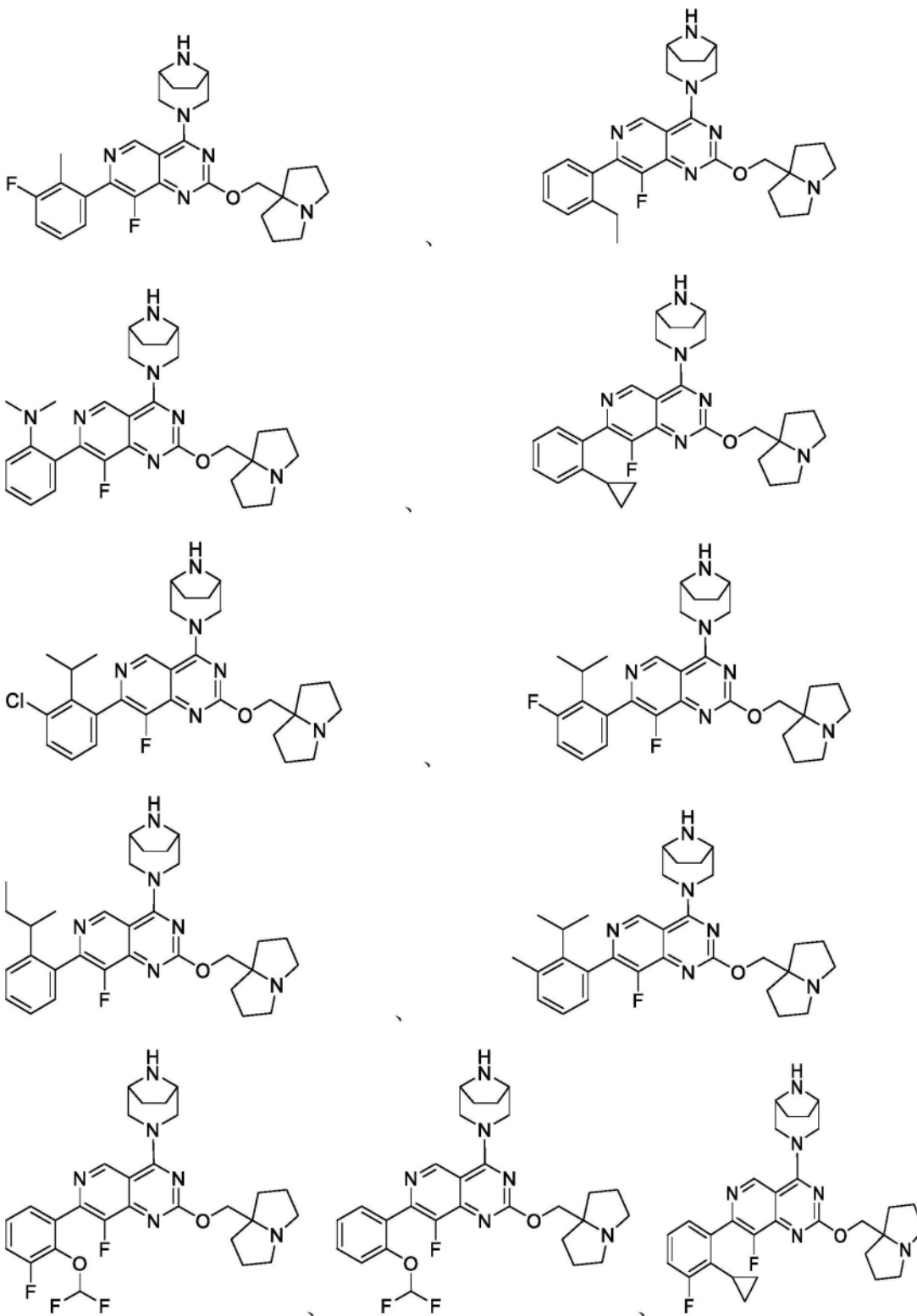


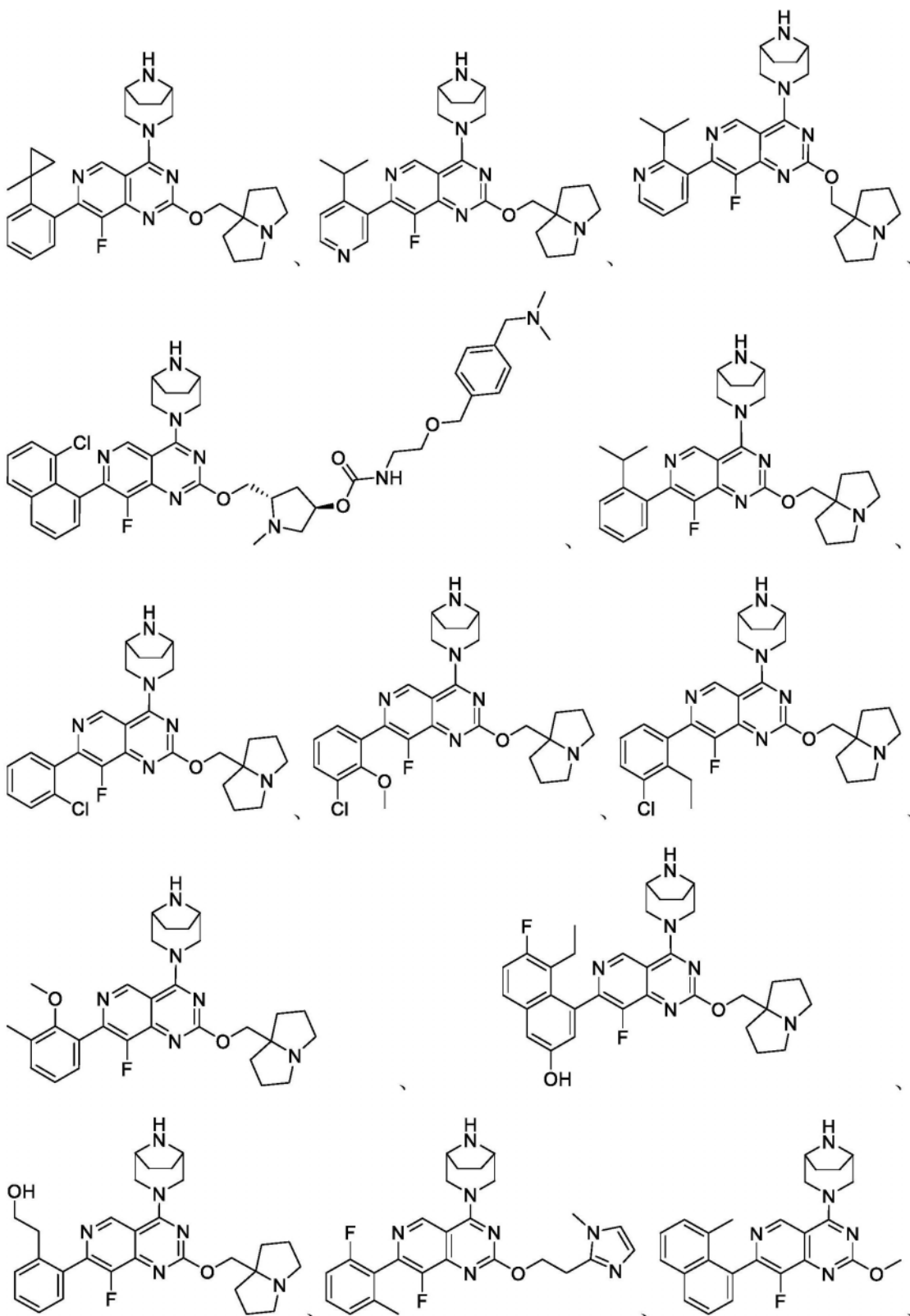


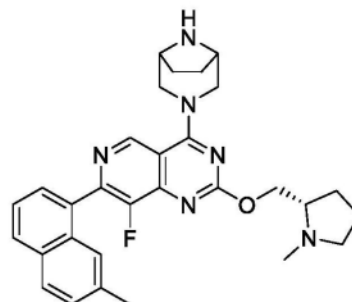
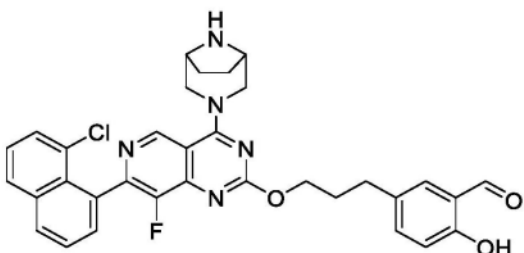
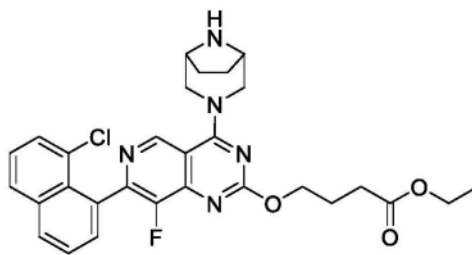
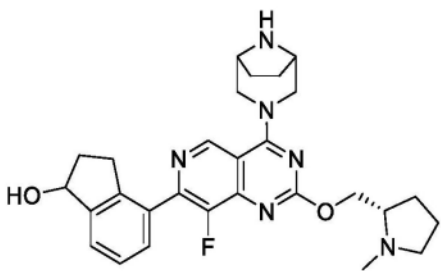
[0141]



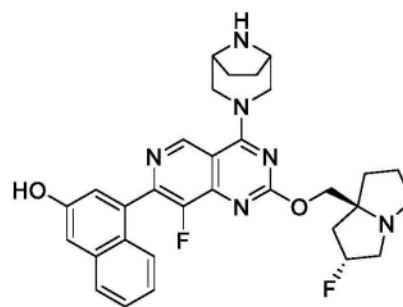
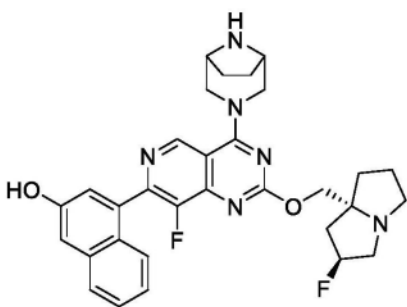
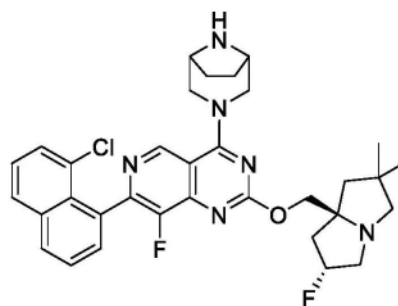
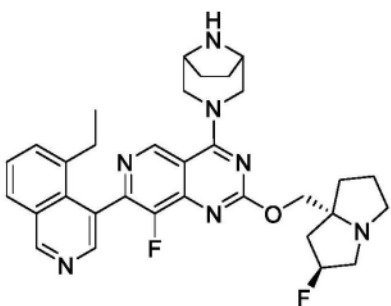
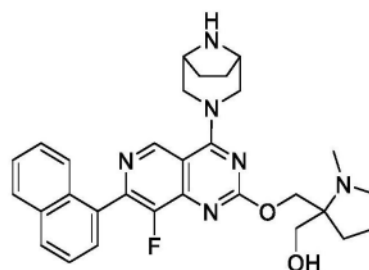
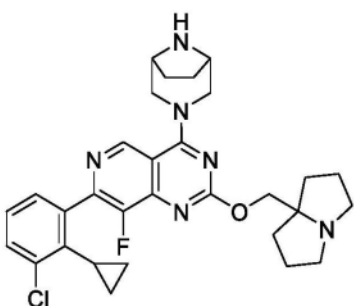
[0142]

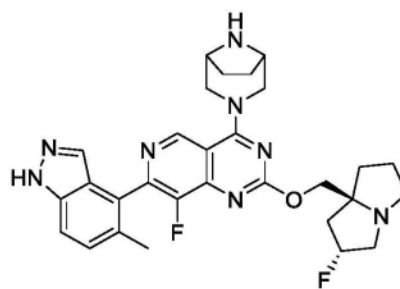
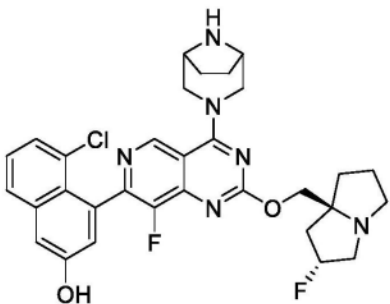
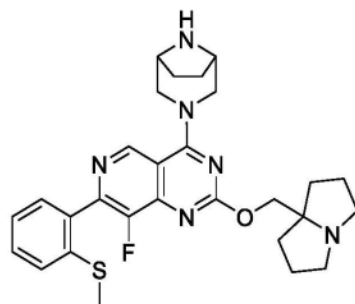
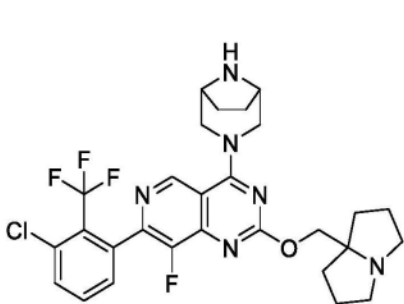




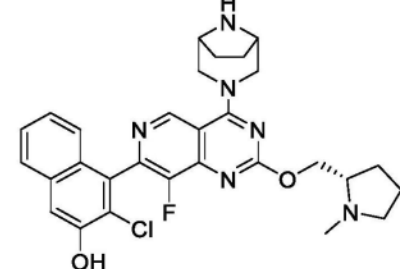
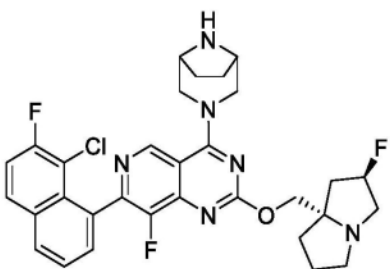
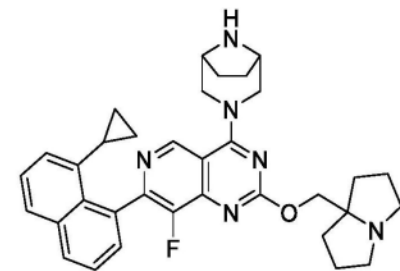
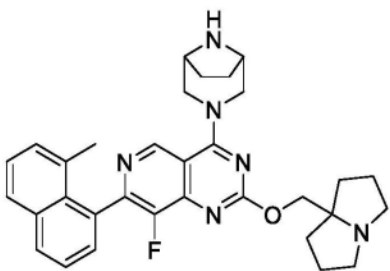
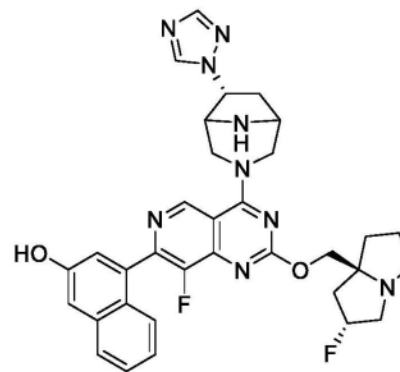
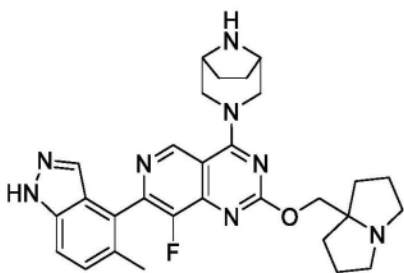


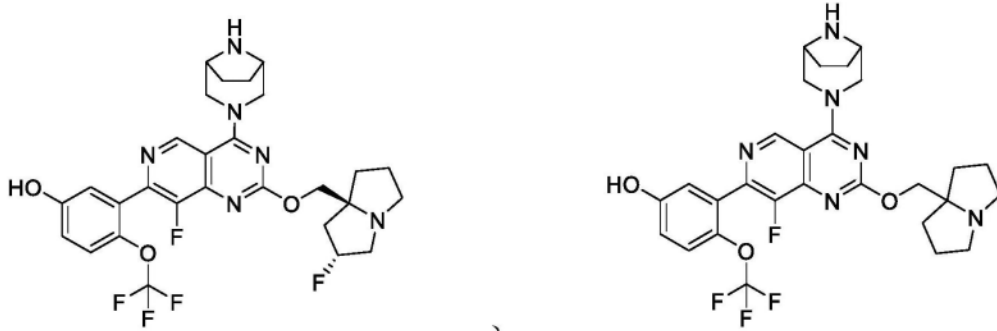
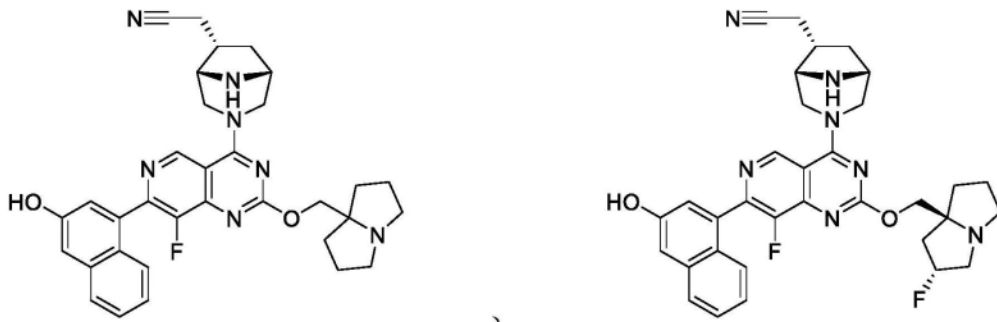
[0144]



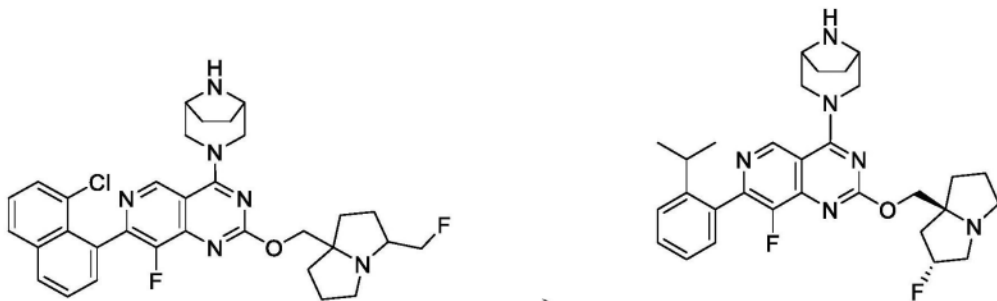
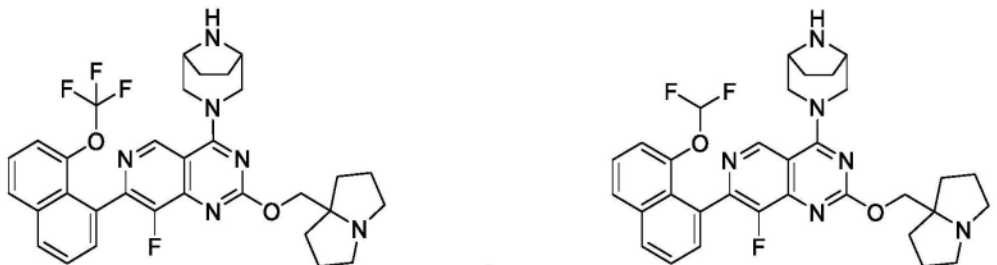
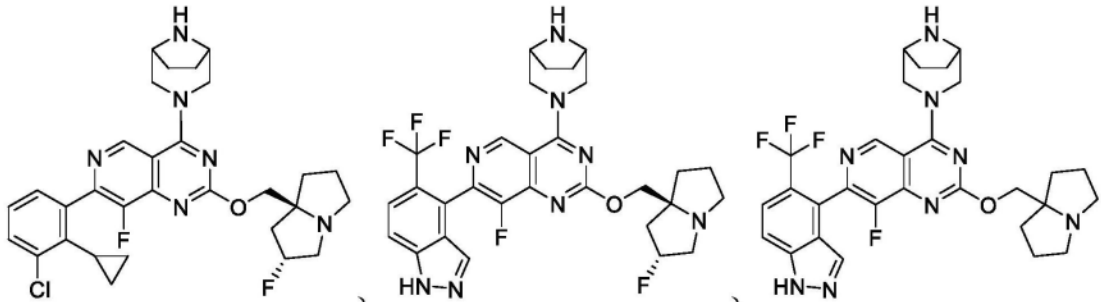


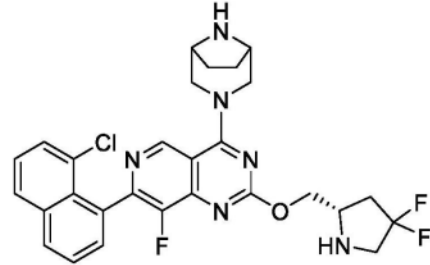
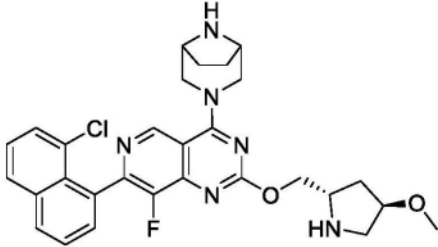
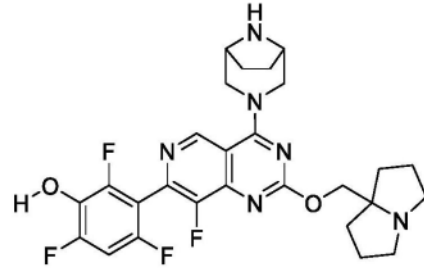
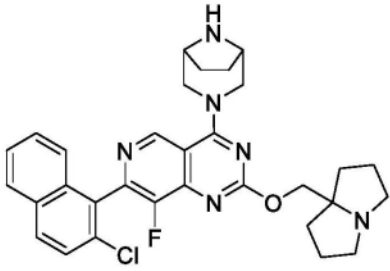
[0145]



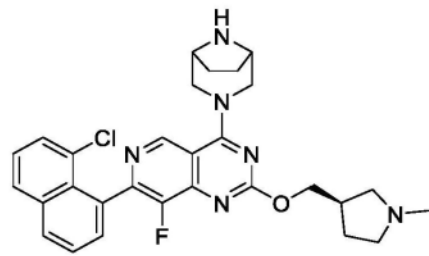
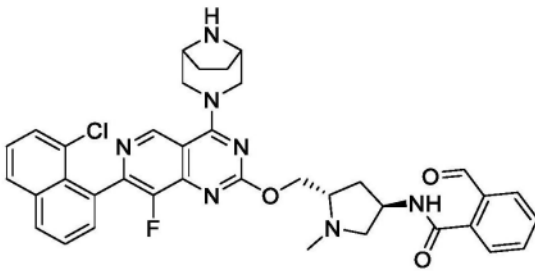
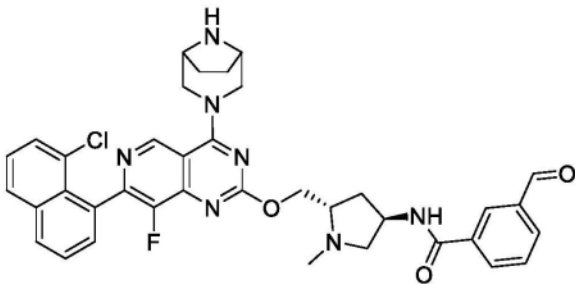
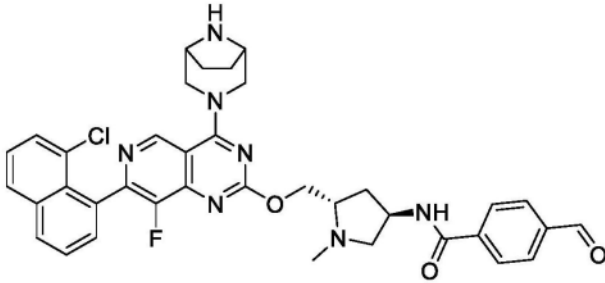


[0146]

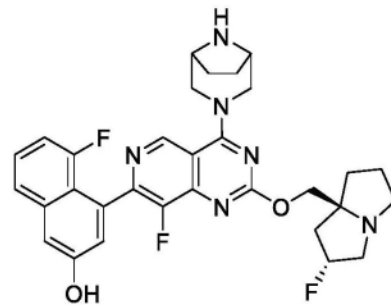
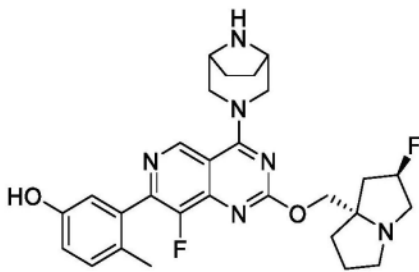
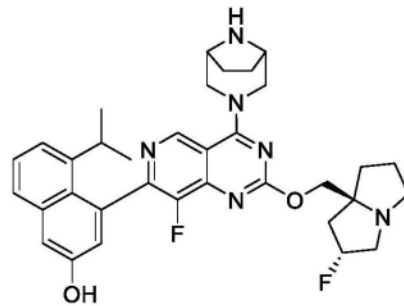
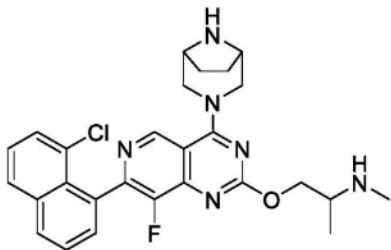
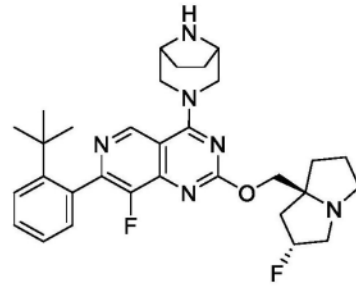
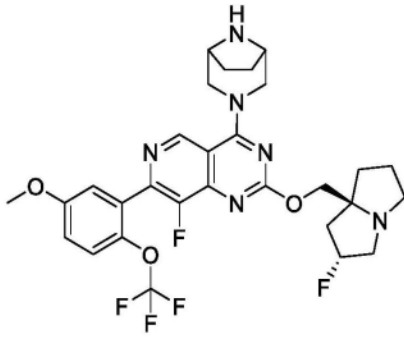
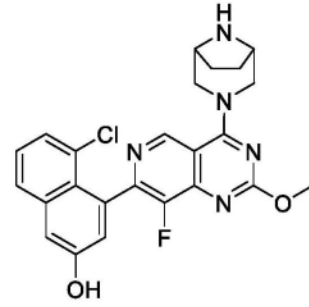
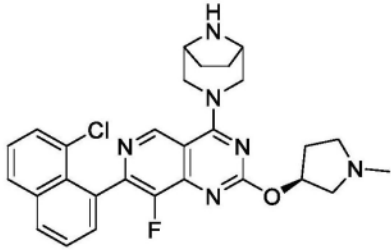
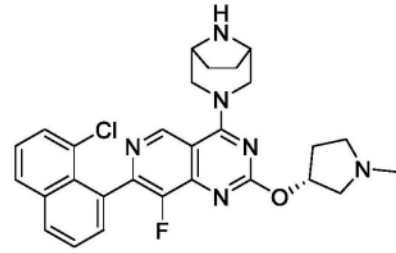
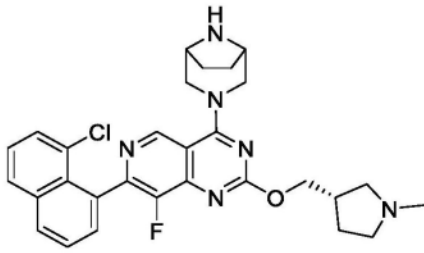


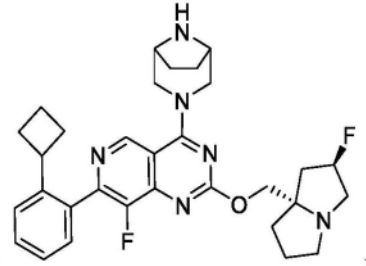
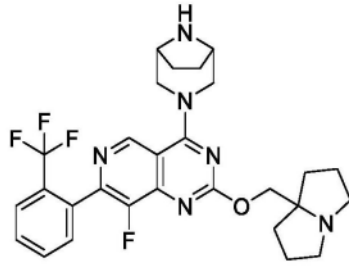
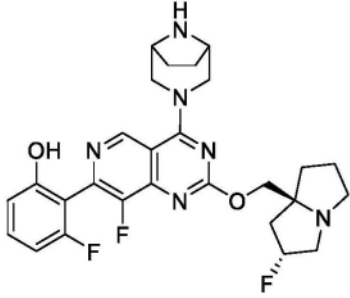
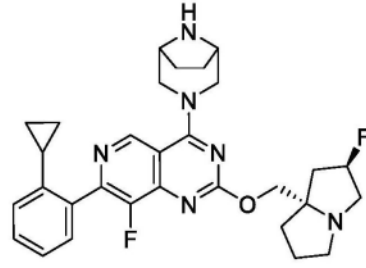
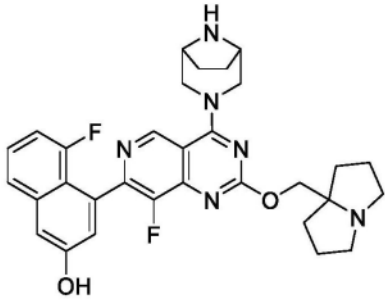


[0147]

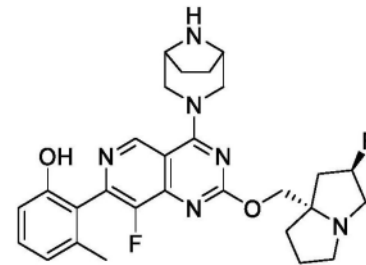
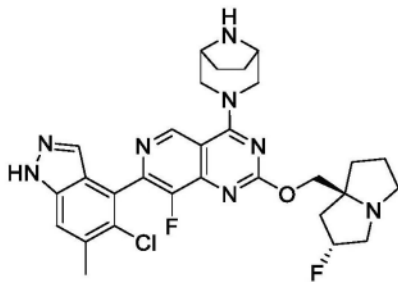
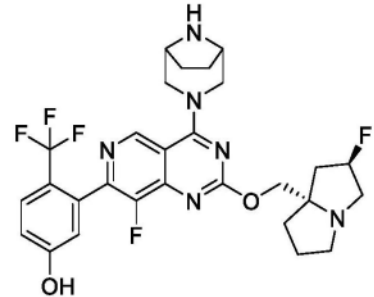
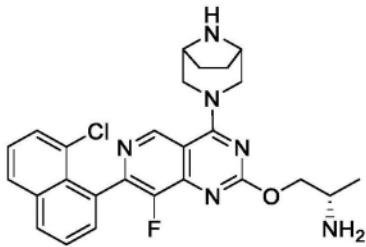
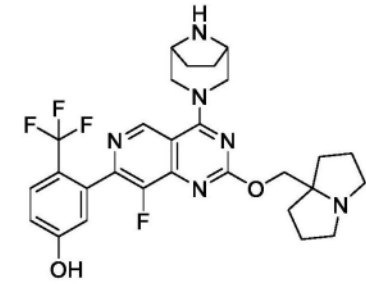
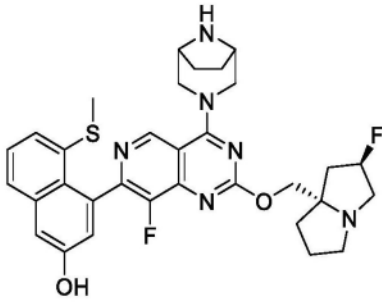


[0148]

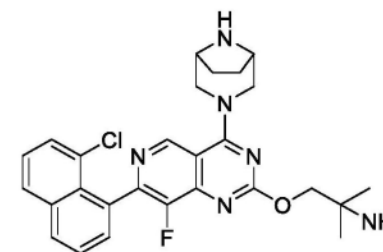
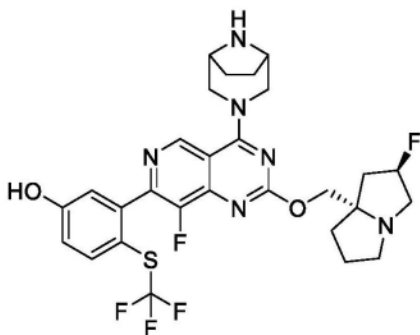
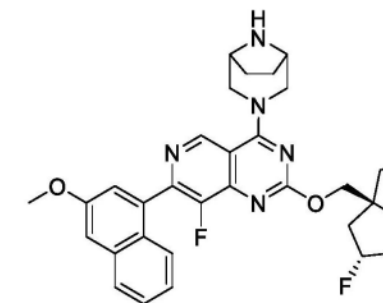
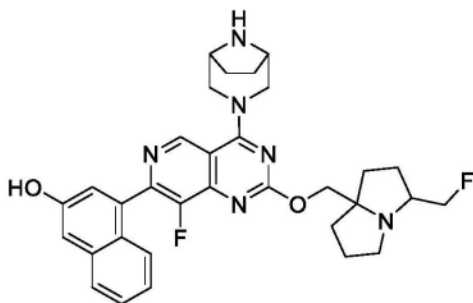
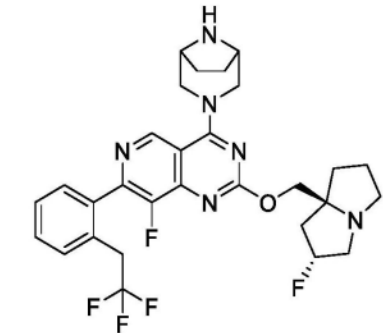
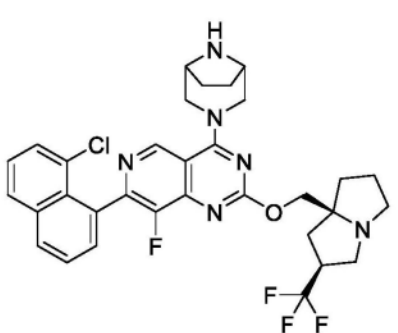
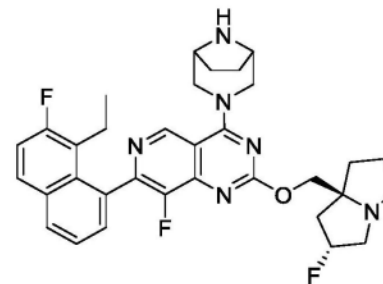
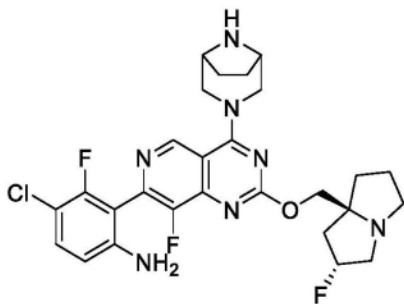
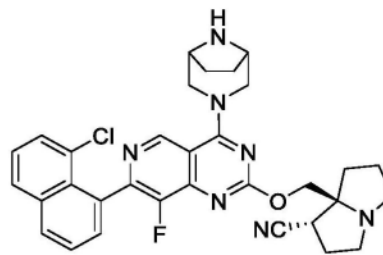
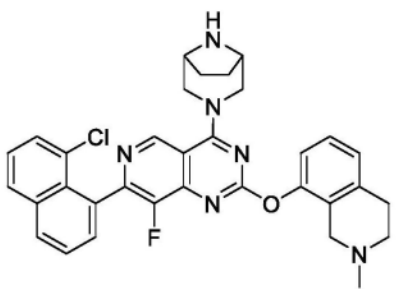


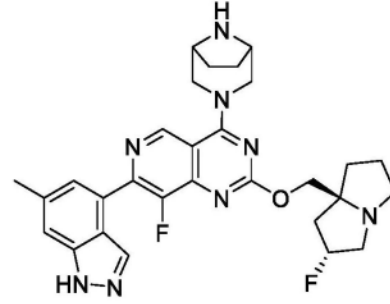
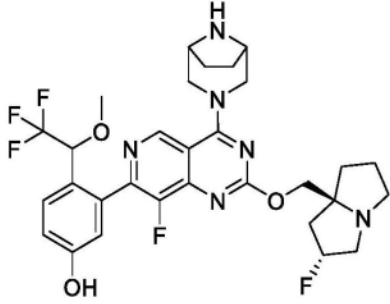
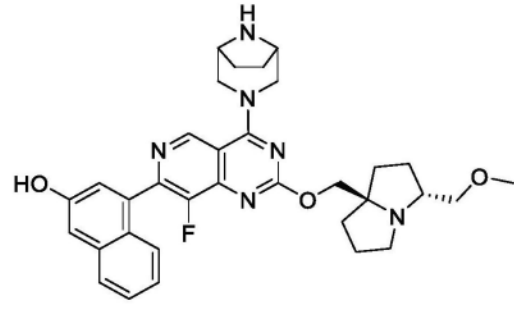
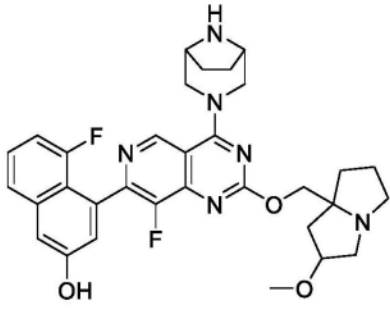


[0149]

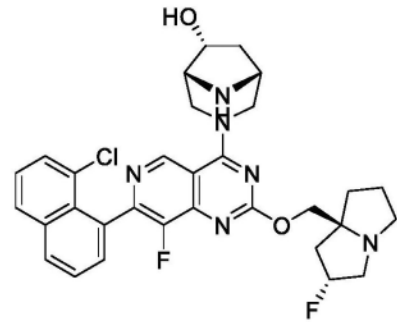
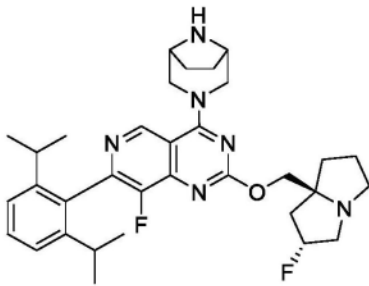
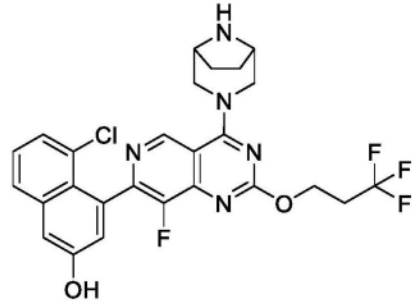
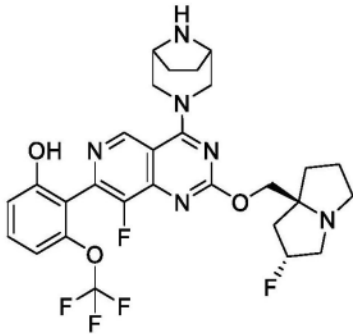


[0150]

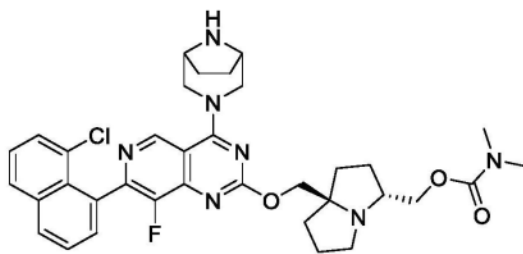
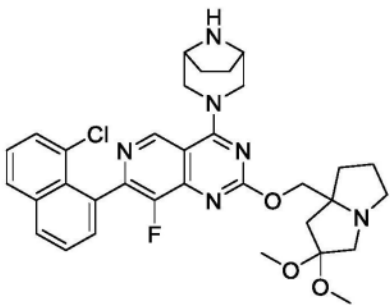
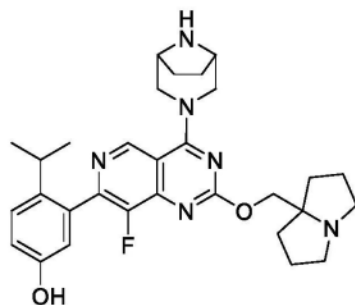
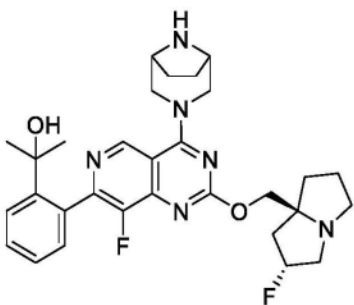
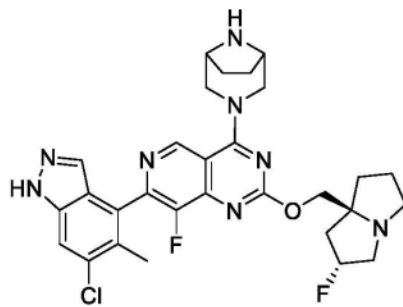
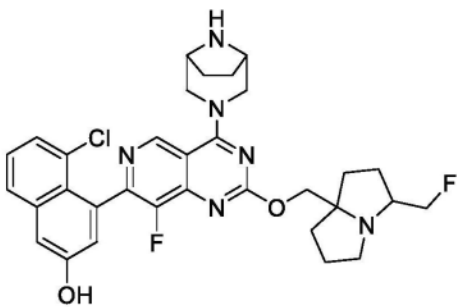
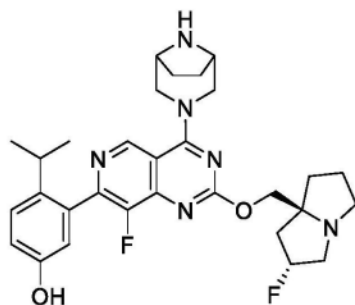
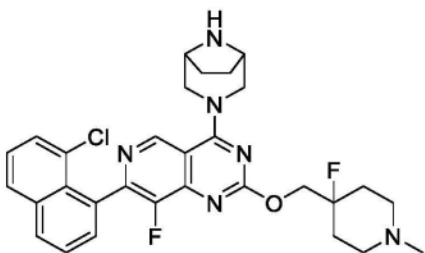
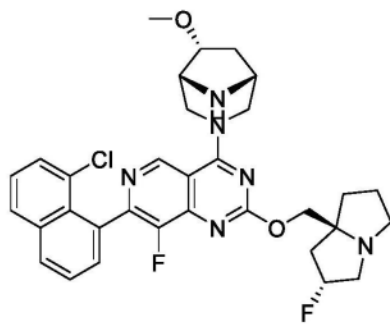
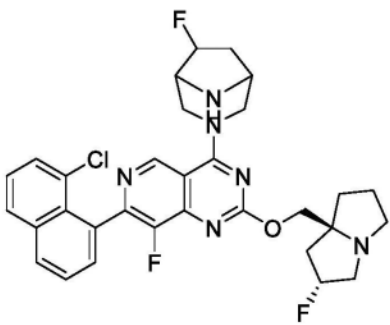


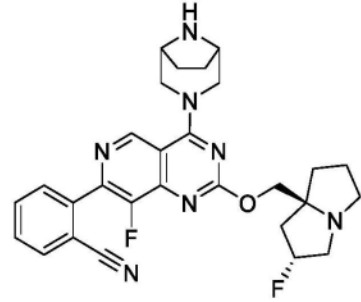
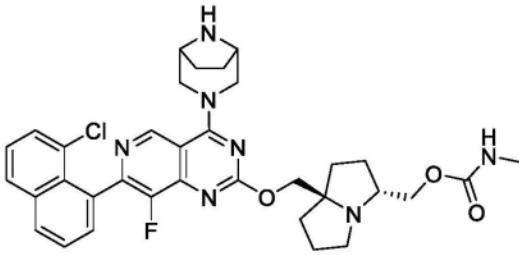
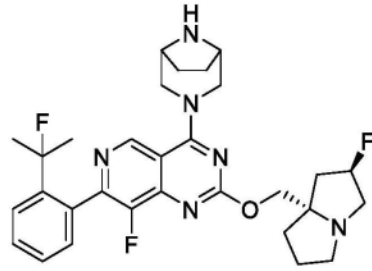
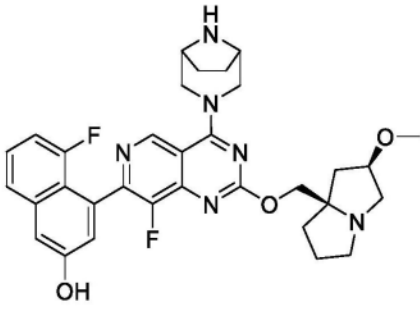


[0151]

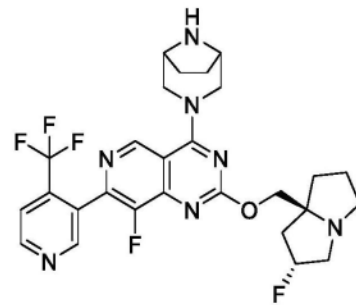
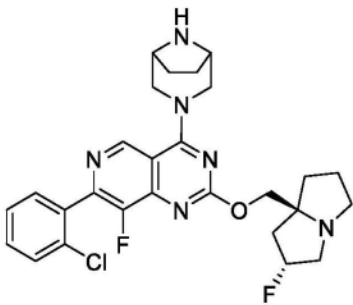
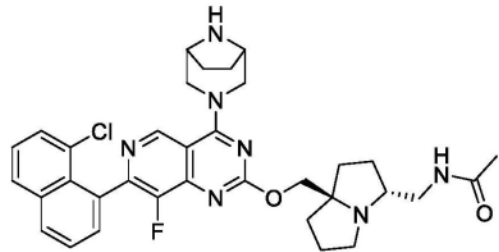
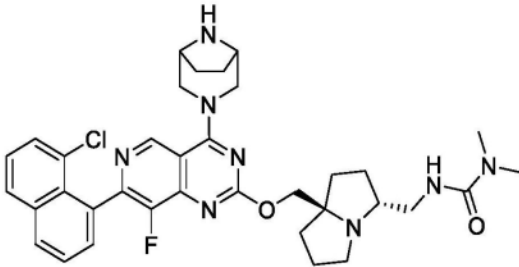
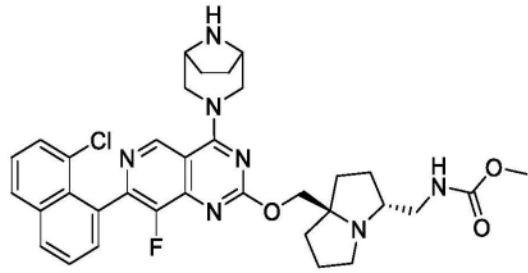
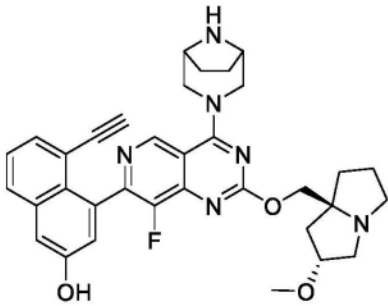


[0152]

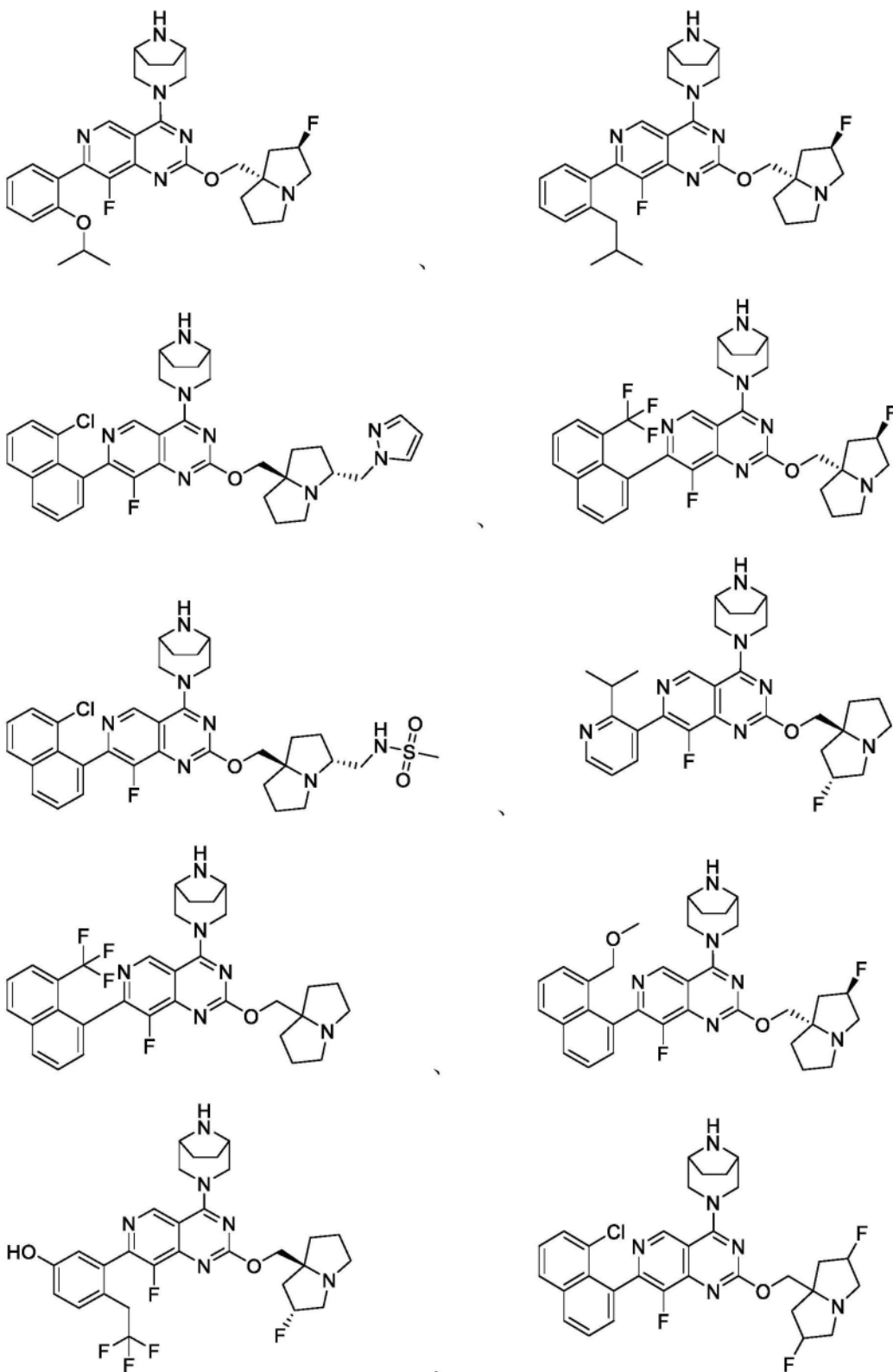




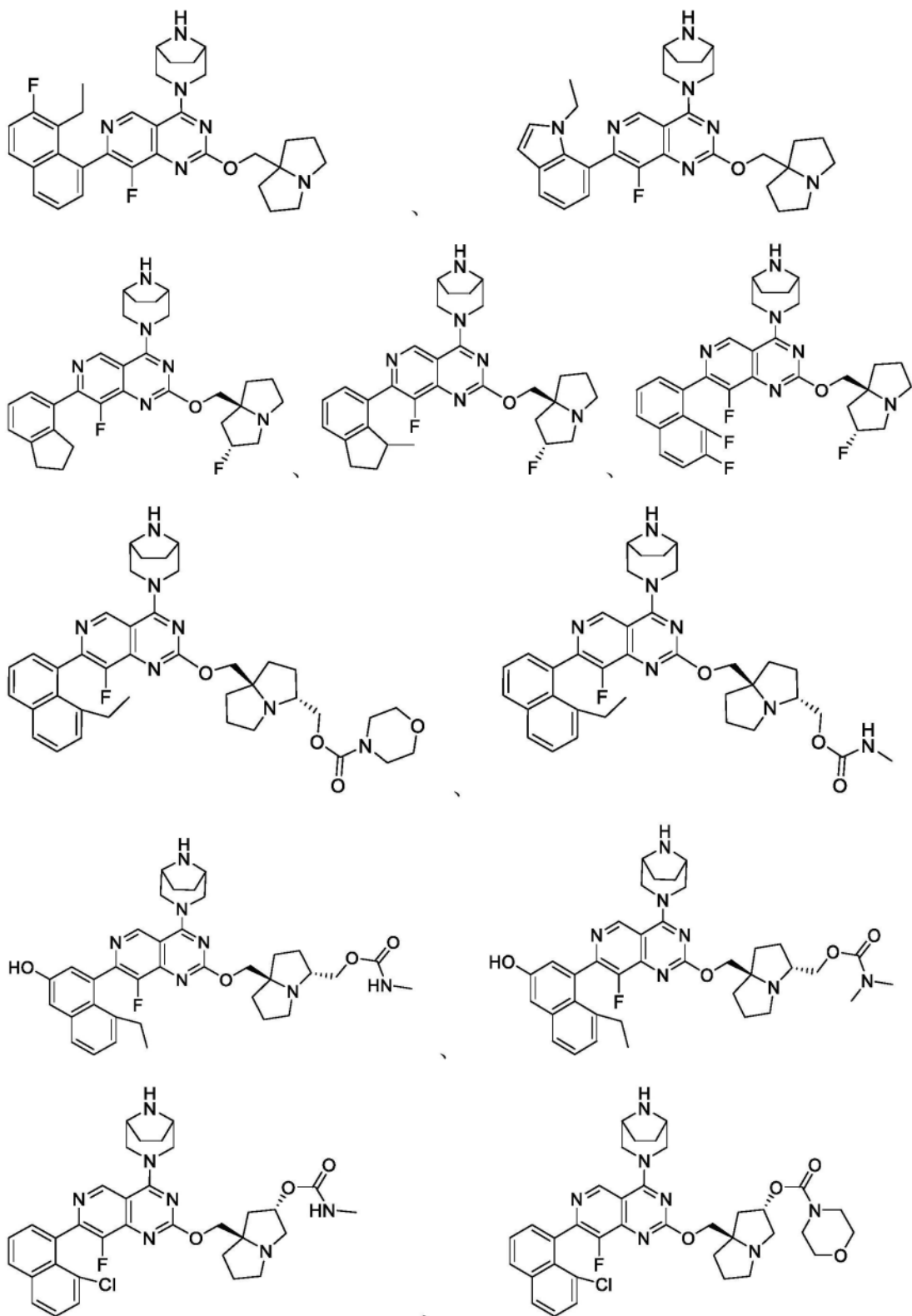
[0153]

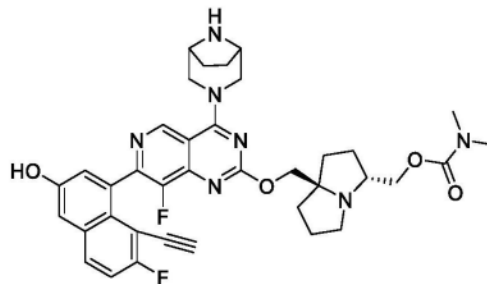
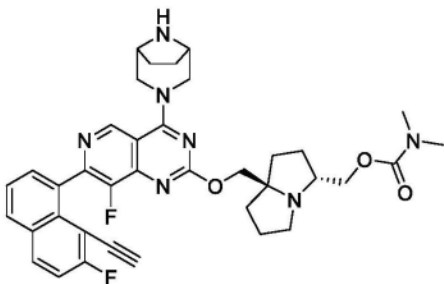
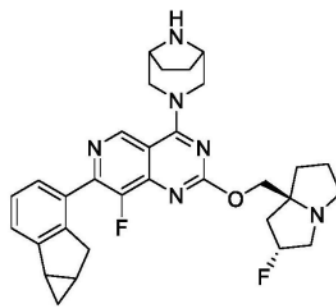
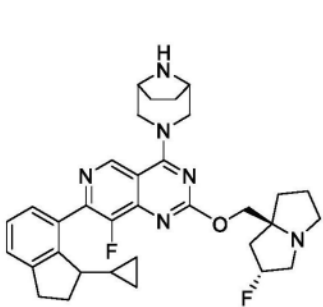


[0154]

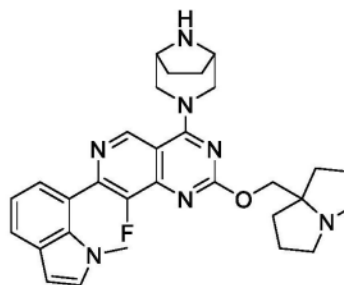
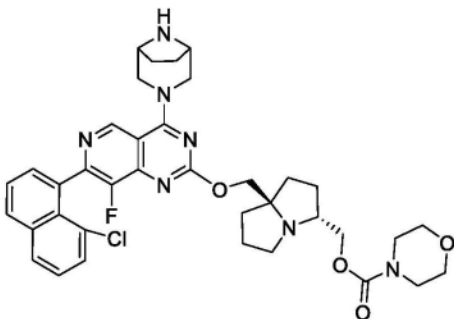
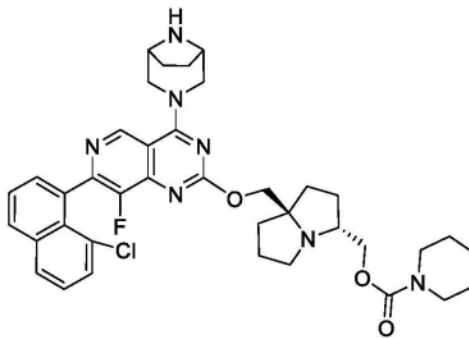
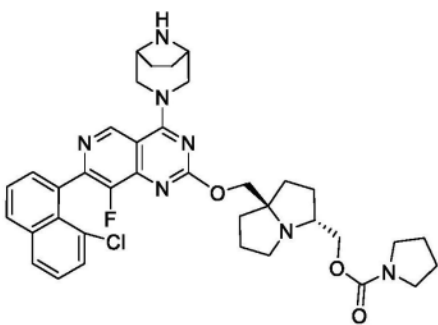
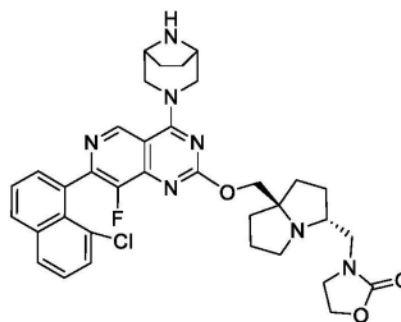
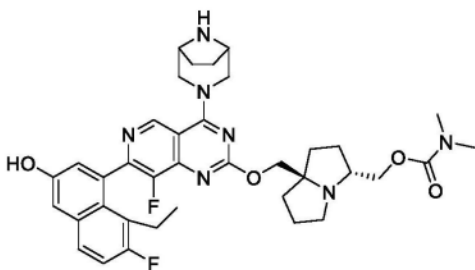


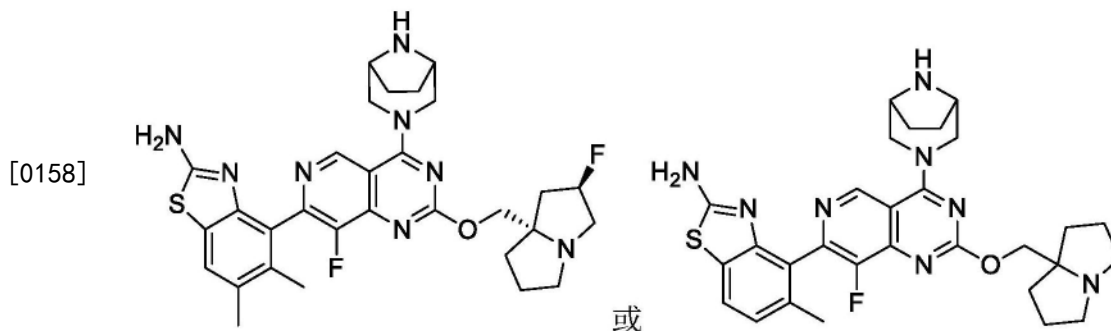
[0155]





[0156]

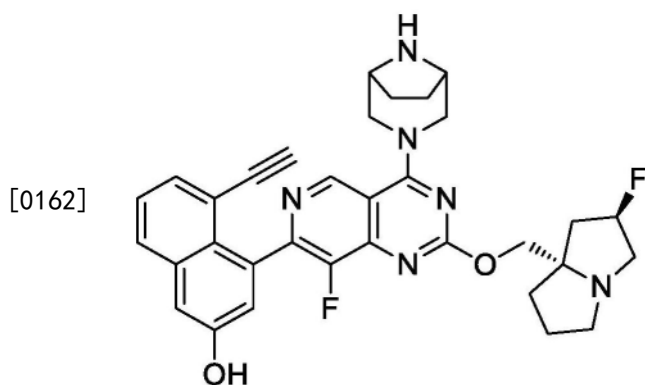




[0159] 其药学上可接受的盐。

[0160] 在本发明的一方面, KRas G12D抑制剂包含化合物MRTX1133或MRTX1133类似物和相关化合物, 诸如WIPO公开号W02021/041671中公开和描述的任何化合物, 包括但不限于: 实例252(MRTX1133), 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇; 实例243, 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇; 实例246, 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氟萘-2-醇; 实例251, 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇; 实例253, 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇; 实例259, 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基萘-2-醇; 和实例282, 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇; 或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

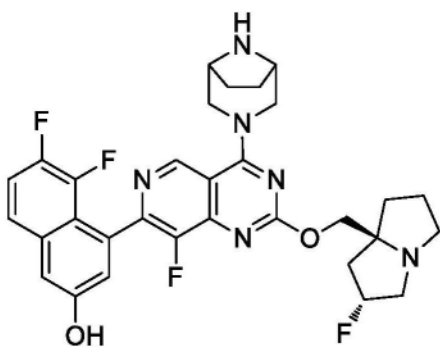
[0161] 在一个实施例中, KRas G12D抑制剂是:



[0163] (也称为W0 2021/041671中的实施例243)或其药学上可接受的盐。

[0164] 在一个实施例中, KRas G12D抑制剂是:

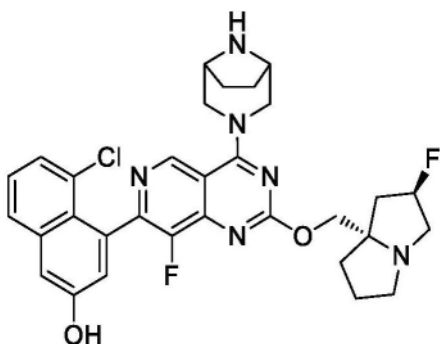
[0165]



[0166] (也称为W0 2021/041671中的实施例246)或其药学上可接受的盐。

[0167] 在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是:

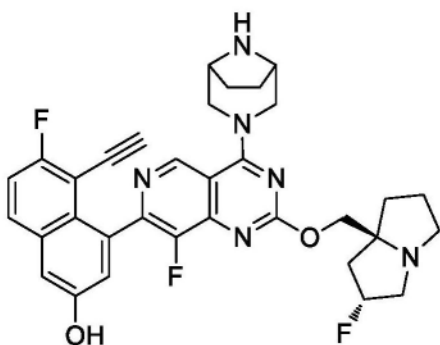
[0168]



[0169] (也称为W0 2021/041671中的实施例251)或其药学上可接受的盐。

[0170] 在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是:

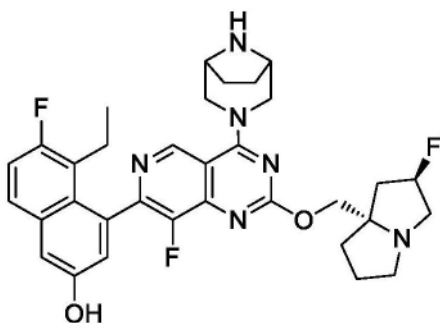
[0171]



[0172] (也称为W0 2021/041671中的实施例252)或其药学上可接受的盐。该化合物也称为MRTX1133并且在本申请中可以称为“MRTX1133”。

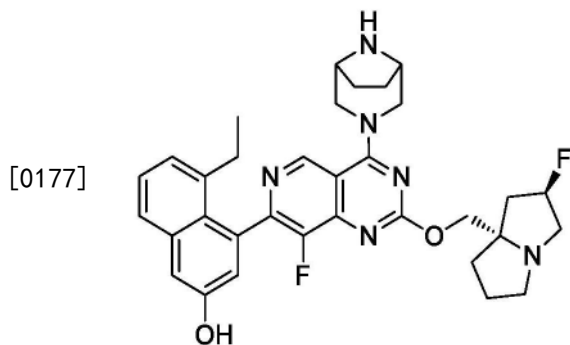
[0173] 在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是:

[0174]



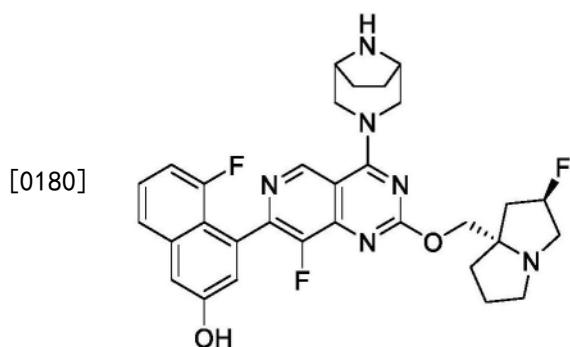
[0175] (也称为W0 2021/041671中的实施例253)或其药学上可接受的盐。

[0176] 在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是:



[0178] (也称为W0 2021/041671中的实施例259)或其药学上可接受的盐。

[0179] 在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是:



[0181] (也称为W0 2021/041671中的实施例282)或其药学上可接受的盐。

[0182] 本发明方法中使用的KRas G12D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,即具有相同组成但原子空间排列不同的异构体。化合物可以以混合物形式使用,或者可以使用市售试剂和根据制造商的说明使用本领域技术人员熟知的用于分离立体异构体和对映异构体的常规方法来分离各个组分/异构体,例如使用CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich)或CHIRALCEL® (Diacel Corp)手性色谱HPLC柱。可替代地,可以使用光学纯的手性试剂和中间体以制备单独的异构体或对映异构体来合成本发明的化合物。除非另有说明,所有手性(对映体和非对映体)和外消旋形式都在本发明的范围内。除非另有说明,每当说明书(包括权利要求书)提及本发明的化合物时,术语“化合物”应理解为涵盖所有手性(对映体和非对映体)和外消旋形式。

[0183] 在一个实施例中,用于该方法的式I的KRas G12D抑制剂化合物包括上述化合物的三氟乙酸盐。

[0184] 用于制造本文公开的KRas G12D抑制剂的方法是已知的。例如,共同拥有的公开的国际PCT申请号W02021/041671描述了用于制备式I化合物的一般反应方案,并且还提供了用于制备本文公开的每种KRas G12D抑制剂的详细合成路线。

[0185] 泛ErbB家族抑制剂和式(I)的KRas G12D化合物或其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物。

[0186] 药物组合物

[0187] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含根据本发明的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐和KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,该载体、赋形剂或稀释剂可以用于本文公开的方法中。泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐和KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐可以通过本领域众

所周知的任何方法独立地配制并且可以制备用于通过任何途径施用,该途径包括但不限于肠胃外、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内或直肠内。在某些实施例中,泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐和KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐在医院环境中静脉内施用。在一个实施例中,可以通过口服途径施用。

[0188] 载体的特性将取决于施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的”意指与生物系统(诸如细胞、细胞培养物、组织或生物体)相容并且不干扰活性成分的生物活性的有效性的无毒材料。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、增溶剂和本领域众所周知的其他材料。药学上可接受的制剂的制备描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, A. Gennaro 编辑, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990。

[0189] 如本文所用,术语药学上可接受的盐是指保留上述化合物的所需生物活性并且表现出最小或不表现出不期望的毒理学作用的盐。此类盐的实例包括但不限于与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐,以及与有机酸(诸如乙酸、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、藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸)形成的盐。化合物还可以本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐形式施用,具体包括式 $-NR^+Z^-$ 的季铵盐,其中R是氢、烷基或苄基,并且Z是平衡离子,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(诸如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、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、苯甲酸根和二苯乙酸根)。

[0190] 活性化合物以足以向患者递送治疗有效量的量包含在药学上可接受的载体或稀释剂中,而不会在被治疗的患者中引起严重的毒性作用。在一个实施例中,用于所有上述病症的活性化合物的剂量在约0.01至300mg/kg的范围内,例如每天0.1至100mg/kg,并且作为进一步的实例每天每公斤接受者体重0.5至约25mg。在合适的载体中,典型的局部剂量范围为0.01%至3%wt/wt。药学上可接受的衍生物的有效剂量范围可以基于待递送的亲本化合物的重量来计算。如果衍生物本身表现出活性,则可以如上所述使用衍生物的重量或通过本领域技术人员已知的其他方法来估计有效剂量。

[0191] 包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物和KRas G12D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可以用于本文所述的使用方法中。

[0192] 共同施用

[0193] 泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐和KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐可以配制成分离的或单独的剂型,其可以相继共同施用。另一种选择是,如果施用途径相同(例如口服),则两种活性化合物可以配制成单一形式用于共同施用,然而,两种共同施用的两种方法是相同治疗或方案的一部分。

[0194] 用于该方法的包含泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐和/或KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物可以同时、单独或顺序使用。在一个实施例中,在施用式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐之前施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,在施用式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐之后施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐与式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学

上可接受的盐的施用大约同时施用。

[0195] 在某些情况下,在不同时间并通过不同途径单独施用每种抑制剂将是有利的。因此,组合中的组分,即式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐和泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐,不需要基本上同时施用或以任何顺序施用。

[0196] 肿瘤药物通常以最大耐受剂量(“MTD”)施用,这是不会引起不可接受的副作用的最高药物剂量。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物和泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合各自以其各自的MTD给药。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以其MTD给药,并且泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以低于其MTD的量给药。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以低于其MTD的量给药,并且泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以其MTD给药。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物和泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物各自以低于其各自的MTD给药。施用的时间安排可以使得一种化合物的峰值药代动力学效应与另一种化合物的峰值药代动力学效应一致。

[0197] 在一个实施例中,每天(即以约24小时的间隔)施用单剂量的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物(即QD)。在另一个实施例中,每天施用两剂量(即BID)的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。在另一个实施例中,每天施用三剂量(即TID)的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0198] 在一个实施例中,QD施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物。在另一个实施例中,BID施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物。在另一个实施例中,TID施用本发明的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0199] 在一个实施例中,单剂量的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物以及泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物各自每天施用一次。

[0200] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是不可逆抑制剂。本文方法中使用的示例性不可逆泛ErbB家族抑制剂包括阿法替尼((E)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢咪喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯胺);达克替尼((2E)-N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基}-4-(1-哌啶基)-2-丁酰胺);卡奈替尼(N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺);波奇替尼(1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮);AV 412(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-丁炔-1-基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺);PF 6274484(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺)和HKI 357((2E)-N-[[4-[(3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁酰胺],或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物。

[0201] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是可逆抑制剂。示例性可逆泛EGFR家族抑制剂包括厄洛替尼([6,7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-苯基)-胺),吉

非替尼((4-(3'-氯-4'-氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉),沙普替尼(2-(4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺);瓦利替尼((R)-N4-(3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺);TAK-285(N-(2-(4-((3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氨基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺);AEE788((S)-6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺);tarloxotinib([(E)-4-[[4-(3-溴-4-氯苯胺)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]氨基]-4-氧代丁-2-烯基]-二甲基-[(3-甲基-5-硝基咪唑并-4-基)甲基]铵氮);BMS 599626((3S)-3-吗啉基甲基-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡唑-5-基]氨基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-氨基甲酸酯二氢氯化物);和GW 583340HCl(N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[2-[[[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-4-喹唑啉胺二氢氯化物),或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物。

[0202] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体、抗HER2抗体或抗EGFR抗体与抗HER2抗体的组合或其药物组合物。在一个实施例中,抗EGFR抗体是耐昔妥珠单抗、帕尼单抗或西妥昔单抗。在一个实施例中,抗EGFR抗体是西妥昔单抗。在一个实施例中,适用于本文方法的抗HER2抗体是帕妥珠单抗、曲妥珠单抗或恩星-曲妥珠单抗。

[0203] 在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是EGFR抑制剂和HER2抑制剂,其中EGFR抑制剂和HER2抑制剂独立地选自两种药剂,这两种药剂选自以下项组成的组:AG 1478HCl(N-(3-氯苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉盐酸盐);AG 494(E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-苯基-2-丙烯酰胺;AG 555(E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(3-苯基丙基)-2-丙烯酰胺;AG 556(E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(4-苯基丁基)-2-丙烯酰胺;AG 825(E)-3-[3-[2-苯并噻唑硫代]甲基]-4-羟基-5-甲氧基苯基]-2-氰基-2-丙烯酰胺;CP 724714(2-甲氧基-N-[(2E)-3-[4-[[3-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]苯基]氨基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯-1-基]乙酰胺);BIBU 1361二HCl(N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐);BIBU 1382(N⁸-(3-氯-4-氟苯基)-N²-(1-甲基-4-哌啶基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺二盐酸盐);JNJ 28871063 HCl(5E-4-氨基-6-(4-苄基氧基-3-氯苯基氨基)嘧啶-5-甲醛N-(2-吗啉-4-基乙基)脒盐酸盐);PD 153035(4-[(3-溴苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉盐酸盐);PD 158780(N⁴-(3-溴苯基)-N⁶-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺)或其药学上可接受的盐或药物组合物。

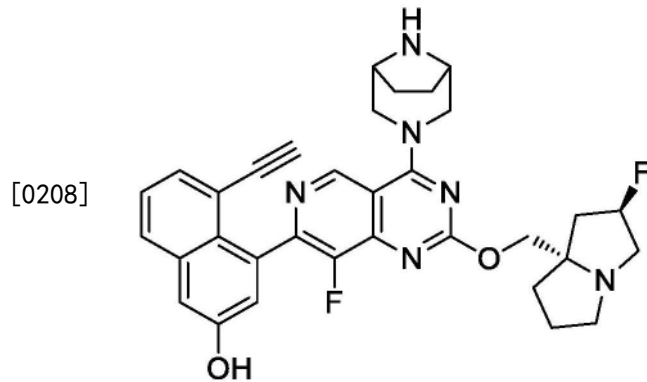
[0204] 组合疗法

[0205] 在本发明的一方面,本文提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合。在一个实施例中,癌症是KRas G12D相关癌症。在一个实施例中,KRas G12D相关癌症是胰腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌和非小细胞肺癌。

[0206] 另一方面,本发明提供了一种用于增加癌细胞对KRas G12D抑制剂的敏感性的方法,该方法包括使癌细胞与有效量的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物的组合接触,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加癌细胞对KRas G12D抑制剂的敏感性。在一个实施例中,接触

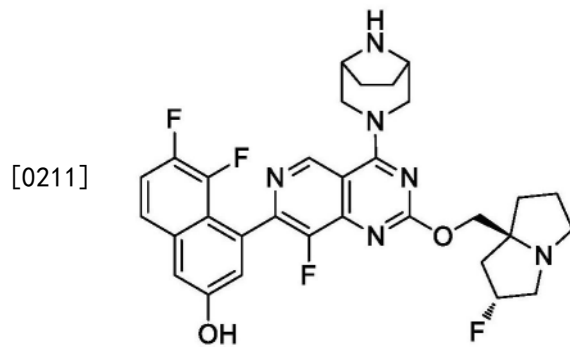
是在体外进行的。在一个实施例中,接触是在体内进行的。

[0207] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:



[0209] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

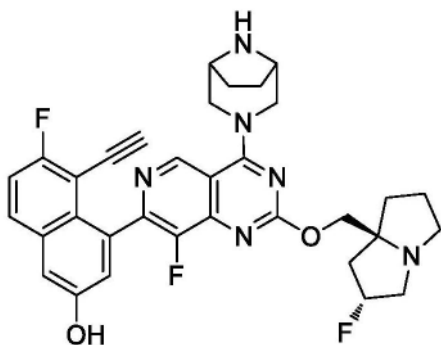
[0210] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:



[0212] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

[0213] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:

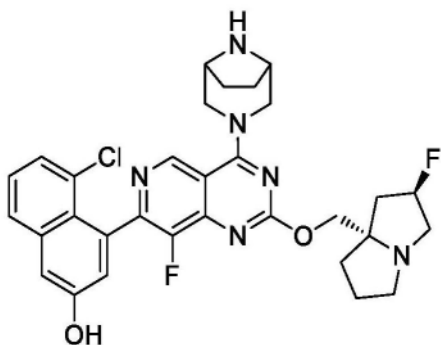
[0214]



[0215] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

[0216] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:

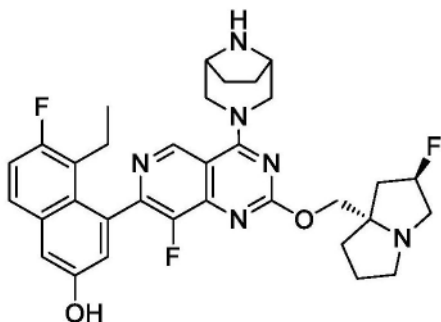
[0217]



[0218] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

[0219] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:

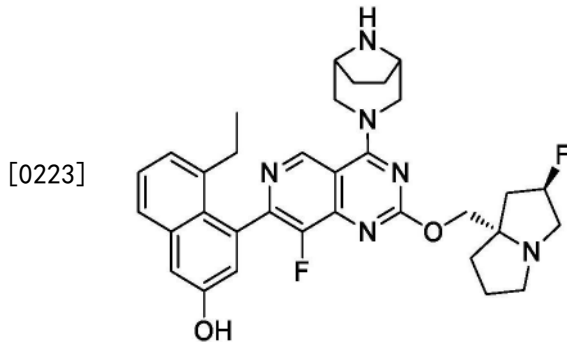
[0220]



[0221] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施

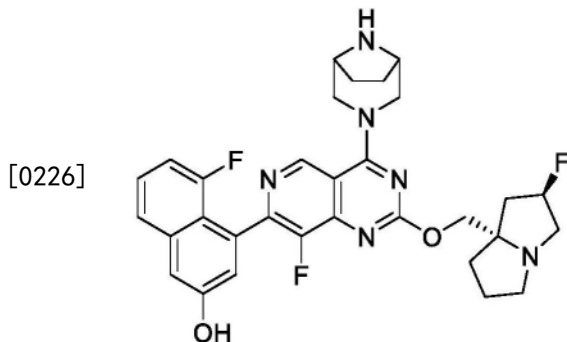
例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

[0222] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:



[0224] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

[0225] 在一个实施例中,组合疗法包括具有下式的化合物的组合:



[0227] 或其药学上可接受的盐,以及泛ErbB家族抑制剂。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是阿法替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是达克替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是波奇替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是厄洛替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是吉非替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是沙普替尼。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是tarloxotinib。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂是抗EGFR抗体,其中抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

[0228] 如本文所使用的,术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指示部分在一起。例如,“接触”癌细胞包括向具有KRas G12D的个体或受试者(诸如人)施用本文提供的组合,以及例如将本文提供的组合引入含有细胞的样品或含有KRas G12D的纯化制剂中。

[0229] 通过负向调节KRas G12D的活性,本文所述的方法被设计为抑制由细胞内增强的KRas G12D活性引起的不期望的细胞增殖。化合物抑制KRas G12D的能力可以使用众所周知的方法在体外监测,包括公开的国际PCT申请号W0 2021/041671中描述的那些方法。同样,可以监测组合在细胞中的抑制活性,例如通过测量磷酸化ERK的量的KRas G12D活性的抑制

来评估治疗的有效性,并且可以由主治医师相应地调整剂量。

[0230] 本文提供的组合和方法可以用于治疗有需要的受试者中的KRas G12D相关癌症,包括向所述受试者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐的组合或药物组合与式(I)的KRas G12D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,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加KRas G12D相关癌症对KRas G12D的敏感性。在一个实施例中,KRas G12D相关癌症是胰腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌和非小细胞肺癌。

[0231] 在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者总生存(“OS”)期延长。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者的无进展生存(“PFS”)期延长。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者中肿瘤消退增加。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合与式(I)的KRas G12D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,相对于仅使用KRas G12D抑制剂治疗,使受试者的肿瘤生长抑制增加。在一个实施例中,治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合与式(I)的KRas G12D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,与仅使用KRas G12D抑制剂治疗相比,导致受试者疾病稳定持续时间的改善。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是选自化合物编号1至458(如W02021/041671中编号)或其药学上可接受的盐(例如实施例编号252、243、246、251、253、259或282或其药学上可接受的盐)的化合物。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达克替尼、波奇替尼、厄洛替尼、吉非替尼、沙普替尼、tarloxotinib和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例

246和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和西妥昔单抗。

[0232] 在另一个实施例中,一旦KRas G12D单一疗法中观察到疾病进展,则将泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与KRas G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物组合施用,其中组合疗法通过增加患者的OS、PFS、肿瘤消退、肿瘤生长抑制或疾病稳定的持续时间来增强患者的临床益处或生存时间。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是选自化合物编号1至458(如W02021/041671中编号)或其药学上可接受的盐(例如实施例编号252、243、246、251、253、259或282或其药学上可接受的盐)的化合物。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达克替尼、波奇替尼、厄洛替尼、吉非替尼、沙普替尼、tarloxotinib和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和沙普替尼。在一个实施例中,治

癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌和非小细胞肺癌。

[0233] 在本文任一方法的一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂与KRAS G12D抑制剂在同一天施用。

[0234] 在本文任一方法的一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂与KRAS G12D抑制剂在不同日期施用。

[0235] 本文提供的组合物和方法可用于治疗多种癌症,包括肿瘤,诸如肺癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、子宫颈癌、睾丸癌等。更特别地,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诸如以下的肿瘤类型:星形细胞、乳房、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、前列腺和甲状腺的癌和肉瘤。更具体地,这些化合物可用于治疗: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(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、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;胃肠道:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、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、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、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、威尔姆斯肿瘤(肾母细胞瘤)、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、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝脏: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:成骨肉瘤(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、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、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、变形性关节炎)、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、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、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、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良)卵巢(卵巢癌)(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒鞘细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴户(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、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学:血液(髓性白血病(急性和慢性)、急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(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、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、疤痕疙瘩、银屑病;以及肾上腺:成神经细胞瘤。在某些实施例中,癌症是非小细胞肺癌。

[0236] 本文还提供了一种用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括(a)确定癌症与KRas G12D突变相关(例如,KRas G12D相关癌症)(例如,如使用监管机构批准的,例如FDA批准的测定法或药盒);以及(b)向患者施用治疗有效量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式I的KRas G12D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,其中泛ErbB家族抑制剂协同增加KRas G12D相关癌症对KRas G12D抑

制剂的敏感性。在一个实施例中, KRas G12D抑制剂是选自化合物编号1至458(如W02021/041671中编号)或其药学上可接受的盐(例如实施例编号252、243、246、251、253、259或282或其药学上可接受的盐)的化合物。在一个实施例中, 泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达克替尼、波奇替尼、厄洛替尼、吉非替尼、沙普替尼、tarloxotinib和西妥昔单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和阿法替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和达克替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和波奇替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和厄洛替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和吉非替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和沙普替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和tarloxotinib。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例252和西妥昔单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和阿法替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和达克替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和波奇替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和厄洛替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和吉非替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和沙普替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和tarloxotinib。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例243和西妥昔单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和阿法替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和达克替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和波奇替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和厄洛替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和吉非替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和沙普替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和tarloxotinib。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例246和西妥昔单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和阿法替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和达克替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和波奇替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和厄洛替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和吉非替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和沙普替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和tarloxotinib。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例251和西妥昔单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和阿法替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和达克替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和波奇替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和厄洛替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和吉非替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和沙普替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和tarloxotinib。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例253和西妥昔单抗。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例259和阿法替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例259和达克替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例259和波奇替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例259和厄洛替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例259和吉非替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗有效量的实例259和沙普替尼。在一个实施例中, 治疗组合包含治疗

有效量的实例259和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和西妥昔单抗。

[0237] 在一个实施例中,在该时间段期间将式I化合物作为胶囊施用。在一个实施例中,式I的化合物的片剂或胶囊制剂包含约10mg至约100mg(例如约10mg至约95mg、约10mg至约90mg、约10mg至约85mg、约10mg至约80mg、约10mg至约75mg、约10mg至约70mg、约10mg至约65mg、约10mg至约60mg、约10mg至约55mg、约10mg至约50mg、约10mg至约45mg、约10mg至约40mg、约10mg至约35mg、约10mg至约30mg、约10mg至约25mg、约10mg至约20mg、约10mg至约15mg、约15mg至约100mg、约15mg至约95mg、约15mg至约90mg、约15mg至约85mg、约15mg至约80mg、约15mg至约75mg、约15mg至约70mg、约15mg至约65mg、约15mg至约60mg、约15mg至约55mg、约15mg至约50mg、约15mg至约45mg、约15mg至约40mg、约15mg至约35mg、约15mg至约30mg、约15mg至约25mg、约15mg至约20mg、约20mg至约100mg、约20mg至约95mg、约20mg至约90mg、约20mg至约85mg、约20mg至约80mg、约20mg至约75mg、约20mg至约70mg、约20mg至约65mg、约20mg至约60mg、约20mg至约55mg、约20mg至约50mg、约20mg至约45mg、约20mg至约40mg、约20mg至约35mg、约20mg至约30mg、约20mg至约25mg、约25mg至约100mg、约25mg至约95mg、约25mg至约90mg、约25mg至约85mg、约25mg至约80mg、约25mg至约75mg、约25mg至约70mg、约25mg至约65mg、约25mg至约60mg、约25mg至约55mg、约25mg至约50mg、约25mg至约45mg、约25mg至约40mg、约25mg至约35mg、约25mg至约30mg、约30mg至约100mg、约30mg至约95mg、约30mg至约90mg、约30mg至约85mg、约30mg至约80mg、约30mg至约75mg、约30mg至约70mg、约30mg至约65mg、约30mg至约60mg、约30mg至约55mg、约30mg至约50mg、约30mg至约45mg、约30mg至约40mg、约30mg至约35mg、约35mg至约100mg、约35mg至约95mg、约35mg至约90mg、约35mg至约85mg、约35mg至约80mg、约35mg至约75mg、约35mg至约70mg、约35mg至约65mg、约35mg至约60mg、约35mg至约55mg、约35mg至约50mg、约35mg至约45mg、约35mg至约40mg、约35mg至约35mg、约35mg至约30mg、约35mg至约25mg、约35mg至约20mg、约35mg至约15mg、约40mg至约100mg、约40mg至约95mg、约40mg至约90mg、约40mg至约85mg、约40mg至约80mg、约40mg至约75mg、约40mg至约70mg、约40mg至约65mg、约40mg至约60mg、约40mg至约55mg、约40mg至约50mg、约40mg至约45mg、约45mg至约100mg、约45mg至约95mg、约45mg至约90mg、约45mg至约85mg、约45mg至约80mg、约45mg至约75mg、约45mg至约70mg、约45mg至约65mg、约45mg至约60mg、约45mg至约55mg、约45mg至约50mg、约50mg至约100mg、约50mg至约95mg、约50mg至约90mg、约50mg至约85mg、约50mg至约80mg、约50mg至约75mg、约50mg至约70mg、约50mg至约65mg、约50mg至约60mg、约50mg至约55mg、约55mg至约100mg、约55mg至约95mg、约55mg至约90mg、约55mg至约85mg、约55mg至约80mg、约55mg至约75mg、约55mg至约70mg、约55mg至约65mg、约55mg至约60mg、约60mg至约100mg、约60mg至约95mg、约60mg至约90mg、约60mg至约85mg、约60mg至约80mg、约60mg至约75mg、约60mg至约70mg、约60mg至约65mg、约65mg至约100mg、约65mg至约95mg、约65mg至约90mg、约65mg至约85mg、约65mg至约

80mg、约65mg至约75mg、约65mg至约70mg、约70mg至约100mg、约70mg至约95mg、约70mg至约90mg、约70mg至约85mg、约70mg至约80mg、约70mg至约75mg、约75mg至约100mg、约75mg至约95mg、约75mg至约90mg、约75mg至约85mg、约75mg至约80mg、约80mg至约100mg、约80mg至约95mg、约80mg至约90mg、约80mg至约85mg、约85mg至约100mg、约85mg至约95mg、约85mg至约90mg、约90mg至约100mg、约90mg至约95mg、约95mg至约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)的式I的化合物(例如选自化合物编号1-458(如W02021/041671中编号的)的化合物)或其药学上可接受的盐(例如实例252、243、246、251、253、259和282或其药学上可以接受的盐)。在一个实施例中,在一段时间内每天口服施用式I的化合物一天一次(QD)。在一个实施例中,在一段时间内每天口服施用式I的化合物一天两次(BID)。在一个实施例中,在一段时间内以约20mg至约500mg的量口服施用式I的化合物(例如约20mg至约480mg、约20mg至约460mg、约20mg至约440mg、约20mg至约420mg、约20mg至约400mg、约20mg至约380mg、约20mg至约360mg、约20mg至约340mg、约20mg至约320mg、约20mg至约300mg、约20mg至约280mg、约20mg至约260mg、约20mg至约240mg、约20mg至约220mg、约20mg至约200mg、约20mg至约180mg、约20mg至约160mg、约20mg至约140mg、约20mg至约120mg、约20mg至约100mg、约20mg至约80mg、约20mg至约60mg、约20mg至约40mg、约40mg至约500mg、约40mg至约480mg、约40mg至约460mg、约40mg至约440mg、约40mg至约420mg、约40mg至约400mg、约40mg至约380mg、约40mg至约360mg、约40mg至约340mg、约40mg至约320mg、约40mg至约300mg、约40mg至约280mg、约40mg至约260mg、约40mg至约240mg、约40mg至约220mg、约40mg至约200mg、约40mg至约180mg、约40mg至约160mg、约40mg至约140mg、约40mg至约120mg、约40mg至约100mg、约40mg至约80mg、约40mg至约60mg、约60mg至约500mg、约60mg至约480mg、约60mg至约460mg、约60mg至约440mg、约60mg至约420mg、约60mg至约400mg、约60mg至约380mg、约60mg至约360mg、约60mg至约340mg、约60mg至约320mg、约60mg至约300mg、约60mg至约280mg、约60mg至约260mg、约60mg至约240mg、约60mg至约220mg、约60mg至约200mg、约60mg至约180mg、约60mg至约160mg、约60mg至约140mg、约60mg至约120mg、约60mg至约100mg、约60mg至约80mg、约80mg至约500mg、约80mg至约480mg、约80mg至约460mg、约80mg至约440mg、约80mg至约420mg、约80mg至约400mg、约80mg至约380mg、约80mg至约360mg、约80mg至约340mg、约80mg至约320mg、约80mg至约300mg、约80mg至约280mg、约80mg至约260mg、约80mg至约240mg、约80mg至约220mg、约80mg至约200mg、约80mg至约180mg、约80mg至约160mg、约80mg至约140mg、约80mg至约120mg、约80mg至约100mg、约100mg至约500mg、约100mg至约480mg、约100mg至约460mg、约100mg至约440mg、约100mg至约420mg、约100mg至约400mg、约100mg至约380mg、约100mg至约360mg、约100mg至约340mg、约100mg至约320mg、约100mg至约300mg、约100mg至约280mg、约100mg至约260mg、约100mg至约240mg、约100mg至约220mg、约100mg至约200mg、约100mg至约180mg、约100mg至约160mg、约100mg至约140mg、约100mg至约120mg、约120mg至约500mg、约120mg至约480mg、约120mg至约460mg、约120mg至约440mg、约120mg至约420mg、约120mg至约400mg、约120mg至约380mg、约120mg至约360mg、约120mg至约340mg、约120mg至约320mg、约120mg至约300mg、约120mg至约280mg、约120mg至约260mg、约120mg至约240mg、约120mg至约220mg、约120mg至约200mg、约120mg至约180mg、约120mg至约160mg、约120mg至约140mg、约140mg至约500mg、约140mg至约

480mg、约140mg至约460mg、约140mg至约440mg、约140mg至约420mg、约140mg至约400mg、约140mg至约380mg、约140mg至约360mg、约140mg至约340mg、约140mg至约320mg、约140mg至约300mg、约140mg至约280mg、约140mg至约260mg、约140mg至约240mg、约140mg至约220mg、约140mg至约200mg、约140mg至约180mg、约140mg至约160mg、约160mg至约500mg、约160mg至约480mg、约160mg至约460mg、约160mg至约440mg、约160mg至约420mg、约160mg至约400mg、约160mg至约380mg、约160mg至约360mg、约160mg至约340mg、约160mg至约320mg、约160mg至约300mg、约160mg至约280mg、约160mg至约260mg、约160mg至约240mg、约160mg至约220mg、约160mg至约200mg、约160mg至约180mg、约180mg至约500mg、约180mg至约480mg、约180mg至约460mg、约180mg至约440mg、约180mg至约420mg、约180mg至约400mg、约180mg至约380mg、约180mg至约360mg、约180mg至约340mg、约180mg至约320mg、约180mg至约300mg、约180mg至约280mg、约180mg至约260mg、约180mg至约240mg、约180mg至约220mg、约180mg至约200mg、约200mg至约500mg、约200mg至约480mg、约200mg至约460mg、约200mg至约440mg、约200mg至约420mg、约200mg至约400mg、约200mg至约380mg、约200mg至约360mg、约200mg至约340mg、约200mg至约320mg、约200mg至约300mg、约200mg至约280mg、约200mg至约260mg、约200mg至约240mg、约200mg至约220mg、约220mg至约500mg、约220mg至约480mg、约220mg至约460mg、约220mg至约440mg、约220mg至约420mg、约220mg至约400mg、约220mg至约380mg、约220mg至约360mg、约220mg至约340mg、约220mg至约320mg、约220mg至约300mg、约220mg至约280mg、约220mg至约260mg、约220mg至约240mg、约240mg至约500mg、约240mg至约480mg、约240mg至约460mg、约240mg至约440mg、约240mg至约420mg、约240mg至约400mg、约240mg至约380mg、约240mg至约360mg、约240mg至约340mg、约240mg至约320mg、约240mg至约300mg、约240mg至约280mg、约240mg至约260mg、约260mg至约500mg、约260mg至约480mg、约260mg至约460mg、约260mg至约440mg、约260mg至约420mg、约260mg至约400mg、约260mg至约380mg、约260mg至约360mg、约260mg至约340mg、约260mg至约320mg、约260mg至约300mg、约260mg至约280mg、约280mg至约500mg、约280mg至约480mg、约280mg至约460mg、约280mg至约440mg、约280mg至约420mg、约280mg至约400mg、约280mg至约380mg、约280mg至约360mg、约280mg至约340mg、约280mg至约320mg、约280mg至约300mg、约300mg至约500mg、约300mg至约480mg、约300mg至约460mg、约300mg至约440mg、约300mg至约420mg、约300mg至约400mg、约300mg至约380mg、约300mg至约360mg、约300mg至约340mg、约300mg至约320mg、约320mg至约500mg、约320mg至约480mg、约320mg至约460mg、约320mg至约440mg、约320mg至约420mg、约320mg至约400mg、约320mg至约380mg、约320mg至约360mg、约320mg至约340mg、约340mg至约500mg、约340mg至约480mg、约340mg至约460mg、约340mg至约440mg、约340mg至约420mg、约340mg至约400mg、约340mg至约380mg、约340mg至约360mg、约360mg至约500mg、约360mg至约480mg、约360mg至约460mg、约360mg至约440mg、约360mg至约420mg、约360mg至约400mg、约360mg至约380mg、约380mg至约500mg、约380mg至约480mg、约380mg至约460mg、约380mg至约440mg、约380mg至约420mg、约380mg至约400mg、约400mg至约500mg、约400mg至约480mg、约400mg至约460mg、约400mg至约440mg、约400mg至约420mg、约420mg至约500mg、约420mg至约480mg、约420mg至约460mg、约420mg至约440mg、约440mg至约500mg、约440mg至约480mg、约440mg至约460mg、约460mg至约500mg、约460mg至约480mg、约480mg至约500mg、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450或约500mg)。

[0238] 在一个实施例中,组合疗法包括每天(在一段时间内)一次或两次口服施用式I的化合物,例如以约10mg至约400mg的量(例如约10mg至约380mg、约10mg至约360mg、约10mg至约340mg、约10mg至约320mg、约10mg至约300mg、约10mg至约280mg、约10mg至约260mg、约10mg至约240mg、约10mg至约220mg、约10mg至约200mg、约10mg至约180mg、约10mg至约160mg、约10mg至约140mg、约10mg至约120mg、约10mg至约100mg、约10mg至约80mg、约10mg至约60mg、约10mg至约40mg、约10mg至约20mg、约20mg至约400mg、约20mg至约380mg、约20mg至约360mg、约20mg至约340mg、约20mg至约320mg、约20mg至约300mg、约20mg至约280mg、约20mg至约260mg、约20mg至约240mg、约20mg至约220mg、约20mg至约200mg、约20mg至约180mg、约20mg至约160mg、约20mg至约140mg、约20mg至约120mg、约20mg至约100mg、约20mg至约80mg、约20mg至约60mg、约20mg至约40mg、约40mg至约400mg、约40mg至约380mg、约40mg至约360mg、约40mg至约340mg、约40mg至约320mg、约40mg至约300mg、约40mg至约280mg、约40mg至约260mg、约40mg至约240mg、约40mg至约220mg、约40mg至约200mg、约40mg至约180mg、约40mg至约160mg、约40mg至约140mg、约40mg至约120mg、约40mg至约100mg、约40mg至约80mg、约40mg至约60mg、约60mg至约400mg、约60mg至约380mg、约60mg至约360mg、约60mg至约340mg、约60mg至约320mg、约60mg至约300mg、约60mg至约280mg、约60mg至约260mg、约60mg至约240mg、约60mg至约220mg、约60mg至约200mg、约60mg至约180mg、约60mg至约160mg、约60mg至约140mg、约60mg至约120mg、约60mg至约100mg、约60mg至约80mg、约80mg至约400mg、约80mg至约380mg、约80mg至约360mg、约80mg至约340mg、约80mg至约320mg、约80mg至约300mg、约80mg至约280mg、约80mg至约260mg、约80mg至约240mg、约80mg至约220mg、约80mg至约200mg、约80mg至约180mg、约80mg至约160mg、约80mg至约140mg、约80mg至约120mg、约80mg至约100mg、约100mg至约400mg、约100mg至约380mg、约100mg至约360mg、约100mg至约340mg、约100mg至约320mg、约100mg至约300mg、约100mg至约280mg、约100mg至约260mg、约100mg至约240mg、约100mg至约220mg、约100mg至约200mg、约100mg至约180mg、约100mg至约160mg、约100mg至约140mg、约100mg至约120mg、约120mg至约400mg、约120mg至约380mg、约120mg至约360mg、约120mg至约340mg、约120mg至约320mg、约120mg至约300mg、约120mg至约280mg、约120mg至约260mg、约120mg至约240mg、约120mg至约220mg、约120mg至约200mg、约120mg至约180mg、约120mg至约160mg、约120mg至约140mg、约140mg至约400mg、约140mg至约380mg、约140mg至约360mg、约140mg至约340mg、约140mg至约320mg、约140mg至约300mg、约140mg至约280mg、约140mg至约260mg、约140mg至约240mg、约140mg至约220mg、约140mg至约200mg、约140mg至约180mg、约140mg至约160mg、约160mg至约400mg、约160mg至约380mg、约160mg至约360mg、约160mg至约360mg、约160mg至约340mg、约160mg至约320mg、约160mg至约300mg、约160mg至约280mg、约160mg至约260mg、约160mg至约240mg、约160mg至约220mg、约160mg至约200mg、约160mg至约180mg、约180mg至约400mg、约180mg至约380mg、约180mg至约360mg、约180mg至约340mg、约180mg至约320mg、约180mg至约300mg、约180mg至约280mg、约180mg至约260mg、约180mg至约240mg、约180mg至约220mg、约180mg至约200mg、约200mg至约400mg、约200mg至约380mg、约200mg至约360mg、约200mg至约340mg、约200mg至约320mg、约200mg至约300mg、约200mg至约280mg、约200mg至约260mg、约200mg至约240mg、约200mg至约220mg、约220mg至约400mg、约220mg至约380mg、约220mg至约360mg、约220mg至约340mg、约220mg至约320mg、约220mg至约300mg、约220mg至约280mg、约220mg至约

260mg、约220mg至约240mg、约240mg至约400mg、约240mg至约380mg、约240mg至约360mg、约240mg至约340mg、约240mg至约320mg、约240mg至约300mg、约240mg至约280mg、约240mg至约260mg、约260mg至约400mg、约260mg至约380mg、约260mg至约360mg、约260mg至约340mg、约260mg至约320mg、约260mg至约300mg、约260mg至约280mg、约280mg至约400mg、约280mg至约380mg、约280mg至约360mg、约280mg至约340mg、约280mg至约320mg、约280mg至约300mg、约300mg至约400mg、约300mg至约380mg、约300mg至约360mg、约300mg至约340mg、约300mg至约320mg、约320mg至约400mg、约320mg至约380mg、约320mg至约360mg、约340mg至约360mg、约340mg至约400mg、约340mg至约380mg、约340mg至约360mg、约360mg至约400mg、约360mg至约380mg、约380mg至约400mg、约100mg、约200mg、约300mg或约400mg), 以及例如每天(在一段时间内)一次口服施用泛ErbB家族抑制剂或施用的其药学上可接受的盐或药物组合物。在一个实施例中,每天一次口服施用KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物。在一个实施例中,每天两次口服施用KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0239] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和/或动物模型的体内和体外试验均预示了组合的测试化合物或组合治疗或预防给定病症的能力。

[0240] 本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已知的方法完成在健康患者和/或患有给定病症的受试者中的人类临床试验,包含首次人类试验、剂量范围试验和功效试验。

[0241] 协同作用

[0242] 在一个实施例中,添加泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物协同增加式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物针对表达KRas G12D的癌症或癌细胞系的活性。任何用于确定两种化合物是否表现出协同作用的方法都可用于确定组合的协同效应。

[0243] 已经开发了几种数学模型来确定两种化合物是否具有协同作用,即超越单纯的加成效应。例如,Loewe Additivity (Loewe (1928) *Physiol.* 27:47-187)、Bliss Independence (Bliss (1939) *Ann. Appl. Biol.* 26:585-615)、Highest Single Agent、ZIP (Yadav等人 (2015) *Comput Struct Biotech J* 13:504-513) 和其他模型 (Chou&Talalay (1984) *Adv Enzyme Regul* 22:27-55.#6382953; 和Greco等人 (1995) *Pharmacol Rev* 47(2):331-85.#7568331) 是制药行业众所周知的模型,并且可用于计算“协同分数”,该分数指示是否检测到协同作用以及这种协同作用的大小。组合这些协同分数产生综合协同分数,其可用于评估和表征式(I)的KRas G12D抑制剂化合物与泛ErbB家族抑制剂的组合。

[0244] 一般而言,数学模型使用从单一药剂值获得的数据来确定组合的预测相加效应,将其与组合的观察的效应进行比较。如果观察到的效果大于预测的效果,则认为该组合具有协同作用。例如,Bliss独立模型将观察到的组合反应(Y_0)与预测的组合反应(Y_p)进行比较,预测的组合反应是基于药物间相互作用没有影响的假设而获得的。通常,如果 Y_0 大于 Y_p ,则认为组合效应具有协同效应。

[0245] 在一些实施例中,本文使用的“协同效应”是指KRAS抑制剂或其药学上可接受的盐与泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐的组合产生效果,例如任何有益的或期望的效果(包括本文所述的临床结果或终点),其大于当使用式I化合物或其药学上可接受的盐(例

如选自W02021/041671中编号的化合物编号1-458的化合物)和泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐单独施用时所观察到的效果的总和。在一个实施例中,KRas G12D抑制剂是选自化合物编号1至458(如W02021/041671中编号)或其药学上可接受的盐(例如实施例编号252、243、246、251、253、259或282或其药学上可接受的盐)的化合物。在一个实施例中,泛ErbB家族抑制剂选自阿法替尼、达克替尼、波奇替尼、厄洛替尼、吉非替尼、沙普替尼、tarloxotinib和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例252和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例243和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例246和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例251和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例253和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量

的实例259和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例259和西妥昔单抗。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和阿法替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和达克替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和波奇替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和厄洛替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和吉非替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和沙普替尼。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和tarloxotinib。在一个实施例中,治疗组合包含治疗有效量的实例282和西妥昔单抗。

[0246] 在一些实施例中,在经过1天至2年的一段时间(例如1天至22个月、1天至20个月、1天至18个月、1天至16个月、1天至14个月、1天至12个月、1天至10个月、1天至9个月、1天至8个月、1天至7个月、1天至6个月、1天至5个月、1天至4个月、1天至3个月、1天至2个月、1天至1个月、一周至2年、1周至22个月、1周至20个月、1周至18个月、1周至16个月、1周至14个月、1周至12个月、1周至10个月、1周至9个月、1周至8个月、1周至7个月、1周至6个月、1周至5个月、1周至4个月、1周至3个月、1周至2个月、1周至1个月、2周至2年、2周至22个月、2周至20个月、2周至18个月、2周至16个月、2周至14个月、2周至12个月、2周至10个月、2周至9个月、2周至8个月、2周至7个月、2周至6个月、2周至5个月、2周至4个月、2周至3个月、2周至2个月、2周至1个月、1个月至2年、1个月至22个月、1个月至20个月、1个月至18个月、1个月至16个月、1个月至14个月、1个月至12个月、1个月至10个月、1个月至9个月、1个月至8个月、1个月至7个月、1个月至6个月、1个月至6个月、1个月至5个月、1个月至4个月、1个月至3个月、1个月至2个月、2个月至2年、2个月至22个月、2个月至20个月、2个月至18个月、2个月至16个月、2个月至14个月、2个月至12个月、2个月至10个月、2个月至9个月、2个月至8个月、2个月至7个月、2个月至6个月、或2个月至5个月、2个月至4个月、3个月至2年、3个月至22个月、3个月至20个月、3个月至18个月、3个月至16个月、3个月至14个月、3个月至12个月、3个月至10个月、3个月至8个月、3个月至6个月、4个月至2年、4个月至22个月、4个月至20个月、4个月至18个月、4个月至16个月、4个月至14个月、4个月至12个月、4个月至10个月、4个月至8个月、4个月至6个月、6个月至2年、6个月至22个月、6个月至20个月、6个月至18个月、6个月至16个月、6个月至14个月、6个月至12个月、6个月至10个月或6个月至8个月)的组合疗法后,本文提供的方法可以导致患者的一个或多个实体肿瘤的体积减少1%至99%(例如1%至98%、1%至95%、1%至90%、1至85%、1至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%至5%、2%至99%、2%至90%、2%至85%、2%至80%、2%至75%、2%至70%、2%至65%、2%至60%、2%至55%、2%至50%、2%至45%、2%至40%、2%至35%、2%至30%、2%至25%、2%至20%、2%至15%、2%至10%、2%至5%、4%至99%、4%至95%、4%至90%、4%至85%、4%至80%、4%至75%、4%至70%、4%至65%、4%至60%、4%至55%、4%至50%、4%至45%、4%至40%、4%至35%、4%至30%、4%至25%、4%至20%、4%至15%、4%至10%、6%至99%、6%至95%、6%至90%、6%至85%、6%至80%、6%至75%、6%至70%、6%至65%、6%至60%、6%至55%、6%至50%、6%至45%、6%至40%、6%至35%、6%至30%、6%至25%、6%至20%、6%至15%、6%至10%、

8%至99%、8%至95%、8%至90%、8%至85%、8%至80%、8%至75%、8%至70%、8%至65%、8%至60%、8%至55%、8%至50%、8%至45%、8%至40%、8%至35%、8%至30%、8%至25%、8%至20%、8%至15%、10%至99%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至65%、10%至60%、10%至55%、10%至50%、10%至45%、10%至40%、10%至35%、10%至30%、10%至25%、10%至20%、10%至15%、15%至99%、15%至95%、15%至90%、15%至85%、15%至80%、15%至75%、15%至70%、15%至65%、15%至60%、15%至55%、15%至50%、15%至55%、15%至50%、15%至45%、15%至40%、15%至35%、15%至30%、15%至25%、15%至20%、20%至99%、20%至95%、20%至90%、20%至85%、20%至80%、20%至75%、20%至70%、20%至65%、20%至60%、20%至55%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至35%、20%至30%、20%至25%、25%至99%、25%至95%、25%至90%、25%至85%、25%至80%、25%至75%、25%至70%、25%至65%、25%至60%、25%至55%、25%至50%、25%至45%、25%至40%、25%至35%、25%至30%、30%至99%、30%至95%、30%至90%、30%至85%、30%至80%、30%至75%、30%至70%、30%至65%、30%至60%、30%至55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%、30%至35%、35%至99%、35%至95%、35%至90%、35%至85%、35%至80%、35%至75%、35%至70%、35%至65%、35%至60%、35%至55%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至99%、40%至95%、40%至90%、40%至85%、40%至80%、40%至75%、40%至70%、40%至65%、40%至60%、40%至55%、40%至60%、40%至55%、40%至50%、40%至45%、45%至99%、45%至95%、45%至95%、45%至90%、45%至85%、45%至80%、45%至75%、45%至70%、45%至65%、45%至60%、45%至55%、45%至50%、50%至99%、50%至95%、50%至90%、50%至85%、50%至80%、50%至75%、50%至70%、50%至65%、50%至60%、50%至55%、55%至99%、55%至95%、55%至90%、55%至85%、55%至80%、55%至75%、55%至70%、55%至65%、55%至60%、60%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、70%至99%、70%至95%、70%至90%、70%至85%、70%至80%、70%至75%、75%至99%、75%至95%、75%至90%、75%至85%、75%至80%、80%至99%、80%至95%、80%至90%、80%至85%、85%至99%、85%至95%、85%至90%、90%至99%、90%至95%或95%至100%) (例如与治疗前患者的一个或多个实体瘤的大小相比)。

[0247] 短语“存活时间”意指医学专业人员在鉴定或诊断哺乳动物癌症(例如本文描述的任何癌症)至哺乳动物死亡(由癌症引起)间之间的时间长度。本文描述了增加患有癌症的哺乳动物的存活时间的方法。

[0248] 在一些实施例中,文中所述方法的任一者可能导致患者生存时间增加(例如1%至400%、1%至380%、1%至360%、1%至340%、1%至320%、1%至300%、1%至280%、1%至260%、1%至240%、1%至220%、1%至200%、1%至180%、1%至160%、1%至140%、1%至120%、1%至100%、1%至95%、1%至90%、1%至85%、1%至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至10%、1%至5%、5%至400%、5%至380%、5%至360%、5%至340%、5%至320%、5%至300%、5%至280%、5%至260%、5%至240%、

5%至220%、5%至200%、5%至180%、5%至160%、5%至140%、5%至120%、5%至100%、5%至90%、5%至80%、5%至70%、5%至60%、5%至50%、5%至40%、5%至30%、5%至20%、5%至10%、10%至400%、10%至380%、10%至360%、10%至340%、10%至320%、10%至300%、10%至280%、10%至260%、10%至240%、10%至220%、10%至200%、10%至180%、10%至160%、10%至140%、10%至120%、10%至100%、10%至90%、10%至80%、10%至70%、10%至60%、10%至50%、10%至40%、10%至30%、10%至20%、20%至400%、20%至380%、20%至360%、20%至340%、20%至320%、20%至300%、20%至280%、20%至260%、20%至240%、20%至220%、20%至200%、20%至180%、20%至160%、20%至140%、20%至120%、20%至100%、20%至90%、20%至80%、20%至70%、20%至60%、20%至50%、20%至40%、20%至30%、30%至400%、30%至380%、30%至360%、30%至340%、30%至320%、30%至300%、30%至280%、30%至260%、30%至240%、30%至220%、30%至200%、30%至180%、30%至160%、30%至140%、30%至120%、30%至100%、30%至90%、30%至80%、30%至70%、30%至60%、30%至50%、30%至40%、40%至400%、40%至380%、40%至360%、40%至340%、40%至320%、40%至300%、40%至280%、40%至260%、40%至240%、40%至220%、40%至200%、40%至180%、40%至160%、40%至140%、40%至120%、40%至100%、40%至90%、40%至80%、40%至70%、40%至60%、40%至50%、50%至400%、50%至380%、50%至360%、50%至340%、50%至320%、50%至300%、50%至280%、50%至260%、50%至240%、50%至220%、50%至200%、50%至180%、50%至160%、50%至140%、50%至120%、50%至100%、50%至90%、50%至80%、50%至70%、50%至60%、60%至400%、60%至380%、60%至360%、60%至340%、60%至320%、60%至300%、60%至280%、60%至260%、60%至240%、60%至220%、60%至200%、60%至180%、60%至160%、60%至140%、60%至120%、60%至100%、60%至90%、60%至80%、60%至70%、70%至400%、70%至380%、70%至360%、70%至340%、70%至320%、70%至300%、70%至280%、70%至260%、70%至240%、70%至220%、70%至200%、70%至180%、70%至160%、70%至140%、70%至120%、70%至100%、70%至90%、70%至80%、80%至400%、80%至380%、80%至360%、80%至340%、80%至320%、80%至300%、80%至280%、80%至260%、80%至240%、80%至220%、80%至200%、80%至180%、80%至160%、80%至140%、80%至120%、80%至100%、80%至90%、90%至400%、90%至380%、90%至360%、90%至340%、90%至320%、90%至300%、90%至280%、90%至260%、90%至240%、90%至220%、90%至200%、90%至180%、90%至160%、90%至140%、90%至120%、90%至100%、100%至400%、100%至380%、100%至360%、100%至340%、100%至320%、100%至300%、100%至280%、100%至260%、100%至240%、100%至220%、100%至200%、100%至180%、100%至160%、100%至140%、100%至120%、120%至400%、120%至380%、120%至360%、120%至340%、120%至320%、120%至300%、120%至280%、120%至260%、120%至240%、120%至220%、120%至200%、120%至180%、120%至160%、120%至140%、140%至400%、140%至380%、140%至360%、140%至340%、140%至320%、140%至300%、140%至280%、140%至260%、140%至240%、140%至220%、140%至200%、140%至180%、140%至160%、160%至400%、160%至380%、160%至360%、160%至340%、

160%至320%、160%至300%、160%至280%、160%至260%、160%至240%、160%至220%、160%至200%、160%至180%、180%至400%、180%至380%、180%至360%、180%至340%、180%至320%、180%至300%、180%至280%、180%至260%、180%至240%、180%至220%、180%至200%、200%至400%、200%至380%、200%至360%、200%至340%、200%至320%、200%至300%、200%至280%、200%至260%、200%至240%、200%至220%、220%至400%、220%至380%、220%至360%、220%至340%、220%至320%、220%至300%、220%至280%、220%至260%、220%至240%、240%至400%、240%至380%、240%至360%、240%至340%、240%至320%、240%至300%、240%至280%、240%至260%、260%至400%、260%至380%、260%至360%、260%至340%、260%至320%、260%至300%、260%至280%、280%至400%、280%至380%、280%至360%、280%至340%、280%至320%、280%至300%、300%至400%、300%至380%、300%至360%、300%至340%或300%至320%) (例如与患有类似癌症且接受了不同的治疗或没有接受治疗的患者相比)。

[0249] 在本文描述的任何方法的一些实施例中,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、放射疗法和手术中的一者或多者来治疗患者,并且任选地先前的疗法不成功;和/或已向患者施用手术,并且任选地手术不成功;和/或患者已经用铂基化疗剂治疗,并且任选地患者之前已被确定为对用铂基化疗剂治疗无反应;和/或患者已经用激酶抑制剂治疗,并且任选地先前用激酶抑制剂的治疗不成功;和/或患者已经用一种或多种其他治疗剂治疗。

[0250] 药盒

[0251] 本发明还涉及一种药盒,其包括泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物,以及式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。还提供了包括泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以及式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的药盒,其用于治疗血液癌症。

[0252] 在相关方面,本发明提供了药盒,其含有一定剂量的泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物,以及一定剂量的式(I)的KRas G12D抑制剂化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,以可有效抑制受试者体内癌细胞、特别是表达KRas G12D的癌细胞的增殖的量。在一些情况下,药盒包括带有用于施用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物以及式(I)的KRas G12D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的插页。插页可以向使用者提供一套使用泛ErbB家族抑制剂或其药学上可接受的盐或药物组合物与式(I)的KRas G12D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说明。

[0253] 实例A

[0254] 泛ErbB家族抑制剂协同增强KRas G12D抑制剂针对表达KRas G12D的细胞系的活性

[0255] 该实例说明式I的示例性KRas G12D抑制剂化合物(即MRTX1133)与泛ErbB家族抑制剂的组合协同抑制表达KRas G12D的肿瘤细胞系的生长。

[0256] 集合一组含有KRas G12D突变的结肠、胰腺、胃和子宫内膜细胞系以确定将泛ErbB家族抑制剂与本文公开的示例性KRas G12D抑制剂组合是否产生协同活性。该集合包括

SNU61 (结肠, KCLB#00061)、LS180 (结肠, ATCC#CL-187)、Panc 05.04 (胰腺, ATCC#CRL-2557)、Panc 02.03 (胰腺, ATCC#CRL-2553)、SNU-407 (结肠, AddexBio#C0009016)、LS513 (结肠, ATCC#CRL-2134)、HPAC (胰腺, ATCC#CRL-2119)、AGS (胃, ATCC#CRL-1739)、SNU-1197 (结肠, KCLB#01197.1)、SNU-1033 (结肠, KCLB#01033)、SNU-410 (胰腺, KCLB#00410)、HEC-1-B (子宫内膜, ATCC#HTB-113)、SU.86.86 (胰腺, ATCC#CRL-1837)、SNU-C2B (结肠, ATCC#CCL-250)、Panc 08.13 (胰腺, ATCC#CRL-2551)、SUIT-2 (胰腺, JCRB#JCRB1094)、HPAF-II (胰腺, ATCC#CRL-1997)、Panc 04.03 (胰腺, ATCC#CRL-2555)、HCC-1588 (肺, KCLB#71588)、GP2D (结肠, SigmaAldrich#95090714)、AsPC-1 (胰腺, ATCC CRL-1682)、SW 1990 (胰腺, ATCC CRL-2172) 和PANC-1 (胰腺, ATCC#CRL-1469)。

[0257] 用于确定每个细胞系的成对组合的协同分数的测定一式三份进行。向三个96孔板加上用于测定基线发光的单独的96孔对照板的另外4个孔中以2000个细胞/孔接种特定细胞系, 总体积为90 μ l的适合该细胞系的生长培养基, 例如, 补充有10% FBS和生长所需的任何细胞系特异性试剂的RPMI 1640培养基。将板在37 $^{\circ}$ C在5% CO₂气氛中孵育过夜。

[0258] 向每个指定的基线孔中每孔添加30 μ l Cell-Titer Glo试剂(CTG; Promega Corporation), 并将板在室温下振荡孵育20分钟。根据制造商的说明, 使用BMG ClarioStar多功能酶标仪对基线发光进行定量。

[0259] 制备了一系列在100% DMSO中的工作原液1000X药物稀释液, 其中包括MRTX 1133的8点单一药剂稀释液和泛ErbB家族抑制剂的5点单一药剂稀释液。MRTX1133和泛ErbB家族抑制剂的稀释度因每种化合物而异, 但在3至6倍/系列稀释范围内。

[0260] 在无血清RPMI培养基中制备10X中间剂量板, 其中含有排列的单一药剂稀释液MRTX1133或泛ErbB家族抑制剂。此外, 还制备了MRTX1133和泛ErbB家族抑制剂的40种稀释组合的基质作为测试样品。

[0261] 向接种有上述适当细胞系的三个96孔板的每个相应孔中添加10 μ l每种10X单一药剂和剂量基质的40种组合, 并将板在37 $^{\circ}$ C在5% CO₂气氛中孵育72小时。将30 μ l等份的Cell-Titer Glo试剂(CTG)添加到每个测试孔中, 在室温下振荡孵育20分钟, 并根据制造商的说明使用BMG ClarioStar多功能酶标仪对发光进行定量。

[0262] 原始数据和元数据文件用作输入文件, 以计算每种治疗条件的效果百分比, 并使用四个独立的数学参考模型进行分析, 这些模型旨在确定两种测试化合物是否表现出协同作用: Loewe additivity、Bliss independence、Highest Single Agent和ZIP。

[0263] 来自每个数学模型的数据的输出是相对协同分数的赋值。表1中报告的数据是Loewe additivity、Bliss independence、Highest Single Agent和ZIP评分的总和(“综合协同分数”)。

[0264] 表1示例性泛ErbB家族抑制剂与MRTX1133组合对抗KRas G12D细胞系的综合协同分数

	泛 ErbB 家族抑制剂与 MRTX1133 组合	西妥昔单抗	阿法替尼
	细胞系		
[0265]	SNU61	52	44
	LS180	65	76
	Panc0504	44	24
	Panc0203	47	54
	SNU407	23	23
	LS513	62	69
	HPAC	33	33
	AGS	53	36

	SNU1197	6	63
	SNU1033	29	30
	SNU410	-2	-13
	Hec1B	4	-5
	SU8684	26	42
	SNUC2B	50	25
	Panc0813	32	20
[0266]	SUIT2	45	45
	HPAFII	31	23
	Panc0403	40	40
	Panc1005	29	37
	HCC1588	-7	10
	GP2D	48	26
	ASPC1	34	28
	SW1990	16	57
	Panc1	-18	-6

[0267] 创建了自定义R脚本,集成了开源Bioconductor软件包,以批处理含有实验参数和原始数据文件的元数据文件。生成各种数字和图形输出来总结数据。使用以下产生单药剂参数:GRmetrics Clark N,Hafner M,Kouril M,Muhlich J,Niepel M,Williams E,Sorger P,Medvedovic M(2016)。“GRcalculator:an online tool for calculating and mining drug response data.”doi:10.6084/m9.figshare.4244408.v1,http://www.grcalculator.org/.

[0268] 使用synergyfinder软件包以使用四个独立的数学参考模型(Loewe additivity、Bliss independence、Highest Single Agent和ZIP)确定两种测试化合物是否表现出协同作用(He L等人)<https://bioconductor.statistik.tu-dortmund.de/packages/3.6/bioc/vignettes/synergyfinder/inst/doc/synergyfinder.pdf>

[0269] 来自每个数学模型的数据的输出是相对协同分数的赋值。表中报告的数据是Loewe additivity、Bliss independence、Highest Single Agent和ZIP分数的总和(“综合协同分数”)。

[0270] 22至80的综合分数被解释为协同作用,而11至21的综合分数指示累加效应,并且<0至10的分数指示没有益处。这些结果表明,KRas G12D细胞系组的某些成员对泛ErbB家族抑制剂与MRTX1133的组合表现出协同效应,有必要进一步探讨体内模型中的组合功效研究。

[0271] 实例B

[0272] 用于检查KRas G12D抑制剂-泛ErbB家族抑制剂组合的体内模型

[0273] 免疫功能低下的裸鼠 (nude/nude mice) 右后腹接种带有KRas G12D突变的细胞。当肿瘤体积达到200-400mm³时,将小鼠分为四到五组,每组5只小鼠。第一组仅施用载体。第二组和第三组,根据细胞系,每天两次施用单一药剂剂量的KRas G12D抑制剂,其浓度可产生最大生物效应或低于最大生物效应(这具体取决于细胞系和单一药剂活性),不导致肿瘤完全消退;或者可以连续2天每天两次施用KRas G12D抑制剂,然后停药5天,其浓度可产生最大生物效应或小于最大生物效应(这具体取决于细胞系和单一药剂活性),不导致肿瘤完全消退。在一些细胞系中,第三或第四组以产生最大生物效应或低于最大生物效应的浓度施用单一药剂剂量的EGFR抑制剂,这取决于细胞系和单一药剂活性,这也不会导致肿瘤完全消退。第四组或最后一组使用每日两次的时间表和/或连续2天然后休息5天的时间表施用单一药剂剂量的KRas G12D抑制剂与单一药剂剂量的一种EGFR抑制剂。治疗时间因细胞系而异,但通常为15-40天。每两至三天使用卡尺测量一次肿瘤体积,并通过以下公式计算肿瘤体积:0.5x(长度x宽度)²。该模型中组合的更大程度的肿瘤生长抑制表明,相对于仅使用KRas G12D抑制剂的治疗,组合疗法可能对经治疗的受试者具有临床意义的益处。

[0274] 每项研究20至30只裸鼠的右后肢接种5x 10⁶LS180细胞、AsPC-1细胞、GP2D细胞、Panc 02.03细胞、SW1990细胞或SNU-1033细胞。当肿瘤体积达到约200mm³-400mm³(研究第0天)时,对每组中的5只小鼠i.p.施用:仅载体(10%captisol溶于50mM柠檬酸盐缓冲液,pH 5.0);30mg/kg Kras G12D抑制剂MRTX-1133(10%captisol溶于50mM柠檬酸盐缓冲液,pH 5.0),每天两次,或者连续2天每天两次随后停药5天;每天一次12.5mg/kg EGFR抑制剂阿法替尼(10%captisol溶于50mM柠檬酸盐缓冲液,pH 5.0),或每三天一次0.25mg/剂量EGFR抑制剂西妥昔单抗(生理盐水);或者30mg/kg任一时间表的Kras G12D抑制剂以及阿法替尼或西妥昔单抗。在预先指定的天数测量每组五只小鼠的肿瘤体积,取平均值并在表2、3、4、5和6中分别报告LS180、AsPC-1、GP2D、Panc 02.03、SW1990和SNU-1033。

[0275] 实例C

[0276] KRas G12D抑制剂MRTX-1133与西妥昔单抗组合(LS180结肠癌细胞系)

[0277] 实验程序。25只裸鼠右后腹接种LS180细胞。当肿瘤达到约250mm³时,建立五个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表2所示。

[0278] 表2使用单一药剂和组合治疗LS180荷瘤小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

[0279]	研究天数	载体 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg BID 2次/周	西妥昔单抗 0.25mg/kg Q3D	西妥昔单抗 Q3D +MRTX1133 BID 2次/周
--------	------	-----------	--------------------------	----------------------------	---------------------	------------------------------

	1	268.842	268.94	272.338	274.034	274.634
	4	601.218	418.808	570.528	502.822	345.432
[0280]	8	1089.326	593.71	1134.668	854.638	402.506
	11	1738.074	808.808	1439.99	1330.518	471.35
	15	1965.054	1197.106	1899.832	1715.024	607.458

[0281] 如表2所示,以30mg/kg BID(每天两次)作为单一药剂施用MRTX1133在第15天(每天施用)时表现出45%的肿瘤生长抑制,并且在第15天(每周施用两次)表现出4%的肿瘤生长抑制。以0.25mg/kg Q3D(每三天一次)作为单一药剂施用西妥昔单抗在第15天表现出15%的肿瘤生长抑制。西妥昔单抗与MRTX1133的组合每周施用两次,导致在第15天肿瘤生长抑制80%。

[0282] 结果也在图1中示出。

[0283] 实例D

[0284] KRas G12D抑制剂MRTX-1133与阿法替尼组合(AsPC-1TGI-42胰腺癌细胞系)

[0285] 实验程序。30只裸鼠右后腹接种AsPC-1细胞。当肿瘤达到约300mm³时,建立六个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表3所示。

[0286] 表3单一药剂和组合治疗AsPC-1TGI-42荷瘤小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

研究天数	载体 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg BID 2次/周	阿法替尼 12.5mg/kg QD	阿法替尼+ MRTX1133 每天 BID	阿法替尼+ MRTX1133 2次/周	
	1	325.54208	323.454	325.894	328.208	329.62	330.664
	6	460.79656	356.398	394.182	463.11	342.904	390.086
[0287]	9	545.79776	374.684	472.586	641.776	321.136	393.998
	13	618.26576	316.51	496.598	720.894	275.318	441.406
	16	758.40264	291.71	554.052	768.716	246.84	450.594
	20	857.15704	269.246	586.5625	964.434	230.8	436.91
	23	949.84696	213.334	640.49	1002.602	198.5975	429.614
	27	1047.63768	195.354	679.96	1211.064	153.5225	424.944
	30	1109.212	216.072	795.11	1289.494	147.5975	464.676
	34	1182.71952	266.324	862.74	1252.045	194.315	516.112

[0288] 如表3所示,每日以30mg/kg BID(每天两次)作为单一药剂施用MRTX1133在第34天表现出-9%的肿瘤消退。以12.5mg/kg QD(每天一次)作为单一药剂施用阿法替尼在第34天表现出11%的肿瘤生长抑制。阿法替尼与MRTX1133的组合每天BID施用在第34天导致-44%的肿瘤消退,而阿法替尼与MRTX1133的组合每周施用两次在第34天导致77%的肿瘤生长抑制。

[0289] 结果也在图2中示出。

[0290] 实例E KRas G12D抑制剂MRTX-1133与西妥昔单抗组合(GP2D TGI MDS200108-807结直肠癌细胞系)

[0291] 实验程序。20只裸鼠右后腹接种GP2D细胞。当肿瘤达到约300mm³时,建立四个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表4所示。

[0292] 表4使用单一药剂和组合治疗GP2D TGI MDS200108-807荷瘤小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

研究天数	载体 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg 每天 BID	西妥昔单抗 0.25 mg/kg Q3D	西妥昔单抗+ MRTX1133 每天 BID
	332.1	341.3	359.72	334.68
[0293]	543	282.98	503.18	238.62
	717.96	237.18	774.9	199.38
	1001.94	244.1	1022.3	187.64
	1293.4	198.725	1333.14	155.65
	1487.62	288.05	1738.12	185.83
	1688.86	339	1848.12	174.13
	2005.7	385.85	2033.58	193.53
	2005.7	394.05	2098.62	225.77

[0294] 如表4所示,以30mg/kg BID(每天两次)作为单一药剂施用MRTX1133在第30天(每日施用)表现出96%的肿瘤生长抑制。以0.25mg/剂量Q3D(每三天一次)作为单一药剂施用西妥昔单抗在第30天表现出0%的肿瘤生长抑制。每天BID施用西妥昔单抗与MRTX1133的组合导致在第30天时肿瘤消退-33%。

[0295] 结果也在图3中示出。

[0296] 实例F KRas G12D抑制剂MRTX-1133与阿法替尼或西妥昔单抗组合 (Panc 02.03TGI-43胰腺癌细胞系)

[0297] 实验程序。30只裸鼠右后腹接种SW1990细胞。当肿瘤达到约300mm³时,建立六个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表5所示。

[0298] 表5使用单一药剂和组合治疗SW1990荷瘤小鼠的平均肿瘤体积 (mm³)

研究 天数	载体 每 天 BID	MRTX1133 30 mg/kg BID 2次/ 周	西妥昔单抗 0.25mg/剂 量 Q3D	西妥昔单抗+ MRTX1133 BID 2次/周	阿法替尼 12.5mg/kg QD (每日 一次)	阿法替尼+ MRTX1133 BID 2次/周
[0299]	328.896	329.18	330.908	330.114	331.548	329.49
	446.116	265.246	382.648	258.862	361.83	296.166
[0300]	544.424	386.354	456.018	212.472	398.444	275.256
	647.874	392.042	489.668	184.77	470.498	285.106
	786.634	480.434	589.42	161.7	660.352	331.838
	927.746	496.496	730.102	130.748	784.04	368.774
	1113.464	549.618	858.32	147.574	904.724	409.548

[0301] 如表5所示,以30mg/kg BID(每周两次)作为单一药剂施用MRTX1133在第22天表现出72%的肿瘤生长抑制。以0.25mg/剂量Q3D(每三天一次)作为单一药剂施用西妥昔单抗在第22天表现出33%的肿瘤生长抑制。西妥昔单抗与MRTX1133的组合每周BID施用两次,导致在第22天时肿瘤消退-55%。每天以12.5mg/kg作为单一药剂施用阿法替尼在第22天表现出27%的肿瘤生长抑制。阿法替尼与MRTX1133的组合每周施用两次BID,导致在第22天的90%的肿瘤生长抑制。

[0302] 结果也在图4中示出。

[0303] 实例G

[0304] KRas G12D抑制剂MRTX-1133与阿法替尼或西妥昔单抗组合 (SW1990 TGI

[0305] MDS#200407-807胰腺癌细胞系)

[0306] 实验程序。30只裸鼠右后腹接种SW1990细胞。当肿瘤达到约300mm³时,建立六个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表6所示。

[0307] 表6使用单一药剂和组合治疗SW1990荷瘤小鼠的平均肿瘤体积 (mm³)

研究天数	载体 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg 每天 BID	阿法替尼 12.5mg/kg QD 每天一次	阿法替尼 +MRTX1133 每天 BID	西妥昔单抗 0.25mg/剂量 Q3D 每3天一次	西妥昔单抗+ MRTX1133 BID 每天
-1	363.4	362.82	363.4	366.54	365.06	364.62
[0308] 2	456.88	265.08	455.54	263.54	448.1	252.9
6	622.52	194.42	536.86	149.94	517.16	140.72
9	699.3	187.24	624.98	130.44	561.72	106.94
13	1054.22	241.84	698.56	118.36	641.2	82.68
16	1229.54	235.32	778.74	106.425	749.78	72.94
20	1409.68	214.98	1141.575	79.45	933.62	53.88
23	1502.06	195.04	1293.5	71.85	1065.66	52.62

[0309] 如表6所示,每天以30mg/kg BID(每天两次)作为单一药剂施用MRTX1133在第23天表现出-46%的肿瘤消退。每天以12.5mg/kg QD作为单一药剂施用阿法替尼在第23天表现出20%的肿瘤生长抑制。每天BID施用阿法替尼与MRTX1133的组合导致在第23天时肿瘤消退-80%。以0.25mg/剂量Q3D(每三天一次)作为单一药剂施用西妥昔单抗在第23天表现出42%的肿瘤生长抑制。每天BID施用西妥昔单抗与MRTX1133的组合导致在第23天时肿瘤消退-86%。

[0310] 结果也在图5中示出。

[0311] 实例H KRas G12D抑制剂MRTX-1133与西妥昔单抗组合 (SNU-1033TGI 46结直肠癌细胞系)

[0312] 实验程序。20只裸鼠右后腹接种SNU-1033细胞。当肿瘤达到约300mm³时,建立四个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表7所示。

[0313] 表7使用单一药剂和组合治疗SNU-1033TGI 46荷瘤小鼠的平均肿瘤体积 (mm³)

研究天数	载体 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg BID 2次/周	西妥昔单抗 0.25 mg/剂量 Q3D(每隔3天)	西妥昔单抗+ MRTX1133 BID 2次/周
1	294.992	298.92	297.512	305.968
5	487.128	336.336	389.768	283.152
[0314] 8	560.436	431.99	418.018	287.536
12	727.846	468.892	448.118	296.612
15	826.37	529.222	460.894	290.012
19	1054.748	643.516	512.09	260.822
22	1225.776	703.368	555.326	287.638
26	1287.22	802.69	618.748	300.294
29	1350.962	838.708	636.83	295.17
33	1435.752	895.918	668.412	290.256

[0315] 如表7所示,以30mg/kg剂量每周两次作为单一药剂施用MRTX1133在第33天表现出47%的肿瘤生长抑制。以0.25mg/剂量Q3D(每三天一次)作为单一药剂施用西妥昔单抗在第33天表现出67%的肿瘤生长抑制。西妥昔单抗与MRTX1133的组合每周施用两次,导致在第33天时肿瘤消退-5%。

[0316] 结果也在图6中示出。

[0317] 实例I

[0318] KRas G12D抑制剂MRTX-1133与西妥昔单抗(AsPC-1TGI 26胰腺癌细胞系)

[0319] 实验程序。20只裸鼠右后腹接种AsPC-1细胞。当肿瘤达到约200mm³时,建立四个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表8所示。

[0320] 表8使用单一药剂和组合治疗AsPC-1TGI 26荷瘤小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

研究天数	载体 IP 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg IP 每天 BID	西妥昔单抗 0.25 mg/剂量 IP Q3D (每隔 3天)	西妥昔单抗+ MRTX1133
0	197.13	197.468	197.598	197.716
4	226.264	194.514	261.156	153.57
7	272.766	175.198	303.582	151.266
11	326.554	159.756	342.314	105.61
14	400.27	172.986	402.046	89.764
18	427.542	168.412	441.54	59.718
21	474.58	143.928	472.884	26.4
25	519.324	149.308	533.024	19

[0323] 如表8所示,以30mg/kg每天两次作为单一药剂施用MRTX1133在第25天表现出-24%的肿瘤消退。以0.25mg/剂量Q3D(每三天一次)作为单一药剂施用西妥昔单抗在第25天表现出0%的肿瘤生长抑制。西妥昔单抗与MRTX1133的组合导致在第25天时肿瘤消退-90%。

[0324] 结果也在图7中示出。

[0325] 实例J

[0326] KRas G12D抑制剂MRTX-1133与厄洛替尼组合(HPAC TGI 73胰腺癌细胞系)

[0327] 实验程序。20只裸鼠右后腹接种HPAC细胞。当肿瘤达到约200mm³时,建立四个治疗组,每组五只小鼠。本研究的结果如表9所示。

[0328] 表9使用单一药剂和组合治疗HPAC TGI 73荷瘤小鼠的平均肿瘤体积(mm³)

研究天数	载体 IP 每天 BID	MRTX1133 30 mg/kg IP 每天 BID	厄洛替尼 50 mg/kg PO 每天	厄洛替尼+ MRTX1133
[0329] 0	190.47	196.76	197.582	197.618
3	309.65	149.646	320.132	147.36
7	447.76	107.504	421.908	93.002
10	686.434	99.742	587.79	76.612
14	828.298	91.818	705.688	75.142
17	1098.288	93.348	856.214	75.488
21	1359.228	74.006	945.702	36.848

[0330] 如表9所示,每天以30mg/kg作为单一药剂施用MRTX1133在第21天表现出-62%的肿瘤消退。每天以50mg/kg作为单一药剂施用厄洛替尼在第21天表现出35%的肿瘤生长抑制。厄洛替尼与MRTX1133的组合导致在第21天时肿瘤消退-81%。

[0331] 结果也在图8中示出。

[0332] 这些结果表明,与单独使用任一单一药剂相比,组合疗法导致更大量的肿瘤生长抑制,这表明组合针对表达KRas G12D的癌症的体内抗肿瘤功效增强。

[0333] 虽然已经结合本发明的具体实施例描述了本发明,但是应当理解,本发明能够进行进一步的修改,并且本申请旨在覆盖本发明的任何变化、使用或修改,这些变化、使用或修改通常遵循本发明的原理,并且包括如在本发明所属领域内的已知或常规实践中的对本公开的此类偏离,并且可以应用于上文阐述的必要特征,并且在所附权利要求的范围内。

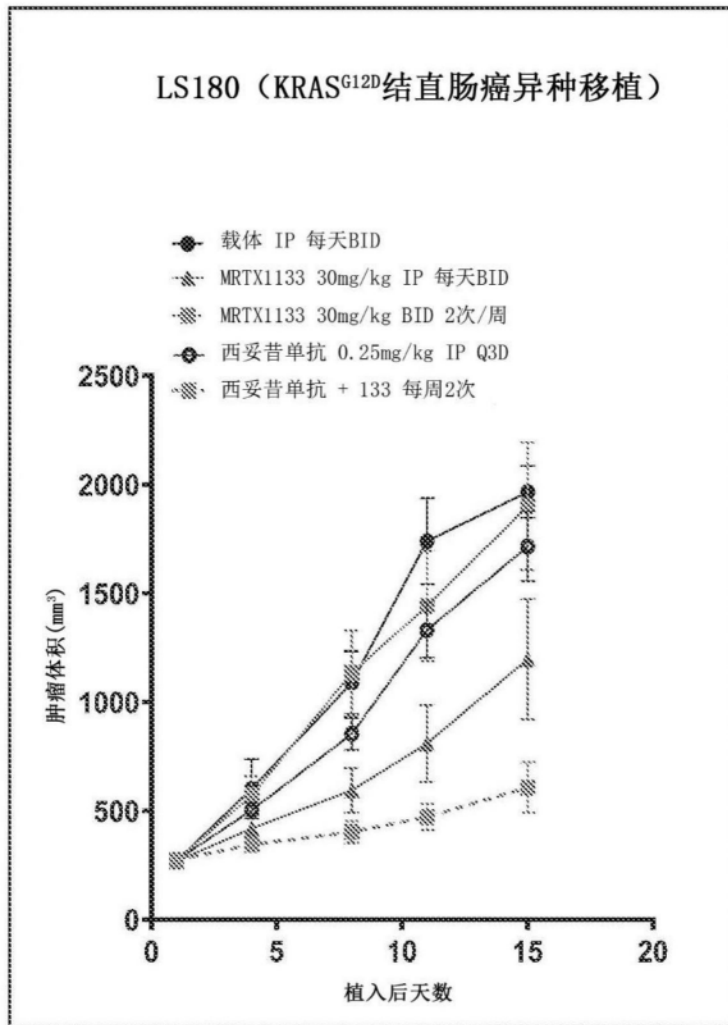


图1

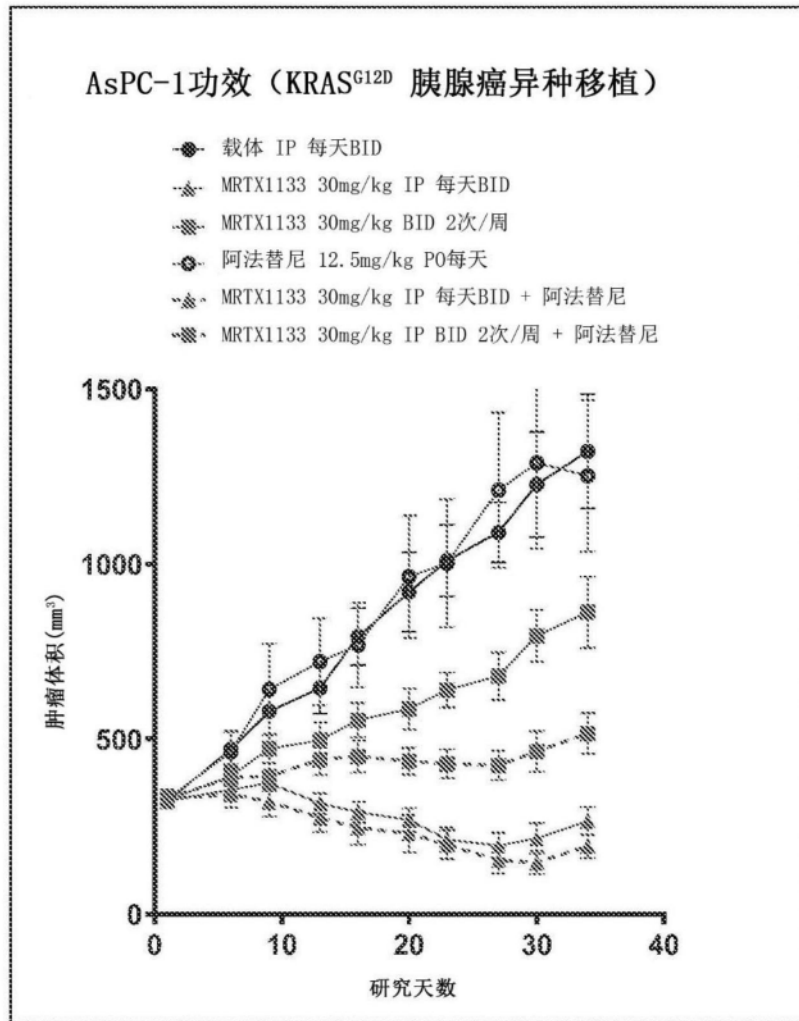


图2

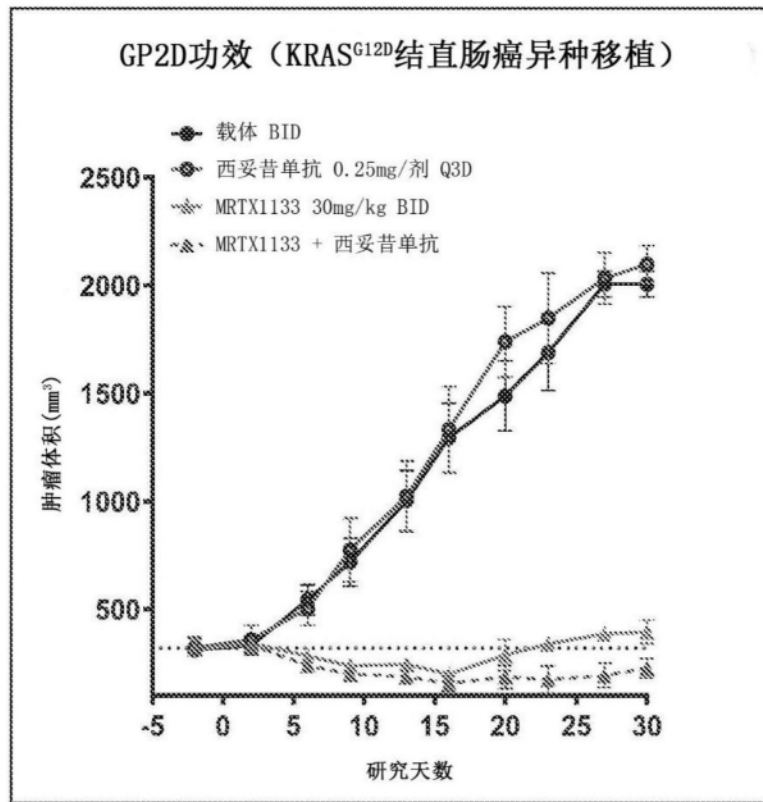


图3

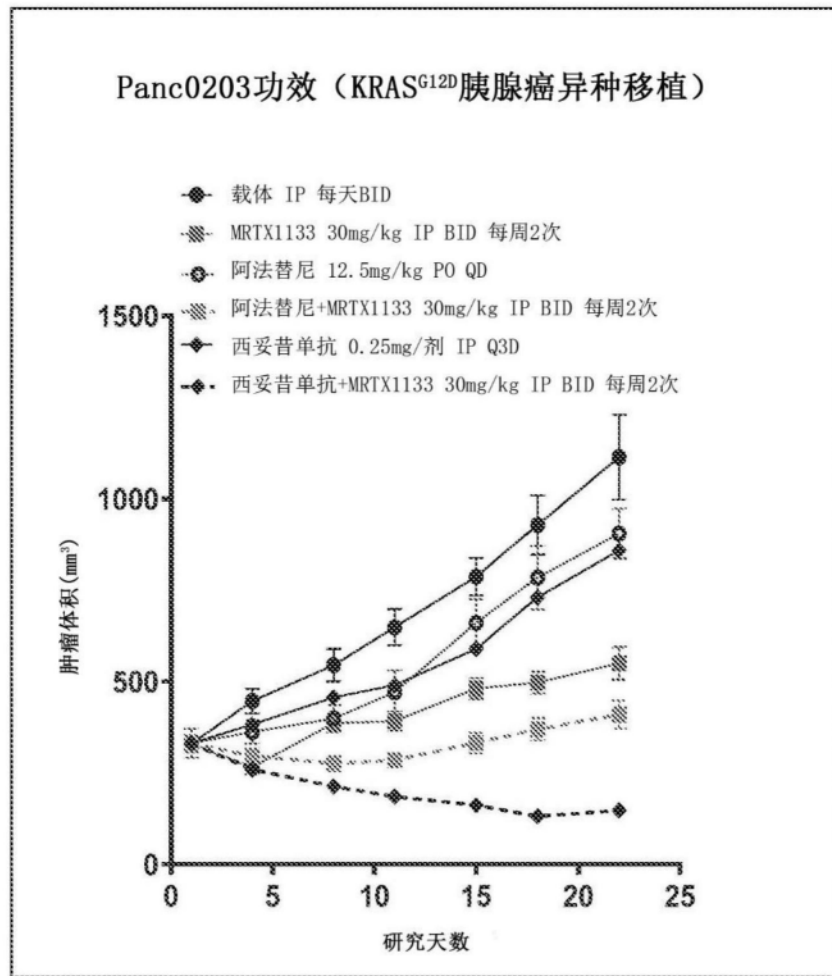


图4

SW1990功效 (KRAS^{G12D}胰腺癌异种移植)

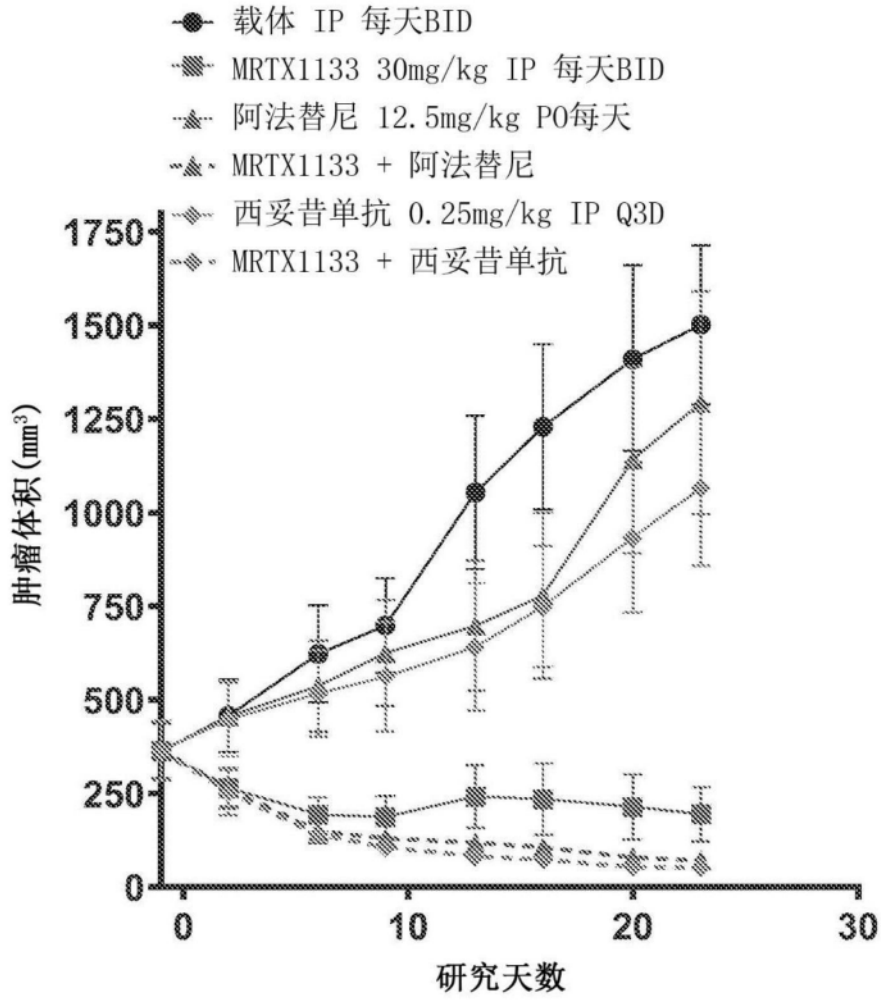


图5

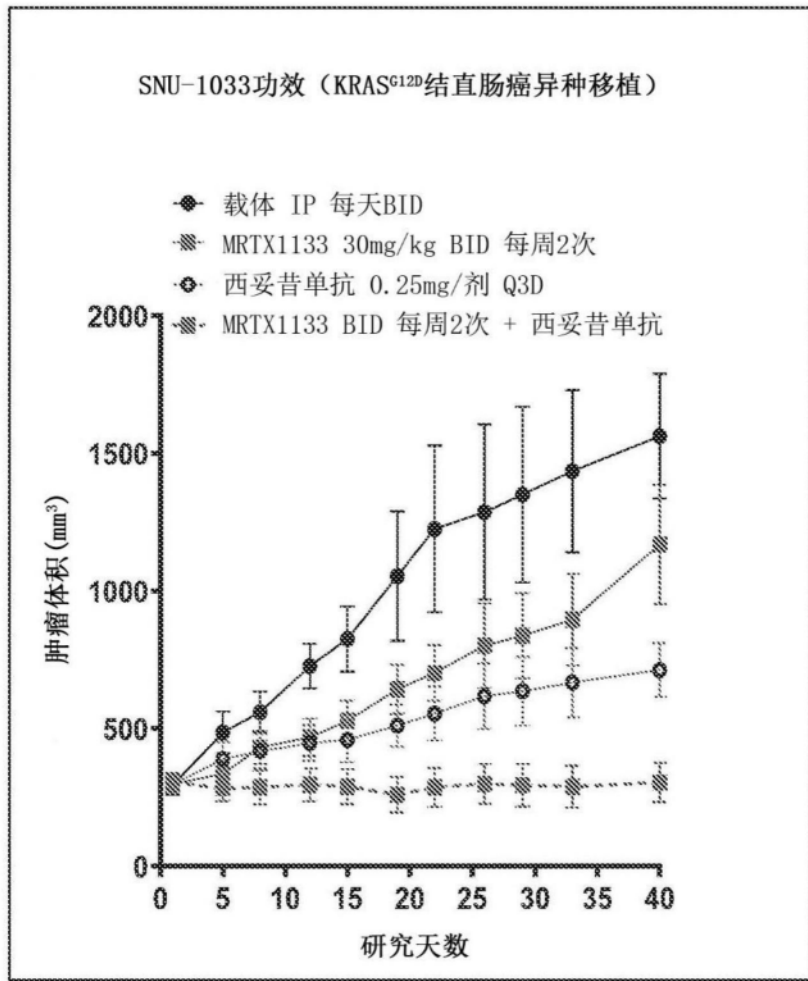


图6

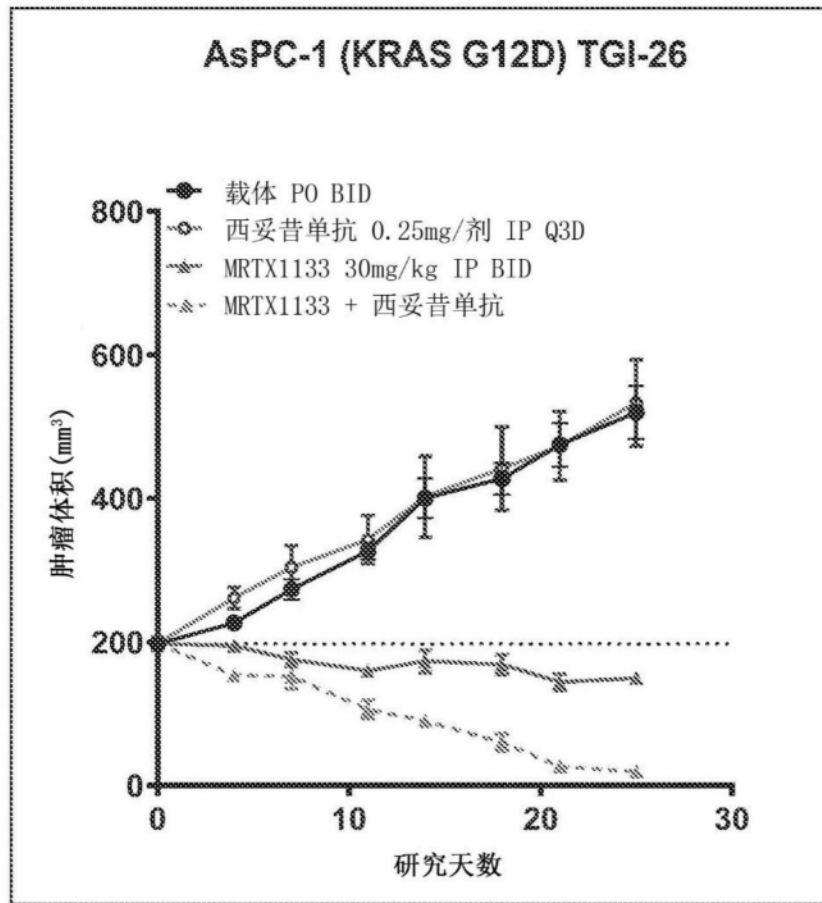


图7

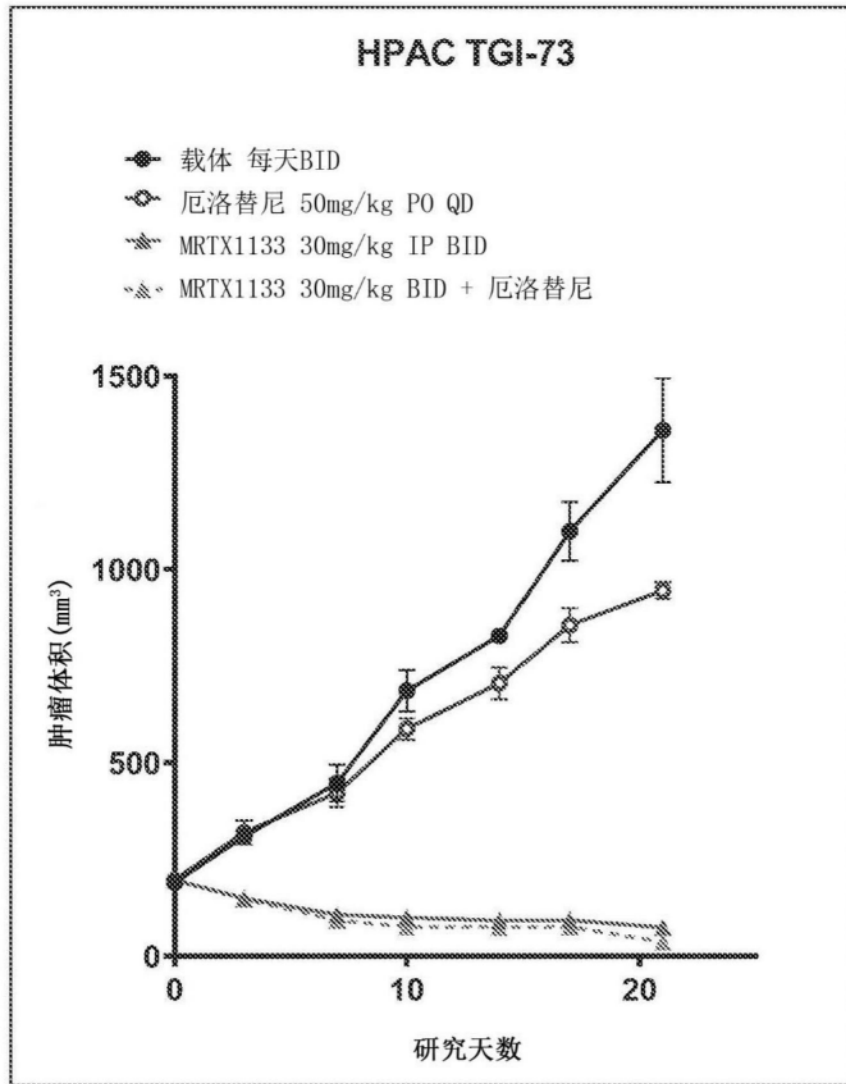


图8