



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110996955 A

(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201880054112.1

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22)申请日 2018.06.21

代理人 武晶晶

(30)优先权数据

62/523,688 2017.06.22 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/4985(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.20

A61P 31/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/038697 2018.06.21

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/237114 EN 2018.12.27

(71)申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 埃伦·菲尔瓦罗夫

克里斯汀·M·海格 李少毅

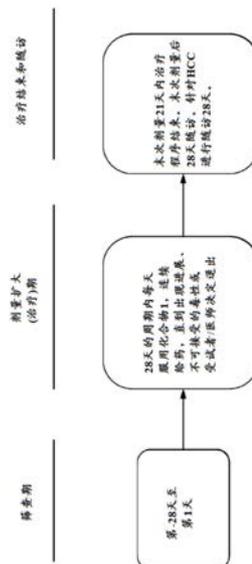
权利要求书4页 说明书44页 附图13页

(54)发明名称

以乙型肝炎病毒感染为特征的肝细胞癌的治疗

(57)摘要

本文提供了用于治疗 and/或预防患者中以乙型肝炎病毒(HBV)感染为特征的肝细胞癌(HCC)的方法,所述方法包括向所述患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体(在本文中统称为“化合物1”)。



1. 一种用于治疗或预防患者中以乙型肝炎病毒 (HBV) 感染为特征的肝细胞癌 (HCC) 的方法, 所述方法包括向所述患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体。

2. 一种用于治疗或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法, 所述方法包括对患者的HCC进行HBV感染的筛查, 以及向所述患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体。

3. 一种用于选择患有HCC的患者用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体治疗的方法, 所述方法包括: a) 从所述患者获得生物测试样品; b) 分析所述样品中的HBV感染; c) 如果在所述样品中确定HBV感染, 则选择所述患有HCC的患者用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体治疗。

4. 一种用于预测患有HCC的患者中对用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体治疗的响应的的方法, 所述方法包括: a) 从所述患者获得生物测试样品; b) 分析所述样品中的HBV感染; c) 如果在所述样品中确定HBV感染, 则预测在所述患有HCC的患者中对用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体治疗产生响应的可能性增加。

5. 一种用于预测7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体在患有HCC的患者中的治疗功效的方法, 所述方法包括: a) 从所述患者获得生物测试样品; b) 分析所述样品中的HBV感染; c) 如果在所述样品中确定HBV感染, 则预测7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体在所述患有HCC的患者中产生治疗功效的可能性增加。

6. 如权利要求3-5中任一项所述的方法, 所述方法还包括步骤d) 向所述患有HCC的患者施用有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体。

7. 一种在用于治疗或预防患者中以乙型肝炎病毒 (HBV) 感染为特征的肝细胞癌 (HCC) 的方法中使用的化合物, 其中所述化合物是7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体, 并且其中所述方法包括向所述患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的所述化合物。

8. 一种在用于治疗或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法中使用的化合物, 其中所述化合物是7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体, 并且其中所述方法包括对所述患者的HCC进行HBV感染的筛查, 以及向所述患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的所述化合物。

9. 一种在如权利要求3-5中任一项所述的方法中使用的化合物,其中所述方法还包括步骤d)向所述患有HCC的患者施用有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体。

10. 如权利要求1-6中任一项所述的方法或如权利要求7-9中任一项所述的使用的化合物,其中HBV感染通过选自由以下组成的组的至少一个变量确定:HBV病史、对HBV的先前或当前治疗、归因于HBV的肝硬化、HBV蛋白或抗原的存在、针对HBV蛋白或抗原的抗体的存在、HBV病毒载量以及HBV DNA的存在。

11. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV病史确定。

12. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过对HBV的先前治疗确定。

13. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过对HBV的当前治疗确定。

14. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过归因于HBV的肝硬化确定。

15. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV蛋白或抗原的存在确定。

16. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过针对HBV蛋白或抗原的抗体的存在确定。

17. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV病毒载量确定。

18. 如权利要求10所述的方法或如权利要求10所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV DNA的存在确定。

19. 如权利要求1-6中任一项所述的方法或如权利要求7-9中任一项所述的使用的化合物,其中HBV感染通过选自由以下组成的组的至少一个变量确定:HBV表面抗原(HBsAg)的存在、HBV核心抗原(HBcAg)的存在、HBV包膜抗原(HBeAg)的存在、HBV x抗原(HBxAg)的存在、HBV核心相关抗原(HBcrAg)的存在、针对HBV表面抗原的抗体(抗HBsAg)的存在、针对HBV核心抗原的抗体(抗HBcAg)的存在、针对HBV包膜抗原的抗体(抗HBeAg)的存在、针对HBV x抗原的抗体(抗HBxAg)的存在、针对HBV核心相关抗原的抗体(抗HBcrAg)的存在、HBV药物的使用、HBV病毒载量、HBV DNA的存在、HBV mRNA的存在以及HBV蛋白的存在。

20. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBsAg的存在确定。

21. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBcAg的存在确定。

22. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBeAg的存在确定。

23. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBxAg的存在确定。

24. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBcrAg的存在确定。

25. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过抗HBsAg的存在确定。

26. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过抗HBcAg的存在确定。

27. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过抗HBeAg的存在确定。

28. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过抗HBxAg的存在确定。

29. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过抗HBcrAg的存在确定。

30. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV药物的使用确定。

31. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV病毒载量确定。

32. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV DNA的存在确定。

33. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV mRNA的存在确定。

34. 如权利要求19所述的方法或如权利要求19所述的使用的化合物,其中HBV感染通过HBV蛋白的存在确定。

35. 如权利要求1-6或10-34中任一项所述的方法或如权利要求7-34中任一项所述的使用的化合物,其中将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体与第二治疗剂组合施用给所述以HBV感染为特征的HCC患者。

36. 如权利要求35所述的方法或如权利要求35所述的使用的化合物,其中所述第二治疗剂是索拉非尼。

37. 如权利要求35所述的方法或如权利要求35所述的使用的化合物,其中所述第二治疗剂是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物2)。

38. 如权利要求35所述的方法或如权利要求35所述的使用的化合物,其中所述第二治疗剂是免疫检查点抑制剂。

39. 如权利要求1-6或10-34中任一项所述的方法或如权利要求7-34中任一项所述的使用的化合物,其中将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体与第二治疗剂和第三治疗剂组合施用给所述以HBV感染为特征的HCC患者。

40. 如权利要求39所述的方法或如权利要求39所述的使用的化合物,其中所述第二治疗剂和所述第三治疗剂选自自由索拉非尼、化合物2和免疫检查点抑制剂组成的组。

41. 如权利要求40所述的方法或如权利要求40所述的使用的化合物,其中所述免疫检

查点抑制剂是纳武单抗。

42. 如权利要求1-6或10-41中任一项所述的方法或如权利要求7-41中任一项所述的使用的化合物,其中所述HCC是不可切除的HCC。

43. 如权利要求1-6或10-42中任一项所述的方法或如权利要求7-42中任一项所述的使用的化合物,其中所述HCC是先前未治疗的HCC。

44. 如权利要求1-6或10-42中任一项所述的方法或如权利要求7-42中任一项所述的使用的化合物,其中所述HCC是先前治疗过的HCC,其中所述先前治疗包括索拉非尼。

45. 如权利要求1-6或10-42中任一项所述的方法或如权利要求7-42中任一项所述的使用的化合物,其中所述HCC是先前治疗过的HCC,其中所述先前治疗包括化疗。

以乙型肝炎病毒感染为特征的肝细胞癌的治疗

[0001] 本申请要求2017年6月22日提交的美国临时申请号62/523,688的权益和优先权,其各自的全部内容通过引用并入本文。

1. 技术领域

[0002] 本文提供了用于治疗 and/或预防患者中以乙型肝炎病毒 (HBV) 感染为特征的肝细胞癌 (HCC) 的方法,其包括向所述患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体(在本文中统称为“化合物1”)。本文还提供了在此类方法中使用的化合物。具体地本文提供了在此类方法中使用的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐或互变异构体。

2. 背景技术

[0003] 异常的蛋白磷酸化与疾病的病因或结果之间的联系已为人所知超过20年。因此,蛋白激酶已成为非常重要的一类药物靶标。参见Cohen, Nat. Rev. Drug Disc., 2002, 1:309-315, Grimmiger等人, Nat. Rev. Drug Disc., 2010, 9(12):956-970。各种蛋白激酶抑制剂已在临床上用于治疗多种疾病,诸如癌症及慢性炎症性疾病,包括糖尿病和中风。参见Cohen, Eur. J. Biochem., 2001, 268:5001-5010, Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 2005, 167。

[0004] 蛋白激酶属于一个大的多样性酶家族,这些酶催化蛋白磷酸化并在细胞信号传导中起关键作用。蛋白激酶可以根据其靶蛋白而发挥正调节或负调节作用。蛋白激酶参与调节细胞功能的特定信号传导途径,所述细胞功能诸如但不限于代谢、细胞周期进程、细胞粘附、血管功能、凋亡和血管生成。已将细胞信号传导的功能障碍与许多疾病关联起来,其中最具特征的包括癌症和糖尿病。细胞因子对信号转导的调控以及信号分子与原癌基因和肿瘤抑制基因的关联已有良好的文档记录。类似地,已经证明了糖尿病和相关病状与蛋白激酶水平失调之间的联系。参见例如, Sridhar等人, Pharm. Res., 2000, 17(11):1345-1353。病毒感染及其相关病状也已经与蛋白激酶的调节关联起来。Park等人, Cell, 2000, 101(7):777-787。

[0005] 命名为mTOR(哺乳动物雷帕霉素(rapamycin)靶蛋白)的蛋白质,也称为FRAP、RAFTI或RAP1),是一种2549个氨基酸的Ser/Thr蛋白激酶,已经证实该激酶是mTOR/PI3K/Akt途径中调节细胞生长和增殖的最关键的蛋白之一。Georgakis和Younes, Expert Rev. Anticancer Ther., 2006, 6(1):131-140。mTOR存在于两种复合物mTORC1和mTORC2中。虽然mTORC1对雷帕霉素类似物(例如替西罗莫司(temsirolimus)或依维莫司(everolimus))敏感,但mTORC2在很大程度上对雷帕霉素不敏感。值得注意的是,雷帕霉素不是TOR激酶抑制剂。在针对癌症治疗的临床试验中已经或正在对几种mTOR抑制剂进行评

价。2007年批准替西罗莫司用于肾细胞癌,2009年批准依维莫司用于在血管内皮生长因子受体抑制剂方面取得进展的肾细胞癌患者。另外,1999年批准了西罗莫司(sirrolimus)用于预防肾移植排斥。这些mTORC1抑制化合物有趣但有限的临床成功证明了mTOR抑制剂在治疗癌症和移植排斥中的有用性,以及具有mTORC1和mTORC2抑制活性的化合物的潜力增大。

[0006] HCC,也称为恶性肿瘤,是最常见的原发性肝恶性肿瘤,占原发性肝肿瘤的80-90%。HCC是世界上最常见且最具破坏性的恶性疾病之一,全世界每年造成超过100万人死亡(Parkin等人,CA Cancer J.Clin.1999,49:33-64;Bruix等人,Cancer Cell,2004,5:215-219)。

[0007] HCC发展的主要风险因素包括乙型或丙型肝炎病毒感染和酒精性肝病(Rustgi, Gastroenterol.Clin.North Am.,1987,16:545-551;Bosch等人,Semin.Liver Dis.,1999,19:271-285;Bosch等人,Gastroenterology,2004,127:S5-S16;Moradpour等人,Eur.J.Gastro和Hepatol.,2005,17:477-483;Koike等人,J.Gastroenterol.Hepatol.,2008,23:S87-S91;de Oliveria Andrade,J.Glob.Infect.Dis.,2009,1:33-37)。HCC最常出现于HBV或丙型肝炎病毒(HCV)感染后的硬化肝中(Liaw,Semin.Liver Dis.,2005,25:40-47;Koike,Clin.Gastroenterol.Hepatol.,2005,3:132-135)。在大约50%的病例中,HCC与HBV感染相关(Liaw,Semin.Liver Dis.,2005,25:40-47)。在日本HCV感染是70%HCC病例的病因(Hasan等人,Hepatology,1990,12:589-591;El-Serag等人,N.Engl.J.Med.,1999,340:745-750)。近年来西方国家由于HCV感染的传播(El-Serag,Hepatology,2002,36:S74-83;Trevisani等人,Carcinogenesis,2008,29:1299-1305)和非酒精性脂肪变性的发病率递增(Torres等人,Semin.Liver.Dis.,2012,32(1):30-38),HCC发病率一直在增加。

[0008] HCC预后不良,中位生存期从预后之日起不到2年。HCC存活率因研究而异,但5年存活率通常为10-20%。HBV相关的HCC预后极差,中位生存期不到16个月。HBV相关的HCC的存活率范围在诊断1年后为36%至67%,而在诊断5年后为15%至26%。(Nguyen等人,J.Viral.Hepat.,2009,16(7):453-463)。

[0009] 尽管有各种化疗方案可用,但是传统上,认为化疗不是HCC的有效治疗选择。可见全身性化疗响应率为10%,使用动脉内化疗响应率达到20%。患有不可切除的HCC的受试者的治疗选择受到严格限制,对这种疾病的有效疗法的医疗需求仍然很高。

[0010] 在本申请的第2部分中对任何参考文献的引用或标识不得解释为是承认该参考文献是本申请的现有技术。

3. 发明内容

[0011] 在一个方面,本文提供了一种用于治疗 and/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中

使用的化合物1。

[0012] 在某些实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是以HBV感染为特征的不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1。

[0013] 在另一个方面,本文提供了一种用于治疗和/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗和/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0014] 在某些实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是以HBV感染为特征的不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0015] 在另一个方面,本文提供了一种用于选择患有HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择所述患有HCC的患者进行化合物1治疗。在某些实施方案中,该方法还包括步骤d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,在一

些实施方案中,本文提供了一种用于选择患有HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择所述患有HCC的患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于选择患有HCC的患者进行化合物1治疗的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择所述患有HCC的患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0016] 在某些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于选择患有不可切除的HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择患有不可切除的HCC的所述患者进行化合物1治疗。在其它实施方案中,本文提供了一种用于选择患有不可切除的HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择患有不可切除的HCC的所述患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于选择患有不可切除的HCC的患者进行化合物1治疗的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择患有不可切除的HCC的所述患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0017] 在另一方面,本文提供了一种用于预测患有HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者HCC产生响应的可能性增加。在某些实施方案中,该方法还包括步骤d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测患有HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测患有HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0018] 在某些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测患有不可切除的HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者的不可切除的HCC产生响应的可能性增加。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预测患有不可切除的HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者的不可切除的HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物

1.因此,本文还提供了在用于预测患有不可切除的HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者的不可切除的HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0019] 在另一方面,本文提供了一种用于预测化合物1在患有HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者HCC中产生治疗功效的可能性增加。在某些实施方案中,该方法还包括步骤d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测化合物1在患有HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测化合物1在患有HCC的患者中的治疗功效的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0020] 在某些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测化合物1在患有不可切除的HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者的不可切除的HCC中产生治疗功效的可能性增加。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预测化合物1在患有不可切除的HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者的不可切除的HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测化合物1在患有不可切除的HCC的患者中的治疗功效的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者的不可切除的HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0021] 本发明实施方案可通过参考旨在举例说明非限制性实施方案的详述和实施例而得到更充分地理解。

4.附图说明

[0022] 图1描绘实施例6.1的临床研究的B部分的研究设计。

[0023] 图2显示B部分HCC群组的患者特征。

[0024] 图3A和3B显示化合物1(图3A)及其代谢产物M1(图3B)在HCC-HBV阳性患者(n=12)和HCC-HBV阴性患者(n=39)中的药代动力学(PK)数据。

[0025] 图4显示按HBV状态对HCC治疗群体(TP)的处理。

[0026] 图5A和5B显示HCC群组总生存期(OS)的Kaplan-Meier曲线。图5A显示所有HCC患者的OS,没有区分HBV感染患者和非HBV感染患者。图5B按HCC群组的HBV状态显示OS ($p=0.19$)。

[0027] 图6A和6B显示HCC群组的无进展生存期(PFS)的Kaplan-Meier曲线。图6A显示所有HCC患者的PFS,没有区分HBV感染患者和非HBV感染患者。图6B按HCC群组的HBV状态显示PFS。

[0028] 图7显示在接受化合物1的功效可评估的HBV感染患者与非HBV感染患者中,靶病变总长度相对于基线的最佳百分比变化。

[0029] 图8汇总了接受化合物1的HBV感染患者与非HBV感染患者的生存期和响应数据。

[0030] 图9显示两名用化合物1治疗的HBV感染的HCC患者的示例性射线照相响应。与基线相比,患者A在首次治疗再分期时显示胸内转移瘤消退。与基线相比,患者B在首次治疗再分期时显示肝内肿瘤消退。

[0031] 图10显示了在接受化合物1治疗的具有部分响应(PR)的两名HCC患者中的示例性甲胎蛋白(AFP)响应。与更高的基线水平相比,两名患者在治疗时均显示出早期的有临床意义的、显著AFP降低。

5. 具体实施方式

[0032] 5.1 定义

[0033] 在权利要求书和/或说明书中词“一”或“一种(个)”当连同术语“包含”使用时可意指“一个”,但是也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或一个以上”的含义一致。

[0034] 如本文所用,术语“包含”和“包括”可互换使用。术语“包含”和“包括”应解释为指定所提到的规定特征或组分的存在,但不排除一个或多个特征、组分或其组的存在或增加。另外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”所涵盖的实例。因此,可以使用术语“由……组成”来代替术语“包含”和“包括”,以提供本发明的更多具体实施方案。

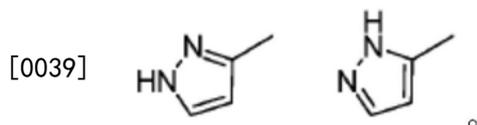
[0035] 术语“由……组成”意指主题具有至少90%、95%、97%、98%或99%组成它的规定特征或组分。在另一个实施方案中,术语“由……组成”将任何其它特征或组分从任何后续叙述的范围中排除,将对于要实现的技术效果不是必需的那些除外。

[0036] 如本文所用,术语“或”应解释为包含性的或意指任何一种或任何组合。因此,“A、B或C”意指“以下各项中的任何一种:A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。只有当要素、功能、步骤或动作的组合在某种程度上固有地相互排斥时,才会出现此定义的例外情况。

[0037] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。化合物1的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐,或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因(procaine)制成的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机和有机酸,诸如乙酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸,氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。特定的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因

此,特定盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它盐在本领域中是众所周知的,参见例如, Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或 Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0038] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物异构形式。异构形式的浓度将取决于发现该化合物的环境,并且可以根据例如该化合物是固体还是处于有机或水溶液中而不同。例如,在水溶液中,吡唑可表现出以下异构形式,称为彼此的互变异构体:



[0040] 如本领域技术人员容易理解的,各种各样的官能团和其它结构可以表现出互变异构现象,并且化合物1的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0041] 如本文所用的“治疗”意指全部或部分减轻与病症或疾病(例如,以HBV感染为特征的HCC)相关的症状,或减缓或停止那些症状的进一步发展或恶化。

[0042] 如本文所用的“预防”意指全部或部分预防所述疾病或病症(例如,以HBV感染为特征的HCC)或其症状的发作、复发或扩散。

[0043] 如本文所用,“施用”是指将物质如同其在体外所存在那样物理递送到患者体内的动作,诸如通过口服、粘膜、皮内、静脉、肌肉内递送和/或本文描述的或本领域已知的任何其它物理递送方法。在治疗疾病、病症或病状或其症状时,物质的施用通常在疾病、病症或病状或其症状发作、复发或扩散之后进行。在预防疾病、病症或病状或其症状时,物质的施用通常在疾病、病症或病状或其症状发作、复发或扩散之前进行。

[0044] 与化合物1有关的术语“有效量”意指能够单独或组合地全部或部分减轻与HCC相关的症状,或减缓或停止那些症状的进一步发展或恶化,或治疗或预防患有HCC或有患HCC风险的受试者中的HCC的量。例如药物组合物中的化合物1的有效量可以处于将发挥所需作用的水平;例如,在用于口服和肠胃外施用的单位剂量中,为约0.005mg/kg受试者体重至约10mg/kg患者体重。

[0045] 如本文所用,术语“组合(combination)”或“组合(in combination)”施用包括作为混合物施用,使用单独制剂同时施用以及按任何顺序连续施用。

[0046] “连续”意指在活性剂施用间期已经过了特定的时间。例如,“连续”可以是在单独的活性剂施用间期已经过了10分钟以上。那么该时间段可以大于10分钟、大于30分钟、大于1小时、大于3小时、大于6小时或大于12小时。

[0047] 如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”或“检查点抑制剂”是指完全或部分减少、抑制、干扰或调节一种或多种检查点蛋白的分子。不受特定理论的限制,检查点蛋白调节T细胞的激活或功能。检查点抑制剂的非限制性实例包括CTLA-4、CD80、CD86、PD-1、PD-L1和PD-L2(Pardoll,Nature Rev.Cancer,2012,12:252-264)。

[0048] 如本文所用的术语“患者”和“受试者”包括动物,包括但不限于诸如牛、猴子、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子或豚鼠等动物,在一个实施方案中包括哺乳动物,在另一个实施方案中包括人。

[0049] 如本文所用,术语“治疗群体”或“TP”是指服用至少1剂化合物1的所有招募的受试

者。药物暴露和所有安全性分析均基于治疗群体。

[0050] 如本文所用,术语“功效可评估的群体”或“EE群体”是指满足资格标准,完成至少1个周期的化合物1治疗,并进行了基线和至少1项基线后功效评估的所有受试者。功效评估意指对给定肿瘤类型的放射学或临床评估,或通过相关肿瘤响应标准描述的其它适当手段进行的肿瘤评估。具体地,功效评估可包括针对患有HCC的受试者的有效放射学肿瘤评估。另外,受试者要在周期1期间至少70%的指定天数服用化合物1,或将周期2给药记录定义为已完成至少1个治疗周期。

[0051] 如本文所用,术语“生物测试样品”是指取自血清、血浆、血液、血粉/血浆斑点、肝细胞、原发性肿瘤或HCC转移部位的样品,所述HCC转移部位包括但不限于肺、淋巴结、肾上腺、骨骼、腹膜、门静脉、脑、唾液、腮腺组织等。

[0052] 在本文中可互换使用的术语“HBV阳性”或“HBV感染”是指HCC患者的HBV状态,HBV状态是通过鉴定认为已感染HBV的患有HCC的受试者的算法确定的。可用于该算法的变量包括但不限于以下各项:HBV病史、免疫史、对HBV的先前或当前治疗、归因于HBV的肝硬化、HBV抗原和/或抗体的血清学试验、HBV载量以及HBV DNA的存在。此类变量的非限制性实例是HBV表面抗原(HBsAg)的存在、针对HBV表面抗原的抗体(抗HBsAg)的存在、HBV核心抗原(HBcAg)的存在、针对HBV核心抗原的抗体(抗HBcAg)的存在、HBV包膜蛋白抗原(HBeAg)的存在、针对HBV包膜蛋白抗原的抗体(抗HBeAg)的存在、HBV x蛋白抗原(HBxAg)的存在、针对HBV x蛋白抗原(HBxAg)的抗体的存在、HBV核心相关抗原(HBcrAg)的存在、针对HBV核心相关抗原的抗体(抗HBcrAg)的存在、HBV病毒载量、抗HBV药物的使用、HBV DNA的存在、HBV mRNA的存在以及HBV蛋白的存在。类似地,在本文中可互换使用的术语“HBV阴性”或“非HBV感染”,是指认为既没有HBV感染也没有HBV感染史的HCC患者的HBV状态。

[0053] 如本文所用,术语“以乙型肝炎病毒(HBV)感染为特征的肝细胞癌(HCC)”定义为与术语“与HBV感染相关的HCC”、“与HBV感染有关的HCC”、“具有HBV感染史的HCC”、“HBV阳性HCC”、“HBV相关HCC”、“HBV有关的HCC”或“HBV感染的HCC”可互换使用。

[0054] 术语“可能性”通常是指事件发生概率的增加。术语“可能性”在提及癌症患者响应的有效性使用时,通常预计癌症或肿瘤综合征或其症状将会减轻或减少的可能性增加。

[0055] 术语“预测”通常意指预先确定或告知。例如,当用于“预测”癌症治疗的有效性时,术语“预测”可以意指可以在开始时,在治疗开始之前或在治疗期大幅进展之前确定治疗结果的可能性。

[0056] 如本文所用的术语“确定”、“测量”、“评价”、“评估”和“测定”通常是指任何形式的测量,并且包括确定要素是否存在。这些术语包括定量和/或定性确定。

[0057] 在HCC的情况下,可以通过以下来评估抑制作用:疾病进展的抑制,肿瘤生长的抑制,原发性肿瘤的减小,肿瘤有关症状的减轻,肿瘤分泌因子(例如AFP)的抑制,原发性或继发性肿瘤延迟出现,原发性或继发性肿瘤的发展减缓,原发性或继发性肿瘤的发病率降低,疾病继发效应减缓或严重程度降低,肿瘤生长停滞和肿瘤消退,进展时间(TTP)增加,无进展生存期(PFS)增加,总生存期(OS)增加等。如本文所用的OS意指从随机化(例如,第一剂日期)到出于任何原因死亡的时间,并且是在意向治疗群体中测量的。如本文所用的TTP意指从随机化(例如,第一剂日期)到客观肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。如本文所用,PFS意指从随机化(例如,第一剂日期)到客观肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方案中,使用

Kaplan-Meier估计来计算PFS比率。在一个实施方案中,存活率定义为Kaplan-Meier估计的在6、9、12个月时存活的受试者比例。如本文所用,疾病控制率(DCR)意指具有完全(CR)或部分响应(PR)或稳定的疾病(SD)的受试者的百分比。如本文所用,响应时间(TTR)意指从随机化(例如,第一剂日期)到第一次记录到PR或更佳响应的的时间。如本文所用,响应持续时间(DOR)意指从首次满足CR/PR标准(以先记录到的为准)的时间到客观记录到复发或进行性疾病的第一个日期的时间。

[0058] 在某些实施方案中,HCC的治疗可通过实体瘤的响应评价标准(RECIST 1.1)进行评估(参见Thereasse等人,J.National Cancer Institute,2000,92:205-216和Eisenhauer等人,European J.Cancer,2009,45:228-247)。在靶病变和非靶病变中,不论是否出现新病变,肿瘤响应的所有可能组合的总体响应如下:

靶病变	非靶病变	新病变	总体响应
CR	CR	否	CR
CR	不完全响应/SD	否	PR
PR	非PD	否	PR
SD	非PD	否	SD
PD	任何	是或否	PD
任何	PD	是或否	PD
任何	任何	是	PD

[0060] CR=完全响应;PR=部分响应;SD=稳定的疾病;和PD=进行性疾病。

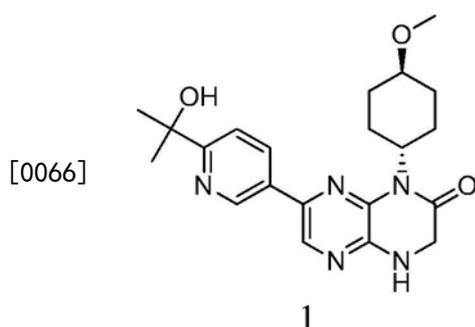
[0061] 关于对靶病变的评价,完全响应(CR)是所有靶病变消失,部分响应(PR)是以最长直径基线总和为参考,靶病变最长直径的总和至少减小30%,进行性疾病(PD)是以自治疗开始或出现一个或多个新病变以来记录的最长直径最小总和为参考,靶病变最长直径的总和至少减小20%,稳定的疾病(SD)是以自治疗开始以来的最长直径最小总和作为参考,既没有足够的缩小量满足部分响应的要求,也没有足够的增加满足进行性疾病的要求。

[0062] 关于对非靶病变的评价,CR是所有非靶病变消失以及肿瘤标志物水平标准化,不完全响应/SD是存留一种或多种非靶病变和/或肿瘤标志物水平保持高于正常限值,并且PD是出现一种或多种新病变和/或现有非靶病变明确进展。

[0063] 在一些实施方案中,还可以通过修改后的实体瘤响应评价标准(针对HCC的mRECIST)来评估HCC的治疗(参见Lencioni等人Semin Liver Dis.2010Feb;30(1):52-60)。

[0064] 5.2化合物1

[0065] 本文提供具有以下结构的化合物的用途:

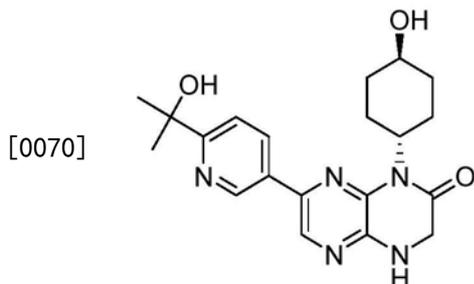


[0067] 并且所述化合物具有名称7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧

基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,包括其药学上可接受的盐或互变异构体(在本文中统称为“化合物1”)。

[0068] 化合物1可以使用本领域已知的试剂和方法制备,所述方法包括在2012年2月7日发布的美国专利号8,110,578;2013年10月29日发布的美国专利号8,569,494;和2016年6月7日发布的美国专利号9,359,364中提供的方法,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0069] 如本文所用,“代谢产物M1”是指具有以下结构的化合物或其互变异构体:



[0071] 并且所述化合物具有名称1-((反式)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]-吡嗪-2(1H)-酮。

[0072] 应当指出的是,如果在所描绘的结构与对该结构给出的名称之间存在差异,则以所描绘的结构为准。另外,如果结构或结构的一部分的立体化学没有用例如粗线或虚线指示,则该结构或该结构的一部分应解释为涵盖它的所有立体异构体。

[0073] 5.3使用方法及在此类方法中使用的化合物1

[0074] 如本文所提供的化合物1可用于本文提供的所有方法中。在一个方面,本文提供了一种用于治疗 and/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中的化合物1,所述方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在某些实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是以HBV感染为特征的不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1。

[0075] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗 and/或预防患者中与HBV感染相关的HCC的方法,其包括向患有与HBV感染相关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中与HBV感染相关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中与HBV感染相关的HCC的方法,其包括向患有与

HBV感染相关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中与HBV感染相关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中与HBV感染相关的HCC的方法,其包括向患有与HBV感染相关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中与HBV感染相关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,与HBV感染相关的HCC是与HBV感染相关的不可切除的HCC。

[0076] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗和/或预防患者中与HBV感染有关的HCC的方法,其包括向患有与HBV感染有关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中与HBV感染有关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中与HBV感染有关的HCC的方法,其包括向患有与HBV感染有关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中与HBV感染有关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中与HBV感染有关的HCC的方法,其包括向患有与HBV感染有关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中与HBV感染有关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,与HBV感染有关的HCC是与HBV感染有关的不可切除的HCC。

[0077] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗和/或预防患者中具有HBV感染史的HCC的方法,其包括向患有具有HBV感染史的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中具有HBV感染史的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中具有HBV感染史的HCC的方法,其包括向患有具有HBV感染史的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中具有HBV感染史的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中具有HBV感染史的HCC的方法,其包括向患有具有HBV感染史的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中具有HBV感染史的HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,具有HBV感染史的HCC是具有HBV感染史的不可切除的HCC。

[0078] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗和/或预防患者中的HBV阳性HCC的方法,其包括向患有HBV阳性HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中的HBV阳性HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中的HBV阳性HCC的方法,其包括向患有HBV阳性HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中的HBV阳性HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中的HBV阳性HCC的方法,其包括向患有HBV阳性HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中的HBV阳性HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,HBV阳性HCC是不可切除的HBV阳性HCC。

[0079] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗和/或预防患者中的HBV相关HCC的方法,其包括向患有HBV相关HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中的HBV相关HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中的HBV相关HCC的方法,其包括向患有HBV相关HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中的HBV相关HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中的HBV相关HCC的方法,其包括向患有HBV相关HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中的HBV相关HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,HBV相关HCC是不可切除的HBV相关HCC。

[0080] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗 and/或预防患者中的HBV有关的HCC的方法,其包括向患有HBV有关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中的HBV有关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中的HBV有关的HCC的方法,其包括向患有HBV有关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中的HBV有关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中的HBV有关的HCC的方法,其包括向患有HBV有关的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中的HBV有关的HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,HBV有关的HCC是不可切除的HBV有关的HCC。

[0081] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗 and/或预防患者中的HBV感染的HCC的方法,其包括向患有HBV感染的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中的HBV感染的HCC的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中的HBV感染的HCC的方法,其包括向患有HBV感染的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中的HBV感染的HCC的此类方法中使用的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中的HBV感染的HCC的方法,其包括向患有HBV感染的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中的HBV感染的HCC的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中,HBV感染的HCC是不可切除的HBV感染的HCC。

[0082] 在另一个方面,本文提供了一种用于治疗 and/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗 and/或预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0083] 在某些实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是以HBV感染为特征的不可切除的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的不可切除的

HCC的患者施用有效量的化合物1。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防患者中以HBV感染为特征的不可切除的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,以及向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0084] 在某些实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是先前未治疗的以HBV感染为特征的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中先前未治疗的以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,并且向患有先前未治疗的以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中先前未治疗的以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,并且向患有先前未治疗的以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在其它实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是先前治疗过的以HBV感染为特征的HCC。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗患者中先前治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,并且向患有先前治疗过的以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于治疗患者中先前治疗过的以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括筛查来自所述患者的生物测试样品中的HBV感染,并且向患有先前治疗过的以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。在一些实施方案中,以HBV感染为特征的HCC先前用至少一种疗法治疗过。在一些此类实施方案中,以HBV感染为特征的HCC先前至少用索拉非尼(sorafenib)和/或化疗治疗过。在一个实施方案中,以HBV感染为特征的HCC先前用一种疗法治疗过。在另一个实施方案中,以HBV感染为特征的HCC先前用两种疗法治疗过。在另一个实施方案中,以HBV感染为特征的HCC先前用三种疗法治疗过。在其它实施方案中,以HBV感染为特征的HCC先前用四种疗法治疗过。在一些此类实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是先前治疗过的HCC,其中所述先前治疗包含索拉非尼和/或化疗。在一些此类实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是先前治疗过的HCC,其中所述先前治疗至少包含索拉非尼和/或化疗。在一些此类实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是先前治疗过的HCC,其中所述先前治疗包含索拉非尼。在一些其它此类实施方案中,以HBV感染为特征的HCC是先前治疗过的HCC,其中所述先前治疗至少包含化疗。

[0085] 在另一个方面,本文提供了一种用于选择患有HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择所述患有HCC的患者进行化合物1治疗。在某些实施方案中,该方法还包括步骤d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于选择患有HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择所述患有HCC的患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于选择患有HCC的患者进行化合物1治疗的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择所述患有HCC的患

者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0086] 在某些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。在一些实施方案中,本文提供了一种用于选择患有不可切除的HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择患有不可切除的HCC的所述患者进行化合物1治疗。在其它实施方案中,本文提供了一种用于选择患有不可切除的HCC的患者进行化合物1治疗的方法,其包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择患有不可切除的HCC的所述患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于选择患有不可切除的HCC的患者进行化合物1治疗的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则选择患有不可切除的HCC的所述患者进行化合物1治疗;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0087] 在另一方面,本文提供了一种用于预测患有HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者HCC产生响应的可能性增加。在某些实施方案中,该方法还包括步骤d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测患有HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测患有HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0088] 在某些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测患有不可切除的HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者的不可切除的HCC产生响应的可能性增加。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预测患有不可切除的HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者的不可切除的HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测患有不可切除的HCC的患者中对用化合物1治疗的响应的方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测对化合物1治疗患者的不可切除的HCC产生响应的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0089] 在另一方面,本文提供了一种用于预测化合物1在患有HCC的患者中的治疗功效的

方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者HCC中产生治疗功效的可能性增加。在某些实施方案中,该方法还包括步骤d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测化合物1在患有HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测化合物1在患有HCC的患者中的治疗功效的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0090] 在某些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。在一些实施方案中,本文提供了一种用于预测化合物1在患有不可切除的HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者的不可切除的HCC中产生治疗功效的可能性增加。在其它实施方案中,本文提供了一种用于预测化合物1在患有不可切除的HCC的患者中的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者的不可切除的HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。因此,本文还提供了在用于预测化合物1在患有不可切除的HCC的患者中的治疗功效的此类方法中使用的化合物1,其中所述方法包括:a)从所述患者获得生物测试样品;b)分析所述样品中的HBV感染;c)如果在所述样品中确定HBV感染,则预测化合物1在患者的不可切除的HCC中产生治疗功效的可能性增加;和d)向患有以HBV感染为特征的不可切除的HCC的患者施用有效量的化合物1。

[0091] 在本文提供的各种方法中,HBV感染通过选自由以下组成的组的至少一个变量确定:HBV病史、对HBV的先前或当前治疗、归因于HBV的肝硬化、HBV蛋白或抗原的存在、针对HBV蛋白或抗原的抗体的存在、HBV病毒载量以及HBV DNA的存在。在一个实施方案中,HBV感染通过HBV病史确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过对HBV的先前治疗确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过对HBV的当前治疗确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过归因于HBV的肝硬化确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBV蛋白或抗原的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过针对HBV蛋白或抗原的抗体的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBV病毒载量确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBV DNA的存在确定。在某些实施方案中,HBV感染通过选自由以下组成的组的两个、三个、四个、五个、六个、七个或所有变量确定:HBV病史、对HBV的先前治疗、对HBV的当前治疗、归因于HBV的肝硬化、HBV蛋白的存在、HBV抗原的存在、针对HBV蛋白的抗体的存在、针对HBV抗原的抗体的存在、HBV病毒载量以及HBV DNA的存在。

[0092] 在另一个实施方案中,在本文提供的各种方法中,HBV感染通过选自由以下组成的组的至少一个变量确定:HBsAg的存在,HBcAg的存在,HBcAg的存在,HBxAg的存在,HBcAg的存在,抗HBsAg的存在,抗HBcAg的存在,抗HBcAg的存在,抗HBxAg的存在,抗HBcAg的存在,

HBV病毒载量,HBV药物的使用,HBV DNA的存在,HBV mRNA的存在以及HBV蛋白的存在。在一个实施方案中,HBV感染通过HBsAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBcAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBeAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBxAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBcrAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过抗HBsAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过抗HBcAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过抗HBeAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过抗HBxAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过抗HBcrAg的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBV病毒载量确定。在一个实施方案中,HBV感染通过HBV药物的使用确定。在一个实施方案中,HBV感染通过HBV DNA的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBV mRNA的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染通过HBV蛋白的存在确定。在另一个实施方案中,HBV感染与免疫缺乏有关。在一些实施方案中,HBV感染通过选自由以下组成的组的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或所有变量确定:HBsAg的存在,HBcAg的存在,HBeAg的存在,HBxAg的存在,HBcrAg的存在,抗HBsAg的存在,抗HBcAg的存在,抗HBeAg的存在,抗HBxAg的存在,抗HBcrAg的存在,HBV病毒载量,HBV药物的使用,HBV DNA的存在,HBV mRNA的存在以及HBV蛋白的存在。

[0093] 检测到的HBV DNA可以是HBV基因组的任何片段,无论是否编码HBV蛋白。检测到的HBV mRNA可以是HBV mRNA库的任何片段。检测到的HBV蛋白可以是任何HBV蛋白或其片段。

[0094] 在一些实施方案中,HBV DNA是编码HBxAg或其片段的DNA。在某些实施方案中,HBV mRNA是HBxAg或其片段的mRNA。在其它实施方案中,HBV蛋白是HBxAg或其片段。

[0095] 在一些实施方案中,HBV DNA是编码HBsAg或其片段的DNA。在某些实施方案中,HBV mRNA是HBsAg或其片段的mRNA。在其它实施方案中,HBV蛋白是HBsAg或其片段。

[0096] 在一些实施方案中,HBV DNA是编码HBcAg或其片段的DNA。在某些实施方案中,HBV mRNA是HBcAg或其片段的mRNA。在其它实施方案中,HBV蛋白是HBcAg或其片段。

[0097] 在一些实施方案中,HBV DNA是编码HBeAg或其片段的DNA。在某些实施方案中,HBV mRNA是HBeAg或其片段的mRNA。在其它实施方案中,HBV蛋白是HBeAg或其片段。

[0098] 在一些实施方案中,HBV DNA是编码HBcrAg或其片段的DNA。在某些实施方案中,HBV mRNA是HBcrAg或其片段的mRNA。在其它实施方案中,HBV蛋白是HBcrAg或其片段。

[0099] 在本文提供的各种方法中,可以在来自患者的生物样品中检测到HBV感染。在一些实施方案中,生物样品是来自血清、血浆、血液、血粉/血浆斑点、肝细胞、原发性肿瘤或HCC转移部位的样品,所述HCC转移部位包括但不限于肺、淋巴结、肾上腺、骨骼、腹膜、门静脉、脑、唾液、腮腺组织等。在一些实施方案中,通过血清学方法检测HBV感染。在其它实施方案中,通过分子方法检测HBV感染。血清学方法包括但不限于酶联免疫吸附测定(ELISA)、化学发光酶免疫测定或化学发光免疫测定(CLEIA或CLIA)、时间分辨荧光免疫测定(TRFIA)、化学发光微粒子免疫测定(CMIA)、电化学发光免疫测定(ECLIA)和金免疫色谱测定(GICA)。分子方法包括但不限于核酸杂交、核酸扩增(例如,PCR、实时PCR、多重PCR和分支DNA测定)、核酸测序和酶消化。血清学和分子学方法均可在自动化系统上进行(诸如Abbott AxSYM、Roche Elecsys、Abbott Architect、2.0版CobasAmpliPrep/CobasTaqMan(CAP/CTM))。

[0100] 在某些实施方案中,各种测定法检测选自由以下组成的组的至少一种HBV生物标志物:HBsAg、抗HBsAg、HBcAg、抗HBcAg、HBeAg、抗HBeAg、HBxAg、抗HBxAg、HBcrAg和抗

HBcrAg。在一个实施方案中,生物标志物是HBsAg。在另一个实施方案中,生物标志物是抗HBsAg。在另一个实施方案中,生物标志物是HBcAg。在另一个实施方案中,生物标志物是抗HBcAg。在一个实施方案中,生物标志物是HBeAg。在另一个实施方案中,生物标志物是抗HBeAg。在一个实施方案中,生物标志物是HBxAg。在另一个实施方案中,生物标志物是抗HBxAg。在另一个实施方案中,生物标志物是HBcrAg。在另一个实施方案中,生物标志物是抗HBcrAg。在另一个实施方案中,各种测定法检测选自以下组成的组的两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或全部HBV生物标志物:HBsAg、抗HBsAg、HBcAg、抗HBcAg、HBeAg、抗HBeAg、HBxAg、抗HBxAg、HBcrAg和抗HBcrAg。

[0101] 在本文提供的各种方法中,将化合物1与第二治疗剂组合施用给以HBV感染为特征的HCC患者。在一个实施方案中,第二治疗剂是索拉非尼。在另一个实施方案中,第二治疗剂是3-(5-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物2)。在另一个实施方案中,第二治疗剂是免疫检查点抑制剂(例如,CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM3抑制剂、IDO抑制剂、OX40激动剂、GITR激动剂、CD137激动剂、CD40激动剂、重组人白细胞介素-15)。在另一个实施方案中,将化合物1与第二治疗剂和第三治疗剂组合施用给以HBV感染为特征的HCC患者。在一些实施方案中,第二治疗剂和第三治疗剂选自索拉非尼、化合物2和免疫检查点抑制剂(例如,PD-1抑制剂)组成的组。在一个实施方案中,第二治疗剂和第三治疗剂是索拉非尼和化合物2。在另一个实施方案中,第二治疗剂和第三治疗剂是索拉非尼和免疫检查点抑制剂(例如,PD-1抑制剂)。在另一个实施方案中,第二治疗剂和第三治疗剂是化合物2和免疫检查点抑制剂(例如,PD-1抑制剂)。在另一个实施方案中,第二治疗剂和第三治疗剂是两种不同的免疫检查点抑制剂(例如,PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂)。

[0102] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体。抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于美国专利号5,811,097;5,811,097;5,855,887;6,051,227;6,207,157;6,682,736;6,984,720;和7,605,238中描述的那些,所有这些专利整体并入本文。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是曲美木单抗(tremelimumab)(也称为替西木单抗(ticilimumab)或CP-675,206)。在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)(也称为MDX-010或MDX-101)。伊匹单抗是与CTLA-4结合的全人单克隆IgG抗体。伊匹单抗以商品名Yervoy™进行销售。

[0103] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1/PD-L1抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括但不限于美国专利号7,488,802;7,943,743;8,008,449;8,168,757;8,217,149和PCT专利申请公开号W02003042402、W02008156712、W02010089411、W02010036959、W02011066342、W02011159877、W02011082400和W02011161699中描述的那些,这些专利和专利申请全部整体并入本文。

[0104] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在一个实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是BGB-A317、纳武单抗(nivolumab)(也称为ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475、SCH 900475或兰洛珠单抗(lambrolizumab))。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗是人IgG4抗PD-1单克隆抗体,以商品名Opdivo™进行销售。在一个具体实施方案中,将化合物1与纳武单抗组合施用给患有以HBV感染为特征的HCC的患者。因此,提供了一种治疗

以HBV感染为特征的HCC的方法,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。本文提供了在治疗以HBV感染为特征的HCC的方法中使用的化合物1,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。在一个具体实施方案中,将化合物1与纳武单抗组合施用给患有以HBV感染为特征的HCC的患者,其中所述HCC先前用至少一种疗法治疗过。因此,提供了一种治疗先前用至少一种疗法治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。在一个此类实施方案中,先前疗法包括索拉非尼或化疗。在一个此类实施方案中,先前疗法包括索拉非尼和化疗。本文提供了在治疗先前用至少一种疗法治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法中使用的化合物1,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。在一个具体实施方案中,将化合物1与纳武单抗组合施用给患有以HBV感染为特征的HCC的患者,其中所述HCC先前用索拉非尼治疗过。因此,提供了一种治疗先前用索拉非尼治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。本文提供了在治疗先前用索拉非尼治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法中使用的化合物1,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。在一个具体实施方案中,将化合物1与纳武单抗组合施用给患有以HBV感染为特征的HCC的患者,其中所述HCC先前用化疗治疗过。因此,提供了一种治疗先前用化疗治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。本文提供了在治疗先前用化疗治疗过的以HBV感染为特征的HCC的方法中使用的化合物1,其中该方法包括向所述患者施用有效量的与纳武单抗组合的化合物1。

[0105] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗是一种人源化单克隆IgG4抗体,以商品名Keytruda™进行销售。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体是CT-011(一种人源化抗体)。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体是AMP-224(一种融合蛋白)。在另一个实施方案中,PD-1抗体是BGB-A317。BGB-A317是一种单克隆抗体,其中特异性结合Fc γ 受体I的能力是特别工程改造出来的,并且该抗体具有以高亲和力和优良的靶特异性与PD-1结合的独特特征。

[0106] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体是MEDI4736(度伐鲁单抗(durvalumab))。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是BMS-936559(也称为MDX-1105-01)。在另一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗(atezolizumab)(也称为MPDL3280A和Tecentriq®)。

[0107] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L2抑制剂。在一个实施方案中,PD-L2抑制剂是抗PD-L2抗体。在一个实施方案中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0108] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是淋巴细胞活化基因3(LAG-3)抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂是IMP321(一种可溶性Ig融合蛋白)(Brignone等人,J.Immunol.,2007,179,4202-4211)。在另一个实施方案中,LAG-3抑制剂是BMS-986016。

[0109] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是B7抑制剂。在一个实施方案中,B7抑制剂是B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施方案中,B7-H3抑制剂是MGA271(一种抗B7-H3抗体)(Loo等人,Clin.Cancer Res.,2012,3834)。

[0110] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是TIM3(T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构

域3) 抑制剂 (Fourcade等人, J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi等人, J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94)。

[0111] 在一个实施方案中, 检查点抑制剂是OX40 (CD134) 激动剂。在一个实施方案中, 检查点抑制剂是抗OX40抗体。在一个实施方案中, 抗OX40抗体是抗OX-40。在另一个实施方案中, 抗OX40抗体是MEDI6469。

[0112] 在一个实施方案中, 检查点抑制剂是GITR激动剂。在一个实施方案中, 检查点抑制剂是抗GITR抗体。在一个实施方案中, 抗GITR抗体是TRX518。

[0113] 在一个实施方案中, 检查点抑制剂是CD137激动剂。在一个实施方案中, 检查点抑制剂是抗CD137抗体。在一个实施方案中, 抗CD137抗体是乌瑞鲁单抗 (urelumab)。在另一个实施方案中, 抗CD137抗体是PF-05082566。

[0114] 在一个实施方案中, 检查点抑制剂是CD40激动剂。在一个实施方案中, 检查点抑制剂是抗CD40抗体。在一个实施方案中, 抗CD40抗体是CF-870, 893。

[0115] 在一个实施方案中, 检查点抑制剂是重组人白细胞介素-15 (rhIL-15)。

[0116] 在一个实施方案中, 检查点抑制剂是IDO抑制剂。在一个实施方案中, IDO抑制剂是INCB024360。在另一个实施方案中, IDO抑制剂是吡啶莫德 (indoximod)。

[0117] 此类附加剂的实例包括但不限于: **Abraxane®** (用于注射悬浮液的紫杉醇蛋白结合颗粒 (albumin结合的)); ace-11; 阿西维辛 (acivicin); 阿柔比星 (aclerubicin); 盐酸阿考达唑 (acodazole hydrochloride); 阿克罗宁 (acronine); 阿多来新 (adozelesin); 阿地白介素 (aldesleukin); 六甲蜜胺 (altretamine); 安波霉素 (ambomycin); 醋酸阿美蒽醌 (ametantrone acetate); 氨柔比星 (amrubicin); 安吡啶 (amsacrine); 阿那曲唑 (anastrozole); 氨苄霉素 (anthramycin); 天冬酰胺酶; 曲林菌素 (asperlin); 阿扎胞苷 (azacitidine); 阿扎替派 (azetepa); 阿佐霉素 (azotomycin); 巴马司他 (batimastat); 苯佐替派 (benzodepa); 比卡鲁胺 (bicalutamide); 盐酸比生群 (bisantrene hydrochloride); 二甲磺酸双奈法德 (bisnafide dimesylate); 比折来新 (bizelesin); 硫酸博莱霉素 (bleomycin sulfate); 布喹那钠 (brequinar sodium); 溴匹立明 (bropirimine); 白消安 (busulfan); 放线菌素C (cactinomycin); 卡普睾酮 (calusterone); 卡醋胺 (caracemide); 卡贝替姆 (carbetimer); 卡铂 (carboplatin); 卡莫司汀 (carmustine); 盐酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride); 卡折来新 (carzelesin); 西地芬戈 (cedefingol); 塞来昔布 (celecoxib) (COX-2抑制剂); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); 西罗霉素 (cirolemycin); 顺铂 (cisplatin); 克拉屈滨 (cladribine); 甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate); 环磷酰胺 (cyclophosphamide); 阿糖胞苷 (cytarabine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 放线菌素D (dactinomycin); 盐酸柔红霉素 (daunorubicin hydrochloride); 地西他滨 (decitabine); 右奥马铂 (dexormaplatin); 地扎瓜宁 (dezaguanine); 甲磺酸地扎瓜宁、地吡醌 (diaziquone); 多西他赛 (docetaxel); 多柔比星 (doxorubicin); 盐酸多柔比星; 屈洛昔芬 (droloxifene); 枸橼酸屈洛昔芬; 丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate); 达佐霉素 (duazomycin); 依达曲沙 (edatrexate); 盐酸依氟鸟氨酸; 依沙卢星 (elsamitucin); 恩洛铂 (enloplatin); 恩普氨酯 (enpromate); 依匹哌啶 (epipropidine); 盐酸表柔比星; 厄布洛唑 (erbulozole); 盐酸依索比星 (esorubicin hydrochloride); 雌莫司汀 (estramustine); 雌莫司汀磷酸钠; 依他硝唑 (etanidazole); 依

托泊昔 (etoposide); 磷酸依托泊昔; 艾托卜宁 (etoprine); 盐酸法倔唑 (fadrozole hydrochloride); 法扎拉滨 (fazarabine); 芬维A胺 (fenretinide); 氟尿昔 (floxuridine); 磷酸氟达拉滨; 氟尿嘧啶; 氟西他滨 (flurocitabine); 磷喹酮 (fosquidone); 福斯曲星钠 (fostriecin sodium); 吉西他滨 (gemcitabine); 盐酸吉西他滨; 赫赛汀 (herceptin); 羟基豚; 盐酸伊达比星 (idarubicin hydrochloride); 异环磷酰胺; 伊莫福新 (ilmofosine); 异丙铂 (iproplatin); 伊立替康 (irinotecan); 盐酸伊立替康; 醋酸兰瑞肽 (lanreotide acetate); 拉帕替尼 (lapatinib); 来曲唑 (letrozole); 醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate); 盐酸利阿唑 (liarozole hydrochloride); 洛美曲索钠 (lometrexol sodium); 洛莫司汀 (lomustine); 盐酸洛索蒽醌 (losoxantrone hydrochloride); 马索罗酚 (masoprocol); 美登素 (maytansine); 盐酸氮芥 (mechlorethamine hydrochloride); 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate); 醋酸美仑孕酮 (melengestrol acetate); 美法仑 (melphalan); 美诺立尔 (menogaril); 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 甲氨蝶呤钠; 氯苯氨啉 (metoprine); 美妥替哌 (meturedpa); 米丁度胺 (mitindomide); 米托卡星 (mitocarcin); 米托罗明 (mitocromin); 米托洁林 (mitogillin); 米托马星 (mitomalcin); 丝裂霉素 (mitomycin); 米托司培 (mitosper); 米托坦 (mitotane); 盐酸米托蒽醌 (mitoxantrone hydrochloride); 霉酚酸 (mycophenolic acid); 诺考达唑 (nocodazole); 诺加霉素 (nogalamycin); 奥马铂 (ormaplatin); 奥昔舒仑 (oxisuran); 紫杉醇 (paclitaxel); 培门冬酰胺酶 (pegaspargase); 培利霉素 (peliomycin); 奈莫司汀 (pentamustine); 硫酸培洛霉素 (peplomycin sulfate); 培磷酰胺 (perfosfamide); 哌泊溴烷 (pipobroman); 哌泊舒凡 (piposulfan); 盐酸吡罗蒽醌 (piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素 (plicamycin); 普洛美坦 (plomestane); 卟菲尔钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼莫司汀 (prednimustine); 盐酸丙卡巴肼; 嘌呤霉素; 盐酸嘌呤霉素; 吡唑呋喃 (pyrazofurin); 利波腺苷 (riboprine); 罗米地辛 (romidepsin); 沙芬戈 (safingol); 盐酸沙芬戈 (safingol hydrochloride); 司莫司汀 (semustine); 辛曲秦 (simtrazene); 磷乙酰天冬氨酸钠 (sparfosate sodium); 稀疏霉素 (sparsomycin); 盐酸锗螺胺 (spirogermanium hydrochloride); 螺莫司汀 (spiomustine); 螺铂 (spiroplatin); 干细胞治疗如PDA-001; 链黑菌素 (streptonigrin); 链脲佐菌素 (streptozocin); 磺氯苯豚 (sulofenur); 他利霉素 (talismycin); 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 泰索帝 (taxotere); 替加氟 (tegafur); 盐酸替洛蒽醌 (teloxantrone hydrochloride); 替莫泊芬 (temoporfin); 替尼泊昔 (teniposide); 替罗昔隆 (teroxirone); 睾内酯 (testolactone); 硫唑嘌呤胺 (thiamiprine); 硫鸟嘌呤; 塞替派 (thiotepa); 噻唑呋林 (tiazofurin); 替拉扎明 (tirapazamine); 柠檬酸托瑞米芬 (oremifene citrate); 醋酸曲托龙 (trestolone acetate); 磷酸曲西立滨 (triciribine phosphate); 三甲曲沙 (trimetrexate); 葡萄糖醛酸三甲曲沙; 曲普瑞林 (triptorelin); 盐酸妥布氯唑 (tubulazole hydrochloride); 尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 乌瑞替派 (uredepa); 伐普肽 (vapreotide); 维替泊芬 (verteporfin); 硫酸长春碱 (vinblastine sulfate); 硫酸长春新碱 (vincristine sulfate); 长春地辛 (vindesine); 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯 (vinglycinate sulfate); 硫酸环氧长春碱 (vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨 (vinorelbine tartrate); 硫酸长春罗定 (vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定

(vinzolidine sulfate); 伏氯唑 (vorozole); 折尼铂 (zeniplatin); 净司他丁 (zinostatin); 和盐酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride)。

[0118] 其它实例包括但不限于: 20-表-1, 25-二羟基维生素D3; 5-乙炔基尿嘧啶; 阿比特龙; 阿柔比星; 阿弗韦恩 (acylfulvene); 腺环戊醇 (adecyphenol); 阿多来新; 阿地白介素 (aldesleukin); ALL-TK拮抗剂; 六甲蜜胺; 氨莫司汀 (ambamustine); 美沙酮 (amidox); 氨磷汀; 氨基乙酰丙酸; 氨柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 血管生成抑制剂; 拮抗剂D; 拮抗剂G; 安雷利克斯 (antarelix); 抗背形态形成蛋白-1; 抗雄激素、前列腺癌药; 抗雌激素; 抗瘤酮; 反义寡核苷酸; 甘氨酸阿非迪霉素 (aphidicolin glycinate); 凋亡基因调节剂; 凋亡调节剂; 脱嘌呤核酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨酶; 阿苏拉林 (asulacrine); 阿他美坦; 阿莫司汀 (atrimustine); 阿西他汀1 (axinastatin 1); 阿西他汀2 (axinastatin 2); 阿西他汀3 (axinastatin 3); 阿扎司琼; 阿扎霉素 (azatoxin); 重氮酪氨酸 (azatyrosine); 浆果赤霉素III衍生物; 巴拉诺 (balanol); 巴马司他; BCR/ABL拮抗剂; 苯并吡吩 (benzochlorins); 苯甲酰十字孢碱 (benzoylstauosporine); β -内酰胺衍生物; β -艾森 (alethine); β -克拉霉素B (betaclamycin B); 桦木酸; b-FGF抑制剂; 比卡鲁胺; 比生群; 二吡丙啶精胺 (bisaziridinylspermine); 双奈法德 (bisnafide); 双枸缘酸环己噻卓酯A (bistrateneA); 比折来新 (bizelesin); 贝弗雷 (breflate); 溴匹立明; 布度钛; 丁硫氨酸亚砷亚胺; 卡泊三醇; 钙磷酸蛋白C (calphostin C); 喜树碱衍生物; 卡培他滨; 甲酰胺-氨基-三唑; 羧胺三唑; CaRest M3; CARN 700; 软骨衍生的抑制剂; 卡折来新 (carzelesin); 酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 栗树精胺 (castanospermine); 杀菌肽B; 西曲瑞克; 二氢吡吩 (chlorlins); 氯喹啉磺酰胺; 西卡前列素; 顺吡啉; 克拉屈滨; 克罗米芬类似物; 克霉唑; 碰撞霉素A (collismycinA); 碰撞霉素B (collismycinB); 考布他汀A4; 考布他汀类似物; 康纳京尼 (conagenin); 卡那贝西汀 (crambescidin) 816; 克雷斯托 (crisnatol); 缩酚酸肽类药 (cryptophycin) 8; 自念珠藻环肽A (cryptophycin A) 衍生物; 库拉欣A (curacinA); 环戊蒽醌 (cyclopentantraquinones); 环铂 (cycloplatam); 西配霉素 (cypemycin); 十八烷基磷酸盐阿糖胞苷 (cytarabine ocfosphate); 细胞溶解因子; 磷酸己烷雌酚 (cytostatin); 达昔单抗 (dacliximab); 地西他滨; 脱氢膜海鞘素B (dehydrodidemnin B); 德舍瑞林; 地塞米松; 多巴右异环磷酰胺 (dexifosfamide); 右丙亚胺; 右维拉帕米 (dexverapamil); 地吡醌 (diaziquone); 膜海鞘素B (didemnin B); 地多西 (didox); 二乙基去甲精胺 (diethylnorspermine); 二氢-5-氮杂胞苷; 二氢紫杉醇 (dihydrotaxol) 9-; 二氧霉素 (dioxamycin); 二苯基螺莫司汀; 多西他赛; 二十二烷醇; 多拉司琼; 脱氧氟尿苷; 多柔比星; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; 倍癌霉素SA (duocarmycin SA); 依布硒啉; 依考莫司汀 (ecomustine); 依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄香烯; 乙嘧替氟; 表柔比星; 爱普列特; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法倔唑; 法扎拉滨; 芬维A胺; 非格司亭; 非那雄胺; 夫拉平度; 氟卓斯汀 (flezelastine); fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸氟代柔红霉素; 福酚美克 (forfenimex); 福美坦; 福司曲星 (fostriecin); 福莫司汀; 莫特沙芬钆 (gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨 (galocitabine); 加尼瑞克; 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 赫舒方 (hepsulfam); 调节蛋白 (heregulin); 六亚甲基二乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮 (idramantone); 伊莫福新; 伊洛马司他 (ilomastat); 伊马替尼 (例如, GLEEVEC[®]), 咪喹莫特; 免疫刺激剂肽;

胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苜瓜(iobenguane);碘阿霉素(iododoxorubicin);苯并三嗪类(ipomeanol),4-;伊罗普拉(iroplact);伊索拉定;伊索本唑(isobengazole);伊索高软海绵素(isohomohalicondrin)B;伊他司琼(itasetron);盐酸药根碱(jasplakinolide);十九员环酯肽(kahalalide)F;三乙酸层状素-N;兰瑞肽;雷拉霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;莱托斯汀(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;醋酸亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;利索迈德(lissoclinamide)7;洛铂;蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索;氯尼达明;洛索萸醌;洛索立宾;勒托替康;镱特沙弗林(lutetium texaphyrin);利夫林(lysofylline);裂解肽;美坦新(maitansine);马诺他汀(mannostatin)A;马马司他;马索罗酚(masoprocol);乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶解素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);美巴龙(merbarone);美替瑞林(meterelin);蛋氨酸酶(methioninase);胃复安;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭(mirimostim);米托胍脘(mitoguzone);二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺(mitonafide);米托萸醌毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托萸醌;莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);爱必妥,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+肌杆菌(myobacterium)细胞壁sk;莫哌达醇(mopidamol);芥末抗癌剂;迈佩昔德(mycaperoxide)B;分枝杆菌细胞壁提取物;迈泼龙(myriaporone);N-乙酰基地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;那雷蒂普(nagrestip);纳洛酮+喷他佐辛;那帕文(napavin);那非特平(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;尼鲁米特;尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;硝基氧化物抗氧化剂;尼图林(nitrullyn);奥利默森(oblimersen)(GENASENSE[®]);0⁶-苄基鸟嘌呤(benzylguanine);奥曲肽;奥克恩(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;奥拉新(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥诺霉素(oxaunomycin);紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;帕劳民(palauamine);帕米佐星(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬(panomifene);帕拉贝新(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);天门冬酰胺酶;佩德星(peldesine);戊聚糖多硫酸钠;喷司他丁;喷唑(pentozole);全氟溴烷;培磷酰胺(perfosfamide);紫苏醇;非那霉素(phenazinomycin);苯乙酸;磷酸酶抑制剂;溶血链球菌制剂;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;帕瑟亭(placetin)A;帕瑟亭B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺复合物;卟菲尔钠;泊非霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆酰基化血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;RII维胺(RII retinamide);罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克;卢比格酮B1(rubiginone B1);鲁波西(ruboxyl);沙芬戈(safingol);森托平(saintopin);SarCNU;肌肉叶绿醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠(sodium borocaptate);苯乙酸钠;索维洛(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明

(sonermin); 膦门冬酸 (sparfosic acid); 穗霉素D (spicamycin D); 螺莫司汀 (spiromustine); 斯兰罗皮汀 (splenopentin); 海绵斯他汀1; 角鲨胺; 斯皮迈德 (stipiamide); 溶基质素抑制剂; 苏诺星 (sulfinosine); 超活性血管活性肠肽拮抗剂; 苏迪塔 (suradista); 苏拉明; 苦马豆素; 他莫司汀 (tallimustine); 他莫昔芬甲碘化物; 牛磺莫司汀 (tauromustine); 他扎罗汀; 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 替加氟; 特鲁皮留 (tellurapyrylium); 端粒酶抑制剂; 替莫泊芬; 替尼泊昔; 四氯十氧化物 (tetrachlorodecaoxide); 替挫明 (tetrazomine); 沙利拉亭 (thaliblastine); 硫考拉林 (thiocoraline); 血小板生成素; 血小板生成素模拟物; 胸腺法新; 胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲南 (thymotrivan); 促甲状腺激素; 乙基锡初紫红素 (tin ethyl etiopurpurin); 替拉扎明; 二氯环戊二烯钛 (titanocene bichloride); 托森亭 (topsentin); 托瑞米芬; 翻译抑制剂; 维甲酸; 三乙酰尿昔; 曲西立滨; 三甲曲沙; 曲普瑞林; 托烷司琼; 妥罗雄脲 (turosteride); 酪氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸磷酸化抑制剂; UBC抑制剂; 乌苯美司; 泌尿生殖窦来源的生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; 凡瑞林 (variolin) B; 维拉雷琐; 藜芦胺 (veramine); 维尔丁 (verdins); 维替泊芬; 长春瑞滨; 维卡亭 (vinxaltine); 整合素拮抗剂 (vitaxin); 伏氯唑; 扎诺特隆 (zanoterone); 折尼铂 (zeniplatin); 亚苻维 (zilascorb); 和净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)。

[0119] 在一个实施方案中, 患者已经接受了至少一种针对HCC的先前疗法。在另一个实施方案中, 患者已经接受了一种针对HCC的先前疗法。在另一个实施方案中, 患者已经接受了两种针对HCC的先前疗法。在另一个实施方案中, 患者已经接受了三种针对HCC的先前疗法。在另一个实施方案中, 患者尚未接受针对HCC的先前疗法。在某些实施方案中, 先前疗法是全身疗法 (例如, 药物治疗)。在其它实施方案中, 先前疗法是局部区域疗法 (例如, 放疗)。

[0120] 在一个实施方案中, 本文提供了用于预防或延迟患有以HBV感染为特征的HCC的患者中PD的RECIST (例如RECIST 1.1) 的方法, 其包括向患有以HBV感染为特征的HCC患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防或延迟患有以HBV感染为特征的HCC的患者中PD的RECIST (例如, RECIST 1.1) 的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中, 本文提供了用于预防或延迟患有以HBV感染为特征的HCC的患者中PD的HCC的mRECIST的方法, 其包括向患有以HBV感染为特征的HCC患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于预防或延迟患有以HBV感染为特征的HCC的患者中PD的HCC的mRECIST的此类方法中使用的化合物1。在一个实施方案中, PD的预防或延迟是通过靶病变总体大小的变化来表征或实现的, 例如, 与治疗前相比, 该变化在-30%至-20%之间。在另一个实施方案中, 靶病变大小的变化是与治疗前相比, 总体大小减小30%以上, 例如, 靶病变大小减小50%以上。在另一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比, 非靶病变的大小减小或进展延迟来表征或实现的。在一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比靶病变的数量减少来实现或表征的。在另一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比非靶病变的数量或质量降低来实现或表征的。在一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比靶病变不存在或消失来实现或表征的。在另一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比非靶病变不存在或消失来实现或表征的。在另一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比对新病变的预防来实现或表征的。在另一个实施方案中, 预防是通过与治疗前相比, 对疾病进展的临床体征或症状 (诸如HCC有关的恶病质或疼痛加剧) 的预防来实现或表征的。

[0121] 在某些实施方案中,本文提供了用于使患有以HBV感染为特征的HCC的患者中靶病变的大小与治疗前相比减小的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于使患有以HBV感染为特征的HCC的患者中靶病变的大小与治疗前相比减小的此类方法中使用的化合物1。

[0122] 在某些实施方案中,本文提供了用于使患有以HBV感染为特征的HCC的患者中非靶病变的大小与治疗前相比减小的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于使患有以HBV感染为特征的HCC的患者中非靶病变的大小与治疗前相比减小的此类方法中使用的化合物1。

[0123] 在某些实施方案中,本文提供了用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中靶病变的数量与治疗前相比减少的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中靶病变的数量与治疗前相比减少的此类方法中使用的化合物1。

[0124] 在某些实施方案中,本文提供了用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中非靶病变的数量与治疗前相比减少的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中非靶病变的数量与治疗前相比减少的此类方法中使用的化合物1。

[0125] 在某些实施方案中,本文提供了用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中所有靶病变均不存在的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中所有靶病变均不存在的此类方法中使用的化合物1。

[0126] 在某些实施方案中,本文提供了用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中所有非靶病变均不存在的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于实现患有以HBV感染为特征的HCC的患者中所有非靶病变均不存在的此类方法中使用的化合物1。

[0127] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致如通过RECIST(例如,HCC的RECIST 1.1或mRECIST)确定的CR、PR或SD。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致如通过RECIST(例如,HCC的RECIST 1.1或mRECIST)确定的CR、PR或SD。

[0128] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致与治疗前相比,靶病变的大小减小,非靶病变的大小减小,靶病变数量减少,非靶病变数量减少,和/或所有靶病变和/或非靶病变均不存在。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致与治疗前相比,靶病变的大小减小,非靶病变的大小减小,靶病变数量减少,非靶病变数量减少,和/或所有靶病变和/或非靶病变均不存在。

[0129] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致对临

床进展(诸如HCC有关的恶病质或疼痛加剧)的预防或阻止。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致对临床进展(诸如HCC有关的恶病质或疼痛加剧)的预防或阻止。

[0130] 在一个实施方案中,本文提供了用于改善患有以HBV感染为特征的HCC的患者的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于改善患有以HBV感染为特征的HCC的患者的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)的此类方法中使用的化合物1。

[0131] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过正电子发射断层扫描(PET)结果评估的治疗响应的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过正电子发射断层扫描(PET)结果评估的治疗响应的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致例如通过氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET成像测量的肿瘤代谢活性降低。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致例如通过氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET成像测量的肿瘤代谢活性降低。也可以考虑用于PET的其它分子成像剂,诸如胆碱、氟胆碱(FCH)或氟乙基胆碱(FEC)。

[0132] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过血管造影结果评估的治疗响应的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过血管造影结果评估的治疗响应的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过血管造影评估的肿瘤血管减少。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过血管造影评估的肿瘤血管减少。

[0133] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过超声检查结果评估的治疗响应的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过超声检查结果评估的治疗响应的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过超声检查评估的肿瘤质量减小。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过超声检查评估的肿瘤质量减小。

[0134] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过弥散加权MRI结果评估的治疗响应的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患

者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过弥散加权MRI结果评估的治疗响应的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过弥散加权MRI评估的肿瘤病变减少。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过弥散加权MRI评估的肿瘤病变减少。

[0135] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过声脉冲辐射力 (ARFI) 成像结果评估的治疗响应的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于诱导患有以HBV感染为特征的HCC的患者的通过声脉冲辐射力 (ARFI) 成像结果评估的治疗响应的此类方法中使用的化合物1。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过ARFI成像评估的肿瘤硬度降低。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致通过ARFI成像评估的肿瘤硬度降低。

[0136] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致AFP水平降低。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致AFP水平降低。在一些实施方案中,本文提供了用于降低患有以HBV感染为特征的HCC的患者中的AFP水平的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于降低患有以HBV感染为特征的HCC的患者中的AFP水平的此类方法中使用的化合物1。在一些此类实施方案中,评估患者的生物样品(诸如循环血细胞和/或肿瘤活检物)中的AFP水平。在此类实施方案中,通过比较化合物1施用之前和之后的AFP水平来评估AFP水平。在某些实施方案中,本文提供了用于测量患有以HBV感染为特征的HCC的患者中的AFP水平降低的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,测量患者中的AFP水平,并比较化合物1施用之后和之前的AFP水平。本文提供了在用于测量患有以HBV感染为特征的HCC的患者中的AFP水平降低的此类方法中使用的化合物1,所述方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,测量患者中的AFP水平,并比较化合物1施用之后和之前的AFP水平。在一些实施方案中,评估循环血细胞中AFP水平的降低。在一些实施方案中,评估肿瘤活检物中AFP水平的降低。在某些实施方案中,AFP水平是AFP的mRNA水平。在其它实施方案中,AFP水平是AFP的蛋白质水平。

[0137] 在一个实施方案中,本文提供了用于抑制患有以HBV感染为特征的HCC的患者中的S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1。本文提供了在用于抑制患有以HBV感染为特征的HCC的患者中的S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的此类方法中使用的化合物1。在一些此类实施方案中,评估患者的生物样品(诸如循环血细胞和/或肿瘤活检物)中的磷酸化抑制作用。在此类实施方案中,通过比较化合物1施用之前和之后磷酸-S6RP、4E-BP1和/或AKT的量来评估磷酸化抑制作用的

量。在某些实施方案中,本文提供了用于测量患有以HBV感染为特征的HCC的患者中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,测量患者中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,并比较化合物1施用之后和之前磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量。本文提供了在用于测量患有以HBV感染为特征的HCC的患者中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,测量患者中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,并比较化合物1施用之后和之前磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量。在一些实施方案中,在循环血细胞中评估对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用。在一些实施方案中,在肿瘤活检物中评估对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用。

[0138] 在某些实施方案中,本文提供了用于抑制患有以HBV感染为特征的HCC的患者的生物样品中的S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的方法,其包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,并且比较在化合物1施用之前和之后获得的患者生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,其中在化合物1施用之后获得的生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于在化合物1施用之前获得的生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量更少表明存在抑制作用。本文提供了在用于抑制患有以HBV感染为特征的HCC的患者的生物样品中的S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,并且比较在化合物1施用之前和之后获得的患者生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,其中在化合物1施用之后获得的生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于在化合物1施用之前获得的生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量更少表明存在抑制作用。在一些实施方案中,在循环血细胞中评估对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用。在一些实施方案中,在肿瘤活检物中评估对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用。对S6RP (Ser235/236和/或Ser240/244)、4E-BP1 (Thr37/46) 和/或AKT (Ser473) 磷酸化的抑制作用可以使用磷酸化特异性抗体通过包括流式细胞术、ELISA、免疫组织化学(IHC)、免疫荧光(IF)在内的各种方法进行测量。

[0139] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗以HBV感染为特征的HCC的方法,该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致以下的一种或多种:疾病进展的抑制,肿瘤生长的抑制,原发性肿瘤的减小,肿瘤有关症状的减轻,肿瘤分泌因子(例如AFP)的抑制,原发性或继发性肿瘤延迟出现,原发性或继发性肿瘤的发展减缓,原发性或继发性肿瘤的发病率降低,疾病继发效应减缓或严重程度降低,肿瘤生长停滞和肿瘤消退,TTP增加,PFS增加,OS增加等。本文提供了在用于治疗以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向患有以HBV感染为特征的HCC的患者施用有效量的化合物1,其中所述治疗导致以下的一种或多种:疾病进展的抑制,肿瘤生长的抑制,原发性肿瘤的减小,肿瘤有关症状的减轻,肿瘤分泌因子(例如AFP)的抑制,原发性或继发性肿瘤延迟出现,原发性或继发性肿瘤的发展减缓,原发性或继发性肿瘤的发病率降低,疾病继发效应减缓或严重程度降低,肿瘤生长停滞和肿瘤消退,TTP增加,PFS增加,OS增加等。

[0140] 本文还提供了用于治疗先前已经接受过HCC治疗的患者以及先前未接受过治疗的

患者的方法。本文提供了在用于治疗先前已经接受过HCC治疗的患者以及先前未接受过治疗的患者的此类方法中使用的化合物1。本文还提供了用于治疗已经进行过手术以试图治疗HCC的患者以及尚未进行过手术的方法。本文提供了在用于治疗已经接受过手术以试图治疗HCC的患者以及尚未接受过手术的方法中使用的化合物1。因为HCC患者具有不同的临床表现和不同的临床结果,所以给予患者的治疗可能会有所不同,这取决于其预后。熟练的临床医生将能够在不进行过多实验的情况下容易地确定特定的次要的剂(例如,参见美国临时申请号61/980,124和61/980,125以及美国专利公开号2015/0297590和2015/0297605,其各自通过引用整体并入本文)、手术类型以及可有效用于治疗HCC个体患者的非药物标准疗法的类型。

[0141] 化合物1可以与放疗、化疗栓塞、射频消融、热技术(例如,微波消融、激光消融和冷冻消融)、非热技术(例如,可逆电穿孔、不可逆电穿孔和光活化药物治疗法)或手术组合。在某些实施方案中,将化合物1施用给正在接受放疗,先前已经接受过放疗或将要接受放疗的患者。在一些实施方案中,将化合物1施用给正在接受化疗栓塞,先前已经接受过化疗栓塞或将要接受化疗栓塞的患者。在其它实施方案中,将化合物1施用给正在接受射频消融,先前已经接受过射频消融或将要接受射频消融的患者。在其它实施方案中,将化合物1施用给正在接受微波消融,先前已经接受过微波消融或将要接受微波消融的患者。在其它实施方案中,将化合物1施用给正在接受激光消融,先前已经接受过激光消融或将要接受激光消融的患者。在某些实施方案中,将化合物1施用给正在接受冷冻消融,先前已经接受过冷冻消融或将要接受冷冻消融的患者。在一些实施方案中,将化合物1施用给正在接受可逆电穿孔,先前已经接受过可逆电穿孔或将要接受可逆电穿孔的患者。在其它实施方案中,将化合物1施用给正在接受不可逆电穿孔,先前已经接受过不可逆电穿孔或将要接受不可逆电穿孔的患者。在某些实施方案中,将化合物1施用给正在接受光活化药物治疗法,先前已经接受过光活化药物治疗法或将要接受光活化药物治疗法的患者。在其它实施方案中,将化合物1施用给正在接受肿瘤切除手术,先前已经接受过肿瘤切除手术或将要接受肿瘤切除手术的患者。

[0142] 本文还提供了减少、治疗和/或预防与常规疗法相关的副作用或不良作用的方法,所述常规疗法包括但不限于手术、化疗、放疗、激素疗法、生物疗法和免疫疗法。本文还提供了在减少、治疗和/或预防与常规疗法相关的副作用或不良作用的此类方法中使用的化合物1,所述常规疗法包括但不限于手术、化疗、放疗、激素疗法、生物疗法和免疫疗法。化合物1和其它活性成分可以在出现与常规疗法相关的副作用之前、期间或之后施用给患者。

[0143] 在一些实施方案中,HCC是不可切除的HCC。在某些实施方案中,HCC对至少一种抗癌疗法有抗性。在其它实施方案中,HCC对于至少一种抗癌疗法具有复发性或难治性。在其它实施方案中,HCC是转移性的。

[0144] 在本文提供的每个实施方案中,术语“以HBV感染为特征的HCC”与术语“与HBV感染相关的HCC”、“与HBV感染有关的HCC”、“具有HBV感染史的HCC”、“HBV阳性HCC”、“HBV相关HCC”、“HBV有关的HCC”或“HBV感染的HCC”可互换使用。

[0145] 5.4药物组合物和施用途径

[0146] 如本文所提供的组合物可用于本文提供的所有方法中。

[0147] 本文提供了包含有效量的化合物1的组合物及包含有效量的化合物1和药学上可接受的载体或媒介物的组合物。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物适于口服、肠胃

外、粘膜、透皮或局部施用。

[0148] 化合物1的组合物包括2016年8月2日发布的美国专利号9,403,829;以及2017年3月28日发布的美国专利号9,604,939中提供的药物组合物,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0149] 化合物1可以呈常规制剂形式诸如胶囊、微胶囊、片剂、粒剂、粉剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂和糖浆剂形式经口服或胃肠外施用。可以通过使用常规的有机或无机添加剂的常用方法制备合适的调配物,所述添加剂例如赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石粉、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉或十二烷基硫酸钠)、调味剂(例如,柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橙粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如,水)和基质蜡(例如,可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合物中化合物1的有效量可以处于将发挥所需作用的水平;例如,在用于口服和肠胃外施用的单位剂量中,为约0.005mg/kg患者体重至约10mg/kg患者体重。在某些实施方案中,药物组合物包含化合物1和合适的添加剂。在其它实施方案中,药物组合物仅含化合物1。在其它实施方案中,在胶囊中药物组合物包含化合物1和合适的添加剂。在其它实施方案中,在胶囊中药物组合物仅含化合物1。

[0150] 向患者施用的化合物1的剂量具有相当大的可变性,可以是患者依赖于保健医生的判断。一般而言,化合物1可以以约0.005mg/kg患者体重至约10mg/kg患者体重的剂量在患者中每天施用一至四次,但是上述剂量可以根据患者的年龄、体重和医学病状以及施用类型适当变化。在一个实施方案中,剂量为约0.01mg/kg患者体重至约5mg/kg患者体重、约0.05mg/kg患者体重至约1mg/kg患者体重、约0.1mg/kg患者体重至约0.75mg/kg患者体重或约0.25mg/kg患者体重至约0.5mg/kg患者体重。在一个实施方案中,每天给予一个剂量。在另一个实施方案中,每天给予两个剂量。在任何给定的情况下,施用的化合物1的量将取决于诸如活性组分的溶解度、使用的调配物和施用途径等因素。在一些实施方案中,在用于口服施用的单位剂量中,药物组合物中化合物1的有效量为约0.01、0.25、0.05、0.75、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0mg/kg患者体重。在一个实施方案中,在用于口服施用的单位剂量中,药物组合物中化合物1的有效量为约0.21mg/kg患者体重。在另一个实施方案中,在用于口服施用的单位剂量中,药物组合物中化合物1的有效量为约0.43mg/kg患者体重。在另一个实施方案中,在用于口服施用的单位剂量中,药物组合物中化合物1的有效量为约0.64mg/kg患者体重。

[0151] 在另一个实施方案中,本文提供了用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向有需要的患者施用约0.375mg/天至约750mg/天,约0.75mg/天至约375mg/天,约3.75mg/天至约75mg/天,约7.5mg/天至约55mg/天或约18mg/天至约37mg/天的化合物1。本文提供了在用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向有需要的患者施用约0.375mg/天至约750mg/天,约0.75mg/天至约375mg/天,

约3.75mg/天至约75mg/天,约7.5mg/天至约55mg/天或约18mg/天至约37mg/天的化合物1。在一个特定实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用15mg/天、30mg/天、45mg/天或60mg/天的化合物1。在另一个实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、4mg/天、8mg/天、16mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天或40mg/天的化合物1。在一个特定实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用15mg/天、20mg/天或30mg/天的化合物1。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括每2周施用240mg纳武单抗。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括每4周施用480mg纳武单抗。

[0152] 在另一个实施方案中,本文提供了用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向有需要的患者施用约0.1mg/天至约1200mg/天,约1mg/天至约100mg/天,约10mg/天至约1200mg/天,约10mg/天至约100mg/天,约100mg/天至约1200mg/天,约400mg/天至约1200mg/天,约600mg/天至约1200mg/天,约400mg/天至约800mg/天,或约600mg/天至约800mg/天的化合物1。本文提供了在用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向有需要的患者施用约0.1mg/天至约1200mg/天,约1mg/天至约100mg/天,约10mg/天至约1200mg/天,约10mg/天至约100mg/天,约100mg/天至约1200mg/天,约400mg/天至约1200mg/天,约600mg/天至约1200mg/天,约400mg/天至约800mg/天,或约600mg/天至约800mg/天的化合物1。在一个特定实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用0.1mg/天、0.5mg/天、1mg/天、10mg/天、15mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、45mg/天、50mg/天、60mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、400mg/天、600mg/天或800mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用0.1mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用0.5mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用1mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用10mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用15mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用20mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文提供了用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向有需要的患者施用30mg/天的化合物1。本文提供了在用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向有需要的患者施用30mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用40mg/天的化合物1。在另一个具体实施方案中,本文提供了用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的方法,其包括向有需要的患者施用45mg/天的化合物1。本文提供了在用于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC的此类方法中使用的化合物1,其中该方法包括向有需要的患者施用45mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用50mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用60mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用75mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用100mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用125mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用150mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公

开的方法包括向有需要的患者施用200mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用250mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用300mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用400mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用600mg/天的化合物1。在一个具体实施方案中,本文公开的方法包括向有需要的患者施用800mg/天的化合物1。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括每2周施用240mg纳武单抗。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括每4周施用480mg纳武单抗。

[0153] 在另一个实施方案中,本文提供了单位剂量调配物,其包含约0.1mg至约2000mg,约1mg至200mg,约35mg至约1400mg,约125mg至约1000mg,约250mg至约1000mg或约500mg至约1000mg的化合物1。在一个实施方案中,本文提供了包含约0.1mg至约2000mg的化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含约1mg至200mg的化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含约35mg至约1400mg的化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含约125mg至约1000mg的化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含约250mg至约1000mg的化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含约500mg至约1000mg的化合物1的单位剂量调配物。

[0154] 在一个特定实施方案中,本文提供了包含约0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、600mg或800mg化合物1的单位剂量调配物。

[0155] 在另一个实施方案中,本文提供了包含约0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg化合物1的单位剂量调配物。在一个特定实施方案中,本文提供了包含约5mg、约15mg、约20mg、约30mg、约45mg和约50mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含0.1mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含0.25mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含0.5mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含1mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含2.5mg化合物1的单位剂量调配物。在另一个实施方案中,本文提供了包含5mg化合物1的单位剂量调配物。在另一个实施方案中,本文提供了包含10mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含15mg化合物1的单位剂量调配物。在另一个实施方案中,本文提供了包含20mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含30mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含35mg化合物1的单位剂量调配物。在另一个实施方案中,本文提供了包含45mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含50mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含60mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含70mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含100mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含125mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含140mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含175mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含200mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案

中,本文提供了包含250mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含280mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含350mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含500mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含560mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含700mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含750mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含1000mg化合物1的单位剂量调配物。在一个实施方案中,本文提供了包含1400mg化合物1的单位剂量调配物。

[0156] 化合物1可以是每天一次(QD)施用,也可以分成多个日剂量,诸如每天两次(BID)、每天三次(TID)和每天四次(QID)。在一个具体实施方案中,将化合物1QD施用。在另一个实施方案中,将化合物1BID施用。在另一个实施方案中,将化合物1TID施用。在另一个实施方案中,将化合物1QID施用。另外,施用可以是连续性的(即,连续数天内每天施用,或每一天施用)、间歇性的,例如周期性地(即,包括数天、数周或数月的停药期)。在一个优选的实施方案中,施用是连续性的。在另一个优选的实施方案中,化合物1以28天的周期施用。在一个优选的实施方案中,化合物1以28天的周期按每日给药连续施用。在一个优选的实施方案中,化合物1以30mg/天,以28天的周期按每日给药连续施用。在一个优选的实施方案中,化合物1以45mg/天,以28天的周期按每日给药连续施用。在一个优选的实施方案中,化合物1以30mg/天,以28天的周期按每日给药连续施用,在每个28天的周期之间没有停药期。在一个优选的实施方案中,化合物1以45mg/天,以28天的周期按每日给药连续施用,在每个28天的周期之间没有停药期。

[0157] 为了方便起见,化合物1可以口服施用。在一个实施方案中,当口服施用时,化合物1与膳食和水一起施用。在另一个实施方案中,将化合物1分散在水或果汁(例如苹果汁或橙汁)中,并以悬浮液的形式口服施用。在另一个实施方案中,当口服施用时,化合物1在空腹状态下施用。优选地,口服施用化合物1。在一个优选的实施方案中,化合物1以30mg/天的剂量口服施用。在另一个优选的实施方案中,化合物1以45mg/天的剂量口服施用。在一个优选的实施方案中,化合物1以30mg/天以28天的周期按每日口服给药连续施用。在另一个优选的实施方案中,化合物1以45mg/天以28天的周期按每日口服给药连续施用。在一个优选的实施方案中,化合物1以30mg/天以28天的周期按每日口服给药连续施用,在每个28天的周期之间没有停药期。在另一个优选的实施方案中,化合物1以45mg/天以28天的周期按每日口服给药连续施用,在每个28天的周期之间没有停药期。

[0158] 化合物1也可以经皮内、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠、粘膜、通过吸入施用或局部施用于耳朵、鼻子、眼睛或皮肤。施用模式由保健医生决定,并且可以部分取决于医学病状的部位。

[0159] 在一个实施方案中,本文提供了含有化合物1而没有另外的载体、赋形剂或媒介物的胶囊。

[0160] 在另一个实施方案中,本文提供了包含有效量的化合物1和药学上可接受的载体或媒介物的组合物,其中药学上可接受的载体或媒介物可以包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方案中,组合物为药物组合物。

[0161] 组合物可以是片剂、咀嚼片剂、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和混悬剂等形式。可以将组合物配制在剂量单位中含日剂量或日剂量的便利分数,该剂量单位可以是

单个片剂或胶囊或便利体积的液体。在一个实施方案中,溶液是由水溶性盐诸如盐酸盐制备的。一般而言,所有组合物均根据药物化学中的已知方法制备。可以通过将化合物1与合适的载体或稀释剂混合并将适量的混合物填充在胶囊中来制备胶囊。常用的载体和稀释剂包括但不限于惰性粉状物质,诸如许多不同种类的淀粉,粉状纤维素,尤其是结晶和微晶纤维素,糖类诸如果糖、甘露醇和蔗糖,谷物粉及类似的可食用粉末。

[0162] 可以通过直接压片,通过湿法制粒或通过干法制粒来制备片剂。它们的调配物通常掺入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及该化合物。典型的稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(诸如氯化钠)和糖粉。粉状纤维素衍生物也可用。在一个实施方案中,药物组合物不含乳糖。典型的片剂粘合剂是诸如淀粉、明胶和糖(诸如乳糖、果糖、葡萄糖等)的物质。天然和合成树胶也很方便,包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以用作粘合剂。

[0163] 在片剂调配物中可能需要润滑剂,以防止片剂和冲杆粘在模具中。润滑剂可以选自诸如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油这样的湿滑固体。片剂崩解剂是被润湿时会溶胀从而分解片剂并释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树胶。更特别地,可以使用例如玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑橘渣和羧甲基纤维素,以及十二烷基硫酸钠。片剂可以用糖作为调味剂和密封剂包衣,或用成膜保护剂包衣以改变片剂的溶解性能。所述组合物也可以配制成咀嚼片剂,例如通过在调配物中使用诸如甘露醇的物质来配制。

[0164] 当需要将化合物1作为栓剂施用时,可以使用典型的碱。可可脂是传统的栓剂基质,可以通过添加蜡以略微提高其熔点而使该栓剂基质改性。包含特别是各种分子量的聚乙二醇的与水混溶的栓剂基质得到广泛使用。

[0165] 通过适当配制可以延迟或延长化合物1的作用。例如,可以制备化合物1的缓溶性丸粒并将其掺入片剂或胶囊中,或作为缓释的可植入装置。该技术还包括制备具有几种不同溶解速率的丸粒,并用这些丸粒的混合物填充胶囊。片剂或胶囊可以有薄膜包衣,该薄膜在可预测的时间段内可抵御溶解。甚至可以通过使化合物1溶解或悬浮在使其在血清中缓慢分散的油性或乳化媒介物中,使肠胃外制剂长效作用。

[0166] 5.5药盒

[0167] 在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1的药盒。在特定实施方案中,本文提供了在密封容器中包含含有化合物1的单位剂型的药盒,其中该单位剂型包含约1mg至约100mg的化合物1。在特定实施方案中,本文提供了在密封容器中包含含有化合物1的单位剂型的药盒,其中该单位剂型包含约5mg、约20mg或约50mg的化合物1。

[0168] 在其它实施方案中,本文提供了包含化合物1以及用于监测患者对化合物1施用的响应的装置的药盒。在某些实施方案中,患者患有以HBV感染为特征的HCC。在特定实施方案中,测量的患者响应是疾病进展的抑制,肿瘤生长的抑制,原发性和/或继发性肿瘤的减小,肿瘤有关症状的减轻,生活质量提高,肿瘤分泌因子(例如AFP)的抑制,原发性和/或继发性肿瘤延迟出现,原发性和/或继发性肿瘤的发展减缓,原发性和/或继发性肿瘤的发病率降低,疾病继发效应减缓或严重程度降低,肿瘤生长停滞和/或肿瘤消退。

[0169] 在其它实施方案中,本文提供了包含化合物1以及用于监测患者对化合物1施用的响应的装置的药盒,其中所述响应为RECIST(例如,HCC的RECIST 1.1或mRECIST)或ECOG。

[0170] 在其它实施方案中,本文提供了包含化合物1以及用于测量患者中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用的量的装置的药盒。在某些实施方案中,药盒包含用于测量患者的循环血细胞和/或肿瘤活检物中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用的装置。在某些实施方案中,本文提供了包含化合物1以及下述装置的药盒,所述装置用于测量通过比较化合物1施用之前、期间和/或之后磷酸-S6RP、4E-BP1和/或AKT的量来评估的磷酸化抑制作用的量。在某些实施方案中,患者患有以HBV感染为特征的HCC。

[0171] 可以使用磷酸化特异性抗体,通过包括流式细胞术、ELISA、IHC在内的各种方法来测量血液、皮肤、肿瘤和/或血液中的循环肿瘤细胞(CTC)中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化的抑制作用。

[0172] 在某些实施方案中,本文提供的药盒包含对于治疗或预防以HBV感染为特征的HCC有效的量的化合物1。

[0173] 在某些实施方案中,本文提供的药盒还包含使用说明书,诸如用于施用化合物1和/或监测患者对化合物1施用的响应的说明书。

[0174] 6. 实施例

[0175] 6.1 临床研究1

[0176] 评估向受试者口服施用的化合物1的安全性、耐受性、PK和初步功效的1/2期多中心、开放标签的剂量发现研究,及评估向受试者口服施用的化合物1的安全性、耐受性、PK和初步功效的1/2期多中心、开放标签的剂量发现研究,及评估向受试者口服施用的化合物1的安全性、耐受性、PK和初步功效的1/2期多中心、开放标签的剂量发现研究,及评估向患有HCC的受试者口服施用的化合物1的安全性、耐受性、PK和初步功效的1/2期多中心、开放标签的剂量发现研究。

[0177] 将该研究设计为由两个部分组成的1/2期试验:剂量递增(A部分)和剂量扩大(B部分)。

[0178] A部分是对患有各种血液或实体恶性肿瘤的受试者进行的开放标签的剂量递增研究。主要目的是确定化合物1的最大耐受剂量(MTD)和初步PK。确定化合物1的MTD为45mg/天,并且确定非耐受剂量(NTD)为60mg/天。PK和PD数据支持化合物1每天给药一次。

[0179] B部分即初步功效寻求阶段,是涉及患有HCC的受试者的一项开放标签的剂量扩大研究。

[0180] B部分的主要目的是(a)确定化合物1口服施用时的安全性和耐受性,以及(b)确定化合物1单次或多次口服给药后化合物1的初步PK。

[0181] B部分的次要目的是:(a)提供有关化合物1的初步功效的信息;(b)表征化合物1口服给药后M1(化合物1的代谢产物)的PK;(c)表征在患有HCC的受试者中化合物1和M1的PK;以及(d)评价在用化合物1处理后外周血样品和肿瘤活检物中针对mTORC1活性的S6RP和/或4E-BP1以及针对mTORC2活性的AKT和/或其它相关生物标志物的磷酸化抑制程度。

[0182] 受试者在28天的周期中接受化合物1连续每天给药(图1)。如果有疾病进展的迹象,则中断疗法,但只要研究者认为受试者从治疗中受益,受试者就继续接受化合物1。如果存在不可接受的毒性或受试者决定退出研究,则中断疗法。在研究药物的最后一剂后28天联系受试者,以评估不良事件(AE)的状态并确定是否发生了任何新事件或死亡。除了在研究中死亡的那些受试者外,在完成治疗阶段后,大约28名受试者同意每2个月(± 1 周)进行

随访,以便确定其死亡日期并完成总生存期分析。

[0183] 选择研究群体的纳入标准包括:(1)在进行任何与研究有关的评估/程序之前,理解并自愿签署知情同意文件;(2)≥18岁且具有经组织学或细胞学证实不可切除的晚期HCC的男性和女性,包括已接受(或无法耐受)标准抗癌疗法或对其而言不存在标准抗癌疗法的受试者;(3)ECOG体能状态为0或1;(4)受试者必须具有以下实验室值:绝对中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 9g/dL$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,钾在正常限值范围内或者可通过补充剂校正,天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(ULN)或 $\leq 5.0 \times$ ULN,血清胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN或 $\leq 2 \times$ ULN,血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24小时清除率 $\geq 50mL/分钟$,对于有生育能力的女性在开始研究治疗前48小时内血清或尿液妊娠试验为阴性;(5)能够遵守研究就诊方案和其它方案要求;(6)取回呈肿瘤块或切片/封固标本形式的福尔马林固定、石蜡包埋的档案肿瘤组织进行基因突变和/或IHC生物标志物测定。只有在例外情况下,主办人才会授权豁免。(7)对可及性肿瘤的基因突变和/或IHC生物标志物测定的满意筛查活检;(8)经组织学证实可测疾病的HCC。在适用情况下,以下标准是上述标准的补充或替代:如果存在门脉高压,则血小板计数 $\geq 60 \times 10^9/L$,Child-Pugh评分 < 7 (即,A类肝功能或更佳),距 α -干扰素和/或利巴韦林(ribavirin)的最后一剂至少4周,距先前经皮注射乙醇、射频消融、经肝动脉栓塞术或冷冻疗法至少4周并且有进行性或复发性疾病的记录。

[0184] 选择研究群体的排除标准包括:(1)有症状的中枢神经系统转移瘤。具有脑转移瘤的先前已经治疗过并且稳定6周的受试者是允许的。(2)已知的急性或慢性胰腺炎;(3)患有 \geq 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)2级的任何周围神经病变的受试者;(4)尽管进行了医疗管理,但持续腹泻或吸收不良等级 ≥ 2 的受试者;(5)心脏功能受损或临床上显著的心脏疾病,包括以下任何一项:通过多门控采集(MUGA)扫描或超声心动图测定的左心室射血分数(LVEF) $< 45\%$,完整性左束支或双束性传导阻滞,先天性长QT综合征,持续性或临床上有意义的室性心律失常或心房纤颤,筛查心电图时经Fridericia校正的QT间期(QTcF) > 460 毫秒(三次记录的平均值),开始使用化合物1之前 ≤ 3 个月有不稳定型心绞痛或心肌梗塞,其它临床上显著的心脏病,诸如需要治疗的充血性心力衰竭或不受控制的高血压(血压 $\geq 160/95mmHg$);(6)患有糖尿病并接受积极治疗的受试者或具有以下任何一种情况的受试者:空腹血糖 $\geq 126mg/dL$ ($7.0mmol/L$),或糖基化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$;(7)其它并发的严重和/或不受控制的伴随性医学病状(例如,主动或不受控制的感染),这些医学病状可导致无法接受的安全风险或损害对方案的依从性;(8)在开始使用研究药物之前先前针对癌症的全身性治疗或研究方式 ≤ 5 个半衰期或4周(以较短者为准)或尚未从此类疗法的副作用中恢复过来。受试者必须已经从近期放疗的任何影响中恢复过来,这些影响可能会混淆对研究药物的安全性评价。(9)在开始使用研究药物之前 ≤ 2 周接受过大手术或尚未从此类疗法的副作用中恢复过来的受试者;(10)妊娠或正在母乳喂养的妇女。未采用2种节育形式的具有生殖能力的成人:(a)有生育能力的女性受试者必须同意从给出知情同意之时到化合物1的最后一剂后28天为止使用2种适当形式的避孕方法(其中一种必须是非激素类)。具有生育能力的女性受试者,定义为尚未接受子宫切除术或双侧卵巢切除术或尚未自然绝经(即,根本尚未月经来潮)至少连续24个月的性成熟女性。(b)伴侣是有生育能力的女性的男性受试者必须同意,他们或其伴侣在整个研究过程中在从事生殖

性活动时,将使用至少2种有效的避孕方法(包括1种屏障方法),并且应避免在化合物1的最后一剂后28天受孕。(11)有已知的人免疫缺陷病毒感染的受试者;(12)妨碍受试者参与研究的任何重大医学病状、实验室异常或精神疾病;(13)包括存在实验室异常在内的任何情况,如果受试者要参与研究,则所述情况会使受试者处于不可接受的风险中;(14)任何混淆研究数据解释能力的情况;(15)受试者正在接受疗法的并发活性第二恶性肿瘤,不包括非黑素瘤性皮肤癌或子宫原位癌。

[0185] 化合物1以三种浓度2.5mg、10mg和20mg提供,在用于口服施用的红棕色大小1号明胶胶囊中仅含有活性药物成分。没有使用其它赋形剂。

[0186] HCC患者的HBV状态

[0187] 开发了一种算法来鉴定患有被认为具有慢性HBV或有慢性HBV病史的HCC的研究受试者。用于该算法的临床试验数据库中的变量包括以下:HBV病史、对HBV的先前或当前治疗、归因于HBV的肝硬化和肝炎血清学检测(表1)。使用该算法的审查鉴定12名受试者为HBV阳性。

[0188] 表1. 使用算法确定受试者的HBV状态

血清学检测 ^a				HBV 药物	最终 HBV 状 态确定
HBsAg	抗 HBsAg	抗 HBcAg	HBV 载量		
				+	阳性
			>20 IU/mL		阳性
+		+	+		阳性
+		+			阳性
+			+		阳性
+					阳性
+	+	+	+		阳性
+	+	+			阳性
		+	+		阳性
	+				阴性

		+			阴性
--	--	---	--	--	----

[0191] 抗HBc=针对乙型肝炎核心抗原的抗体;抗HBs=针对乙型肝炎表面抗原的抗体;HBsAG=乙型肝炎表面抗原;HBV=乙型肝炎病毒。

[0192] a: “+”=筛查或第1周期第1天时HBsAG、抗HBs、抗HBc或HBV病毒载量的血清学检测呈阳性。

[0193] 根据B部分的原始方案,有25名HCC患者以45mg/天开始化合物1治疗。在方案修订案9之后,另一群组中的28名新HCC受试者以30mg/天开始。来自A部分的PK和PD数据支持

30mg/天剂量的适当性。按不间断的每天一次的方案口服施用化合物1,每个28天的周期之间没有停药期。只要根据研究者的判断,受试者从治疗中受益,他们就继续接受化合物1。HCC患者的患者特征示于图2。

[0194] PK分析

[0195] 从第一治疗周期期间的连续血液和尿液收集中确定化合物1及其代谢产物M1的PK分布。使用经验证的手性液相色谱-质谱法测量血浆和尿液化合物1和M1。血浆中化合物1的定量下限值(LL0Q)为1.00或2.00ng/mL,M1为10.0ng/mL。尿液中化合物1的LL0Q为5.00ng/mL,M1为20ng/mL。

[0196] 评估了以下通用PK参数:

- [0197] • AUC_{∞} : 一个剂量的化合物1后血浆浓度-时间曲线下面积
- [0198] • AUC_t : 从时间0到时间t的最后可测量浓度的血浆浓度-时间曲线下面积
- [0199] • AUC_{τ} : 从时间0到 τ 的血浆浓度-时间曲线下面积,其中 τ 是给药间隔
- [0200] • $AUC_{\infty\%}$: 由于从最后一个可量化时间外推到无穷得到的 AUC_{∞} 百分比
- [0201] • C_{max} : 峰值(最大)血浆浓度
- [0202] • T_{max} : 达到峰值(最大)血浆浓度的时间
- [0203] • CL/F: 全身清除率
- [0204] • CL_{ss}/F : 稳态下的全身清除率
- [0205] • V_z/F : 表观分布体积
- [0206] • $Rac(AUC_{\tau})$: 基于 AUC_{τ} 的累积率
- [0207] • $T_{末次}$: 末次可测量浓度的时间
- [0208] • $C_{末次}$: 末次可测量浓度
- [0209] • λ_z : 终末消除速率常数(一阶)
- [0210] • λ_z 下限: λ_z 计算中包含的时间下限(小时)
- [0211] • λ_z N: 用于计算 λ_z 的数据点数量
- [0212] • λ_z 上限: λ_z 计算中包含的时间上限(小时)
- [0213] • $HL\lambda_z$: 终末半衰期

[0214] 图3A和3B显示化合物1(图3A)及其代谢产物M1(图3B)在HBV感染的HCC患者($n=12$)和非HBV感染的HCC患者($n=39$)中的血浆浓度。在图3A中,HBV感染的HCC患者和非HBV感染的HCC患者的暴露数据重叠,表明化合物1在HBV感染的HCC患者中的暴露与在非HBV感染的HCC患者中观察到的暴露相当。图3B中显示了M1暴露的相似结果。

[0215] 针对HCC患者的受试者处理

[0216] B部分招募的所有受试者均包括在受试者处理分析中。研究中断的原因包括以下几类:副作用、疾病进展、撤回同意、死亡、失访、违背方案等。

[0217] 图4中显示了关于按TP中的HBV状态进行的HCC患者处理的信息。在招募进行45mg/天化合物1治疗的25名HCC患者中,有17名被确定为EE。在招募进行30mg/天化合物1治疗的28名HCC患者中,有24名被确定为EE。因此,在总共53名HCC患者中,有13名在首次有效再分期之前退出后,可对41名患者进行功效评价。在总共53名HCC患者中,有12名被确定为感染HBV,而41名未感染HBV。

[0218] 功效分析

[0219] 所有功效分析都基于TP和EE群体。在第2周期、第4周期、第6周期期间以及第6周期后每3个月对受试者进行功效评价。主要功效变量是响应率。一旦招募的所有受试者都退出研究,HCC的功效终点就已到期。

[0220] HCC的肿瘤响应基于研究者用RECIST进行的总体评价。响应率由CR或PR的最佳总体响应确定。疾病控制率(DCR)包括CR、PR和SD。

[0221] OS定义为从第一剂到死亡的时间。包括所有死亡,无论死因如何。在已知受试者还活着的最后一个联系日期或临床截止日期对尚未死亡的受试者进行检查,以较早者为准。

[0222] 使用Kaplan-Meier方法计算OS时间的中位数,并呈现出相应的95%CI。图5A和5B中呈现了Kaplan-Meier生存曲线。

[0223] HCC群组的中位OS为6.9个月(图5A),中位PFS为16周(图6A)。虽然在统计学上不显著,但观察到HBV感染的HCC患者相比于非HBV感染的HCC患者有OS增加的趋势。例如,HBV感染的HCC患者的中位OS为12.07个月,而非HBV感染的HCC患者的中位OS为5.16个月($p=0.19$) (图5B和8)。在瀑布图中汇总了靶病变的射线照相响应(图7)。五名受试者的靶肿瘤病变消退率 $>30\%$,通过RECIST 1.1评估具有3PR、1SD和1PD的最佳总体响应。在这5名受试者中,3名具有PR的受试者为HBV阳性,具有SD的受试者为HBV阴性,具有PD的受试者为HBV阴性。另外,所有受试者的疾病控制率(DCR)为54.7%(95%CI:40.4%,68.4%)。根据HBV状态,HBV阳性受试者的DCR为91.7%(95%CI:61.5%,99.8%),HBV阴性受试者的DCR为43.9%(95%CI:28.5%,60.3%) ($p=0.0066$) (图8)。

[0224] 对于所有受试者肿瘤缩小率(即,相对于筛查时而言,病变的大小减小)为45.3%(95%CI:31.6%,59.6%)。根据HBV状态,HBV阳性受试者的靶肿瘤缩小率为66.7%(95%CI:34.9%,90.1%),HBV阴性受试者的靶肿瘤缩小率为39.0%(95%CI:24.2%,55.5%) (数据未示出)。

[0225] 图9中显示了两名用化合物1治疗的患者中射线照相改善的说明性实例。与基线相比,患者A在首次治疗再分期时显示胸内转移瘤消退。与基线相比,患者B在首次治疗再分期时显示肝内肿瘤消退。

[0226] HCC患者的AFP和HBV病毒载量的评估

[0227] 对于HCC受试者,AFP和HBV病毒载量(仅HBsAg阳性受试者)的基线值和相对基线值的变化已通过描述性统计汇总。另外,进行了威克森(Wilcoxon)符号秩检验,以分析在选定的方案就诊时AFP相对于基线的变化。提供了此类检验的p值。类似地分析了HBV病毒载量相对于基线的变化。汇总了TP中AFP相对于基线下降 $>50\%$ 的受试者百分比。

[0228] 图10中显示了在用化合物1治疗并显示出PR的两名HBV阳性患者中AFP降低的实例。与更高的基线水平相比,两名患者在治疗时均显示出早期的有临床意义的、显著AFP降低。

[0229] 讨论。对于HCC TP而言,总体响应率(ORR)为5.7%。没有受试者经历CR。客观响应率虽然是适度的,但与索拉非尼报告的客观响应率相当,索拉非尼是一种批准用于治疗晚期HCC的化合物(Llovet等人,N Engl J Med,2008,359:78-90)。总共49.1%的受试者显示出最佳的SD响应,得到54.7%的DCR。相对于治疗前,45.3%的受试者显示出靶病变消退。对于在早期研究中也视为评价肿瘤响应的重要亚组的EE群体而言,ORR为7.3%,DCR为68.3%,相对于治疗前的肿瘤消退率为56.1%。对于3名达到PR的受试者而言,中位响应持

续时间 (DOR) 为124.0天。对于具有最佳SD响应的26名受试者而言,SD的中位持续时间为112.0天。对于TP而言,中位PFS为3.7个月,中位OS为30.0周;EE群体的结果非常相似。

[0230] 虽然并非总是在统计学上显著,但与具有其它风险因素(丙型肝炎病毒或非传染性病毒)相比,HBV阳性的HCC受试者亚群中所有响应结果在数值上都更有利。3名达到PR的受试者全部为HBV阳性,得到25%的ORR,相比而言HBV阴性亚组为0%。DCR为91.7%与43.9%,相对于基线的肿瘤消退率为66.7%与39.0%,中位PFS为14.8与14.4周,中位OS为52.4与22.4周。这些差异不能完全通过基线疾病特征的失衡来解释,但HBV阳性受试者是更年轻的男性并且主要是亚洲人。

[0231] 结论。用化合物1治疗在患有HCC的受试者中显示出令人鼓舞的抗癌活性的初步证据。对于认为是HBV阳性的HCC受试者亚群而言尤其如此。化合物1在这些受试者中耐受性良好,其副作用特性与其它靶向mTOR途径的药物相当。基于本研究的安全性、PD和功效数据,建议起始剂量为每天30mg。

[0232] 6.2临床研究2

[0233] 在已经接受至少一项先前全身性疗法的HBV+晚期肝细胞癌(HCC)受试者中双重TORC1/TORC2抑制剂化合物1的开放标签2期试验。

[0234] 适应症。已经接受至少一项先前全身性疗法的乙型肝炎病毒(HBV)阳性、不可切除的HCC受试者。

[0235] 目的。该试验的主要目的是:评价化合物1在已经接受至少一项先前全身性疗法的HBV+HCC受试者中的药代动力学(PK)、安全性、耐受性和总体响应率(ORR)。

[0236] 该试验的次要目的是:评价总生存期(OS)、进展时间(TTP)、无进展生存期(PFS)、疾病控制率(DCR)、响应持续时间(DOR)、响应时间(TTR)和存活率。

[0237] 试验设计。该试验是一项亚洲多区域临床试验(MRCT),其中化合物1将口服施用给已经接受至少一项先前全身性疗法的乙型肝炎阳性(HBV+)HCC受试者。该试验设计为开放标签的2期试验,评价在放射性疾病进展(根据RECIST 1.1)或毒性无法耐受之前每天口服施用的化合物1的药代动力学(PK)、安全性、耐受性和功效。

[0238] 研究群体。受试者数量和群体:在该试验中将会招募大约30名已经接受过至少一项先前全身性疗法的HBV+、不可切除的HCC受试者,包括6名服用15mg剂量和24名服用30mg剂量。如果起始剂量为30mg的受试者的ORR大于15%,则可以使用ORR为主要终点扩大该研究,另外招募大约96名受试者(总共大约120名受试者接受30mg起始剂量水平),以进一步评价功效和安全性。

[0239] 纳入标准:签署ICF时年龄 ≥ 18 岁的男性或女性;根据美国肝病研究协会(AASLD)指南,HCC病理或放射学诊断已确认;根据巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期,不可切除的B期(中期)或C期(晚期)HCC。如果是B期,则受试者必须在手术或局部区域疗法后才有所进展或不符合手术或局部区域疗法的条件;基于以下任何血清学结果,将HBV+定义为慢性HBV感染或有HBV感染史:HBcAb+、HBsAg+、HBV-DNA+;接受过至少一项先前全身性疗法(在索拉非尼和/或化疗期间或之后有放射性疾病进展)。如果接受经地方卫生当局批准的替代治疗(诸如瑞戈非尼(regorafenib)和/或抗PD-1抗体等)的受试者满足所有其它纳入/排除标准,则允许他们进入研究;化疗包括FOLFOX(氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂(oxaliplatin))或任何其它含铂方案;化疗 \geq 两个周期;ECOG体能状态评分为0或1;血清化学结果令人满意,由以

下证据证明:AST (SGOT) 和ALT (SGPT) $\leq 5x$ 正常上限值 (ULN);总胆红素 $\leq 2 \times$ ULN;肌酸酐 $\leq 1.5x$ ULN或24小时清除率 $\geq 50\text{mL/分钟}$;骨髓功能足够,可通过以下证据证明:绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ 个细胞/L,血小板 $\geq 75 \times 10^9$ 个细胞/L,血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$,Child-Pugh A (仅5或6分),无脑病;男性受试者(包括已进行输精管切除术的受试者)必须同意在与有生育能力的女性进行性交时使用避孕套,并且从ICF签字时开始,在接受研究药物治疗时以及在研究药物的最后一剂后3个月不得怀孕;具有生育能力的女性受试者必须具备以下两项条件:同意同时使用两种研究医师批准的避孕方法,或同意从ICF签字时开始,在接受研究药物治疗时以及在研究药物的最后一剂后28天实行完全禁欲。真正的禁欲:这与受试者的优选惯常生活方式一致时。周期性禁欲(例如日历法、排卵期避孕法、症状体温避孕法、排卵期后避孕方法)和戒断是不可接受的避孕方法。可接受的避孕方法包括:口服、注射或植入激素避孕药具;宫内节育器;含杀精子剂的屏障避孕药具;或伴侣切除输精管,以及至少一种屏障方法。筛查时血清妊娠试验结果为阴性,经研究药物第一剂前72小时内的阴性尿液妊娠试验确认(如果血清试验发生于第一剂后 >72 小时);妊娠试验的灵敏度必须为至少 25mIU/mL 。

[0240] 排除标准:存在以下任何一种情况将从招募中排除受试者:不耐受索拉非尼/瑞戈非尼,例如,该受试者由于毒性而必须中断任一种药物;有症状的中枢神经系统转移瘤。允许先前已经治疗并且在第一剂日期之前稳定4周的脑转移瘤;筛查前14天内接受过索拉非尼/瑞戈非尼;筛查前4周内(或5个半衰期,以较短者为准)进行了局部区域HCC疗法(例如,TACE、RFA)、全身性化疗、激素疗法(例如,他莫昔芬(tamoxifen))或研究性疗法;测试HBV和丙型肝炎病毒(HCV)均为阳性。(HCV阳性定义为抗HCV或HCV-RNA阳性);期望寿命少于3个月;先前用mTOR (TORC1和/或TORC2) 抑制剂,包括西罗莫司、替西罗莫司、依维莫司和其它研究或批准的mTOR/PI3K/AKT抑制剂治疗;筛查前28天内进行了大手术或有重大创伤;筛查时未从先前抗癌疗法、放射或大手术/重大创伤的急性毒性作用中恢复;筛查前7天内进行了小手术(不包括中心/外周线的放置或皮肤活检);接受每天 $\geq 10\text{mg}$ 的泼尼松(prednisone)等效剂量的全身性皮质类固醇或其它全身性免疫系统调节剂进行积极、持续治疗;糖尿病不受控制,定义为HbA1c $>8\%$;先前进行了器官移植;尽管进行了医学管理,但持续性腹泻或吸收不良 \geq 美国国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语标准(CTCAE, 4.03版)2级,或可能影响研究药物吸收的任何重大胃肠道病症;临床上明显的出血,尤其是食管静脉曲张引起的出血,需要在筛查前28天内进行医疗干预;不论治疗状态如何,已知有人免疫缺陷病毒(HIV)感染史或当前诊断出;受试者正在接受疗法的并发活性第二恶性肿瘤,不包括非黑素瘤性皮肤癌、用激素疗法治疗的非进行性前列腺癌或子宫颈原位癌。容许在进入前经过有疗效地治疗 >5 年的任何癌症;不受控制的并发疾病,包括但不限于需要抗生素、抗真菌或抗病毒疗法(抗HBV疗法除外)的持续性或活动性感染(例如结核病),有症状的心力衰竭,心律失常,急性或慢性胰腺炎或精神病/会限制研究要求的依从性的社会情况;会阻止受试者完全依从该方案的严重医学病状、实验室异常或精神病;包括存在实验室异常在内的任何情况,如果受试者要参与研究,则所述情况会使受试者处于不可接受的风险中;任何混淆研究数据解释能力的情况。

[0241] 试验长度。预计招募估计30名受试者需要大约4个月。预计完成PK、安全性和初步功效评价需要大约4个月。研究结束定义为最后一名受试者完成试验的最后一次就诊日期,

或从最后一名受试者接收初步分析所需的最后一个数据点的日期(例如死亡日期),以较早的日期为准。

[0242] 研究治疗。对于前6名完全可评价(包括PK结果)的受试者,化合物1的起始剂量将为每天15mg,每个周期28天。如果完成第1周期的6名受试者中不到2名发生剂量限制性毒性(DLT),则将招募另外24名受试者使用每天30mg的起始剂量。然后,可以根据研究者的判断将耐受15mg剂量水平的受试者的剂量增加至30mg,直到开始招募30mg组。如果起始剂量为30mg的受试者的ORR大于15%,则可以使用ORR为主要终点扩大该研究,另外招募大约96名受试者(总共大约120名受试者),以进一步评价功效和安全性。

[0243] 所有受试者都将在连续28天的周期(除第1周期外)中每天接受一次化合物1,直到出现放射性疾病进展、毒性,受试者或医生做出决定或死亡为止。根据研究者的判断,如果没有其它治疗选择可用,则可以继续进行治疗到放射学进展,直至出现明显的症状恶化。将允许最多中断3周剂量,最多减少两个剂量(分别为20mg和15mg),以减轻毒性。如果在减少的剂量下至少一个周期(4周)没有重现相同的毒性,则仅允许再增加剂量一次。

[0244] 需要抗病毒疗法,并且将对所有患有慢性HBV感染的受试者进行HBV-DNA病毒载量监测。还监测了血清AST/ALT。

[0245] 停止研究药物治疗后,将对所有受试者的后续抗癌疗法和生存状况进行跟踪,直至死亡。

[0246] 功效评估概述。每8周(±5天)根据RECIST 1.1指南对受试者的肿瘤响应和进展进行评价,直到放射性疾病进展、死亡或撤回同意为止。如果需要,在扩大试验时也可以使用mRECIST。

[0247] 将捕获在研究药物的最后一剂后施用的所有抗癌治疗,尤其是针对HCC的治疗,直至死亡或撤回同意。将记录每个后续疗法的疾病进展和进展日期。疾病进展后,将每8周(±1周)跟踪一次存活率,直至死亡或撤回同意。

[0248] 安全性评估概述。从受试者签署知情同意书(ICF)时开始到研究药物的最后一剂后的28天,将对所有受试者进行不良事件监测。在筛查资格期间将对医学病状进行全面评价。将监测生命体征、实验室评估(例如血清化学、血液学、空腹血糖、糖基化血红蛋白[HbA1c])、12导联心电图(ECG)和ECOG体能状态。在试验过程中必须实行避孕,以避免试验受试者及其伴侣发生妊娠,有生育能力的女性将进行定期妊娠试验。

[0249] 药代动力学评估概述。将收集所有30名受试者的血样进行密集抽样,以估计亚洲受试者中化合物1和代谢产物的PK。

[0250] 暴露-响应分析概述。将进行暴露-响应分析以评价化合物1和/或M1暴露与功效和安全性的临床结果之间的关系。

[0251] 生物标志物评估概述。将对生物标志物进行评价。将测定外周血和肿瘤中对pAKT、pS6RP、p4EB-P1和/或其它相关生物标志物的抑制作用。将视情况针对药物暴露、不良事件和临床结果完成相关分析。

[0252] 6.3临床研究3

[0253] 在先前用索拉非尼治疗的HBV+晚期肝细胞癌(HCC)受试者中双重TORC1/TORC2抑制剂化合物1联合纳武单抗的2期开放标签试验

[0254] 适应症。先前用索拉非尼治疗的B型肝炎病毒(HBV)阳性、不可切除的HCC受试者。

[0255] 目的。该试验的主要目的是：评价化合物1联合纳武单抗在先前用索拉非尼治疗的HBV+HCC受试者中的安全性、耐受性和总体响应率(ORR)。

[0256] 该试验的次要目标是：评价响应持续时间(DOR)、存活率、疾病控制率(DCR)、响应时间(TTR)、进展时间(TTP)、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。

[0257] 试验设计。该试验是亚洲多区域临床试验(MRCT)，其中在先前用索拉非尼治疗的HBV+晚期HCC受试者中将低剂量和后面高剂量的化合物1将与标准剂量的纳武单抗组合口服施用。这是一项开放标签的2期试验，用于评价与纳武单抗组合的化合物1的耐受性、安全性和功效。

[0258] 研究群体。受试者数量和群体：将首先招募大约30-42名先前用索拉非尼治疗的HBV+、不可切除的HCC受试者。如果观察到的组合疗法的ORR达到大约20%，则可以使用ORR为主要终点将该试验扩大为总共大约126名受试者，以进一步评价功效和安全性。

[0259] 纳入标准：签署ICF时年龄 ≥ 18 岁的男性或女性；根据美国肝病研究协会(AASLD)指南，HCC病理或放射学诊断已确认；根据巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期，不可切除的B期(中期)或C期(晚期)HCC。如果是B期，则受试者必须在手术或局部区域疗法后才有所进展或不符合手术或局部区域疗法的条件；具有按RECIST 1.1定义的可测量疾病；索拉非尼治疗后具有放射性疾病进展。如果接受经地方卫生当局批准的替代治疗(诸如瑞戈非尼)的受试者满足所有其它纳入/排除标准，则允许他们进入研究；基于以下任何血清学结果，将HBV+定义为慢性HBV感染或有HBV感染史：HBcAb+、HBsAg+、HBV-DNA+；在第一研究剂量之前，具有活性HBV感染的患者需要接受有效的抗病毒疗法并且他们的病毒载量应 < 500 IU/mL；ECOG体能状态评分为0或1；血清化学结果令人满意，由以下证据证明：AST(SGOT)和ALT(SGPT) $\leq 5x$ 正常上限值(ULN)；总胆红素 $\leq 2 \times$ ULN；肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24小时清除率 ≥ 50 mL/分钟；骨髓功能足够，可通过以下证据证明：绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ 个细胞/L，血小板 $\geq 75 \times 10^9$ 个细胞/L，血红蛋白 ≥ 9 g/dL，Child-Pugh A(仅5或6分)，无脑病；男性受试者(包括已进行输精管切除术的受试者)必须同意在与有生育能力的女性进行性交时使用避孕套，并且从ICF签字时开始，在接受研究药物治疗时以及在研究药物的最后一剂后5个月不得怀孕；具有生育能力的女性受试者必须具备以下两项条件：同意同时使用两种研究医师批准的避孕方法，或同意从ICF签字时开始，在接受研究药物治疗时以及在研究药物的最后一剂后5个月实行完全禁欲。真正的禁欲：这与受试者的优选惯常生活方式一致时。周期性禁欲(例如日历法、排卵期避孕法、症状体温避孕法、排卵期后避孕方法)和戒断是不可接受的避孕方法。可接受的避孕方法包括：口服、注射或植入激素避孕药具；宫内节育器；含杀精子剂的屏障避孕药具；或伴侣切除输精管，以及至少一种屏障方法。筛查时血清妊娠试验结果为阴性，经研究药物第一剂前72小时内的阴性尿液妊娠试验确认(如果血清试验发生于第一剂后 > 72 小时)；妊娠试验的灵敏度必须为至少25mIU/mL。

[0260] 排除标准：存在以下任何一种情况将从招募中排除受试者：不耐受索拉非尼，即，该受试者由于毒性而必须中断用药；有症状的中枢神经系统转移瘤。允许先前已经治疗并且在第一剂日期之前稳定 ≥ 4 周的转移瘤；有肝性脑病病史；在研究药物的第一剂前14天内接受过索拉非尼；在研究药物的第一剂前4周内(或5个半衰期，以较短者为准)进行了局部区域HCC疗法(例如，TACE、RFA)、全身性化疗、激素疗法(例如，他莫昔芬)或研究性疗法；计划在试验期间接受局部区域HCC疗法(例如，TACE、RFA)；共同感染HBV和HCV/HDV肝炎病毒感染

染;期望寿命少于3个月;先前用mTOR (TORC1和/或TORC2) 抑制剂,包括西罗莫司、替西罗莫司、依维莫司和其它研究或批准的mTOR/PI3K/AKT抑制剂治疗;先前用靶向T细胞活化或检查点途径的任何药物(包括靶向PD-1、PD-L1或PD-L2、CD137或细胞毒性T淋巴细胞抗原[CTLA-4]的那些药物)治疗;有自身免疫性疾病史;先前或当前临床上显著的腹水;筛查前28天内进行了大手术或有重大创伤;筛查时未从先前抗癌疗法、放射或大手术/重大创伤的急性毒性作用中恢复;筛查前7天内进行了小手术(不包括中心/外周线的放置或皮肤活检);接受每天 $\geq 10\text{mg}$ 的泼尼松(prednisone)等效剂量的全身性皮质类固醇或其它全身性免疫系统调节剂进行积极、持续治疗;糖尿病不受控制,定义为HbA1c $>8\%$;先前进行了器官移植;尽管进行了医学管理,但持续性腹泻或吸收不良 \geq 美国国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语标准(CTCAE, 4.03版)2级,或可能影响研究药物吸收的任何重大胃肠道病症;临床上明显的出血,尤其是食管静脉曲张引起的出血,需要在筛查前28天内进行医疗干预;不论治疗状态如何,已知有人免疫缺陷病毒(HIV)感染史或当前诊断出;受试者正在接受治疗的并发活性第二恶性肿瘤,不包括非黑素瘤性皮肤病、用激素疗法治疗的非进行性前列腺癌或宫颈原位癌。容许在进入前经过有疗效地治疗 >5 年的任何癌症;不受控制的并发疾病,包括但不限于需要抗生素、抗真菌或抗病毒疗法(抗HBV疗法除外)的持续性或活动性感染(例如结核病),有症状的心力衰竭,心律失常,急性或慢性胰腺炎或精神病/会限制研究要求的依从性的社会情况;会阻止受试者完全依从该方案的严重医学病状、实验室异常或精神病;包括存在实验室异常在内的任何情况,如果受试者要参与研究,则所述情况会使受试者处于不可接受的风险中;任何混淆研究数据解释能力的情况。

[0261] 试验长度。预计招募估计30-42名受试者需要大约5个月。预计完成耐受性、安全性和初步功效评价需要大约8个月。研究结束定义为最后一名受试者完成试验的最后一次就诊日期,或从最后一名受试者接收初步分析所需的最后一个数据点的日期(例如死亡日期),以较早的日期为准。

[0262] 研究治疗。化合物1将按照以下方案以不同的日剂量水平(15mg、30mg或20mg)口服施用,并与按标准方案(每2周240mg,静脉输注)给予的纳武单抗组合。剂量递增方案将基于修改后的3+3设计。

[0263] 最初,在化合物1 15mg组合疗法的群组中招募3名受试者:如果未发生剂量限制毒性(DLT),则将在化合物1 30mg组合疗法的群组中招募3名新的受试者。如果发生1例DLT,则将在化合物1 15mg组合群组中再招募3名受试者。如果没有另外的DLT发生,将对化合物1 30mg组合群组中3名新的受试者进行评价。如果发生2例或更多例DLT,将与安全审查委员会和首席调查者进行讨论,以中断试验或探索其它适当的试验设计。

[0264] 对于化合物1 30mg组合群组中最初的3名受试者:如果未发生DLT,则将招募24名新的受试者使用化合物1 30mg组合剂量水平。如果发生1例DLT,则将在化合物1 30mg组合群组中再招募3名受试者。如果在化合物1 30mg组合群组中的6名受试者中发生不超过1例DLT,则将在化合物1 30mg组合群组中再招募24名受试者。如果使用化合物1 30mg组合疗法的剂量水平的3名或6名受试者中有2名经历了DLT,则将在化合物1 20mg组合群组中招募3名新的受试者。如果在使用化合物1 20mg组合剂量水平的3名受试者中未发生DLT,则该研究将会继续再招募24名受试者使用化合物1 20mg组合疗法的剂量水平。如果发生1例DLT,则将再招募3名受试者使用相同的化合物1 20mg组合剂量水平。如果在化合物1 20mg组合

群组中的6名受试者中不到2名受试者发生了DLT,则该研究将会继续在化合物1 20mg组合群组中再招募24名受试者。如果使用化合物1 20mg组合疗法的剂量水平的3名或6名受试者中有2名经历了DLT,则该研究将会继续在化合物1 15mg组合群组中再招募24名受试者。

[0265] 如果在最佳剂量水平下的组合疗法的ORR达到约20%,则可以使用ORR为主要终点将该研究扩大为总共约126名受试者,以进一步评价功效和安全性。

[0266] DLT包括早期高血糖症、皮疹、疲劳和粘膜炎(其中任一种 ≥ 3 级)以及根据研究CheckMate 040的结果,始于第一剂6周内的肝损伤。

[0267] 所有受试者将在连续28天的周期中每天口服一次化合物1,并与每2周静脉输注纳武单抗组合,直到出现放射性疾病进展(根据RECIST 1.1)、不可接受的毒性,受试者或医师做出决定,撤回同意或死亡。根据研究者的判断,如果没有其它治疗选择可用,则可以继续进行到放射学进展,直至出现明显的症状恶化。

[0268] 需要抗病毒疗法,并且将对所有患有慢性HBV感染的受试者进行HBV-DNA病毒载量监测。还监测了血清AST/ALT。

[0269] 停止研究药物治疗后,将对所有受试者的后续抗癌疗法和生存状况进行跟踪,直至死亡。

[0270] 功效评估概述。将根据RECIST 1.1指南评价受试者的肿瘤响应和进展,直到放射性疾病进展、死亡或撤回同意。如果需要,在扩大试验时也可以使用mRECIST。在前24周,每6周(± 5 天)进行一次肿瘤响应评估,之后每12周(± 1 周)进行一次肿瘤响应评估。

[0271] 将捕获在组合治疗的最后一剂后施用的所有抗癌治疗,尤其是针对HCC的治疗,直至死亡或撤回同意。将记录每个后续疗法的疾病进展和进展日期。疾病进展后,将每12周(± 1 周)跟踪一次存活率,直至死亡或撤回同意。

[0272] 安全性评估概述。从受试者签署知情同意书(ICF)时开始到组合治疗的最后一剂后的28天,将对所有受试者进行不良事件监测。在筛查资格期间将对医学病状进行全面评估。将监测生命体征、实验室评估(例如血清化学、血液学、空腹血糖、糖基化血红蛋白[HbA1c])、12导联心电图(ECG)和ECOG体能状态。在试验过程中必须实行避孕,以避免试验受试者及其伴侣发生妊娠,有生育能力的女性将进行定期妊娠试验。

[0273] 生物标志物评估概述。将对生物标志物进行评价。将测定外周血和肿瘤组织中对pAKT、pS6RP、p4EB-P1和/或其它相关生物标志物的抑制作用。将视情况针对药物暴露、不良事件和临床结果完成相关分析。

[0274] 根据前述内容应了解,虽然本文已出于说明的目的描述了具体实施方案,但是在不背离本文所提供内容的精神和范围的前提下可以做出各种修改。以上引用的所有参考文献均通过引用整体并入本文。

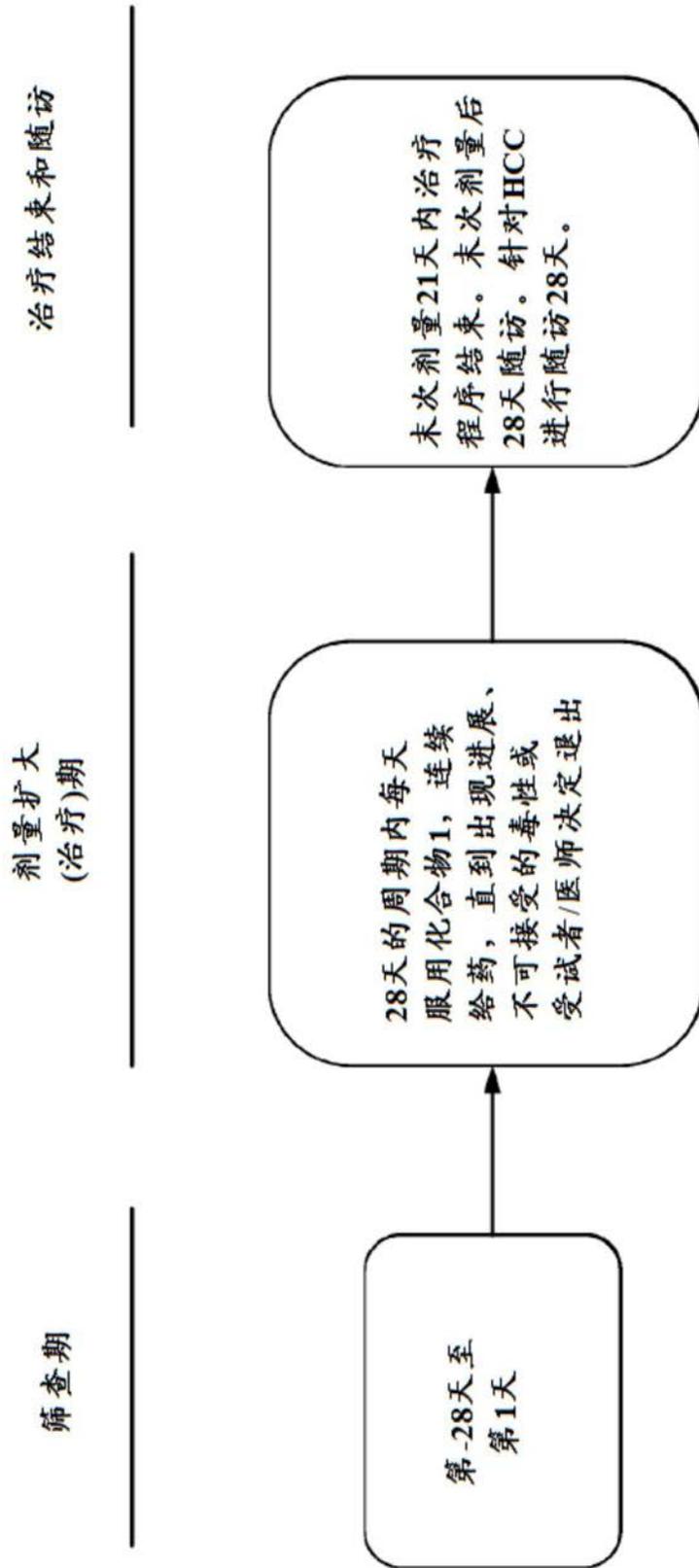


图1

	按HBV状态分的受试者特征 (III)			按HBV状态分的受试者特征 (EE)		
	HBV+ (n=12)	非HBV (n=41)	总量 (n=53)	HBV+ (n=11)	非HBV (n=30)	总量 (n=41)
年龄,平均(范围)岁数	57.5 (42 - 77)	60.8 (25 - 84)	60.0 (25 - 84)	55.7 (42 - 67)	59.1.8 (25 - 77)	58.2 (25 - 77)
性别,男性(%): 女性(%)	12 (100%): 0 (%)	31 (76%): 10 (24%)	43 (81%): 10 (19%)	11 (100%): 0 (0%)	24 (80%): 6 (20%)	35 (85.4%): 6 (14.6%)
种族:						
亚洲人	8 (66.7%)	2 (4.9%)	10 (18.9%)	7 (63.6%)	1 (3.3%)	8 (19.5%)
黑人	1 (8.3%)	4 (9.8%)	5 (9.4%)	1 (9.1%)	1 (3.3%)	2 (4.9%)
白人	1 (8.3%)	30 (73.2%)	31 (58.5%)	1 (9.1%)	23 (76.7%)	24 (58.5%)
其他/未知的	2 (16.7%)	5 (12.2%)	7 (13.2%)	2 (18.2%)	5 (16.7%)	7 (17.2%)
ECOG PS:						
0	4 (33.3%)	15 (36.6%)	19 (35.6%)	4 (36.4%)	12 (40%)	16 (39%)
1	8 (66.7%)	24 (58.5%)	32 (60.4%)	7 (63.6%)	16 (53.3%)	23 (56.1%)
2	0 (0%)	2 (4.9%)	2 (3.8%)	0 (0%)	2 (6.7%)	2 (4.9%)
Childs-Pugh评分:						
A (5-6)	10 (83.3%)	33 (80.5%)	43 (81.1%)	9 (81.8%)	25 (83.3%)	34 (82.9%)
B (7-9)	1 (8.3%)	3 (7.3%)	4 (7.5%)	1 (9.1%)	2 (6.7%)	3 (7.3%)
未知的	1 (8.3%)	4 (9.8%)	5 (9.4%)	1 (9.1%)	3 (10%)	3 (7.3%)
肝硬化,是(%):否(%)	8 (66.7%): 4 (33.3%)	26 (63.4%): 15 (36.6%)	34 (64.2%): 19 (35.8%)	7 (63.6%): 4 (36.4%)	20 (66.7%): 10 (33.3%)	27 (65.9%): 14 (34.1%)

图2

	按HBV状态分的受试者特征 (III)				按HBV状态分的受试者特征 (EE)			
	HBV+	非HBV	总量		HBV+	非HBV	总量	
	(n=12)	(n=41)	(n=53)		(n=11)	(n=30)	(n=41)	
HCC风险因素:								
HBV	12 (100%)	0 (0%)	12 (22.6%)		11 (100%)	0 (0%)	11 (26.8%)	
HCV	0 (0%)	15 (36.6%)	15 (28.3%)		0 (0%)	10 (33.6%)	10 (24.4%)	
酒精	0 (0%)	3 (7.3%)	3 (5.7%)		0 (0%)	3 (10%)	3 (7.3%)	
其他/未知的	6 (50%)	23 (56.1%)	29 (54.7%)		2 (18.2%)	17 (56.7%)	19 (46.3%)	
基线时APF≥15 ng/mL, 是(%):否(%)	9 (75%): 3 (25%)	27 (65.9%): 14 (34.1%)	36 (67.9%): 17 (32.1%)		8 (72.7%): 3 (27.3%)	21 (70%): 9 (30%)	29 (70.7%): 12 (29.3%)	
中位CC223剂量 (mg/天)(范围)	30.0 (22.8 - 45.0)	30.0 (19.1 - 45.0)	30.0 (19.1 - 45.0)		30.0 (228- 42.5)	30.0 (19.1 - 45.0)	30.0 (19.1 - 45.0)	
中位治疗持续 时间(天)(范围)	112.5 (19.0 - 419.0)	56.0 (1.0 - 393.0)	64.0 (1.0 - 419.0)		113 (48.0 - 419.0)	70.0 (23.0 - 393.0)	105.0 (23.0 - 419.0)	
中位周期数(范围)	4 (1 - 15)	2 (1 - 14)	3 (1 - 15)		4 (4 - 15)	2 (1 - 14)	3 (1 - 15)	

图2续

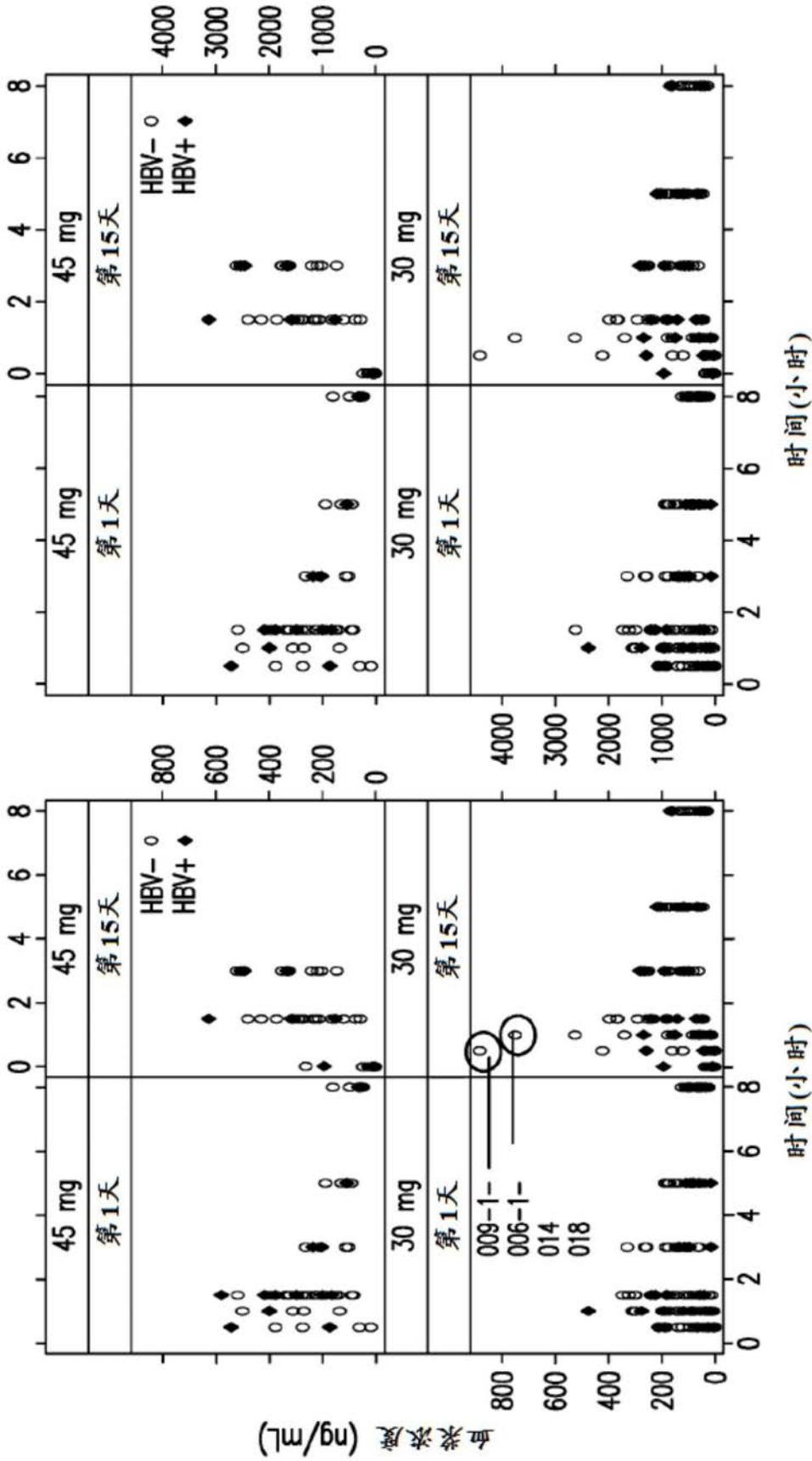


图 3A

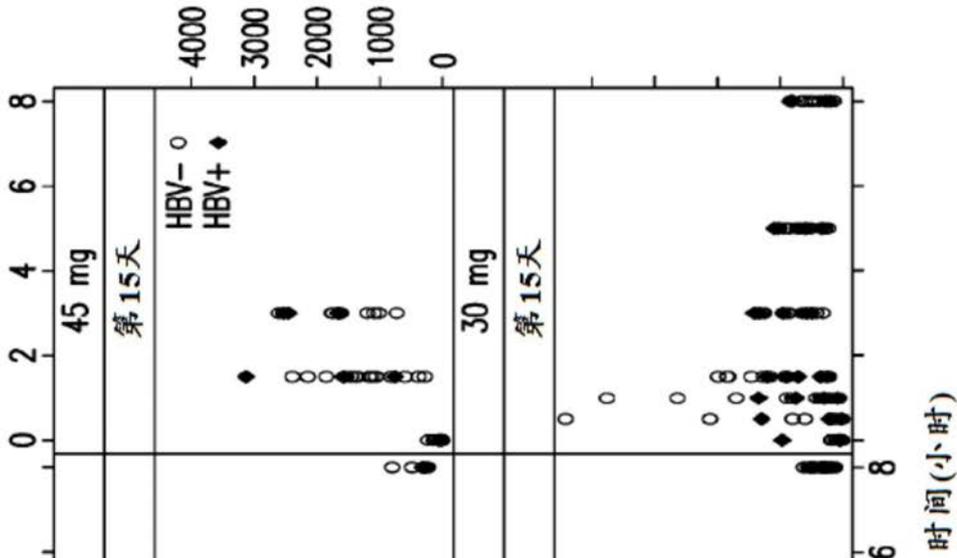


图 3B

按HBV状态进行的受试者处理-B部分HCC群组招募群体

	HBV+ (N=12) n (%)	HBV- (N=41) n (%)	总量 (N=53) n (%)
受试者处理			
正在进行的	2 (16.7)	5 (12.2)	7 (13.2)
中断的	10 (83.3)	36 (87.8)	46 (86.8)
中断原因			
不良事件	3 (25.0)	11 (26.8)	14 (26.4)
疾病进展	7 (58.3)	11 (26.8)	18 (34.0)
撤回同意	0	4 (9.8)	4 (7.5)
死亡	0	5 (12.2)	5 (9.4)
失访	0	2 (4.9)	2 (3.8)
其它原因	0	3 (7.3)	3 (5.7)

图4

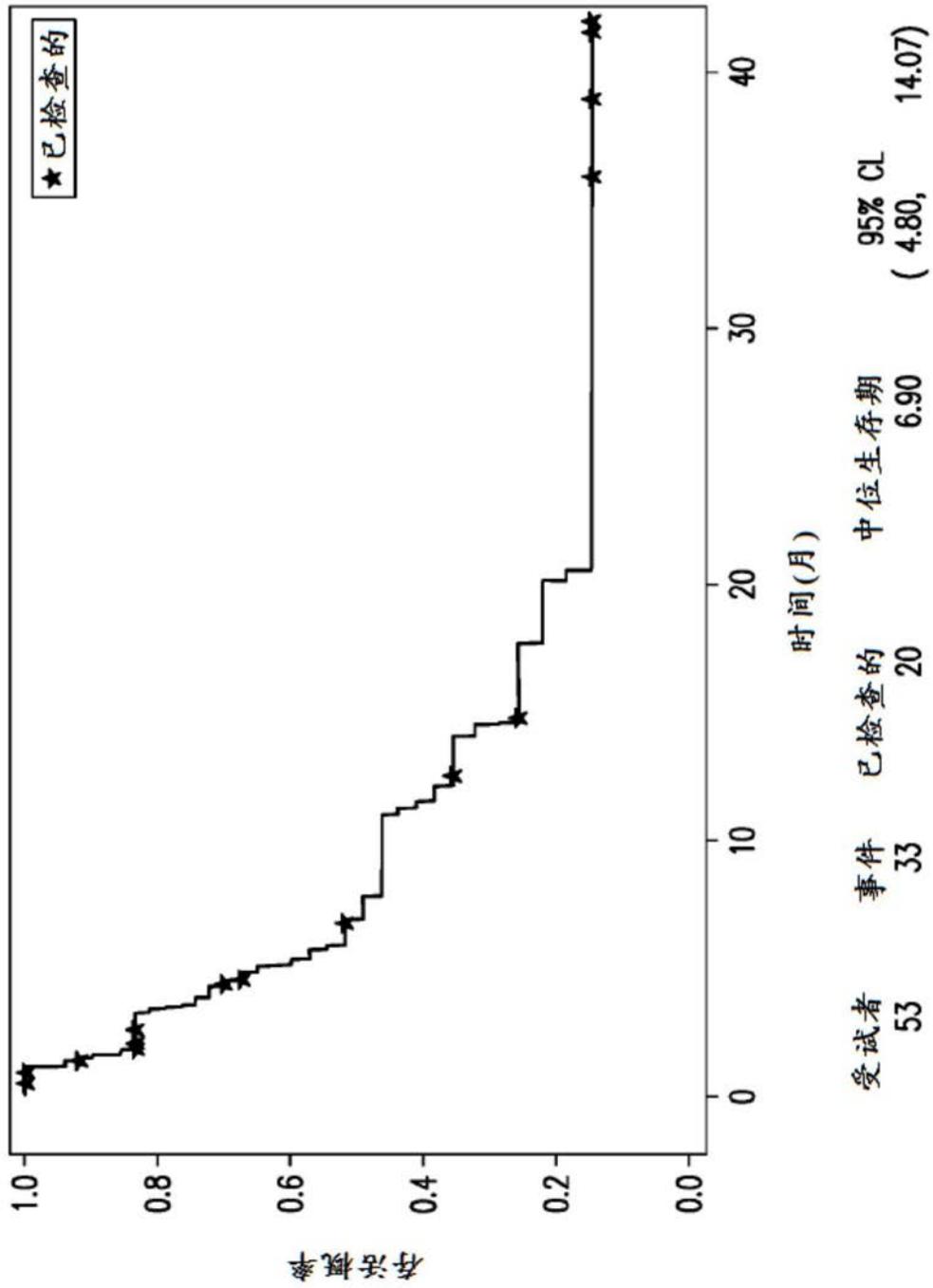


图5A

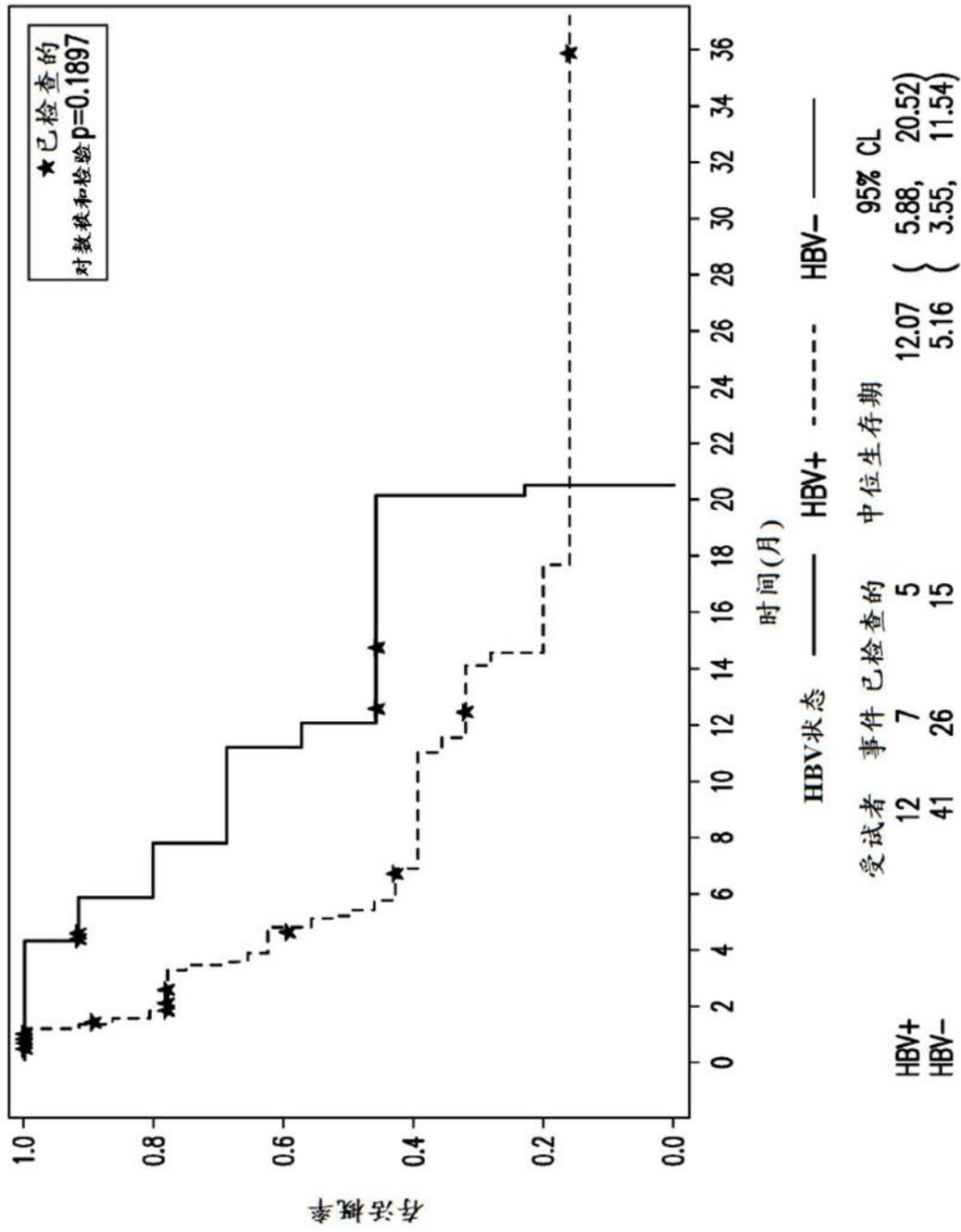


图5B

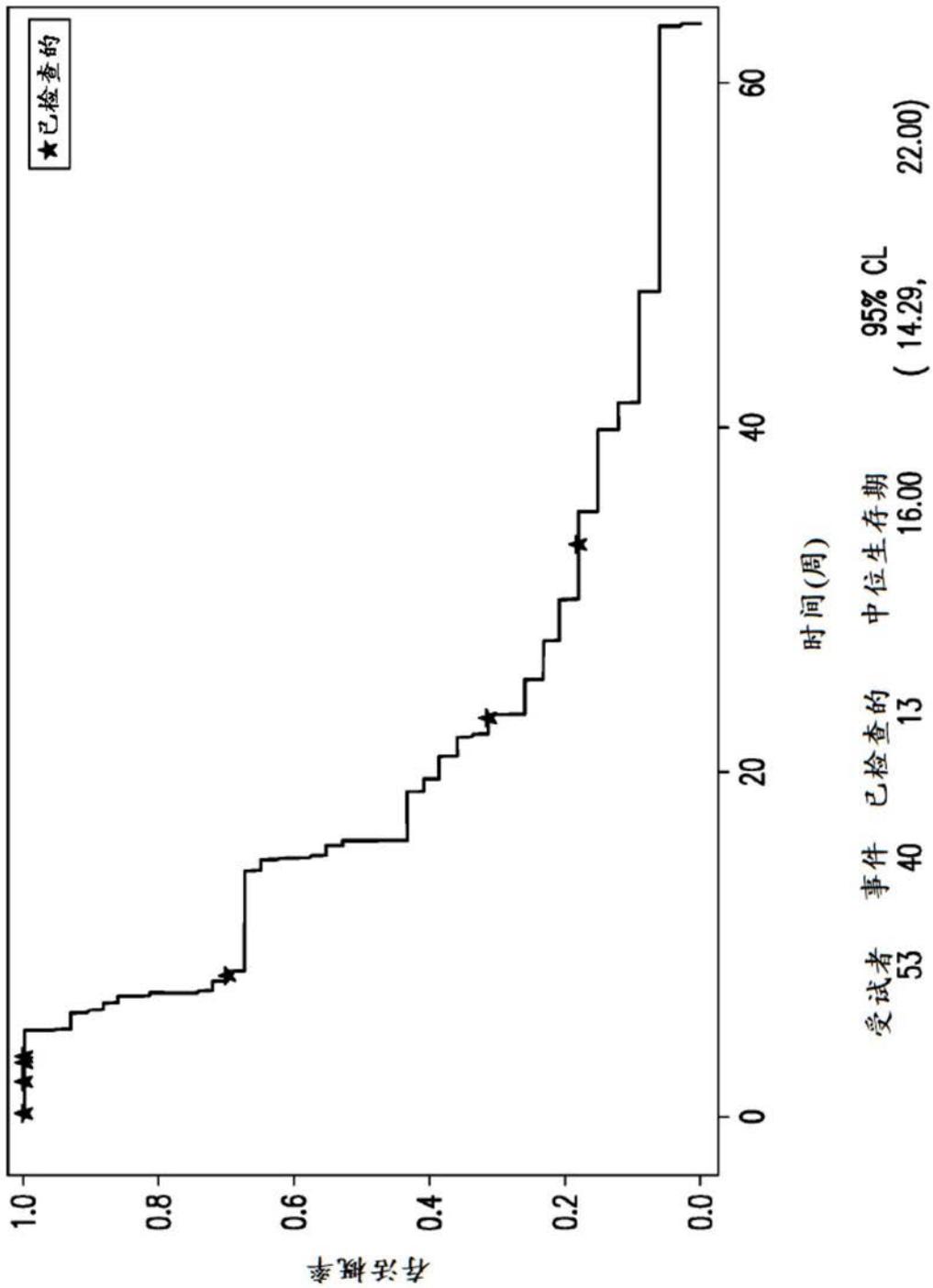


图6A

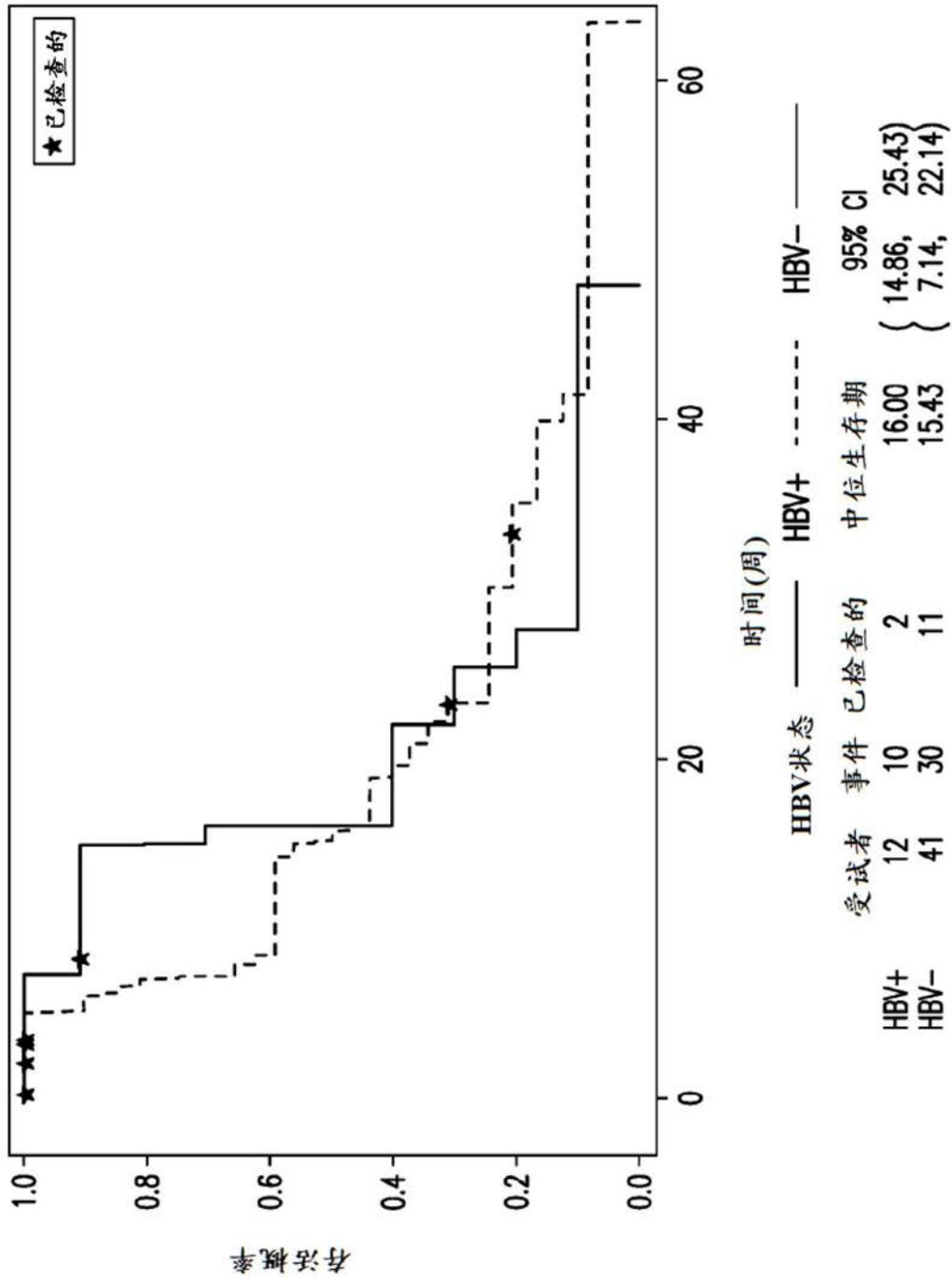


图6B

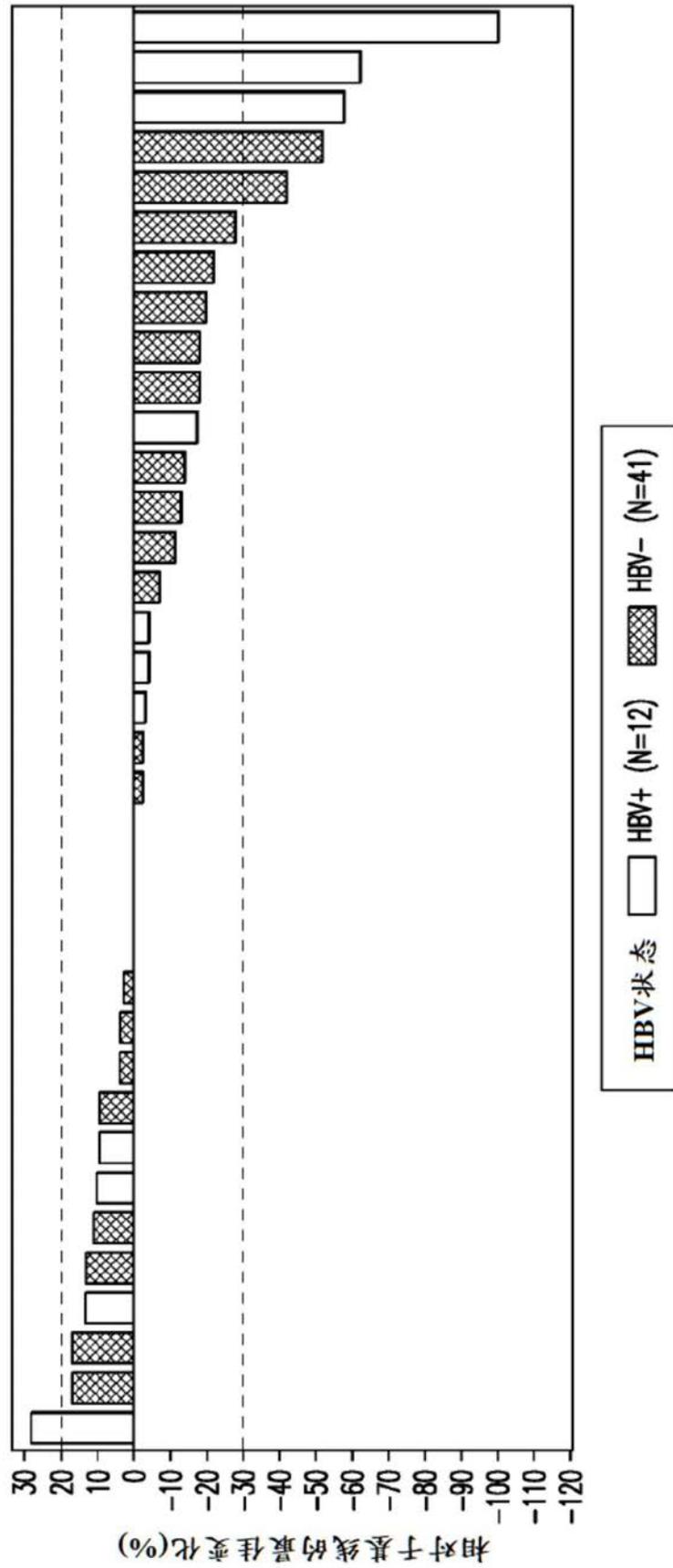


图7

功效结果	HBV+	HBV-
中位总生存期(月)	12.07	5.16
中位总无进展生存期(周)	16	15.43
客观响应率	25%	0%
疾病控制率	91.7%	43.9%
完全响应	0	0
部分响应	3	0
稳定的疾病	8	18
进行性疾病	1	5

图8

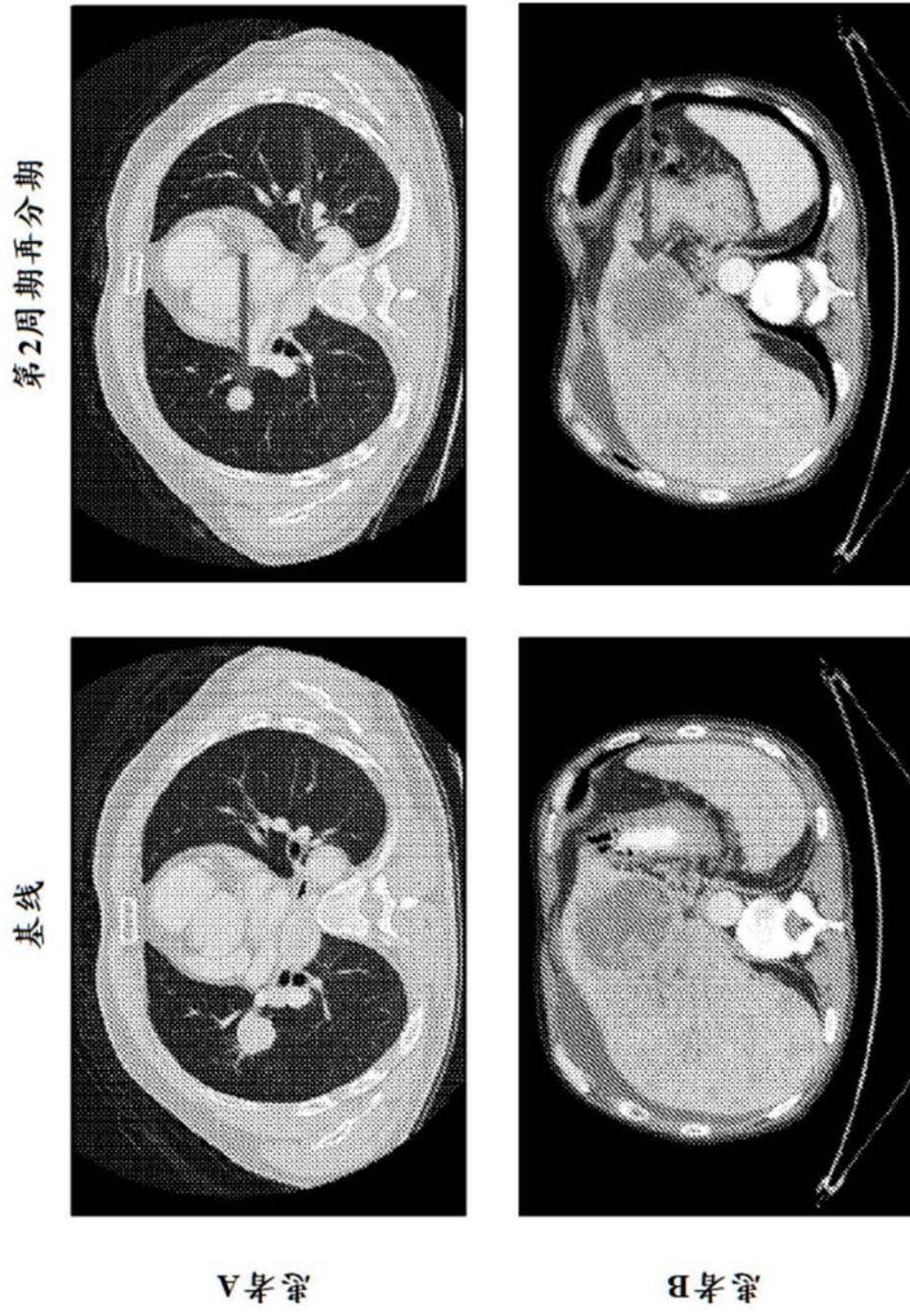


图9

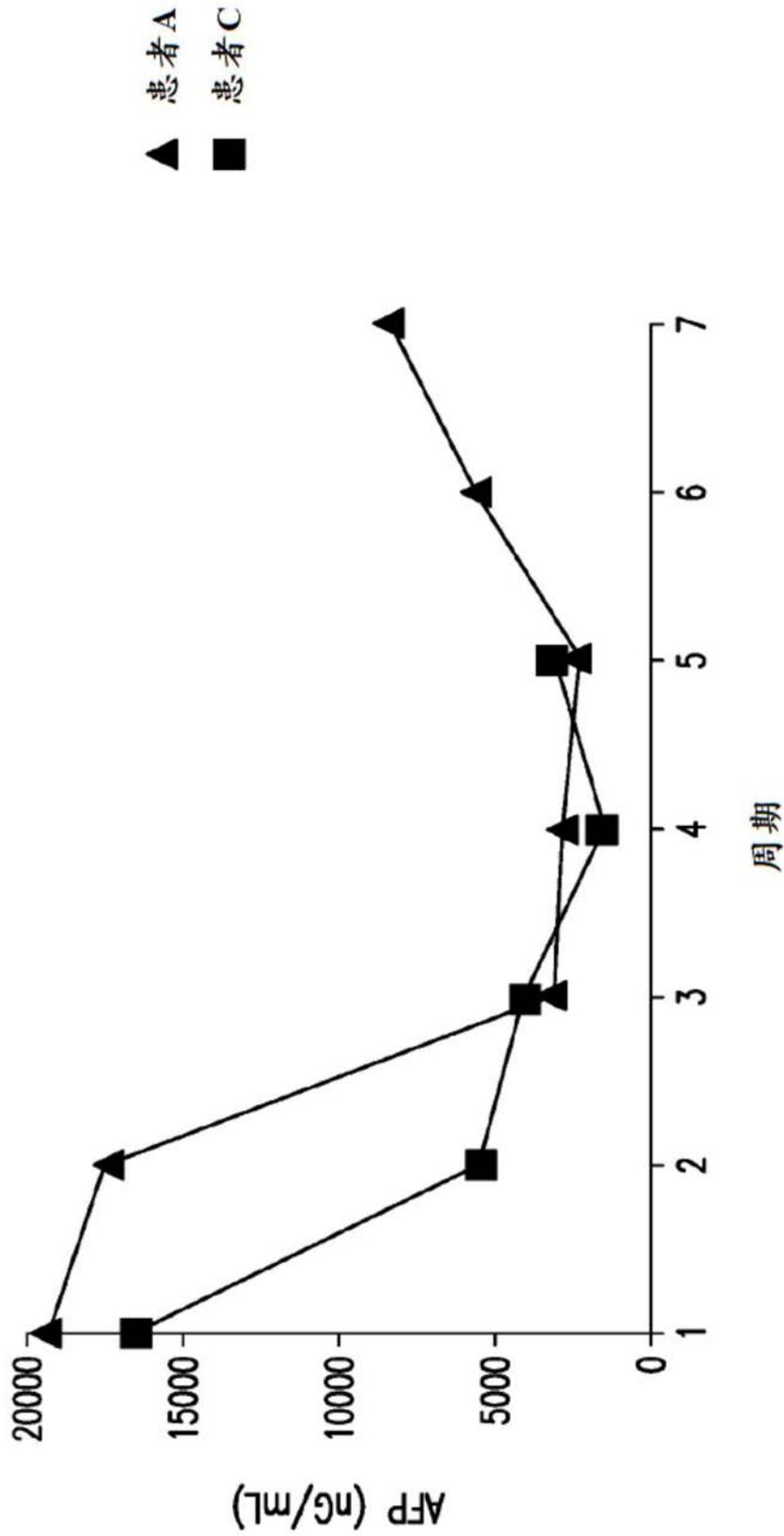


图10