(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117957001 A
(43)申请公布日 2024.04.30

(21)申请号 202280057086.4
(22)申请日 2022.06.23
(30)优先权数据
63/214,764 2021.06.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/034702 2022.06.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/271935 EN 2022.12.29
(71)申请人 阿沙纳生物科学公司
地址 美国新泽西州
申请人 通用医疗公司
(72)发明人 桑迪普·古普塔 路易斯·丹尼斯S·雷迪 莱恩·B·科克兰
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

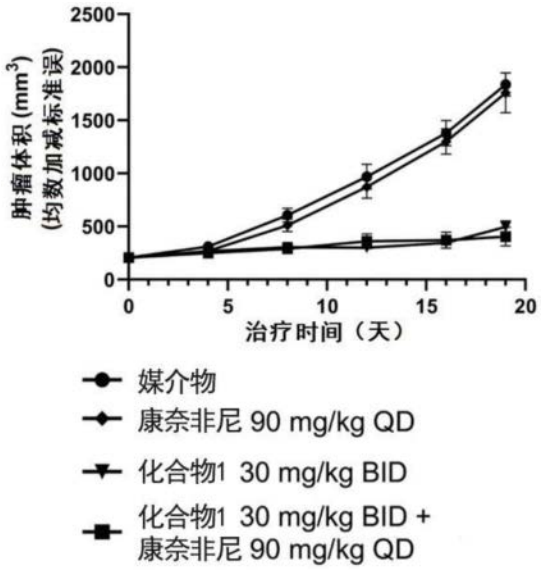
权利要求书4页 说明书19页 附图10页

(54)发明名称

ERK1/2抑制剂组合疗法

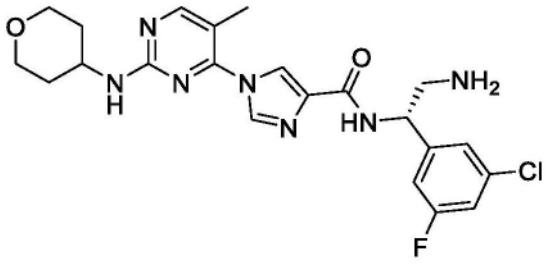
(57)摘要

本发明总体上涉及ERK1/2抑制剂与B-Raf抑制剂(康奈非尼或达拉非尼)组合用于治疗癌症，特别是实体瘤的用途。



CN 117957001 A

1.一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,所述方法包括:向有需要的所述对象施用治疗有效量的

(i)化合物1:或其药学上可接受的盐,和

(ii)BRAF抑制剂,所述BRAF抑制剂是康奈非尼或达拉非尼。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述BRAF抑制剂是康奈非尼。

3.根据权利要求2所述的方法,其中康奈非尼以约450mg/天的量施用。

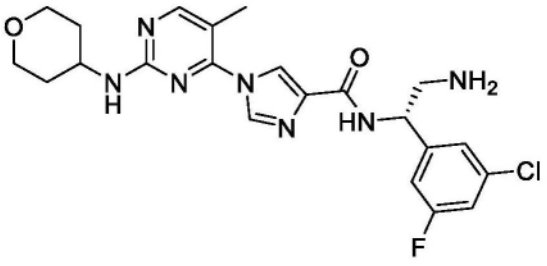
4.根据权利要求1所述的方法,其中所述BRAF抑制剂是达拉非尼。

5.根据权利要求4所述的方法,其中达拉非尼以约150mg/天的量施用。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用帕尼单抗。

7.根据权利要求6所述的方法,其中帕尼单抗以约6mg/kg的量施用。

8.一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,所述方法包括:向有需要的所述对象施用治疗有效量的

(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;

(ii)BRAF抑制剂,所述BRAF抑制剂是康奈非尼或达拉非尼;和

(iii)帕尼单抗。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述BRAF抑制剂是康奈非尼。

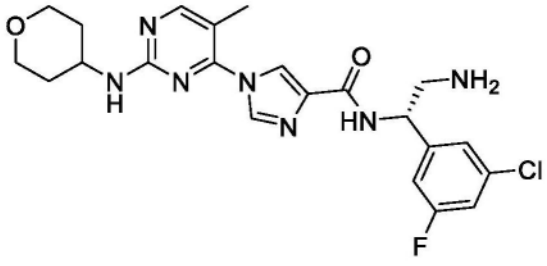
10.根据权利要求9所述的方法,其中康奈非尼以约450mg/天的量施用。

11.根据权利要求8所述的方法,其中所述BRAF抑制剂是达拉非尼。

12.根据权利要求11所述的方法,其中达拉非尼以约150mg/天的量施用。

13.根据权利要求8-12中任一项所述的方法,其中帕尼单抗以6mg/kg的量施用。

14.一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,所述方法包括:向有需要的所述对象施用治疗有效量的

(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;和

(ii)帕尼单抗。

15.根据权利要求14所述的方法,其中帕尼单抗以6mg/kg的量施用。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中化合物1的所述药学上可接受的盐是扁桃酸盐。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症是促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)途径驱动的癌症。

18.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症是BRAF驱动的癌症、HRAS驱动的癌症或NRAS驱动的癌症。

19.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症包含至少一个由失调的ERK驱动的癌细胞。

20.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症在RAS中具有至少一个突变。

21.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症在RAF中具有至少一个突变。

22.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症在MEK中具有至少一个突变。

23.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有G12C KRAS突变。

24.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有G12D KRAS突变。

25.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有G12S KRAS突变。

26.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有G12V KRAS突变。

27.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有G13D KRAS突变。

28.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有Q16H KRAS突变。

29.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有Q16K KRAS突变。

30.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症具有Q61R NRAS突变。

31.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症是BRAF V600E或V600K突变型肿瘤。

32.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症是未接受MAPKm/MAPKi的泛癌。

33.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症包含选自以下的一种或多种EGFR突变:EGFR基因拷贝增加、EGFR基因扩增、7号染色体多体性、L858R、外显子19缺失/插入、L861Q、G719C、G719S、G719A、V765A、T783A、外显子20插入、EGFR剪接变体(Viii、Vvi和Vii)、A289D、A289T、A289V、G598A、G598V、T790M和C797S。

34.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述癌症包含选自L858R、外显子19缺失和T790M的一种或多种EGFR突变。

35.根据权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

36.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、唾液腺肿瘤、甲状腺癌、结肠直肠癌(CRC)或食管癌。

37.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是EGFR突变型NSCLC。

39.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS G12C突变型NSCLC。

40.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS G12D突变型NSCLC。

41.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS G12S突变型NSCLC。

42.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS G12V突变型NSCLC。

43.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS G13D突变型NSCLC。

44.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS Q61H突变型NSCLC。

45.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是KRAS Q61K突变型NSCLC。

46.根据权利要求37所述的方法,其中所述NSCLC是NRAS Q61R突变型NSCLC。

47.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是未接受MAPKm/MAPKi的NSCLC。

48.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经BRAFi治疗的V600 NSCLC。

49.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的G12C NSCLC。

50.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的G12D NSCLC。

51.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的G12S NSCLC。

52.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的G12V NSCLC。

53.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的G13D NSCLC。

54.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的Q61H NSCLC。

55.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经KRAS治疗的Q61K NSCLC。

56.根据权利要求37所述的方法,其中所述癌症是经NRAS治疗的Q61R NSCLC。

57.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述癌症是未接受MAPKm/MAPKi的胰腺癌。

59.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是黑色素瘤。

60.根据权利要求59所述的方法,其中所述黑色素瘤是BRAF V600E或V600K突变型肿瘤。

61.根据权利要求59所述的方法,其中所述癌症是经BRAFi治疗的V600黑色素瘤。

62.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是唾液腺肿瘤。

63.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是甲状腺癌。

64.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是结肠直肠癌(CRC)。

65.根据权利要求64所述的方法,其中所述CRC是BRAF V600ECRC。

66.根据权利要求64所述的方法,其中所述CRC是KRAS突变型CRC。

67.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS G12C突变型CRC。

68.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS G12D突变型CRC。

69.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS G12S突变型CRC。

70.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS G12V突变型CRC。

71.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS G13D突变型CRC。

72.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS Q61H突变型CRC。

73.根据权利要求66所述的方法,其中所述CRC是KRAS Q61K突变型CRC。

74.根据权利要求64所述的方法,其中所述CRC是NRAS突变型CRC。

75.根据权利要求74所述的方法,其中所述CRC是NRAS Q61R突变型CRC。

76.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述癌症是食管癌。

77.根据权利要求1-76中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约

25mg/天至约300mg/天的量施用。

78.根据权利要求1-77中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以25mg/天至150mg/天的量施用。

79.根据权利要求1-78中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天、约50mg/天、约75mg/天、约100mg/天、约150mg/天、约175mg/天、约200mg/天、约225mg/天或约250mg/天的量施用。

80.根据权利要求1-79中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天、约50mg/天、约100mg/天或约150mg/天的量施用。

81.根据权利要求1-76中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约250mg/天的量施用。

82.根据权利要求1-81中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每天一次(QD)施用。

83.根据权利要求1-81中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每天两次(BID)施用。

84.根据权利要求1-81中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每天三次(TID)施用。

85.根据权利要求1-84中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每周一次施用。

86.根据权利要求1-84中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg每周一次至约400mg每周一次的量施用。

87.根据权利要求1-84中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每周两次施用。

88.根据权利要求1-84中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg每周两次至约400mg每周两次的量施用。

89.根据权利要求1-88中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐施用至少一个28天周期。

90.根据权利要求1-89中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

91.根据权利要求1-89中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第1天、第8天、第15天施用。

92.根据权利要求1-88中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐施用至少一个21天周期。

93.根据权利要求1-92中任一项所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐口服施用。

ERK1/2抑制剂组合疗法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年6月24日提交的美国临时申请序列号63/214,764的权益,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] ERK1和ERK2(统称为“ERK 1/2”)是参与Ras-Raf-MEK-ERK信号转导途径等的相关蛋白-丝氨酸/苏氨酸激酶,此信号转导途径有时被称为促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)途径。该途径被认为在调节许多基本细胞过程(包括细胞增殖、存活、黏附、周期进程、迁移、分化、代谢和转录中的一种或多种)中起重要作用。MAPK途径的活化已在许多肿瘤类型中报道,包括肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌和卵巢癌。因此,可以减少活化的物质对于可能的治疗可能是令人感兴趣的。

发明内容

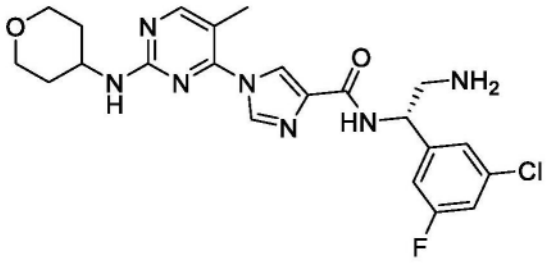
[0004] MEK似乎通过苏氨酸和酪氨酸残基两者(即在Tyr204/187和Thr202/185处)的磷酸化活化ERK1/2。一旦活化,ERK1/2催化超过100种底物的丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化,并活化与细胞生长、增殖、存活、血管生成和分化(癌症表型的所有标志)相关的胞质蛋白和核蛋白两者。因此,靶向ERK 1和ERK 2以开发和使用ERK1/2抑制剂作为抑制肿瘤生长的方式可能是有益的。

[0005] 此外,ERK抑制剂可具有与其他激酶(例如MAPK)抑制剂组合的效用。最近,研究人员报道了小分子抑制剂对MEK和ERK的双重抑制具有协同作用,并起到克服对MEK抑制剂的获得性耐药的作用。参见Hatzivassiliou等人,ERK Inhibition Overcomes Acquired Resistance to MEK Inhibition,Mol.Cancer Ther.2012,11,1143-1154。

[0006] 除了ERK 1/2之外,RAS-MAPK信号转导途径还包括Raf蛋白家族。该家族由三种相关激酶(A-Raf、B-Raf和C-Raf)组成,该激酶充当Ras的下游效应物。特别地,B-Raf是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其激活MAP激酶/ERK信号传导途径。通常已知组成型活性B-Raf突变体通过使细胞生长的过度信号传导而引起癌症。例如,活化B-Raf V600E激酶突变发生在约7%的人恶性肿瘤和约50-60%的黑色素瘤中。通过ERK1/2和BRAF从多角度靶向信号转导途径并潜在地改善Ras上游的反馈回路的机会为开发采用组合疗法的方法提供了机会。

[0007] 本文公开的本实施方案总体上涉及与利用ERK1/2抑制剂与B-Raf抑制剂(康奈非尼或达拉非尼)组合治疗癌症,同时提供意想不到程度的协同作用的组合疗法相关的组合物和方法。

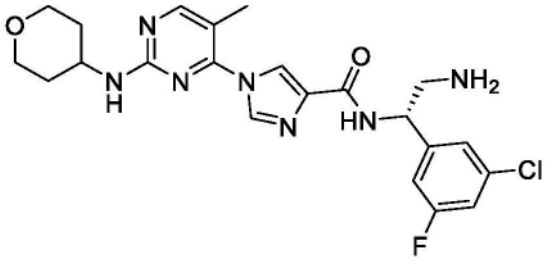
[0008] 在第一个方面,本公开提供了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的

[0009] (i)化合物1：或其药学上可接受的盐,和

[0010] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是康奈非尼(encorafenib)

[0011] 或达拉非尼(dabrafenib)。

[0012] 在第二个方面,本公开提供了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的

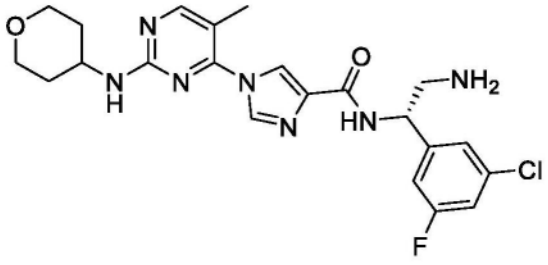
[0013] (i)化合物1：或其药学上可接受的盐;

[0014] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是康奈非尼或达拉非尼;

[0015] 和

[0016] (iii)帕尼单抗(panitumumab)。

[0017] 在第三个方面,本公开提供了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的

[0018] (i)化合物1：或其药学上可接受的盐;和

[0019] (ii)帕尼单抗。

[0020] 在一些实施方案中,BRAF抑制剂是康奈非尼。在一些实施方案中,康奈非尼以约450mg/天的量施用。

[0021] 在一些实施方案中,BRAF抑制剂是达拉非尼。在一些实施方案中,达拉非尼以约150mg/天的量施用。

[0022] 在一些实施方案中,方法进一步包括施用帕尼单抗。在一些实施方案中,帕尼单抗以约6mg/kg的量施用。

[0023] 在一些实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐是扁桃酸盐。

[0024] 在一些实施方案中,癌症是促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)途径驱动的癌症。在一些实施方案中,癌症是BRAF驱动的癌症、HRAS驱动的癌症或NRAS驱动的癌症。

[0025] 在一些实施方案中,癌症包含至少一个由失调的ERK驱动的癌细胞。

[0026] 在一些实施方案中,癌症在RAS中具有至少一个突变。在一些实施方案中,癌症在

RAF中具有至少一个突变。在一些实施方案中,癌症在MEK中具有至少一个突变。

[0027] 在一些实施方案中,癌症具有G12C KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12C KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12D KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12S KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12V KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12C KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G13DKRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有Q16H KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有Q16K KRAS突变。

[0028] 在一些实施方案中,癌症具有Q61R NRAS突变。

[0029] 在一些实施方案中,癌症是BRAF V600E或V600K突变型肿瘤。

[0030] 在一些实施方案中,癌症是未接受MAPKm/MAPKi的泛癌。

[0031] 在一些实施方案中,癌症包含选自以下的一种或多种EGFR突变:EGFR基因拷贝增加、EGFR基因扩增、7号染色体多体性、L858R、外显子19缺失/插入、L861Q、G719C、G719S、G719A、V765A、T783A、外显子20插入、EGFR剪接变体(Viii、Vvi和Vii)、A289D、A289T、A289V、G598A、G598V、T790M和C797S。

[0032] 在一些实施方案中,癌症包含选自L858R、外显子19缺失和T790M的一种或多种EGFR突变。

[0033] 在一些实施方案中,癌症是实体瘤。在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、唾液腺肿瘤、甲状腺癌、结肠直肠癌(CRC)或食管癌。

[0034] 在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,NSCLC是EGFR突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12C突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12D突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12S突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12V突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G13D突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS Q61H突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS Q61K突变型NSCLC。

[0035] 在一些实施方案中,NSCLC是NRAS Q61R突变型NSCLC。

[0036] 在一些实施方案中,癌症是未接受MAPKm/MAPKi的NSCLC。

[0037] 在一些实施方案中,癌症是经BRAFi治疗的V600 NSCLC。

[0038] 在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12C NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12D NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12S NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12V NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G13D NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的Q61H NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的Q61KNSCLC。

[0039] 在一些实施方案中,癌症是经NRAS治疗的Q61R NSCLC。

[0040] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌。在一些实施方案中,癌症是未接受MAPKm/MAPKi的胰腺癌。

[0041] 在一些实施方案中,癌症是黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤是BRAF V600E或V600K突变型肿瘤。在一些实施方案中,癌症是经BRAFi治疗的V600黑色素瘤。

[0042] 在一些实施方案中,癌症是唾液腺肿瘤。

[0043] 在一些实施方案中,癌症是甲状腺癌。

[0044] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)。在一些实施方案中,CRC是BRAF

V600E CRC。

[0045] 在一些实施方案中,CRC是KRAS突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12C突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12D突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12S突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12V突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G13D突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS Q61H突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS Q61K突变型CRC。

[0046] 在一些实施方案中,CRC是NRAS突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是NRAS Q61R突变型CRC。

[0047] 在一些实施方案中,癌症是食管癌。

[0048] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天至约300mg/天的量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以25mg/天至150mg/天的量施用。

[0049] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天、约50mg/天、约75mg/天、约100mg/天、约150mg/天、约175mg/天、约200mg/天、约225mg/天或约250mg/天的量施用。

[0050] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天、约50mg/天、约100mg/天或约150mg/天的量施用。

[0051] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐每天一次(QD)施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐每天两次(BID)施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐每天三次(TID)施用。

[0052] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐每周一次施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐每周两次施用。

[0053] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg每周一次至约400mg每周一次的量施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg每周两次至约400mg每周两次的量施用。

[0054] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐施用至少一个28天周期。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第1天、第8天、第15天施用。

[0055] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐施用至少一个21天周期。

[0056] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐口服施用。

[0057] 援引并入

[0058] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同具体地和单独地指出通过引用而并入每个单独的出版物、专利或专利申请。

附图说明

[0059] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施例进行阐述的详细描述和附图,将获得对本发明的特征和优点的更好理解,在附图中:

[0060] 图1A示出了化合物1和康奈非尼在RKO细胞中的细胞活力测定数据。

[0061] 图1B示出了化合物1和康奈非尼在HT-29细胞中的细胞活力测定数据。

[0062] 图1C示出化合物1和康奈非尼在WiDr细胞中的细胞活力测定数据。

[0063] 图1D示出了化合物1和康奈非尼在MDST8细胞中的细胞活力测定数据。

[0064] 图1E示出了化合物1和康奈非尼在LIM2405细胞中的细胞活力测定数据。

[0065] 图2A示出了化合物1+康奈非尼在康奈非尼难治性-$BRAF^{V600E}$RKO CDX模型中的体内数据。

[0066] 图2B示出了化合物1+康奈非尼在康奈非尼难治性-$BRAF^{V600E}$WiDr CDX模型中的体内数据。

[0067] 图3A示出了使用两种BRAF V600E突变型CRC细胞系RKO(顶部)和HT-29(底部),用康奈非尼与贝美替尼的组合,描绘RSK(P-RSK)和ERK(P-ERK)的磷酸化的蛋白质印迹凝胶。

[0068] 图3B示出了使用两种BRAF V600E突变型CRC细胞系RKO(顶部)和HT-29(底部),用化合物1与康奈非尼的组合,描绘RSK(P-RSK)和ERK(P-ERK)的磷酸化的蛋白质印迹凝胶。

[0069] 图3C示出了使用两种BRAF V600E突变型CRC细胞系RKO(顶部)和HT-29(底部),用LY3214996与康奈非尼的组合,描绘RSK(P-RSK)和ERK(P-ERK)的磷酸化的蛋白质印迹凝胶。

[0070] 图3D示出了使用两种BRAF V600E突变型CRC细胞系RKO(顶部)和HT-29(底部),用Ravoxertinib与康奈非尼的组合,描绘RSK(P-RSK)和ERK(P-ERK)的磷酸化的蛋白质印迹凝胶。

具体实施方式

[0071] 如本文和所附权利要求书中所用,单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,并且提及“该细胞”包括提及一种或多种细胞(或多个细胞)及其本领域技术人员已知的等同物,等等。当本文使用范围用于物理性质(例如分子量)或化学性质(例如化学式)时,旨在包括范围和其中的具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时,术语“约”是指所提及的数字或数值范围是实验变异性内(或统计实验误差内)的近似值,因此在一些情况下,数字或数值范围将在所述数字或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(和相关术语如“具有”或“包括”)不旨在排除在其他某些实施方案中,例如,本文所述的任何物质组合物、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0072] 如说明书和所附权利要求书中所用,除非另有说明,否则以下术语具有以下所示的含义。

[0073] 如本文所用,术语“治疗剂”是指用于治疗、对抗、改善、预防或改良患者的不希望的病况或疾病的药剂。在一些实施方案中,治疗剂诸如化合物1涉及癌症的治疗和/或改善。

[0074] 当与治疗剂组合使用时,“施用”是指将治疗剂全身或局部地直接施用到靶组织中或靶组织上,或向患者施用治疗剂,由此治疗剂积极地影响其所靶向的组织。因此,如本文所用,当与本文所述的组合物结合使用时,术语“施用”可以包括但不限于将组合物提供到靶组织中或靶组织上;通过例如口服施用向患者全身提供组合物,由此治疗剂到达靶组织或细胞。“施用”组合物可以通过注射、表面施用和口服施用或通过单独的其他方法或与其他已知技术组合来实现。

[0075] 本文所用的术语“动物”包括但不限于人和非人脊椎动物,例如野生、家养和农场动物。如本文所用,术语“患者”、“对象”和“个体”旨在包括其中可以发生如本文所述的某些病况的活生物体。示例包括人、猴、牛、绵羊、山羊、犬、猫、小鼠、大鼠及其转基因物种。在优选的实施方案中,患者是灵长类动物。在某些实施方案中,灵长类动物或对象是人。在某些情况下,人是成人。在某些情况下,人是儿童。在另外的情况下,人的年龄小于12岁。在某些情况下,人是老年人。在其他情况下,人的年龄是60岁或更大。对象的其他示例包括实验动物,例如小鼠、大鼠、犬、猫、山羊、绵羊、猪和牛。实验动物可以是病症的动物模型,如具有高血压病理的转基因小鼠。

[0076] “药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0077] 术语“药物组合物”应意指包含至少一种活性成分的组合物,由此该组合物适于在哺乳动物(例如但不限于人)中研究特定的有效结果。本领域普通技术人员将理解和领会适于基于技术人员的需要确定活性成分是否具有期望的有效结果的技术。

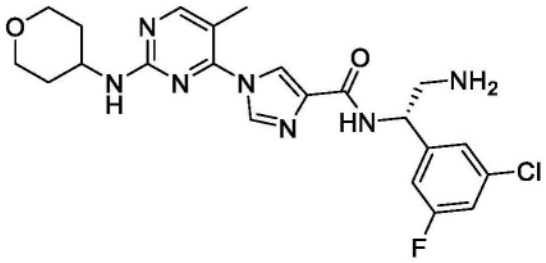
[0078] 本文所用的“治疗有效量”或“有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物学或医学反应的活性化合物或药剂的量,该生物学或医学反应包括以下的一种或多种:(1)预防疾病;例如,预防可能易患疾病、病况或病症但尚未经历或显示疾病的病理或症状的个体的疾病、病况或病症,(2)抑制疾病;例如,抑制正在经历或显示疾病、病况或病症的病理或症状的个体的疾病、病况或病症(即,阻止病理和/或症状的进一步发展),和(3)改善疾病;例如,改善正在经历或显示疾病、病况或病症的病理或症状的个体的疾病、病况或病症(即,逆转病理和/或症状)。

[0079] 如本文所用的术语“治疗/处理”在一些实施方案中是指治疗性治疗,在其他实施方案中是指先防性或预防性措施,其中目的是预防或减缓(减轻)不期望的生理病况、病症或疾病,或获得有益的或期望的临床结果。出于本文所述的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于症状的缓解;减轻病况、病症或疾病的程度;病况、病症或疾病状态的稳定(即不恶化);延迟病况、病症或疾病的发作或减缓病况、病症或疾病的进展;改善病况、病症或疾病状态;和病况、病症或疾病的无论可检测还是不可检测的缓解(无论是部分还是全部),或病况、病症或疾病的强化或改善。治疗包括引起临床上显著的反应而没有过度水平的副作用。治疗还包括与不接受治疗的预期存活相比延长存活。治疗的预防益处包括预防病况、延缓病况的进展、稳定病况或降低病况发生的可能性。如本文所用,在一些实施方案中,“治疗”包括预防。

[0080] 本文所用的术语“基本上相同”是指粉末X-射线衍射图或差示扫描量热图与本文所描绘的那些不同,但当由本领域普通技术人员考虑时,其落入实验误差的限度内。

[0081] 化合物1

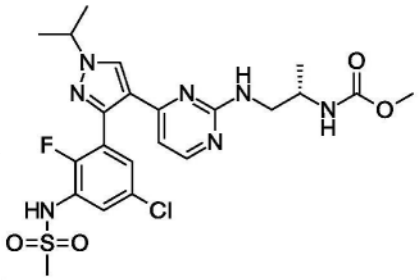
[0082] 本文公开了(S)-N-(2-氨基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氢-2H-

吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺：

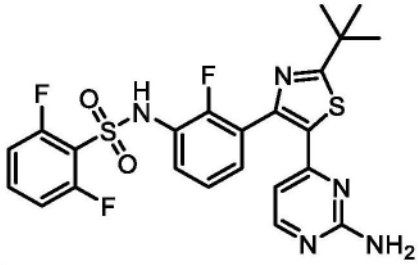
或其药学上可接受的盐。

[0083] 在一些实施方案中,化合物1的盐是扁桃酸盐。在一些实施方案中,化合物1的盐是苯磺酸盐。在一些实施方案中,化合物1的盐是盐酸盐。在一些实施方案中,化合物1的盐是对甲苯磺酸盐。

[0084] 康奈非尼

[0085] 康奈非尼是用于治疗某些黑色素瘤的药物。它是靶向MAPK信号传导途径中的关键酶的小分子BRAF抑制剂。该途径发生在许多不同的癌症中,包括黑色素瘤和结肠直肠癌。2018年6月,FDA批准其与贝美替尼组合用于治疗患有不可切除或转移性BRAF V600E或V600K突变阳性黑色素瘤的患者。康奈非尼由Pfizer以Braftovi®销售。

[0086] 达拉非尼

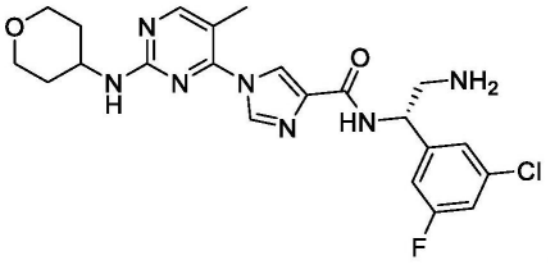
[0087] 达拉非尼是用于治疗与基因BRAF的突变形式相关的癌症的药物。达拉非尼充当相关酶B-Raf的抑制剂,B-Raf在调节细胞生长中起作用。达拉非尼具有临床活性,在患有BRAF(V600)突变的转移性黑色素瘤的患者的1期和2期临床试验中具有有可管理的安全性谱。达拉非尼由Novartis以Tafinlar®销售。

[0088] 帕尼单抗

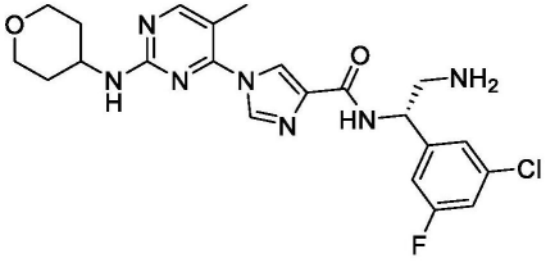
[0089] 帕尼单抗,以前称为ABX-EGF,是对表皮生长因子受体(在人中也称为EGF受体、EGFR、ErbB-1和HER1)具有特异性的完全人单克隆抗体。

[0090] 帕尼单抗是表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂,适用于治疗野生型KRAS(外显子2)转移性结肠直肠癌(mCRC),如通过FDA批准的用于该用途的测试所确定的:与FOLFOX组合用于一线治疗或在用含氟嘧啶、奥沙利铂(oxaliplatin)和伊立替康(irinotecan)的化疗的先前治疗后的疾病进展后作为单一疗法。帕尼单抗由Amgen以Vectibix®销售。

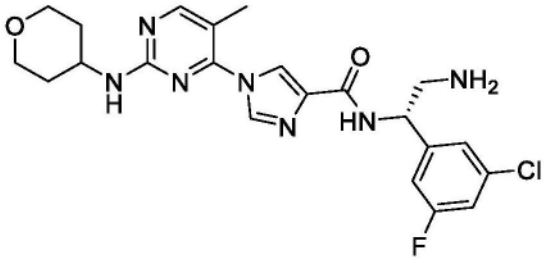
[0091] 组合

[0092] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;和

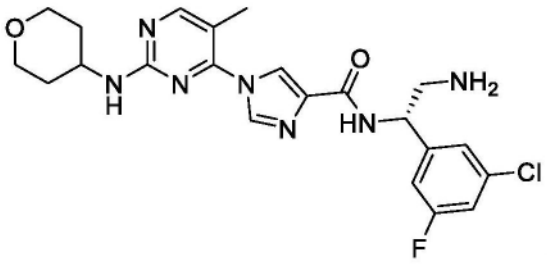
[0093] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是康奈非尼或达拉非尼。在一些实施方案中,化合物1与康奈非尼组合。在一些实施方案中,化合物1与达拉非尼组合。

[0094] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;和

[0095] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是康奈非尼。

[0096] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;和

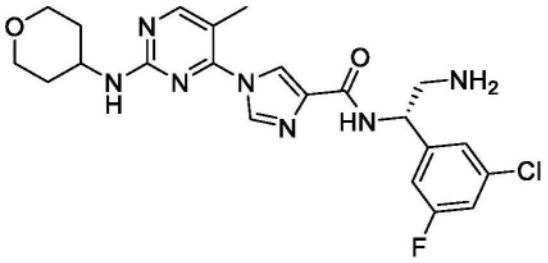
[0097] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是达拉非尼。

[0098] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;

[0099] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是康奈非尼或达拉非尼;

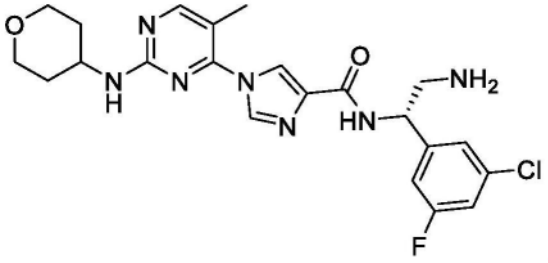
[0100] 和

[0101] (iii)帕尼单抗。

[0102] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;

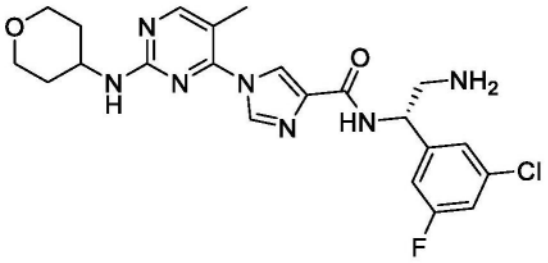
[0103] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是康奈非尼;和

[0104] (iii)帕尼单抗。

[0105] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;

[0106] (ii)BRAF抑制剂,该BRAF抑制剂是达拉非尼;和

[0107] (iii)帕尼单抗。

[0108] 本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括:向有需要的对象施用治疗有效量的(i)化合物1:或其药学上可接受的盐;和

[0109] (ii)帕尼单抗。

[0110] 癌症

[0111] 本文公开了使用本文公开的组合治疗癌症的方法。

[0112] "癌症"是指在哺乳动物(例如人)中发现的所有类型的癌症、赘生物或恶性肿瘤,包括但不限于白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、癌和肉瘤。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包括脑癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌(诸如胰腺腺癌,PDAC)、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、头癌、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包括血癌、甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、胃癌和子宫癌。另外的示例包括甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、乳腺浸润性癌、肺腺癌、肺鳞状

细胞癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、恶性胰岛素瘤(malignant pancreatic insulanoma)、恶性类癌、膀胱癌、恶变前皮肤病变、睾丸癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、髓样甲状腺癌(medullary thyroid cancer)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)、黑色素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0113] 在一些实施方案中,癌症具有1类B-Raf突变。

[0114] 在一些实施方案中,癌症具有EGFR、KRAS、BRAF(例如BRAF III类)和/或NF 1(例如功能丧失)突变中的至少一种。

[0115] 在一些实施方案中,突变型B-Raf包含V600突变。在一些实施方案中,B-Raf的突变体包含突变V600E。在一些实施方案中,突变是V600K。在一些实施方案中,突变是V600D。在一些实施方案中,突变是V600L。在一些实施方案中,突变是V600R。在一些实施方案中,癌症是BRAF V600E或V600K突变体肿瘤。

[0116] 在一些实施方案中,癌症是促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)途径驱动的癌症。

[0117] 在一些实施方案中,癌症是BRAF驱动的癌症、HRAS驱动的癌症或NRAS驱动的癌症。

[0118] 在一些实施方案中,癌症包含至少一个由失调的ERK驱动的癌细胞。

[0119] 在一些实施方案中,癌症在RAS中具有至少一个突变。在一些实施方案中,癌症在RAF中具有至少一个突变。在一些实施方案中,癌症在MEK中具有至少一个突变。

[0120] 在一些实施方案中,癌症具有G12C KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12D KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12S KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G12V KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有G13D KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有Q16H KRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有Q16KKRAS突变。在一些实施方案中,癌症具有Q61R NRAS突变。

[0121] 在一些实施方案中,癌症是BRAF V600E或V600K突变型肿瘤。

[0122] 在一些实施方案中,癌症是未接受MAPKm/MAPKi的泛癌。

[0123] 在一些实施方案中,癌症包含选自以下的一种或多种EGFR突变:EGFR基因拷贝增加、EGFR基因扩增、7号染色体多体性、L858R、外显子19缺失/插入、L861Q、G719C、G719S、G719A、V765A、T783A、外显子20插入、EGFR剪接变体(Viii、Vvi和Vii)、A289D、A289T、A289V、G598A、G598V、T790M和C797S。在一些实施方案中,癌症包含选自L858R、外显子19缺失和T790M的一种或多种EGFR突变。

[0124] 在一些实施方案中,癌症是实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是晚期或转移性实体瘤。

[0125] 在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、唾液腺肿瘤、甲状腺癌、结肠直肠癌(CRC)或食管癌。

[0126] 在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,NSCLC是EGFR突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12C突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12D突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12S突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS G12V突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS

G13D突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS Q61H突变型NSCLC。在一些实施方案中,NSCLC是KRAS Q61K突变型NSCLC。

[0127] 在一些实施方案中,NSCLC是NRAS Q61R突变型NSCLC。在一些实施方案中,癌症是未接受MAPKm/MAPKi的NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经BRAFi治疗的V600 NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12C NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12D NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12S NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G12V NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的G13DNSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的Q61H NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经KRAS治疗的Q61K NSCLC。在一些实施方案中,癌症是经NRAS治疗的Q61R NSCLC。

[0128] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌。在一些实施方案中,癌症是未接受MAPKm/MAPKi的胰腺癌。在一些实施方案中,胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。在一些实施方案中,PDAC由KRAS G12V突变指示。

[0129] 在一些实施方案中,癌症是黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤是BRAF V600E或V600K突变型肿瘤。在一些实施方案中,癌症是经BRAFi治疗的V600黑色素瘤。

[0130] 在一些实施方案中,癌症是唾液腺肿瘤。

[0131] 在一些实施方案中,癌症是甲状腺癌。

[0132] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)。在一些实施方案中,CRC是BRAF V600E CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS突变型CRC。

[0133] 在一些实施方案中,CRC是KRAS G12C突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12D突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12S突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G12V突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS G13D突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS Q61H突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是KRAS Q61K突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是NRAS突变型CRC。在一些实施方案中,CRC是NRAS Q61R突变型CRC。

[0134] 在一些实施方案中,癌症是食管癌。

[0135] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)、胰腺导管腺癌(PDAC)、胆管癌、阑尾癌、胃癌、食管癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、头颈癌、卵巢癌、子宫癌、急性髓性白血病(AML)或黑色素瘤。

[0136] 在一些实施方案中,癌症是胃肠癌。在一些实施方案中,胃肠癌是肛门癌、胆管癌、结肠癌、直肠癌、食管癌、胆囊癌、肝癌、胰腺癌、小肠癌或胃癌。

[0137] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)、胰腺导管腺癌(PDAC)、胆管癌、阑尾癌、胃癌、食管癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、头颈癌、卵巢癌、子宫癌、急性髓性白血病(AML)或黑色素瘤。

[0138] 在一些实施方案中,癌症是胃肠癌。在一些实施方案中,胃肠癌是肛门癌、胆管癌、结肠癌、直肠癌、食管癌、胆囊癌、肝癌、胰腺癌、小肠癌或胃癌。

[0139] 给药

[0140] 在一个方面,本文所述的组合物用于治疗本文所述的疾病和病况。此外,用于在需要这种治疗的对象中治疗本文所述的任何疾病或病况的方法包括向所述对象施用治疗有效量的组合物。

[0141] 本文所述的组合物的剂量可以通过任何合适的方法来确定。化合物1或其药学上

可接受的盐的最大耐受剂量(MTD)和最大反应剂量(MRD)可通过已建立的动物和人实验方案以及本文所述的实施例来确定。例如,化合物1或其药学上可接受的盐的毒性和治疗功效可通过包括但不限于用于确定LD50(对群体的50%致死的剂量)和ED50(对群体的50%治疗有效的剂量)的细胞培养物或实验动物中的标准制药程序来确定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其可以表示为LD50和ED50之间的比率。从细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制用于人的剂量范围。此类化合物的剂量优选地处于循环浓度范围内,循环浓度包括具有最小毒性的ED50。剂量可以在该范围内变化,这取决于所用的剂型和所用的施用途径。经由方案容易地获得表示为最大反应或最大耐受剂量的百分比的另外的相对剂量。

[0142] 在一些实施方案中,包含化合物1或其药学上可接受的盐的给定制剂的对应于这样的量的量根据诸如特定盐或形式、疾病状况及其严重程度、需要治疗的对象或宿主的身份(例如年龄、体重、性别)等因素而变化,但是可以根据围绕病例的特定情况来确定,包括例如所施用的具体药剂、液体制剂类型、所治疗的病况和所治疗的对象或宿主。

[0143] 在一些实施方案中,康奈非尼以约100mg/天至500mg/天的量施用。在一些实施方案中,康奈非尼以约450mg/天的量施用。

[0144] 在一些实施方案中,达拉非尼以约50mg/天至200mg/天的量施用。在一些实施方案中,达拉非尼以约150mg/天的量施用。

[0145] 在一些实施方案中,帕尼单抗以6mg/kg的量施用。在一些实施方案中,帕尼单抗每14天施用。在一些实施方案中,帕尼单抗历时60分钟(≤1000mg)或90分钟(>1000mg)作为静脉内输注施用。

[0146] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐口服施用。

[0147] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天至约300mg/天的量施用。

[0148] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以25mg/天至150mg/天的量施用。

[0149] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天、约50mg/天、约75mg/天、约100mg/天、约150mg/天、约175mg/天、约200mg/天、约225mg/天或约250mg/天的量施用。

[0150] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg/天、约50mg/天、约100mg/天或约150mg/天的量施用。

[0151] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0152] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0153] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg至约200mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0154] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg至约150mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0155] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg至约100mg的量施

用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0156] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg至约50mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0157] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0158] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0159] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg至约200mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0160] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg至约150mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0161] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg至约100mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0162] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约100mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0163] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约100mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0164] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约100mg至约200mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0165] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约100mg至约150mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0166] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约150mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0167] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约150mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0168] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约150mg至约200mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0169] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约175mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0170] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约175mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0171] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约175mg至约200mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0172] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约200mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0173] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约200mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0174] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约225mg至约300mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0175] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约225mg至约250mg的量施用,每天两次,每周一天(BID-QW)。

[0176] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约250mg的量施用,每天一次,每周一天。

[0177] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以约25mg、30mg、40mg、50mg、约60mg、约70mg、约75mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约175mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约225mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg或约300mg的量施用。

[0178] 施用

[0179] 化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴(partner)以本文所述的剂量或以由执业医师确定和考虑的其他剂量水平和组成来施用。在某些实施方案中,施用化合物1或其药学上可接受的盐用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗应用中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以足以治愈疾病或至少部分阻止或改善症状的量施用于已经患有疾病的患者。对该用途有效的量取决于患者的年龄、疾病的严重程度、先前的治疗、患者的健康状况、体重和对组合物的反应以及治疗医师的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增临床试验的方法来确定。

[0180] 在预防性应用中,将本文所述的组合物施用于易患特定疾病(例如癌症)或以其他方式处于特定疾病风险中的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中,精确量还取决于患者的年龄、健康状况、体重等。当用于患者时,用于该用途的有效量将取决于发展特定疾病的风险或易感性、先前的治疗、患者的健康状况和对组合物的反应以及治疗医师的判断。

[0181] 在某些实施方案中,其中患者的病况没有改善,根据医生的判断,长期(即以延长的时间段,包括在患者的整个生命持续时间期间)施用本文所述的组合物,以便改善或以其他方式控制或限制患者疾病的症状。在其他实施方案中,继续施用组合物直至疾病的完全或部分反应。

[0182] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴每天一次施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴每天两次施用。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴每天三次施用。

[0183] 在一些实施方案中,康奈非尼以约450mg/天的量施用。在一些实施方案中,康奈非尼每天一次施用。在一些实施方案中,康奈非尼每天两次施用。在一些实施方案中,康奈非尼每天三次施用。

[0184] 在一些实施方案中,达拉非尼每天一次施用。在一些实施方案中,达拉非尼每天两次施用。在一些实施方案中,达拉非尼每天三次施用。

[0185] 在一些实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴施用于处于禁食状态的对象。禁食状态是指不进食或禁食一段时间的对象。一般禁食期包括至少4小时、至少6小时、至少8小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时和至少16小时不进食。在一些实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐施用于处于禁食状态至少8小

时的对象。在其他实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴施用于处于禁食状态至少10小时的对象。在更其他的实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴施用于处于禁食状态至少12小时的对象。在其他实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴施用于已经禁食过夜的对象。

[0186] 在其他实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴施用于处于已进食状态的对象。已进食状态是指已经进食或已经进餐的对象。在某些实施方案中,将组合物在餐后5分钟、餐后10分钟、餐后15分钟、餐后20分钟、餐后30分钟、餐后40分钟、餐后50分钟、餐后1小时或餐后2小时施用于处于已进食状态的对象。在某些情况下,将化合物1或其药学上可接受的盐在餐后30分钟施用于处于已进食状态的对象。在其他情况下,将化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴在餐后1小时施用于处于已进食状态的对象。在更进一步的实施方案中,将化合物1或其药学上可接受的盐与食物一起施用于对象。

[0187] 治疗周期的长度取决于所给予的治疗。在一些实施方案中,治疗周期的长度范围为2至6周。在一些实施方案中,治疗周期的长度范围为3至6周。在一些实施方案中,治疗周期的长度范围为3至4周。在一些实施方案中,治疗周期的长度为3周(或21天)。在一些实施方案中,治疗周期的长度是4周(28天)。在一些实施方案中,治疗周期的长度是5周(35天)。在一些实施方案中,治疗周期的长度是56天。在一些实施方案中,治疗周期持续1、2、3、4或5周。在一些实施方案中,治疗周期持续3周。在一些实施方案中,治疗周期持续4周。在一些实施方案中,治疗周期持续5周。在每个周期内安排的治疗剂量的数目也根据所给予的药物而变化。

[0188] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以多个21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少一个21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少两个21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少三个21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少四个21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少五个21天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少六个21天周期施用。

[0189] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以28天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以多个28天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少一个28天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少两个28天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少三个28天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少四个28天周期施用。

在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少五个28天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少六个28天周期施用。

[0190] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个28天周期的第1-7天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个28天周期的第1-14天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个28天周期的第1-21天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个28天周期的第1-28天施用。

[0191] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第1天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第8天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第15天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第22天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐不在28天周期的第22天一天两次施用。

[0192] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在28天周期的第1天、第8天和第15天每天两次施用。

[0193] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐不在28天周期的第2-7天、第9-14天、第16-21天、第23-28天施用。

[0194] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以多个35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少一个35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少两个35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少三个35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少四个35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少五个35天周期施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐和本文所述的组合伙伴以至少六个35天周期施用。

[0195] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个35天周期的第1-7天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个35天周期的第1-14天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个35天周期的第1-21天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个35天周期的第1-28天施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在每个35天周期的第1-35天施用。

[0196] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在35天周期的第1天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在35天周期的第8天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1

或其药学上可接受的盐在35天周期的第15天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在35天周期的第22天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在35天周期的第29天一天两次施用。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐不在35天周期的第29天一天两次施用。

[0197] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐在35天周期的第1天、第8天、第15天和第22天每天两次施用。

[0198] 在治疗癌症的方法的一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐不在28天周期的第2-7天、第9-14天、第16-21天、第23-28天和第30-35天施用。

[0199] 实施例

[0200] 实施例1:体外活力测定

[0201] 将细胞以每孔1,000个(RKO、HT-29、WiDr、MDST8)或5,000(LIM2405)个细胞的密度接种在96孔板(Corning#3903)中。使细胞黏附过夜,并使用HP Tecan D300e数字分配器(Switzerland)以矩阵格式添加化合物。从板的底部到顶部(B-H行)以1:3稀释系列(8点剂量反应)加入化合物1,从右到左(2-11列)以1:3稀释系列(11点剂量反应)加入康奈非尼。将最终DMSO浓度在整个板上归一化。根据制造商的方案,使用Promega CellTiter-Glo 3D细胞活力测定试剂(#G9683)在处理后5天评估细胞活力。使用SpectraMax M3e(Molecular Devices,San Jose,CA)评估发光,并使用Combenefit软件(Cancer Research UK Cambridge Institute)中的BLISS模型评估组合益处。

[0202]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	仅 DMSO	0.002y	0.0039y	0.0079y	0.016y	0.03y	0.06y	0.125y	0.25y	0.5y	y	仅 DMSO
B	0.0014x	0.0014x 0.002y	0.0014x 0.0039y	0.0014x 0.0079y	0.0014x 0.016y	0.0014x 0.03y	0.0014x 0.06y	0.0014x 0.125y	0.0014x 0.25y	0.0014x 0.5y	0.0014x y	仅 DMSO
C	0.004x	0.004x 0.002y	0.004x 0.0039y	0.004x 0.0079y	0.004x 0.016y	0.004x 0.03y	0.004x 0.06y	0.004x 0.125y	0.004x 0.25y	0.004x 0.5y	0.004x y	仅 DMSO
D	0.012x	0.012x 0.002y	0.012x 0.0039y	0.012x 0.0079y	0.012x 0.016y	0.012x 0.03y	0.012x 0.06y	0.012x 0.125y	0.012x 0.25y	0.012x 0.5y	0.012x y	仅 DMSO
E	0.037x	0.037x 0.002y	0.037x 0.0039y	0.037x 0.0079y	0.037x 0.016y	0.037x 0.03y	0.037x 0.06y	0.037x 0.125y	0.037x 0.25y	0.037x 0.5y	0.037x y	仅 DMSO
F	0.11x	0.11x 0.002y	0.11x 0.0039y	0.11x 0.0079y	0.11x 0.016y	0.11x 0.03y	0.11x 0.06y	0.11x 0.125y	0.11x 0.25y	0.11x 0.5y	0.11x y	仅 DMSO
G	0.33x	0.33x 0.002y	0.33x 0.0039y	0.33x 0.0079y	0.33x 0.016y	0.33x 0.03y	0.33x 0.06y	0.33x 0.125y	0.33x 0.25y	0.33x 0.5y	0.33x y	仅 DMSO
H	x	x 0.002y	x 0.0039y	x 0.0079y	x 0.016y	x 0.03y	x 0.06y	x 0.125y	x 0.25y	x 0.5y	x y	仅 DMSO

[0203] x:化合物1

[0204] y:康奈非尼

[0205] 在3D细胞活力测定中,用化合物1与康奈非尼的稀释矩阵处理RKO细胞(图1A)、HT-29细胞(图1B)、WiDr细胞(图1C)、MDST8细胞(图1D)和LIM 2405(图IE)。在矩阵中示出了细胞活力,其表示为相对于媒介物处理的对照的活细胞百分比。化合物1和康奈非尼在携带$BRAF^{V600E}$突变的细胞系中表现出体外组合益处。

[0206] 实施例2:体内测定

[0207] 媒介物/对照制品

[0208] 制备媒介物/对照制品,去离子水中的0.5%甲基纤维素和0.1%吐温80或100mM乙酸,pH调节至4.8-5.0,并在整个研究期间在环境条件下储存。

[0209] 测试制品的配制

[0210] 每周在0.5%甲基纤维素和0.1%吐温80的媒介物中新鲜制备测试制品化合物1，并在环境条件下储存。每周在0.5% CMC和0.5%吐温80的媒介物中新鲜制备组合药剂康奈非尼,并在2-8℃下储存。

[0211] 动物

[0212] 雌性Balb/c裸鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司(Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co.,Ltd.)。将小鼠寄宿在动物饲养设施的无特殊病原体(SPF)环境中,并在开始任何实验之前使其适应其新环境至少3天。在植入时小鼠为6-8周龄。

[0213] 本研究中与动物处理、护理和治疗相关的所有程序均根据GenenDesign和WuXi AppTec的研究所动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee,IACUC)批准的方案和指南进行。动物设施和程序在实验动物护理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(NRC,2011)的标准下操作,并由实验动物护理评估和认证协会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care,AAALAC)认证。具体地,在GenenDesign和WuXi AppTec进行的本研究的所有部分都遵守由IACUC审查和批准的研究方案和适用的标准操作程序(SOP)。

[0214] 异种移植模型的制备

[0215] RKO是携带$BRAF^{V600E}$突变的人CRC肿瘤细胞系。RKO细胞系购自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC®CRL-2577™)。RKO细胞在含有EMEM和补充有非必需氨基酸的10%胎牛血清(FBS)的培养基中培养,培养温度为37℃,培养气氛为含5% CO_2的空气。将含有与50%基质胶混合的2×10^6个细胞的200μL细胞悬浮液中的RKO细胞皮下植入小鼠中。当肿瘤体积达到平均200mm^3时,将荷瘤小鼠随机分成不同的组,每组8只小鼠,并在随机化当天开始治疗。

[0216] WiDr是携带$BRAF^{V600E}$突变的人CRC肿瘤细胞系。WiDr细胞系购自欧洲鉴定细胞培养物保藏中心(ECACC,85111501)。WiDr细胞在含有EMEM(EBSS)加10%胎牛血清(FBS)、2mM谷氨酰胺并补充有1%非必需氨基酸(NEAA)的培养基中培养,培养温度为37℃,培养气氛为含5% CO_2的空气。将含有与50%基质胶混合的5×10^6个细胞的200μL细胞悬浮液中的WiDr细胞皮下植入小鼠中。当肿瘤体积达到平均190mm^3时,将荷瘤小鼠随机分成不同的组,每组8只小鼠,并在随机化当天开始治疗。

[0217] 治疗

[0218] 在单一疗法治疗组中,通过口服施用媒介物对照溶液、化合物1或康奈非尼对小鼠给药。通过口服施用包括化合物1与康奈非尼的组合对小鼠给药。每种化合物的给药体积为5mL/kg,BID方案的间隔为8小时。在化合物1与康奈非尼的组合中,化合物1在康奈非尼给药后1小时给药。除了常规食物和水供应之外,在其中至少两只小鼠显示>10% BWL的笼中添加DietGel(ClearH2O,US)。在4周治疗结束时或当媒介物对照组中的肿瘤体积达到2,000mm^3时终止研究。

[0219] 结果

[0220] 化合物1和康奈非尼在康奈非尼难治性$BRAF^{V600E}$ CDX模型中表现出体内组合益处。肿瘤生长曲线为(图2A)RKO和(图2B)WiDr CDX模型。

[0221] 实施例3:用康奈非尼与MEK和ERK抑制剂组合处理BRAF V600E突变型CRC细胞系(RKO和HT-29)

[0222] 用康奈非尼与MEK抑制剂贝美替尼、ERK抑制剂化合物1、ERK抑制剂LY3214996和ERK抑制剂ravoxertinib的组合处理两种BRAF V600E突变型CRC细胞系,RKO和HT-29。蛋白质印迹凝胶描绘了RSK(P-RSK)和ERK(P-ERK)的磷酸化。较高水平的磷酸化由较高(即较暗)条带强度描绘。总GAPDH蛋白(GAPDH)作为上样对照。ERK信号传导活性由RSK的磷酸化状态(P-RSK)表示,RSK是ERK的下游靶标。列值表示化合物温育的持续时间长达72小时。图3A-图3D。

[0223] 在BRAF V600E结肠直肠细胞系中,化合物1以用于MEK和其他ERK抑制剂的十分之一的浓度阻断用MEK或其他ERK加BRAF抑制剂组合观察到的RAS/MAPK途径反馈再活化。这些结果提供了进一步的支持:相对于单独或组合的ERK或MEK的其他抑制剂,化合物1对ERK的抑制可导致RAS/MAPK途径的更完全和持久的阻断。



Bliss模型

RKO中的化合物1与康奈非尼

图1A



Bliss模型

HT-29中的化合物1与康奈非尼

图1B


康奈非尼 [nM]
0 0.13 0.38 1.1 3.4 10.3 30.9 92.6 277.8 833.3 2500
化合物1 [nM]
0 100 94 82 56 29 17 14 13 12 12 12
0.34 98 92 80 54 28 17 13 12 12 12 12
1 92 87 75 51 27 16 13 12 11 11 11
3.1 76 72 62 42 22 13 10 10 9 9 9
9.3 47 44 38 26 14 8 6 6 6 6 6
27.8 20 19 16 11 6 3 3 2 2 2 2
83.3 6 6 5 4 2 1 1 1 1 1 1
250 2 2 2 1 1 0 0 0 0 0 0
Bliss模型
WiDr中的化合物1与康奈非尼

图1C

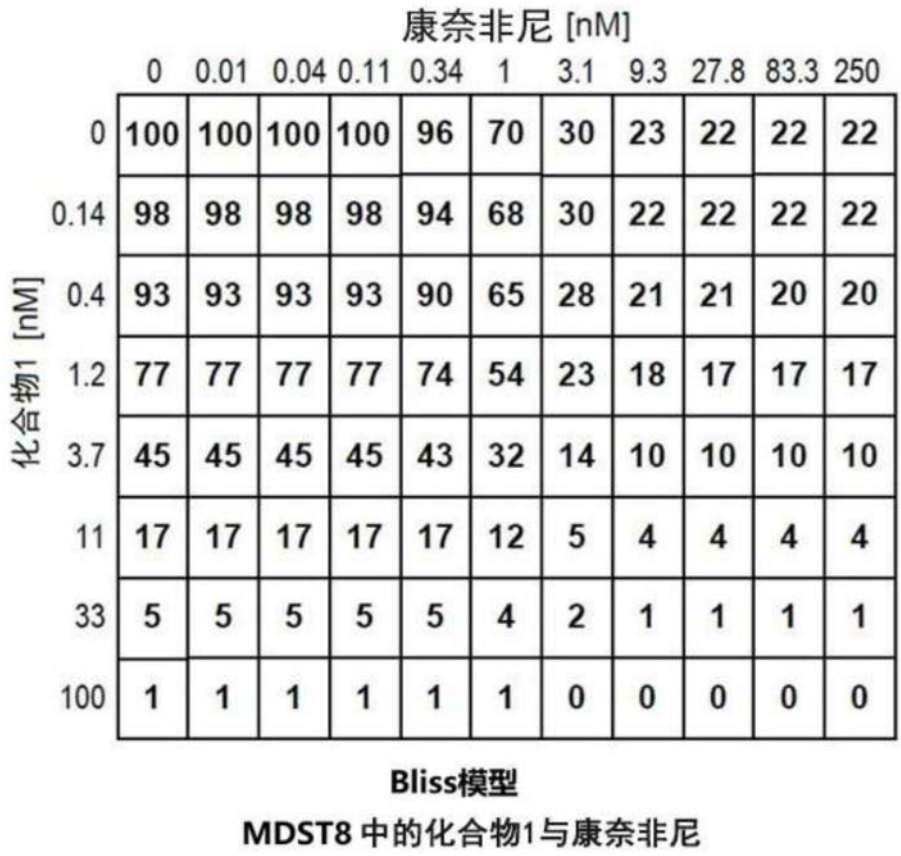

康奈非尼 [nM]
0 0.01 0.04 0.11 0.34 1 3.1 9.3 27.8 83.3 250
化合物1 [nM]
0 100 100 100 100 96 70 30 23 22 22 22
0.14 98 98 98 98 94 68 30 22 22 22 22
0.4 93 93 93 93 90 65 28 21 21 20 20
1.2 77 77 77 77 74 54 23 18 17 17 17
3.7 45 45 45 45 43 32 14 10 10 10 10
11 17 17 17 17 17 12 5 4 4 4 4
33 5 5 5 5 5 4 2 1 1 1 1
100 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0
Bliss模型
MDST8 中的化合物1与康奈非尼

图1D


康奈非尼 [nM]
0 0.01 0.02 0.05 0.14 0.41 1.23 3.7 11.1 33.3 2500
化合物1 [nM]
0 100 100 99 98 94 81 58 38 29 26 25
0.06 91 91 90 89 85 74 53 34 26 23 23
0.2 81 80 80 79 76 65 47 31 23 21 20
0.6 66 65 65 64 61 53 38 25 19 17 16
1.9 46 46 46 46 43 38 27 18 13 12 12
5.6 31 31 31 30 29 25 18 12 9 8 8
16.7 21 21 20 20 19 17 12 8 6 5 5
50 15 15 15 15 14 12 9 6 4 4 4
Bliss模型
LIM2405 中的化合物1与康奈非尼

图1E

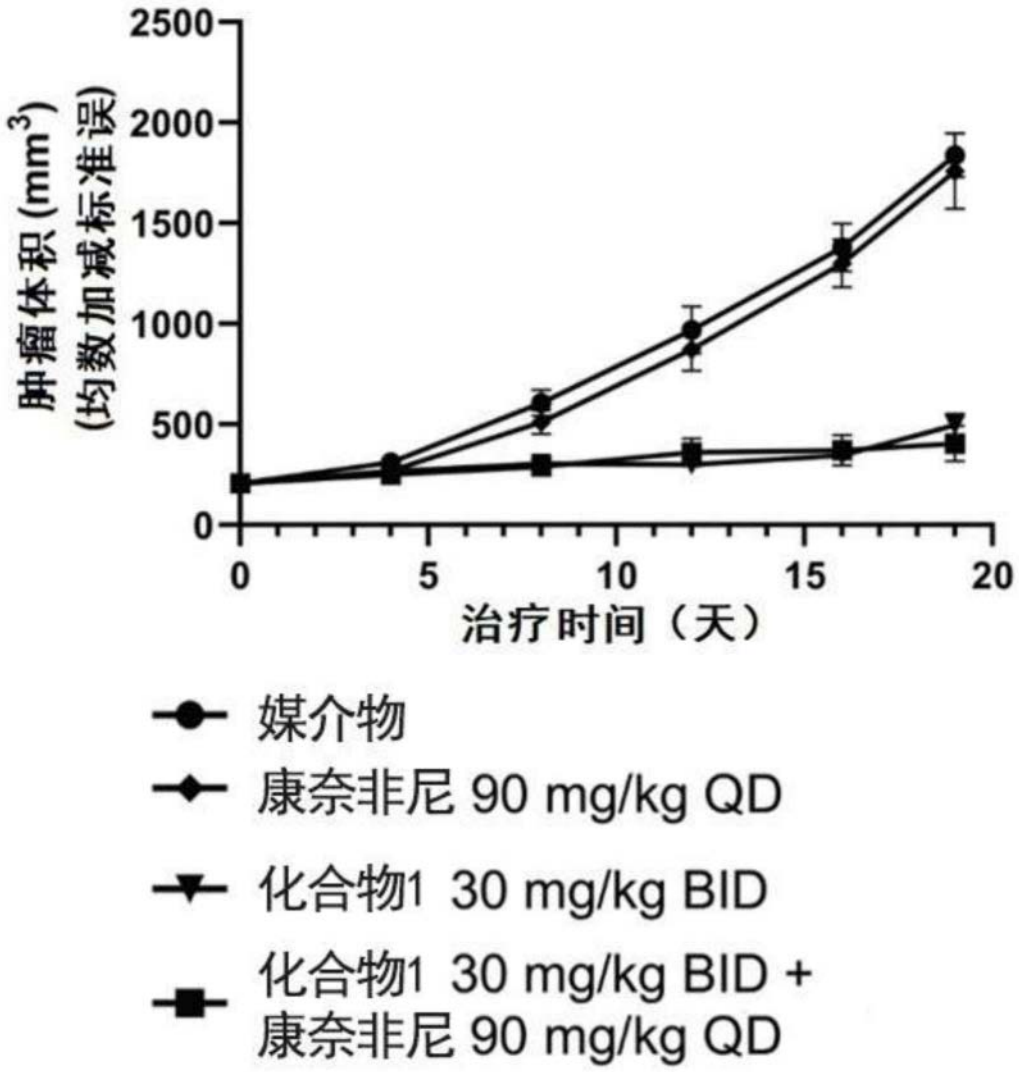

肿瘤体积 (mm^3)
(均数加减标准误)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
治疗时间（天）
媒介物
康奈非尼 90 mg/kg QD
化合物1 30 mg/kg BID
化合物1 30 mg/kg BID +
康奈非尼 90 mg/kg QD

图2A

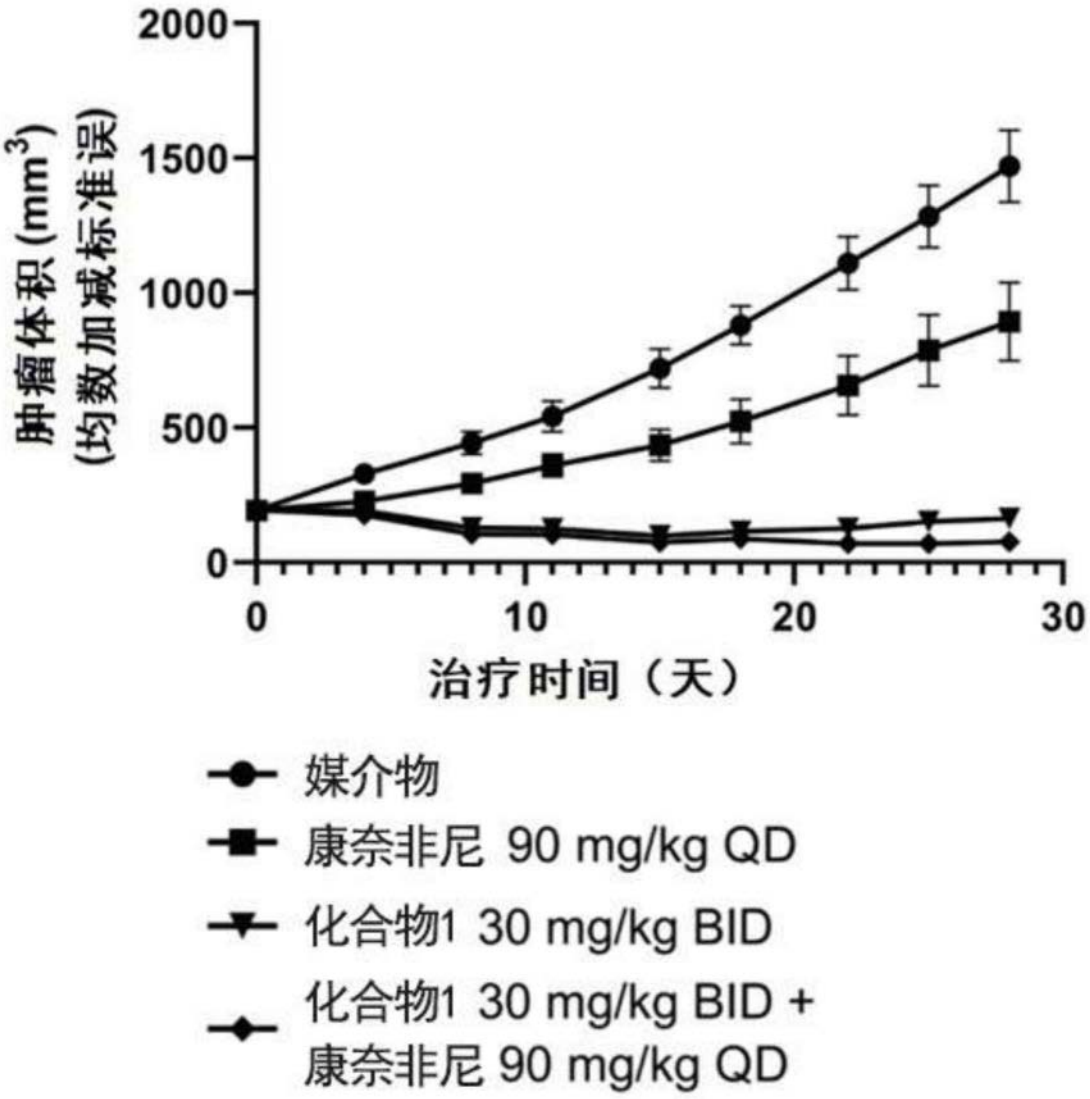

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
(均数加减标准误)
0
10
20
30
治疗时间（天）
媒介物
康奈非尼 90 mg/kg QD
化合物1 30 mg/kg BID
化合物1 30 mg/kg BID +
康奈非尼 90 mg/kg QD

图2B

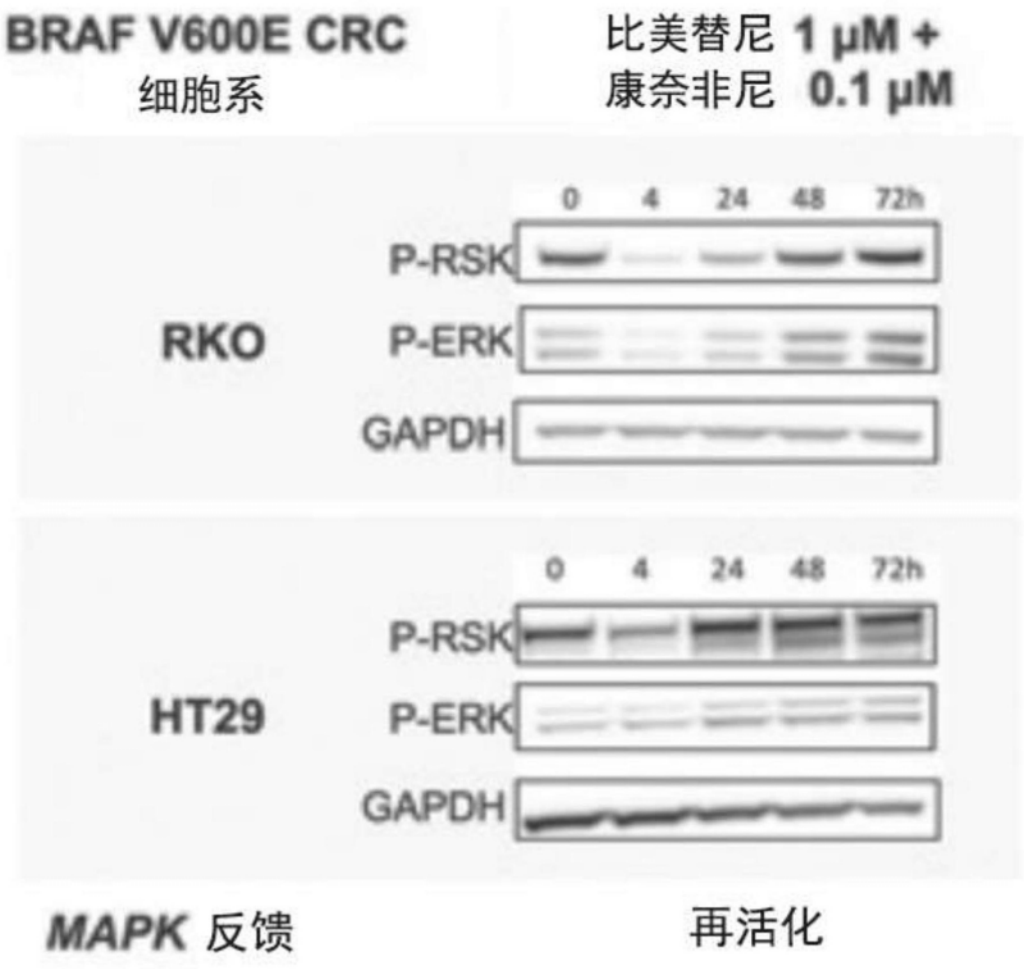

BRAF V600E CRC
细胞系
比美替尼 1 μM +
康奈非尼 0.1 μM
0 4 24 48 72h
P-RSK
RKO
P-ERK
GAPDH
0 4 24 48 72h
P-RSK
HT29
P-ERK
GAPDH
MAPK 反馈
再活化

图3A

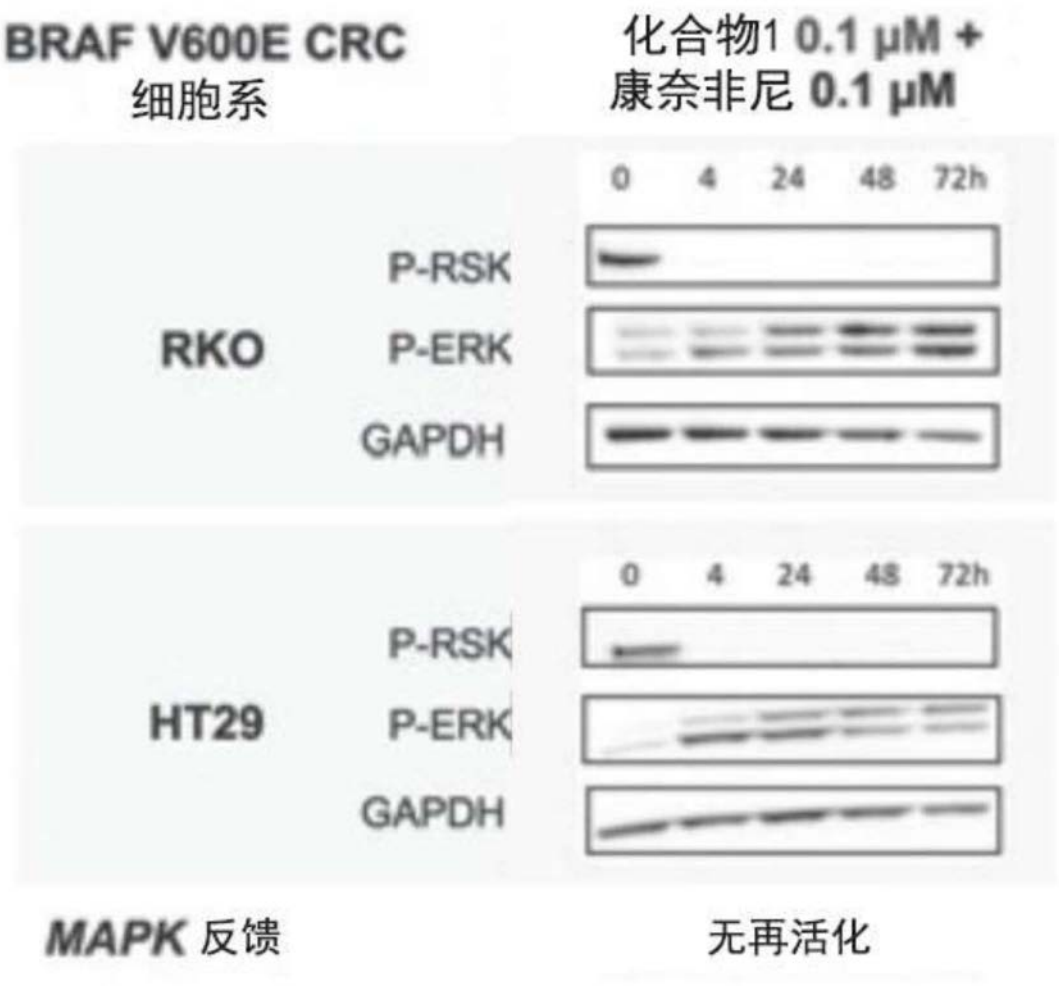

BRAF V600E CRC
细胞系
化合物1 0.1 μM +
康奈非尼 0.1 μM
0 4 24 48 72h
P-RSK
RKO
P-ERK
GAPDH
0 4 24 48 72h
P-RSK
HT29
P-ERK
GAPDH
MAPK 反馈
无再活化

图3B

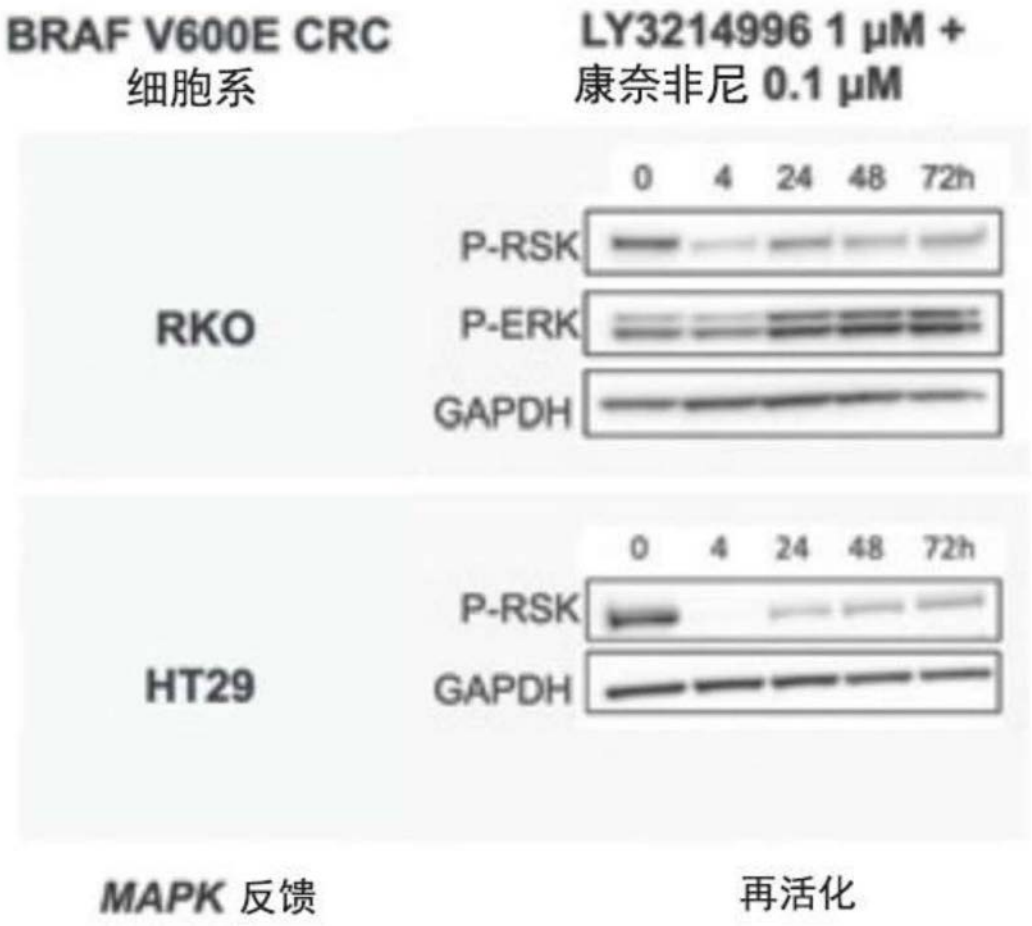

BRAF V600E CRC
细胞系
LY3214996 1 μM +
康奈非尼 0.1 μM
0 4 24 48 72h
P-RSK
P-ERK
RKO
GAPDH
0 4 24 48 72h
P-RSK
HT29
GAPDH
MAPK 反馈
再活化

图3C

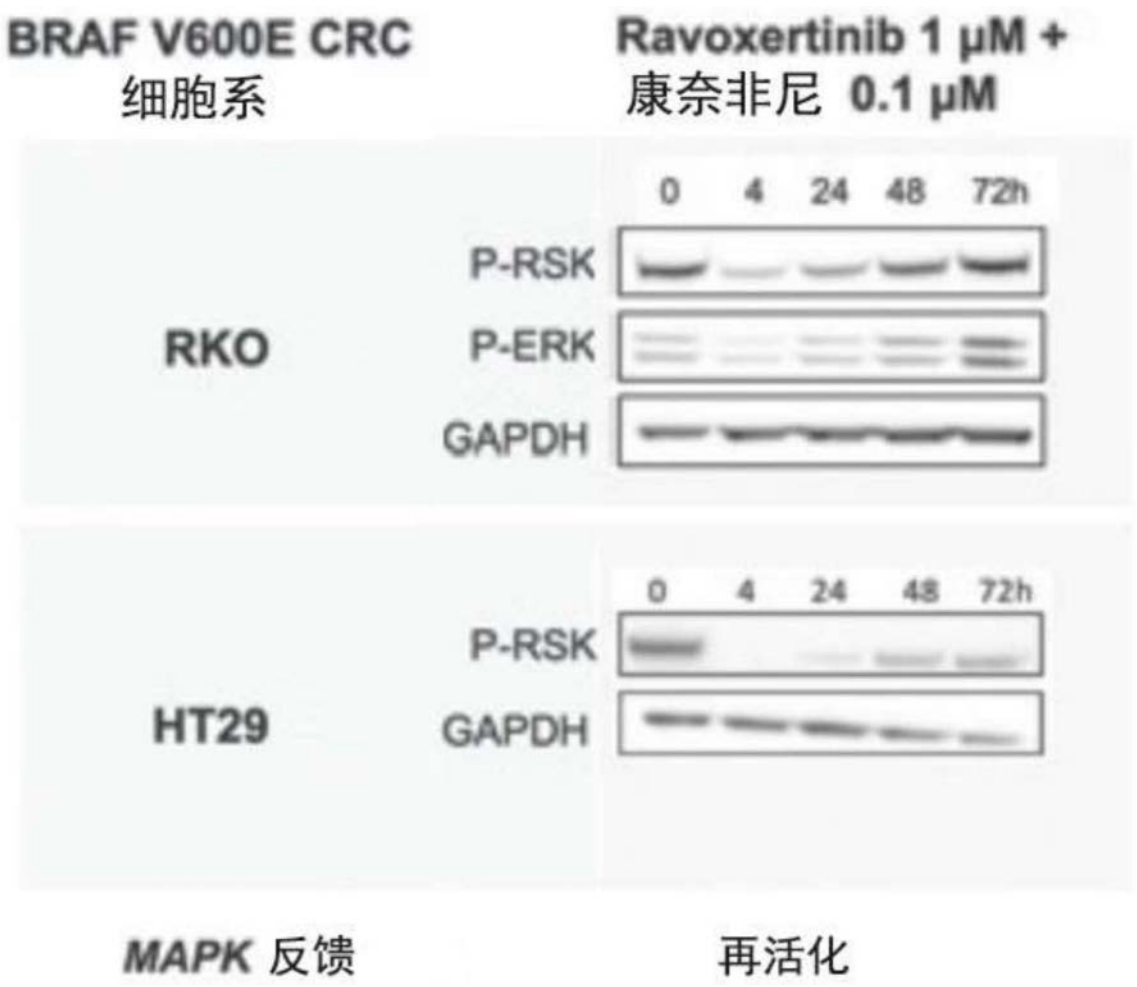

BRAF V600E CRC
细胞系
Ravoxertinib 1 μM +
康奈非尼 0.1 μM
0 4 24 48 72h
P-RSK
P-ERK
RKO
GAPDH
0 4 24 48 72h
P-RSK
HT29
GAPDH
MAPK 反馈
再活化

图3D