



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118201615 A

(43) 申请公布日 2024.06.14

(21) 申请号 202280073254.9

(22) 申请日 2022.11.02

(30) 优先权数据

21206336.6 2021.11.04 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/080475 2022.11.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/078881 EN 2023.05.11

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 E·邦菲尔·泰克希多 R·尤拉罗

P·F·T·佩塔佐尼

J·塞奥尼·苏亚雷斯 J·维希曼

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红 何茜

(51) Int.Cl.

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

权利要求书2页 说明书19页 附图3页

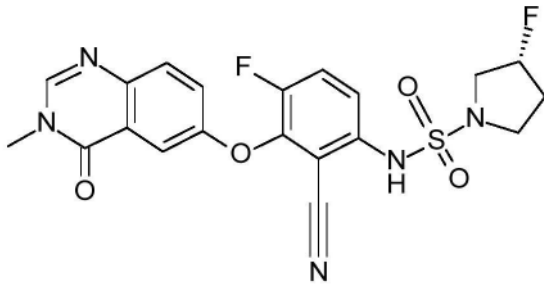
(54) 发明名称

喹唑啉酮化合物用于治疗癌症的新用途

(57) 摘要

本发明涉及(3R)-N-[2-氰基-4-氟-3-(3-甲基-4-氧代-喹唑啉-6-基)氧基-苯基]-3-氟-吡咯烷-1-磺酰胺或其药用盐,其供使用于癌症的治疗,其中患有所述癌症的患者先前在用不同BRAF抑制剂进行治疗下。

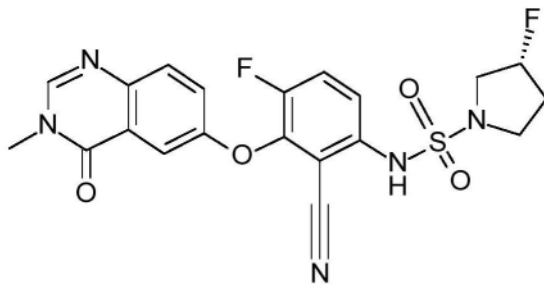
1. 一种式 (I) 化合物



(I)

或其药用盐,其供使用于癌症的治疗,其中患有所述癌症的患者先前在用除所述式 (I) 化合物之外的BRAF抑制剂进行的治疗下。

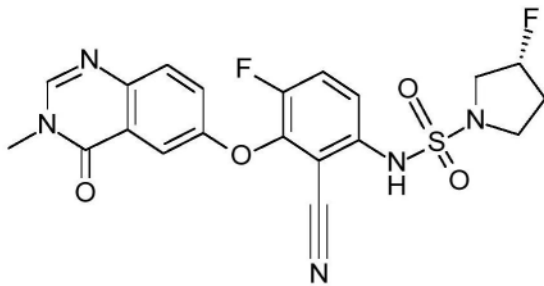
2. 一种用于治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的所述式 (I) 化合物



(I)

或其药用盐,其中患有所述癌症的所述患者先前在用不同的BRAF抑制剂进行的治疗下。

3. 式 (I) 化合物



(I)

或其药用盐用于制备用于治疗或预防癌症的药物的用途,其中患有所述癌症的所述患者先前用不同的BRAF抑制剂进行治疗。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的所述BRAF抑制剂选自维罗非尼、达拉菲尼和康奈非尼。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中所述患者先前也用MEK抑制剂进行治疗。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂选自比美替尼、曲美替尼和考比替尼,或其药用盐。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中在先前治疗下发生过肿瘤复发。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中所述癌症为甲状腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、脑癌或非小细胞肺癌。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中所述癌症为黑色素瘤或非小细胞肺癌。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中所述患者患有脑转移。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中所述癌症与BRAF^{V600}突变相关。

12. 式(I)化合物与选自以下的一种或多种另外的抗癌剂的组合:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物,其供根据权利要求1或4至11中任一项进行使用。

13. 式(I)化合物与MEK抑制剂的组合,其供根据权利要求1或4至11中任一项进行使用。

14. 根据权利要求12或13所述的组合,其中所述MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐。

15. 根据权利要求2或4至11中任一项所述的方法,其中所述患者用选自以下的一种或多种另外的抗癌剂进行治疗:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物。

16. 根据权利要求2或4至11中任一项所述的方法,其中所述患者用MEK抑制剂进行治疗。

17. 根据权利要求15或16所述的方法,其中所述MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐。

18. 根据权利要求3至11中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐与选自以下的一种或多种另外的抗癌剂组合的用途:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物。

19. 根据权利要求3至11中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐与MEK抑制剂组合的用途。

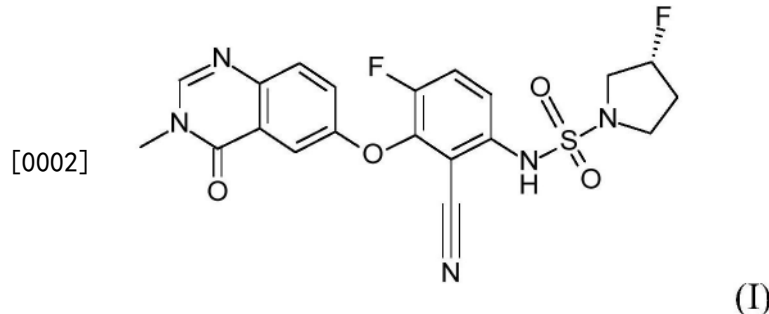
20. 根据权利要求3至11或18至19中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐的用途,其中所述MEK抑制剂为考比替尼,或其药用盐。

21. 如前所述的本发明。

喹唑啉酮化合物用于治疗癌症的新用途

发明内容

[0001] 本发明提供了式 (I) 化合物,



[0003] 或其药用盐,其供使用于癌症的治疗,其中患有所述癌症的患者先前在用不同的 BRAF 抑制剂进行的治疗下。

[0004] 本发明进一步涉及如上所定义的式 (I) 化合物的新方法和用途。

[0005] 式 (I) 化合物的化学名称为 (3R)-N-[2-氰基-4-氟-3-(3-甲基-4-氧代-喹唑啉-6-基)氧基-苯基]-3-氟-吡咯烷-1-磺酰胺。本文中,式 (I) 化合物也称为化合物 Ia。

附图说明

[0006] 图1 (A) 示出了化合物 Ia 对用媒介物、达拉菲尼 (dabrafenib) 或化合物 Ia 治疗的患有皮下植入 A375 肿瘤的个体小鼠中肿瘤体积的影响。在第四治疗同期群中,施用达拉菲尼直至发生肿瘤复发,此时停止达拉菲尼治疗并且改为用化合物 Ia 治疗小鼠。图1 (B) 示出了药物治疗对患有皮下植入 A375 肿瘤的小鼠的存活概率的影响。用媒介物、达拉菲尼或化合物 Ia 治疗小鼠。在第四治疗同期群中,施用达拉菲尼直至发生肿瘤复发,此时停止达拉菲尼治疗并且改为用化合物 Ia 治疗小鼠。

[0007] 图2 (A) 示出了化合物 Ia 对患有颅内植入 A375 肿瘤的小鼠的存活概率的影响。用媒介物、达拉菲尼或化合物 Ia 治疗小鼠。在第四治疗同期群中,施用达拉菲尼直至发生肿瘤复发,此时停止达拉菲尼治疗并且改为用化合物 Ia 治疗小鼠。

[0008] 图2 (B) 示出了化合物 Ia 对患有颅内植入 A375 肿瘤的个体小鼠中的肿瘤体积的影响,表明在达拉菲尼治疗下疾病复发。

[0009] 图3 示出了化合物 Ia 对患有颅内植入 A375 肿瘤的小鼠在达拉菲尼/曲美替尼 (trametinib) 治疗下或在康奈非尼 (encorafenib)/比美替尼 (binimetinib) 治疗下发生复发后的存活概率的影响。用媒介物、达拉菲尼/曲美替尼、康奈非尼/比美替尼或化合物 Ia 治疗小鼠。在两个另外的治疗同期群中,施用达拉菲尼/曲美替尼和康奈非尼/比美替尼直至肿瘤复发,此时停止治疗并且改为用化合物 Ia 治疗小鼠。

背景技术

[0010] 经批准的 BRAF 抑制剂 (BRAFi) 作为单一疗法或与 MEK 抑制剂 (MEKi) 组合治疗出现转移的 BRAF 突变的癌症患者的治疗益处持续时间相当有限,这突出表明需要更好的治疗选

择。例如,在患有BRAF V600E/K阳性黑素瘤的脑转移患者中,与具有脑外转移部位的患者相比,可用的BRAFi/MEKi组合的临床益处持续时间要短得多,并且复发通常主要发生在脑转移部位(Lancet Oncol.2017年7月;18(7):863-873)。

[0011] 大多数情况下,对三种经批准的BRAFi(维罗非尼(vemurafenib)、达拉菲尼和康奈非尼)以及它们与MEKi(考比替尼(cobimetinib)、曲美替尼和比美替尼)的组合的耐药机制,都是通过MAPK信号传导的恢复发生的,该MAPK信号传导主要通过获得使RAF二聚化的遗传事件来介导(Cancer Discov.2019年3月;9(3):329-341)。机理研究确实表明,虽然BRAF V600E/K作为单体蛋白发出信号,这是一种被可用抑制剂有效抑制的构象,但在RAF二聚体中,只有一种原聚体可以被BRAFi有效结合,而第二种则表现出不利于药物结合的构象(Nature 2010;464(7287):427-30doi10.1038/nature08902.)。

[0012] 在临床前和临床报告中描述了多个遗传事件,以实现RAF二聚体介导的信号传导,其中包括RAS(HRAS、KRAS、NRAS)突变、受体酪氨酸激酶(RTK)信号传导的活化、形成BRAF剪接受体p61的二聚体的BRAF扩增和表达。(Cancer Discov.2014年1月;4(1):94-109Eur J Cancer 2015;51(18):2792-9doi 10.1016/j.ejca.2015.08.022)。

[0013] 本发明涉及新型有效的、脑渗透性的、悖论抑制剂(paradox breaker)BRAFi(化合物Ia)的用途,其被开发用于更好地解决携带BRAF突变(诸如例如V600E/K)的转移性癌症患者中(特别是在脑转移患者中)的未满足需求。

[0014] 对来自接受BRAFi单一疗法或与MEKi的组合疗法进展的脑转移病变的原发性肿瘤中的化合物Ia进行的体内测试表明,化合物Ia的有效抗肿瘤活性即使在BRAFi/MEKi复发后,也为该药剂的活性提供了临床前支持。

[0015] 通过模拟体内脑转移和外周病变,化合物Ia促进了两个区室的持久应答,并在对可用的BRAFi和BRAFi/MEKi联合治疗复发时触发了显著的应答。

[0016] 我们的结果共同表明,化合物Ia有潜力在使用经批准的BRAFi作为单一疗法复发后或者甚至在使用经批准的BRAFi/MEKi组合复发后提高疗效。此外,当改用化合物Ia治疗时,化合物Ia还有潜力显著延长受影响个体的总存活。令人惊讶的是,在用经批准的BRAF抑制剂复发后改用化合物Ia有潜力部分缓解疾病并且在某些情况下甚至完全缓解疾病。总之,化合物Ia有潜力为先前在单一疗法或MEKi组合环境的BRAFi下复发的携带BRAF突变的癌症患者提供新的有益治疗选择,特别是在发生脑转移的患者中。

具体实施方式

[0017] 术语“抑制剂”表示一种化合物,其与特定配体竞争而与特定受体结合,或降低或阻止该特定配体与特定受体结合,或者其降低或阻止特定蛋白质的功能。具体地,本文使用的抑制剂是指靶向、降低或抑制选自BRAF和MEK的相应靶标的活性的化合物,特定抑制剂具有低于1 μ M、低于500nM、低于200nM、低于100nM、低于50nM、低于25nM、低于10nM、低于5nM、2nM或低于1nM的IC₅₀值。在本发明的一些实施方案中,术语“BRAF抑制剂”是指使BRAF激酶活性降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约99%的化合物。在本发明的一些实施方案中,术语“MEK抑制剂”是指使MEK激酶活性降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约

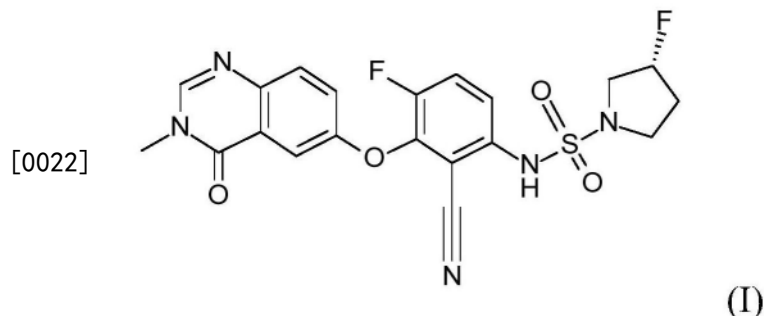
75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约99%的化合物。

[0018] 术语“IC50”是指抑制50%的特定测量活性所需的特定化合物的浓度。

[0019] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物有效性和性质的式(I)化合物或MEK抑制剂的那些盐,这些盐在生物学上或其他方面不是不期望的。例如,这些盐由无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,特别是盐酸)和有机酸(诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等)形成。此外,这些盐可通过将无机碱或有机碱加入游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。式(I)化合物的特别的药用盐为盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。[3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯基]-[3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮或考比替尼的特定药用盐为富马酸盐和琥珀酸盐,特别是半富马酸盐和半琥珀酸盐。

[0020] 术语“溶剂化物”是指溶剂和溶质的非共价化学计量或非化学计量组合。术语“水合物”是指水和溶质的非共价化学计量或非化学计量组合。例如,式(I)化合物和其药用盐可以与药用溶剂诸如苯甲醚、二氯甲烷、甲苯、1,4-二噁烷、水等以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。

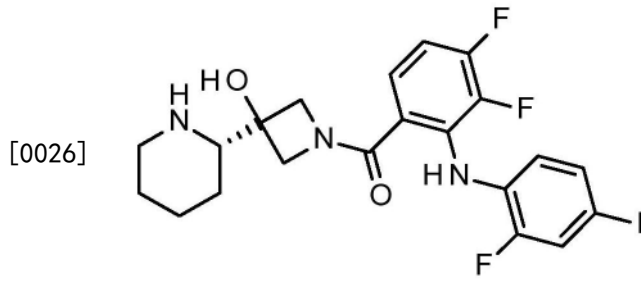
[0021] 本发明的特定实施方案涉及式(I)化合物



[0023] 或其药用盐,其供使用于癌症的治疗,其中患有所述癌症的患者先前在用不同的BRAF抑制剂进行治疗下。

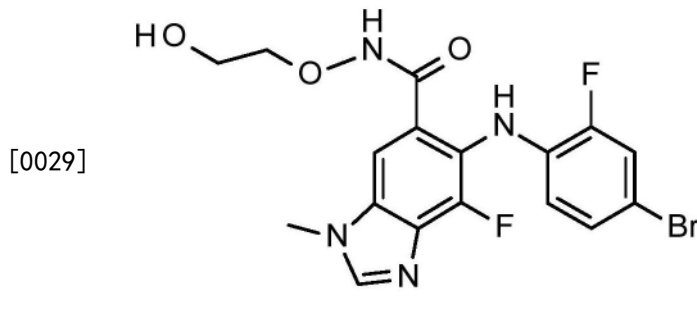
[0024] 用于根据本发明的用途的MEK抑制剂的非限制性实例包括考比替尼、比美替尼、曲美替尼、司美替尼(selumetinib)、匹马司替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、N-[2(R),3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯甲酰胺(PD-325901)、2-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(环丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲酰胺(C1-1040)和3-[2(R),3-二羟基丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)。

[0025] 在本发明的一些实施方案中,MEK抑制剂为考比替尼。考比替尼是一种口服、有效和高选择性的MEK1和MEK2的抑制剂、RAS/RAF通路的核心成分。考比替尼的化学名称为[3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯基]-[3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮并且具有以下结构:



[0027] 考比替尼可以按照在WO 2007/044515中描述的方法制备。考比替尼可商业获得，并且具有以下CAS登记号：934660-93-2。

[0028] 在本发明的一些实施方案中，MEK抑制剂为比美替尼。比美替尼是一种口服、有效和高选择性的MEK1和MEK2的抑制剂、RAS/RAF通路的核心成分。比美替尼的化学名称为5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺并且具有以下结构：



[0030] 比美替尼可以按照在WO 2003/077914中描述的方法制备。比美替尼可商业获得，并且具有以下CAS登记号：606143-89-9。

[0031] 材料和方法

[0032] 缩写：

[0033] DNA=脱氧核糖核酸；PCR=聚合酶链式反应；PO=口服给药(拉丁语)；QD=每日一次(拉丁语)。

[0034] 细胞系：

[0035] A375从美国典型培养物保藏中心(American type Culture Collection, ATCC)获得，并保存在37°C、5% CO₂的潮湿气氛中。培养条件报告于下表中：

细胞系	目录号/起源	培养条件
A375	CRL-1619	Dulbecco 的改良 Eagle 培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)、高葡萄糖、GlutaMAX (DMEM GIBCO #10566016)、10% 胎牛血清 (FBS, GIBCO #10270-106)

[0037] 细胞系工程：

[0038] A375亲代细胞用EF1a-荧光素酶(萤火虫)-2A-GFP(嘌呤霉素)的病毒颗粒转导，

(GenTarget Inc.cat.#LVP437-PBS)。按照制造商的说明,通过荧光素酶测定试剂(Promega cat.#E1483)确认荧光素酶活性。在0.8ug/ml聚凝胺(Polybrene)感染试剂(Millipore cat#TR-1003-G)存在下进行病毒转导24h,并通过添加1ug/ml嘌呤霉素(Thermo Fisher cat#A1113803)来选择细胞。

[0039] 测试药剂:

[0040] 康奈非尼(HY-15605)、达拉菲尼(HY-14660A)、比美替尼(HY-15202)和曲美替尼(cHY-10999)购自MedChemExpress,化合物Ia是内合成的。化合物Ia可以根据在W02021116055A1中描述的方法来合成。

[0041] 体内实验:

[0042] 所有动物实验均经Vall d'Hebron研究所机构动物护理委员会的指导方针批准并根据其进行,与欧盟和国家指令达成一致。4至5周龄的雌性和雄性NOD scid gamma(NSG)小鼠购自Charles River。

[0043] 对于颅内模型,将 5×10^5 A375 luc细胞立体定向接种到小鼠右脑半球的纹状体中(对于 λ 为前1mm和侧向1.8mm;脑实质内2.5mm)。通过定期生物发光(BLI)信号检测来监测脑植入肿瘤,并在观察到BLI信号的渐进式逐渐增加后确定复发。

[0044] 对于皮下模型,将 5×10^6 A375黑素瘤细胞皮下注射到小鼠的一侧肋腹中。用卡尺监测肿瘤生长。

[0045] 实例

[0046] 提供以下实例和附图来说明本发明,并且不具有限制性特征。

[0047] 实例1

[0048] 使用呈现BRAF V600E的A375细胞系作为黑素瘤模型。用表达荧光素酶的载体稳定地转导细胞系以促进肿瘤大小的监测。将A375 luc皮下植入以模拟外周疾病,然后当肿瘤达到100-300mm³时随机分组。(10只小鼠/组)。给小鼠施用媒介物、化合物Ia 10mg/kg(QD PO)或达拉菲尼100mg/kg(QD PO)。在第四治疗同期群中,施用达拉菲尼100mg/kg(QD PO)直至发生肿瘤复发,此时停止达拉菲尼治疗并且改为用化合物Ia 10mg/kg(QD PO)治疗小鼠。复发时肿瘤大小在300-700mm³之间,平均值为558mm³。图1(A)示出了化合物Ia对具有皮下植入A375肿瘤的个体小鼠在达拉菲尼治疗下发生复发后的肿瘤体积的影响。图1(B)示出了化合物Ia对具有皮下植入A375肿瘤的小鼠在达拉菲尼治疗下发生复发后的存活概率的影响。

[0049] 实例2

[0050] 使用呈现BRAF V600E的A375细胞系作为黑素瘤模型。用表达荧光素酶的载体稳定地转导细胞系以促进肿瘤大小的监测。将A375 luc植入前脑以模拟脑转移环境,并将小鼠随机分组(10只小鼠/组)。通过定期生物发光(BLI)信号检测来监测脑植入肿瘤,并在观察到BLI信号的渐进式逐渐增加后确定复发。给小鼠施用媒介物、化合物Ia 10mg/kg(QD PO)或达拉菲尼100mg/kg(QD PO)。在第四治疗同期群中,施用达拉菲尼100mg/kg(QD PO)直至发生肿瘤复发,此时停止达拉菲尼治疗并且改为用化合物Ia 10mg/kg(QD PO)治疗小鼠。图2(A)示出了化合物Ia对具有颅内植入A375肿瘤的小鼠在达拉菲尼治疗下发生复发后的存活概率的影响。图2(B)示出了化合物Ia对具有颅内植入A375肿瘤的个体小鼠在达拉菲尼治疗下发生复发后的肿瘤体积的影响。

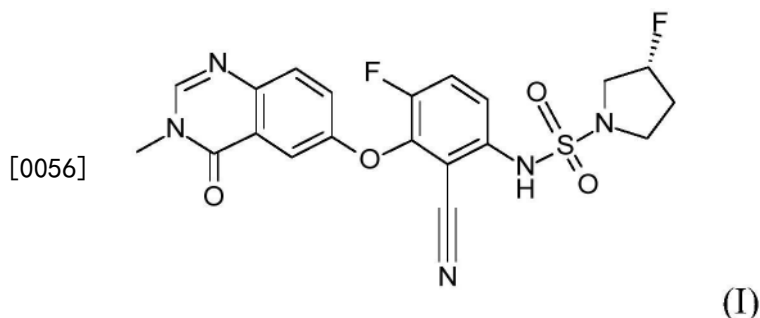
[0051] 实例3

[0052] 使用呈现BRAF V600E的A375细胞系作为黑素瘤模型。用表达荧光素酶的载体稳定地转导细胞系以促进肿瘤大小的监测。将A375 luc植入前脑以模拟脑转移环境,并在治疗前将小鼠随机分组。通过定期生物发光(BLI)信号检测来监测脑植入肿瘤,并在观察到BLI信号的渐进式逐渐增加后确定复发(使用总通量(p/s)来估计肿瘤大小)。复发时肿瘤大小在约 2×10^8 - 5.9×10^9 p/s之间,在D+T治疗下复发的组的平均值为约 2×10^9 p/s。复发时肿瘤大小在约 2×10^8 - 2.5×10^9 p/s之间,在D+T治疗下复发的组的平均值为约 1.3×10^9 p/s。图3示出了化合物Ia对具有颅内植入A375肿瘤的小鼠在用经批准的BRAFi/MEKi组合达拉菲尼/曲美替尼或康奈非尼/比美替尼进行的治疗下复发后的存活概率的影响。对小鼠施用媒介物(19只小鼠)、化合物Ia 75mg/kg(10只小鼠)、达拉菲尼100mg/kg和曲美替尼0.25mg/kg(D+T;19只小鼠)或康奈非尼36mg/kg和比美替尼10mg/kg(E+B;19只小鼠)。在第五同期群中,该同期群施用达拉菲尼/曲美替尼(D+T)组合,直至发生复发(来自D+T同期群的10只小鼠),此时停止治疗并且改为用化合物Ia 75mg/kg(QD-PO)治疗小鼠。在第六同期群中,施用康奈非尼/比美替尼(E+B)组合直至发生复发(来自E+B同期群中的10只小鼠),此时停止治疗并且改为用化合物Ia 75mg/kg(QD-PO)治疗小鼠。所有组均每天进行一次并且经由口服途径施用。

[0053] 下文描述的是本发明的某些实施方案。下文描述的所有单独的实施方案可以进行组合。

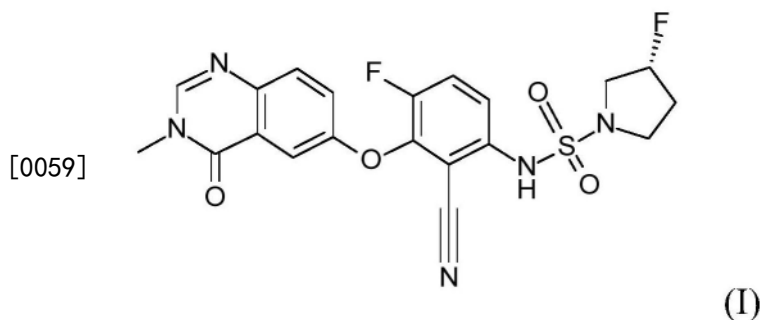
[0054] 本发明特别涉及:

[0055] 一种式(I)化合物



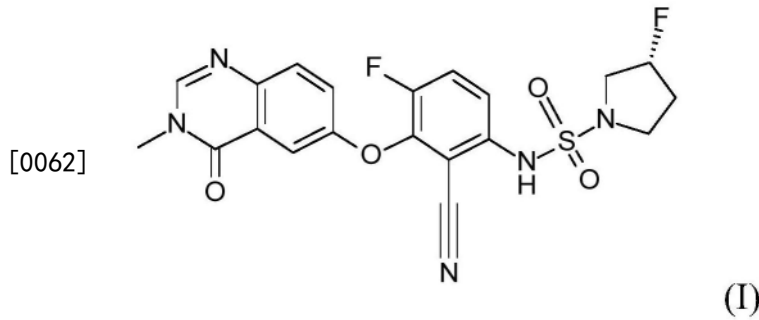
[0057] 或其药用盐,其供使用于癌症的治疗,其中患有所述癌症的患者先前在用不同的BRAF抑制剂进行的治疗下;

[0058] 一种用于治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的所述式(I)化合物



[0060] 或其药用盐,其中患有所述癌症的患者先前在用不同的BRAF抑制剂进行的治疗下;

[0061] 式(I)化合物



[0063] 或其药用盐在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中患有所述癌症的患者先前用不同的BRAF抑制剂治疗;

[0064] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂选自维罗非尼、达拉菲尼和康奈非尼;

[0065] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂选自达拉菲尼和康奈非尼;

[0066] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂为维罗非尼;

[0067] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中患者先前也用MEK抑制剂进行治疗;

[0068] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂选自比美替尼、曲美替尼和考比替尼。

[0069] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂选自比美替尼和曲美替尼;

[0070] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂为考比替尼;

[0071] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中在先前治疗下发生肿瘤复发;

[0072] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症为甲状腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、脑癌或非小细胞肺癌。

[0073] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症为黑色素瘤或非小细胞肺癌;

[0074] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中患者患有脑转移;

[0075] 如本文所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症与BRAF^{V600}突变相关;

[0076] 式(I)化合物与选自以下的一种或多种另外的抗癌剂的组合:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物,其供如本文所述进行使用;

[0077] 式(I)化合物与MEK抑制剂的组合,其供如本文所述进行使用;

[0078] 如本文所述的组合,其中MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐;

[0079] 如本文所述的方法,其中所述患者用选自以下的一种或多种另外的抗癌剂进行治

疗:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物;

[0080] 如本文所述的方法,其中患者用MEK抑制剂进行治疗;

[0081] 如本文所述的方法,其中MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐;

[0082] 如本文所述的式(I)化合物或其药用盐与选自以下的一种或多种另外的抗癌剂组合的用途:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物;

[0083] 如本文所述的式(I)化合物或其药用盐与MEK抑制剂组合的用途;以及如本文所述的式(I)化合物或其药用盐的用途,其中MEK抑制剂为考比替尼。

[0084] 本文所描述的结构还意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子存在下不同的化合物。放射性同位素的特定实例是²H、³H、¹³C、¹⁴C和¹⁸F。例如,其中一个或多个氢原子被氘或氚替换,或者一个或多个碳原子被富含¹³C或¹⁴C的碳替换的结构在本发明的范围内。

[0085] 此外,本发明包括式(I)化合物的全部光学异构体(只要适用),即,非对映异构体、非对映体混合物、外消旋混合物、它们的全部相应对映体和/或互变异构体以及其溶剂化物。如果需要,可以分离本发明化合物的外消旋混合物,从而分离单独的对映体。分离可以通过本领域熟知的方法进行,诸如将化合物的外消旋混合物偶联至对映体纯的化合物以形成非对映体混合物,接着通过标准方法诸如分级结晶或色谱法分离单独的非对映体。

[0086] 在一些提供光学纯对映体的实施方案中,光学纯对映体意为该化合物含有按重量计>90%的所希望的异构体,特别是按重量计>95%的所希望的异构体,或更特别是按重量计>99%的所希望的异构体,所述重量百分比基于该化合物的异构体的总重量。可通过手性选择性合成或通过对映体的分离来制备手性纯化合物或手性富集的化合物。可以对终产物,或者可替代地对合适的中间体进行对映体的分离。

[0087] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者是EGFR抑制剂。EGFR抑制剂的非限制性实例包括西妥昔单抗(cetuximab)(**Erbitux®**)、帕尼单抗(panitumumab)(**Vectibix®**)、奥希替尼(osimertinib)(merelectinib、**Tagrisso®**)、厄洛替尼(erlotinib)(**Tarceva®**)、吉非替尼(gefitinib)(**Iressa®**)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)(Portrazza™)、来那替尼(neratinib)(**Nerlynx®**)、拉帕替尼(lapatinib)(**Tykerb®**)、凡德他尼(vandetanib)(**Caprelsa®**)和布加替尼(brigatinib)(**Alunbrig®**)。EGFR抑制剂的另外的实例是本领域已知的。在一些实施方案中,EGFR为变构的EGFR抑制剂。

[0088] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者是HER2和/或HER3的抑制剂。HER2和/或HER3抑制剂的非限制性实例包括拉帕替尼(lapatinib)、卡奈替尼(canertinib)、(E)-2-甲氧基-N-(3-(4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基氨基)喹唑啉-6-基)烯丙基)乙

酰胺(GP-724714)、沙普替尼(sapitinib)、7-[[4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-7-甲氧基-6-喹啉基]氧基]-N-羟基-庚酰胺(CUDC-101)、木利替尼(mubritinib)、6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-N-[(1R)-1-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE788)、妥卡替尼(irbinitinib)(图卡替尼(tucatinib))、波奇替尼(poziotinib)、N-[4-[1-[4-(4-乙酰基-1-哌嗪基)环己基]-4-氨基-3-吡唑并[3,4-d]嘧啶基]-2-甲氧基苯基]-1-甲基-2-吡啶甲酰胺(KIN001-111)、7-环戊基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(KIN001-051)、6,7-二甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)喹啉-4-胺(KIN001-30)、达沙替尼(dasatinib)和博舒替尼(bosutinib)。

[0089] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者是SHP2的抑制剂。SHP2抑制剂的非限制性实例包括6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(SHP099)、[3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基]甲醇(RMC-4550)RMC-4630、TN0155、以及WO 2015/107493、WO 2015/107494、WO 2015/107495、WO 2019/075265、PCT/U82019/056786和PCT/182020/053019中公开的化合物。

[0090] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者是PI3K抑制剂。非限制性实例包括布帕尼西(buparlisib)(BKM120)、阿培利司(alpelisib)(BYL719)、沙托利塞(samotolisib)(LY3023414)、8-[(1R)-1-[(3,5-二氟苯基)氨基]乙基]-N,N-二甲基-2-(吗啉-4-基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(AZD8186)、泰那西布(tenalisib)(RP6530)、盐酸伏沙利司他(voxtalisib hydrochloride)(SAR-245409)、吉达利塞(gedatolisib)(PF-05212384)、潘里昔布(panulisib)(P-7170)、塔西利司(taselisib)(GDC-0032)、反式-2-氨基-8-[4-(2-羟基乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF-04691502)、克必妥(duvelisib)(ABBV-954)、N2-[4-氧代-4-[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)吗啉-4-基]-4-基甲氧基]丁酰-L-精氨酸-甘氨酸-L-天冬氨酸-L-丝氨酸乙酸酯(SF-1126)、匹替利司(pictilisib)(GDC-0941)、2-甲基-1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-6-(吗啉-4-基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸(GSK2636771)、艾代拉里斯(idelalisib)(GS-1101)、厄布利塞甲苯磺酸盐(umbralisib tosylate)(TGR-1202)、匹替利司(pictilisib)(GDC-0941)、盐酸库潘尼西(copanlisib hydrochloride)(BAY 84-1236)、达克利司(dactolisib)(BEZ-235)、1-(4-[5-[5-氨基-6-(5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-1-乙基-1-H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮(AZD-8835)、5-[6,6-二甲基-4-(吗啉-4-基)-8,9-二氢-6H-[1,4]噁嗪基[4,3-e]嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(GDC-0084)依维莫司(everolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、哌立福辛(perifosine)、西罗莫司(sirolimus)和替西罗莫司(temsirolimus)。

[0091] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者是ALK抑制剂。非限制性实例包括克唑替尼(crizotinib)(PF-02341066)、色瑞替尼(ceritinib)(LDK378)、艾来替尼(alectinib)(alecensa)、布加替尼(AP26113)、劳拉替尼(lorlatinib)(PF-6463922)、恩沙替尼(ensartinib)(X-396)、恩曲替尼(entrelectinib)(RXDX-101)、瑞保护替尼(reprotectinib)(TPX-0005)、贝利扎替尼(belizatinib)(TSR-011)、阿科替尼(alkotinib)(ZG-0418)、福瑞替尼(foritinib)(SAF-189)、CEP-37440、TQ-B3139、PLB1003和TPX-0131

[0092] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者是检查点抑制剂。在一些实施方案中,

检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是伊匹木单抗(ipilimumab) (**Yervoy®**)或曲美木单抗(tremelimumab) (GP-675, 206)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗(pembrolizumab) (**Keytruda®**)、纳武单抗(nivolumab) (**Opdivo®**)和RN888。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自阿特殊单抗(atezolizumab) (**Tecentriq®**)、阿维单抗(avelumab) (**Bavencio®**)和德瓦鲁单抗(durvalumab) (Imfinzi™)。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂为阿特殊单抗(**Tecentriq®**)。

[0093] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者为抗体药物缀合物。抗体药物缀合物的非限制性实例包括吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg™)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin) (**Besponsa®**)、本妥昔单抗维多汀结合物(brentuximab vedotin) (**Adcetris®**)、曲妥珠单抗美坦新结合物(ado-trastuzumab emtansine) (TDM-f; **Kadcyla®**)、米妥昔单抗索星结合物(mirvetuximab soravtansine) (IMGN853)和阿耐妥单抗雷星结合物(anetumab ravtansine)。

[0094] 在一些实施方案中,另外的抗癌剂中的一者为抗体,诸如贝伐单抗(bevacizumab) (Mvasiti™, **Avastin®**)、曲妥珠单抗(trastuzumab) (**Herceptin®**)、阿维单抗(**Bavencio®**)、利妥昔单抗(rituximab) (MabThera™, **Rituxan®**)、依决洛单抗(edrecolomab) (Panorex)、达雷木单抗(daratumumab) (**Darzalex®**)、奥拉木单抗(olaratumab) (Lartruvo™)、奥法木单抗(ofatumumab) (**Arzerra®**)、阿仑珠单抗(alemtuzumab) (**Campath®**)、西妥昔单抗(**Erbix®**)、奥戈伏单抗(oregovomab)、派姆单抗(**Keytruda®**)、地努妥昔单抗(dinutiximab) (**Unituxin®**)、奥比妥珠单抗(obinutuzumab) (**Gazyva®**)、曲美木单抗(GP-675, 206)、雷莫芦单抗(ramucirumab) (**Cyramza®**)、乌妥昔单抗(ublitzumab) (TG-1101)、帕尼单抗(panitumumab) (**Vectibix®**)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab) (Empliciti™ V')、耐昔妥珠单抗(Portrazza™ V')、西妥珠单抗(cirmtuzumab) (UC-961)、替伊莫单抗(ibritumomab) (**Zevalin®**)、艾萨妥昔单抗(isatuximab) (SAR650984)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、非苏木单抗(fresolimumab) (GC1008)、利瑞鲁单抗(Iirilumab) (INN)、莫格利珠单抗(mogamulizumab) (**Poteligeo®**)、非克拉珠单抗(ficlatuzumab) (AV-299)、地诺单抗(denosumab) (**Xgeva®**)、加尼妥单抗(ganitumab)、乌瑞芦单抗(urelumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、阿麦妥单抗(amatuximab)、贝林妥欧单抗(blinatumomab) (AMG103; **Blincyto®**)或米啉妥林(midostaurin) (Rydapt)。

[0095] 本发明的另一个实施方案提供了含有一种或多种组合物的药物组合物,其中每种组合物含有一种或多种根据本发明使用的化合物和一种或多种治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂,以及制备这样的药物组合物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的具体用

途和浓度,但是优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实施方案中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0096] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0097] 如本文所用的“药用载体”或“药用赋形剂”旨在包括与药物施用相容的任何和全部材料,包括溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂、以及与药物施用相容的其他材料和化合物。除了在任何传统介质或药剂与活性化合物不相容的情况之外,都考虑将其用于本发明的组合物中。补充活性化合物也可并入该组合物中。

[0098] 药物组合物可以通过将本文所述的式(I)化合物与药用的、无机或有机载体或赋形剂一起加工来获得。例如,乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可作为此类载体用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。用于软明胶胶囊的合适的载体为,例如,植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而,依据活性物质的特性,在软明胶胶囊的情况中经常不需要载体。用于生产溶液和糖浆剂的合适的载体为,例如,水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的合适的载体为,例如,天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0099] 此外,药物组合物可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0100] 式(I)化合物的药物组合物(单独或与第二抗癌剂组合)可以通过将具有期望纯度的活性成分与任选的药用的载体、赋形剂或稳定剂(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.(编辑)(1980))混合以冻干制剂或水性溶液的形式制备用于储存。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒,包括缓冲液,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;苯酚、丁醇或苜蓿醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0101] 式(I)化合物的药物组合物包括适合于口服、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的那些。该组合物可以方便地以单位剂量形式呈现,并可以用药技术领域众所周知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主以及特定的施用方式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的式(I)化合物的量。通常,以百分比计,该量将在从约1%至约90%的活性成分的范围、优选的从约5%至约70%,最优选地从约10%至约30%。制备这些组合物的方法包括将式(I)化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。

一般而言,药物组合物可通过将式(I)化合物与液态载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地缔合,然后,如果必要,将产物成型来制备。适合口服施用的药物组合物可以是胶囊、扁囊剂、袋剂、丸剂、片剂、含片(使用调味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒剂的形式,或作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液的形式,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酞剂或糖浆,或作为锭剂(使用惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口水等,各自含有预定量的式(I)化合物作为活性成分。

[0102] 在本发明的进一步的实施方案中,将式(I)化合物和MEK抑制剂配制成一种或两种单独的药物组合物。

[0103] 活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,被包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗滴乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. (编辑)(1980)中。

[0104] 待用于体内施用的制剂必须为无菌的。这可借助过滤通过无菌过滤膜很容易实现。

[0105] 剂量在宽范围内可变,但当然将不得不根据每种特定情况的个体需求调节。在口服施用的情况下,用于成人的剂量可以各不相同,每天约0.01mg至约8000mg的通式(I)化合物或其对应量的药用的溶剂化物均可。日剂量可作为单一剂量施用或以多个分割剂量施用,此外,当发现有指示可超过上限时,也可超过上限。在口服施用的情况下,可以在高脂肪餐后或者在禁食10小时后施用。

[0106] 以下实例例证而不限制本发明,而仅作为本发明的代表。药物组合物方便地含有约1-500mg、特别是5-250mg的式(I)化合物。在某些实施方案中,含有式(I)化合物的药物组合物另外含有在固定剂量组合中的约1-500mg、特别是5-80mg的MEK抑制剂。

[0107] 根据本发明的组合物的非限制性实例是:

[0108] 实例A-1

[0109] 以下组合物的片剂按常规方式进行生产:

成分	mg/片			
	5	25	100	500
1.式(I)化合物	5	25	100	500
2.无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.Sta-Rx 1500	6	6	6	60
4.微晶纤维素	30	30	30	450
5.硬脂酸镁	1	1	1	1
总计	167	167	167	831

[0110] 表3:可能的片剂组成

[0112] 制备程序

[0113] 1. 将成分1、2、3和4混合并与纯化水一起造粒。

[0114] 2. 在50°C干燥颗粒。

[0115] 3. 令颗粒通过合适的研磨设备。

[0116] 4. 加入成分5,混合三分钟;在合适的压机上压制。

[0117] 实例B-1

[0118] 生产以下组合物的胶囊:

[0119]

成分	mg/胶囊			
	5	25	100	500
1.式(I)化合物	5	25	100	500
2.含水乳糖	159	123	148	-
3.玉米淀粉	25	35	40	70
4.滑石粉	10	15	10	25
5.硬脂酸镁	1	2	2	5
总计	200	200	300	600

[0120] 表4:可能的胶囊成分组成

[0121] 制备程序

[0122] 1. 将成分1、2和3在合适的混合器中混合30分钟。

[0123] 2. 加入成分4和5,并混合3分钟。

[0124] 3. 填充到合适的胶囊中。

[0125] 首先在混合器中将式(I)化合物、乳糖和玉米淀粉混合,然后在粉碎机中混合。使混合物返回混合器;向其中加入滑石粉,并且混合充分。利用机器将混合物装填到合适的胶囊中,例如硬明胶胶囊。

[0126] 实例B-2

[0127] 制造具有以下组成的软明胶胶囊:

[0128]

成分	mg/胶囊
式(I)化合物	5
黄蜡	8
氢化大豆油	8
部分氢化的植物油	34
大豆油	110
总计	165

[0129] 表5:可能的软明胶胶囊成分组成

[0130]	成分	mg/胶囊
	明胶	75
	甘油85%	32
	Karion 83	8(干物质)
	二氧化钛	0.4
	氧化铁黄	1.1
	总计	116.5

[0131] 表6:可能的软明胶胶囊组成

[0132] 制备程序

[0133] 将式(I)化合物溶解在其他成分的温热熔体中,并将混合物填充到适宜尺寸的软明胶胶囊中。根据一般程序处理填充的软明胶胶囊。

[0134] 实例C

[0135] 制造具有以下组成的栓剂:

[0136]	成分	mg/栓
	式(I)化合物	15
	栓基质	1285
	总计	1300

[0137] 表7:可能的栓剂组成

[0138] 制备程序

[0139] 在玻璃或钢容器中将栓基质熔融,混合充分并冷却至45°C。此时,向其中加入式(I)化合物的细粉末并搅拌,直到该化合物完全分散为止。将混合物倒入合适尺寸的栓模具内,静置冷却;然后从模具中移除栓剂并独立包装在蜡纸或金属箔中。

[0140] 实例D

[0141] 生产以下组合物的注射液:

[0142]	成分	mg/注射液。
	式(I)化合物	3
	聚乙二醇400	150
	乙酸	适量,将pH调节至5.0
	注射用水	加至1.0ml

[0143] 表8:可能的注射溶液组成

[0144] 制备程序

[0145] 将式(I)化合物溶解在聚乙二醇400和注射用水(部分)的混合物中。通过乙酸将pH调节至5.0。通过加入余量的水将体积调节至1.0ml。过滤溶液,使用适宜的超量填充到小瓶中并灭菌。

[0146] 实例E

[0147] 制造具有以下组成的袋剂:

[0148]	成分	mg/袋
	式(I)化合物	50

乳糖,细粉末	1015
微晶纤维素 (AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纤维素钠	14
聚乙烯基吡咯烷酮K 30	10
硬脂酸镁	10
调味添加剂	1
总计	2500

[0149] 表9:可能的袋剂组成

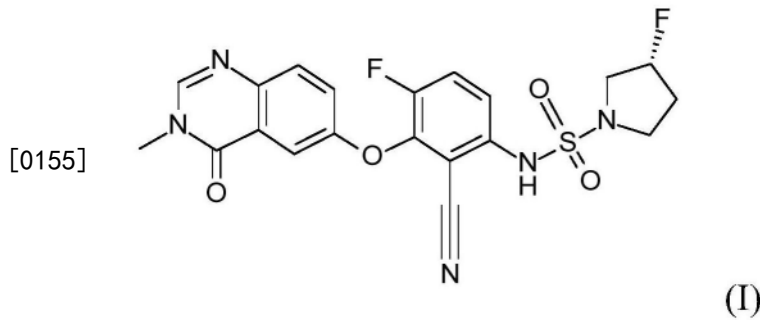
[0150] 制备程序

[0151] 将式(I)化合物与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并与聚乙烯基吡咯烷酮在水中的混合物一起制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混合并填充到袋内。

[0152] 经具体编号的实施方案:

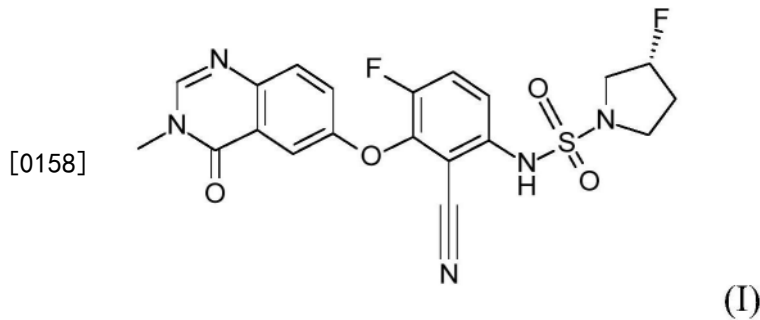
[0153] 下文描述的所有单独的实施方案可以进行组合。

[0154] 1.一种式(I)化合物



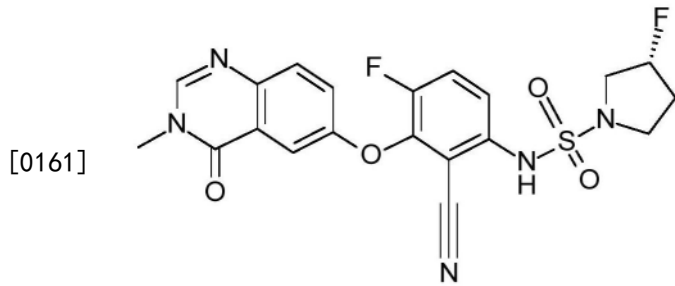
[0156] 或其药用盐,其供使用于癌症的治疗,其中患有所述癌症的患者先前在用除所述式(I)化合物之外的BRAF抑制剂进行的治疗下。

[0157] 2.一种式(I)化合物



[0159] 或其药用盐,其供使用于治疗先前已用除式(I)化合物之外的BRAF抑制剂治疗的复发的癌症患者。

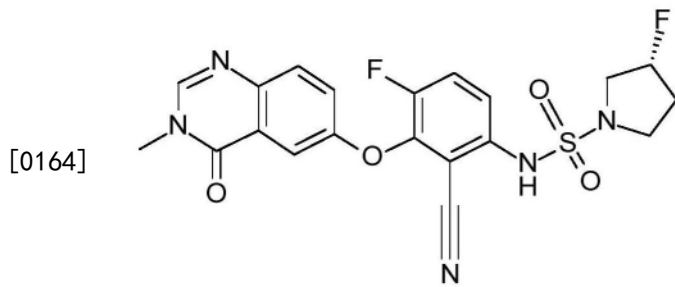
[0160] 3.一种式(I)化合物



(I)

[0162] 或其药用盐,其用于阻止治疗抗性的形成,特别是其中在已经用除式(I)化合物之外的BRAF抑制剂进行治疗的患者中已经观察到所述形成。

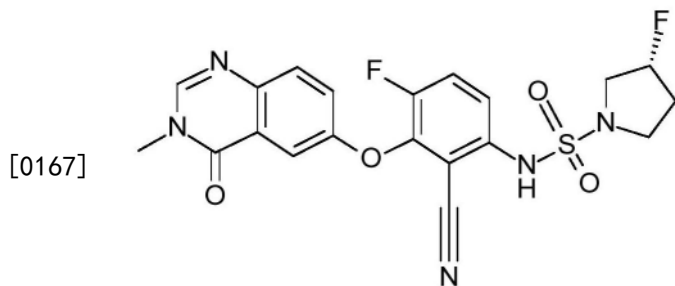
[0163] 4.一种式(I)化合物



(I)

[0165] 或其药用盐,其供使用于降低癌症的治疗抗性。

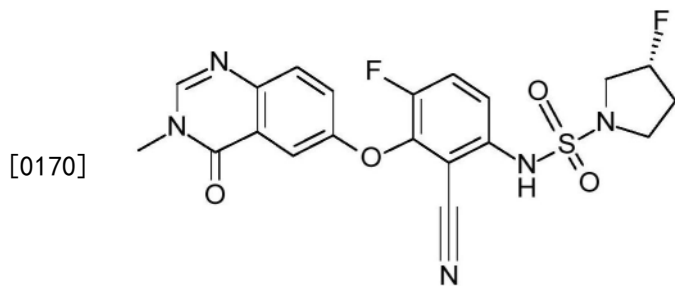
[0166] 5.一种式(I)化合物



(I)

[0168] 或其药用盐,其供使用于治疗具有BRAF突变的复发性癌症。

[0169] 6.一种用于治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的所述式(I)化合物

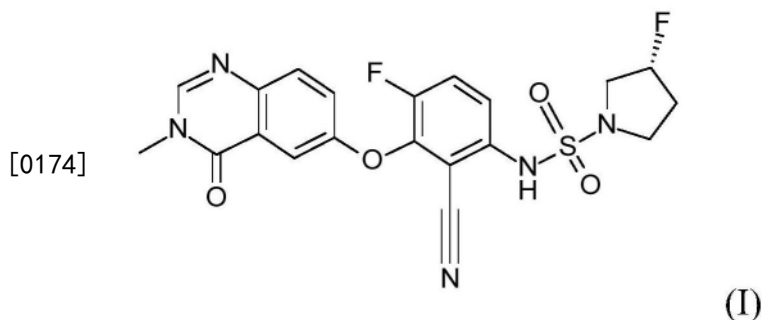


(I)

[0171] 或其药用盐,其中患有所述癌症的所述患者先前在用不同的BRAF抑制剂进行的治疗下。

[0172] 7. 一种用于减少癌细胞的复发生长的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)化合物,特别是其中所述施用减少癌细胞的复发生长,更特别地其中在先前施用除式(I)化合物以外的至少一种BRAF抑制剂后观察到复发。

[0173] 8. 式(I)化合物



[0175] 或其药用盐用于制备用于治疗或预防癌症的药物的用途,其中患有所述癌症的所述患者先前用不同的BRAF抑制剂进行治疗。

[0176] 9. 根据实施方案1至8中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂选自维罗非尼、达拉菲尼和康奈非尼。

[0177] 10. 根据实施方案1至9中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂为达拉菲尼。

[0178] 11. 根据实施方案1至9中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂为维罗非尼。

[0179] 12. 11. 根据实施方案1至9中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前治疗的BRAF抑制剂为康奈非尼。

[0180] 13. 根据实施方案1至12中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中患者先前也用MEK抑制剂进行治疗。

[0181] 14. 根据实施方案1至13中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂选自比美替尼、曲美替尼和考比替尼。

[0182] 15. 根据实施方案1至14中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂为比美替尼。

[0183] 16. 根据实施方案1至14中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂为曲美替尼。

[0184] 17. 根据实施方案1至14中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中先前使用的MEK抑制剂为考比替尼。

[0185] 18. 根据实施方案1至17中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中在先前治疗下发生过肿瘤复发。

[0186] 19. 根据实施方案1至18中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症为甲状腺癌、结直肠癌、黑素瘤、脑癌或非小细胞肺癌。

[0187] 20. 根据实施方案1至19中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症为黑素瘤或非小细胞肺癌。

[0188] 21. 根据实施方案1至19中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症为黑素瘤或非小细胞肺癌。

[0189] 22. 根据实施方案1至19中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症为非小细胞肺癌。

[0190] 23. 根据实施方案1至22中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中患者患有脑转移。

[0191] 24. 根据实施方案1至23中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症与BRAF^{V600}突变相关。

[0192] 25. 根据实施方案1至24中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症与BRAF^{V600E}突变相关。

[0193] 26. 根据实施方案1至24中任一项所述的供使用的化合物、方法或用途,其中癌症与BRAF^{V600K}突变相关。

[0194] 27. 式(I)化合物与选自以下的一种或多种另外的抗癌剂的组合:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物,其供根据实施方案1至5或9至26中任一项进行使用。

[0195] 28. 式(I)化合物与MEK抑制剂的组合,其供根据实施方案1至5或9至26中任一项进行使用。

[0196] 29. 根据实施方案27或28所述的组合,其中MEK抑制剂选自比美替尼、曲美替尼和考比替尼或其药用盐。

[0197] 30. 根据实施方案27或28所述的组合,其中MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐。

[0198] 31. 根据实施方案6、7或9至26中任一项所述的方法,其中患者用选自以下的一种或多种另外的抗癌剂进行治疗:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物。

[0199] 32. 根据实施方案6、7或9至26中任一项所述的方法,其中患者用MEK抑制剂进行治疗。

[0200] 33. 根据实施方案31或32中任一项所述的方法,其中MEK抑制剂选自比美替尼、曲美替尼和考比替尼或其药用盐。

[0201] 34. 根据实施方案31至33中任一项所述的方法,其中MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐。

[0202] 35. 根据实施方案6、7或9至26中任一项所述的方法,其中患者用检查点抑制剂进行治疗。

[0203] 36. 根据实施方案35所述的方法,其中检查点抑制剂为阿特珠单抗(Tecentriq®)。

[0204] 37. 根据实施方案8至26中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐与选自以下的一种或多种另外的抗癌剂组合的用途:MEK抑制剂、MEK降解剂、EGFR抑制剂、EGFR降解剂、HER2

和/或HER3的抑制剂、HER2和/或HER3的降解剂、SHP2抑制剂、SHP2降解剂、Ax1抑制剂、Ax1降解剂、ALK抑制剂、ALK降解剂、PI3K抑制剂、PI3K降解剂、SOS1抑制剂、SOS1降解剂、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂、细胞毒性化疗剂、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂和抗体-药物缀合物。

[0205] 38. 根据实施方案8至26中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐与MEK抑制剂组合的用途。

[0206] 39. 根据实施方案37或38中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐的用途,其中MEK抑制剂为考比替尼或其药用盐。

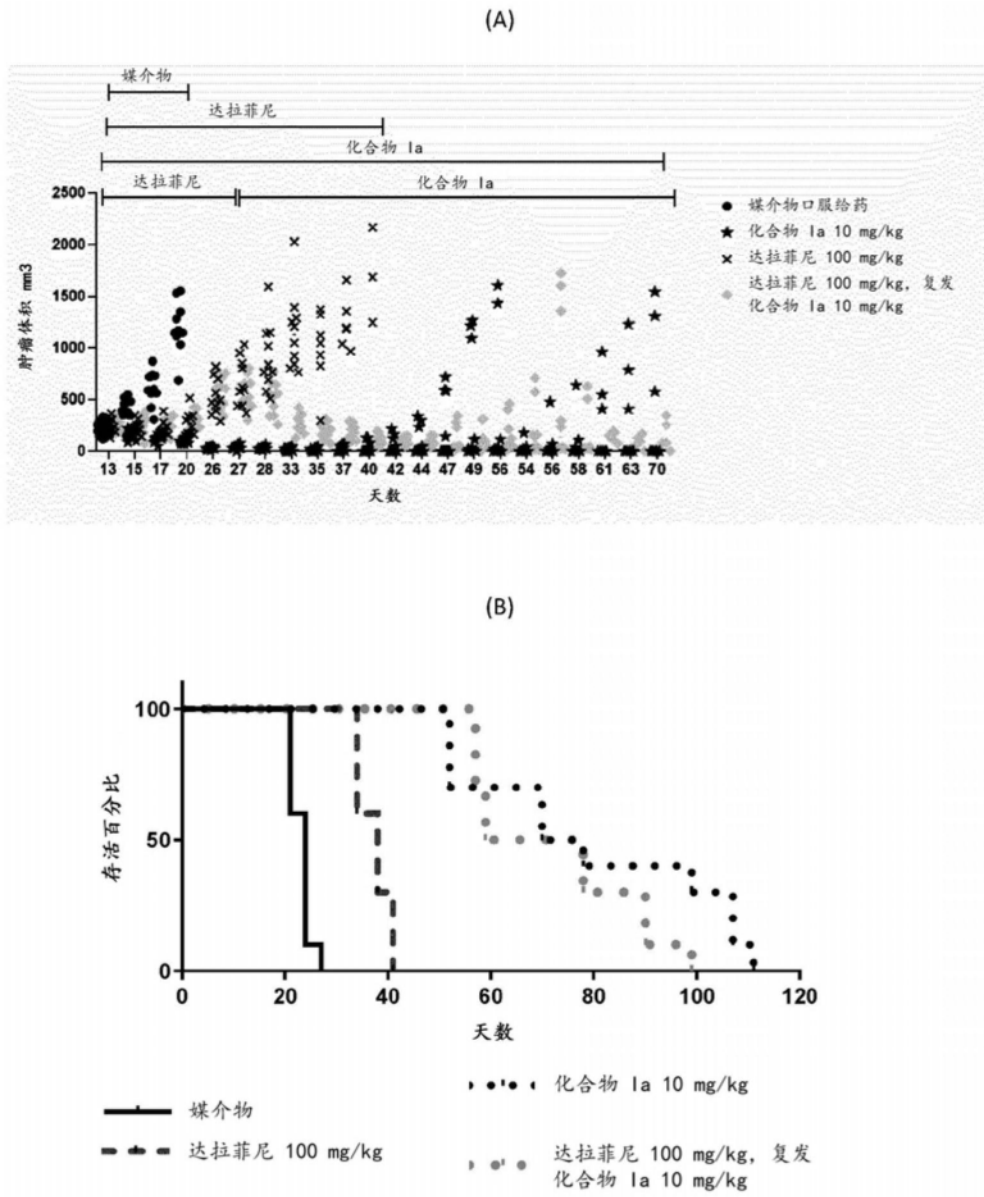


图1

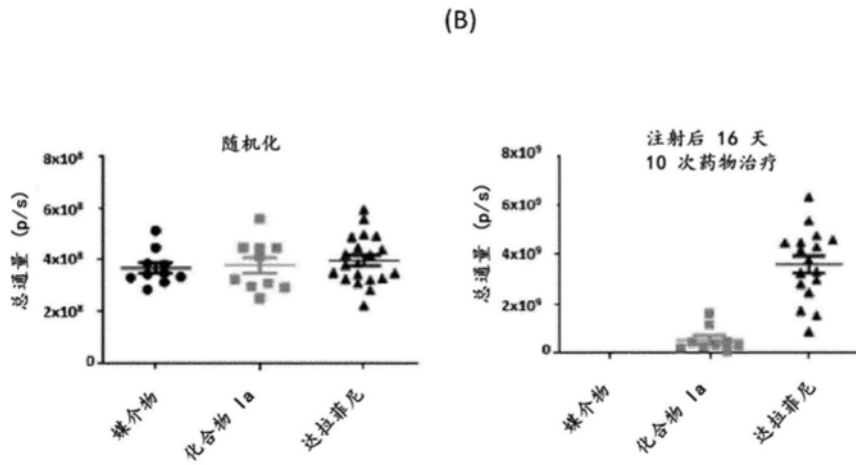
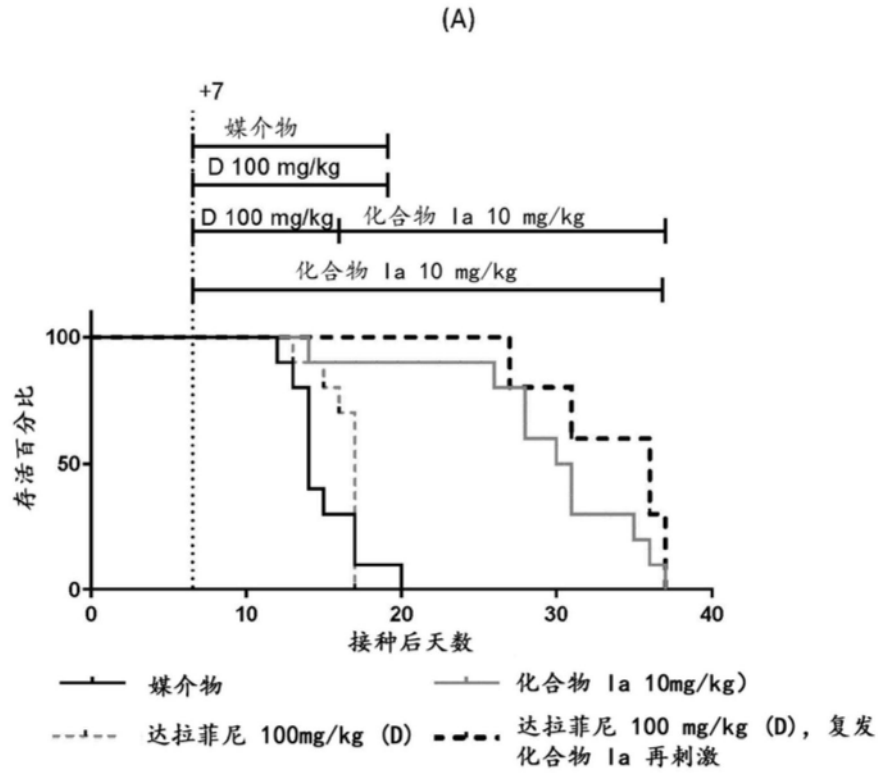


图2

