



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119031911 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 26

(21) 申请号 202380034317.4

佐濑仁志

(22) 申请日 2023.04.19

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

(30) 优先权数据

专利代理师 吴磊

22207829.7 2022.11.16 EP

2022-069320 2022.04.20 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/015683 2023.04.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/204259 JA 2023.10.26

(71) 申请人 中外制药株式会社

地址 日本

申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

(72) 发明人 田中浩 坂田清明 长谷川雅巳

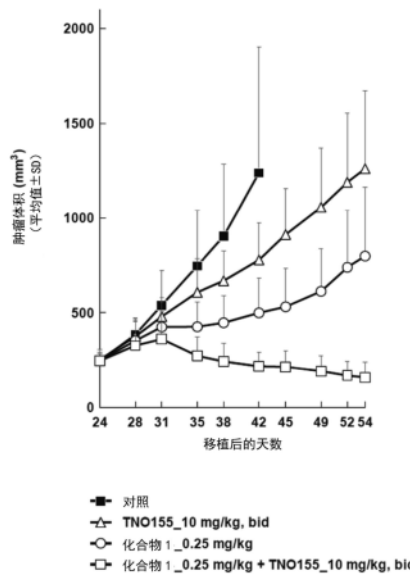
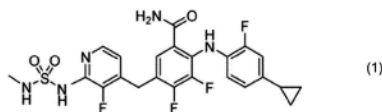
权利要求书2页 说明书32页 附图22页

(54) 发明名称

癌的治疗或预防用药物

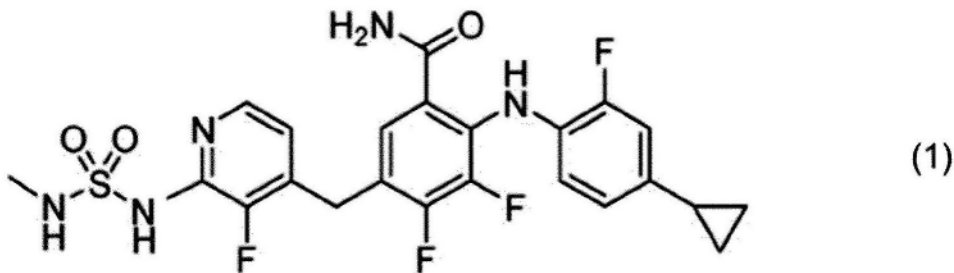
(57) 摘要

一种药物,其是包含下述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物、且与分子靶向剂联用的癌的治疗或预防用药物,分子靶向剂为选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种。



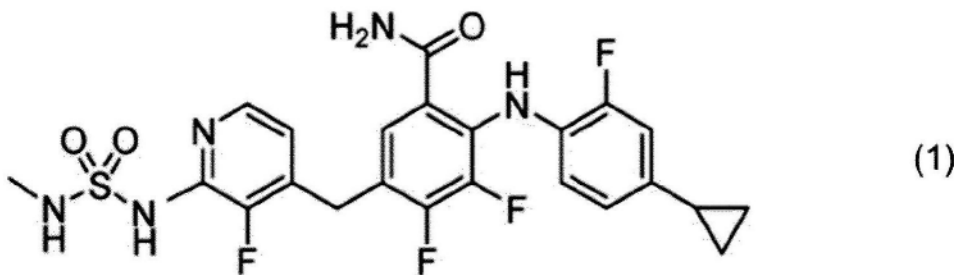
1. 一种药物,其是包含下述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物、且与分子靶向剂联用的癌的治疗或预防用药物,

所述分子靶向剂为选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种,



2. 一种药物,其是包含分子靶向剂、且与下述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物联用的癌的治疗或预防用药物,

所述分子靶向剂为选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种,



3. 根据权利要求1或2所述的药物,其中,所述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物以及所述分子靶向剂以试剂盒的形式提供。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的药物,其中,所述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物与所述分子靶向剂同时联用或分开联用。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的药物,其中,所述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物以及所述分子靶向剂以复方药剂的形式施用。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的药物,其中,所述分子靶向剂为KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂、或PD-1系结合拮抗剂。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的药物,其中,所述分子靶向剂为KRAS-G12C选择性抑制剂。

8. 根据权利要求1~6中任一项所述的药物,其中,所述分子靶向剂为SHP2抑制剂。

9. 根据权利要求1~6中任一项所述的药物,其中,所述分子靶向剂为VEGF抑制剂。

10. 根据权利要求1~6中任一项所述的药物,其中,所述分子靶向剂为PD-1系结合拮抗剂。

11. 根据权利要求1~7中任一项所述的药物,其中,所述KRAS-G12C选择性抑制剂为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

12. 根据权利要求1~6和8中任一项所述的药物,其中,所述SHP2抑制剂为选自RMC-

4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

13. 根据权利要求1~6和9中任一项所述的药物,其中,所述VEGF抑制剂为贝伐单抗。

14. 根据权利要求1~6和10中任一项所述的药物,其中,所述PD-1系结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

15. 根据权利要求1~14中任一项所述的药物,其中,所述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物为所述式(1)所示的化合物的盐。

16. 根据权利要求15所述的药物,其中,所述盐为钠盐。

17. 根据权利要求1~14中任一项所述的药物,其中,所述式(1)所示的化合物或其盐或者它们的溶剂合物为所述式(1)所示的化合物。

18. 根据权利要求1~17中任一项所述的药物,其中,所述癌为选自肺癌、食道癌、胃癌、大肠癌、子宫癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、皮肤癌、头颈部癌、白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中的至少一种。

癌的治疗或预防用药物

技术领域

[0001] 本发明涉及癌的治疗或预防用药物。

背景技术

[0002] 癌是由于基因发生异常而导致细胞不受控制地增殖的疾病。作为癌的内科治疗法,有化学疗法,使用了各种抗癌剂。近年来,作为抗癌剂,开发了多种特异性地作用于某种癌细胞中特异性表达的分子、或在癌细胞中表达亢进的分子的分子靶向剂。作为分子靶向剂,例如已知有西妥昔单抗、贝伐单抗、帕尼单抗等抗体药物(专利文献1)、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等小分子药物(专利文献2)、具有抗肿瘤活性的芳基酰胺衍生物(专利文献3)等。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:日本特开第2018-076369号公报

[0006] 专利文献2:日本特开第2021-063014号公报

[0007] 专利文献3:国际公开第2021/149776号

[0008] 非专利文献

[0009] 非专利文献1:S.I.Ou, et al., "A12 The SHP2 Inhibitor RMC-4630 in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Preliminary Evaluation of a First-in-Man Phase 1 Clinical Trial", Journal of Thoracic Oncology Volume 15, Issue 2, Supplement, February 2020, P.S15-S16

发明内容

[0010] 发明要解决的课题

[0011] 在这样的状况下,关于癌的治疗或预防,现状是寻求药效优异的药物。

[0012] 因此,本发明的课题在于提供对癌的治疗或预防发挥优异效果的药物。

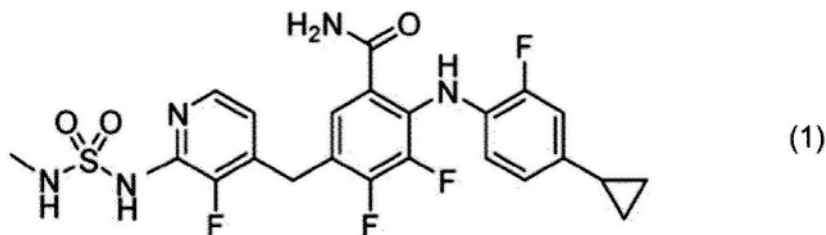
[0013] 用于解决课题的手段

[0014] 本发明包括以下的[1]~[130]。

[0015] [1]一种癌的治疗或预防用药物,其包含下述式1所示的化合物(也称为“化合物1”)或其盐或者它们的溶剂合物,且与分子靶向剂联用。

[0016] [化学式1]

[0017]



[0018] [2]一种癌的治疗或预防用药物,其包含分子靶向剂,且与化合物1或其盐或者它

们的溶剂合物联用。

[0019] [3]根据[1]或[2]中记载的药物,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、以及上述分子靶向剂以试剂盒的形式提供。

[0020] [4]一种癌的治疗或预防方法,向对象施用化合物1或其盐或者它们的溶剂合物以及分子靶向剂。

[0021] [5]一种用于在癌的治疗或预防中使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物,其与分子靶向剂联用。

[0022] [6]一种用于在癌的治疗或预防中使用的分子靶向剂,其与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。

[0023] [7]化合物1或其盐或者它们的溶剂合物在制造与分子靶向剂联用的癌的治疗或预防用药物中的使用。

[0024] [8]分子靶向剂在制造与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用的癌的治疗或预防用药物中的使用。

[0025] [9]根据[1]~[8]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物与上述分子靶向剂同时或分开联用。

[0026] [10]根据[1]~[9]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、以及上述分子靶向剂以复方药剂(日文:配合剂)的形式施用。

[0027] [11]根据[1]~[10]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为MAPK/ERK通路抑制剂。

[0028] [12]根据[1]~[11]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为选自KRAS抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种。

[0029] [13]根据[1]~[12]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为KRAS抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂或PD-1系结合拮抗剂。

[0030] [14]根据[12]或[13]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS抑制剂为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0031] [15]根据[14]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0032] [16]根据[14]或[15]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0033] [17]根据[14]或[15]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西

布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0034] [18]根据[14]、[15]和[17]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布。

[0035] [19]根据[12]~[18]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0036] [20]根据[12]~[19]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0037] [21]根据[12]~[20]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0038] [22]根据[12]~[20]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0039] [23]根据[12]~[20]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0040] [24]根据[12]~[23]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述VEGF抑制剂为贝伐单抗。

[0041] [25]根据[12]~[24]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述PD-1系结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

[0042] [26]根据[1]~[13]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为KRAS抑制剂。

[0043] [27]根据[26]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS抑制剂为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0044] [28]根据[27]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0045] [29]根据[27]或[28]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0046] [30]根据[27]或[28]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0047] [31]根据[27]、[28]和[30]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其

盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布。

[0048] [32]根据[1]~[13]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为SHP2抑制剂。

[0049] [33]根据[32]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0050] [34]根据[32]或[33]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0051] [35]根据[32]~[34]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0052] [36]根据[32]~[34]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0053] [37]根据[32]~[34]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0054] [38]根据[1]~[13]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为VEGF抑制剂。

[0055] [39]根据[38]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述VEGF抑制剂为贝伐单抗。

[0056] [40]根据[1]~[13]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述分子靶向剂为PD-1系结合拮抗剂。

[0057] [41]根据[40]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述PD-1系结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

[0058] [42]根据[1]~[41]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的盐。

[0059] [43]根据[42]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述盐为钠盐。

[0060] [44]根据[1]~[14]和[19]~[27]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述分子靶向剂为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0061] [45]根据[44]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或

其盐或者它们的溶剂合物。

[0062] [46]根据[44]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0063] [47]根据[1]~[21]、[24]、[25]和[32]~[35]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述分子靶向剂为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0064] [48]根据[1]~[20]、[22]、[24]、[25]、[32]~[34]和[36]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述分子靶向剂为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0065] [49]根据[1]~[20]、[23]~[25]、[32]~[34]和[37]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述分子靶向剂为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0066] [50]根据[1]~[25]、[38]和[39]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述分子靶向剂为贝伐单抗。

[0067] [51]根据[1]~[25]、[40]和[41]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述分子靶向剂为抗PD-L1抗体。

[0068] [52]根据[1]~[41]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1。

[0069] [53]根据[1]~[14]和[19]~[27]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述分子靶向剂为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0070] [54]根据[53]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0071] [55]根据[53]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0072] [56]根据[1]~[21]、[24]、[25]和[32]~[35]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述分子靶向剂为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0073] [57]根据[1]~[20]、[22]、[24]、[25]、[32]~[34]和[36]中任一项记载的药物、

方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述分子靶向剂为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0074] [58]根据[1]~[20]、[23]~[25]、[32]~[34]和[37]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述分子靶向剂为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0075] [59]根据[1]~[25]、[38]和[39]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述分子靶向剂为贝伐单抗。

[0076] [60]根据[1]~[25]、[40]和[41]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述分子靶向剂为抗PD-L1抗体。

[0077] [61]根据[1]~[60]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述癌为实体癌或血液癌。

[0078] [62]根据[1]~[61]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述癌为选自肺癌、食道癌、胃癌、大肠癌、子宫癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、皮肤癌、头颈部癌、白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中的至少一种。

[0079] [63]根据[1]~[62]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述癌为与RAS基因或MAPK/ERK通路的异常相关的癌。

[0080] [64]根据[63]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为MAPK/ERK通路的异常活化。

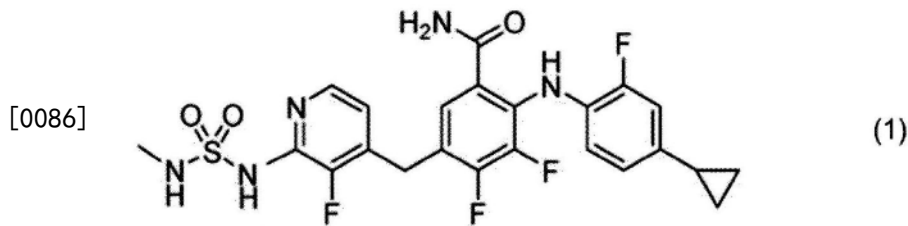
[0081] [65]根据[63]或[64]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为由MAPK/ERK通路的蛋白质的表达增加导致的异常活化。

[0082] [66]根据[63]~[65]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为由MAPK/ERK通路的基因变异导致的异常活化。

[0083] [67]根据[63]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的分子靶向剂、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为RAF基因的异常。

[0084] [68]一种癌的治疗或预防用药物,其包含下述式1所示的化合物(也称为“化合物1”)或其盐或者它们的溶剂合物,且与选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种联用。

[0085] [化学式2]



[0087] [69]一种癌的治疗或预防用药物,其包含选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。

[0088] [70]根据[68]或[69]记载的药物,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、以及上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种以试剂盒的形式提供。

[0089] [71]一种癌的治疗或预防方法,向对象施用化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、以及选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种。

[0090] [72]与选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种联用的、用于在癌的治疗或预防中的使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物。

[0091] [73]与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用的、用于在癌的治疗或预防中的使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种。

[0092] [74]化合物1或其盐或者它们的溶剂合物在制造癌的治疗或预防用药物中的使用,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物与选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种联用。

[0093] [75]选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种在制造癌的治疗或预防用药物中的使用,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。

[0094] [76]根据[68]~[75]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物与上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种同时或分开联用。

[0095] [77]根据[68]~[76]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、以及上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种以复方药剂的形式施用。

[0096] [78]根据[68]~[77]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-

1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂或VEGF抑制剂。

[0097] [79]根据[68]~[78]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0098] [80]根据[68]~[79]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0099] [81]根据[68]~[79]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0100] [82]根据[68]~[79]和[81]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布。

[0101] [83]根据[68]~[82]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0102] [84]根据[68]~[83]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0103] [85]根据[68]~[84]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0104] [86]根据[68]~[84]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0105] [87]根据[68]~[84]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0106] [88]根据[68]~[87]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述VEGF抑制剂为贝伐单抗。

[0107] [89]根据[68]~[88]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述PD-1系结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

[0108] [90]根据[68]~[89]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0109] [91]根据[90]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0110] [92]根据[90]或[91]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0111] [93]根据[90]或[91]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0112] [94]根据[90]、[91]和[93]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布。

[0113] [95]根据[68]~[89]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为SHP2抑制剂。

[0114] [96]根据[95]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0115] [97]根据[95]或[96]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0116] [98]根据[95]~[97]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者

它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0117] [99]根据[95]~[97]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0118] [100]根据[95]~[97]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述SHP2抑制剂为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0119] [101]根据[68]~[89]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为VEGF抑制剂。

[0120] [102]根据[101]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述VEGF抑制剂为贝伐单抗。

[0121] [103]根据[68]~[89]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为PD-1系结合拮抗剂。

[0122] [104]根据[103]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述PD-1系结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

[0123] [105]根据[68]~[104]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的盐。

[0124] [106]根据[105]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述盐为钠盐。

[0125] [107]根据[68]~[78]和[83]~[90]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0126] [108]根据[107]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗

剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0127] [109]根据[107]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0128] [110]根据[68]~[85]、[88]、[89]和[95]~[98]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0129] [111]根据[68]~[84]、[86]、[88]、[89]、[95]~[97]和[99]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0130] [112]根据[68]~[84]、[87]~[89]、[95]~[97]和[100]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0131] [113]根据[68]~[89]、[101]和[102]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为贝伐单抗。

[0132] [114]根据[68]~[89]、[103]和[104]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1的钠盐,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为抗PD-L1抗体。

[0133] [115]根据[68]~[104]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1。

[0134] [116]根据[68]~[78]和[83]~[90]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合

物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为KRAS-G12C选择性抑制剂。

[0135] [117]根据[116]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0136] [118]根据[116]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述KRAS-G12C选择性抑制剂为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。

[0137] [119]根据[68]~[85]、[88]、[89]和[95]~[98]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为RMC-4550或其盐或者它们的溶剂合物。

[0138] [120]根据[68]~[84]、[86]、[88]、[89]、[95]~[97]和[99]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为TN0155或其盐或者它们的溶剂合物。

[0139] [121]根据[68]~[84]、[87]~[89]、[95]~[97]和[100]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0140] [122]根据[68]~[89]、[101]和[102]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为贝伐单抗。

[0141] [123]根据[68]~[89]、[103]和[104]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述化合物1或其盐或者它们的溶剂合物为上述化合物1,上述选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制

剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种为抗PD-L1抗体。

[0142] [124]根据[68]~[123]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述癌为实体癌或血液癌。

[0143] [125]根据[68]~[124]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述癌为选自肺癌、食道癌、胃癌、大肠癌、子宫癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、皮肤癌、头颈部癌、白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中的至少一种。

[0144] [126]根据[68]~[125]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述癌与RAS基因或MAPK/ERK通路的异常相关。

[0145] [127]根据[126]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为MAPK/ERK通路的异常活化。

[0146] [128]根据[126]或[127]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为由MAPK/ERK通路的蛋白质的表达增加导致的异常活化。

[0147] [129]根据[126]~[128]中任一项记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为由MAPK/ERK通路的基因变异导致的异常活化。

[0148] [130]根据[126]记载的药物、方法、用于使用的化合物1或其盐或者它们的溶剂合物、用于使用的选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种、或者使用,其中,上述MAPK/ERK通路的异常为RAF基因的异常。

[0149] 发明效果

[0150] 根据本发明,提供对癌的治疗或预防发挥优异效果的药物。

附图说明

[0151] 图1是表示将化合物1与索托拉西布或阿达格拉西布联用时的RAS信号抑制活性的电泳图像。

[0152] 图2是表示将化合物1与TN0155联用时的RAS信号抑制活性的电泳图像。

[0153] 图3是表示将化合物1与GDC-1971联用时的RAS信号抑制活性的电泳图像。

[0154] 图4表示通过等效线图对化合物1与索托拉西布或阿达格拉西布联用时的细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。

[0155] 图5的(a)、(b)和(c)是表示将化合物1与TN0155联用时对细胞株NCI-H2122的细胞增殖抑制活性的图。图5的(a)表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。

图5的 (b) 是表示增殖抑制的图。图5的 (c) 是表示EOB的图。

[0156] 图6的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与TN0155联用时对细胞株NCI-H358的细胞增殖抑制活性的图。图6的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图6的 (b) 是表示增殖抑制的图。图6的 (c) 是表示EOB的图。

[0157] 图7的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与RMC-4550联用时对细胞株NCI-H2122的细胞增殖抑制活性的图。图7的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图7的 (b) 是表示增殖抑制的图。图7的 (c) 是表示EOB的图。

[0158] 图8的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与RMC-4550联用时对细胞株NCI-H358的细胞增殖抑制活性的图。图8的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图8的 (b) 是表示增殖抑制的图。图8的 (c) 是表示EOB的图。

[0159] 图9的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与TN0155联用时对细胞株NCI-H1373的细胞增殖抑制活性的图。图9的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。需要说明的是,图9的 (a) 中的虚线将TN0155的最高处理浓度 $10\mu\text{M}$ 与化合物1单剂的 IC_{50} 连接。图9的 (b) 是表示增殖抑制的图。图9的 (c) 是表示EOB的图。

[0160] 图10的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与TN0155联用时对细胞株HCC-1171的细胞增殖抑制活性的图。图10的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图10的 (b) 是表示增殖抑制的图。图10的 (c) 是表示EOB的图。

[0161] 图11的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与TN0155联用时对细胞株NCI-H23的细胞增殖抑制活性的图。图11的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图11的 (b) 是表示增殖抑制的图。图11的 (c) 是表示EOB的图。

[0162] 图12的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与GDC-1971联用时对细胞株NCI-H1373的细胞增殖抑制活性的图。图12的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图12的 (b) 是表示增殖抑制的图。图12的 (c) 是表示EOB的图。

[0163] 图13的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与GDC-1971联用时对细胞株A-427的细胞增殖抑制活性的图。图13的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图13的 (b) 是表示增殖抑制的图。图13的 (c) 是表示EOB的图。

[0164] 图14的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与GDC-1971联用时对细胞株NCI-H1944的细胞增殖抑制活性的图。图14的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图14的 (b) 是表示增殖抑制的图。图14的 (c) 是表示EOB的图。

[0165] 图15的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与GDC-1971联用时对细胞株GP2d的细胞增殖抑制活性的图。图15的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图15的 (b) 是表示增殖抑制的图。图15的 (c) 是表示EOB的图。

[0166] 图16的 (a)、(b) 和 (c) 是表示将化合物1与GDC-1971联用时对细胞株HPAC的细胞增殖抑制活性的图。图16的 (a) 表示通过等效线图对细胞增殖抑制活性进行了分析的结果。图16的 (b) 是表示增殖抑制的图。图16的 (c) 是表示EOB的图。

[0167] 图17是表示将化合物1的钠盐与索托拉西布或阿达格拉西布联用时的抗肿瘤活性和小鼠的体重变化率的图表。

[0168] 图18是表示将化合物1的钠盐与贝伐单抗联用时的抗肿瘤活性的图表。

[0169] 图19A是表示将化合物1的钠盐与TN0155联用时对细胞株NCI-H1373的抗肿瘤活性

的图表。

[0170] 图19B是表示将化合物1的钠盐与TN0155联用时对细胞株NCI-H358的抗肿瘤活性的图表。

[0171] 图19C是表示将化合物1的钠盐与TN0155联用时对细胞株NCI-H441的抗肿瘤活性的图表。

[0172] 图20是表示将化合物1的钠盐与抗PD-L1抗体联用时的抗肿瘤活性的图表。图20的(a)为使用CT26的结果,图20的(b)为使用mLU6054的结果。

具体实施方式

[0173] 对本发明的实施方式进行说明。然而,本发明并不限于以下的实施方式。本发明的治疗或预防用药物、以及治疗或预防方法可以对人施用或应用。在本说明书中,表示范围的“~”包括其两端的值,例如,“A~B”是指A以上且B以下的范围。在本说明书中,在与数值组合使用的情况下,“约”这一术语是指该数值的+10%和10%的范围。在本发明中,术语“和/或”的含义包括“和”和“或”的任何适当的组合。具体而言,例如,“A、B和/或C”包括以下的7种变化;(i)A、(ii)B、(iii)C、(iv)A和B、(v)A和C、(vi)B和C、(vii)A、B和C。在本说明书中,“它们的溶剂合物”是指化合物1的溶剂合物、分子靶向剂的溶剂合物、化合物1的盐的溶剂合物、或分子靶向剂的盐的溶剂合物。

[0174] 本发明的一个实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含化合物1或其盐或者它们的溶剂合物,且与分子靶向剂联用。优选分子靶向剂为MAPK/ERK通路抑制剂。更优选分子靶向剂为选自KRAS抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的一种。

[0175] [化学式3]



[0177] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含分子靶向剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。优选分子靶向剂为MAPK/ERK通路抑制剂。更优选分子靶向剂为选自KRAS抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的一种。

[0178] 本发明的一个实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含化合物1或其盐或者它们的溶剂合物,且与MAPK/ERK通路抑制剂联用。

[0179] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含MAPK/ERK通路抑制剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。

[0180] 本发明的一个实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含化合物1或其盐或者它们的溶剂合物,且与KRAS抑制剂联用。

[0181] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含KRAS抑制剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。

[0182] 本发明的一个实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含化合物1或其盐或者它

们的溶剂合物,且与SHP2抑制剂联用。

[0183] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含SHP2抑制剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。SHP2抑制剂可以为选自RMC-4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种,也可以为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。SHP2抑制剂优选为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种,更优选为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。

[0184] 本发明的一个实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含化合物1或其盐或者它们的溶剂合物,且与VEGF抑制剂联用。

[0185] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含VEGF抑制剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。VEGF抑制剂可以为选自索拉非尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、阿西替尼、瑞戈非尼和它们的盐以及它们的溶剂合物、以及抗VEGF抗体中的至少一种,也可以为抗VEGF抗体,还可以为贝伐单抗、雷莫芦单抗、或阿柏西普。VEGF抑制剂优选为抗VEGF抗体,更优选为贝伐单抗。

[0186] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含PD-1系结合拮抗剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。PD-1系结合拮抗剂可以为选自PD-1结合拮抗剂、PD-L1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂中的至少一种。PD-1结合拮抗剂可以为抗PD-1抗体,也可以为选自MDX-1106(纳武利尤单抗(Nivolumab))、MK-3475(帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、派姆单抗(Lambrolizumab))、CT-011(匹地利珠单抗(Pidilizumab))、PDR001、REGN2810、BGBA317、SHR-1210、AMP-514(MEDI0680)和AMP-224中的至少一种。PD-L1结合拮抗剂可以为小分子,也可以为分子量为2000g/mol以下的小分子,还可以为INCB086550、或它们的盐或者它们的溶剂合物,还可以为抗PD-L1抗体,还可以为选自YW243.55.S70、阿替利珠单抗(Atezolizumab)、MPDL3280A、MDX-1105、阿维鲁单抗(Avelumab)和MEDI4736(度伐利尤单抗(Durvalumab))中的至少一种。PD-L2结合拮抗剂可以为抗PD-L2抗体,也可以为免疫粘附素。PD-1系结合拮抗剂优选为PD-1结合拮抗剂或PD-L1结合拮抗剂,更优选为PD-L1结合拮抗剂。PD-1结合拮抗剂优选为抗PD-1抗体,更优选为MDX-1106(纳武利尤单抗)或MK-3475(帕博利珠单抗)。PD-L1结合拮抗剂优选为抗PD-L1抗体,更优选为阿替利珠单抗。

[0187] 本发明的一个实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含化合物1或其盐或者它们的溶剂合物,且与KRAS-G12C选择性抑制剂联用。

[0188] 本发明的另一实施方式为癌的治疗或预防用药物,其包含KRAS-G12C选择性抑制剂,且与化合物1或其盐或者它们的溶剂合物联用。KRAS-G12C选择性抑制剂可以为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种,也可以为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物,还可以为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。KRAS-G12C选择性抑制剂优选为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。

[0189] 化合物1或其盐或者它们的溶剂合物以及分子靶向剂可以以试剂盒的形式提供。本发明的又一实施方式也可以称为:包含含有化合物1或其盐或者它们的溶剂合物的制剂、和分子靶向剂的试剂盒。上述药物可以以试剂盒的形式提供。本发明的另一实施方式可以

是包含药物的试剂盒。

[0190] “联用”是指将两种以上的成分组合使用。例如,化合物1或其盐或者它们的溶剂合物(以下,有时也称为“第一成分”)和分子靶向剂(以下,有时也称为“第二成分”)的联用包括:“以包含第一成分和第二成分的单一制剂的形式施用的方式”(即,第一成分和第二成分以复方药剂的形式联用的方式);以及“第一成分和第二成分分别以单独的制剂的形式同时或分开施用的方式”。在后者的方式中,可以先施用含有第一成分的制剂,也可以先施用含有第二成分的制剂。后者的方式可以为“将第一成分和第二成分分开制剂化,通过同一施用途径同时施用的方式”、“将第一成分和第二成分分开制剂化,通过同一施用途径隔开时间差地分开施用的方式”、“将第一成分和第二成分分开制剂化,通过不同的施用途径(从同一患者的不同部位施用)同时施用的方式”和“将第一成分和第二成分分开制剂化,通过不同的施用途径隔开时间差地分开施用的方式”中的任意者。在“将第一成分和第二成分分开制剂化,通过同一施用途径同时施用的方式”的情况下,可以在即将施用前将两种制剂混合。“分开”是指在另外的制剂的施用之前或施用之后施用某一制剂。

[0191] 换言之,“联用”也可以说是:在一种成分存在于患者体内的状态下,使其他成分存在于患者体内的使用方法。即,优选为以使第一成分和第二成分同时存在于患者的体内、例如血中的方式进行施用的方式,优选为对患者同时施用某种制剂、或者在施用某种制剂之后48小时以内施用其他制剂的方式。

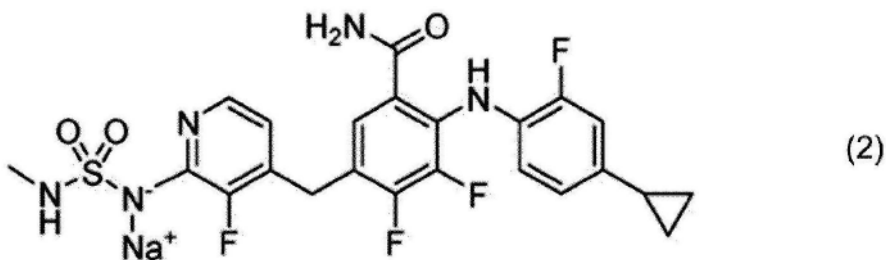
[0192] 化合物1为2-(4-环丙基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]苯甲酰胺、2-(4-环丙基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]苯甲酰胺(CAS编号:2677856-11-8)。

[0193] 第一成分可以是化合物1、化合物1的盐、化合物1的盐的溶剂合物、或化合物1的溶剂合物。

[0194] 作为化合物1的盐,可举出制剂学上可接受的盐,具体而言,可举出:与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐;与乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐;与钠、钾等碱金属的盐;与钙、镁等碱土金属的盐;铵盐;与精氨酸等氨基酸的盐等。这些盐例如通过使化合物1与酸或碱接触来制造。需要说明的是,在本说明书中,关于溶剂合物,只要化合物1与溶剂一起形成单一的分子集团就没有特别限定,是利用伴随药剂的施用而能够服用(摄取)的溶剂所形成的溶剂合物。作为溶剂合物的例子,不仅可以举出水合物、醇水合物(乙醇水合物、甲醇水合物、1-丙醇水合物、2-丙醇水合物等)、与二甲基亚砜等单一溶剂的溶剂合物,还可以举出1分子的化合物1与多个分子的溶剂形成溶剂合物而得到的溶剂合物、1分子的化合物1与多种溶剂形成溶剂合物而得到的溶剂合物。在溶剂为水的情况下,溶剂合物被称为水合物。溶剂合物例如通过使化合物1与溶剂接触来制造,盐的溶剂合物例如通过使化合物1的盐与溶剂接触来制造。化合物1的盐或者化合物1或化合物1的盐的溶剂合物与化合物1(游离体)同样地全部为活性体。化合物1的盐优选为钠盐,例如化合物1可以形成下述式(2)所示的钠盐。关于后述的分子靶向剂,也可以是作为化合物1的盐而例示的盐或溶剂合物的形态,该分子靶向剂的盐或溶剂合物可以通过作为化合物1的盐或溶剂合物的制造方法而例示的制造方法来得到。

[0195] [化学式4]

[0196]



[0197] 第一成分有时也存在多晶型,可以是任一晶型的单一物,也可以是混合物。第一成分中也包含非晶质体。

[0198] 第一成分的施用量相对于被施用的对象的体重1kg,每1次优选为0.0001~50mg(0.0001~50mg/kg/day),更优选为0.001~2mg/kg/day,进一步优选为0.002~0.2mg/kg/day。如果第一成分的施用量在这些范围内,则癌的治疗或预防效果进一步提高。第一成分的施用次数例如可以设为1天1次、1天2次或1天3次,更优选1天1次。

[0199] 第一成分例如可以按照国际公开第2021/149776号公报中记载的方法来制造。

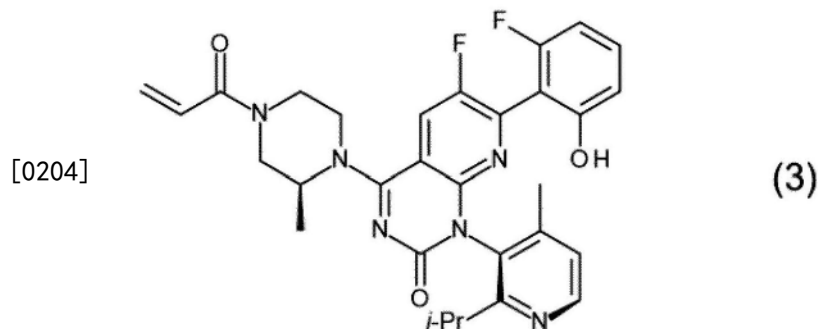
[0200] 在本说明书中,“分子靶向剂”是指具有抗肿瘤效果且特异性抑制特定蛋白质的药剂。在本说明书中,分子靶向剂不包括化合物1及其盐以及它们的溶剂合物。作为分子靶向剂,可举出MAPK/ERK通路抑制剂等,MAPK/ERK通路抑制剂可以作为癌的治疗或预防用药物使用。在本说明书中,“MAPK/ERK通路抑制剂”是指参与MAPK/ERK信号的靶标的抑制剂,包括生长因子及其受体的抑制剂、以及激酶抑制剂。例如,作为MAPK/ERK通路抑制剂,可举出:EGFR抑制剂、VEGF抑制剂、SHP2抑制剂、KRAS抑制剂、NRAS抑制剂、HRAS抑制剂、KRAS-GTP抑制剂、NRAS-GTP抑制剂、HRAS-GTP抑制剂、KRAS-G12C抑制剂、ERK抑制剂、AKT抑制剂和MEK抑制剂。分子靶向剂可以为选自KRAS抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种,也可以为KRAS抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂或PD-1系结合拮抗剂。KRAS抑制剂可以为KRAS-G12C选择性抑制剂。在该情况下,分子靶向剂可以为选自KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂和PD-1系结合拮抗剂中的至少一种,也可以为KRAS-G12C选择性抑制剂、SHP2抑制剂、VEGF抑制剂或PD-1系结合拮抗剂。分子靶向剂优选为KRAS-G12C选择性抑制剂。KRAS-G12C选择性抑制剂可以为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种,也可以为索托拉西布或其盐或者它们的溶剂合物,还可以为阿达格拉西布或其盐或者它们的溶剂合物。KRAS-G12C选择性抑制剂优选为选自索托拉西布、阿达格拉西布和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。分子靶向剂优选为SHP2抑制剂。SHP2抑制剂可以为选自RMC-4550、TN0155、SHP099、NSC-87877、RMC-4630、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种,也可以为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种。SHP2抑制剂优选为选自RMC-4550、TN0155、GDC-1971和它们的盐以及它们的溶剂合物中的至少一种,更优选为GDC-1971或其盐或者它们的溶剂合物。VEGF抑制剂可以为选自索拉非尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、阿西替尼、瑞戈非尼和它们的盐以及它们的溶剂合物、以及抗VEGF抗体中的至少一种,也可以为抗VEGF抗体,还可以为贝伐单抗、雷莫芦单抗或阿柏西普。VEGF抑制剂优选为抗VEGF抗体,更优选为贝伐单抗。PD-1系结合拮抗剂优选为PD-1结合拮抗剂或PD-L1结合拮抗剂,更优选为PD-L1结合拮抗剂。PD-1结合拮抗剂优选为抗PD-1抗体,更优选为MDX-1106(纳武利尤单抗)或MK-3475(帕博利珠单抗)。PD-L1结合拮抗剂优选为抗PD-L1抗体,更优选

为阿替利珠单抗。

[0201] 分子靶向剂可以从商业供应商获得,也可以通过公知的方法制造。

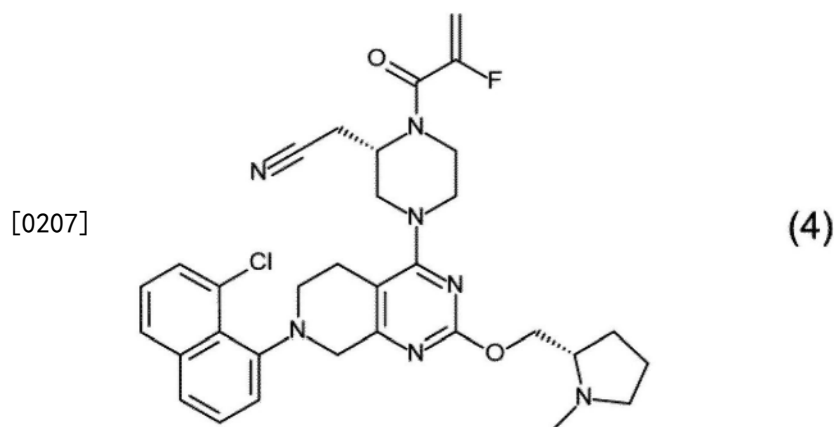
[0202] 索托拉西布(CAS编号:2296729-00-3;4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮)为下述式(3)所示的化合物。索托拉西布作为AMG510或Lumakras而被应用。

[0203] [化学式5]



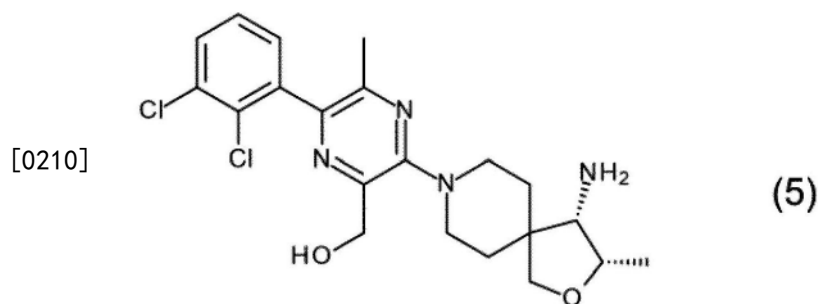
[0205] 阿达格拉西布(CAS编号:2326521-71-3;MRTX849,2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈)为下述式(4)所示的化合物。

[0206] [化学式6]



[0208] RMC-4550(CAS编号:2172651-73-7;3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-吡嗪甲醇)为下述式(5)所示的化合物。

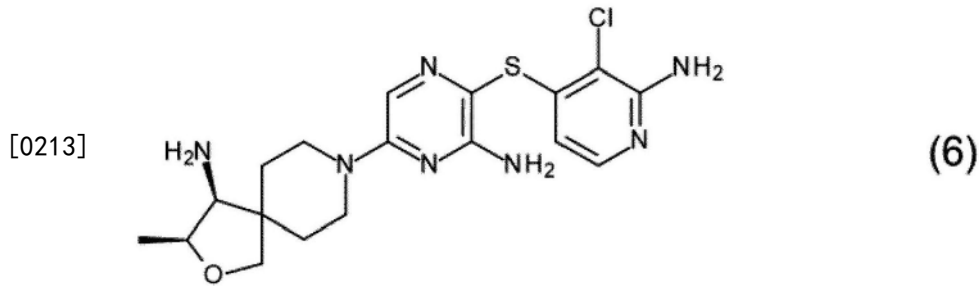
[0209] [化学式7]



[0211] TN0155(CAS编号:1801765-04-7;(3S,4S)-8-(6-氨基-5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺)为下述式(6)所示的化合

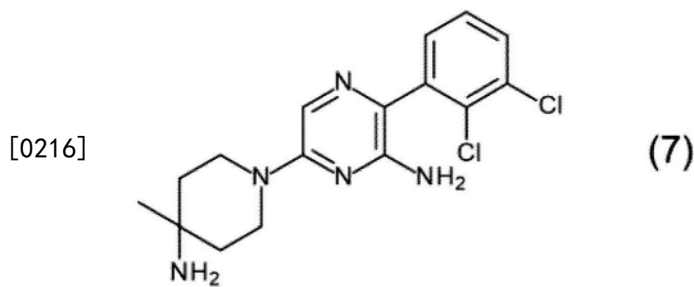
物。

[0212] [化学式8]



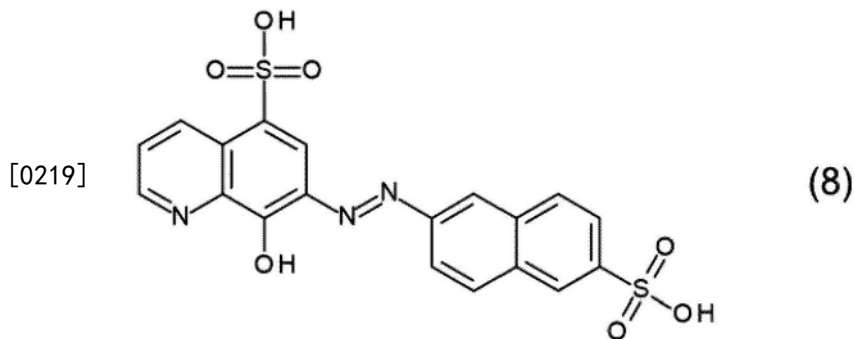
[0214] SHP099 (CAS编号:1801747-42-1; 6-(4-氨基-4-甲基-1-哌啶基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-吡嗪胺) 为下述式 (7) 所示的化合物。

[0215] [化学式9]



[0217] NSC-87877 (CAS编号:56990-57-9; 8-羟基-7-[2-(6-磺基-2-萘基)二氮烯基]-5-喹啉磺酸) 为下述式 (8) 所示的化合物。

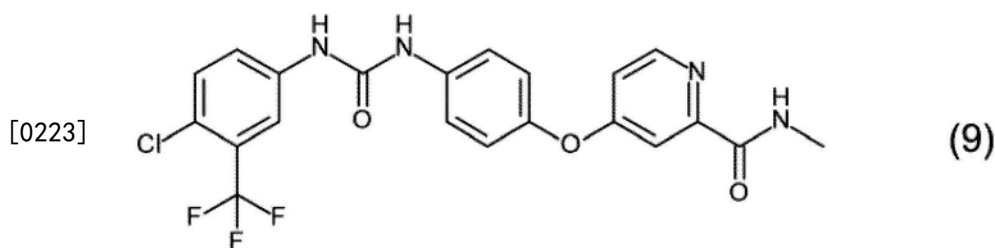
[0218] [化学式10]



[0220] RMC-4630 为非专利文献1中记载的化合物。

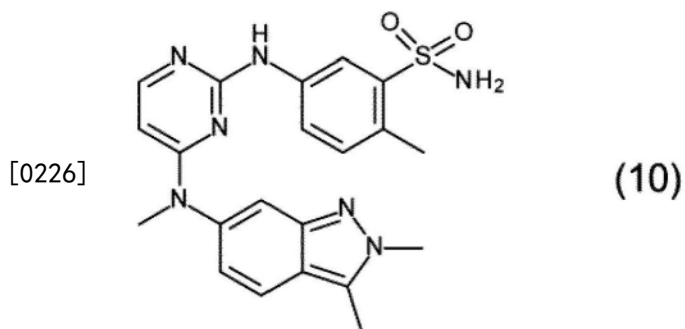
[0221] 索拉非尼 (CAS编号:284461-73-0; 4-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺) 为下述式 (9) 所示的化合物。索拉非尼作为索拉非尼甲苯磺酸盐或蕾莎瓦而被应用。

[0222] [化学式11]



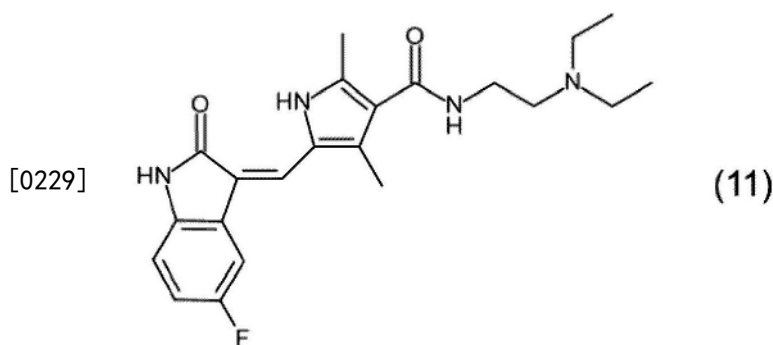
[0224] 帕唑帕尼 (CAS编号:444731-52-6;5-[[4-[(2,3-二甲基吡唑-6-基)-甲基-氨基]嘧啶-2-基]氨基]-2-甲基-苯磺酰胺) 为下述式 (10) 所示的化合物。帕唑帕尼作为帕唑帕尼盐酸盐或维全特而被应用。

[0225] [化学式12]



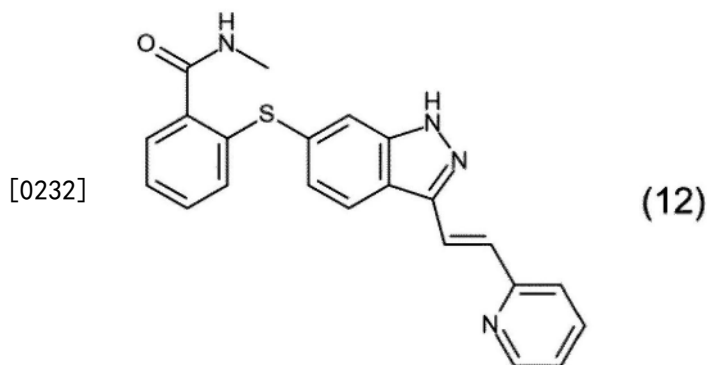
[0227] 舒尼替尼 (CAS编号:557795-19-4;N-[2-(二乙基氨基)乙基]-5-[(Z)-(5-氟-2-氧代-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺) 为下述式 (11) 所示的化合物。舒尼替尼作为舒尼替尼苹果酸盐或索坦而被应用。

[0228] [化学式13]



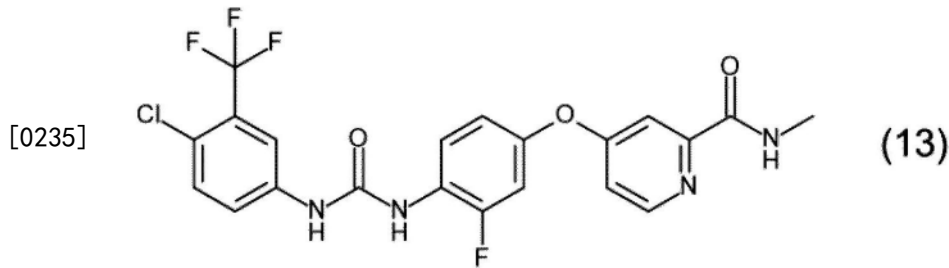
[0230] 阿西替尼 (CAS编号:319460-85-0;N-甲基-2-[[3-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]-1H-吡唑-6-基]硫基]苯甲酰胺) 为下述式 (12) 所示的化合物。阿西替尼作为英立达而被应用。

[0231] [化学式14]



[0233] 瑞戈非尼 (CAS编号:755037-03-7;4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]-3-氟-苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺) 为下述式 (13) 所示的化合物。瑞戈非尼作为瑞戈非尼水合物或拜万戈而被应用。

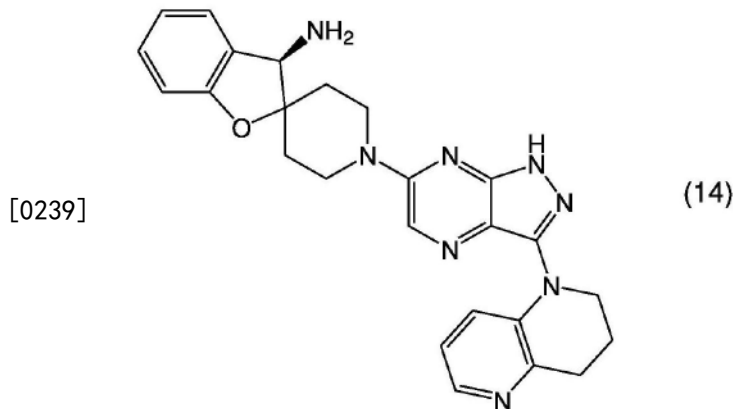
[0234] [化学式15]



[0236] 贝伐单抗是由日本药品通用名称 (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals, 简称为JAN) 贝伐单抗、或CAS登录号216974-75-3、或INN名Bevacizumab表示的抗体。贝伐单抗也是基因重组人源化单克隆抗体,由小鼠抗人血管内皮生长因子 (VEGF) 单克隆抗体的互补决定部、人骨架部和人IgG1的恒定部形成。Bevacizumab利用中国仓鼠卵巢细胞产生。贝伐单抗是由2条由453个氨基酸残基形成的H链 (γ 1链) 和2条由214个氨基酸残基形成的L链 (κ 链) 构成的糖蛋白 (分子量: 约149000)。“贝伐单抗”还包含生物类似药的 (日文: バイオシミラー) 贝伐单抗。

[0237] GDC-1971 (CAS编号: 2377352-49-1; (R)-1'- (3- (3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺) 为下述式(14)所示的化合物。

[0238] [化学式16]



[0240] 关于分子靶向剂的施用量,相对于被施用的对象的体重1kg而优选为1天0.005~300mg (0.005~300mg/kg/day),更优选为0.01~250mg/kg/day,进一步优选为0.02~200mg/kg/day。如果分子靶向剂的施用量在这些范围内,则癌的治疗或预防效果进一步提高。分子靶向剂的施用次数例如可以设为1周1次以上,可以设为1周2次。

[0241] 关于第一成分和第二成分的施用量,相对于被施用的对象的体重1kg,分别优选第一成分为0.0001~50mg/kg/day和第二成分为0.005~300mg/kg/day,更优选第一成分为0.001~2mg/kg/day和第二成分为0.01~250mg/kg/day,进一步优选第一成分为0.002~0.2mg/kg/day和第二成分为0.02~200mg/kg/day。如果第一成分和第二成分的施用量在这些范围内,则癌的治疗或预防效果进一步提高。关于用量和用法,可以一边观察AUC、Cmax等血药浓度和患者的状态一边进行适当调节。适当的施用量和施用次数 (施用频率) 例如也可以参照分子靶向药的附带说明书。

[0242] 在本发明中,作为施用方法,可举出经口、直肠、非经口 (静脉内、肌肉内、皮下、经皮吸收)、脑池内、阴道内、腹腔内、膀胱内、或局部 (注射、点滴、散剂、软膏、凝胶或乳膏) 施

用和吸入(口腔内或鼻喷)等。作为其施用形态,例如可举出片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、水性和非水性的经口用溶液和混悬液、以及填充于适于细分成各个施用量的容器中的非经口用溶液。另外,施用形态还可以适用于皮下移植那样的包括经调节的释放处方物的各种施用方法。上述施用方法同样适用于第一成分和第二成分。第一成分和第二成分可以以药剂的形式使用,也可以以制剂或复方药剂的形式施用。

[0243] 第一成分例如可以通过上述任意施用方法施用,第二成分例如可以通过与第一成分的施用方法相同或不同的施用方法施用。第一成分与第二成分的施用间隔例如可以设为0天~14天的间隔、0天~10天的间隔、或0天~7天的间隔。施用的间隔例如可以以AUC、C_{max}、T_{max}、消除半衰期、对象的健康状态为指标来确定。例如,第一成分可以经口(片剂、胶囊剂等)施用,第二成分可以以点滴的方式施用。例如,第一成分和第二成分均可以经口(片剂、胶囊剂等)施用。例如,也可以以点滴的方式施用第一成分,经口(片剂、胶囊剂等)施用第二成分。例如,第一成分和第二成分均可以以点滴的方式施用。在这样的情况下,第一成分和第二成分可以以1天2次、1天1次、1周1次、2周1次等任意间隔施用。更具体而言,第一成分和第二成分均可以以1天1次的方式施用,在该情况下,可以在餐前、餐间或餐后施用。餐前、餐间或餐后可以是早餐、午餐、晚餐、夜宵或零食中的任意的餐前、餐间或餐后。如果第一成分与第二成分的施用间隔为24小时以内,则两者可以以1天1次的方式施用。根据需要,第一成分和第二成分可以分别以1天2次和1天1次的方式施用、以1天1次和1天1次的方式施用、以1天1次和1天2次的方式施用、以1天1次和2天1次的方式施用、以1天1次和3天1次的方式施用、以1天1次和7天1次的方式施用、以及以1天2次和7天1次的方式施用。根据需要,基于化合物1和/或分子靶向剂的AUC、C_{max}、T_{max}或消除半衰期、或患者的健康状态,可以仅增加或减少第二成分的施用间隔,也可以仅增加或减少第一成分的施用间隔。可以在第一成分的施用开始日开始施用第二成分,也可以是第一成分的施用开始日与第二成分的施用开始日不同。关于施用期间,可以将7天设为1个疗程,总疗程数可以设为1个疗程以上,也可以设为2个疗程以上。另外,各疗程可以连续进行,也可以设置停药期间。可以在疗程中途设置停药期间。根据需要,可以在疗程中仅持续施用第一成分并停药第二成分,也可以仅停药第一成分并持续施用第二成分。第一成分和第二成分也可以包含在相同的片剂、胶囊剂等中。

[0244] 在本发明中,药物制剂可以通过向化合物1或其盐、或者它们的溶剂合物、分子靶向剂等有效成分导入药学上可接受的载体,通过公知的方法进行制剂化。制剂化中,可以使用通常使用的赋形剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、香料和根据需要的稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、保存剂、抗氧化剂等,可以配合通常作为药物制剂的原料使用的成分并通过常规方法进行制剂化。在制剂中,可以通过公知的方法,根据其使用方法、使用目的将药品中使用的有效成分加工成最佳的形状、性状、即剂型。通常使用的剂型包括注射剂、混悬剂、乳剂、滴眼剂等液状的药品制剂(液剂)和片剂、散剂、细粒、颗粒、包衣片、胶囊剂、干糖浆、含片剂、栓剂等固体的药品制剂(固体制剂),但不限于这些。例如,可以将包含化合物1或其盐、或者它们的溶剂合物、分子靶向剂所例示的有效成分的制剂作为本发明的药物使用。

[0245] 本发明的治疗或预防用药物可以将第一成分和第二成分中的任一者或两者与就药物而言可接受的添加剂混合使用。关于就药物而言可接受的添加剂,本领域技术人员可以适当选择公知的添加剂,根据需要可以适当使用多种添加剂。添加剂根据经口剂或注射

剂适当选择,例如可以与水、乙醇、生理盐水、液体石蜡、表面活性剂、蔗糖等混合,也可以将所得到的混合物封入到胶囊中。

[0246] 癌可以分为实体癌和血液癌,这两种类型都由不受控制地增殖的异常细胞构成。实体癌形成1个或多个肿瘤,血液癌介由血流在全身循环。作为癌的例子,可举出实体癌和血液癌。癌可以是选自例如肺癌、食道癌、胃癌、大肠癌、子宫癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、皮肤癌、头颈部癌、白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中的至少一种。优选癌为选自肺癌、卵巢癌、大肠癌和胰腺癌中的至少一种。

[0247] 癌可以是与RAS基因的异常或MAPK/ERK通路的异常相关的癌。作为MAPK/ERK通路的异常,可举出MAPK/ERK通路的异常活化,可例示:由存在于MAPK/ERK通路上的蛋白质表达增加导致的MAPK/ERK通路的异常活化;由对存在于MAPK/ERK通路上的蛋白质进行编码的基因的变异导致的MAPK/ERK通路的异常活化;由RAF基因的异常导致的MAPK/ERK通路的异常活化等。

[0248] “异常”是指细胞内的各种染色体、基因、蛋白质和信号转导级联脱离正常工作或控制的状态,通常,它们的恒常活化成为诱因。

[0249] “异常活化”是指细胞内的各种染色体、基因、蛋白质和信号转导级联比正常细胞活化的状态,例如,基因的变异可能是原因之一(Cancer Metastasis Rev,2013,32,147-162),为了直接定量测定细胞中变异体的参与,例如可以通过基于LC/MS-MS的分析来测定细胞活化(Cancer Discov.,2016,6,316-329)。

[0250] “蛋白质的表达增加”是指参与MAPK/ERK通路的蛋白质(例如KRAS、NRAS、HRAS、KRAS-GTP、NRAS-GTP、HRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT和pMEK)的表达增加等活细胞中的蛋白质的合成和表达增加。蛋白质表达增加可以通过利用蛋白印迹法、免疫组织化学染色(IHC)等测定蛋白质并与正常细胞的蛋白质进行比较来确认(Nat.Rev.Drug Discov.,2020,19,533-552,Molecular Cytogenetics,2015,8:103)。

[0251] “基因的变异”是指某碱基序列的特定碱基与对应的野生型碱基序列的碱基不同。

[0252] 本发明中的“癌的治疗”是指:减少个体的癌细胞数、抑制癌细胞的增殖;减少肿瘤体积、减少肿瘤重量;抑制癌细胞的转移;或改善由癌引起的各种症状。另外,本发明中的“癌的预防”是指防止因已减少的癌细胞再次增殖而导致的癌细胞数的增加、防止增殖已被抑制的癌细胞的再增殖、防止已减少的肿瘤的面积或重量再次增大。

[0253] 实施例

[0254] 通过以下的实施例进一步说明本发明的内容,但本发明并不限于该内容。所有的化合物和试剂从商业供应商获得或使用已知方法合成。在本实施例中,有时将分子靶向剂称为联用化合物。在本实施例中,“化合物1的钠盐”是指上述式(2)所示的化合物。在图17中,“化合物1的钠盐”简称为“化合物1”。

[0255] 化合物1(2-(4-环丙基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]苯甲酰胺)及其钠盐按照国际公开第2021/149776号公报中记载的方法进行制造。分子靶向剂(索托拉西布、阿达格拉西布、TN0155、RMC-4550、GDC-1971和贝伐单抗)由商业供应商或制造商提供。关于抗PD-L1抗体,制作将市售抗PD-L1抗体(BioXCell公司,clone:10F.9G2)的恒定区变更为小鼠而得到的抗PD-L1抗体并使用。

[0256] <药理学的试验例>

[0257] (实施例1:体外RAS信号抑制活性评价)

[0258] 评价化合物1、索托拉西布、阿达格拉西布、TN0155或GDC-1971的单剂处理、化合物1和索托拉西布的联用处理、化合物1和阿达格拉西布的联用处理、化合物1和TN0155的联用处理、以及化合物1和GDC-1971的联用处理对人癌细胞造成的影响。更具体而言,通过蛋白质印迹法评价:在人癌细胞内,上述单剂处理和联用处理对MEK和ERK的磷酸化造成的影响、以及对KRAS与GTP的结合造成的影响。

[0259] 作为人癌细胞,使用KRAS变异阳性人肺癌细胞株NCI-H2122 (KRAS-G12C变异)、NCI-H1373 (KRAS-G12C变异)、NCI-H441 (KRAS-G12V变异)和HPAC (KRAS-G12D) (均为ATCC)。将这些细胞接种于加入有培养基的三维培养板PrimeSurface (Sumitomo Bakelite)中。将所使用的培养基示于表2。将接种有细胞的上述板在37°C、5%二氧化碳培养箱中培养24小时。然后,向细胞中添加3nmol/L、10nmol/L、30nmol/L、或300nmol/L的化合物1、200nmol/L的索托拉西布、1000nmol/L的阿达格拉西布、1000nmol/L的TN0155、100nmol/L的GDC-1971、300nmol/L的化合物1和200nmol/L的索托拉西布、300nmol/L的化合物1和1000nmol/L的阿达格拉西布、10nmol/L或30nmol/L的化合物1和1000nmol/L的TN0155、或者3nmol/L或10nmol/L的化合物1和100nmol/L的GDC-1971 (此处所示的浓度均为最终浓度。)。将这些进行了单剂处理或联用处理的板在37°C、5%二氧化碳培养箱中进行培养,在经过了4小时、24小时或72小时的时刻回收细胞。将回收的细胞用包含蛋白酶和磷酸酶抑制剂 (ThermoFisher Scientific)的细胞裂解液 (Cell Lysis Buffer) (Cell Signaling Technology)溶解,得到了蛋白质溶液。

[0260] 利用Active Ras Pull-Down and Detection Kit (ThermoFisher Scientific)从所得到的蛋白质溶液的一部分中回收作为RAS的活化型的RAS-GTP。使用所得到的RAS-GTP浓缩溶液和上述蛋白质溶液实施SDS-PAGE,利用Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad Laboratories)将电泳 (日文:泳動)后的蛋白质转印到PVDF膜。封闭 (日文:ブロッキング)后,使PVDF膜依次与一抗和二抗反应。利用Chemi-lumi One Super (Nacalai Tesque)使蛋白质的条带化学发光,利用ChemiDoc Touch Imaging System (Bio-Rad Laboratories)检测上述条带。

[0261] 将所使用的一抗 (4°C,反应一晚)和二抗 (室温,反应45分钟~60分钟)、各抗体的稀释率示于表1。将进行了RAS信号抑制活性评价的蛋白质印迹的结果示于图1、图2和图3。“KRAS-GTP”表示与GTP结合的KRAS。“pMEK”和“pERK”分别表示经磷酸化的MEK和ERK。根据图1可知,在用单剂来处理化合物1之后4小时后和24小时后,pMEK和pERK被抑制。在用单剂来处理索托拉西布或阿达格拉西布之后4小时后,KRAS-GTP、pMEK和pERK被抑制,但在24小时后,确认到pERK的抑制减弱。另一方面,示出通过化合物1与索托拉西布或阿达格拉西布的联用处理,pERK在联用处理之后24小时后也被抑制。根据图2和图3可知,通过用单剂来处理化合物1、TN0155或GDC-1971,从而pMEK、pERK、DUSP4和DUSP6被抑制,但pMEK和pERK的抑制存在随着时间经过而减弱的趋势。化合物1与TN0155或GDC-1971的联用处理时的pMEK、pERK、DUSP4和DUSP6的抑制程度比单剂处理强,显示出不易发生由时间经过导致的抑制的减弱。

[0262] [表1]

抗体	制造商	目录编号	稀释率
单克隆抗-KRAS 抗体	Sigma-Aldrich	WH0003845M1	1/500
磷酸化-MEK1/2(Ser217/221)抗体	Cell Signaling Technology	9121	1/1000
MEK1/2 抗体	Cell Signaling Technology	9122	1/1000
磷酸化-p44/42 MAPK(Erk1/2)(Thr202/Tyr204)抗体	Cell Signaling Technology	9101	1/500
[0263] p44/42 MAPK(Erk1/2)抗体	Cell Signaling Technology	9102	1/2000
DUSP4/MKP2(D9A5)兔单克隆抗体	Cell Signaling Technology	5149	1/1000
DUSP6/MKP3 抗体	Cell Signaling Technology	39441	1/1000
GAPDH(14C10)兔单克隆抗体	Cell Signaling Technology	2118	1/8000
抗-兔 IgG, HRP- 连接抗体	Cell Signaling Technology	7074	1/25000~1/10000
抗-鼠 IgG, HRP- 连接抗体	Cell Signaling Technology	7076	1/10000

[0264] (实施例2:细胞增殖抑制活性评价)

[0265] 通过测定生存细胞的ATP量,来评价化合物1、索托拉西布、阿达格拉西布、TN0155、RMC-4550、或GDC-1971的单剂处理、以及化合物1与这些分子靶向剂(联用化合物)的联用处理对人癌细胞的增殖造成的影响。对于这些联用化合物和化合物1,用二甲基亚砜(DMSO)制作各自的稀释系列。使用液体分注机Echo(LABCYTE),将仅二甲基亚砜、或者联用化合物和/或化合物1分注到U底96孔板或U底384孔板中。将表2中记载的KRAS变异阳性人癌细胞株NCI-H2122、NCI-H358、或MIA PaCa-2(均为ATCC)、NCI-H1373、NCI-H23、NCI-H1944、A-427、或HPAC(均为ATCC)、HCC-1171(KCLB)或GP2d(ECACC)接种到仅添加有二甲基亚砜的孔(二甲基亚砜处理孔)、或添加有联用化合物和/或化合物1的孔(化合物处理孔)中。将接种有癌细胞的板在37°C、5%二氧化碳培养箱中进行培养。从培养开始起经过规定期间后,向板中添加CellTitorGlo2.0(Promega),使用EnVision酶标仪(Perkin Elmer)测定ATP量。使用下述式(1)算出细胞增殖抑制活性(增殖抑制(Proliferation inhibition)(%))。在此,在使用TN0155作为联用化合物、使用NCI-H1373、HCC-1171和NCI-H23作为细胞株的情况下,规定期间设为6天,在其他情况下设为7天。

[0266] [表2]

[0267]

细胞名	KRAS 变异	癌种类	培养基
NCI-H 2122	G12C	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清、2.5g/L 的 D-(+)-葡萄糖溶液、以及 10mmol/L 的 HEPES(均为 Sigma-Aldrich)、以及 1mmol/L 的丙酮酸钠(gibco)
NCI-H 358	G12C	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清
MIA Pa Ca-2	G12C	胰腺癌	在达尔伯克改良伊格尔培养基(Sigma-Aldrich)中添加 10% 胎牛血清和 2.5% 马血清(gibco)
NCI-H 441	G12V	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清
NCI-H 1373	G12C	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清和 2.5g/L 的 D-(+)-葡萄糖溶液、10mmol/L 的 HEPES(均为 Sigma-Aldrich)、1mmol/L 的丙酮酸钠(gibco)
HCC-1 171	G12C	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清和 25mmol/L 的 HEPES(Sigma-Aldrich)
NCI-H 23	G12C	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清和 2.5g/L 的 D-(+)-葡萄糖溶液、10mmol/L 的 HEPES(均为 Sigma-Aldrich)、1mmol/L 的丙酮酸钠(gibco)
A-427	G12D	肺癌	在伊格尔最低限度必需培养基(Nacalai Tesque)中添加 10% 胎牛血清
NCI-H 1944	G13D	肺癌	在 RPMI-1640 培养基中添加 10% 胎牛血清和 2.5g/L 的 D-(+)-葡萄糖溶液、10mmol/L 的 HEPES(均为 Sigma-Aldrich)、1mmol/L 的丙酮酸钠(gibco)
GP2d	G12D	大肠癌	在达尔伯克改良伊格尔培养基(Nacalai Tesque)中添加 10% 胎牛血清
HPAC	G12D	胰腺癌	在达尔伯克改良伊格尔培养基 /Ham's F-12 培养基(Nacalai Tesque)中添加 5% 胎牛血清、2 μg/mL 人胰岛素(Thermo Fisher Scientific)、5 μg/mL 人转铁蛋白(Sigma-Aldrich)、40ng/mL 氢化可的松(Sigma-Aldrich)、以及 10ng/mL 人表皮生长因子(R&D Systems)

[0268] RPMI-1640培养基:Sigma-AldrichNacalai Tesque

[0269] 胎牛血清:CORNING或Sigma-Aldrich

[0270] 细胞增殖抑制活性(%) = $(1 - (T - V_0) / (V - V_0)) \times 100 \dots (1)$

[0271] T:化合物处理孔的经过上述规定期间后的时间点的ATP信号值

[0272] V:二甲基亚砷处理孔的经过上述规定期间后的时间点的ATP信号值

[0273] V_0 :未接种细胞的孔的ATP信号值

[0274] 将细胞增殖抑制活性相对于联用化合物(这里为索托拉西布或阿达格拉西布)或

化合物1的添加浓度作图(未图示),算出细胞增殖抑制活性达到80%的联用化合物或化合物1的浓度(IC_{80})。

[0275] 为了评价联用处理的效果,使用等效线图(Isobologram)。将结果示于图4的(a)~(f)。图4的(a)、(b)是表示使用了细胞株NCI-H2122的细胞增殖抑制活性评价的结果的等效线图。图4的(c)、(d)是表示使用了细胞株NCI-H358的细胞增殖抑制活性评价的结果的等效线图。图4的(e)、(f)是表示使用了细胞株MIA PaCa-2的细胞增殖抑制活性评价的结果的等效线图。在图4的(a)、(c)、(e)中,以索托拉西布作为联用化合物进行处理。在图4的(b)、(d)、(f)中,以阿达格拉西布作为联用化合物进行处理。在图4的(a)~(f)中,图表的横轴为化合物1的最终浓度($\mu\text{mol/L}$),纵轴为索托拉西布或阿达格拉西布的最终浓度($\mu\text{mol/L}$)。图4的(a)~(f)中的虚线表示化合物1与索托拉西布或阿达格拉西布的相互作用相加的情况下的、化合物1的浓度与索托拉西布或阿达格拉西布的浓度的全部组合。将索托拉西布或阿达格拉西布的 IC_{80} 相对于化合物1的浓度在图中绘制曲线。在这些曲线位于等效线图的虚线的下侧的情况下,判断为在化合物1与索托拉西布或阿达格拉西布组合时存在协同效果。

[0276] 算出细胞增殖抑制活性达到50%的联用化合物(此处为TN0155、RMC-4550或GDC-1971)或化合物1的浓度(IC_{50})。对于 IC_{50} ,与 IC_{80} 同样地根据等效线图进行分析。将基于等效线图的分析结果示于图5~图16的(a)。图5的各图表示使用细胞株NCI-H2122,以TN0155作为联用化合物进行处理时的结果。图6的各图表示使用细胞株NCI-H358,以TN0155作为联用化合物进行处理时的结果。图7的各图表示使用细胞株NCI-H2122,以RMC-4550作为联用化合物进行处理时的结果。图8的各图表示使用细胞株NCI-H358,以RMC-4550作为联用化合物进行处理时的结果。图9的各图表示使用细胞株NCI-H1373,以TN0155作为联用化合物进行处理时的结果。图10的各图表示使用细胞株HCC-1171,以TN0155作为联用化合物进行处理时的结果。图11的各图表示使用细胞株NCI-H23,以TN0155作为联用化合物进行处理时的结果。图12的各图表示使用细胞株NCI-H1373,以GDC-1971作为联用化合物进行处理时的结果。图13的各图表示使用细胞株A-427,以GDC-1971作为联用化合物进行处理时的结果。图14的各图表示使用细胞株NCI-H1944,以GDC-1971作为联用化合物进行处理时的结果。图15的各图表示使用细胞株GP2d,以GDC-1971作为联用化合物进行处理时的结果。图16的各图表示使用细胞株HPAC,以GDC-1971作为联用化合物进行处理时的结果。在图5~图16的(a)中,由于曲线(实线和/或点)位于虚线的下侧,所以可知化合物1与联用化合物的联用显示出协同的增殖抑制效果。

[0277] 使用Bliss独立性模型对化合物1与联用化合物(这里为TN0155、RMC-4550或GDC-1971)的联用效果进行评价。首先,使用下述式(2)算出Bliss指数(E_{Bliss})。 E_A 是将化合物1以某浓度C进行单剂处理时的细胞增殖抑制活性(%)。 E_B 是将联用化合物以某浓度C进行单剂处理时的细胞增殖抑制活性(%)。 E_{Bliss} 是化合物1与联用化合物的联用所带来的效果为相加时的计算值(理论值)。

$$[0278] \quad E_{\text{Bliss}} = E_A + E_B - (E_A \times E_B) \div 100 \cdots (2)$$

[0279] 接下来,按照下述式(3)求出超过极值得分(Excess over Bliss score (EOB))。Excess over Bliss score (EOB)是用化合物1和联用化合物进行联用处理时得到的细胞增殖阻碍 E_{A+B} (%)与通过上述式(2)得到的Bliss指数之差。在EOB为正值的情况下,判定为具有协同效果。

[0280] $EOB = E_{A+B} - E_{Bliss} \dots (3)$

[0281] 将EOB示于图5~图16的(c)。由于整体上显示出正的EOB的浓度的组合多,所以显示出化合物1与联用化合物的联用具有协同的增殖抑制效果。

[0282] (实施例3:体内抗肿瘤活性评价)

[0283] 对将化合物1的钠盐、索托拉西布或阿达格拉西布单剂施用、以及将化合物1的钠盐与这些分子靶向剂(联用化合物)分别联用施用时的体内(in vivo)抗肿瘤活性和体重变化率进行评价。在该评价中,使用移植了KRAS-G12C变异阳性人癌细胞株MIA PaCa-2或NCI-H2122(均为ATCC)的异种移植小鼠。异种移植小鼠是在每一只裸鼠的皮下移植 5×10^6 个人细胞而制作的。细胞移植后,在肿瘤体积达到 $200 \sim 340 \text{mm}^3$ 的时刻,将小鼠分组为1组8只。

[0284] 在MIA PaCa-2移植模型中,将化合物1的钠盐和索托拉西布单剂施用或联用施用。化合物1的钠盐和/或索托拉西布以1天1次的方式经口施用14天。化合物1的钠盐溶解在10% DMSO/10% Cremphor EL/15% HP- β -CD(2-羟丙基- β -环糊精)/15% 聚乙二醇-400(Polyethlen Glycol-400)/50%注射用蒸馏水(溶剂A)中进行施用。将索托拉西布溶解在1% HPMC(羟丙基甲基纤维素)/1%吐温80/98%注射用蒸馏水(溶剂B)中进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以20ml/kg施用溶剂B。在索托拉西布的单剂施用组中,以10mg/kg施用索托拉西布,并以20ml/kg施用溶剂A。在化合物1的钠盐和索托拉西布的联用施用组中,以0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以10mg/kg施用索托拉西布。在对照(Control)组中,以20ml/kg施用溶剂A,并以20ml/kg施用溶剂B。化合物1的钠盐、索托拉西布、溶剂A和/或溶剂B以1天1次的方式经口施用14天。在施用期间结束后设置22天的观察期间。

[0285] 在NCI-H2122移植模型中,将化合物1的钠盐和阿达格拉西布单剂施用或联用施用。化合物1的钠盐和/或阿达格拉西布以1天1次的方式经口施用21天。化合物1的钠盐溶解在溶剂A中进行施用。阿达格拉西布溶解在用注射用蒸馏水制备的50mM的柠檬酸盐缓冲液(Citrate buffer)(pH5.0)/10% HP- β -CD(2-羟丙基- β -环糊精)(溶剂C)中进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以0.25mg/kg或0.75mg/kg施用化合物1的钠盐,并以20ml/kg施用溶剂C。在阿达格拉西布的单剂施用组中,以100mg/kg施用阿达格拉西布,并以10ml/kg施用溶剂A。在化合物1的钠盐和阿达格拉西布的联用施用组中,以0.25mg/kg或0.75mg/kg施用化合物1的钠盐,并以100mg/kg施用阿达格拉西布。在对照组中,以10ml/kg施用溶剂A,并以20ml/kg施用溶剂C。化合物1的钠盐、阿达格拉西布、溶剂A和/或溶剂C以1天1次的方式经口施用21天。

[0286] 使用下述式(4)算出小鼠的肿瘤体积,将体内抗肿瘤活性评价的结果示于图17的(a)和(c)。图17的(a)和(b)是使用了细胞株MIA PaCa-2的实验结果,图17的(c)和(d)是使用了细胞株NCI-H2122的实验结果。图17的(a)和(c)的纵轴为肿瘤体积(Tumor volume (mm^3)),横轴为细胞移植后的天数。肿瘤体积(mm^3) = $1/2 \times$ 长径(mm) \times 短径(mm) \times 短径(mm) $\dots (4)$

[0287] 根据图17的(a)和(c)可知,与对照组相比,在化合物1的钠盐的单剂施用组、索托拉西布或阿达格拉西布的单剂施用组、以及化合物1的钠盐与索托拉西布或阿达格拉西布的联用施用组中,肿瘤体积的增加得到抑制。此外,在联用施用组中,与单剂施用组相比,肿

瘤体积增加的抑制程度大,因此明确了通过将化合物1的钠盐与索托拉西布或阿达格拉西布联用,从而体内抗肿瘤活性得到增强。

[0288] 测定小鼠的体重,在图17的(b)和(d)中示出以化合物1的钠盐、联用化合物、溶剂A、溶剂B和/或溶剂C的施用开始日的体重为基准的小鼠的体重变化率。图17的(b)和(d)的纵轴为体重变化率(相对体重变化(Relative body weight change)(%)),横轴为细胞移植后的天数。在图17的(b)中,在单剂施用组和联用施用组中,未确认到显著的体重减少。另外,在图17的(d)中,确认了在联用施用组中,与单剂施用组相比,体重减少得到减轻。

[0289] (实施例4:体内抗肿瘤活性评价)

[0290] 使用移植了KRAS变异阳性人癌细胞株NCI-H441(ATCC)的裸鼠和移植了KRAS变异阳性人癌细胞株OV56(ECACC)的SCID小鼠对化合物1的钠盐与贝伐单抗的联用所带来的体内抗肿瘤活性进行评价。向每1只小鼠的皮下移植 5×10^6 个各细胞,在肿瘤体积达到 $200 \sim 300\text{mm}^3$ 的时刻,将小鼠分组为1组5只。

[0291] 在NCI-H441移植模型和OV56移植模型中,将化合物1的钠盐和贝伐单抗单剂施用或联用施用。化合物1的钠盐溶解在溶剂A中进行施用。贝伐单抗用生理盐水稀释后进行施用。

[0292] 在NCI-H441移植模型中,如下进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以 $0.0625\text{mg}/\text{kg}$ 施用化合物1的钠盐。在贝伐单抗的单剂施用组中,以 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 施用贝伐单抗。在化合物1的钠盐和贝伐单抗的联用施用组中,以 $0.0625\text{mg}/\text{kg}$ 施用化合物1的钠盐,并以 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 施用贝伐单抗。在对照组中,以 $20\text{ml}/\text{kg}$ 施用溶剂A。化合物1的钠盐和溶剂A以1天1次的方式经口施用10天。贝伐单抗以每周2次的速度通过腹腔内注射来施用。

[0293] 在OV56移植模型中,如下进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以 $0.25\text{mg}/\text{kg}$ 施用化合物1的钠盐,并以 $10\text{ml}/\text{kg}$ 施用生理盐水。在贝伐单抗的单剂施用组中,以 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 施用贝伐单抗,并以 $20\text{ml}/\text{kg}$ 施用溶剂A。在化合物1的钠盐和贝伐单抗的联用施用组中,以 $0.25\text{mg}/\text{kg}$ 施用化合物1的钠盐,并以 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 施用贝伐单抗。在对照组中,以 $20\text{ml}/\text{kg}$ 施用溶剂A,并以 $10\text{ml}/\text{kg}$ 施用生理盐水。化合物1的钠盐和溶剂A以1天1次的方式经口施用10天。贝伐单抗和生理盐水以每周2次的速度通过腹腔内注射来施用。

[0294] 使用式(4)算出小鼠的肿瘤体积,将体内抗肿瘤活性评价的结果示于图18的(a)和(b)。图18的(a)是使用了细胞株NCI-H441的实验结果,图18的(b)是使用了细胞株OV56的实验结果。图18的(a)和(b)的纵轴为肿瘤体积(Tumor volume(mm^3)),横轴为细胞移植后的天数。

[0295] 根据图18的(a)和(b)可知,与对照组相比,在化合物1的钠盐的单剂施用组、贝伐单抗的单剂施用组、和化合物1的钠盐与贝伐单抗的联用施用组中,肿瘤体积的增加得到抑制。此外,与单剂施用组相比,联用施用组中肿瘤体积增加的抑制程度大,因此表明通过联用化合物1的钠盐和贝伐单抗,从而体内抗肿瘤活性得到增强。

[0296] (实施例5:体内抗肿瘤活性评价)

[0297] 使用移植了KRAS变异阳性人癌细胞株NCI-H1373、NCI-H358和NCI-H441(均为ATCC)中的任意者的裸鼠,对化合物1的钠盐与TN0155的联用所带来的体内抗肿瘤活性进行评价。将NCI-H1373细胞移植 5×10^6 个、NCI-H358细胞移植 1×10^7 个、或NCI-H441细胞移植 5×10^6 个至每1只小鼠的皮下,在肿瘤体积达到约 $150 \sim 300\text{mm}^3$ 的时刻,将小鼠分组为1组5只。

[0298] 在NCI-H1373、NCI-H358和NCI-H441移植模型中,将化合物1的钠盐和TN0155单剂施用或联用施用。化合物1的钠盐溶解在溶剂A中进行施用。TN0155用利用注射用蒸馏水制备的0.5%吐温80、0.5%甲基纤维素(溶剂D)稀释后进行施用。

[0299] 在NCI-H1373移植模型中,如下进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以10ml/kg施用溶剂D。在TN0155的单剂施用组中,以10mg/kg施用TN0155,并以10ml/kg施用用注射用蒸馏水制备的10% DMSO、5%聚氧乙烯蓖麻油EL(Cremophor EL)(溶剂E)。在化合物1的钠盐和TN0155的联用施用组中,以0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以10mg/kg施用TN0155。在对照组中,以10ml/kg施用溶剂E,以10ml/kg施用溶剂D。化合物1的钠盐和溶剂E以1天1次的方式经口施用30天。TN0155和溶剂D以1天2次的方式经口施用30天。

[0300] 在NCI-H358移植模型中,如下进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以10ml/kg施用溶剂D。在TN0155的单剂施用组中,以5mg/kg施用TN0155,并以10ml/kg施用溶剂A。在化合物1的钠盐和TN0155的联用施用组中,以0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以5mg/kg施用TN0155。在对照组中,以10ml/kg施用溶剂A,以10ml/kg施用溶剂D。化合物1的钠盐和溶剂A以1天1次的方式经口施用21天。TN0155和溶剂D以1天2次的方式经口施用21天。

[0301] 在NCI-H441移植模型中,如下进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以0.125mg/kg或0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以10ml/kg施用溶剂D。在TN0155的单剂施用组中,以5mg/kg或10mg/kg施用TN0155,并以10ml/kg施用溶剂A。在化合物1的钠盐和TN0155的联用施用组中,以0.125mg/kg或0.25mg/kg施用化合物1的钠盐,并以5mg/kg或10mg/kg施用TN0155。在对照组中,以10ml/kg施用溶剂A,以10ml/kg施用溶剂D。化合物1的钠盐和溶剂A以1天1次的方式经口施用13天。TN0155和溶剂D以1天2次的方式经口施用13天。

[0302] 使用式(4)算出小鼠的肿瘤体积,将体内抗肿瘤活性评价的结果示于图19A、图19B和图19C。图19A是使用了细胞株NCI-H1373的实验结果,图19B是使用了细胞株NCI-H358的实验结果,图19C是使用了细胞株NCI-H441的实验结果。图19C的(a)是化合物1的钠盐的施用量为0.125mg/kg且TN0155的施用量为5mg/kg的实验结果,图19C的(b)是化合物1的钠盐的施用量为0.125mg/kg且TN0155的施用量为10mg/kg的实验结果,图19C的(c)是化合物1的钠盐的施用量为0.25mg/kg且TN0155的施用量为5mg/kg的实验结果,图19C的(d)是化合物1的钠盐的施用量为0.25mg/kg且TN0155的施用量为10mg/kg的实验结果。另外,在图19C的(a)~(d)中,“化合物1”表示化合物1的钠盐的单剂施用组,“TN0”表示TN0155的单剂施用组,“联用(Combo)”表示化合物1的钠盐和TN0155的联用施用组,“对照”表示对照组。图19A、图19B和图19C的纵轴为肿瘤体积(Tumor volume (mm³)),横轴为细胞移植后或施用开始后的天数。

[0303] 根据图19A、图19B和图19C可知,与对照组相比,在化合物1的钠盐的单剂施用组、TN0155的单剂施用组、以及化合物1的钠盐与TN0155的联用施用组中,肿瘤体积的增加得到抑制。此外,与单剂施用组相比,联用施用组对肿瘤体积增加的抑制程度更大,因此表明通过联用化合物1的钠盐和TN0155,从而体内抗肿瘤活性得到增强。

[0304] (实施例6:体内抗肿瘤活性评价)

[0305] 使用移植了KRAS变异阳性小鼠结肠癌细胞株CT26 (Crown Bioscience) 的BALB/C小鼠和移植了KRAS变异阳性小鼠肺癌组织片mLU6054 (Crown Bioscience) 的C57BL/6J小鼠,对由化合物1的钠盐与抗PD-L1抗体的联用所带来的体内抗肿瘤活性进行了评价。将 5×10^5 个CT26细胞或直径为 $2 \sim 3\text{mm}^3$ 的mLU6054组织片移植到每1只小鼠的皮下,在肿瘤体积达到约 $60 \sim 85\text{mm}^3$ 的时刻,将小鼠分组为1组8只。

[0306] 在CT26和mLU6054移植模型中,将化合物1的钠盐和抗PD-L1抗体单剂施用或联用施用。化合物1的钠盐溶解在溶剂E中进行施用。抗PD-L1抗体用PBS稀释后施用。

[0307] 在CT26和mLU6054移植模型中,如下进行施用。在化合物1的钠盐的单剂施用组中,以 $1\text{mg}/\text{kg}$ 施用化合物1的钠盐,并以 $10\text{ml}/\text{kg}$ 施用PBS。在抗PD-L1抗体的单剂施用组中,以 $10\text{mg}/\text{kg}$ 施用抗PD-L1抗体,并以 $20\text{ml}/\text{kg}$ 施用溶剂E。在化合物1的钠盐和抗PD-L1抗体的联用施用组中,以 $1\text{mg}/\text{kg}$ 施用化合物1的钠盐,并以 $10\text{mg}/\text{kg}$ 施用抗PD-L1抗体。在对照组中,以 $20\text{ml}/\text{kg}$ 施用溶剂E,并以 $10\text{ml}/\text{kg}$ 施用PBS。化合物1的钠盐和溶剂E以1天1次的方式经口施用21天。抗PD-L1抗体和PBS每周2次通过静脉注射施用21天。

[0308] 使用式(4)算出小鼠的肿瘤体积,将体内抗肿瘤活性评价的结果示于图20的(a)和(b)。图20的(a)是使用CT26的实验结果,图20的(b)是使用mLU6054的实验结果。图20的(a)和(b)的纵轴为肿瘤体积(Tumor volume (mm^3)),横轴为施用开始后的天数。

[0309] 根据图20的(a)和(b)可知,与对照组相比,化合物1的钠盐的单剂施用组、抗PD-L1抗体的单剂施用组、和化合物1的钠盐与抗PD-L1抗体的联用施用组中,肿瘤体积的增加得到抑制。此外,与单剂施用组相比,联用施用组中肿瘤体积增加的抑制程度更大,因此表明通过联用化合物1的钠盐和抗PD-L1抗体,从而增强了体内抗肿瘤活性。

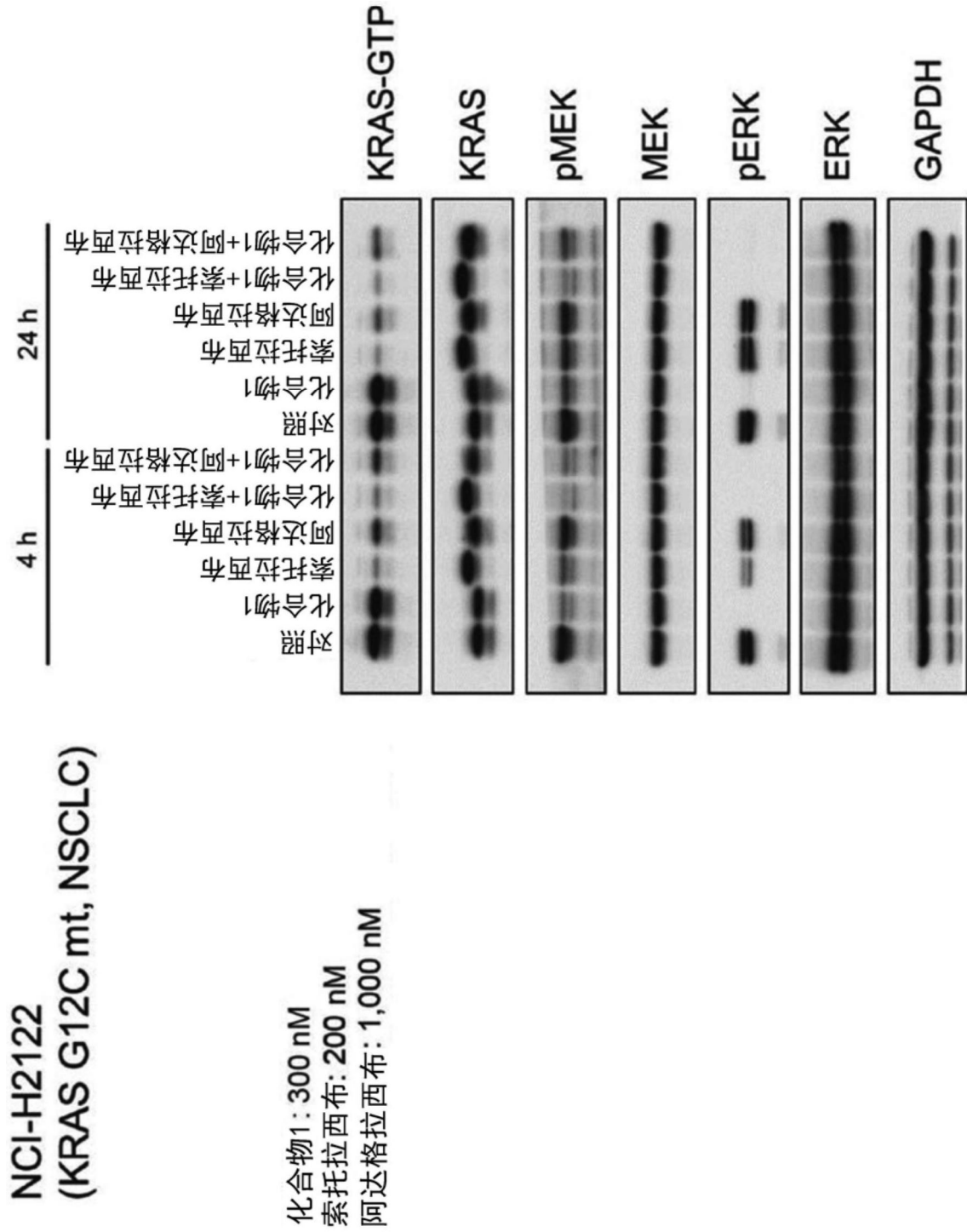


图1

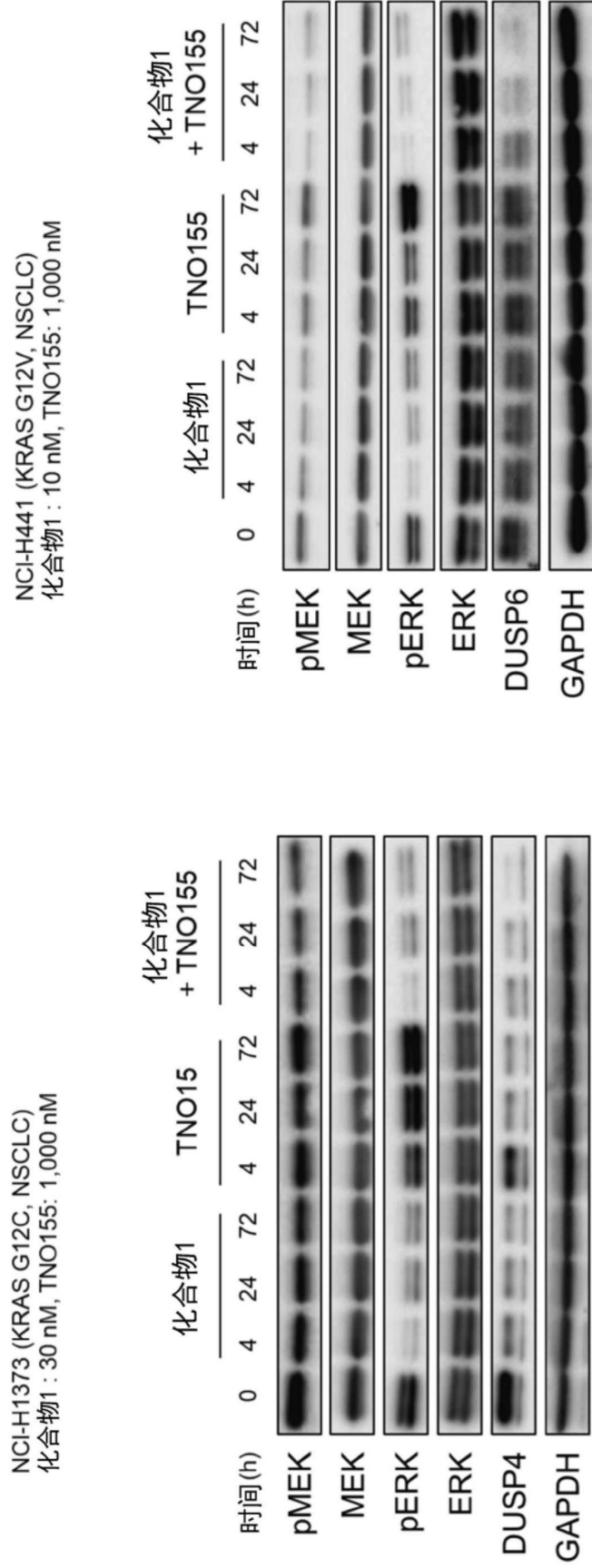


图2

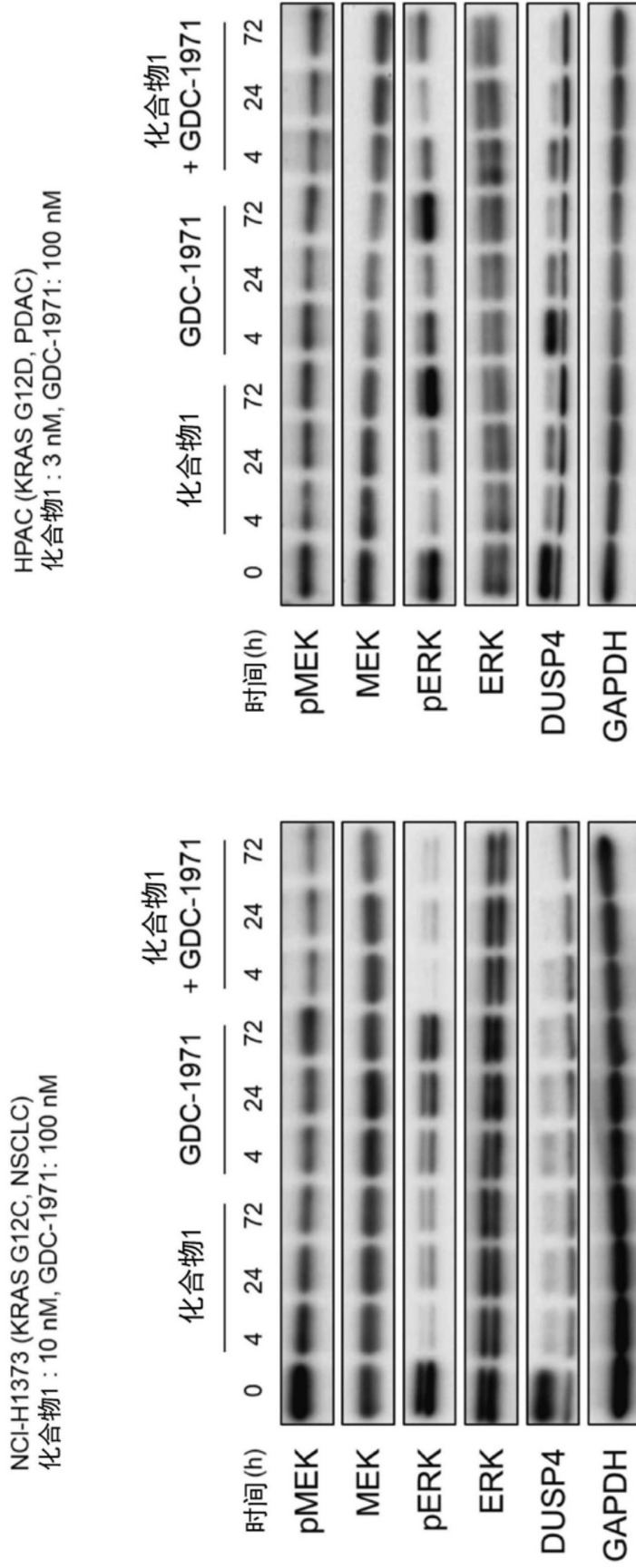


图3

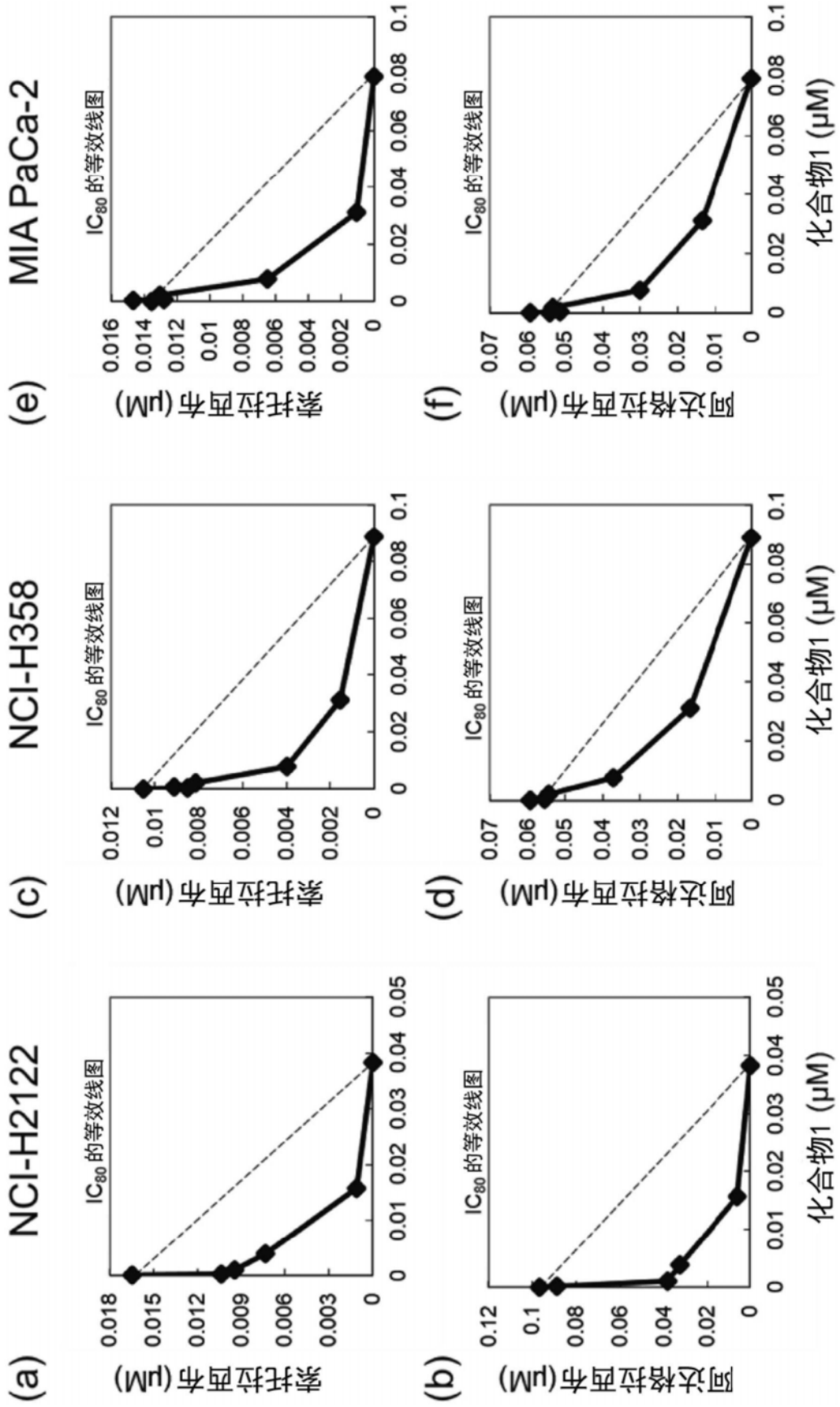


图4

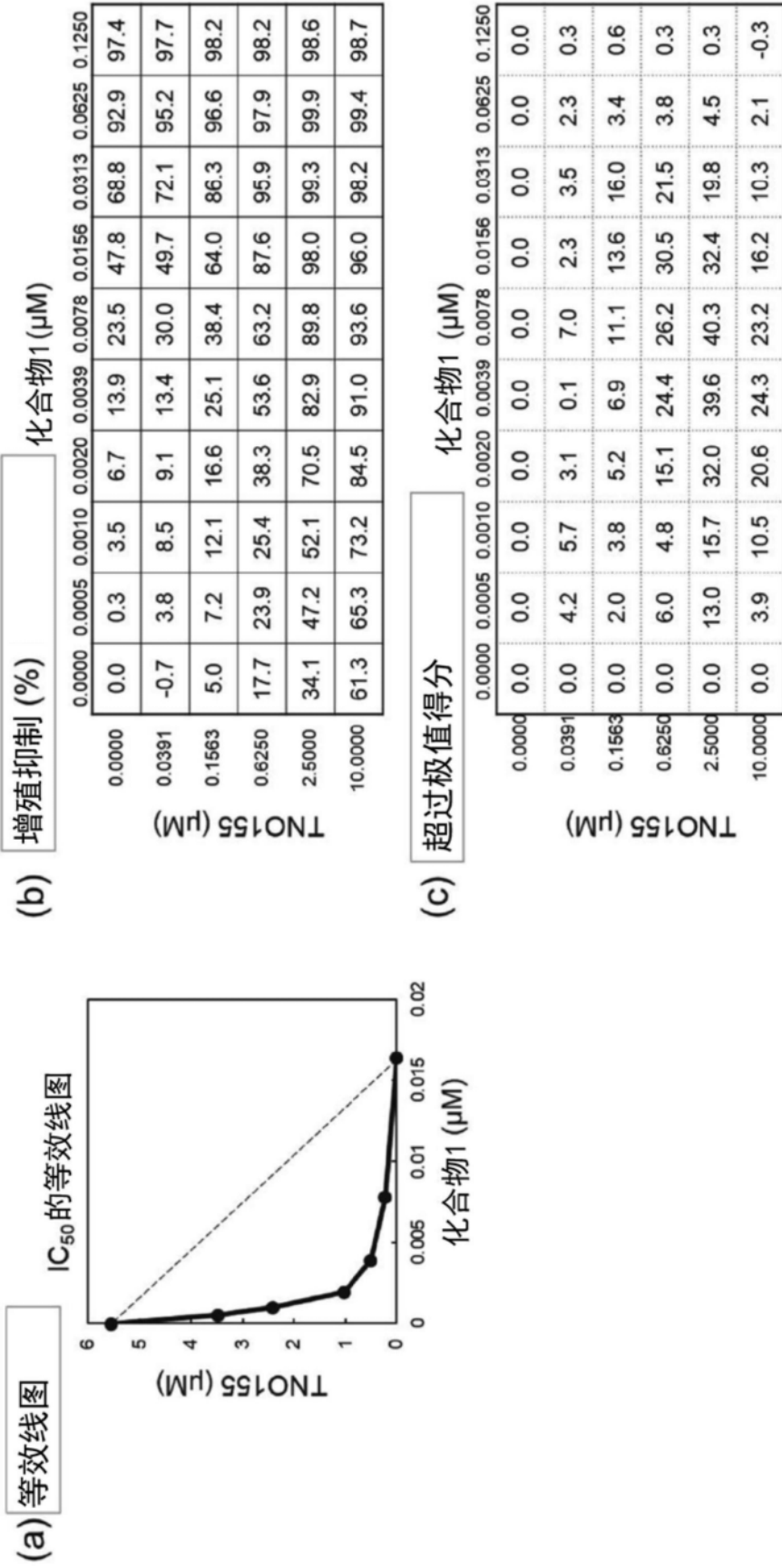


图5

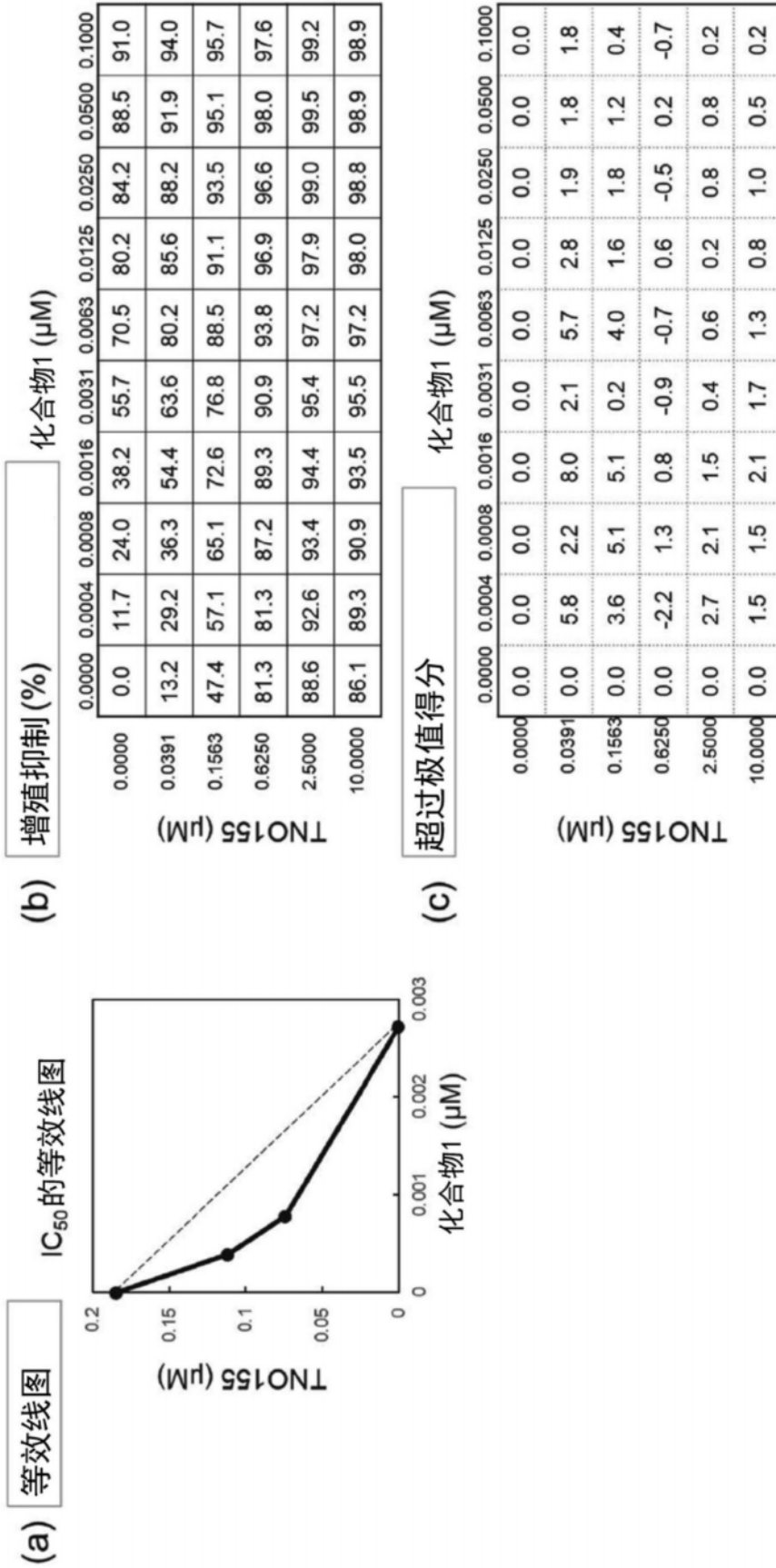


图6

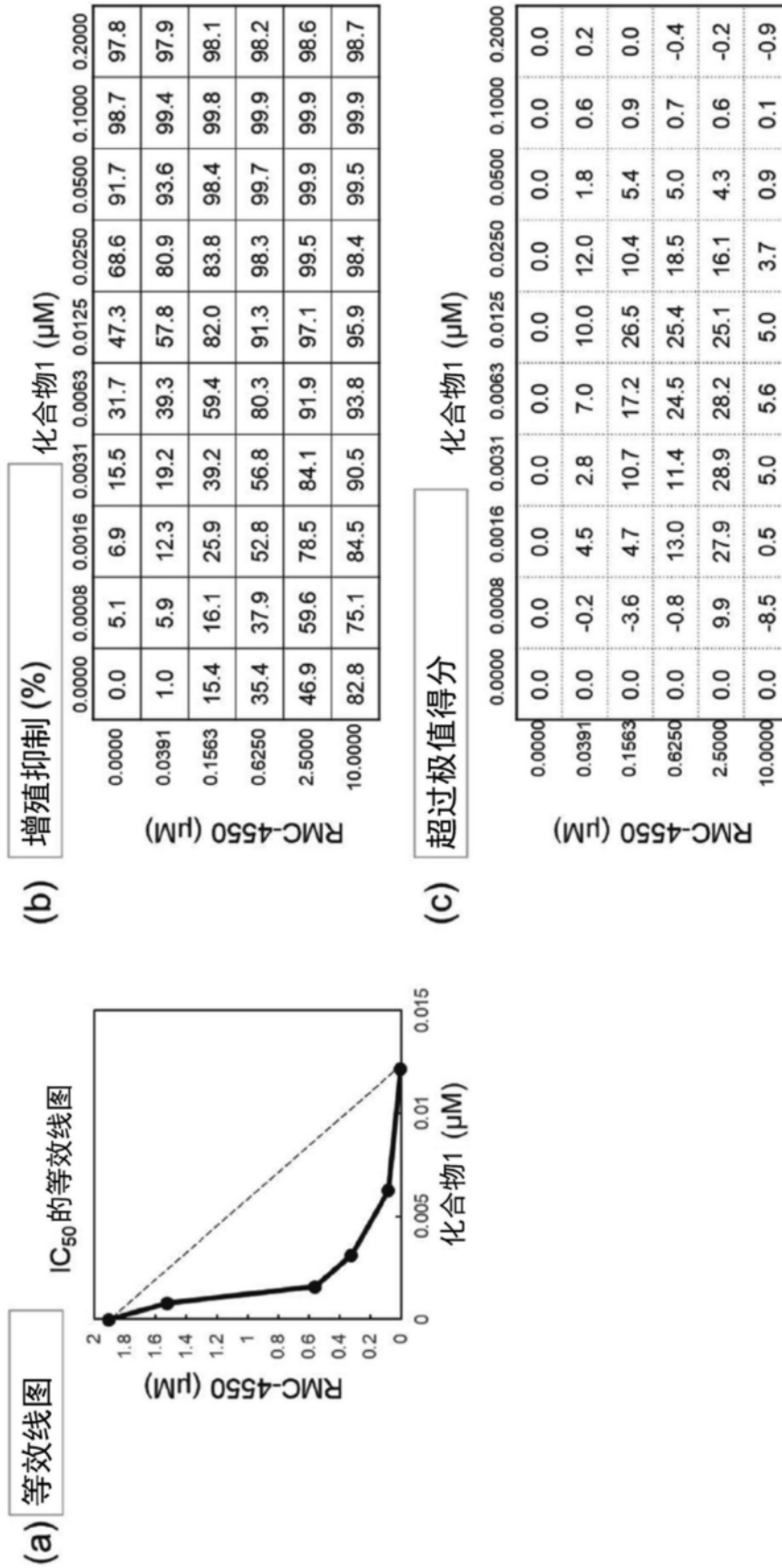


图7

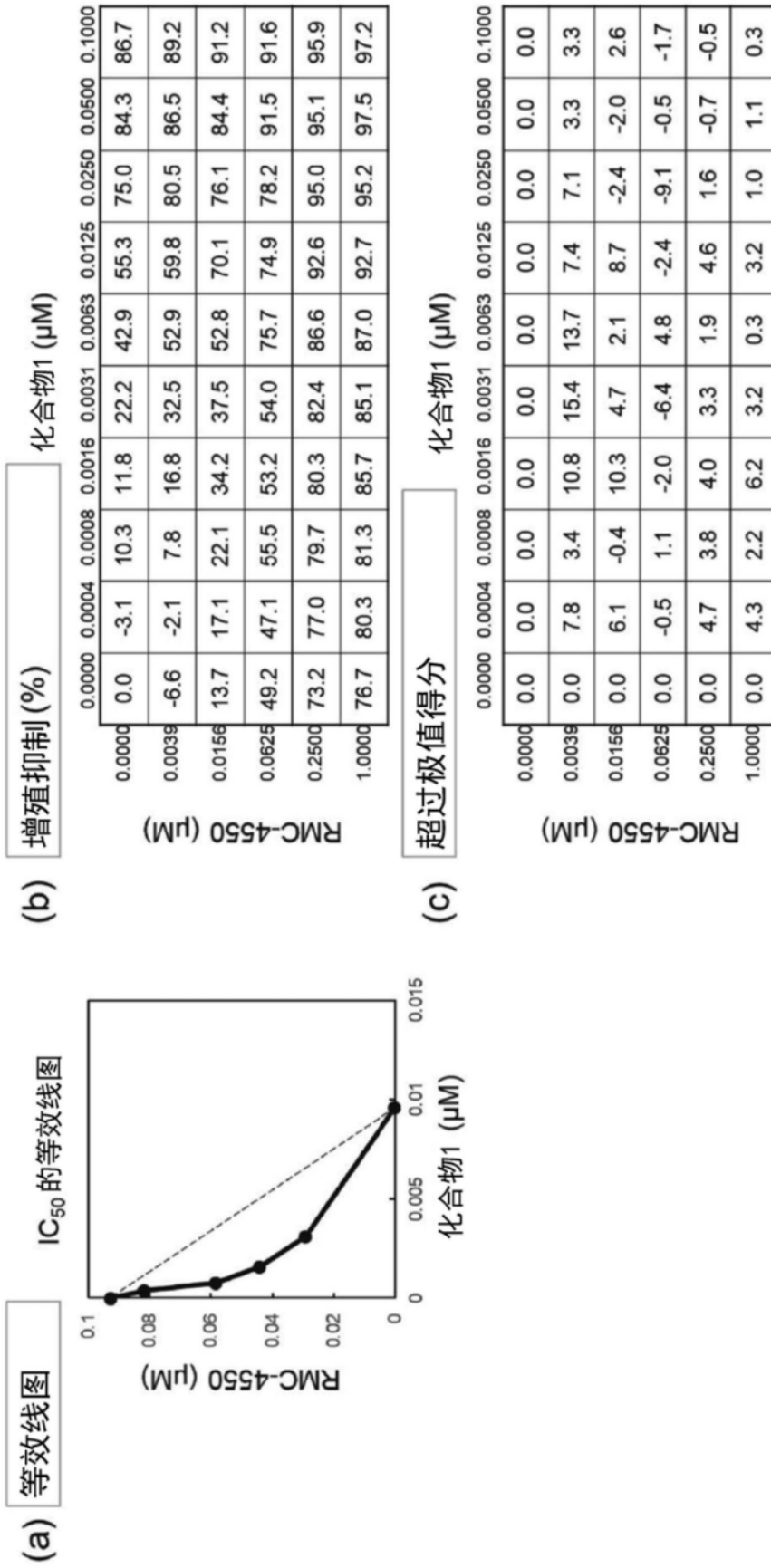


图8

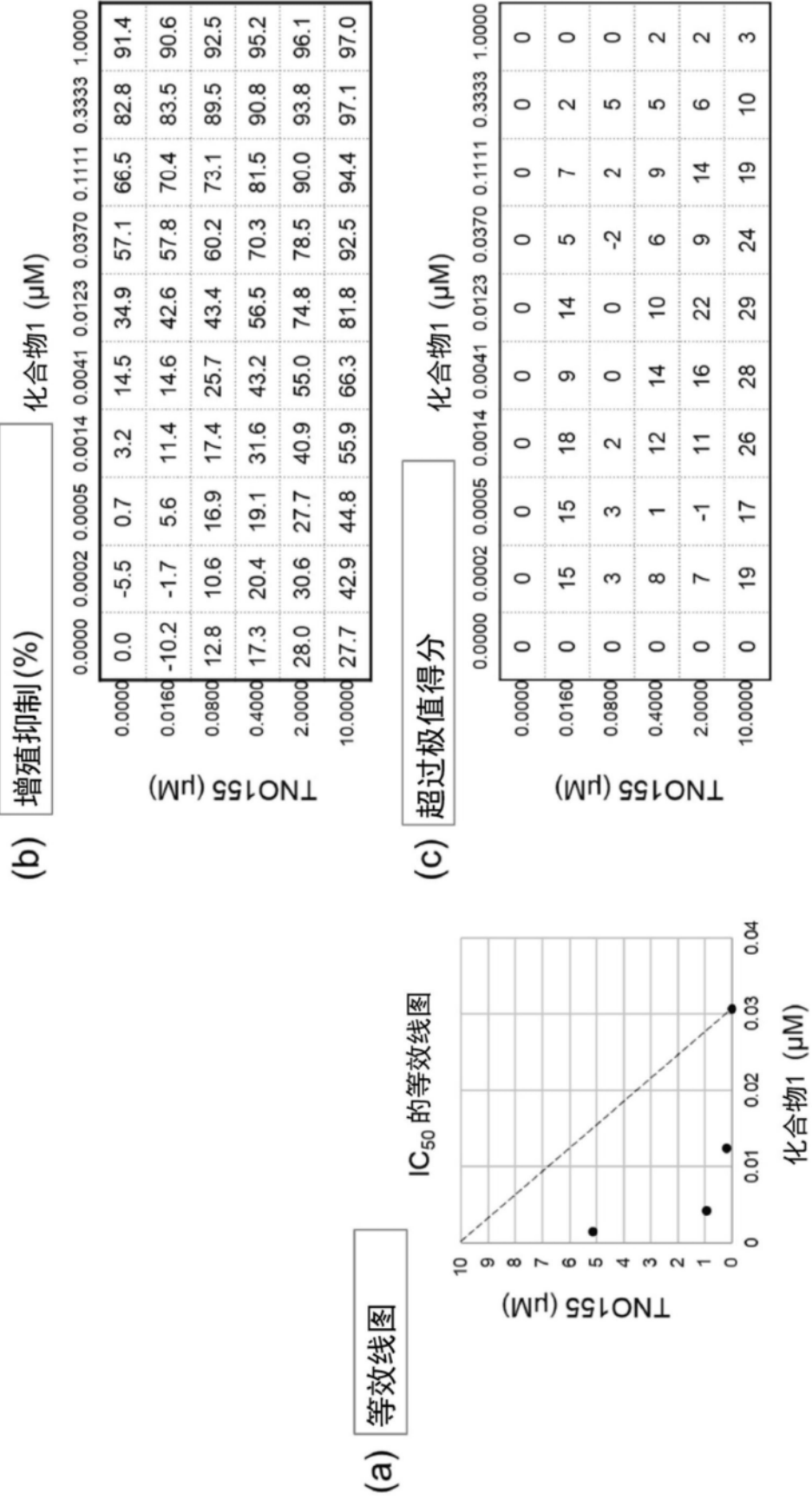


图9

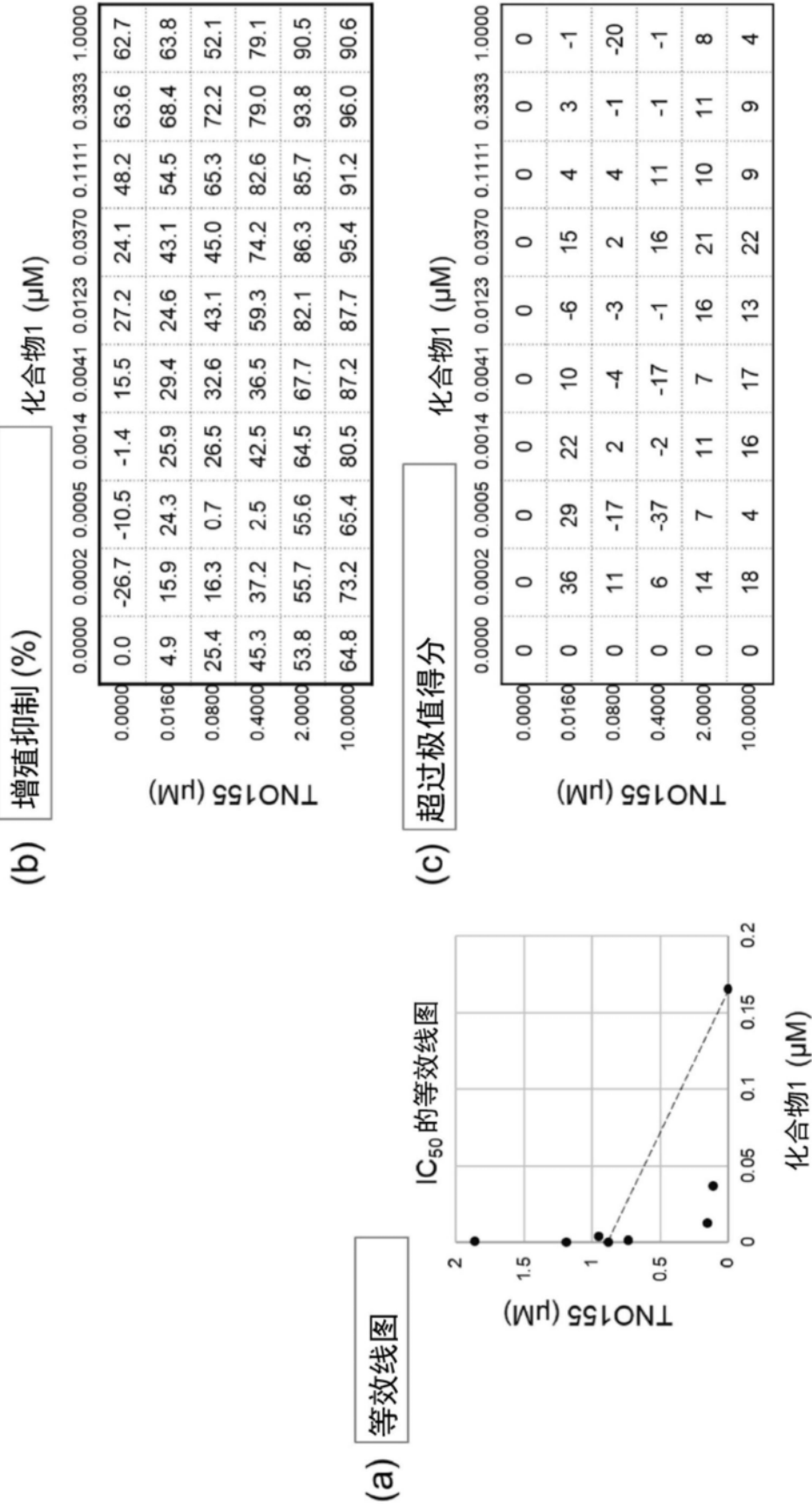


图10

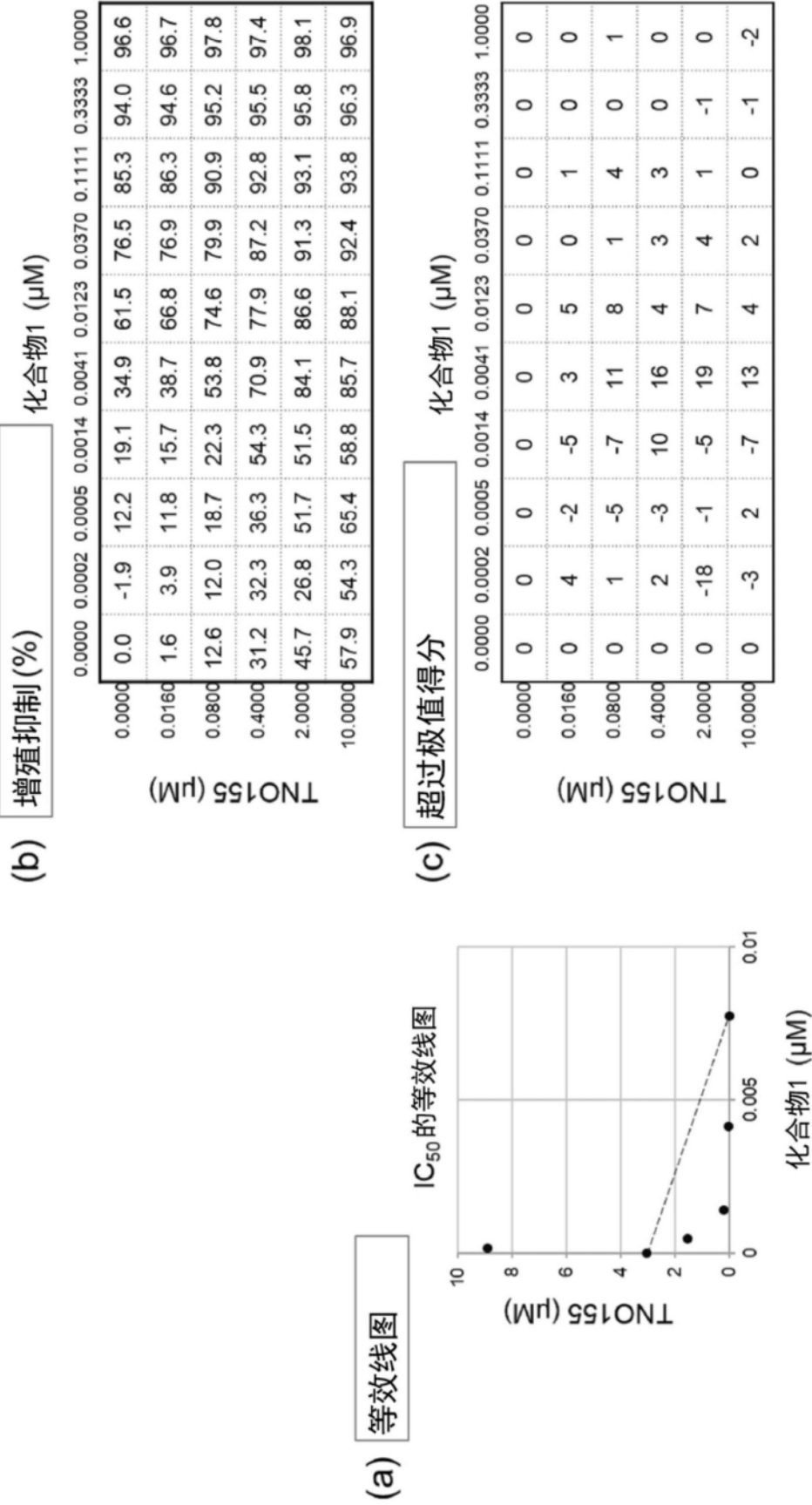


图11

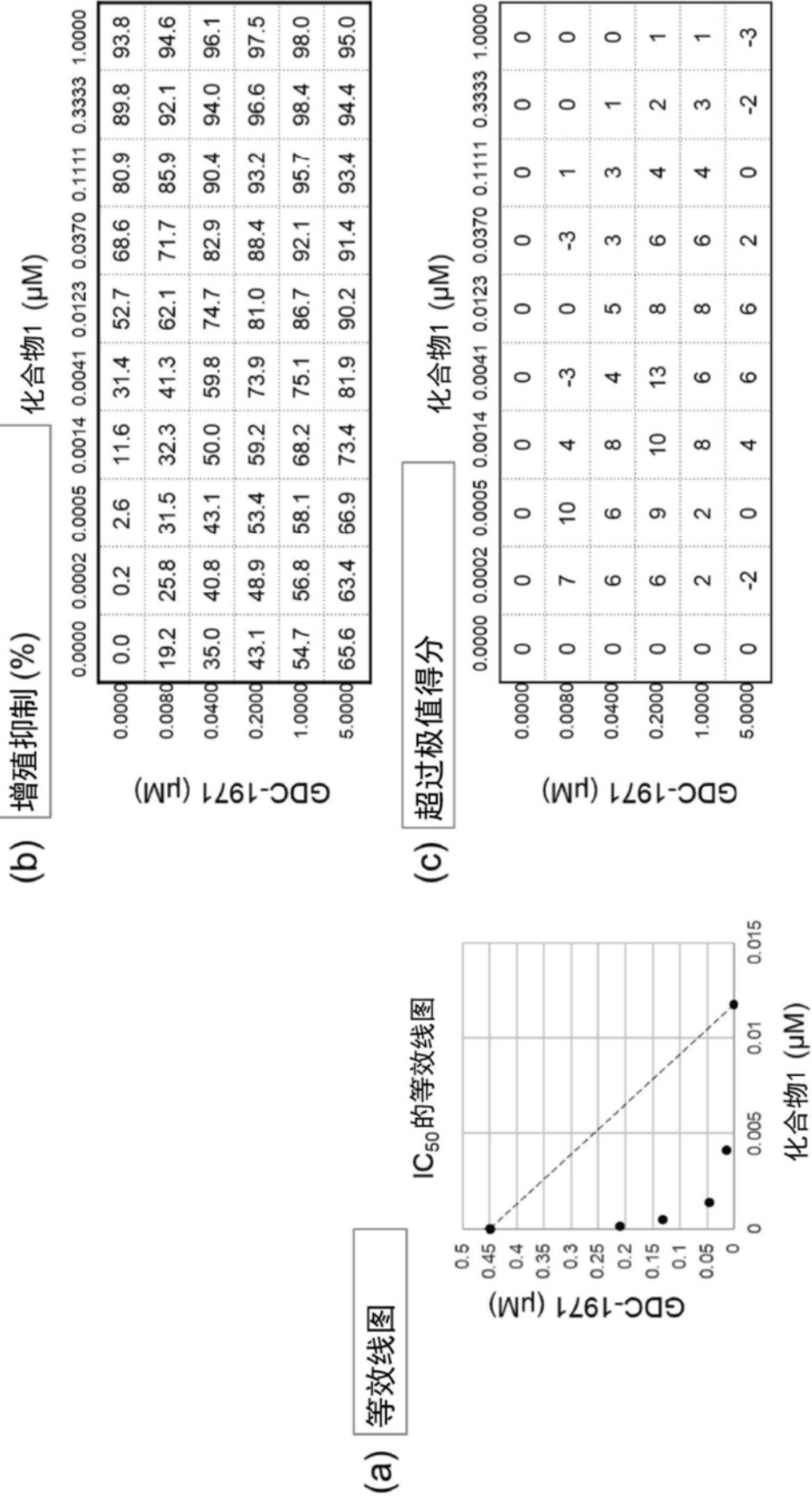


图12

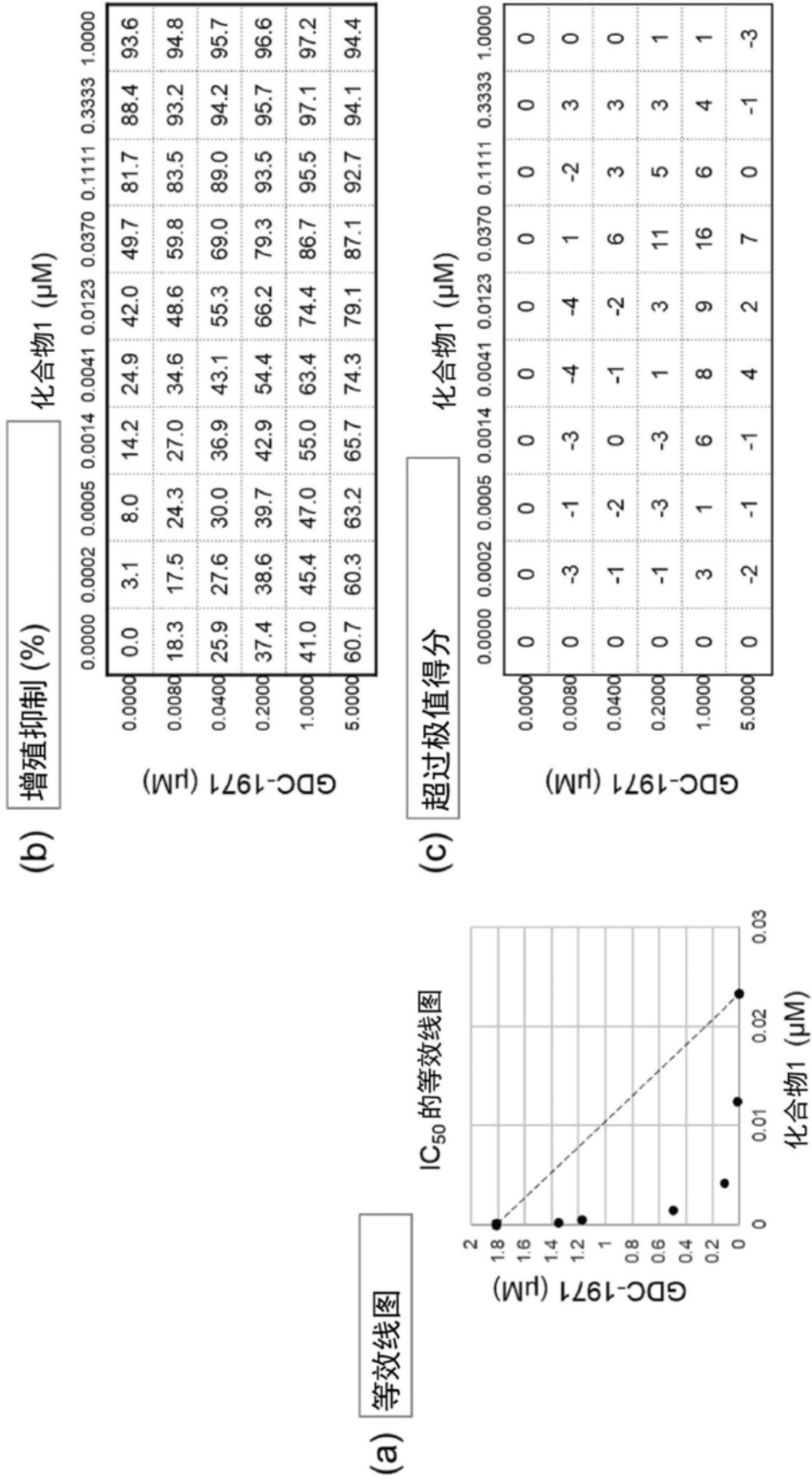


图13

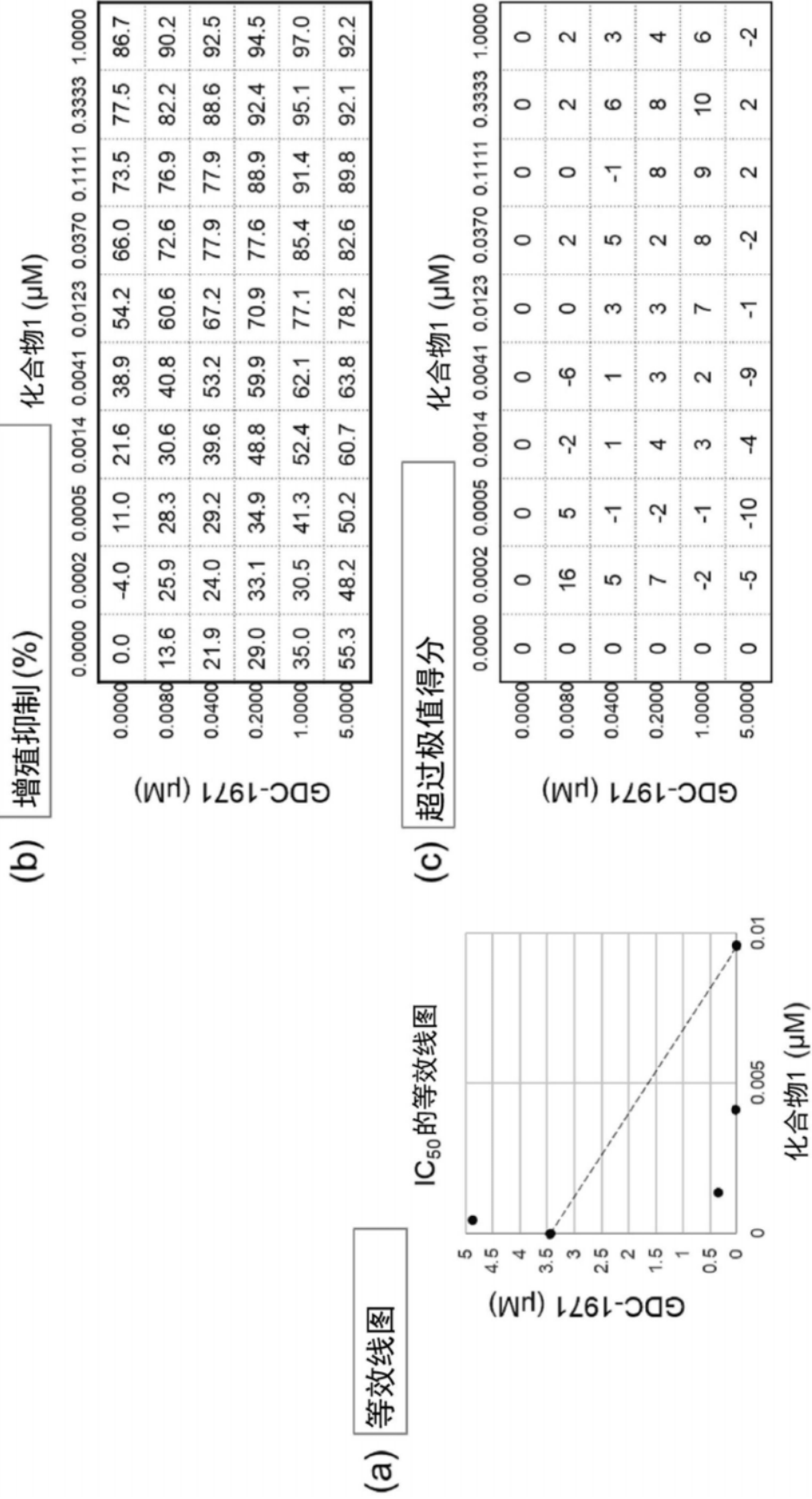


图14

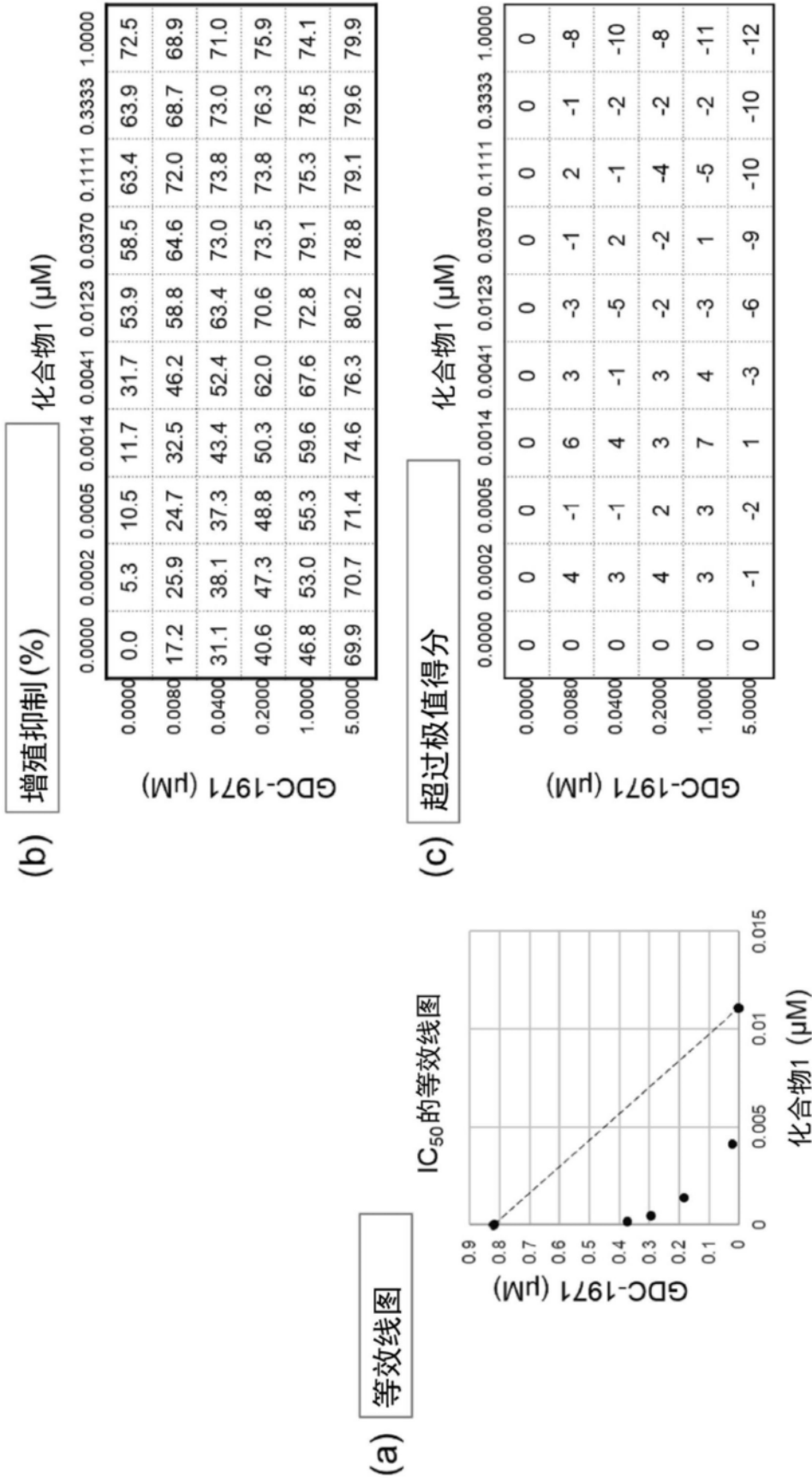


图15

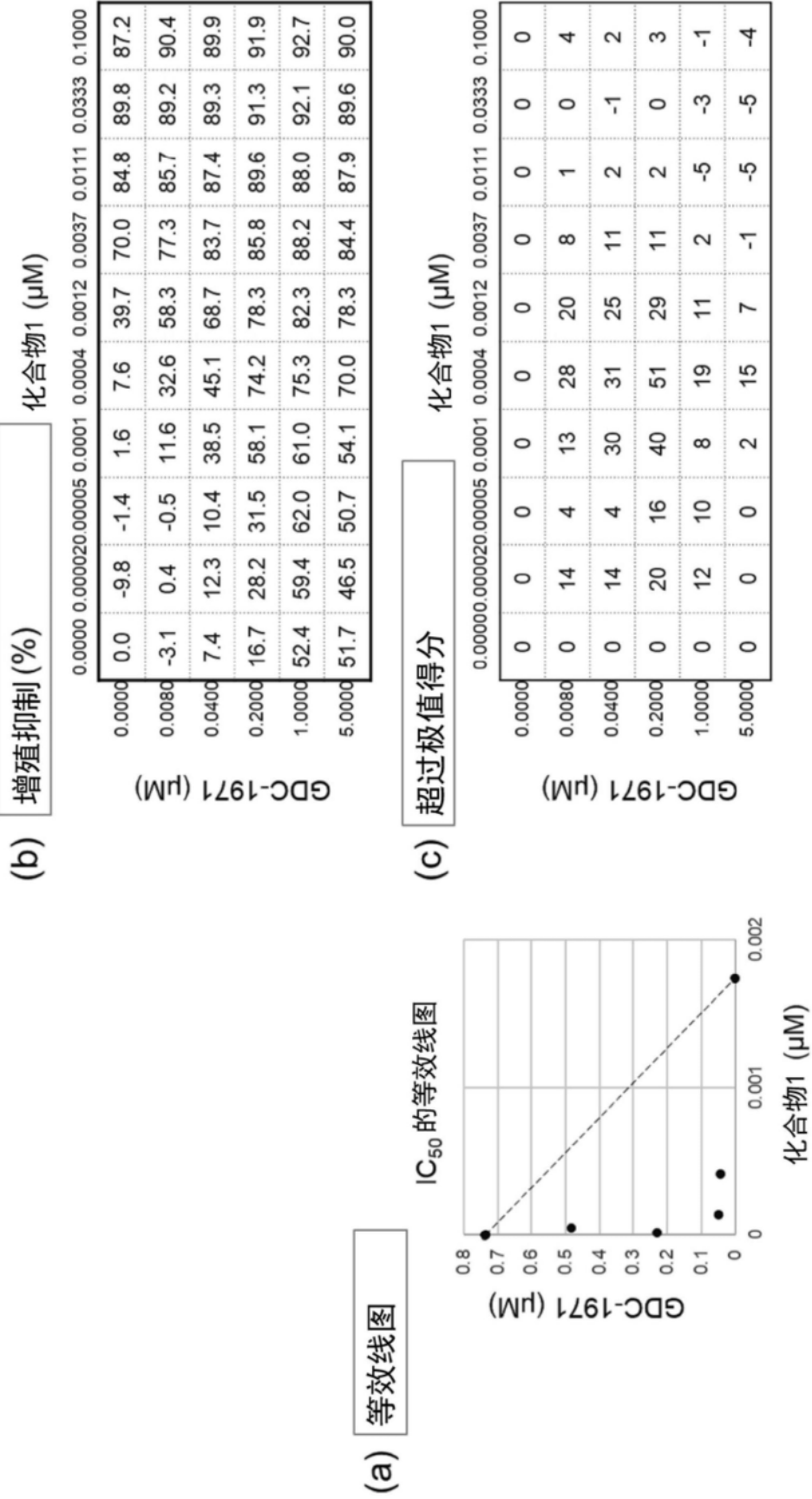
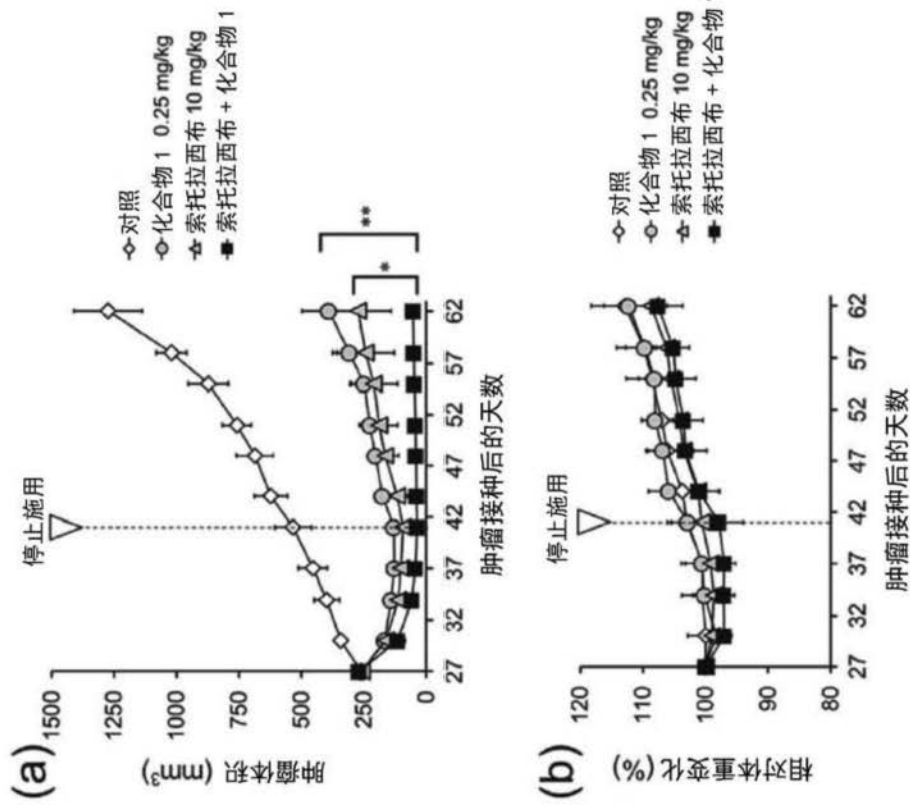


图16

在 MIA PaCa-2 中与索托拉西布联用



在 NCI-H2122 中与阿达格拉西布联用

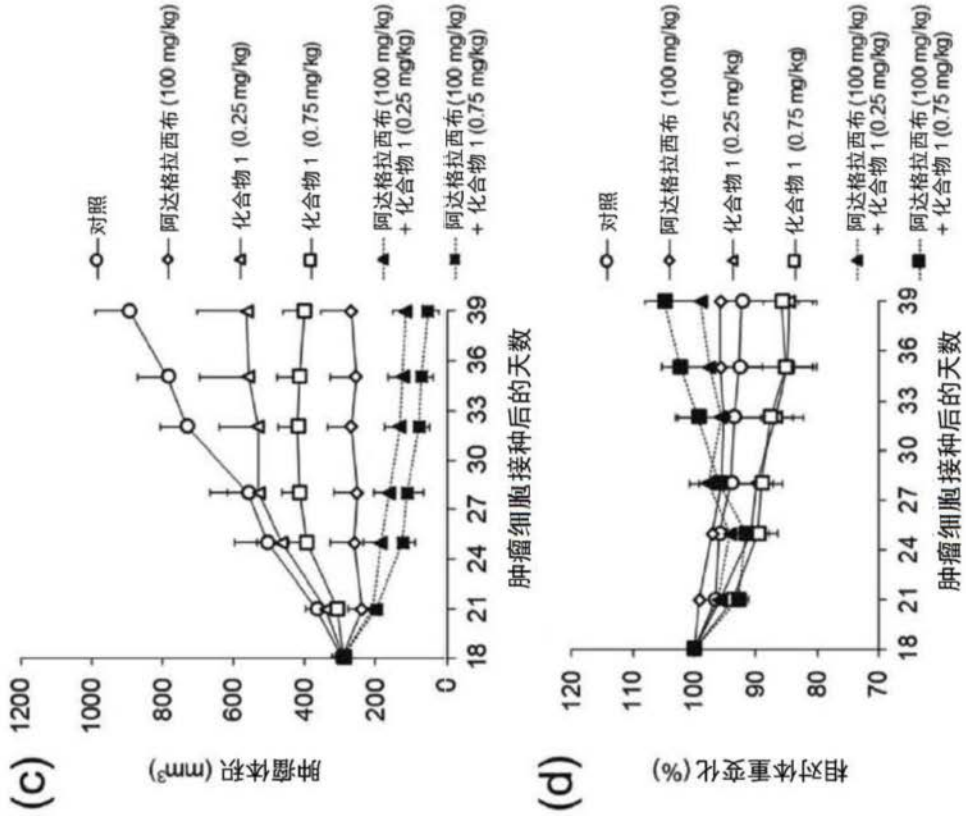


图17

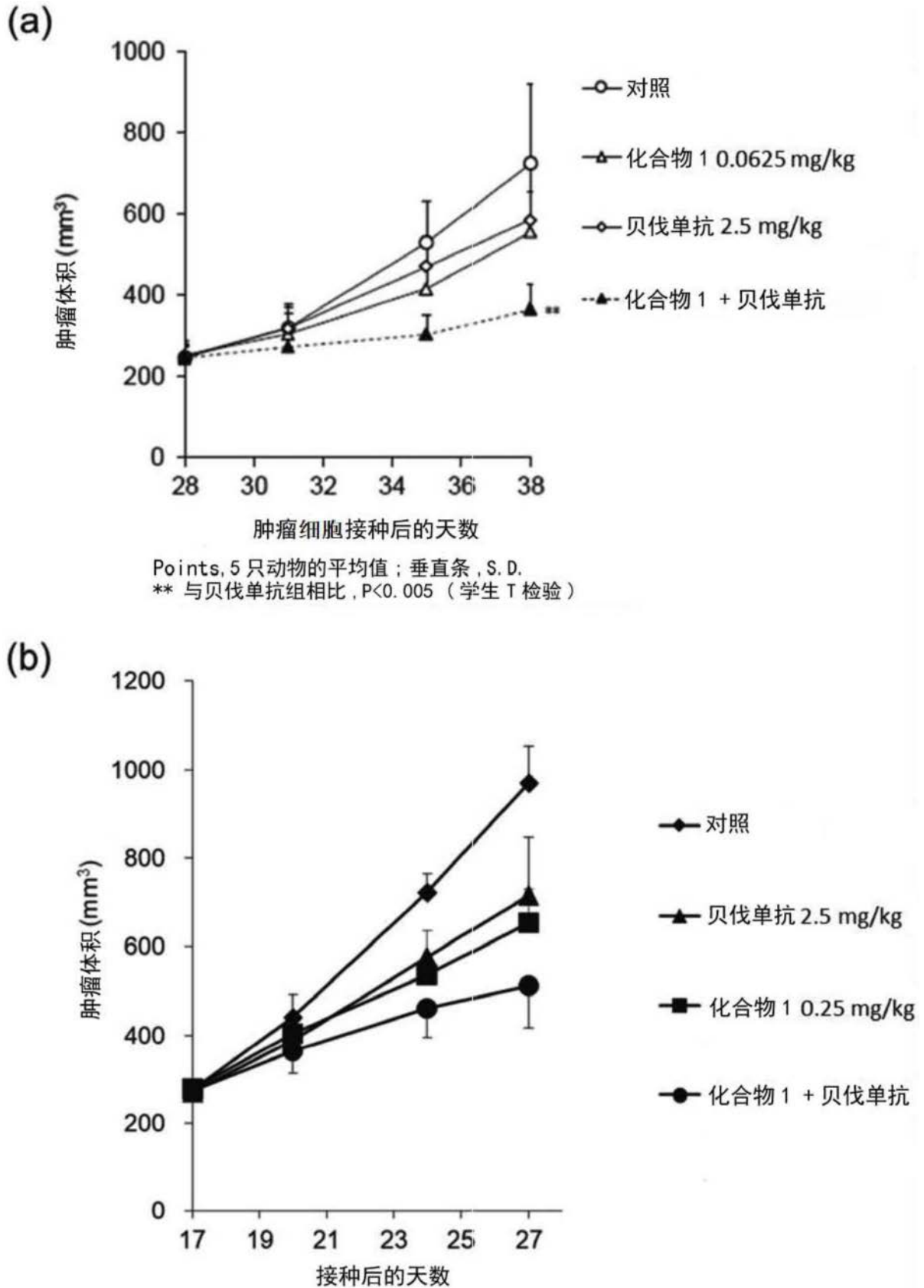


图18

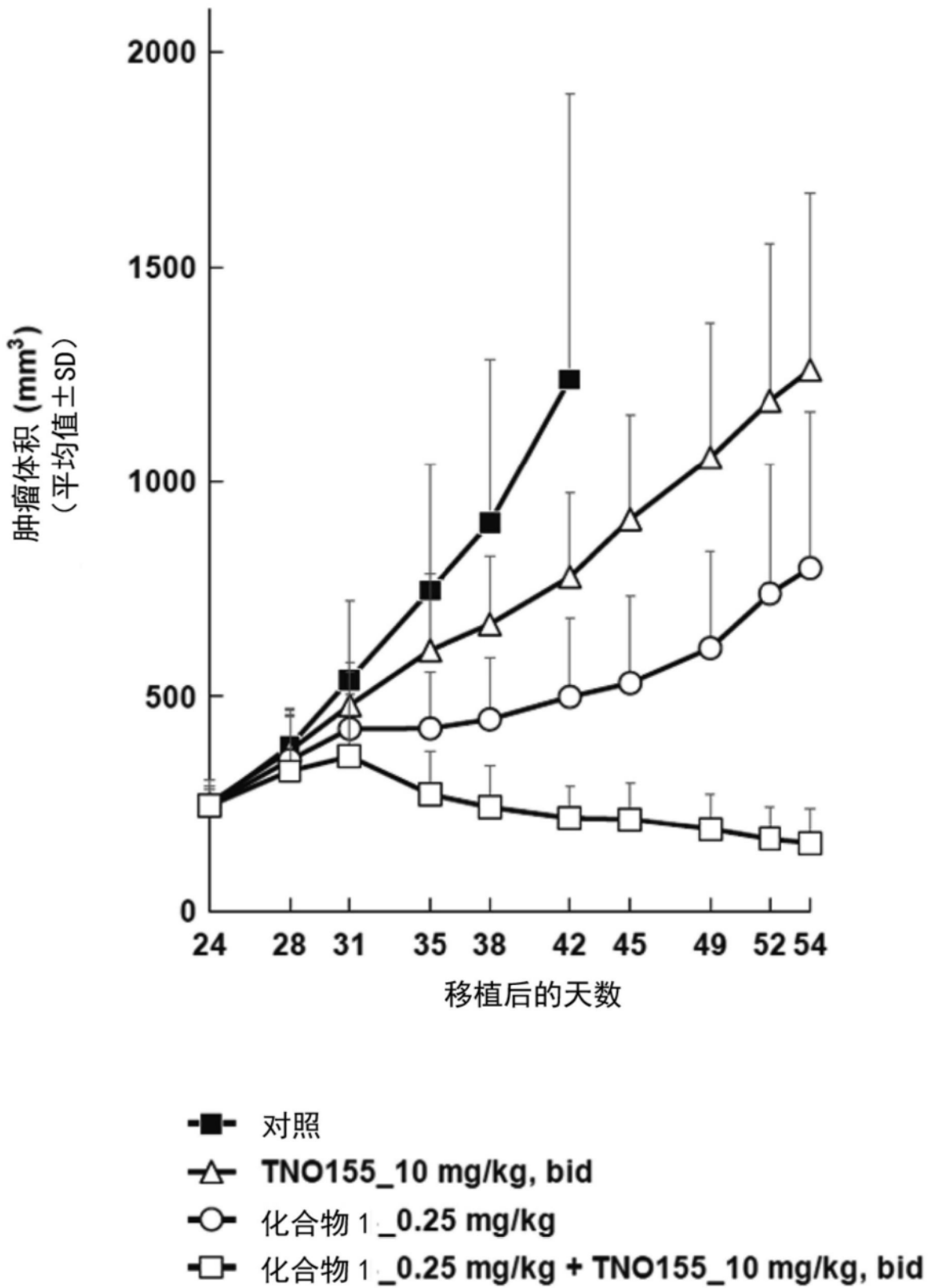


图19A

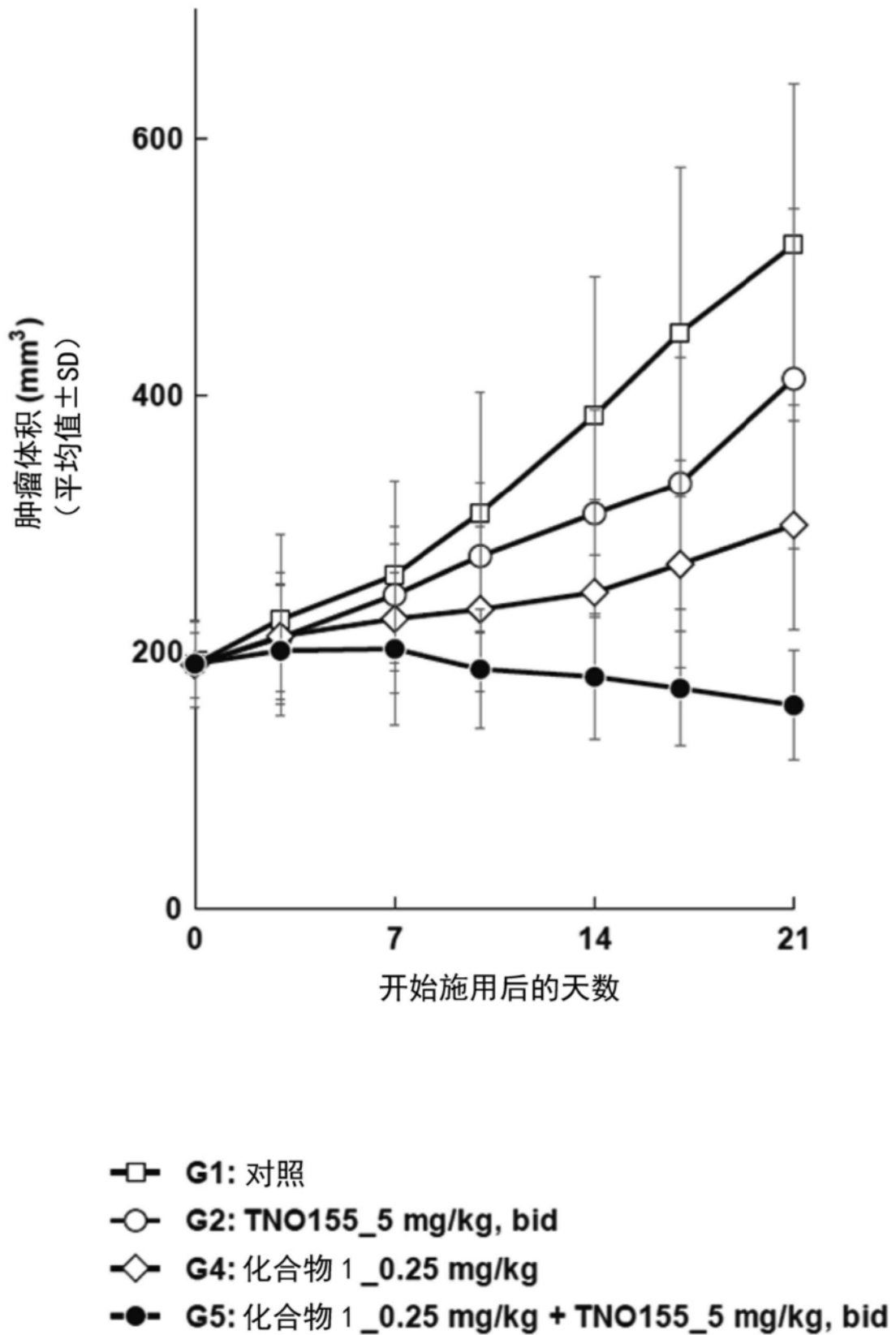


图19B

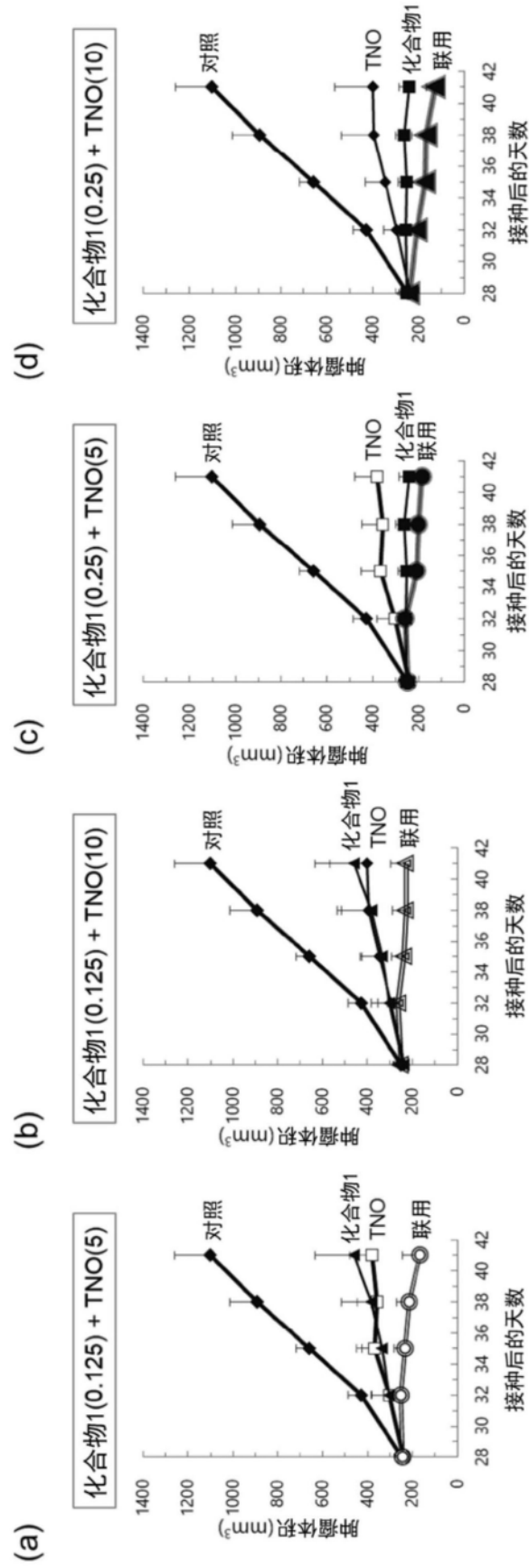


图19C

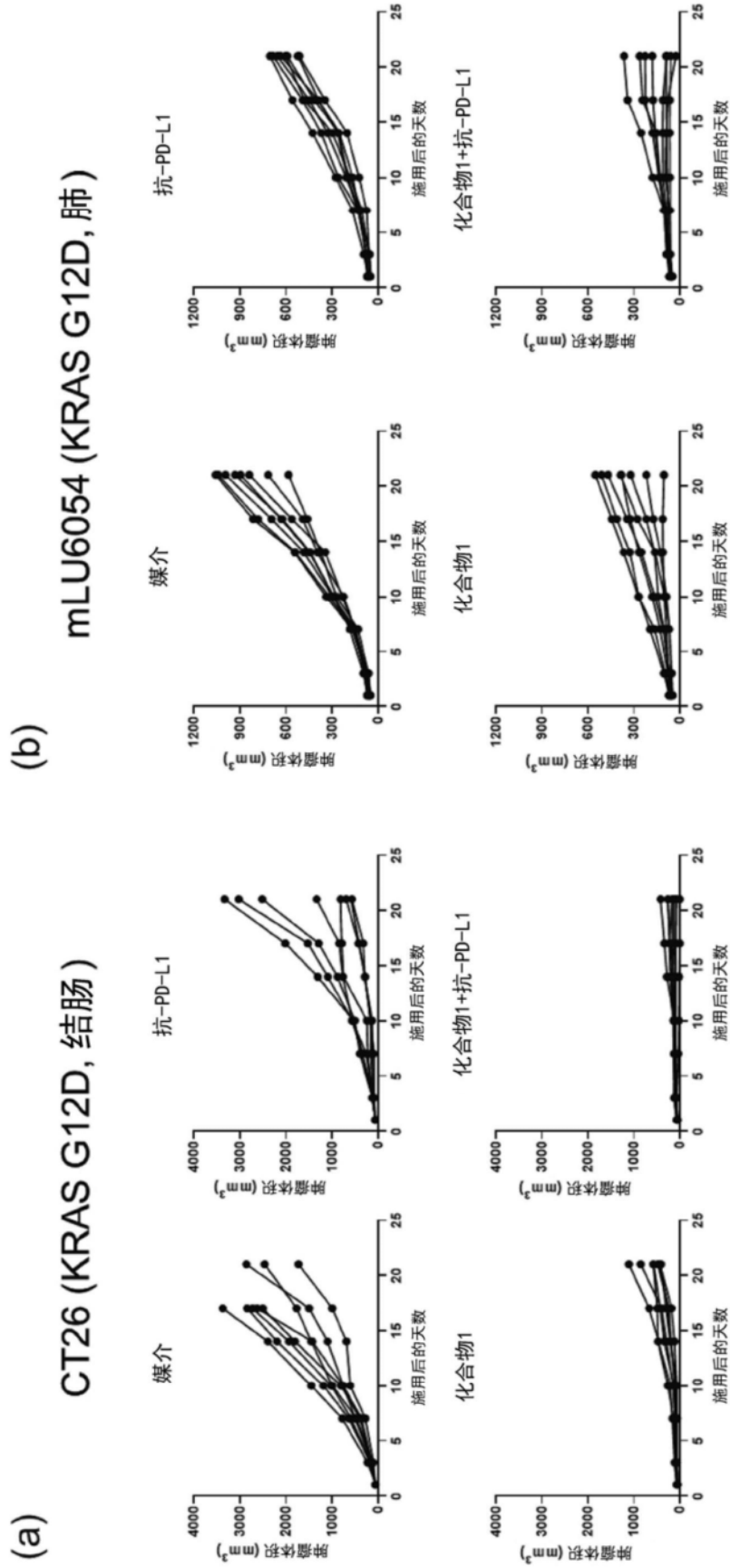


图20