



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116782895 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 19

(21) 申请号 202180091417.1

(22) 申请日 2021.11.23

(30) 优先权数据

20315465.3 2020.11.23 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/082583 2021.11.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2022/106711 EN 2022.05.27

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 M·布瓦布拉 郭竹燕 孙昉宪

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

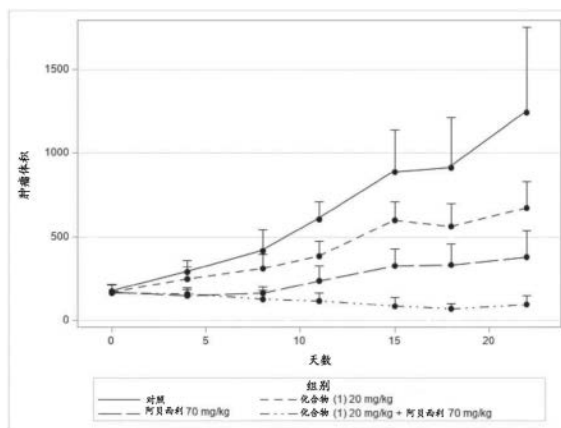
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

包含阿贝西利和6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸的组合

(57) 摘要

本文提供了阿贝西利和6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的组合,含有这样的组合的药物组合物,以及所述组合、药物组合物的治疗用途、特别是用于治疗包括乳腺癌在内的癌症的治疗用途。



1. 一种组合,所述组合包含6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐和阿贝西利。

2. 根据权利要求1所述的组合,所述组合显示出治疗协同作用。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合,所述组合用于治疗癌症。

4. 根据权利要求3所述的用于所述用途的组合,其中所述癌症是乳腺癌。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合,其中将6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐和阿贝西利同时或在一段时间内间隔施用。

6. 一种药物组合物,所述药物组合物包含6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐和阿贝西利以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,所述药物组合物用于治疗癌症。

8. 根据权利要求7所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述癌症是乳腺癌。

9. 化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于通过与阿贝西利共施用来治疗癌症。

10. 根据权利要求8所述的用于治疗癌症的化合物,将所述化合物与阿贝西利分开、同时或在一段时间内间隔施用。

11. 阿贝西利,所述阿贝西利用于通过与化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐共施用来治疗癌症。

12. 根据权利要求11所述的用于治疗癌症的阿贝西利,将所述阿贝西利与化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐分开、同时或在一段时间内间隔施用。

13. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐与治疗有效量的阿贝西利的组合。

14. 一种治疗正在进行用化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的疗法的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的阿贝西利。

15. 一种治疗正在进行用化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的稳定治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的阿贝西利。

16. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的阿贝西利,其中所述患者还正在进行用化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的疗法。

17. 一种药物试剂盒,所述药物试剂盒包含:

(i) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的

盐和至少一种药学上可接受的赋形剂；

(ii) 第二药物组合物,所述第二药物组合物包含阿贝西利和至少一种药学上可接受的赋形剂；

其中所述第一药物组合物和所述第二药物组合物在分开的隔室中并且旨在独立地施用,每种相对于另一种的施用是同时的或在一段时间内间隔的。

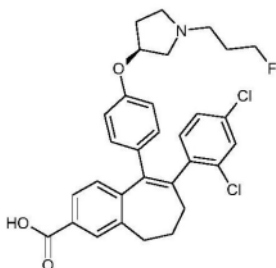
包含阿贝西利和6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸的组合

[0001] 本文提供了阿贝西利和6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸的组合,含有这样的组合的药物组合物,以及这样的组合和药物组合物的治疗用途、特别是用于治疗癌症的治疗用途。

[0002] 雌激素受体 α (ESR1) 在大多数乳腺肿瘤中表达,使得它们能够对雌激素的促有丝分裂作用有反应。

[0003] 6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸(在下文中称为“化合物(1)”)是一种选择性雌激素受体降解剂(SERD),其具有完全雌激素受体拮抗剂特性并且加速雌激素受体的蛋白酶体降解。此化合物披露于专利申请PCT/EP2017/053282(公开为WO 2017/140669)中:

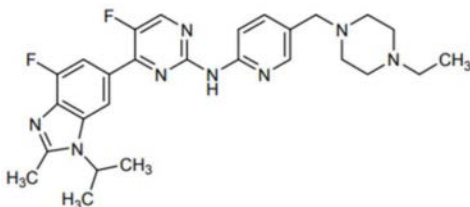
[0004]



化合物 (1)

[0005] 阿贝西利(也称为N-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-[4-氟-2-甲基-1-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-胺)是一种激酶抑制剂,更具体地CDK 4和6的抑制剂(也称为“CDK4/6”抑制剂)。它具有下式:

[0006]



[0007] 阿贝西利有市售,以VERNEZIO[®]作为其商品名之一。它被指示为用于治疗患有激素受体(HR)阳性人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的晚期或转移性乳腺癌且在转移性背景下在内分泌疗法和在先化疗后疾病进展的成年患者的单药疗法。它还被指示与内分泌疗法氟维司群组合治疗患有HR阳性HER2阴性的晚期或转移性乳腺癌且在内分泌疗法后疾病进展的女性。

[0008] 一直需要发现新的抗肿瘤治疗。现在,本文表明,化合物(1)与阿贝西利的组合是良好耐受的,展示出显著的抗肿瘤功效,并且诱导肿瘤停滞,与单独的每种活性成分相比具有协同作用。

[0009] 本文提供了包含化合物(1)和阿贝西利的组合。

[0010] 在本文提供的组合中,化合物(1)不仅可以以两性离子(即,具有酸性基团和碱性基团的总体上中性的分子)的形式存在,而且还可以以与酸或碱的加成盐的形式存在。此类

加成盐可以用于以上组合。因此,本文提供了包含化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利的组合。

[0011] 在一个实施方案中,化合物(1)或其药学上可接受的盐与阿贝西利的组合显示出治疗协同作用。如果与单独的组的任一种活性剂的累积效果相比所述组合的治疗效果更优,则所述组合展示出治疗协同作用。

[0012] 在另一个实施方案中,通过口服途径施用化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利。

[0013] 本文还提供了用作药剂的化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利的组合。

[0014] 本文还提供了包含化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0015] 所述赋形剂选自本领域技术人员已知的惯用赋形剂。更具体地,所述赋形剂选自呈任何形式(液体溶液、分散液或悬浮液、片剂、胶囊等)的可用于口服施用的那些。

[0016] 在另一个实施方案中,可以同时、分开或在一段时间内间隔(顺序施用)施用化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利。因此,本文提供的组合和药物组合物不仅限于通过单一单位剂量的成分的物理缔合获得的组合和药物组合物,而且还限于允许分开施用的那些,所述分开施用可以是同时的或在一段时间内顺序的(也称为“间隔的”或“分散的”)。

[0017] 本文还提供了药物试剂盒,所述药物试剂盒包含:

[0018] (i) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含化合物(1)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0019] (ii) 第二药物组合物,所述第二药物组合物包含阿贝西利和至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0020] 其中所述第一药物组合物和所述第二药物组合物在分开的隔室中并且旨在独立地施用,每种相对于另一种的施用是同时的或在一段时间内间隔的(顺序的)。

[0021] 在以上所述的组合、药物组合物和药物试剂盒中,化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利有利地以有效剂量存在,所述有效剂量考虑到所治疗的病状和所述组合、药物组合物或药物试剂盒所施用的患者的情况而被适应性调整。具体地,对于阿贝西利,为成年患者推荐的起始剂量是在单药疗法中为200mg每天两次,并且作为与氟维司群的组合疗法为150mg每天两次,随餐或不随餐口服。

[0022] 本文还提供了用于治疗癌症的包含化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利的组合以及如以上所述的药物组合物和试剂盒。

[0023] 本文还提供了用于通过与阿贝西利共施用来治疗癌症的化合物(1)或其药学上可接受的盐。

[0024] 本文还提供了用于通过与化合物(1)或其药学上可接受的盐共施用来治疗癌症的阿贝西利。

[0025] 本文将共施用理解为向有需要的患者施用活性成分,所述施用是关于每种活性成分分开的、同时的或在一段时间内间隔的(顺序的)。

[0026] 在一些实施方案中,以治疗有效量施用化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利。“治疗有效量”意指,当向患者施用以治疗疾病时,活性成分或活性成分组合的足以实现对于所述疾病的这样的治疗的量。“治疗有效量”将取决于疾病及其严重程度和待治疗的

哺乳动物(例如,人类患者)的年龄、体重等而变化。

[0027] 在一些实施方案中,以显示出治疗协同作用的量施用化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利。

[0028] 在另一个实施方案中,所述癌症是激素依赖性癌症。

[0029] 在另一个实施方案中,所述癌症是雌激素受体依赖性癌症,特别地,所述癌症是雌激素受体 α 依赖性癌症。

[0030] 在另一个实施方案中,所述癌症对抗激素治疗具有抗性。

[0031] 在另一个实施方案中,所述癌症是具有野生型雌激素受体的癌症。

[0032] 在另一个实施方案中,所述癌症是雌激素受体功能失调的癌症,所述雌激素受体功能失调关于但不限于雌激素受体的至少一种表观遗传和遗传改变,诸如突变、扩增或剪接受体。

[0033] 在另一个实施方案中,所述癌症是具有突变的雌激素受体的癌症。

[0034] 在另一个实施方案中,所述癌症是雌激素敏感性癌症。

[0035] 在另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌,更特别地雌激素受体阳性乳腺癌(更特别地,ER α 阳性乳腺癌);或其转移,诸如脑转移。

[0036] 本文还提供了治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的化合物(1)或其药学上可接受的盐和治疗有效量的阿贝西利。

[0037] 本文还提供了治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者施用如以上所述的药物组合物或药物试剂盒。

[0038] 本文还提供了治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者施用如以上所述的组合。

[0039] 本文还提供了治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者共施用化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利。在所述方法中,将化合物(1)或其药学上可接受的盐与阿贝西利同时或在一段时间内间隔施用。

[0040] 本文还提供了治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者共施用阿贝西利和化合物(1)或其药学上可接受的盐。在所述方法中,将阿贝西利与化合物(1)或其药学上可接受的盐同时或在一段时间内间隔施用。

[0041] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐与治疗有效量的阿贝西利的组合。

[0042] 本文还提供了治疗正在进行用化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的疗法的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的阿贝西利。

[0043] 本文还提供了治疗正在进行用化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的稳定治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的阿贝西利。

[0044] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的阿贝西利,其中所述患者还正在进行用化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙

基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的疗法。

[0045] 在以上所述的方法的一个实施方案中,所述患者是人类患者。

[0046] 本文还提供了用于制造可用于治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的药剂的组合,所述组合包含化合物(1)或其药学上可接受的盐和阿贝西利。

[0047] 本文还提供了化合物(1)或其药学上可接受的盐在制造可用于通过与阿贝西利共施用来治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的药剂中的用途。

[0048] 本文还提供了阿贝西利在制造可用于通过与化合物(1)或其药学上可接受的盐共施用来治疗以上指示的病理病症、特别是乳腺癌的药剂中的用途。

[0049] 本文还提供了制品、包装或施用单元,所述制品、包装或施用单元包含:

[0050] -包装材料;

[0051] -以上所定义的组合、药物组合物或药物试剂盒;以及

[0052] -在所述包装材料内所含的标签或包装插页,指示向患者施用所述组合、药物组合物或药物试剂盒以治疗癌症。

[0053] 以下实施例示出了用化合物(1)、阿贝西利及其组合对抗小鼠的乳腺癌细胞系异种移植物获得的药理学结果。

[0054] 对6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸与阿贝西利组合对抗雌性裸小鼠的皮下乳腺癌细胞系异种移植物的功效的评价

[0055] 在本研究中,在治疗22天后研究了6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸(“化合物(1)”)与阿贝西利组合对抗雌性裸小鼠的皮下MCF7-Y537S人乳腺癌细胞系异种移植物的抗肿瘤功效。

[0056] 治疗组包括单独的20mg/kg的化合物(1)、单独的70mg/kg的阿贝西利、以及以相同剂量和方案的化合物(1)和阿贝西利的组合。

[0057] 每天两次(BID)口服给药化合物(1)并且每天一次(QD)口服给药阿贝西利,持续22天。通过肿瘤体积测量来评价抗肿瘤功效。

[0058] 1:实验程序

[0059] 1-1:动物、细胞系、化合物

[0060] 雌性BALB/c裸小鼠获自Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co.,LTD(中国上海)。在研究入组前,允许使动物适应新环境至少四天。在治疗开始时,小鼠是6至8周龄,并且称重18与24克之间。根据实验动物护理评估和认证协会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care,AAALAC)的指导在由WuXi AppTec的机构动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee,IACUC)批准的指南中所概述的条件下饲养这些动物。

[0061] 亲本MCF7细胞获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC®HTB-22™)。MCF7-Y537S(ESR1)细胞系是由Sanofi Biology Discovery Group产生的表达ER.Y537S变体的MCF7细胞。通过定点突变将Y537S突变引入ESR1构建体(GenBank NM_000125.3)中(Toy W.等人,Cancer Discovery,2017,7,277-287)。将构建体转染到MCF7细胞中,在不存在雌二醇的情况下将所述MCF7细胞针对它们的

生长进行选择。MCF-Y537S是ESR1突变,所述突变赋予对ER α (雌激素受体 α)的雌激素非依赖性活性并且促成内分泌抵抗性疾病(Robinson D.R.等人,Nat Genet.,2013,45(12),1446-1451)。使细胞在37°C下在5%CO₂中在补充有10%胎牛血清(FBS)、人胰岛素的伊格尔极限必需培养基(EMEM)中生长。在0.25%胰蛋白酶EDTA中收获细胞,并且将其通过磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤并重悬于含75%基质胶的PBS中。将细胞(20×10⁶个细胞/小鼠)皮下(SC)植入到雌性裸小鼠的右侧腹中。

[0062] 当建立MCF7-Y537S肿瘤时,将肿瘤作为瘤株(tumor stock)保留用于碎片植入。使肿瘤通过皮下碎片组织移植连续繁殖。将碎片肿瘤组织皮下植入到雌性裸小鼠的右侧腹中。在此实验中分配了28只小鼠。

[0063] 在HCl 0.1N中的40%SBE- β -CD(pH 3.0)中配制阿贝西利(制造商:Sanofi;批号:VAC.DLE20.006.1)。在pH 3.0的5%Solutol HS15(购自Sigma)中制备化合物(1)。

[0064] 用于口服施用的化合物(1)和阿贝西利的剂量体积:10ml/kg,通过口服强饲法。

[0065] 剂量:在以上体积中,20mg/kg的化合物(1)和70mg/kg的阿贝西利。

[0066] 1-2:研究设计、终点

[0067] 将实验所需的动物(加额外的动物)合并,并且为其植入MCF7-Y537S肿瘤碎片组织。在第0天(植入后20天),将小鼠合并,并且随机分配到治疗组和对照组(每个组7只小鼠),其中每个组的中值肿瘤体积是173mm³。在第0天开始化合物(1)和阿贝西利的治疗。以20mg/kg BID(间隔8小时)口服施用化合物(1),并且以70mg/kg QD口服施用阿贝西利,持续22天。每天评估动物体重。

[0068] 将剂量以mg/kg表示,并且基于每只动物的每天的体重。将媒介物治疗的动物用作对照。每天检查小鼠,并且记录不良临床反应。每天对单只小鼠称重直至实验结束。当观察到病态或体重减轻 $\geq 20\%$ 时,将对小鼠实施安乐死。每周用卡尺测量两次肿瘤直至最终处死。当肿瘤大小达到大约2000mm³时或当存在动物健康问题(肿瘤的40%面积有溃疡)时,将对动物实施安乐死,并且记录死亡日期。实体瘤体积通过二维肿瘤测量估计,并且根据以下等式计算:

$$[0069] \quad \text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = \frac{\text{长}(\text{mm}) \times \text{宽}^2(\text{mm}^2)}{2}$$

[0070] 毒性终点:

[0071] 对于单只小鼠在连续3天内产生15%体重减轻、在1天内产生20%体重减轻、或产生10%或更多的药物相关死亡的剂量被认为是毒性过大的剂量,除非在某些情况下,体重减轻或动物死亡可以被认为非药物相关的。例子包括动物处理问题(诸如强饲失误)、肿瘤模型相关问题(诸如可以在对照组或媒介物治疗的组中观察到的导致体重减轻的肿瘤诱导的恶病质)和过度的肿瘤溃疡。具有非药物相关的死亡或显著体重减轻的小鼠将不被认为是毒性的,并且将被排除在统计学分析之外。动物体重包括肿瘤重量。

[0072] 功效终点:

[0073] 主要功效终点包括通过治疗组与对照组之间的肿瘤体积相对于基线的变化的中值比率($\Delta T / \Delta C$)总结的肿瘤体积相对于基线的变化。通过从指定观察日的肿瘤体积中减去第一次治疗那天(筹划日)的肿瘤体积,计算每个治疗(T)组和对照(C)组在每天每只动物的肿瘤体积变化。计算治疗组的中值 ΔT ,并且计算对照组的中值 ΔC 。计算比率 $\Delta T / \Delta C$,并且将其以百分比表示:

$$[0074] \quad \Delta T / \Delta C = \left(\frac{\text{中值 } \Delta T}{\text{中值 } \Delta C} \right) \times 100$$

[0075] $\Delta T / \Delta C \leq 40\%$ 被认为是有治疗活性的, $\Delta T / \Delta C = 0\%$ 被认为是肿瘤停滞, 并且 $\Delta T / \Delta C < 0\%$ 被认为是肿瘤消退(非常有活性)。 $\Delta T / \Delta C > 40\%$ 被认为是无治疗活性的。

[0076] 将肿瘤消退百分比定义为与研究开始时的体积相比, 在指定观察日在治疗组中肿瘤体积减小的% (百分比)。在特定的时间点 (t) 并且对于每只动物, 使用以下公式计算消退百分比:

$$[0077] \quad \% \text{ 消退 (在 } t \text{ 时)} = \left(\frac{\text{体积}_{t_0} - \text{体积}_t}{\text{体积}_{t_0}} \right) \times 100$$

[0078] 然后通过取针对组中每只动物计算的单个%消退值的中值来计算在给定日所述组的中值消退百分比。通过计算 $\Delta T / \Delta C$ 时的那天确定计算日, 除非中值消退百分比不代表所述组的活性。在这种情况下, 通过中值消退百分比最大时的第一天确定计算日。

[0079] 1-3: 统计学分析

[0080] 对肿瘤体积相对于基线的变化进行用治疗和天数 (重复) 因素的双因素方差分析型分析。接下来是通过Bonferroni-Holm多重性校正的对比分析, 以将所有的治疗组与对照组进行比较, 以及从第0天至第22天在每天将所述组合与以所述组合中所涉及的剂量的每种单一药剂进行比较。

[0081] 在附图中, 表示出了每个测量日的每个组的中值和中值绝对偏差 (MAD)。

[0082] 在表格中, 报告了每个测量日的每个组的中值和归一化MAD ($nMAD = 1.4826 * MAD$)。

[0083] 通过从指定观察日的肿瘤体积中减去第一次治疗那天 (第0天) 的肿瘤体积, 计算每只动物和每天的肿瘤体积相对于基线的变化。

[0084] 使用SAS 9.2版软件进行所有的统计学分析。概率小于5% ($p < 0.05$) 被认为是显著的。

[0085] 2: 结果

[0086] 持续22天的20mg/kg BID的化合物(1)、70mg/kg QD的阿贝西利、以及以所述剂量和方案的化合物(1)和阿贝西利的组合是良好耐受的, 并且在研究中未观察到显著的体重减轻。

[0087] 剂量为20mg/kg BID持续22天的化合物(1)对肿瘤生长没有统计学上显著的抗肿瘤作用, 其中第22天的 $\Delta T / \Delta C$ 值为47% ($p = 0.9411$)。剂量为70mg/kg QD持续22天的阿贝西利诱导了统计学上显著的抗肿瘤功效, 其中第22天的 $\Delta T / \Delta C$ 值为19% ($p = 0.0002$)。当以与针对化合物(1)的BID和针对阿贝西利的QD相同的给药方案将20mg/kg的化合物(1)与70mg/kg的阿贝西利组合时, 组合治疗展示出统计学上显著的抗肿瘤功效(肿瘤停滞), 其中第22天的 $\Delta T / \Delta C$ 值为-4% ($p < 0.0001$)。统计学分析表明, 在第22天, 当与单独的化合物(1)或单独的阿贝西利相比时, 所述组合的效果是显著不同的 ($p < 0.0001$)。

[0088] 详细的结果示于下表1至表3以及图1和图2中。

附图说明:

[0089] -图1: 化合物(1)与阿贝西利组合对抗裸小鼠的皮下人乳腺癌细胞系MCF7-Y537S异种移植物的抗肿瘤活性: 肿瘤体积演变。曲线代表每个组在每天的中值+或-MAD (中值绝对偏差);

[0090] -图2:化合物(1)与阿贝西利组合对抗裸小鼠的皮下人乳腺癌细胞系MCF7-Y537S异种移植物的抗肿瘤活性:在第22天肿瘤体积相对于基线的变化。点代表第22天单个肿瘤体积相对于基线的变化;条对应于中值。

[0091] 根据此实验,我们得出以下结论:20mg/kg每天两次的化合物(1)与70mg/kg每天一次的CDK4/6抑制剂阿贝西利组合在裸小鼠的MCF7-Y537S人乳腺癌细胞系异种移植模型中诱导了优于单独的单一药剂的显著的抗肿瘤功效,并且诱导了肿瘤生长抑制和肿瘤停滞。

[0092]

表1: 化合物(1)与阿贝西利组合对抗裸小鼠的皮下MCF7-Y537S人乳腺癌异种移植物的功效。PO: 口服

| 药剂 | 途径/剂量 (每次注射以mL/kg计) | 剂量, 每次 注射以 mg/kg计 | 时间表 以天计 (共22天) | *意外死亡 (死亡日) | 第22天的 pT/pC, 以%计 | 第22天消 退的中 值% | 消退 | | 第 22天的p值 | 生物学解释 |
|---------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------|------------------------|--------------------|-----|-----|-------------|-------|
| | | | | | | | 部分 | 完全 | | |
| 媒介物 | PO, BID (10) | - | - | 0/7 | 100 | - | 0/7 | 0/7 | - | - |
| 化合物(1) | PO, BID (10) | 20 | 0至22 | 0/7 | 47 | 0 | 0/7 | 0/7 | p = 0.9411 | 无活性 |
| 阿贝西利 | PO, QD (10) | 70 | 0至22 | 0/7 | 19 | 0 | 0/7 | 0/7 | p = 0.0001 | 有活性 |
| 化合物(1) + 阿贝西利 | PO, BID (10) PO, QD (10) | 20 + 70 | 0至22 | 0/7 | -4 | -10 | 4/7 | 0/7 | p < 0.0001 | 非常有活性 |

[0093] 表2:化合物(1)与阿贝西利组合对抗裸小鼠的皮下人乳腺癌细胞系MCF7-Y537S异种移植模型的功效。在每天每个组与对照组的比较。

| 肿瘤体积相对于基线的变化, 以mm ³ 计: 中值 (nMAD) *, n和p值 [#] | | | | | | | |
|--|----|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 治疗组 | 总体 | 第4天 | 第8天 | 第11天 | 第15天 | 第18天 | 第22天 |
| 对照 | - | 87.0 (25.20) n=7 | 237.0 (105.26) n=7 | 430.0 (75.61) n=7 | 713.0 (272.80) n=7 | 738.0 (382.51) n=7 | 1065.0 (717.58) n=7 |
| 化合物 (1) 20 mg/kg | - | 43.0 (51.89) n=7 | 121.0 (45.96) n=7 | 214.0 (69.68) n=7 | 360.0 (220.91) n=7 | 392.0 (100.82) n=7 | 501.0 (131.95) n=7 |
| | | 0.2279 | 0.5181 | 0.2234 | 0.1776 | 0.3604 | 0.4047 |
| 阿贝西利 70 mg/kg | - | 9.0 (41.51) n=7 | 40.0 (50.41) n=7 | 83.0 (114.16) n=7 | 119.0 (91.92) n=7 | 150.0 (149.74) n=7 | 199.0 (160.12) n=7 |
| | | <.0001 | 0.0057 | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |
| 化合物 (1) 20 mg/kg + 阿贝西利 70 mg/kg | - | 13.0 (51.89) n=7 | -37.0 (85.99) n=7 | -38.0 (63.75) n=7 | -49.0 (109.71) n=7 | -43.0 (127.50) n=7 | -47.0 (118.61) n=7 |
| | | <.0001 | 0.0057 | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |

#在对肿瘤体积相对于基线的变化的双因素方差分析型分析后, 通过Bonferroni-Holm多重性调整, 通过在每天与对照进行对比分析而获得的p值。
*MAD = 中值绝对偏差; nMAD = 归一化MAD; nMAD = 1.4826*MAD。
从第4天至第22天, 与对照组相比, 20 mg/kg的化合物 (1) + 70 mg/kg的阿贝西利的组合对肿瘤体积相对于基线的变化的效果是显著的。
n = 动物数量。

[0094] 表3:化合物(1)与阿贝西利组合对抗裸小鼠的皮下人乳腺癌细胞系MCF7-Y537S异种移植模型的功效。在每天化合物(1) 20mg/kg和阿贝西利70mg/kg作为单一药剂与组合的比较。

| 肿瘤体积相对于基线的变化, 以mm ³ 计: 中值 (nMAD) *, n和p值 [#] | | | | | | | |
|--|----|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 治疗组 | 总体 | 第4天 | 第8天 | 第11天 | 第15天 | 第18天 | 第22天 |
| 化合物 (1) 20 mg/kg + 阿贝西利 70 mg/kg | - | 13.0 (51.89) n=7 | -37.0 (85.99) n=7 | -38.0 (63.75) n=7 | -49.0 (109.71) n=7 | -43.0 (127.50) n=7 | -47.0 (118.61) n=7 |
| 阿贝西利 70 mg/kg | - | 9.0 (41.51) n=7 | 40.0 (50.41) n=7 | 83.0 (114.16) n=7 | 119.0 (91.92) n=7 | 150.0 (149.74) n=7 | 199.0 (160.12) n=7 |
| | | 0.0055 | 1.0000 | 0.5471 | 0.0045 | 0.0003 | 0.0001 |
| 化合物 (1) 20 mg/kg | - | 43.0 (51.89) n=7 | 121.0 (45.96) n=7 | 214.0 (69.68) n=7 | 360.0 (220.91) n=7 | 392.0 (100.82) n=7 | 501.0 (131.95) n=7 |
| | | <.0001 | 0.5762 | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 |

#在对肿瘤体积相对于基线的变化的双因素方差分析型分析后, 通过Bonferroni-Holm多重性调整, 通过在每天将化合物 (1) 和阿贝西利的组合与以在所述组合中所涉及的剂量的每种单一药剂进行比较的对比分析而获得的p值。
*MAD = 中值绝对偏差; nMAD = 归一化MAD; nMAD = 1.4826*MAD。
在第4天至第22天, 20 mg/kg的化合物 (1) + 70 mg/kg的阿贝西利的组合的效果比单独的70 mg/kg的阿贝西利的效果显著更大。

[0096] 在第4天至第22天, 20 mg/kg的化合物 (1) + 70 mg/kg的阿贝西利的组合的效果比单独的20 mg/kg的化合物 (1) 的效果显著更大。
n = 动物数量。

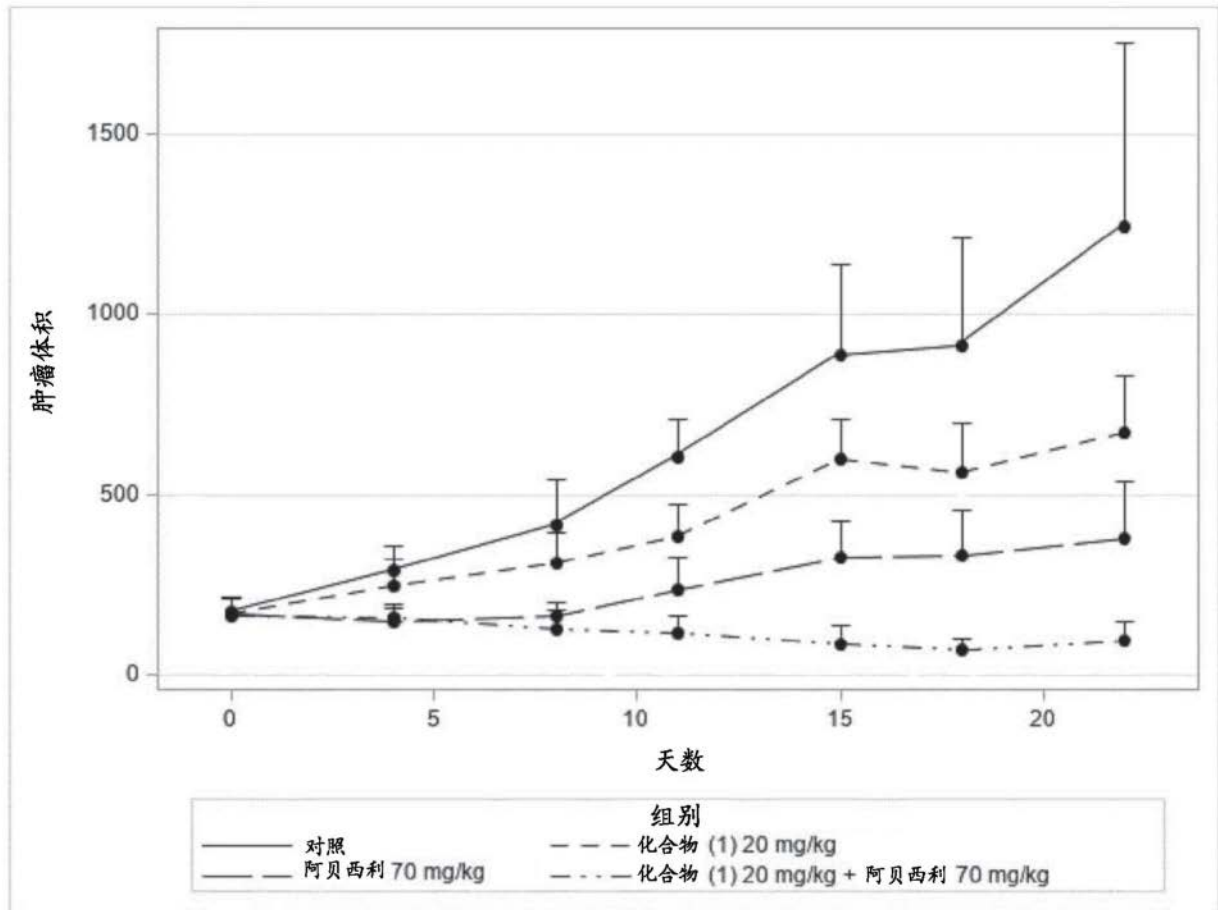


图1

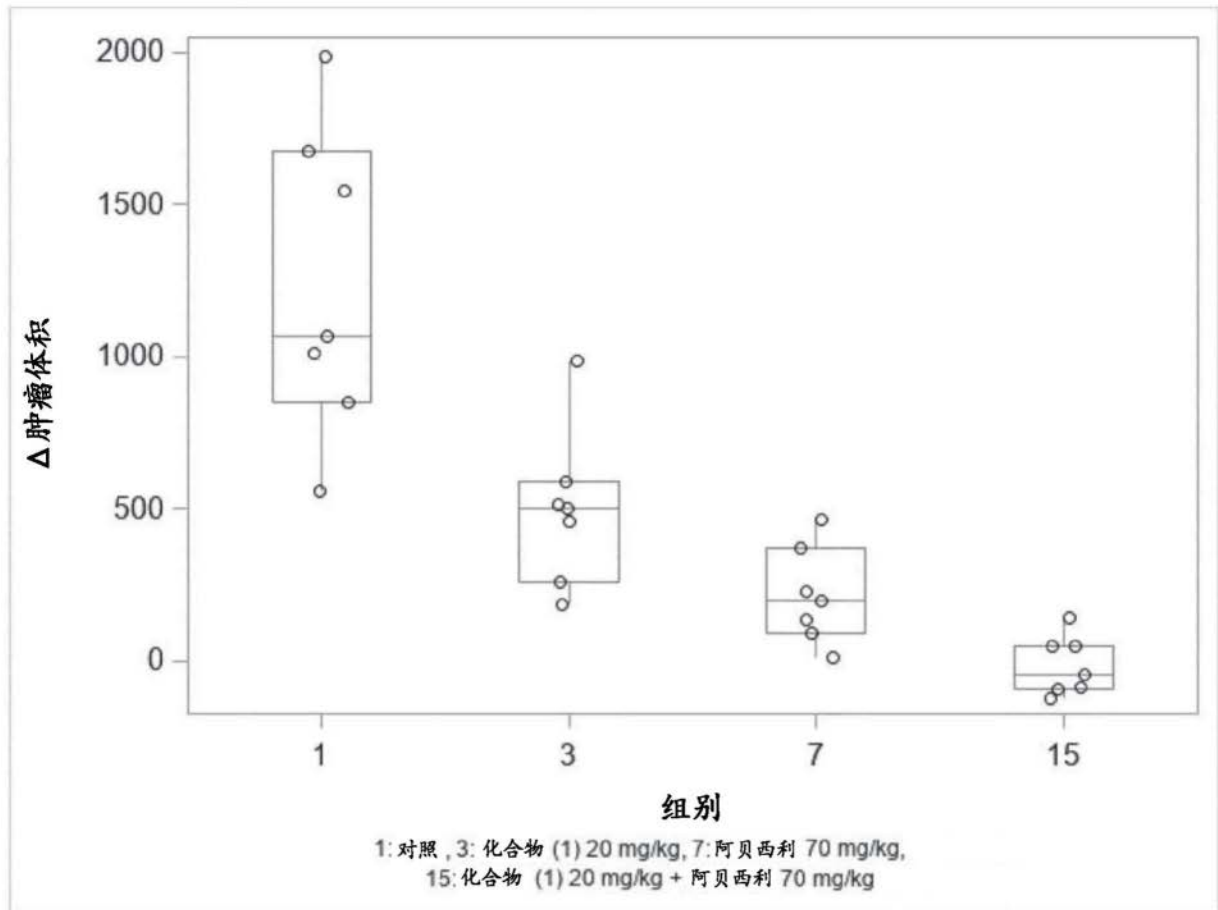


图2