

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539872

(P2024-539872A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5365(2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/497(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 35/00(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

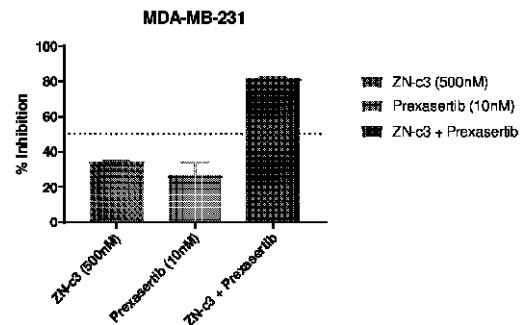
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全38頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-522407(P2024-522407)	(71)出願人	518346476 リキュリウム アイピー ホールディング ス リミテッド ライアビリティー カン パニー
(86)(22)出願日	令和4年10月27日(2022.10.27)	(74)代理人	弁理士法人秀和特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年4月12日(2024.4.12)	(72)発明者	ドネイト, フェルナンド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/048037	(72)発明者	アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センタ ードライブ 1 0 2 7 5 スイート 2 0 0
(87)国際公開番号	WO2023/076485		
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)		
(31)優先権主張番号	63/263,224		
(32)優先日	令和3年10月28日(2021.10.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 W E E 1 阻害剤及びD N A 損傷応答 (D D R) 阻害剤を含む併用療法

(57)【要約】

本明細書に開示されるのは、がんなどの疾患又は状態を治療するための化合物の組み合わせである。組み合わせは、W E E 1 阻害剤及びD D R 阻害剤、例えばA T R、A T M又はC H K 1 阻害剤を含む。



Cell line	MDA-MB-231
ZN-c3	35
Prexasertib	26
Prexasertib + ZN-c3	81

FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患又は状態を治療するための化合物の組み合わせの使用であって、前記組み合わせが、有効量の化合物(A)及び有効量の化合物(B)、又はそれらの薬学的に許容される塩を含み、化合物(A)が、WEE1阻害剤であり、化合物(B)が、ATR阻害剤、ATM阻害剤又はCHK1阻害剤から選択されるDNA損傷応答(DDR)阻害剤である、使用。

【請求項 2】

前記WEE1阻害剤が、以下の刊行物：国際公開第2019/074979号、国際公開第2020/210383号、国際公開第2020/210375号、国際公開第2020/210377号、国際公開第2020/210380号、国際公開第2020/210381号、国際公開第2022/082174号、米国特許出願公開第2022/0162229号、米国特許出願公開第2022/0168313号、米国特許出願公開第2022/0169646号、米国特許出願公開第2022/0220115号、米国特許第11,332,473号、国際公開第2019/173082号、国際公開第2019/011228号、国際公開第2019/138227号、国際公開第2018/162932号、国際公開第2018/011570号、国際公開第2018/011569号、米国特許出願公開第2022/0194947号、国際公開第2018/090939号、国際公開第2015/092431号、国際公開第2015/019037号、国際公開第2014/167347号、国際公開第2007/126122号、国際公開第2011/034743号、米国特許出願公開第2007/0254892号、国際公開第2008/133866号、米国特許出願公開第2016/0060258号、米国特許出願公開第2019/0308984号、米国特許出願公開第2020/0131192号、国際公開第2021/073491号、米国特許第11,345,710号、米国特許第11,345,711号 国際公開第2019/085933号、国際公開第2020/221358号、欧州特許第3712150号、国際公開第2018/133829号、国際公開第2021/047627号、米国特許出願公開第2021/0403451号、国際公開第2020/083404号、国際公開第2019/037678号、国際公開第2018/171633号、中国特許出願公開第113387962号、国際公開第2019/165204号、国際公開第2012/161812号、国際公開第2013/012681号、国際公開第2013/013031号、国際公開第2013/059485号、国際公開第2013/126656号、米国特許出願公開第2012/0220572号、米国特許出願公開第2013/0018045号、韓国特許第2016035878号、韓国特許第2020016567号、国際公開第2018/056621号、国際公開第2017/075629号、国際公開第2019/169065号、国際公開第2019/134539号、国際公開第2020/028814号、米国特許出願公開第2021/0309630号、国際公開第2020/069105号、国際公開第2020/192581号、米国特許出願公開第2022/0194960号、中国特許出願公開第114831993号、中国特許出願公開第111718348号、国際公開第2022/188802号、国際公開第96/34867号、国際公開第2008/153207号、国際公開第2010/067888号、国際公開第2009/054332号、国際公開第2021/073491号、国際公開第2021/074251号、中国特許出願公開第112142763号、国際公開第2020/259724号、米国特許出願公開第2022/0259210号、国際公開第2019/096322号、中国特許出願公開第112142747号、中国特許出願公開第112142747号、国際公開第2021/043152号、国際公開第2021/254389号、国際公開第2022/171088号、国際公開第2022/171126号、国際公開第2022/171128号、国際公開第2022/174765号、国際公開第2022/174796号、中国特許出願公開第112442049号、中国特許出願公開第114072411号、中国特許出願公開第113402520号、中国特許出願公開第11338

7962号、韓国特許第2022081171号、国際公開第2022/124748号、国際公開第2022/155202号、中国特許出願公開第114591334号及び国際公開第2021/074251号のうちいずれか1つ以上において提供されている、請求項1に記載の使用。

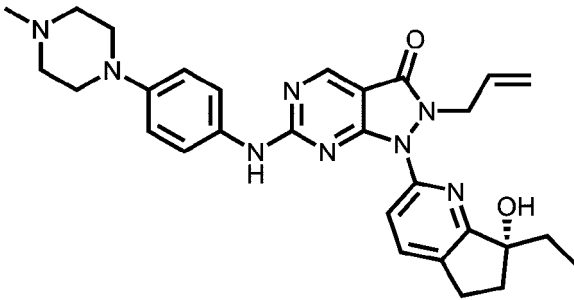
【請求項3】

前記WEE1阻害剤が、AZD1775、SC0191、PD0166285、NUV-569、SDR-7995、SDR-7778、IMP7068、Debio 0123、SY-4835、SPH-6162及びATRN-W1051、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項4】

前記WEE1阻害剤が、

【化1】

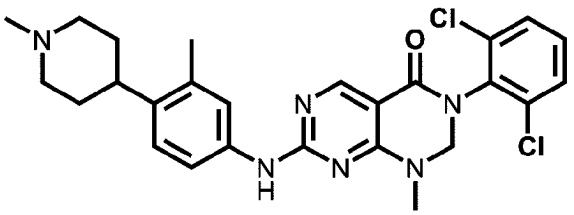


(ZN-c3)、又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項5】

前記WEE1阻害剤が、

【化2】



又はその薬学的に許容される塩若しくはN-オキシドである、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項6】

前記WEE1阻害剤が、

10

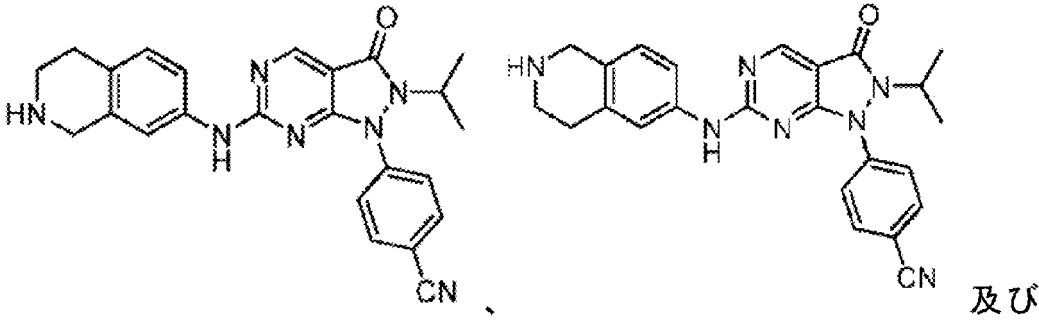
20

30

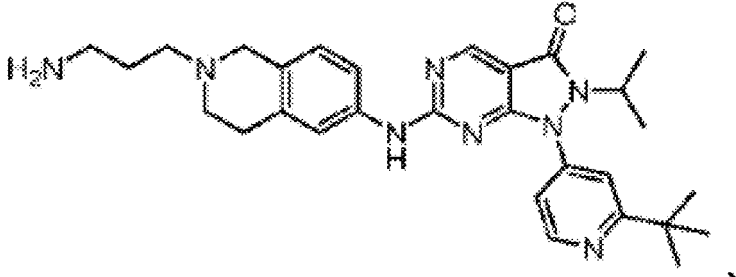
40

50

【化 3】



10



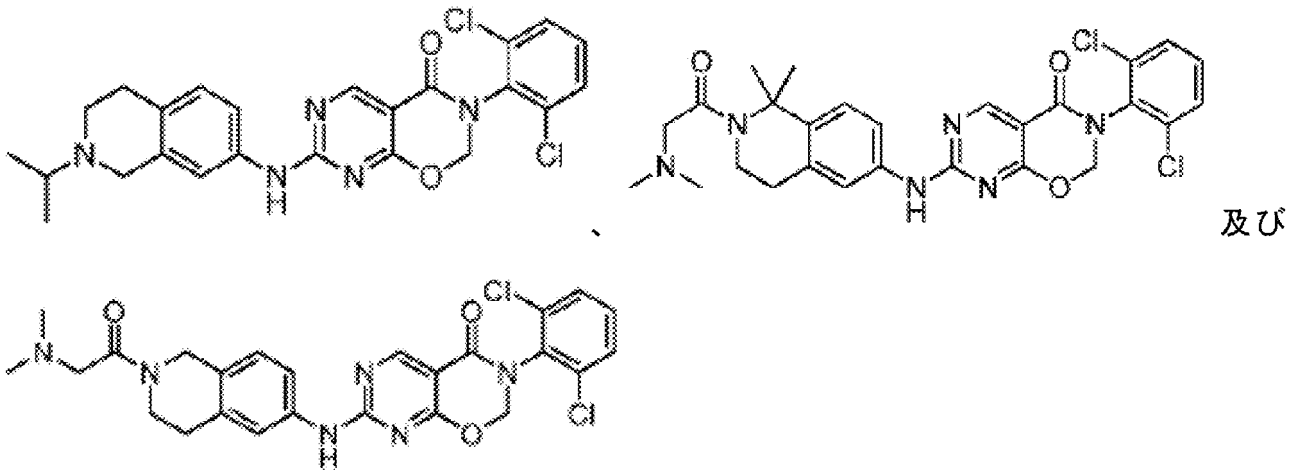
又は前述のうちのいずれかのその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 7】

前記 W E E 1 阻害剤が、

【化 4】



30

又は前述のうちのいずれかのその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

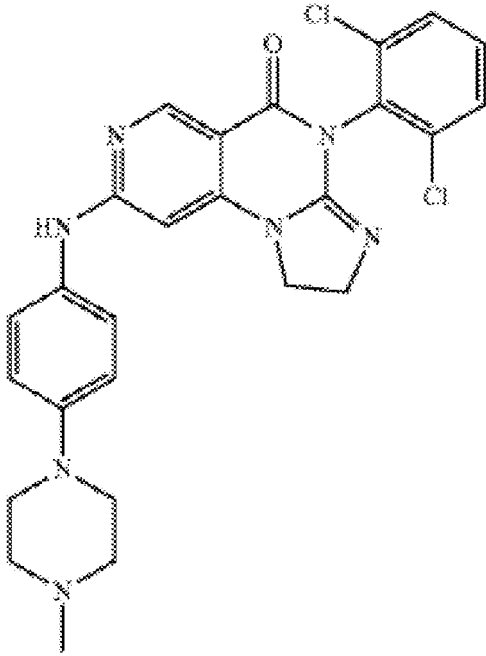
40

【請求項 8】

前記 W E E 1 阻害剤が、

50

【化5】



10

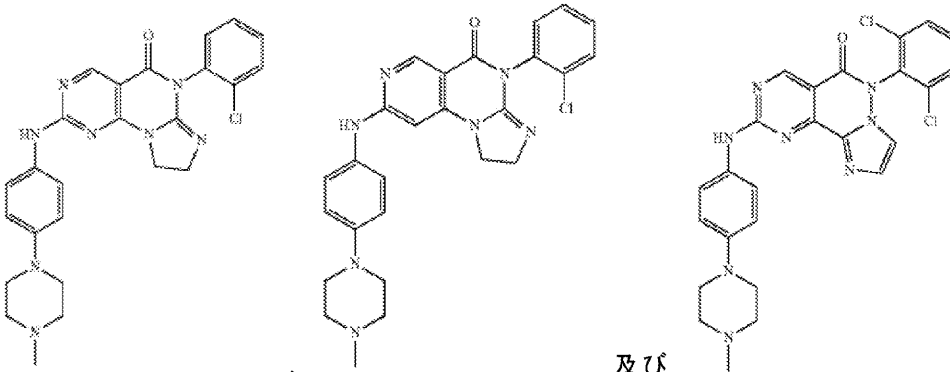
20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

前記WEE1阻害剤が、

【化6】



及び

30

又は前述のうちのいずれかのその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項10】

前記ATR阻害剤が、ガルチセルチブ、ベルゾセルチブ、セララセルチブ、シサンドリンB、エリムセルチブ、NU6027、ダクトリシブ、ETP-46464、Torin2、VE-821、AZ20、カモンセルチブ、CGK733、ART-0380、ARTRN-119及びARTRN-212からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項11】

前記ATM阻害剤が、AZD7648、AZD0156、AZ31、AZ32、AZD1390、KU55933、KU59403、KU60019、CP-466722、CGK733、NVP-BEZ235、SJ573017、AZ31、AZ32、AZD1390、SKLB-197、CGK733、M4076、M3541及びM4076からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 1 2】

前記CHK1阻害剤が、プレキサセルチブ、AZD7762、ラブセルチブ、MK-8776、CCT245737、CCT244747、CHIR-124、PD 407824、PD-321852、PF-00477736、GDC-0425、GDC-0575、SB-218078、V158411、SAR-020106、XL-844、UCN-01、SOL-578、IMP 10及びCBP501からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記使用が、2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(3-(ジフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-(1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミドの前記使用を更に含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記疾患又は状態が、膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、他の脳がん、頭頸部がん、白血病、AML(急性骨髄白血病)、CLL(慢性リンパ球性白血病)、ALL(急性リンパ球性白血病)、骨髄異形成症候群(MDS)、皮膚がん、副腎がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸部がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、眼がん、胆のうがん、胃がん、消化管がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、血液腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん及び下咽頭がん、肝臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、小細胞、リンパ種、中皮腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、神経芽細胞種、上咽頭がん、卵巣がん、骨肉種、肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、膵臓がん、下垂体がん、網膜芽腫、唾液腺がん、胃がん、小腸がん、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、子宮がん、子宮肉腫、子宮漿液がん、腔がん、外陰がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、充実性腫瘍並びに液性腫瘍からなる群から選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記疾患又は状態が、白血病、AML(急性骨髄白血病)、CLL(慢性リンパ球性白血病)及びALL(急性リンパ球性白血病)からなる群から選択される、請求項14に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記疾患又は状態が、乳がんである、請求項14に記載の使用。

【請求項 1 7】

前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項16に記載の使用。

【請求項 1 8】

前記疾患又は状態が、前立腺がんである、請求項14に記載の使用。

【請求項 1 9】

前記疾患又は状態が、非小細胞肺がんである、請求項14に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(任意の優先権出願を参照することによる組み込み)

例えば、本出願とともに提出される出願データシート又は請求において、外国又は国内優先権の主張が確認される任意及び全ての出願が、37 CFR 1.57並びに規則4.18及び20.6に基づき、参照により本明細書に組み込まれ、2021年10月28日に出願された米国仮出願第63/263,224号が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本出願は、化学、生化学、及び医学の分野に関する。より具体的には、本明細書に開示されるのは、併用療法、並びに、本明細書に記載の併用療法を用いて疾患及び/又は状態を治療する方法である。

【背景技術】

【0003】

がんは、身体の他の部分に浸潤又は拡散する可能性がある異常な細胞増殖を伴う疾患群である。今日のがん治療には、手術、ホルモン療法、放射線、化学療法、免疫療法、標的療法、及びそれらの組み合わせが含まれる。生存率は、がんの種類によって、かつがんが診断されるステージによって変化する。2021年には、米国において約190万人ががんと診断され、推定600,000人ががんで死亡することになる。したがって、有効ながん治療の必要性が依然として存在する。

10

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩とを含み得る、化合物の組み合わせに関する。本明細書に記載の他の実施形態は、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(C)又はその薬学的に許容される塩とを含み得る、化合物の組み合わせに関する。

【0005】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、疾患又は状態を治療するための化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩とを含む。本明細書に記載の他の実施形態は、疾患又は状態を治療するための薬剤の製造における化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩とを含む。本明細書に記載の更に他の実施形態は、疾患又は状態を治療するための方法における化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩とを含む。

20

【0006】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、疾患又は状態を治療するための化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(C)又はその薬学的に許容される塩とを含む。本明細書に記載の他の実施形態は、疾患又は状態を治療するための薬剤の製造における化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(C)又はその薬学的に許容される塩とを含む。本明細書に記載の更に他の実施形態は、疾患又は状態を治療するための方法における化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(C)又はその薬学的に許容される塩とを含む。

30

【0007】

いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、本明細書に記載のがんであってもよい。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】MDA-MB-231(TNBC)細胞株におけるWEE1阻害剤(ZN-c3)及びCHK1阻害剤(プレキサセルチブ(Prexasertib))について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びプレキサセルチブの両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

40

50

【図2】MDA-MB-231 (TNBC) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ (Berzosertib)) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びベルゾセルチブの両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図3】H23 (NSCLC) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3で観察され、プレキサセルチブでは事実上活性がないこと、及び驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図4】H23 (NSCLC) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びベルゾセルチブの両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

10

【図5】MV4-11 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3で観察され、プレキサセルチブでは活性がないこと、及び驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図6】MV4-11 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATM阻害剤 (AZD0156) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びAZD0156の両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

20

【図7】THP-1 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びAZD0156の両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図8】THP-1 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びAZD0156の両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図9】HL-60 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3で観察され、プレキサセルチブでは活性がないこと、及び驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

30

【図10】HL-60 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATM阻害剤 (AZD0156) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3で観察され、AZD0156では事実上活性がないこと、及び驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図11】HL-60 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びベルゾセルチブの両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

40

【図12】LNCaP (前立腺) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びプレキサセルチブの両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図13】LNCaP (前立腺) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3) 及びATM阻害剤 (AZD0156) について得られた代表的なアッセイデータを示す。結果は、単剤活性がZN-c3及びAZD0156の両方で観察されたこと、並びに驚くべきことに、組み合わせが相乗活性をもたらしたことを示す。

【図14】MV4-11 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた

50

代表的なアッセイデータを示す。

【図15】MV4-11 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びATM阻害剤 (AZD0156) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

【図16】MV4-11 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

【図17】THP-1 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

10

【図18】THP-1 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びATM阻害剤 (AZD0156) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

【図19】THP-1 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

【図20】HL-60 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びCHK1阻害剤 (プレキサセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

【図21】HL-60 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びATM阻害剤 (AZD0156) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

20

【図22】HL-60 (AML) 細胞株におけるWEE1阻害剤 (ZN-c3)、Bcl-2阻害剤 (Zn-d5) 及びATR阻害剤 (ベルゾセルチブ) について得られた代表的なアッセイデータを示す。

【図23】WEE1阻害剤の例の化学構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

別段の定めがない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開出願及び他の出版物は、別段明記しない限り、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書のある用語に対して複数の定義が存在する場合、別段明記しない限り、この節にある定義が優先される。

30

【0010】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激をもたらさず、化合物の生物活性及び特性を無効にしない、化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸 (例えば、塩酸又は臭化水素酸)、硫酸、硝酸、及びリン酸 (2, 3-ジヒドロキシプロピルニ水素ホスファートなど) と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族若しくは芳香族カルボン酸若しくはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、サリチル酸、2-オキシペンタン二酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、又はリチウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、炭酸の塩、重炭酸の塩、有機塩基の塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、C₁~C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリシン

40

50

などのアミノ酸を有する塩を形成することによって得られ得る。当業者は、窒素ベースの基（例えば、 NH_2 ）のプロトン化によって塩が形成される場合、窒素ベースの基が正電荷と会合し得（例えば、 NH_2 が NH_3^+ になり得る）、正電荷が負の電荷を持つ対イオン（ Cl^- など）によってバランスがとられ得ることを理解する。

【0011】

1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、R配置若しくはS配置、又はこれらの混合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物、鏡像異性的に富化された化合物、ラセミ混合物、ジアステレオマー的に純粋な化合物、ジアステレオマー的に富化された化合物、又は立体異性混合物であつてもよい。加えて、E又はZと定義され得る幾何異性体を生成する1つ以上の二重結合を有する、本明細書に記載の任意の化合物において、各二重結合が独立して、E又はZ、これらの混合物であってもよいことが理解される。同様に、記載の任意の化合物において、全ての互変異性形態もまた含まれるよう意図されることが理解される。

10

【0012】

本明細書に開示される化合物が充填されていない原子価を有する場合、その原子価が、水素又はその同位体、例えば、水素-1（軽水素）及び水素-2（重水素）で充填されることを理解されたい。

【0013】

本明細書に記載の化合物が同位体で標識され得ることが理解される。重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボ半減期の増加又は必要投薬量の低減など、より大きい代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。化合物構造において表される各化学元素は、当該元素の任意の同位体を含み得る。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明確に開示され得るか、又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、水素-1（軽水素）及び水素-2（重水素）を含むが、これらに限定されない、水素の任意の同位体であり得る。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈が明確にそうでないと示さない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

20

【0014】

本明細書に記載の方法及び組み合わせが、結晶形態（多形体としても既知であり、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒での結晶化プロセス中に形成されてもよい。溶媒が水である場合に水和物が形成されるか、又は溶媒がアルコールである場合にアルコールが形成される。加えて、本明細書に提供される化合物は、非溶媒和形態並びに溶媒和形態で存在することができる。概して、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物及び方法の目的で、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

30

40

【0015】

値の範囲が提供される場合、上限及び下限、並びにその範囲の上限と下限との間に介在する各値が、実施形態内に包含されることが理解される。

【0016】

本願で使用される用語及び語句並びにこれらの変化形、特に添付の特許請求の範囲にあるものは、別段明記しない限り、限定的ではなく非限定的であると解釈されるべきである。上記の例として、「含むこと」という用語は、「限定することなく含むこと」、「含むが、これらに限定されないこと」などを意味するよう解釈されるべきである。本明細書で使用される場合、「備えること」という用語は、「含むこと」、「含有すること」、又は「特徴とする」と同義語であり、包括的又は非限定的であり、追加の列挙されていない要

50

素又は方法の工程を除外しない。「有すること」という用語は、「少なくとも有すること」と解釈されるべきである。「含む」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、考察中の項目の徹底的又は限定的なリストではなく例示的な実例を提供するために使用される。「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」又は「望ましい」のような用語、並びに同様の意味の単語の使用は、ある特定の特徴がその構造又は機能にとって重大、本質的又は重要でさえあるということを暗示するものとしてではなく、むしろ単に特定の実施形態で利用される場合又はされない場合がある代替又は追加の特徴を強調することが意図されるものとして理解されるべきである。加えて、「備えること」という用語は、「少なくとも有すること」又は「少なくとも含むこと」という語句の同意語として解釈されるものとする。化合物、組成物、又はデバイスの文脈で使用される場合、「備えること」という用語は、化合物、組成物、又はデバイスが少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含み得ることを意味する。

10

【0017】

本明細書の実質的にいかなる複数形及び/又は単数形の使用に関しても、当業者は、文脈及び/又は用途に応じて適切に、複数形から単数形、及び/又は単数形から複数形に変換することができる。様々な単数形/複数形の入れ替えは、明確にするために本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「a」又は「an」は、複数を除外しない。ある特定の手段が相互に異なる従属請求項に列挙されるといふ単なる事実は、利益を得るためにこれらの手段の組み合わせを使用することができないということを示すものではない。請求項中のいかなる参照符号も、その範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

20

【0018】

化合物

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、疾患又は状態を治療するための化合物の組み合わせの使用に関し、組み合わせは、有効量の化合物(A)又はその薬学的に許容される塩と、有効量の化合物(B)又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩とを含み得、化合物(A)は、WEE1阻害剤であり、化合物(B)は、毛細血管拡張性運動失調症及びRad3関連プロテインキナーゼの阻害剤(「ATR阻害剤」又は「ATRi」)、毛細血管拡張性運動失調症変異型キナーゼの阻害剤(「ATM阻害剤」又は「ATMi」)、及びチェックポイントキナーゼ1の阻害剤(「CHK1阻害剤」又は「CHKi」)から選択されるDNA損傷応答(DNA damage response、DDR)阻害剤である。

30

【0019】

化合物(A)の好適なWEE1阻害剤の例としては、以下の刊行物：国際公開第2019/074979号、国際公開第2020/210383号、国際公開第2020/210375号、国際公開第2020/210377号、国際公開第2020/210380号、国際公開第2020/210381号、国際公開第2022/082174号、米国特許出願公開第2022/0162229号、米国特許出願公開第2022/0168313号、米国特許出願公開第2022/0169646号、米国特許出願公開第2022/0220115号、米国特許第11,332,473号、国際公開第2019/173082号、国際公開第2019/011228号、国際公開第2019/138227号、国際公開第2018/162932号、国際公開第2018/011570号、国際公開第2018/011569号、米国特許出願公開第2022/0194947号、国際公開第2018/090939号、国際公開第2015/092431号、国際公開第2015/019037号、国際公開第2014/167347号、国際公開第2007/126122号、国際公開第2011/034743号、米国特許出願公開第2007/0254892号、国際公開第2008/133866号、米国特許出願公開第2016/0060258号、米国特許出願公開第2019/0308984号、米国特許出願公開第2020/0131192号、国際公開第2021/073491号、米国特許第11,345,710号、米国特許第11,345,711号 国際公開第2019/08

40

50

5933号、国際公開第2020/221358号、欧州特許第3712150号、国際公開第2018/133829号、国際公開第2021/047627号、米国特許出願公開第2021/0403451号、国際公開第2020/083404号、国際公開第2019/037678号、国際公開第2018/171633号、中国特許出願公開第113387962号、国際公開第2019/165204号、国際公開第2012/161812号、国際公開第2013/012681号、国際公開第2013/013031号、国際公開第2013/059485号、国際公開第2013/126656号、米国特許出願公開第2012/0220572号、米国特許出願公開第2013/0018045号、韓国特許第2016035878号、韓国特許第2020016567号、国際公開第2018/056621号、国際公開第2017/075629号、国際公開第2019/169065号、国際公開第2019/134539号、国際公開第2020/028814号、米国特許出願公開第2021/0309630号、国際公開第2020/069105号、国際公開第2020/192581号、米国特許出願公開第2022/0194960号、中国特許出願公開第114831993号、中国特許出願公開第111718348号、国際公開第2022/188802号、国際公開第96/34867号、国際公開第2008/153207号、国際公開第2010/067888号、国際公開第2009/054332号、国際公開第2021/073491号、国際公開第2021/074251号、中国特許出願公開第112142763号、国際公開第2020/259724号、米国特許出願公開第2022/0259210号、国際公開第2019/096322号、中国特許出願公開第112142747号、中国特許出願公開第112142747号、国際公開第2021/043152号、国際公開第2021/254389号、国際公開第2022/171088号、国際公開第2022/171126号、国際公開第2022/171128号、国際公開第2022/174765号、国際公開第2022/174796号、中国特許出願公開第112442049号、中国特許出願公開第114072411号、中国特許出願公開第113402520号、中国特許出願公開第113387962号、韓国特許第2022081171号、国際公開第2022/124748号、国際公開第2022/155202号、中国特許出願公開第114591334号及び国際公開第2021/074251号に記載されているものが挙げられる。

10

20

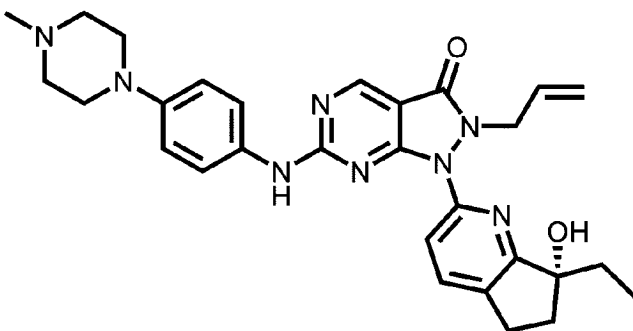
30

【0020】

いくつかの実施形態では、WEE1阻害剤は、AZD1775、SC0191、PD0166285、NUV-569、SDR-7995、SDR-7778、IMP7068、Debio 0123、SY-4835、SPH-6162及びATRN-W1051、又はそれらの任意の組み合わせから選択され得る。WEE1阻害剤に関する更なる詳細を図23に提供する。他の実施形態では、WEE1阻害剤は、

【0021】

【化1】



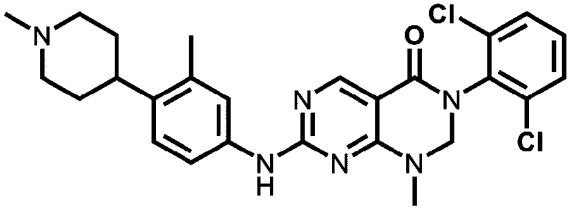
40

(ZN-c3)、又はその薬学的に許容される塩であり得る。更に他の実施形態では、WEE1阻害剤は、

【0022】

50

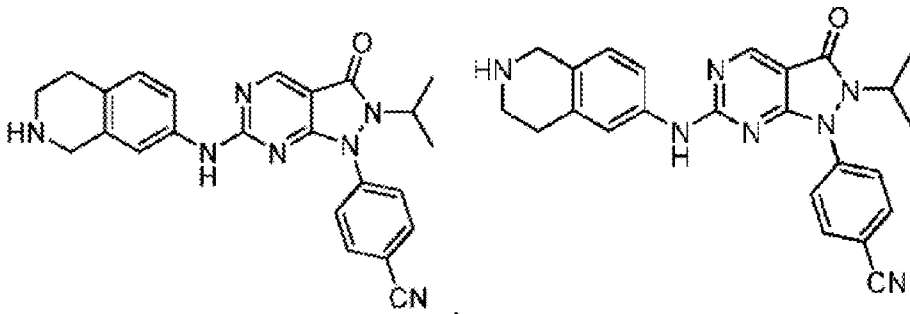
【化 2】



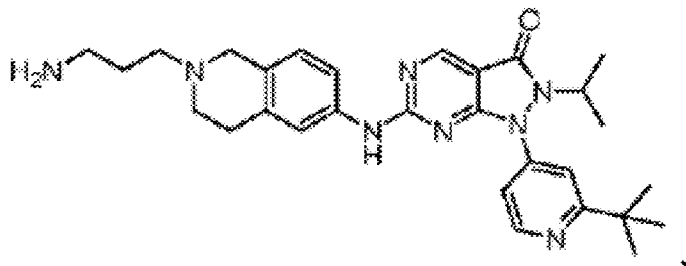
又はその薬学的に許容される塩若しくはN-オキシドであり得る。なおも更に他の実施形態では、WEE1阻害剤は、

【0023】

【化 3】



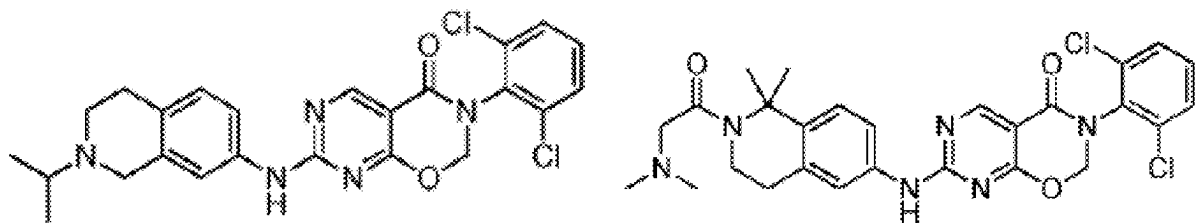
及び



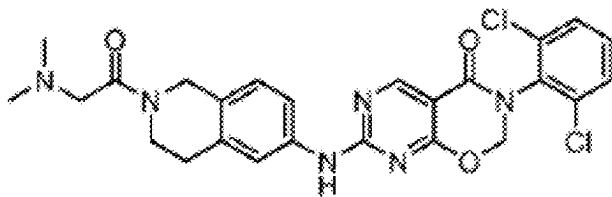
又は前述のうちのいずれかのその薬学的に許容される塩から選択され得る。いくつかの実施形態では、WEE1阻害剤は、

【0024】

【化 4】



及び



又は前述のうちのいずれかのその薬学的に許容される塩から選択され得る。他の実施形態では、WEE1阻害剤は、

【0025】

10

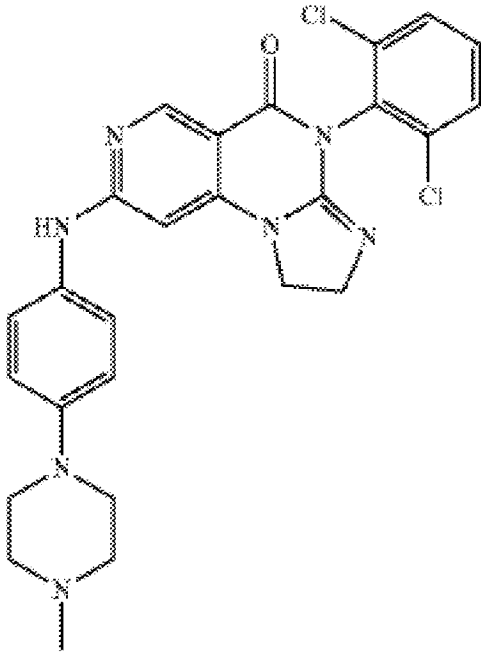
20

30

40

50

【化5】



10

20

又はその薬学的に許容される塩であり得る。更に他の実施形態では、W E E 1 阻害剤は

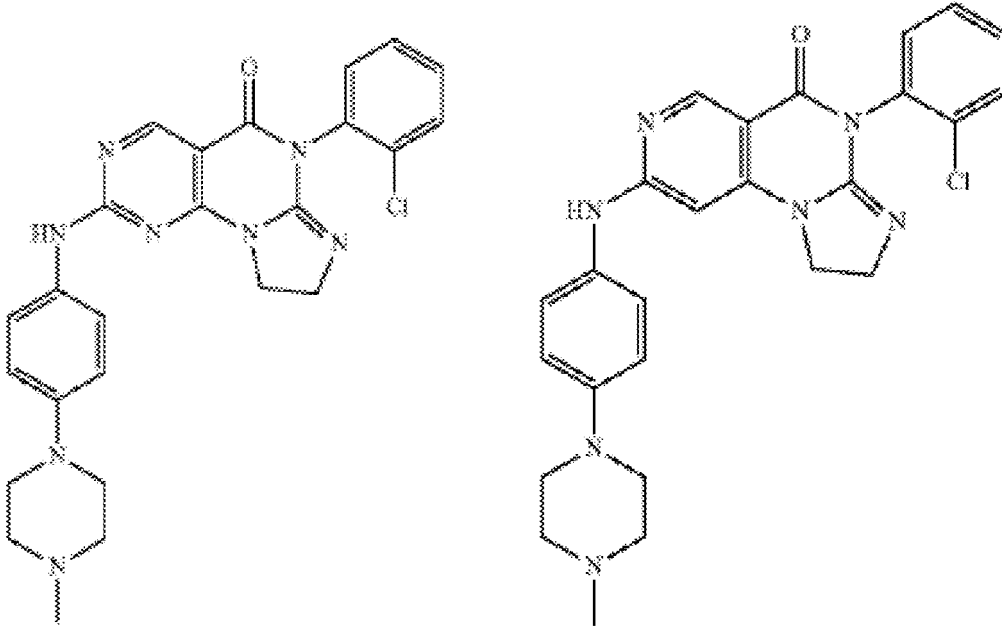
【0026】

30

40

50

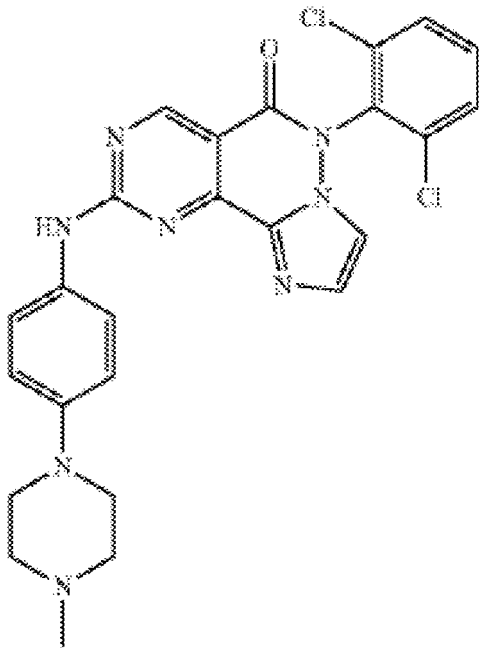
【化 6】



10

及び

20



30

又は前述のうちのいずれかのその薬学的に許容される塩から選択され得る。

【0027】

ATR阻害剤の例としては、ガルチセルチブ (Gartisertib)、ベルゾセルチブ、セララセルチブ (Ceralasertib)、シサンドリンB (SchisandrinB)、エリムセルチブ (Elimusertib)、NU6027、ダクトリシブ (Dactolisib)、ETP-46464、Torin2、VE-821、AZ20、カモンセルチブ (Camonsertib)、CGK733、ART-0380、ATRN-119及びATRN-212が挙げられる。

40

【0028】

ATM阻害剤の例としては、AZD7648、AZD0156、AZ31、AZ32、AZD1390、KU55933、KU59403、KU60019、CP-466722、CGK733、NVP-BEZ235、SJ573017、AZ31、AZ32、AZD1390、SKLB-197、CGK733、M4076、M3541及びM4076が挙げられる。

50

【 0 0 2 9 】

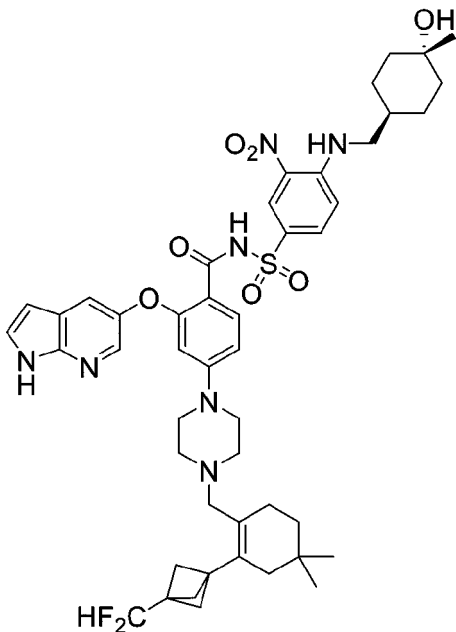
CHK 1 阻害剤の例としては、プレキサセルチブ、AZD 7762、ラブセルチブ、MK - 8776、CCT 245737、CCT 244747、CHIR - 124、PD 407824、PD - 321852、PF - 00477736、GDC - 0425、GDC - 0575、SB - 218078、V158411、SAR - 020106、XL - 844、UCN - 01、SOL - 578、IMP 10及びCBP 501が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

本明細書に記載の組み合わせは、その薬学的に許容される塩を含む化合物 (C) を更に含み得、化合物 (C) は、2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - (3 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキス - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - (((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミドなどの Bcl - 2 阻害剤であり得る。2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - (3 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキス - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - (((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド、又はその薬学的に許容される塩は、国際公開第 2019 / 139899 号に提供されているように調製することができ、構造

【 0 0 3 1 】

【 化 7 】



を有する。

【 0 0 3 2 】

本明細書に記載の組み合わせにおける化合物の投与の順序は、変化し得る。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物 (A) は、化合物 (B) 又はその薬学的に許容される塩の前に投与することができる。他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物 (A) は、化合物 (B) 又はその薬学的に許容される塩と同時に投与することができる。更に他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物 (A) は、化合物 (B) 又はその薬学的に許容される塩の投与に続いて投与することができる。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物 (C) は、化合物 (A) 及び化合物 (B) (それらの薬学的に許容される塩を含む) の両方の前に投与さ

れ得る。他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（C）は、化合物（A）及び化合物（B）（それらの薬学的に許容される塩を含む）の両方の後に投与され得る。更に他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（C）は、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）の1つの前に、かつその薬学的に許容される塩を含む化合物（B）の後に投与され得る。なおも更に他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（C）は、その薬学的に許容される塩を含む化合物（B）の1つの前に、かつその薬学的に許容される塩を含む化合物（A）の後に投与され得る。

【0033】

本明細書に記載の化合物の組み合わせの使用について、いくつかの利点が存在し得る。例えば、複数の経路を同時に攻撃する化合物を組み合わせることは、組み合わせの化合物が単独療法として使用される場合と比較して、本明細書に記載されるものなどのがんの治療においてより有効であり得る。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ（例えば、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）及び化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩を含む化合物（A）、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、及び化合物（C）又はその薬学的に許容される塩）は、化合物（B）などの本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩に起因し得る副作用の数及び/又は重症度を減少させることができる。

【0035】

本明細書に記載の化合物の組み合わせを使用すると、相加効果、相乗効果、又は強い相乗効果をもたらすことができる。本明細書に記載の化合物の組み合わせは、拮抗的ではない効果をもたらし得る。

20

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ（例えば、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）及び化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩を含む化合物（A）、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、及び化合物（C）又はその薬学的に許容される塩）は、相加効果をもたらし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ（例えば、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）及び化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩を含む化合物（A）、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、及び化合物（C）又はその薬学的に許容される塩）は、相乗効果をもたらし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ（例えば、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）及び化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩を含む化合物（A）、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、及び化合物（C）又はその薬学的に許容される塩）は、強い相乗効果をもたらし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ（例えば、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）及び化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩を含む化合物（A）、化合物（B）又はその薬学的に許容される塩、及び化合物（C）又はその薬学的に許容される塩）は、拮抗的ではない。

30

40

【0037】

本明細書で使用される場合、「拮抗的」という用語は、化合物を組み合わせた場合の活性が、各化合物の活性を個々に（すなわち、単一の化合物として）測定した場合のその組み合わせの各化合物の活性の総和と比較してより低いことを意味する。本明細書で使用される場合、「相乗効果」という用語は、化合物を組み合わせた場合の活性が、各化合物の活性を個々に測定した場合のその組み合わせの各化合物の個々の活性の総和より高いことを意味する。本明細書で使用される場合、「相加効果」という用語は、化合物を組み合わせた場合の活性が、各化合物の活性を個々に測定した場合のその組み合わせの各化合物の個々の活性の総和にほぼ等しいことを意味する。

【0038】

50

本明細書に記載の組み合わせを利用する潜在的な利点は、各化合物が単剤療法として投与される場合と比較して、本明細書に開示される疾患状態を治療するのに有効な化合物の必要量が低減することであり得る。例えば、本明細書に記載の組み合わせで使用される化合物（B）、又はその薬学的に許容される塩の量は、単剤療法として投与される場合に疾患マーカー（例えば、腫瘍サイズ）の同じ低減を達成するために必要な化合物（B）、又はその薬学的に許容される塩の量と比較して、より少ない場合がある。本明細書に記載される組み合わせを利用する別の潜在的な利点は、異なる作用機序を有する2つ以上の化合物の使用が、化合物が単剤療法として投与される場合と比較して、耐性の発生に対してより高い障害となり得ることである。本明細書に記載の組み合わせを利用する更なる利点として、本明細書に記載の組み合わせの各化合物間にほとんど又は全く交差耐性がないこと、本明細書に記載の組み合わせの各化合物の排出（elimination）の経路が異なること、及び/又は本明細書に記載の組み合わせの各化合物間の重複毒性（overlapping toxicity）がほとんどないこと、を挙げることができる。

10

【0039】

薬学的組成物

その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、薬学的組成物中に提供され得る。同様に、化合物（B）及び化合物（C）（それらの薬学的に許容される塩を含む）は、薬学的組成物中に提供され得る。

【0040】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書に開示される1つ以上の化合物及び/又は塩と、希釈剤、担体、及び/又は賦形剤などの他の化学構成成分との混合物を指す。薬学的組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。薬学的組成物はまた、化合物を、無機又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸と反応させることによって得られ得る。薬学的組成物は、一般に、意図される具体的な投与経路に合わせて調整されることになる。

20

【0041】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の組み込みを促進する化合物を指す。例えば、限定することなく、ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide、DMSO）は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取り込みを容易にする、一般的に利用される担体である。

30

【0042】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、明らかな薬理活性はないが、薬学的に必要又は望ましくあり得る、薬学的組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、製造及び/又は投与には質量が小さ過ぎる、効力のある薬物のかさ増しのために使用され得る。それはまた、注射、摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解させるための液体であり得る。当該技術分野において一般的な希釈剤の形態は、限定することなく、ヒト血液のpH及び等張性を模したリン酸緩衝生理食塩水などの、緩衝水溶液である。

【0043】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、限定するものではないが、かさ、稠度、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力などを組成物に提供するために、薬学的組成物に添加される、本質的に不活性の物質を指す。例えば、酸化防止剤及び金属キレート剤などの安定剤は、賦形剤である。一実施形態では、薬学的組成物は、酸化防止剤及び/又は金属キレート剤を含む。「希釈剤」は、ある種の賦形剤である。

40

【0044】

いくつかの実施形態では、化合物（B）は、その薬学的に許容される塩とともに、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）を含む薬学的組成物中に提供され得る。他の実施形態では、化合物（B）は、その薬学的に許容される塩とともに、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）を含む薬学的組成物とは別の薬学的組成物で投与することができる。その薬学的に許容される塩を含む化合物（C）が含まれる場合、その薬学的に許容

50

される塩を含む化合物（C）は、化合物（A）をその薬学的に許容される塩とともに、及び／又は化合物（B）をその薬学的に許容される塩とともに含む薬学的組成物中に提供され得る。他の例において、その薬学的に許容される塩を含む化合物（C）は、化合物（A）（薬学的に許容される塩とともに）及び化合物（B）（薬学的に許容される塩とともに）とは別個の薬学的組成物中に提供され得る。

【0045】

本明細書に記載の薬学的組成物は、ヒト患者にそれ自体で、あるいはそれらが、併用療法におけるような他の活性成分、又は担体、希釈剤、賦形剤、若しくはそれらの組み合わせと混合される薬学的組成物において、投与することができる。適切な製剤化は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の化合物の製剤化及び投与のための技術は、当業者に既知である。

10

【0046】

本明細書に開示の薬学的組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、水懸、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスによって、それ自体が既知である様式で製造され得る。追加的に、活性成分が、その意図した目的を達成するために有効な量で含有される。本明細書に開示の薬学的組み合わせで使用される化合物の多くは、薬学的に適合する対イオンを有する塩として提供されてもよい。

【0047】

筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注射を含む、経口、直腸、肺内、局所、エアロゾル、注射、注入、及び非経口送達が挙げられるが、これらに限定されない、化合物、塩、及び／又は組成物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、経口投与することができる。いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、化合物（B）（その薬学的に許容される塩とともに）及び／又は化合物（C）（その薬学的に許容される塩とともに）と同じ投与経路によって、対象に提供され得る。他の実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）は、化合物（B）（その薬学的に許容される塩とともに）及び／又は化合物（C）（その薬学的に許容される塩とともに）とは異なる投与経路によって、対象に提供され得る。

20

【0048】

また、全身的な方法ではなく局所的な方法で、例えば、多くの場合、デポー製剤又は持続放出製剤として化合物を患部に直接注射する又は埋め込むことによって化合物、塩、及び／又は組成物を投与してもよい。更に、標的化した薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームで化合物を投与することができる。リポソームは、器官に対して標的化され、器官により選択的に取り込まれるであろう。例えば、呼吸器の疾患又は状態を標的とするための鼻腔内又は肺内送達が望ましい場合がある。

30

【0049】

組成物は、所望される場合、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含み得る、パック又はディスペンサデバイス中に提供されてもよい。パックは、例えば、ブリスタパックなどの金属又はプラスチック箔を含み得る。パック又はディスペンサデバイスには、投与に関する指示書が添付され得る。パック又はディスペンサはまた、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する行政機関によって規定された形式の、容器に関連付けられた注意書きが添付され得、その注意書きは、ヒト又は動物投与のための薬物の形態の機関による承認を反映する。そのような注意書きは、例えば、処方薬に関し米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は承認された製品添付文書であり得る。適合する薬学的担体中で製剤化される本明細書に記載の化合物及び／又は塩を含むことができる組成物はまた、示された状態の治療のために調製され、適切な容器内に配置され、ラベル付けされてもよい。

40

【0050】**使用及び治療方法**

本明細書で提供されるように、いくつかの実施形態では、有効量の、その薬学的に許容

50

される塩を含む化合物（A）と、有効量の、化合物（B）又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩とを含む化合物の組み合わせを使用して、疾患又は状態を治療することができる。いくつかの実施形態では、有効量の、その薬学的に許容される塩を含む化合物（A）と、有効量の、その薬学的に許容される塩を含む化合物（B）と、有効量の、その薬学的に許容される塩を含む化合物（C）とを含む化合物の組み合わせを使用して、疾患又は状態を治療することができる。

【0051】

いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、他の脳がん、頭頸部がん、白血病、AML（Acute Myeloid Leukemia、急性骨髄白血病）、CLL（Chronic lymphocytic leukemia、慢性リンパ球性白血病）、ALL（Acute Lymphocytic Leukemia、急性リンパ球性白血病）、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome、MDS）、皮膚がん、副腎がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）、子宮頸部がん、結腸直腸がん（例えば、結腸腺がん）、前立腺がん、子宮内膜がん、食道がん、眼がん、胆のうがん、胃がん（gastric cancer）、消化管がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、血液腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん及び下咽頭がん、肝臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、小細胞、リンパ種、中皮腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、神経芽細胞種、上咽頭がん、卵巣がん、骨肉種、肉腫、消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor、GIST）、膵臓がん、下垂体がん、網膜芽腫、唾液腺がん、胃がん（stomach cancer）、小腸がん、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、子宮がん、子宮肉腫、子宮漿液がん、膣がん、外陰がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、充実性腫瘍並びに液性腫瘍から選択され得る。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、白血病、AML（急性骨髄白血病）、CLL（慢性リンパ球性白血病）及び/又はALL（急性リンパ球性白血病）であり得る。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がんであり得る。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、前立腺がんであり得る。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、非小細胞肺がんであり得る。

【0052】

いくつかの場合では、がん治療に続いて、対象は、がんがぶり返す又は再発することがある。本明細書で使用される場合、「ぶり返す」及び「再発」という用語は、当業者によって理解されるように、それらの通常の意味で使用される。したがって、がんは、再発性がんであり得る。

【0053】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬虫類、及び特に、哺乳動物が含まれる。「哺乳動物」としては、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、及び特に、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、小児及び/又は乳児であり得る。他の実施形態では、対象は、成人であり得る。

【0054】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」、及び「療法」という用語は、必ずしも疾患又は状態の完全な治癒又は消滅を意味するとは限らない。疾患又は状態の任意の所望されない徴候又は症状の任意の程度までの任意の緩和が、治療及び/又は療法とみなされ得る。更に、治療は、対象の健康又は外観についての全体的な感覚を悪化させ得る行為を含み得る。

【0055】

「有効量」という用語は、示される生物学的又は薬学的応答を誘発する、活性化合物又は薬剤の量を示すために使用される。例えば、有効量の化合物、塩又は組成物は、疾患又は状態の症状を予防、緩和、若しくは改善するか、又は治療される対象の生存を延長する

10

20

30

40

50

ために必要な量であってもよい。この応答は、組織、系、動物、又はヒトにおいて生じる場合があり、治療されている疾患又は状態の徴候又は症状の緩和を含む。有効量の判定は、本明細書に提供される本開示を考慮して、十分当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書に開示される化合物の有効量は、投与経路、治療されているヒトを含む動物の種類、及び考慮中の特定の動物の身体特性によって決まることになる。用量は、所望の効果を達成するように調整され得るが、体重、食生活、併用投薬及び医療分野の当業者が認識するであろう他の要因などの要因に依存するであろう。

【0056】

例えば、化合物又は放射線の有効量は、(a)がんによって引き起こされる1つ以上の症状の低減、緩和、若しくは消失、(b)腫瘍サイズの低減、(c)腫瘍の除去、及び/又は(d)腫瘍の長期疾患安定化(増殖停止)、をもたらす量である。

10

【0057】

治療で使用するために必要とされる化合物、塩、及び/又は組成物の量は、選択された特定の化合物又は塩だけではなく、投与経路、治療されている疾患又は状態の性質及び/又は症状、並びに患者の年齢及び状態によっても変化し、最終的に、主治医又は臨床医の判断によることになる。薬学的に許容される塩の投与の場合、投薬量は、遊離塩基として計算され得る。当業者によって理解されるように、ある特定の状況において、特に進行性の疾患又は状態を効果的かつ積極的に治療するために、本明細書に記載の投薬量範囲を超えるか、又ははるかに超えさえする量で、本明細書に開示の化合物を投与することが必要であり得る。

20

【0058】

当業者には容易に明らかになるように、投与される有用なインビボ投薬量及び特定の投与方法は、年齢、体重、苦痛の重症度、治療される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、及びこれらの化合物が用いられる特定の用途に応じて変動するであろう。有効な投薬量レベル、つまり所望の結果を達成するために必要な投薬量レベルの判定は、日常的な方法、例えば、ヒト臨床試験、インビボ研究及びインビトロ研究を使用して、当業者によって達成することができる。例えば、化合物(A)及び/若しくは(B)、又は前述の薬学的に許容される塩の有用な投薬量は、それらのインビトロ活性及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって判定され得る。そのような比較は、シスプラチン及び/又はゲムシタピンなどの確立された薬物との比較によって行われ得る。

30

【0059】

投薬量の量及び間隔は、活性部分が調節作用又は最小有効濃度(minimal effective concentration、MEC)を維持するのに十分である血漿濃度を提供するように、個々に調節されてもよい。MECは、化合物ごとに変化するが、インビボ及び/又はインビトロデータから推定することができる。MECを達成するために必要な投薬量は、個々の特性及び投与経路に依存するであろう。しかしながら、血漿濃度を判定するためには、HPLCアッセイ又はバイオアッセイを使用することができる。投薬量間隔もまた、MEC値を使用して判定することができる。組成物は、10~90%の期間、好ましくは30~90%及び最も好ましくは50~90%にわたって、MECを超える血漿レベルを維持する計画を使用して投与されるべきである。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度に関係しない場合がある。

40

【0060】

毒性又は臓器機能不全により、投与の終了、中断、又は調節の方法及び時期については、主治医が承知しているであろうことに留意されたい。反対に、主治医は、臨床応答が適切ではない(毒性を除外する)場合、治療をより高いレベルに調節することも承知しているであろう。対象となる疾患の管理において投与される用量の大きさは、治療しようとする疾患又は状態の重症度及び投与経路によって変化するであろう。疾患又は状態の重症度は、例えば、ある程度は、標準的な予後評価方法によって評価され得る。更に、用量及び恐らく用量頻度はまた、個々の患者の年齢、体重及び応答によっても変化するであろう。上記で考察されるものと同等のプログラムが、獣医学で使用され得る。

50

【 0 0 6 1 】

本明細書に開示の化合物、塩、及び組成物は、既知の方法を使用して有効性及び毒性に関して評価され得る。例えば、ある特定の化学部分を共有する特定の化合物又は化合物のサブセットについての毒性学は、哺乳動物の細胞株、好ましくはヒトの細胞株などの細胞株に対するインビトロ毒性を評価することによって確立され得る。そのような研究の結果は、多くの場合、哺乳動物、又は特にヒトなどの動物における毒性を予測する。代替的に、マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して判定され得る。特定の化合物の有効性は、インビトロ方法、動物モデル、又はヒト臨床試験などのいくつかの認められている方法を使用して確立され得る。有効性を決定するためのモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路及び/又はレジメンを選択するにあたり最先端の技術を指針とすることができる。

10

【 実施例 】

【 0 0 6 2 】

特許請求の範囲を決して限定するものではない、更なる実施形態が、以下の実施例において更に詳細に開示される。

【 0 0 6 3 】

20,000個のMDA-MB-231細胞を、96ウェルプレート中で、500nMのZN-c3及び10nMのCHK阻害剤又は700nMのATR阻害剤(単剤又は両方の組み合わせとして)とともに3連で72時間インキュベートした。20,000個のH23細胞を、96ウェルプレート中で、150nMのZN-c3及び5nMのCHK阻害剤又は500nMのATR阻害剤(単剤又は両方の組み合わせとして)とともに3連で72時間インキュベートした。10,000個のMV4-11細胞を、96ウェルプレート中で、400nMのZN-c3及び2nMのCHK阻害剤又は2000nMのATM阻害剤(単剤又は両方の組み合わせとして)とともに3連で72時間インキュベートした。20,000個のTHP-1細胞を、96ウェルプレート中で、600nMのZN-c3及び4nMのCHK阻害剤又は1000nMのATR阻害剤(単剤又は両方の組み合わせとして)とともに3連で72時間インキュベートした。10,000個のHL-60細胞を、96ウェルプレート中で、750nMのZN-c3及び15nMのCHK阻害剤又は2000nMのATM阻害剤(単剤として又は両方の組み合わせとして)とともに3連で72時間インキュベートした。10,000個のLNCaP細胞を、96ウェルプレート中で、500nMのZN-c3及び10nMのCHK阻害剤又は1000nMのATM阻害剤(単剤又は両方の組み合わせとして)とともに3連で72時間インキュベートした。各細胞株について、CellTiter-Glo(登録商標)(CTG)アッセイを使用して細胞生存率を評価した。

20

30

【 0 0 6 4 】

表1、表2及び表3は、代表的なデータを提供し、ZN-c3(WEE1阻害剤)及びDNA損傷応答(DDR)阻害剤の試験された組み合わせが、試験された全ての細胞株において相乗効果を実証したことを示す。データを図1~図13にも要約する。

【 0 0 6 5 】

【 表 1 】

40

表 1

細胞株	MDA-MB-231	H23	HL60	THP	MV4 ; 11	LNCaP
	阻害%	阻害%	阻害%	阻害%	阻害%	阻害%
ZN-c3	35	22	25	18	49	24
CHKi	26	1	0	32	0	14
ZN-c3 +CHKi	81	78	94	97	99	70

【 0 0 6 6 】

50

【表 2】

表 2

細胞株	MDA-MB-231	H23	THP	HL60
	阻害%	阻害%	阻害%	阻害%
ZN-c3	35	22	18	25
ATRi	33	35	37	15
ZN-c3+ ATRi	80	82	94	81

10

【0067】

【表 3】

表 3

細胞株	MV4;11	HL60	LNCaP
	阻害%	阻害%	阻害%
ZN-c3	49	25	24
ATMi	18	3	14
ZN-c3+ATMi	76	45	50

20

【0068】

10,000個のMV4-11細胞を、96ウェルプレート中で、2nMのZN-d5、400nMのZN-c3及び2nMのCHK阻害剤又は2000nMのATM阻害剤又は150nMのATR阻害剤とともに、単一、二重又は三重の組み合わせとして、3連で72時間インキュベートした。20,000個のTHP-1細胞を、96ウェルプレート中で、100nMのZN-d5、600nMのZN-c3及び4nMのCHK阻害剤又は1000nMのATM阻害剤又は1000nMのATR阻害剤とともに、単一、二重又は三重の組み合わせとして、3連で72時間インキュベートした。10,000個のHL-60細胞を、96ウェルプレート中で、75nMのZN-d5、750nMのZN-c3及び15nMのCHK阻害剤又は2000nMのATM阻害剤又は1000nMのATR阻害剤とともに、単一、二重又は三重の組み合わせとして、3連で72時間インキュベートした。各細胞株について、CellTiter-Glo（登録商標）（CTG）アッセイを使用して細胞生存率を評価した。

30

【0069】

表4は、代表的なデータを提供し、ZN-c3（WEE1阻害剤）、ZN-d5（Bcl-2阻害剤）及びDNA損傷応答（DDR）阻害剤の試験された組み合わせが、試験された全ての細胞株において有効であることを示す。データを図14～図22にも要約する。

【0070】

40

50

【表 4】

表 4

細胞株	MV4 ; 1 1	THP	HL60
	阻害%	阻害%	阻害%
ZN-c3	49.18	18.08	25.46
ZN-d5	8.44	2.60	37.56
CHEKi	0	32.29	0
ZN-c3+ZN-d5	79.84	33.32	79.17
ZN-c3+CHEKi	98.73	96.88	93.97
ZN-d5+CHEKi	17.79	71.28	38.55
ZN-c3+ZN-d5+CHEKi	99.84	98.40	96.16
ATMi	18.48	19.52	2.95
ZN-c3+ATMi	75.50	40.82	48.83
ZN-d5+ATMi	70.71	35.78	77.29
ZN-c3+ZN-d5+ATMi	98.46	60.09	87.56
ATRi	13.99	36.93	15.91
ZN-c3+ATRi	87.94	93.72	81.05
ZN-d5+ATRi	61	94.63	74.91
ZN-c3+ZN-d5+ATRi	98.91	98.76	91.14

10

20

【0071】

実施例及び表 1～表 4 において：

CHK (Checkpoint kinase) : チェックポイントキナーゼ

ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) : 毛細血管拡張性運動失調症変異型

ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein) : 毛細血管拡張性運動失調症及び Rad3 関連プロテイン

ZN-c3 (WEE1 阻害剤)

プレキサセルチブ (CHKi 阻害剤)

AZD0156 (ATMi 阻害剤)

ベルゾセルチブ (ATRi 阻害剤)

30

【0072】

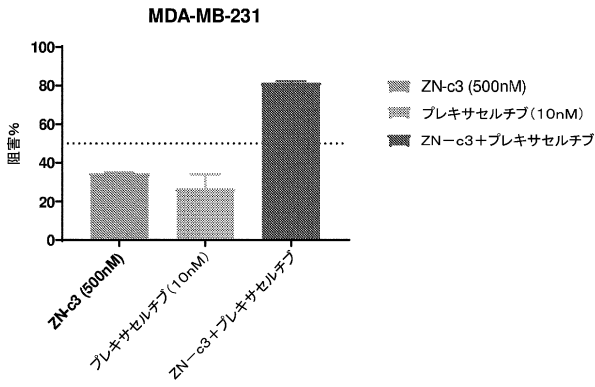
更に、上文は、明確さ及び理解のために、図及び実施例としてある程度詳細に記述されているが、本開示の趣旨を逸脱することなく数多くの様々な修正がなされ得ることが、当業者によって理解されるであろう。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することは意図されていないが、それどころか本発明の真の範囲及び趣旨に沿った全ての修正及び代替形態を包含することも明確に理解するべきである。

40

50

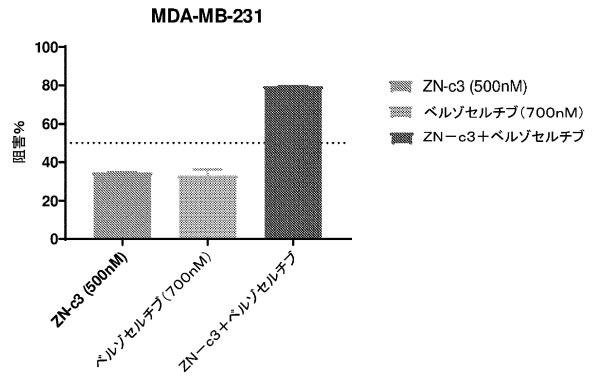
【 図面 】

【 図 1 】



細胞株	MDA-MB-231
ZN-c3	35
プレキサセルチブ	26
プレキサセルチブ+ZN-c3	81

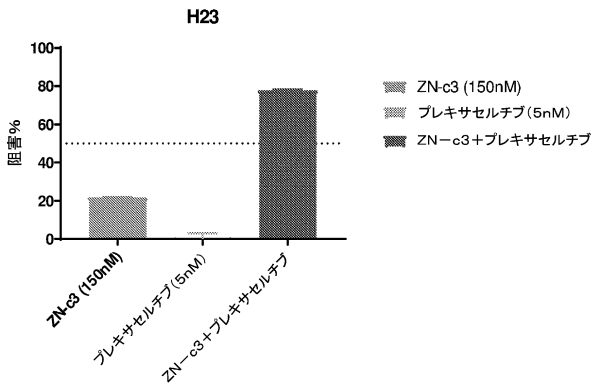
【 図 2 】



細胞株	MDA-MB-231
ZN-c3	35
ベルゾセルチブ	33
ベルゾセルチブ+ZN-c3	80

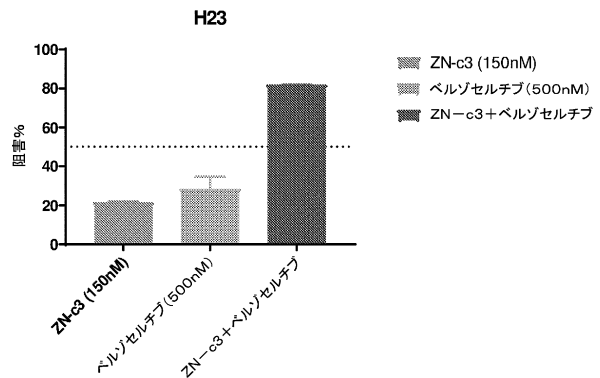
10

【 図 3 】



細胞株	H23
ZN-c3	22
プレキサセルチブ	1
プレキサセルチブ+ZN-c3	78

【 図 4 】



細胞株	H23
ZN-c3	22
ベルゾセルチブ	35
ベルゾセルチブ+ZN-c3	82

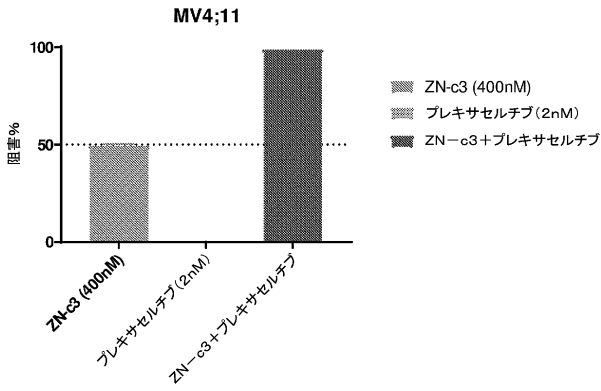
20

30

40

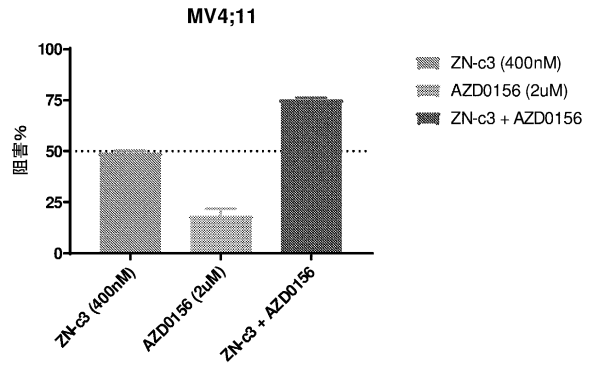
50

【 図 5 】



細胞株	MV4-11
	阻害%
ZN-c3	49
プレキサセルチブ	0
プレキサセルチブ+ZN-c3	99

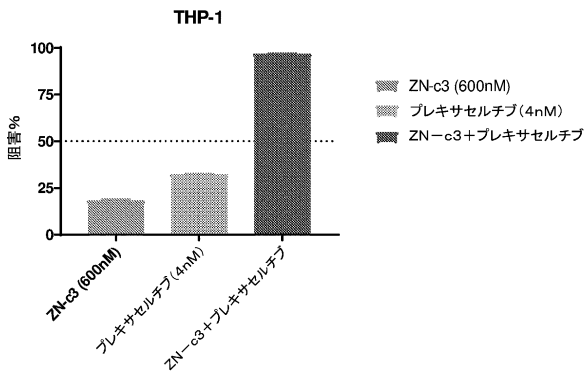
【 図 6 】



細胞株	MV4-11
	阻害%
ZN-c3	49
AZD0156	18
AZD0156 + ZN-c3	76

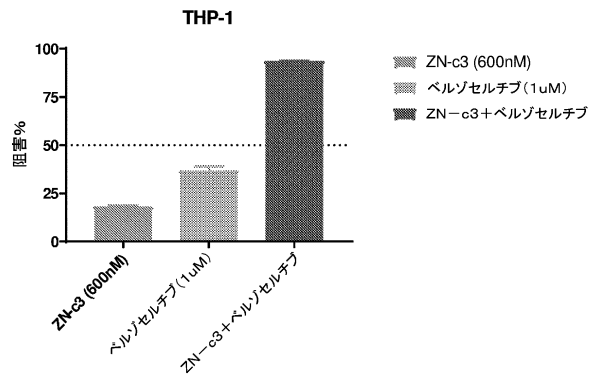
10

【 図 7 】



細胞株	THP-1
	阻害%
ZN-c3	18
プレキサセルチブ	32
プレキサセルチブ+ZN-c3	97

【 図 8 】



細胞株	THP-1
	阻害%
ZN-c3	18
ベルゾセルチブ	37
ベルゾセルチブ+ZN-c3	94

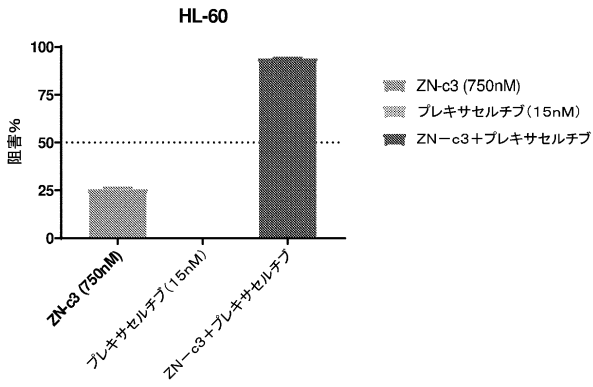
20

30

40

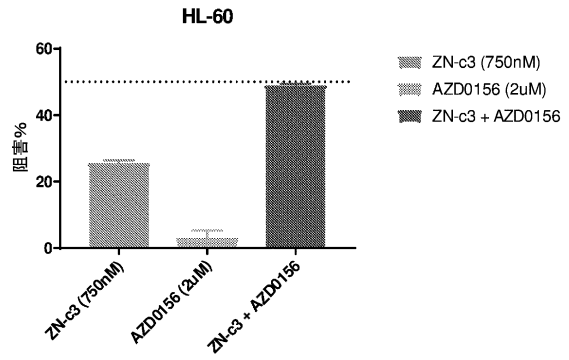
50

【 図 9 】



細胞株	HL-60
	阻害%
ZN-c3	25
プレキサセルチブ	0
プレキサセルチブ+ZN-c3	94

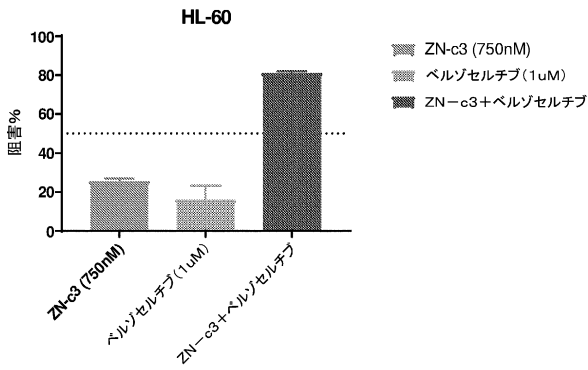
【 図 10 】



細胞株	HL-60
	阻害%
ZN-c3	25
AZD0156	3
AZD0156 + ZN-c3	45

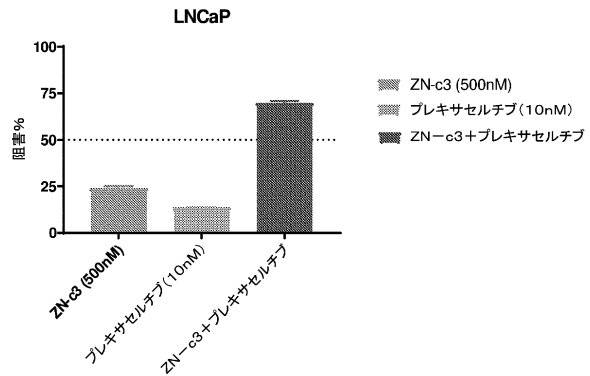
10

【 図 11 】



細胞株	HL-60
	阻害%
ZN-c3	25
ベルゾセルチブ	15
ベルゾセルチブ+ZN-c3	81

【 図 12 】



細胞株	LNCaP
	阻害%
ZN-c3	24
プレキサセルチブ	14
プレキサセルチブ+ZN-c3	70

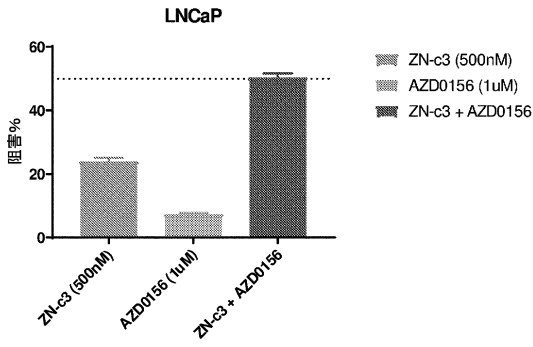
20

30

40

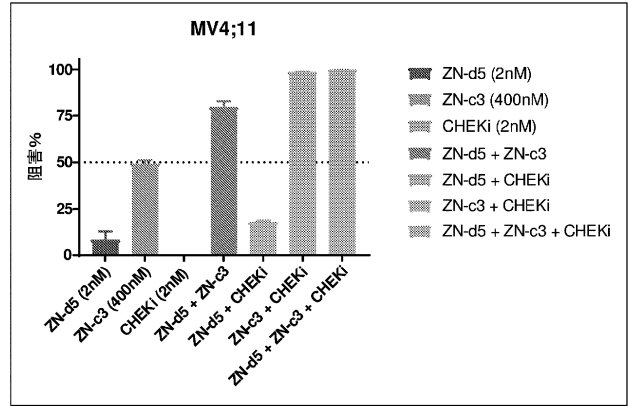
50

【 図 1 3 】



細胞株	LNCaP
	阻害%
ZN-c3	24
AZD0156	14
AZD0156 + ZN-c3	50

【 図 1 4 】

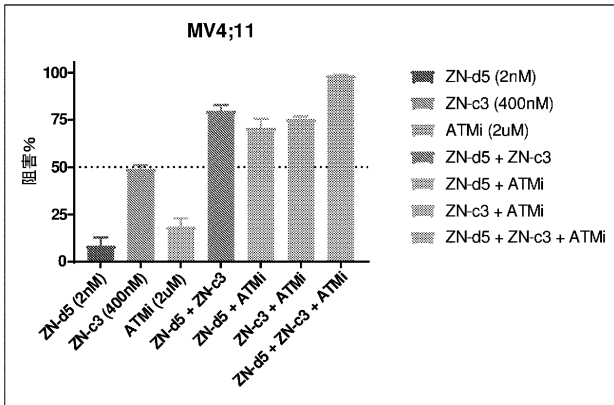


	阻害% (平均)
ZN-d5	8.44
ZN-c3	49.18
CHEKi	0
ZN-d5 + ZN-c3	79.84
ZN-d5 + CHEKi	17.79
ZN-c3 + CHEKi	98.73
ZN-d5 + ZN-c3 + CHEKi	99.84

10

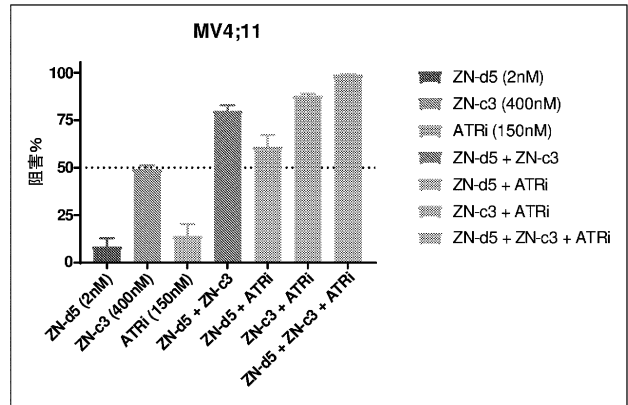
20

【 図 1 5 】



	阻害% (平均)
ZN-d5	8.44
ZN-c3	49.18
ATMi	18.48
ZN-d5 + ZN-c3	79.84
ZN-d5 + ATMi	70.71
ZN-c3 + ATMi	75.50
ZN-d5 + ZN-c3 + ATMi	98.46

【 図 1 6 】



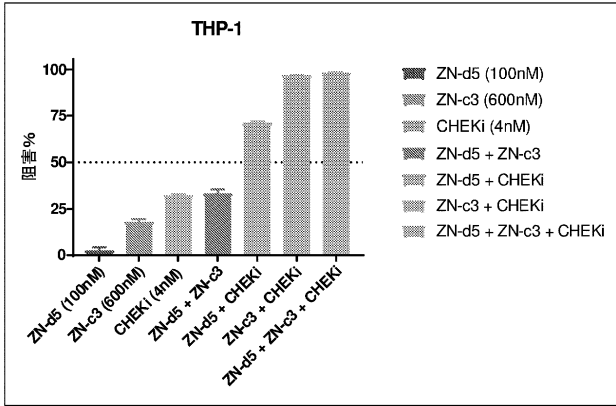
	阻害% (平均)
ZN-d5	8.44
ZN-c3	49.18
ATRi	13.99
ZN-d5 + ZN-c3	79.84
ZN-d5 + ATRi	61.00
ZN-c3 + ATRi	87.94
ZN-d5 + ZN-c3 + ATRi	98.91

30

40

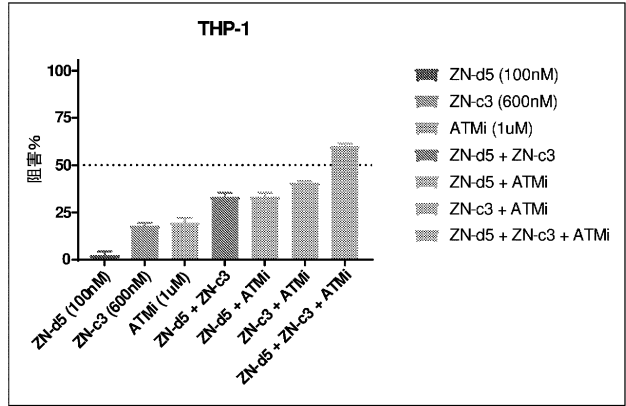
50

【 図 1 7 】



	阻害% (平均)
ZN-d5	2.6
ZN-c3	18.08
CHEKi	32.29
ZN-d5 + ZN-c3	33.32
ZN-d5 + CHEKi	71.28
ZN-c3 + CHEKi	96.88
ZN-d5 + ZN-c3 + CHEKi	98.40

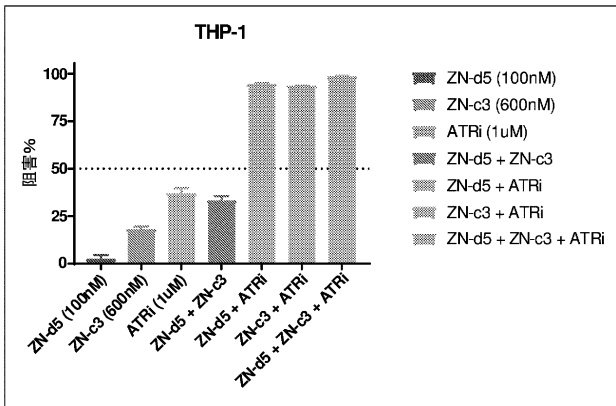
【 図 1 8 】



	阻害% (平均)
ZN-d5	2.60
ZN-c3	18.08
ATMi	19.52
ZN-d5 + ZN-c3	33.32
ZN-d5 + ATMi	35.78
ZN-c3 + ATMi	40.82
ZN-d5 + ZN-c3 + ATMi	60.09

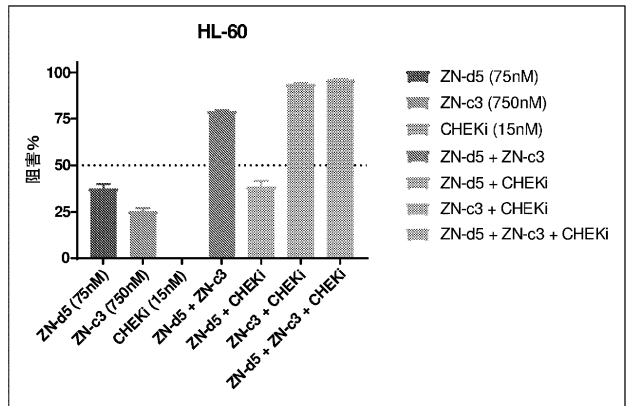
10

【 図 1 9 】



	阻害% (平均)
ZN-d5	2.60
ZN-c3	18.08
ATRi	36.93
ZN-d5 + ZN-c3	33.32
ZN-d5 + ATRi	94.63
ZN-c3 + ATRi	93.72
ZN-d5 + ZN-c3 + ATRi	98.76

【 図 2 0 】



	阻害% (平均)
ZN-d5	37.56
ZN-c3	25.46
CHEKi	0
ZN-d5 + ZN-c3	79.17
ZN-d5 + CHEKi	38.55
ZN-c3 + CHEKi	93.97
ZN-d5 + ZN-c3 + CHEKi	96.16

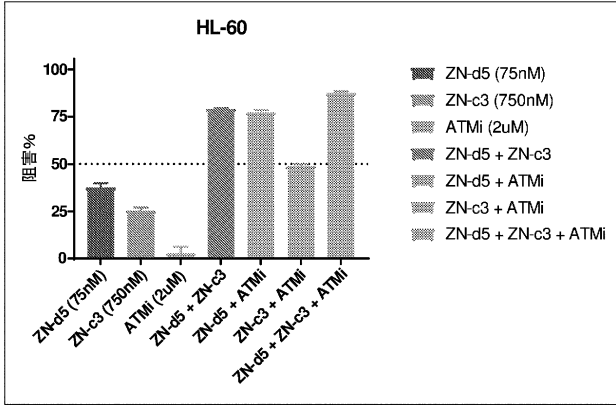
20

30

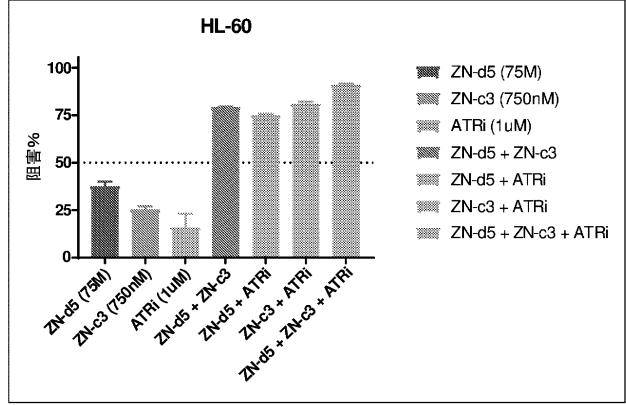
40

50

【 図 2 1 】



【 図 2 2 】



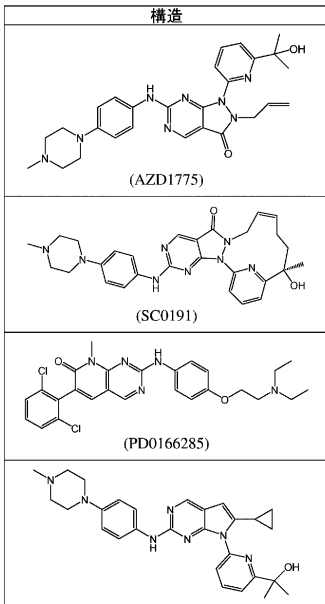
10

	阻害% (平均)
ZN-d5	37.56
ZN-c3	25.46
ATMi	2.95
ZN-d5 + ZN-c3	79.17
ZN-d5 + ATMi	77.29
ZN-c3 + ATMi	48.83
ZN-d5 + ZN-c3 + ATMi	87.56

	阻害% (平均)
ZN-d5	37.56
ZN-c3	25.46
ATRi	15.91
ZN-d5 + ZN-c3	79.17
ZN-d5 + ATRi	74.91
ZN-c3 + ATRi	81.05
ZN-d5 + ZN-c3 + ATRi	91.14

20

【 図 2 3 】



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/048037
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Databases Searched: EPOQUE, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE and Clinicaltrials.gov. Search terms: AZD1775, Adavosertib, MK1775, ZN-c3, WEE1 inhibitor, Gartisertib, Berzosertib, AZD6738, Dactolisib, ATR inhibitor, AZD7468, AZD1056, AZD1390, AZ31, AZ32, ATM inhibitor, Prexasertib, AZD7762, Rabusertib, MK8776, PF00477736, CHK1 inhibitor, Combination, Combotherapy and like terms. CPC/IPC symbols searched: A61K2300 and A61P35/00.		
Applicant and Inventor names searches conducted in Espacenet, Pubmed, Australian Preliminary Search Tool (APST - uses DOCDB and DWPI databases), AusPat and non-OPI IP Australia internal databases.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2023	Date of mailing of the international search report 11 January 2023	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au	Authorised officer Nicolas Alcaraz AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2316	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation).	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PCT/US2022/048037
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012074754 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC.) 07 June 2012 Title, Abstract, [0011], [0040]-[0046], Examples 1-6 and Claims 2 and 33-40	1, 3-9 and 12-19
X	WO 2013039854 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 21 March 2013 Title, Abstract, Pages 6-8, Examples 1-5, Figures 1-4 and Claim 1	1, 3-9 and 12-19
X	CARRASSA L., et al., "Combined inhibition of Chk1 and Wee1: In vitro synergistic effect translates to tumor growth inhibition in vivo", <i>Cell Cycle</i> (2012), 11:13, 2507-2517, DOI: 10.4161/cc.20899 Title, Abstract, Results and Discussion	1, 3-9 and 12-19
X	QI W., et al., "CHK1 plays a critical role in the anti-leukemic activity of the wee1 inhibitor MK-1775 in acute myeloid leukemia cells", <i>Journal of Hematology & Oncology</i> (2014), 7:53, 1-12, DOI: 10.1186/s13045-014-0053-9 Title, Abstract, Results and Discussion	1, 3-9 and 12-19
X	RESTELLI V., et al., "DNA Damage Response Inhibitor Combinations Exert Synergistic Antitumor Activity in Aggressive B-Cell Lymphomas", <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> (2019), 18, 1255-1264, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0919 Title, Abstract, Results and Discussion	1, 3-10 and 13-19
X	JIN J., et al., "Combined Inhibition of ATR and WEE1 as a Novel Therapeutic Strategy in Triple-Negative Breast Cancer", <i>Neoplasia</i> (2018), 20:5, 478-488, DOI: 10.1016/j.neo.2018.03.003 Title, Abstract, Result and Discussion	1, 3-10 and 13-19
X	BUKHARI A. B., et al., "Inhibiting Wee1 and ATR kinases produces tumor-selective synthetic lethality and suppresses metastasis", <i>The Journal of Clinical Investigation</i> (2019), 129:3, 1329-1344, DOI: 10.1172/JCI122622 Title, Abstract, Results and Discussion	1, 3-10 and 13-19
X	NAM A., et al., "Inhibition of ATR Increases the Sensitivity to WEE1 Inhibitor in Biliary Tract Cancer", <i>Cancer Research Treatment</i> (2020), 52:3, 945-956, DOI: 10.4143/crt.2020.080 Title, Abstract, Results and Discussion	1, 3-10 and 13-19
X	JIN M. H., et al., "Therapeutic Co-targeting of WEE1 and ATM Downregulates PD-L1 Expression in Pancreatic Cancer", <i>Cancer Research Treatment</i> (2020), 52:1, 149-166, DOI: 10.4143/crt.2019.183 Title, Abstract, Introduction, Results and Discussion	1, 3-9, 11 and 13-19
A	YAP T. A., et al., "The DNA Damaging Revolution: PARP Inhibitors and Beyond", <i>American Society of Clinical Oncology Educational Book</i> 39 (2019), 185-195, DOI: 10.1200/EDBK_238473 Whole Document	1 and 3-19
A	RONCO C., et al., "ATM, ATR, CHK1, CHK2 and WEE1 inhibitors in cancer and cancer stem cells", <i>MedChemComm</i> (2017), 8, 295-319, DOI: 10.1039/C6MD00439C Whole Document	1 and 3-19
A	HUANG P. Q., et al., "Discovery of ZN-c3, a Highly Potent and Selective Wee1 Inhibitor Undergoing Evaluation in Clinical Trials for the Treatment of Cancer", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> (2021), 64, 13004-13024, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01121 Whole Document	4-9

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2022/048037
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WILLEMIJN DE JONG M. R., et al., "WEE1 Inhibition Enhances Anti-Apoptotic Dependency as a Result of Premature Mitotic Entry and DNA Damage", <i>Cancers</i> (2019), 11:1743, 1-14, DOI: 10.3390/cancers11111743 Whole Document	13

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/048037

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
- 2. Claims Nos.: 2
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box
- 3. Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2022/048037
Supplemental Box	
<p data-bbox="256 454 464 479">Continuation of Box II</p> <p data-bbox="256 479 1377 528">Appended claim 2 does not comply with Rule 6.2(a) because it relies on references to the description, regarding patent publications to define WEE1 inhibitors.</p> <p data-bbox="256 1917 657 1946">Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)</p>	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/048037	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2012074754 A1	07 June 2012	WO 2012074754 A1	07 Jun 2012
		BR 112013011918 A2	25 Aug 2020
		CA 2817968 A1	07 Jun 2012
		CN 103442710 A	11 Dec 2013
		CN 103442710 B	29 May 2018
		CN 108721284 A	02 Nov 2018
		EP 2640386 A1	25 Sep 2013
		EP 2640386 B1	18 Jan 2017
		JP 2013542997 A	28 Nov 2013
		JP 6091422 B2	08 Mar 2017
		JP 2017014291 A	19 Jan 2017
		KR 20130114181 A	16 Oct 2013
		KR 101884960 B1	30 Aug 2018
		MX 2013005471 A	02 Sep 2013
		MX 343669 B	16 Nov 2016
		RU 2013127323 A	27 Dec 2014
		RU 2017127088 A	04 Feb 2019
		TW 201304778 A	01 Feb 2013
		US 2013231301 A1	05 Sep 2013
		US 9370567 B2	21 Jun 2016
US 2016375002 A1	29 Dec 2016		
US 10434094 B2	08 Oct 2019		
WO 2013039854 A1	21 March 2013	WO 2013039854 A1	21 Mar 2013
		EP 2755482 A1	23 Jul 2014
		EP 2755482 B1	01 Jun 2016
		US 2014343071 A1	20 Nov 2014
		US 9345705 B2	24 May 2016

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/048037	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
 T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
 MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
 SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者

デ ジョン , ペトリウス ルドルフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者

イザディ , フーマン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者

サマター , アフメド アブディ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者

ボーレン , ブラント クレイトン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者

バンカー , ケビン デュアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(72)発明者

ファン , ピーター キンファ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ 1
 0 2 7 5 スイート 2 0 0

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 BC48 BC67 CB05 CB06 CB09 CB10 CB22 GA07

GA09 GA16 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC75