(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115103673 A
(43)申请公布日 2022.09.23

(21)申请号 202080095319.0

(22)申请日 2020.12.16

(30)优先权数据
62/952,042 2019.12.20 US
63/009,754 2020.04.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/065411 2020.12.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/127046 EN 2021.06.24

(71)申请人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 艾哈迈德·阿布迪·萨玛塔
马健会 李佳莉 黄琴华
萨伊·盖亚南·海格
凯文·杜安·邦克
费尔南多·多纳特

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

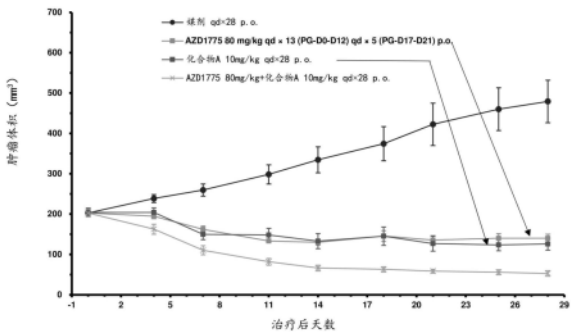
权利要求书10页 说明书24页 附图3页

(54)发明名称

组合

(57)摘要

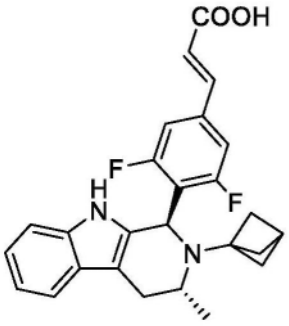
本文公开了用于治疗疾病或病症(诸如癌症)的化合物组合。用于治疗疾病或病症的化合物组合可包括SERD抑制剂和WEE1抑制剂,以及前述中任一者的药学上可接受的盐。



CN 115103673 A

1.化合物组合用于治疗疾病或病症的用途,其中所述组合包括有效量的化合物(A)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐,其中:

所述化合物(A)具有以下结构:

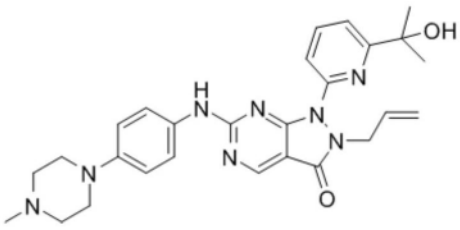


并且

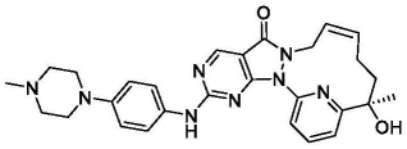
(A);

所述一种或多种化合物(B)是WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐,

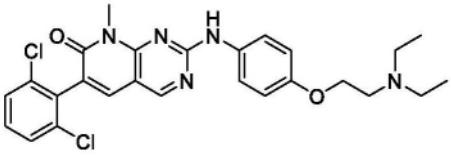
其中所述WEE1抑制剂选自由以下项组成的组:



(AZD1775)、NUV-569、IMP7068、Debio 0123、



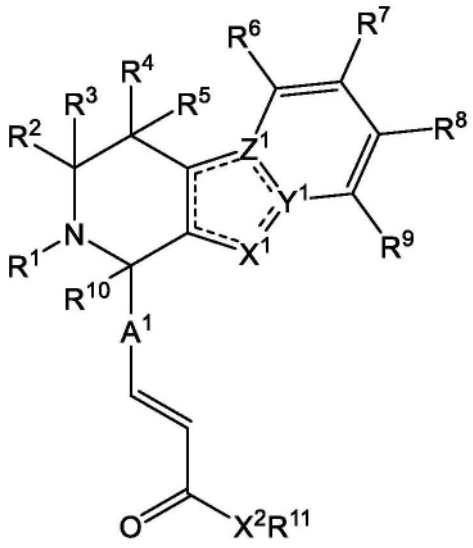
(SC0191)和



(PD0166285),或前述中任一者的药学上可接受的盐。

2.化合物组合用于治疗疾病或病症的用途,其中所述组合包括有效量的化合物(C)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐,其中:

所述化合物(C)具有以下结构:



(C);

其中：

X^1、Y^1和Z^1各自独立地为C或N；

第一附带条件是X^1、Y^1和Z^1中的至少一者为N；

第二附带条件是X^1、Y^1和Z^1中的每一者是不带电的；

第三附带条件是虚线中的两个虚线指示双键；

第四附带条件是X^1、Y^1和Z^1的化合价能够各自独立地通过连接到选自H和R^{12}的取代基来满足；

X^2为O；

A^1选自由以下项组成的组：任选地取代的环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基；

R^1选自由以下项组成的组：任选地取代的C_{1-6}烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、任选地取代的环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的环烯基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地取代的杂环基(C_{1-6}烷基)；

R^2和R^3各自独立地选自由以下项组成的组：氢、卤素、任选地取代的C_{1-6}烷基和任选地取代的C_{1-6}卤代烷基；或R^2和R^3连同R^2和R^3所连接的碳形成任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基或任选地取代的杂环基；

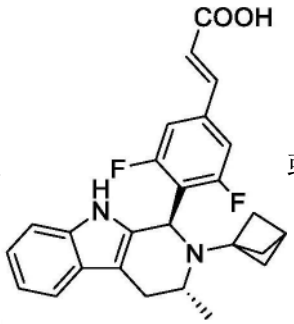
R^4和R^5各自独立地选自由以下项组成的组：氢、卤素、任选地取代的C_{1-6}烷基和任选地取代的C_{1-6}卤代烷基；或R^4和R^5连同R^4和R^5所连接的碳形成任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基或任选地取代的杂环基；

R^6、R^7、R^8和R^9各自独立地选自由以下项组成的组：氢、卤素、羟基、任选地取代的烷基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的卤代烷基、任选地取代的单取代胺和任选地取代的二取代胺；

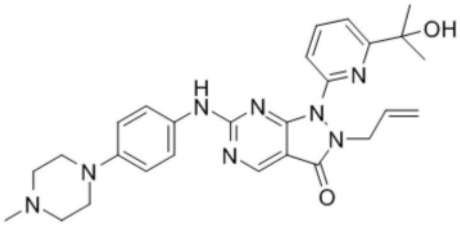
R^{10}为氢、卤素、任选地取代的烷基或任选地取代的环烷基；

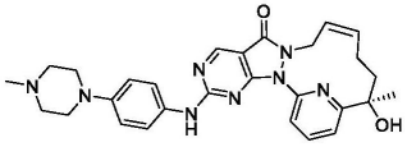
R^{11}为氢；

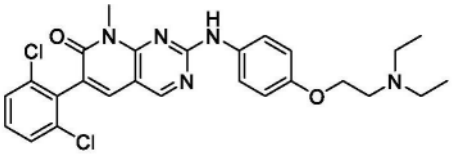
R^{12}为氢、卤素、任选地取代的C_{1-3}烷基、任选地取代的C_{1-3}卤代烷基或任选地取代的C_{1-3}烷氧基；并且

规定所述化合物(C)不能是  或其药学上可接受的盐；并且

所述一种或多种化合物(B)是WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐，

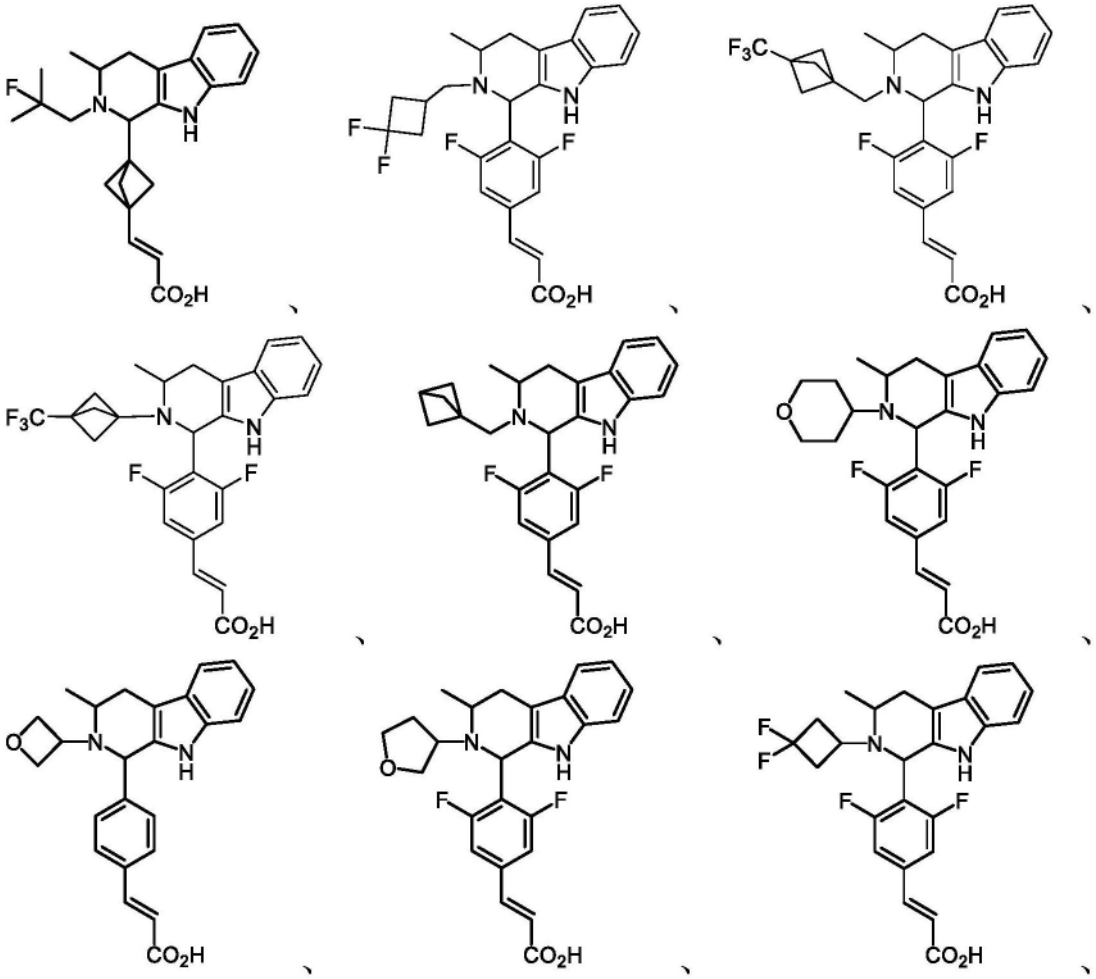
其中所述WEE1抑制剂选自由以下项组成的组：

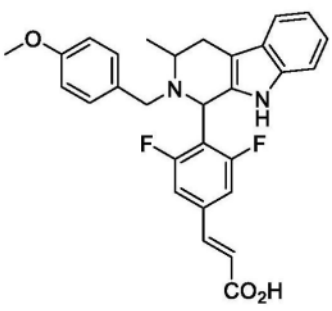
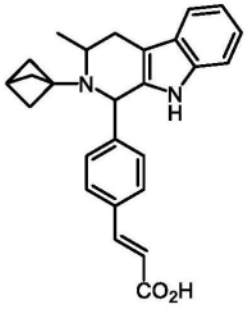
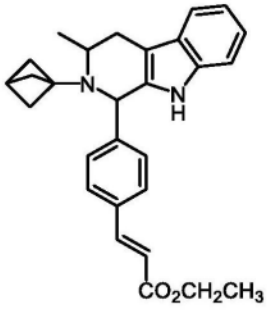
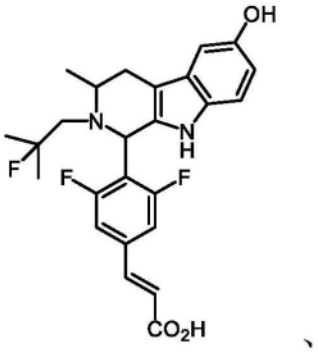
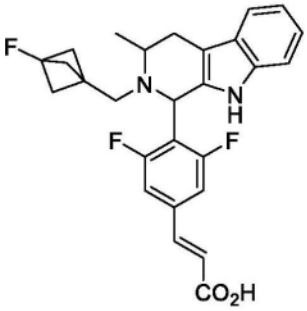
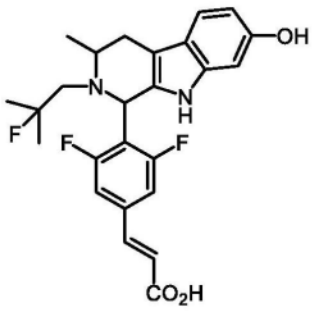
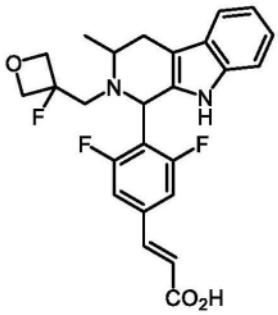
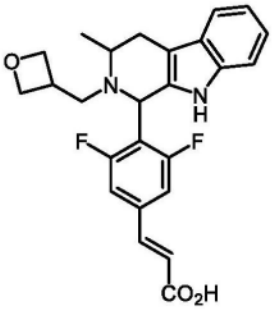
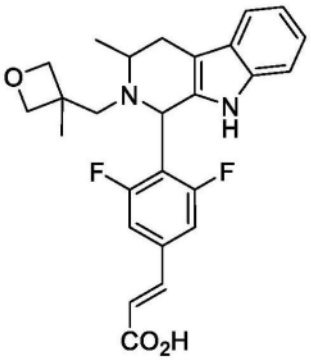
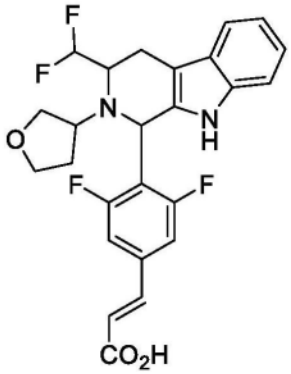
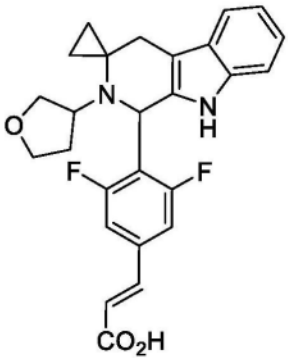
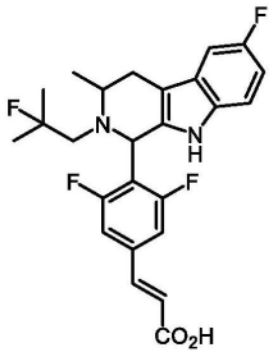
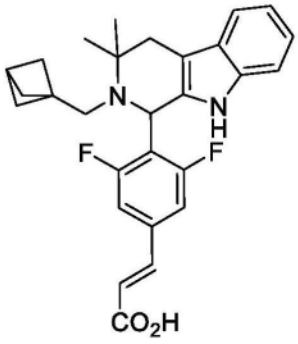
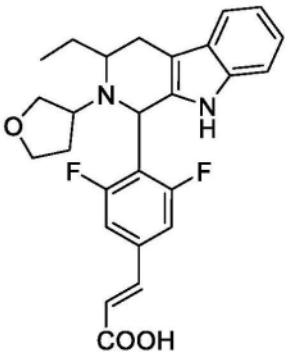
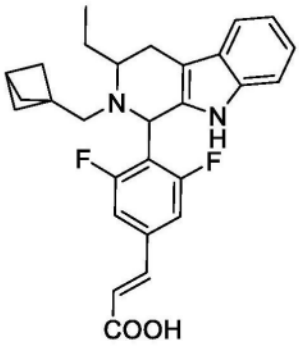
(AZD1775)、NUV-569、IMP7068、Debio 0123、(SC0191)和

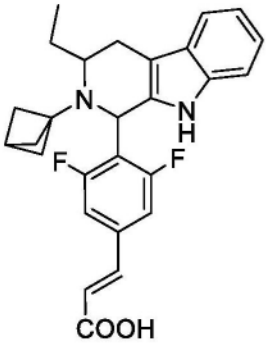
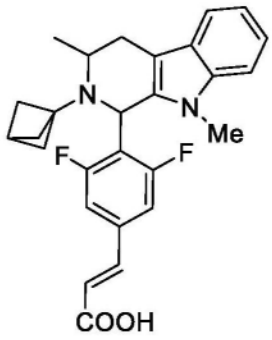
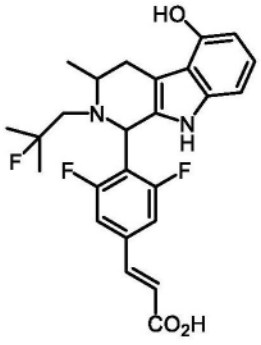
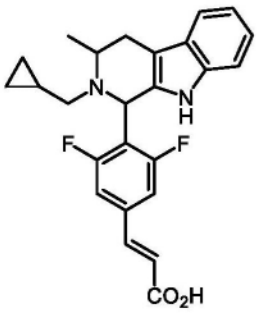
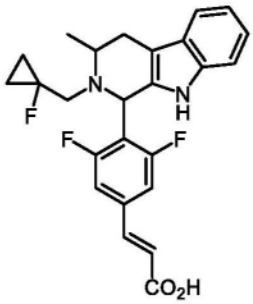
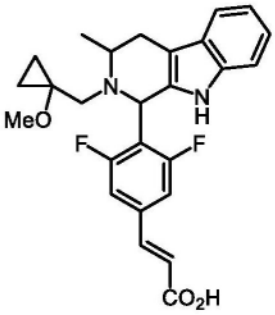
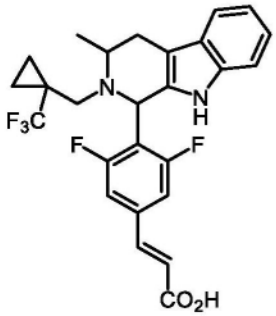
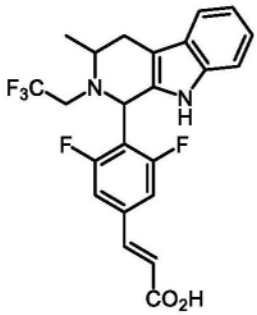
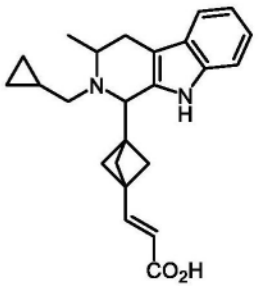
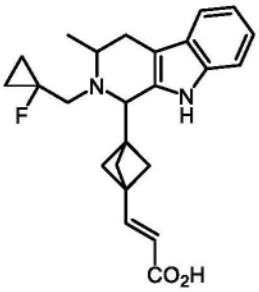
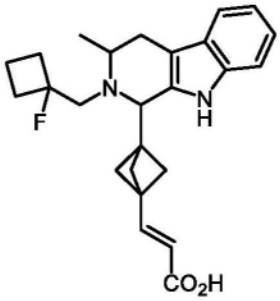
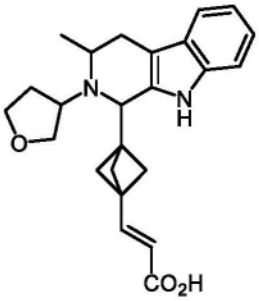
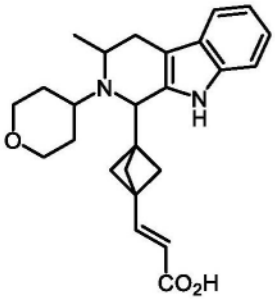
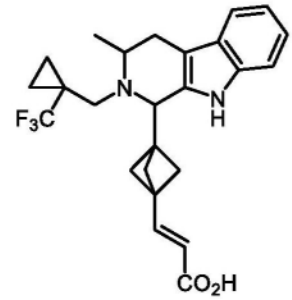
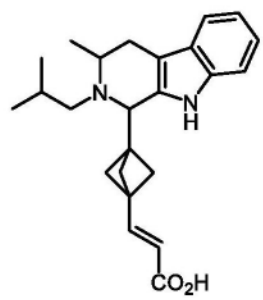
(PD0166285)，或前述中任一者的药学上可接受的盐。

3.根据权利要求2所述的用途，其中对于所述化合物(C)，当X^1为NH；Y^1和Z^1各自为C；A^1为苯基、2-氟苯基或2,6-二氟苯基；R^2和R^3各自为甲基，或R^2和R^3中的一者为氢并且R^2和R^3中的另一者为甲基；并且R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}各自为氢时；则R^1不能是2-羟乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羟基-2-甲基丙基或2-氟-3-羟基-2-甲基丙基。

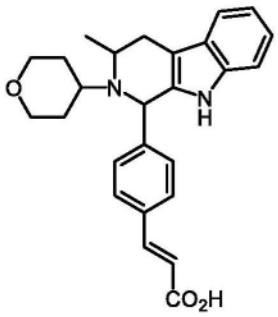
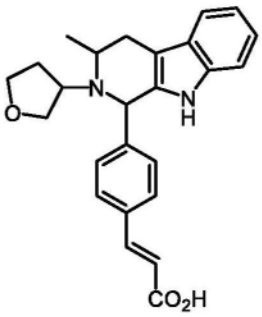
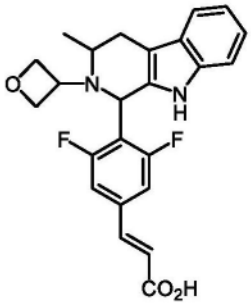
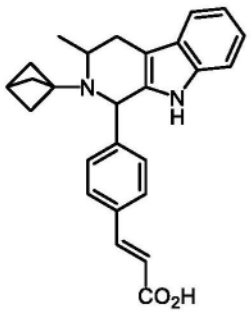
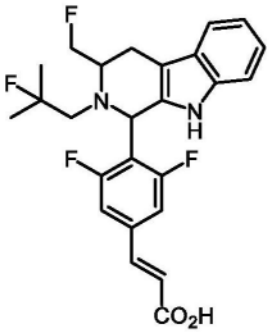
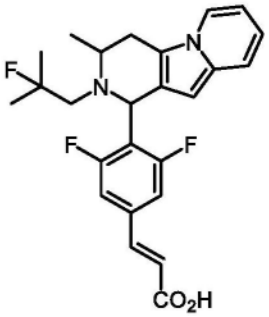
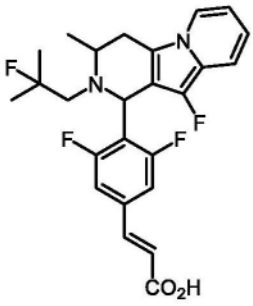
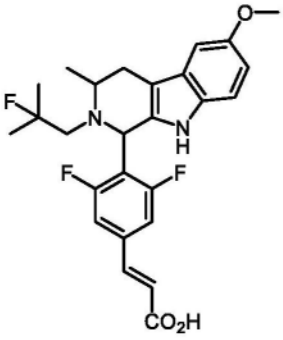
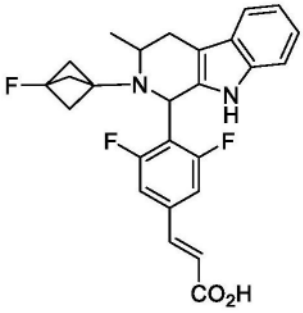
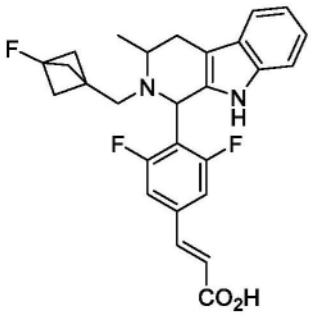
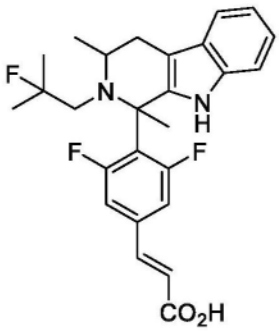
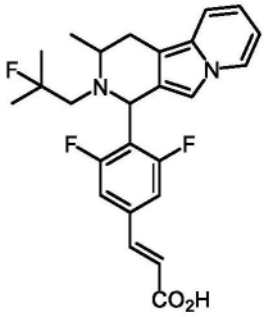
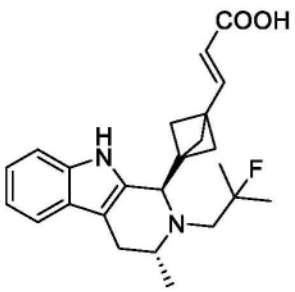
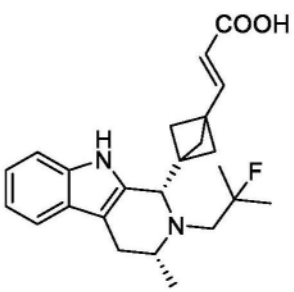
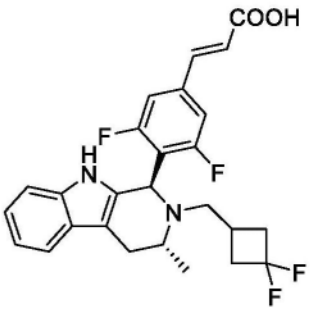
4.根据权利要求2或3所述的用途，其中所述化合物(C)选自由以下项组成的组：

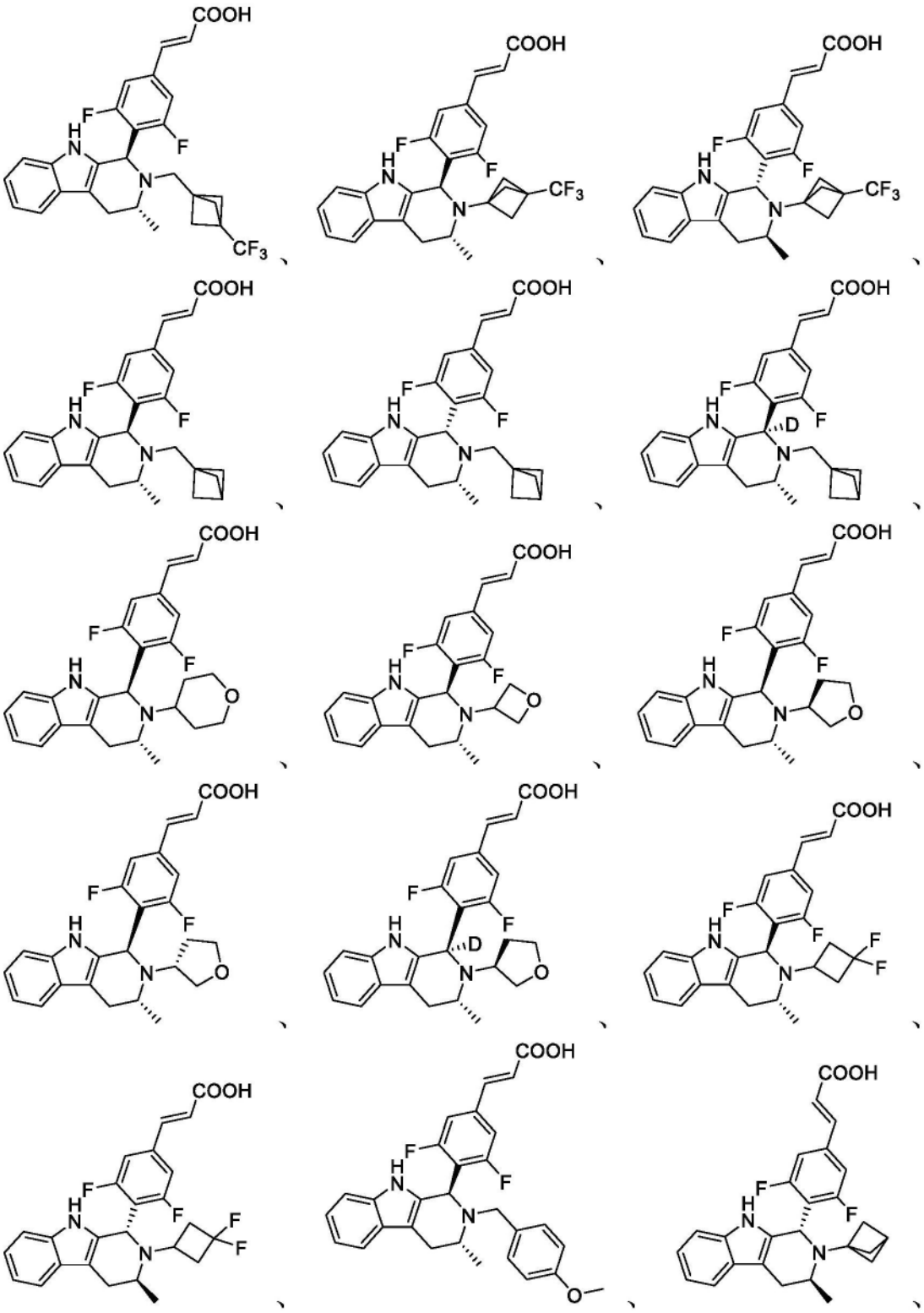


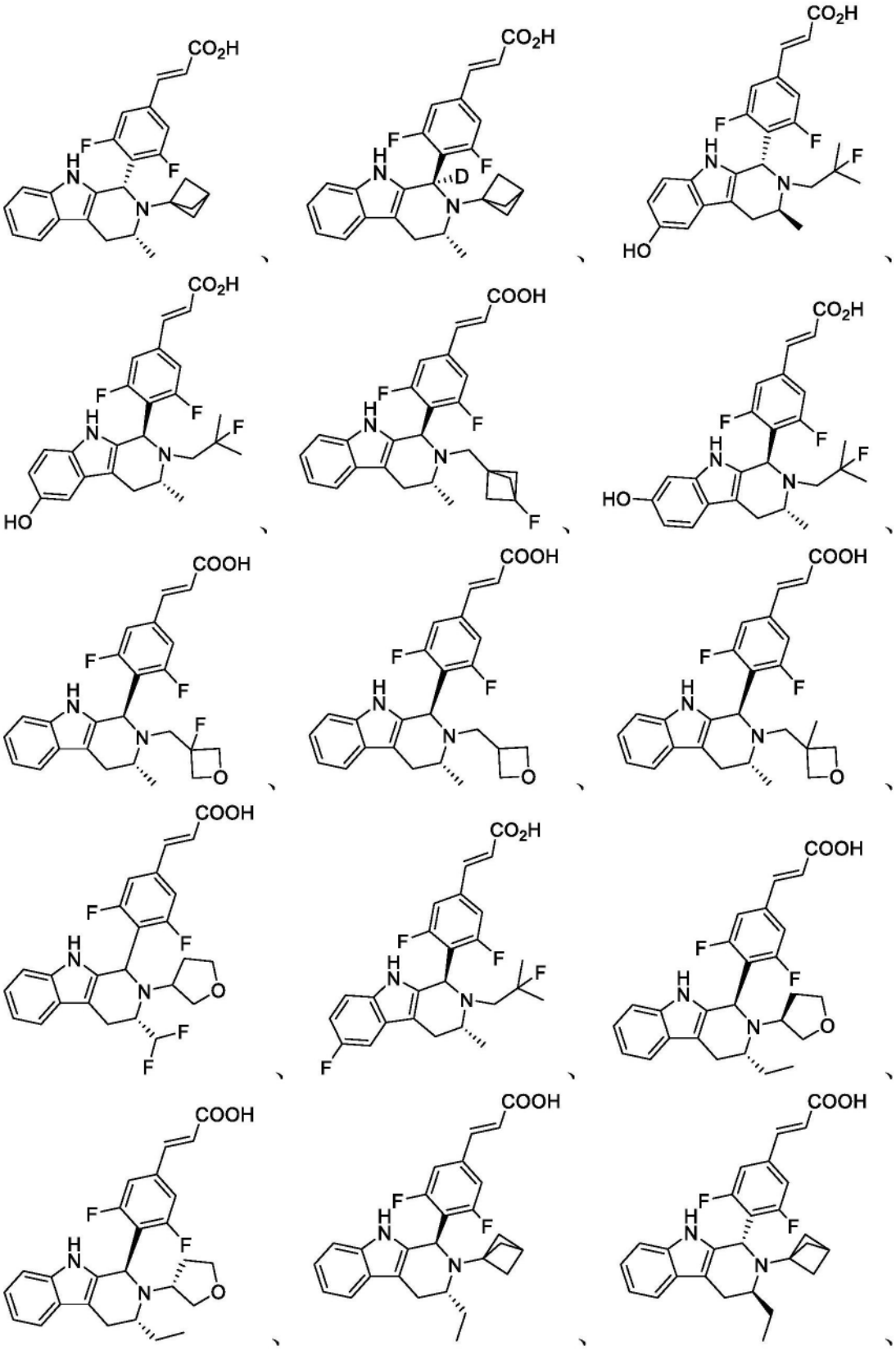

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

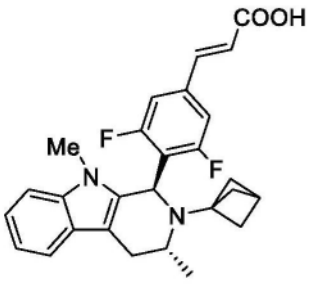
















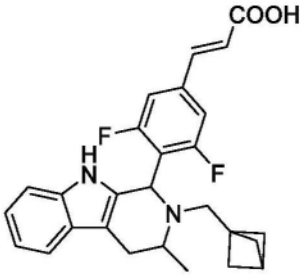


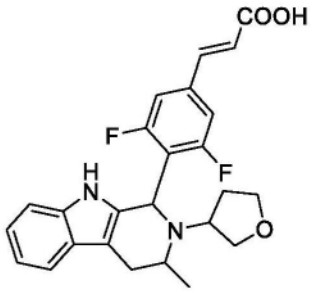

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、







、


和


，或前述中任一者的药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组：乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、脑癌、颈脑癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症为乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

7.根据权利要求6所述的用途，其中所述疾病或病症为乳腺癌。

8.根据权利要求5至7中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌不包括任何点突变—ER突变。

9.根据权利要求5至7中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症为乳腺癌，所述乳腺癌在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内具有至少一个点突变，其中所述突变选自由以下项组成的组：K303R、D538G、Y537S、E380Q、Y537C、Y537N、A283V、A546D、A546T、A58T、A593D、A65V、C530L、D411H、E279V、E471D、E471V、E523Q、E542G、F461V、F97L、G145D、G160D、G274R、G344D、G420D、G442R、G557R、H524L、K252N、K481N、K531E、L370F、L453F、L466Q、L497R、L536H、L536P、L536Q、L536R、L540Q、L549P、M388L、M396V、M421V、M437I、M522I、N156T、N532K、N69K、P147Q、P222S、P535H、R233G、R477Q、R503W、R555H、S282C、S329Y、S338G、S432L、S463P、S47T、S576L、V392I、V418E、V478L、V533M、V534E、Y537D和Y537H。

10.根据权利要求5至9中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌是ER阳性乳腺癌。

11.根据权利要求5至9中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌是ER阳性/HER2阴性乳腺癌。

12.根据权利要求5至11中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌是局部乳腺癌。

13.根据权利要求5至11中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌。

14.根据权利要求5至13中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌是复发性乳腺癌。

15.根据权利要求5至14中任一项所述的用途，其中所述乳腺癌先前已经用内分泌疗法进行治疗。

16.根据权利要求15所述的用途，其中所述治疗是用选择性ER调节剂(SERM)进行的。

17.根据权利要求16所述的用途，其中所述选择性ER调节剂选自由以下项组成的组：它莫西芬、雷洛昔芬、奥培米芬、巴多昔芬、托瑞米芬和拉索昔芬，或前述中任一者的药学上可

接受的盐。

18.根据权利要求15所述的用途,其中所述治疗是用选择性ER降解剂(SERD)进行的。

19.根据权利要求18所述的用途,其中所述选择性ER降解剂选自由以下项组成的组:氟维司群、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)氨基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(elacestrant、RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吲唑-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(Brilanestrant、ARN-810、GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)、(E)-N,N-二甲基-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-三氟-1-(3-氟-1H-吲唑-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基)丁-2-烯酰胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(rintodestrant、G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(giredestrant、GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑并[4,3-f]异喹啉-6-基]吡啶-3-胺(AZD9833)、OP-1250和LY3484356,或前述中任一者的药学上可接受的盐。

20.根据权利要求15所述的用途,其中所述治疗是用芳香酶抑制剂进行的。

21.根据权利要求20所述的用途,其中所述芳香酶抑制剂是甾体芳香酶抑制剂。

22.根据权利要求21所述的用途,其中所述甾体芳香酶抑制剂选自由以下项组成的组:依西美坦和睾内酯,或前述中任一者的药学上可接受的盐。

23.根据权利要求20所述的用途,其中所述芳香酶抑制剂是非甾体芳香酶抑制剂。

24.根据权利要求23所述的用途,其中所述非甾体芳香酶抑制剂选自由以下项组成的组:阿那曲唑和来曲唑,或前述中任一者的药学上可接受的盐。

25.根据权利要求5至13中任一项所述的用途,其中所述乳腺癌先前未经过治疗。

26.根据权利要求5至25中任一项所述的用途,其中所述乳腺癌存在于女性中。

27.根据权利要求26所述的用途,其中受试者为绝经前女性。

28.根据权利要求26所述的用途,其中所述受试者为围绝经期女性。

29.根据权利要求26所述的用途,其中所述受试者为绝经期女性。

30.根据权利要求26所述的用途,其中所述乳腺癌存在于绝经后女性中。

31.根据权利要求5至25中任一项所述的用途,其中所述乳腺癌存在于男性中。

32.根据权利要求5至31中任一项所述的用途,其中所述乳腺癌存在于受试者中,所述受试者具有在>15pg/mL至350pg/mL范围内的血清雌二醇水平。

33.根据权利要求5至31中任一项所述的用途,其中所述乳腺癌存在于受试者中,所述受试者具有≤15pg/mL的血清雌二醇水平。

34.根据权利要求5至31中任一项所述的用途,其中所述乳腺癌存在于受试者中,所述受试者具有≤10pg/mL的血清雌二醇水平。

组合

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 例如在与本申请一起提交的申请数据表或请求中鉴定到对其的国外或国内优先权要求的任何和所有申请均据此以引用方式在37 CFR 1.57以及规则4.18和20.6下并入，包括2019年12月20日提交的美国临时申请号62/952,042和2020年4月14日提交的美国临时申请号63/009,754。

技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地，本文公开了组合疗法，以及用本文所述的组合疗法治疗疾病和/或病症的方法。

背景技术

[0004] 癌症是一种涉及异常细胞生长的疾病家族，有可能侵入或扩散到身体的其他部位。现今癌症治疗包括手术、激素疗法、辐射、化学疗法、免疫疗法、靶向疗法以及它们的组合。存活率因癌症类型和诊断癌症所处的阶段而异。2019年，大约180万人将被诊断为患有癌症，并且估计美国将有606,880人死于癌症。因此，对于有效的癌症治疗仍然存在需求。

发明内容

[0005] 本文所述的一些实施方案涉及化合物组合，该化合物组合可包括有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。

[0006] 本文所述的其他实施方案涉及化合物组合，该化合物组合可包括有效量的化合物(C)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。

[0007] 本文所述的一些实施方案涉及化合物组合用于治疗疾病或病症的用途，其中该组合包括有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。本文所述的其他实施方案涉及化合物组合在制造用于治疗疾病或病症的药物中的用途，其中该组合包括有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文所述的一些实施方案涉及化合物组合用于治疗疾病或病症的用途，其中该组合包括有效量的化合物(C)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。本文所述的其他实施方案涉及化合物组合在制造用于治疗疾病或病症的药物中的用途，其中该组合包括有效量的化合物(C)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐。

[0009] 在一些实施方案中，疾病或病症可以是本文所述的癌症。

附图说明

[0010] 图1提供了WEE1抑制剂的示例。

[0011] 图2示出了化合物(A)和化合物1对MCF-7乳腺癌细胞进行的单一试剂治疗和组合

治疗的抑制百分比。

[0012] 图3示出了化合物(A)与化合物1在MCF-7异种移植肿瘤模型中的组合研究的结果。

具体实施方式

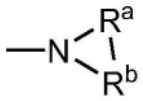
[0013] 定义

[0014] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明，否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其他公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下，除非另有说明，否则以该部分中的定义为准。

[0015] 每当基团被描述为“任选地取代的”时，该基团可以是未取代的，或者被所指示的取代基中的一个或多个取代。同样，当基团被描述为“未取代的或取代的”时，如果是取代的，则取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果没有指示取代基，则意指所指示的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代，该一个或多个基团单独地且独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、环烷基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、亚氧硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代氨基基团和二取代氨基基团。

[0016] 如本文所用，“C_a至C_b”，其中“a”和“b”为指示基团中碳原子数量的整数。所指出的基团可含有“a”至“b”(包括端值在内)个碳原子。因此，例如，“C_1至C_4烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团，即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-和$(CH_3)_3C$-。如果未指定“a”和“b”，则假定为这些定义中所述的最宽范围。

[0017] 如果两个“R”基团被描述为“合在一起”，则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于，如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指示为“合在一起”，则意指它们彼此共价键合以形成环：

[0018] 

[0019] 如本文所用，术语“烷基”是指完全饱和脂族烃基团。烷基部分可以是支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出现，数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数；例如，“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，至多并且包含30个碳原子，但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可为具有1至6个碳原子的低级烷基。烷基基团可以是取代的或未取代的。

[0020] 本文所用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳双键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团，其包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0021] 本文所用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳三键的具有两至二十个碳原子的

一价直链或支链基团，其包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0022] 如本文所用，“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环烃环体系。当由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥连或螺的方式结合在一起。如本文所用，术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用，术语“桥连环烷基”是指其中环烷基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用，术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。环烷基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子，在一个或多个环中含有3至20个原子，在一个或多个环中含有3至10个原子，在一个或多个环中含有3至8个原子，或者在一个或多个环中含有3至6个原子。环烷基基团可以是未取代的或取代的。典型的单环烷基基团包括但绝不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。稠合环烷基基团的示例为十氢化萘基、十二氢-1H-苯并噻吩基和十四氢蒽基；桥连的环烷基基团的示例为双环[1.1.1]戊基、金刚烷基和降冰片基；并且螺环烷基基团的示例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0023] 如本文所用，“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系；但是，如果存在不止一个双键，则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的π电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。环炔基基团可在一个或多个环中含有3至10个原子，或者在一个或多个环中含有3至8个原子。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥连或螺的方式连接在一起。环烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0024] 如本文所用，“环炔基”是指在至少一个环中含有一个或多个三键的单环或多环烃环体系。如果存在不止一个三键，则该三键无法形成遍及所有环的完全离域的π电子体系。环炔基基团可在环中含有6至10个原子，或者在环中含有6至8个原子。当由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥连或螺的方式结合在一起。环炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0025] 如本文所用，“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域π电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可变化。例如，芳基基团可为C_6至C_{14}芳基基团、C_6至C_{10}芳基基团或C_6芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0026] 如本文所用，“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如，1、2或3个杂原子)的单环或多环芳环体系(具有完全离域π电子体系的环体系)，该杂原子是除碳之外的元素，包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可变化。例如，杂芳基基团可在环中含有4至14个原子，在环中含有5至10个原子，或者在环中含有5至6个原子。此外，术语“杂芳基”包括其中两个环，诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0027] 如本文所用，“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环环体系，其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述

环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域π电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是除碳之外的元素，包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团，以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系，诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥连或螺的方式结合在一起。如本文所用，术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用，术语“桥连杂环基”或“桥连杂脂环基”是指其中杂环基或杂脂环基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用，术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。杂环基或杂脂环基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子，在一个或多个环中含有3至20个原子，在一个或多个环中含有3至10个原子，在一个或多个环中含有3至8个原子，或者在一个或多个环中含有3至6个原子。另外，杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基团可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砜、硫代吗啉砜以及它们的苯并稠合类似物(例如，苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧基苯基)。螺杂环基基团的示例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0028] 如本文所用，“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0029] 如本文所用，“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基、和咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0030] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0031] 如本文所用，“低级亚烷基基团”是形成键以经由其末端碳原子连接分子片段的直链-CH_2-系链基团。示例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)和亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。低级亚烷基基团可被替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢和/或通过用环烷基基团(例如，)取代相同碳上的两个氢来取代。

[0032] 如本文所用，术语“羟基”是指-OH基团。

[0033] 如本文所用，“烷氧基”是指式-OR，其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0034] 如本文所用，“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0035] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0036] 如本文所用，术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者，诸如氟、氯、溴和碘。

[0037] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可以是取代的或未取代的。

[0038] “O-氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团。O-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0039] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=O)N(R_A)-”基团。N-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0040] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团。O-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0041] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=S)N(R_A)-”基团。N-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0042] “C-酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R_AR_B)”基团。C-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0043] “N-酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)-”基团。N-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0044] “S-磺酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SO_2N(R_AR_B)”基团。S-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0045] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RSO_2N(R_A)-”基团。N-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0046] “O-羧基”基团是指其中R可为如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC

(=O)O-”基团。O-羧基可以是取代的或未取代的。

[0047] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未取代的。

[0048] “硝基”基团是指“$-NO_2$”基团。

[0049] “亚氧硫基”基团是指其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是取代的或未取代的。

[0050] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0051] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO_2R”基团。磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0052] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0053] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0054] 如本文所用,术语“氨基”是指$-NH_2$基团。

[0055] “单取代氨基”基团是指其中R可为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NHR”基团。单取代氨基可以是取代的或未取代的。单取代氨基基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0056] “二取代氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$-NR_AR_B$”基团。二取代氨基可以是取代的或未取代的。二取代氨基基团的示例包括但不限于$-N(甲基)_2$、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

[0057] 在未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)的情况下,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。又如,“C_1至C_3烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0058] 如本文所用,自由基指具有单个未成对电子的物质,使得含有自由基的物质可共价键合到另一种物质。因此,在该上下文中,自由基不一定是游离的自由基。相反,自由基指较大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换使用。

[0059] 如本文所用,当化学基团或单元包括星号(*)时,该星号表示该基团或单元与另一结构的连接点。

[0060] 如本文所用,“连接基团”是被指示为具有多个开放化合价以用于连接到两个或更多个其他基团的化学基团。例如,通式$-(CH_2)_n-$的低级亚烷基基团(其中n在1至10的范围内)是连接基团的示例,这些连接基团在本文其他地方被描述为经由它们的末端碳原子连接分子片段。连接基团的其他示例包括$-(CH_2)_nO-$、$-(CH_2)_nNH-$、$-(CH_2)_nN(C_1-C_6烷基)-$和$-(CH_2)$

$_n$S-，其中每个n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。本领域技术人员将认识到，对于一些连接基团诸如-$(CH_2)_n$O-，n可为零，在这种情况下，连接基团仅为-O-。本领域技术人员还将认识到，本文提及不对称连接基团将被理解为提及该基团的所有取向(除非另有说明)。例如，本文提及-$(CH_2)_n$O-将被理解为提及-$(CH_2)_n$O-和-O-$(CH_2)_n$-两者。

[0061] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中，该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如，氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如，2,3-二羟丙基二氢磷酸盐))反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如，甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得，诸如铵盐、碱金属盐(诸如，钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如，钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如，二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺、C_1-C_7烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如，精氨酸和赖氨酸)反应形成的盐。对于式(A)、(B)和(C)的化合物，本领域技术人员理解，当盐通过基于氮的基团(例如，NH_2)的质子化形成时，基于氮的基团可与正电荷缔合(例如，NH_2可变成NH_3^+)并且该正电荷可由带负电的抗衡离子(诸如，Cl^-)平衡。

[0062] 应当理解，在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中，如果未明确地指出绝对立体化学，则每个中心可独立地为R构型或S构型或它们的混合物。因此，本文所提供的化合物可为对映体纯的对映体富集的外消旋混合物或非对映体纯的非对映体富集的立体异构混合物。此外，应当理解，在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中，每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样，应当理解，在所述的任何化合物中，也旨在包括所有互变异构形式。

[0063] 应当理解，在本文所公开的化合物具有未满价化合价的情况下，用氢或其同位素(例如，氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0064] 应当理解，本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而得到的某些治疗优势，诸如例如，体内半衰期增大或者剂量需求降低。如在化合物结构中表示的每种化学元素可包含所述元素的任何同位素。例如，在化合物结构中，可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处，氢原子可为氢的任何同位素，包含但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此，除非上下文中另有明确规定，否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0065] 应当理解，本文所述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶型体，其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中，本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其他实施方案中，本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且可在与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)的结晶过程期间形成。溶剂为水时形成水合物，或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外，本文所提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。一般来讲，溶剂化形式被认为等同于用于本文所提供的化合物和方法的目的的非溶剂化形式。

[0066] 对于所提供的范围值，应当理解，上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个

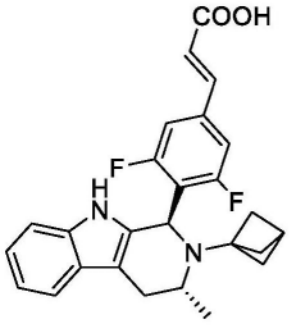
居间值均涵盖在实施方案内。

[0067] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型，除非另有明确说明，否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例，术语“包括”应被理解为“包括但不受限制”、“包括但不限于”等；如本文所用，术语‘包括’与‘包含’、‘含有’或‘被表征为’同义且是包容性的或开放式的，并且不排除附加的未列出的元素或方法步骤；术语‘具有’应解释为‘至少具有’；术语‘包含’应解释为‘包含但不限于’；术语‘示例’用于提供所讨论的项目的示例性实例，而不是其详尽的或限制性的列表；以及术语如‘优选地’、‘优选’、‘期望’和‘期望的’和类似语义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的或甚至是重要的，而是仅旨在突出可用于或可不用于特定实施方案中的替代或附加的特征。此外，术语“包括”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包含”同义。当用于方法的上下文中时，术语“包括”意指该方法至少包含所述的步骤，但可包含附加的步骤。当用于化合物、组合物或装置的上下文中时，术语“包括”意指化合物、组合物或装置至少包含所述的特征或组分，但也可包含附加的特征或组分。

[0068] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语，本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数，只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见，可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在相互不同的从属权利要求中提及某些措施的这一事实并不指示这些措施的组合不能被用于使得优点更加突出。权利要求书中的任何附图标记不应被理解为限制其范围。

[0069] 化合物

[0070] 本文所公开的一些实施方案涉及化合物组合用于治疗疾病或病症的用途，其中该组合可包括有效量的化合物(A)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐，其中：化合物(A)具有以下结构：

[0071] 

并且

(A)；

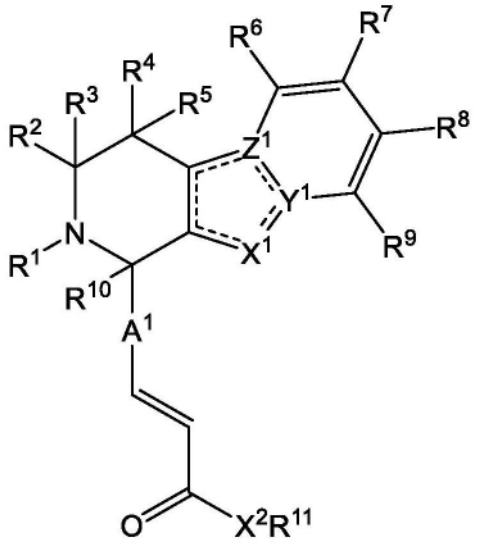
[0072] 一种或多种化合物(B)可以是WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐，其中WEE1抑制剂可选自AZD 1775、NUV-569、IMP7068、Debio 0123、SC0191和PD-166285，或前述中任一者的药学上可接受的盐。

[0073] 化合物(A)可以是盐。例如，在一些实施方案中，化合物(A)可以是硫酸氢盐。本领域技术人员理解，化合物(A)的硫酸氢盐对于单分子的硫酸氢盐具有单分子的化合物(A)。在其他实施方案中，化合物(A)可以是硫酸盐。本领域技术人员理解，化合物(A)的硫酸盐对于单分子的硫酸盐具有两分子的化合物(A)。此外，本领域技术人员理解，化合物(A)的硫酸氢盐和硫酸盐是化合物(A)的氮可被质子化的地方。

[0074] 在一些实施方案中，化合物(A)可以是化合物(A)的药学上可接受的盐形式，该药学上可接受的盐形式可包括化合物A的硫酸氢盐和化合物(A)的硫酸盐。作为示例，化合物

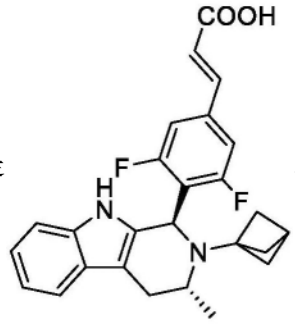
(A)的药学上可接受的盐形式可以是化合物(A)的基本上由化合物(A)的硫酸氢盐和化合物(A)的硫酸盐组成的药学上可接受的盐形式。化合物(A)的示例性盐形式包括形式A和形式C。在一些实施方案中,化合物(A)或其药学上可接受的盐可为形式A。在一些实施方案中,化合物(A)或其药学上可接受的盐可为形式C。在一些实施方案中,化合物(A)或其药学上可接受的盐可包括形式A和形式C。关于化合物(A)的形式A和形式C的附加细节提供于2020年11月2日提交的国际申请号PCT/US2020/058526中,该国际申请据此全文以引用方式并入。

[0075] 本文所公开的其他实施方案涉及化合物组合用于治疗疾病或病症的用途,其中该组合可包括有效量的化合物(C)或其药学上可接受的盐和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐,其中:化合物(C)具有以下结构:

[0076] 

(C);

[0077] 其中:X^1、Y^1和Z^1可各自独立地为C或N;第一附带条件是X^1、Y^1和Z^1中的至少一者为N;第二附带条件是X^1、Y^1和Z^1中的每一者是不带电的;第三附带条件是虚线中的两个虚线指示双键;第四附带条件是X^1、Y^1和Z^1的化合价可各自独立地通过连接到选自H和R^{12}的取代基来满足;X^2可为O;A^1可选自任选地取代的环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基;R^1可选自任选地取代的C_{1-6}烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、任选地取代的环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的环烯基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的芳基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的杂芳基(C_{1-6}烷基)和任选地取代的杂环基(C_{1-6}烷基);R^2和R^3可各自独立地选自氢、卤素、任选地取代的C_{1-6}烷基和任选地取代的C_{1-6}卤代烷基;或R^2和R^3连同R^2和R^3所连接的碳可形成任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基或任选地取代的杂环基;R^4和R^5可各自独立地选自氢、卤素、任选地取代的C_{1-6}烷基和任选地取代的C_{1-6}卤代烷基;或R^4和R^5连同R^4和R^5所连接的碳可形成任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基或任选地取代的杂环基;R^6、R^7、R^8和R^9可各自独立地选自氢、卤素、羟基、任选地取代的烷基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的卤代烷基、任选地取代的单取代胺和任选地取代的二取代胺;R^{10}可为氢、卤素、任选地取代的烷基或任选地取代的环烷基;R^{11}可为氢;并且R^{12}可为氢、卤素、任选地取代的C_{1-3}烷基、任选地取代的C_{1-3}卤代烷基或任选地取代的C_{1-3}烷氧基;规定化合物(C)不能

是  或其药学上可接受的盐;并且一种或多种化合物(B)可以是WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0078] 在一些实施方案中,对于化合物(C)或其药学上可接受的盐,当X^1为NH;Y^1和Z^1各自为C;A^1为苯基、2-氟苯基或2,6-二氟苯基;R^2和R^3各自为甲基,或R^2和R^3中的一者为氢并且R^2和R^3中的另一者为甲基;并且R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}各自为氢时;则R^1不能是2-羟乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羟基-2-甲基丙基或2-氟-3-羟基-2-甲基丙基。在其他实施方案中,对于化合物(C)或其药学上可接受的盐,当R^{10}为氢,X^1为NH,Y^1和Z^1各自为C,A^1为任选地取代的苯基,R^2和R^3中的一者为氢或任选地取代的C_{1-6}烷基并且R^2和R^3中的另一者为任选地取代的C_{1-6}烷基时,则R^1不能是被一个或多个取代基取代的取代C_{1-6}烷基,该一个或多个取代基选自由以下项组成的组:卤素和羟基。

[0079] 在一些实施方案中,A^1可为任选地取代的芳基。例如,A^1可为任选地取代的苯基。因此,A^1可为取代的苯基或未取代的苯基。在其他实施方案中,A^1可为任选地取代的环烷基,诸如任选地取代的双环戊基。

[0080] 在一些实施方案中,R^1可选自任选地取代的C_{1-6}烷基、任选地取代的环烷基、任选地取代的环烷基(C_{1-6}烷基)、任选地取代的杂环基和任选地取代的杂环基(C_{1-6}烷基)。

[0081] 在一些实施方案中,R^1可为取代的环烷基。在一些实施方案中,R^1为取代的环烷基,该取代的环烷基可被一个或多个取代基取代,该一个或多个取代基选自卤素、羟基、卤代烷基、任选地取代的烷基、任选地取代的环烷基、取代的烷氧基、取代的单取代胺和取代的二取代胺。在一些实施方案中,R^1可为任选地取代的环烷基,该任选地取代的环烷基选自未取代的环丁基、未取代的二氟环丁基、未取代的环戊基和未取代的双环戊基。在其他实施方案中,R^1可为任选地取代的环烷基(C_{1-6}烷基),该任选地取代的环烷基(C_{1-6}烷基)选自未取代的环丙基甲基、未取代的双环戊基甲基、未取代的氟环丙基甲基、未取代的氟环丁基甲基、未取代的甲氧基环丙基甲基和未取代的三氟甲基环丙基甲基。在其他实施方案中,R^1可为任选地取代的杂环基,该任选地取代的杂环基选自未取代的四氢吡喃基、未取代的四氢呋喃基和未取代的氧杂环丁烷基。在其他实施方案中,R^1为任选地取代的杂环基(C_{1-6}烷基),该任选地取代的杂环基(C_{1-6}烷基)可选自未取代的氧杂环丁烷基甲基和未取代的氟氧杂环丁烷基甲基。

[0082] 在一些实施方案中,R^1可为取代的烷基。在一些实施方案中,R^1可为取代的烷基,该取代的烷基被一个或多个取代基取代,该一个或多个取代基选自卤素、羟基、卤代烷基、任选地取代的环烷基、取代的烷氧基、取代的单取代胺和取代的二取代胺。例如,R^1可为取代的烷基,该取代的烷基为卤代烷基。在一些实施方案中,R^1可为任选地取代的C_{1-6}烷基,该任选地取代的C_{1-6}烷基选自C_4烷基、氟代(C_4烷基)和三氟代(C_2烷基)。

[0083] 在一些实施方案中,R^2和R^3可各自独立地选自氢、卤素、任选地取代的C_{1-6}烷基和任

选地取代的C_{1-6}卤代烷基。在其他实施方案中，R^2和R^3连同R^2和R^3所连接的碳可形成任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基或任选地取代的杂环基。在一些实施方案中，R^2可选自氢、甲基、氟甲基和二氟甲基。

[0084] 在一些实施方案中，R^4和R^5可各自独立地选自氢、卤素、任选地取代的C_{1-6}烷基和任选地取代的C_{1-6}卤代烷基。在其他实施方案中，R^4和R^5连同R^4和R^5所连接的碳可形成任选地取代的环烷基、任选地取代的环烯基或任选地取代的杂环基。

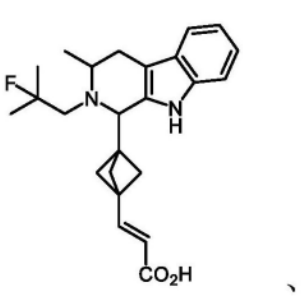
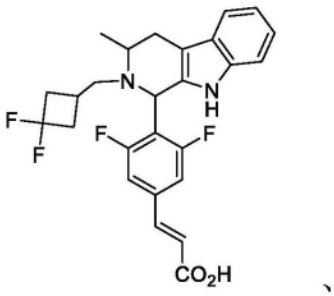
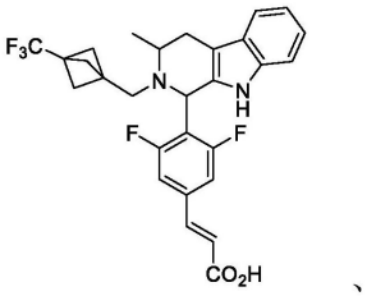
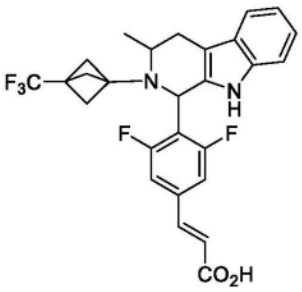
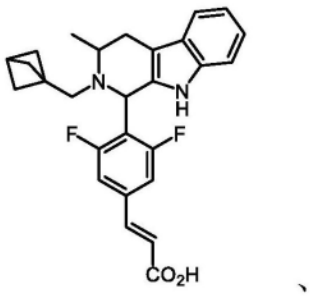
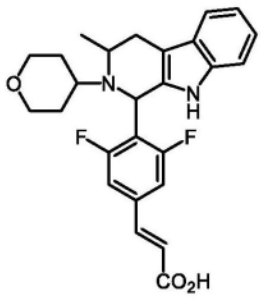
[0085] 在一些实施方案中，R^7可选自卤素、羟基和未取代的烷氧基。例如，在一些实施方案中，R^7可选自氟和甲氧基。

[0086] 在一些实施方案中，R^{12}可为氢。在其他实施方案中，R^{12}可不为氢。

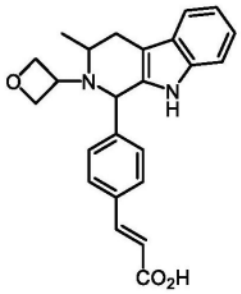
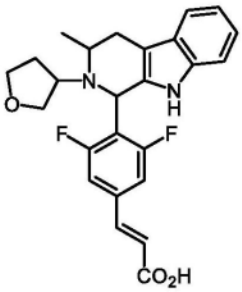
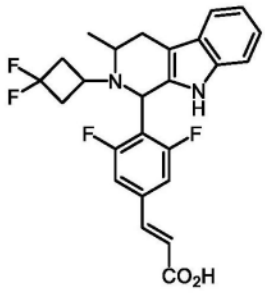
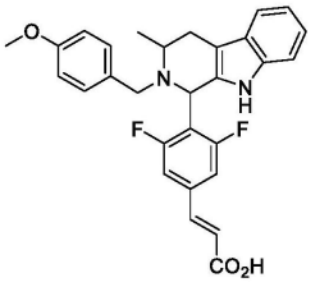
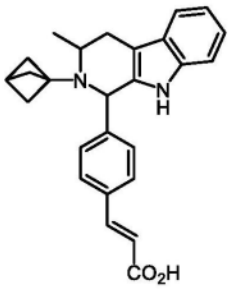
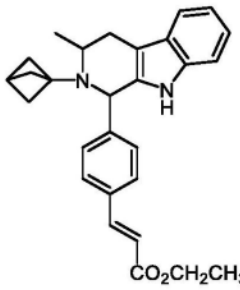
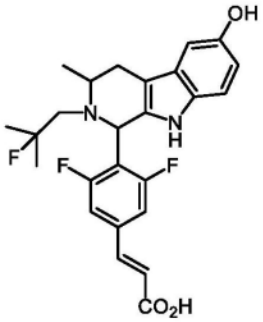
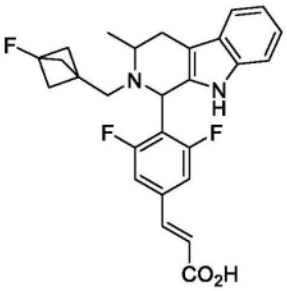
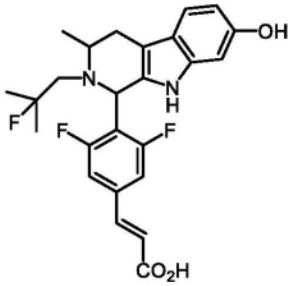
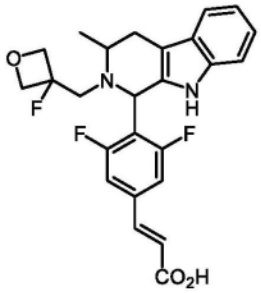
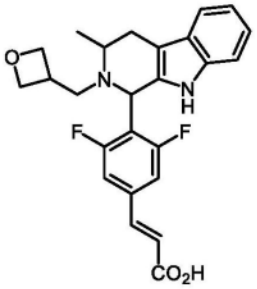
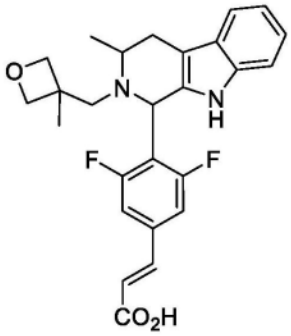
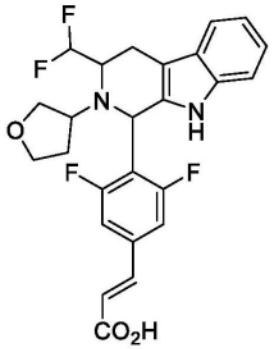
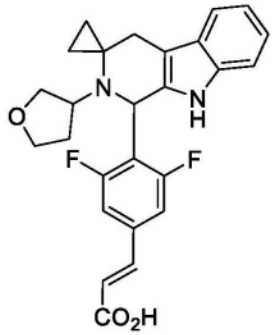
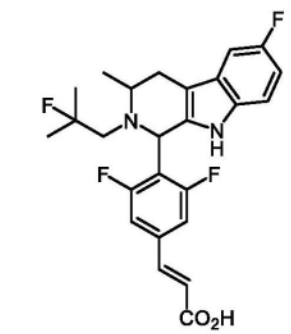
[0087] 在一些实施方案中，化合物(A)或其药学上可接受的盐(包括一种或多种药学上可接受的盐形式，诸如本文所述的那些)可与一种或多种WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐组合使用。在一些实施方案中，化合物(C)或其药学上可接受的盐可与一种或多种WEE1抑制剂或其药学上可接受的盐组合使用。

[0088] 本文描述了WEE1抑制剂的非限制性列表，并且其包括图1中提供的那些。附加WEE1抑制剂提供于WO 2007/126122、WO 2008/133866、WO 2011/034743、WO 2019/138227、WO 2018/162932、WO 2018/011570、WO 2018/011569、WO 2015/092431、WO 2015/019037、WO 2014/167347、WO 2020/210375、WO 2020/210377、WO 2020/210380、WO 2020/210381、WO 2020/210383、WO 2019/011228、WO 2018/090939、WO 2020/221358、WO 2019/085933、EP 3712150、WO 2019/085933和WO 96/34867中，这些文献中的每一篇据此以引用方式并入，有限目的在于其对作为WEE1抑制剂的化合物的公开。在一些实施方案中，WEE1抑制剂可为AZD 1775。在一些实施方案中，WEE1抑制剂可为NUV-569。在一些实施方案中，WEE1抑制剂可为IMP7068。在一些实施方案中，WEE1抑制剂可为Debio 0123。在一些实施方案中，WEE1抑制剂可为SC0191。在一些实施方案中，WEE1抑制剂可为PD-166285。

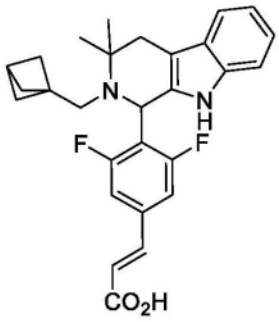
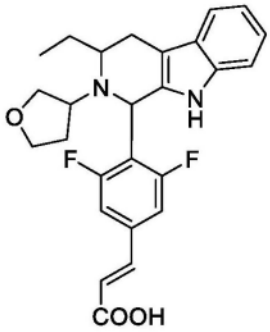
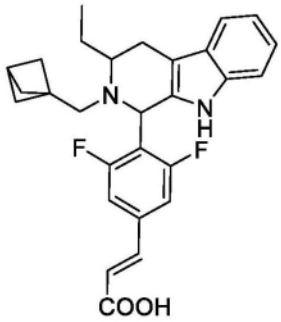
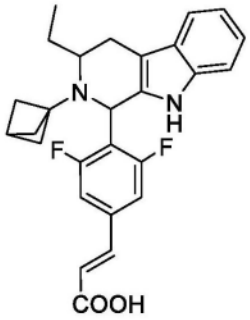
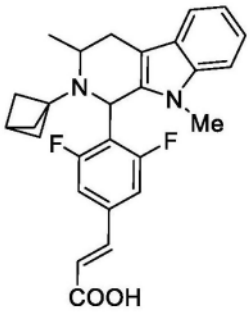
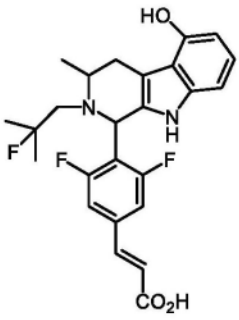
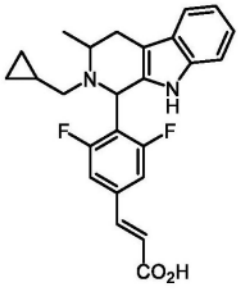
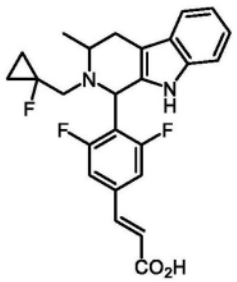
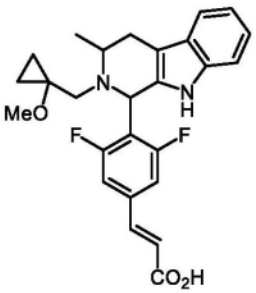
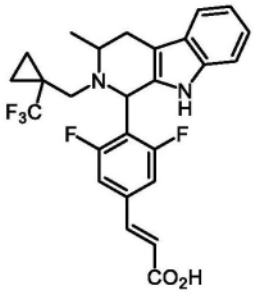
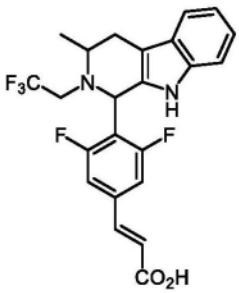
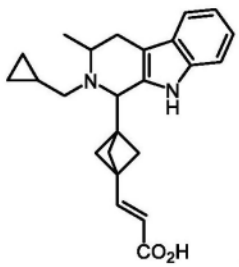
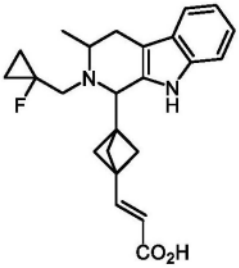
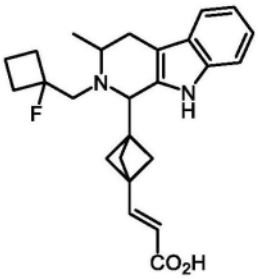
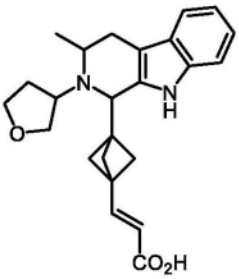
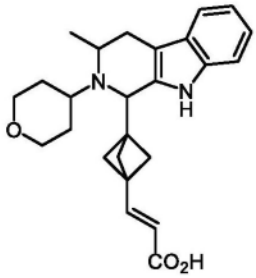
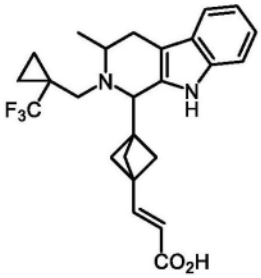
[0089] 化合物(C)的示例包括以下项：

[0090] 、、、、、、

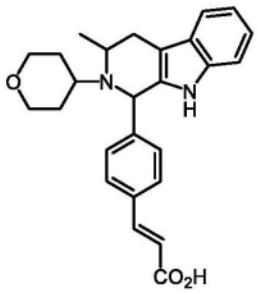
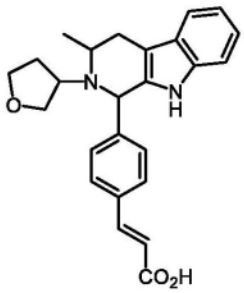
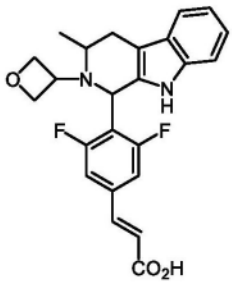
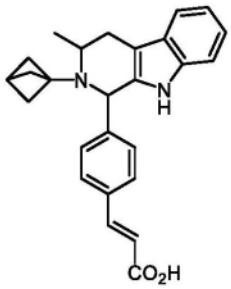
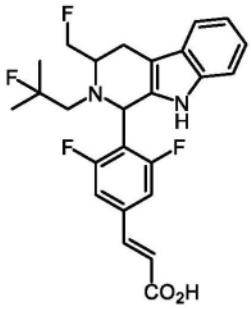
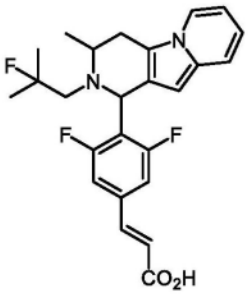
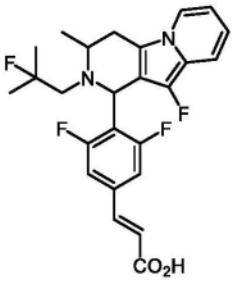
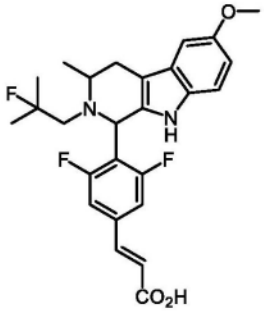
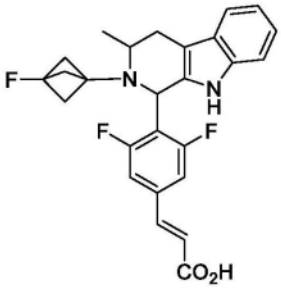
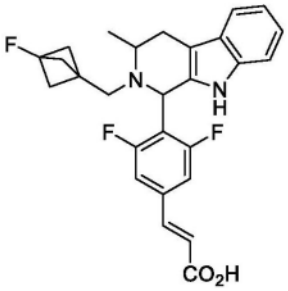
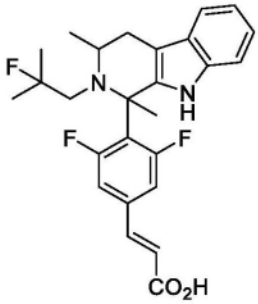
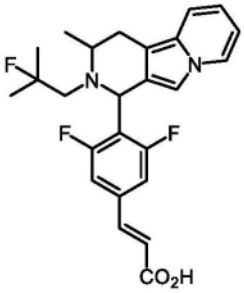
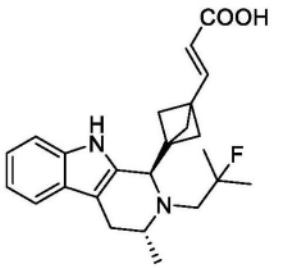
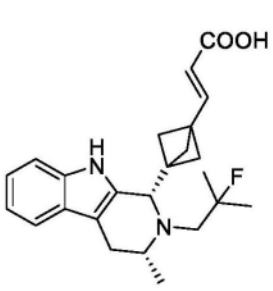
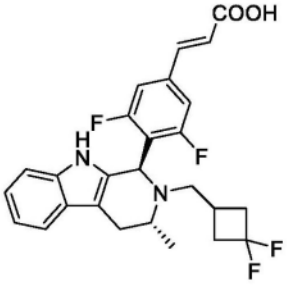
[0091]

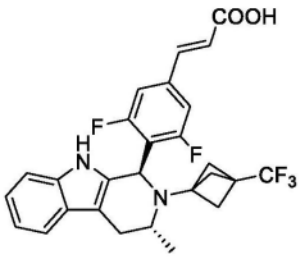
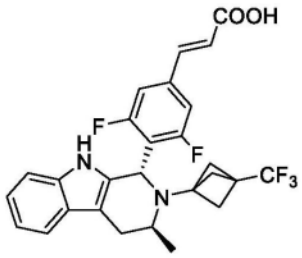
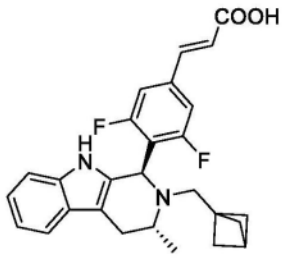
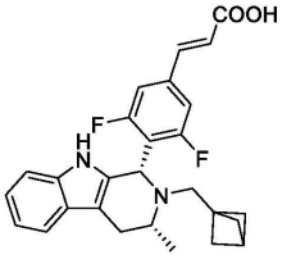
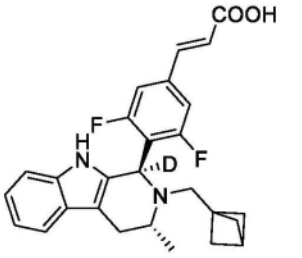
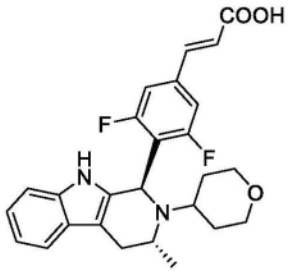
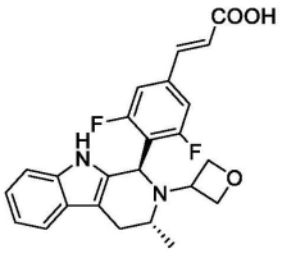
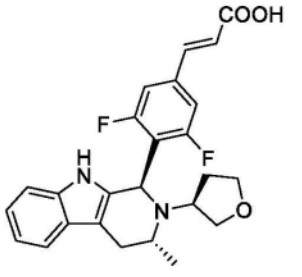
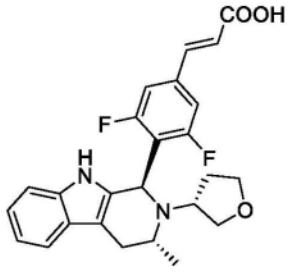
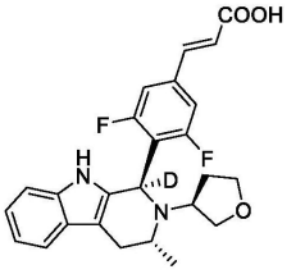
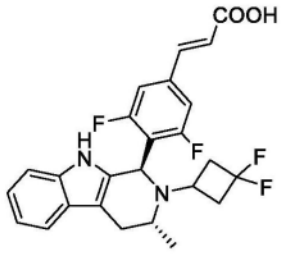
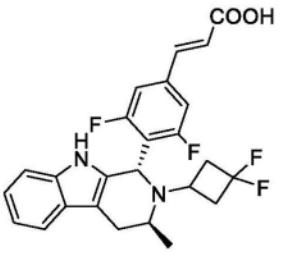
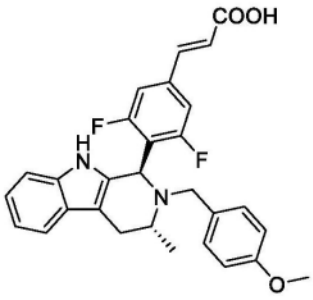
[0092]

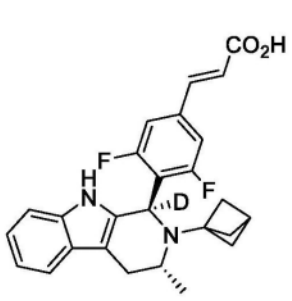
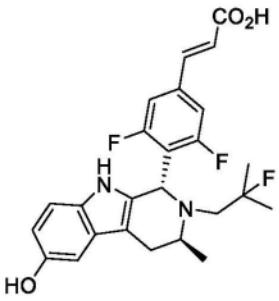
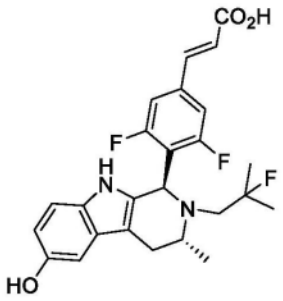
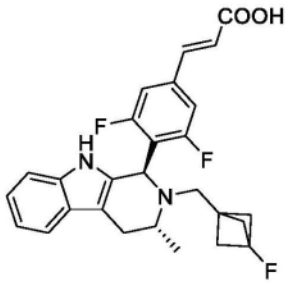
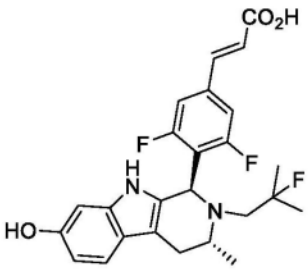
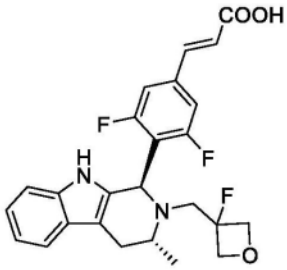
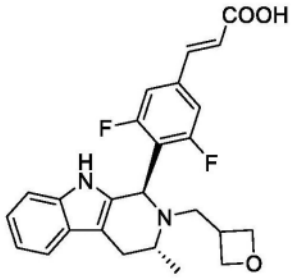
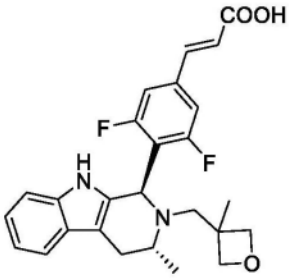
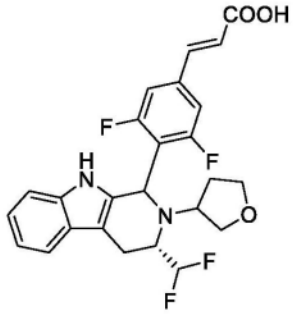
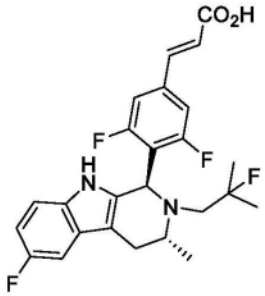
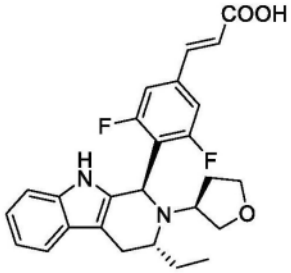
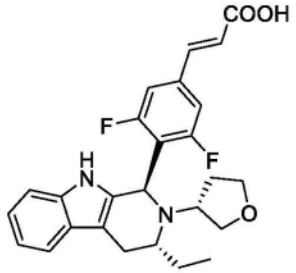
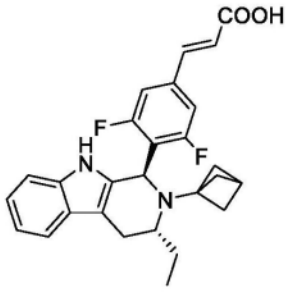
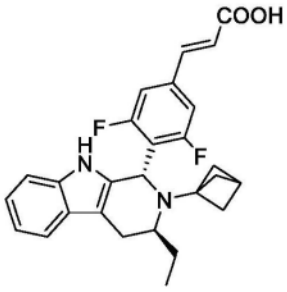
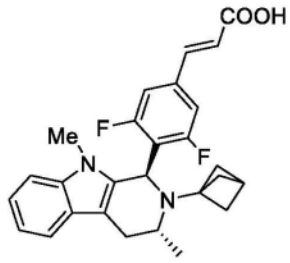
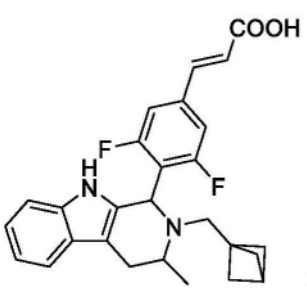
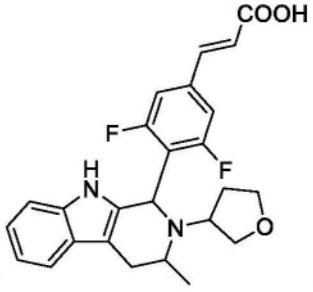
[0093]

[0094]

26

[0095] 、、、、、、、、、、、、、、、和，

或前述中任一者的药学上可接受的盐。

[0096] 化合物(A)以及其药学上可接受的盐可如本文和WO 2017/172957(其据此全文以引用方式并入)中所述那样制备。如WO 2017/172957中所述,化合物(A)是雌激素受体α(ERα)抑制剂。

[0097] 在表1中提供了化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式(诸如形式A和/或形式C))和化合物(B)(包括其药学上可接受的盐)的组合的实施方案。在表1中,"A"表示化合物(A),包括其药学上可接受的盐和盐形式,并且数字表示如图1中提供的化合物,包括其药学上可接受的盐。

[0098] 表1

[0099]

化合物:化合物
1:A
2:A

化合物:化合物
3:A
4:A

化合物:化合物
5:A
6:A

[0100] 在本文所述组合中施用化合物的顺序可变化。在一些实施方案中,可在所有化合物(B)或其药学上可接受的盐之前施用化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和/或化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,可在至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐之前施用化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和/或化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,可与化合物(B)或其药学上可接受的盐同时施用化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和/或化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,可在至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐的施用之后施用化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和/或化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,可在所有化合物(B)或其药学上可接受的盐的施用之后施用化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和/或化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)。

[0101] 使用本文所述的化合物组合可存在若干优点。例如,与当将组合的化合物用作单一疗法时相比,将同时攻击多个途径的化合物进行组合可能在治疗癌症(诸如本文所述的那些)中更有效。

[0102] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可减少可归因于本文所述的化合物(诸如化合物(B))或其药学上可接受的盐的副作用的数量和/或严重程度。在其他实施方案中,如本文所述的化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可减少可归因于化合物(B)或其药学上可接受的盐的副作用的数量和/或严重程度。

[0103] 使用本文所述的化合物组合可产生累加、协同或强协同作用。本文所述的化合物组合可产生非拮抗的作用。

[0104] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可产生累加作用。在其他实施方案中,如本文所述的化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可产生累加作用。

[0105] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可产生协同作用。在其他实施方

案中,如本文所述的化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可产生协同作用。

[0106] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可产生强协同作用。在其他实施方案中,如本文所述的化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合可产生强协同作用。

[0107] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合是非拮抗的。在其他实施方案中,如本文所述的化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的组合是非拮抗的。

[0108] 如本文所用,术语"拮抗的"意指当单独地(即,作为单一化合物)确定每种化合物的活性时,化合物组合的活性与组合中化合物的活性的总和相比更小。如本文所用,术语"协同作用"意指当单独地确定每种化合物的活性时,化合物组合的活性大于组合中化合物的单独活性的总和。如本文所用,术语"累加作用"意指当单独地确定每种化合物的活性时,化合物组合的活性约等于组合中化合物的单独活性的总和。

[0109] 利用如本文所述的组合的潜在优点可在于,与当作为单一疗法施用每种化合物时相比,减少了有效治疗本文所公开的疾病病症的化合物的所需量。例如,与当作为单一疗法施用时要实现疾病标志物(例如,肿瘤大小)的相同减少而所需的化合物(B)或其药学上可接受的盐的量相比,本文所述的组合中使用的化合物(B)或其药学上可接受的盐的量可更少。利用如本文所述的组合的另一潜在优点在于,与当作为单一疗法施用化合物时相比,使用具有不同作用机制的两种或更多种化合物可对耐药性发展造成更高的阻碍。利用如本文所述的组合的附加优点可包括:本文所述的组合的化合物之间几乎没有或没有交叉耐药性;本文所述的组合的化合物存在不同消除途径;和/或本文所述的组合的化合物之间几乎没有或没有重叠毒性。

[0110] 药物组合物

[0111] 化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)可提供于药物组合物中。化合物(B)(包括其药学上可接受的盐)可提供于药物组合物中。类似地,化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)可提供于药物组合物中。

[0112] 术语"药物组合物"是指本文所公开的一种或多种化合物和/或盐与其他化学组分(诸如,稀释剂、载体和/或赋形剂)的混合物。药物组合物有利于向生物体施用化合物。药物组合物还可以通过使化合物与无机酸或有机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将根据特定的预期施用途径进行调制。

[0113] 如本文所用,"载体"是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0114] 如本文所用,"稀释剂"是指药物组合物中不具有明显药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如,稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可为用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释

剂的常见形式为缓冲水溶液，诸如但不限于模仿人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0115] 如本文所用，“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的基本上惰性的物质。例如，稳定剂诸如抗氧化剂和金属螯合剂是赋形剂。在一个实施方案中，药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合剂。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0116] 在一些实施方案中，化合物(B)以及其药学上可接受的盐可提供于药物组合物中，该药物组合物包含化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和/或化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中，化合物(B)以及其药学上可接受的盐可施用于药物组合物中，该药物组合物与包含化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)的药物组合物分离。在其他实施方案中，化合物(B)以及其药学上可接受的盐可施用于药物组合物中，该药物组合物与包含化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)的药物组合物分离。

[0117] 本文所述的药物组合物可施用于人类患者本身，或者施用到组合物中，其中该药物组合物与其他活性成分混合(如在组合疗法中)，或者与载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合混合。正确的制剂取决于所选的施用途径。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0118] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造，例如，通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。另外，以有效实现其预期用途的量含有活性成分。用于本文所公开的药物组合中的许多化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0119] 本领域中存在施用化合物、盐和/或组合物的多种技术，包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气溶胶、注射、输注和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻内和眼内注射)。在一些实施方案中，化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)可口服施用。在一些实施方案中，化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)可口服施用。在一些实施方案中，化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)可通过与化合物(B)以及其药学上可接受的盐相同的施用途径提供给受试者。在其他实施方案中，化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)可通过与化合物(B)以及其药学上可接受的盐不同的施用途径提供给受试者。在其他实施方案中，化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)可通过与化合物(B)以及其药学上可接受的盐相同的施用途径提供给受试者。在其他实施方案中，化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)可通过与化合物(B)以及其药学上可接受的盐不同的施用途径提供给受试者。

[0120] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物、盐和/或组合物，例如，经由通过以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射或植入到受影响区域中。此外，可将化合物施用于靶向药品递送体系中，例如，施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将靶向到器官并且由器官选择性地摄取。例如，鼻内或肺部递送以靶向呼吸道疾病或病症可能是期望的。

[0121] 组合物可(如果期望)存在于包装或分配器装置中，该包装或分配器装置可包括含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。包装可例如包括金属或塑料箔，诸如泡罩包装。包装或分配器装置可附随施用说明。包装或分配器还可附随调节药物的制造、使用或销售的

政府机构所规定的与容器形式相关联的通知，该通知反映该机构对用于人类或兽医施用的药品的形式的批准。例如，此类通知可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药品的标签或经批准的产品插页。可包含本文所述的配制在相容药物载体中的化合物和/或盐的组合物也可在适当的容器中制备、放置，并且被标记用于治疗所指示的病症。

[0122] 用途和治疗方法

[0123] 如本文所提供的，在一些实施方案中，包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合可用于治疗疾病或病症。在一些实施方案中，包括有效量的化合物(C)(包括其药学上可接受的盐)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合可用于治疗疾病或病症。

[0124] 在一些实施方案中，该疾病或病症可选自乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、脑癌、颈脑癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。在其他实施方案中，该疾病或病症可选自乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0125] 如本文所用，“受试者”是指动物，其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物，诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如，猴子、黑猩猩和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中，受试者可为人。在一些实施方案中，受试者可为儿童和/或婴儿，例如，发烧的儿童或婴儿。在其他实施方案中，受试者可为成人。

[0126] 如本文所用，术语“治疗”(“treat，”“treating，”“treatment，”“therapeutic，”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外，治疗可包括可使受试者的总体健康感觉或外观恶化的行为。

[0127] 术语“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如，化合物、盐或组合物的有效量可为预防、减轻或改善疾病或病症的症状，或延长被治疗的受试者的存活率所需的量。该响应可在组织、系统、动物或人类中发生，并且包括减轻被治疗的疾病或病症的迹象或症状。根据本文所提供的公开内容，有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。本文所公开的化合物作为剂量所需的有效量将取决于施用途径、被治疗的动物(包括人)类型以及所考虑的特定动物的身体特征。可调制该剂量以实现期望作用，但该剂量将取决于以下因素：如体重、饮食、并存的药物治疗以及医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0128] 例如，化合物或辐射的有效量是导致以下效果的量：(a)癌症引起的一个或多个症状的减少、减轻或消失、(b)肿瘤尺寸的减少、(c)肿瘤的消除和/或(d)肿瘤长期的疾病稳定(生长停滞)。

[0129] 各种类型的乳腺癌是已知的。在一些实施方案中，乳腺癌可以是ER阳性乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌可以是ER阳性、HER2阴性乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌可以

是局部乳腺癌(如本文所用,“局部”乳腺癌是指癌症尚未扩散到身体的其他区域)。在其他实施方案中,乳腺癌可以是转移性乳腺癌。受试者可能患有先前未治疗过的乳腺癌。

[0130] 在一些情况下,在乳腺癌治疗后,受试者可能复发或再发生乳腺癌。如本文所用,术语“复发”和“再发生”以其本领域技术人员所理解的正常含义使用。因此,乳腺癌可以是复发性乳腺癌。在一些实施方案中,受试者在先前的乳腺癌治疗后复发。例如,受试者在接受一种或多种用SERM、SERD和/或芳香酶抑制剂(如本文所述的那些)治疗后复发。

[0131] 在ESR1内,已经鉴定出几种氨基酸突变。已提出ESR1中的突变在耐药性中起作用。有几种用于抑制雌激素受体的疗法,包括选择性ER调节剂(SERM)、选择性ER降解剂(SERD)和芳香酶抑制剂。上述癌症疗法可能引起的一个问题是对癌症疗法的耐药性的发展。注意到,在用它莫西芬和其他内分泌疗法治疗的女性中,近三分之一的女性对癌症治疗(诸如内分泌疗法)产生了获得性耐药性。参见Alluri等人,“雌激素受体突变及其在乳腺癌进展”中的作用,《乳腺癌研究》(Breast Cancer Research)(2014)16:494。研究人员怀疑雌激素受体中的突变是对癌症疗法(诸如内分泌疗法)产生获得性耐药的原因之一。因此,需要可以治疗乳腺癌的化合物,其中该癌症在ESR1内具有一个或多个突变。

[0132] 本文所公开的一些实施方案涉及包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合在制造用于治疗对其有需要的受试者的乳腺癌的药物中的用途,其中乳腺癌在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内具有至少一个点突变。本文提及的其他实施方案涉及包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合用于治疗对其有需要的受试者的乳腺癌的用途,其中乳腺癌在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内具有至少一个点突变。本文所公开的其他实施方案涉及一种用包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合来治疗对其有需要的受试者的乳腺癌的方法,其中乳腺癌在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内具有至少一个点突变。

[0133] 在一些实施方案中,突变可以位于ESR1的配体结合结构域(LBD)中。在一些实施方案中,一个或多个突变可以位于选自以下的氨基酸处:A593、S576、G557、R555、L549、A546、E542、L540、D538、Y537、L536、P535、V534、V533、N532、K531、C530、H524、E523、M522、R503、L497、K481、V478、R477、E471、S463、F461、S432、G420、V418、D411、L466、S463、L453、G442、M437、M421、M396、V392、M388、E380、G344、S338、L370、S329、K303、A283、S282、E279、G274、K252、R233、P222、G160、N156、P147、G145、F97、N69、A65、A58和S47。在一些实施方案中,一个或多个突变可以位于选自以下的氨基酸处:D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392和E380。在一些实施方案中,一个或多个突变可以位于选自以下的氨基酸处:D538和Y537。

[0134] 在一些实施方案中,一个或多个突变可以选自:K303R、D538G、Y537S、E380Q、Y537C、Y537N、A283V、A546D、A546T、A58T、A593D、A65V、C530L、D411H、E279V、E471D、E471V、E523Q、E542G、F461V、F97L、G145D、G160D、G274R、G344D、G420D、G442R、G557R、H524L、K252N、K481N、K531E、L370F、L453F、L466Q、L497R、L536H、L536P、L536Q、L536R、L540Q、L549P、M388L、M396V、M421V、M437I、M522I、N156T、N532K、N69K、P147Q、P222S、P535H、R233G、R477Q、R503W、R555H、S282C、S329Y、S338G、S432L、S463P、S47T、S576L、V392I、V418E、V478L、V533M、

V534E、Y537D和Y537H。

[0135] 本文所公开的一些实施方案涉及包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合在制造用于治疗对其有需要的受试者的乳腺癌的药物中的用途,其中乳腺癌不包括至少一个点突变(例如,在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内的点突变)。本文提及的其他实施方案涉及包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合用于治疗对其有需要的受试者的乳腺癌的用途,其中乳腺癌不包括至少一个点突变,诸如,在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内的点突变。本文所公开的其他实施方案涉及一种用包括有效量的化合物(A)(包括其药学上可接受的盐和盐形式)和有效量的一种或多种化合物(B)或其药学上可接受的盐的化合物组合来治疗对其有需要的受试者的乳腺癌的方法,其中乳腺癌在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内不包括至少一个点突变(例如,在编码雌激素受体α(ERα)的雌激素受体1(ESR1)内的点突变)。

[0136] 如本文所提供的,几项研究表明,ER阳性乳腺癌耐药的一个潜在原因是由于内分泌疗法引起的ESR1中获得性突变。在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种选择性ER调节剂进行治疗。例如,受试者先前已经用选自以下项的一种或多种选定ER调节剂进行治疗:它莫西芬、雷洛昔芬、奥培米芬、巴多昔芬、托瑞米芬和拉索昔芬,或前述中任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种选择性ER降解剂进行治疗,该一种或多种选择性ER降解剂为诸如氟维司群、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)氨基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(elacestrant、RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吲唑-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(Brilanestrant、ARN-810、GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)、(E)-N,N-二甲基-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-三氟-1-(3-氟-1H-吲唑-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基)丁-2-烯酰胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(rintodestrant、G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(giredestrant、GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑并[4,3-f]异喹啉-6-基]吡啶-3-胺(AZD9833)、OP-1250和LY3484356,或前述中任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种芳香酶抑制剂进行治疗。芳香酶抑制剂可以是甾体芳香酶抑制剂或非甾体芳香酶抑制剂。例如,一种或多种芳香酶抑制剂可以选自(依西美坦(甾体芳香酶抑制剂)、睾内酯(甾体芳香酶抑制剂);阿那曲唑(非甾体芳香酶抑制剂)和来曲唑(非甾体芳香酶抑制剂),包括前述中任一者的药学上可接受的盐。

[0137] 在一些实施方案中,乳腺癌可以存在于受试者中,其中受试者可以是女性。随着女

性接近中年，女性可能处于绝经期。在一些实施方案中，受试者可以是绝经前女性。在其他实施方案中，受试者可以是围绝经期女性。在其他实施方案中，受试者可以是绝经期女性。在其他实施方案中，受试者可以是绝经后女性。在其他实施方案中，乳腺癌可以存在于受试者中，其中受试者可以是男性。受试者的血清雌二醇水平可以变化。在一些实施方案中，受试者的血清雌二醇水平(E2)可以在>15pg/mL至350pg/mL的范围内。在其他实施方案中，受试者的血清雌二醇水平(E2)可以≤15pg/mL。在其他实施方案中，受试者的血清雌二醇水平(E2)可以≤10pg/mL。

[0138] 用于治疗所需的化合物、盐和/或组合物的量将不仅随所选择的具体化合物或盐而有所不同，而且随施用途径、所治疗的疾病或病症的性质和/或症状以及患者的年龄和病症而有所不同，并且最终将由主治医师或临床医生决定。在施用药学上可接受的盐的情况下，可以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的那样，在某些情况下，可能有必要以超过或甚至远远超过本文所述的剂量范围的量施用本文所公开的化合物，以便有效地且侵袭性地治疗特别具有侵袭性的疾病或病症。

[0139] 如对本领域技术人员而言将是显而易见的，待施用的可用体内剂量和具体的施用模式将根据年龄、体重、痛苦的严重程度、接受治疗的哺乳动物的物种、采用的具体化合物以及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平的确定(即实现期望结果所必需的剂量水平)可由本领域技术人员使用常规方法来完成，例如，人临床试验、体内研究和体外研究。例如，化合物(A)、(B)和/或(C)或前述中任一者的药学上可接受的盐的可用剂量可通过比较它们在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。此类比较可通过与已确立的药物(诸如顺铂和/或吉西他滨)进行比较来完成。

[0140] 可单独地调整剂量和间隔时间，以提供活性部分足以维持调节作用或最小有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC将变化，但可根据体内数据和/或体外数据来估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特性和施用途径。然而，HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。还可使用MEC值来确定剂量间隔时间。应使用将血浆水平保持为比MEC高10％至90％、优选地介于30％至90％之间、最优选地介于50％至90％之间的时间的方案来施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下，药品的有效局部浓度可不与血浆浓度相关。

[0141] 应注意，在出现起因于毒性或器官功能障碍的情况下，主治医师将会知道如何和何时终止、中断或调整施用。相反地，在临床响应不够充分的情况下(排除毒性)，主治医师也将知道将治疗调整到更高水平。在感兴趣的障碍的管理中施用剂量的量值将根据待治疗疾病或病症的严重程度和施用途径而变化。例如，疾病或病症的严重程度可部分地通过标准预后评估方法来评估。此外，剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重和个体患者的响应而变化。与上文所讨论的程序相当的程序可用于兽医医学。

[0142] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物、盐和组合物的功效和毒性。例如，特定化合物或该化合物的子集(共享某些化学部分)的毒理学可通过确定其对细胞系(诸如，哺乳动物并且优选地人类细胞系)的体外毒性来确立。此类研究的结果通常预测在动物(诸如，哺乳动物或更特别地人类)中的毒性。另选地，可使用已知方法来确定特定化合物在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子、狗或猴子)中的毒性。可使用几种公认的方法(诸如体外方法、动物模型或人临床试验)来建立特定化合物的功效。在选择模型来确定功效时，技术人员可遵循现有技术来选择适当的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0143] 实施例

[0144] 在以下示例中更详细地公开了附加的实施方案,其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0145] CTG测定

[0146] 将MCF-7细胞在具有10%胎牛血清的DMEM培养基中进行培养。将在指数生长期中生长的细胞以1000个细胞/孔接种在96孔细胞板中,并且用以下化合物作为单一试剂和组合地对其进行治疗:2nM、4nM和12nM的化合物A;50nM、100nM和300nM的化合物1(AZD1775)。在5天的治疗之后,使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega)来测量对细胞增殖的抑制。结果示于图2中。结果表明,化合物(A)与化合物1(AZD1775)的组合引起比每种化合物独自时更大的细胞增殖抑制。

[0147] 异种移植肿瘤模型

[0148] 将MCF-7细胞在具有10%胎牛血清的DMEM培养基中进行培养。将在指数生长期中生长的细胞以1000个细胞/孔接种在96孔细胞板中,并且用以下化合物作为单一试剂和组合地对其进行治疗:2nM、4nM和12nM的化合物A;50nM、100nM和300nM的化合物1(AZD1775)。将板在37℃、5%CO_2下进行培育,在5天的治疗之后,使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega)来测量对细胞增殖的抑制。然后将板平衡至室温10分钟,并且将CellTiter-Glo试剂(Promega试剂盒)添加到板中的每个孔(100uL/孔)。将内容物在定轨振荡器上混合2分钟,并且将板在室温下稳定10分钟,然后根据CellTiter-Glo协议在SpectraMaxR M5e(分子探针)发光板读数仪上读数。使用下式来计算抑制百分比:抑制%=(RLU*100/(细胞背景的RLU))。结果示于图2中。结果表明,化合物(A)与化合物1(AZD1775)的组合引起比每种化合物独自时更大的细胞增殖抑制。

[0149] 如图3所示,10mg/kg的化合物(A)和化合物1(AZD1775)表现出抗肿瘤活性,TGI值分别为128.3%和122.8%。10mg/kg的化合物(A)与80mg/kg的化合物1(AZD1775)的组合显示出显著的抗肿瘤活性,TGI为154.3%。本文提供的数据表明,本文所述的SERD抑制剂和WEE1抑制剂的组合可用于治疗本文所述的疾病或病症。

[0150] 此外,尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述,但本领域技术人员将会理解,在不脱离本公开的实质的情况下,可进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文公开的形式仅是例示性的,并且不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖符合本公开的真实范围和实质的所有修改和替代方案。

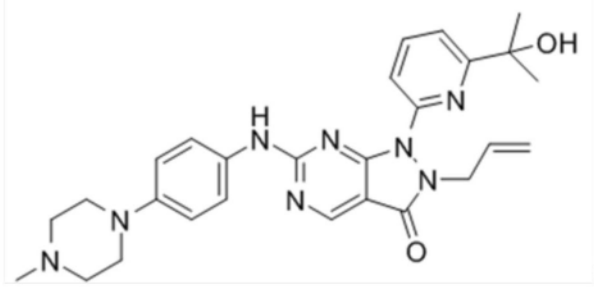
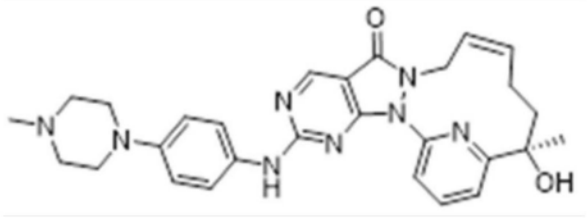
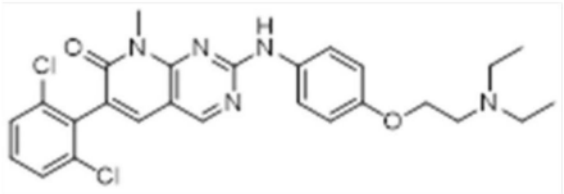
化合物编号	结构
1	 (AZD1775)
2	NUV-569
3	IMP7068
4	Debio 0123
5	 (SC0191)
6	 (PD0166285)

图1

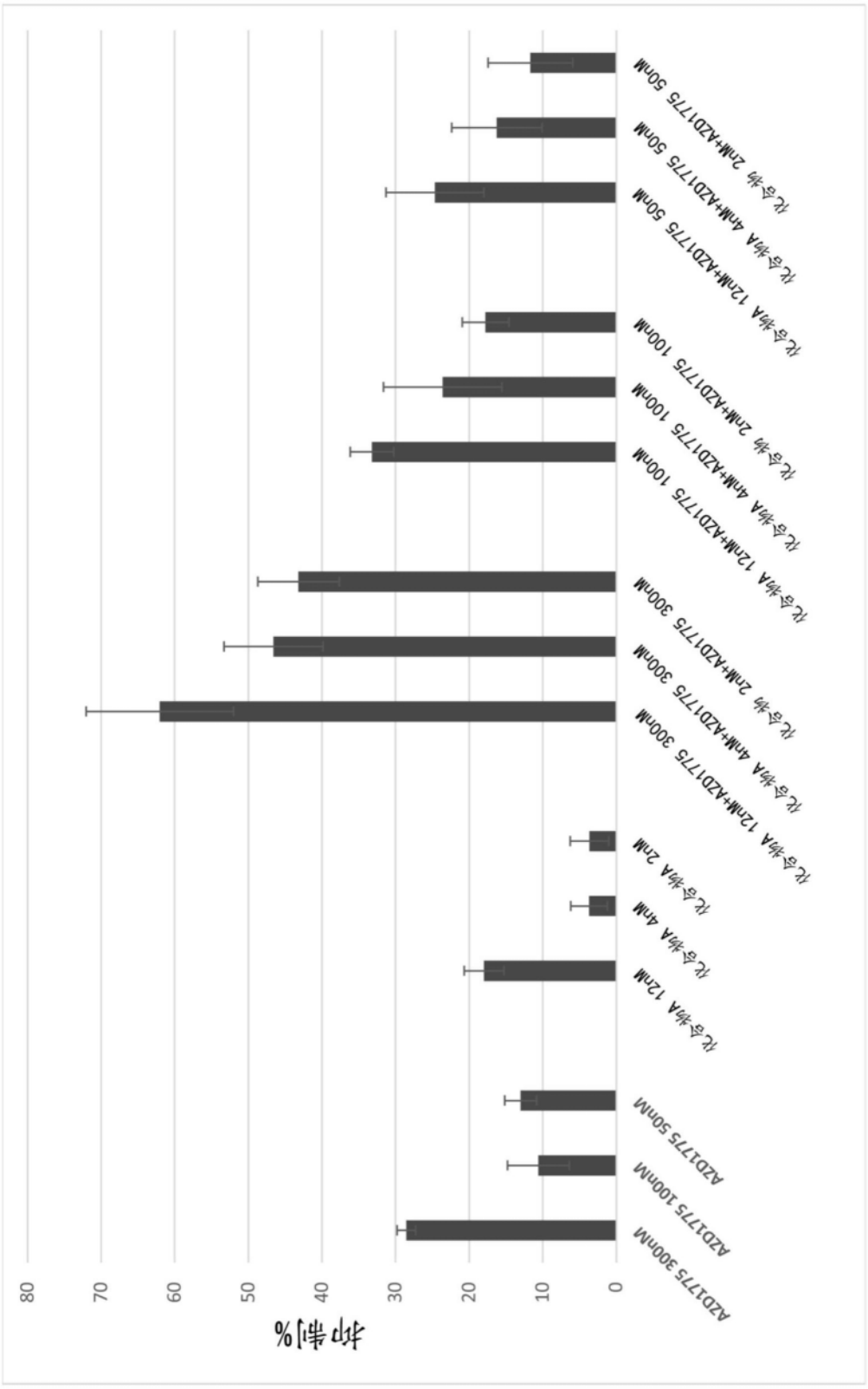

AZD1775 300nM
AZD1775 100nM
AZD1775 50nM
化合物A 12nM
化合物A 4nM
化合物A 2nM
化合物A 12nM+AZD1775 300nM
化合物A 4nM+AZD1775 300nM
化合物A 2nM+AZD1775 300nM
化合物A 12nM+AZD1775 100nM
化合物A 4nM+AZD1775 100nM
化合物A 2nM+AZD1775 100nM
化合物A 12nM+AZD1775 50nM
化合物A 4nM+AZD1775 50nM
化合物A 2nM+AZD1775 50nM
0
10
20
30
40
50
60
70
80
抑制%

图2

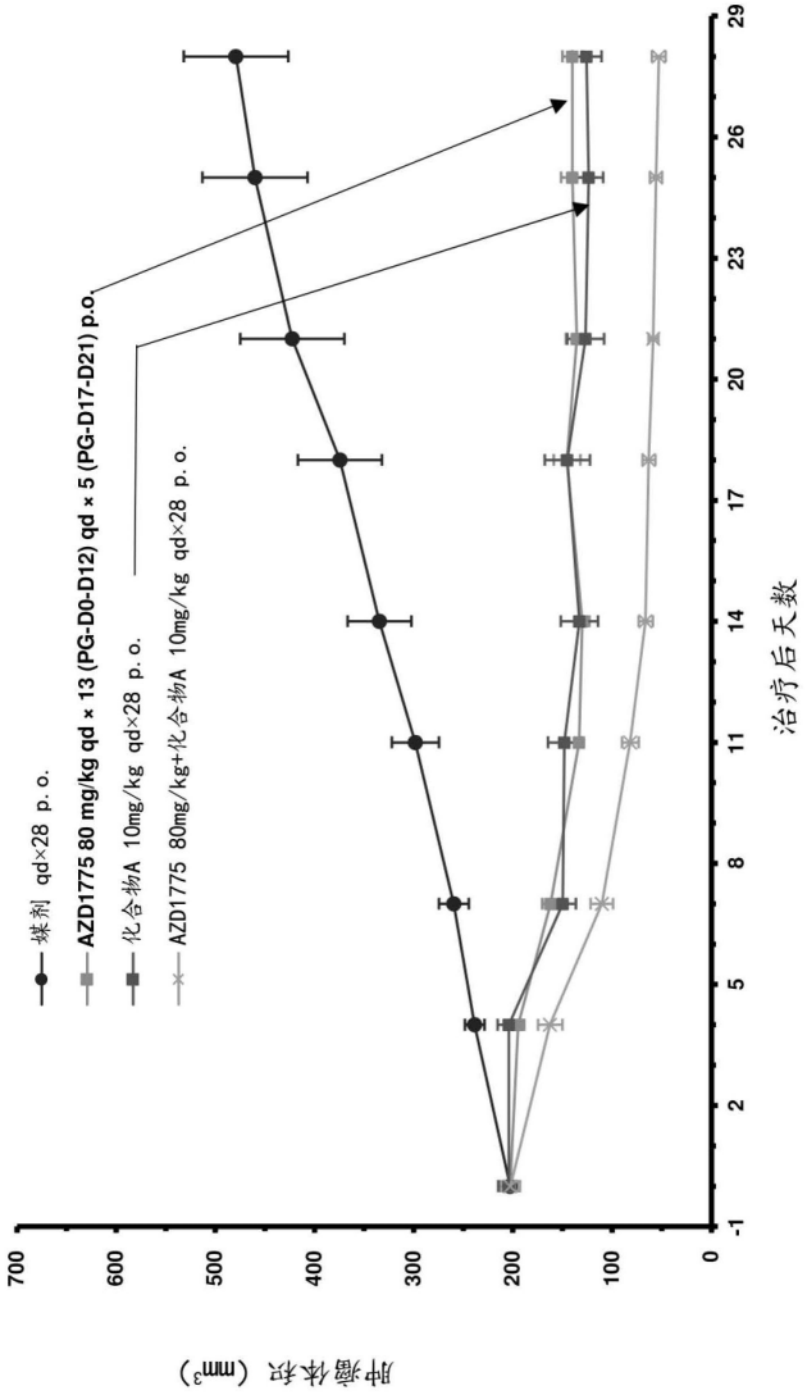

溶剂 qd×28 p.o.
AZD1775 80 mg/kg qd × 13 (PG-D0-D12) qd × 5 (PG-D17-D21) p.o.
化合物A 10mg/kg qd×28 p.o.
AZD1775 80mg/kg+化合物A 10mg/kg qd×28 p.o.
肿瘤体积 (mm³)
治疗后天数
700
600
500
400
300
200
100
0
-1
2
5
8
11
14
17
20
23
26
29

图3