



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I824010 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

---

(21)申請案號：108133696 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 18 日  
(51)Int. Cl. : A61K31/4439(2006.01) A61K31/496 (2006.01)  
A61P35/02 (2006.01)  
(30)優先權：2018/09/18 美國 62/732,816  
(71)申請人：加拿大商聖諾康生命科學公司(加拿大) SIGNALCHEM LIFESCIENCES  
CORPORATION (CA)  
加拿大  
(72)發明人：張載輝 ZHANG, ZAIHUI (CA)；蔣曉燕 JIANG, XIAOYAN (CA)；羅瑟 凱瑟琳  
娜 ROTHE, KATHARINA (DE)；牛曉佳 NIU, XIAOJIA (CN)  
(74)代理人：陳長文  
(56)參考文獻：  
US 2017/0022189A1  
期刊 Sharma P, et al. "Shutting down acute myeloid leukemia and  
myelodysplastic syndrome with BCL-2 family protein inhibition"  
Current Hematologic Malignancy Reports 13(4): 2018/7/7; 256-264  
審查人員：楊婷雅  
申請專利範圍項數：5 項 圖式數：11 共 63 頁

---

(54)名稱

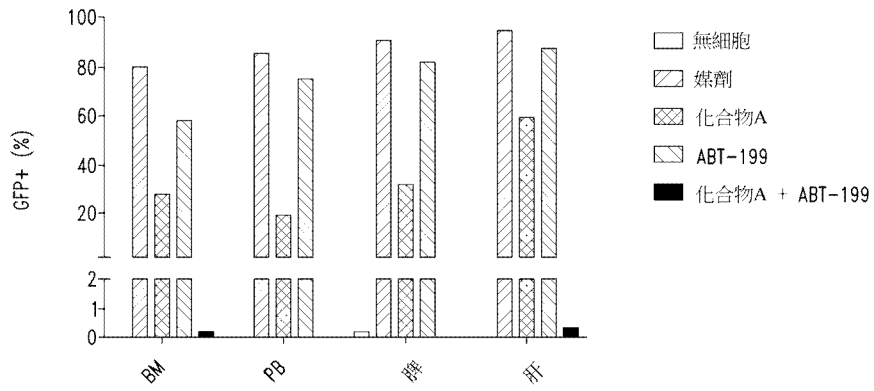
治療血癌之組合療法

(57)摘要

本文中提供藉由同時靶向 Axl 及 BCL-2 來治療血癌(特定言之，急性骨髓性白血病)之組合療法。

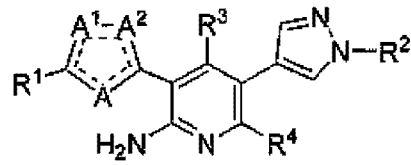
Provided herein are combination therapies for treating blood cancer, in particular, acute myeloid leukemia, by concurrently targeting Axl and BCL-2.

指定代表圖：

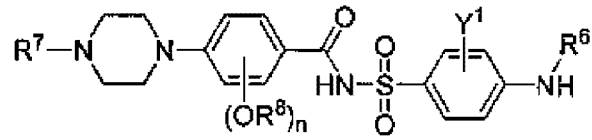


【圖10】

特徵化學式：



式(I)



式(II)



I824010

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

治療血癌之組合療法

## 【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY FOR TREATING BLOOD CANCER

## 【中文】

本文中提供藉由同時靶向Ax1及BCL-2來治療血癌(特定言之，急性骨髓性白血病)之組合療法。

## 【英文】

Provided herein are combination therapies for treating blood cancer, in particular, acute myeloid leukemia, by concurrently targeting Ax1 and BCL-2.

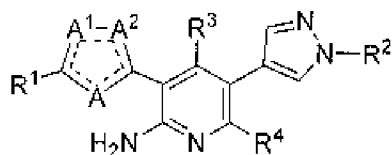
## 【指定代表圖】

圖10

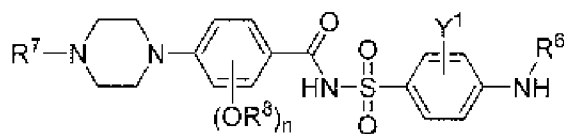
## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



式(I)



式(II)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

治療血癌之組合療法

### 【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY FOR TREATING BLOOD CANCER

### 【技術領域】

【0001】 本發明提供治療血癌(特定言之，急性骨髓性白血病)之組合療法。

### 【先前技術】

【0002】 急性骨髓性白血病(AML)特徵在於白血病幹細胞(LSC)及骨髓性前驅體(母細胞)之純系擴增，其導致造血作用受損及骨髓(BM)衰竭(1-3)。其係高度異源，具有遺傳改變之至多9種個別類別(1、2、4至6)。雖然最近已於識別分子及遺傳亞組中取得主要進展，AML療法及長期患者結果在過去40年未顯著改善(3、4、7)。5年生存率保持在針對<60歲之患者低於40%及針對更老患者僅10至20% (1、8)。雖然標準誘導化療(諸如蒽環類抗生素(anthracycline)或阿糖胞苷(cytoarabine))導致大多數患者中之骨髓性母細胞之最初減少，目前可得治療中無一者係治癒性。抗藥性及復發仍為治療失敗之主要原因，這突顯對更有效療法之需要(9至11)。此外，已證實來自人類血癌之LSC及其祖細胞高度抗目前療法，其於許多患者中維持復發之潛力(12至17)。因此，針對AML急需改善之療法。

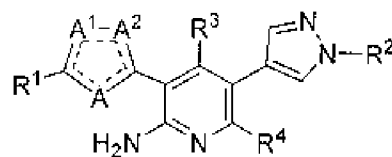
### 【發明內容】

【0003】 本發明係關於組合療法，該等組合療法提供優於目前可得療法之治療結果。各種實施例係關於治療有需要個體之血癌(例如，AML)

之方法，該方法包括對該個體投與至少一種TAM家族激酶抑制劑(例如，Ax1抑制劑)與至少一種BCL-2家族蛋白質抑制劑之組合。有利地，證實本文中揭示之組合療法相較於分開投與之單一藥物療法提供不止累加效能且協同治療效果。

**【0004】** 於一實施例中，於組合療法中利用之TAM家族激酶抑制劑為強效Ax1抑制劑。

**【0005】** 於更特定實施例中，該Ax1抑制劑為式(I)化合物：



式(I)

其中，

A、A<sup>1</sup>及A<sup>2</sup>係相同或不同且獨立地為-N=、-CR<sup>5</sup>=或-O-；

R<sup>1</sup>為烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其各者可視情況經取代；

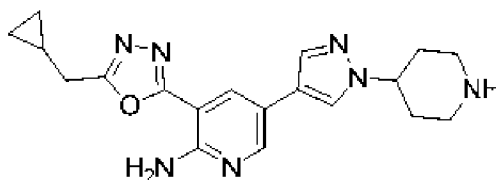
R<sup>2</sup>為雜環基、雜環基烷基、環烷基、烷基、芳烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或芳基，其各者可視情況經取代；

各R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係相同或不同且獨立地選自氫、烷基、芳烷基、烯基、芳烯基、炔基、芳炔基、環烷基、環烷基烷基、鹵基或鹵烷基，其各者可視情況經取代；

每次出現時，R<sup>5</sup>為氫、烷基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵基或鹵烷基，其各者可視情況經取代；或

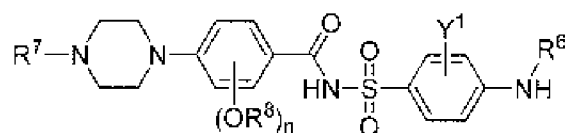
其立體異構體、對映異構體或互變異構體，其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0006】於較佳實施例中，該Ax1抑制劑為3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(化合物A)：



化合物A

【0007】於另一實施例中，該BCL-2家族蛋白質抑制劑為式(II)化合物：



式(II)

其中

n為0或1；

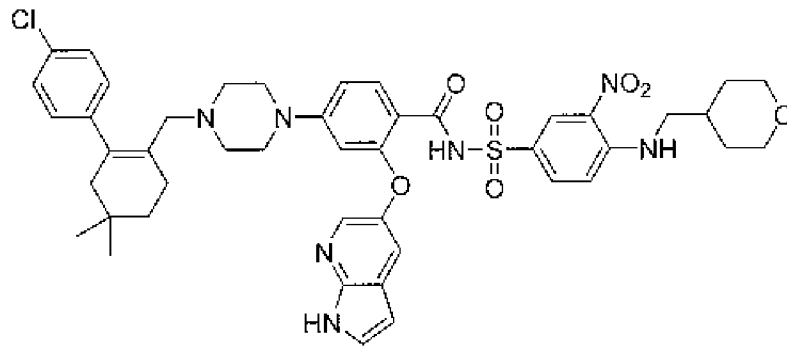
R<sup>6</sup>為視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之環烷基烷基或視情況經取代之雜烷基；

R<sup>7</sup>為視情況經取代之雜環基烷基；

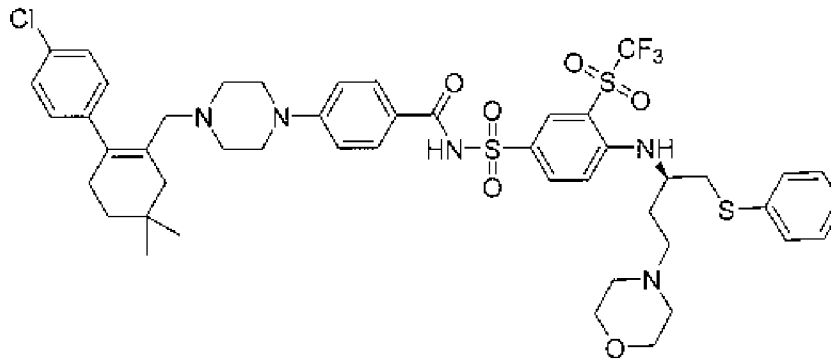
R<sup>8</sup>為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

Y<sup>1</sup>為吸電子基團。

【0008】於更特定實施例中，該BCL-2抑制劑為維奈托克(Venetoclax) (VENCLEXTA<sup>®</sup>)，亦稱作ABT-199)或納韋托克(Navitoclax) (亦稱作ABT-263)：



維奈托克(VENCLEXTA®)



納韋托克

【0009】於更特定實施例中，該組合療法包括同時地投與Ax1抑制劑及BCL-2家族蛋白質抑制劑以治療血癌(包括例如，白血病、淋巴瘤或骨髓瘤)。於更特定實施例中，該血癌為AML。

【0010】另外實施例提供能測定式(I)化合物與一或多種化療劑組合於預防、治療或管理患者之血癌(例如，AML)中之有效性之活體內檢定。

#### 【圖式簡單說明】

【0011】圖1A及圖1B示出Ax1/BCL-2抑制劑組合療法各自對Molm-13及MV4-11 AML細胞系之組合指數值。

【0012】圖2A及圖2B示出各自針對CD34+ AML及幹細胞濃化之CD34+CD38- AML之AML患者樣品及正常骨髓(NBM)供體細胞之Ax1的細胞表面表現。

【0013】圖3A及3B示出各自針對CD34+ AML及幹細胞濃化之

CD34+CD38- AML之AML患者樣品及NBM供體細胞之Ax1的平均細胞表面表現。

【0014】 圖4A及圖4B示出在用Ax1抑制劑單一藥物療法、BCL-2抑制劑單一藥物療法及Ax1/BCL-2抑制劑組合療法治療之前(圖4A)及於治療後(圖4B)來自AML之患者衍生之異種移植(PDX)模型之小鼠的生物發光圖像。

【0015】 圖5示出來自如各患者群組所指示之各治療組之AML之PDX模型之代表性安樂死小鼠的脾尺寸及重量。

【0016】 圖6A及圖6B示出經轉導(GFP+)及未經轉導(GFP-)之人類白血病細胞於來自AML之PDX模型之各治療組之代表性安樂死小鼠之周邊血液(PB)中之植入的螢光活化細胞分選(FACS)分析。

【0017】 圖6C及圖6D示出經轉導(GFP+)及未經轉導(GFP-)之人類白血病細胞於來自AML之PDX模型之各治療組之代表性安樂死小鼠之骨髓(BM)中之植入的螢光活化細胞分選(FACS)分析。

【0018】 圖7A及圖7B各自示出治療組群組1及群組2之AML之PDX模型中之白血病小鼠的生存曲線。

【0019】 圖8A及8B示出在用Ax1抑制劑單一藥物療法、BCL-2抑制劑單一藥物療法及Ax1/BCL-2組合療法治療之前(圖8A)及於治療後(圖8B)AML之MV4-11細胞系異種移植模型中之小鼠的生物發光圖像。

【0020】 圖9A示出來自如所指示之各治療組之AML之MV4-11細胞系異種移植模型之代表性安樂死小鼠的脾尺寸及重量。

【0021】 圖9B示出來自如所指示之各治療組之AML之MV4-11細胞系異種移植模型之代表性安樂死小鼠的蘇木精(Haematoxylin)及曙紅

(Eosin)染色。

**【0022】** 圖10示出來自如所指示之各治療組之AML之MV4-11細胞系異種移植模型之代表性小鼠之PB、BM、脾及肝中之白血病細胞植入的FACS分析。

**【0023】** 圖11示出指示治療組之AML之MV4-11細胞系異種移植模型中之白血病小鼠的生存曲線。

### **【實施方式】**

#### **【0024】**

相關申請案之交互參照

本申請案主張2018年9月18日申請之美國臨時專利申請案第62/732,816號根據35 U.S.C. § 119(e)之權利，該申請案之全文以引用的方式併入本文中。

**【0025】** 本發明之各種實施例係關於利用TAM家族激酶抑制劑(例如，Ax1抑制劑)與BCL-2家族蛋白質抑制劑組合之組合療法，其用於治療血癌，特定言之，急性骨髓性白血病(AML)。

#### **【0026】**

#### **靶向Ax1及BCL-2之協同效應**

GAS6/Ax1信號傳導於AML之發病機理及療法抗性中係關鍵的。用於治療AML之一候選靶為Ax1，受體酪胺酸激酶之TAM (TRYO3、Ax1及MER)家族之成員(18、19)。存在四種假定TAMR配位體：生長抑制特異性基因6 (GAS6)、蛋白S、TUBBY及類TUBBY蛋白1 (TULP1) (18、20)。有趣的是，GAS6具有對Ax1之亞奈莫耳親和力且為Ax1之唯一活化配位體。TAMR於許多實體腫瘤中過度表現且增強生存及對細胞凋亡之抗

性(18、19)。Ax1於介導癌細胞之遷移及侵襲中起著關鍵作用。特定言之，已報導Ax1及GAS6表現於一些AML及慢性骨髓性白血病(CML)患者中增加，除了BCL-2及CD34之異常表現外，其與較差預後相關聯(18、21至23)。其作為人類白血病之治療靶之潛在作用亦已藉由證實Ax1抑制通過shRNA或小分子抑制劑達成、增加細胞凋亡及於活體外及活體內抑制AML/CML細胞系及患者細胞之增殖報導(21、23至25)。AML細胞刺激源自BM之基質細胞以上調GAS6，其增加AML細胞之耐化學性(21、23)。因此，靶向GAS6/Ax1活性因此為AML之合理新穎治療策略。治療實體腫瘤及AML/CML之若干Ax1及/或MER抑制劑係處於各種開發階段(19)。然而，許多為多激酶抑制劑；健康造血細胞之脫靶效應及/或毒性仍具有挑戰，及利用細胞系及未經純化或CD34+大體積AML細胞進行大多數研究(19、21、26、27)。關於GAS6/Ax1路徑是否於具有特定染色體異常或突變之AML患者之亞群中或於可表現Ax1及其他家族成員之最高水平及因此對Ax1抑制最敏感之某些亞群體中特異性活化知之甚少。亦不知道Ax1抑制劑是否可使AML幹細胞及祖細胞對化療或靶向治療劑敏感，因為此等細胞高度抗目前抗癌療法(12至14、17)。

**【0027】** 已知BCL-2蛋白質家族為細胞凋亡反應之重要守門員。結構相關蛋白質之此群組包含彼此相互作用之促細胞凋亡及抗細胞凋亡成員。將BCL-2及此蛋白質家族之其他成員常見之胺基酸之短序列稱作BCL-2同源(BH)基序。至少一個BH基序包含於各BCL-2家族成員中。此等基序部分有助於各成員之功能。該等BCL-2家族成員分類為3個功能組：抗細胞凋亡蛋白質(諸如BCL-2)、促細胞凋亡效應子及促細胞凋亡活化子。臨床前資料表明，僅含有單個BH3基序之活化子為對應力(諸如

DNA損傷)之細胞反應之重要調節劑。效應子為與粒線體膜密切相關之彼等BCL-2蛋白質，及當藉由僅BH3活化子刺激時，促進粒線體膜中之孔之形成，從而啟動細胞凋亡程式。腫瘤細胞可變得依賴於BCL-2以生存。類似於致癌基因成癮(其中腫瘤細胞依賴於單個顯性基因以生存)，腫瘤細胞亦可變得依賴於BCL-2以生存。回應於應力信號，惡性細胞可表現促細胞凋亡活化子。一些癌細胞過度表現BCL-2，其可弱化此促細胞凋亡反應。於許多情況下，結果為藉由BCL-2結合及錯隔之大量促細胞凋亡活化子。於此情況下，認為癌細胞準備凋亡，在於其可含有足夠量之促細胞凋亡活化子，若自BCL-2置換，則誘導程式化細胞死亡。以此方式依賴於BCL-2才生存之癌症可對BCL-2調節敏感。

**【0028】** 本發明描述同時靶向Ax1及BCL-2之協同效應來治療血癌(特定言之，AML)。藉由對有需要之患者同時投與Ax1抑制劑及BCL-2抑制劑，該組合療法提供優於單一藥物療法或利用Ax1抑制劑之其他目前組合療法之彼等之治療結果。

**【0029】** 特定言之，本文中證實對急性骨髓性白血病模型之協同效應。如實例中所述，於多個急性骨髓性白血病模型(包括活體外及活體內生物學檢定二者)中及跨多個AML細胞系觀察到該協同效應。

**【0030】** 更具體而言，於活體外使用Molm-13及MV4-11 AML細胞系測試Ax1抑制劑(化合物A)與BCL-2抑制劑(ABT-199或ABT-263)之藥物組合。BCL-2敏感性細胞系證實，當與化合物A組合時相對於ABT-199或ABT-263單一藥物療法對ABT-199及ABT-263增加之敏感性。資料之組合指數(CI)分析提供小於1之指數，其各自指示Ax1抑制劑化合物A與BCL-2抑制劑ABT-199或ABT-263之組合二者產生對兩種AML細胞系之協同效

應。參見例如，實例1。

**【0031】** 此外，於活體內檢定中證實Ax1抑制劑(化合物A)與BCL-2抑制劑(ABT-199)之藥物組合於靶向原始白血病細胞中及/或預防白血病發展較單獨化合物A更有效。簡言之，於小鼠中使用來自AML患者之經純化之CD34+幹細胞及祖細胞開發患者衍生之異種移植模型檢定，該等AML患者經GFP/螢光素酶慢病毒報告基因轉導以允許小鼠之非侵襲性活體內成像(IVIS)以追蹤白血病發展。出人意料地，化合物A/ABT-199組合在早期時間點延遲及消除白血病發展方面高度有效，然而單藥劑單一藥物療法顯示白血病進展。

**【0032】** 經由螢光活化細胞分選(FACS)分析對安樂死小鼠進一步檢查脾腫大(擴大之脾)及周邊血液(PB)及骨髓(BM)中之白血病細胞之存在。組合療法組之脾尺寸及重量與來自非白血病小鼠之彼等一致。相比之下，單藥劑單一藥物療法組證實增加之脾尺寸及重量。同樣，該組合療法組證實相對於接受單一藥物療法之個體，PB及BM中之白血病細胞之存在減少。此外，對照組及治療組之生存曲線證實組合治療組與單一藥物療法治療組之間之顯著差異( $P < 0.05$ )。總之，於具有原發性AML患者細胞之患者衍生之異種移植(PDX)模型中，用化合物A及ABT-199之組合治療減少白血病負擔且顯著增強白血病小鼠之生存。參見例如，實例3。

**【0033】** 此外，於動物模型中證實Ax1抑制劑(化合物A)與BCL-2抑制劑(ABT-199)之藥物組合之功效及安全性。特定言之，顯示當與利用單獨化合物A或單獨ABT-199之單一藥物療法比較時，該組合於活體內有效消除人類白血病細胞。簡言之，使用經GFP/螢光素酶慢病毒載體轉導之MV4-11細胞進行基於細胞系之異種移植小鼠研究以允許小鼠中之人類白

血病細胞之分選及/分析及小鼠之非侵襲性活體內成像(IVIS)二者以追蹤白血病發展及白血病形成位點。應注意，化合物A/ABT-199組合療法在消除白血病發展方面高度有效，因為於治療後觀察到之生物發光信號在檢測臨限值以下。相反地，雖然利用化合物A之單藥劑單一藥物療法亦降低生物發光信號，但是程度較小，媒劑及ABT-199單一藥物療法均顯示侵襲性白血病進展。經由螢光活化細胞分選(FACS)分析對安樂死小鼠進一步檢查脾(脾腫大)及肝白血病細胞浸潤以及周邊血液(PB)、骨髓(BM)、脾及肝中之白血病細胞之存在。組合療法組以及化合物A單一藥物療法之脾尺寸及重量與來自非白血病小鼠之彼等一致。相反地，ABT-199單一藥物療法及媒劑(對照)組證實增加之脾尺寸及重量。相似地，FACS分析顯示，組合療法組證實相對於接受單一藥物療法之個體，BM、PB、脾及肝中之經GFP轉導之白血病細胞的存在急劇減少。此外，對照組及治療組之生存曲線證實，組合治療組與單一藥物療法治療組之間之顯著差異( $P < 0.05$ )。總之，單獨化合物A治療可降低此MV4-11動物模型中之活體內白血病繁殖活性且此抑制效應於與ABT-199組合治療後急劇增強。

### 【0034】

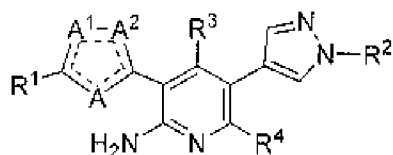
#### 組合療法

因此，本文中更詳細描述治療有需要患者之血癌之方法，該方法包括同時地投與一或多種Ax1抑制劑與一或多種BCL-2家族蛋白質抑制劑(「BCL-2抑制劑」)。所得治療效果出人意料地高於單獨使用各類型之抑制劑之單一藥物療法之僅累加效應。此協同組合進一步伴隨低毒性。

### 【0035】

#### 1. Ax1抑制劑

適用於所揭示之組合療法之  $Ax1$  抑制劑為胺基吡啶衍生物，稱作 TAM 家族激酶抑制劑。參見例如，WO2015/081257。特定言之，該  $Ax1$  抑制劑為具有式(I)結構之化合物：



式(I)

其中

A、 $A^1$ 及 $A^2$ 係相同或不同且獨立地為-N=、-CR<sup>5</sup>=或-O-；

$R^1$ 為烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；

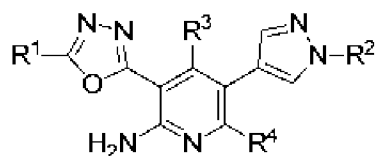
$R^2$ 為氫、雜環基、雜環基烷基、環烷基、烷基、芳烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或芳基；

各 $R^3$ 及 $R^4$ 係相同或不同且獨立地選自氫、烷基、芳烷基、烯基、芳烯基、炔基、芳炔基、環烷基、環烷基烷基、鹵基或鹵烷基；

每次出現時， $R^5$ 為氫、烷基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵基或鹵烷基；或

其立體異構體、對映異構體或互變異構體，其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。

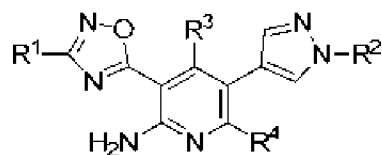
【0036】在式(I)化合物中，另一實施例提供式(Ia)化合物：



式(Ia)

其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上所定義。

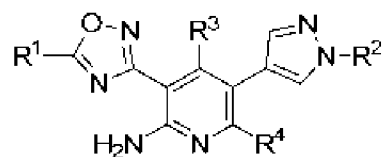
【0037】 在式(I)化合物中，另一實施例提供式(Ib)化合物：



式(Ib)

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如上所定義。

【0038】 在式(I)化合物中，另一實施例提供式(Ic)化合物：



式(Ic)

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如上所定義。

【0039】 在式(I)化合物中，一實施例提供式(Id)化合物：

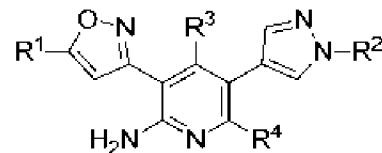


式(Id)

其中：

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如上所定義。

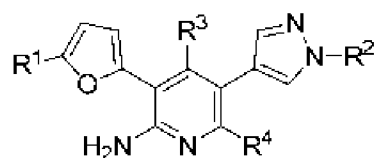
【0040】 在式(I)化合物中，另一實施例提供式(Ie)化合物：



式(Ie)

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如上所定義。

【0041】 在式(I)化合物中，另一實施例提供式(If)化合物：



式(If)

其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上所定義。

【0042】於一更特定實施例中，該Ax1抑制劑為如上所述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

4-(4-(6-胺基-5-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮；

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮；

5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(四氫-2哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(四氫-2哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺；

5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基異噁唑-3-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基異噁唑-3-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；3-(5-苯基異噁唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基異噁唑-3-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺；5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-

基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮；3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1-酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-

基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；4-(4-(6-胺基-5-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-(6-胺基-5-(5-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；4-(4-(6-胺基-5-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-胺基-5-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；

5-(1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

(4-(4-(6-胺基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺；

(4-(4-(6-胺基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-(4-(4-(6-胺基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮；

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺；

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-環己基-1*H*-吡啶-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺；

5-(1-環己基-1*H*-吡啶-4-基)-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺；

3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-

1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-環己基-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；

5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺；

3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺；或

3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺。

【0043】於較佳實施例中，該組合療法利用具有由式(Ia)表示之結構之Ax1抑制劑。

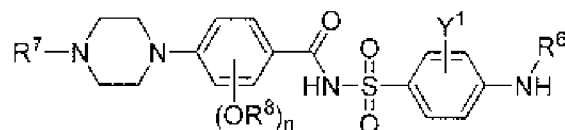
【0044】於更佳實施例中，該Ax1抑制劑為3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2-胺。

【0045】本文中所述之Ax1抑制劑可根據WO2015/081257 (其全文以引用的方式併入本文中)中所揭示之方法製備。

【0046】

## 2. BCL-2家族蛋白質抑制劑

根據各種實施例，適用於組合療法之BCL-2抑制劑為式(II)化合物：



第 20 頁(發明說明書)

## 式(II)

其中

n為0或1；

$R^6$ 為視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之環烷基烷基或視情況經取代之雜烷基；

$R^7$ 為視情況經取代之雜環基烷基；

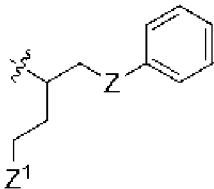
$R^8$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$Y^1$ 為吸電子基團，

其立體異構體、對映異構體或互變異構體，其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0047】於更特定實施例中，該BCL-2抑制劑為式(II)化合物，其中 $R^6$ 為雜烷基或雜環基烷基。

【0048】於更特定實施例中， $R^6$ 為具有下列結構之雜烷基：

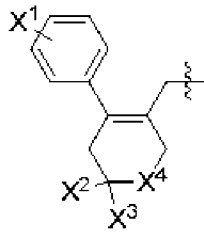


其中

Z為-O-、-S-或-NH；

$Z^1$ 為雜環基。於更特定實施例中， $Z^1$ 為氮雜環庚烷-1-基、嗎啉-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、吡咯啉-1-基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ 、7-氮雜二環[2.2.1]庚-1-基或2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基。

【0049】於特定實施例中， $R^7$ 為



其中

$X^1$  為 H、F、Cl、Br 或 I；

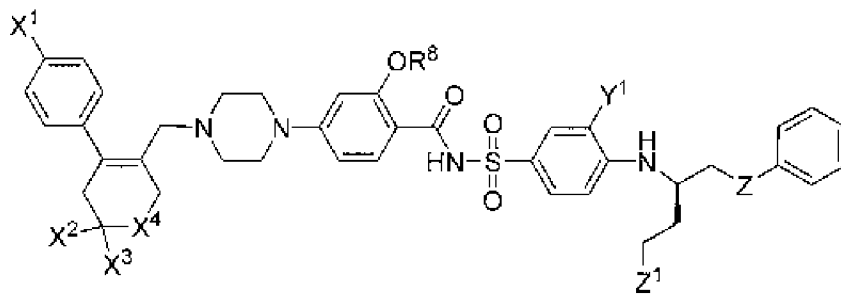
$X^2$  及  $X^3$  獨立地為氫或烷基；且

$X^4$  為 -O-、-C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；且

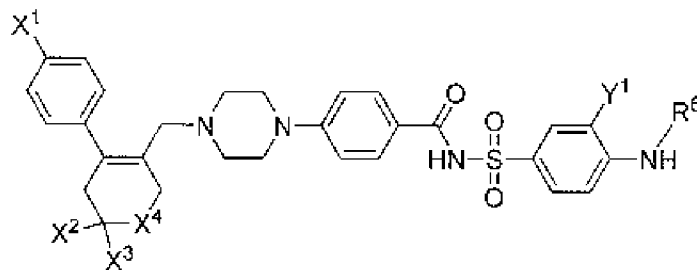
R<sup>9</sup> 為氫或烷基。

**【0050】** 於更特定實施例中，該 BCL-2 抑制劑具有式 (IIa) 或式 (IIb)

之結構：



式 (IIa)



式 (IIb)

其中 R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Z 及 Z<sup>1</sup> 係如上所定義。

**【0051】** 於各種實施例中，R<sup>8</sup> 為視情況經選自由烷基、NH<sub>2</sub> 及鹵基組成之群之一或多個取代基取代之雜芳基。

**【0052】** 於更特定實施例中，R<sup>8</sup> 為 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。



存在於所述基團之取代基中之碳。

【0058】 因此，如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反指定，否則下列術語具有以下指示之含義：

【0059】 「胺基」係指-NH<sub>2</sub>基團。

【0060】 「甲氧基」係指-OCH<sub>3</sub>基團。

【0061】 「氰基」係指-CN基團。

【0062】 「硝基」係指-NO<sub>2</sub>基團。

【0063】 「三氟甲基」係指-CF<sub>3</sub>基團。

【0064】 「側氧基」係指=O。

【0065】 「側硫基」係指=S。

【0066】 「醯基」係指-C(O)R<sup>14</sup>基團，其中R<sup>14</sup>為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0067】 「烷基」係指直鏈或分支鏈烴鏈基團，當未經取代時，其僅由碳及氫原子組成，不含有不飽和，具有1至12個碳原子，較佳地1至8個碳原子或1至6個碳原子，且其經單鍵連接至分子之其餘部分，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則烷基可視情況經如本文中所定義之一或多個取代基取代。「烯基」係指直鏈或分支鏈烴鏈基團，當未經取代時，其僅由碳及氫原子組成，包含至少一個雙鍵，具有2至12個碳原子，較佳地2至8個碳原子且其經單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則烯基可視情況經如本

文中所定義之一或多個取代基取代。

**【0068】** 「炔基」係指直鏈或分支鏈烴鏈基團，當未經取代基，其僅由碳及氫原子組成，含有至少一個三鍵，視情況含有至少一個雙鍵，具有2至12個碳原子，較佳地2至8個碳原子且其經單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則炔基可視情況經如本文中所述定義之一或多個取代基取代。「伸烷基」及「伸烷基鏈」係指直鏈或分支鏈二價烴鏈，其分子之其餘部分連接至基團，僅由碳及氫組成，不含有不飽和且具有1至12個碳原子，較佳地具有1至8個碳原子，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及類似者。伸烷基鏈可通過該鏈內之一個碳或通過該鏈內之任何兩個碳連接至分子之其餘部分且連接至基團。

**【0069】** 「伸烯基」及「伸烯基鏈」係指直鏈或分支鏈二價烴鏈，其分子之其餘部分連接至基團，僅由碳及氫組成，含有至少一個雙鍵且具有2至12個碳原子，例如，伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基及類似者。伸烯基鏈通過單鍵連接至分子之其餘部分及通過雙鍵或單鍵連接至基團。伸烯基鏈至分子之其餘部分及至基團之連接點可為通過該鏈內之一個碳或任何兩個碳。

**【0070】** 「烷氧基」係指式-OR<sub>a</sub>之基團，其中R<sub>a</sub>為如上所定義之烷基基團。該烷氧基基團之烷基部分可視情況經取代，如上針對烷基基團所定義。

**【0071】** 「芳基」係指芳族單環或多環烴環體系，當未經取代時，其僅由氫及碳組成且含有6至19個碳原子，較佳地6至10個碳原子，其中該環體系可部分或完全飽和。芳基包括(但不限於)諸如萸基、苯基及萘基

之基團。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「芳基」或首碼「芳(ar-)」(諸如於「芳烷基」中)意指包括視情況經如本文中所定義之一或多個取代基取代之芳基基團。「芳烷基」係指式- $R_aR_b$ 之基團，其中 $R_a$ 為如上所定義之烷基基團且 $R_b$ 為如上所定義之一或多個芳基基團，例如，苄基、二苯基甲基及類似者。該芳烷基基團之芳基部分可視情況經取代，如上針對芳基所述。該芳烷基基團之烷基部分可視情況經取代，如上針對烷基所定義。

**【0072】**「芳烯基」係指式- $R_cR_b$ 之基團，其中 $R_c$ 為如上所定義之烯基基團且 $R_b$ 為如上所定義之一或多個芳基基團，其可視情況經取代，如上所述。該芳烯基基團之芳基部分可視情況經取代，如上針對芳基所述。該芳烯基基團之烯基部分可視情況經取代，如上針對烯基所定義。

**【0073】**「芳炔基」係指式- $R_dR_b$ 之基團，其中 $R_d$ 為如上所定義之炔基基團且 $R_b$ 為如上所定義之一或多個芳基基團。該芳炔基基團之芳基部分可視情況經取代，如上針對芳基所述。該芳炔基基團之炔基部分可視情況經取代，如上針對炔基所定義。

**【0074】**「環烷基」係指穩定非芳族單環或雙環烴基團，當未經取代時，其僅由碳及氫原子組成，具有3至15個碳原子，較佳地具有3至12個碳原子，且其係飽和或不飽和及經單鍵連接至分子之其餘部分，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、十氫化萘基及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「環烷基」意指包括視情況經如本文中所定義之一或多個取代基取代之環烷基基團。「環烷基烷基」係指式- $R_aR_d$ 之基團，其中 $R_a$ 為如上所定義之烷基基團且 $R_d$ 為如上所定義之環烷基基團。該環烷基基團之環烷基部分可視情況經取代，如上針對環烷基基團所定義。

該環烷基基團之烷基部分可視情況經取代，如上針對烷基基團所定義。

**【0075】** 「吸電子基團」係指降低其所連接之部分之電子密度之基團(相對於無取代基之該部分之密度)。此等基團包括例如-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)OH、-C(O)Cl及-S(O)<sub>2</sub>R (其中R為烷基、鹵烷基、OH、NH<sub>2</sub>及類似者)。

**【0076】** 「鹵基」係指溴、氯、氟或碘。

**【0077】** 「鹵烷基」係指如上所定義之烷基基團，其經如上所定義之一或多個鹵基基團取代。烷基基團之一或多個氫可經一或多個鹵基基團取代。鹵烷基之實例包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟-丙基、1-溴甲基-2-溴乙基及類似者。該鹵烷基之烷基部分可視情況經取代，如上針對烷基所定義。

**【0078】** 「鹵烯基」係指如上所定義之烯基基團，其經如上所定義之一或多個鹵基基團取代，例如，2-溴乙烯基、3-溴丙-1-烯基及類似者。該鹵烯基基團之烯基部分可視情況經取代，如上針對烯基所定義。

**【0079】** 「雜烷基」係指穩定直鏈或分支鏈或其組合，其包含至少一個碳原子及至少一個雜原子(例如，選自由O、N、P、Si及S組成之群)，且其中該氮及硫原子可視情況經氧化，及該氮雜原子可視情況經季銨化。該(等)雜原子(例如，O、N、P、S、B、As及Si)可放置在雜烷基之任何內部位置處或在烷基連接至分子之其餘部分所在之位置處。實例包括(但不限於)：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>及-CN。至多兩個或三個雜原子可為連續的，諸如例如，-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。雖然雜烷基鏈非環狀，其可

進一步經環狀部分(包括例如，芳基(例如，苯基)、雜環基(例如，嗎啉-1-基)、雜芳基、環烷基及類似者)取代。

**【0080】** 「雜環基」係指穩定3至18員非芳族環基團，其包含至少一個碳原子及選自由氮、氧及硫組成之群之1至5個雜原子作為環原子。出於本發明之目的，該雜環基基團可為單環、雙環、三環或四環體系，其可包含稠合或橋接環體系；且該雜環基基團中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；及氮原子可視情況經季銨化；且該雜環基基團可為部分或完全飽和。此等雜環基基團之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、硫嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「雜環基」意指包括如上所定義之雜環基基團，其視情況經如本文中所定義之一或多個取代基取代。

**【0081】** 「雜環基烷基」係指式- $R_aR_e$ 之基團，其中 $R_a$ 為如上所定義之烷基基團且 $R_e$ 為如上所定義之雜環基基團，及若該雜環基為含氮雜環基，則該雜環基可在氮原子處連接至烷基基團。該雜環基烷基之烷基部分可視情況經取代，如上針對烷基所定義。該雜環基烷基之雜環基部分可視情況經取代，如上針對雜環基所定義。

**【0082】** 「雜芳基」係指5至18員芳族環基團，其包含至少一個碳原子及選自由氮、氧及硫組成之群之1至5個雜原子作為環原子。出於本發明之目的，該雜芳基基團可為單環、雙環、三環或四環體系，其可包括

稠合或橋接環體系；且該雜芳基基團中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；及氮原子可視情況經季銨化。實例包括(但不限於)氮雜環庚烷基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并蔡吩喃基、苯并噁唑基、苯并二噁烷基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異噻唑基、蔡啶基、噁二唑基、2-側氧基氮雜環庚烷基、噁唑基、氧雜環丙烷基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹噁啉基、喹啉基、喹寧環基、異喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及苯硫基。除非本說明書中另有明確指定，否則該術語「雜芳基」意指包括如上所定義之雜芳基基團，其視情況經如本文中所定義之一或多個取代基取代。如本文中所定義之雜芳基可為單價或二價。當雜芳基為另一部分之取代基時，該雜芳基係單價，其意指該雜芳基經單環原子連接至另一部分。單價雜芳基之實例可見於雜芳基烷基之基團，其中烷基經雜芳基取代。

**【0083】** 「雜芳基烷基」係指式- $R_aR_f$ 之基團，其中 $R_a$ 為如上所定義之烷基基團且 $R_f$ 為如上所定義之雜芳基基團。該雜芳基烷基基團之雜芳基部分可視情況經取代，如上針對雜芳基所定義。該雜芳基烷基之烷基部分可視情況經取代，如上針對烷基所定義。

**【0084】** 「雜芳基烯基」係指式- $R_cR_g$ 之基團，其中 $R_c$ 為如上所定義之烯基基團且 $R_g$ 為如上所定義之雜芳基基團。該雜芳基烯基基團之雜芳

基部分可視情況經取代，如上針對雜芳基所定義。該雜芳基烯基基團之烯基部分可視情況經取代，如上針對烯基所定義。

**【0085】** 「*N*-雜芳基」為雜芳基之子集且係指具有至少一個氮環原子之雜芳基。雜芳基係原本如本文中所定義。*N*-雜芳基之實例包括(不限於)苯并咪唑基、苯并吡啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、呋唑基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、異噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-側氧基氮雜環庚烷基、噁唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹噁啉基、喹啉基、喹寧環基、異喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基及三嗪基。

**【0086】** 「取代基」係指為另一分子或可鍵結至另一分子之基團(單個非氫原子或官能基)。因此取代基為下列基團中之任一者：烷基、烯基、胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、側氧基、側硫基、硝基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (其中 $t$ 為1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$  (其中 $t$ 為1至2)、 $-S(O)_tR^{16}$  (其中 $t$ 為0至2)及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (其中 $t$ 為1至2)，其中各 $R^{14}$ 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；且各 $R^{16}$ 為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且除非另有指明，否則以上取代基各者未經取代。

【0087】「前藥」係指可在生理條件下或藉由溶劑分解轉化成式(I)或(II)或各自子結構中之任一者之生物活性化合物之化合物。因此，術語「前藥」係指式(I)或(II)或各自子結構中之任一者之化合物之代謝前驅體(其係醫藥上可接受的)；後者亦稱作「母體化合物」。當對有需要個體投與時，前藥可為未活化，但是於活體內轉化成活性化合物，即，母體化合物。前藥通常於活體內快速轉化以產生母體化合物，例如，藉由於血液中水解。

【0088】術語「前藥」亦意指包括任何共價鍵結之載劑，當對哺乳動物個體投與此前藥時，該等載劑於活體內釋放本發明之活性化合物。本發明化合物之前藥可藉由以下製備：以使得改性於常規操作中或於活體內裂解成母體化合物之方式改性存在於式(I)或子結構中之任一者之化合物中的官能基。前藥包含其中羥基、胺基或巰基鍵結至任何基團的本發明化合物，當對哺乳動物個體投與本發明之前藥時，該基團裂解以各自恢復游離羥基、游離胺基或游離巰基。前藥之實例包括(但不限於)式(I)、(II)或子結構中之任一者之化合物中之醇或胺基官能基的乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽及磷酸鹽衍生物。

【0089】「哺乳動物」或「哺乳動物個體」包括人類及家養動物，諸如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔及類似者。

【0090】「視情況可選的」或「視情況」意指情況之隨後描述之事件可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情況發生之情況及其不發生之情況。例如，「視情況經取代之芳基」意指芳基基團可經取代或可不經取代且該描述包括經取代之芳基基團及不具有取代之芳基基團二者。

【0091】「醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(不限於)

已由美國食品及藥物管理局 (United States Food and Drug Administration) 批准可接受用於人類或家養動物之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、味道增強劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

**【0092】** 「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及性質之彼等鹽，該等鹽不係生物上或其他方面非所需，且利用以下形成該等鹽：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者，及有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、羊蠟酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、撲酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸及類似者。

**【0093】** 「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及性質之彼等鹽，該等鹽不係生物上或其他方面非所需。自對游離酸加成無機鹼或有機鹼製備此等鹽。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及類似者。較佳無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一

級、二級及三級胺，經取代之胺(包括天然產生之經取代之胺)，環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、賴胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苯乙苳胺、苳星(benzathine)、伸乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可鹼、三乙醇胺、胺基丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及類似者。特別佳有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡因。

**【0094】** 通常結晶產生本發明化合物之溶劑化物。如本文中所用，術語「溶劑化物」係指包含本發明化合物之一或多個分子與溶劑之一或多個分子之聚集體。該溶劑可為水，於該情況下，該溶劑化物可為水合物。或者，該溶劑可為有機溶劑。因此，本發明化合物可呈水合物(包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及類似者)以及對應溶劑化形式存在。本發明化合物可為真正溶劑化物，而於其他情況下，本發明化合物可僅保留外來水或為水加一些外來溶劑之混合物。

**【0095】** 「醫藥組合物」係指本發明化合物及此項技術中一般接受用於遞送生物活性化合物至哺乳動物(例如，人類)之介質之調配物。因此此介質包括所有醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

**【0096】** 「治療上有效量」係指當對哺乳動物(較佳地人類)投與時，足以有效治療(如下所定義)哺乳動物(較佳地人類)之疾病或病狀之本發明化合物的量。組成「治療上有效量」之本發明化合物之量將取決於化合物、病狀及其嚴重度及待治療之哺乳動物之年齡變化，但是可藉由一般

技術者考慮到其自身知識及本發明而常規地測定。

【0097】如本文中所用，「治療(Treating/treatment)」涵蓋治療患有所關注疾病或病症之哺乳動物(較佳地人類)之所關注疾病或病狀，且包括：

(i)預防該疾病或病狀於哺乳動物中發生，特定言之，當此哺乳動物傾向於該病狀，但是尚未經診斷患有該病狀時；

(ii)抑制該疾病或病狀，即，抑制其發展或逆轉其進展；或

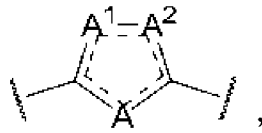
(iii)減輕該疾病或病狀，即，造成該疾病或病狀之消退。

【0098】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心及因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-，或針對胺基酸定義為(*D*)-或(*L*)-。本發明意指包括所有此等可能異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-、或(*D*)-及(*L*)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或使用習知技術(諸如使用對掌性管柱之HPLC)解析。

【0099】「立體異構體」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子組成但是具有不同三維結構之化合物，該等結構不可交換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，其係指其分子為彼此之非可疊加鏡像之兩種立體異構體。

【0100】「互變異構體」係指自分子之一原子至相同分子之另一原子之質子轉移。本發明包括任何該等化合物之互變異構體。

【0101】在以短劃線(---)顯示鍵之情況下，應瞭解，該位置允許雙鍵之可能性。例如，將連接基團「A」環部分之結構顯示為：



其中各短劃鍵可(但不一定)指示雙鍵之存在。例如，當A為-NH=時，A各自經單鍵及雙鍵連接至兩個相鄰碳原子。另一方面，若A定義為-O-，則A各自經單鍵連接至兩個相鄰碳原子。給定「A」環結構中之雙鍵之位置及數目應滿足價要求，如由熟習此項技術者所公認。

### 【0102】

#### 投與組合療法

根據各種實施例中，一或多種Ax1抑制劑，較佳地式(I)或由式(Ia)至(If)表示之子結構中之任一者之化合物作為活性成分與一或多種BCL-2抑制劑，較佳地式(II)或由式(IIa)至(IIb)表示之子結構中之任一者之化合物組合使用。該組合療法有效預防、治療或管理一或多種血癌。

【0103】 如本文中所示，血癌係指血液癌症之三種主要類型(即，白血病、淋巴瘤及骨髓瘤)中之任一者。該組合療法對AML係特別有效。

【0104】 有利地，當與個別投與之各療法相比時，此等組合療法較累加效應發揮更大效應，即，協同效應。因此，如本文中所示，「組合療法」係指投與一或多種Ax1抑制劑(例如，式(I)化合物)與投與一或多種BCL-2抑制劑組合。除非另有指定，否則「組合療法」可包括以任何順序以任何劑型同時或依序投與Ax1抑制劑及BCL-2抑制劑。

【0105】 本發明之組合療法可用於預防、治療或管理一或多種血癌，特定言之，白血病。白血病之實例包括急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性髓細胞性白血病(諸如髓母細胞性、前髓細胞性、髓單核細胞性、單核細胞性、紅血球性白血病性白血病及骨髓增生異常症候群)、慢性白血病(諸如但不限於慢性髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性淋巴細

胞性白血病、毛細胞白血病)。

**【0106】** 本發明組合療法之抗增殖效應可藉由對培養之腫瘤細胞系投與組合療法之活性成分來評估。於活體外檢定之內文中，投與活性成分可藉由使培養物中之細胞與有效抑制細胞增殖之量之活性成分接觸來簡單達成。或者，本發明組合療法之抗增殖效應可藉由對批准之用於細胞增殖之活體內模型之動物投與組合療法之活性成分來評估。

**【0107】** 可藉由於使用表現人類Ax1之癌細胞系之SCID小鼠模型之異種移植物中測試組合療法來測試本發明組合療法對白血病及淋巴瘤之治療，該等癌細胞系包括(但不限於) Molm-13、MV4-11、HeLa、MDA-MB-231、SK-OV-3、OVCAR-8、DU145、H1299、ACHN、A498及Caki-1。此外，可於使用表現人類Ax1之AML及CML白血病細胞系之SCID或nu/nu小鼠模型之異種移植物中測試該組合療法於治療白血病之用途。

**【0108】** 用於本發明組合療法中之活性成分之較佳預防上或治療上有效劑量的選擇可藉由熟習技工基於若干因素之考量來確定(例如，藉由臨床試驗)，該等因素包括採用之特定化合物之活性；該化合物之代謝穩定性及作用長度；患者之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投與模式及時間；排泄率；藥物組合；及轉移性癌症之嚴重度。

**【0109】** 用於本發明之組合療法中之Ax1抑制劑或一或多種BCL-2抑制劑之精確劑量亦將取決於投與途徑及白血病之嚴重度且應根據醫學實踐者之判斷及各患者之情況決定。有效劑量可自源自活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線推算。

**【0110】** 例如，針對70 kg哺乳動物，Ax1抑制劑或BCL-2抑制劑之治療上有效每日劑量可為約0.001 mg/kg (即，0.07 mg)至約300 mg/kg

(即，21.0 gm)；較佳地治療上有效劑量為約0.01 mg/kg (即，0.7 mg)至約100 mg/kg (即，7.0 gm)；更佳地治療上有效劑量為約0.1 mg/kg (即，7 mg)至約50 mg/kg (即，3.5 gm)；及更佳地治療上有效劑量為約0.5 mg/kg (即，35 mg)至約25 mg/kg (即，1.75 gm)。

【0111】較佳地，本發明提供投與較先前已知有效預防、治療及管理血癌之更低劑量的用於本發明之組合療法中之一或多種BCL-2抑制劑之任何方法。甚至更佳地，於本發明組合療法中投與較低劑量之一或多種BCL-2抑制劑與較低劑量之Ax1抑制劑。

【0112】於本發明組合療法中，與投與如本文中所述之一或多種BCL-2抑制劑同時、之前或之後藉由相同投與途徑或藉由不同途徑投與Ax1抑制劑。此組合療法包括投與含有Ax1抑制劑及一或多種額外化療劑之單一醫藥劑量調配物，以及投與以其自身分開醫藥劑量調配物之Ax1抑制劑及各BCL-2抑制劑。例如，Ax1抑制劑及其他一或多種BCL-2抑制劑可一起以單一口服劑量組合物(諸如錠劑或膠囊)對患者投與，或各劑可以分開口服劑量調配物投與。在使用分開劑量調配物之情況下，Ax1抑制劑及一或多種BCL-2抑制劑可在基本相同時間(即，同時)或在分開交錯時間(即，依序)對患者投與。所有此等投與組合涵蓋於本發明組合療法中。

【0113】於本發明組合療法之某些實施例中，Ax1抑制劑與可用於治療癌症之一或多種BCL-2抑制劑同時地對患者投與。術語「附隨地(concomitantly)」或同時地「(concurrently)」不限制於在精確相同時間投與活性成分(即，Ax1抑制劑及一或多種BCL-2抑制劑)，而是意指Ax1抑制劑及BCL-2抑制劑依序及於時間間隔內對患者投與，以使得TAM抑制劑可與BCL-2抑制劑一起發揮作用以提供協同效益，超過如果將其等以其

他方式投與。例如，本發明組合療法之各活性成分可同時或在不同時間點以任何順序依序投與；然而，若不同時投與，則應足夠近的時間投與其以便提供所需治療或預防效應。例如，可每週一次投與化療劑及可每天投與Ax1抑制劑。換言之，同時進行活性成分之給藥方案，即使不同時或於相同患者訪問內投與活性成分。

**【0114】** 於某些實施例中，本發明之活性成分對患者循環投與。循環療法涉及投與第一活性成分(諸如Ax1抑制劑)持續一段時間，接著投與第二及/或第三活性成分持續一段時間及重複此依序投與。循環療法可減少對療法中之一或多者發展抗性，避免或減少該等療法中之一者之副作用，及/或改善治療功效。

**【0115】** 於又其他實施例中，本發明組合療法之活性成分以節拍式給藥方案藉由連續輸注或頻繁投與而無延長之休息期投與。此節拍式投與可涉及在恆定間隔而無休息期給藥。通常在較低劑量下使用化療劑(特定言之細胞毒性劑)。此等給藥方案涵蓋相對低劑量之長期每日投與持續延長之時間段。於一實施例中，使用較低劑量之化療劑可最小化毒性副作用及消除休息期。於某些實施例中，該等活性成分藉由以下範圍之長期低劑量或連續輸注投與：約24小時至約2天、至約1週、至約2週、至約3週、至約1個月、至約2個月、至約3個月、至約4個月、至約5個月、至約6個月。此等劑量方案之時程表可藉由熟練腫瘤學家最佳化。

**【0116】** 於較佳實施例中，每24小時對患者投與該Ax1抑制劑及24小時投與一或多種BCL-2抑制劑。

**【0117】** 熟習此項技術者亦熟悉判定投與方法(口服、靜脈內、吸入、皮下等)、劑型、適宜醫藥賦形劑及與遞送化合物至有需要個體相關

之其他事項。

**【0118】** 呈純淨形式或呈適宜醫藥組合物之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之投與可以經由用於服務相似用途的藥劑之任何可接受之投與模式進行。本發明醫藥組合物可藉由將本發明化合物與適宜醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合製備，且可經調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉劑、顆粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球及氣溶膠。投與此等醫藥組合物之典型途徑包括(不限於)口服、局部、透皮、吸入、非經腸、舌下、頰、直腸、陰道及鼻內。如本文中所用，術語非經腸包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術。調配本發明醫藥組合物以便允許其中含有之活性成分在對患者投與該組合物後係生物可利用的。對個體或患者投與之組合物可採取一或多種劑量單元形式，例如，錠劑可為單一劑量單元，及呈氣溶膠形式之本發明化合物之容器可固持複數個劑量單元。製備此等劑型之實際方法係已知，或對熟習此項技術者係明白易懂的；例如，參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情況下，待投與之組合物係含有治療上有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽以根據本發明之教示治療所關注之疾病或病狀。

**【0119】** 本發明之醫藥組合物可呈固體或液體形式。於一態樣中，載劑係微粒，使得組合物例如呈錠劑、膠囊或粉末形式。載劑可為液體，組合物例如係口服油、可注射液體或氣溶膠，其可用於例如吸入投與。

**【0120】**

**參考文獻：**

- (1) Dohner H 、 Estey EH 、 Amadori S 等人 ， Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010;115:453-474 。
- (2) Khwaja A 、 Bjorkholm M 、 Gale RE 等人 ， Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16010 。
- (3) Dohner H 、 Weisdorf DJ 、 Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152 。
- (4) Ley TJ 、 Miller C 、 Ding L 等人 ， Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2059-2074 。
- (5) Altieri DC. AML therapy: wake up the guardian and cut loose the executioners. *Cancer Cell*. 2017;32:719-720 。
- (6) Papaemmanuil E 、 Gerstung M 、 Bullinger L 等人 ， Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-2221 。
- (7) Burnett A 、 Wetzler M 、 Lowenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:487-494 。
- (8) Kantarjian H. Acute myeloid leukemia--major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol*. 2016;91:131-145 。
- (9) Tamamyian G 、 Kadia T 、 Ravandi F 等人 ， Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*.

2017;110:20-34。

(10) Dombret H、Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127:53-61。

(11) Thomas D、Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017;129:1577-1585。

(12) Shlush LI、Zandi S、Mitchell A等人，Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014;506:328-333。

(13) Wang JC、Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol*. 2005;15:494-501。

(14) Clarke MF、Dick JE、Dirks PB等人，Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*. 2006;66:9339-9344。

(15) Jiang X、Saw KM、Eaves A、Eaves C. Instability of BCR-ABL gene in primary and cultured chronic myeloid leukemia stem cells. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:680-693。

(16) Jiang X、Zhao Y、Smith C等人，Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia*. 2007;21:926-935。

(17) Kreso A、Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell*. 2014;14:275-291。

(18) Graham DK、DeRyckere D、Davies KD、Earp HS. The TAM family: phosphatidylserine sensing receptor tyrosine kinases gone awry

in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:769-785。

(19) Schoumacher M、Burbridge M. Key Roles of Axl and MER Receptor Tyrosine Kinases in Resistance to Multiple Anticancer Therapies. *Curr Oncol Rep*. 2017;19:19。

(20) Schmidt T、Ben Batalla I、Schultze A、Loges S. Macrophage-tumor crosstalk: role of TAMR tyrosine kinase receptors and of their ligands. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:1391-1414。

(21) Janning M、Ben Batalla I、Loges S. Axl inhibition: a potential road to a novel acute myeloid leukemia therapy? *Expert Rev Hematol*. 2015;8:135-138。

(22) Rochlitz C、Lohri A、Bacchi M 等人，Axl expression is associated with adverse prognosis and with expression of BCL-2 and CD34 in de novo acute myeloid leukemia (AML): results from a multicenter trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Leukemia*. 1999;13:1352-1358。

(23) Ben Batalla I、Schultze A、Wroblewski M 等人，Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma. *Blood*. 2013;122:2443-2452。

(24) Park IK、Mishra A、Chandler J 等人，Inhibition of the receptor tyrosine kinase Axl impedes activation of the FLT3 internal tandem duplication in human acute myeloid leukemia: implications for Axl as a potential therapeutic target. *Blood*. 2013;121:2064-2073。

(25) Ben Batalla I、Erdmann R、Jorgensen H等人，Axl Blockade by BGB324 Inhibits BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor-Sensitive and -Resistant Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res. 2017;23:2289-2300。

(26) Myers SH、Brunton VG、Unciti-Broceta A. Axl inhibitors in cancer: A medicinal chemistry perspective. J Med Chem. 2016;59:3593-3608。

(27) Sheridan C. First Axl inhibitor enters clinical trials. Nat Biotechnol. 2013;31:775-776。

#### 【0121】

##### 實例

以說明(不限制)之方式提供下列組合療法實例。於下列組合療法實例中，對為式(I)化合物且於下列實例及圖1至11中指定為「化合物A」或「Cmpd A」之3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺分析其(單獨或與BCL-2家族蛋白質抑制劑組合)來預防、治療或管理轉移性癌症之能力。

#### 【0122】

##### 實例1

測定基於細胞之檢定中之組合指數

##### 細胞、培養條件及試劑：

AML細胞系Molm-13及MV4-11係獲自DSMZ。在37°C/5% CO<sub>2</sub>下，將該等細胞維持於使用含有10%熱滅活血清之RPMI-1640之培養物中。針對所有實驗，除非另有指定，否則使用以上提及之培養條件。BCL-2抑制

劑維奈托克(ABT-199)及納韋托克(ABT-263)係購自Chemietek。根據WO2015/081257中所揭示之方法合成Ax1抑制劑3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(化合物A)。

### 【0123】

#### 化合物劑量反應檢定及CompuSyn分析：

將AML細胞Molm-13及MV4-11以 $5 \times 10^4$ 個細胞/mL平板接種於24孔板中，及第二天使用單獨藥物或藥物組合與僅媒劑(DMSO)對照給藥。各細胞處理係進行兩重複。藥物處理48或72小時後收集細胞，與錐蟲藍1:1混合及使用血球計人工計數。針對各樣品，計數總共100個細胞(至少)。計算活力%及與經媒劑處理之對照進行標準化。於各細胞系中使用漸增劑量測定各化合物之個別 $IC_{50}$ 。針對各細胞系選擇小於各化合物之 $IC_{50}$ 之四種劑量進行組合研究。使用Prism版本5.01計算 $IC_{50}$ 值。使用CompuSyn軟體版本1.0計算組合指數。

### 【0124】

#### 結果：

為確定BCL-2抑制劑與Ax1抑制劑之間之潛在協同，選擇AML細胞系Molm-13及MV4-11(其對BCL-2抑制劑維奈托克及納韋托克敏感)用於研究。已證實此等細胞系均具有對所測試之BCL-2抑制劑之低奈莫耳 $IC_{50}$ 。於維奈托克敏感性細胞系(Molm-13及MV4-11)中，發現利用維奈托克之單藥劑 $IC_{50}$ 值各自為55.91 nM及20.53 nM。在化合物A之存在下，此等 $IC_{50}$ 值顯著降低。當化合物A存在時，ABT-199之 $IC_{50}$ 值於Molm-13中降低至9.9 nM及於MV4-11中降低至0.99 nM。測定ABT-263之 $IC_{50}$ 值針對Molm-13及MV4-11各自為358.4 nM及93.47 nM。類似於ABT-199之情

況，在化合物A之存在下，ABT-263之 $IC_{50}$ 值於Molm-13及MV4-11中亦各自減少至116 nM及36.75 nM。此等結果概述於表1中。

表1

	化合物A $IC_{50}$ (nM)	$IC_{50}$ (nM)		變化倍 數	$IC_{50}$ (nM)		變化倍 數
		ABT-199	ABT-199 + 化合物A		ABT-263	ABT-263 + 化合物A	
Molm-13	429.8	55.9	9.9	5.6	358.4	116	3.1
MV4-11	421.2	20.5	0.99	20.7	93.5	36.8	2.5

【0125】 針對組合研究，選擇四種濃度使得各單一化合物濃度低於其單藥劑 $IC_{50}$ 之濃度以建立所評價化合物之組合之協同。若組合指數(CI)小於1，則其指示組合中之兩種化合物具有協同效應。圖1A及圖1B示出，針對兩種細胞系之組合指數小於1。結果證實Ax1抑制劑化合物A與BCL-2抑制劑ABT-199或與ABT-263之組合於AML細胞系Molm-13及MV4-11中均產生協同效應。相較於單一化合物組，化合物組合組在相同劑量下之影響分數(FA)高得多。

## 【0126】

## 實例2

## AXL表面染色

## 方法/實驗設計：

為研究哪種AML患者樣品表現Ax1之高蛋白質水平，進行各種不同AML樣品(具有混合譜系白血病(MLL)融合及不具有MLL融合)利用Ax1-APC抗體之表面染色。包含 $CD34^+$  AML幹細胞/祖細胞及幹細胞濃化之 $CD34^+CD38^-$  AML群體在內，因為已報導後者於一些AML患者中具有高水平之Ax1表現。

【0127】 如圖2A及2B證實，AML患者樣品在表面上較正常骨髓(NBM)供體細胞表現更高水平之Ax1。圖2A為Ax1利用 $CD34^+$  AML及

NBM細胞之Ax1-APC抗體之表面染色的概述(上圖)及各樣品之細節(下圖)。圖2B為針對幹細胞濃化之CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> AML及NBM群體之Ax1之表面染色的概述(上圖)及各樣品之細節(下圖)。

【0128】 圖3A及3B進一步證實，MLL AML患者樣品在表面上表現高水平之Ax1。圖3A為Ax1利用CD34<sup>+</sup> AML及NBM細胞之Ax1-APC抗體之表面染色的概述。圖3B為針對幹細胞濃化之CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> AML及NBM群體之Ax1之表面染色的概述。

### 【0129】

#### 結果：

結果已指示Ax1蛋白質在CD34<sup>+</sup> AML患者細胞上相較於健康CD34<sup>+</sup> NBM細胞在顯著更高水平下表現(圖2A)，其中一些MLL AML樣品表現最高Ax1水平(圖2A及圖3A)。有趣的是，CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 幹細胞濃化之AML患者樣品較其正常對應物表現稍微更高蛋白質水平之Ax1及顯著更多Ax1(圖2B)，其中MLL AML樣品在平均更高Ax1蛋白質水平下表現(圖3B)。AML樣品#2及#14表現高水平之Ax1且於活體內PDX模型使用。

### 【0130】

#### 實例3

化合物A及ABT-199於患者衍生之異種移植(PDX)模型中之組合療法

#### 方法/實驗設計：

於活體內檢定中研究化合物A及化合物A與ABT-199之組合於靶向原始白血病細胞中及/或預防白血病發展之相對有效性。首先，將來自兩個不同AML患者(具有高Ax1及GAS6表現；群組1 = AML患者#2，群組2 = AML患者#14，如實例2中所測定)之經高度純化之CD34<sup>+</sup>幹細胞及祖細胞

用GFP/螢光素酶慢病毒報告基因轉導以允許小鼠之非侵入性活體內成像 (IVIS)以跟蹤白血病發展。然後，將50,000個細胞/小鼠之最佳化細胞數靜脈內注射至經照射之雌性免疫系統受損之NRG-3GS小鼠(產生人類IL-3、GMC-SF及Steel因子)中，接著在細胞注射後第1天及第2天腹膜內抗白喉毒素注射以消除可潛在殺死小鼠之殘餘T-細胞。三週後，進行IVIS以證實所有小鼠中之白血病引發。之後，藉由經口管飼開始用媒劑(對照)、單獨50 mg/kg化合物A QD、單獨50 mg/kg ABT-199 QD或化合物A (50 mg/kg，QD)與ABT-199 50 mg/kg (QD)之組合之治療持續4週(總共20個劑量)，之後進行另一輪IVIS以評估治療之有效性。

【0131】 圖4A及4B各自示出在用指示治療經口管飼之前及之後代表性小鼠之生物發光成像。黑暗區域表示由於GFP/螢光素酶白血病細胞之存在而產生之觀察到之生物發光的位點。

【0132】 亦於一組安樂死小鼠(來自各自兩個群組之各治療組之一隻小鼠)之周邊血液(PB)、骨髓(BM)及脾中量測白血病細胞負擔及利用螢光標記之CD45、CD34、CD38、CD33、CD15、CD14、CD19表面標記物測定之植入細胞之免疫表現型。藉由脾尺寸及重量評估脾腫大(圖5)。圖6示出經轉導(GFP+)及未經轉導(GFP-)之人類白血病細胞於來自如針對各患者群組所指示之各治療組之代表性安樂死小鼠之PB及BM中之植入的螢光活化細胞分選(FACS)分析。

【0133】 對所有剩餘小鼠監測疾病發展之症狀(體重損失、嗜睡等)及所比較之治療組之間之生存率。圖7A及7B示出針對兩個患者群組之指示治療組之白血病小鼠的生存曲線。各治療組之生存中值以括弧內之天數指示。利用Log-秩(Mantel-Cox)試驗計算P值及指示組間之顯著差異。

**【0134】****結果：**

化合物A與ABT-199之組合不僅於延遲白血病發展而且消除早期時間點之白血病發展中高度有效，然而單藥劑及尤其媒劑對照顯示白血病進展。參見例如，AML處理前之PDX模型(圖4A)及處理後之PDX模型(圖4B)。

**【0135】** 此外，同時靶向Ax1及BCL-2之組合方法能預防脾腫大。圖5示出健康非白血病小鼠(無細胞)、媒劑對照(無治療)、藉由單獨化合物A、單獨ABT-199之單一藥物療法及藉由化合物A與ABT-199之組合療法之尺寸及重量。如所示，當與健康非白血病小鼠之彼等比較時，脾於媒劑對照及單一藥物療法組中顯著擴大；然而經歷組合療法之小鼠不顯示脾擴大之徵兆。

**【0136】** 圖6A至6D進一步證實人類白血病細胞於PB (圖6A及圖6B)及BM (圖6C及圖6D)中之植入及白血病細胞至脾之浸潤之減少。結果，於兩個患者群組中，於組合療法組中相較於用單藥劑或媒劑處理之小鼠顯示顯著生存優勢(圖7A及圖7B， $P \leq 0.025$ )。代表性白血病小鼠之BM之詳細分析揭示，同時Ax1及BCL-2抑制於消除經植入之幹細胞、祖細胞及分化母細胞，以及骨髓細胞及髓母細胞中極有效。總之，於具有原發性AML患者細胞之患者衍生之異種移植(PDX)模型中，用化合物A及ABT-199之組合治療減少白血病負擔且顯著增強白血病小鼠的生存。

**【0137】****實例4**

化合物A及ABT-199於MV4-11細胞系異種移植模型中之組合療法

**方法/實驗設計：**

為研究化合物A單一藥物療法及與ABT-199之組合療法用於消除動物中之人類白血病細胞之安全性及有效性，進行基於細胞系之異種移植小鼠研究。首先，將MV4-11細胞用GFP/螢光素酶慢病毒載體轉導以允許分選/分析小鼠中之人類白血病細胞及小鼠之非侵入性活體內成像系統(IVIS)以跟蹤白血病發展及白血病形成位點。然後，將2.5百萬個GFP陽性MV4-11細胞/小鼠靜脈內注射至經照射之雄性NRG小鼠。於注射2週後，進行IVIS成像以證實各小鼠中之白血病形成及白血病負擔之一致水平。之後，小鼠接受用媒劑(對照)、單獨50 mg/kg化合物A QD、單獨50 mg/kg ABT-199 QD或化合物A (50 mg/kg, QD)與ABT-199 (50 mg/kg, QD)之組合之口服治療3週(總共15個劑量)。

**【0138】** 於治療期後，進行另一輪之IVIS成像以評價治療之有效性。圖8A及圖8B各自示出在用指示治療治療之前及於經口管飼後代表性小鼠之生物發光成像。黑暗區域表示由於GFP/螢光素酶白血病細胞之存在導致觀察到之生物發光的位點。對於比較，亦顯示不具有經轉導之白血病細胞之健康小鼠(「無細胞」)。

**【0139】** 然後殺死代表組之小鼠以比較白血病細胞於各治療組之周邊血液(PB)、骨髓(BM)、脾及肝中之植入。藉由重量及組織病理學分析評估白血病細胞至造血器官(如脾及肝)之浸潤。圖9A及9B各自示出來自如所指示之各治療組之代表性小鼠之脾尺寸及重量，及蘇木精及曙紅染色。圖10示出白血病細胞於來自如所指示之各治療組之代表性小鼠之BM、PB、脾及肝中之植入的FACS分析。

**【0140】** 針對治療組之間之生存監測剩餘小鼠。圖11顯示指示治療

組之白血病小鼠之生存曲線。各治療組之生存中值以括弧內之天數指示。利用Log-秩 (Mantel-Cox)試驗計算P值及指示組之間之顯著差異。

#### 【0141】

##### 結果：

於經口管飼3週後，經化合物A治療之小鼠相較於經媒劑及ABT-199治療之小鼠具有顯著更低強度之生物發光信號及經組合治療之小鼠之信號甚至在檢測臨限值以下(圖8B)。此觀察結果藉由相較於媒劑對照及經ABT-199治療之小鼠於用化合物A或與ABT-199組合治療之小鼠中無脾擴大之徵兆進一步證實(圖9A)。組織學分析進一步證實，組合治療防止脾中之白血病細胞之浸潤(圖9B)。螢光活化細胞分選(FACS)分析顯示，組合療法減少人類白血病細胞於PB、BM、脾及肝中之植入(圖10)，導致相較於用單藥劑或媒劑處理之小鼠顯著延長之生存(圖11， $P < 0.007$ )。總之，單獨化合物A治療可降低此MV4-11動物模型中之活體內白血病繁殖活性且此抑制效應已於與ABT-199之組合治療後急劇增強。

\* \* \* \* \*

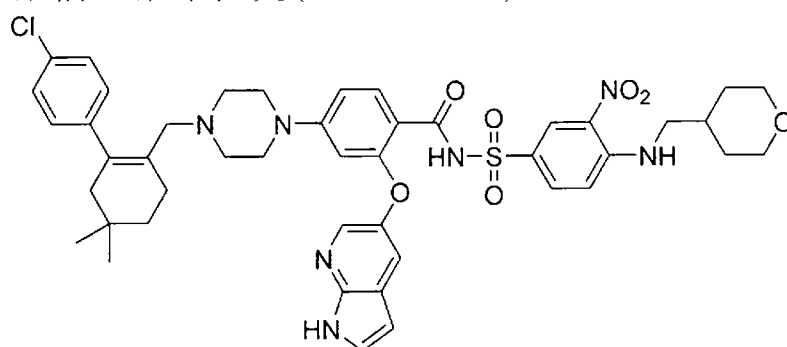
【0142】 本說明書中提及及/或申請資料表(Application Data Sheet)中所列之所有美國專利案、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利案、國外專利申請案及非專利出版物之全文以引用的方式併入本文中。

【0143】 自上述應瞭解，雖然本文中已出於說明之目的描述本發明之特定實施例，但是可在不背離本發明之精神及範圍下作出各種修改。因此，本發明除了隨附申請專利範圍外不受限制。

## 【發明申請專利範圍】

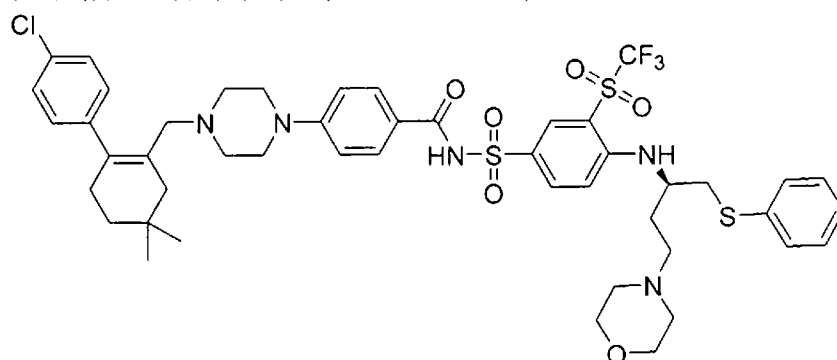
### 【第1項】

一種Ax1抑制劑及BCL-2家族蛋白質抑制劑之組合，其係附隨地使用於血癌療法中，其中該Ax1抑制劑為3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；且該BCL-2家族蛋白質抑制劑為具有以下結構之維奈托克(Venetoclax)：



### 【第2項】

一種Ax1抑制劑及BCL-2家族蛋白質抑制劑之組合，其係附隨地使用於血癌療法中，其中該Ax1抑制劑為3-(5-(環丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；且該BCL-2家族蛋白質抑制劑為具有以下結構之納韋托克(Navitoclax)：



### 【第3項】

如請求項1或2之組合，其中該血癌為急性骨髓性白血病(AML)。

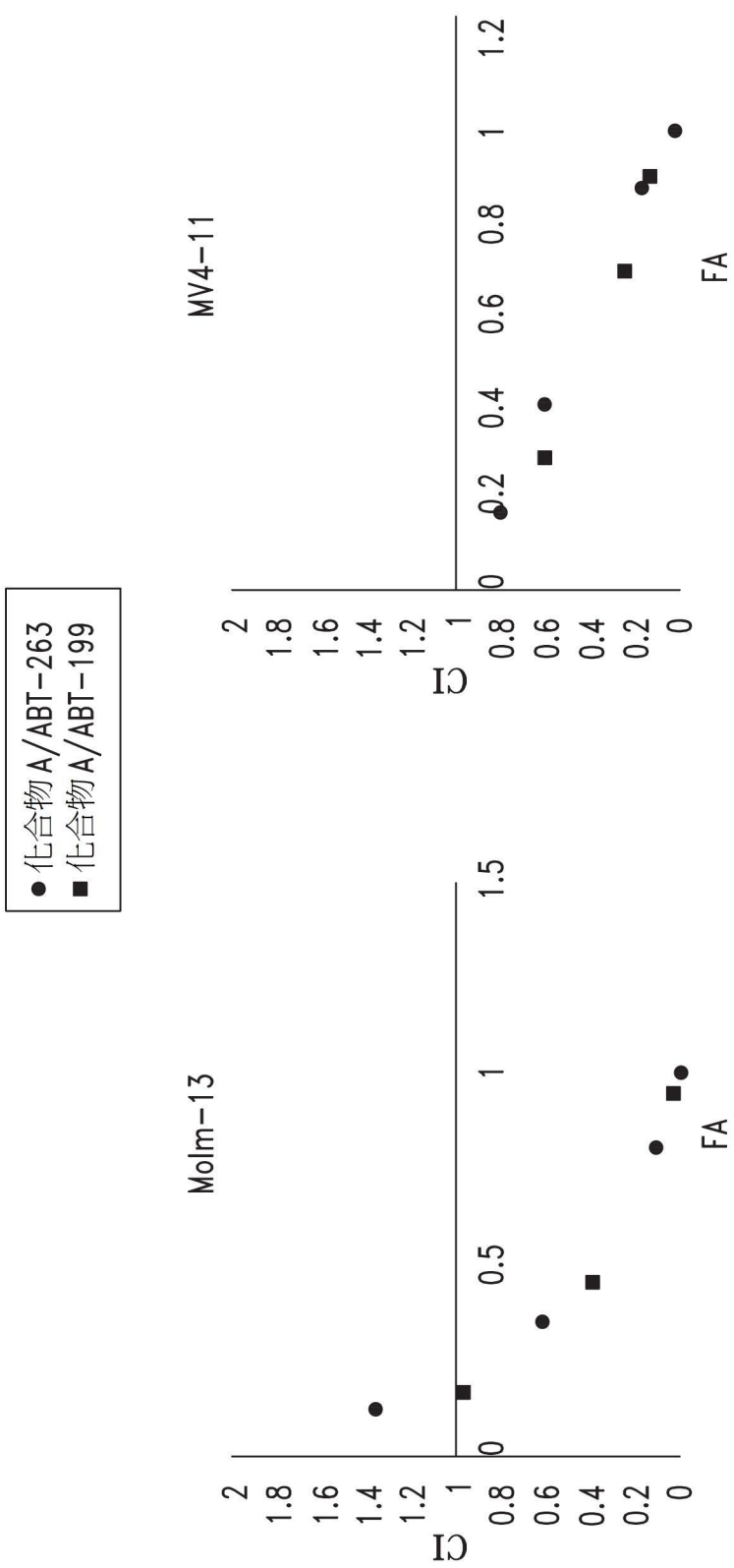
### 【第4項】

如請求項1或2之組合，其中該Ax1抑制劑係投與比使用該相同Ax1抑制劑之單一藥物療法較低劑量。

**【第5項】**

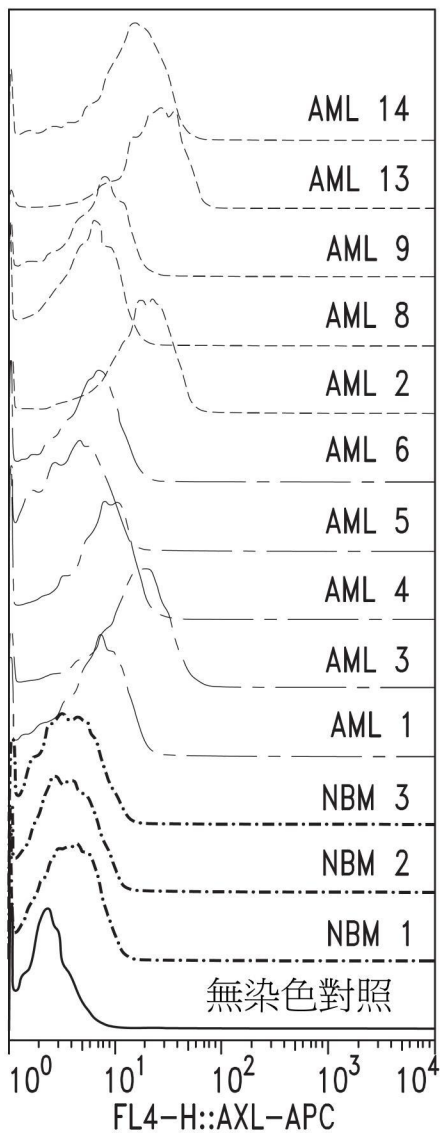
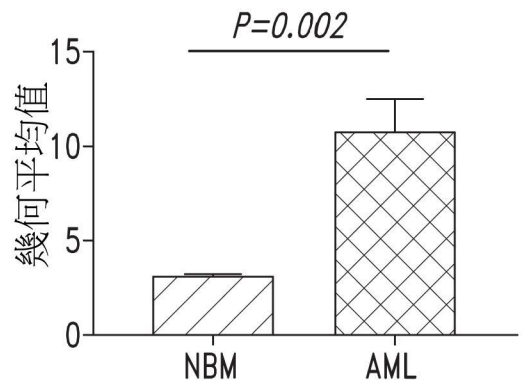
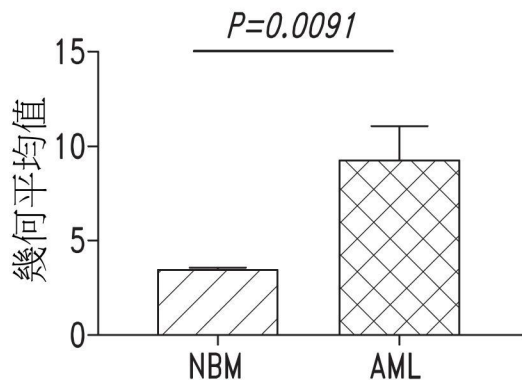
如請求項1或2之組合，其中該BCL-2家族蛋白質抑制劑係投與比使用該相同BCL-2家族蛋白質抑制劑之單一藥物療法較低劑量。

【發明圖式】

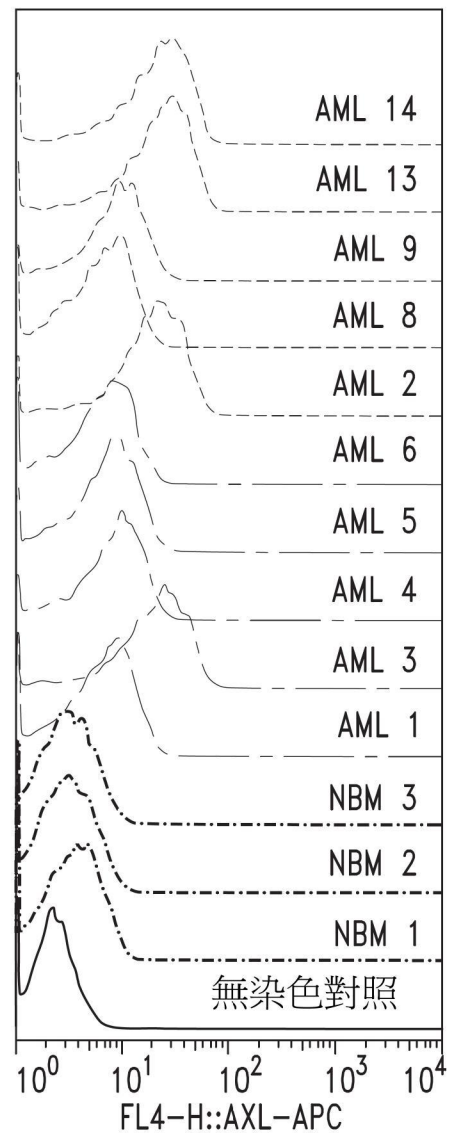


【圖1B】

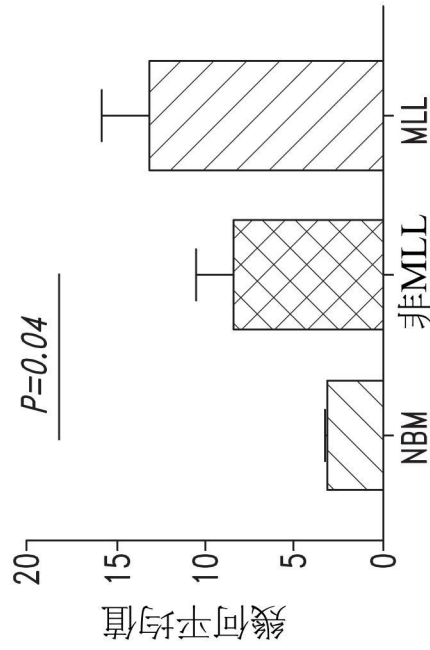
【圖1A】



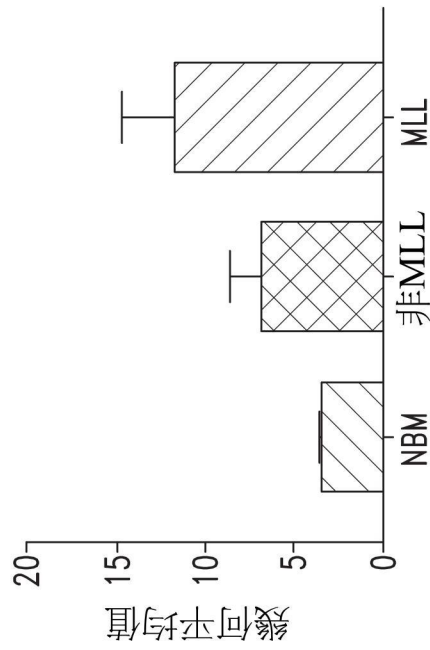
【圖2A】



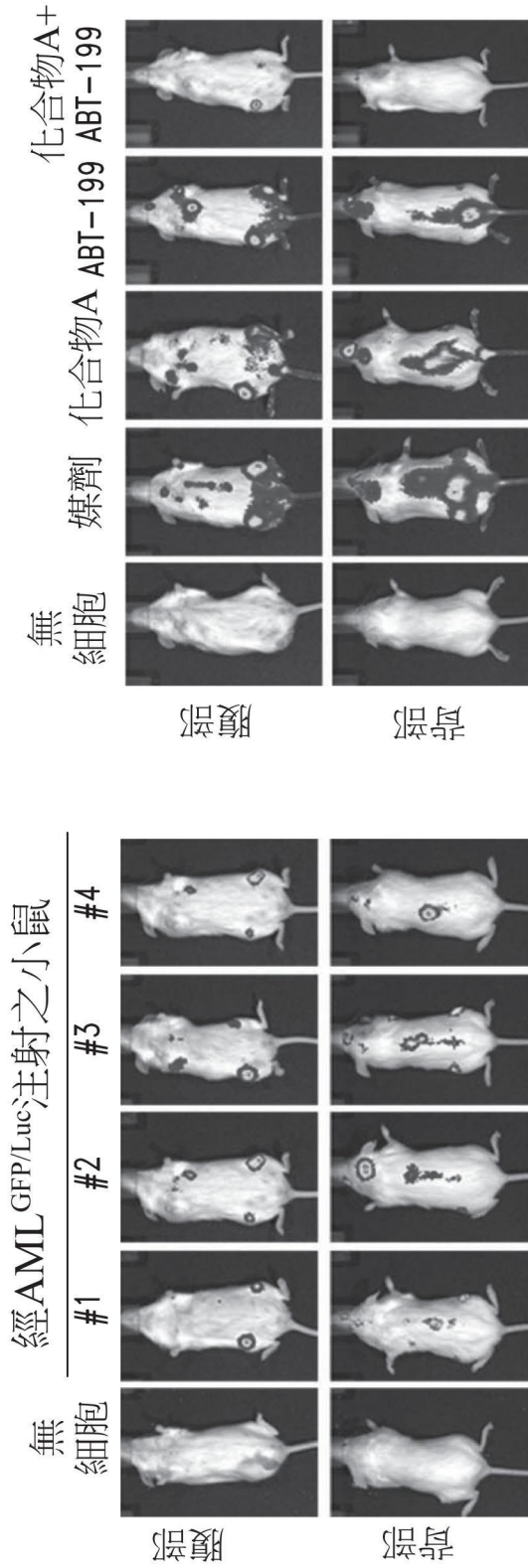
【圖2B】



【圖3B】

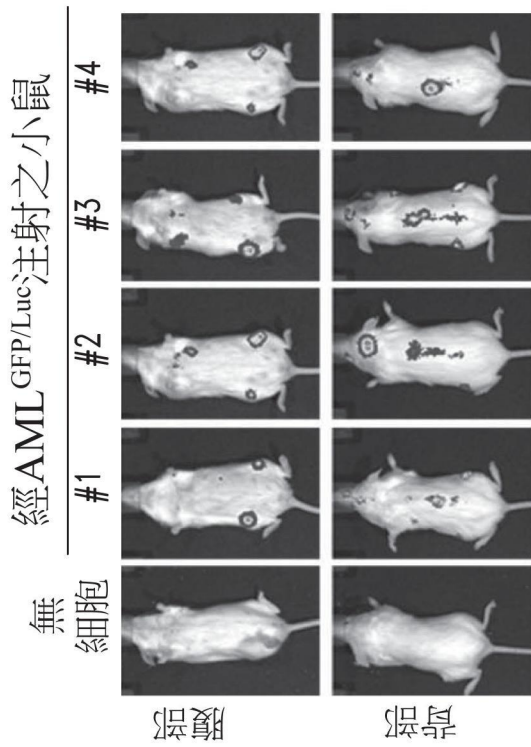


【圖3A】



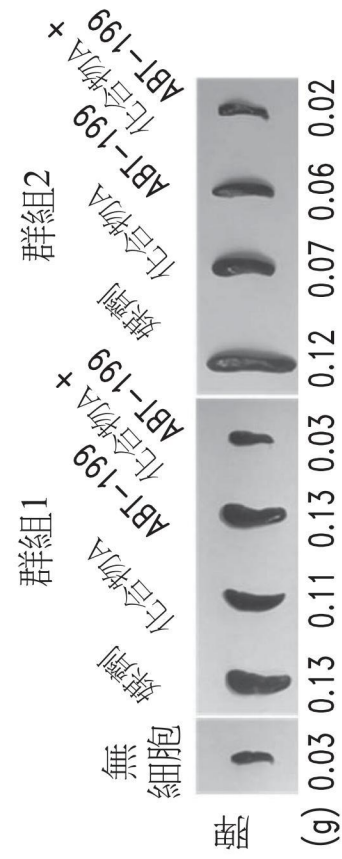
於治療後

【圖4B】

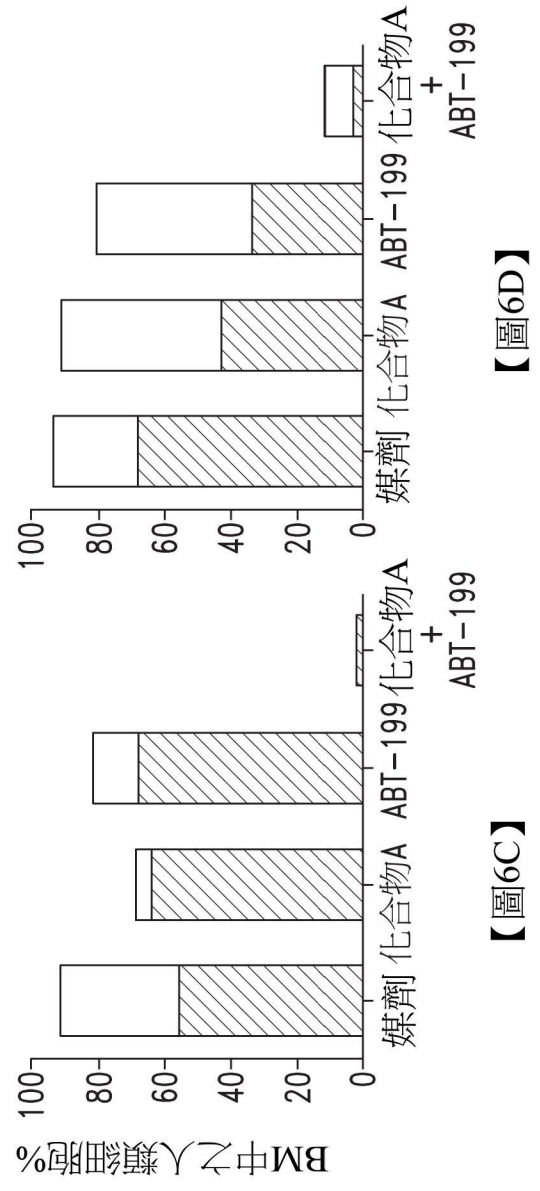
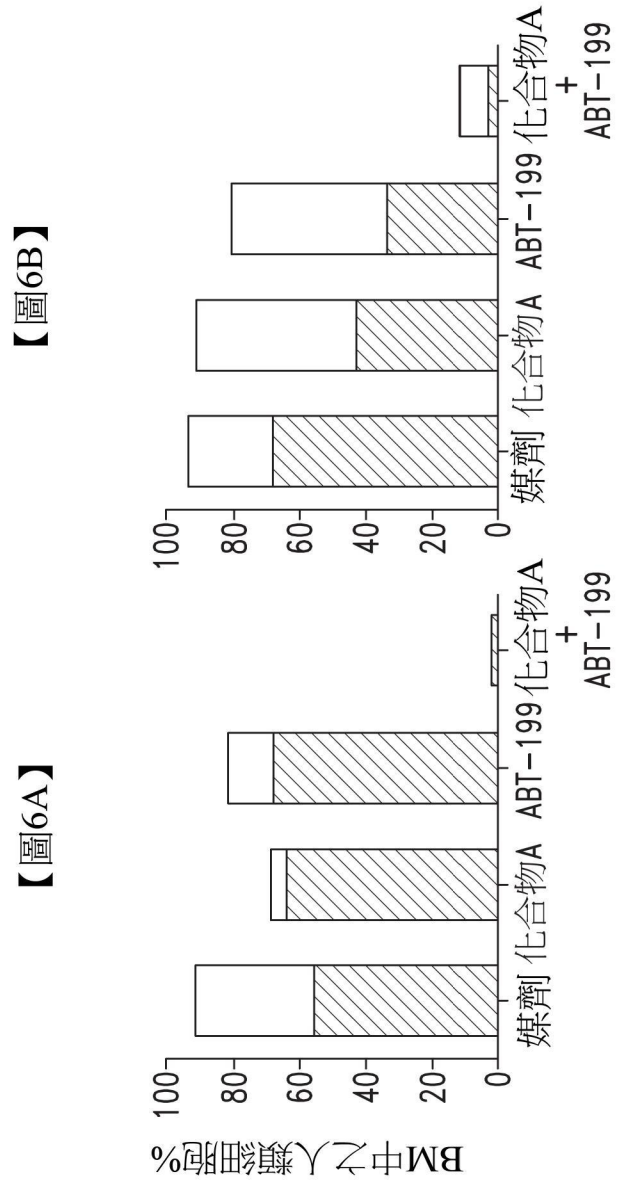
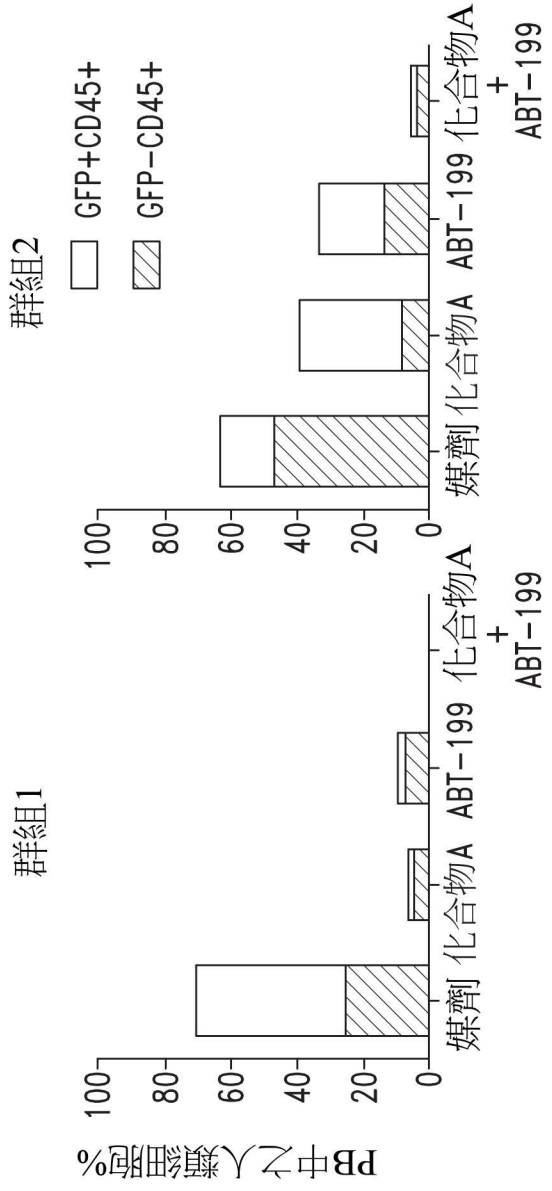


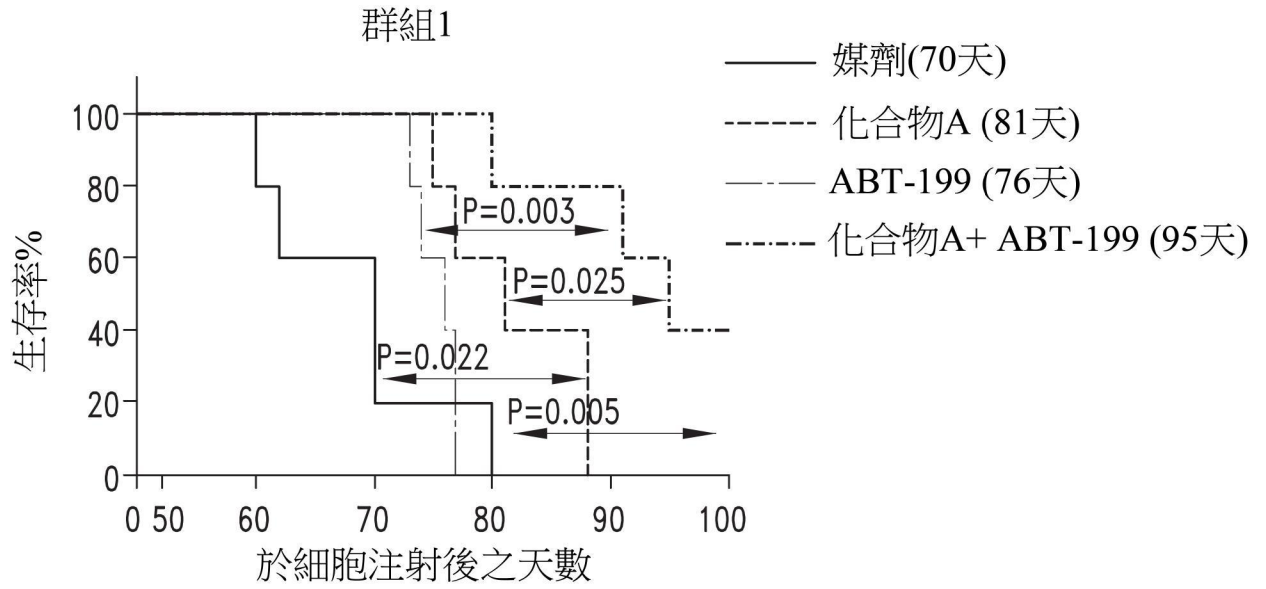
在治療之前

【圖4A】

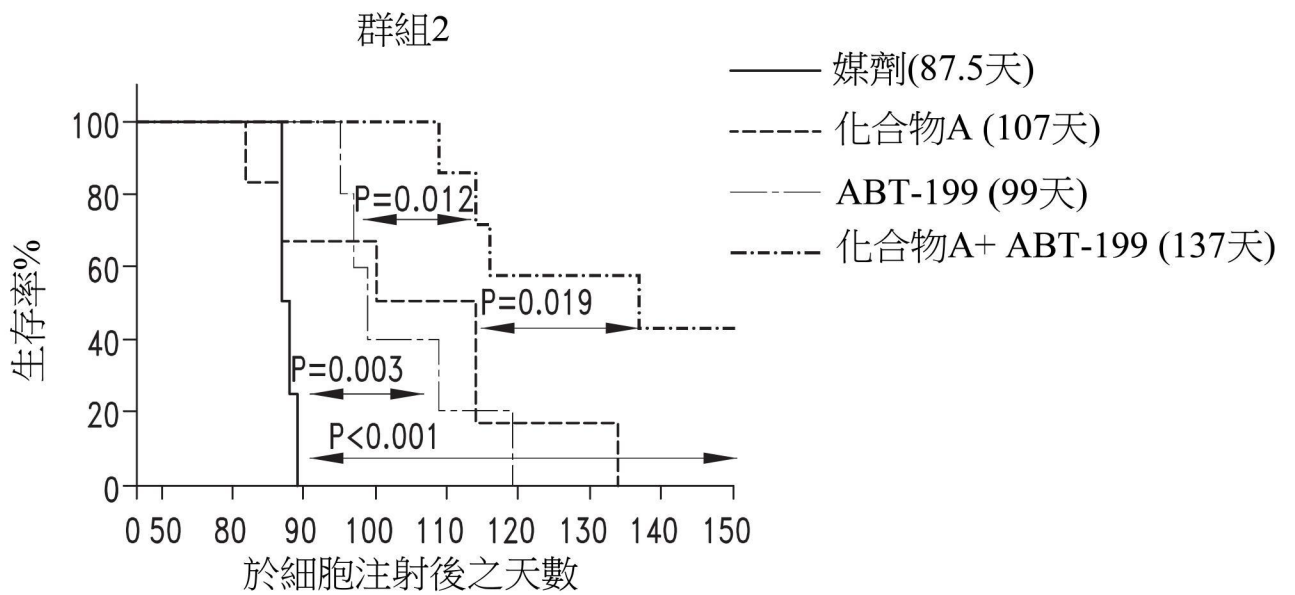


【圖5】

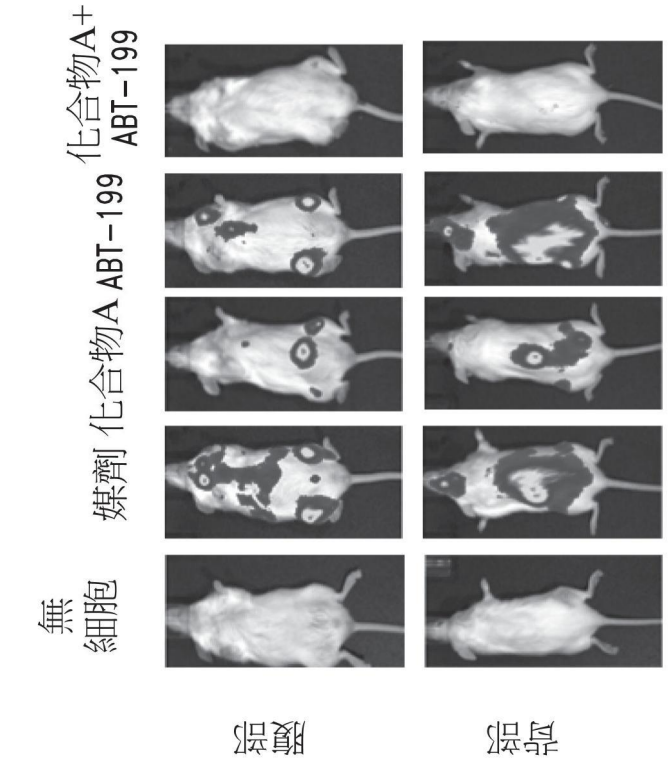




【圖7A】

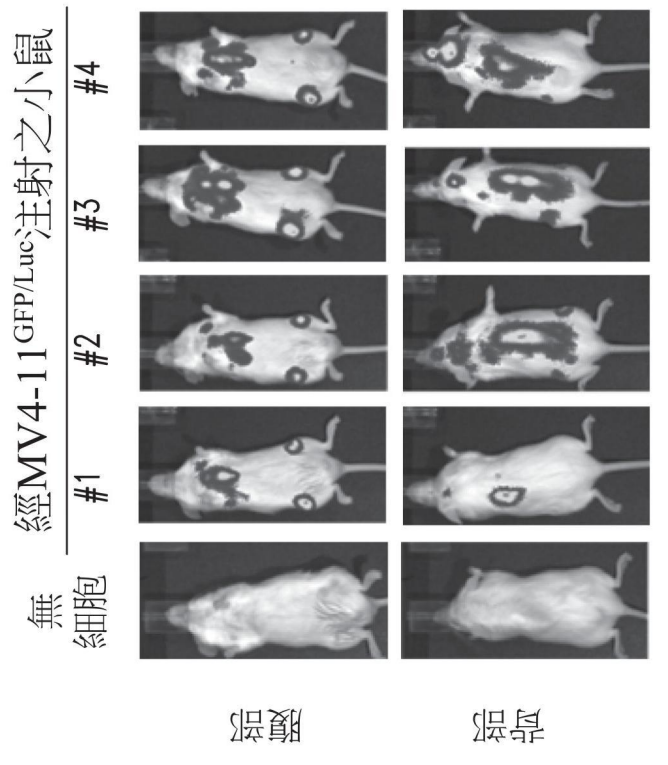


【圖7B】



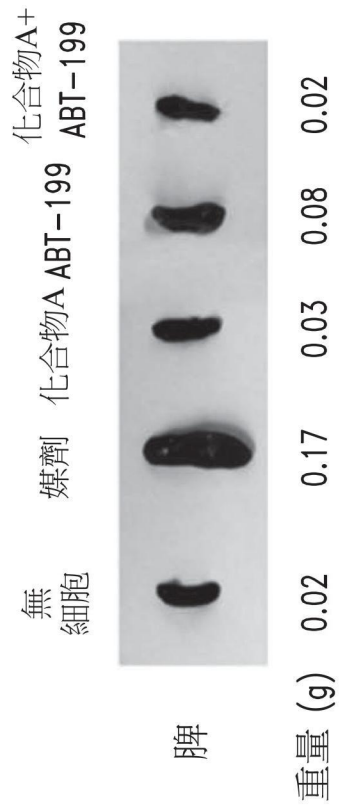
於治療後

【圖8B】

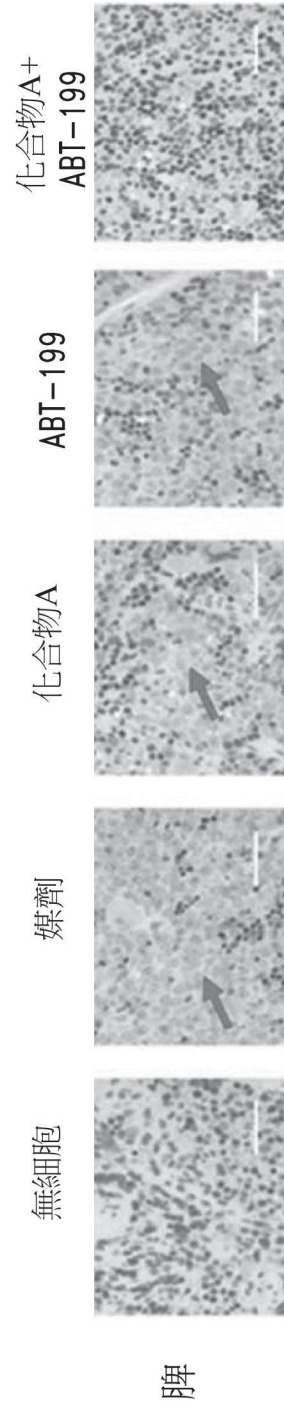


在治療之前

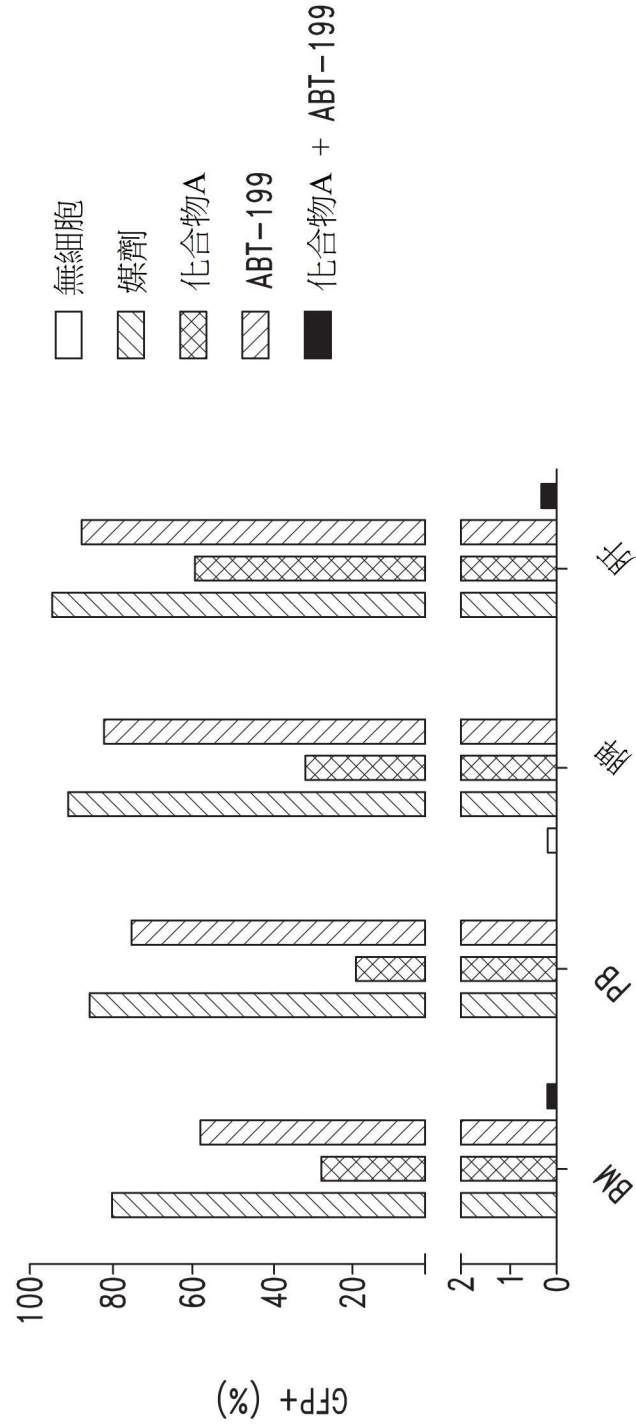
【圖8A】



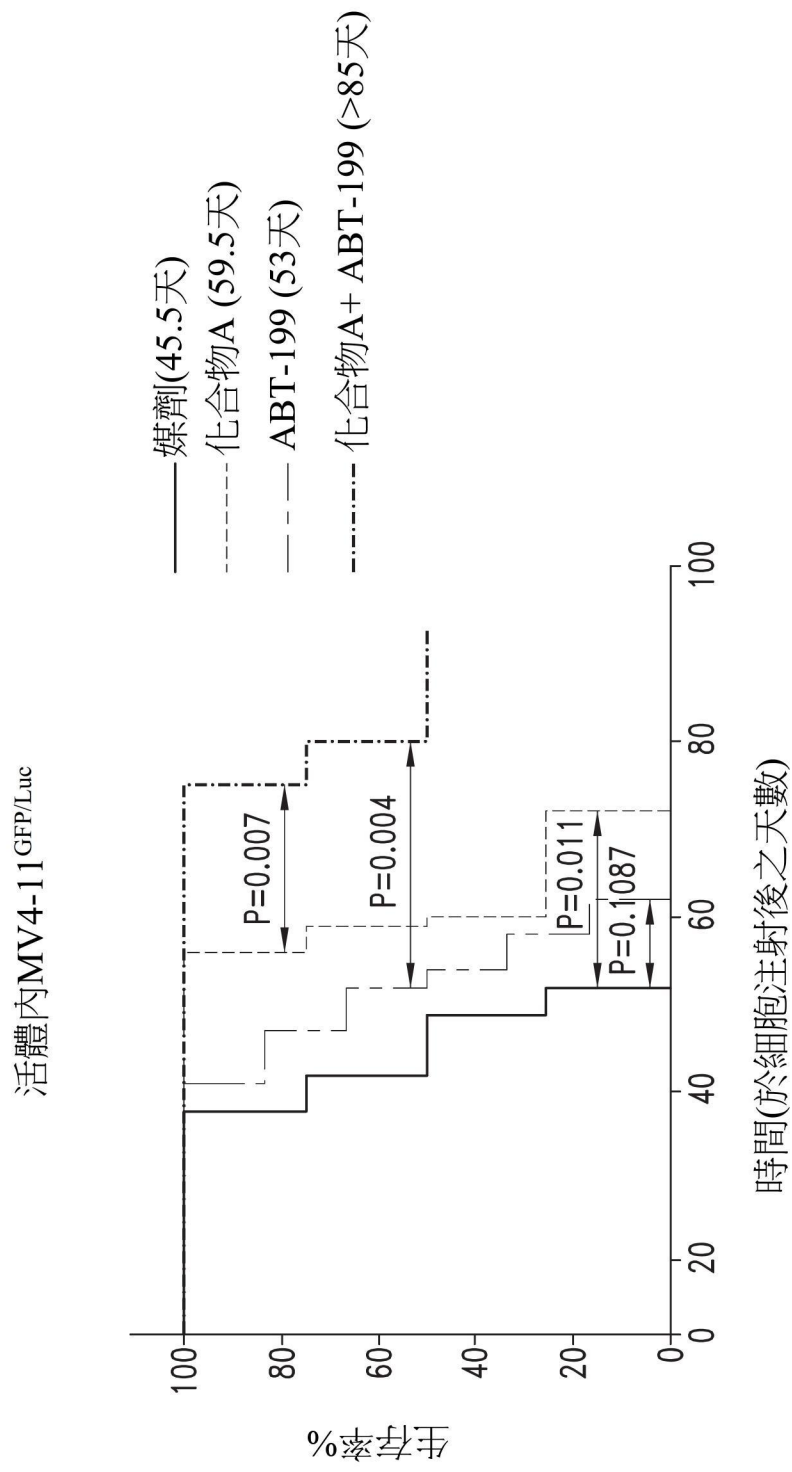
【圖9A】



【圖9B】



【圖10】



【圖11】