



(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 I732353 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108142531

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 22 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/496 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/11/23

世界智慧財產權組織

PCT/CN2018/117270

2019/11/19

中國大陸

201911132493.3

(71)申請人：大陸商蘇州亞盛藥業有限公司(中國大陸) ASCENTAGE PHARMA(SUZHOU) CO.,LTD. (CN)

中國大陸

香港商亞盛醫藥集團(香港)有限公司(香港地區) ASCENTAGE PHARMA GROUP CORP LTD. (HK)

香港

(72)發明人：楊 大俊 YANG, DA-JUN (US)；翟 一帆 ZHAI, YI-FAN (US)；方 東 FANG, DOUGLAS DONG (US)；陶然 TAO, RAN (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2015/130585A1

WO 2018/027097A1

James Bogenberger et al, "Combined venetoclax and alvocidib in acute myeloid leukemia", Oncotarget, Vol 8(63), 2017, pages 107206-107222.

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：9 共 64 頁

(54)名稱

藥物組成物及其用途

(57)摘要

本發明公開了一種藥物組成物及其用途。該藥物組成物包含(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和(ii)CDK 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，可用於預防及/或治療由 Bcl-2 及/或 CDK 活性媒介的疾病。

指定代表圖：

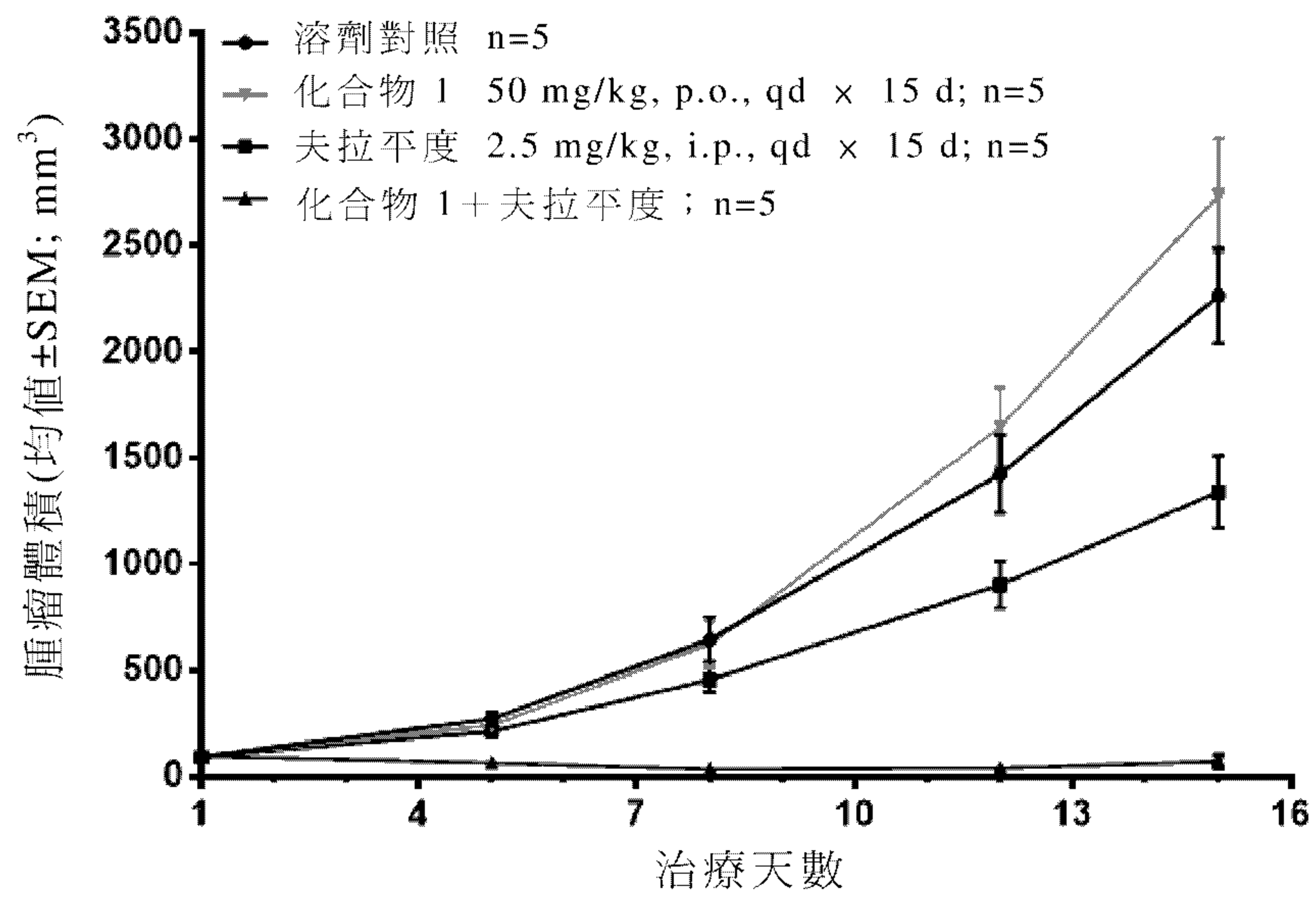
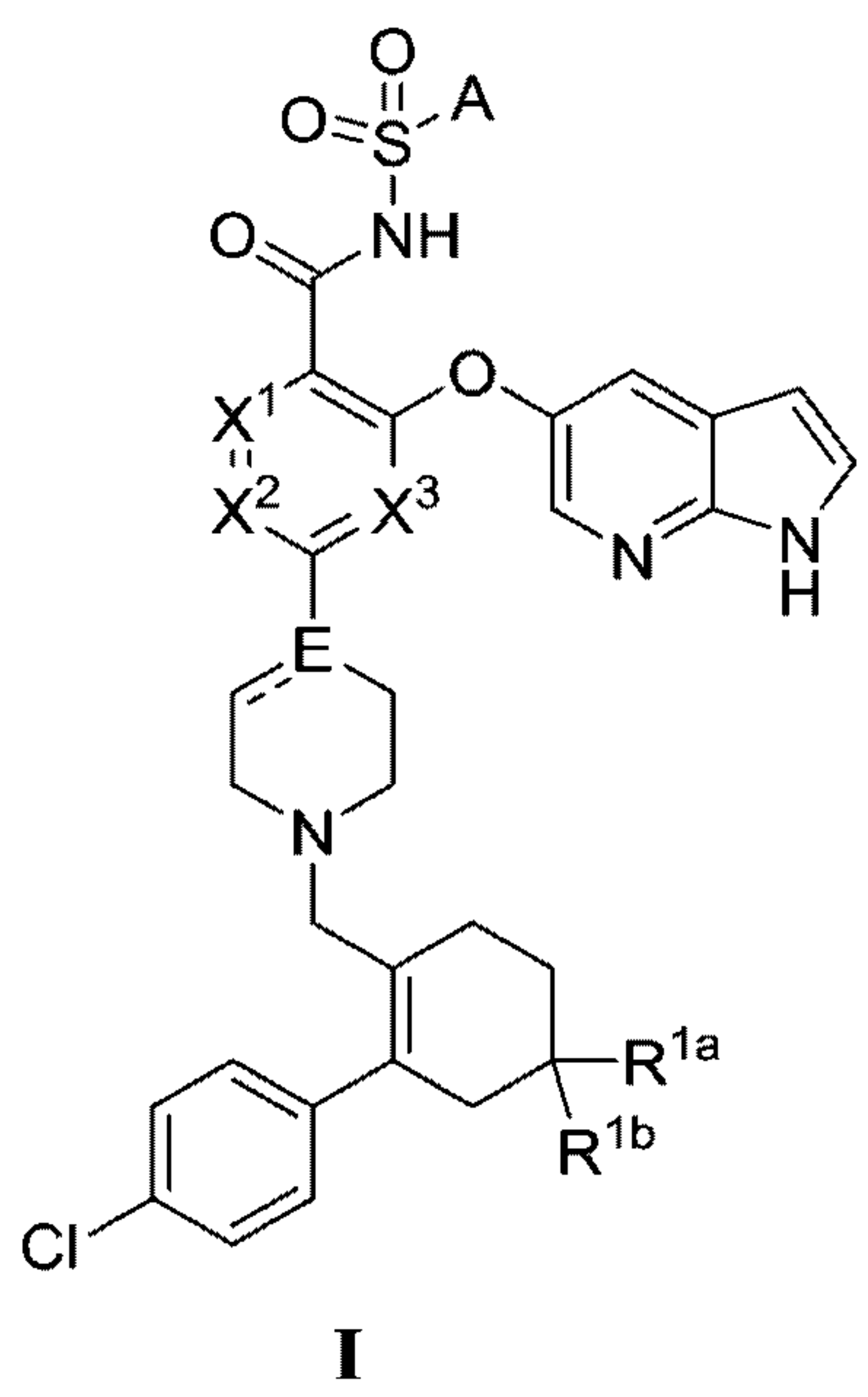


圖 1

特徵化學式：



I732353

【發明摘要】

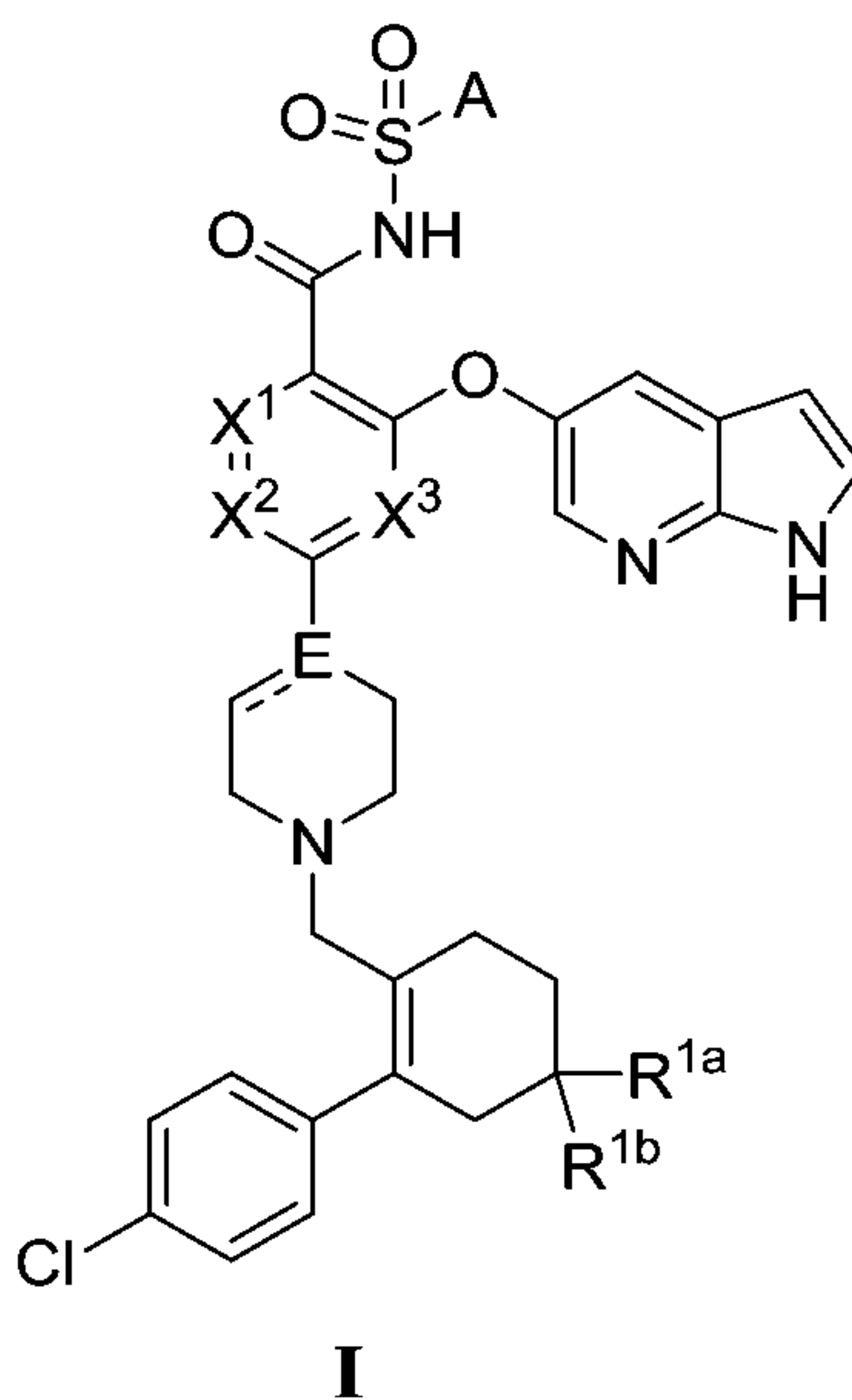
【中文發明名稱】 藥物組成物及其用途

【中文】

本發明公開了一種藥物組成物及其用途。該藥物組成物包含(i)式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和(ii) CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽，可用於預防及/或治療由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病。

【指定代表圖】 圖 1

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 藥物組成物及其用途

【技術領域】

【0001】 本申請要求申請日為2018年11月23日的專利申請PCT/CN2018/117270的優先權。本申請要求申請日為2019年11月19日的中國專利申請CN201911132493.3的優先權。本申請引用上述專利申請的全文。

【0002】 本發明涉及一種藥物組成物及其用途。

【先前技術】

【0003】 治療癌症的藥理學方法傳統上依賴於使用單一藥劑進行系統治療。但越來越多的證據表明使用單一療法可能無法使腫瘤完全緩解。有效的治療癌症(如AML (急性骨髓性白血病)和復發或難治性DLBCL (彌漫性大B細胞淋巴瘤))的方法是迫切需要的。AML和復發或難治性DLBCL的老年患者中僅有10-25%對標準療法有反應並且還經常發生耐藥。在AML和DLBCL患者中發現了抗凋亡蛋白BCL-2和MYC同時過度表現，而最近的研究表明這種分子特徵與DLBCL和AML的預後不良有關(Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A等, *Blood*, 2013, 121, 4021-31; Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A, *Blood*, 2015, 126, 319-327; Breems DA,

Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GEG, Verdonck LF等, *J Clin Oncol*, 2005, 23, 1969–1978)。

【0004】 CDK9 調控包括原癌基因MYC和抗凋亡基因MCL-1的基因的非核糖體轉錄。據報導，在多種血液系統惡性腫瘤中存在CDK9途徑失調，使得CDK9途徑成為開發新型治療方法的有吸引力的標靶 (Boffo S, Damato A, Alfano L, et al., *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37(1): 36)。

【0005】 Bcl-2是調節蛋白Bcl-2家族中最先發現的成員，其透過誘導(促凋亡的)或抑制(抗凋亡的)細胞凋亡來調節細胞死亡(細胞凋亡)。

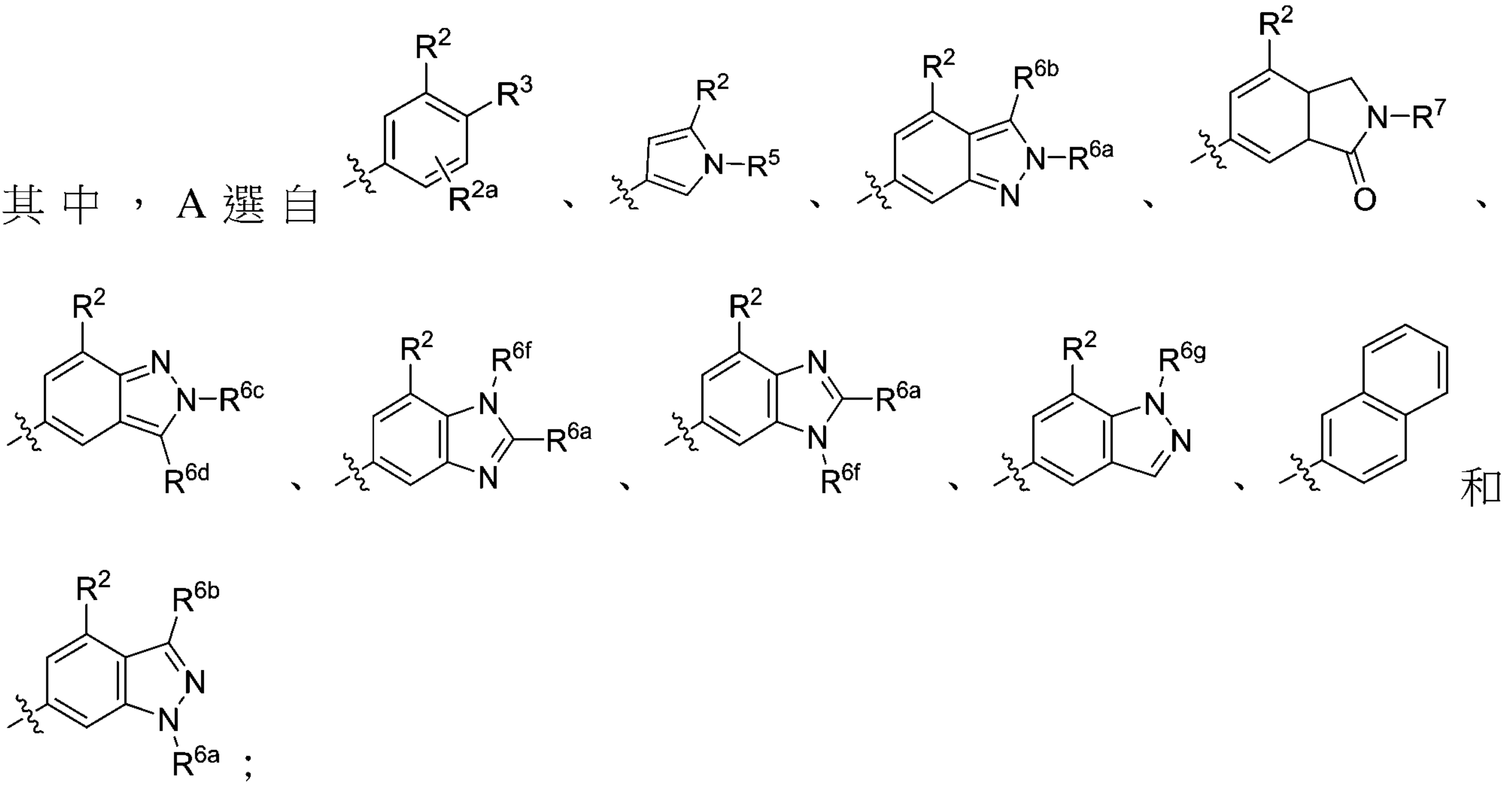
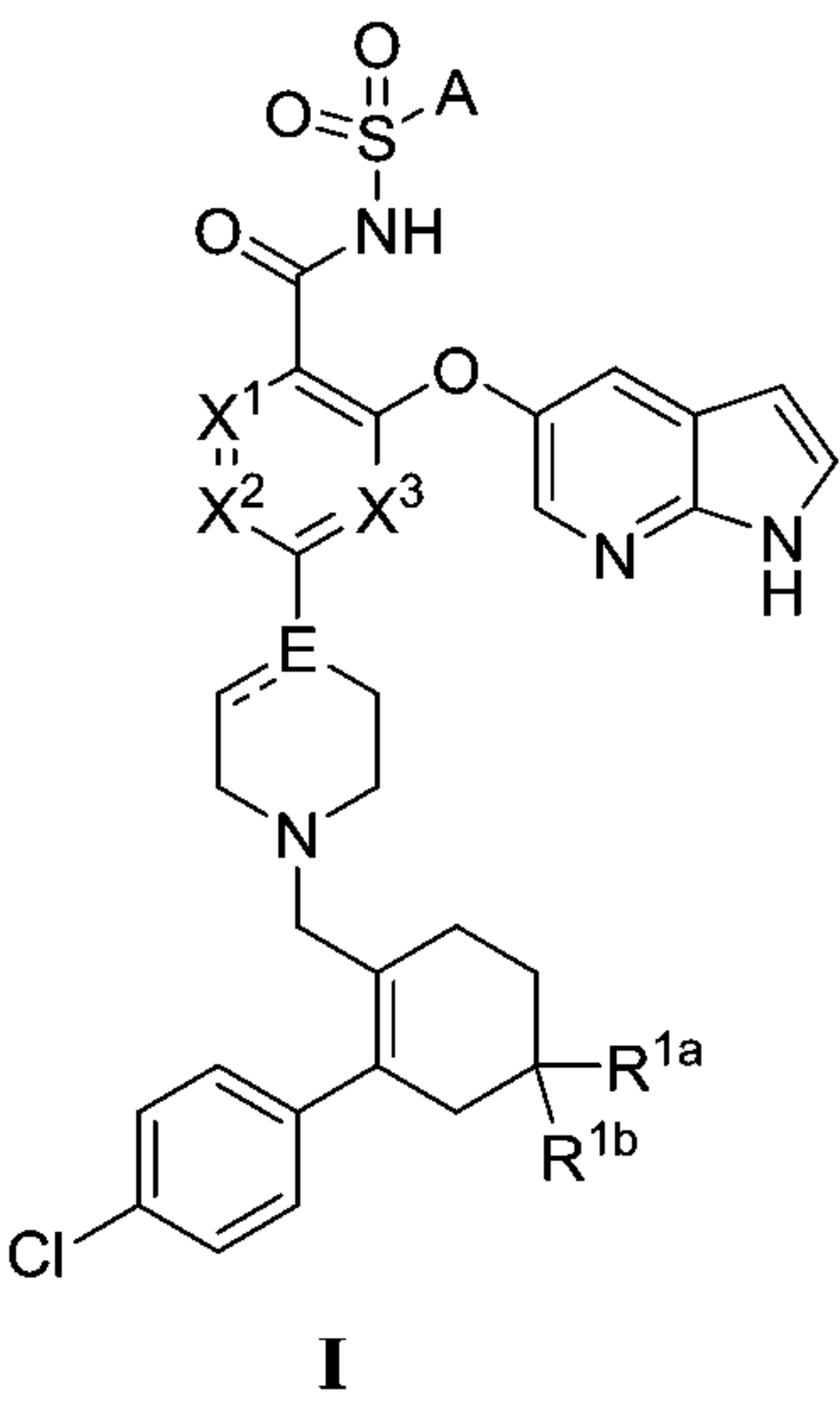
【發明內容】

【0006】 發明概要

【0007】 一方面，本發明提供了一種藥物組成物，其包含：

(i)如式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽；和

(ii)CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽；



E 為碳原子和 = 為雙鍵；或

E 為 -C(H)- 和 = 為單鍵，或

E 為氮原子和 = 為單鍵；

X¹、X²和X³各自獨立地選自 -CR⁸= 和 -N=；

R^{1a}和R^{1b}與它們所連接的碳原子一起形成任選取代的3-、4-或5-員環烷基；或

R^{1a} 和 R^{1b} 與它們所連接的碳原子一起形成任選取代的4-或5-員雜環基；

每個 R^2 獨立地選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ；

每個 R^{2a} 獨立地選自氫和鹵素；

R^3 選自氫、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{4a})(\text{R}^{4b})$ ；

R^{4a} 選自任選取代的 C_{1-6} 烷基、任選取代的 C_{3-6} 環烷基、雜環基、雜烷基、(環烷基)烷基和(雜環基)烷基；

R^{4b} 選自氫和 C_{1-4} 烷基；

R^5 選自任選取代的 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜烷基、(環烷基)烷基和(雜環基)烷基；

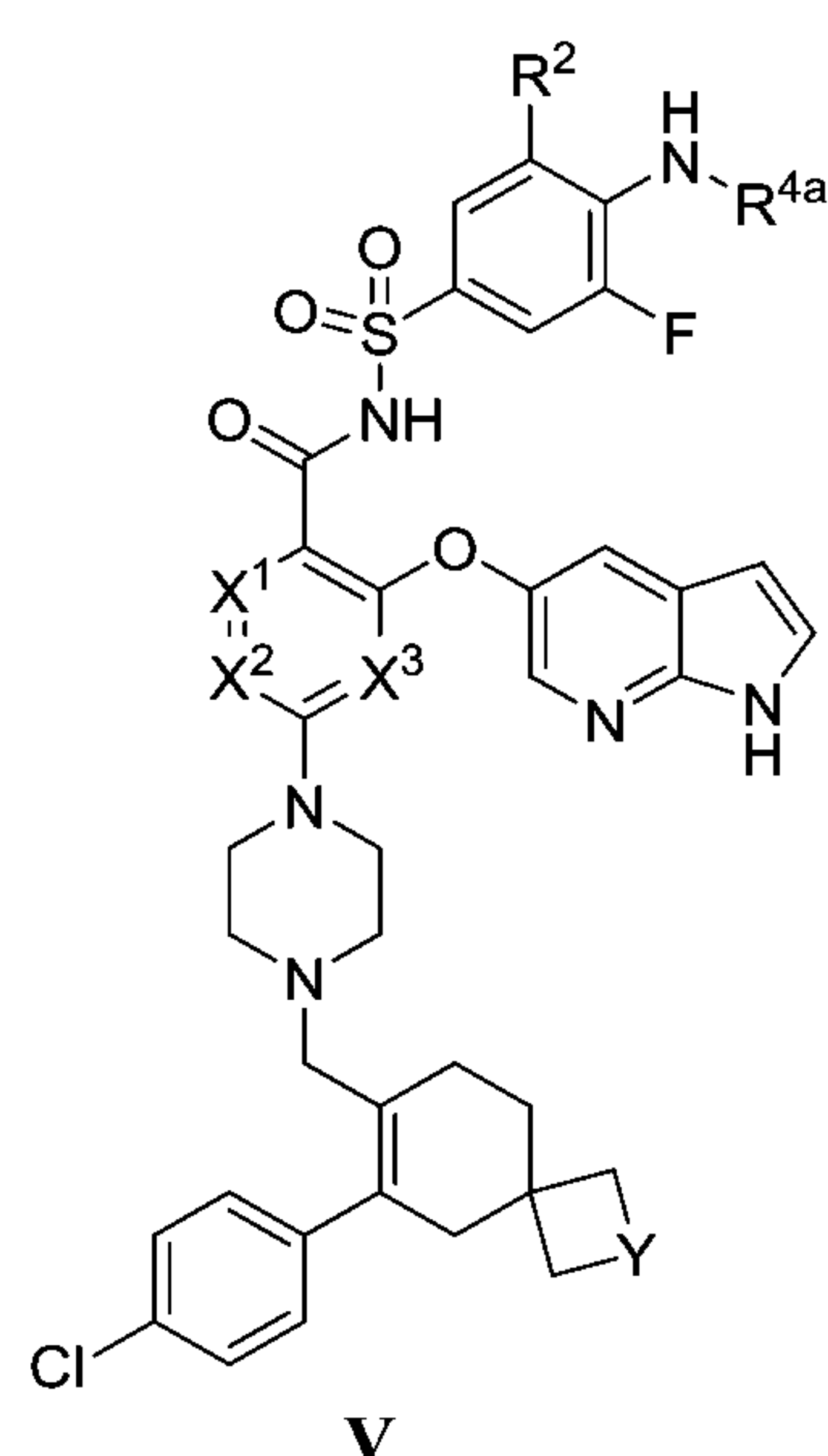
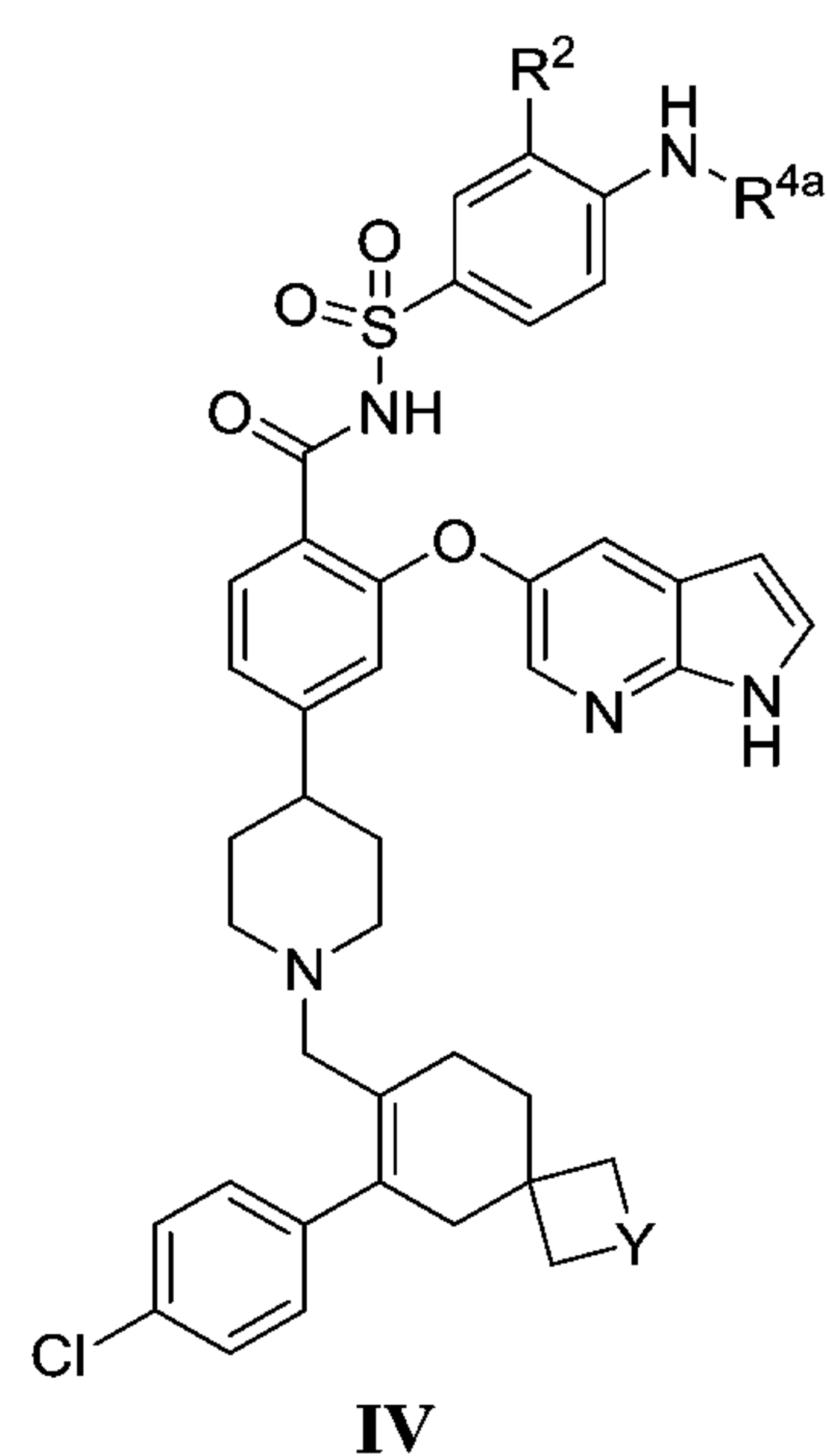
R^{6a} 、 R^{6c} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 和 R^{6g} 各自獨立地選自氫、任選取代的 C_{1-6} 烷基、任選取代的 C_{3-6} 環烷基、任選取代的芳基、任選取代的雜芳基、雜環基、雜烷基、(環烷基)烷基和(雜環基)烷基；

R^{6b} 和 R^{6d} 各自獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基和鹵素；

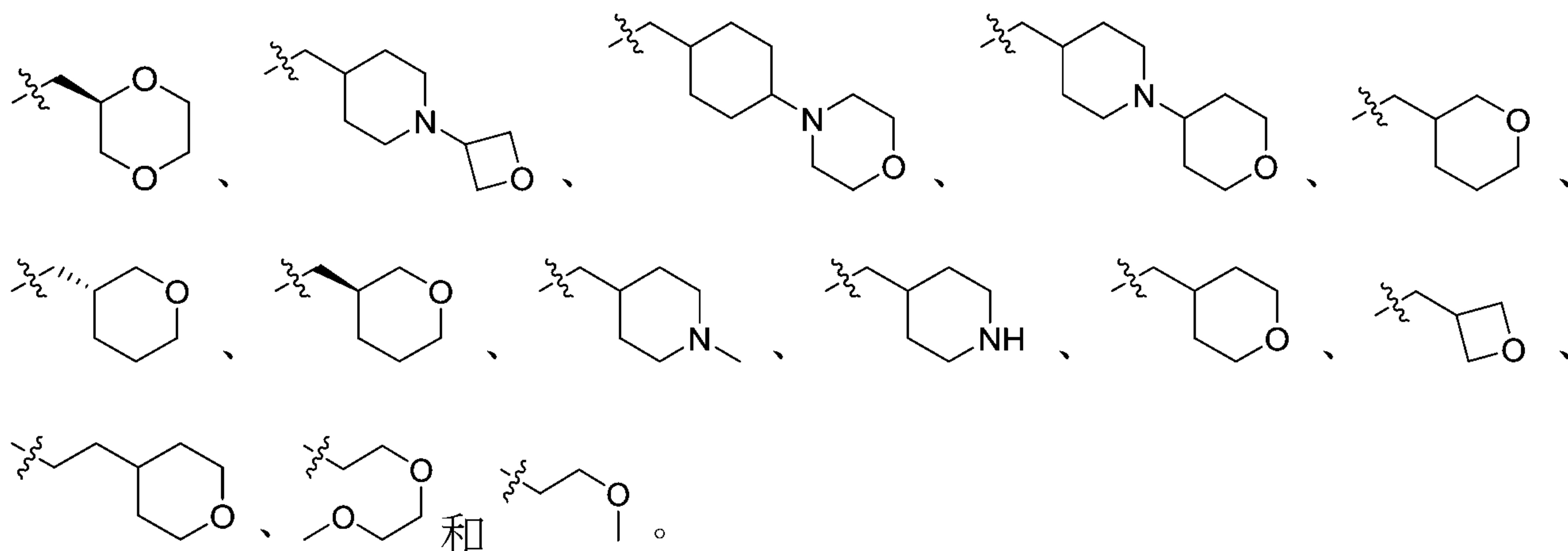
R^7 選自任選取代的 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜烷基、(環烷基)烷基和(雜環基)烷基；和

R^8 選自氫和鹵素。

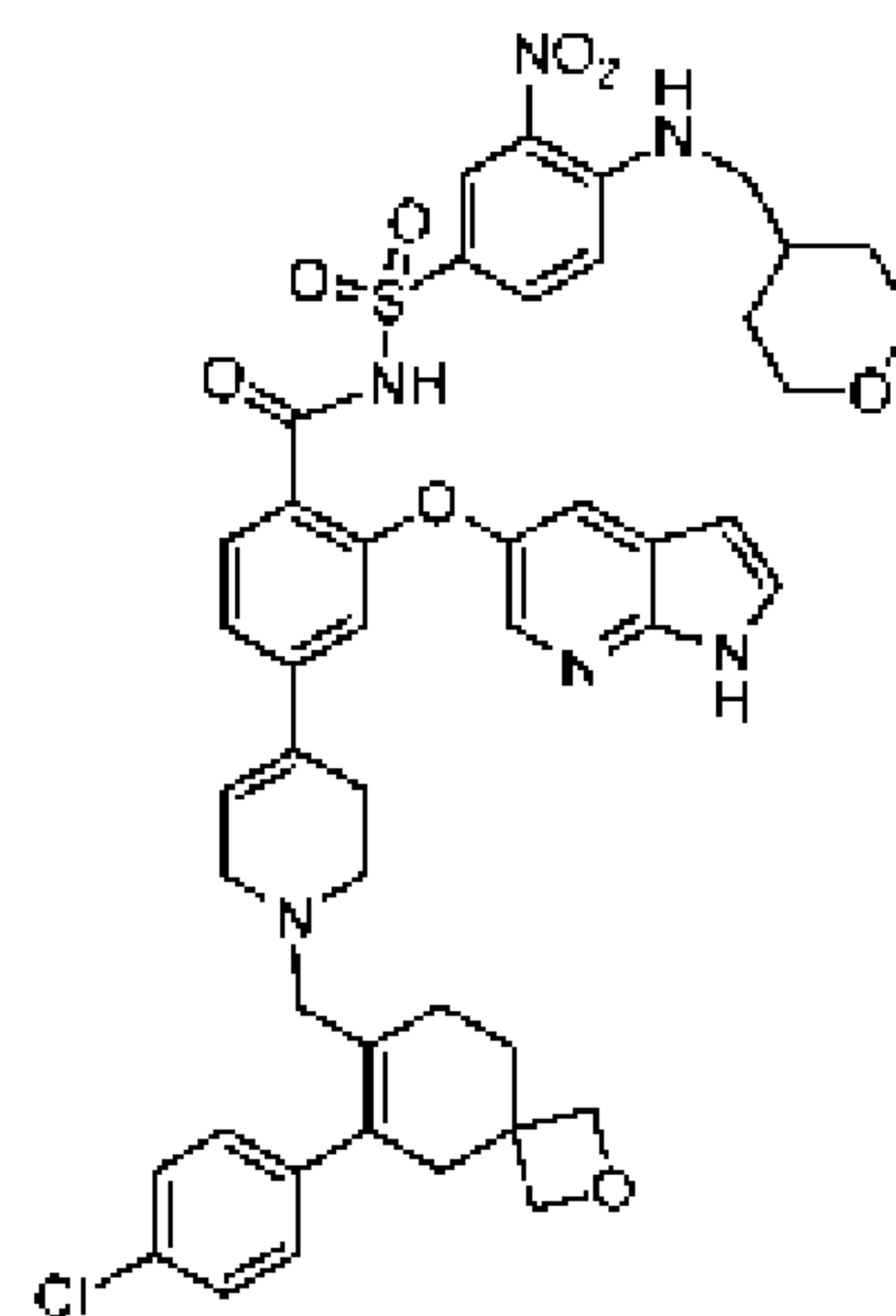
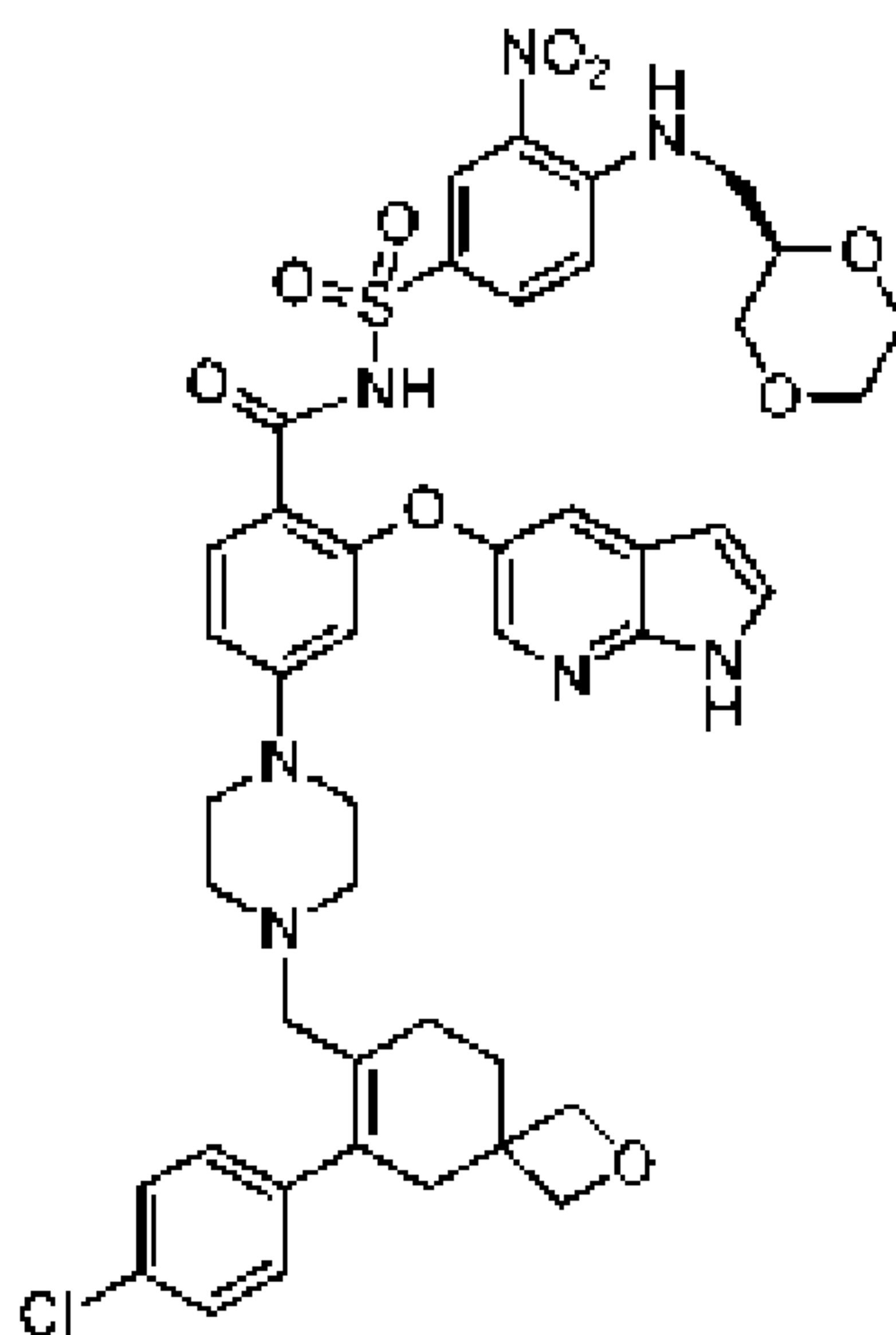
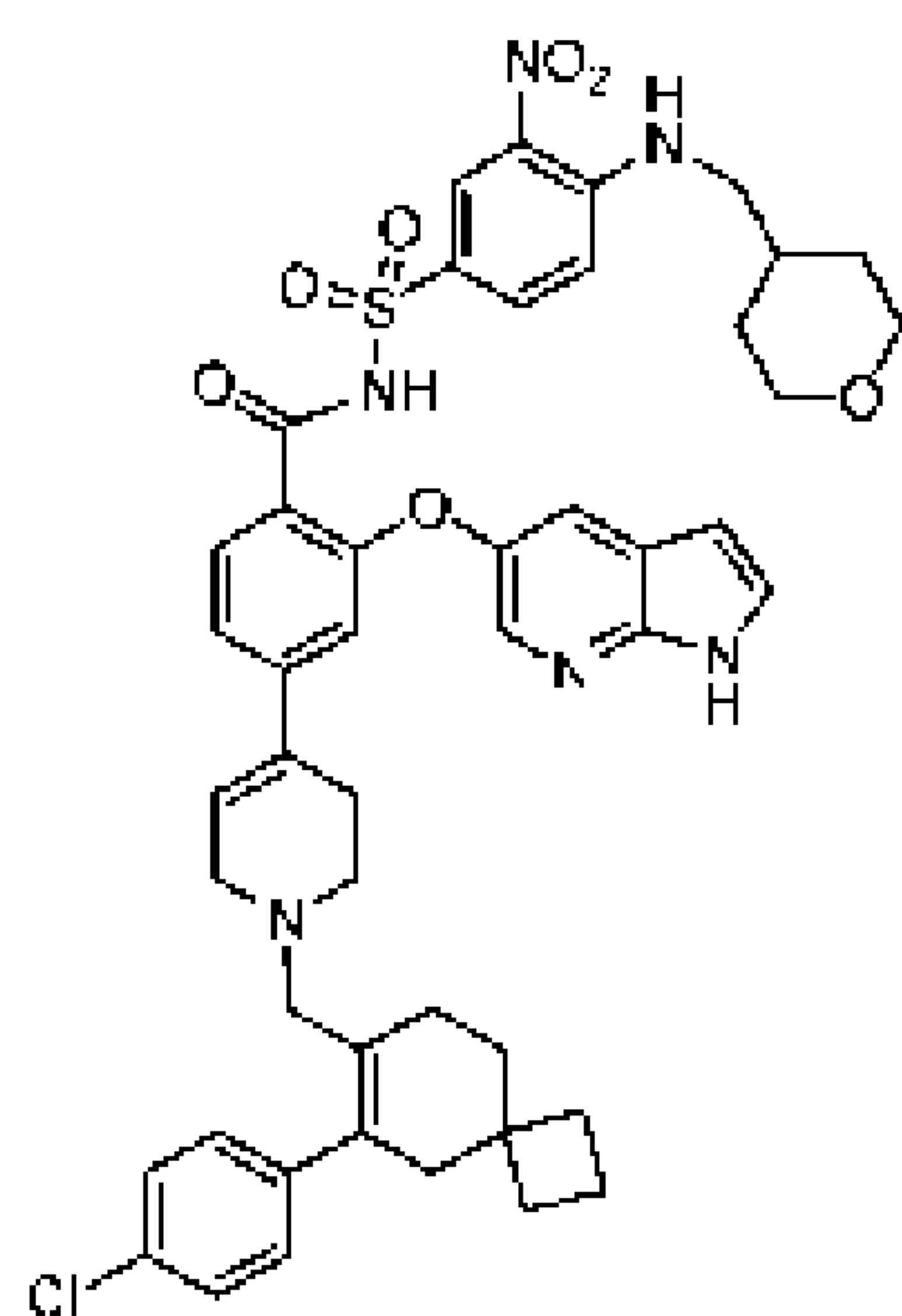
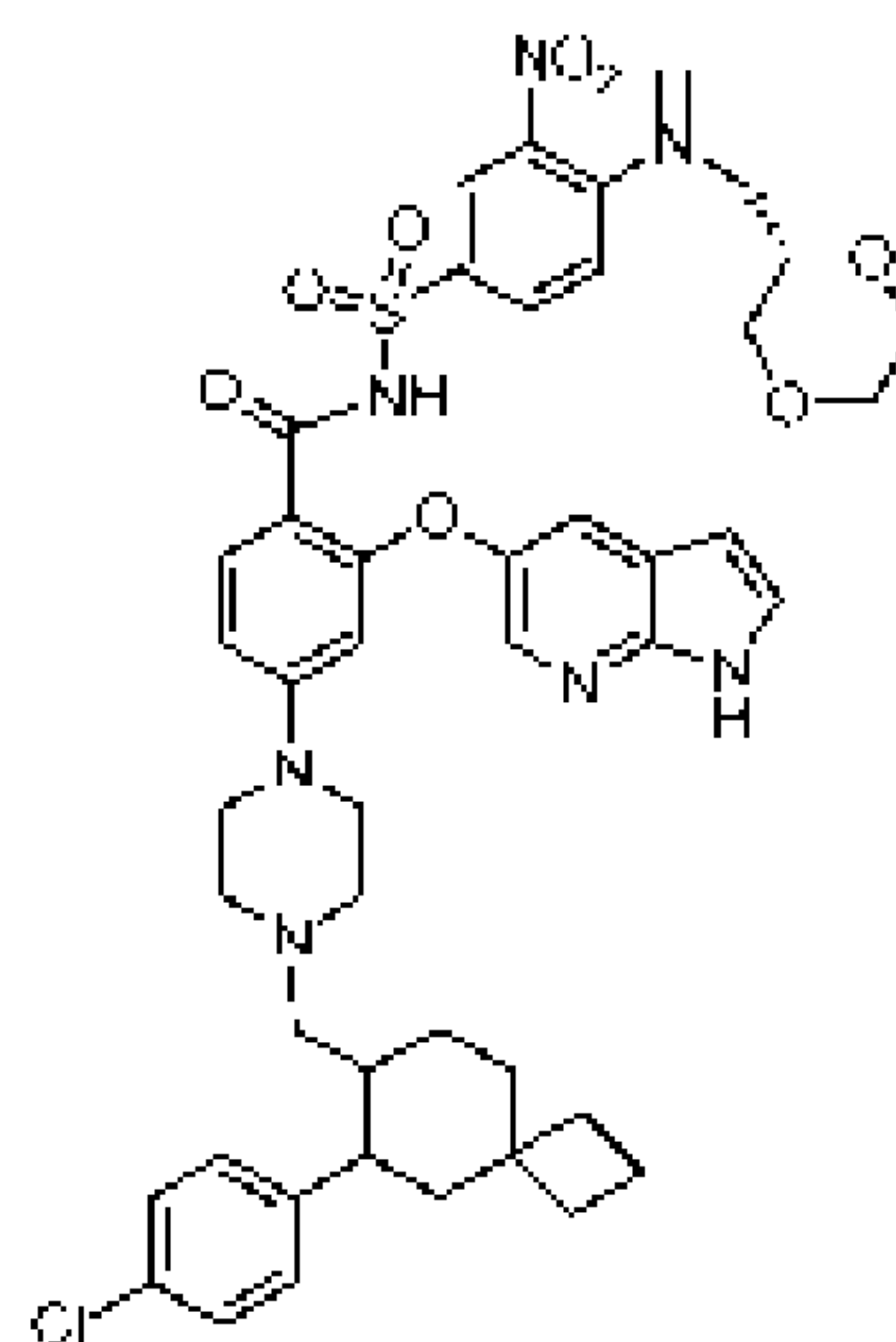
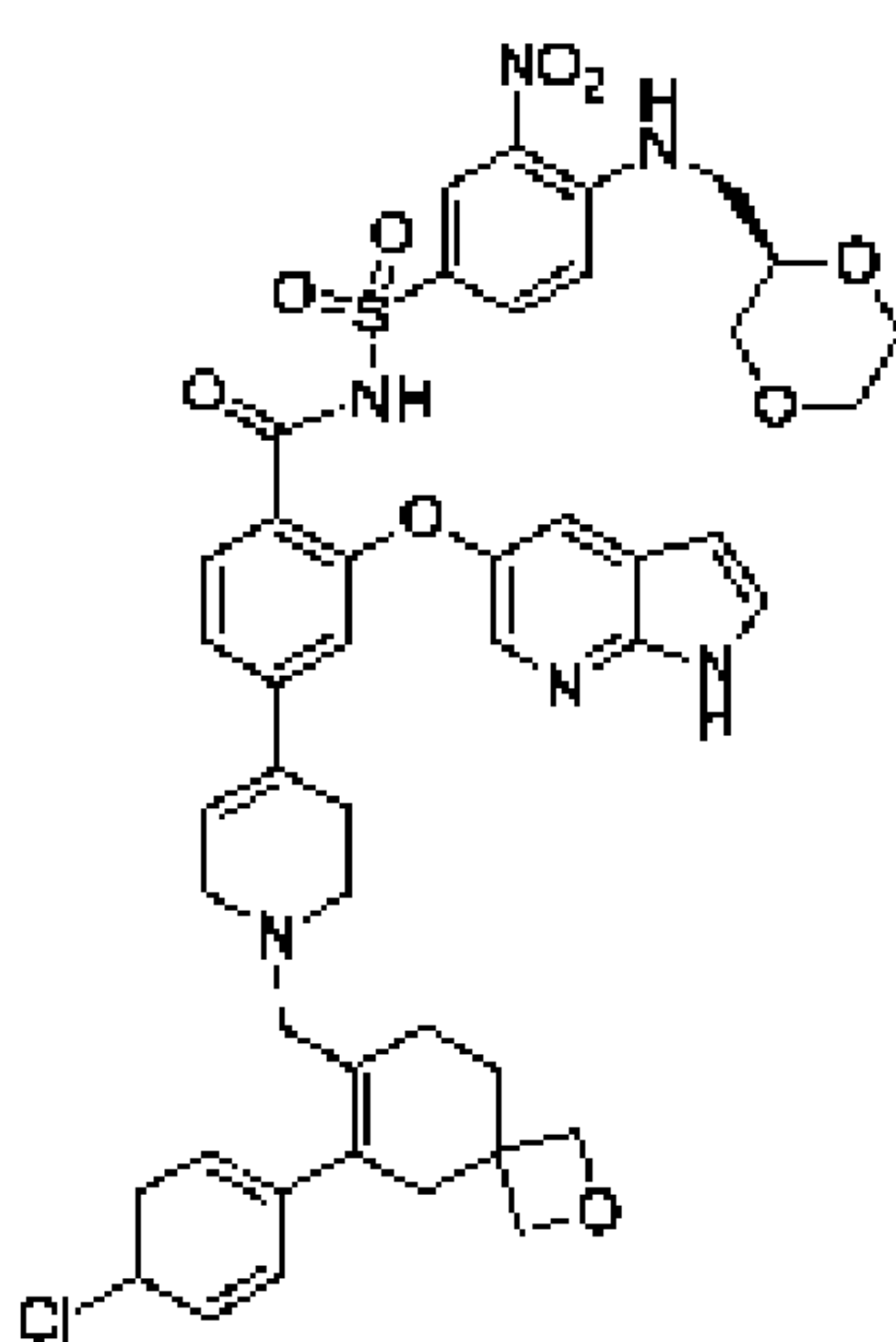
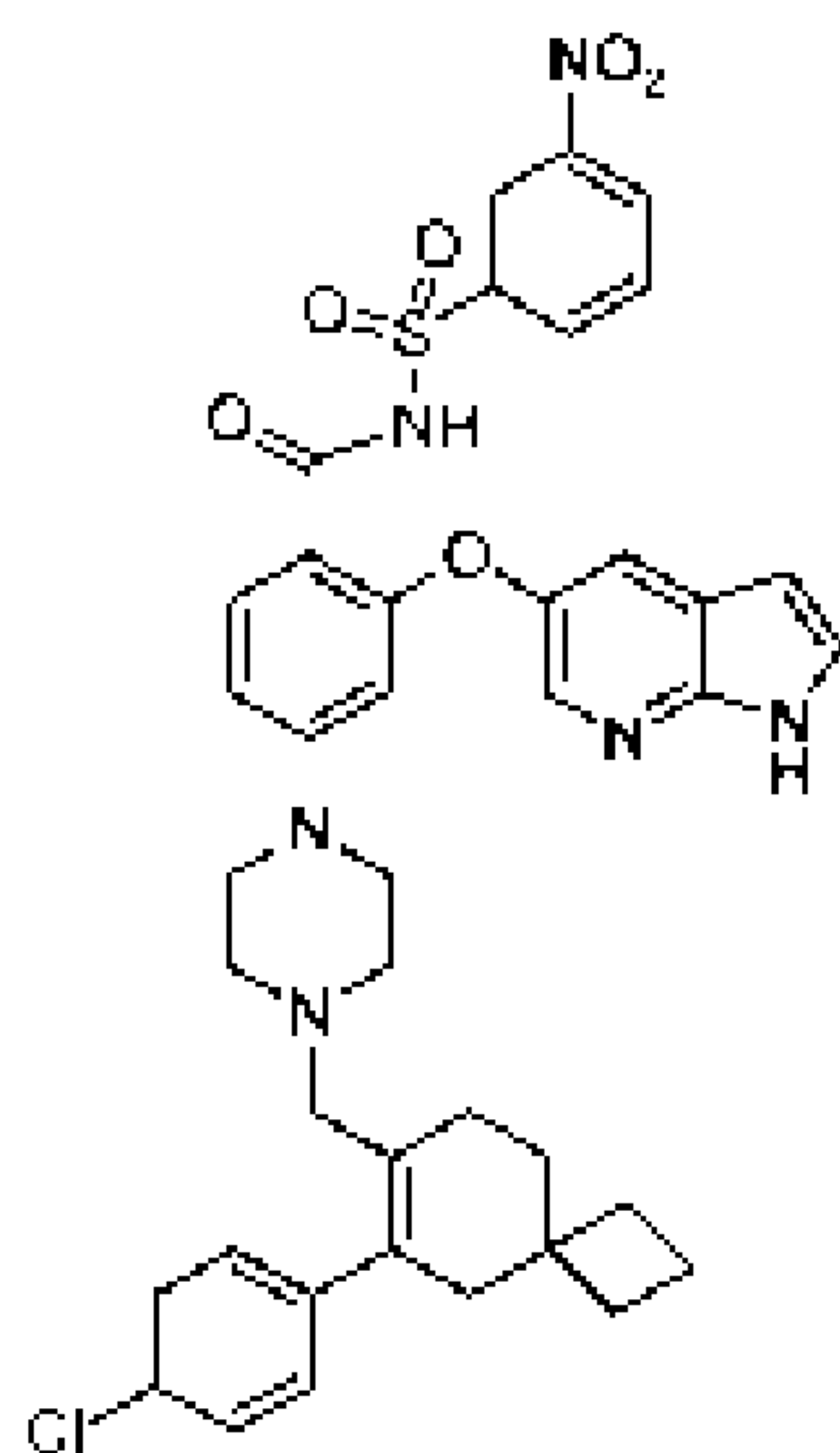
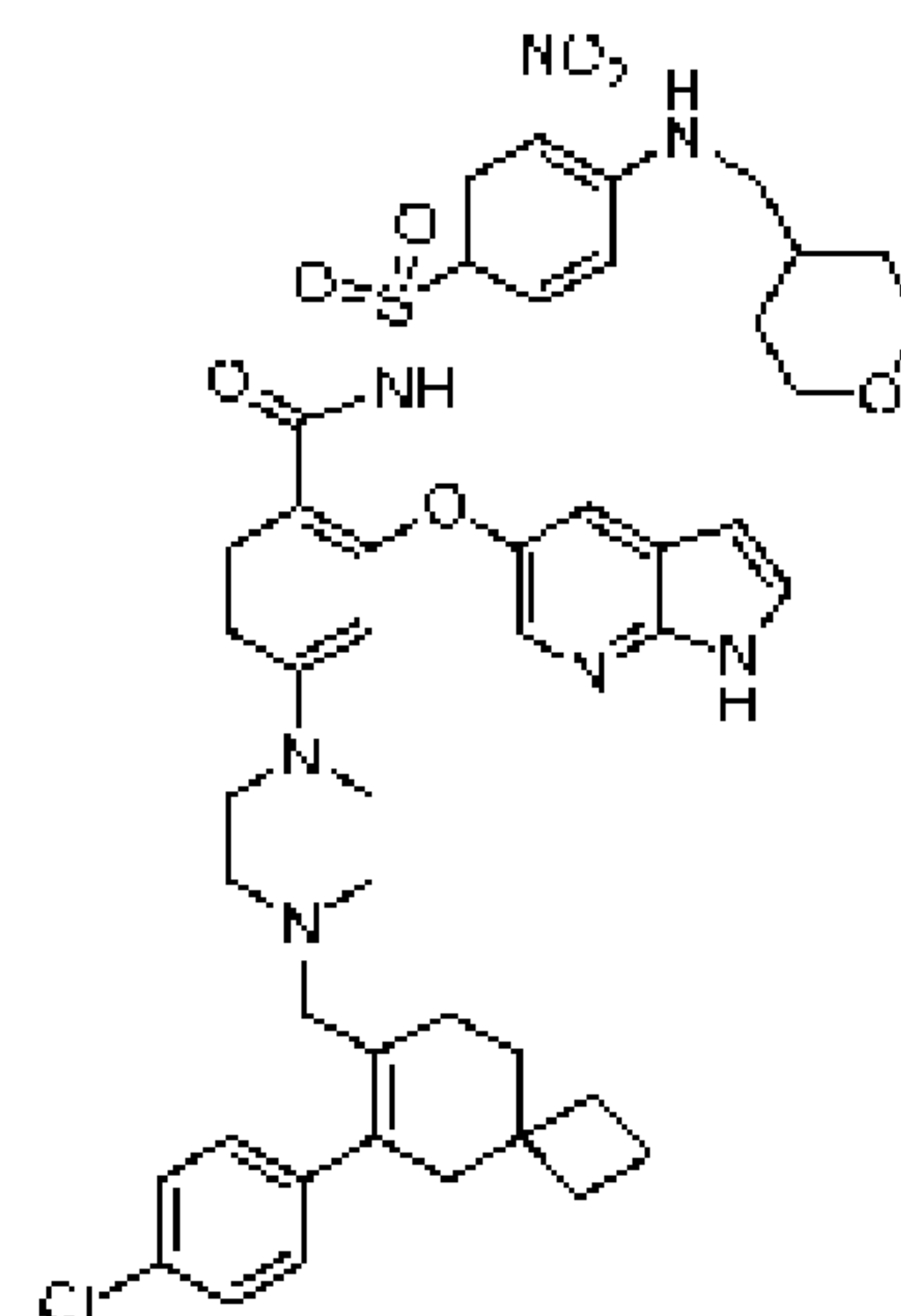
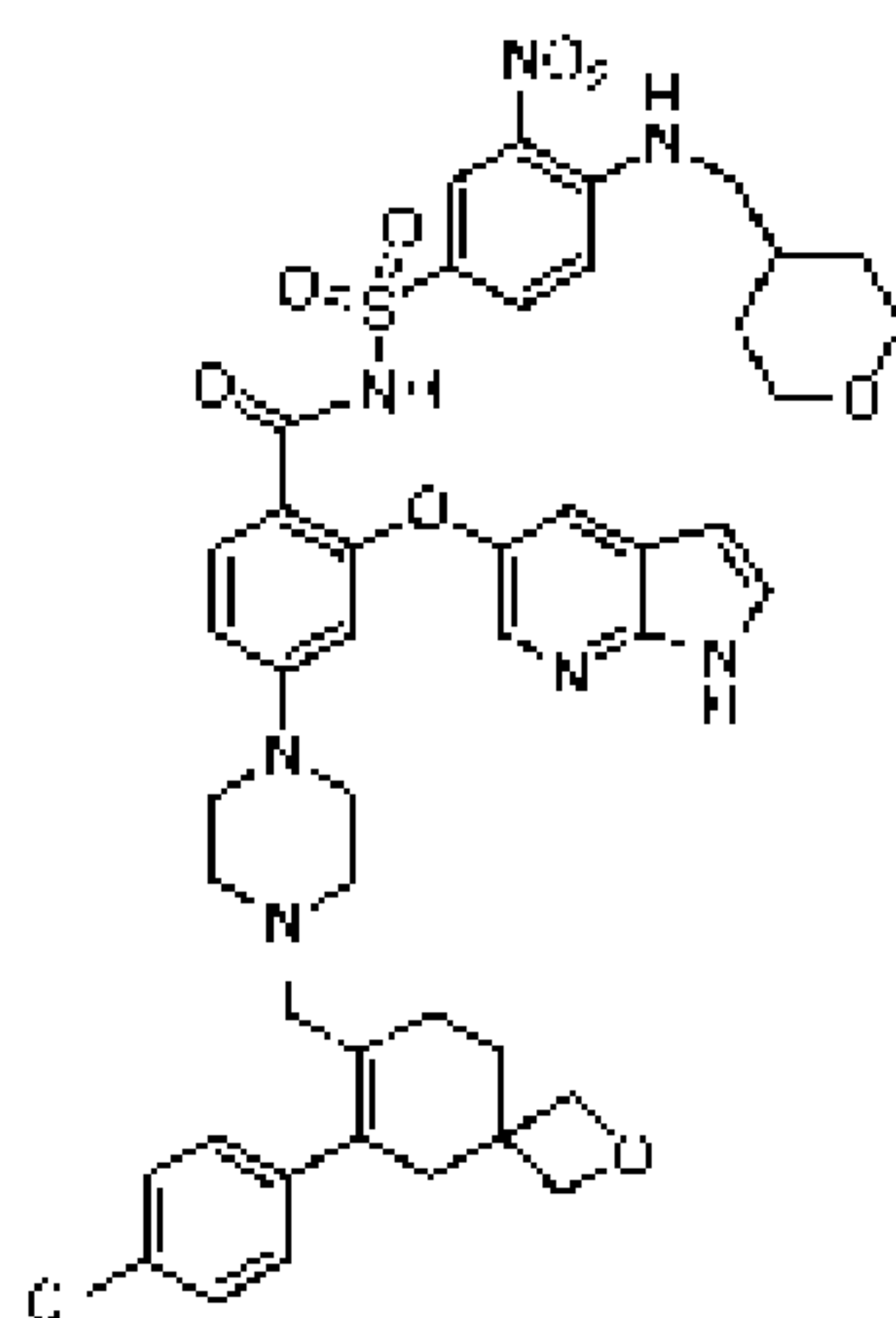
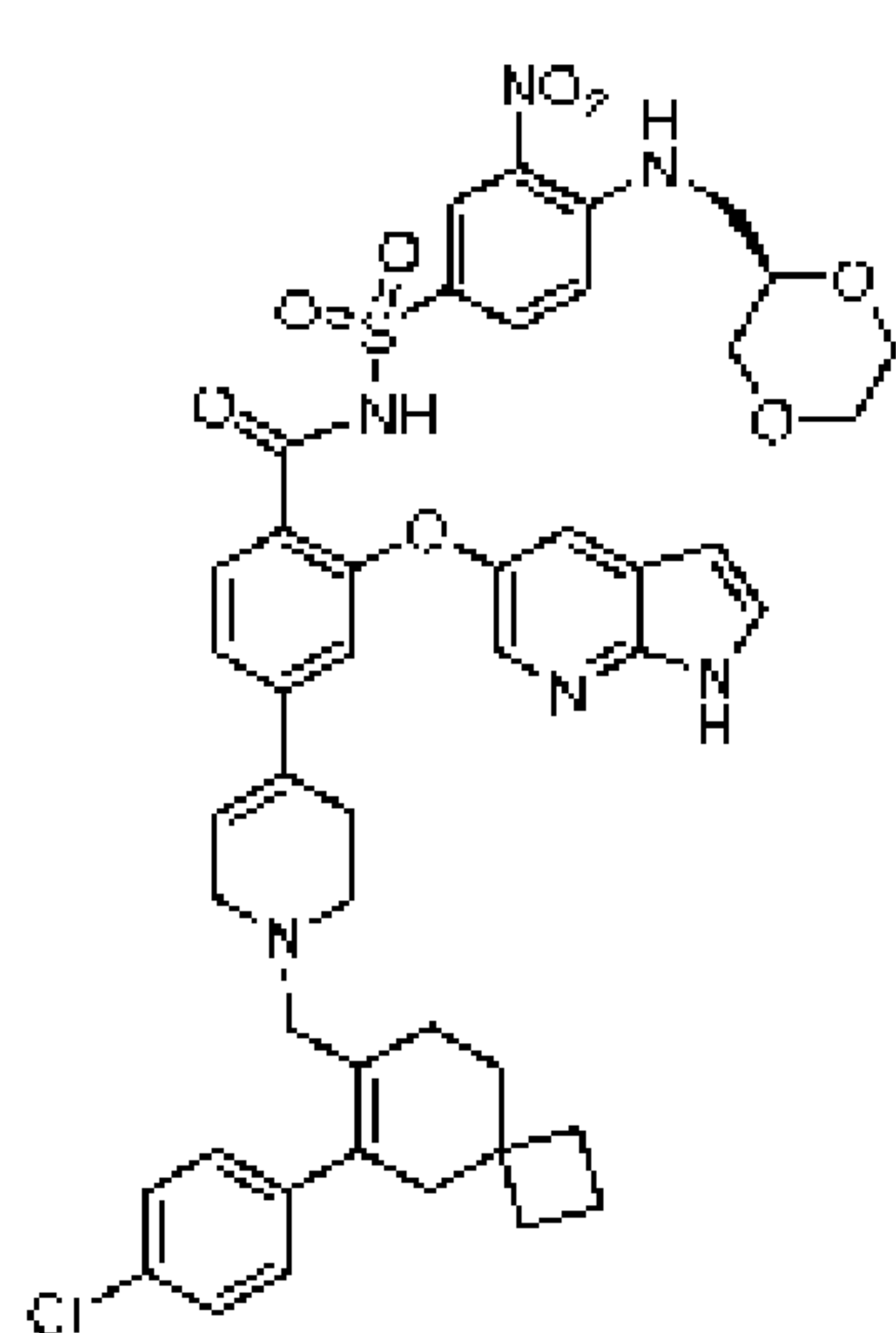
在一些實施方案中，所述式(I)所示化合物選自

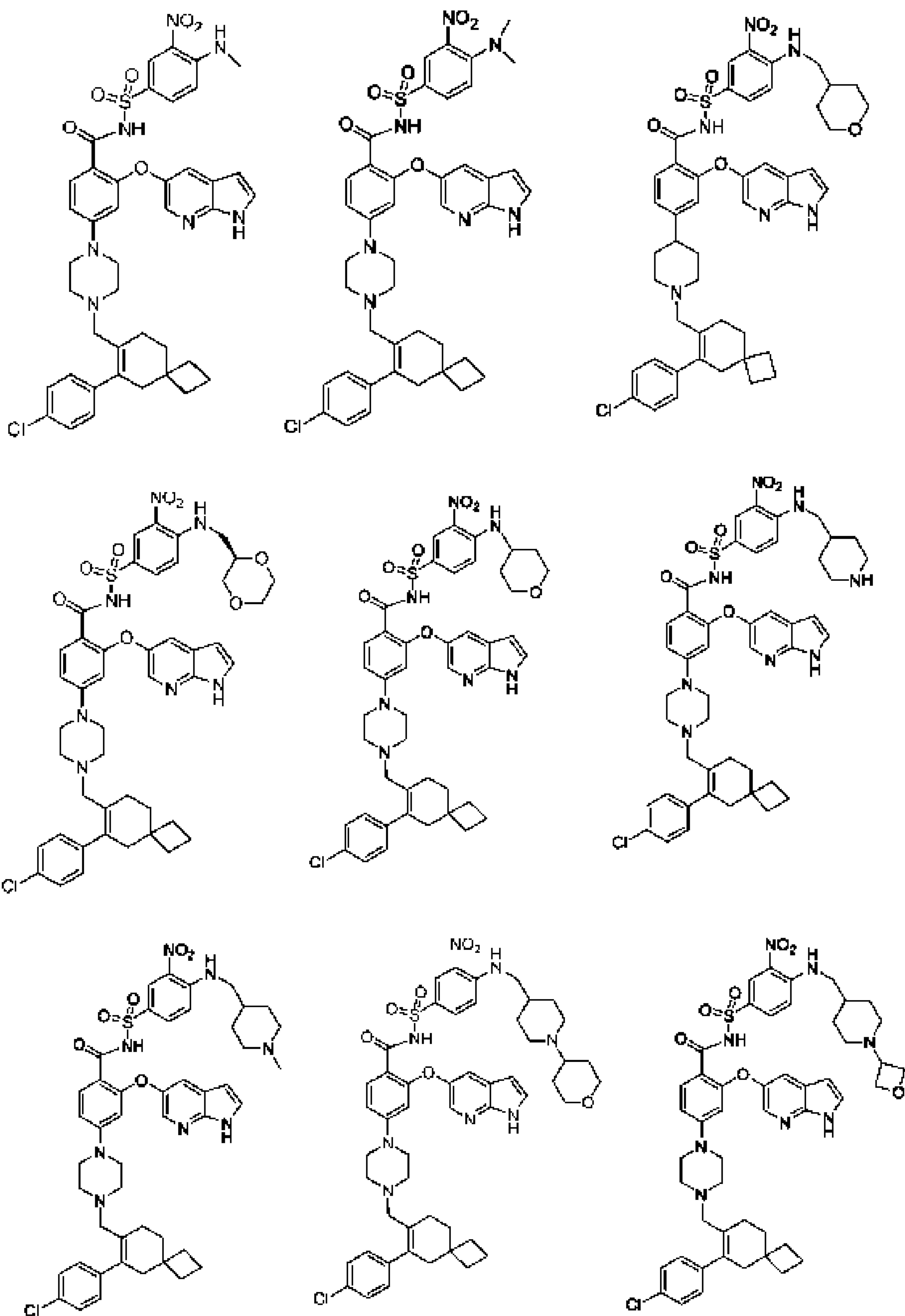


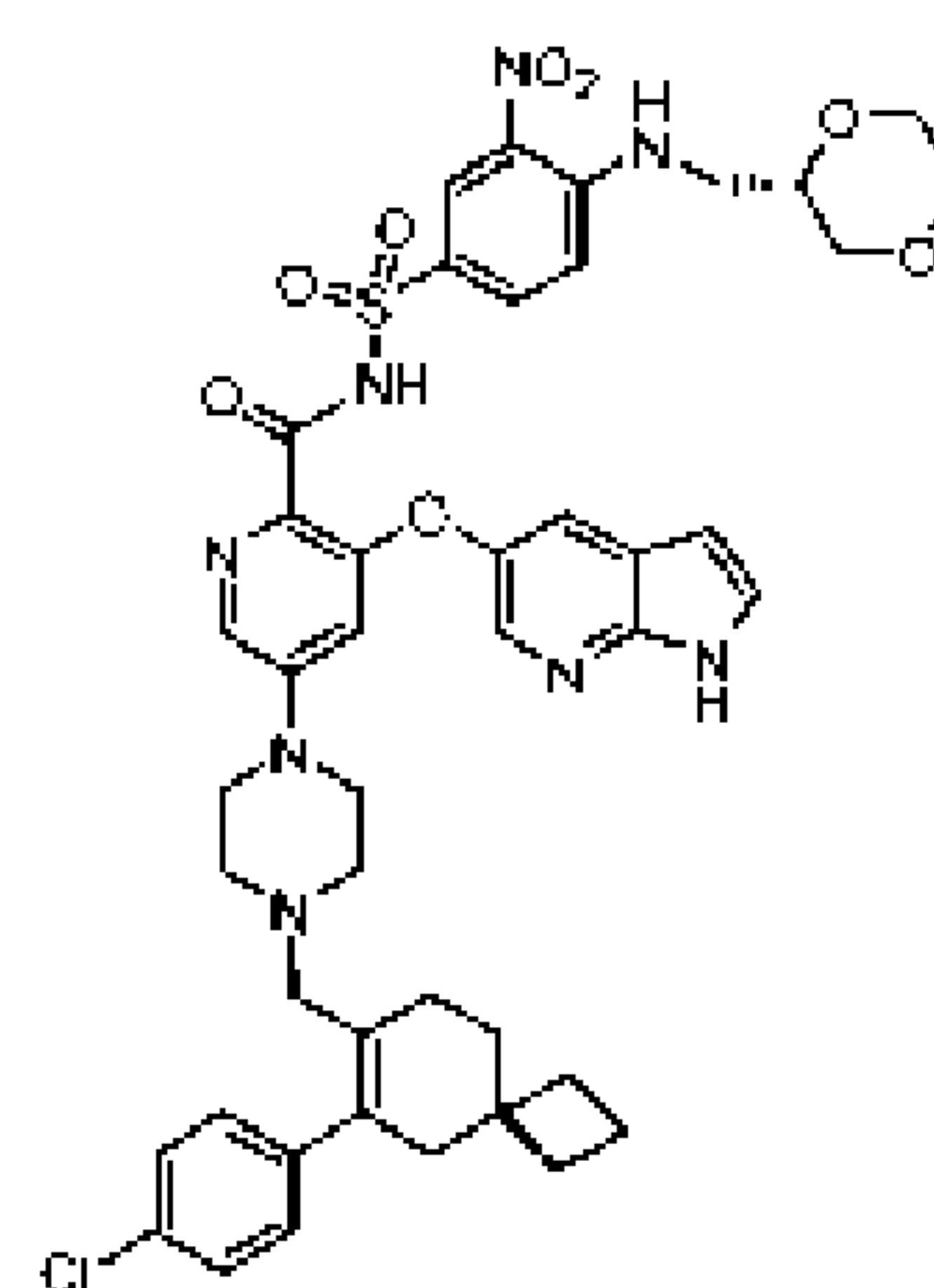
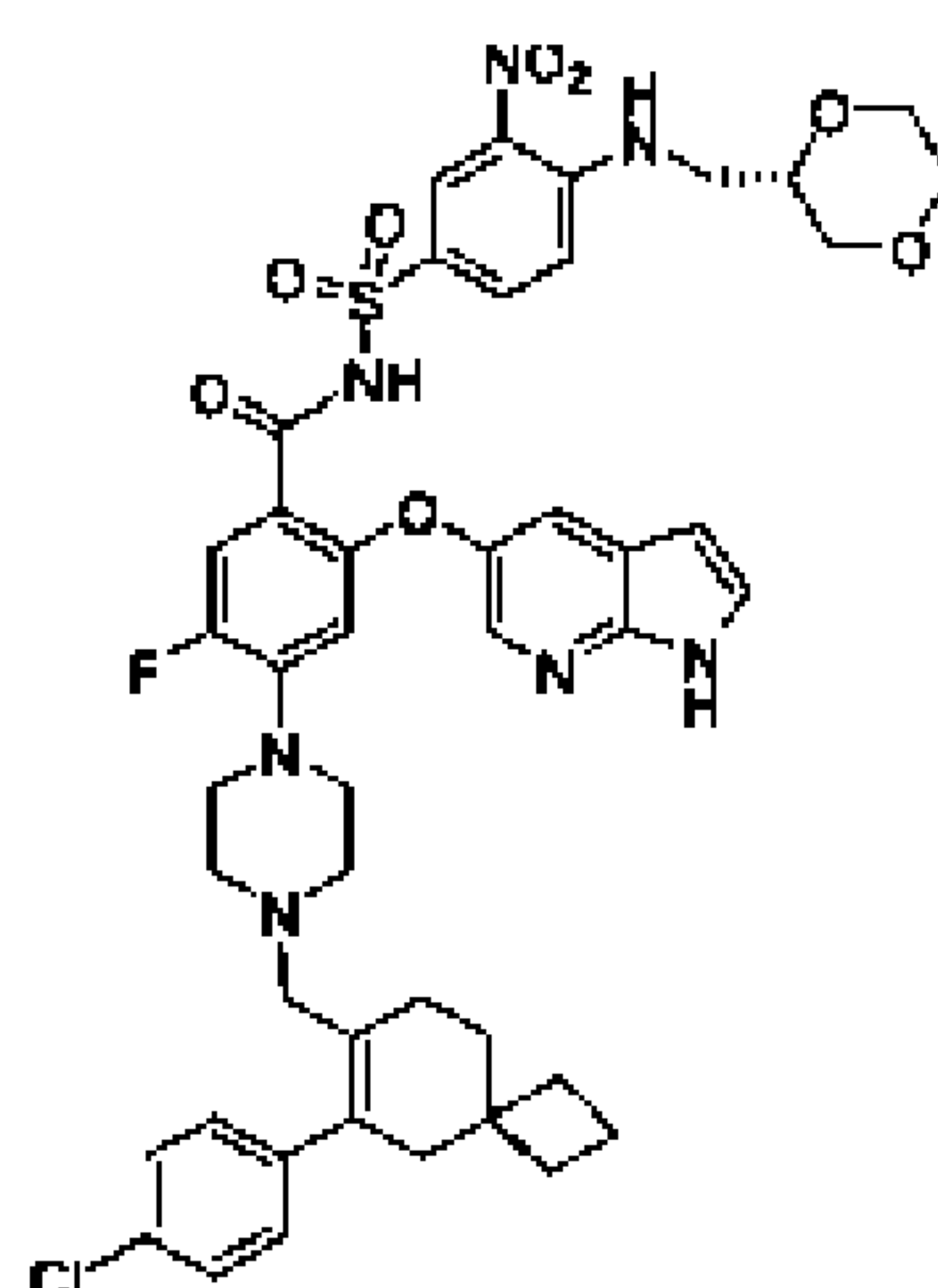
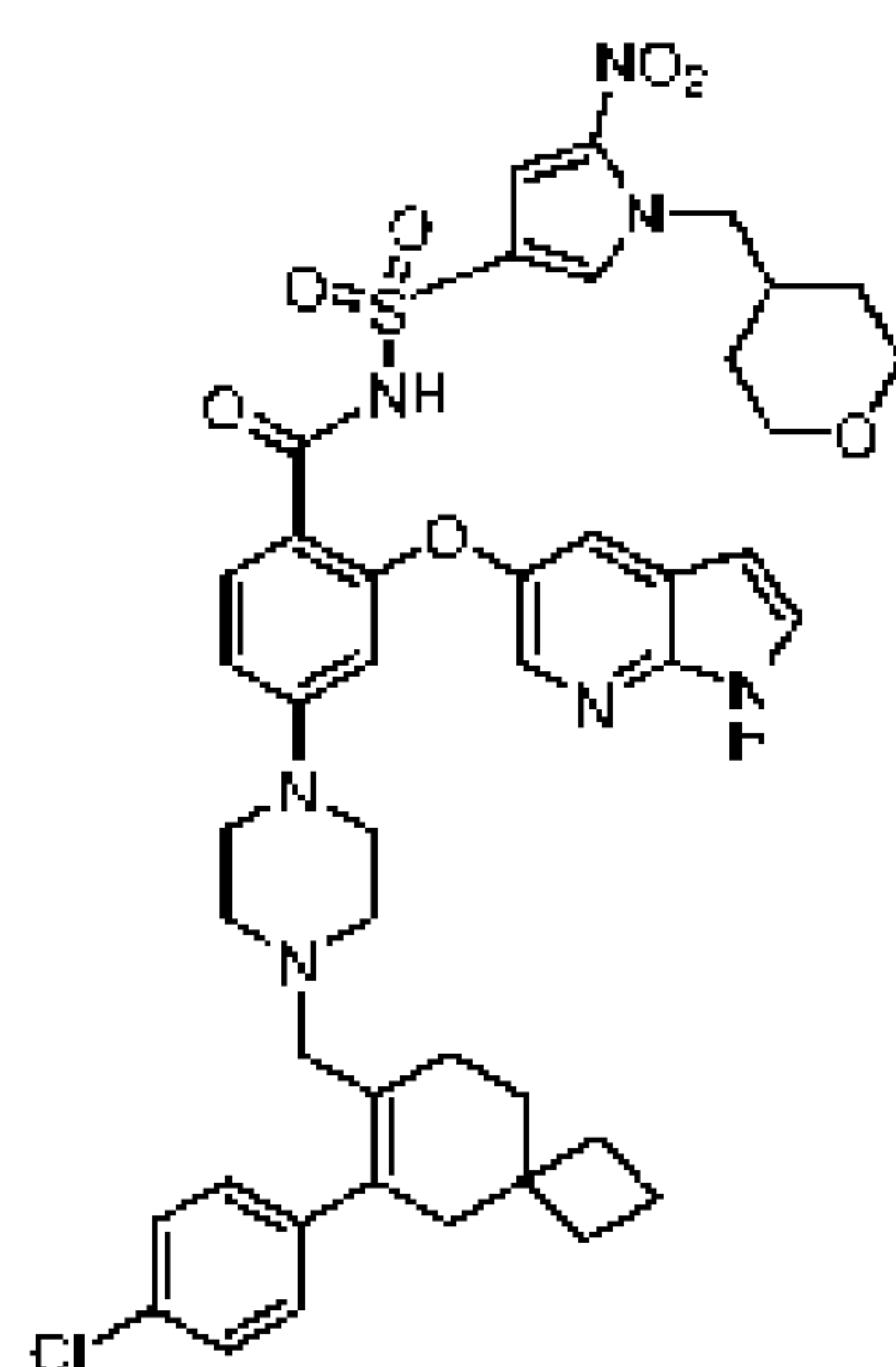
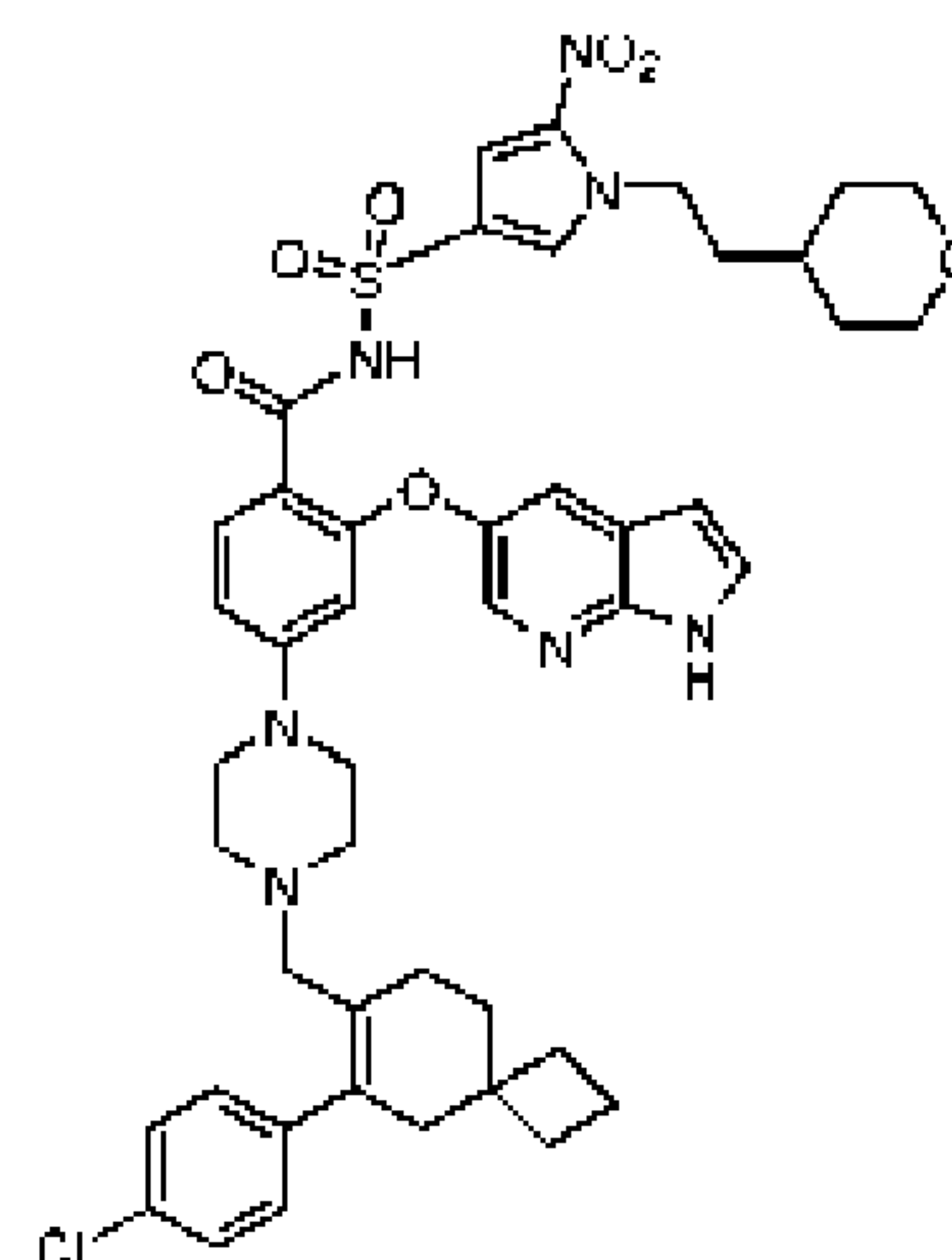
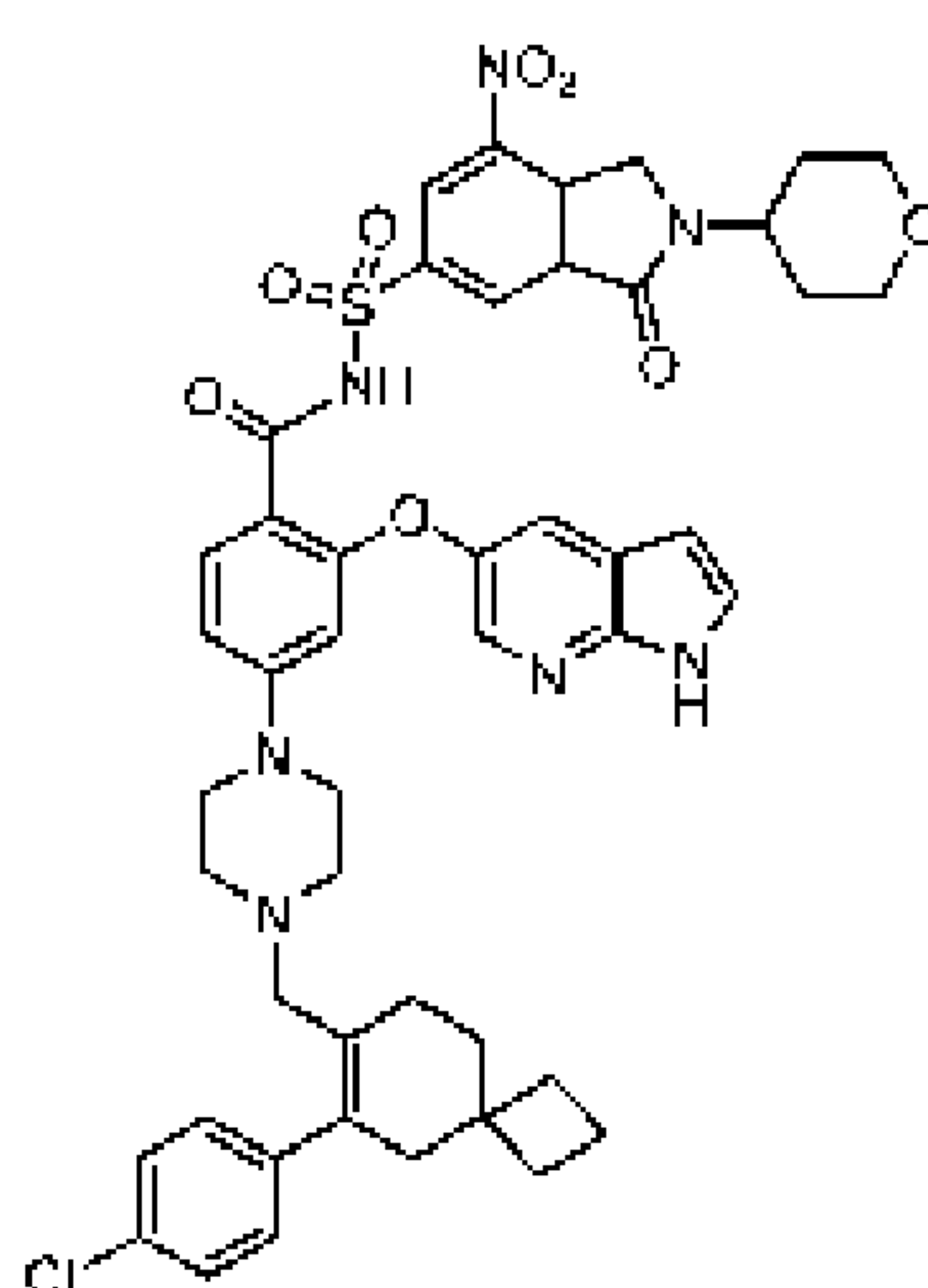
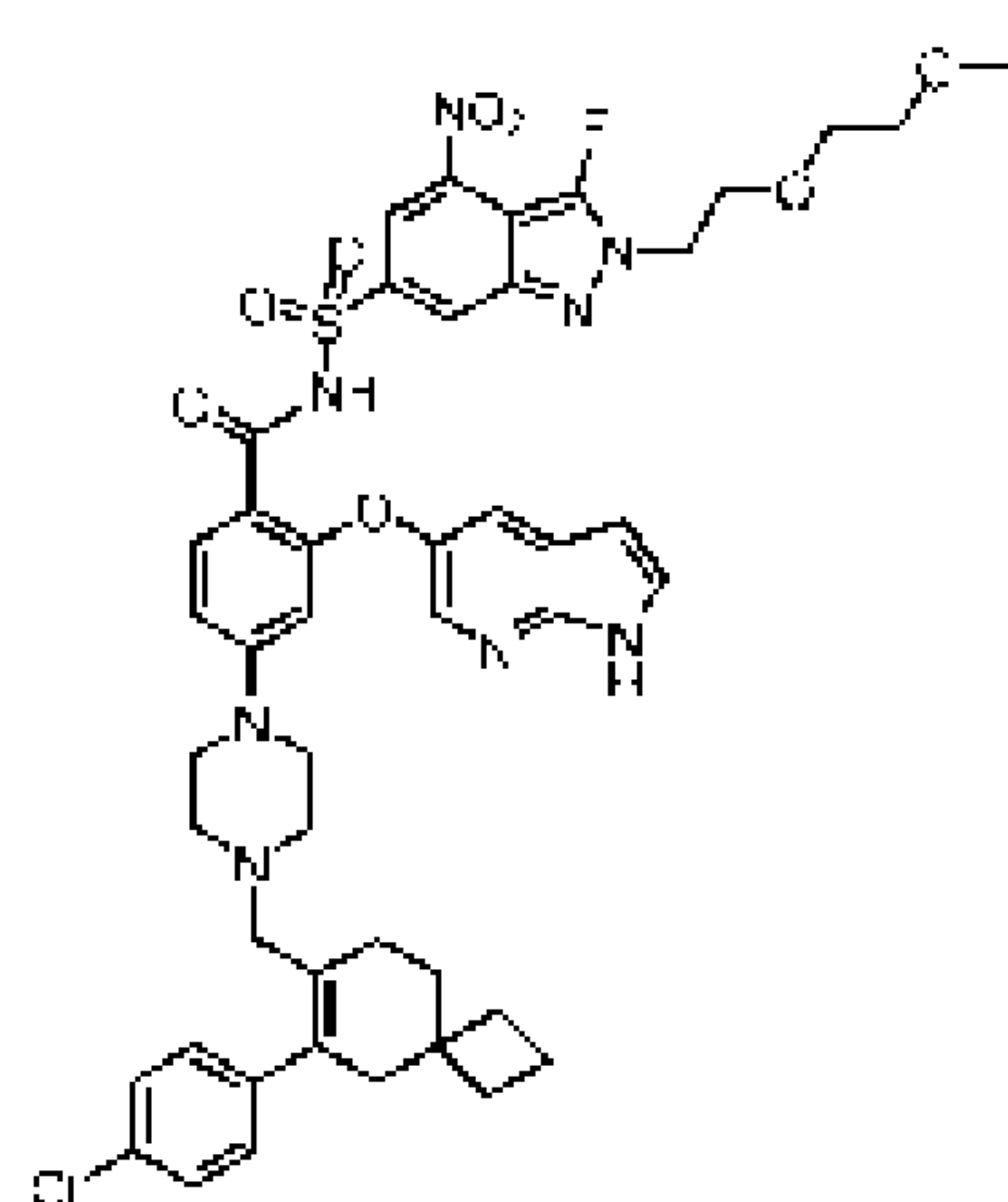
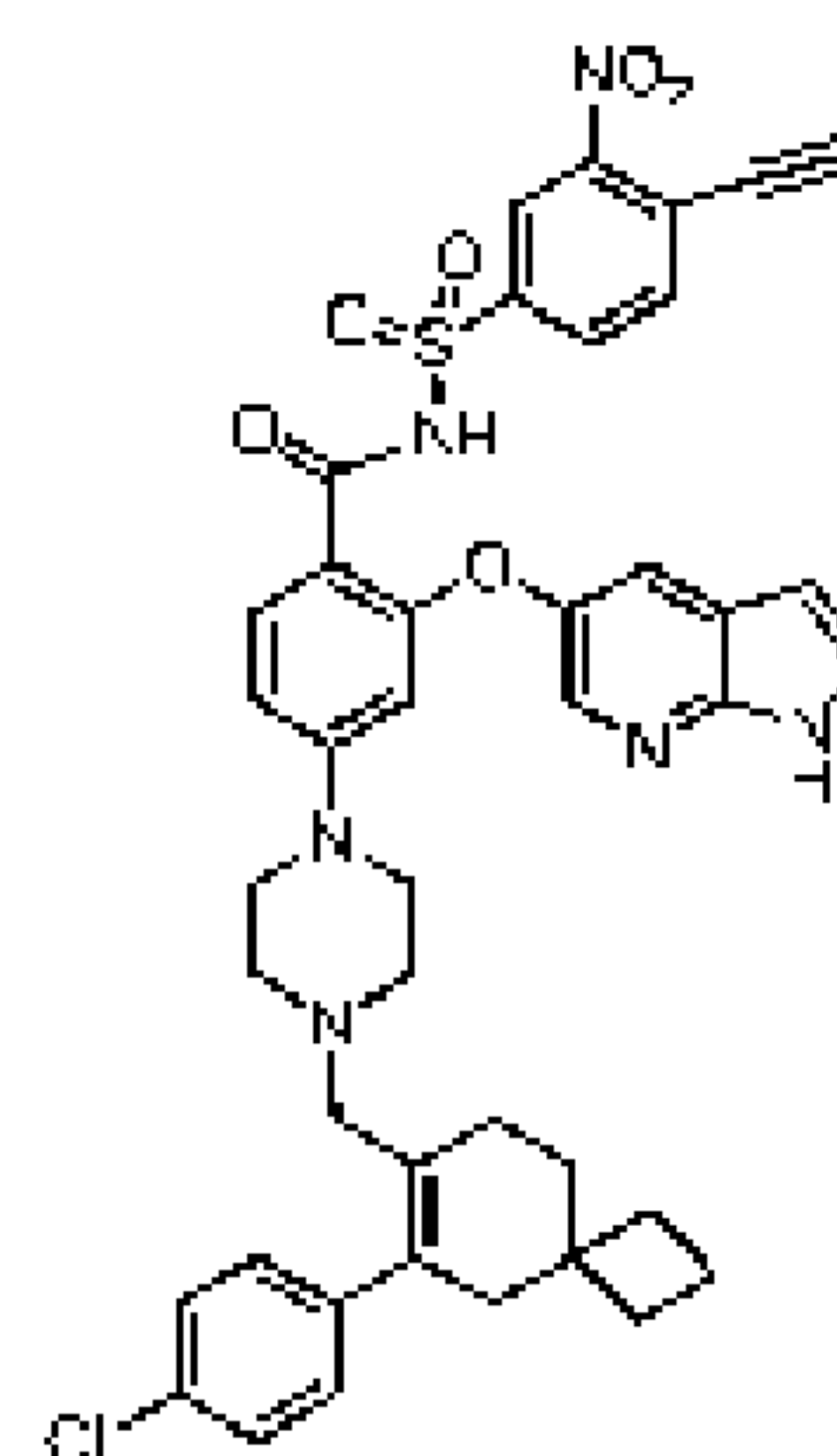
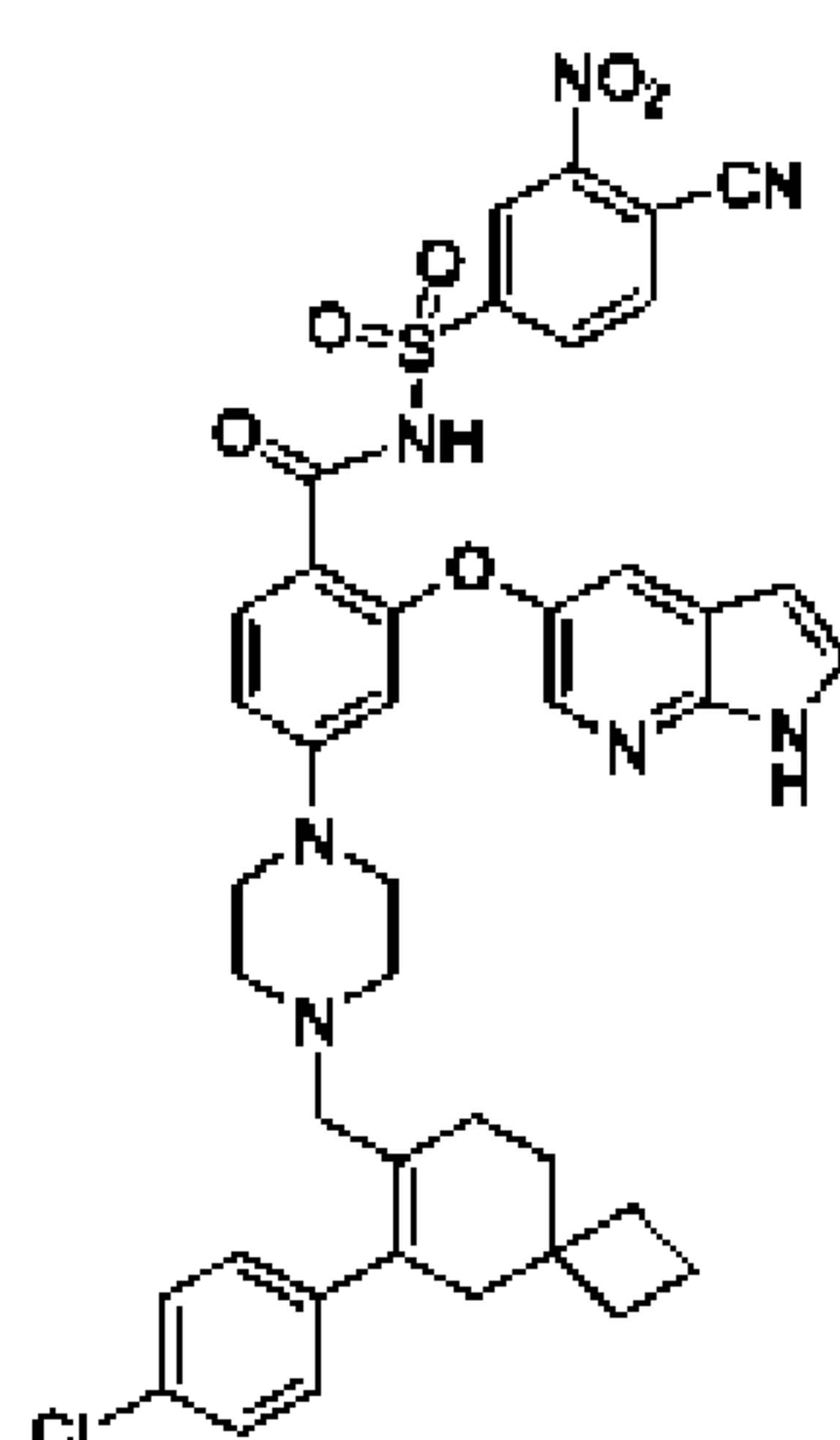
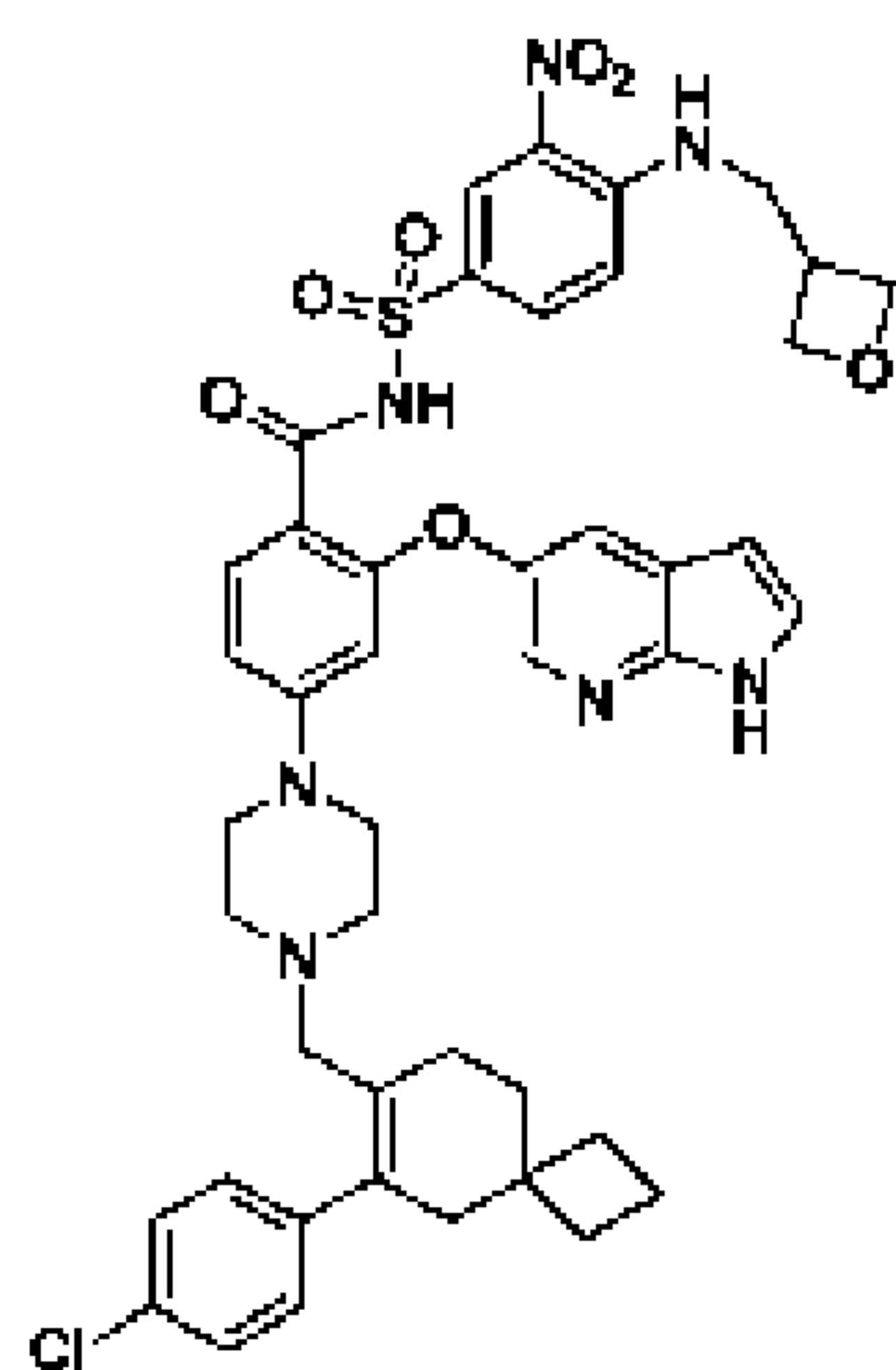
Three chemical structures are shown in a row, separated by commas. The first is a cyclohexyl group, represented by a hexagon with a wavy line indicating a point of attachment. The second is a 1,3-dioxane ring, a six-membered ring with two oxygen atoms at the 1 and 3 positions, with a wavy line indicating a point of attachment. The third is a 1,3-dioxane-d5 ring, identical to the second but with five dashed lines indicating deuterium atoms at the 2, 4, 5, and 6 positions, and a wavy line indicating a point of attachment.

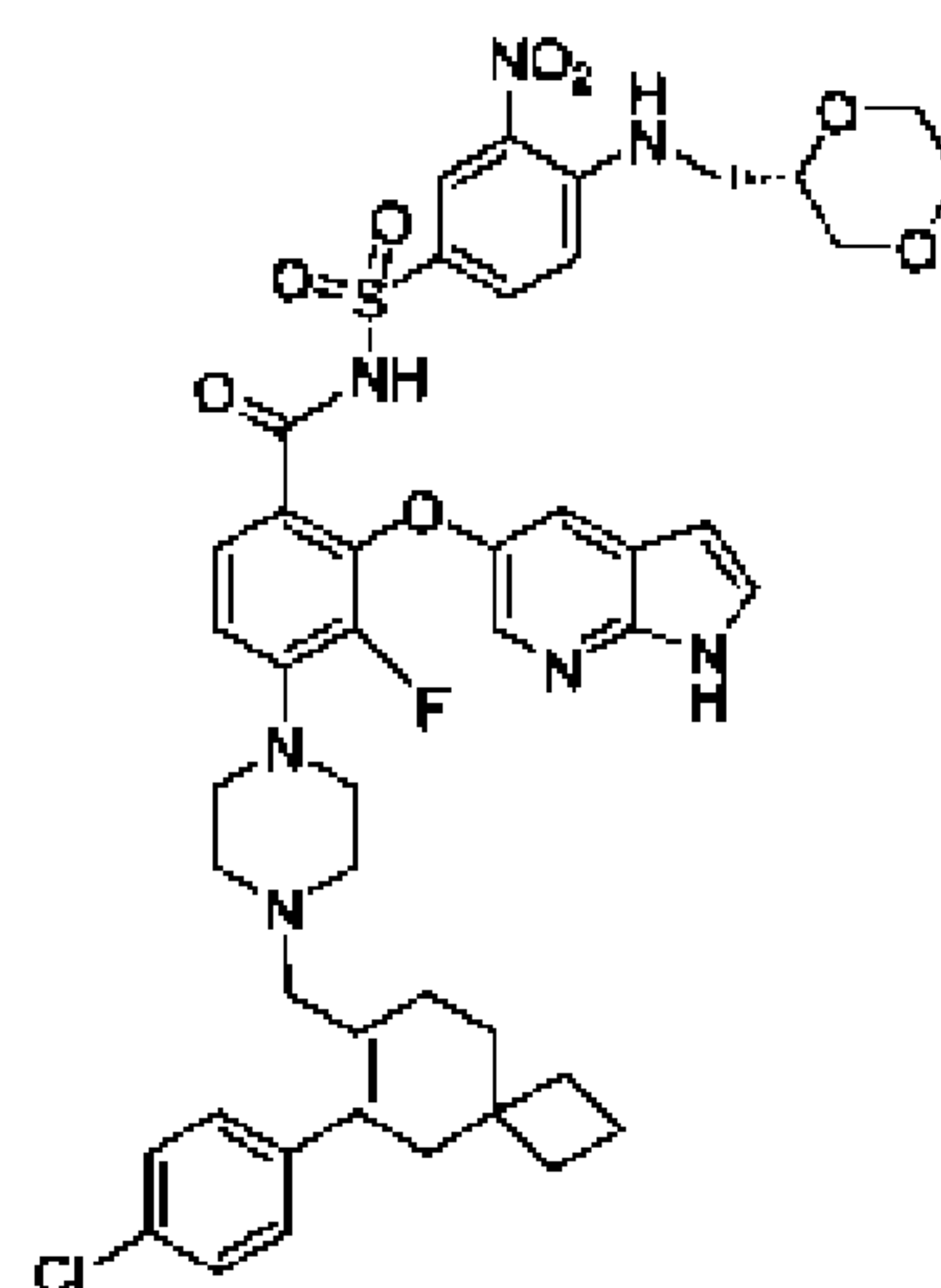
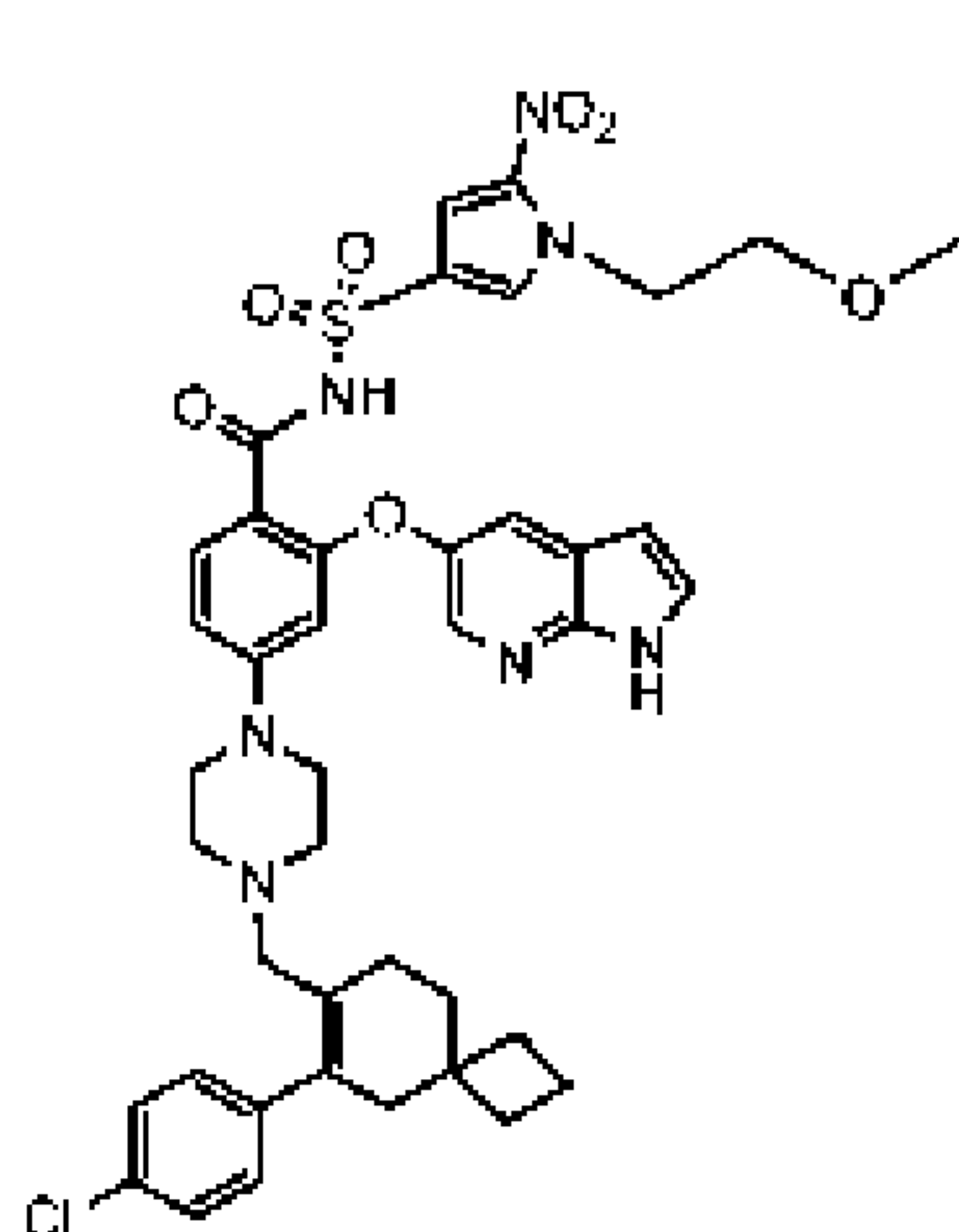
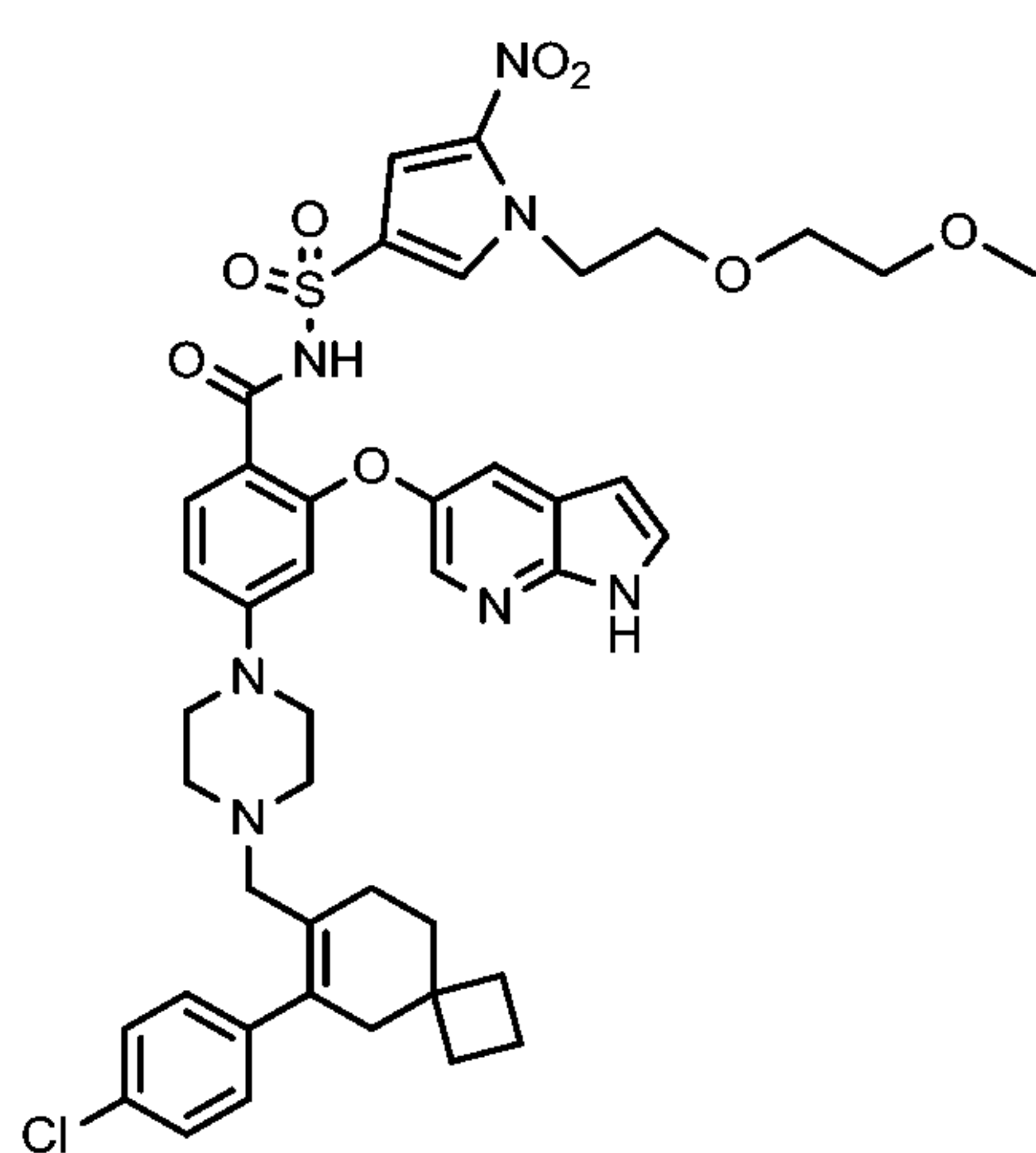
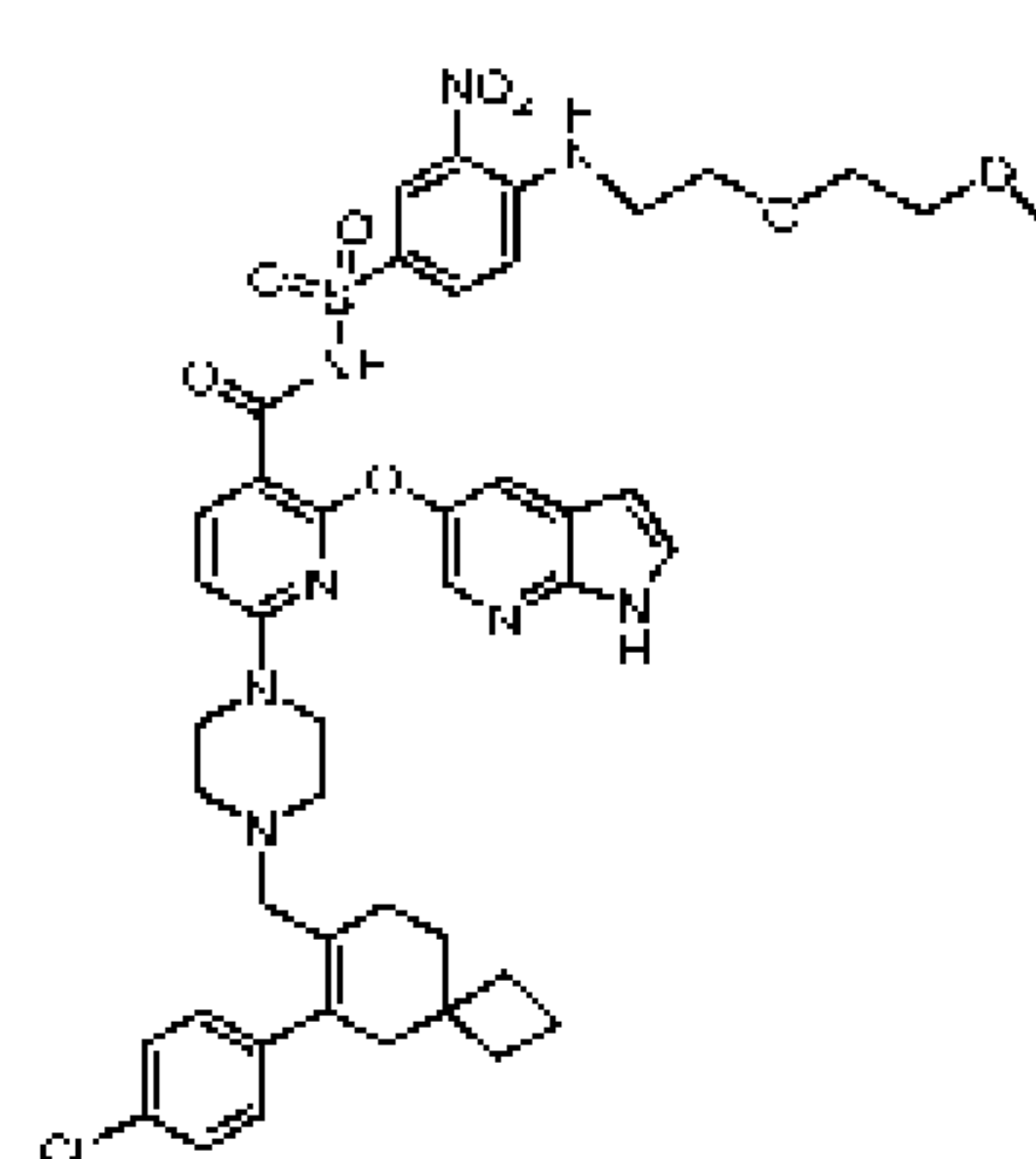
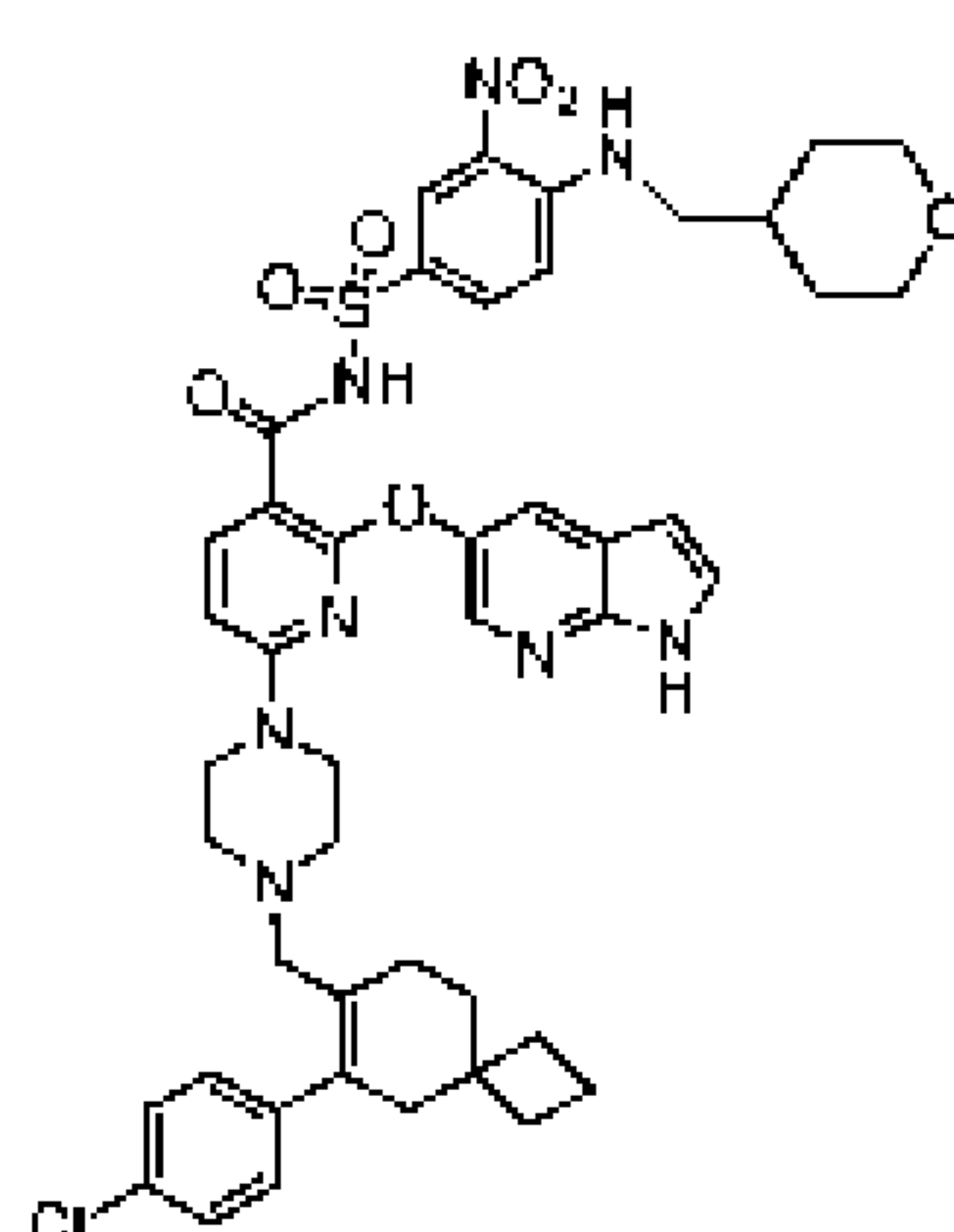
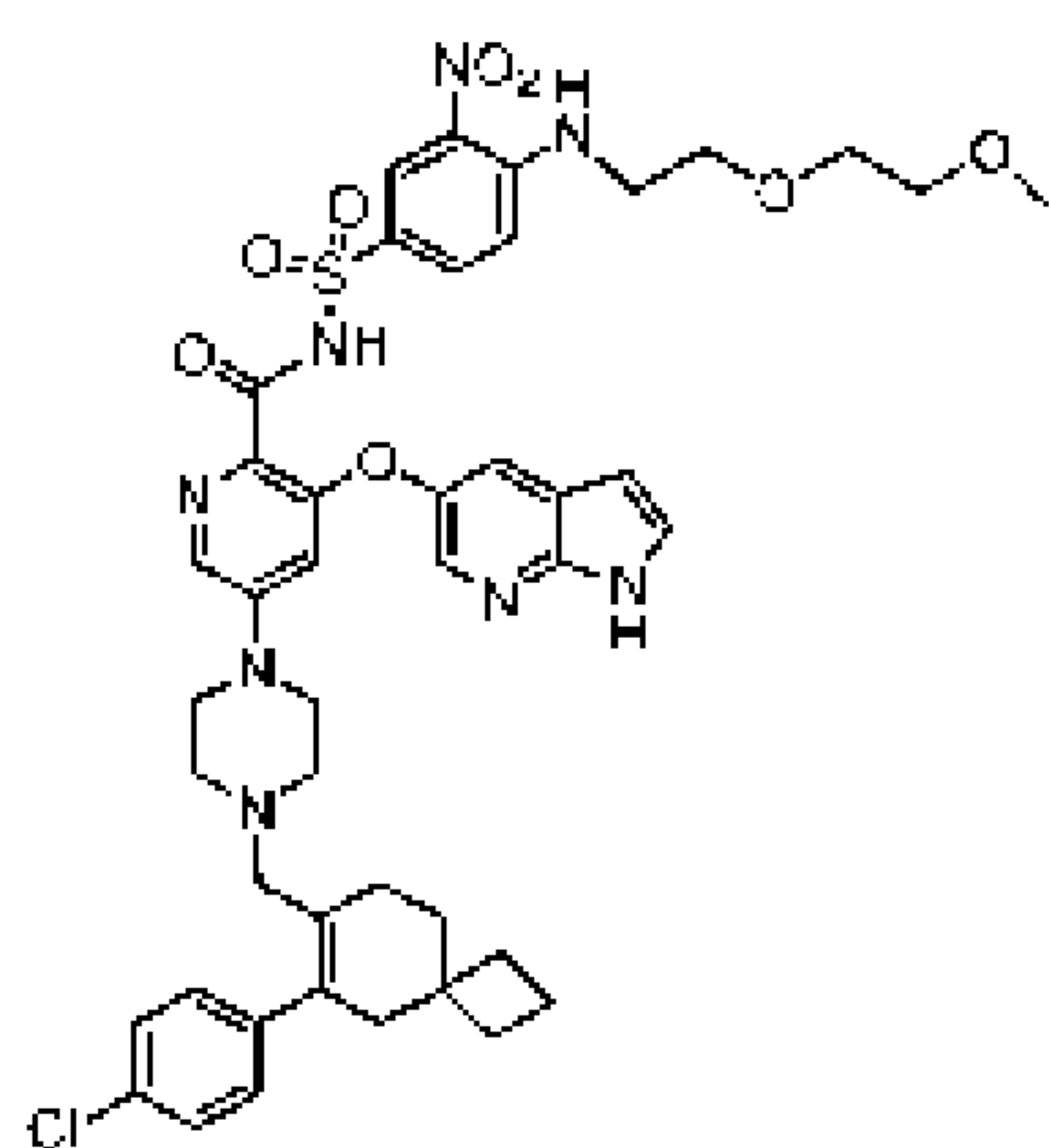
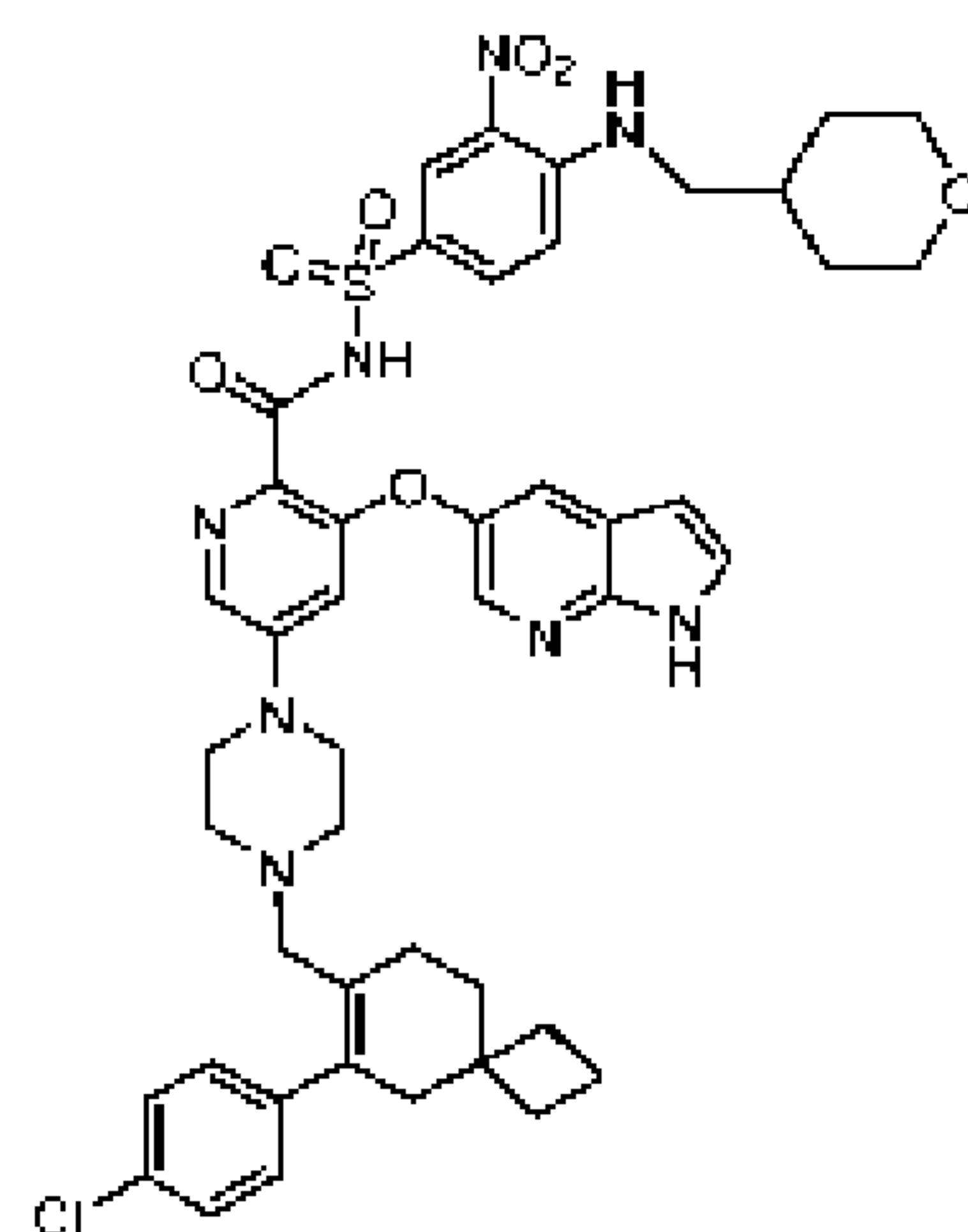
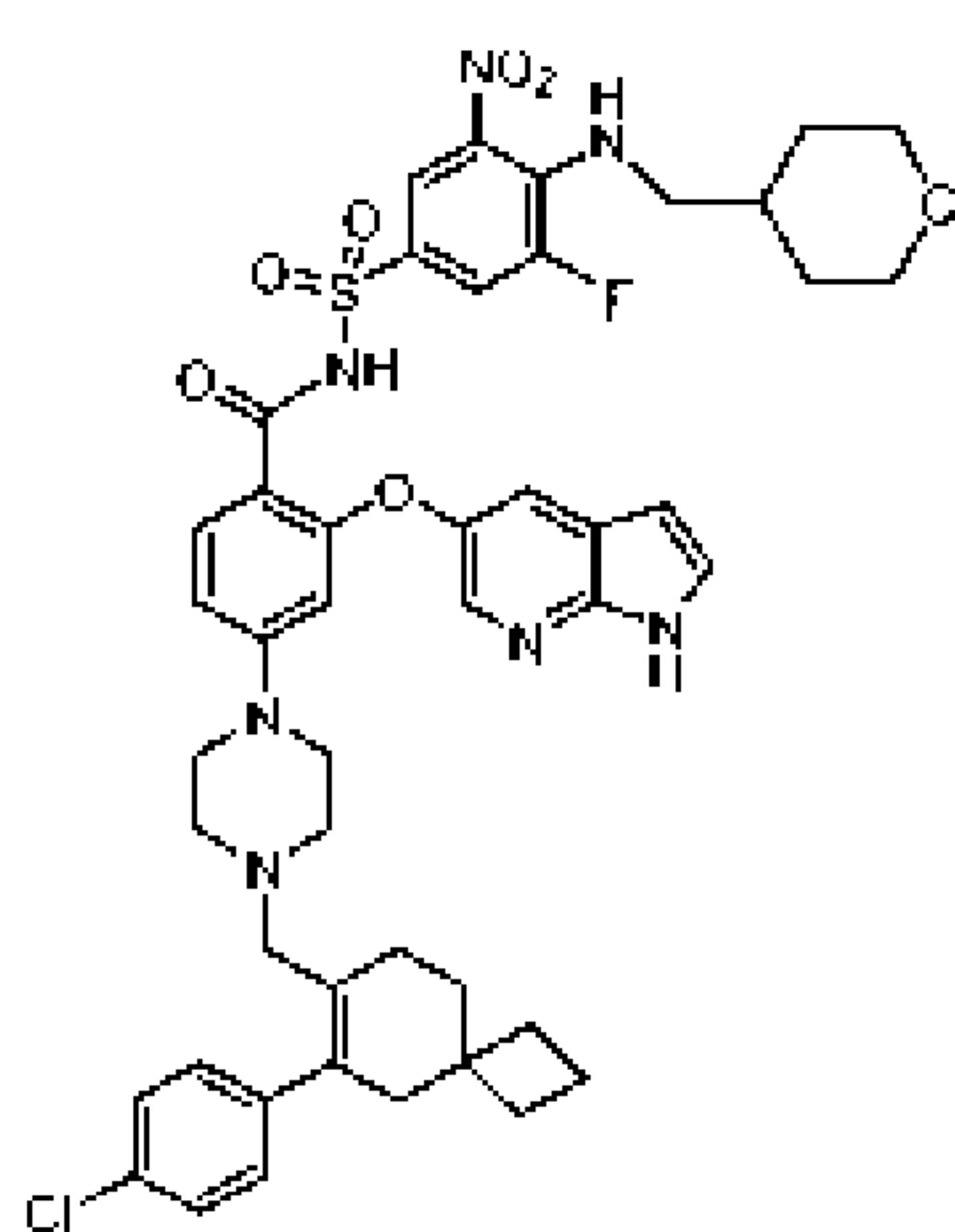
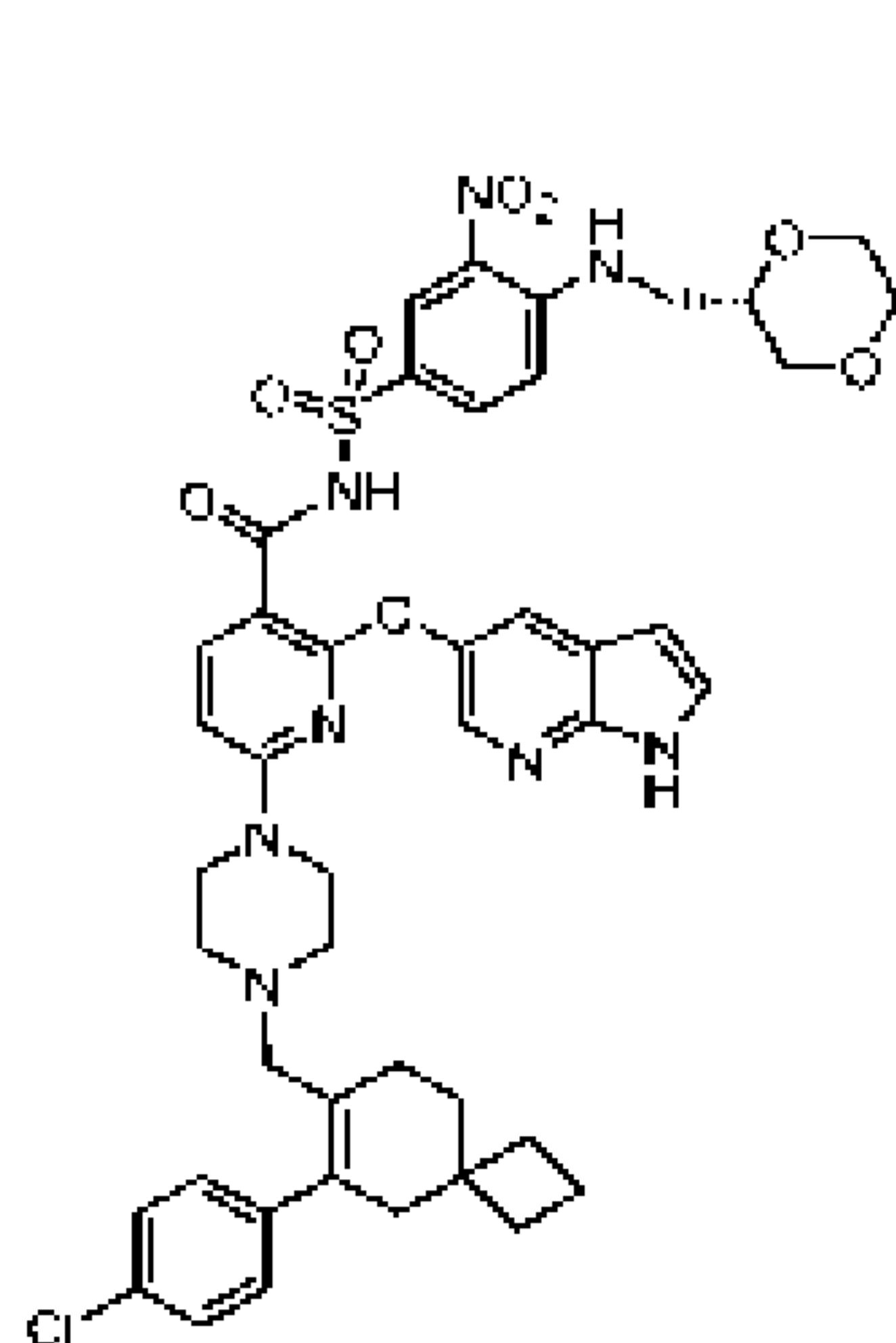


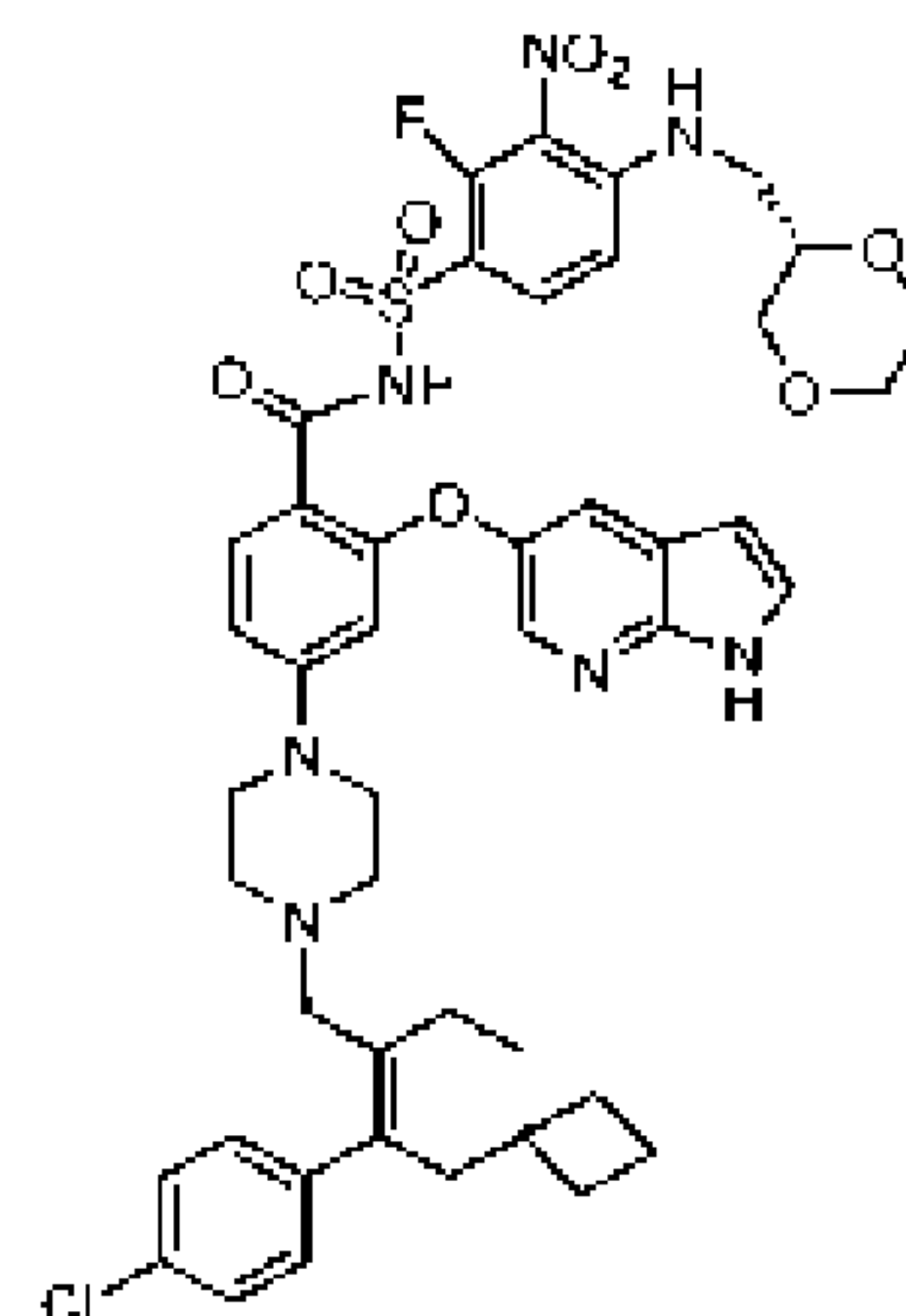
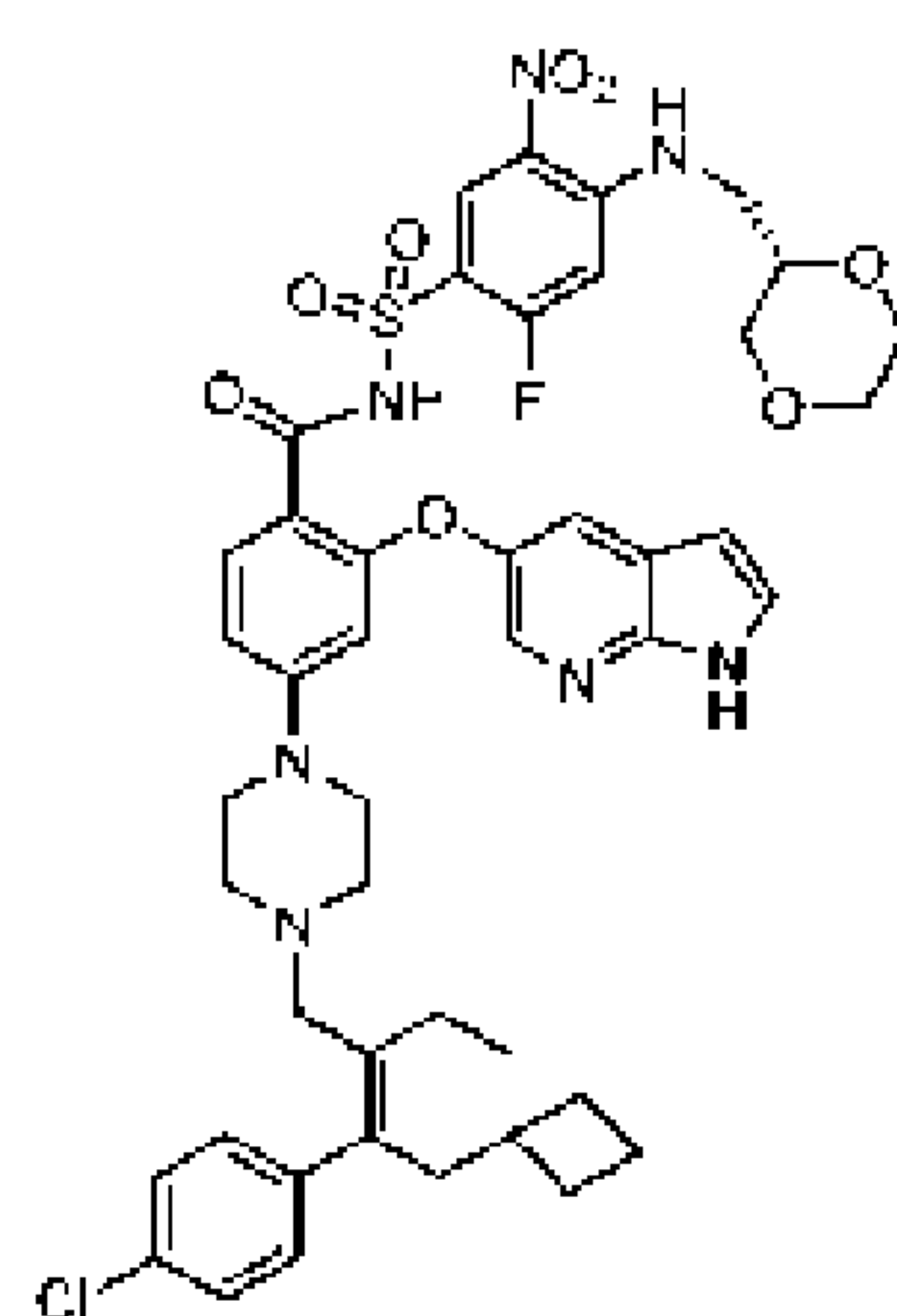
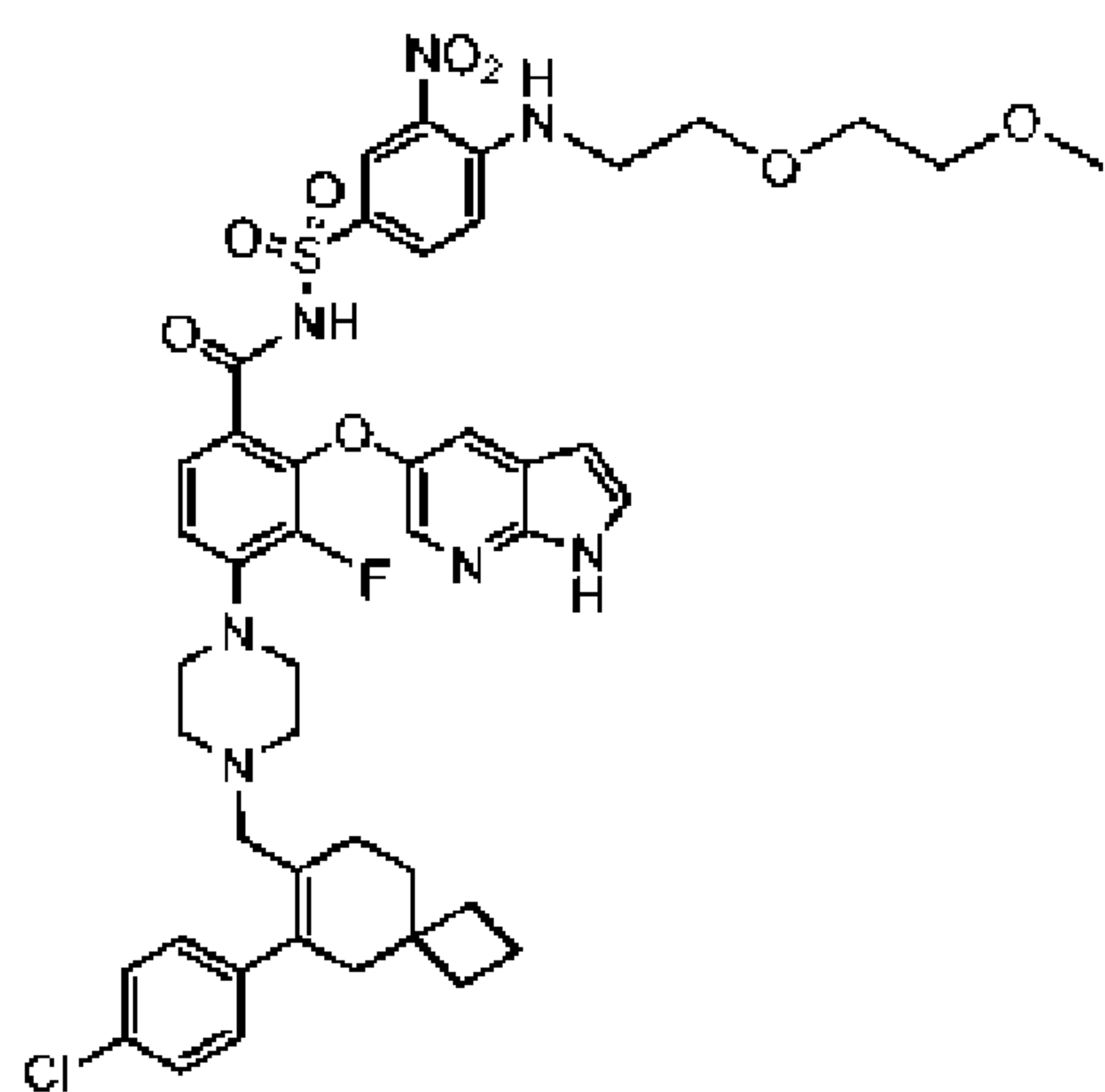
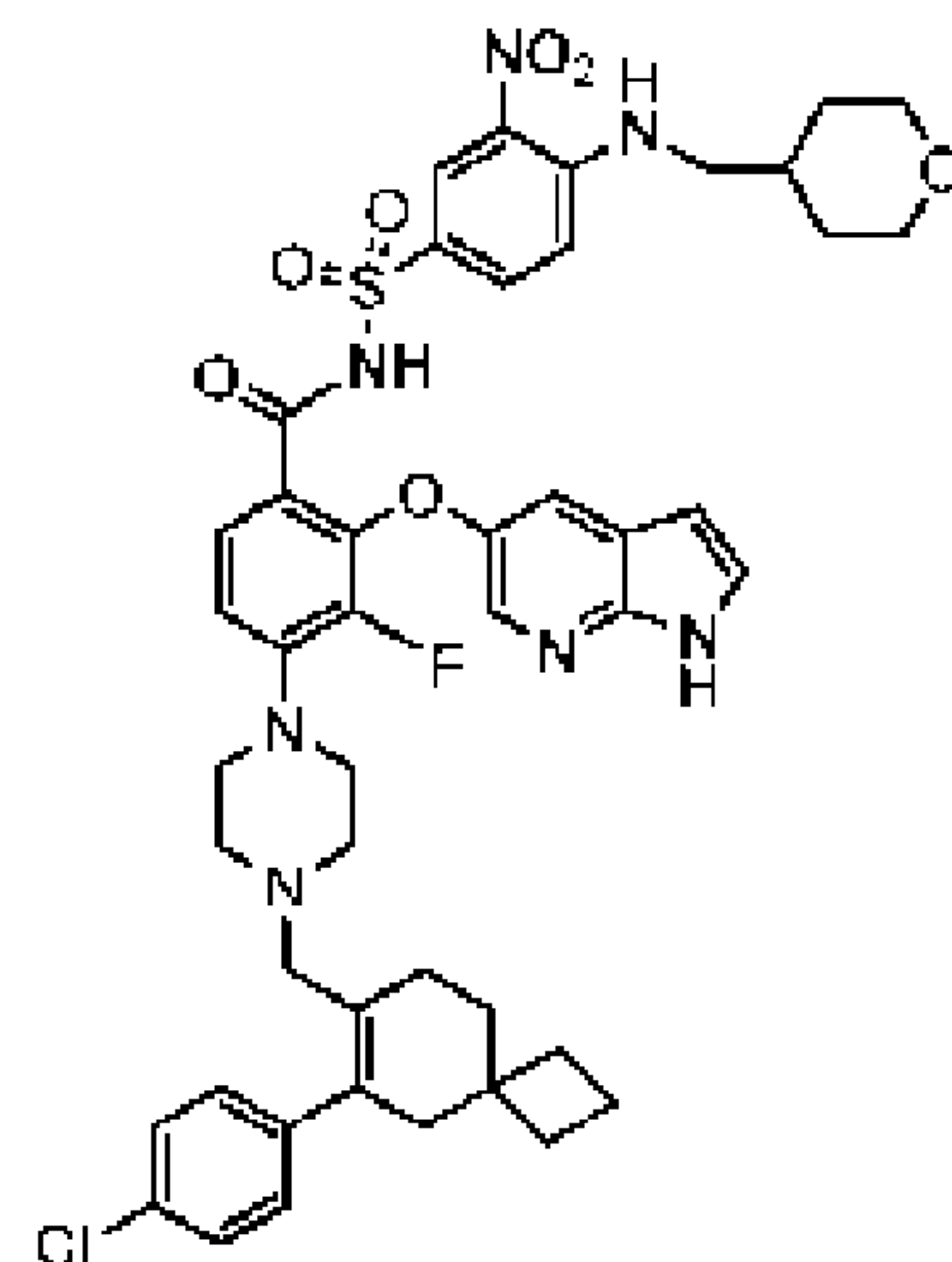
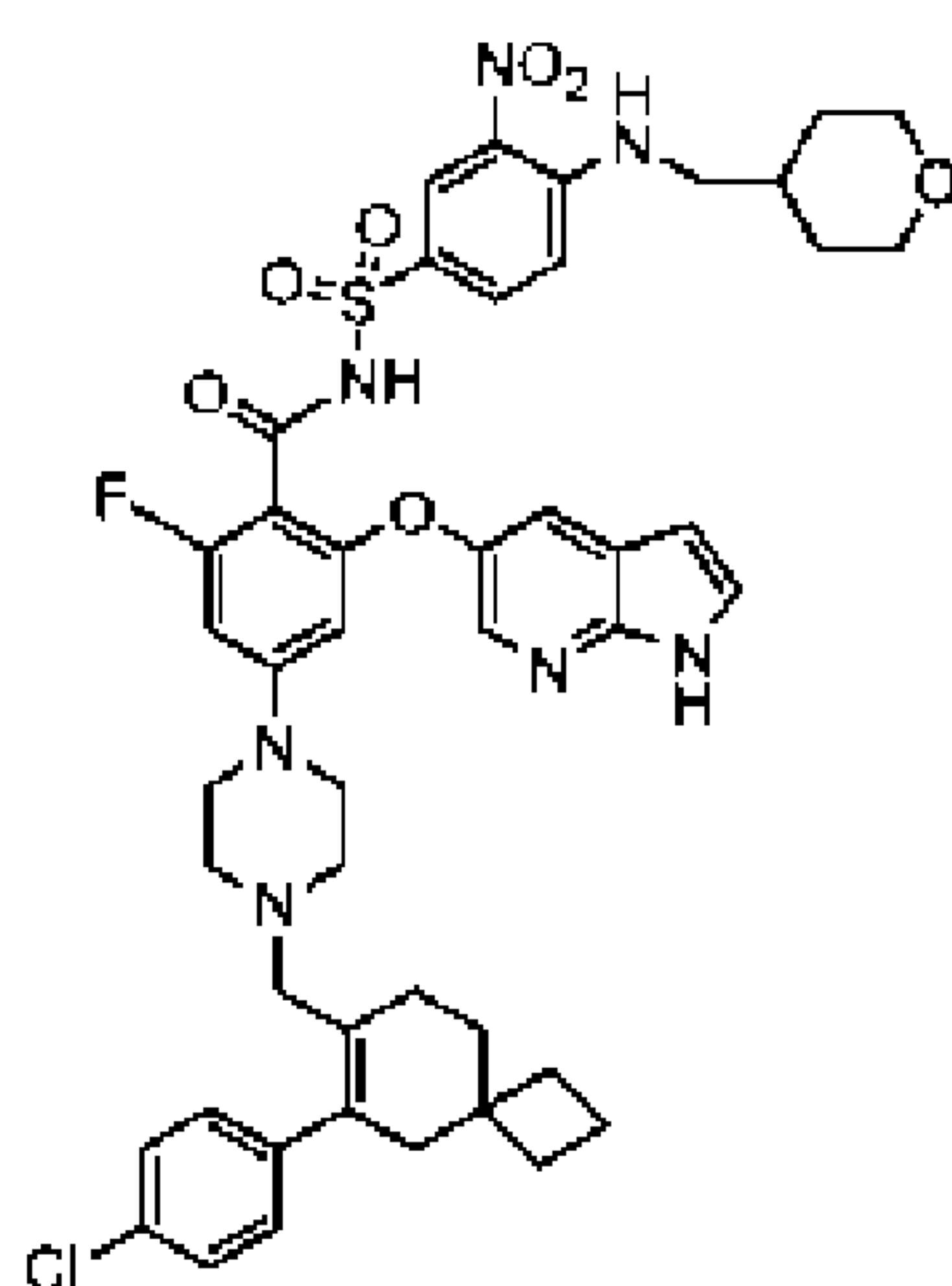
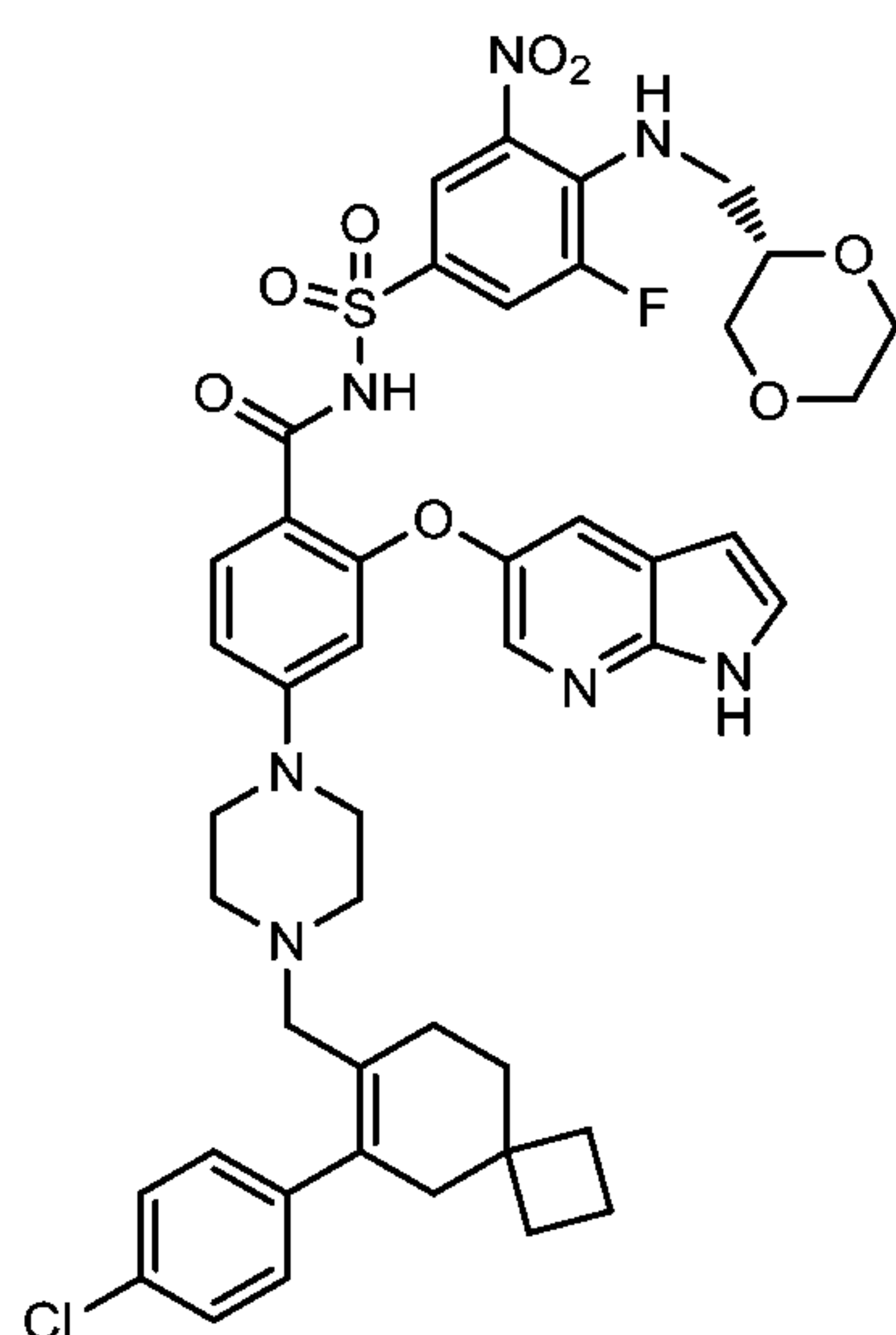
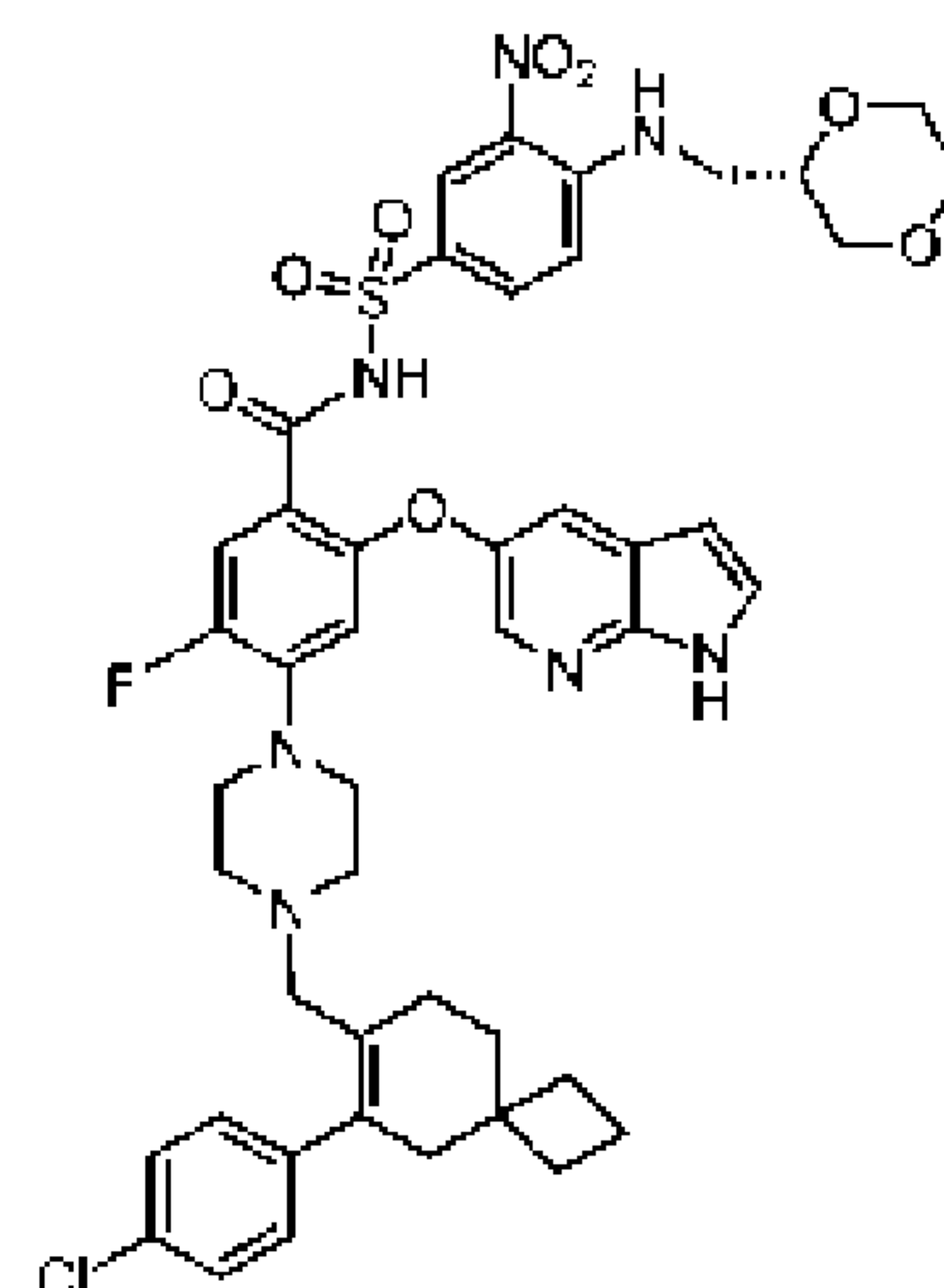
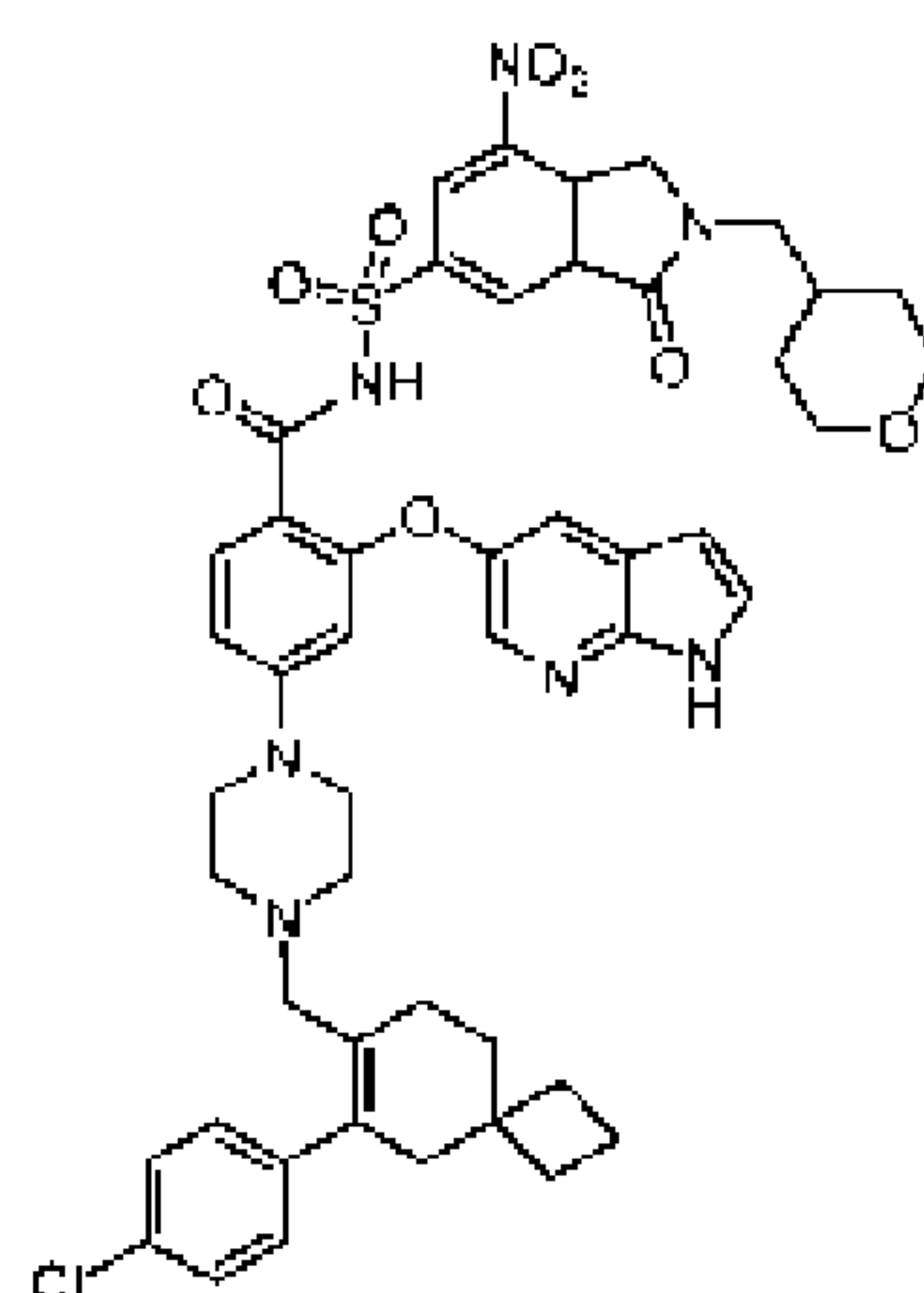
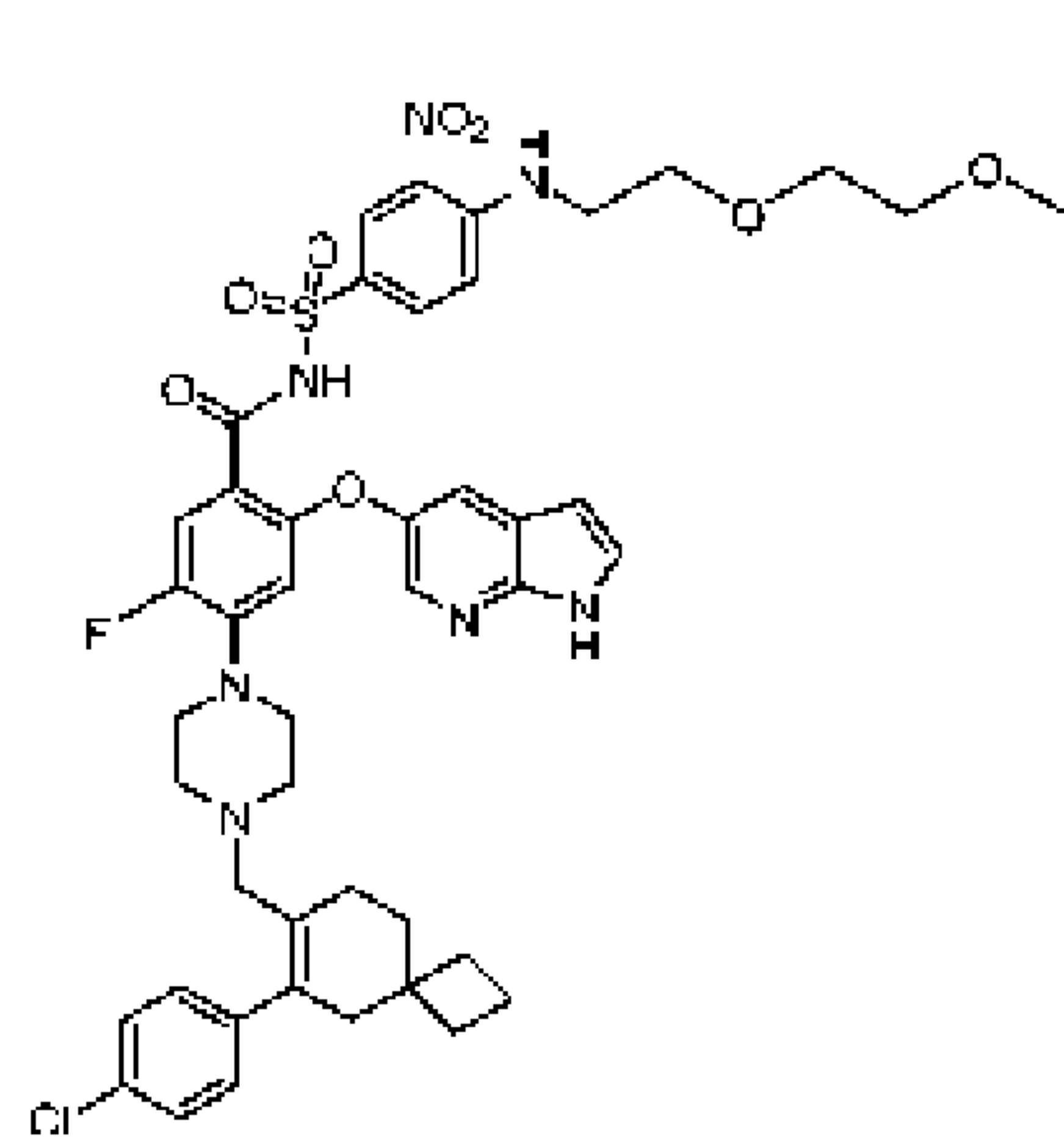
在一些實施方案中，所述式(I)所示化合物選自

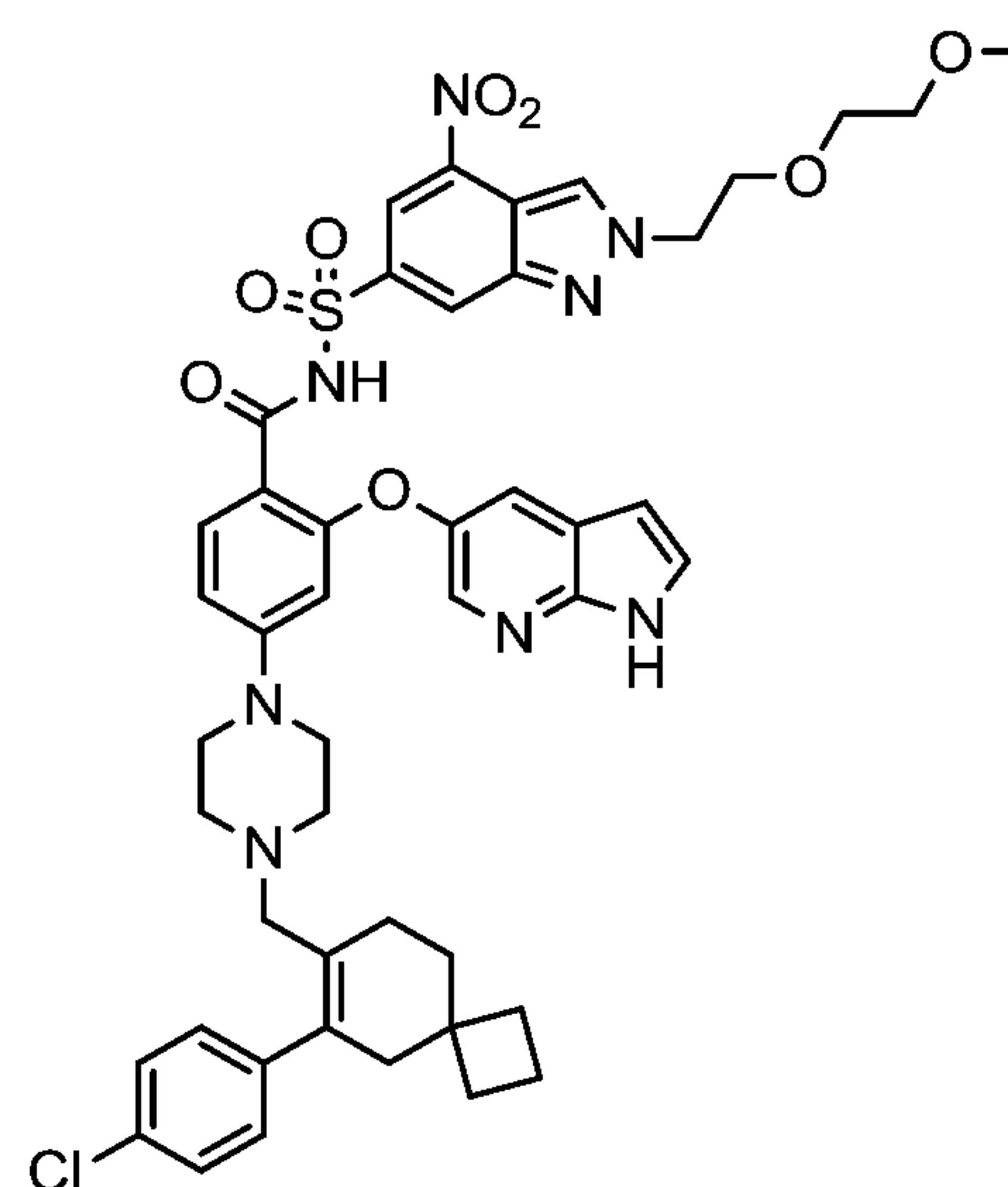
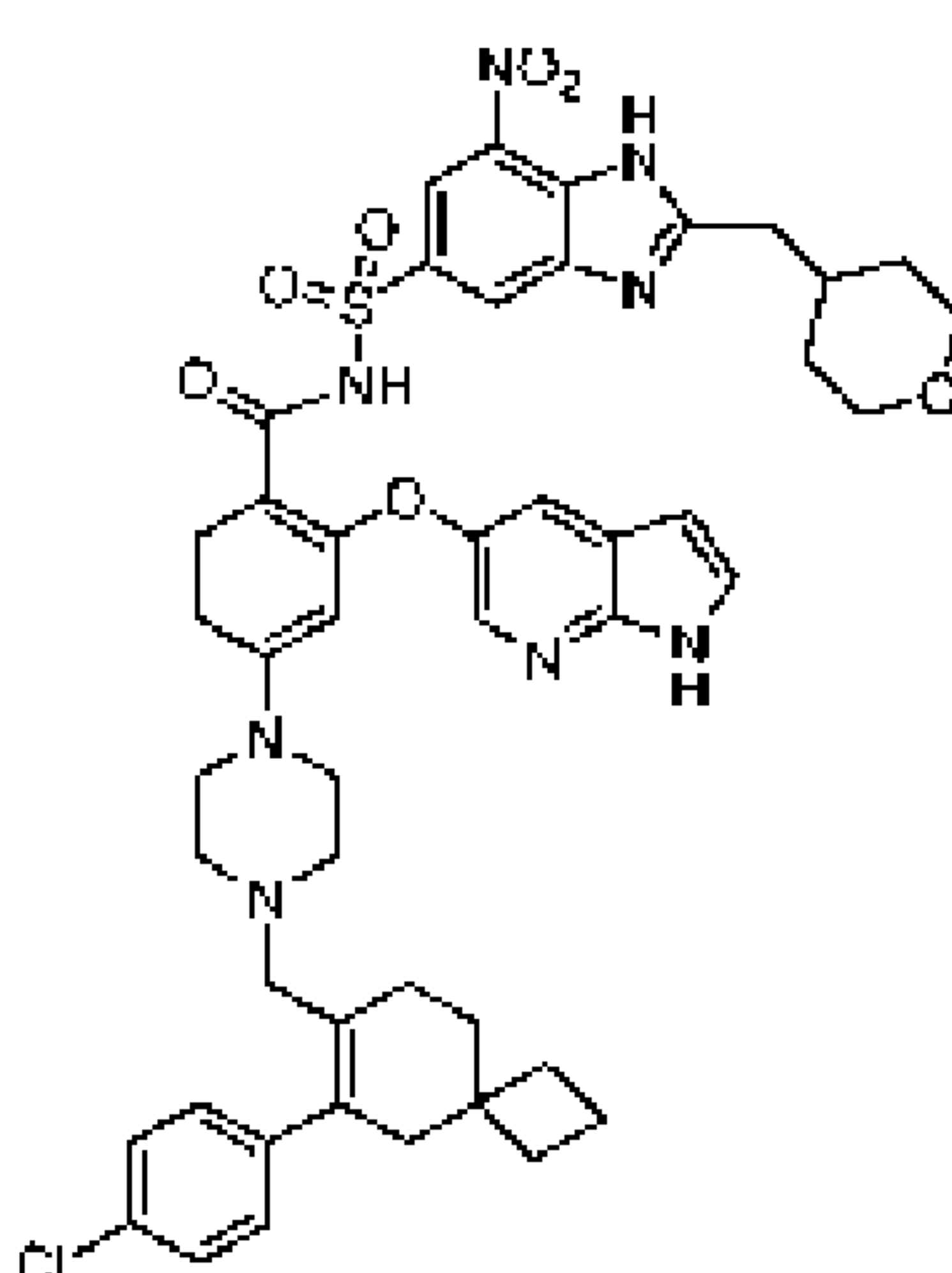
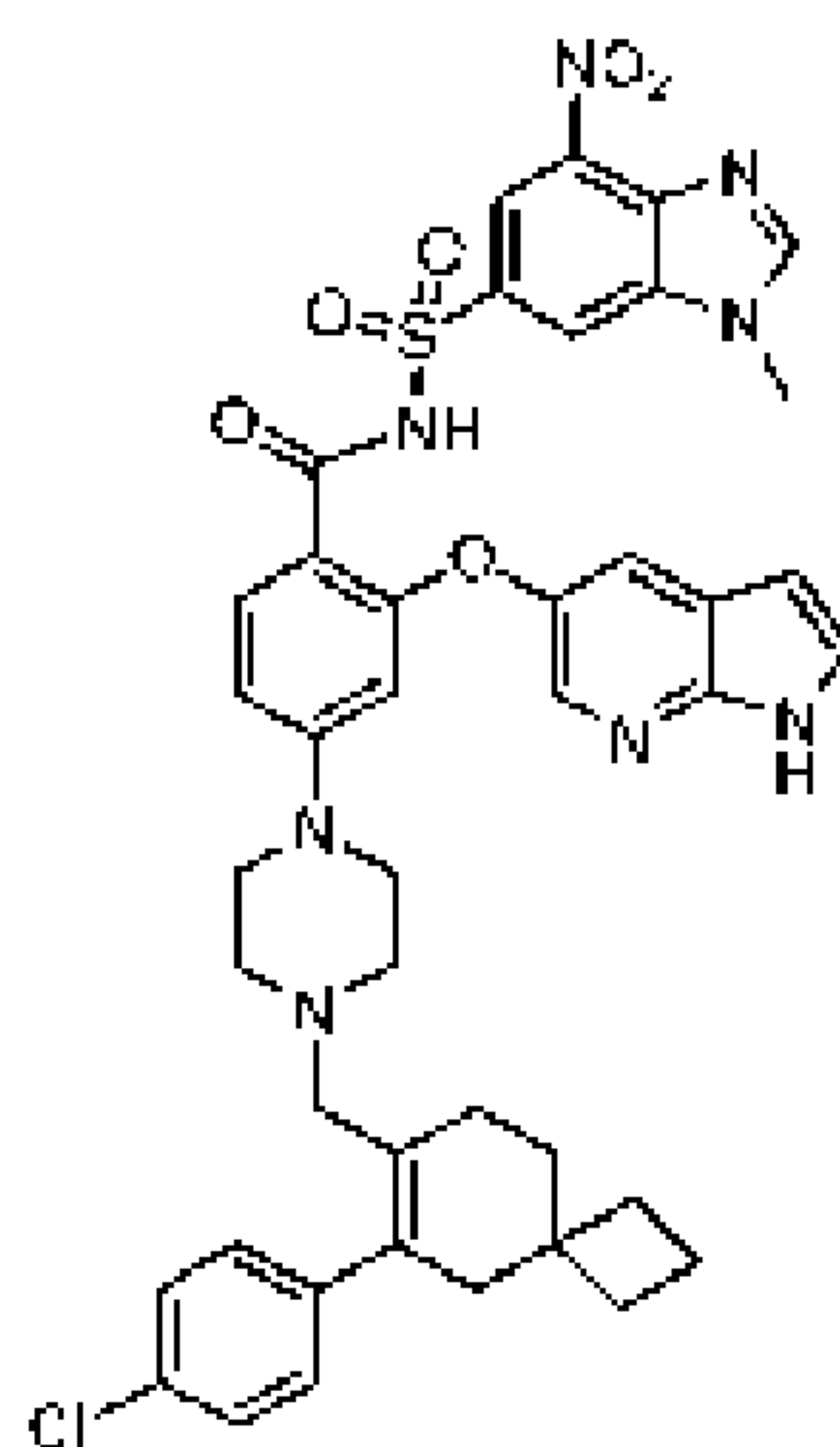
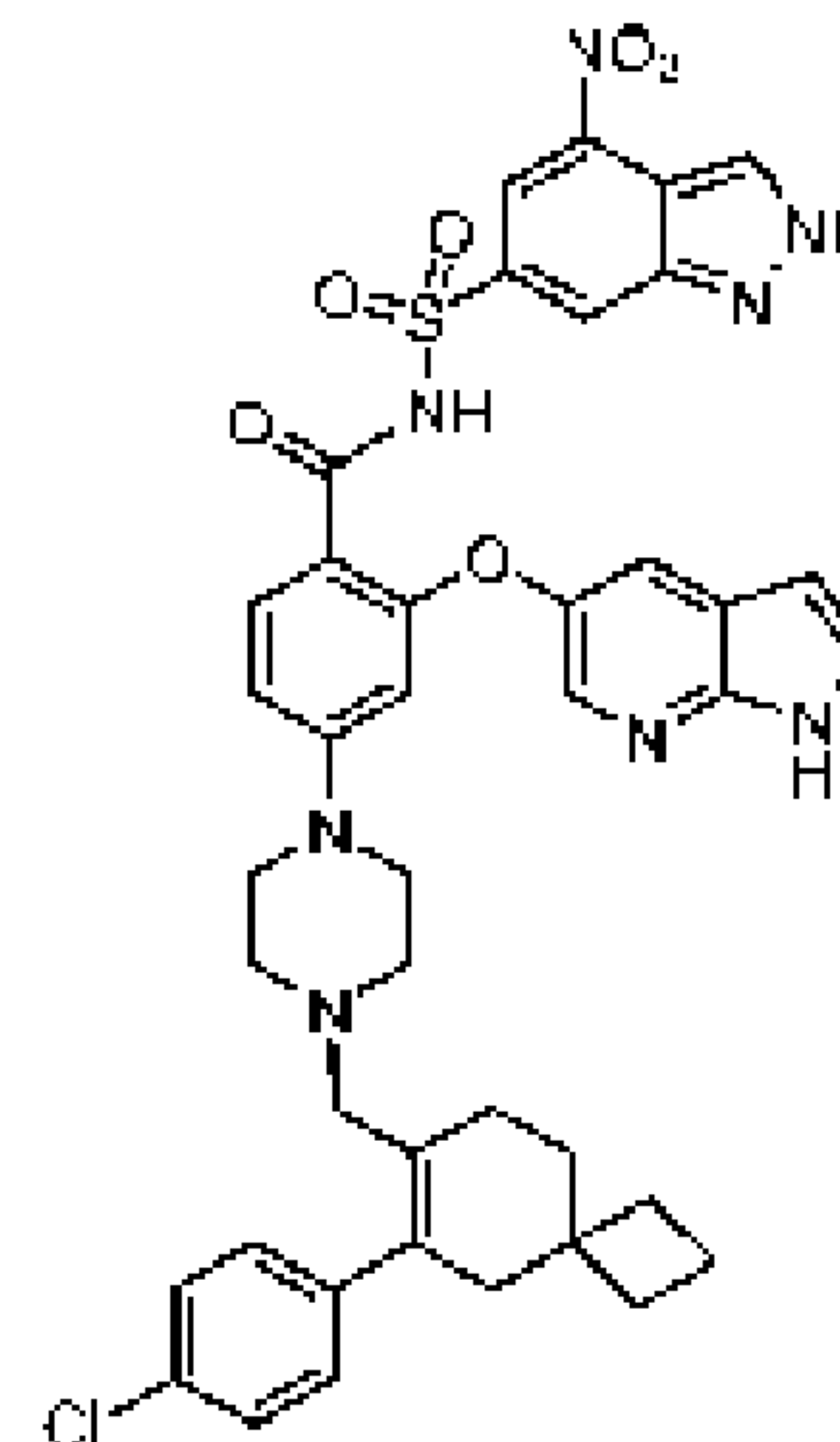
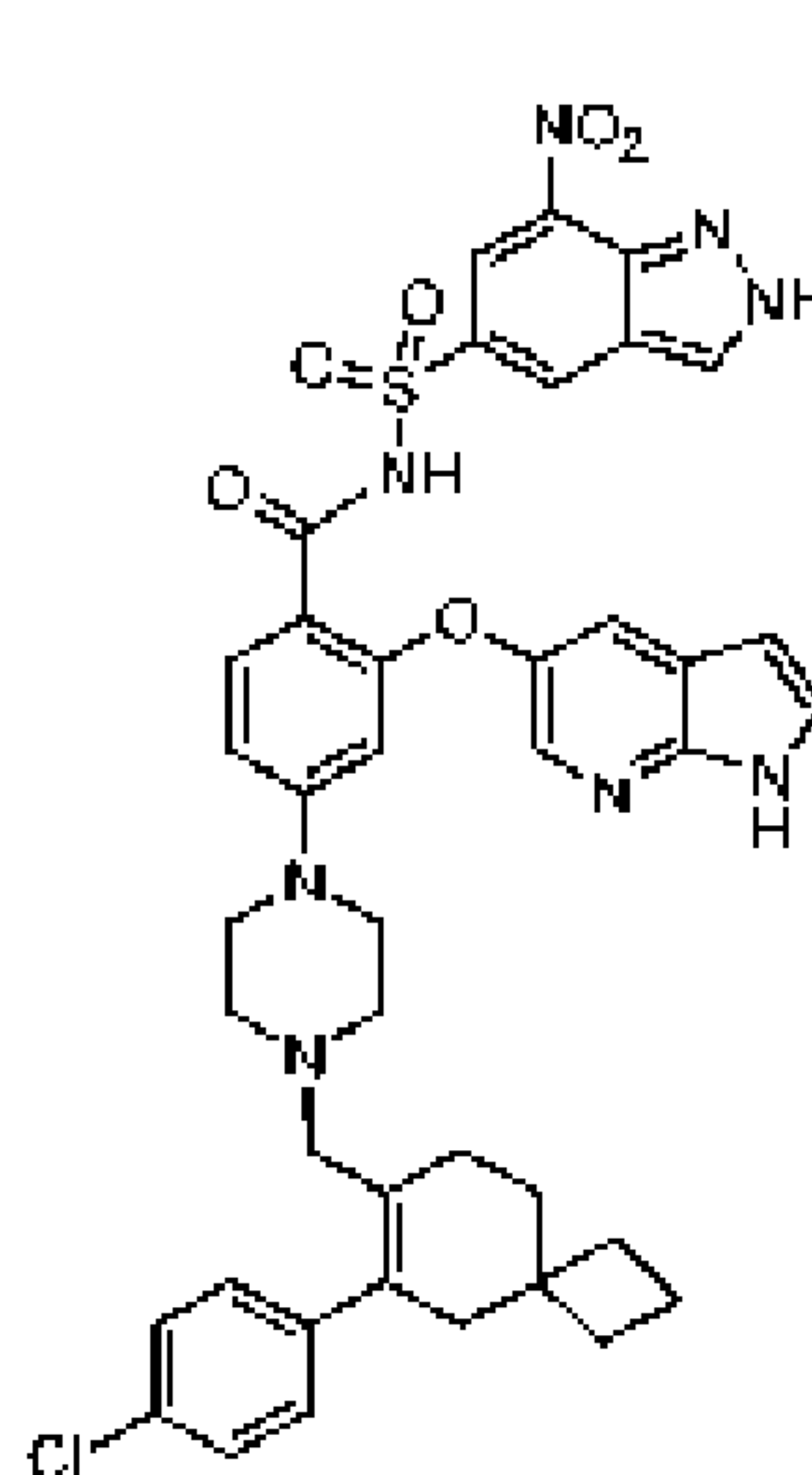
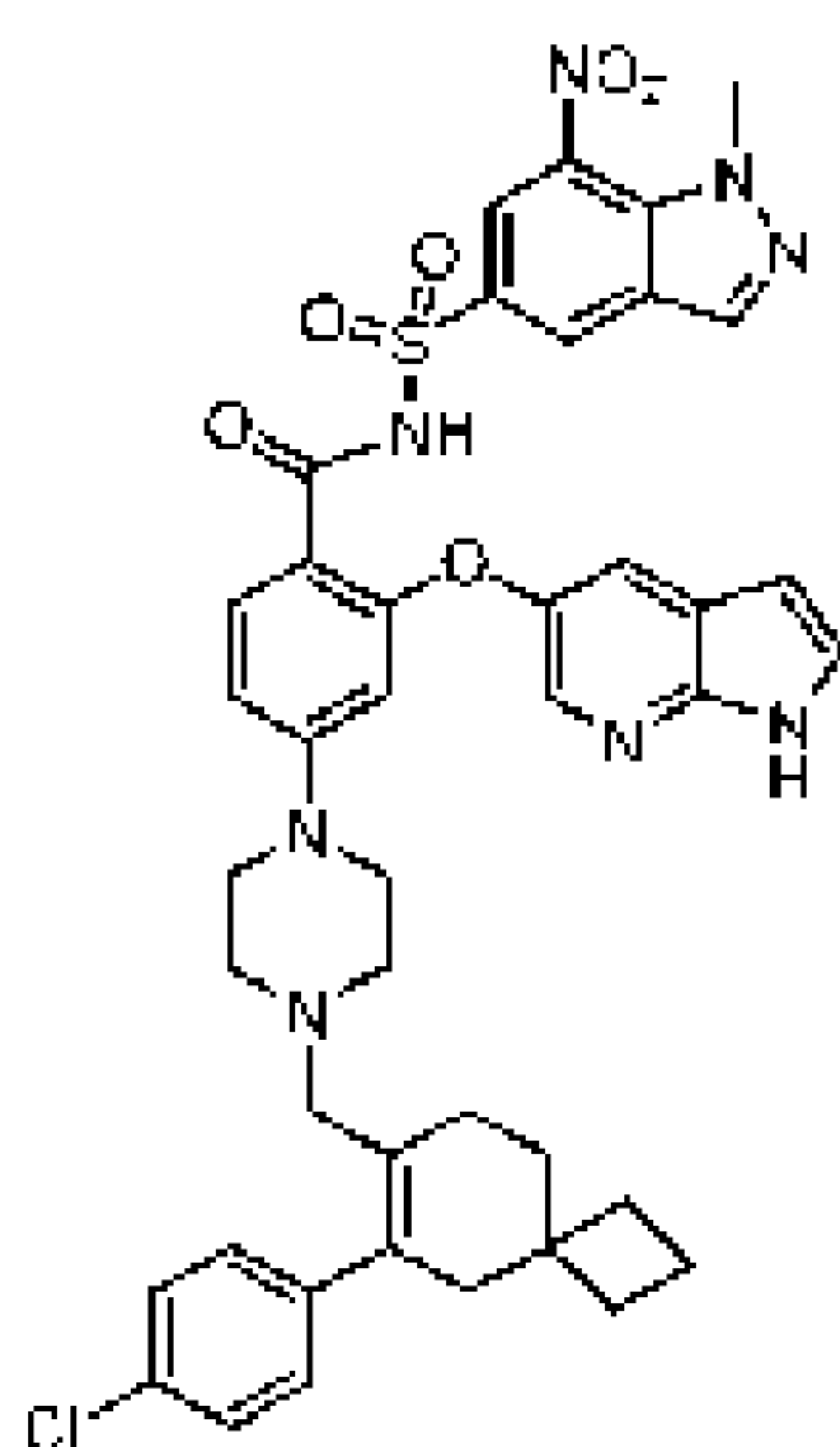
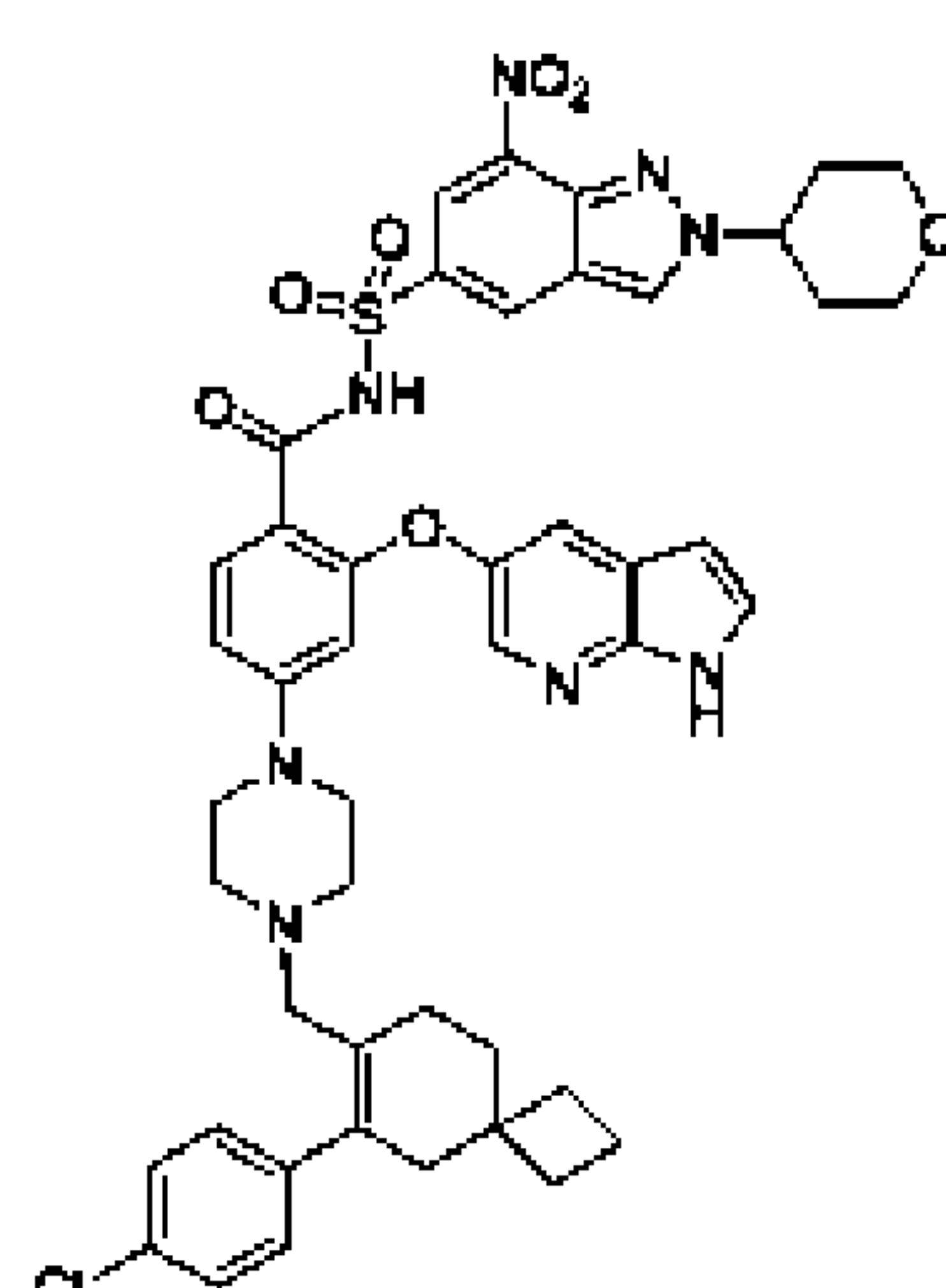
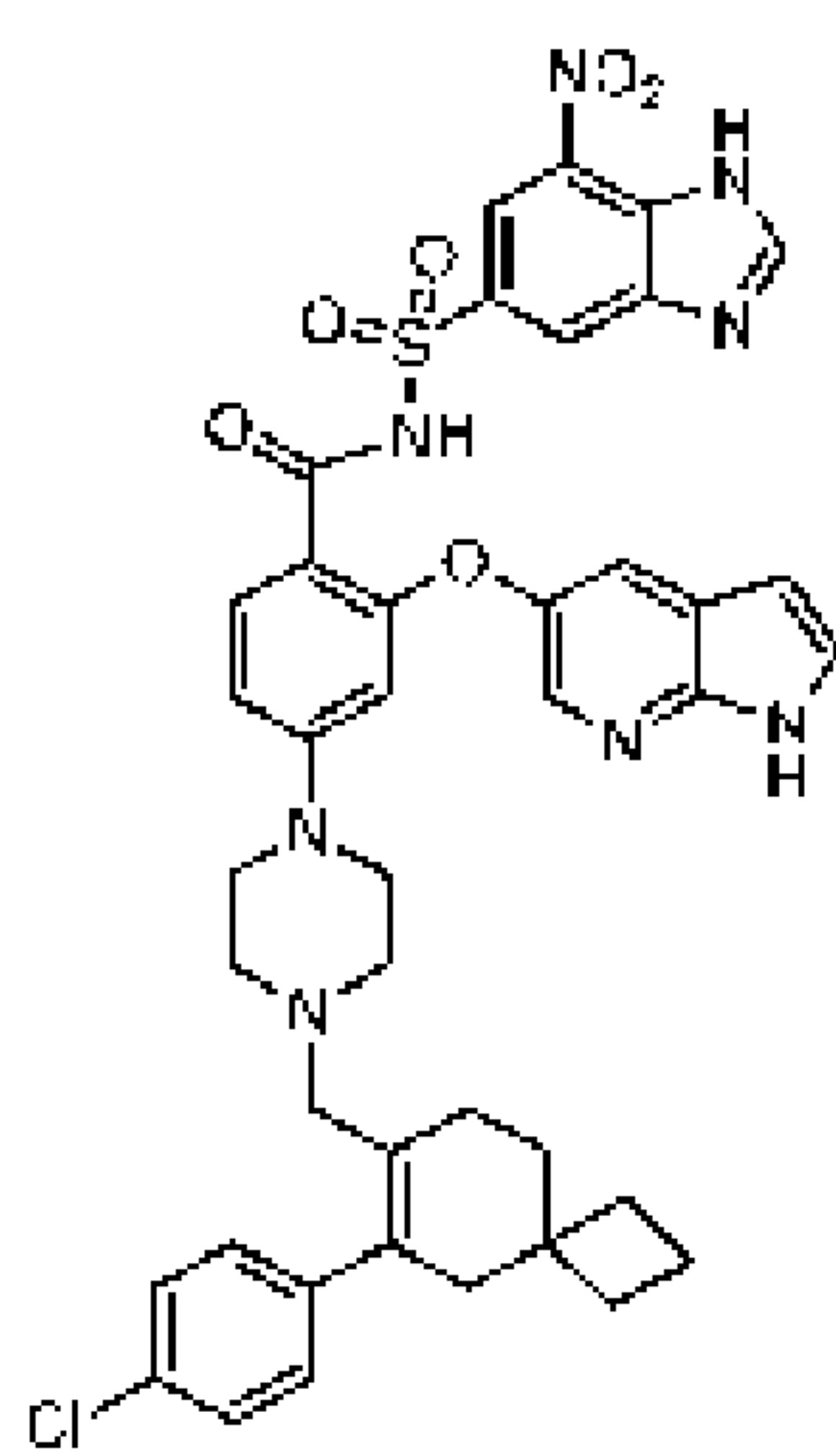
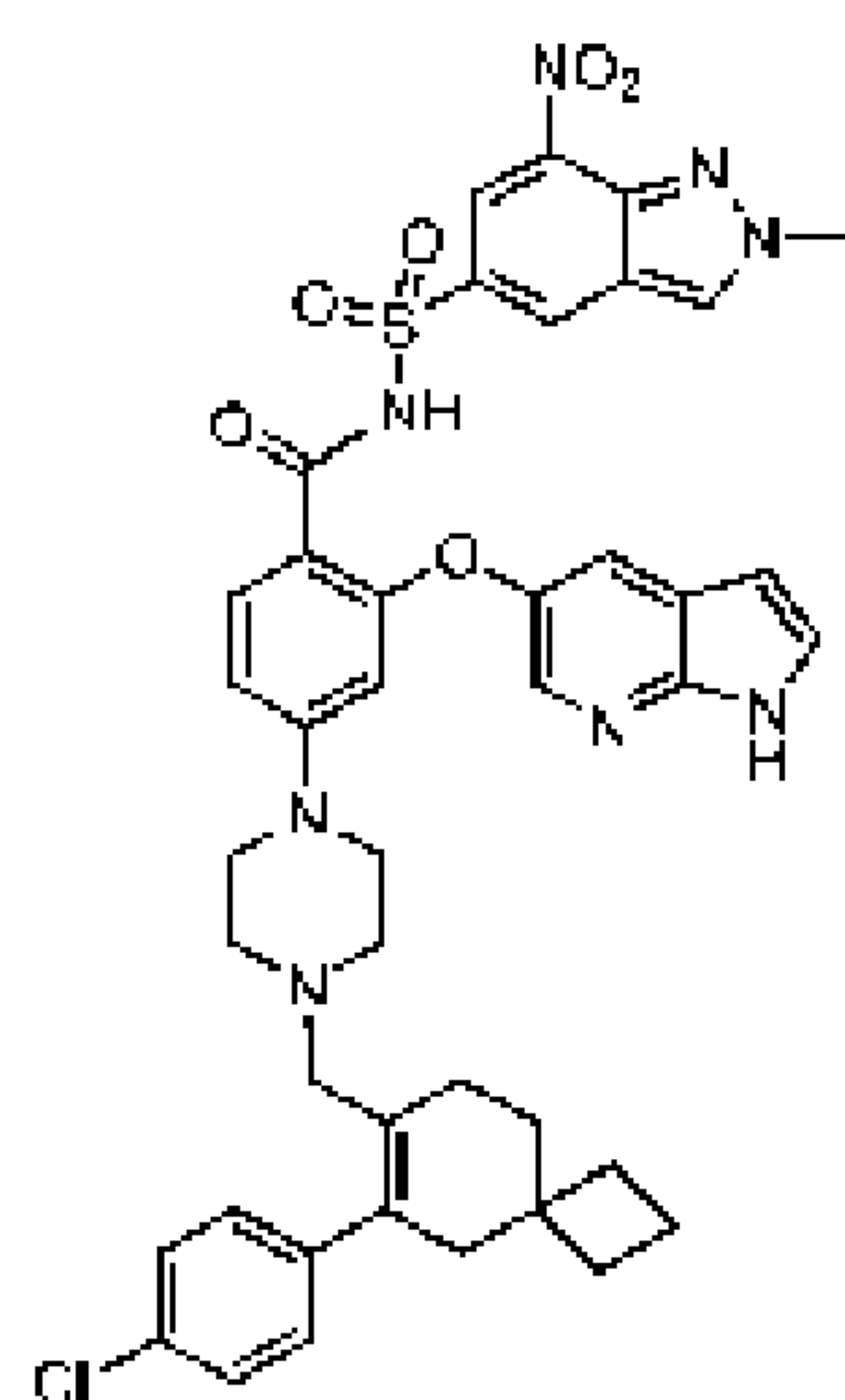


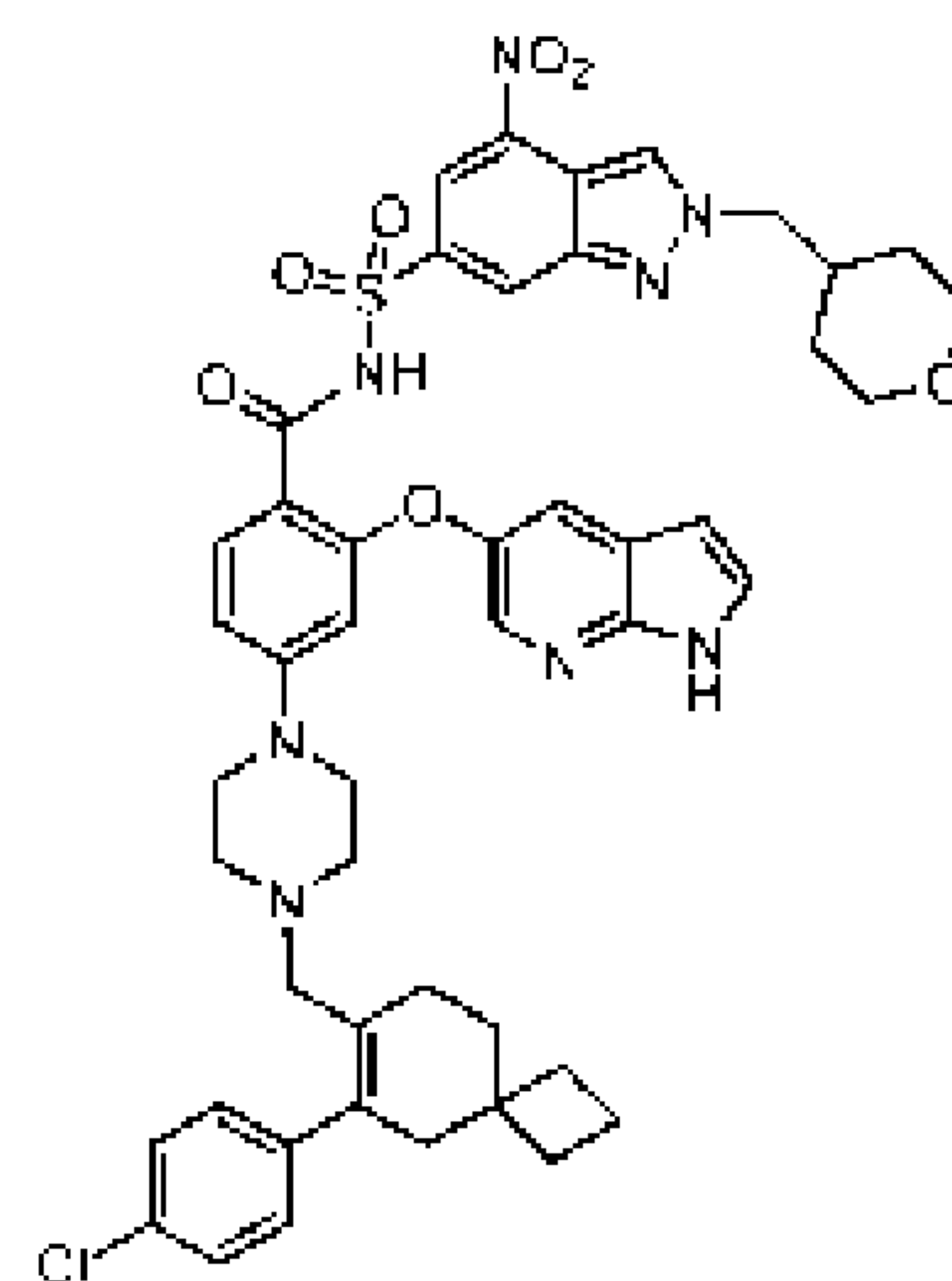
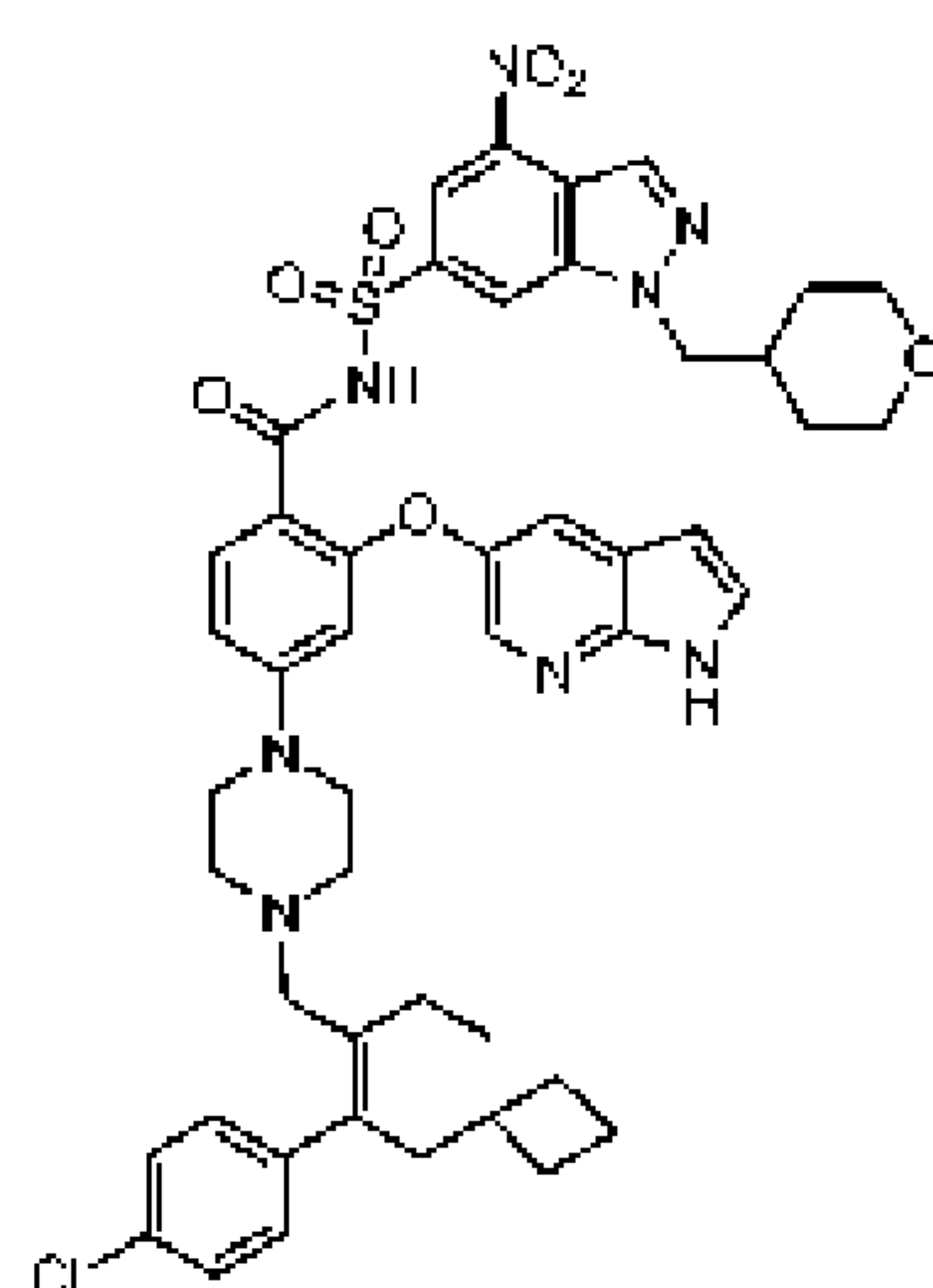
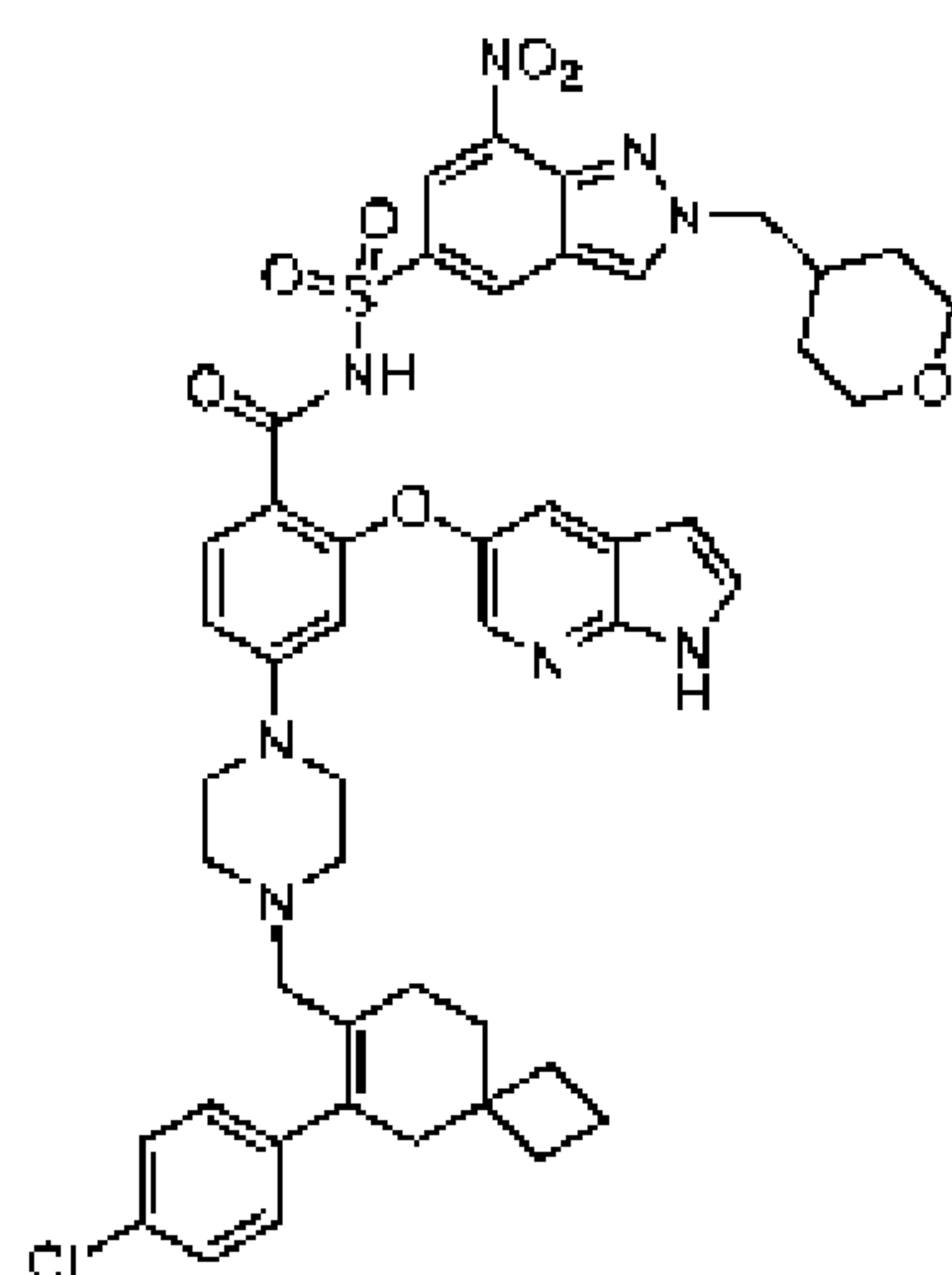
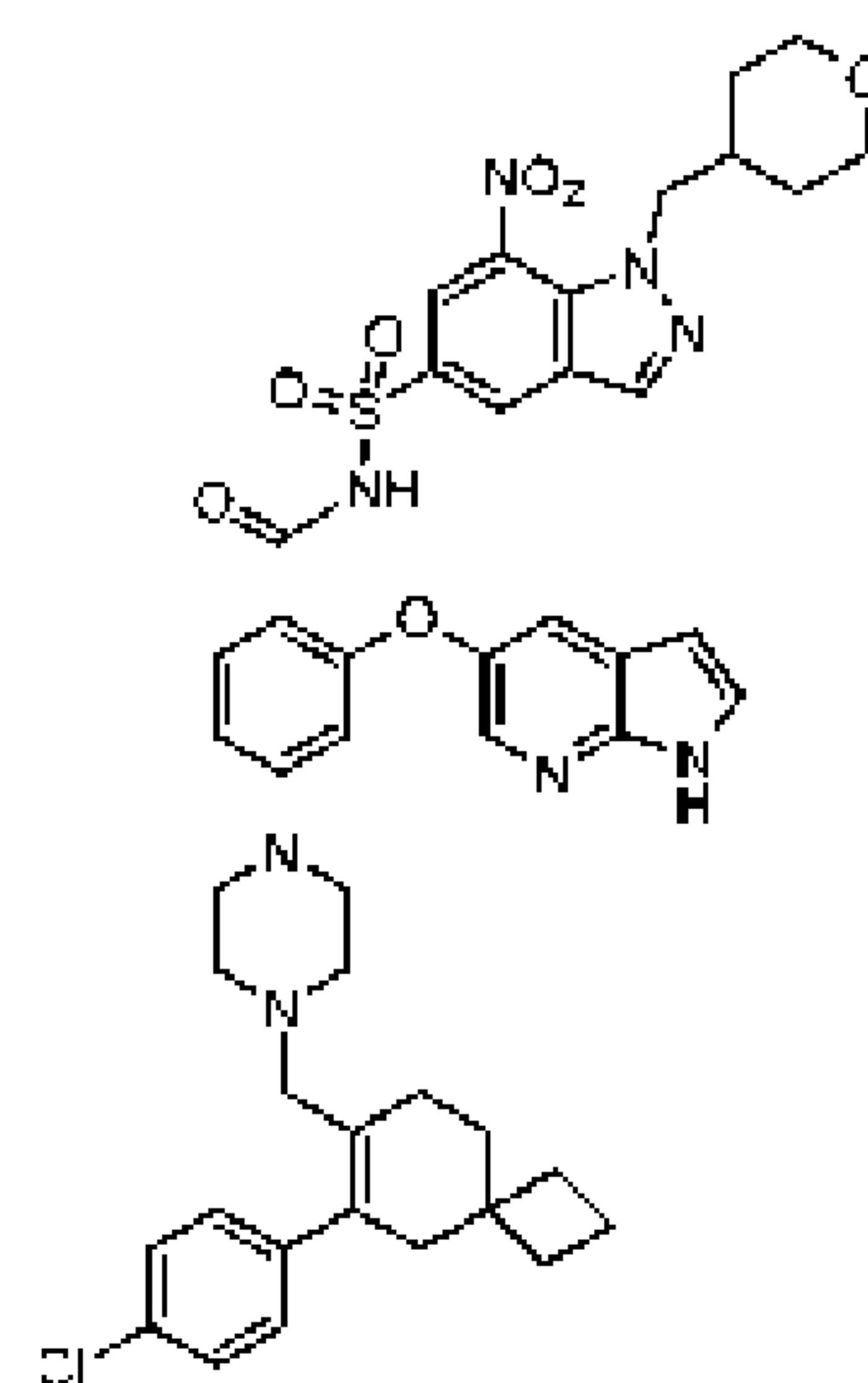
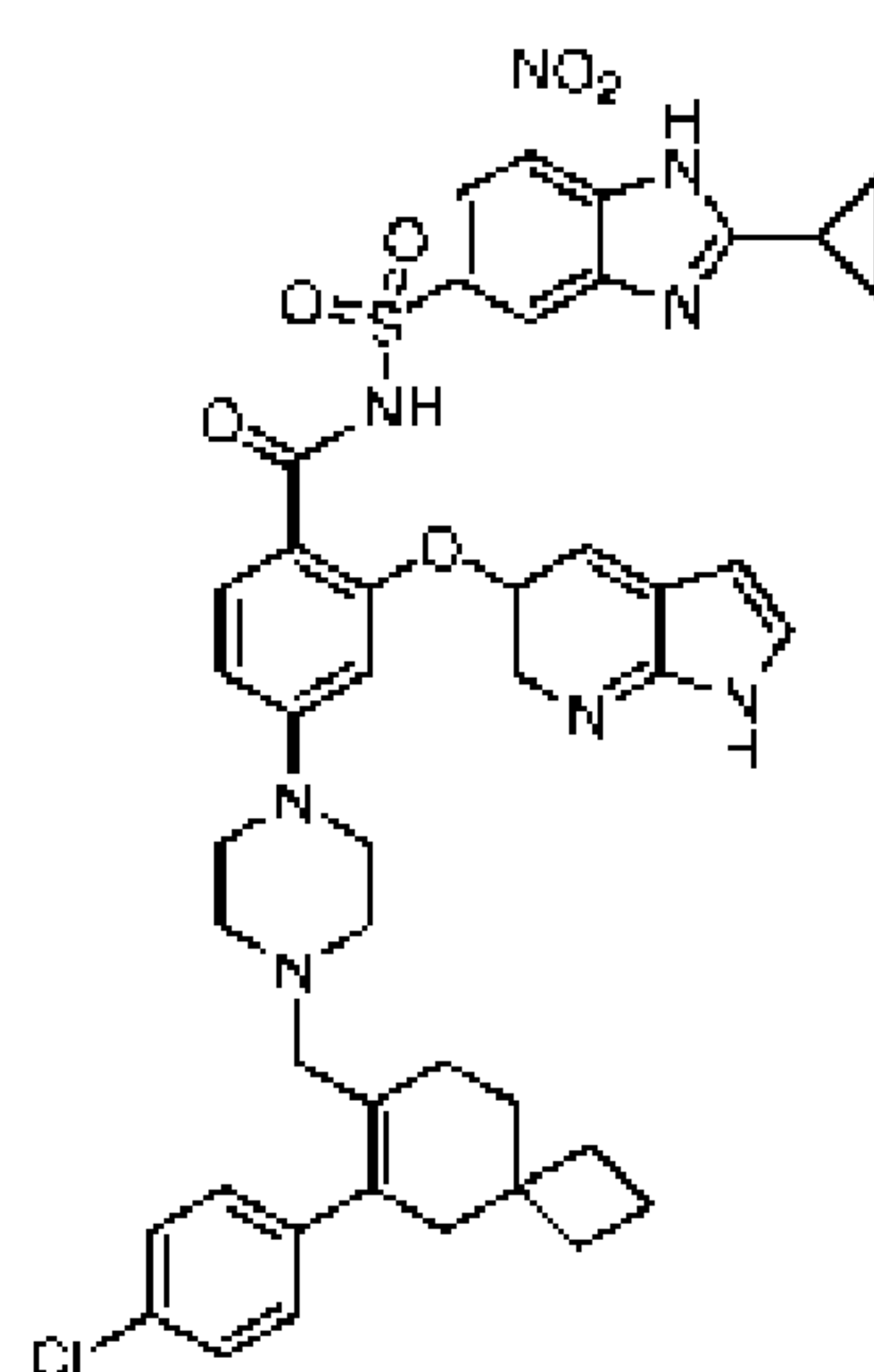
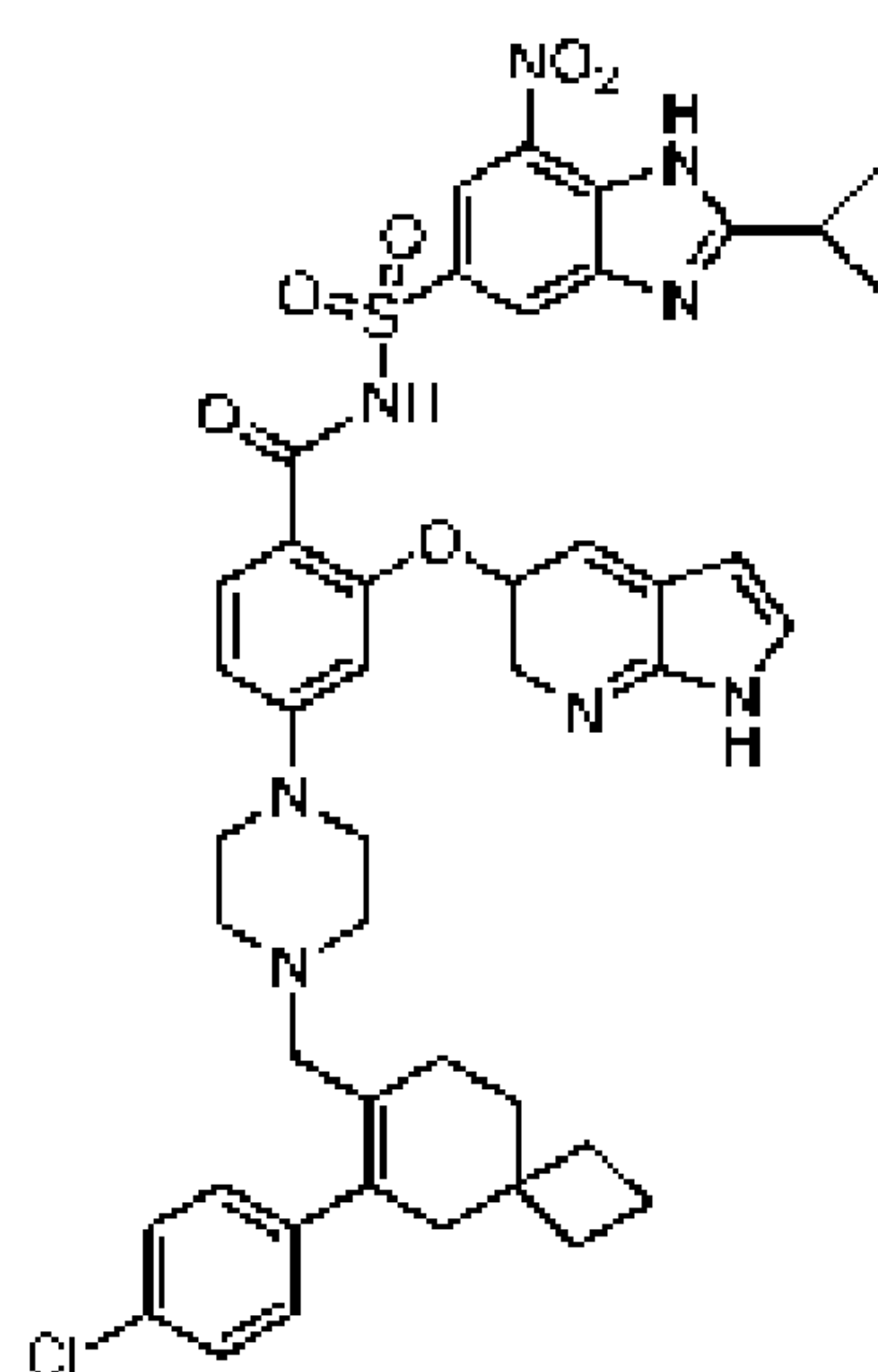
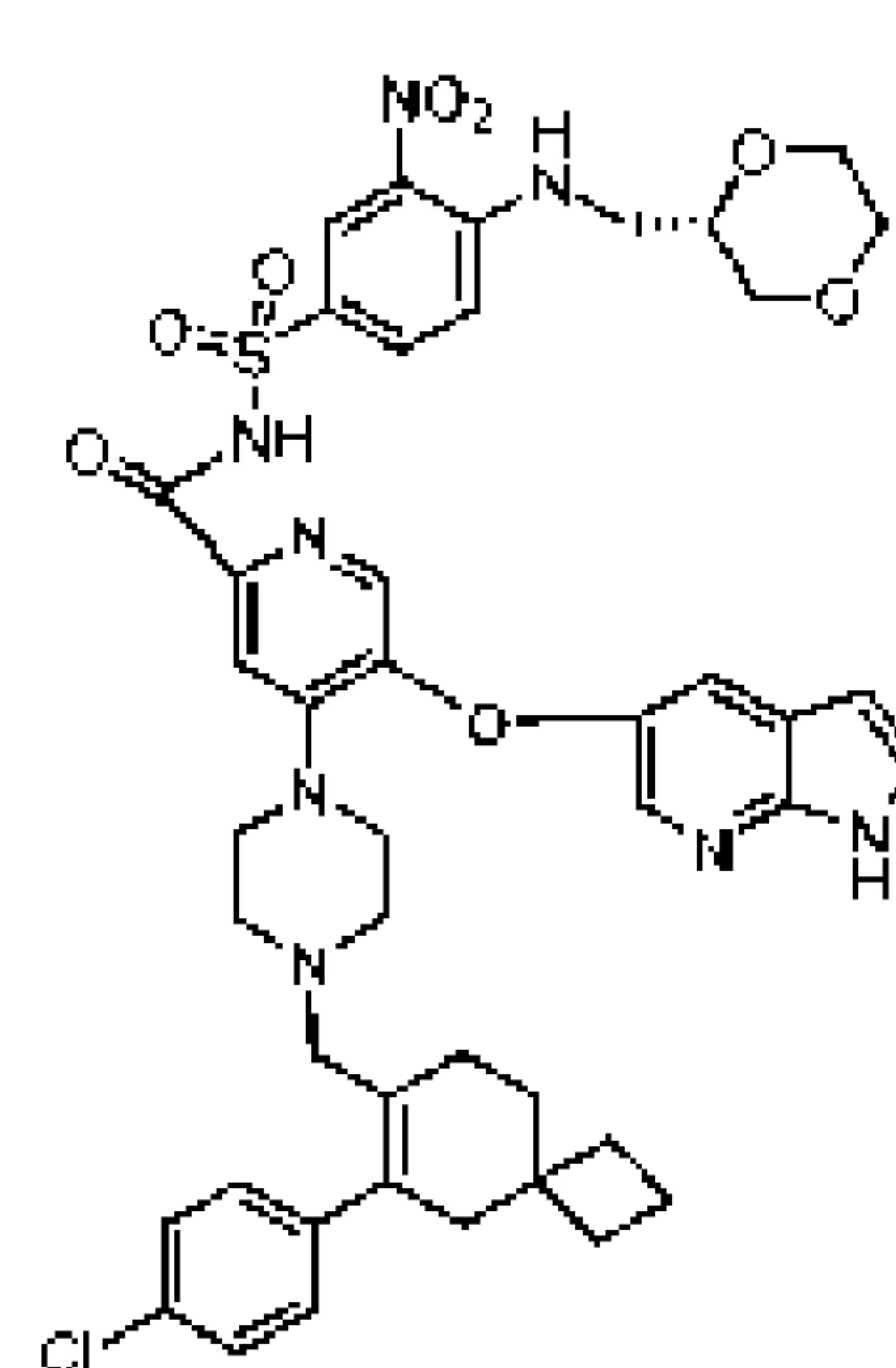
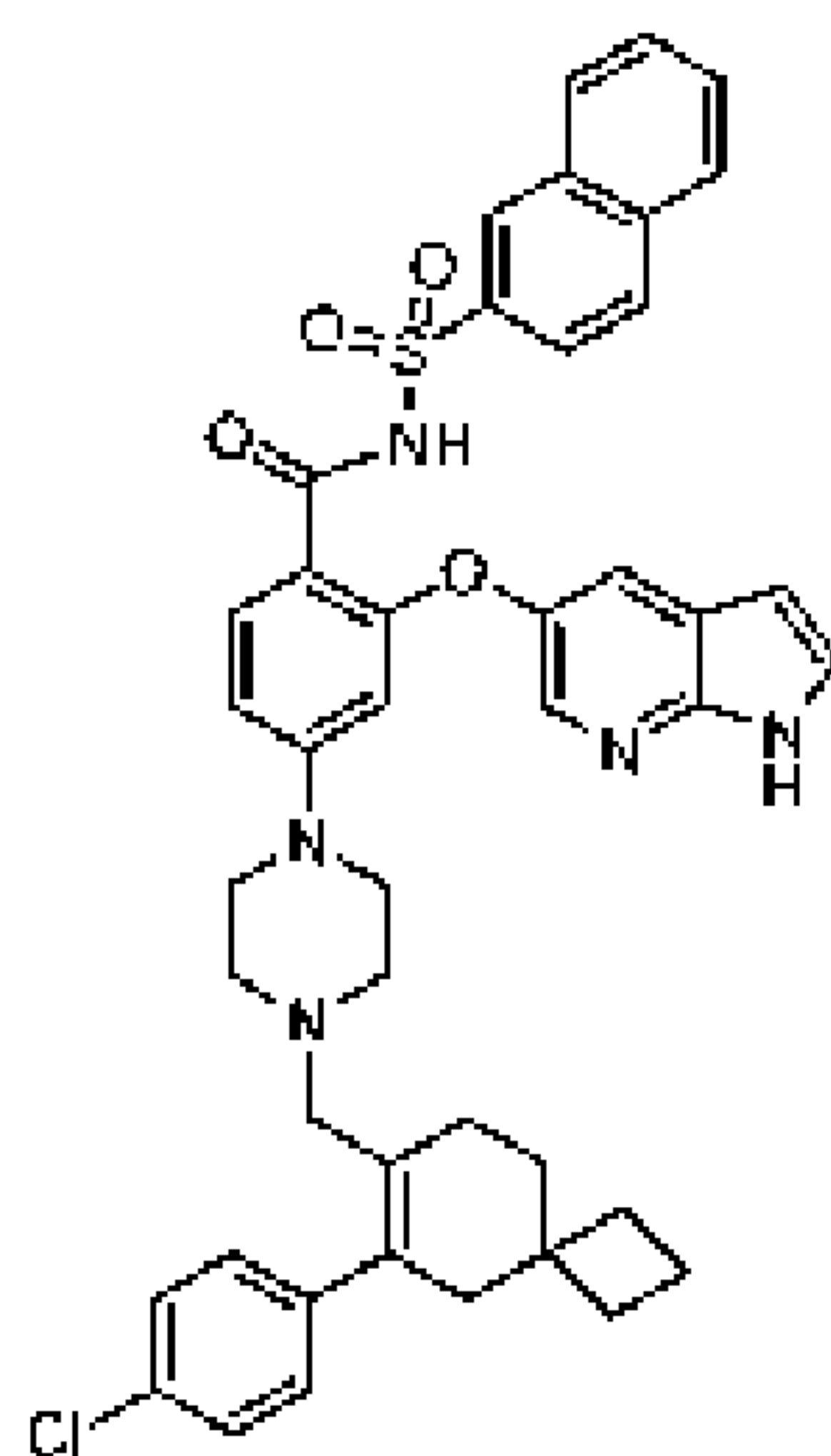
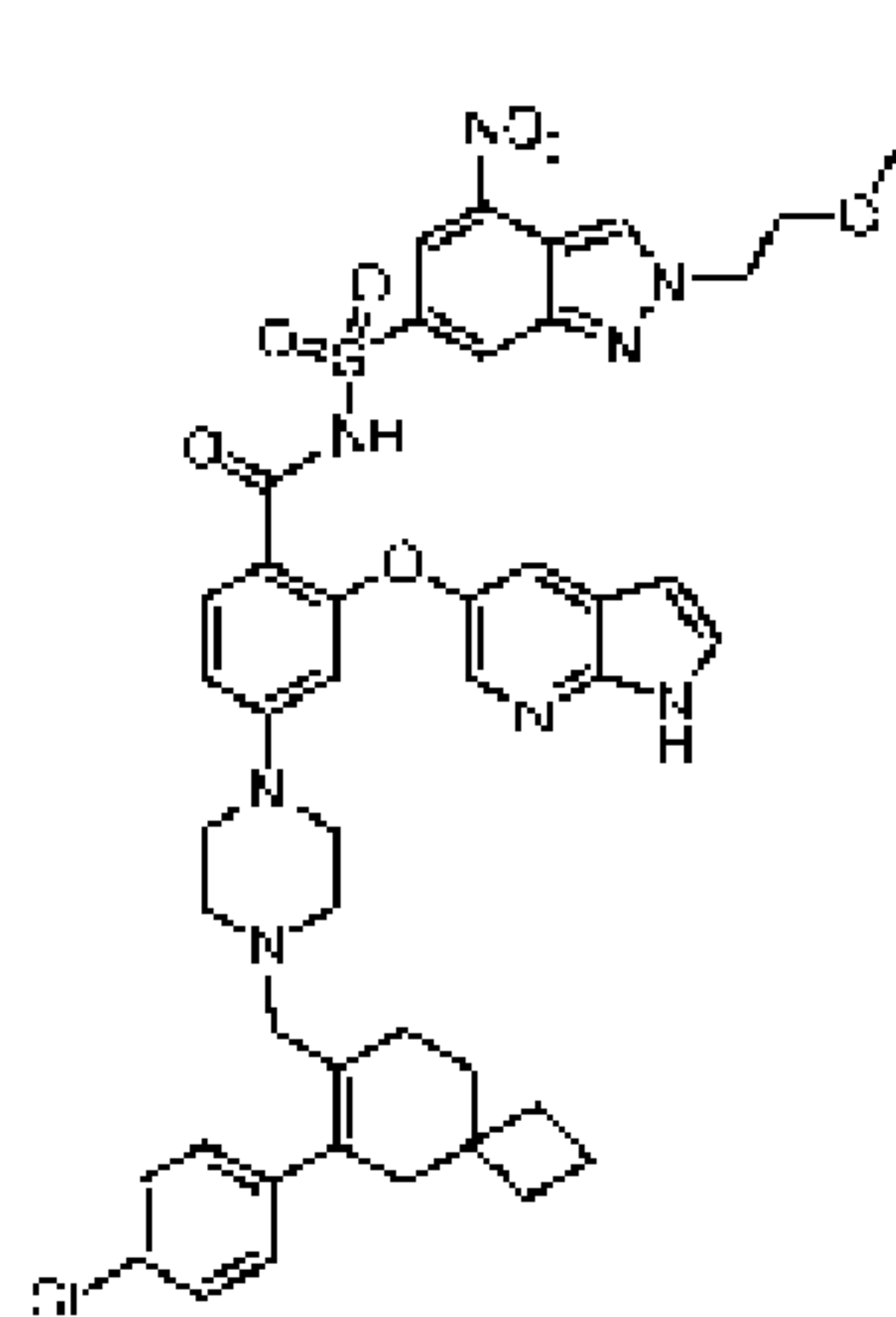


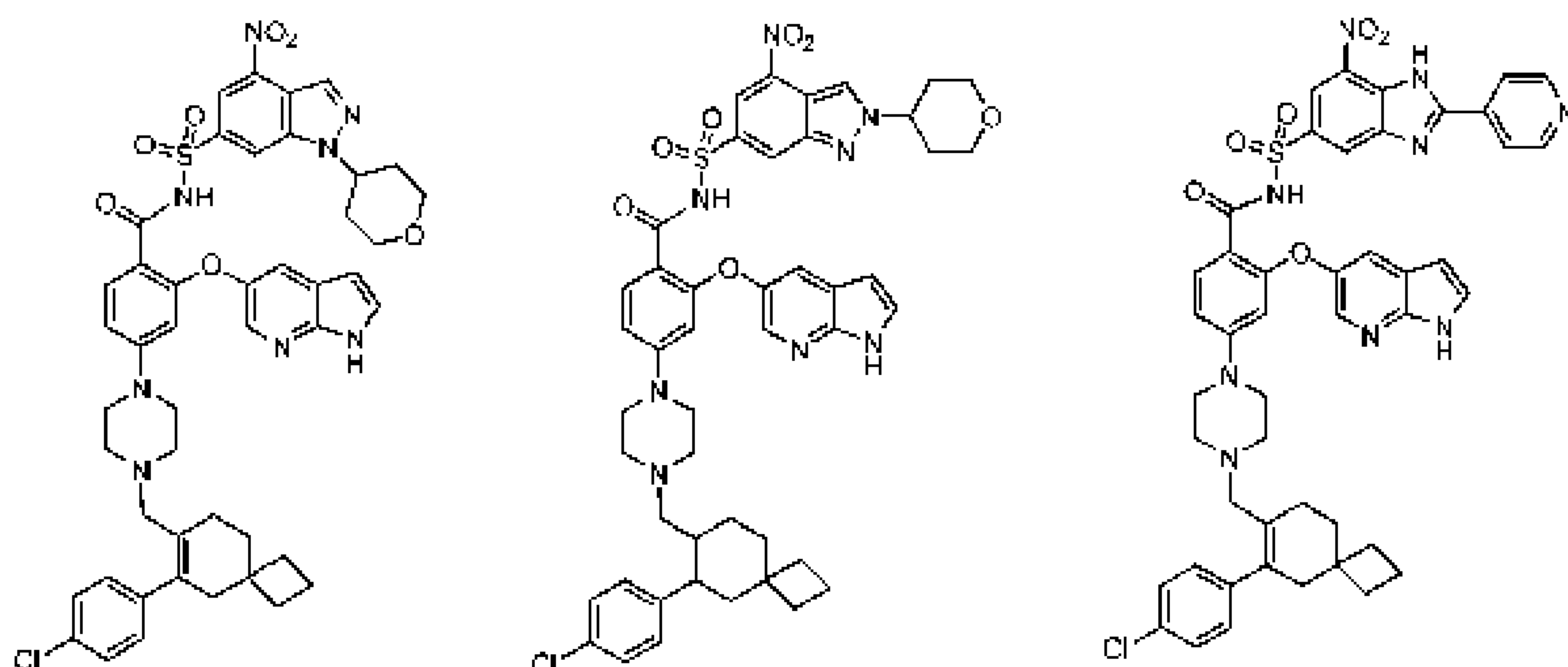












【0008】 另一方面，本發明提供了一種藥物組合，其包括

- (i) 如式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽；和
- (ii) CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

【0009】 在上述藥物組成物或藥物組合中，組分(i) (即式(I)化合物)和組分(ii) (即CDK抑制劑)可以存在於一種單位劑型中，或者分開存在於兩種或更多的單位劑型中。所述單位劑型也可以是一種固定組合。

【0010】 本發明還提供了一種試劑盒，其包含在單個包裝中獨立容器內的藥物組成物，該藥物組成物包括在第一容器中的含有式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，以及在第二容器中的含有CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物。當各組分需要以不同的劑型(例如式(I)化合物的口服製劑和CDK抑制劑的腸外給藥製劑)或在不同的時間間隔施用時，該試劑盒形式有很大的優勢。

【0011】 另一方面，本發明提供了一種所述藥物組成物或藥物組合在製備用於預防及/或治療由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病的藥物中的用途。

【0012】 另一方面，本發明提供了一種預防及/或治療由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的所述藥物組成物或藥物組合。本發明的藥物組成物或藥物組合的每種組分可以同時或以任何順序分開施用。

【0013】 另一方面，本發明提供了一種預防及/或治療由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽和治療有效量的CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽。所述式(I)化合物和CDK抑制劑可以同時或以任何順序分開施用。

【0014】 所述CDK抑制劑可以選自肯帕羅酮(kenpaullone)、PKC-412、丁內酯I (butyrolactone I)、夫拉平度(alvocidib)、N9-異丙基-奧羅莫星(N9-isopropyl-olomoucine)、靛玉紅-3'-單肟(indirubin-3'-monoxime)、NU2058、olomoucine II、9-cyanopaullone、5-碘-靛玉紅-3'-單肟(5-iodo-indirubin-3'-monoxime)、NU6102、oxindole I、SU9516、roscovitine、RO-3306、10Z-hymenialdisine、AZD5438、AT7519、dinaciclib、R547、CGP74514A、SNS-032

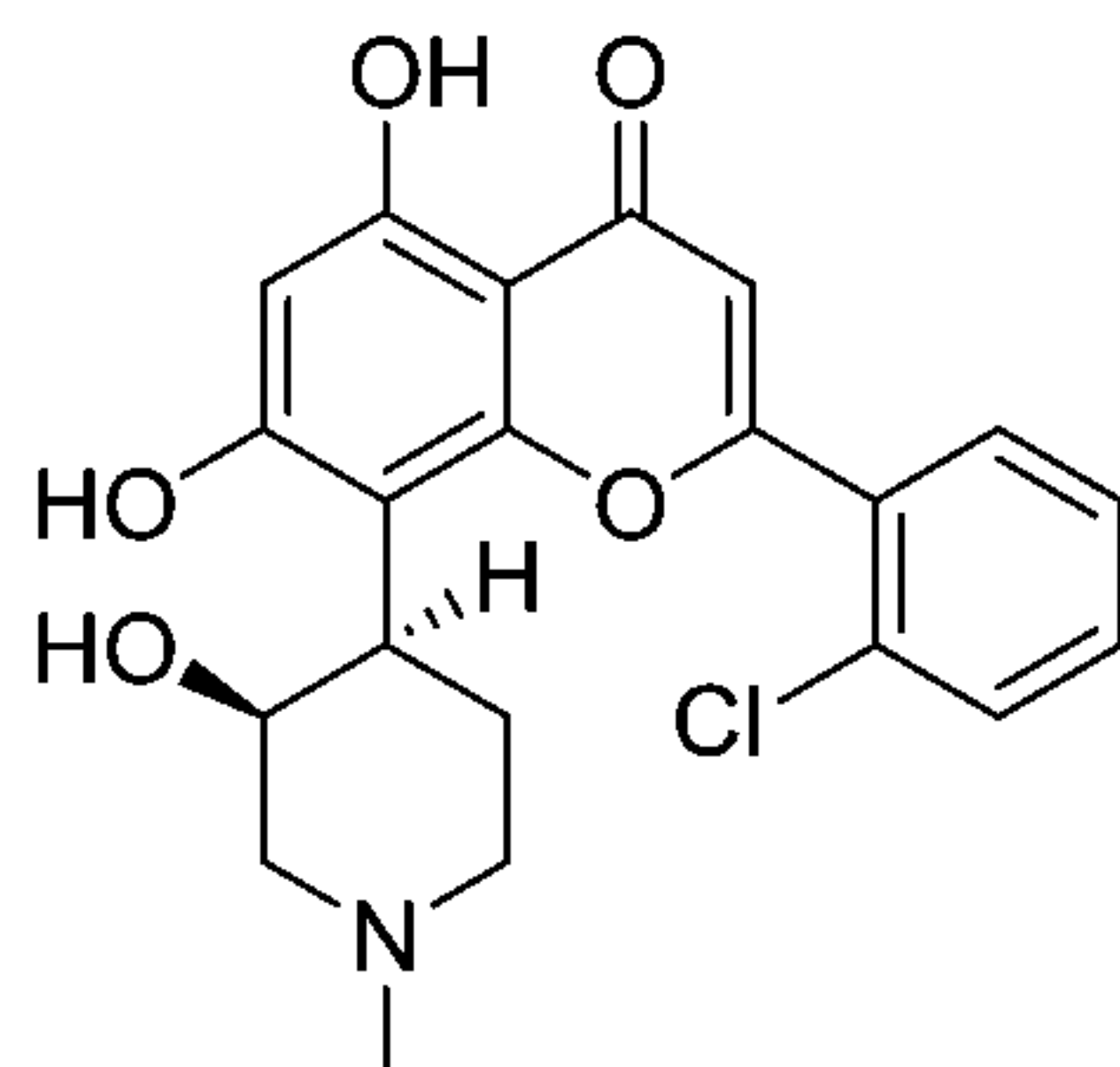
(BMS-387032)、BMS-265246、JNJ-7706621、PHA-793887、P276-00、PHA-767491、milciclib (PHA-848125)、NU6027、LDC000067、瑞博西尼(ribociclib，Kisqali[®])、帕博西尼(palbociclib，Ibrance[®])、阿貝西尼(abemaciclib，Verzenio[®])、Senexin A、Atuveciclib、LY2857785和dinaciclib中的一種或多種。

【0015】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(*R*)-*N*-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺、(*S*)-*N*-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺、(*S*)-*N*-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-氟-5-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

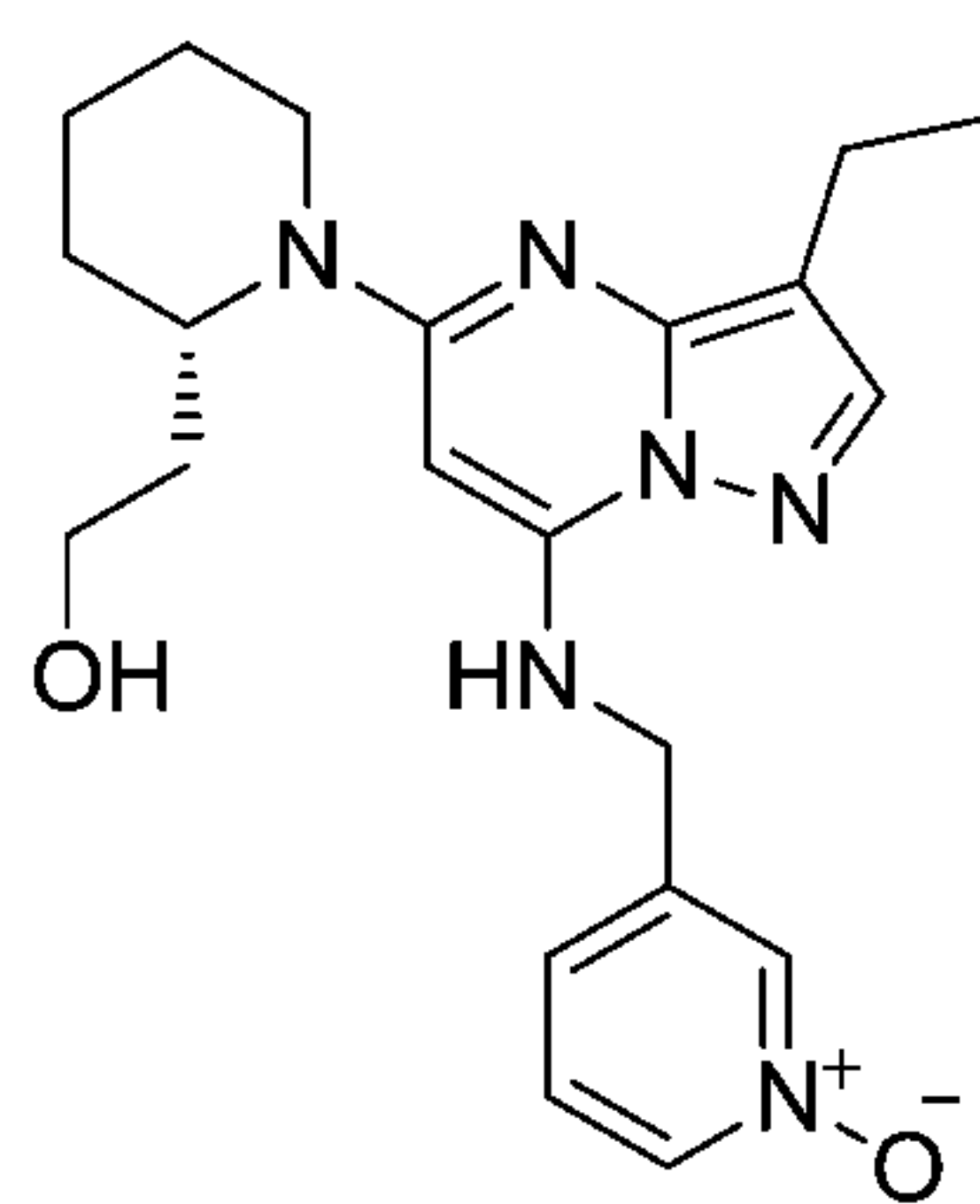
【0016】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(*S*)-*N*-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-氟-5-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯

基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(*R*)-*N*-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(*S*)-*N*-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽。

【0017】 在一些實施方案中，所述CDK抑制劑為CDK9抑制



劑，例如化合物2 (也稱為夫拉平度)、化合物3



化合物3 (也稱為dinaciclib)。

【0018】 在一些實施方案中，所述CDK抑制劑為化合物2或其藥學上可接受的鹽。

【0019】 在一些實施方案中，所述CDK抑制劑為化合物3或其藥學上可接受的鹽。

【0020】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-氟-5-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物2或其藥學上可接受的鹽。

【0021】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-氟-5-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物3或其藥學上可接受的鹽。

【0022】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物2或其藥學上可接受的鹽。

【0023】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(R)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)

螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物3或其藥學上可接受的鹽。

【0024】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物2或其藥學上可接受的鹽。

【0025】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物為(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，且所述CDK抑制劑為化合物3或其藥學上可接受的鹽。

【0026】 所述由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病可以為癌症。所述癌症包括但不限於腎上腺皮質癌、晚期癌症、肛門癌、再生障礙性貧血、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨轉移、成人腦/中樞神經系統腫瘤、兒童腦/中樞神經系統腫瘤、乳腺癌、男性乳腺癌、兒童癌症、原發灶不明癌、巨大淋巴結增生症(Castleman disease)、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤因家族腫瘤(Ewing family of tumor)、眼癌、膽囊癌、胃腸道類癌瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃腸道基質瘤(GIST)、妊娠滋養層細胞疾病、

何杰金氏症 (Hodgkin disease)、卡波西氏肉瘤 (Kaposi sarcoma)、腎癌、喉癌和下咽癌、白血病(如急性淋巴細胞白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML))、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺類癌瘤、皮膚淋巴瘤、惡性間皮瘤、骨髓增生異常症候群、鼻腔鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、神經外胚層腫瘤、腹膜癌、人頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非何杰金氏淋巴瘤(如彌漫性大B細胞淋巴瘤)、兒童非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、口腔口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、陰莖癌、腦下垂體瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、成人軟組織肉瘤、皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、皮膚癌-黑色素瘤、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症和腎母細胞瘤。所述由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病也可以為心臟肥大、擴張性心肌病變、動脈粥樣硬化、肌肉萎縮或肥胖。

【0027】 在一些實施方案中，所述由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病為非何杰金氏淋巴瘤(例如彌漫性大B細胞淋巴瘤)或白血病(例如骨髓增生異常症候群、慢性淋巴細胞白血病或急性骨髓性白血病)。在一些實施方案中，所述由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病為急性骨髓性白血病。在一些實施方案中，所述由Bcl-2及/或CDK

活性媒介的疾病為瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在一些實施方案中，所述由Bc1-2及/或CDK活性媒介的疾病為骨髓增生異常症候群。在一些實施方案中，所述由Bc1-2及/或CDK活性媒介的疾病為慢性淋巴細胞白血病。

【0028】 本發明還提供了一種預防及/或治療癌症的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，和治療有效量的CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽。所述式(I)化合物和CDK抑制劑可以同時或以任何順序分開施用。所述癌症可以為非何杰金氏淋巴瘤(例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤)或白血病(例如骨髓增生異常症候群或急性骨髓性白血病)。所述癌症包括但不限於腎上腺皮質癌、晚期癌症、肛門癌、再生障礙性貧血、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨轉移、成人腦/中樞神經系統腫瘤、兒童腦/中樞神經系統腫瘤、乳腺癌、男性乳腺癌、兒童癌症、原發灶不明癌、巨大淋巴結增生症(Castleman disease)、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤因家族腫瘤(Ewing family of tumor)、眼癌、膽囊癌、胃腸道類癌瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃腸道基質瘤(GIST)、妊娠滋養層細胞疾病、何杰金氏症(Hodgkin disease)、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、喉癌和下咽癌、白血病(如急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病

(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML))、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺類癌瘤、皮膚淋巴瘤、惡性間皮瘤、骨髓增生異常症候群、鼻腔鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、神經外胚層腫瘤、腹膜癌、人頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非何杰金氏淋巴瘤(如彌漫性大B細胞淋巴瘤)、兒童非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、口腔口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、陰莖癌、腦下垂體瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、成人軟組織肉瘤、皮膚基底細胞癌和鱗狀細胞癌、皮膚癌-黑色素瘤、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症和腎母細胞瘤。在一些實施方案中，所述癌症為急性骨髓性白血病。在一些實施方案中，所述癌症為非何杰金氏淋巴瘤(例如彌漫性大B細胞淋巴瘤)或白血病(例如骨髓增生異常症候群、慢性淋巴細胞白血病或急性骨髓性白血病)。在一些實施方案中，所述癌症為急性骨髓性白血病。在一些實施方案中，所述癌症為彌漫性大B細胞淋巴瘤。在一些實施方案中，所述癌症為骨髓增生異常症候群。在一些實施方案中，所述癌症為慢性淋巴細胞白血病。

【0029】 本發明的藥物組成物或藥物組合還可包含藥學上可接受的載體。

【0030】 在所述藥物組成物或藥物組合中，所述式(I)化合物與CDK抑制劑的質量比可為50:1至1:50，例如50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45或1:50。

【0031】 治療有效量的式(I)化合物和CDK抑制劑可以50:1至1:50（例如50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45或1:50）的質量比給予受試者。

【0032】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物和CDK抑制劑（例如化合物2）可以20:1的質量比給予受試者。

【0033】 在一些實施方案中，所述式(I)化合物和CDK抑制劑（例如化合物3）可以3:2的質量比給予受試者。

【0034】 本發明化合物的劑量優選為治療有效量，尤其是市場上已有的劑量。

【0035】 化合物或組成物的“治療有效量”是指足以治癒、減輕或部分抑制特定疾病或病症及其併發症的臨床表現的量。某一特定治療目的的治療有效量將取決於疾病或損傷的嚴重程度以及受試者的體重和一般狀態。應當理解，合適的劑量可以透過使用常規實驗

確定，如透過構建值矩陣並測試矩陣中的不同點來確定合適的劑量，所有這些都是在受過訓練的醫師或臨床科學家的普通技能範圍內。應當理解，每一單位劑型中包含的每種活性成分的含量本身不需要構成治療有效量，因為可以透過施用多個該單位劑型來達到需要的治療有效量。

【0036】 例如，作為本發明藥物組成物或藥物組合的一部分的式(I)化合物可以1-2000 mg (例如1-1500 mg，例如1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1200、1300、1400、1500 mg)的劑量經口服給予受試者。在一些實施方案中，作為本發明藥物組成物或藥物組合的一部分的式(I)化合物可以以1-1500 mg (例如100-1000 mg，例如100-500 mg，例如200-500 mg)的劑量經口服給予受試者(例如人)。上述劑量可以按照每天一次、兩次或三次，每兩天一次(Q2D)，每週一次(QW)，每週兩次(BIW)或每兩週一次(Q2W)的頻率施用。例如，所述式(I)化合物可以每天口服一次。

【0037】 例如，作為本發明組成物或藥物組合的一部分的CDK抑制劑(例如(化合物2))可以0.1-1000 mg (例如1-500 mg，例如

0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500 mg)的劑量給予受試者。上述劑量可以按照每天一次、兩次或三次，每兩天一次(Q2D)，每週一次(QW)，每週兩次(BIW)或每兩週一次(Q2W)的頻率施用。例如，化合物2可以每天經腹腔注射施用一次。例如，化合物3可以每週口服一次。

【0038】 所述式(I)化合物已在WO 2018027097 A1中公開，其全文透過引用併入本文中。

【0039】 所述式(I)化合物和CDK抑制劑可以同時或以任何順序分開施用。“同時”是指在同一時間點施用。如果不同時施用，則意味著它們依次給予受試者，並且在時間上足夠接近從而它們能夠共同作用以達到期望的治療效果。例如，CDK抑制劑可以在施用式(I)化合物之前(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、同時或之後(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1周、2周、

3周、4周、5周、6周、8周或12周之後)給予有需要的受試者。在各種實施方案中，CDK抑制劑和式(I)化合物可以間隔1分鐘、間隔10分鐘、間隔30分鐘、間隔小於1小時、間隔1小時、間隔1小時至2小時、間隔2小時至3小時、間隔3小時至4小時、間隔4小時至5小時、間隔5小時至6小時、間隔6小時至7小時、間隔7小時至8小時、間隔8小時至9小時、間隔9小時至10小時、間隔10小時至11小時、間隔11小時至12小時、間隔不超過24小時或間隔不超過48小時施用。

【0040】 本發明化合物可以經口服施用。口服施用可涉及吞嚥使得化合物進入胃腸道、及/或經頰、舌或舌下施用，藉此化合物直接從口腔進入血液。例如，式(I)化合物可以經口服施用。例如，CDK抑制劑(例如化合物3)可以經口服施用。

【0041】 適於口服給藥的製劑包括固體、半固體和液體體系，例如片劑，含有多奈米微粒、液體或粉末的軟或硬膠囊，錠劑(包括液體填充的)，咀嚼劑，凝膠劑，快速分散劑型，膜劑，胚珠劑型(ovules)，噴霧劑，和頰/黏附貼劑。此外，本發明的化合物可以噴霧乾燥分散體的形式施用。用於口服給藥的固體製劑可以配製成立即及/或調控釋放。調控釋放製劑包括延遲、持續、脈衝、控制、標靶和程式釋放。

【0042】 液體製劑包括懸浮液、溶液、糖漿和酏劑。此類製劑可用作軟或硬膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)中的填

料，並且通常包含載體，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或合適的油，和一種或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體製劑也可以透過固體(例如從藥囊中)的重製(reconstitution)來製備。

【0043】 本發明的化合物也可以直接給予至血液、肌肉或內臟器官中。用於腸外給藥的合適方式包括靜脈內、動脈內、腹腔內、鞘內、心或腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內和皮下。用於腸外給藥的合適裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器和輸液技術。腸外製劑通常是水溶液，其可以含有賦形劑，例如鹽、碳水化合物和緩衝劑(優選pH值為3至9)，但是對於某些應用而言，它們可能更適合配製成無菌非水溶液，或作成乾燥形式與適當的賦形劑(如無菌、無熱原的水)一起使用。例如，CDK抑制劑(例如化合物2)可以每天經腹腔施用。

【0044】 用於腸外給藥的製劑可以配製成立即及/或調控釋放。調控釋放製劑包括延遲、持續、脈衝、控制、標靶和程式釋放。因此，本發明的化合物可以配製成懸浮液或固體、半固體或觸變液體，作為植入儲庫提供活性化合物的調控釋放。此類製劑的實例包括藥物塗層支架和包含載藥聚(dl-乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)微球的半固體和懸浮液。

【0045】 本發明的化合物也可以經局部、經皮內或經皮膚施用於皮膚或粘膜。用於該目的典型製劑包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶

液、面霜、軟膏、撒粉、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶和微乳液。也可以使用脂質體。典型的載體包括酒精、水、礦物油、液體礦脂、白礦脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以摻入滲透促進劑，參見，例如，*J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958, Finnin和Morgan (1999年10月)。

【0046】 用於局部給藥的製劑可以配製成立即及/或調控釋放。調控釋放製劑包括延遲、持續、脈衝、控制、標靶和程式釋放。

【0047】 術語“載體”是指與化合物一起施用的稀釋劑、佐劑或賦形劑。合適的藥物載體在 E. W. Martin 的 “Remington's Pharmaceutical Sciences” 中有描述。典型的藥用載體如下：糖如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇；澱粉如玉米澱粉、木薯澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和甲基纖維素；鈣的磷酸鹽如磷酸氫鈣和磷酸三鈣；硫酸鈉；硫酸鈣；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇；硬脂酸；鹼土金屬的硬脂酸鹽如硬脂酸鎂和硬脂酸鈣；硬脂酸；植物油如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和玉米油；非離子、陽離子和陰離子界面活性劑；乙二醇聚合物； β -環糊精；脂肪醇；水解的穀物固體；以及其他無毒的相容的填充劑、粘合劑、崩解劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、潤滑劑、調味劑等常用於藥物製劑中的載體。

【0048】 術語“藥物組合”在此用於表示一種包含本發明的活性成分(例如化合物C、CDK抑制劑)的產品。藥物組合所包含的活性成分可以存在於單一實體(例如，單一劑型，例如一個注射劑、一個片劑或一個膠囊)中，因此它們可以同時施用於受試者。藥物組合所包含的活性成分也可以分開地存在於單獨的實體中(例如，一種活性成分存在於片劑中，而另一種活性成分存在於膠囊中)，因此它們可以獨立地施用於受試者，無論是同時施用還是無時間限制地分開施用。如果藥物組合包含的活性成分分開地存在於單獨的實體中，則它們可以彼此獨立地出售，並且僅在包裝(例如傳單等)或其他資訊(例如提供給醫師和醫務人員的資訊，例如口頭交流)中提供有關它們組合使用可能性的說明。

【0049】 術語“組合”在此用於表示同時施用、或以任何方式按次序分別施用治療有效量的式(I)化合物和CDK抑制劑或其藥物上可接受的鹽。優選地，如果不是同時施用，則化合物在彼此接近的時間內施用。此外，化合物是否以相同的劑型施用是無關緊要的，例如，一種化合物可以局部施用且另一種化合物可以口服施用。適當地，兩種化合物均口服施用。

【0050】 本文中使用的術語“協同作用”是指使用本發明的方法、組合和組成物實現的效果大於分別單獨使用包含本發明活性成分的各個方法和組成物的效果之和。本文透過Clarke R. Issues in

experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models[J]. *Breast Cancer Research & Treatment*, 1997, 46(2-3):255-278描述的方法評估組合的協同作用，其全文透過引用併入本文中。另見 Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine*. 2015 21, 431-439，其全文透過引用併入本文中。另見 Chou T C . Drug Combination Studies and Their Synergy Quantification Using the Chou-Talalay Method[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(2): 440-446，其全文透過引用併入本文中。

【0051】 術語“藥學上可接受的鹽”是指常用於製藥工業的無毒鹽，其可以根據本領域熟知的方法製備。

【0052】 本文中所使用的術語“藥學上可接受的”是指那些在合理的醫學判斷範圍內，適於接觸哺乳動物，尤其是人類的組織，而沒有過度的毒性、刺激性、過敏反應或其它有問題的併發症，具有合理的利益/風險比的化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0053】 術語“預防”是指對健康患者進行預防性治療，以防止形成本文提及的病症。此外，“預防”一詞還指對處於所要治療疾病前期的患者預防性地給藥。

【0054】 術語“治療”指對患者的管理和護理以達到對抗疾病、病症或病症的目的。

【0055】 術語“受試者”指任何動物，包括哺乳動物，例如小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物或人。優選的受試者是人。

【0056】 術語“容器”是指適用於儲存、運輸、分配及/或處理藥品的任何容器和封蓋。

【0057】 術語“CDK”是“細胞週期蛋白依賴性激酶”的縮寫，指能夠與細胞週期蛋白錯合並能夠催化基質磷酸化的蛋白質家族。細胞週期蛋白依賴性激酶(也稱為CDKs)是本領域已知的，包括例如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8和CDK9。

【0058】 術語“CDK抑制劑”是指能夠降低或抑制(部分或完全)CDK活性的任何化合物。CDK抑制劑可以直接或間接降低或抑制一種或多種特定CDK的活性。例如，CDK4和CDK6的抑制劑可以同時抑制CDK4和CDK6的活性。

【0059】 術語“由Bcl-2媒介的疾病”是指某一疾病，其中Bcl-2的活性導致調控途徑的異常活性，包括過度表現、突變或細胞內其他調控途徑活性的相對缺乏，引起細胞過度增殖，例如癌症。

【0060】 術語“CDK媒介的疾病”是指某一疾病，其中CDK的活性導致調控途徑的異常活性，包括過度表現、突變或細胞內其他調控途徑活性的相對缺乏，引起細胞過度增殖，例如癌症。

【0061】 除非另有說明，術語“一個”、“一種”、“所述”和在本發明的上下文中(特別是申請專利範圍的內容中)類似的用語，應被理解為涵蓋單數和複數。除非另有說明外，本文對數值範圍的表述僅旨在用作分別單獨提及落入該範圍的每個單獨值的簡寫方法，並且落入數值範圍的每個單獨值被併入說明書中，如同其在本文中單獨地被描述一樣。除非另有說明外，本文提供的任何和所有示例或示例性語言(例如，“例如”)的使用旨在更好地說明本發明，而不對本發明的範圍構成限制。說明書中的語言不應被解釋為指示任何未要求保護的元件對於實施本發明是必要的。

【0062】 術語“鹵代”或“鹵素”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時是指 -C1、-F、-Br 或 -I。

【0063】 術語“烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指含有1至12個碳原子的未取代的直鏈或支鏈脂肪烴，即C₁₋₁₂烷基，或指定碳數的烷基，例如C₁烷基如甲基，C₂烷基如乙基，C₃烷基如丙基或異丙基，C₁₋₃烷基如甲基、乙基、丙基或異丙基等。在一個實施方案中，烷基為直鏈C₁₋₆烷基。在另一個實施方案中，烷基為支鏈C₃₋₆烷基。在另一個實施方案中，烷基為直鏈C₁₋₄烷基。在另一個實施方案中，烷基為支鏈C₃₋₄烷基。在另一個實施方案中，烷基為直鏈或支鏈C₃₋₄烷基。在另一個實施方案中，烷基部分或完全被氘化，即烷基的一個或多個氫原子被氘原子替代。C₁₋₁₂烷基的

非限制性實例包括甲基、 $-\text{CD}_3$ 、乙基、丙基、異丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、異丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

C_{1-4} 烷基的非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、仲丁基、叔丁基和異丁基。

【0064】 術語“任選取代的烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指未取代的或被一個、兩個或三個獨立選自鹵素、硝基、氰基、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基和任選取代的芳基的取代基取代的烷基。在一個實施方案中，任選取代的烷基為被兩個取代基取代的烷基。在另一實施方案中，任選取代的烷基為被一個取代基取代的烷基。在另一實施方案中，任選取代的烷基為未取代的烷基。任選取代的烷基的非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0065】 術語“環烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，指未取代的飽和或部分不飽和的(例如含有一個或兩個雙鍵)，含有1至3個環具有3至12個碳原子的環狀的脂肪烴，即 C_{3-12} 環烷基或指定碳數的環烷基。在一個實施方案中，環烷基具有2個環。在一個實施方案中，環烷基具有1個環。在另一個實施方案中，環烷基為 C_{3-8} 環烷基。在另一個實施方案中，環烷基為 C_{3-6} 環烷基。在另一個實施方案中，環烷基為 C_{3-5} 環烷基。術語“環烷基”意指包括環

-CH₂-被-C(=O)-替代的基團。環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降冰片基、十氫化萘基、金剛烷基、環己烯基、環戊烯基、環戊酮、螺環[3.3]庚烷和雙環[3.3]壬烷。

【0066】 術語“任選取代的環烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指未取代的或被一個、兩個或三個獨立選自鹵素、硝基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵代烷基和雜環基的取代基取代的環烷基。在一個實施方案中，任選取代的環烷基為被兩個取代基取代的環烷基。在另一個實施方案中，任選取代的環烷基為被一個取代基取代的環烷基。在另一個實施方案中，任選取代的環烷基為未取代的環烷基。

【0067】 術語“鹵代烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指被一個或多個氟、氯、溴及/或碘原子取代的烷基。在一個實施方案中，烷基被一個、兩個或三個氟及/或氯原子取代。在另一實施方案中，鹵代烷基為C₁₋₄鹵代烷基。鹵代烷基的非限制性實例包括氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基和三氯甲基。

【0068】 術語“烷氧基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指與末端氧原子連接的任選取代的烷基。在一個實施方案中，

烷氧基是與末端氧原子連接的C₁₋₆烷基。在另一實施方案中，烷氧基是與末端氧原子連接的C₁₋₄烷基。烷氧基的非限制性實例包括甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

【0069】 術語“芳基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指具有6至14個碳原子的未取代的單環或雙環芳族環系，即C₆₋₁₄芳基。芳基的非限制性實例包括苯基(縮寫為“Ph”)、萘基、菲基、蒽基、茛基、萵基、聯苯基、亞聯苯基和芴基。在一個實施方案中，芳基是苯基或萘基。

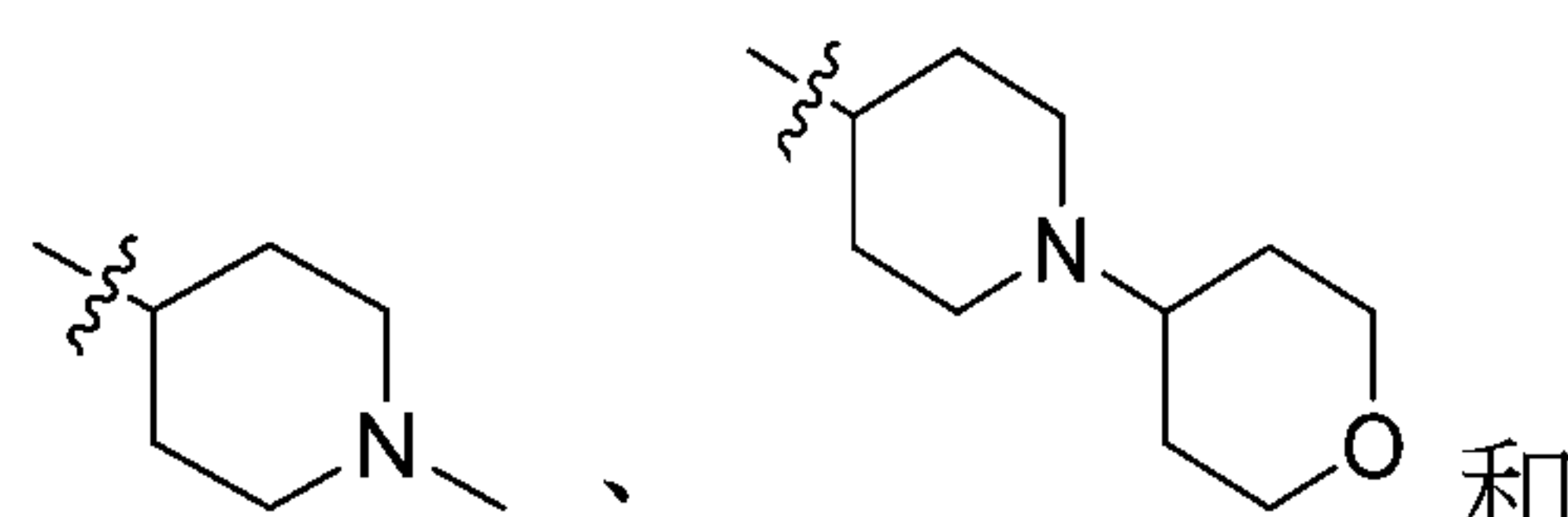
【0070】 術語“任選取代的芳基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指未取代的或被1-5個取代基取代的芳基，所述取代基分別獨立地選自鹵素、硝基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵代烷基和雜環基。在一個實施方案中，任選取代的芳基是任選取代的苯基。在另一實施方案中，任選取代的苯基具有一個取代基。在另一實施方案中，任選取代的苯基是未取代的。取代的芳基的非限制性實例包括2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基和4-氯苯基。

【0071】 術語“雜環基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指未取代的飽和和部分不飽和的(例如含有一個或兩個雙鍵)，含有一個、兩個或三個環具有3至14個環成員的環狀基團，即3至14員雜環，其中一個環的至少一個碳原子被雜原子替代。術語

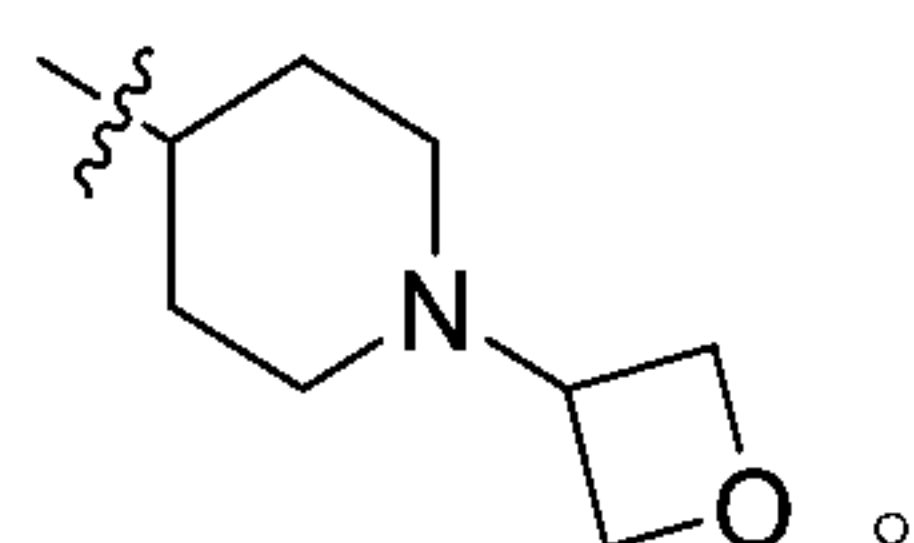
“雜環基”意指包括環狀脲基如咪唑烷基-2-酮，環狀醯胺基如 β -內醯胺、 γ -內醯胺、 δ -內醯胺和 ϵ -內醯胺，和環狀胺基甲酸酯基團如噁唑烷基-2-酮。在一個實施方案中，雜環基是含有一個環和一個或兩個氧及/或氮原子的4-、5-、6-、7-或8-員環狀基團。在一個實施方案中，雜環基是含有一個環和一個或兩個氮原子的5-或6-員環狀基團。在一個實施方案中，雜環基是含有兩個環和一個或兩個氮原子的8-、9-、10-、11-或12-員環狀基團。在一個實施方案中，雜環基是含有一個環和一個氧原子的4-或5-員環狀基團。雜環基可任選地透過碳或氮原子與分子的其餘部分連接。雜環基的非限制性實例包括1,4-二噁烷、2-氧代吡咯烷-3-基、2-咪唑烷酮、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、吡咯烷基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基(降托烷)、6-氮雜螺[2.5]辛烷、6-氮雜螺[3.4]辛烷、二氫吲哚基、二氫吲哚-2-酮和1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮。

【0072】 術語“任選取代的雜環基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指未取代的或被一個、兩個或三個取代基取代的雜環基，所述取代基獨立地選自鹵素、硝基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵代烷基和雜環基。任選

取代的雜環基的非限制性實例包括



和



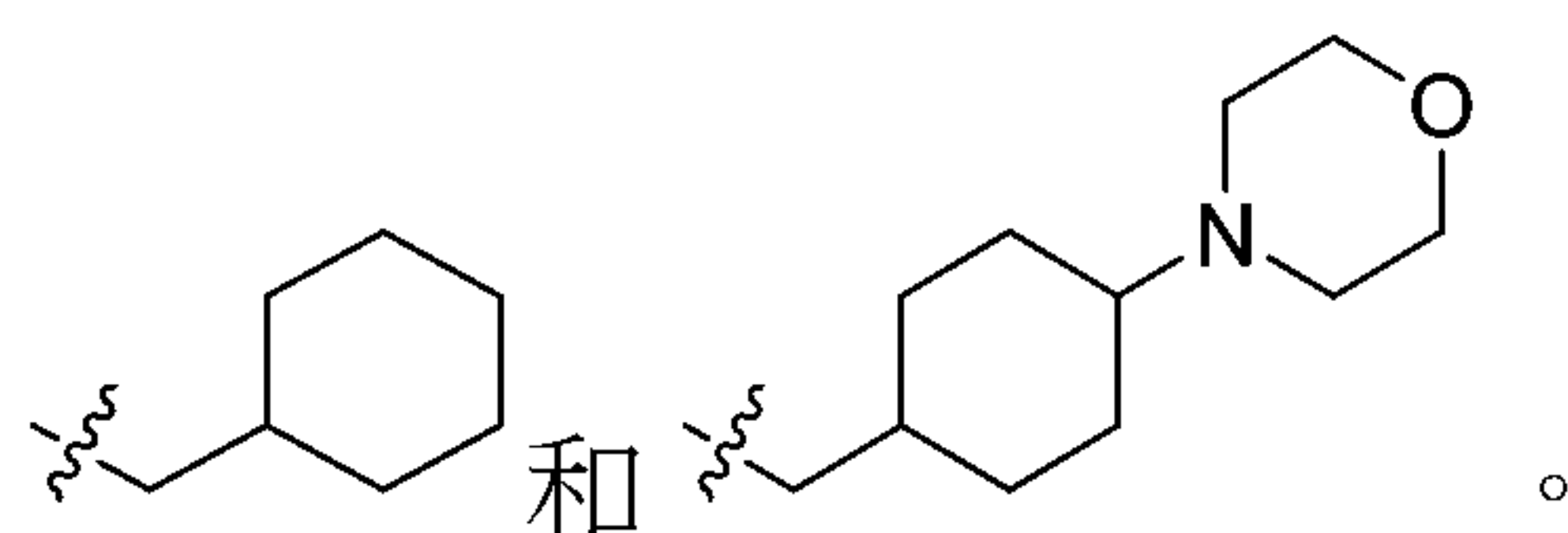
。

【0073】 術語“烷基胺基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指 -NHR^{10} ，其中 R^{10} 是 C_{1-6} 烷基。在一個實施方案中， R^{10} 是 C_{1-4} 烷基。烷基胺基的非限制性實例包括 -N(H)CH_3 和 $\text{-N(H)CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0074】 術語“二烷基胺基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指 $\text{-NHR}^{11a}\text{R}^{11b}$ ，其中 R^{11a} 和 R^{11b} 分別獨立地為 C_{1-6} 烷基。在一個實施方案中， R^{11a} 和 R^{11b} 分別獨立地為 C_{1-4} 烷基。二烷基胺基的非限制性實例包括 $\text{-N(CH}_3)_2$ 和 $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ 。

【0075】 術語“(環烷基)烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指被一個任選取代的環烷基取代的烷基。在一個實施方案中，(環烷基)烷基是被一個任選取代的 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基。在一個實施方案中，任選取代的環烷基被雜環基取代。(環烷

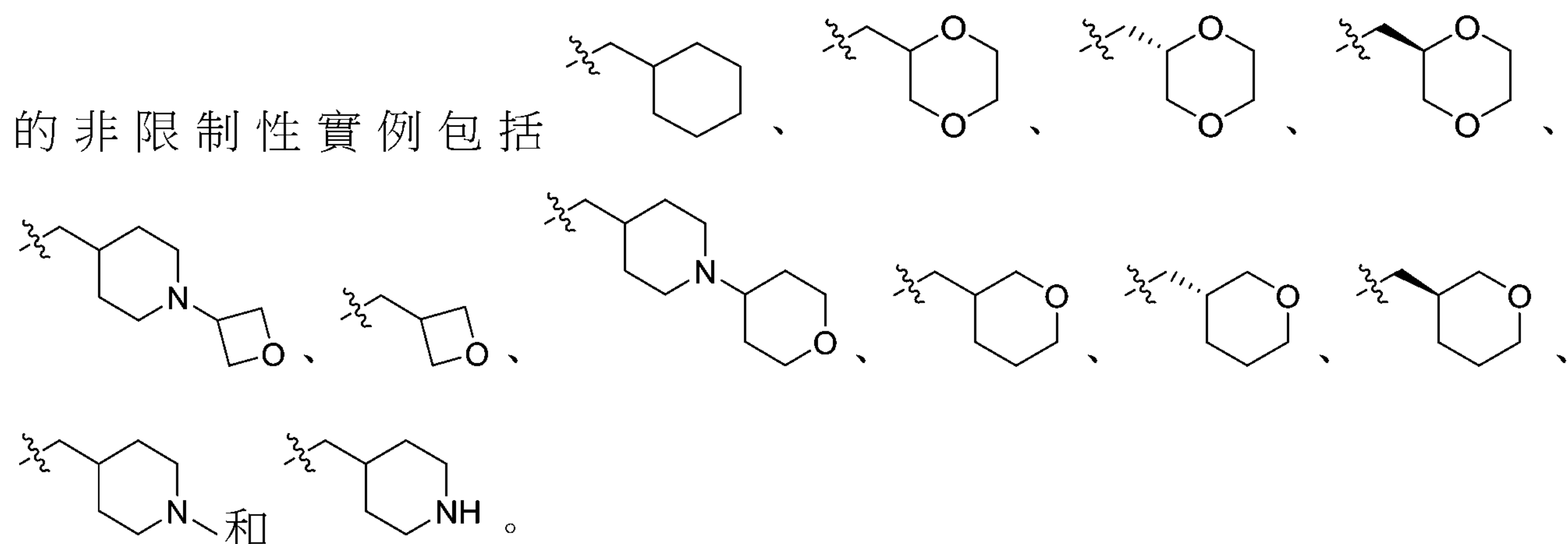
基)烷基的非限制性實例包括



。

【0076】 術語“(雜環基)烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指被一個任選取代的雜環基取代的烷基。在一個實施

方案中，(雜環基)烷基是被一個任選取代的4-至6-員雜環基取代的C₁₋₄烷基。雜環基可以透過碳或氮原子與烷基連接。(雜環基)烷基



【0077】 術語“雜烷基”單獨使用或作為另一基團的一部分使用時，是指含有6至12個鏈原子的未取代的直鏈或支鏈脂肪烴，即6至12員雜烷基或指定的鏈原子數的雜烷基，其中至少2個-CH₂獨立地被-O-、-N(H)-或-S-替代。其中-O-、-N(H)-或-S-可獨立地位於脂肪烴鏈內部的任何位置，只要-O-、-N(H)-或-S-基團被至少兩個-CH₂-基團隔開。在一個實施方案中，兩個-CH₂-基團被兩個-O-基團替代。在另一個實施方案中，三個-CH₂-基團被三個-O-基團替代。雜烷基的非限制性實例包括-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂N(H)CH₃和-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃。

【0078】 藥物組成物和製劑可以透過常規的混合、製粒、製糖衣、溶解或凍乾的方法製造。

【0079】 本發明的化合物可以以藥學上可接受的鹽存在。如果這些化合物具有例如至少一個鹼性中心，則它們可以形成酸加成鹽。如果需要，還可以形成具有另外存在的鹼性中心的相應酸加成鹽。具有至少一個酸性基團(例如COOH)的化合物也可以與鹼形成鹽。如果化合物包括例如羧基和胺基，則可進一步形成相應的內鹽。

【0080】 本發明的化合物可以水合物的形式存在，或者其它溶劑化形式存在。

【0081】 本發明的化合物可以以一種或多種多晶型的形式存在。

【0082】 本發明還包括化合物的所有可能的立體異構體和幾何異構體。本發明包括外消旋化合物和光學活性異構體。當化合物需要作為單一對映體時，可透過最終產物的拆分或透過異構純起始材料的立體定向合成或使用掌性輔助試劑來獲得，例如，參見Z. Ma等，*Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), 883-888 (1997)。最終產物、中間物或原料的拆分可透過本領域已知的任何合適方法實現。另外，在式(I)化合物的互變異構體是可能存在的情況下，本發明旨在包括化合物的所有互變異構形式。

【0083】 本發明包括所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，例如式(I)化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子序數但不同於通常在自然界中發現的原子質量或質量數的原子取代。

【0084】 適合包含在本發明化合物中的同位素的實例包括氫的同位素，例如 ^2H 和 ^3H ；碳，例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；氮，例如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧，例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 。

【0085】 用較重的同位素如氘(即 ^2H)替代可能由於代謝穩定性更高帶來某些治療優勢，例如體內半衰期增加或所需劑量減少，因此在某些情況下可能是優選的。

【0086】 本發明化合物可以前驅藥形式存在。因此，當施用到身體內或身體上時，某些可能幾乎沒有或沒有藥理活性的衍生物可以轉化成具有所需活性的本發明化合物，例如透過水解裂解，可將其轉化為具有所需活性的本發明化合物。這種衍生物被稱為“前驅藥”。關於前驅藥的更多資訊，可參照‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi 和 W Stella) 和 ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。

【0087】 例如，前驅藥可以透過將本發明化合物中存在的適當官能基替換為本領域技術人員已知的某些部分作為“前驅部分”來製備，例如“Design of Prodrugs”，H Bundgaard (Elsevier, 1985) 中所述。

【0088】 此類前驅藥的一些實例包括：

(i)若化合物含有醇官能基(-OH)，其醚，例如，用(C₁-C₆)烷醯氧基甲基替代氫；

(ii)如果化合物包含二級胺基官能基，其醯胺，例如，用(C₁-C₁₀)烷醯基取代氫。

【0089】 縮寫詞“p.o”(即口服)、“i.p”(即腹腔內)、“q.d”或“QD”(即每日一次)、“q.w”(即每週一次)等以其一般含義用於描述給藥途徑或給藥方案。

【0090】 本領域技術人員完全能夠選擇相關的測試模型來證明本發明的組成物在上述和以下所示的治療適應症中的療效。代表性的研究採用了化合物1和夫拉平度的組合。

【0091】 本文中引用的所有出版物和專利申請均透過將其全文以引用的方式併入本文中，如同每個單獨的出版物或專利申請被具體地和單獨地指明透過引用併入。

【0092】 令人驚訝地發現，在OCI-AML-3 AML、SKM-1 MDS和U2932 DLBCL異種移植模型中，給予化合物1和夫拉平度比單用化合物1或夫拉平度取得了更好的治療效果，且顯著降低了腫瘤生長和提高了緩解率，顯示出顯著的協同效應。在U2932 DLBCL異種移植模型中，化合物1顯著增強了夫拉平度對腫瘤的抑制，其T/C值(治療組中的平均腫瘤體積相對於對照組)從30.9%改善至5.8%。有趣的是，組合療法顯示出100%的緩解率，其中20%腫瘤完全緩解

(CR)和80%腫瘤部分緩解(PR)。相反，夫拉平度單獨療法並未顯示CR或PR。在骨髓增生異常症候群SKM-1和AML OCI-AML-3異種移植模型中也觀察到類似的協同抗腫瘤活性，記錄的T/C值為2.9%和3.4%。引人注意的是，在OCI-AML-3異種移植實驗中，組合療法組顯示出60%的緩解率，其中40% CR和20% PR。單獨療法並未顯示出CR或PR。

【0093】 進一步的優勢可以是，根據本發明的組合可減少單個藥物的劑量，例如，劑量不僅可以減少，而且應用的頻率也能降低，或者可用於減少副作用。

【圖式簡單說明】

【0094】

圖1示出了實施例2中皮下人OCI-AML-3 AML異種移植模型中化合物1作為單一藥劑或與夫拉平度組合的抗腫瘤活性。

圖2示出了實施例2中皮下人OCI-AML-3 AML異種移植模型中化合物1和夫拉平度治療下小鼠的體重變化(%%)。

圖3示出了實施例3中皮下人SKM-1 MDS異種移植模型中化合物1作為單一藥劑或與夫拉平度組合的抗腫瘤活性。

圖4示出了實施例3中皮下人SKM-1 MDS異種移植模型中化合物1和夫拉平度治療下小鼠的體重變化(%%)。

圖5示出了實施例4中皮下人U2932 DLBCL異種移植模型中化合物1作為單一藥劑或與夫拉平度組合的抗腫瘤活性。

圖6示出了實施例4中皮下人U2932 DLBCL異種移植模型中化合物1和夫拉平度治療下小鼠的體重變化(%%)。

圖7示出了實施例5中化合物1作為單一藥劑或與夫拉平度組合在U2932細胞株的抗增殖效果。

圖8示出了實施例5中化合物1作為單一藥劑或與夫拉平度組合在OCI-AML3細胞株的抗增殖效果。

圖9示出了實施例6中皮下人U2932 DLBCL異種移植模型中化合物1作為單一藥劑或與dinaciclib組合的抗腫瘤活性。

【實施方式】

【0095】 以下示例進一步說明本發明，但本發明不限於此。

實施例1：化合物1的合成

【0096】 化合物1：(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺，其合成參照WO2018027097A1。

實施例2

細胞培養和動物實驗

【0097】 OCI-AML-3 人急性骨髓性白血病和 U2932 人彌漫性大 B 細胞淋巴瘤細胞株在體外於 RPMI 1640 培養基(添加有 10% 胎牛血清、100 U/mL 青黴素和 100 μ g/mL 鏈黴素)中懸浮培養。SKM-1 人骨髓增生異常症候群(MDS)細胞株在 RPMI 1640 培養基(添加有 20% 胎牛血清、100 U/mL 青黴素和 100 μ g/mL 鏈黴素)中懸浮培養。細胞在 37℃ 下 5% CO₂ 的空氣中進行培養，每週繼代培養兩次。收穫處於指數生長期的腫瘤細胞，計數並接種。每只小鼠在右翼區域皮下接種在 0.2 mL PBS(含 50% 基質膠)中的 OCI-AML-3 腫瘤細胞(5×10^6)，在 0.2 mL PBS(含 50% 基質膠)中的 SKM-1 腫瘤細胞(3×10^7)，在 0.2 mL PBS(含 50% 基質膠)中的 U2932 腫瘤細胞(1×10^7)，以形成腫瘤。

觀察和資料收集

【0098】 在腫瘤細胞接種後，每天檢查動物的發病率和死亡率。在常規監測時，檢查腫瘤生長和治療對動物正常行為的任何影響，例如活動性、食物和水的消耗量(目測)、體重增加/減少(每週兩次測量體重)，眼睛/毛髮光澤和任何其他異常的影響。根據每個亞群內的動物數量記錄死亡數和觀察到的臨床症狀。給藥以及腫瘤和體重測量的整個過程在層流櫃中進行。

【0099】 腫瘤體積透過使用卡尺在兩個維度上測量，每週測量兩次，並且使用以下公式計算體積(mm^3)：

$$\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3)=0.5a\times b^2$$

其中a和b分別是腫瘤的長徑和短徑。

【0100】 使用以下公式計算相對腫瘤體積(RTV)：

$$\text{RTV}=V_t/V_1$$

其中 V_1 和 V_t 分別是治療第一天(D1)的平均腫瘤體積和某一時間點(Dt)的平均腫瘤體積。

【0101】 協同分數透過 Clarke R. Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models[J]. *Breast Cancer Research & Treatment*, 1997, 46(2-3):255-278 描述的公式計算，其全文透過引用併入本文：

$$\text{協同分數}=\left((A/C)\times(B/C)\right)/(AB/C)；$$

其中A：對A治療的反應；B：對B治療的反應；C：溶劑對照組的反應；AB：對A和B組合治療的反應。

【0102】 在最終劑量後4小時收集血液和腫瘤樣品。

【0103】 使用NCI的標準方案計算腫瘤參數。腫瘤生長抑制百分比(%T/C)為治療組腫瘤的平均RTV(T)除以對照組腫瘤的平均RTV(C) $\times 100\%$ 。T/C百分比值是抗腫瘤有效性的指標：T/C $<42\%$ 被認為表示顯著抗腫瘤活性(依據NCI)。T/C $<10\%$ 被認為表示高度顯著的抗腫瘤活性，並且是NCI用於證明臨床試驗合理性的標準，

如果滿足毒性和某些其他要求(稱為DN-2層級活性)。體重減輕(組的平均值)大於20%，或死亡大於20%被認為表示過度毒性劑量。

實驗結果

【0104】 在人OCI-AML-3 AML異種移植模型中的協同抗腫瘤作用

【0105】 夫拉平度是一種類黃酮生物鹼CDK9激酶抑制劑，它是處於臨床開發的用於治療急性骨髓性白血病的第一種CDK抑制劑。本研究在人OCI-AML-3 AML異種移植模型(研究編號SZ-EF-42-2018)中評估了化合物1和夫拉平度的組合療法的效果。當平均腫瘤體積達到95 mm³時開始給藥治療，並將給藥治療開始日定義為D1。

【0106】 如圖1和表1所示，在OCI-AML-3異種移植模型中，化合物1作為單一藥劑按照50 mg/kg、q.d×15d、p.o給藥治療，顯示出無抗腫瘤活性；而夫拉平度按照2.5 mg/kg、q.d×15d、i.p給藥治療，顯示出中等抗腫瘤活性(T/C：58.8%，p<0.05 vs溶劑對照組)。化合物1(50 mg/kg、q.d×15d、p.o)和夫拉平度(2.5 mg/kg、q.d×15d、i.p)的組合療法顯示出協同的抗腫瘤活性，在D15的T/C值達到3.4% (p<0.001 vs溶劑對照組；p<0.001 vs化合物1組；p<0.001 vs夫拉平度組)。協同分數為22.21，表明協同作用。組合療法組的動物顯示出1/5 PR（部分緩解）和2/5 CR（完全緩解），

總緩解率為60％（表1）。在所有治療組中均未觀察到明顯的體重減輕，如圖2所示。

表1：化合物1與夫拉平度的組合在SCID小鼠皮下人OCI-AML-3 AML異種移植模型的效果(SZ-EF-42-2018)

組別	RTV@D15	T/C(%)@D15	協同分數@D15	腫瘤狀態@D15
溶劑對照	23.8±2.3	-	-	-
化合物 1 50 mg/kg	28.6±2.3	120.2	-	-
夫拉平度 2.5 mg/kg	14.0±1.5**	58.8	-	-
化合物 1+夫 拉平度	0.8±0.3***###&&&	3.4	22.21	2/5CR, 1/5PR (ORR=100%)
：p<0.01 vs 溶劑對照組； *：p<0.001 vs 溶劑對照組； ###：p<0.001 vs 化合物 1 組； &&&：p<0.001 vs 夫拉平度組； 協同分數：>1，協同效應；=1，疊加效應；<1，拮抗效應； CR：完全緩解；R：部分緩解；ORR：總緩解率				

實施例3

在人SKM-1 MDS異種移植模型中的協同抗腫瘤作用

【0107】 本研究在人SKM-1 MDS異種移植模型(研究編號SZ-EF-59-2018)中評估了化合物1和夫拉平度的組合療法的效果。當平均腫瘤體積達到125 mm³時開始給藥治療，並將給藥治療開始日定義為D1。

【0108】 如圖3和表2所示，在SKM-1異種移植模型中，化合物1作為單一藥劑按照50 mg/kg、q.d×21d、p.o給藥治療，顯示出中等抗腫瘤活性，在D21的T/C值為68.3% (p<0.05 vs溶劑對照組)。在SKM-1異種移植模型中，夫拉平度按照2.5 mg/kg、q.d×21d、i.p給藥治療，顯示出無抗腫瘤活性，在D21的T/C值為78.5% (p>0.05 vs溶劑對照組)。化合物1 (50 mg/kg、q.d×21d、p.o)和夫拉平度(2.5 mg/kg、q.d×21d、i.p)的組合療法表現出協同抗腫瘤活性，在D21的T/C值為13.3% (p<0.001 vs溶劑對照組；p<0.001 vs化合物1組；p<0.001 vs夫拉平度組)，協同分數為3.99，表明協同作用。在所有治療組中均未觀察到明顯的體重減輕(圖4)。

表2：化合物1與夫拉平度的組合在SCID小鼠皮下人SKM-1 MDS異種移植模型中的效果(SZ-EF-59-2018)

組別	RTV@D21	T/C(%)@D21	協同分數@D21
溶劑對照	21.9±1.5	-	-
化合物1	14.7±1.5*	67.3	-
夫拉平度	17.2±2.1	78.5	-
夫拉平度+化合物1	2.9±0.5***##\$\$\$	13.3	3.99

*：p<0.05；
***：p<0.001 vs溶劑對照組；
###：p<0.001 vs化合物1組；
\$\$\$：p<0.001 vs夫拉平度組；
協同分數：>1，協同效應；=1，疊加效應；<1，拮抗效應；
CR：完全緩解；PR：部分緩解。

實施例4

人U2932 DLBCL異種移植模型中的協同抗腫瘤作用

【0109】 本研究在人U2932 DLBCL異種移植模型(研究編號SZ-EF-62-2018)中評估了化合物1和夫拉平度的組合療法的效果。當平均腫瘤體積達到125 mm³時開始給藥治療，並將給藥治療開始日定義為D1。

【0110】 如圖5和表3所示，在SKM-1異種移植模型中，化合物1作為單一藥劑按照50 mg/kg、q.d×19d、p.o給藥治療，顯示出抗腫瘤活性，在D19的T/C值為30.9% (p<0.05 vs溶劑對照組)。在SKM-1異種移植模型中，夫拉平度按照2.5 mg/kg、q.d×7d、q.w×2w、i.p給藥治療，顯示出抗腫瘤活性，在D19的T/C值為25.2%(p<0.05 vs溶劑對照組)。化合物1(50 mg/kg、q.d×19d、p.o)和夫拉平度(2.5 mg/kg、q.d×7d、q.w×2w)的組合療法顯示出協同的抗腫瘤活性，在D19取得了5.8%的T/C值(p<0.05 vs溶劑對照組；p<0.01 vs化合物1組；p<0.05 vs夫拉平度組)。協同分數為

1.34，表明協同效應。組合療法組的動物顯示出4/5 PR(部分緩解)和1/5 CR(完全緩解)，總緩解率為100%(表3)。在所有治療組中均未觀察到明顯的體重減輕(圖6)。

表3：化合物1與夫拉平度的組合在SCID小鼠皮下人U2932 DLBCL異種移植模型中的效果(SZ-EF-62-2018)

組別	RTV@D19	T/C(%)@D19	協同分數@D19	腫瘤狀態@D19
溶劑對照	4.71±0.64	-	-	-
化合物1	1.46±0.17*	30.9	-	-
夫拉平度	1.19±0.27*	25.2	-	-
夫拉平度+化合物1	0.27±0.11*##@	5.8	1.34	1/5CR, 4/5PR (ORR=100%)
*：p<0.05 vs溶劑對照組； ##：p<0.01 vs化合物1組； @：p<0.05 vs夫拉平度組； 協同分數：>1，協同效應；=1，疊加效應；<1，拮抗效應； CR：完全緩解；PR：部分緩解；ORR：總緩解率。				

實施例5：化合物1與CDK9抑制劑夫拉平度的組合在人DLBCL和AML細胞株上的抗增殖活性

【0111】 本研究在人DLBCL細胞株U2932和AML細胞株OCI-AML-3上評估了化合物1和夫拉平度(一種CDK9抑制劑)的組合對細胞增殖的抑制作用(圖7和8)。

【0112】 使用 Graphpad Prism 6.0 軟體 (Golden 軟體，Golden，Colorado，USA)繪製細胞增殖(即活力)曲線。在組合療法中，使用CalcuSyn軟體(英國BIOSOFT)計算聯合指數(CI)值，以進一步分析指定藥物的組合效果(Chou T C. Drug Combination Studies and Their Synergy Quantification Using the Chou-Talalay Method[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(2): 440-446)。CalcuSyn是一款專業的混合藥物分析軟體，它可以準確計算組合藥物之間的相互作用，包括協同效應、疊加效應和拮抗效應。如果兩種組合藥物的CI值 <1 ，則表明這兩種藥物具有協同效應。如果CI值為1，則表明這兩種藥物具有疊加效應。如果CI值 >1 ，則表明這兩種藥物具有拮抗效應。在圖7或8的細胞增殖曲線中，CI <0.1 被標記為5+，表明非常強的協同效應。CI在0.1和0.3之間標記為4+，表明具有較強的協同效應。CI在0.3和0.7之間標記為3+，表明具有中等協同效應。

【0113】 結果表明，與單藥相比，組合療法顯著增強了抗增殖活性。在低濃度的受試藥物下，CI <0.9 ，表明協同作用。

實施例6：化合物1與dinaciclib在皮下人U2932 DLBCL異種移植模型的協同抗腫瘤活性(SZ-EF-37-2019)

【0114】 為證實化合物1和CDK9抑制劑在DLBCL中的協同抗腫瘤作用，我們在根據實施例2建立的人U2932 DLBCL異種移植模型中應用了化合物1和CDK9抑制劑dinaciclib的組合療法。

【0115】 如圖9所示，表4中，劑量為20 mg/kg的dinaciclib的單藥療法顯示出無抗腫瘤活性，T/C值為71.55% (P> 0.05 vs溶劑對照組)。劑量為30 mg/kg的化合物1的治療組顯示出中等的抗腫瘤活性，T/C值為53.26% (P<0.01 vs溶劑對照組)。化合物1和dinaciclib的組合療法表現出協同的抗腫瘤活性，取得了4.24%的T/C值(P<0.01 vs溶劑對照組；P<0.01 vs化合物1組；P<0.05 vsdinaciclib組)，協同分數為8.90。在化合物1和dinaciclib組合療法組中，動物出現1/4 CR和3/4 PR(100%緩解率)。相反，單藥療法組沒有出現CR或PR。

表4：化合物1與dinaciclib組合在SCID小鼠U2932 DLBCL異種移植模型中的作用

組別	RTV @ D21	T/C (%) @ D21	協同分數 @ D21	mRECIST
溶劑對照	5.23 ± 0.28	-	-	5/5 PD
化合物 1	2.79 ± 0.22**	53.26	-	5/5 SD
Dinaciclib	3.74 ± 0.58	71.55	-	3/5 SD, 2/5 PD
化合物 1 + Dinaciclib	0.22 ± 0.08***##&	4.24	8.98	1/4 CR, 3/4 PR

^{**} P<0.01 vs 溶劑對照組；^{##} P<0.01 vs 化合物 1 組；[&] P<0.05 vs dinaciclib 組。

協同分數：>1，協同效應；=1，疊加效應；score<1，拮抗效應。

PD (progressive disease)：疾病進展；SD (stable disease)：疾病穩定；CR：完全緩解；PR：部分緩解。

【0116】 應當理解，前文對優選實施例的描述旨在純粹地說明本發明的原理，而並非窮舉，並且其變化和改動對於本領域技術人員來說是顯而易見的，因此除了在申請專利範圍中明確闡述之外，本發明不限於此。

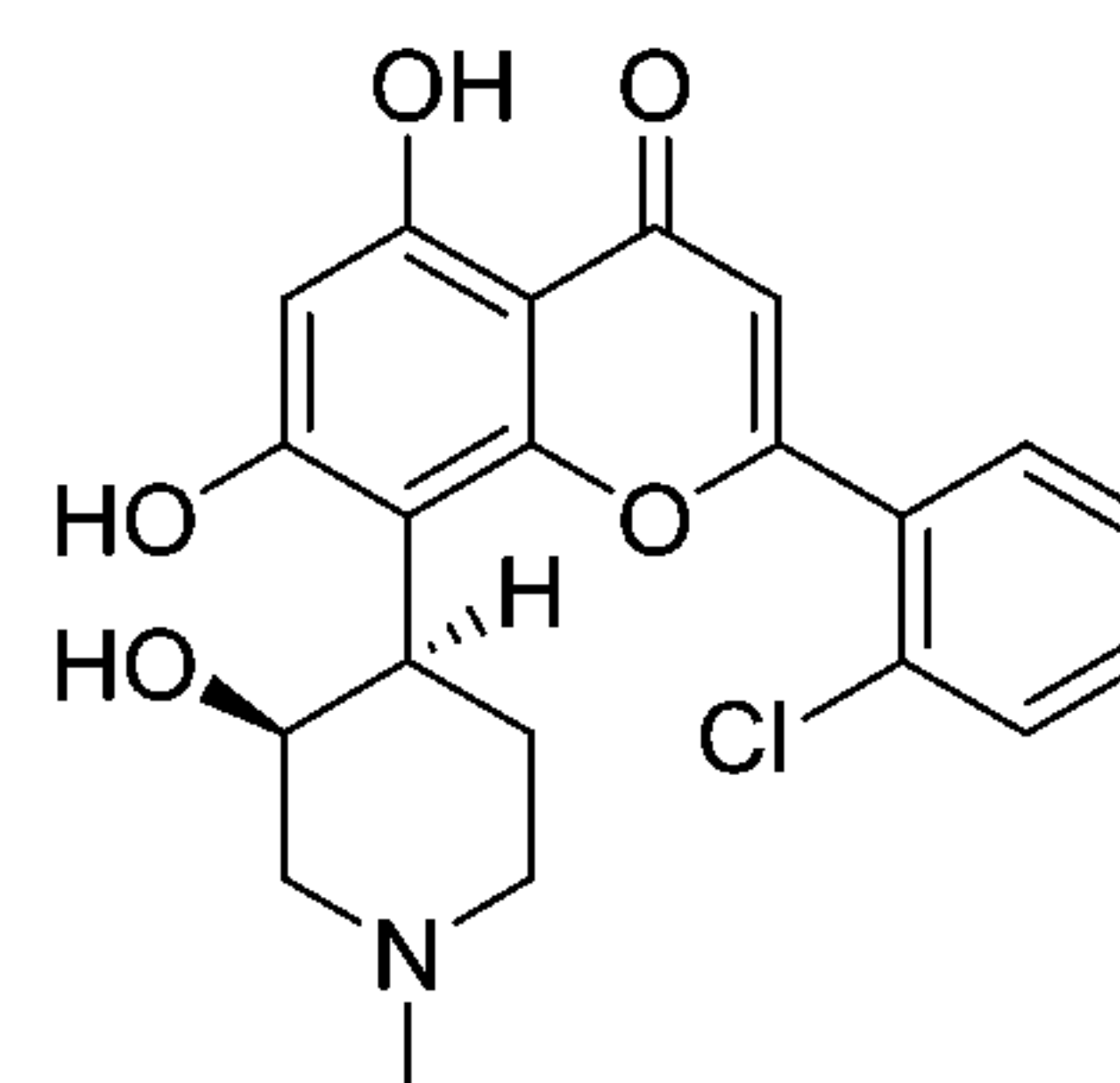
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種藥物組成物或藥物組合在製備用於預防及/或治療由 Bcl-2 及/或CDK活性媒介的疾病的藥物中的用途，所述藥物組成物或藥物組合包含：

(i) 式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) CDK抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

其中，所述式(I)化合物為(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(4-氯苯基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺或其藥學上可接受的



鹽，且所述CDK抑制劑為化合物2 或其藥學上可接受的鹽；

所述由Bcl-2及/或CDK活性媒介的疾病為癌症，所述癌症為彌漫性大B細胞淋巴瘤或骨髓增生異常症候群。

【第2項】 如請求項1所述的用途，其中，所述式(I)化合物與CDK抑制劑的質量比為50:1-1:50。

【第3項】 如請求項2所述的用途，其中，所述式(I)化合物與CDK抑制劑的質量比為50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、

1:9 、 1:10 、 1:15 、 1:20 、 1:25 、 1:30 、 1:35 、 1:40 、
1:45 或 1:50 。

【發明圖式】

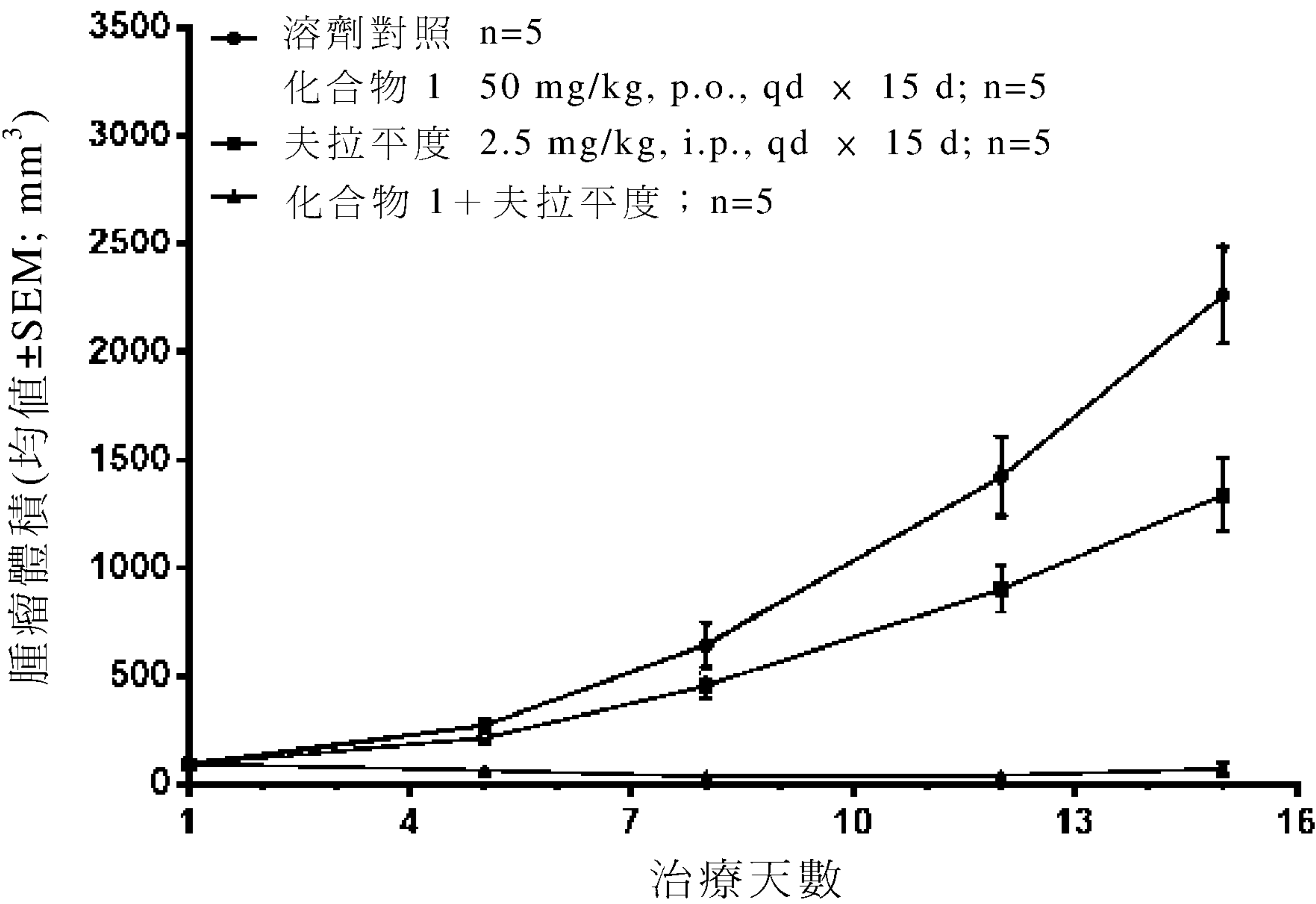


圖 1

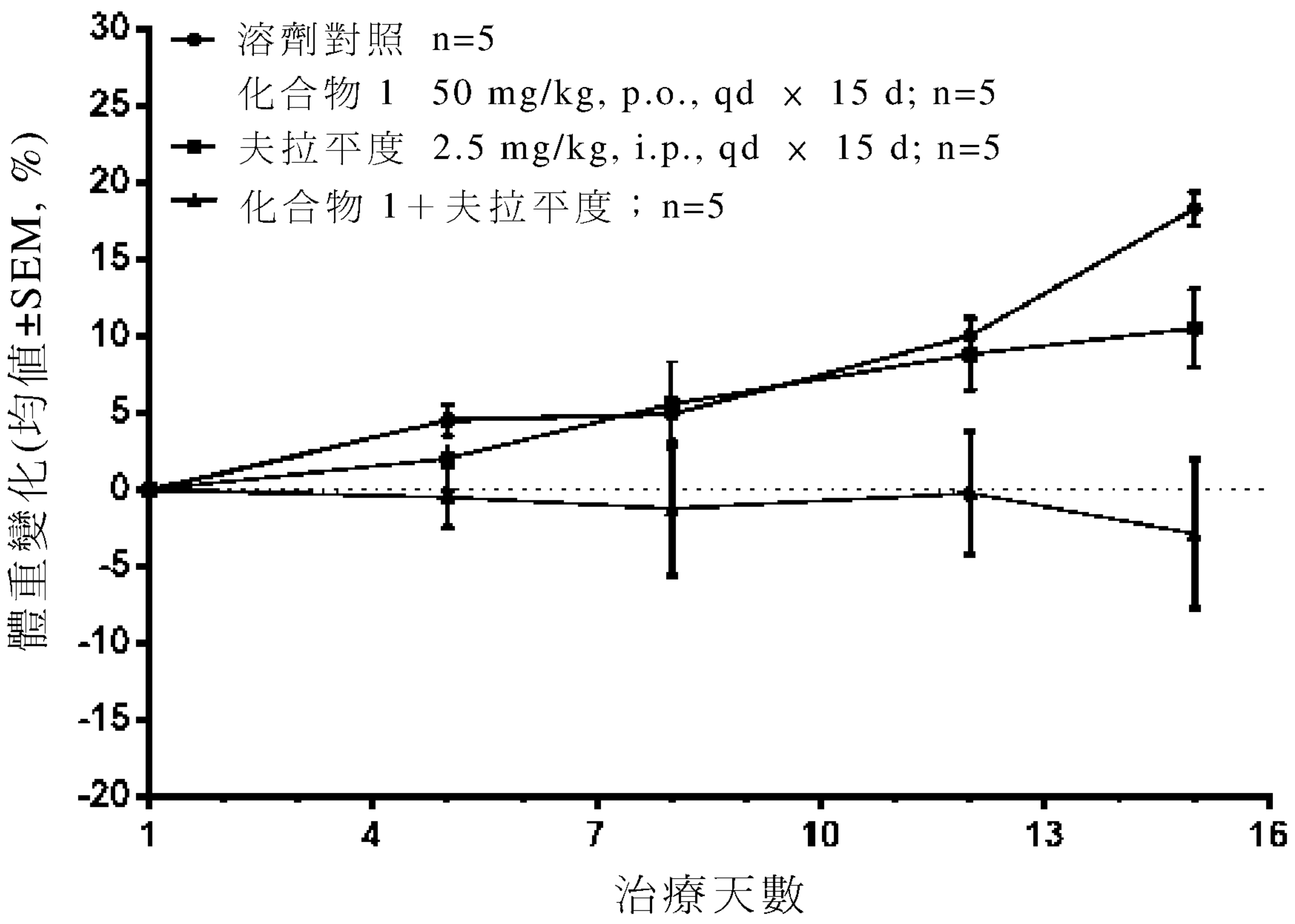


圖 2

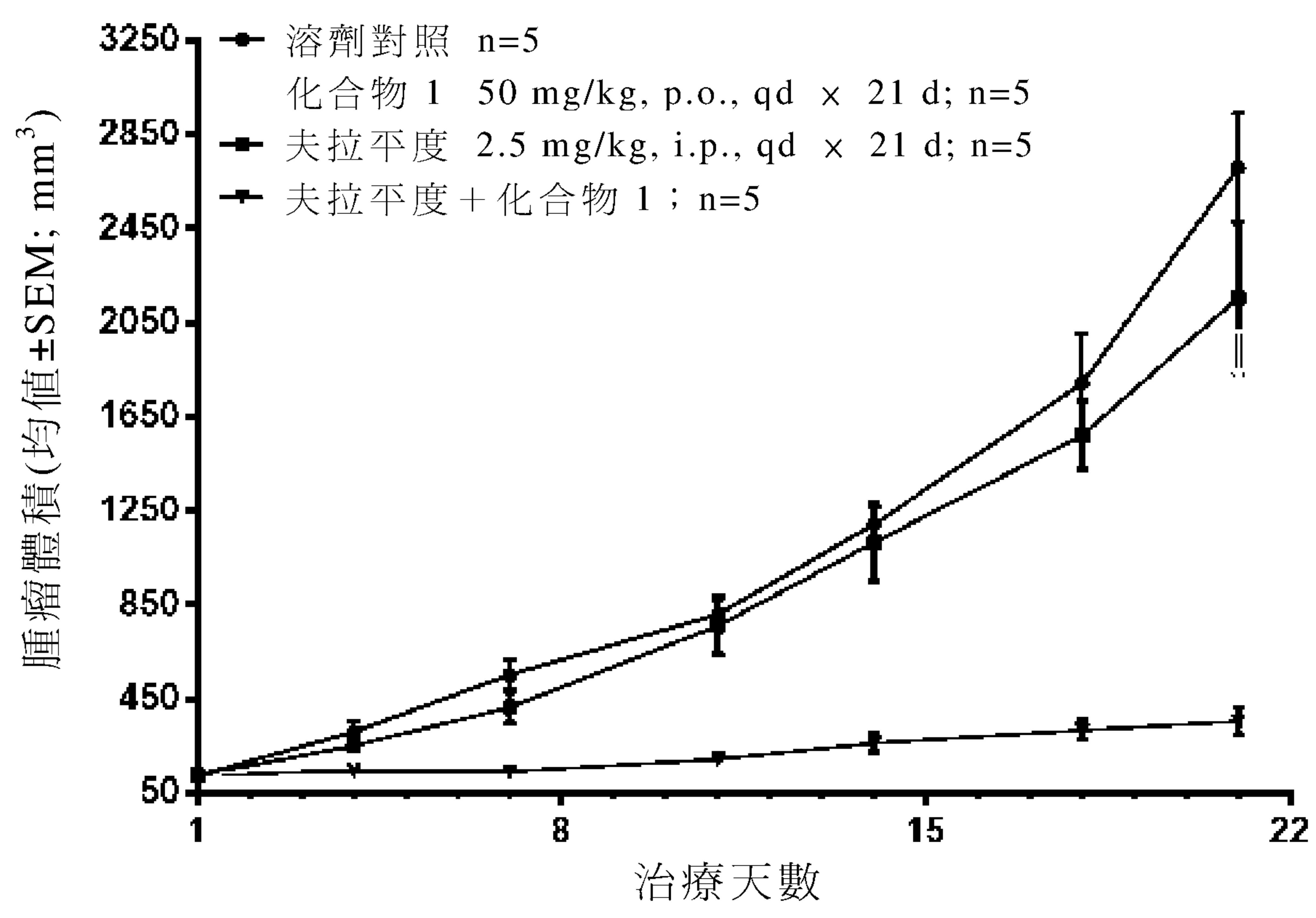


圖 3

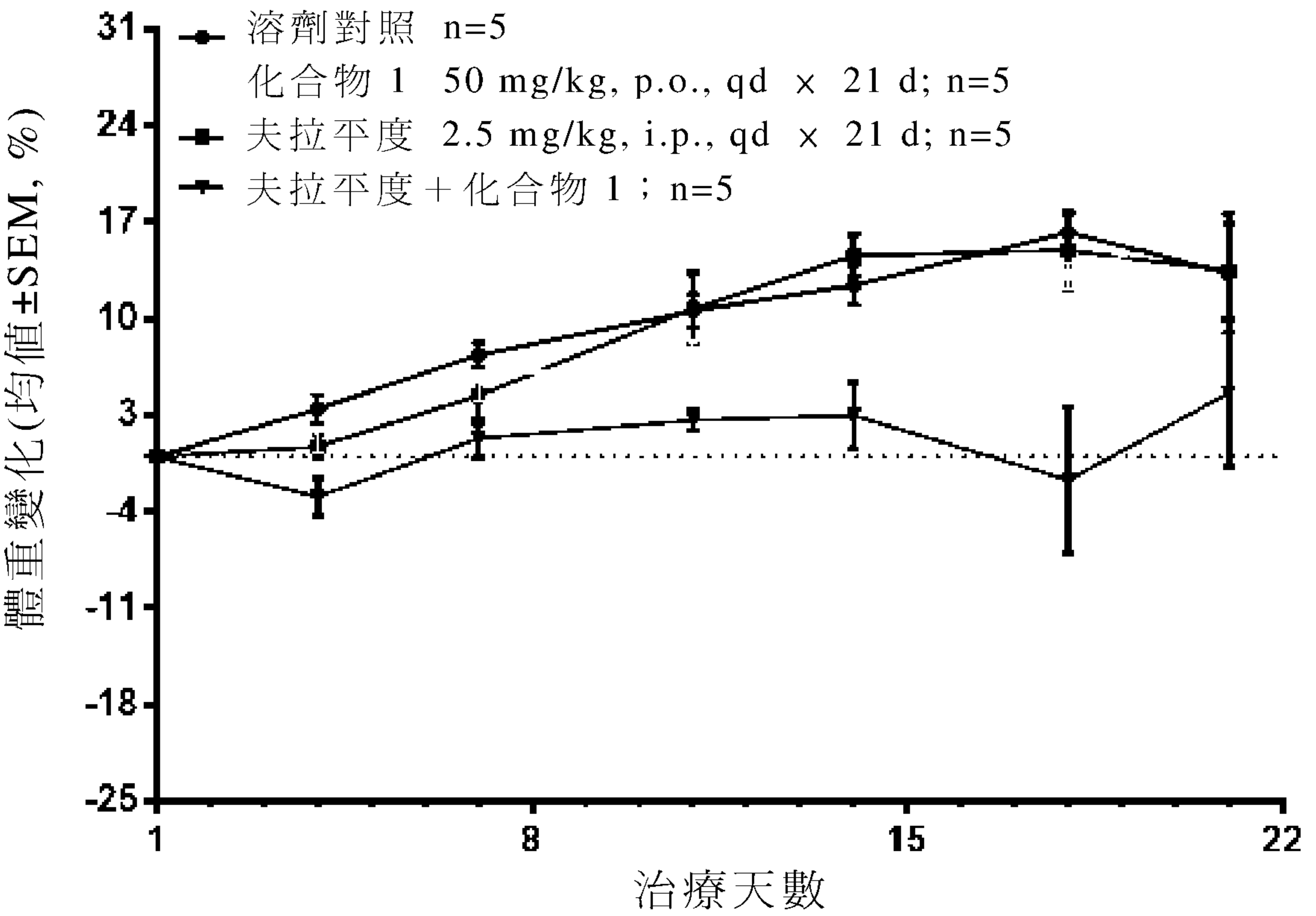


圖 4

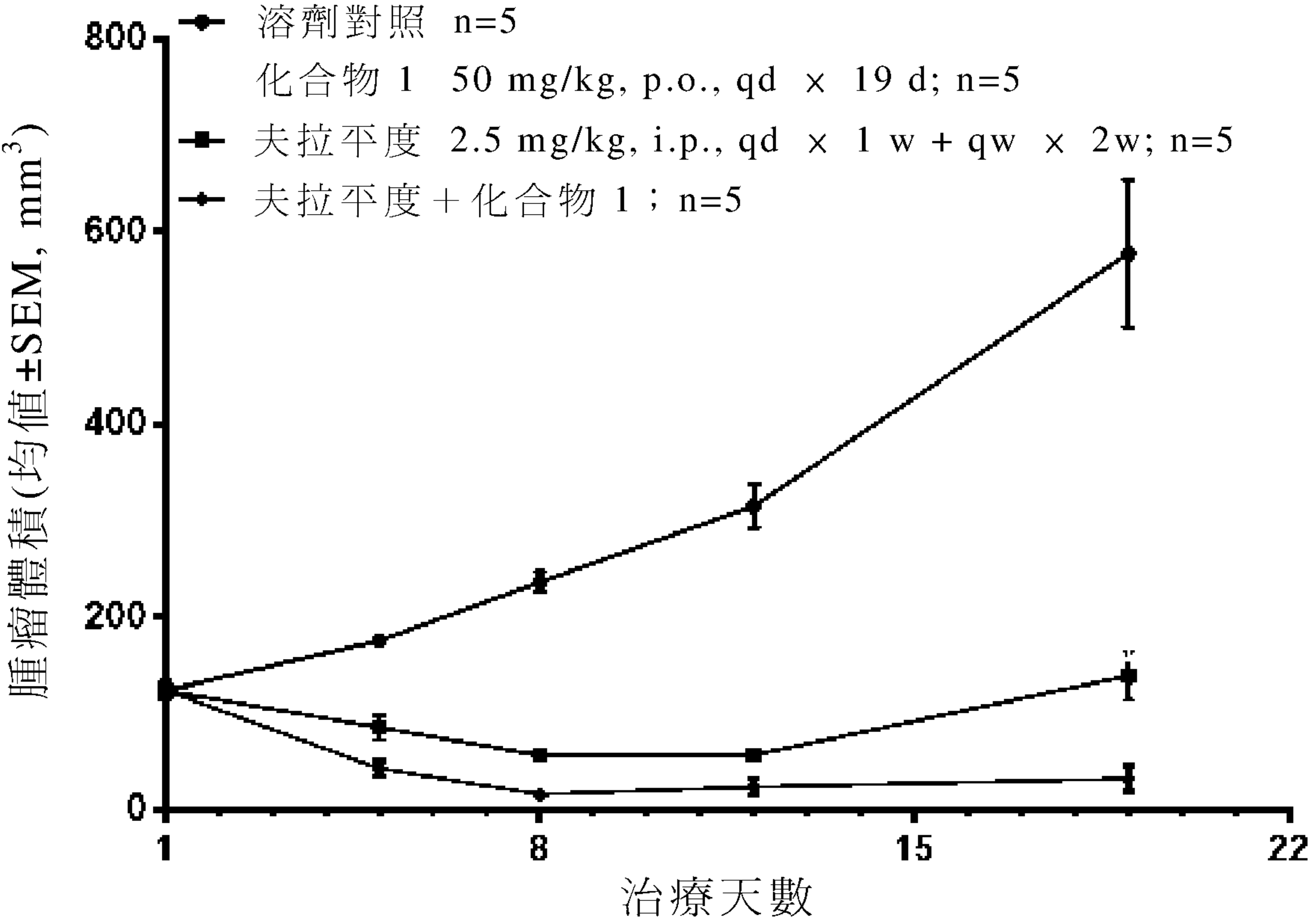


圖 5

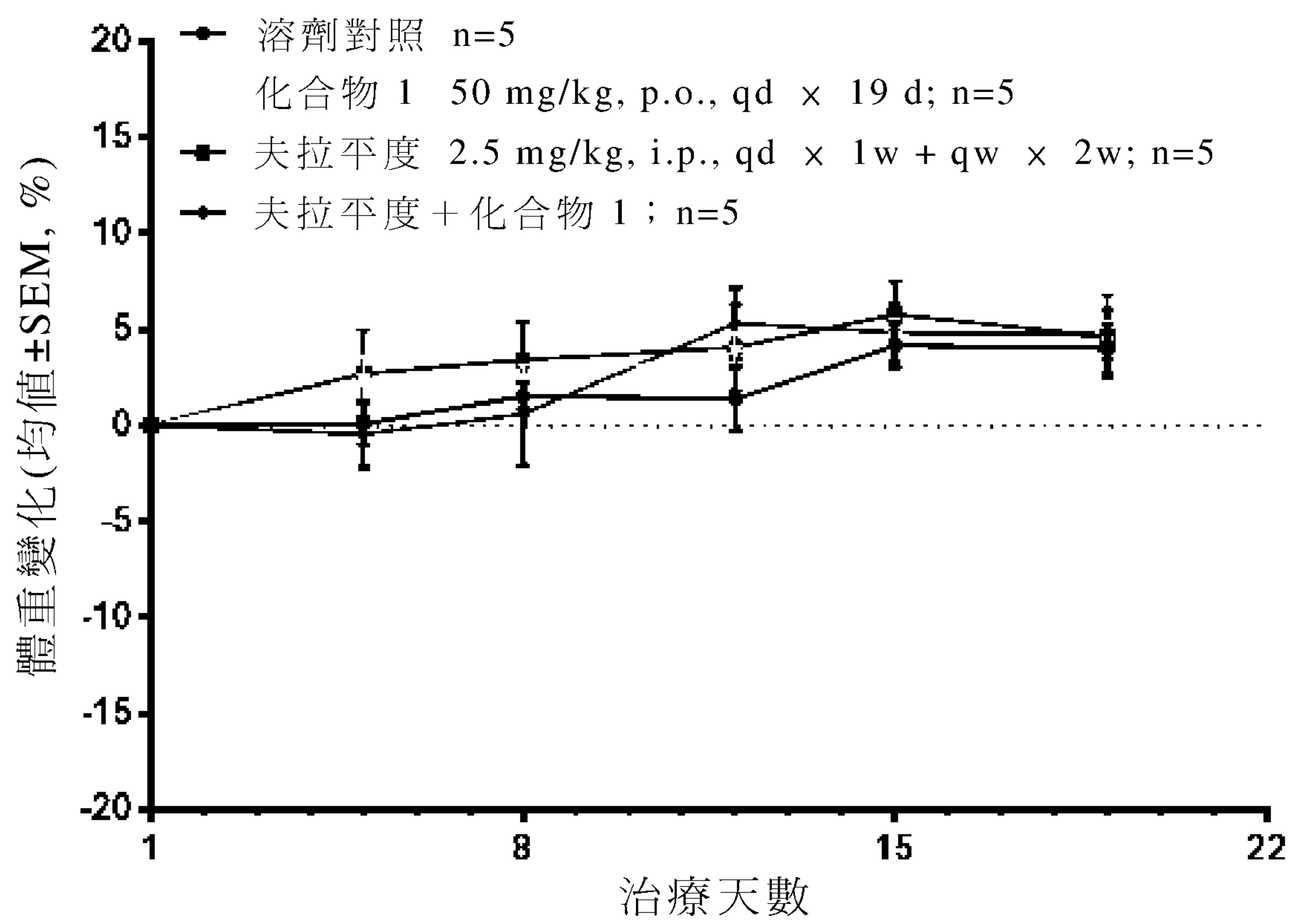


圖 6

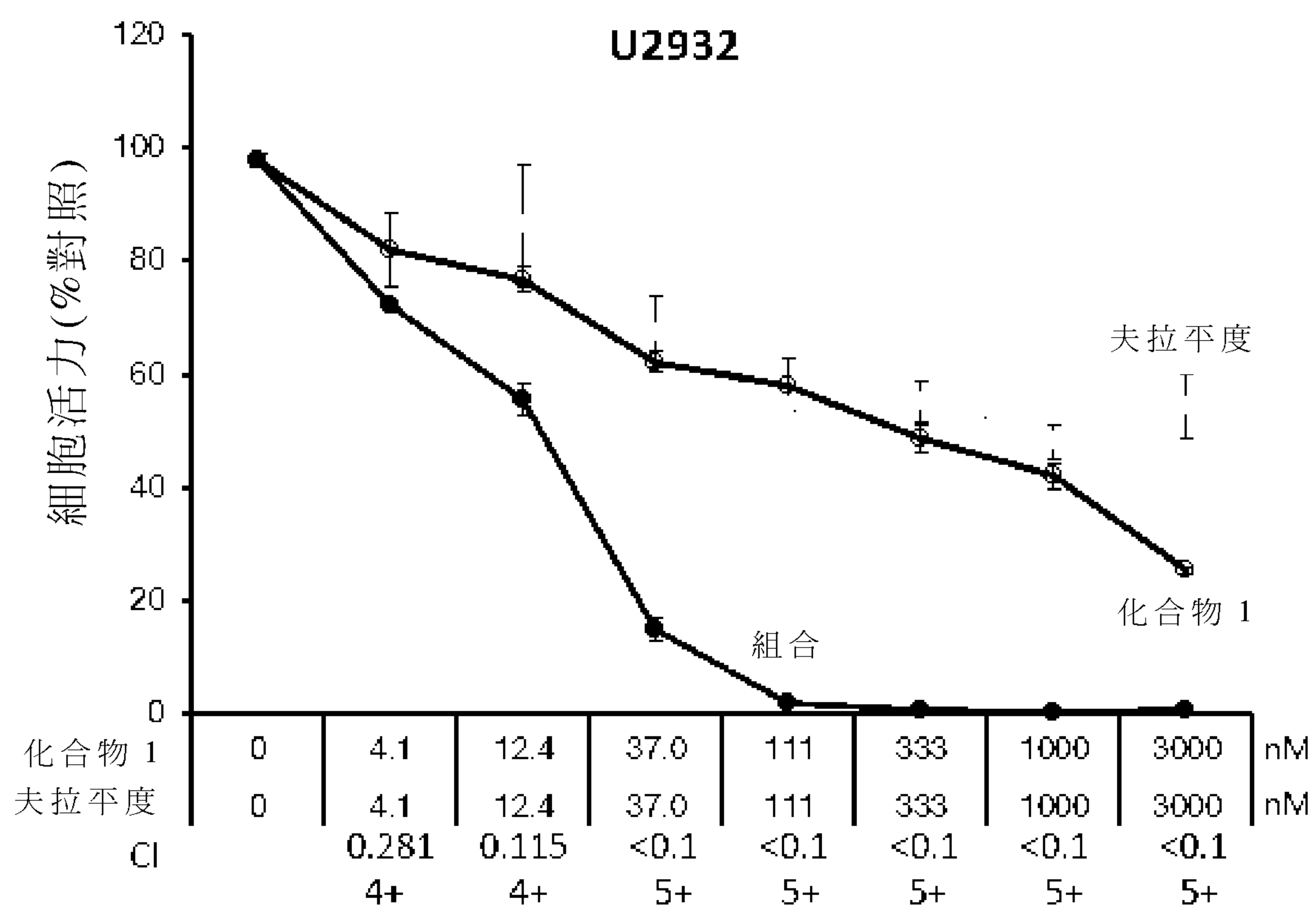


圖 7

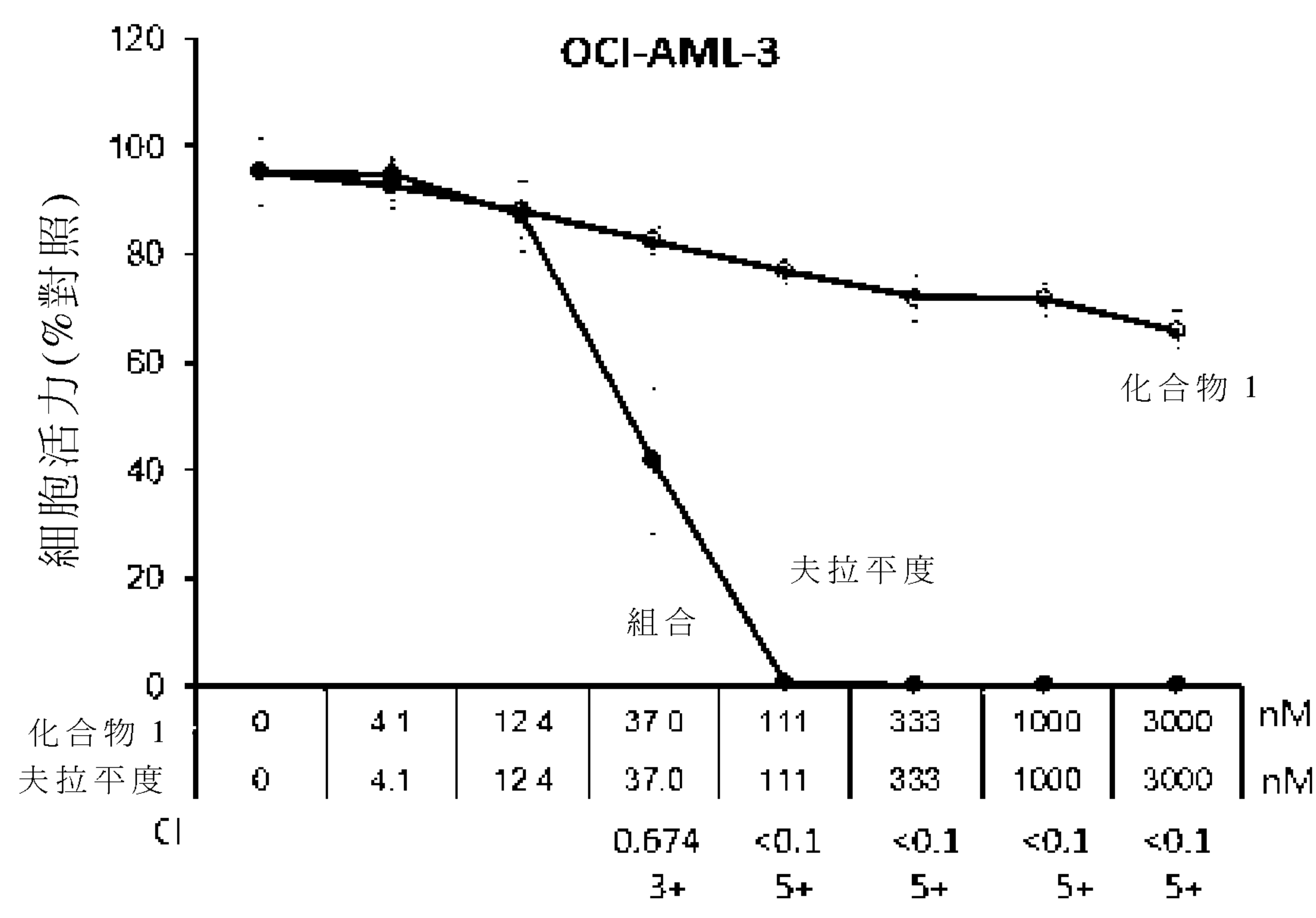


圖 8

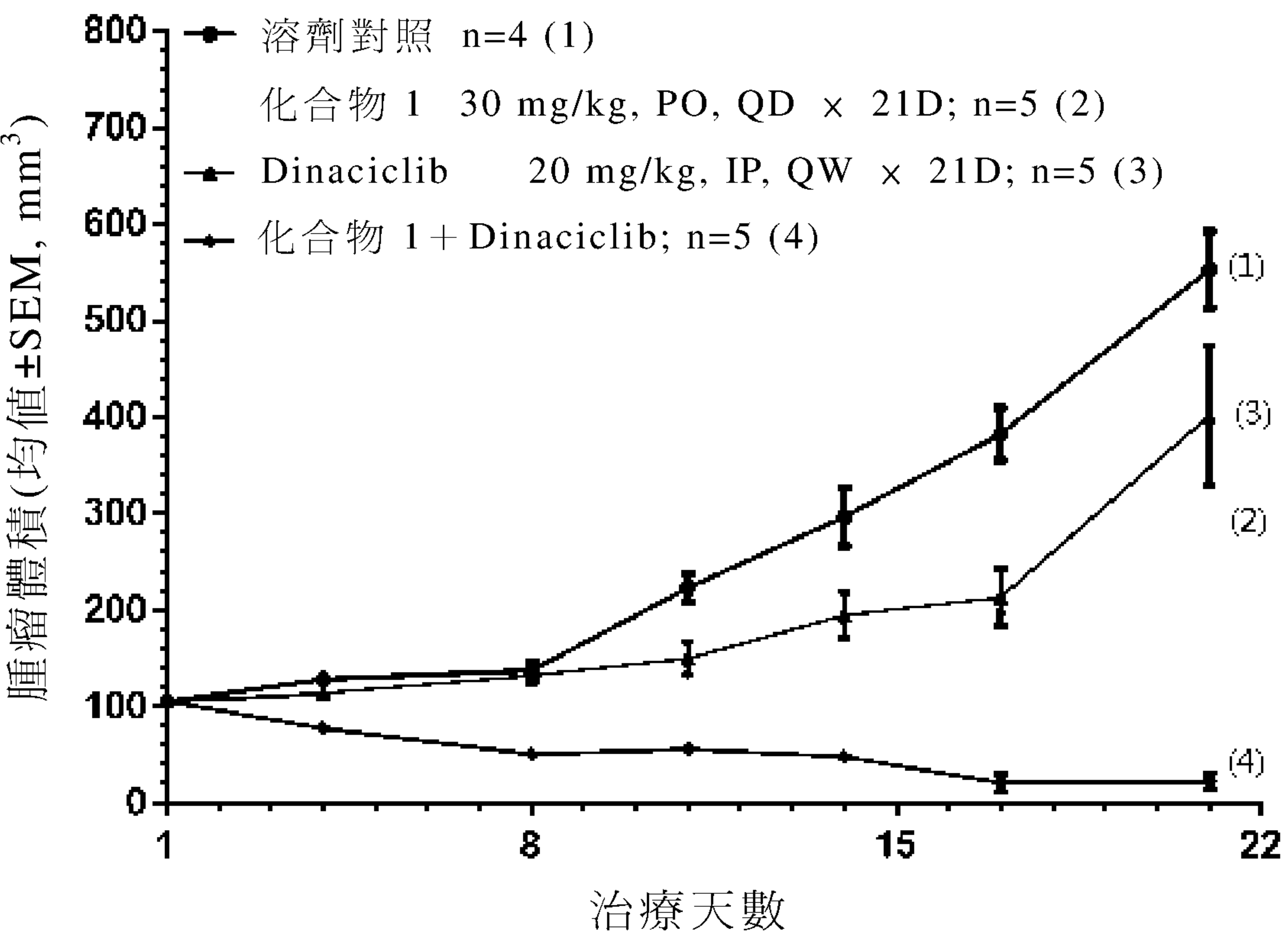


圖 9