



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202135810 A

(43) 公開日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：109145166 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 18 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/437 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/12/20 美國 62/952,042  
 2020/04/14 美國 63/009,754

(71) 申請人：美商瑞卡瑞恩 I P 控股有限責任公司 (美國) RECURIUM IP HOLDINGS, LLC  
 (US)  
 美國

(72) 發明人：沙曼塔 亞攻德 亞迪 SAMATAR, AHMED ABDI (US)；馬健會 MA, JIANHUI  
 (CN)；李 佳莉 LI, JIALI (US)；黃 琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)；赫格  
 德 薩伊 葛迦納 HEGDE, SAYEE GAJANAN (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER,  
 KEVIN DUANE (US)；杜奈特 費南多 DONATE, FERNANDO (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：3 共 63 頁

(54) 名稱

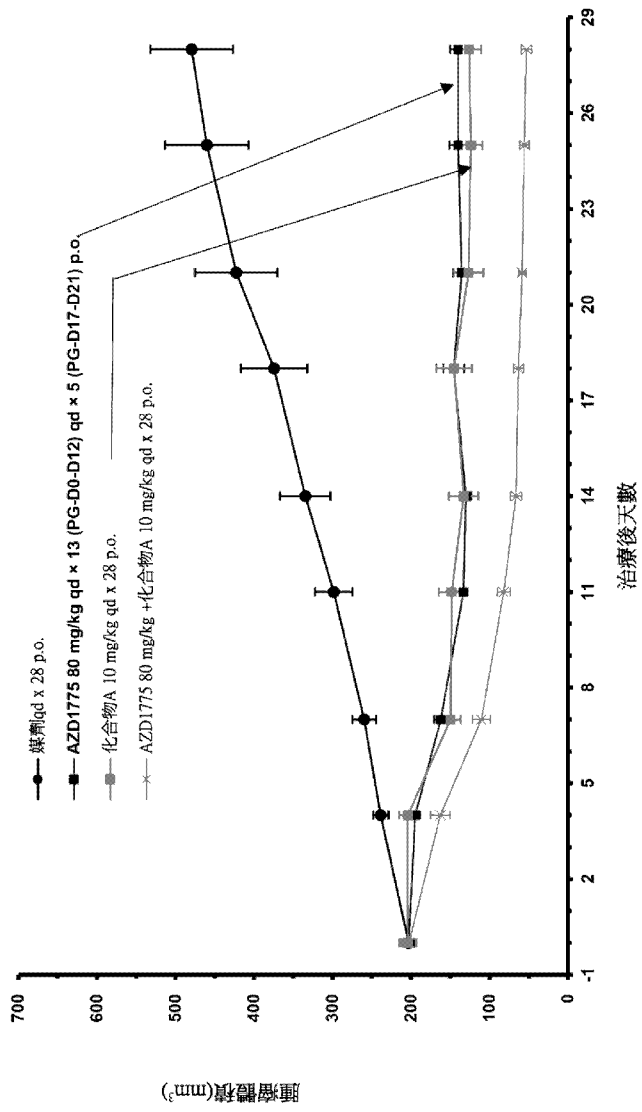
組合

(57) 摘要

本文中揭示用於治療疾病或病況（諸如癌症）的化合物之組合。一種用於治療疾病或病況的化合物之組合可包括 SERD 抑制劑及 WEE1 抑制劑、連同任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

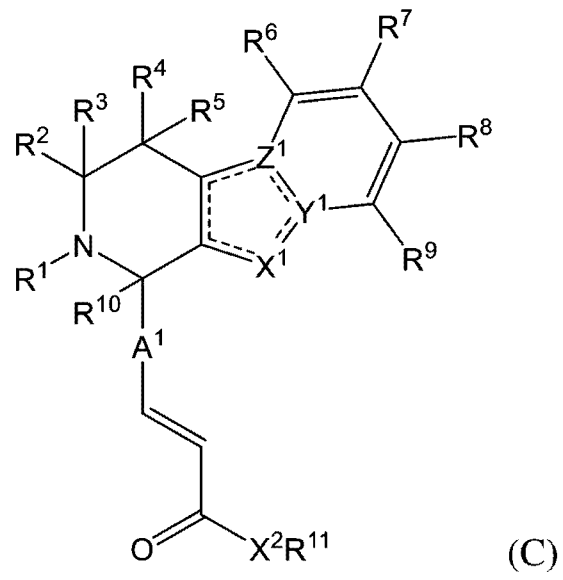
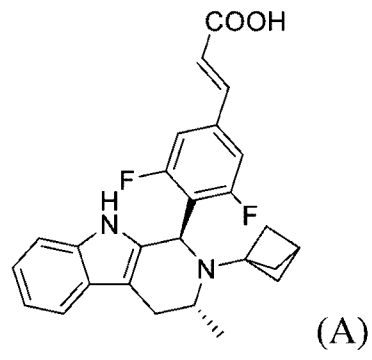
Disclosed herein are combinations of compounds for treating a disease or condition, such as cancer. A combination of compounds for treating a disease or condition can include a SERD inhibitor and a WEE1 inhibitor, along with pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing.

指定代表圖：



【圖3】

特徵化學式：





202135810

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

組合

### 【英文發明名稱】

COMBINATIONS

### 【中文】

本文中揭示用於治療疾病或病況（諸如癌症）的化合物之組合。一種用於治療疾病或病況的化合物之組合可包括SERD抑制劑及WEE1抑制劑、連同任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

### 【英文】

Disclosed herein are combinations of compounds for treating a disease or condition, such as cancer. A combination of compounds for treating a disease or condition can include a SERD inhibitor and a WEE1 inhibitor, along with pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing.

### 【指定代表圖】

圖3

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

組合

### 【英文發明名稱】

COMBINATIONS

### 【技術領域】

【0001】 本申請案關於化學、生物化學及醫學之領域。更具體而言，本文中揭示組合療法、及使用本文所述之組合療法來治療疾病及/或病況之方法。

### 【先前技術】

【0002】 癌症是一種涉及異常細胞生長之疾病家族，此異常細胞生長有可能侵犯或擴散至身體其他部位。現今的癌症治療包括手術、荷爾蒙療法、輻射療法、化學療法、免疫療法、標靶療法、及其組合。存活率隨癌症類型及診斷出之癌症階段而有不同。在2019年，大約有180萬人將會診斷出癌症，並且估計在美國將會有606,880人死於癌症。因此，對於有效的癌症治療仍存在需求。

### 【發明內容】

【0003】 本文中所述之一些實施例關於化合物之組合，其可包括有效量的化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 本文中所述之其他實施例關於化合物之組合，其可包括有效量的化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0005】** 本文中所述之一些實施例關於化合物之組合用於治療疾病或病況之用途，其中該組合包括有效量的化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽。本文中所述之其他實施例關於化合物之組合用於製造用於治療疾病或病況的藥劑之用途，其中該組合包括有效量的化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0006】** 本文中所述之一些實施例關於化合物之組合用於治療疾病或病況之用途，其中該組合包括有效量的化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽。本文中所述之其他實施例關於化合物之組合用於製造用於治療疾病或病況的藥劑之用途，其中該組合包括有效量的化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0007】** 在一些實施例中，該疾病或病況可係本文中所述之癌症。

#### **【圖式簡單說明】**

##### **【0008】**

〔圖1〕提供WEE1抑制劑之實例。

〔圖2〕顯示化合物(A)及化合物1之單劑及組合治療對MCF-7乳癌細胞之抑制百分比。

〔圖3〕顯示在MCF-7異種移植腫瘤模型中化合物(A)與化合物1之組合研究的結果。

#### **【實施方式】**

定義

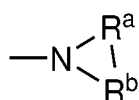
**【0009】** 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語

具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

**【0010】** 每當基團經描述為「可選地經取代的 (optionally substituted)」時，即該基團可以係未經取代的或係經一或多個指示的取代基取代的。同樣，當基團經描述為「未經取代或經取代的 (unsubstituted or substituted)」時，若經取代，則（多個）取代基可選自一或多個指示的取代基。若沒有指示取代基，則係意指所示的「可選地經取代的 (optionally substituted)」或「經取代的 (substituted)」基團可經一或多個個別地且獨立地選自下列的基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、環烷基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基、經單取代的胺基、及經二取代的胺基。

**【0011】** 如本文中所使用，「C<sub>a</sub>至C<sub>b</sub>」中之「a」及「b」係整數，其係指基團中之碳原子數目。所指示的基團可包括性 (inclusive) 的含有「a」至「b」個碳原子。因此，「C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，亦即 CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、及(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-。如果未指定「a」及「b」，則假定此等定義中描述之最寬範圍。

【0012】 如果將兩個「R」基團描述為「一起(taken together)」，則該等R基團及其等所附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環。例如但不限於，如果將NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基團之R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>指示為「一起」，則表示其等係彼此共價鍵結以形成環：



【0013】 如本文中所使用，用語「烷基(alkyl)」係指完全飽和之脂族烴基。烷基部份可為支鏈或直鏈。支鏈烷基之實例包括但不限於異丙基、二級丁基、三級丁基、及類似者。直鏈烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、及類似者。烷基可具有1至30個碳原子（每當出現於本文中時，諸如「1至30」之數值範圍係指該給定範圍內之各個整數；例如，「1至30個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多且包括30個碳原子組成，但當前定義亦涵蓋未指定數值範圍情況下出現之用語「烷基」）。烷基亦可係具有1至12個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可係具有1至6個碳原子之低級烷基。烷基可係經取代的或未經取代的。

【0014】 本文中所使用之用語「烯基(alkenyl)」係指含有（多個）碳雙鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、及類似者。烯基可係未經取代的或經取代的。

【0015】 本文中所使用之用語「炔基(alkynyl)」係指含有（多個）碳三鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及類似者。炔基可係未經取代的或經取代的。

**【0016】** 如本文中所使用，「環烷基(cycloalkyl)」係指完全飽和的（無雙鍵或三鍵）單環或多環烴環系統。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋環烷基(bridged cycloalkyl)」係指其中環烷基含有連接非相鄰原子的一或多個原子的鍵聯的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。環烷基可在一個（或多個）環中含有3至30個原子，在一個（或多個）環中含有3至20個原子，在一個（或多個）環中含有3至10個原子，在一個（或多個）環中含有3至8個原子，或在一個（或多個）環中含有3至6個原子。環烷基可係未經取代的或經取代的。典型單環烷基包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。稠合環烷基之實例係十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基、及十四氫蒽基；架橋環烷基之實例係雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基、及降莖烷基(norbornanyl)；而螺環烷基之實例包括螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

**【0017】** 如本文中所使用，「環烯基(cycloalkenyl)」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但是，若存在多於一個，則雙鍵不能在所有環中形成完全離域的 $\pi$ -電子系統（否則該基團將如本文中所定義為「芳基」）。環烯基可在（多個）環中含有3至10個原子，或在（多個）環中含有3至8個原子。當包含二或更多個環時，環可用稠合、架橋或螺合方式連接在一起。環烯基可係未經取代的或經取代的。

**【0018】** 如本文中所使用，「環炔基(cycloalkynyl)」係指在至少一個環中含有一或多個三鍵之單環或多環烴環系統。如果有多於一個三鍵，

則三鍵在所有環中無法形成完全離域 $\pi$ -電子系統。環炔基可在（多個）環中含有6至10個原子，或在（多個）環中含有6至8個原子。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。環炔基可係未經取代的或經取代的。

**【0019】** 如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指碳環（全碳）單環或多環芳環系統（包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統），其在所有環中具有完全離域的 $\pi$ -電子系統。芳基中的碳原子數目可有所變化。例如，芳基可係 $C_6$ - $C_{14}$ 芳基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或 $C_6$ 芳基。芳基的實例包括但不限於苯、萘、及萘。芳基可係經取代的或未經取代的。

**【0020】** 如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指單環或多環芳環系統（具有完全離域的 $\pi$ -電子系統之環系統），其含有一或多個雜原子（例如，1、2、或3個雜原子），亦即除碳之外的元素，包括但不限於氮、氧、及硫。雜芳基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜芳基可在（多個）環中含有4至14個原子、在（多個）環中含有5至10個原子、或在（多個）環中含有5至6個原子。此外，用語「雜芳基(heteroaryl)」包括稠合環系統，其中兩個環（諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環、或至少兩個雜芳基環）共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括但不限於呋喃、呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡啶、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、吡嗪、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、嘧啶、吡啶、嘌呤、蝶啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、嘧啶、及三吡。雜芳基可係經取代的或未經取代的。

【0021】如本文中所使用，「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」係指三、四、五、六、七、八、九、十到至多18員單環、雙環、及三環環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可以可選地含有一或多個以這種方式定位之不飽和鍵，然而，完全離域的 $\pi$ 電子系統不會發生在所有環中。（多個）雜原子係除碳以外的元素，包括但不限於氧、硫、及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能性，以使定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、及環狀胺甲酸酯。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋雜環基(bridged heterocyclyl)」或「架橋雜脂環基(bridged heteroalicyclyl)」係指其中雜環基或雜脂環基含有連接非相鄰原子之一或多個原子的鍵聯之化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。雜環基及雜脂環基可以在（多個）環中含有3至30個原子、在（多個）環中含有3至20個原子、在（多個）環中含有3至10個原子、在（多個）環中含有3至8個原子、在（多個）環中含有3至6個原子。此外，雜脂環中之任何氮可為四級胺化的。雜環基或雜脂環基團可係未經取代的或經取代的。此類「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」之實例包括但不限於1,3-戴奧辛、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷(1,3-oxathiane)、1,4-氧硫雜環己二烯(1,4-oxathiin)、1,3-氧硫雜環戊烷(1,3-oxathiolane)、1,3-二硫雜環戊烯(1,3-dithiole)、1,3-二硫雜環戊烷(1,3-dithiolane)、1,4-氧硫雜


環己烷、四氫-1,4-噻吡、2H-1,2-嘔吡、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧嘔吡、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三嘔烷、六氫-1,3,5-三吡、咪唑啉、咪唑啶、異嘔唑啉、異嘔唑啶、嘔唑啉、嘔唑啶、嘔唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、嘔啶N-氧化物、嘔啶、嘔吡、吡咯啶、氮吡、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-嘔啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺、及其苯并稠合類似物（例如，苯并咪唑啶酮、四氫噻啉、及/或3,4-亞甲基二氧基苯基）。螺雜環基之實例包括2-氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.3]庚烷、2-氧-6-氮螺[3.3]庚烷、2,6-二氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.4]辛烷、及2-氮螺[3.4]辛烷。

**【0022】** 如本文中所使用，「芳烷基(aralkyl)」及「芳基(烷基)(aryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之芳基。芳烷基之低級伸烷基及芳基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基、及萘基烷基。

**【0023】** 如本文中所使用，「雜芳烷基(heteroaralkyl)」及「雜芳基(烷基)(heteroaryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜芳基。雜芳烷基之低級伸烷基及雜芳基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於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、異嘔唑基烷基、及咪唑基烷基、及其苯并稠合類似物。

**【0024】** 「雜脂環基(烷基)(heteroalicycyl(alkyl))」及「雜環基(烷基)(heterocycl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接之雜環基或雜脂環基（作為取代基）。(雜脂環基)烷基之低級伸烷基及雜環基可係經取代的

或未經取代的。實例包括但不限於四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪-4-基(甲基)(1,3-thiazinan-4-yl(methyl))。

【0025】如本文中所使用，「低級伸烷基(lower alkylene group)」係形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段的直鏈-CH<sub>2</sub>-繫鏈基團(tethering group)。實例包括但不限於亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、伸乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、伸丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、及伸丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。低級伸烷基可藉由置換低級伸烷基之一或多個氫及/或藉由用環烷基取代同一碳上之兩個氫(例如，)來取代。

【0026】如本文中所使用，用語「羥基(hydroxy)」係指-OH基團。

【0027】如本文中所使用，「烷氧基(alkoxy)」係指式-OR，其中R係本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、苯氧基、及苄醯氧基。烷氧基可係經取代的或未經取代的。

【0028】如本文中所使用，「醯基(acyl)」係指經由羰基連接作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、及雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苄醯基、及丙烯醯基。醯基可係經取代的或未經取代的。

【0029】「氰基(cyano)」係指「-CN」基團。

【0030】如本文中所使用之用語「鹵素原子(halogen atom)」或「鹵素(halogen)」意指元素周期表第7欄之任一種放射穩定原子，諸如

氟、氯、溴、及碘。

【0031】 「硫羰基(thiocarbonyl)」係指「 $-C(=S)R$ 」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。硫羰基可係經取代的或未經取代的。

【0032】 「O-胺甲醯基(O-carbonyl)」係指「 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 」基團，其中 $R_A$ 及 $R_B$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0033】 「N-胺甲醯基(N-carbonyl)」係指「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基團，其中R及 $R_A$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0034】 「O-硫胺甲醯基(O-thiocarbonyl)」係指「 $-OC(=S)N(R_A R_B)$ 」基團，其中 $R_A$ 及 $R_B$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0035】 「N-硫胺甲醯基(N-thiocarbonyl)」係指「 $ROC(=S)N(R_A)-$ 」基團，其中R及 $R_A$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0036】 「C-醯胺基(C-amido)」係指「 $-C(=O)N(R_A R_B)$ 」基團，其中 $R_A$ 及 $R_B$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜

環基(烷基)。C-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0037】 「N-醯胺基(N-amido)」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 $\text{R}_\text{A}$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0038】 「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」係指「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 $\text{R}_\text{A}$ 及 $\text{R}_\text{B}$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0039】 「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 $\text{R}_\text{A}$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0040】 「O-羧基(O-carboxy)」基團係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文所定義。O-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0041】 用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0042】 「硝基(nitro)」係指「 $-\text{NO}_2$ 」基團。

【0043】 「次磺醯基(sulfenyl)」基團係指「 $-\text{SR}$ 」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環

烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。次磺醯基可係經取代的或未經取代的。

**【0044】** 「亞磺醯基(sulfinyl)」基團係指「-S(=O)-R」基團，其中R可係與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代的或未經取代的。

**【0045】** 「磺醯基(sulfonyl)」係指「SO<sub>2</sub>R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。磺醯基可係經取代的或未經取代的。

**【0046】** 如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換的烷基（例如，單鹵烷基、二鹵烷基、及三鹵烷基）。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、及2-氟異丁基。鹵烷基可係經取代的或未經取代的。

**【0047】** 如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一或多個氫原子係經鹵素置換的烷氧基（例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、及三鹵烷氧基）。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可係經取代的或未經取代的。

**【0048】** 如本文中所使用，用語「胺基(amino)」係指-NH<sub>2</sub>基團。

**【0049】** 「經單取代的胺基(mono-substituted amino)」基團係指「-NHR」基團，其中R可係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文中所定義。經單取代的胺基可係經取代的或未經取代的。經單取代的胺基之實例包括，但不限於，-NH(甲基)、-NH(苯基)、及類似者。

【0050】 「經二取代的胺基(di-substituted amino)」基團係指「-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>」基團，其中R<sub>A</sub>及R<sub>B</sub>可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文中所述定義。經二取代的胺基可係經取代的或未取代的。經二取代的胺基之實例包括但不限於-N(甲基)<sub>2</sub>、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)、及類似者。

【0051】 如果未指定取代基的數目(例如，鹵烷基)，則可能存在一或多個取代基。例如，「鹵烷基(haloalkyl)」可包括一或多個相同或不同的鹵素。作為另一個實例，「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxyphenyl)」可包括一或多個相同或不同之含有一、二、或三個原子的烷氧基。

【0052】 如本文中所使用，基表示具有單個未成對電子之物種，使得含有該基之物種可共價鍵結至另一種物種。因此，在此上下文中，基不一定是自由基。相反地，基表示較大分子之特定部分。用語「基(radical)」可與用語「基團(group)」互換使用。

【0053】 如本文中所使用，當化學基團或單元包括星號(\*)時，該星號指示該基團或單元對另一結構的附接點。

【0054】 如本文中所使用，「鍵聯基(linking group)」係指示為具有多個用於連接至二或更多個其他基團之開放價(open valencies)的基團。例如，通式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-之低級伸烷基(其中n係在1至10範圍中)係鍵聯基之實例，其在本文中別處描述為經由其末端碳原子來連接分子鏈段。鍵聯基之其他實例包括-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-、及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-，其中各n係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。所屬技術領域中具有通常知識者將會認知到，對於某些鍵聯基(諸如-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-)，*n*可係零，在此情況下鍵聯基單純就是-O-。所屬技術領域中具有通常知識者亦將會認知到，在本文中指稱非對稱鍵聯基時將被理解為指稱該基團之所有位向（除非另有說明）。例如，在本文中指稱-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-時將被理解為同時指稱-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-及-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-兩者。

**【0055】** 用語「醫藥上可接受之鹽 (pharmaceutically acceptable salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，無機酸諸如氫鹵酸（例如，氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、及磷酸（諸如2,3-二羥丙基磷酸二氫鹽）。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水楊酸、2-側氧戊二酸、或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，鹽諸如胺鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽、鉀鹽、或鋰鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣或鎂鹽）、碳酸鹽、碳酸氫鹽、有機鹼（諸如二環己基胺、*N*-甲基-*D*-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲基胺、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及與胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。針對式(A)、式(B)、及式(C)化合物，所屬技術領域中具有通常知識者理解，當鹽係藉由基於氮之基團（例如，NH<sub>2</sub>）的質子化而形成時，基於氮之基團可與正電荷締合（例如，NH<sub>2</sub>可變成NH<sub>3</sub><sup>+</sup>），且該正電荷可由帶負電荷之相對離子（諸如Cl<sup>-</sup>）平衡。

**【0056】** 應理解，在本文所述之具有一或多個掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R-組態、或S-

組態、或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可係鏡像異構地純的、鏡像異構地富集的外消旋混合物、非鏡像異構地純的、非鏡像異構地富集的、或立體異構的混合物。此外，應當理解，在具有一或多個雙鍵產生幾何異構物（可定義為E或Z）之任何本文中所述化合物中，各雙鍵可獨立地係E或Z或其混合。同樣地，應理解，在任何所述化合物中，亦意欲將所有互變異構形式包括在內。

**【0057】** 應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

**【0058】** 應理解，本文所述之化合物可經同位素標示。以諸如氕之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

**【0059】** 應理解，本文中所述之方法及組合包括結晶形式（亦稱為多形體，其包括相同元素組成的化合物之不同晶體堆積排列）、非晶相、鹽、溶劑合物、及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似者）之溶劑合形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑合形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可與醫藥上可接受的溶劑（例如水、乙醇、或類似物）在結晶製程期間形成。當溶劑係水時即形成水合物，當溶劑係醇時即形成醇合物。此外，本文中所提供之化合物可以非溶劑合形式

以及溶劑合形式存在。一般而言，針對本文中所提供之化合物及方法的目的，將溶劑合形式視為等同於非溶劑合形式。

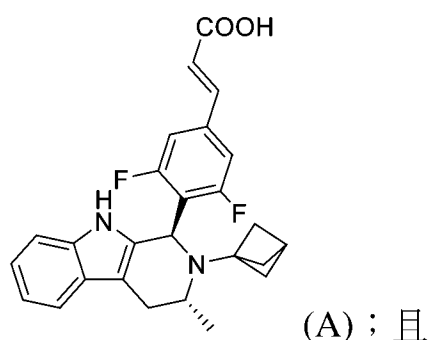
**【0060】** 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

**【0061】** 本申請案及其變體特別是隨附之申請專利範圍中所使用之用語及短語，除非另有明確說明，否則應解讀為開放形式而非限制形式。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation/including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用之用語「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵為(characterized by)」係同義詞，且係包含式或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「具有至少(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於」；用語「實例(example)」係用於提供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表；且用語如「較佳地(preferably)」、「較佳的(preferred)」、「所欲(desired/desirable)」及類似意義文字的使用，不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能而言係關鍵、必要、甚或重要的，反而只是意圖強調可在一具體實施例中利用或不利用之替代或額外特徵。此外，用語「包含(comprising)」應與片語「至少具有(having at least)」或「至少包括(including at least)」同義地解釋。當用於製程之上下文中時，用語「包含(comprising)」意指製程包括至少列舉之步驟，但可包括額外步驟。當用於化合物、組成物、或裝置之上下文中時，用語「包含」意指化合物、組成物、或裝置至少包括所列舉特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。

**【0062】** 關於在本文中使用的實質上任何複數及/或單數用語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一（a或an）」並不排除複數。在互不相同的附屬項中列舉某些措施的單純事實，並不表示這些措施之組合無法有益地使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應解讀為範圍限制。

化合物

**【0063】** 本文中所揭示之一些實施例關於化合物之組合用於治療疾病或病況之用途，其中該組合可包括有效量的化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽，其中：該化合物(A)具有結構：



一或多種化合物(B)可係WEE1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中WEE1抑制劑可選自AZD 1775、NUV-569、IMP7068、Debio 0123、SC0191、及PD-166285、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽

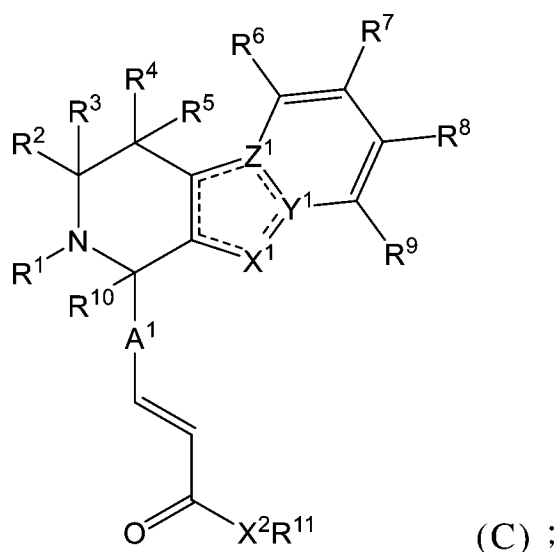
**【0064】** 化合物(A)可係鹽。例如，在一些實施例中，化合物(A)可係硫酸氫鹽。所屬技術領域中具有通常知識者理解，化合物(A)之硫酸氫鹽針對單一分子的硫酸氫鹽具有單一分子的化合物(A)。在其他實施例中，化合物(A)可係硫酸鹽。所屬技術領域中具有通常知識者理解，化合

第 17 頁(發明說明書)

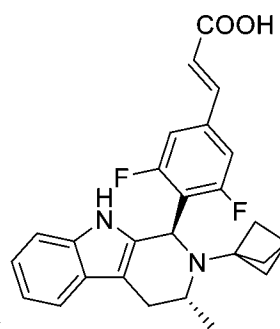
物(A)之硫酸鹽針對單一分子的硫酸鹽分子具有兩分子的化合物(A)。此外，所屬技術領域中具有通常知識者理解，在化合物(A)之硫酸氫鹽及硫酸鹽中，化合物(A)之氮原子可經質子化。

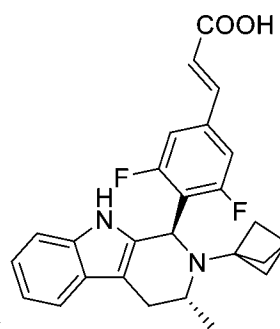
**【0065】** 在一些實施例中，化合物(A)可係化合物(A)之醫藥上可接受之鹽形式，其可包括化合物A之硫酸氫鹽及化合物(A)之硫酸鹽。作為一實例，化合物(A)之醫藥上可接受之鹽形式可係基本上由化合物(A)之硫酸氫鹽及化合物(A)之硫酸鹽所組成的化合物(A)之醫藥上可接受之鹽形式。化合物(A)之例示性鹽形式包括形式A及形式C。在一些實施例中，化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽可係形式A。在一些實施例中，化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽可係形式C。在一些實施例中，化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽可包括形式A及形式C。關於化合物(A)之形式A及形式C的額外細節係提供於2020年11月2日提出申請之國際申請案第PCT/US2020/058526號中，其全文係以引用方式併入本文中。

**【0066】** 本文中所揭示之其他實施例關於化合物之組合用於治療疾病或病況之用途，其中該組合可包括有效量的化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽，其中：該化合物(C)具有結構：



其中： $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 可各獨立地係C或N；第一個前提是 $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 中之至少一者係N；第二個前提是 $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 中之各者係不帶荷電的；第三個前提是虛線中之二者表示雙鍵；第四個前提是 $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 之價可各獨立地藉由附接至選自H及 $R^{12}$ 之取代基而獲得滿足； $X^2$ 可係O； $A^1$ 可選自可選地經取代之環烷基、可選地經取代之芳基、可選地經取代之雜芳基、及可選地經取代之雜環基； $R^1$ 可選自可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、可選地經取代之芳基、可選地經取代之雜芳基、可選地經取代之雜環基、可選地經取代之環烷基( $C_{1-6}$ 烷基)、可選地經取代之環烯基( $C_{1-6}$ 烷基)、可選地經取代之芳基( $C_{1-6}$ 烷基)、可選地經取代之雜芳基( $C_{1-6}$ 烷基)、及可選地經取代之雜環基( $C_{1-6}$ 烷基)； $R^2$ 及 $R^3$ 可各獨立地選自氫、鹵素、可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、及可選地經取代之 $C_{1-6}$ 鹵烷基；或 $R^2$ 及 $R^3$ 與 $R^2$ 及 $R^3$ 所附接之碳可一起形成可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、或可選地經取代之雜環基； $R^4$ 及 $R^5$ 可各獨立地選自氫、鹵素、可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、及可選地經取代之 $C_{1-6}$ 鹵烷基；或 $R^4$ 及 $R^5$ 與 $R^4$ 及 $R^5$ 所附接之碳可一起形成可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、或可選地經取代之雜環基； $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及 $R^9$ 可各獨立地選自氫、鹵素、羥基、可選地經取代之烷基、可選地經取代之烷氧基、可選地經取代之鹵烷基、可選地經取代之經單取代胺、及可選地經取代之經二取代胺； $R^{10}$ 可係氫、鹵素、可選地經取代之烷基、或可選地經取代之環烷基； $R^{11}$ 可係氫；且 $R^{12}$ 可係氫、鹵素、可選地經取代之 $C_{1-3}$ 烷基、可選地經取代之 $C_{1-3}$ 鹵烷基、或可選地經



取代之 $C_{1-3}$ 烷氧基；前提是化合物(C)不能是 、或其醫藥上可接受之鹽；且一或多種化合物(B)可係WEE1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0067】** 在一些實施例中，針對化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽，當 $X^1$ 係NH； $Y^1$ 及 $Z^1$ 各係C； $A^1$ 係苯基、2-氟苯基、或2,6-二氟苯基； $R^2$ 及 $R^3$ 各係甲基，或 $R^2$ 及 $R^3$ 中之一者係氫且 $R^2$ 及 $R^3$ 中之另一者係甲基；且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及 $R^{10}$ 各係氫時；則 $R^1$ 不能是2-羥基乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羥基-2-甲基丙基、或2-氟-3-羥基-2-甲基丙基。在其他實施例中，針對化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽，當 $R^{10}$ 係氫， $X^1$ 係NH， $Y^1$ 及 $Z^1$ 各係C， $A^1$ 係可選地經取代之苯基， $R^2$ 及 $R^3$ 中之一者係氫或可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基且 $R^2$ 及 $R^3$ 中之另一者係可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基時，則 $R^1$ 不能是經一或多個選自由鹵素及羥基所組成之群組的取代基取代之經取代 $C_{1-6}$ 烷基。

**【0068】** 在一些實施例中， $A^1$ 可係可選地經取代之芳基。例如， $A^1$ 可係可選地經取代之苯基。因此， $A^1$ 可係經取代之苯基或未經取代之苯基。在其他實施例中， $A^1$ 可係可選地經取代之環烷基，諸如可選地經取代之雙環戊基。

**【0069】** 在一些實施例中， $R^1$ 可選自可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烷基( $C_{1-6}$ 烷基)、可選地經取代之雜環基、及可選地經取代之雜環基( $C_{1-6}$ 烷基)。

**【0070】** 在一些實施例中， $R^1$ 可係經取代之環烷基。在一些實施例中， $R^1$ 係經取代之環烷基，其可經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、鹵烷基、可選地經取代之烷基、可選地經取代之環烷基、經取代之烷氧基、經取代之經單取代胺、及經取代之經二取代胺。在一些實施例中， $R^1$ 可係可選地經取代之環烷基，其係選自未經取代之環丁基、未經取代之二氟環丁基、未經取代之環戊基、及未經取代之雙環戊基。在其他實施例中， $R^1$ 可係可選地經取代之環烷基( $C_{1-6}$ 烷基)，其係選自未經取代之環丙基甲基、未經取代之雙環戊基甲基、未經取代之氟環丙基甲基、未經取代之氟環丁基甲基、未經取代之甲氧基環丙基甲基、及未經取代之三氟甲基環丙基甲基。在仍其他實施例中， $R^1$ 可係可選地經取代之雜環基，其係選自未經取代之四氫吡喃基、未經取代之四氫呋喃基、及未經取代之氧雜環丁烷基。在又仍其他實施例中， $R^1$ 係可選地經取代之雜環基( $C_{1-6}$ 烷基)，其可選自未經取代之氧雜環丁烷基甲基及未經取代之氟氧雜環丁烷基甲基。

**【0071】** 在一些實施例中， $R^1$ 可係經取代之烷基。在一些實施例中， $R^1$ 可係經取代之烷基，其經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、鹵烷基、可選地經取代之環烷基、經取代之烷氧基、經取代之經單取代胺、及經取代之經二取代胺。例如， $R^1$ 可係經取代之烷基，其係鹵烷基。在一些實施例中， $R^1$ 可係可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其係選自 $C_4$ 烷基、氟( $C_4$ 烷基)、及三氟( $C_2$ 烷基)。

**【0072】** 在一些實施例中， $R^2$ 及 $R^3$ 可各獨立地選自氫、鹵素、可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、及可選地經取代之 $C_{1-6}$ 鹵烷基。在其他實施例中， $R^2$ 及 $R^3$ 與 $R^2$ 及 $R^3$ 所附接之碳可一起形成可選地經取代之環烷基、可選地

經取代之環烯基、或可選地經取代之雜環基。在一些實施例中， $R^2$ 可選自氫、甲基、氟甲基、及二氟甲基。

**【0073】** 在一些實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 可各獨立地選自氫、鹵素、可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、及可選地經取代之 $C_{1-6}$ 鹵烷基。在其他實施例中， $R^4$ 及 $R^5$ 與 $R^4$ 及 $R^5$ 所附接之碳可一起形成可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、或可選地經取代之雜環基。

**【0074】** 在一些實施例中， $R^7$ 可選自鹵素、羥基、及未經取代之烷氧基。例如，在一些實施例中， $R^7$ 可選自氟及甲氧基。

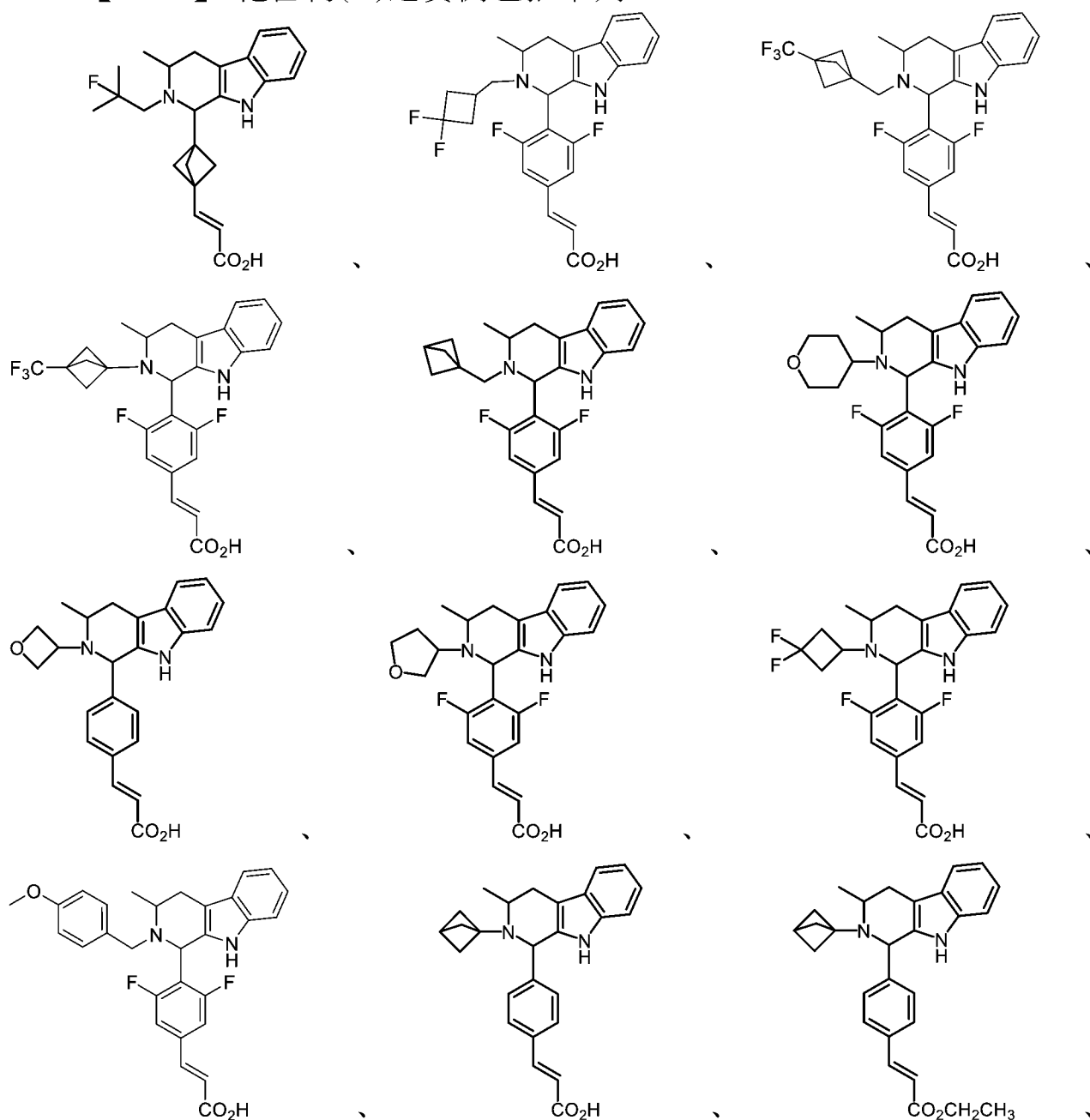
**【0075】** 在一些實施例中， $R^{12}$ 可係氫。在其他實施例中， $R^{12}$ 可非係氫。

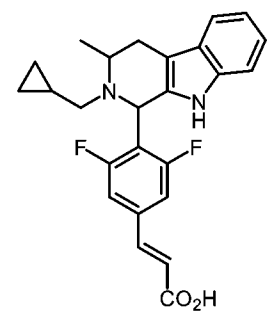
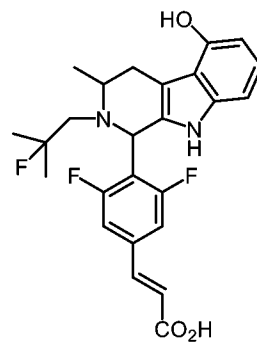
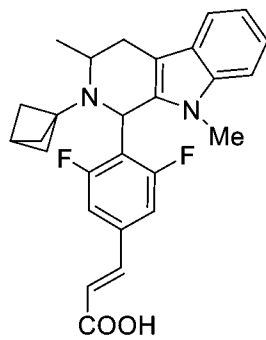
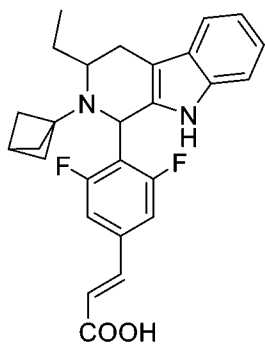
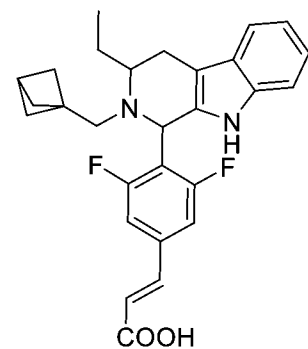
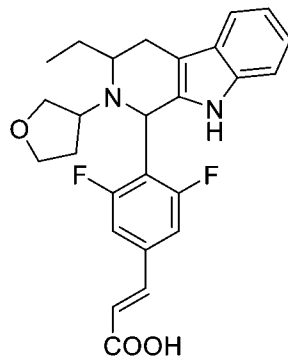
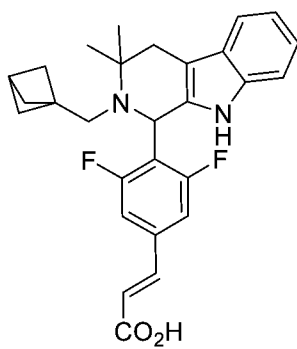
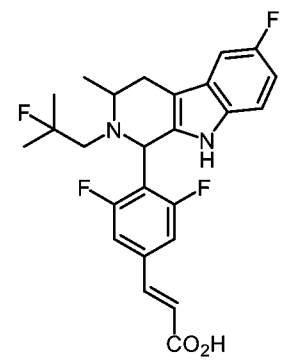
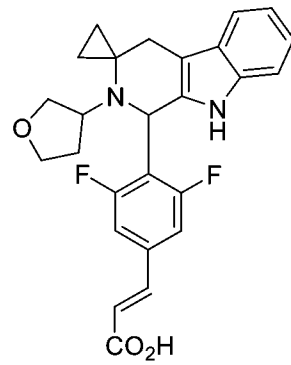
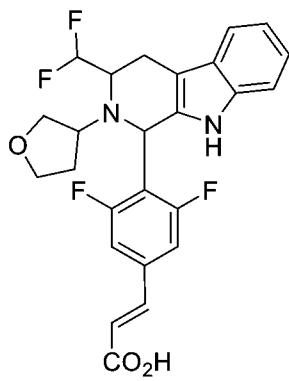
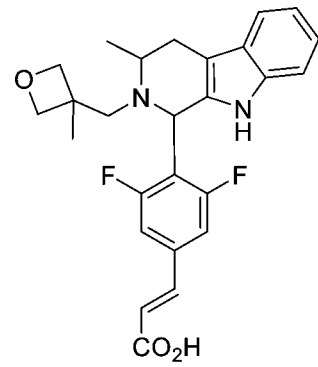
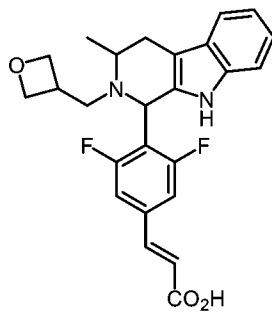
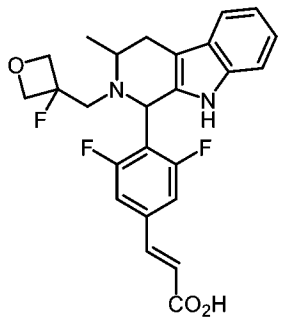
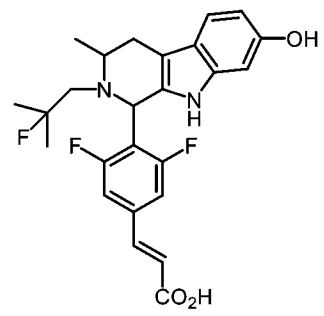
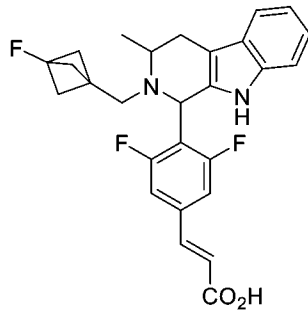
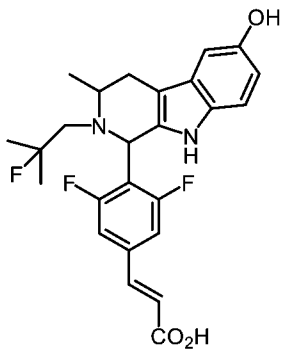
**【0076】** 在一些實施例中，化合物(A)、或其醫藥上可接受之鹽（包括一或多種醫藥上可接受之鹽形式，諸如本文中所述者）可與一或多種WEE1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽組合使用。在一些實施例中，化合物(C)、或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種WEE1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽組合使用。

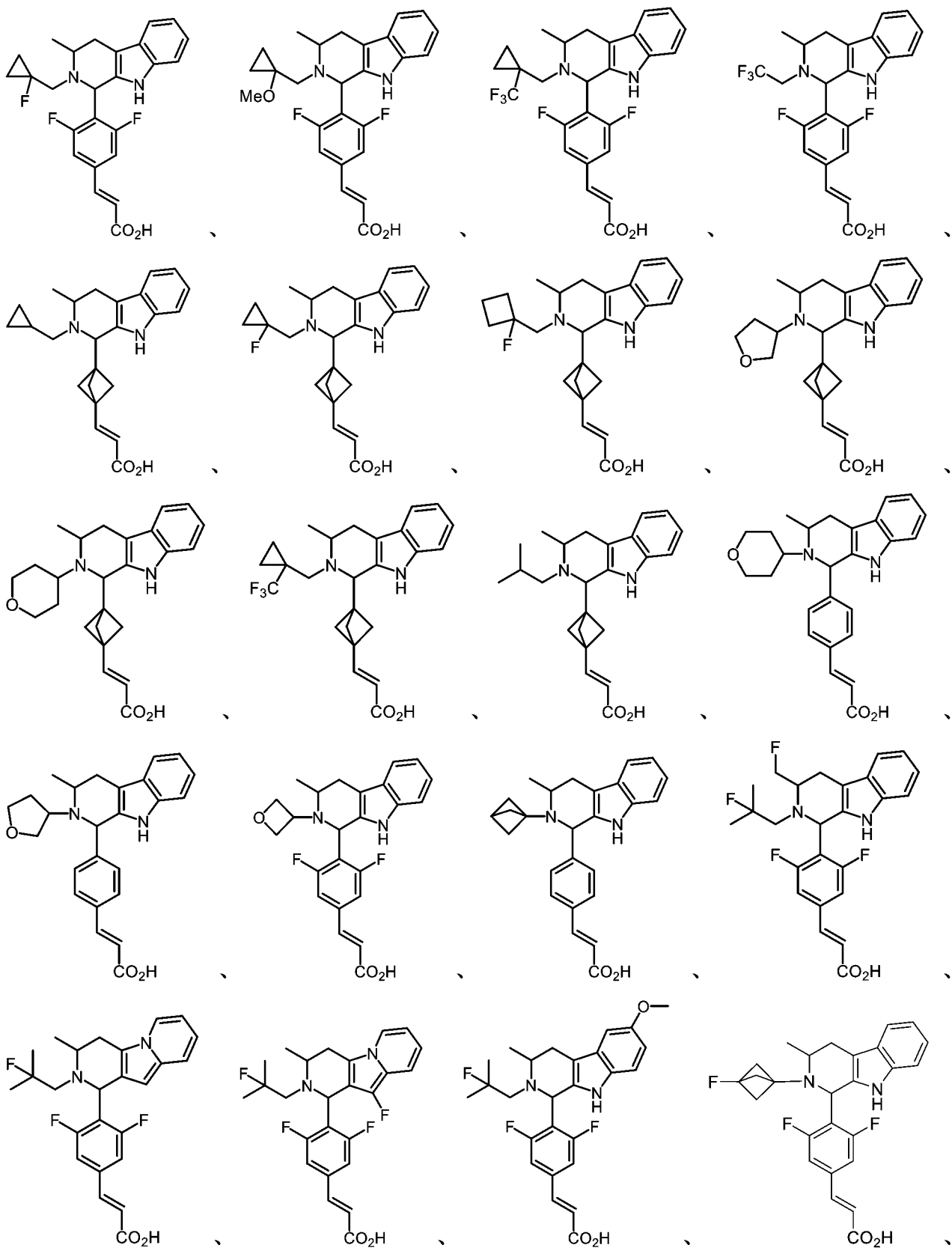
**【0077】** WEE1抑制劑之非限制性清單係描述於本文中，且包括圖1中所提供者。額外WEE1抑制劑係提供於WO 2007/126122、WO 2008/133866、WO 2011/034743、WO 2019/138227、WO 2018/162932、WO 2018/011570、WO 2018/011569、WO 2015/092431、WO 2015/019037、WO 2014/167347、WO 2020/210375、WO 2020/210377、WO 2020/210380、WO 2020/210381、WO 2020/210383、WO 2019/011228、WO 2018/090939、WO 2020/221358、WO 2019/085933、EP 3712150、WO 2019/085933、及

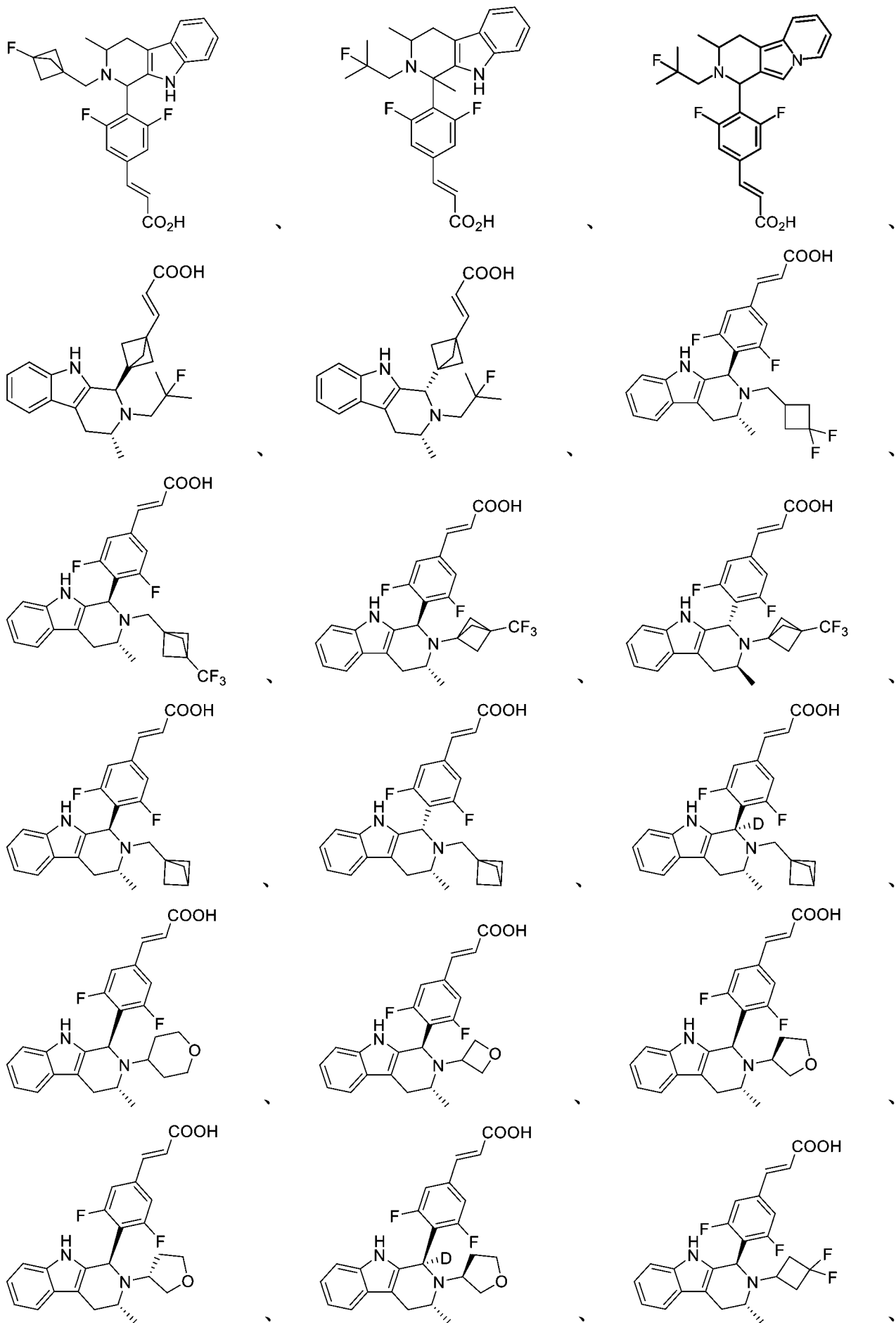
WO 96/34867，出於揭示作為WEE1抑制劑之化合物的限定目的，其等之各者特此以引用方式併入本文中。在一些實施例中，WEE1抑制劑可係AZD 1775。在一些實施例中，WEE1抑制劑可係NUV-569。在一些實施例中，WEE1抑制劑可係IMP7068。在一些實施例中，WEE1抑制劑可係Debio 0123。在一些實施例中，WEE1抑制劑可係SC0191。在一些實施例中，WEE1抑制劑可係PD-166285。

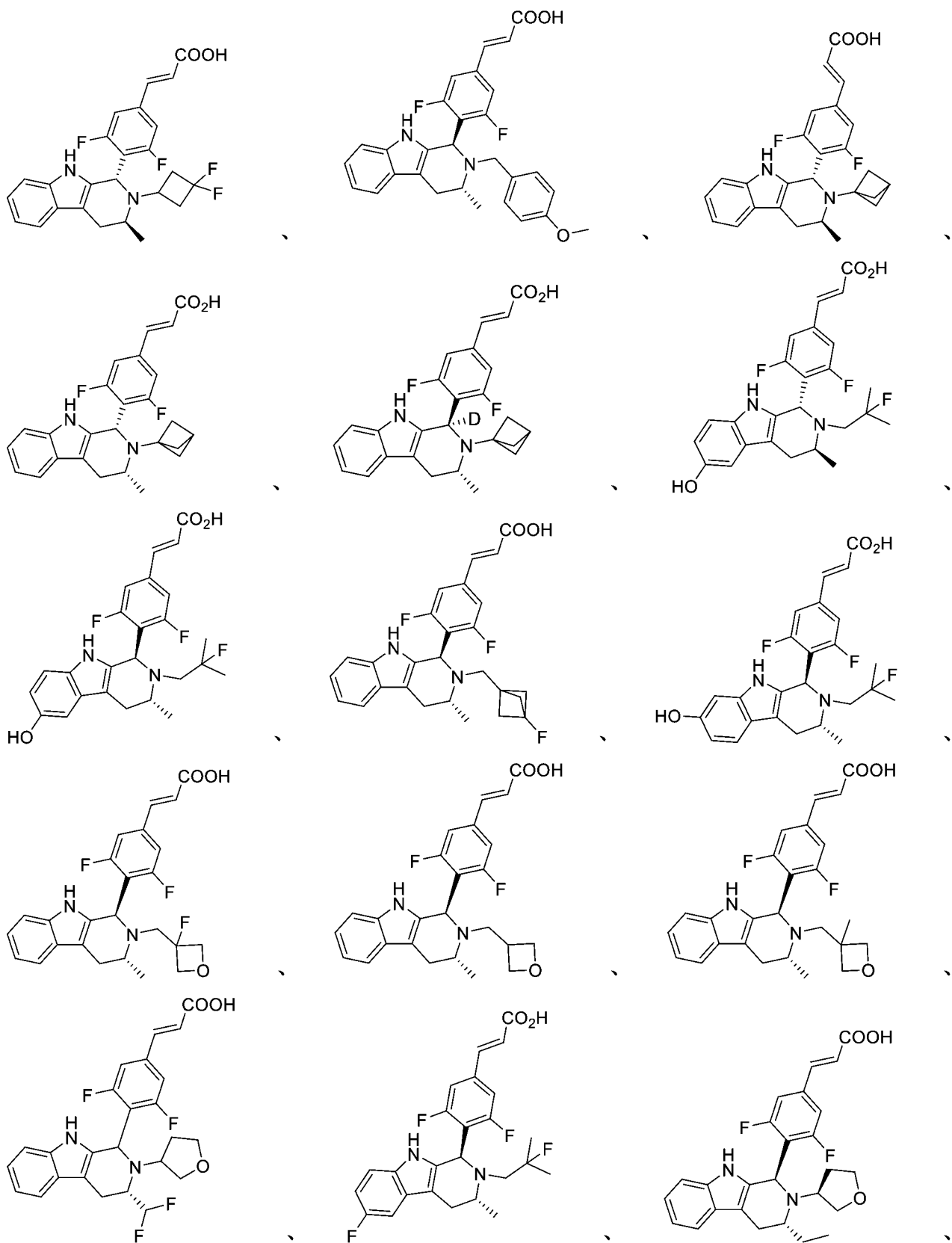
【0078】 化合物(C)之實例包括下列：













受之鹽)之前投予。在其他實施例中,化合物(A)(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)及/或化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)可在至少一種化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)之前投予。在仍其他實施例中,化合物(A)(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)及/或化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)可與化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)同時投予。在又仍其他實施例中,化合物(A)(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)及/或化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)可在至少一種化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)投予之後投予。在一些實施例中,化合物(A)(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)及/或化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)可在所有化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)投予之後投予。

**【0082】** 使用本文中所述的化合物之組合可能有數種益處。例如,相較於當將組合之化合物作為單一療法使用時,組合同時攻擊數個路徑之化合物在治療癌症(諸如本文中所述者)上可能是更有效的。

**【0083】** 在一些實施例中,如本文中所述的化合物(A)(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)與一或多種化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)之組合可減少可歸因於本文中所述的化合物(諸如化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽)的副作用之數目及/或嚴重性。在其他實施例中,如本文中所述的化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)與一或多種化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)之組合可減少可歸因於化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)的副作用之數目及/或嚴重性。

**【0084】** 使用本文中所述的化合物之組合可導致累加(additive)、協同(synergistic)、或強烈協同效應。如本文中所述的化合物之組合可導致

非拮抗性之效應。

**【0085】** 在一些實施例中，如本文中所述的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合可導致累加效應。在其他實施例中，如本文中所述的化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合可導致累加效應。

**【0086】** 在一些實施例中，如本文中所述的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合可導致協同效應。在其他實施例中，如本文中所述的化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合可導致協同效應。

**【0087】** 在一些實施例中，如本文中所述的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合可導致強烈協同效應。在其他實施例中，如本文中所述的化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合可導致強烈協同效應。

**【0088】** 在一些實施例中，如本文中所述的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合係非拮抗性的。在其他實施例中，如本文中所述的化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）與一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）之組合係非拮抗性的。

**【0089】** 如本文中所使用，用語「拮抗性(antagonistic)」意指化合物之組合的活性低於組合中化合物之活性（當各化合物之活性係個別判定

時，即作為單一化合物）的總和。如本文中所使用，用語「協同效應 (synergistic effect)」意指化合物之組合的活性高於組合中化合物之個別活性（當各化合物之活性係個別判定時）的總和。如本文中所使用，用語「累加效應 (additive effect)」意指化合物之組合的活性約等於組合中化合物之個別活性的總和（當各化合物之活性係個別判定時，即作為單一化合物）。

**【0090】** 使用如本文中所述的組合之一個可能益處可在於，相較於當各化合物係作為單一療法投予時，對於治療本文中所揭示之病況有效的化合物之所需量有所降低。例如，本文中所述的組合中所使用之化合物 (B)（或其醫藥上可接受之鹽）的量可低於達到當化合物 (B)（或其醫藥上可接受之鹽）作為單一療法投予時之相同疾病標記（例如，腫瘤大小）降低所需之化合物 (B)（或其醫藥上可接受之鹽）的量。採用本文中所述的組合之另一個可能益處在於，使用二或更多種具有不同作用機制之化合物，相較於當將化合物作為單一療法投予時，可對於抗性出現創造出更高的障壁。採用本文中所述的組合之額外益處可包括在本文中所述的組合之化合物之間幾乎沒有或沒有交叉抗性；用於消除本文中所述的組合之化合物之不同途徑；及/或在本文中所述的組合之化合物之間幾乎沒有或沒有重疊毒性。

#### 醫藥組成物

**【0091】** 化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）可在醫藥組成物中提供。化合物(B)（包括其醫藥上可接受之鹽）可在醫藥組成物中提供。同樣地，化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）可在醫藥組成物中提供。

【0092】用語「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本文中所示之一或多種化合物及/或鹽與其他化學組分（諸如稀釋劑、載劑、及/或賦形劑）之混合物。醫藥組成物促進化合物向生物體之投予。醫藥組成物亦可藉由使化合物與無機或有機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸）反應來獲得。醫藥組成物通常將針對特定意圖投予途徑設計。

【0093】如本文中所使用，「載劑(carrier)」係指促進化合物併入細胞或組織中之化合物。例如（但不限於），二甲基亞砜(DMSO)係經常利用的載劑，其促進許多有機化合物被攝入對象的細胞或組織中。

【0094】如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」係指醫藥組成物中缺乏明顯藥理學活性但可能為醫藥上必需或所欲之成分。例如，稀釋劑可用於增加質量過小而無法用於製造及/或投予之有效藥物的體積。其亦可為用於溶解將藉由注射、攝取或吸入投予之藥物的液體。所屬技術領域中常見形式的稀釋劑為緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液之pH及等滲性之磷酸鹽緩衝鹽水。

【0095】如本文中所使用，「賦形劑(excipient)」係指基本上惰性的物質，其經添加至醫藥組成物中以向該組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等。例如，諸如抗氧化劑及金屬螯合劑之穩定劑係賦形劑。在一實施例中，醫藥組成物包含抗氧化劑及/或金屬螯合劑。「稀釋劑(diluent)」係一種類型的賦形劑。

【0096】在一些實施例中，化合物(B)（連同其醫藥上可接受之鹽）可在包括化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）及/或化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物中提供。在其他實施例

中，化合物(B) (連同其醫藥上可接受之鹽) 可在與包括化合物(A) (包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式) 之醫藥組成物分開的醫藥組成物中投予。在仍其他實施例中，化合物(B) (連同其醫藥上可接受之鹽) 可在與包括化合物(C) (包括其醫藥上可接受之鹽) 之醫藥組成物分開的醫藥組成物中投予。

**【0097】** 在本文中描述之醫藥組成物本身可向人類患者投予，或可以其中彼等與其他活性成分 (如在組合療法中)、或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組成物向人類患者投予。適當配方取決於選擇的投予途徑。用於本文所述之化合物的配方及投予之技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

**【0098】** 在本文中揭示之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉由習知之混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研調、乳化、囊封、包封、或製錠製程。此外，所含有的活性成分之量可有效達成其意圖目的。在本文中揭示之醫藥組合中使用的許多化合物可提供為含有醫藥上相容的相對離子之鹽。

**【0099】** 所屬技術領域存在多種投予化合物、鹽、及/或組成物之技術，包括但不限於口服、直腸、肺、局部、氣溶膠、注射、輸注、及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內、及眼內注射。在一些實施例中，化合物(A) (包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式) 可經口服投予。在一些實施例中，化合物(C) (包括其醫藥上可接受之鹽) 可經口服投予。在一些實施例中，化合物(A) (包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式) 可藉由與化合物(B) (連同其醫藥上可接受之鹽) 相同的途徑來提供至對象。在其他實施例中，化合物(A)

(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)可藉由與化合物(B)(連同其醫藥上可接受之鹽)不同的途徑來提供至對象。在仍其他實施例中,化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)可藉由與化合物(B)(連同其醫藥上可接受之鹽)相同的途徑來提供至對象。在仍其他實施例中,化合物(C)(包括其醫藥上可接受之鹽)可藉由與化合物(B)(連同其醫藥上可接受之鹽)不同的途徑來提供至對象。

**【0100】** 亦可以局部而非全身方式投予化合物、鹽、及/或組成物,例如經由將通常呈貯劑或持續釋放配方之化合物直接注射或植入至感染區域中。另外,可以標靶藥物遞送系統(例如塗佈組織特異性抗體之脂質體)投予化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。例如,可能需要鼻內或肺遞送以靶向呼吸疾病或病況。

**【0101】** 所欲時,組成物可呈現於可含有一或多個(含有活性成分之)單位劑型之包裝或分配裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔,例如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可隨附投予說明。包裝或分配裝置亦可伴隨有與該容器關聯之通知來管理藥品的製造、使用或銷售,形式係由政府機構所規範,該通知反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投予。舉例來說,該通知可為美國食品與藥品管理局批准用於處方藥的標籤或產品仿單。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中配製的本文描述之化合物及/或鹽的組成物、置於適當容器中並標示用來治療所指示之病況。

治療用途及方法

**【0102】** 如本文中所提供,在一些實施例中,包括有效量的化合物(A)(包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式)及有效量的一或多種化合物(B)(或其醫藥上可接受之鹽)的化合物之組合可用於治療疾病或病況。在一

些實施例中，包括有效量的化合物(C)（包括其醫藥上可接受之鹽）及有效量的一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽）的化合物之組合可用於治療疾病或病況。

**【0103】** 在一些實施例中，疾病或病況可選自乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌(Wilms' cancer)、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經母細胞瘤、骨肉瘤、伊文氏腫瘤(Ewing's tumor)、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、及非霍奇金氏淋巴瘤。在其他實施例中，疾病或病況可選自乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、陰道癌、及外陰癌。

**【0104】** 如本文中所使用，「對象(subject)」係指作為治療、觀察、或實驗之目標的動物。「動物(Animal)」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，例如魚、甲殼類動物、爬蟲類及特別是哺乳動物。「哺乳動物(Mammal)」包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、及猿，且特別是人類。在一些實施例中，對象可以是人。在一些實施例中，對象可以是兒童及/或嬰兒，例如患有發燒的兒童或嬰兒。在其他實施例中，對象可為成人。

**【0105】** 如本文中所使用，用語「治療(treat, treating, treatment, therapeutic)」及「療法(therapy)」不必然意指完全治癒或消除疾病或病

況。可將疾病或病況之任何非所欲的徵象或症狀有任何程度的任何減輕視為治療及/或療法。另外，治療可包括可使對象對福祉或外觀的整體感覺惡化之行動。

**【0106】** 用語「有效量(effective amount)」係用於指示引發指示生物或藥物反應之活性化合物或醫藥製劑的量。例如，化合物、鹽、或組成物之有效量可係預防、減輕、或改善疾病或病況之症狀、或延長所治療對象之存活所需的量。此反應可以在組織、系統、動物、或人類中發生，且包括減輕所治療疾病或病況之徵象或症狀。鑒於在本文中提供之揭露，有效量之判定完全在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍以內。作為劑量所需的本文中所揭示之化合物的有效量將取決於投予途徑、所治療的動物（包括人類）類型、及所考慮的特定動物之身體特徵。可調整劑量以達到所預的效果，但是取決於諸如體重、飲食、併用藥物、及所屬醫學領域中具有通常知識者將認識到的其他因素之因素。

**【0107】** 例如，有效量之化合物或輻射為導致以下結果之量：(a)由癌症引起之一或多種症狀減少、減輕、或消失，(b)腫瘤大小減小，(c)腫瘤消除，及/或(d)腫瘤之長期疾病穩定（生長停滯）。

**【0108】** 已知各種類型的乳癌。在一些實施例中，乳癌可係ER陽性乳癌。在一些實施例中，乳癌可係ER陽性、HER2陰性乳癌。在一些實施例中，乳癌可係局部乳癌（如本文中所使用，「局部」乳癌意指癌症並未擴散至身體其他區域）。在其他實施例中，乳癌可係轉移性乳癌。對象可患有先前尚未經過治療的乳癌。

**【0109】** 在一些情況下，在乳癌治療後，對象可能復發(relapse)或乳癌再發(reoccurrence)。如本文中所使用，用語「復發(relapse)」及

「再發(reoccurrence)」係如所屬技術領域中具有通常知識者所理解以其正常意義使用。因此，乳癌可係再發性(recurrent)乳癌。在一些實施例中，對象在先前針對乳癌之治療後已復發。例如，對象在接受一或多種使用SERM、SERD、及/或芳香酶抑制劑（諸如本文中所述者）之治療後已復發。

**【0110】** 在ESR1內，已識別出數個胺基酸突變。已提出ESR1中的突變在抗性中發揮作用。有數種用於抑制雌激素受體之療法，包括選擇性ER調節劑(SERM)、選擇性ER降解劑(SERD)、及芳香酶抑制劑。可由前述癌症療法引起的一個問題係對癌症療法的抗性之發展。已在使用泰莫西芬(tamoxifen)及其他內分泌療法治療之將近三分之一的女性中注意到對癌症療法（諸如內分泌療法）的後天抗性。參見Alluri et al., “Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression” *Breast Cancer Research* (2014) 16:494。研究者已懷疑在雌激素受體中的突變為對癌症療法（諸如內分泌療法）的後天抗性的原因之一。因此，需要可治療乳癌（其中癌症在ESR1內具有一或多個突變）的化合物。

**【0111】** 本文中所揭示之一些實施例係關於化合物之組合在製造用於治療有需要之對象中的乳癌之藥劑中的用途，該化合物之組合包括有效量的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）及有效量的一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽），其中該乳癌在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內具有至少一個點突變。本文中之其他相關實施例係關於化合物之組合在用於治療有需要之對象中的乳癌之用途，該化合物之組合包括有效量的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）及有效量的一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽），其中該

乳癌在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內具有至少一個點突變。本文中所揭示之仍其他實施例係關於使用化合物之組合來治療有需要之對象中的乳癌之方法，該化合物之組合包括有效量的化合物(A) (包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式) 及有效量的一或多種化合物(B) (或其醫藥上可接受之鹽)，其中該乳癌在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內具有至少一個點突變。

**【0112】** 在一些實施例中，突變可在ESR1之配體結合域(ligand binding domain, LBD)中。在一些實施例中，一或多個突變可在選自下列之胺基酸處：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、及S47。在一些實施例中，一或多個突變可在選自下列之胺基酸處：D538、Y537、L536、P535、V534、S463、V392、及E380。在一些實施例中，一或多個突變可在選自下列之胺基酸處：D538及Y537。

**【0113】** 在一些實施例中，一或多個突變可選自：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、及Y537H。

**【0114】** 本文中所揭示之一些實施例係關於化合物之組合在製造用於治療有需要之對象中的乳癌之藥劑中的用途，該化合物之組合包括有效量的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）及有效量的一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽），其中該乳癌不包括至少一個點突變（例如，在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內的點突變)。本文中之其他相關實施例係關於化合物之組合在用於治療有需要之對象中的乳癌之用途，該化合物之組合包括有效量的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）及有效量的一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽），其中該乳癌不包括具有至少一個點突變，諸如在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內的點突變。本文中所揭示之仍其他實施例係關於使用化合物之組合來治療有需要之對象中的乳癌之方法，該化合物之組合包括有效量的化合物(A)（包括其醫藥上可接受之鹽及鹽形式）及有效量的一或多種化合物(B)（或其醫藥上可接受之鹽），其中該乳癌不包括在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內具有至少一個點突變（例如，在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內的點突變）。

**【0115】** 如本文中所提供，數個研究已顯示ER陽性乳癌中之抗性的

潛在原因係由於因內分泌療法而引起之ESR1中的後天突變(acquired mutation)。在一些實施例中，對象先前已經過一或多種選擇性ER調節劑治療。例如，對象先前已經過一或多種選自下列之經選擇ER調節劑治療：泰莫西芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、奧培米芬(ospemifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、托瑞米芬(toremifene)、及拉索昔芬(lasofloxifene)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象先前已經過一或多種選擇性ER降解劑(degrader)治療，諸如氟維司群(fulvestrant)、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基胺基)乙基)苄基)胺基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇(艾拉司群(elacestrant)、RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吡啶-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(布林司群(brilanestrant)、ARN-810、GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[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-吡啶-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基)丁-2-烯醯胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苯甲醯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(林多地司群(rintodestrant)、G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)四氫吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(吉列德司群(giredestrant)、GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-苯并[7]輪烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)四氫吡啶-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-

(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡啶并[4,3-f]異喹啉-6-基]吡啶-3-胺 (AZD9833)、OP-1250、及LY3484356、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象先前已經過一或多種芳香酶抑制劑治療。芳香酶抑制劑可係類固醇類芳香酶抑制劑或非類固醇類芳香酶抑制劑。例如，一或多種芳香酶抑制劑可選自依西美坦(exemestane) (類固醇類芳香酶抑制劑)、睪內酯(testolactone) (類固醇類芳香酶抑制劑)；阿那曲唑(anastrozole) (非類固醇類芳香酶抑制劑)、及來曲唑(letrozole) (非類固醇類芳香酶抑制劑)，包括任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0116】** 在一些實施例中，乳癌可能存在於對象中，其中該對象可為女性。隨著女性接近中年，女性可能進入更年期。在一些實施例中，對象可為停經前的女性。在其他實施例中，對象可為圍絕經期(perimenopausal)的女性。在又其他實施例中，對象可為更年期的女性。在又再其他實施例中，對象可為停經後的女性。在其他實施例中，乳癌可能存在於對象中，其中該對象可為男性。對象的血清雌二醇水平可有所變化。在一些實施例中，對象之血清雌二醇水平(E2)可在 $>15$  pg/mL至 $350$  pg/mL之範圍內。在其他實施例中，對象之血清雌二醇水平(E2)可為 $\leq 15$  pg/mL。在其他實施例中，對象之血清雌二醇水平(E2)可為 $\leq 10$  pg/mL。

**【0117】** 用於治療所需的化合物、鹽、及/或組成物的量將不僅隨著所選特定化合物或鹽而變化，且亦隨著投予途徑、所治療的疾病或病況之性質及/或症狀、及患者的年齡及病況而變化，而最終將由主治醫師或臨床醫師來決定。在投予醫藥上可接受之鹽的情況下，劑量可以游離鹼計算。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，在某些情況下，可能需要以超過或甚至遠超過本文所述劑量範圍之量投予本文揭示之化合物，以有效

及積極地治療特別是侵襲性疾病或病況。

**【0118】** 如所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易知的，欲投予之有用體內劑量及特定投予模式將視年齡、體重、病痛嚴重性及所治療哺乳動物物種、所採用之特定化合物及所採用之這些化合物的特定用途而變化。有效劑量水準（即達到所欲效果所需之劑量水準）的判定可由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規方法來達成，例如，人體臨床試驗、體內研究、及體外研究。例如，化合物(A)、(B)、及/或(C)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽的有用劑量可藉由比較其體外活性及在動物模型中之體內活性來判定。這種比較可藉由與已建立之藥物（諸如順鉑及/或吉西他濱）比較來進行

**【0119】** 劑量及時間間隔可經個別地調節，以提供足以維持調節效應之活性部份之血漿水準或最小有效濃度(MEC)。各化合物之MEC將有所不同，但可自體內及/或體外數據估計。達成MEC所需之劑量將取決於個體特徵及投予途徑。然而，可使用HPLC檢定或生物檢定來判定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來判定。組成物應使用維持血漿水準高於MEC達10至90%的時間、較佳地介於30至90%之間的時間且最佳的是介於50至90%之間的時間的方案投予。在局部投予或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

**【0120】** 應注意，主治醫師會瞭解如何及何時因毒性或器官功能異常而終止、中斷或調整投予。相反地，主治醫師亦會知道若臨床反應不充足（排除毒性），則將治療調整至較高水平。管理所關注病症時投予劑量之量值將隨所治療疾病或病況之嚴重性及投予途徑而異。疾病或病況之嚴重程度可例如部分地依據標準預後評估方法來評估。另外，劑量及可能的

給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而異。與以上討論之計畫類似的計畫可用於獸醫學。

**【0121】** 可使用已知方法評估本文揭示之化合物、鹽、及組成物之功效及毒性。例如，特定化合物或共用某些化學部份之化合物亞組之毒物學可藉由判定對細胞系（例如哺乳動物且較佳人類細胞系）之體外毒性來建立。此類研究之結果通常可預測在動物（例如哺乳動物）或更具體而言在人類中之毒性。替代地，可使用已知方法判定動物模型（諸如小鼠、大鼠、兔、狗、或猴）中特定化合物之毒性。特定化合物之療效可使用數種公認方法（例如體外方法、動物模型或人體臨床試驗）來建立。當選擇模型來判定療效時，熟習此項技術者可由目前最佳技術的引導以選擇適當模型、劑量、投予途徑及/或方案。

#### 實例

**【0122】** 額外實施例在下列實例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意圖限制申請專利範圍之範圍。

#### CTG檢定

**【0123】** 將MCF-7細胞培養於具有10%胎牛血清之DMEM培養基中。將以指數生長期生長的細胞以1000個細胞/孔接種於96細胞盤中，並用化合物A以2 nM、4 nM、及12 nM；用化合物1 (AZD1775)以50、100、及300 nM作為單劑及組合處理。在5天處理之後，使用CellTiter-Glo發光細胞存活力檢定(Promega)，以測量細胞增生的抑制。結果係顯示於圖2中。結果指示化合物(A)與化合物1 (AZD1775)之組合誘導大於單獨各化合物之細胞增生抑制。

#### 異種移植腫瘤模型

【0124】 將MCF-7細胞培養於具有10%胎牛血清之DMEM培養基中。將以指數生長期生長的細胞以1000個細胞/孔接種於96細胞盤中，並用化合物A以2 nM、4 nM、及12 nM；用化合物1 (AZD1775)以50、100、及300 nM作為單劑及組合處理。將盤在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養，在5天處理之後，使用CellTiter-Glo發光細胞存活力檢定(Promega)，以測量細胞增生的抑制。接著將盤平衡至室溫10分鐘，並將CellTiter-Glo試劑 (Promega套組) 添加至盤中各孔中 (100 uL/孔)。將內容物在迴轉式振盪器上混合2分鐘，並將盤在室溫下穩定10分鐘，接著在SpectraMaxR M5e (Molecular Probe)發光盤讀取儀上根據CellTiter-Glo規程進行讀取。使用下式計算抑制百分比：抑制% = (RLU \* 100 / (細胞背景之RLU))。結果係顯示於圖2中。結果指示化合物(A)與化合物1 (AZD1775)之組合誘導大於單獨各化合物之細胞增生抑制。

【0125】 如圖3所示，10 mg/kg的化合物(A)及化合物1 (AZD1775) 展現出抗腫瘤活性，TGI值分別為128.3%及122.8%。10 mg/kg的化合物(A)與80 mg/kg的化合物1 (AZD1775)之組合顯示顯著的抗腫瘤活性，TGI為154.3%。本文中所提供之數據證實本文所述的SERD抑制劑與WEE1抑制劑之組合可用於治療本文所述的疾病或病況。

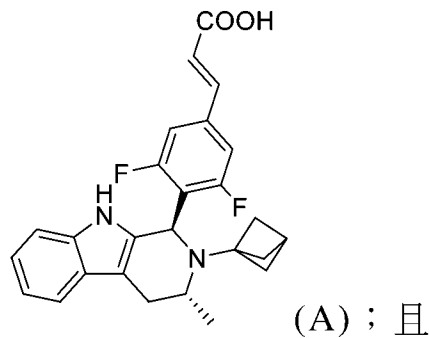
【0126】 此外，雖然前述已藉由說明和示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行各式各樣的改良而不背離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅用以說明，且並非意欲限制本揭露之範疇，而是亦涵蓋伴隨本揭露之真實範疇及精神而來的所有修改及替代方案。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

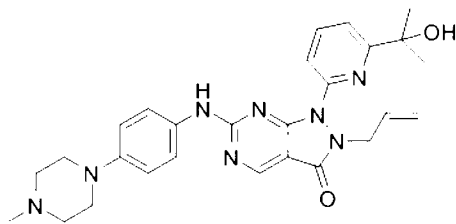
一種化合物之組合用於製造用於治療疾病或病況之藥劑之用途，其中該組合包括有效量的化合物(A)及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

該化合物(A)具有結構：

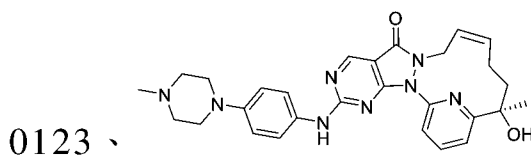


該一或多種化合物(B)係WEE1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

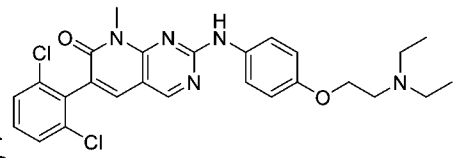
其中該WEE1抑制劑係選自由下列所組成之群組：



(AZD1775)、NUV-569、IMP7068、Debio



(SC0191)、及



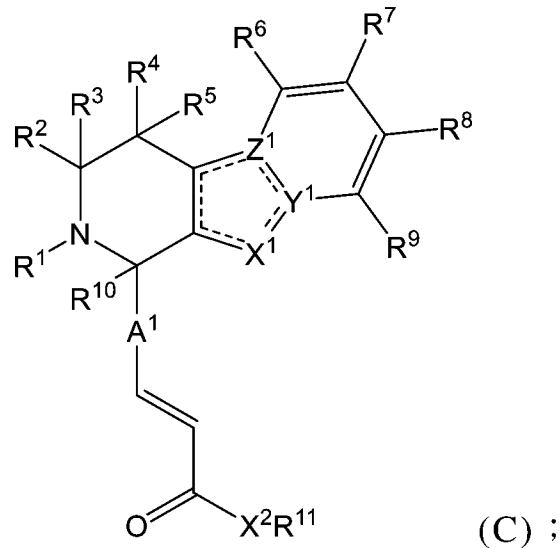
(PD0166285)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

### 【請求項2】

一種化合物之組合用於製造用於治療疾病或病況之藥劑之用途，其中該組合包括有效量的化合物(C)及有效量的一或多種化合物(B)、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

藥上可接受之鹽，其中：

該化合物(C)具有結構：



其中：

$X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 各獨立地係C或N；

第一個前提是 $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 中之至少一者係N；

第二個前提是 $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 中之各者係不帶荷電的；

第三個前提是虛線中之二者表示雙鍵；

第四個前提是 $X^1$ 、 $Y^1$ 、及 $Z^1$ 之價可各獨立地藉由附接至選自H及 $R^{12}$ 之取代基而獲得滿足；

$X^2$ 係O；

$A^1$ 係選自由下列所組成之群組：可選地經取代之環烷基、可選地經取代之芳基、可選地經取代之雜芳基、及可選地經取代之雜環基；

$R^1$ 係選自由下列所組成之群組：可選地經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、可選地經取代之芳基、可選地經

取代之雜芳基、可選地經取代之雜環基、可選地經取代之環烷基(C<sub>1-6</sub>烷基)、可選地經取代之環烯基(C<sub>1-6</sub>烷基)、可選地經取代之芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)、可選地經取代之雜芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)、及可選地經取代之雜環基(C<sub>1-6</sub>烷基)；

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、可選地經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、及可選地經取代之C<sub>1-6</sub>鹵烷基；或R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>與R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>所附接之碳一起形成可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、或可選地經取代之雜環基；

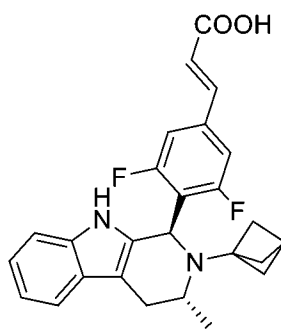
R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、可選地經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、及可選地經取代之C<sub>1-6</sub>鹵烷基；或R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>所附接之碳一起形成可選地經取代之環烷基、可選地經取代之環烯基、或可選地經取代之雜環基；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及R<sup>9</sup>各獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、經基、可選地經取代之烷基、可選地經取代之烷氧基、可選地經取代之鹵烷基、可選地經取代之經單取代胺、及可選地經取代之經二取代胺；

R<sup>10</sup>係氫、鹵素、可選地經取代之烷基、或可選地經取代之環烷基；

R<sup>11</sup>係氫；

R<sup>12</sup>係氫、鹵素、可選地經取代之C<sub>1-3</sub>烷基、可選地經取代之C<sub>1-3</sub>鹵烷基、或可選地經取代之C<sub>1-3</sub>烷氧基；且

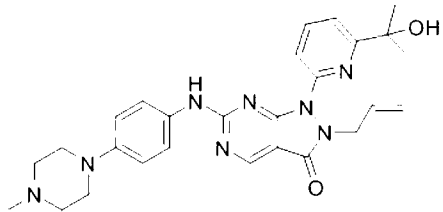


前提是該化合物(C)不能是、或其醫藥上可接受之

鹽；且

該一或多種化合物(B)係WEE1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，

其中該WEE1抑制劑係選自由下列所組成之群組：



(AZD1775)、NUV-569、IMP7068、Debio



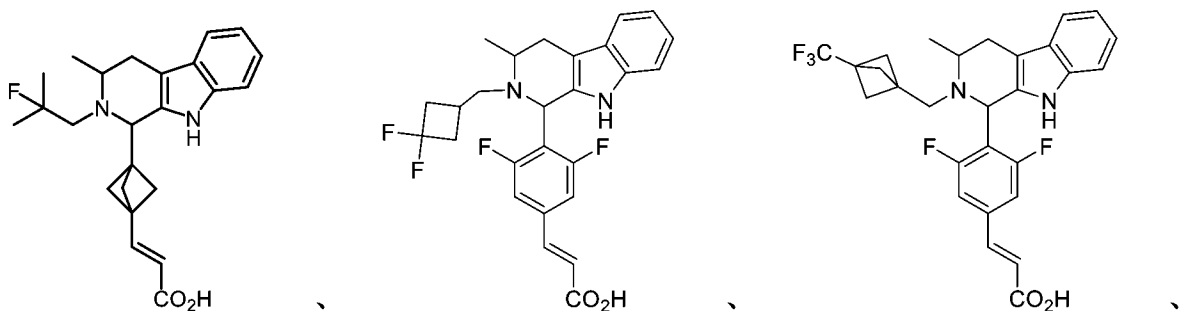
(PD0166285)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

### 【請求項3】

如請求項2之用途，其中針對該化合物(C)，當 $X^1$ 係NH； $Y^1$ 及 $Z^1$ 各係C； $A^1$ 係苯基、2-氟苯基、或2,6-二氟苯基； $R^2$ 及 $R^3$ 各係甲基，或 $R^2$ 及 $R^3$ 中之一者係氫且 $R^2$ 及 $R^3$ 中之另一者係甲基；且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及 $R^{10}$ 各係氫時；則 $R^1$ 不能是2-羥基乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羥基-2-甲基丙基、或2-氟-3-羥基-2-甲基丙基。

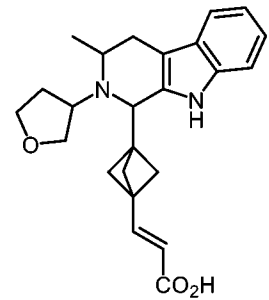
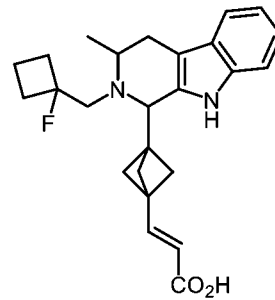
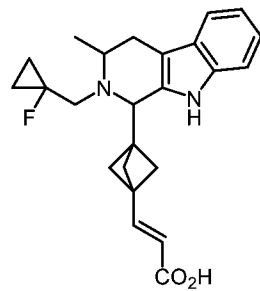
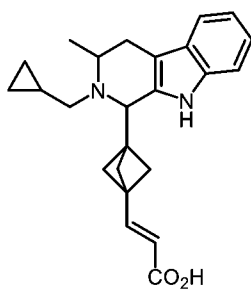
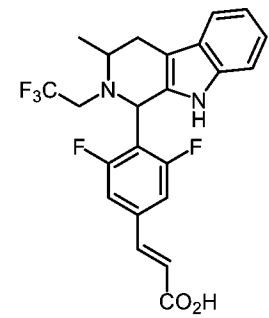
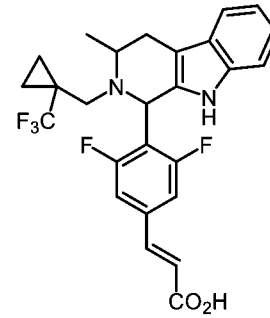
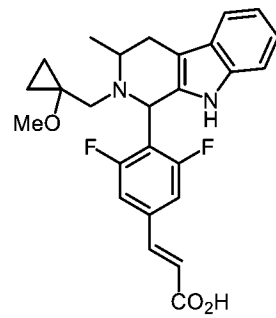
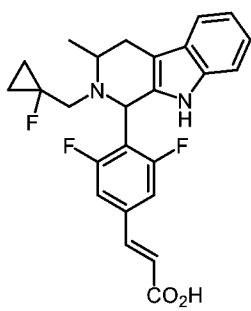
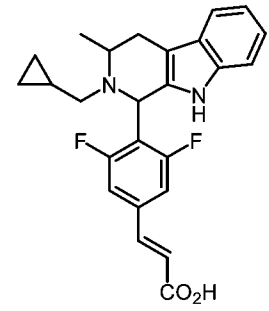
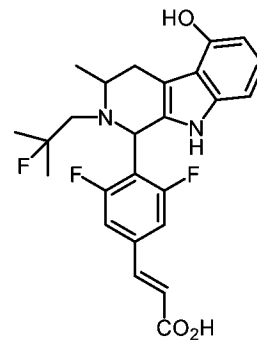
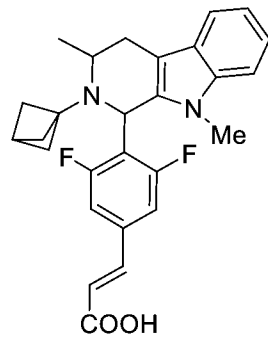
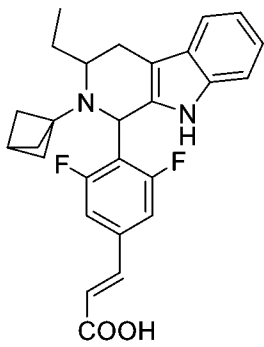
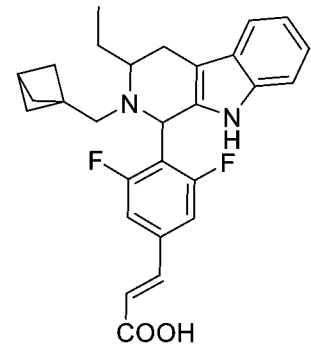
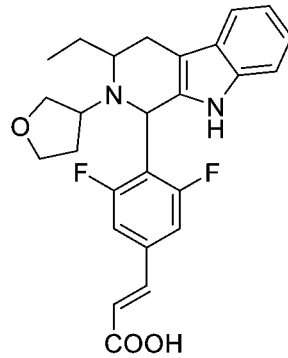
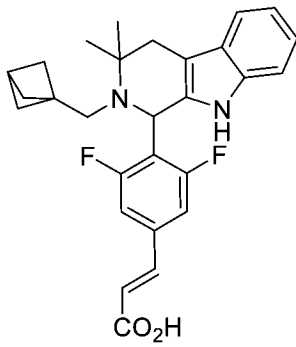
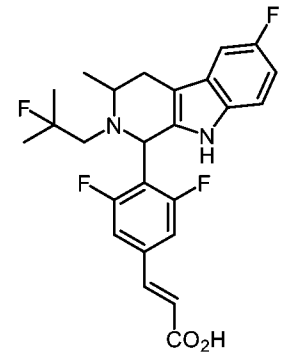
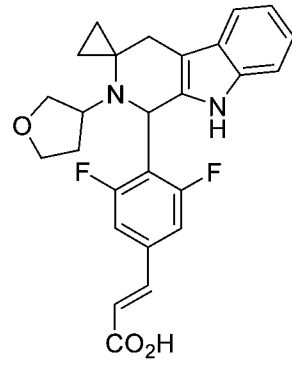
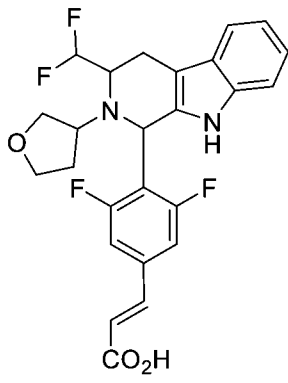
### 【請求項4】

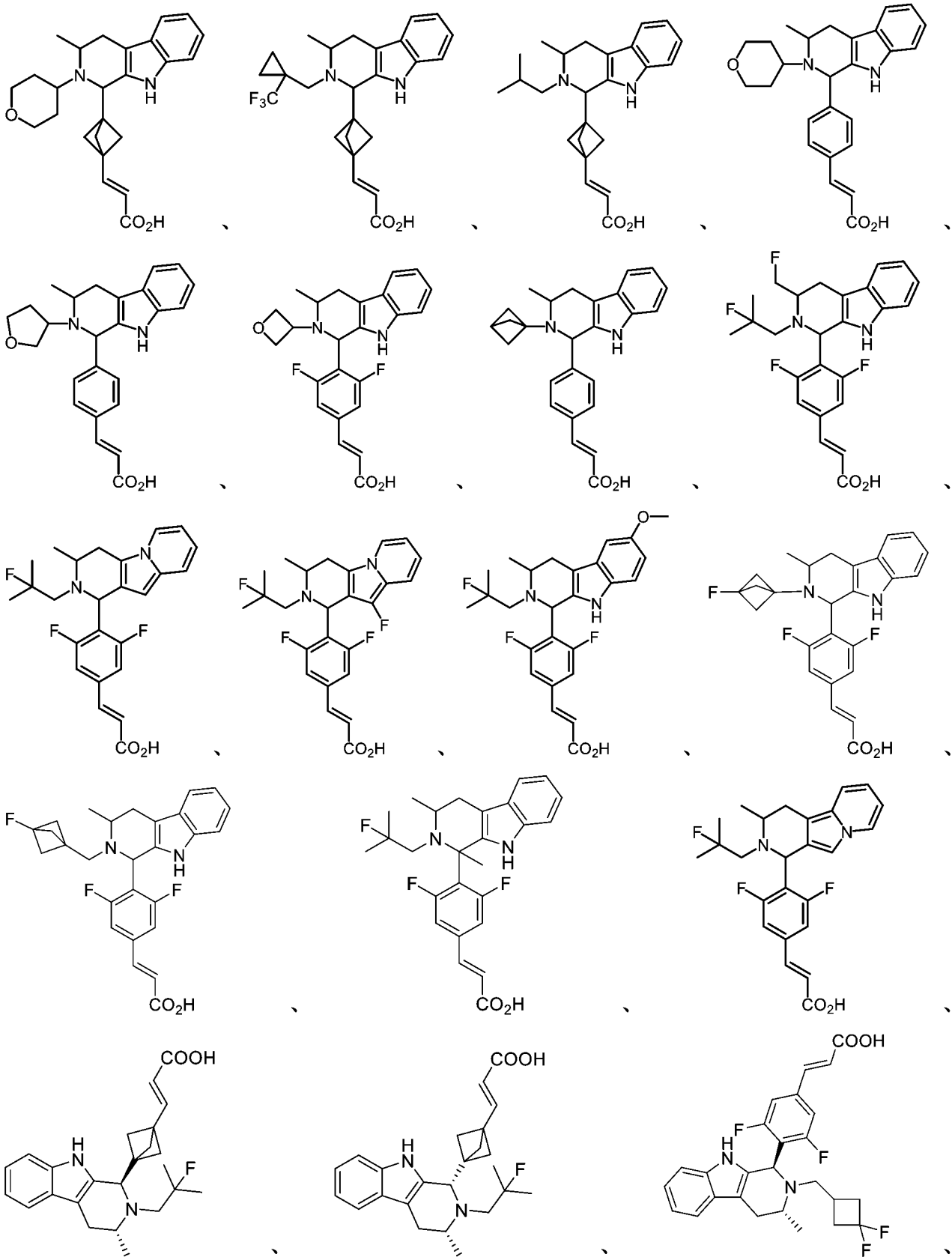
如請求項2或3之用途，其中該化合物(C)係選自由下列所組成之群組：

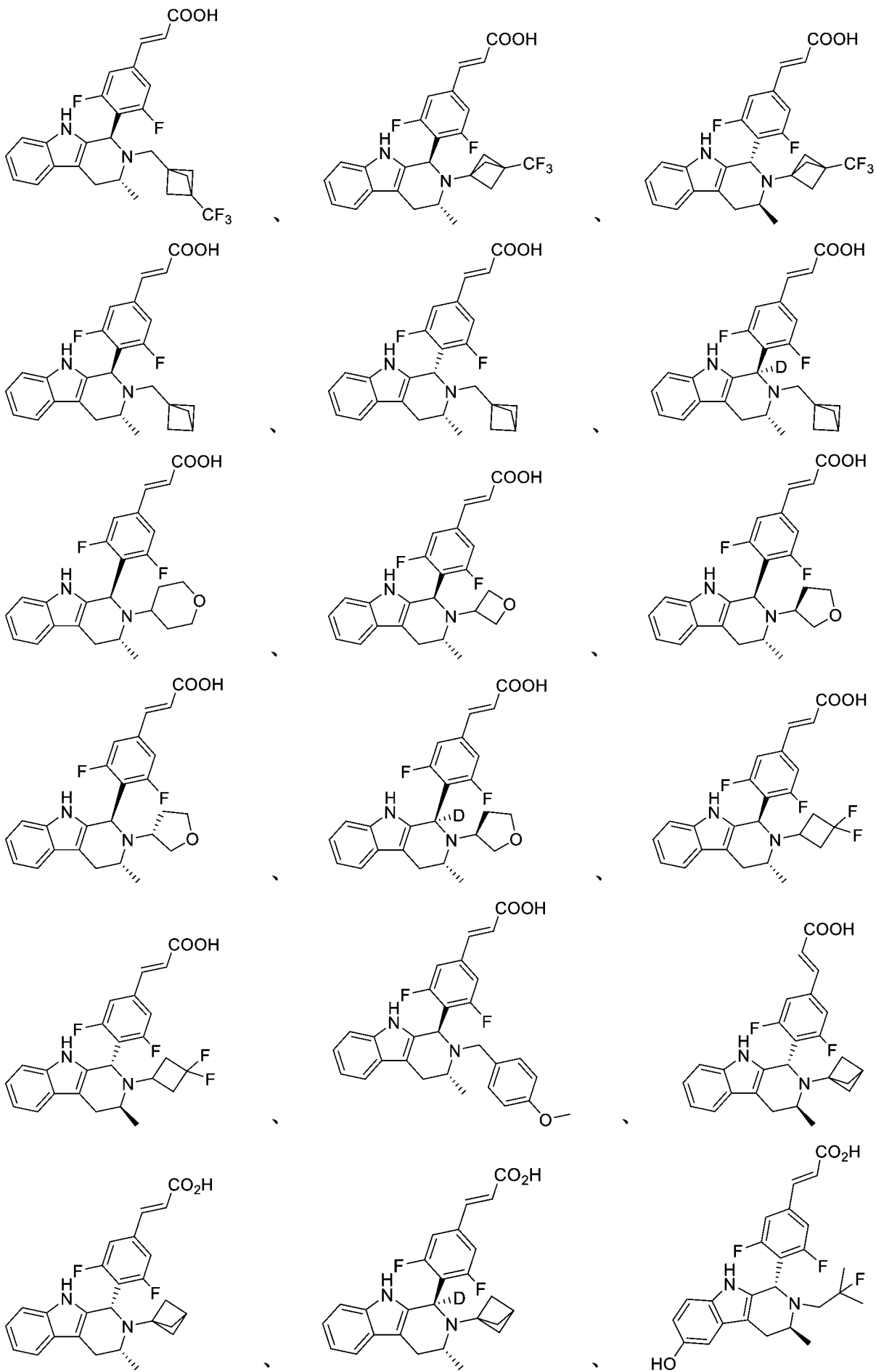


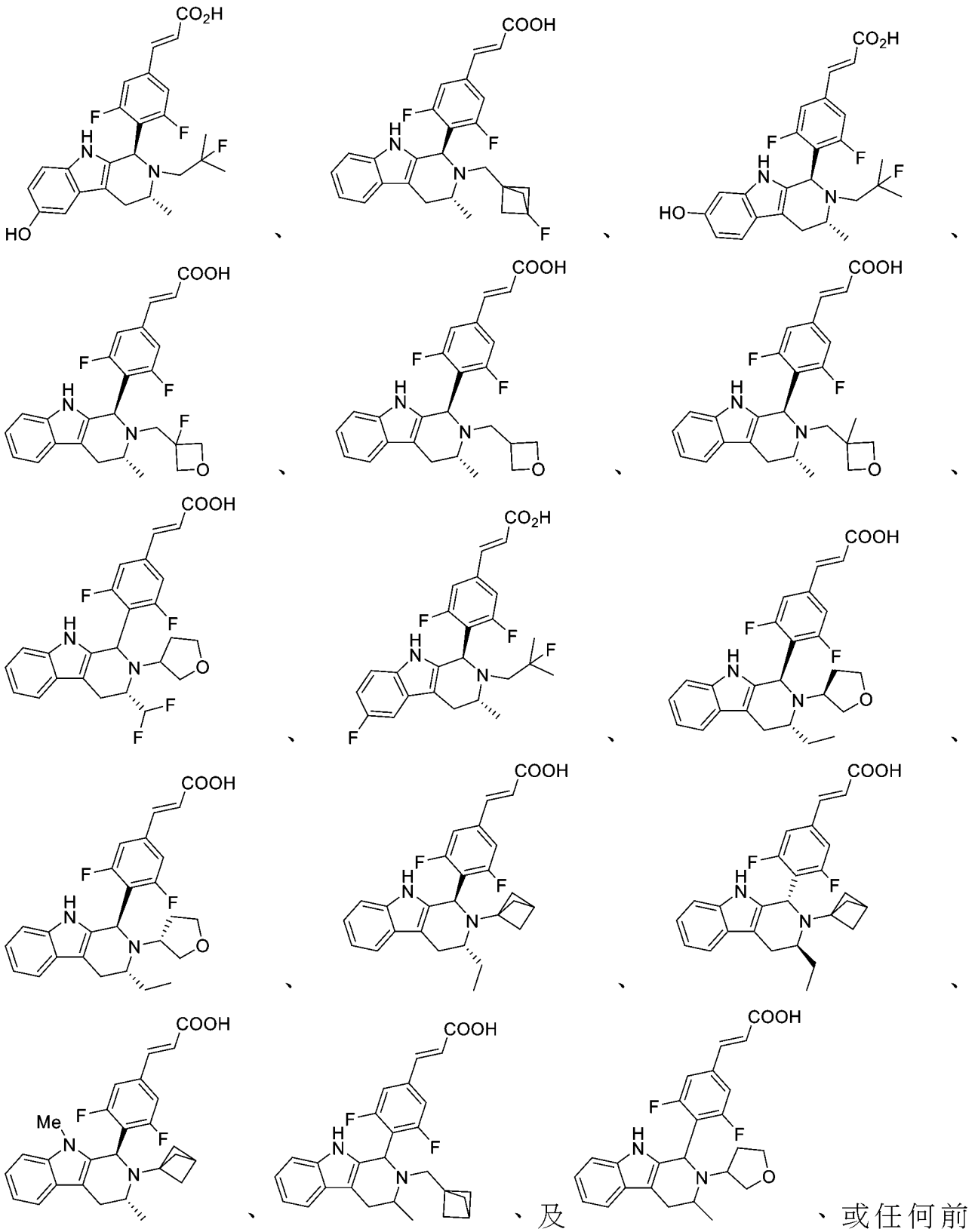
第4頁(發明申請專利範圍)











述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項5】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中該疾病或病況係選自由下列所

組成之群組：乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌(Wilms' cancer)、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經母細胞瘤、骨肉瘤、伊文氏腫瘤(Ewing's tumor)、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、及非霍奇金氏淋巴瘤。

**【請求項6】**

如請求項1至4中任一項之用途，該疾病或病況係乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、陰道癌、及外陰癌。

**【請求項7】**

如請求項6之用途，其中該疾病或病況係乳癌。

**【請求項8】**

如請求項5至7中任一項之用途，其中該乳癌不包括任何點突變ER突變。

**【請求項9】**

如請求項5至7中任一項之用途，其中該疾病或病況係在編碼雌激素受體 $\alpha$  (ER $\alpha$ )之雌激素受體1 (ESR1)內具有至少一個點突變的乳癌，其中該突變係選自由下列所組成之群組：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、及Y537H。

**【請求項10】**

如請求項5至9中任一項之用途，其中該乳癌係ER陽性乳癌。

**【請求項11】**

如請求項5至9中任一項之用途，其中該乳癌係ER陽性/HER2陰性乳癌。

**【請求項12】**

如請求項5至11中任一項之用途，其中該乳癌係局部乳癌。

**【請求項13】**

如請求項5至11中任一項之用途，其中該乳癌係轉移性乳癌。

**【請求項14】**

如請求項5至13中任一項之用途，其中該乳癌係再發性乳癌。

**【請求項15】**

如請求項5至14中任一項之用途，其中該乳癌先前已經過內分泌療法治療。

**【請求項16】**

如請求項15之用途，其中該治療係使用選擇性ER調節劑(SERM)。

## 【請求項17】

如請求項16之用途，其中該選擇性ER調節劑係選自由下列所組成之群組：泰莫西芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、奧培米芬(ospemifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、托瑞米芬(toremifene)、及拉索昔芬(lasofloxifene)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

## 【請求項18】

如請求項15之用途，其中該治療係使用選擇性ER降解劑(SERD)。

## 【請求項19】

如請求項18之用途，其中該選擇性ER降解劑係選自由下列所組成之群組：氟維司群(fulvestrant)、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基胺基)乙基)苄基)胺基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇(艾拉司群(elacestrant)、RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吡啶-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(布林司群(brilanestrant)、ARN-810、GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[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-吡啶-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基)丁-2-烯醯胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苯甲醯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(林多地司群(rintodestrant)、G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)四氫吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(吉列德司群(giredestrant)、GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯

苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-苯并[7]輪烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)四氫吡啶-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡啶并[4,3-f]異喹啉-6-基]吡啶-3-胺(AZD9833)、OP-1250、及LY3484356、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項20】**

如請求項15之用途，其中該治療係使用芳香酶抑制劑。

**【請求項21】**

如請求項20之用途，其中該芳香酶抑制劑係類固醇類芳香酶抑制劑。

**【請求項22】**

如請求項21之用途，其中該類固醇類芳香酶抑制劑係選自由下列所組成之群組：依西美坦(exemestane)及睪內酯(testolactone)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項23】**

如請求項20之用途，其中該芳香酶抑制劑係非類固醇類芳香酶抑制劑。

**【請求項24】**

如請求項23之用途，其中該非類固醇類芳香酶抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項25】**

如請求項5至13中任一項之用途，其中該乳癌先前未經過治療。

**【請求項26】**

如請求項5至25中任一項之用途，其中該乳癌係存在於女性中。

**【請求項27】**

如請求項26之用途，其中該對象為停經前的女性。

**【請求項28】**

如請求項26之用途，其中該對象為圍絕經期(perimenopausal)的女性。

**【請求項29】**

如請求項26之用途，其中該對象為更年期的女性。

**【請求項30】**

如請求項26之用途，其中該乳癌係存在於停經後的女性中。

**【請求項31】**

如請求項5至25中任一項之用途，其中該乳癌係存在於男性中。

**【請求項32】**

如請求項5至31中任一項之用途，其中該乳癌係存在於具有在 $>15$  pg/mL至 $350$  pg/mL之範圍內的血清雌二醇水平之對象中。

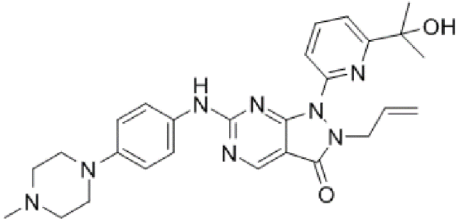
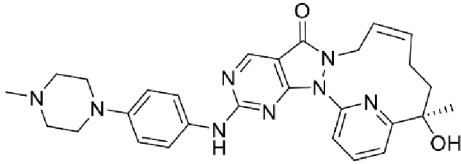
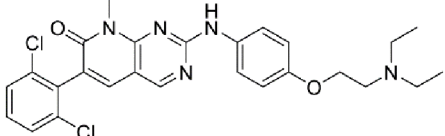
**【請求項33】**

如請求項5至31中任一項之用途，其中該乳癌係存在於具有 $\leq 15$  pg/mL的血清雌二醇水平之對象中。

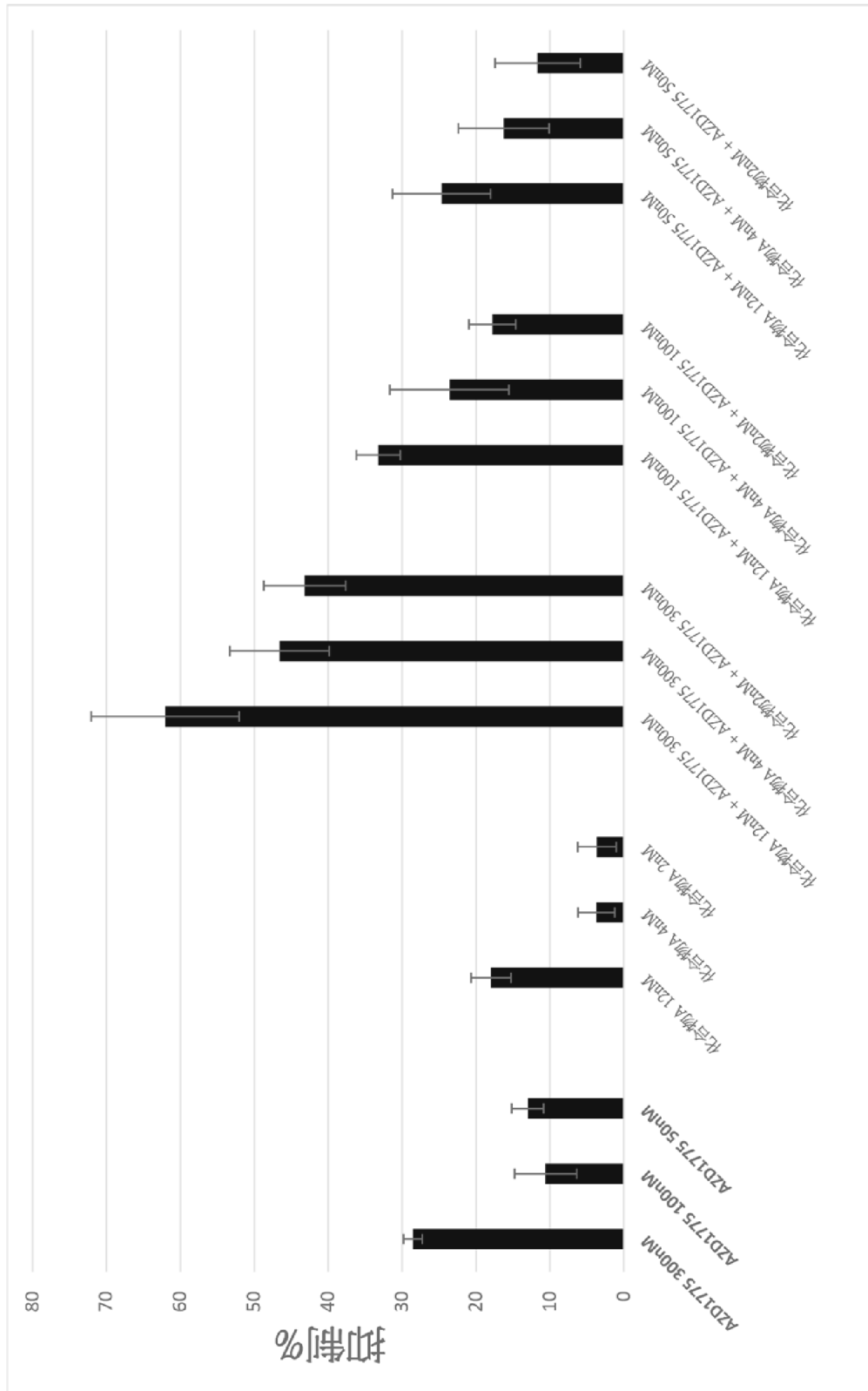
**【請求項34】**

如請求項5至31中任一項之用途，其中該乳癌係存在於具有 $\leq 10$  pg/mL的血清雌二醇水平之對象中。

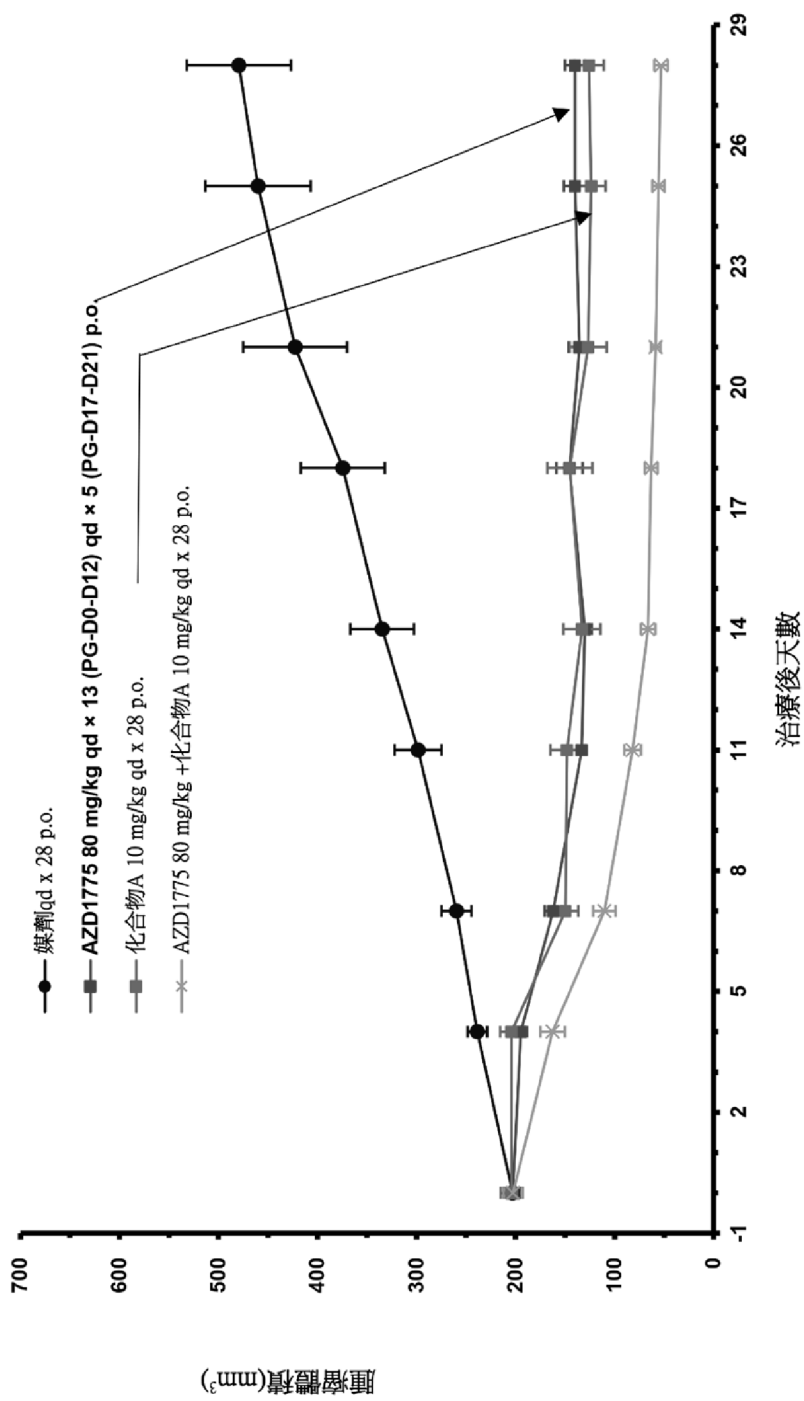
## 【發明圖式】

化合物編號	結構
1	 <p>(AZD1775)</p>
2	NUV-569
3	IMP7068
4	Debio 0123
5	 <p>(SC0191)</p>
6	 <p>(PD0166285)</p>

【圖1】



【圖2】



【圖3】