

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年10月22日(2020.10.22)

【公表番号】特表2019-529475(P2019-529475A)

【公表日】令和1年10月17日(2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-042

【出願番号】特願2019-516455(P2019-516455)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/704

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月10日(2020.9.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験体における増殖性障害を処置するための、DNA損傷剤およびDNA-PK阻害剤を含む組み合わせ物であって、

前記DNA損傷剤は、前記処置を必要とする被験体に投与され、

前記DNA-PK阻害剤は、前記DNA損傷剤を投与して約8時間後～約48時間後に、前記被験体に投与されることを特徴とし、前記DNA損傷剤がドキソルビシン剤である、組み合わせ物。

【請求項2】

前記ドキソルビシン剤がリポソーム中に存在する、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記リポソームがペグ化されている、請求項2に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記リポソームがペグ化されていない、請求項2に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記ドキソルビシン剤がドキソルビシン塩酸塩である、請求項1から4のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記DNA損傷剤がペグ化リポソームドキソルビシンである、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項7】

前記ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約14mg/m<sup>2</sup>～約80mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与されることを特徴とする、請求項6に記載の組み合わせ物。

**【請求項 8】**

前記ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約18mg/m<sup>2</sup>～約72mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与されることを特徴とする、請求項7に記載の組み合わせ物。

**【請求項 9】**

前記ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約25mg/m<sup>2</sup>～約55mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与されることを特徴とする、請求項8に記載の組み合わせ物。

**【請求項 10】**

前記ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約30mg/m<sup>2</sup>～約50mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与されることを特徴とする、請求項9に記載の組み合わせ物。

**【請求項 11】**

前記ペグ化リポソームドキソルビシンが、両値を含めて約40mg/m<sup>2</sup>または50mg/m<sup>2</sup>の投与量で投与されることを特徴とする、請求項10に記載の組み合わせ物。

**【請求項 12】**

前記DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤が、1サイクルより多く投与されることを特徴とし、各サイクルの間が7日間～28日間空けられており、1つのサイクルが、1日目に1回の前記DNA損傷剤の投与、および1回～最大5回の連続する回での前記DNA-PK阻害剤の投与を含み、連続する回のそれぞれの間が約16～約32時間空けられる、請求項1から11のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

**【請求項 13】**

各サイクルの間が約28日間空けられる、請求項12に記載の組み合わせ物。

**【請求項 14】**

DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤が、少なくとも2サイクルにわたり投与されることを特徴とし、各サイクルの間が約28日間空けられる、請求項12に記載の組み合わせ物。

**【請求項 15】**

DNA-PK阻害剤が、サイクルあたり3、4または5回の連続する回で投与されることを特徴とし、前記連続する回のそれぞれの間が、約24時間空けられる、請求項12に記載の組み合わせ物。

**【請求項 16】**

がんが、口腔がん、肺がん、消化管がん、泌尿生殖器がん、肝臓がん、骨がん、神経系のがん、婦人科がん、皮膚がん、甲状腺がんおよび副腎がんから選択される固形腫瘍である、請求項1から15のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

**【請求項 17】**

前記がんが、以下のがん：口腔がん（oral cancer）（前記口腔がんは、口腔がん（buccal cavity cancer）、口唇がん、舌がん、口のがん、咽頭がんである）；心臓のがん（前記心臓のがんは、肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫または奇形腫である）；肺がん（前記肺がんは、気管支原性癌（扁平上皮癌または類表皮腫、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫または中皮腫である）；消化管がん（前記消化管がんは、食道がん（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃がん（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓がん（腺管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（small bowel）がんまたは小腸（small intestinal）がん（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel）がんまたは大腸（large intestinal）がん（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸がん、結腸-直腸がん、結腸直腸がんまたは直腸がん；泌尿生殖器がん（前記泌尿生殖器がんは、腎臓がん（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱がんおよび尿道が

ん（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣がん（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）である）；肝臓がん（肝臓がんは、ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫または胆道がんである）；骨がん（前記骨がんは、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髓腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫または巨細胞腫瘍である）；神経系がん（前記神経系がんは、頭蓋がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜がん（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳がん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形型神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫または髄膜腫、神経膠腫、肉腫）である）；婦人科がん（前記婦人科がんは、子宮がん（子宮内膜癌）、子宮頸がん（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣がん（卵巣癌〔漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、分類不能癌〕、顆粒膜・莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰がん（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣がん（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管がん（癌）または乳がんである）；皮膚がん（前記皮膚がんは、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、奇胎異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫またはケロイドである）；甲状腺がん（甲状腺がんは、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌；甲状腺髄様癌、多発性内分泌腫瘍症2A型、多発性内分泌腫瘍症2B型、家族性甲状腺髄様がん、褐色細胞腫または傍神経節腫である）；あるいは副腎がん（前記副腎がんは、神経芽細胞腫である）から選択される固形腫瘍である、請求項1から15のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項18】

前記がんが、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、胆道がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、神経膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞癌、子宮内膜がんおよび卵巣がんからなる群から選択される、請求項1から15のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項19】

前記がんが、卵巣がんおよび子宮内膜がんからなる群から選択される、請求項18に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項20】

前記DNA-PK阻害剤が、前記DNA損傷剤の投与の約8時間後および約30時間後に投与されることを特徴とする、請求項1から19のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項21】

前記DNA-PK阻害剤が、前記DNA損傷剤の投与の約12時間後および約30時間後に投与されることを特徴とする、請求項1から19のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項22】

前記DNA-PK阻害剤が、前記DNA損傷剤の投与の約20時間後および約28時間後に投与されることを特徴とする、請求項1から19のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項23】

前記DNA-PK阻害剤が、前記DNA損傷剤の投与の約16時間後に投与されることを特徴とする、請求項1から19のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項24】

前記DNA-PK阻害剤が、前記DNA損傷剤の投与の約24時間後に投与されることを特徴とする、請求項1から19のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項25】

前記DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤が、少なくとも2サイクルにわたり投

与されることを特徴とする、請求項 2 4 に記載の組み合わせ物であって、各サイクルの間が、28日間空けられ、サイクル毎に、前記DNA損傷剤が、1日目に投与され、前記DNA-PK阻害剤が、2日目、3日目および4日目に投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

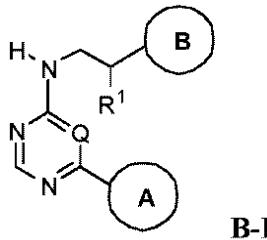
【請求項 2 6】

2、3、4、5、6、7、8、9または10サイクルにわたり、前記DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤が投与されることを特徴とする、請求項 2 5 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 7】

前記DNA-PK阻害剤が、式(B-I)：

【化76】



またはその薬学的に許容される塩

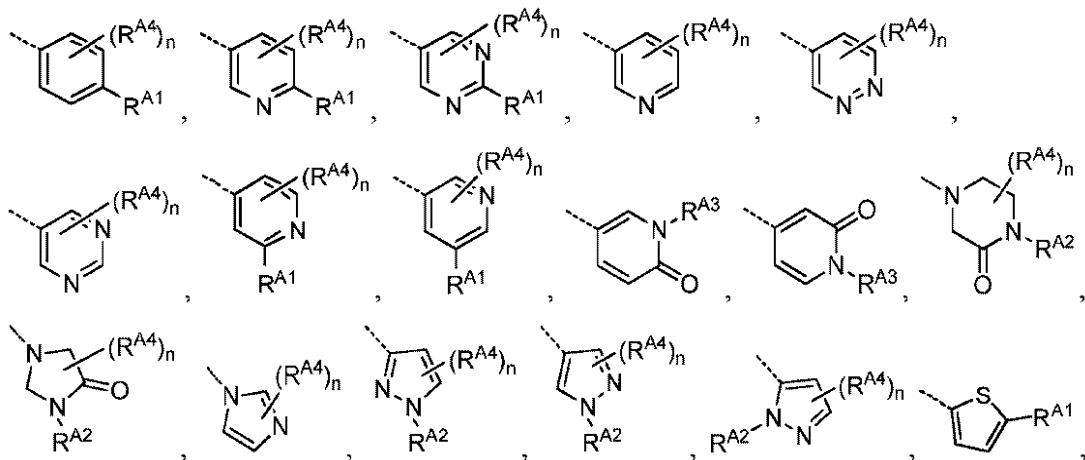
(式中、

Qは、NまたはCHであり、

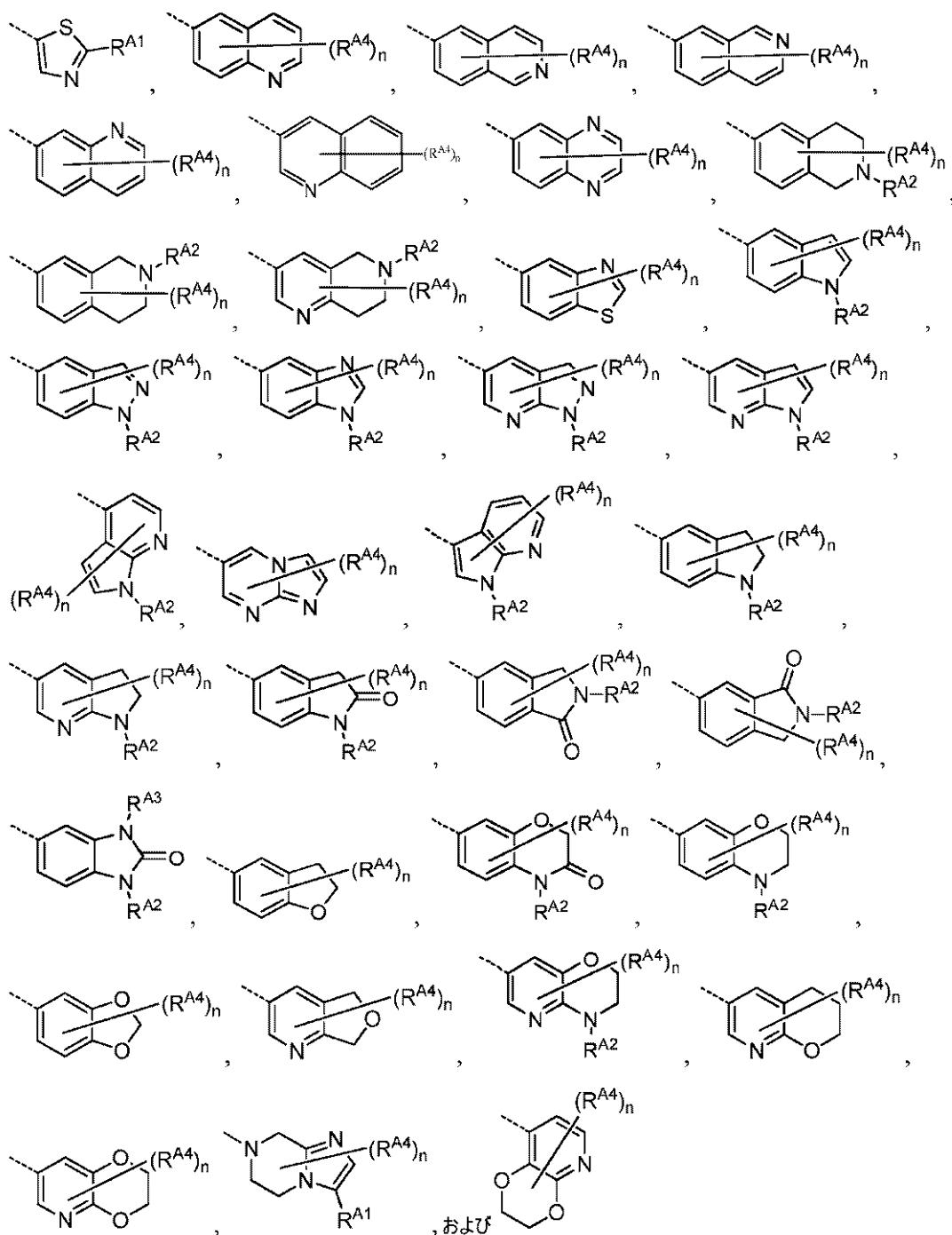
R<sup>1</sup>は、水素、CH<sub>3</sub>もしくはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であるか、またはR<sup>1</sup>およびこれが結合している炭素は、C=CH<sub>2</sub>基を形成し、

環Aは、

【化77】



【化 7 8】



からなる群から選択される環系であり、

R<sup>A-1</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>0-4</sub>アルキル-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>0-4</sub>アルキル-OR<sup>A-1a</sup>、C<sub>0-4</sub>アルキル-SR<sup>A-1a</sup>、C<sub>0-4</sub>アルキル-C(O)N(R<sup>A-1a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0-4</sub>アルキル-CN、C<sub>0-4</sub>アルキル-S(O)-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>0-4</sub>アルキル-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>0-4</sub>アルキル-C(O)OR<sup>A-1b</sup>、C<sub>0-4</sub>アルキル-C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>0-4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)C(O)R<sup>A-1a</sup>、C<sub>0-4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>A-1a</sup>、C<sub>0-4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0-4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)(3-6員シクロアルキル)、C<sub>0-4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)(4-6員ヘテロシクリル)、N(R<sup>A-1b</sup>)C<sub>2-4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1a</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>A-1b</sup>)C<sub>2-4</sub>アルキル-OR<sup>A-1a</sup>、N(R<sup>A-1b</sup>)C<sub>1-4</sub>アルキル-(5-10員ヘテロアリール)

)、N(R<sup>A 1 b</sup>)C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、N(R<sup>A 1 b</sup>)C<sub>2 ~ 4</sub>アルキル-N(R<sup>A 1 b</sup>)C(O)R<sup>A 1 a</sup>、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-N(R<sup>A 1 b</sup>)C(O)OC<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-(フェニル)、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-(3~10員ヘテロシクリル)、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-C(O)- (4~6員ヘテロシクリル)、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-O-C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-(5~6員ヘテロアリール)、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-C(O)-(5~6員ヘテロアリール)、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-N(R<sup>A 1 a</sup>)(4~6員ヘテロシクリル)またはC<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-N(R<sup>A 1 b</sup>)(5~6員ヘテロアリール)であり、前記R<sup>A 1</sup>ヘテロシクリルはそれぞれ、アジリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラニル、ジオキサン二ル、ジオキソラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリジンジオニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、テトラヒドロチオフェンジオキシジル、1,1-ジオキソチエタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニルおよびイソインドリノニルから選択される環系であり、前記R<sup>A 1</sup>ヘテロアリールはそれぞれ、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択される環系であり、前記R<sup>A 1</sup>アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基はそれぞれ、最大3個のF原子、最大2個のC<sub>1 ~ 2</sub>アルキル基、C<sub>3 ~ 6</sub>シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、アルケニル-C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル基、アルキニル-C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル基、最大2個のC<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-OR<sup>A 1 b</sup>基、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-N(R<sup>A 1 b</sup>)<sub>2</sub>基、SC<sub>1 ~ 4</sub>アルキル基、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル基、C(O)R<sup>A 1 b</sup>基、C(O)OR<sup>A 1 b</sup>基、C(O)N(R<sup>A 1 b</sup>)<sub>2</sub>基、-CN基またはC<sub>4 ~ 6</sub>複素環式環系により必要に応じて置換されており、前記C<sub>4 ~ 6</sub>複素環式環系は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラン、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択され、

R<sup>A 1 a</sup>はそれぞれ、独立して、水素、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、C<sub>3 ~ 6</sub>シクロアルキル、C<sub>4 ~ 6</sub>ヘテロシクリル(オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラン、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択される)、C<sub>5 ~ 6</sub>ヘテロアリール(イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択される)であるか、または2つのR<sup>A 1 a</sup>および介在窒素原子は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される3~6員の複素環式環を形成し、前記R<sup>A 1 a</sup>アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基はそれぞれ、最大3個のF原子、最大3個の2H原子、最大2個のC<sub>1 ~ 2</sub>アルキル基、C<sub>3 ~ 6</sub>シクロアルキル基、最大2個のC<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-OR<sup>A 1 b</sup>基、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-N(R<sup>A 1 b</sup>)<sub>2</sub>基、SC<sub>1 ~ 4</sub>アルキル基、C(O)R<sup>A 1 b</sup>基、C(O)OR<sup>A 1 b</sup>基、C(O)N(R<sup>A 1 b</sup>)<sub>2</sub>基または-CN基により必要に応じて置換されており、

R<sup>A 1 b</sup>はそれぞれ、独立して、水素、C<sub>1 ~ 2</sub>アルキルまたはC<sub>3 ~ 4</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>A 2</sup>は、水素、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル-C<sub>3 ~ 6</sub>シクロアルキル、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-(4~6員)ヘテロシクリル、C<sub>2 ~ 4</sub>アルキル-OR<sup>A 2 a</sup>、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-C(O)N(R<sup>A 2 a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-C(O)OC<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル-C(O)-(4~6員)ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルはそれぞれ、オキセタニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラニル、ジオキサン二ル、ジオキソラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリジンジオニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペラジノニルおよび1,1-ジオキソチエタニルから選択され、水素を

除く前記  $R^{A-2}$  基はそれぞれ、最大 3 個の F 原子、最大 2 個の  $C_{1-2}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、アルケニル -  $C_{0-2}$  アルキル基、アルキニル -  $C_{0-2}$  アルキル基、最大 2 個の  $OR^{A-2b}$  基、 $C_{0-2}$  アルキル -  $N(R^{A-2b})_2$  基、 $SC_{1-4}$  アルキル基、 $S(O)_2C_{1-4}$  アルキル基、 $C(O)R^{A-2b}$  基、 $C(O)OR^{A-2b}$  基、 $C(O)N(R^{A-2b})_2$  基または -  $CN$  基により必要に応じて置換されており、 $R^{A-2a}$  はそれぞれ、独立して、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリール（イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択される）であるか、または 2 つの  $R^{A-2a}$  および介在窒素原子は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される 3 ~ 6 員の複素環式環を形成し、

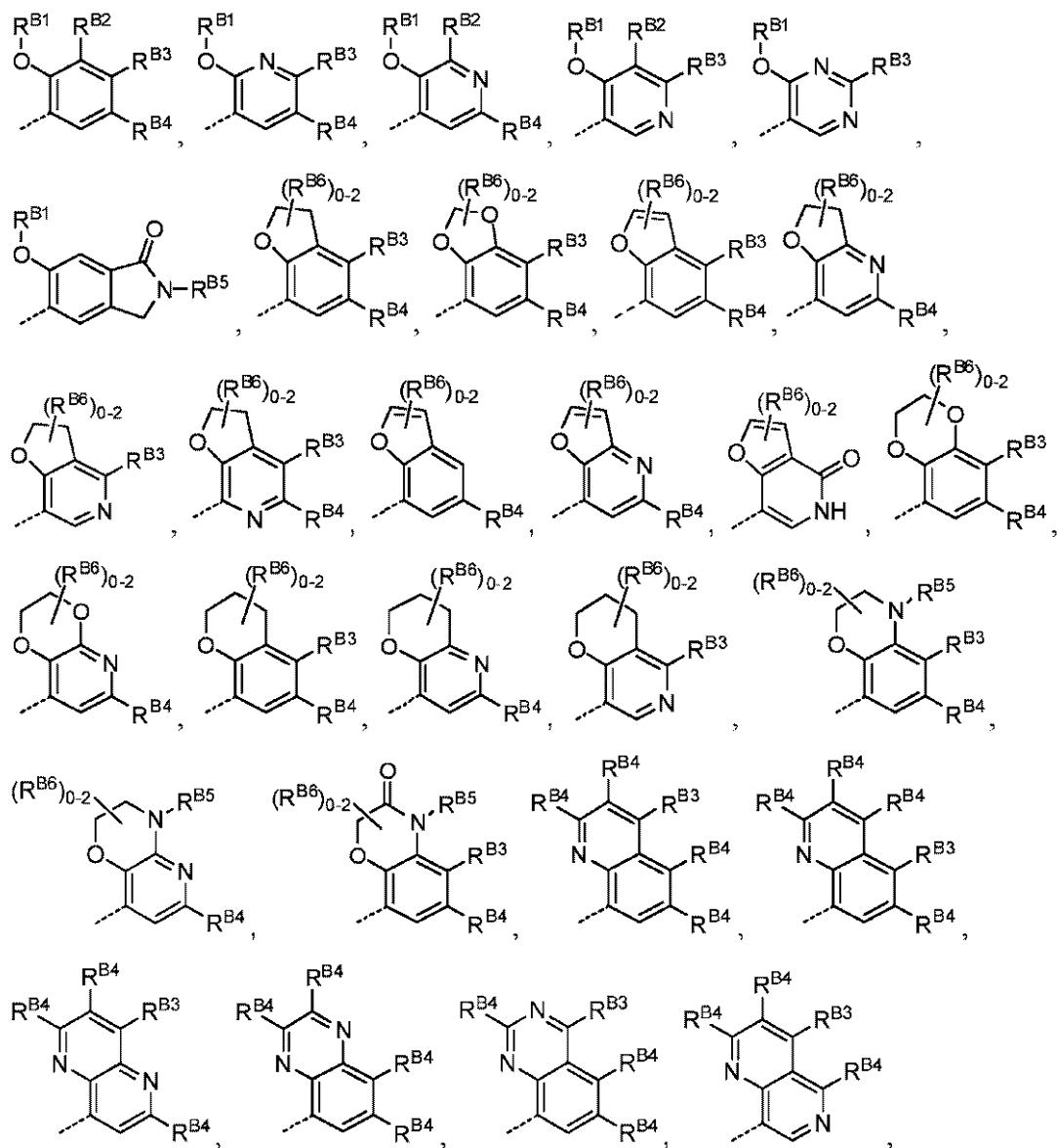
$R^{A-2b}$  はそれぞれ、独立して、水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{3-4}$  シクロアルキルであり、

$R^{A-3}$  は、水素または  $C_{1-2}$  アルキルであり、 $R^{A-4}$  はそれぞれ、独立して、重水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $OC_{1-4}$  アルキルであり、 $R^{A-4}$  アルキルはそれぞれ、最大 3 個の F 原子、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの  $OC_{1-2}$  アルキルにより必要に応じて置換されているか、あるいは 2 つの  $R^{A-4}$  は介在飽和炭素原子と一緒にになって、スピロ結合されているシクロプロピル環またはシクロブチル環を形成し、

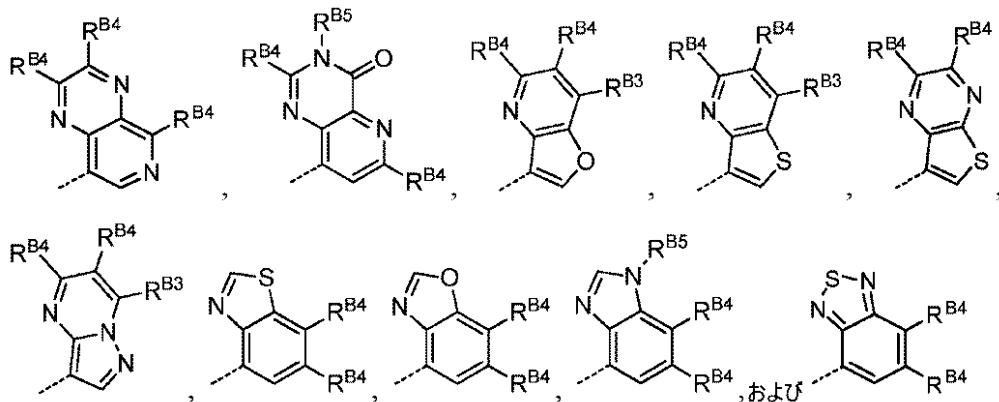
n は、0 ~ 3 であり、

環 B は、

## 【化 7 9】



## 【化 8 0】



からなる群から選択される環系であり、

R<sup>B1</sup> は、水素、C<sub>1~4</sub>アルキル、(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>0~1</sub>C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C(O)C<sub>1~2</sub>アルキル、(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>0~1</sub>- (4~6員)ヘテロシクリル環または(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>1~2</sub>(5~6員)ヘテロアリール環であり、前記複素環式環は、オキセタニル、テト

ラヒドロフラニル、テトラヒドロピラン、ジオキサンイル、ジオキソラニルおよびピロリジノニルから選択され、前記ヘテロアリール環は、ピリジニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選択され、前記 R<sup>B1</sup> アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基はそれぞれ、最大 3 個の F 原子、最大 2 個の C<sub>1～2</sub> アルキル基、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの OC<sub>1～2</sub> アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B2</sup> は、水素、C<sub>1～4</sub> アルキル、OC<sub>1～4</sub> アルキルであり、R<sup>B3</sup> はそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1～4</sub> アルキル、C<sub>2～4</sub> アルケニル、C<sub>2～4</sub> アルキニル、CN、C(O)H、C(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)OC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub>C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、C(O)NHC<sub>2</sub> オキセタニル、C(O)NHC<sub>2</sub> テトラヒドロフラニル、C(O)NHC<sub>2</sub> テトラヒドロピラニル、C(O)NH フェニル、C(O)NH ベンジル、C(O)NHOH、C(O)NHO C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub>C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub> オキセタニル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub> テトラヒドロフラニル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub> テトラヒドロピラニル、C(O)NHO フェニル、C(O)NHO ベンジル、NH<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、OC<sub>1～4</sub> アルキル、SC<sub>1～4</sub> アルキル、S(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、または 5 員のヘテロアリール環系（フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピロール、ピラゾリルおよびオキサジアゾリルから選択される）であり、水素またはハロゲンを除く R<sup>B3</sup> 基はそれぞれ、C<sub>1</sub>、最大 3 個の F 原子、最大 2 個の非ジェミナルな OH 基、最大 2 個の OC<sub>1～2</sub> アルキル、1 つの NH<sub>2</sub>、1 つの NHC<sub>1～2</sub> アルキル、1 つの NHC(O)C<sub>1～2</sub> アルキルまたは 1 つの N(C<sub>1～2</sub> アルキル)<sub>2</sub> により必要に応じて置換されており、

R<sup>B4</sup> はそれぞれ、独立して、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1～4</sub> アルキル、OC<sub>1～4</sub> アルキル、SC<sub>1～4</sub> アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1～4</sub> アルキル)、N(C<sub>1～4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)OH、C(O)OC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)N(C<sub>1～4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、CN、モルホリニル環またはイミダゾリル環であり、R<sup>B4</sup> アルキルはそれぞれ、最大 3 個の F 原子、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの OC<sub>1～2</sub> アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B5</sup> は、水素、C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)OC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1～4</sub> アルキルまたは C(O)N(C<sub>1～4</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり、前記 R<sup>B5</sup> アルキルは、最大 3 個の F 原子、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの OC<sub>1～2</sub> アルキルにより必要に応じて置換されており、

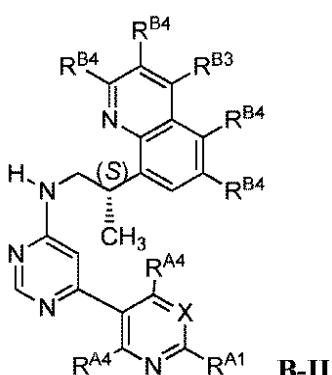
R<sup>B6</sup> は、F または C<sub>1～2</sub> アルキルであるか、あるいは 2 つの R<sup>B6</sup> および介在炭素原子は、スピロシクロプロピル環またはスピロシクロブチル環を形成する）

によって表される、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項 28】

DNA-PK を阻害する化合物が、式 (B-II) :

#### 【化 81】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、

Xは、NまたはCR<sup>A</sup><sup>5</sup>であり、

R<sup>A</sup><sup>1</sup>は、F、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキル、OC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、OC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、NHC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキルまたはC<sub>0</sub>～<sub>4</sub>アルキル-ヘテロシクリルであり、前記複素環式環系は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピランおよびモルホリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルはそれぞれ、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>A</sup><sup>4</sup>はそれぞれ、独立して、Hまたは<sup>2</sup>Hであり、

R<sup>A</sup><sup>5</sup>は、水素、F、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはOC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルはそれぞれ、最大3個のF原子または最大3個の<sup>2</sup>H原子により必要に応じて置換されており、

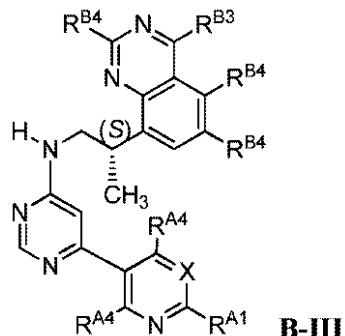
R<sup>B</sup><sup>3</sup>は、C(O)NHC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルは、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B</sup><sup>4</sup>はそれぞれ、独立して、水素、重水素、FまたはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルである)  
である、請求項27に記載の組み合わせ物。

### 【請求項29】

DNA-PKを阻害する化合物が、式(B-I II)：

### 【化82】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、

Xは、NまたはCR<sup>A</sup><sup>5</sup>であり、

R<sup>A</sup><sup>1</sup>は、F、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキル、OC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、OC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、NHC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキルまたはC<sub>0</sub>～<sub>4</sub>アルキル-ヘテロシクリルであり、前記複素環式環系は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピランおよびモルホリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルはそれぞれ、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>A</sup><sup>4</sup>はそれぞれ、独立して、Hまたは<sup>2</sup>Hであり、

R<sup>A</sup><sup>5</sup>は、水素、F、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはOC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルはそれぞれ、最大3個のF原子または最大3個の<sup>2</sup>H原子により必要に応じて置換されており、

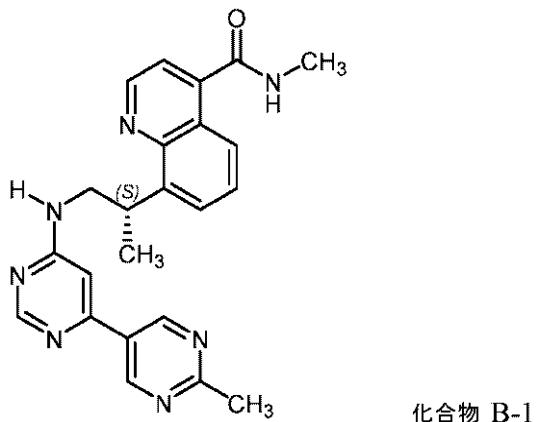
R<sup>B</sup><sup>3</sup>は、C(O)NHC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルは、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

$R^{B-4}$  はそれぞれ、独立して、水素、重水素、F または C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルである )  
である、請求項 27 に記載の組み合わせ物。

【請求項 30】

DNA-PK を阻害する化合物が、

【化 8 3】

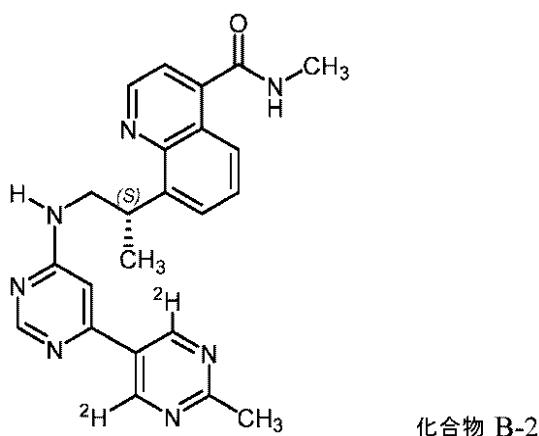


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 27 に記載の組み合わせ物。

【請求項 31】

DNA-PK を阻害する化合物が、

【化 8 4】

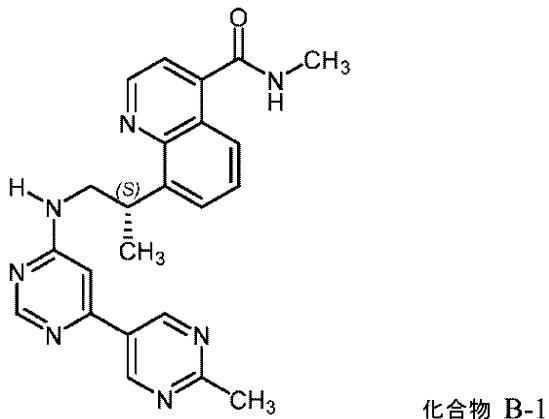


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 27 に記載の組み合わせ物。

【請求項 32】

前記 DNA-PK 阻害剤が、化合物 B-1 またはその薬学的に許容される塩：

## 【化 8 5】



ならびに

アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸および安息香酸から選択される共結晶形成剤を含む共結晶である、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 3 3】

前記共結晶形成剤がアジピン酸である、請求項 3 2 に記載の組み合わせ物。

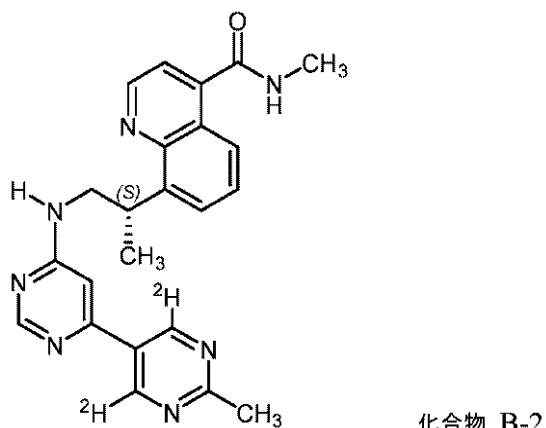
## 【請求項 3 4】

アジピン酸対化合物 B - 1 のモル比が約 1 : 2 である、請求項 3 3 に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 3 5】

前記 DNA - PK 阻害剤が、化合物 B - 2 またはその薬学的に許容される塩：

## 【化 8 6】



ならびに

アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸および安息香酸から選択される共結晶形成剤を含む共結晶である、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 3 6】

前記共結晶形成剤がアジピン酸である、請求項 3 5 に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 3 7】

前記共結晶が、化合物 B - 2 およびアジピン酸を、アジピン酸対化合物 B - 2 が約 1 : 2 のモル比で含む、請求項 3 6 に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 3 8】

前記共結晶が、両端の値を含めて 1 日あたり約 50 mg ~ 約 200 mg の範囲で投与さ

れることを特徴とする、請求項 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 9】

前記共結晶が、両端の値を含めて 1 日あたり約 50 mg ~ 約 2000 mg の範囲で投与されることを特徴とする、請求項 3 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 0】

前記共結晶が、両端の値を含めて 1 日あたり約 100 mg ~ 約 1500 mg の範囲で投与されることを特徴とする、請求項 3 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 1】

前記 DNA - PK 阻害剤が、1 日あたり、1 回、2 回または 3 回投与されることを特徴とする、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 2】

請求項 1 から 4 0 のいずれかに記載の被験体における増殖性障害の前記処置に使用するための、DNA - PK 阻害剤を含む組成物。

【請求項 4 3】

請求項 1 から 4 0 のいずれかに記載の被験体における増殖性障害の前記処置に使用するための、ドキソルビシン剤を含む組成物。

【請求項 4 4】

請求項 1 から 4 0 のいずれかに記載の被験体における増殖性障害を処置するための医薬の製造における DNA - PK 阻害剤の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

ある特定の実施形態では、DNA - PK 阻害剤は、化合物 B - 1 またはその薬学的に許容される塩と、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸および安息香酸から選択される共結晶形成剤 (CCF) とを含む共結晶である。ある特定の実施形態では、CCF はアジピン酸である。ある特定の実施形態では、DNA - PK 阻害剤は、化合物 B - 2 またはその薬学的に許容される塩と、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸および安息香酸から選択される共結晶形成剤 (CCF) とを含む共結晶である。ある特定の実施形態では、CCF はアジピン酸である。ある特定の実施形態では、アジピン酸対化合物 B - 1、またはアジピン酸対化合物 B - 2 のモル比は、約 1 : 約 2 である。ある特定の実施形態では、共結晶は、1 日あたり、約 50 mg ~ 約 2000 mg (両端の値を含む) の範囲で、1 日あたり、約 50 mg ~ 約 2000 mg (両端の値を含む) の範囲で、または 1 日あたり、約 100 mg ~ 約 1500 mg (両端の値を含む) の範囲で投与される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

被験体における増殖性障害を処置する方法であって、  
前記処置を必要とする被験体に、DNA 損傷剤を投与するステップ、および  
前記 DNA 損傷剤を投与して約 8 時間後 ~ 約 48 時間後の間に、前記被験体に DNA - PK 阻害剤を投与するステップであって、前記 DNA 損傷剤がドキソルビシン剤である、ステップを含む、方法。

(項目 2)

前記ドキソルビシン剤がリポソーム中に存在する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記リポソームがペグ化されている、項目 2 に記載の方法。

(項目4)

前記リポソームがペグ化されていない、項目2に記載の方法。

(項目5)

前記ドキソルビシン剤がドキソルビシン塩酸塩である、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記DNA損傷剤がペグ化リポソームドキソルビシンである、項目1に記載の方法。

(項目7)

ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約14mg/m<sup>2</sup>～約80mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与される、項目6に記載の方法。

(項目8)

ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約18mg/m<sup>2</sup>～約72mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与される、項目7に記載の方法。

(項目9)

ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約25mg/m<sup>2</sup>～約55mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与される、項目8に記載の方法。

(項目10)

ペグ化リポソームドキソルビシンが、両端の値を含めて約30mg/m<sup>2</sup>～約50mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲で投与される、項目9に記載の方法。

(項目11)

ペグ化リポソームドキソルビシンが、両値を含めて約40mg/m<sup>2</sup>または50mg/m<sup>2</sup>の投与量で投与される、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤が、1サイクルより多く投与され、各サイクルの間が7日間～28日間空けられており、1つのサイクルが、1日目に1回、前記DNA損傷剤を投与するステップ、および1回～最大5回の連続する回で前記DNA-PK阻害剤を投与するステップを含み、連続する回のそれぞれの間が約16～約32時間空けられている、項目1から11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

各サイクルの間が約28日間空けられている、項目12に記載の方法。

(項目14)

DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤が、少なくとも2サイクルにわたり投与され、各サイクルの間が約28日間空けられている、項目12に記載の方法。

(項目15)

DNA-PK阻害剤が、サイクルあたり3、4または5回の連続する回で投与され、前記連続する回のそれぞれの間が、約24時間空けられている、項目12に記載の方法。

(項目16)

がんが、口腔がん、肺がん、消化管がん、泌尿生殖器がん、肝臓がん、骨がん、神経系のがん、婦人科がん、皮膚がん、甲状腺がんおよび副腎がんから選択される固形腫瘍である、項目1から15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記がんが、以下のがん：口腔がん(oral cancer)(前記口腔がんは、口腔がん(buccal cavity cancer)、口唇がん、舌がん、口のがん、咽頭がんである)；心臓のがん(前記心臓のがんは、肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫または奇形腫である)；肺がん(前記肺がんは、気管支原性癌(扁平上皮癌または類表皮腫、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺胞(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫または中皮腫である)；消化管がん(前記消化管がんは、食道がん(扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃がん(癌、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓がん(腺管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ)、小腸(small bowel)がんまたは

小腸 (small intestinal) がん (腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫) 、大腸 (large bowel) がんまたは大腸 (large intestinal) がん (腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫) 、結腸がん、結腸 - 直腸がん、結腸直腸がんまたは直腸がん；泌尿生殖器がん (前記泌尿生殖器がんは、腎臓がん (腺癌、ウイルムス腫瘍 [腎芽腫]、リンパ腫) 、膀胱がんおよび尿道がん (扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌) 、前立腺 (腺癌、肉腫) 、精巣がん (精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫) である) ；肝臓がん (肝臓がんは、ヘパトーマ (肝細胞癌) 、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫または胆道がんである) ；骨がん (前記骨がんは、骨原性肉腫 (骨肉腫) 、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーリング肉腫、悪性リンパ腫 (細網細胞肉腫) 、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫 (骨軟骨性外骨腫) 、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫または巨細胞腫瘍である) ；神経系がん (前記神経系がんは、頭蓋がん (骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎) 、髄膜がん (髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症) 、脳がん (星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫 [松果体腫] 、多形型神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍) 、脊髄神経線維腫または髄膜腫、神経膠腫、肉腫) である) ；婦人科がん (前記婦人科がんは、子宮がん (子宮内膜癌) 、子宮頸がん (子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成) 、卵巣がん (卵巣癌 [漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、分類不能癌] 、顆粒膜 - 荚膜細胞腫瘍、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫) 、外陰がん (扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫) 、膣がん (明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫 (胎児性横紋筋肉腫) 、卵管がん (癌) または乳がんである) ；皮膚がん (前記皮膚がんは、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、奇胎異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫またはケロイドである) ；甲状腺がん (甲状腺がんは、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌；甲状腺髄様癌、多発性内分泌腫瘍症 2A 型、多発性内分泌腫瘍症 2B 型、家族性甲状腺髄様がん、褐色細胞腫または傍神経節腫である) ；あるいは副腎がん (前記副腎がんは、神経芽細胞腫である) から選択される固形腫瘍である、項目 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記がんが、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺臓がん、胆道がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、神経膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞癌、子宮内膜がんおよび卵巣がんからなる群から選択される、項目 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記がんが、卵巣がんおよび子宮内膜がんからなる群から選択される、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記 DNA - PK 阻害剤が、前記 DNA 損傷剤の投与の約 8 時間後および約 30 時間後に投与される、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記 DNA - PK 阻害剤が、前記 DNA 損傷剤の投与の約 12 時間後および約 30 時間後に投与される、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記 DNA - PK 阻害剤が、前記 DNA 損傷剤の投与の約 20 時間後および約 28 時間に投与される、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記 DNA - PK 阻害剤が、前記 DNA 損傷剤の投与の約 16 時間後に投与される、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記 DNA - PK 阻害剤が、前記 DNA 損傷剤の投与の約 24 時間後に投与される、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記方法が、DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤を、少なくとも2サイクルにわたり投与するステップを含む、項目24に記載の方法であって、各サイクルの間が、28日間空けられており、サイクル毎に、前記DNA損傷剤が、1日目に投与され、前記DNA-PK阻害剤が、2日目、3日目および4日目に投与される、方法。

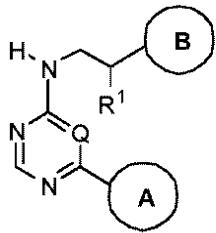
(項目26)

前記方法が、2、3、4、5、6、7、8、9または10サイクルにわたり、DNA-PK阻害剤および前記DNA損傷剤を投与するステップを含む、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記DNA-PK阻害剤が、式(B-I)：

【化76】



B-I

またはその薬学的に許容される塩

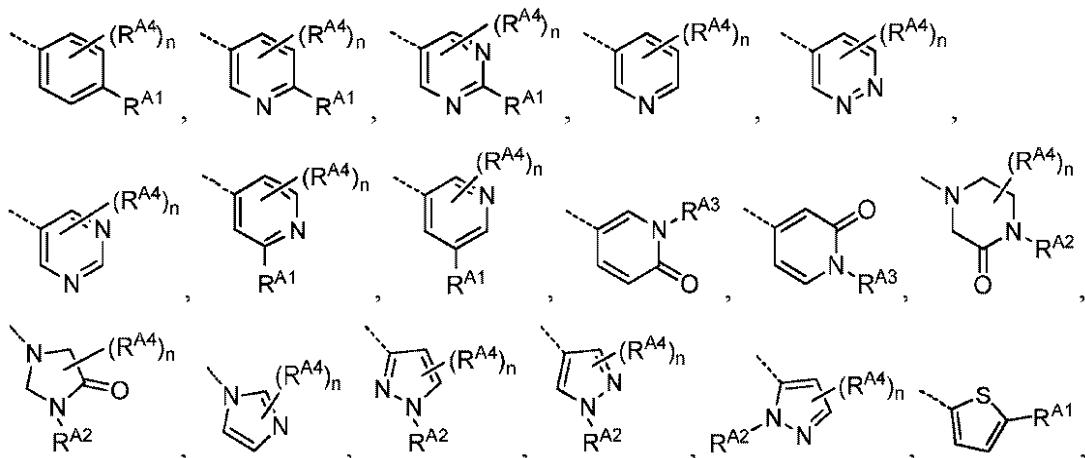
(式中、

Qは、NまたはCHであり、

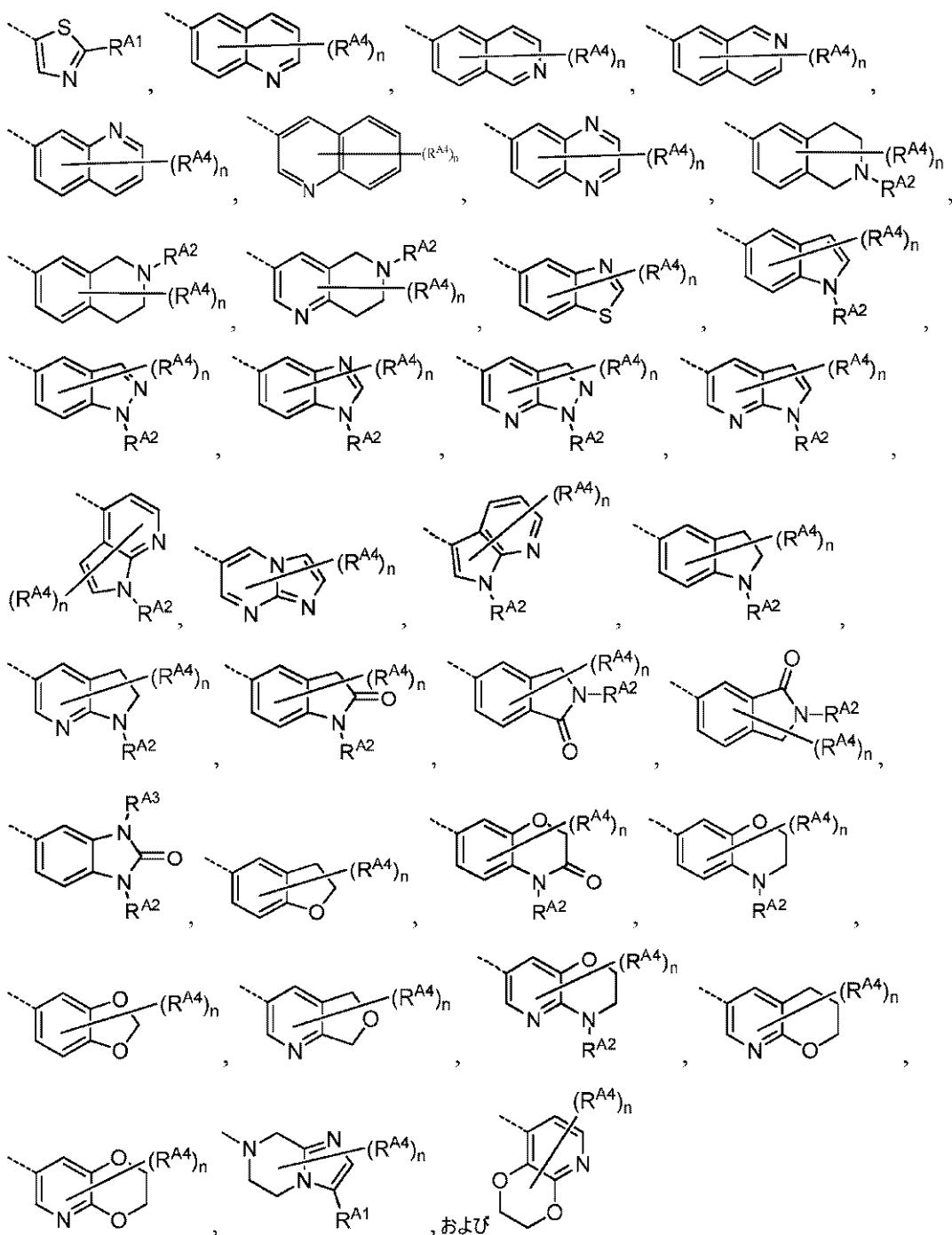
R<sup>1</sup>は、水素、CH<sub>3</sub>もしくはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であるか、またはR<sup>1</sup>およびこれが結合している炭素は、C=CH<sub>2</sub>基を形成し、

環Aは、

【化77】



【化 7 8】



からなる群から選択される環系であり、

R<sup>A-1</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>0~4</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>0~4</sub>アルキル-OR<sup>A-1a</sup>、C<sub>0~4</sub>アルキル-SR<sup>A-1a</sup>、C<sub>0~4</sub>アルキル-C(O)N(R<sup>A-1a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0~4</sub>アルキル-CN、C<sub>0~4</sub>アルキル-S(O)-C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>0~4</sub>アルキル-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>0~4</sub>アルキル-C(O)OR<sup>A-1b</sup>、C<sub>0~4</sub>アルキル-C(O)C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>0~4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)C(O)R<sup>A-1a</sup>、C<sub>0~4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>A-1a</sup>、C<sub>0~4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0~4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)<sub>2</sub>(3~6員シクロアルキル)、C<sub>0~4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1b</sup>)(4~6員ヘテロシクリル)、N(R<sup>A-1b</sup>)C<sub>2~4</sub>アルキル-N(R<sup>A-1a</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>A-1b</sup>)C<sub>2~4</sub>アルキル-OR<sup>A-1a</sup>、N(R<sup>A-1b</sup>)C<sub>1~4</sub>アルキル-(5~10員ヘテロアリール)

)、 $N(R^{A1b})C_{1~4}$ アルキル - (4~6員ヘテロシクリル)、 $N(R^{A1b})C_{2~4}$ アルキル -  $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$ 、 $C_{0~4}$ アルキル -  $N(R^{A1b})C(O)OC_{1~4}$ アルキル、 $C_{0~4}$ アルキル - (フェニル)、 $C_{0~4}$ アルキル - (3~10員ヘテロシクリル)、 $C_{0~4}$ アルキル -  $C(O) - (4~6員ヘテロシクリル)$ 、 $C_{0~4}$ アルキル - (5~6員ヘテロアリール)、 $C_{0~4}$ アルキル -  $C(O) - (5~6員ヘテロアリール)$ 、 $C_{0~4}$ アルキル -  $N(R^{A1a}) (4~6員ヘテロシクリル)$ または $C_{0~4}$ アルキル -  $N(R^{A1b}) (5~6員ヘテロアリール)$ であり、前記 $R^{A1}$ ヘテロシクリルはそれぞれ、アジリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラニル、ジオキサン二ル、ジオキソラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリジンジオニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、テトラヒドロチオフェンジオキシジル、1,1-ジオキソチエタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニルおよびイソインドリノニルから選択される環系であり、前記 $R^{A1}$ ヘテロアリールはそれぞれ、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択される環系であり、前記 $R^{A1}$ アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基はそれぞれ、最大3個のF原子、最大2個の $C_{1~2}$ アルキル基、 $C_{3~6}$ シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、アルケニル -  $C_{0~2}$ アルキル基、アルキニル -  $C_{0~2}$ アルキル基、最大2個の $C_{0~2}$ アルキル -  $OR^{A1b}$ 基、 $C_{0~2}$ アルキル -  $N(R^{A1b})_2$ 基、 $SC_{1~4}$ アルキル基、 $S(O)_2C_{1~4}$ アルキル基、 $C(O)R^{A1b}$ 基、 $C(O)N(R^{A1b})_2$ 基、-CN基または $C_{4~6}$ 複素環式環系により必要に応じて置換されており、前記 $C_{4~6}$ 複素環式環系は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラン、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択され、

$R^{A1a}$ はそれぞれ、独立して、水素、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~6}$ シクロアルキル、 $C_{4~6}$ ヘテロシクリル(オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラン、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択される)、 $C_{5~6}$ ヘテロアリール(イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択される)であるか、または2つの $R^{A1a}$ および介在窒素原子は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される3~6員の複素環式環を形成し、前記 $R^{A1a}$ アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基はそれぞれ、最大3個のF原子、最大3個の2H原子、最大2個の $C_{1~2}$ アルキル基、 $C_{3~6}$ シクロアルキル基、最大2個の $C_{0~2}$ アルキル -  $OR^{A1b}$ 基、 $C_{0~2}$ アルキル -  $N(R^{A1b})_2$ 基、 $SC_{1~4}$ アルキル基、 $C(O)R^{A1b}$ 基、 $C(O)OR^{A1b}$ 基、 $C(O)N(R^{A1b})_2$ 基または-CN基により必要に応じて置換されており、

$R^{A1b}$ はそれぞれ、独立して、水素、 $C_{1~2}$ アルキルまたは $C_{3~4}$ シクロアルキルであり、

$R^{A2}$ は、水素、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{0~4}$ アルキル -  $C_{3~6}$ シクロアルキル、 $C_{0~2}$ アルキル - (4~6員)ヘテロシクリル、 $C_{2~4}$ アルキル -  $OR^{A2a}$ 、 $C_{0~2}$ アルキル -  $C(O)N(R^{A2a})_2$ 、 $C_{0~2}$ アルキル -  $S(O)_2-C_{1~4}$ アルキル、 $C_{0~2}$ アルキル -  $C(O)OC_{1~4}$ アルキル、 $C_{0~2}$ アルキル -  $C(O)- (4~6員)$ ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルはそれぞれ、オキセタニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラニル、ジオキサン二ル、ジオキソラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリジンジオニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペラジノニルおよび1,1-ジオキソチエタニルから選択され、水素を

除く前記  $R^A_2$  基はそれぞれ、最大 3 個の F 原子、最大 2 個の  $C_{1 \sim 2}$  アルキル基、 $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキル基、アルケニル -  $C_{0 \sim 2}$  アルキル基、アルキニル -  $C_{0 \sim 2}$  アルキル基、最大 2 個の  $OR^{A_2 b}$  基、 $C_{0 \sim 2}$  アルキル -  $N(R^{A_2 b})_2$  基、 $SC_{1 \sim 4}^A$  アルキル基、 $S(O)_2 C_{1 \sim 4}$  アルキル基、 $C(O)R^{A_2 b}$  基、 $C(O)OR^{A_2 b}$  基、 $C(O)N(R^{A_2 b})_2$  基または -  $CN$  基により必要に応じて置換されており、

$R^{A_2 a}$  はそれぞれ、独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{5 \sim 6}$  ヘテロアリール（イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択される）であるか、または 2 つの  $R^{A_2 a}$  および介在窒素原子は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される 3 ~ 6 員の複素環式環を形成し、

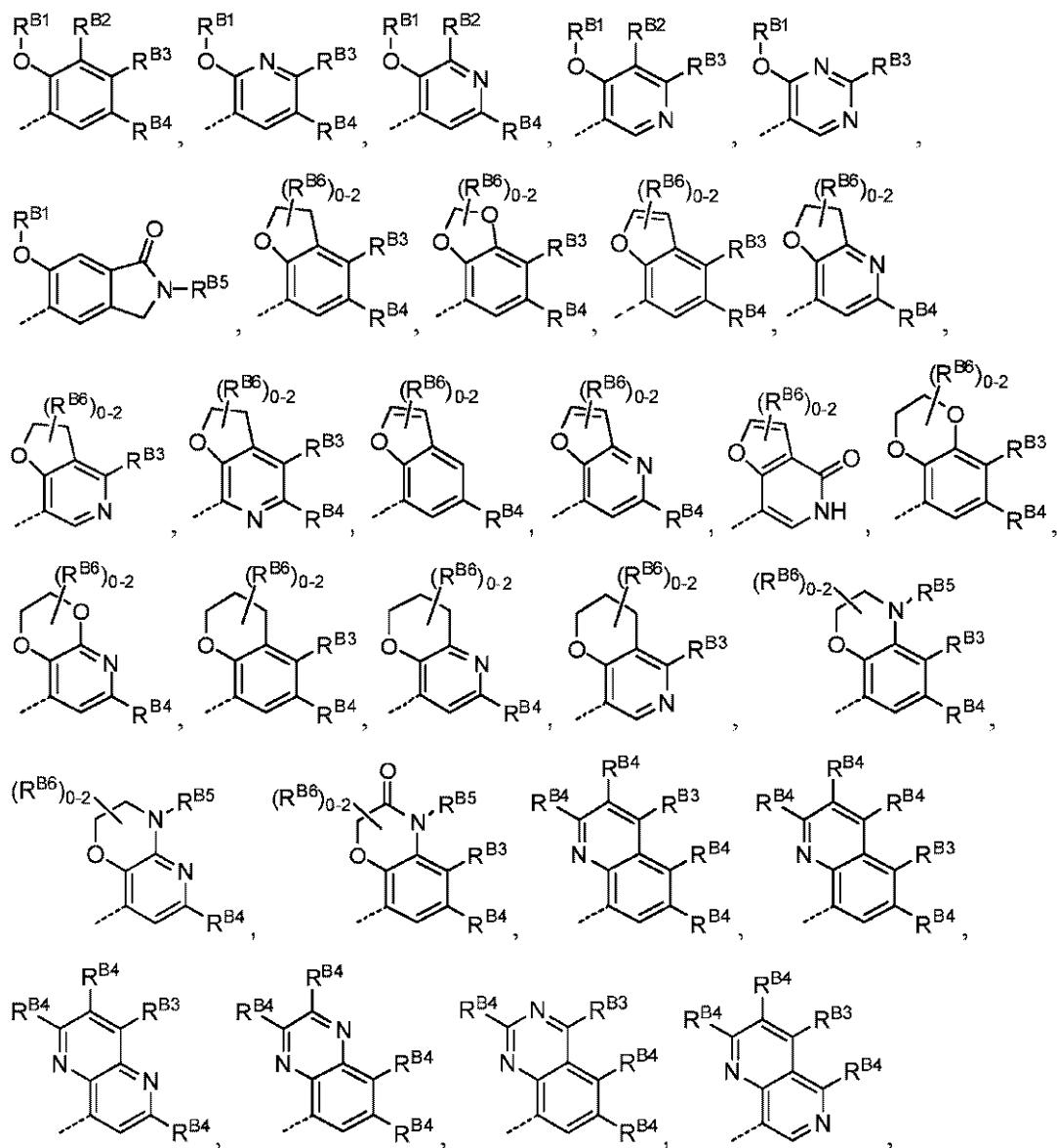
$R^{A_2 b}$  はそれぞれ、独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルまたは  $C_{3 \sim 4}$  シクロアルキルであり、

$R^{A_3}$  は、水素または  $C_{1 \sim 2}$  アルキルであり、  
 $R^{A_4}$  はそれぞれ、独立して、重水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルまたは  $OC_{1 \sim 4}$  アルキルであり、 $R^{A_4}$  アルキルはそれぞれ、最大 3 個の F 原子、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの  $OC_{1 \sim 2}$  アルキルにより必要に応じて置換されているか、あるいは 2 つの  $R^{A_4}$  は介在飽和炭素原子と一緒にになって、スピロ結合されているシクロプロピル環またはシクロブチル環を形成し、

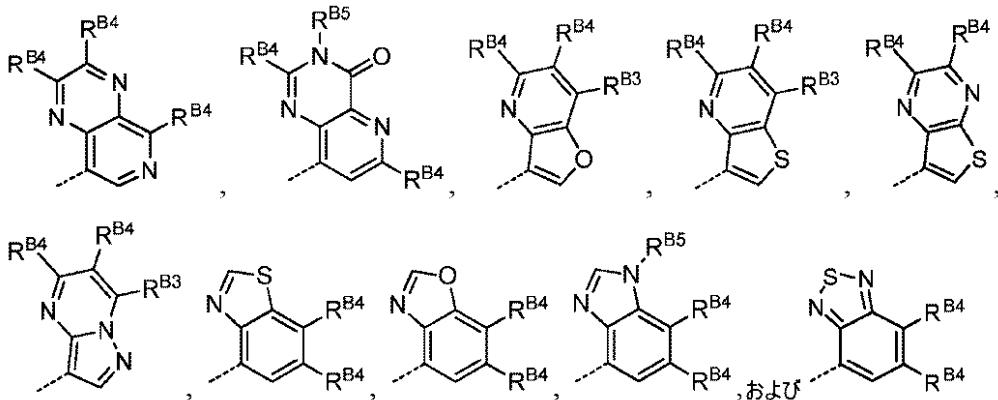
$n$  は、0 ~ 3 であり、

環 B は、

## 【化 7 9】



## 【化 8 0】



からなる群から選択される環系であり、

$R^{B1}$  は、水素、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $(CH_2)_{0 \sim 1}C_{3 \sim 6}$  シクロアルキル、 $C(O)C_{1 \sim 2}$  アルキル、 $(CH_2)_{0 \sim 1}-(4 \sim 6$  員) ヘテロシクリル環または $(CH_2)_{1 \sim 2}(5 \sim 6$  員) ヘテロアリール環であり、前記複素環式環は、オキセタニル、テト

ラヒドロフラニル、テトラヒドロピラン、ジオキサンイル、ジオキソラニルおよびピロリジノニルから選択され、前記ヘテロアリール環は、ピリジニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選択され、前記 R<sup>B1</sup> アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基はそれぞれ、最大 3 個の F 原子、最大 2 個の C<sub>1～2</sub> アルキル基、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの OC<sub>1～2</sub> アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B2</sup> は、水素、C<sub>1～4</sub> アルキル、OC<sub>1～4</sub> アルキルであり、

R<sup>B3</sup> はそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1～4</sub> アルキル、C<sub>2～4</sub> アルケニル、C<sub>2～4</sub> アルキニル、CN、C(O)H、C(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)OC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub>C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、C(O)NHC<sub>2</sub> オキセタニル、C(O)NHC<sub>2</sub> テトラヒドロフラニル、C(O)NHC<sub>2</sub> テトラヒドロピラニル、C(O)NH フェニル、C(O)NH ベンジル、C(O)NHOH、C(O)NHO C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub>C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub> オキセタニル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub> テトラヒドロフラニル、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0～1</sub> テトラヒドロピラニル、C(O)NHO フェニル、C(O)NHO ベンジル、NH<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、OC<sub>1～4</sub> アルキル、SC<sub>1～4</sub> アルキル、S(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、または 5 員のヘテロアリール環系（フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピロール、ピラゾリルおよびオキシアゾリルから選択される）であり、水素またはハロゲンを除く R<sup>B3</sup> 基はそれぞれ、C<sub>1</sub>、最大 3 個の F 原子、最大 2 個の非ジェミナルな OH 基、最大 2 個の OC<sub>1～2</sub> アルキル、1 つの NH<sub>2</sub>、1 つの NHC<sub>1～2</sub> アルキル、1 つの NHC(O)C<sub>1～2</sub> アルキルまたは 1 つの N(C<sub>1～2</sub> アルキル)<sub>2</sub> により必要に応じて置換されており、

R<sup>B4</sup> はそれぞれ、独立して、水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1～4</sub> アルキル、OC<sub>1～4</sub> アルキル、SC<sub>1～4</sub> アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1～4</sub> アルキル)、N(C<sub>1～4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)OH、C(O)OC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)N(C<sub>1～4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、CN、モルホリニル環またはイミダゾリル環であり、R<sup>B4</sup> アルキルはそれぞれ、最大 3 個の F 原子、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの OC<sub>1～2</sub> アルキルにより必要に応じて置換されており、

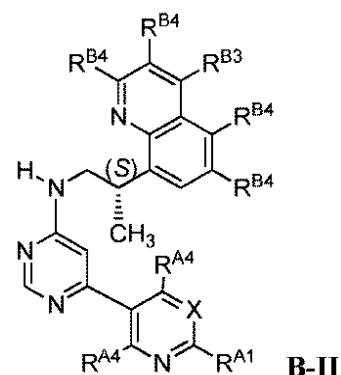
R<sup>B5</sup> は、水素、C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)C<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)OC<sub>1～4</sub> アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1～4</sub> アルキルまたは C(O)N(C<sub>1～4</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり、前記 R<sup>B5</sup> アルキルは、最大 3 個の F 原子、2 つの非ジェミナルな OH 基または 1 つの OC<sub>1～2</sub> アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B6</sup> は、F または C<sub>1～2</sub> アルキルであるか、あるいは 2 つの R<sup>B6</sup> および介在炭素原子は、スピロシクロプロピル環またはスピロシクロブチル環を形成する）によって表される、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 28）

DNA-PK を阻害する化合物が、式（B-II）：

【化 81】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、

Xは、NまたはCR<sup>A</sup><sup>5</sup>であり、

R<sup>A</sup><sup>1</sup>は、F、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>5</sub>シクロアルキル、OC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、OC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~<sub>5</sub>シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、NHC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~<sub>5</sub>シクロアルキルまたはC<sub>0</sub>~<sub>4</sub>アルキル-ヘテロシクリルであり、前記複素環式環系は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピランおよびモルホリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルはそれぞれ、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>A</sup><sup>4</sup>はそれぞれ、独立して、Hまたは<sup>2</sup>Hであり、

R<sup>A</sup><sup>5</sup>は、水素、F、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルまたはOC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルはそれぞれ、最大3個のF原子または最大3個の<sup>2</sup>H原子により必要に応じて置換されており、

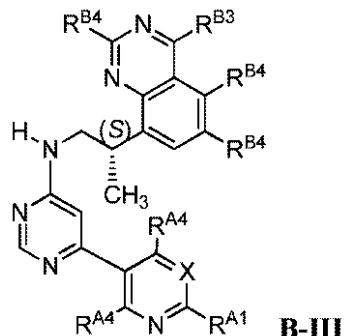
R<sup>B</sup><sup>3</sup>は、C(O)NHC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルは、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B</sup><sup>4</sup>はそれぞれ、独立して、水素、重水素、FまたはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである)である、項目27に記載の方法。

(項目29)

DNA-PKを阻害する化合物が、式(B-III)：

【化82】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、

Xは、NまたはCR<sup>A</sup><sup>5</sup>であり、

R<sup>A</sup><sup>1</sup>は、F、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>5</sub>シクロアルキル、OC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、OC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~<sub>5</sub>シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、NHC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~<sub>5</sub>シクロアルキルまたはC<sub>0</sub>~<sub>4</sub>アルキル-ヘテロシクリルであり、前記複素環式環系は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピランおよびモルホリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルはそれぞれ、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>A</sup><sup>4</sup>はそれぞれ、独立して、Hまたは<sup>2</sup>Hであり、

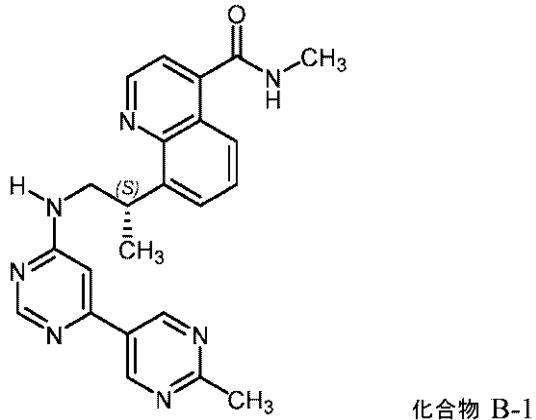
R<sup>A</sup><sup>5</sup>は、水素、F、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルまたはOC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルはそれぞれ、最大3個のF原子または最大3個の<sup>2</sup>H原子により必要に応じて置換されており、

R<sup>B</sup><sup>3</sup>は、C(O)NHC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり、前記アルキルは、最大3個のF原子、最大3個の<sup>2</sup>H原子、最大2個の非ジェミナルなOH基または最大2個のOC<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキルにより必要に応じて置換されており、

R<sup>B</sup><sup>4</sup> はそれぞれ、独立して、水素、重水素、F または C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルである )  
である、項目 27 に記載の方法。

( 項目 30 )

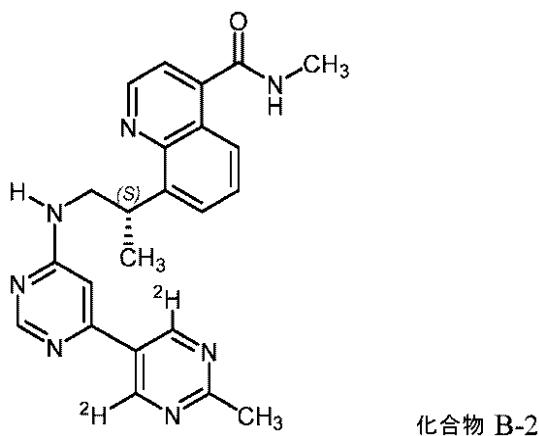
D N A - P K を阻害する化合物が、  
【化 8 3】



またはその薬学的に許容される塩である、項目 27 に記載の方法。

( 項目 31 )

D N A - P K を阻害する化合物が、  
【化 8 4】

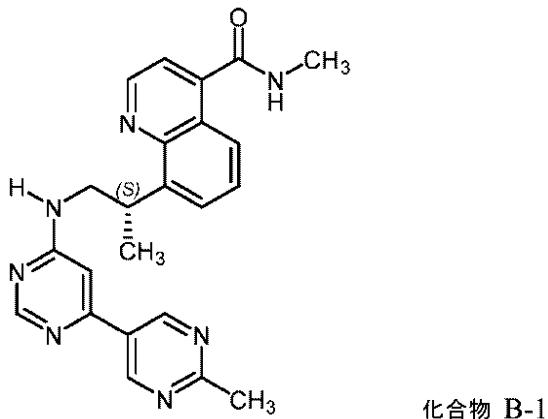


またはその薬学的に許容される塩である、項目 27 に記載の方法。

( 項目 32 )

前記 D N A - P K 阻害剤が、化合物 B - 1 またはその薬学的に許容される塩：

## 【化85】



## ならびに

アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸および安息香酸から選択される共結晶形成剤を含む共結晶である、項目1から26のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記共結晶形成剤がアジピン酸である、項目32に記載の方法。

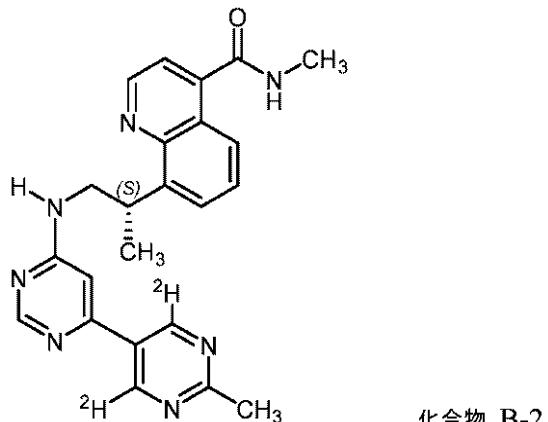
(項目34)

アジピン酸対化合物B-1のモル比が約1:2である、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記DNA-PK阻害剤が、化合物B-2またはその薬学的に許容される塩：

## 【化86】



## ならびに

アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸および安息香酸から選択される共結晶形成剤を含む共結晶である、項目1から26のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記共結晶形成剤がアジピン酸である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記共結晶が、化合物B-2およびアジピン酸を、アジピン酸対化合物B-2が約1:2のモル比で含む、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記共結晶が、両端の値を含めて1日あたり約50mg～約200mgの範囲で投与される、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記共結晶が、両端の値を含めて1日あたり約50mg～約2000mgの範囲で投与

される、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記共結晶が、両端の値を含めて1日あたり約100mg～約1500mgの範囲で投与される、項目38に記載の方法。

(項目41)

前記DNA-PK阻害剤が、1日あたり、1回、2回または3回投与される、項目1から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

項目1から40のいずれかに記載の被験体における増殖性障害の前記処置に使用するためのDNA-PK阻害剤。

(項目43)

項目1から40のいずれかに記載の被験体における増殖性障害の前記処置に使用するためのドキソルビシン剤。

(項目44)

項目1から40のいずれかに記載の被験体における増殖性障害を処置するための医薬の製造におけるDNA-PK阻害剤の使用。