



(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 201815418 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：106133237

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K45/06 (2006.01)

A61K31/704 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K9/127 (2006.01)

A61K47/44 (2017.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/09/27 美國

62/400,606

2016/12/08 美國

62/497,943

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：保查爾 黛安 M BOUCHER, DIANE M. (US)；希利爾 尚恩 M HILLIER, SHAWN M. (US)；蔡婉容 TSAI, WANJUNG (TW)；海爾 布萊恩 HARE, BRIAN (US)；馬克蘭 威廉 MARKLAND, WILLIAM (US)；紐瑟姆 大衛 A NEWSOME, DAVID A. (US)；佩妮 瑪琳那 S PENNY, MARINA S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：29 共 206 頁

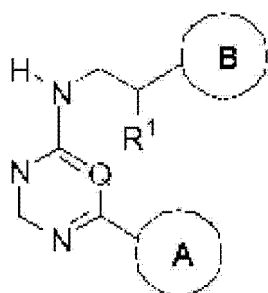
(54)名稱

使用 DNA 破壞劑及 DNA-PK 抑制劑之組合治療癌症的方法

METHOD FOR TREATING CANCER USING A COMBINATION OF DNA-DAMAGING AGENTS AND DNA-PK INHIBITORS

(57)摘要

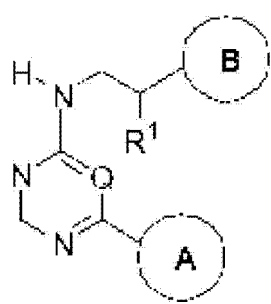
本文闡述治療個體之增殖性疾病之方法，其係藉由投與 DNA 破壞劑且在之後約 8 小時與約 48 小時之間向該個體投與 DNA-PK 抑制劑來實施。例示性 DNA-PK 抑制劑係由式(B-I)表示：



**B-I**

及其醫藥上可接受之鹽，其中 R<sup>1</sup>、Q、環 A 及環 B 係如本文所定義。

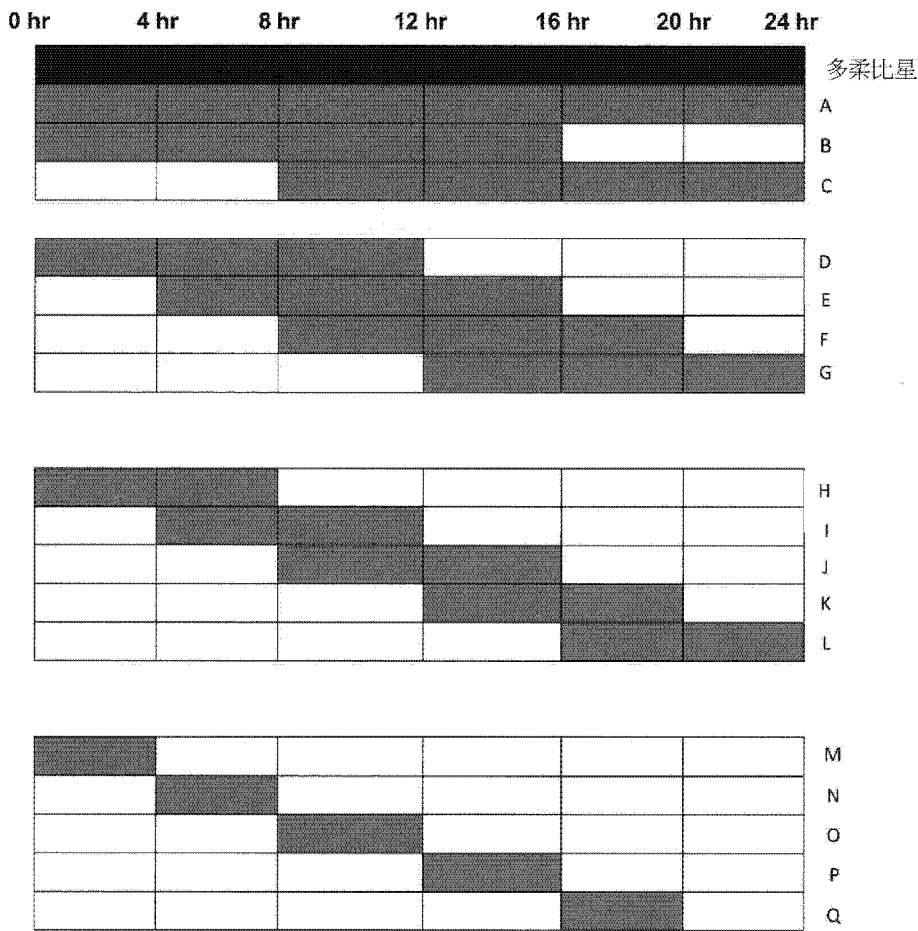
Described herein are methods of treating a proliferative disease in a subject by administering a DNA-damaging agent and between about 8 and about 48 hours later administering to the subject a DNA-PK inhibitor. Exemplary DNA-PK inhibitors are represented by Formula (B-I):



B-I

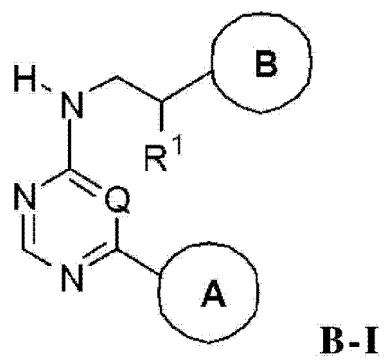
and by pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1, Q, Ring A, and Ring B are as defined herein.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

使用DNA破壞劑及DNA-PK抑制劑之組合治療癌症的方法

### 【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING CANCER USING A COMBINATION  
OF DNA-DAMAGING AGENTS AND DNA-PK INHIBITORS

### 【技術領域】

### 【先前技術】

癌症作為群體每年大約佔所有死亡之13%，其中最常見之癌症係：肺癌(140萬人死亡)、胃癌(740,000人死亡)、肝癌(700,000人死亡)、結腸直腸癌(610,000人死亡)及乳癌(460,000人死亡)。最常見之三種兒童期癌症係白血病(34%)、腦瘤(23%)及淋巴瘤(12%)。在美國在1975年至2002年之間兒童期癌症率已每年增加0.6%，且在歐洲在1978年與1997年之間每年增加1.1%。此使得侵襲癌成為發達國家之主要死亡原因，且係發展中國家之第二大死亡原因。因此，業內需要鑑別減輕當前抗癌藥物之侷限性之新穎及有效治療策略。

### 【發明內容】

本發明係至少部分地基於以下意外發現：在DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間投與DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)抑制劑在治療增殖性疾病方面尤其有效。

因此，本發明係關於治療個體之增殖性病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與DNA破壞劑且在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間向該個體投與DNA-PK抑制劑。本發明進一步係關於DNA破壞



劑，其用於治療個體之增殖性病症之方法中，該方法包含向有需要之個體投與該DNA破壞劑且在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間向該個體投與DNA-PK抑制劑。本發明進一步係關於DNA-PK抑制劑，其用於治療個體之增殖性病症之方法中，該方法包含向有需要之個體投與DNA破壞劑且在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間向該個體投與該DNA-PK抑制劑。本發明進一步係關於DNA-PK抑制劑之用途，其用於製造用於治療個體之增殖性病症之藥劑，該治療包含向有需要之個體投與DNA破壞劑且在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間向該個體投與該DNA-PK抑制劑。

在最佳實施例中，DNA破壞劑係多柔比星(doxorubicin)藥劑。如本文中所使用，多柔比星藥劑包括呈游離形式之多柔比星、多柔比星之鹽、多柔比星之類似物或於脂質體中之任何多柔比星藥劑。多柔比星類似物之非限制性實例係4'-表柔比星(4'-epidoxorubicin)、4'-去氧多柔比星及4'-O-甲基多柔比星，其闡述於Giuliani等人，*Cancer Research*, 1980, 40: 4682-87(其係以引用的方式併入本文中)中，及3'-疊氨基多柔比星，其闡述於Yu等人，*Int. J. Mol. Sci.*, 2012, 13: 3671-3684(其係以引用的方式併入本文中)中。在一些實施例中，此一多柔比星藥劑係在脂質體中(例如，囊封於脂質體中)。脂質體可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化。在一些實施例中，多柔比星藥劑係多柔比星之鹽。在一些實施例中，多柔比星藥劑係多柔比星之醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星。在一些實施例中，多柔比星藥劑係游離形式之多柔比星。在一些實施例中，多柔比星藥劑係於可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化之脂質體中之多柔比星之鹽，例如多柔比星之醫藥上可接受之鹽。在一些實施例

中，多柔比星藥劑係於可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化之脂質體中之游離形式多柔比星。在一些實施例中，多柔比星藥劑係於可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化之脂質體中之鹽酸多柔比星。在一些實施例中，多柔比星藥劑囊封於脂質體中，該等脂質體可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化。在一些實施例中，多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星脂質體。在一些實施例中，多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星。在一些實施例中，多柔比星藥劑囊封於脂質體中，該等脂質體可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化。在一些實施例中，多柔比星藥劑係聚乙二醇化脂質體多柔比星，其係多柔比星之聚乙二醇化脂質體囊封形式(例如，DOXIL®及CAELYX®)。在一些實施例中，多柔比星藥劑係囊封於非聚乙二醇化脂質體中之鹽酸多柔比星(例如，MYOCET®)。在某些實施例中，聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約14 mg/m<sup>2</sup>至約80 mg/m<sup>2</sup>且包括14 mg/m<sup>2</sup>及80 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍；約18 mg/m<sup>2</sup>至約72 mg/m<sup>2</sup>且包括18 mg/m<sup>2</sup>及72 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍；約25 mg/m<sup>2</sup>至約55 mg/m<sup>2</sup>且包括25 mg/m<sup>2</sup>及55 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍；約30 mg/m<sup>2</sup>至約50 mg/m<sup>2</sup>且包括30 mg/m<sup>2</sup>及50 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍；或約40 mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>且包括40 mg/m<sup>2</sup>及50 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。

在一些實施例中，DNA破壞劑係於脂質體中。在某些實施例中，包含DNA破壞劑之脂質體經聚乙二醇化。在某些實施例中，包含DNA破壞劑之脂質體未經聚乙二醇化。聚乙二醇化脂質體載劑之非限制性實例可由以下構成：膽固醇、完全氫化之大豆磷脂醯膽鹼(HSPC)及N-(羰基-甲氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺鈉鹽(MPEG-DSPE)。非聚乙二醇化脂質體載劑之非限制性實例可由磷脂醯膽鹼及膽固醇構成。

在替代實施例中，DNA破壞劑包含或係選自化學療法。在一些實施例中，DNA破壞劑包含或係獨立地選自類輻射性新製癌菌素、鉑類藥劑(platinating agent)、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、抗代謝物、烷基化劑、烷基磺酸鹽或抗生素、尤其DNA破壞抗生素。

在一些其他替代實施例中，DNA破壞劑係鉑類藥劑，其包含或係選自順鉑(Cisplatin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奈達鉑(Nedaplatin)、洛鉑(Lobaplatin)、四硝酸三鉑、吡鉑(Picoplatin)、沙鉑(Satraplatin)、ProLindac或阿羅鉑(Aroplatin)。

在一些其他替代實施例中，DNA破壞劑係Topo I抑制劑，其包含或係選自喜樹鹼(Camptothecin)、托泊替康(Topotecan)、伊立替康(Irinotecan)/SN38、盧比替康(Rubitecan)或貝洛替康(Belotecan)。在一些實施例中，DNA破壞劑係拓樸異構酶II抑制劑。在一些實施例中，DNA破壞劑係拓樸異構酶II抑制劑，其包含依託泊苷(Etoposide)、道諾黴素(Daunorubicin)、阿柔比星(Aclarubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、伊達比星(Idarubicin)、胺柔比星(Amrubicin)、吡柔比星(Pirarubicin)、戊柔比星(Valrubicin)、佐柔比星(Zorubicin)或替尼泊苷。在一些實施例中，DNA破壞劑係蔥環拓樸異構酶II抑制劑。在一些實施例中，DNA破壞劑係道諾黴素、泛艾黴素或伊達比星。

在一些其他替代實施例中，DNA破壞劑係抗代謝物，其包含或係選自胺喋呤、胺甲喋呤、培美曲塞(Pemetrexed)、雷替曲塞(Raltitrexed)、噴司他汀(Pentostatin)、克拉屈濱(Cladribine)、氯法拉濱(Clofarabine)、氟達拉濱(Fludarabine)、硫鳥嘌呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他濱(Capecitabine)、替加氟(Tegafur)、卡莫氟(Carmofur)、氟尿苷、阿糖胞

苷、吉西他濱(Gemcitabine)、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿紫胞苷(Azacitidine)或羥基脲。

在一些其他替代實施例中，DNA破壞劑係烷基化劑，其包含或係選自甲基二氯乙基胺、環磷醯胺、異環磷醯胺、曲磷胺、氮芥苯丁酸、美法侖(Melphalan)、潑尼莫司汀(Prednimustine)、苯達莫司汀(Bendamustine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、雌氮芥(Estramustine)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、司莫司汀(Semustine)、福莫司汀(Fotemustine)、尼莫司汀(Nimustine)、雷莫司汀(Ranimustine)、鏈脲黴素(Streptozocin)、白消安(Busulfan)、甘露舒凡(Mannosulfan)、曲奧舒凡(Treosulfan)、卡波醌(Carboquone)、噻替派(ThioTEPA)、三亞胺醌、三乙烯三聚氰胺、丙卡巴肼(Procarbazine)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、替莫唑胺(Temozolomide)、六甲蜜胺、二溴甘露醇、放線菌素、博來黴素(Bleomycin)、絲裂黴素(Mitomycin)、氮芥、亞硝基脲、三氮烯、烷基磺酸鹽、丙卡巴肼、氮丙啶或普卡黴素(Plicamycin)。

在一些其他替代實施例中，DNA破壞劑係DNA破壞抗生素，其包含或係選自蔥環、蔥二酮或鏈黴菌屬(*Streptomyces*)家族。

在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。在一些實施例中，實體癌症係：口腔癌、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症、皮膚癌、甲狀腺癌或腎上腺癌。以不同的表述方式，癌症係選自所提及癌症之實體腫瘤。

在一些實施例中，所治療之癌症係口腔癌，其中該口腔癌係頰腔癌、唇癌、舌癌、口癌、舌咽癌；心臟癌，其中該心臟癌係肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、

脂肪瘤或畸胎瘤；肺癌，其中該肺癌係支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨錯構瘤或間皮瘤；胃腸癌，其中該胃腸癌係食管癌(鱗狀細胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸(small bowel或small intestinal)癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(large bowel或large intestinal)癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸癌、結腸-直腸癌(colon-rectum cancer)、結腸直腸癌(colorectal cancer)或直腸癌；泌尿生殖道癌，其中該泌尿生殖道癌係腎癌(腺癌、維爾姆斯瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱癌及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)、睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝癌，其中該肝癌係肝細胞瘤(肝細胞癌瘤)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤或膽道癌；骨癌，其中該骨癌係骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochondroma)(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤或巨細胞瘤；神經系統癌症，其中該神經系統癌症係頭骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤(meningiosarcoma)、神經

膠瘤病)、腦癌(星細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤或腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤); 婦科癌症, 其中該婦科癌症係子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(cervical cancer)(子宮頸癌瘤(cervical carcinoma)、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(ovarian cancer)(卵巢癌瘤(ovarian carcinoma) [漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層卵囊膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤))、輸卵管癌(癌瘤)或乳癌; 皮膚癌, 其中該皮膚癌係惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角質棘皮瘤、發育異常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤或癍瘤; 甲狀腺癌, 其中該甲狀腺癌係乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌; 髓樣甲狀腺癌、2A型多發性內分泌腺瘤病、2B型多發性內分泌腺瘤病、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤; 或腎上腺癌症, 其中該腎上腺癌症係神經胚細胞瘤。以不同的表述方式, 癌症係選自所列示癌症之實體腫瘤。

在一些實施例中, 癌症係非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、膽道癌、頭頸癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食管癌、乳癌、肝細胞癌、子宮內膜癌或卵巢癌。

在一些實施例中, 癌症係非小細胞肺癌、小細胞肺癌或三陰性乳癌。在一些實施例中, 癌症係卵巢癌或子宮內膜癌。

在一些實施例中, 治療個體之增殖性病變之方法包含向有需要之個

體投與治療有效量之第一劑量之DNA破壞劑且在之後約8小時與約48小時之間向該個體投與治療有效量之抑制DNA-PK之化合物。換言之，治療個體之增殖性病症之方法包含向有需要之個體投與第一劑量之治療有效量之DNA破壞劑且在之後約8小時與約48小時之間向該個體投與治療有效量之抑制DNA-PK之化合物，即DNA-PK抑制劑。

在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約8小時與約30小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約8小時與約20小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約12小時與約30小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約20小時與約28小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約10小時與約20小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約12小時與約18小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14小時與約18小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14小時與約16小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或24小時投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約24小時投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約18小時投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約16小時投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14小時投與。根據最佳實施例，DNA破壞劑係多柔比星藥劑。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1之醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2之醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1與共晶體形成劑(例如，己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸或苯甲酸)之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1之醫藥上可接受之鹽與共晶體形成劑(例如，己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸或苯甲酸)之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2與共晶體形成劑(例如，己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸或苯甲酸)之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2之醫藥上可接受之鹽與共晶體形成劑(例如，己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸或苯甲酸)之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1與己二酸之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2與己二酸之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1之醫藥上可接受之鹽與己二酸之共晶體。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2之醫藥上可接受之鹽與己二酸之共晶體。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2且係在投與DNA破壞劑之後約16小時投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2且係在投與多柔比星藥劑之後約16小時投與。在某些實施例中，多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星。在某些實施例中，多柔比星藥劑係聚乙二醇化脂質體多柔比星。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2與己二酸之共晶體且係在投與DNA破壞劑之後約16小時投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2與己二酸之共晶體且係在投與多柔比星藥劑之後約16小時投與。



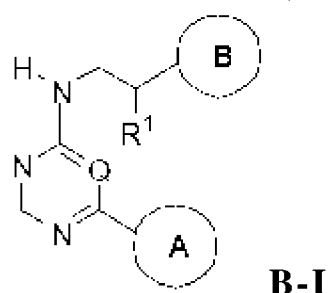
在某些實施例中，多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星。在某些實施例中，多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星脂質體。

在一些實施例中，方法包含投與DNA-PK抑制劑及DNA破壞劑一個週期以上，其中每一週期獨立地相隔約7天至約28天，且其中一個週期包含在第1天投與DNA破壞劑1次，且投與DNA-PK抑制劑1次至最多連續5次，每一連續次數獨立地相隔約8小時至約32小時。在一些實施例中，使用最多10個週期。在一些實施例中，使用1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個週期。在一些實施例中，使用1至8個週期。在一些實施例中，使用2至8個週期。在一些實施例中，使用1至6個週期。在一些實施例中，使用2至6個週期。在一些實施例中，每一週期相隔約7、14、21、28或35天。在一些實施例中，每一週期相隔約1至約6個月。在一些實施例中，每一週期相隔約21天。在一些實施例中，每一週期相隔約28天。如熟習此項技術者所理解，在血液學或其他限定參數之情形下，後續的開始時間之間可能存在延遲。在此等情形下，下一週期可在(例如)自上一週期開始之第5或第6週之後開始。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑及DNA破壞劑投與至少2個週期，且其中每一週期相隔約28天。在一些實施例中，每一連續次數相隔約20至約28小時。在一些實施例中，每一連續次數相隔約20、21、22、23、24、25、26、27或28小時。在一些實施例中，每一連續次數相隔約24小時。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑每週期連續投與3次、4次或5次，每一連續次數相隔約24小時。在某些實施例中，每一連續次數之間之時間不同於其他連續次數之間之時間。舉例而言，第一次連續可距第一次投與22小時，且第二次連續可距第一次24小時，且第三次連續可距第二次約23小時。在一些實施例中，使用最多六個28天週期，

其中DNA破壞劑係在每一28天週期之第一天投與且DNA-PK抑制劑係在第2-4天投與。舉例而言，第一次投與DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14至約18小時，第二次投與DNA-PK抑制劑距第一次投與24小時，第三次投與DNA-PK抑制劑距第二次投與24小時(即，連續3次用於投與DNA-PK抑制劑)。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑及DNA破壞劑投與至少2個週期，且其中每一週期相隔28天，且其中DNA破壞劑係在每週期之第1天投與且DNA-PK抑制劑係在第2天、第3天及第4天投與。在某些實施例中，方法包含將DNA-PK抑制劑及DNA破壞劑投與2、3、4、5、6、7、8、9或10個週期。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑每天投與一次、兩次或三次。

在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係由式(B-I)表示：



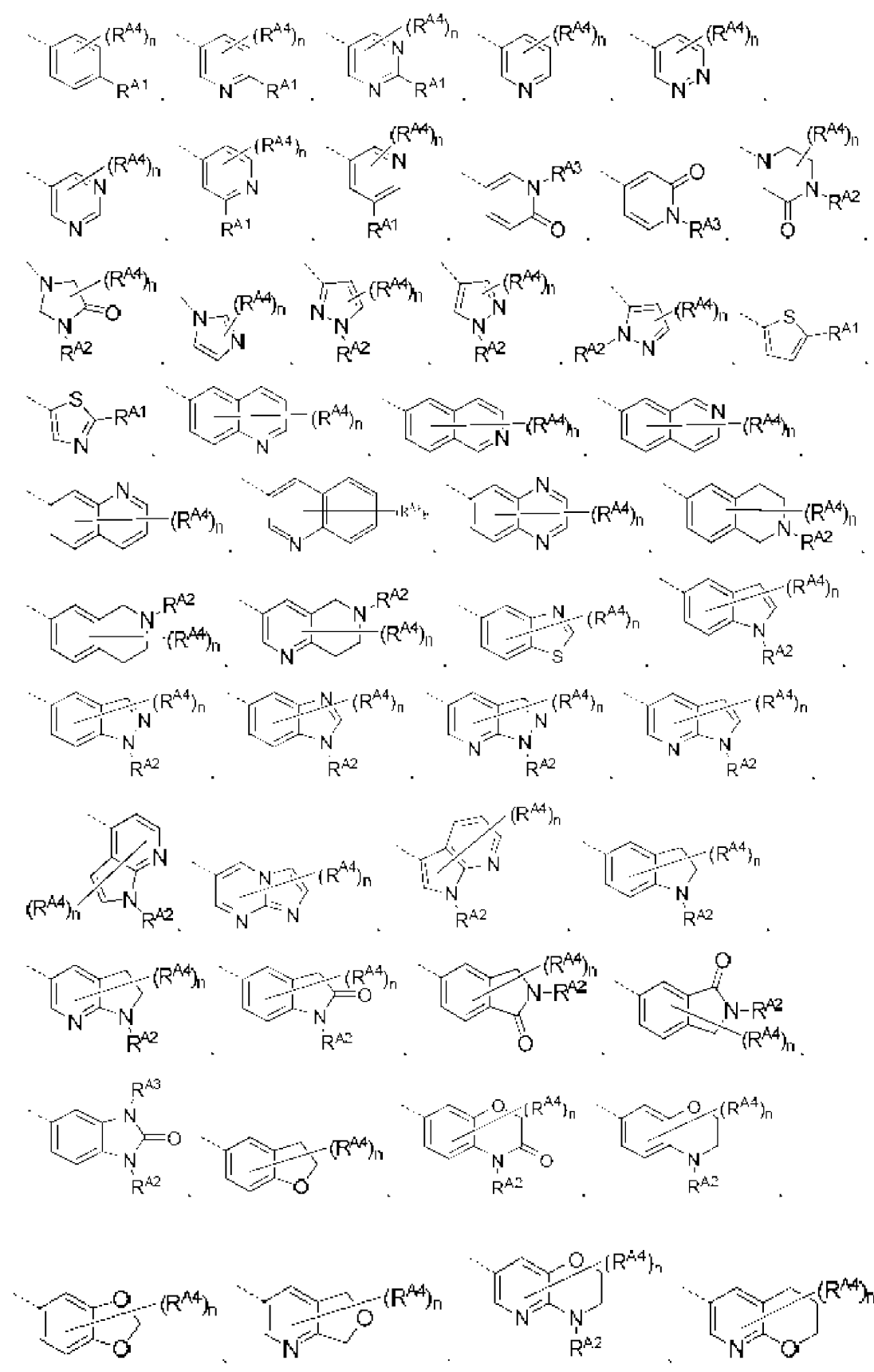
或其醫藥上可接受之鹽，

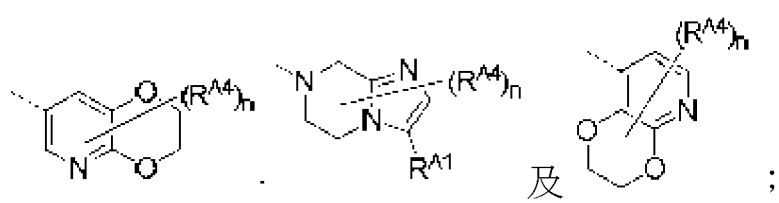
其中：

Q係N或CH；

R<sup>1</sup>係氫、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，或R<sup>1</sup>與其所結合之碳形成C=CH<sub>2</sub>基團；

環A係選自由以下各項組成之群之環系：





$R^{A1}$ 係氫、鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基- $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{0-4}$ 烷基- $OR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基- $SR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基- $C(O)N(R^{A1a})_2$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-CN、 $C_{0-4}$ 烷基-S(O)- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O) $OR^{A1b}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O) $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )S(O)<sub>2</sub> $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1a}$ )<sub>2</sub>、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )(3-6員-環烷基)、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )(4-6員-雜環基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$ 烷基-N( $R^{A1a}$ )<sub>2</sub>、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$ 烷基- $OR^{A1a}$ 、N( $R^{A1b}$ ) $C_{1-4}$ 烷基-(5-10員雜芳基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{1-4}$ 烷基-(4-6員雜環基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O)OC $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-(苯基)、 $C_{0-4}$ 烷基-(3-10員-雜環基)、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O)-(4-6員-雜環基)、 $C_{0-4}$ 烷基-O- $C_{0-4}$ 烷基-(4-6員-雜環基)、 $C_{0-4}$ 烷基-(5-6員-雜芳基)、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O)-(5-6員-雜芳基)、 $C_{0-4}$ 烷基-O- $C_{0-4}$ 烷基-(5-6員-雜芳基)、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1a}$ )(4-6員-雜環基)或 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )(5-6員-雜芳基)，其中該 $R^{A1}$ 雜環基之每一者係選自以下各項之環系：氮丙啶基、氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基、四氫噻吩二氧基、1,1-二側氧基硫雜環丁基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及異吲哚啉酮基，其中該 $R^{A1}$ 雜芳基之每一者係選自以下各項之環系：呋喃基、噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基及四唑基，且其中該等 $R^{A1}$ 烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最

多三個F原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、苯基、苄基、烯基-C<sub>0-2</sub>烷基、炔基-C<sub>0-2</sub>烷基、最多兩個C<sub>0-2</sub>烷基-OR<sup>A1b</sup>基團、C<sub>0-2</sub>烷基-N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、SC<sub>1-4</sub>烷基、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)R<sup>A1b</sup>基團、C(O)OR<sup>A1b</sup>基團、C(O)N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、-CN基團或選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、六氫吡啶基及嗎啉基之C<sub>4-6</sub>雜環系取代；

每一R<sup>A1a</sup>獨立地係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、吡咯啶基及六氫吡啶基之C<sub>4-6</sub>雜環基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基之C<sub>5-6</sub>雜芳基，或兩個R<sup>A1a</sup>與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環，其中該等R<sup>A1a</sup>烷基、環烷基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個2H原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、最多兩個C<sub>0-2</sub>烷基-OR<sup>A1b</sup>基團、C<sub>0-2</sub>烷基-N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、SC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)R<sup>A1b</sup>基團、C(O)OR<sup>A1b</sup>基團、C(O)N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團或-CN基團取代；

每一R<sup>A1b</sup>獨立地係氫、C<sub>1-2</sub>烷基或C<sub>3-4</sub>環烷基；

R<sup>A2</sup>係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-4</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-(4-6員)雜環基、C<sub>2-4</sub>烷基-OR<sup>A2a</sup>、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)N(R<sup>A2a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0-2</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)-(4-6員)雜環基，其中該雜環基之每一者係選自氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基及1,1-二側氧基硫雜環丁基，且該等R<sup>A2</sup>基團之每一者(氫除外)視情況經最多三個F原子、最多兩個

$C_{1-2}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、烯基- $C_{0-2}$ 烷基、炔基- $C_{0-2}$ 烷基、最多兩個 $OR^{A2b}$ 基團、 $C_{0-2}$ 烷基- $N(R^{A2b})_2$ 基團、 $SC_{1-4}$ 烷基、 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)R^{A2b}$ 基團、 $C(O)OR^{A2b}$ 基團、 $C(O)N(R^{A2b})_2$ 基團或-CN基團取代；

每一 $R^{A2a}$ 獨立地係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基之 $C_{5-6}$ 雜芳基，或兩個 $R^{A2a}$ 與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環；

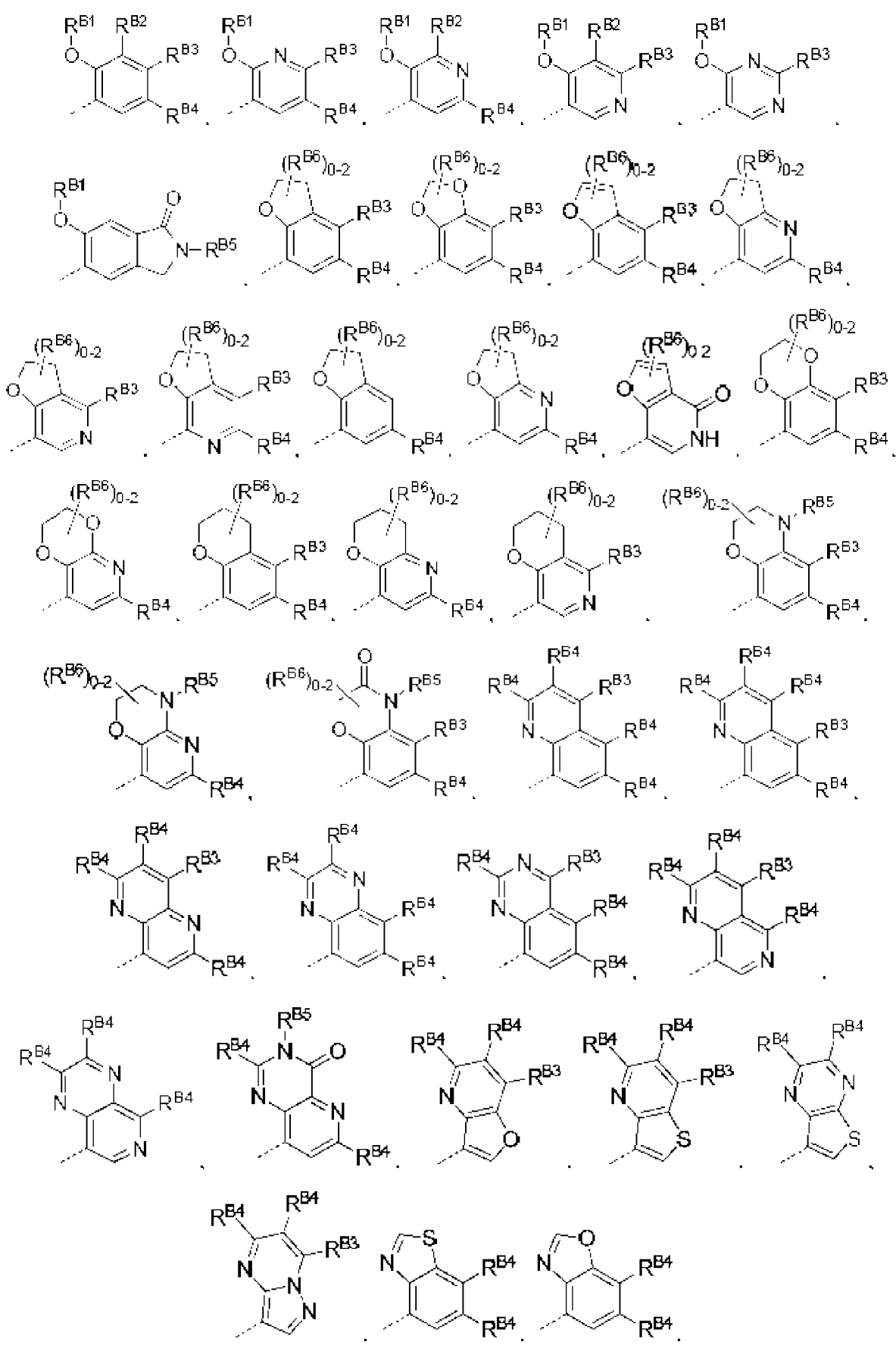
每一 $R^{A2b}$ 獨立地係氫、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-4}$ 環烷基；

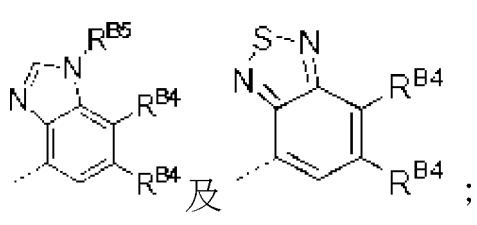
$R^{A3}$ 係氫或 $C_{1-2}$ 烷基；

每一 $R^{A4}$ 獨立地係氘、鹵素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基或 $OC_{1-4}$ 烷基，其中每一 $R^{A4}$ 烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代，或兩個 $R^{A4}$ 與中間飽和碳原子一起形成螺環連接環丙基或環丁基環；

n係0-3；

環B係選自由以下各項組成之群之環系：





$R^{B1}$  係氫、 $C_{1-4}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$  環烷基、 $C(O)C_{1-2}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}$ -(4-6 員) 雜環基環(其中該雜環係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、二噁烷基、二氧雜環戊基及吡咯啉酮基)或 $(CH_2)_{1-2}$ (5-6 員) 雜芳基環(其中該雜芳基環係選自吡啶基、咪唑基及吡唑基)，且其中該等  $R^{B1}$  烷基、環烷基、苯基、苄基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多 3 個 F 原子、最多兩個  $C_{1-2}$  烷基、兩個非變位 OH 基團或一個  $OC_{1-2}$  烷基取代；

$R^{B2}$  係氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $OC_{1-4}$  烷基；

每一  $R^{B3}$  獨立地係氫、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、CN、 $C(O)H$ 、 $C(O)C_{1-4}$  烷基、 $C(O)OC_{1-4}$  烷基、 $C(O)C_{1-4}$  烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-4}$  烷基、 $C(O)NH(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$  環烷基、 $C(O)NHCH_2$  氧雜環丁基、 $C(O)NHCH_2$  四氫呋喃基、 $C(O)NHCH_2$  四氫吡喃基、 $C(O)NH$  苯基、 $C(O)NH$  苄基、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOC_{1-4}$  烷基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$  環烷基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$  氧雜環丁基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$  四氫呋喃基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$  四氫吡喃基、 $C(O)NHO$  苯基、 $C(O)NHO$  苄基、 $NH_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$  烷基、 $OC_{1-4}$  烷基、 $SC_{1-4}$  烷基、 $S(O)C_{1-4}$  烷基或選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯、吡唑基及噁二唑基之 5 員雜芳基環系，其中每一  $R^{B3}$  基團(氫或鹵素除外)視情況經 Cl、最多三個 F 原子、最多兩個非變位 OH 基團、最多兩個  $OC_{1-2}$  烷基、一個  $NH_2$ 、一個  $NHC_{1-2}$  烷基、一個  $NHC(O)C_{1-2}$  烷基或一個  $N(C_{1-2} 烷基)_2$  取代；

每一  $R^{B4}$  獨立地係氫、氖、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $OC_{1-4}$  烷基、 $SC_{1-4}$  烷基、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} 烷基)$ 、 $N(C_{1-4} 烷基)_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$  烷基、 $C(O)OH$ 、

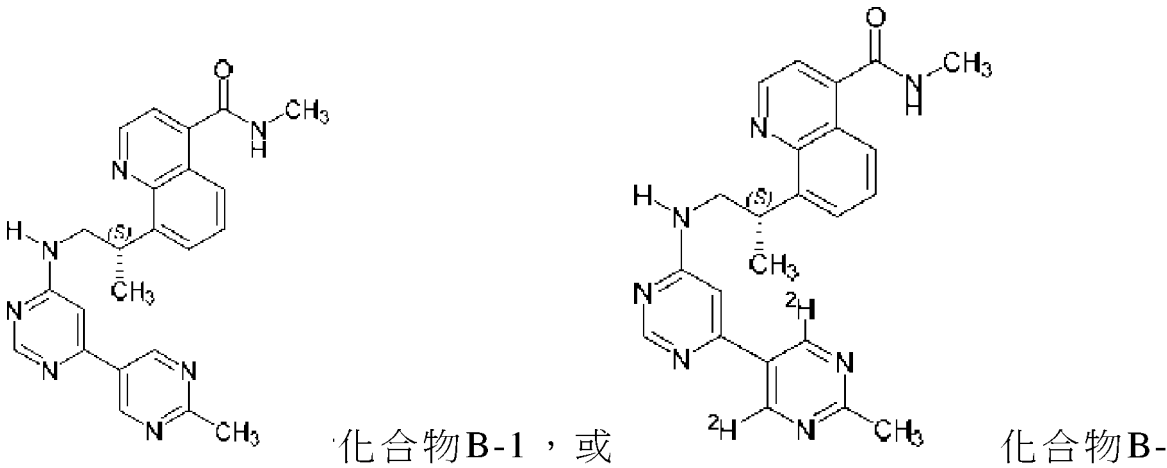


C(O)OC<sub>1-4</sub> 烷基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1-4</sub> 烷基、C(O)N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、CN、嗎啉基環或咪唑基環，其中每一R<sup>B4</sup>烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；

$R^{B5}$  係氫、 $C_{1-4}$  烷基、 $C(O)C_{1-4}$  烷基、 $C(O)OC_{1-4}$  烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-4}$  烷基或  $C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ，其中該  $R^{B5}$  烷基視情況經最多 3 個 F 原子、兩個非孿位 OH 基團或一個  $OC_{1-2}$  烷基取代，且

$R^{B6}$ 係F或 $C_{1-2}$ 烷基，或兩個 $R^{B6}$ 與中間碳原子形成螺環丙基或螺環丁基環。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



2 ,

或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-1或其醫藥上可接受之鹽以及選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑(CCF)。在某些實施例中，CCF係己二酸。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-2或其醫藥上可接受之鹽以及選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑(CCF)。在某些實施例中，CCF係己二酸。在某些實施例中，

己二酸對化合物B-1或己二酸對化合物B-2之莫耳比係約1:約2。在某些實施例中，共晶體係以以下投與：每天約50 mg至約200 mg且包括50 mg及200 mg之範圍；每天約50 mg至約2000 mg且包括50 mg及2000 mg之範圍；或每天約100 mg至約1500 mg且包括100 mg及1500 mg之範圍。

### 【圖式簡單說明】

圖1顯示研究化合物B-2之添加時間及暴露持續時間對鹽酸多柔比星活性增強之效應之實驗設計。用於該等實驗中之化合物B-2不製備為共晶體。A549肺癌細胞經多柔比星處理24小時(頂列)，且化合物B-2係與多柔比星同時添加或在多柔比星添加之後4、8、12或16小時添加(列A-Q)。化合物B-2暴露之總持續時間係在4小時與16小時之間變化。每一列(A-Q)代表一個實驗，其中多柔比星及化合物B-2之濃度如本文所述進行滴定。在所有實驗中，使細胞暴露於多柔比星達完整24小時(頂列之黑色條)。每一實驗中暴露於化合物B-2之持續時間及計時藉由填充灰色條顯示。白色框指示在該時期內未暴露於化合物B-2。在實驗中提及每一實驗右側之字母。

圖2顯示化合物B-2己二酸共晶體(2:1莫耳比之化合物B-2:己二酸；如本文中所使用之「化合物B-2 CoX」)與DOXIL®組合之投與方案。在治療之第1天，每一動物在化合物B-2 Co-X之前接受DOXIL® IV 16小時。然後將化合物B-2 Co-X (PO)在0、24、48及72 h時qd投與(以顯示化合物B-2 Co-X治療何時投與之向上箭頭指示)。將此週期每週重複一次持續兩週。

圖3顯示化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對裸小鼠中CTG-0253原發患者源異種移植物腫瘤模型中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與DOXIL®或

DOXIL®與化合物B-2 Co-X之組合以評價如圖2中所闡述之效能(n=4隻/組)。

圖4顯示DOXIL®或化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對CTG-0253原發患者源異種移植物裸小鼠模型中之體重之效應(n=4隻/組)。

圖5顯示化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對裸小鼠中CTG-0486原發患者源異種移植物腫瘤模型中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與DOXIL®或DOXIL®與化合物B-2 Co-X之組合以評價如圖2中所闡述之效能(n=4隻/組)。

圖6顯示DOXIL®或化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對CTG 0486原發患者源異種移植物裸小鼠模型中之體重之效應(n=4隻/組)。

圖7顯示化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對裸小鼠中CTG-0964原發患者源異種移植物腫瘤模型中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與DOXIL®或DOXIL®與化合物B-2 Co-X之組合以評價如圖2中所闡述之效能(n=4隻/組)。

圖8顯示DOXIL®或化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對CTG 0964原發患者源異種移植物裸小鼠模型中之體重之效應(n=4隻/組)。

圖9顯示化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對裸小鼠中CTG 1166原發患者源異種移植物腫瘤模型中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與DOXIL®或DOXIL®與化合物B-2 Co-X之組合以評價如圖2中所闡述之效能(n=4隻/組)。

圖10顯示DOXIL®或化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對CTG 1166原發患者源異種移植物裸小鼠模型中之體重之效應(n=4隻/組)。

圖11顯示化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對裸小鼠中CTG 1423原發

患者源異種移植腫瘤模型中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與DOXIL®或DOXIL®與化合物B-2 Co-X之組合以評價如圖2中所闡述之效能(n=4隻/組)。

圖12顯示DOXIL®或化合物B-2 Co-X與DOXIL®組合對CTG 1423原發患者源異種移植裸小鼠模型中之體重之效應(n=4隻/組)。

圖13顯示化合物B-3與DOXIL®組合對HT-29細胞系異種移植模型中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與DOXIL®或DOXIL®與化合物B-3之組合以評價如本文中所闡述之效能。

圖14顯示化合物B-3與DOXIL®組合對HT-29細胞系異種移植模型中之體重之效應。

圖15顯示化合物B-2與DOXIL®組合對腫瘤體積之效應。在H460異種移植模型中，DOXIL®及化合物B-2係在同一天投與。

圖16顯示化合物B-2與DOXIL®組合對體重變化之效應。在H460異種移植模型中，DOXIL®及化合物B-2係在同一天投與。

圖17顯示化合物B-2 CoX與PLD (DOXIL®)組合之投與方案。在治療日，每一動物在化合物B-2 CoX之前接受PLD (IV)16小時。然後將化合物B-2 CoX (PO)在0小時時qd投與持續兩天。將該等週期每週重複一次持續兩週。

圖18A及圖18B顯示在具有及不具化合物B-2 CoX之情形下來自PLD之效能及耐受性研究之結果。圖18A (上圖)顯示化合物B-2 CoX與PLD組合對CTG-1280異種移植腫瘤模型裸小鼠中之腫瘤體積之效應。對小鼠投與PLD或PLD與化合物B-2之組合以評價如圖17之投與方案中所闡述之效能(n=5隻/組)。圖18B (下圖)顯示化合物B-2 CoX與PLD組合對子宮內

膜CTG-1280異種移植物裸小鼠模型中之體重之效應(n=5隻/組)。

圖19A及圖19B顯示化合物B-2 CoX與PLD (DOXIL®)組合對裸小鼠中卵巢CTG-0259異種移植物腫瘤模型中之腫瘤體積(圖19A)及體重(圖19B)之效應。

圖20A及圖20B顯示化合物B-1在肺癌細胞系(A549細胞系)中加強依託泊苷之DNA破壞效應。以圓圈指示之數據係於DMSO媒劑中之單獨依託泊苷。以三角形指示之數據係化合物B-1及依託泊苷組合。將A549細胞與3  $\mu$ M化合物B-1或DMSO一起預培育45分鐘。添加依託泊苷至最終濃度為10  $\mu$ M。在依託泊苷添加之後在指示時間點收穫細胞，且藉由免疫印漬並分別正規化至總KAP1 (圖20A)及總H2AX (圖20B)來分析DNA破壞標記物pKAP1-S824及 $\gamma$ H2AX (pH2AX-S139)之表現。

圖21A及圖21B顯示化合物B-2在乳癌細胞系中加強多柔比星之DNA破壞效應。以圓圈指示之數據係DMSO對照；以黑色正方形指示之數據係100 nM多柔比星；以白色正方形指示之數據係500 nM多柔比星；以黑色三角形指示之數據係化合物B-2/100nM多柔比星；以白色三角形指示之數據係化合物B-2/500nM多柔比星。將DU4475細胞與1 $\mu$ M化合物B-2一起預培育15分鐘。添加多柔比星至最終濃度為100 nM或500 nM。在多柔比星添加之後在指示時間點收穫細胞，且藉由免疫印漬並分別正規化至總KAP1 (圖21A)及總H2AX (圖21B)來分析DNA破壞標記物pKAP1-S824及 $\gamma$ H2AX (pH2AX-S139)之表現。

圖22A及圖22B顯示化合物B-2在MDA-MB-436及MDA MB 468乳癌細胞中增強DNA破壞標記物KAP1及H2AX之多柔比星誘導之磷酸化。將MDA-MB-436及MDA-MB-468細胞與1  $\mu$ M化合物B-2或DMSO一起預培

育15 min。然後添加多柔比星至最終濃度為500 nM。在多柔比星添加之後在指示時間點收穫細胞並分析pKAP1 (圖22A)及pH2AX (圖22B)。

圖23A、圖23B及圖23C顯示化合物B-2在MDA-MB-468乳癌細胞中增強DNA破壞標記物KAP1及H2AX之多柔比星誘導之短持續時間磷酸化。將MDA-MB-468細胞與1  $\mu$ M化合物B-2或DMSO一起預培育15 min。然後添加多柔比星至最終濃度為500 nM。在指示時間自細胞去除培養基並添加1  $\mu$ M新鮮化合物B-2。8 h時間點相當於無洗出。洗出時間表繪示於圖23A中。在初始多柔比星添加之後8 h 收穫細胞並分析pKAP1 (圖23B)及pH2AX (圖23C)。

圖24繪示在化合物B-2與己二酸之間形成之共晶體之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖25繪示己二酸與化合物B-2之共晶體之熱重分析曲線。

圖26繪示化合物B-2與己二酸之共晶體之差示掃描量熱法溫度記錄圖。

圖27繪示化合物B-2與己二酸之共晶體複合物之固態NMR譜(ss-NMR)。

圖28繪示化合物B-2之己二酸共晶體之形式A之 $^{13}\text{C}$  NMR譜。

圖29繪示化合物B-2之己二酸共晶體之形式B之 $^{13}\text{C}$  NMR譜。

### 【實施方式】

#### 相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張於2016年9月27日提出申請之美國臨時申請案第62/400,606號及於2016年12月8日提出申請之美國臨時申請案第62/497,943號之權益，所有該等臨時申請案之全部內容均係以引

用的方式併入本文中。

本發明係至少部分地基於以下意外發現：在投與DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間投與DNA-PK抑制劑在治療增殖性疾病方面尤其有效。

因此，本發明之態樣提供治療個體之增殖性病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之DNA破壞劑，且在之後約8小時與約48小時之間向該個體投與治療有效量之抑制DNA-PK之化合物(「第一劑量」)。換言之，本發明之態樣提供治療個體之增殖性病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之DNA破壞劑，且在之後約8小時與約48小時之間向該個體投與治療有效量之抑制DNA-PK之化合物(「第一劑量」)。以不同的表述方式，本發明之態樣提供治療個體之增殖性病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與(治療有效量之) DNA破壞劑，且在該DNA破壞劑誘導之DNA修復期期間，向該個體投與(治療有效量之)抑制DNA-PK之化合物(「第一劑量」)。

在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約8小時與約30小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約8小時與約20小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約10小時與約20小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約12小時與約18小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14小時與約18小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14小時與約16小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14、15、16、17或18小時投

與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約16小時投與。在一些實施例中，DNA破壞劑係化學療法，最佳多柔比星藥劑。

應理解，如本文中所使用，數值範圍(例如，約8小時與約48小時之間)具有包括性，此意味著範圍包括所指定之兩個端點(例如，在此情況下，約8小時及約48小時之端點包括在該範圍內)。

在其中DNA破壞劑係每治療週期(例如，1週治療週期、2週治療週期、3週治療週期、4週治療週期)給予一次之一些實施例中，DNA-PK抑制劑可在DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。

在某些實施例中，在給定治療週期期間投與第一劑量之DNA-PK抑制劑之後之連續日投與第二、第三及/或第四劑量之DNA-PK抑制劑。例如，參見圖2及圖17。舉例而言，在某些實施例中，治療週期包含投與第一劑量及第二劑量之DNA-PK抑制劑。在某些實施例中，治療週期包含投與第一劑量、第二劑量及第三劑量之DNA-PK抑制劑。在某些實施例中，治療週期包含投與第一劑量、第二劑量、第三劑量及第四劑量之DNA-PK抑制劑。在某些實施例中，DNA破壞劑係在給定治療週期之第1天投與，DNA-PK抑制劑係在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第3天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與。在某些實施例中，DNA破壞劑係在給定治療週期之第1天投與，DNA-PK抑制劑係在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第3天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第4



天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與。在某些實施例中，DNA破壞劑係在給定治療週期之第1天投與，DNA-PK抑制劑係在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第3天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第4天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第5天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與。

在一些實施例中，方法係1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係1週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係2週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係3週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係4週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係5週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係6週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係7週治療週期之一部分。在一些實施例中，方法係8週治療週期之一部分。在一些實施例中，DNA破壞劑每治療週期投與一次。在一些此等實施例中，在第二劑量之DNA-PK抑制劑之後，對於治療週期之剩餘部分不投與DNA破壞劑或DNA-PK抑制劑。舉例而言，使用4週治療週期治療增殖性病徵之方法可包含在該週期之第1天投與DNA破壞劑，在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)投與第一劑量之DNA-PK抑制劑，且在第3天(第二劑量)及/或第4天(第三劑量)及/或第5天(第四劑量)投與其他劑量之DNA-PK抑制劑。

在一些此等實施例中，對於一個週期，DNA破壞劑係在第1天投與，DNA-PK抑制劑係在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)

投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第3天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與。在其他此等實施例中，對於一個週期，DNA破壞劑係在第1天投與，DNA-PK抑制劑係在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第3天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第4天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與。在其他此等實施例中，對於一個週期，DNA破壞劑係在第1天投與，DNA-PK抑制劑係在第2天(例如，在投與DNA破壞劑之後約14至18小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第3天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第4天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與，且然後DNA-PK抑制劑係在第5天(例如，緊接著先前投與DNA-PK之後約23-26小時)投與。

在其中DNA破壞劑係每治療週期(例如，2週治療週期、3週治療週期、4週治療週期)給予兩次之一些實施例中，DNA-PK抑制劑可在一次投與DNA破壞劑之後或在每一投與之後約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。在某些實施例中，第一劑量之DNA破壞劑可在第1天投與，且DNA-PK抑制劑可在之後約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。在一些此等實施例中，第二劑量之DNA破壞劑可在先前(例如，緊接著先前)投與DNA破壞劑之後約5天至約9天之間投與。舉例而言，第二劑量之DNA破壞劑可在第一劑量之DNA破壞劑之後約5天與約9天之間、約5天與約8天之間、約5天與約7天之間、約6天與約9天之間、約6天與約8天

之間或約6天與約7天之間投與。在一些情況下，第二劑量之DNA破壞劑可在約6天至約8天之後或約7天之後投與。在一些實施例中，第二劑量之DNA-PK抑制劑可在第二劑量之DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。

在其中DNA破壞劑係每治療週期投與三次或更多次(例如，3-5次投與)之一些實施例中，DNA-PK抑制劑可在至少一次投與DNA破壞劑之後(例如，一次投與之後、兩次投與之每一次之後、三次投與之每一次之後)或每一投與之後約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。

在一些實施例中，可在治療週期(例如，3週治療週期、4週治療週期)內投與兩種或更多種不同之DNA破壞劑。DNA破壞劑可在作用機制及/或投與頻率方面有所差異。舉例而言，可使用每治療週期投與兩次之第一DNA破壞劑及每治療週期投與一次之第二DNA破壞劑。在一些此等實施例中，第一DNA破壞劑及第二DNA破壞劑可如上文關於投與單一DNA破壞劑所闡述來投與。DNA-PK抑制劑可在至少一次DNA破壞劑之後(例如，兩次DNA破壞劑，兩次投與之每一次之後)約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。

如本文中所使用，術語「治療週期」具有業內之其普通含義，且可係指以固定時間表(包括停藥期)重複之治療過程。舉例而言，四週之治療週期可包括在第一週期間投與藥劑，之後三週為停藥期(例如，無治療)。一般而言，DNA-PK抑制劑可每治療週期投與至少一次，且在DNA破壞

劑之後約8小時與約48小時之間(例如，約8小時與約30小時之間、約10小時與約20小時之間、約14小時與約18小時之間)投與。在一些實施例中，本文中所闡述之方法可為3週或4週治療週期之一部分。

在一些實施例中，使用本文中所闡述之方法治療增殖性病變可產生RECIST穩定疾病、RECIST部分反應或RECIST完全反應。舉例而言，治療可產生RECIST部分或RECIST完全反應。如本文中所使用，術語「RECIST部分反應」具有業內之其普通含義，且係指如根據RECIST(即，實體腫瘤中之反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors))指南第1.1版(參見Eisenhauer等人，Eur. J. Cancer. 45 (2009) 228 - 247)所測定，靶標病灶之最長直徑之總和減少30%。如本文中所使用，術語「RECIST完全反應」具有業內之其普通含義，且可係指所有靶標病灶均消失，如根據RECIST指南第1.1版所測定。如本文中所使用，術語「RECIST進行性疾病」具有業內之其普通含義，且可係指靶標病灶之最長直徑之總和增加20%，如根據RECIST指南第1.1版所測定。如本文中所使用，術語「RECIST穩定疾病」具有業內之其普通含義，且可係指不符合上文準則之較小變化，如根據RECIST指南第1.1版所測定。

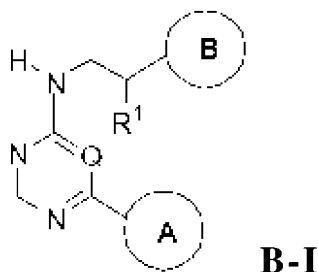
一般而言，利用本文中所闡述之方法治療增殖性病變可逆轉、緩和、延遲增殖性病變之發作或抑制其演進。在一些實施例中，本文中所闡述之方法可減少靶標病灶之最長直徑之總和、減少非靶標病灶之最長直徑之總和及/或減少腫瘤負荷達至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%或至少約60%。在某些實施例中，本文中所闡述之方法可減少靶標病灶之最長直徑之總和、減少非靶標病灶之最長直徑之總和及/或減少腫瘤負荷達約20%至約60%之間或約40%至約60%之間。

在一些實施例中，本文中所闡述之方法可尤其有利於治療對一或多種DNA破壞劑具有難治性、抗性或敏感性之個體之增殖性病症。

如本文中所使用，術語「難治性」具有業內之其普通含義，且可係指在利用藥劑(例如，DNA破壞劑)之治療(一線治療)期間演進之增殖性病症。如本文中所使用，術語「抗性」具有業內之其普通含義，且可係指在利用藥劑(例如，DNA破壞劑)治療完成之後一段時期內復發之增殖性病症。如本文中所使用，術語「敏感性」具有業內之其普通含義，且可係指自利用藥劑(例如，DNA破壞劑)之治療完成一段時期之後復發之增殖性病症。一般而言，對於敏感性癌症而言，發生復發的時間比抗性癌症復發的時間更延後。將增殖性病症分類為抗性或敏感性之時期應為熟習此項技術者所已知，且可取決於某些因素，例如尤其癌症類型、所使用之治療及癌症之階段。例如，抗性卵巢癌可係指自完成治療6個月內復發之卵巢癌。敏感性卵巢癌可係指自完成治療大於6個月之後復發之卵巢癌。舉例而言，抗性小細胞肺癌(SCLC)可係指自完成治療3個月內復發之SCLC。敏感性SCLC可係指自完成治療大於3個月之後復發之SCLC。

### 化合物

在本揭示內容之一些態樣中，DNA-PK抑制劑係由式(B-I)表示：



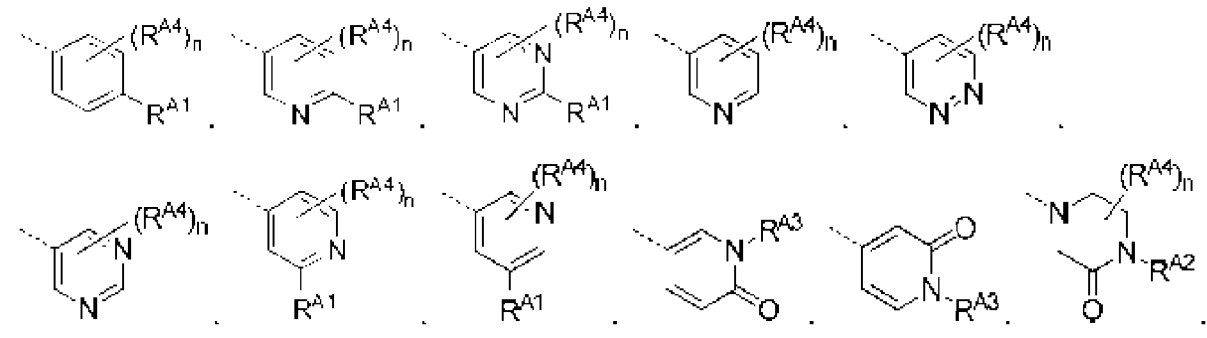
或其醫藥上可接受之鹽，

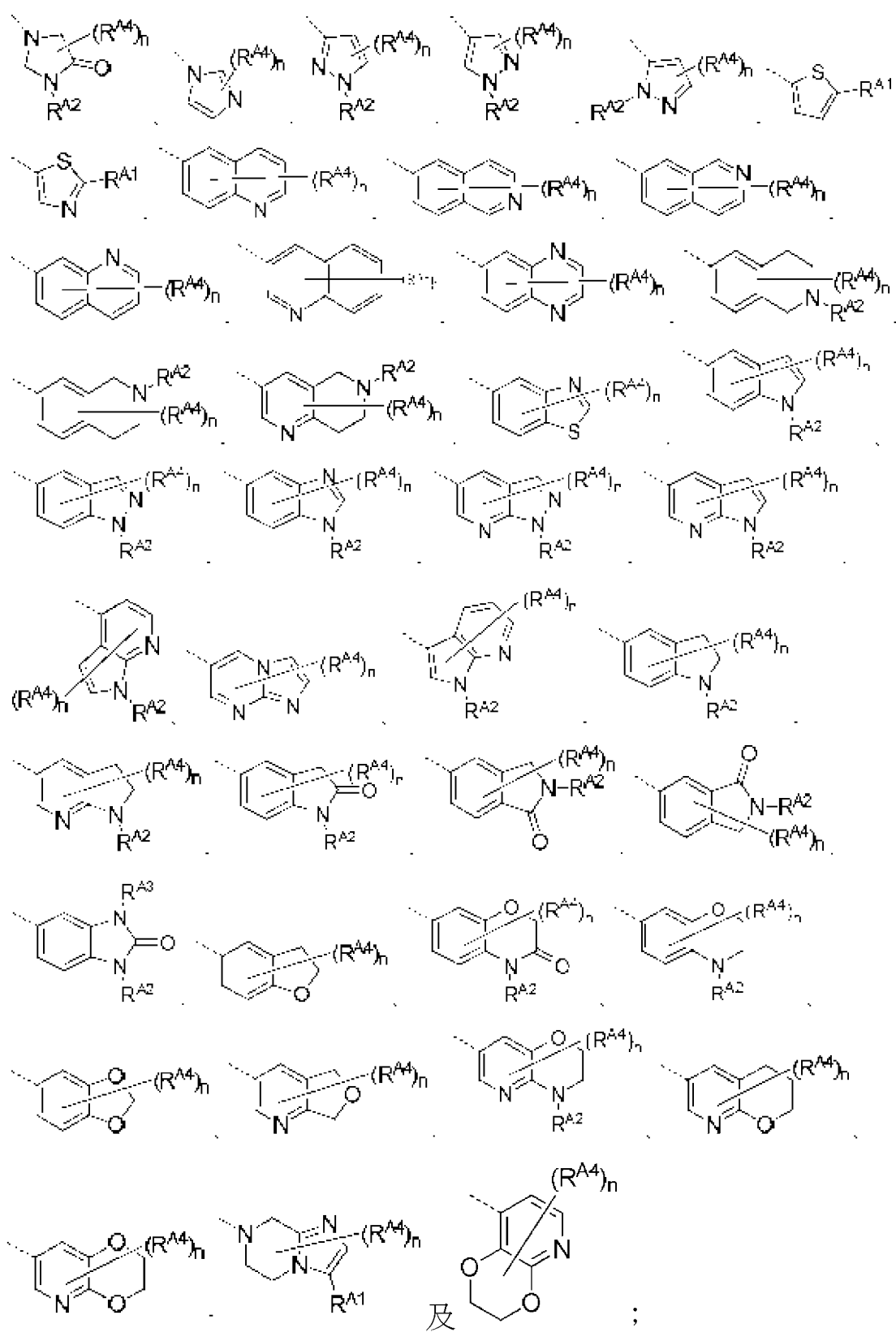
其中：

Q係N或CH；

R<sup>1</sup>係氫、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，或R<sup>1</sup>與其所結合之碳形成C=CH<sub>2</sub>基團；

環A係選自由以下各項組成之群之環系：





$R^{A1}$  係氫、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $OR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $SR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $C(O)N(R^{A1a})_2$ 、 $C_{0-4}$  烷基-CN、 $C_{0-4}$  烷基-S(O)- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $C(O)OR^{A1b}$ 、 $C_{0-4}$  烷基-

$C(O)C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})S(O)_2R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1a})_2$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})(3-6$  員-環烷基)、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})(4-6$  員-雜環基)、 $N(R^{A1b})C_{2-4}$  烷基- $N(R^{A1a})_2$ 、 $N(R^{A1b})C_{2-4}$  烷基- $OR^{A1a}$ 、 $N(R^{A1b})C_{1-4}$  烷基-(5-10 員雜芳基)、 $N(R^{A1b})C_{1-4}$  烷基-(4-6 員雜環基)、 $N(R^{A1b})C_{2-4}$  烷基- $N(R^{A1b})C(O)R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})C(O)C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})C(O)OC_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-(苯基)、 $C_{0-4}$  烷基-(3-10 員-雜環基)、 $C_{0-4}$  烷基- $C(O)$ -(4-6 員-雜環基)、 $C_{0-4}$  烷基- $O-C_{0-4}$  烷基-(4-6 員-雜環基)、 $C_{0-4}$  烷基-(5-6 員-雜芳基)、 $C_{0-4}$  烷基- $C(O)$ -(5-6 員-雜芳基)、 $C_{0-4}$  烷基- $O-C_{0-4}$  烷基-(5-6 員-雜芳基)、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1a})(4-6$  員-雜環基)或 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1b})(5-6$  員-雜芳基)，其中該 $R^{A1}$ 雜環基之每一者係選自以下各項之環系：氮丙啶基、氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基、四氫噻吩二氧基、1,1-二側氧基硫雜環丁基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及異吲哚啉酮基，其中該 $R^{A1}$ 雜芳基之每一者係選自以下各項之環系：呋喃基、噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基及四唑基，且其中該等 $R^{A1}$ 烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多三個F原子、最多兩個 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、苯基、苄基、烯基- $C_{0-2}$ 烷基、炔基- $C_{0-2}$ 烷基、最多兩個 $C_{0-2}$ 烷基- $OR^{A1b}$ 基團、 $C_{0-2}$ 烷基- $N(R^{A1b})_2$ 基團、 $SC_{1-4}$  烷基、 $S(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $C(O)R^{A1b}$  基團、 $C(O)OR^{A1b}$  基團、 $C(O)N(R^{A1b})_2$ 基團、-CN基團或選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、六氫吡啶基及嗎啉基之 $C_{4-6}$ 雜環系取代；



每一 $R^{A1a}$ 獨立地係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、吡咯啉基及六氫吡啉基之 $C_{4-6}$ 雜環基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啉基、嘧啉基及吡嗪基之 $C_{5-6}$ 雜芳基，或兩個 $R^{A1a}$ 與中間氮原子形成選自氮丙啉基、氮雜環丁基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、六氫吡啉基、六氫吡啉酮基、四氫吡啉基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環，其中該等 $R^{A1a}$ 烷基、環烷基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個2H原子、最多兩個 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、最多兩個 $C_{0-2}$ 烷基- $OR^{A1b}$ 基團、 $C_{0-2}$ 烷基- $N(R^{A1b})_2$ 基團、 $SC_{1-4}$ 烷基、 $C(O)R^{A1b}$ 基團、 $C(O)OR^{A1b}$ 基團、 $C(O)N(R^{A1b})_2$ 基團或-CN基團取代；

每一 $R^{A1b}$ 獨立地係氫、 $C_{1-2}$ 烷基或 $C_{3-4}$ 環烷基；

$R^{A2}$ 係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基- $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{0-2}$ 烷基-(4-6員)雜環基、 $C_{2-4}$ 烷基- $OR^{A2a}$ 、 $C_{0-2}$ 烷基- $C(O)N(R^{A2a})_2$ 、 $C_{0-2}$ 烷基- $S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-2}$ 烷基- $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-2}$ 烷基- $C(O)$ -(4-6員)雜環基，其中該雜環基之每一者係選自氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉二酮基、嗎啉基、六氫吡啉基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基及1,1-二側氧基硫雜環丁基，且該等 $R^{A2}$ 基團之每一者(氫除外)視情況經最多三個F原子、最多兩個 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、烯基- $C_{0-2}$ 烷基、炔基- $C_{0-2}$ 烷基、最多兩個 $OR^{A2b}$ 基團、 $C_{0-2}$ 烷基- $N(R^{A2b})_2$ 基團、 $SC_{1-4}$ 烷基、 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)R^{A2b}$ 基團、 $C(O)OR^{A2b}$ 基團、 $C(O)N(R^{A2b})_2$ 基團或-CN基團取代；

每一 $R^{A2a}$ 獨立地係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啉基、嘧啉基及吡嗪基之 $C_{5-6}$ 雜芳基，或兩個

$R^{A2a}$ 與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環；

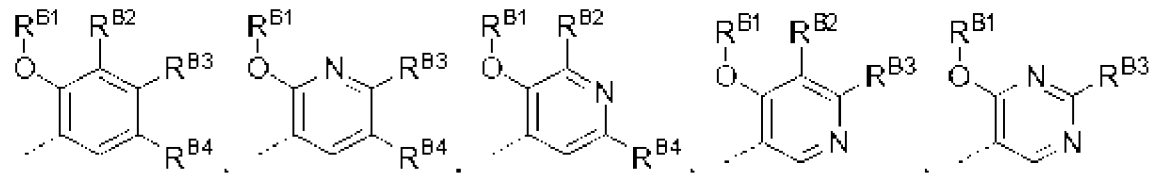
每一 $R^{A2b}$ 獨立地係氫、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-4}$ 環烷基；

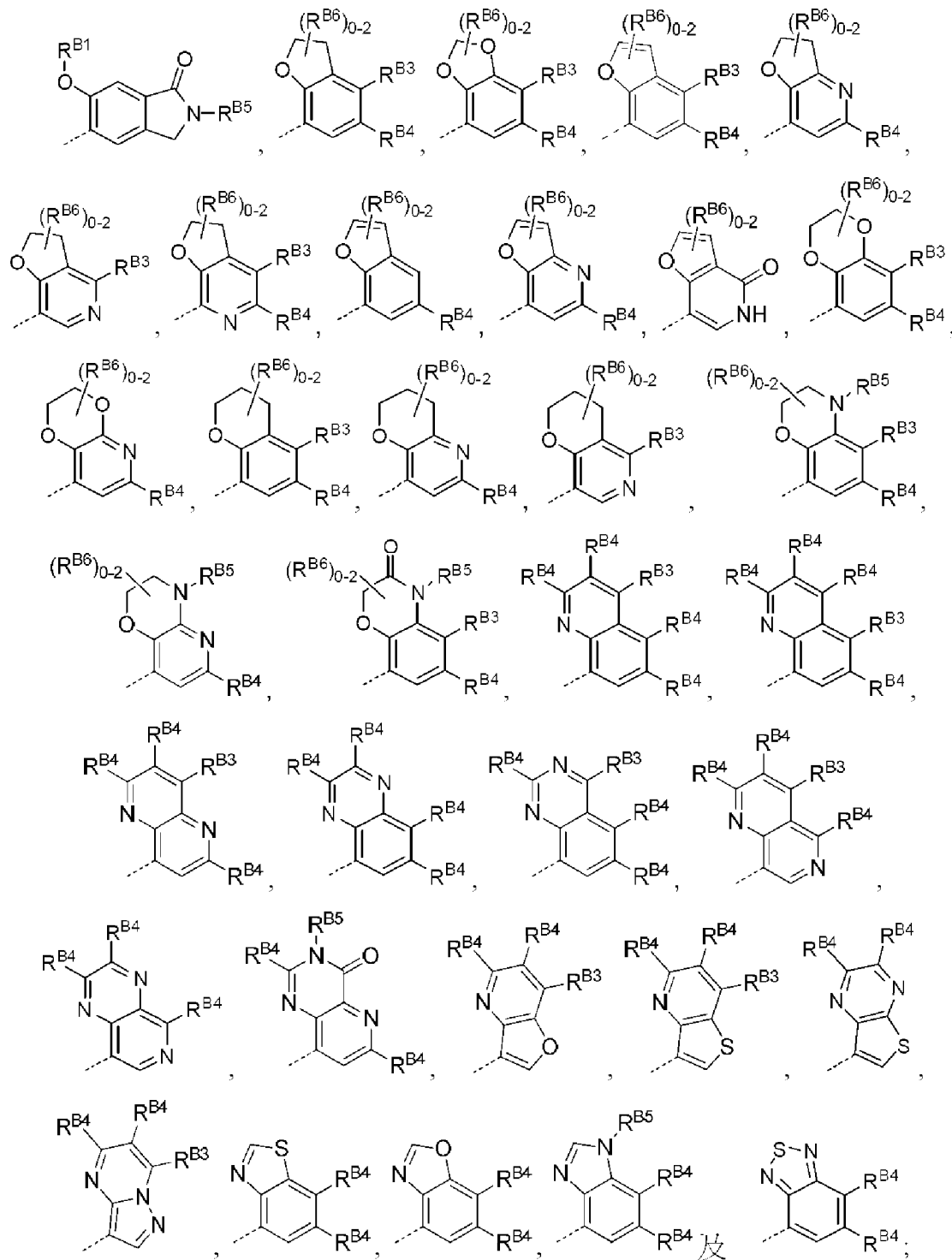
$R^{A3}$ 係氫或 $C_{1-2}$ 烷基；

每一 $R^{A4}$ 獨立地係氘、鹵素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基或 $OC_{1-4}$ 烷基，其中每一 $R^{A4}$ 烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代，或兩個 $R^{A4}$ 與中間飽和碳原子一起形成**螺環連接**環丙基或環丁基環；

n係0-3；

環B係選自由以下各項組成之群之環系：





$R^{B1}$  係氫、 $C_{1-4}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$  環烷基、 $C(O)C_{1-2}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1-}$  (4-6員)雜環基環(其中該雜環係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、二噁烷基、二氧雜環戊基及吡咯啉酮基)或 $(CH_2)_{1-2}$ (5-6員)雜芳基環(其中該雜芳基環係選自吡啶基、咪唑基及吡唑基)，且其中該等 $R^{B1}$  烷

基、環烷基、苯基、苄基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多3個F原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、兩個非變位OH基團或一個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；

R<sup>B2</sup>係氫、C<sub>1-4</sub>烷基或OC<sub>1-4</sub>烷基；

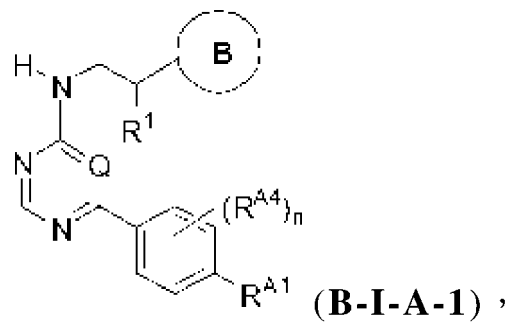
每一R<sup>B3</sup>獨立地係氫、鹵素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、CN、C(O)H、C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C<sub>3-6</sub>環烷基、C(O)NHCH<sub>2</sub>氧雜環丁基、C(O)NHCH<sub>2</sub>四氫呋喃基、C(O)NHCH<sub>2</sub>四氫吡喃基、C(O)NH苯基、C(O)NH苄基、C(O)NHOH、C(O)NHO C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C<sub>3-6</sub>環烷基、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>氧雜環丁基、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>四氫呋喃基、C(O)NHO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>四氫吡喃基、C(O)NHO苯基、C(O)NHO苄基、NH<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1-4</sub>烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基、SC<sub>1-4</sub>烷基、S(O)C<sub>1-4</sub>烷基或選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯、吡唑基及噁二唑基之5員雜芳基環系，其中每一R<sup>B3</sup>基團(氫或鹵素除外)視情況經Cl、最多三個F原子、最多兩個非變位OH基團、最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基、一個NH<sub>2</sub>、一個NHC<sub>1-2</sub>烷基、一個NHC(O)C<sub>1-2</sub>烷基或一個N(C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>取代；

每一R<sup>B4</sup>獨立地係氫、氖、鹵素、C<sub>1-4</sub>烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基、SC<sub>1-4</sub>烷基、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)OH、C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、CN、嗎啉基環或咪唑基環，其中每一R<sup>B4</sup>烷基視情況經最多3個F原子、兩個非變位OH基團或一個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；

R<sup>B5</sup>係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基或C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中該R<sup>B5</sup>烷基視情況經最多3個F原子、兩個非變位OH基團或一個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；且

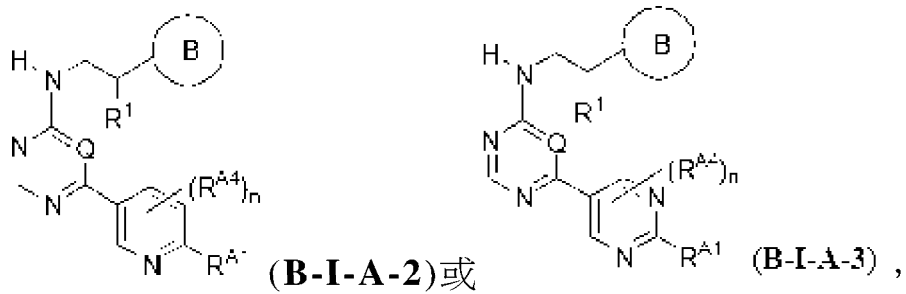
$R^{B6}$ 係F或 $C_{1-2}$ 烷基，或兩個 $R^{B6}$ 與中間碳原子形成螺環丙基或螺環丁基環。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



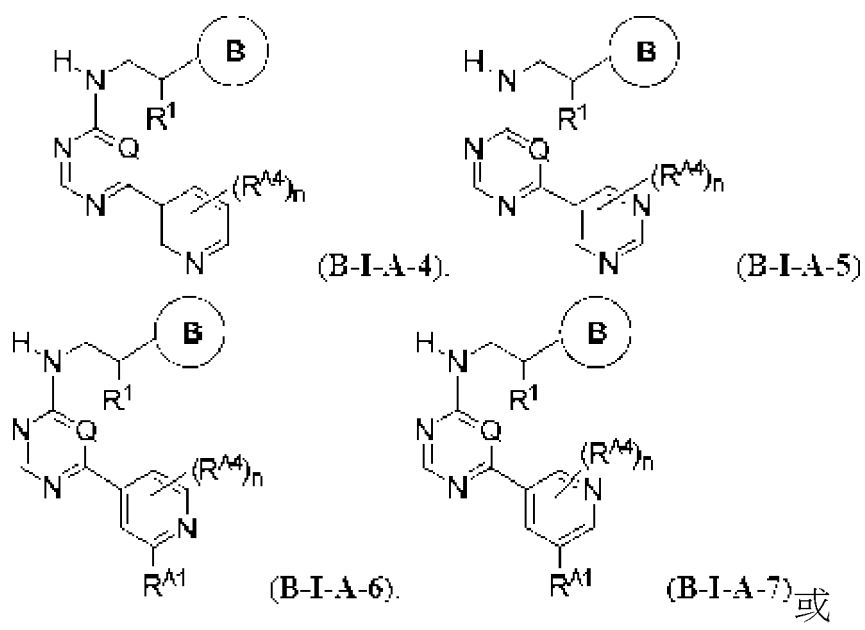
或其醫藥上可接受之鹽。

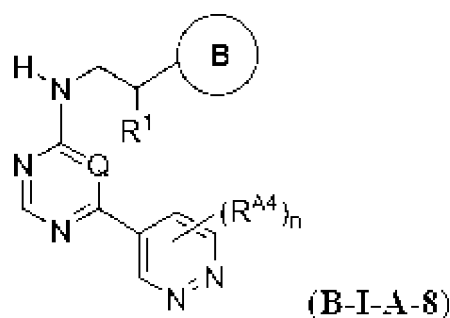
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

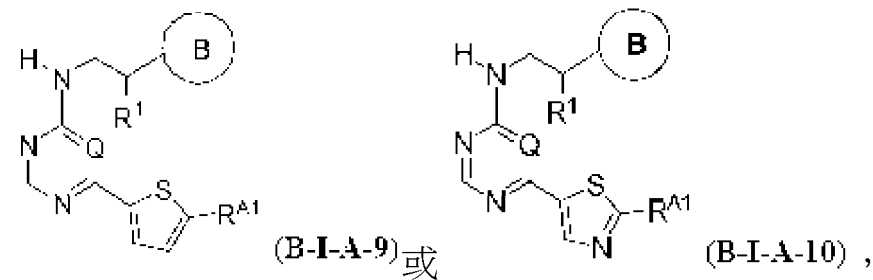
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：





或其醫藥上可接受之鹽。

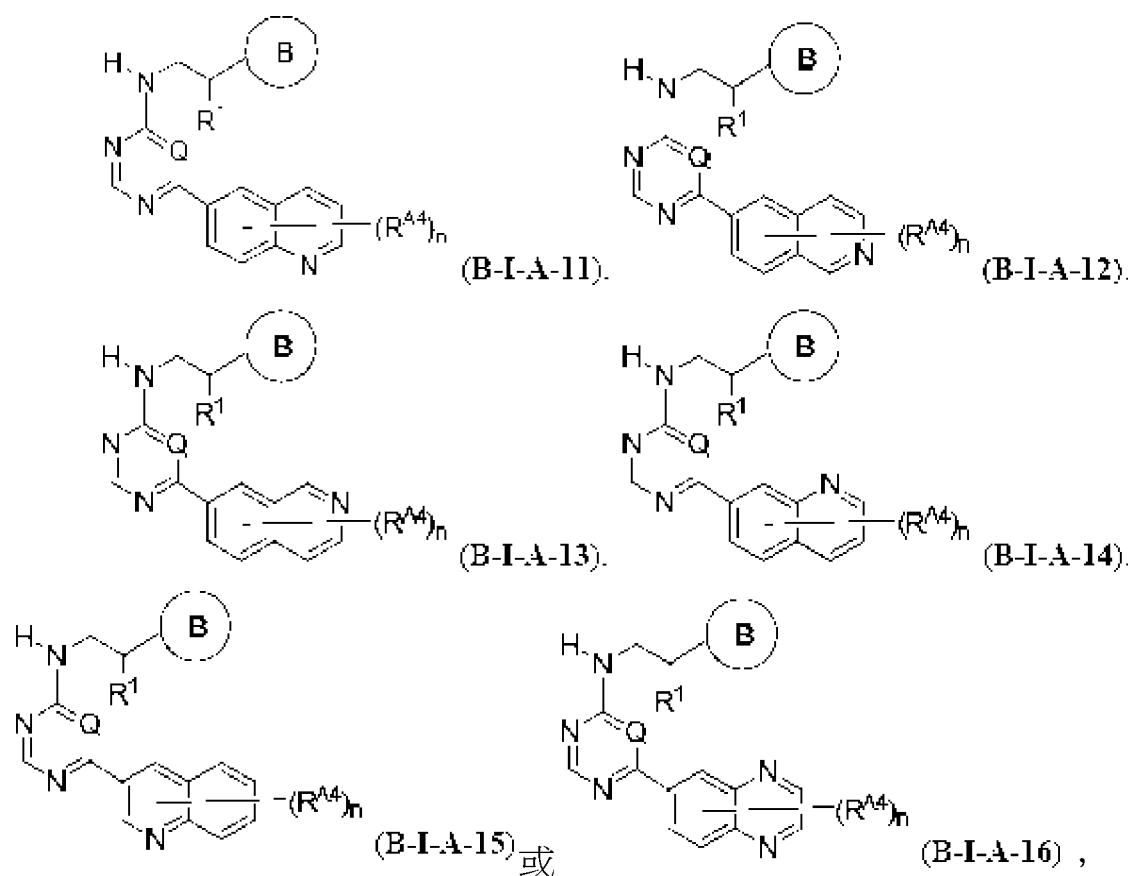
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

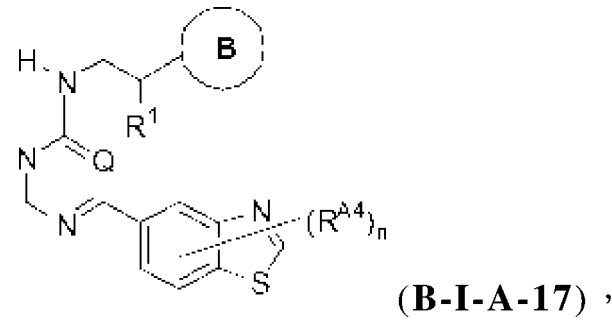
在針對式**B-I-A-1**至**B-I-A-3**、**B-I-A-6**至**B-I-A-7**或**B-I-A-9**至**B-I-A-10**之任一化合物之另一實施例中， $R^{A1}$ 係 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基或 $N(R^{A1a})_2$ ，其中每一 $R^{A1a}$ 獨立地係氫或 $C_{1-4}$ 烷基，或兩個 $R^{A1a}$ 與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環，其中該等 $R^{A1}$ 烷基或雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個 $^2H$ 原子、最多兩個 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、最多兩個 $C_{0-2}$ 烷基- $OR^{A1b}$ 基團、 $C_{0-2}$ 烷基- $N(R^{A1b})_2$ 基團、 $SC_{1-4}$ 烷基、 $C(O)R^{A1b}$ 基團、 $C(O)OR^{A1b}$ 基團、 $C(O)N(R^{A1b})_2$ 基團或-CN基團取代，其中每一 $R^{A1b}$ 獨立地係氫、 $C_{1-2}$ 烷基或 $C_{3-4}$ 環烷基。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



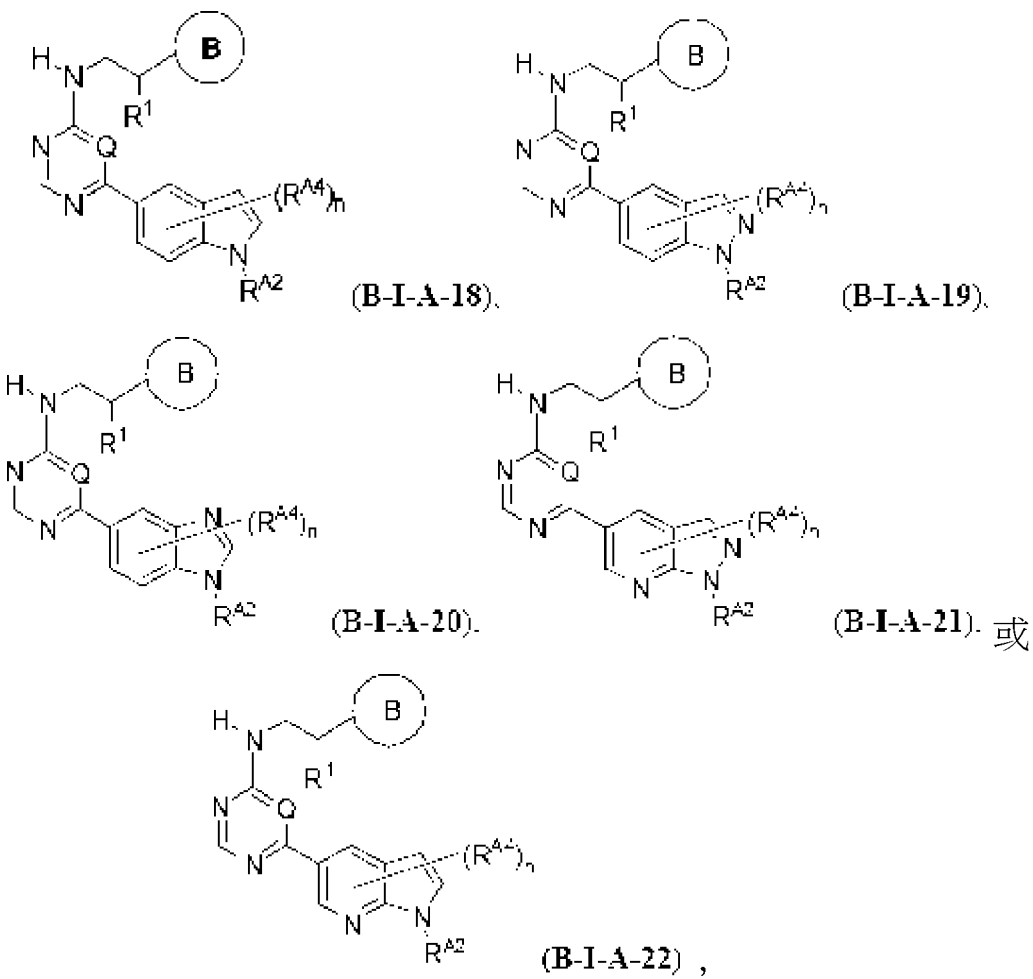
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



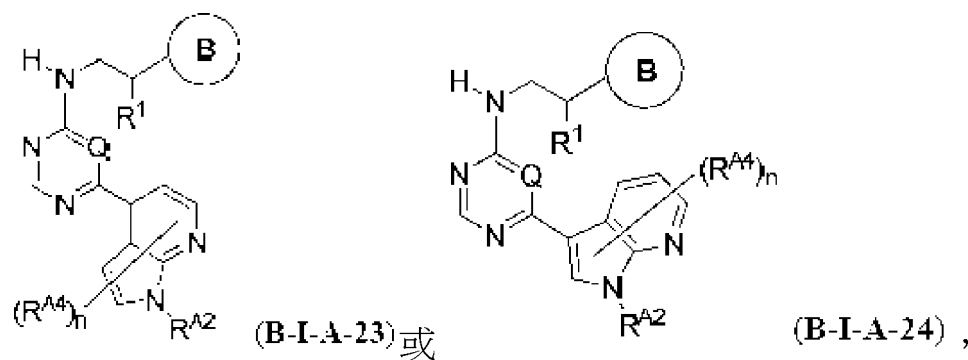
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

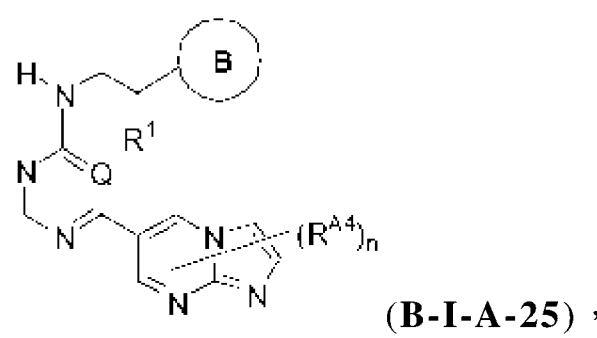
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

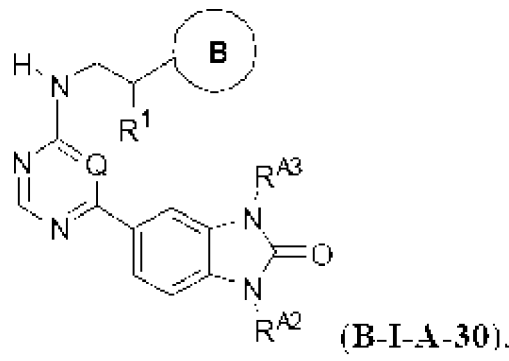
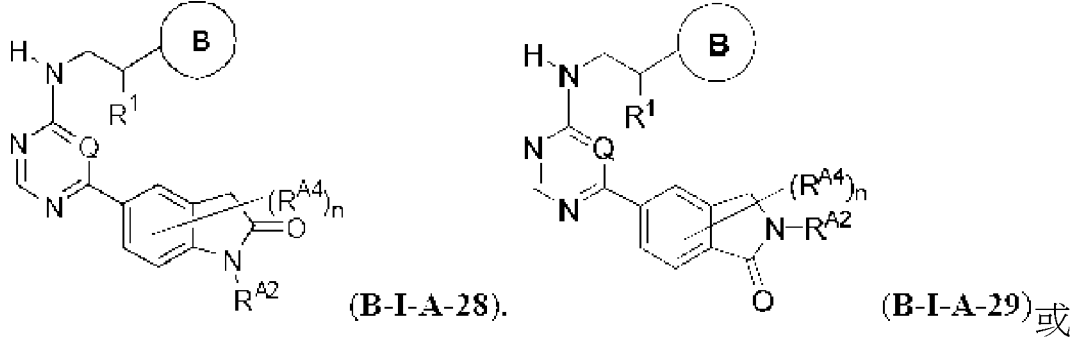
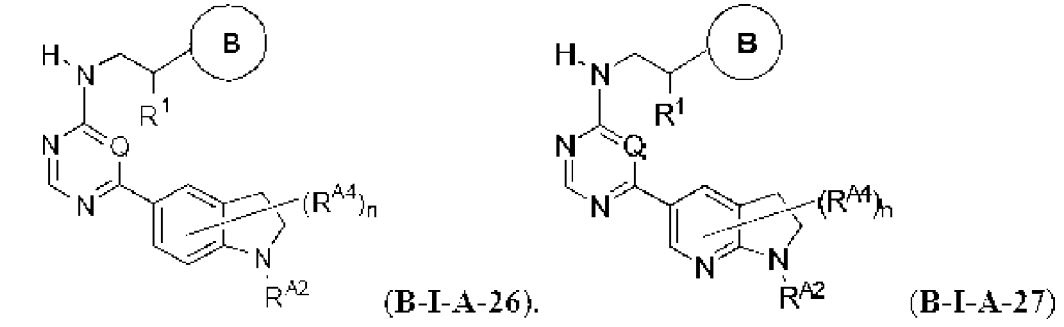
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：





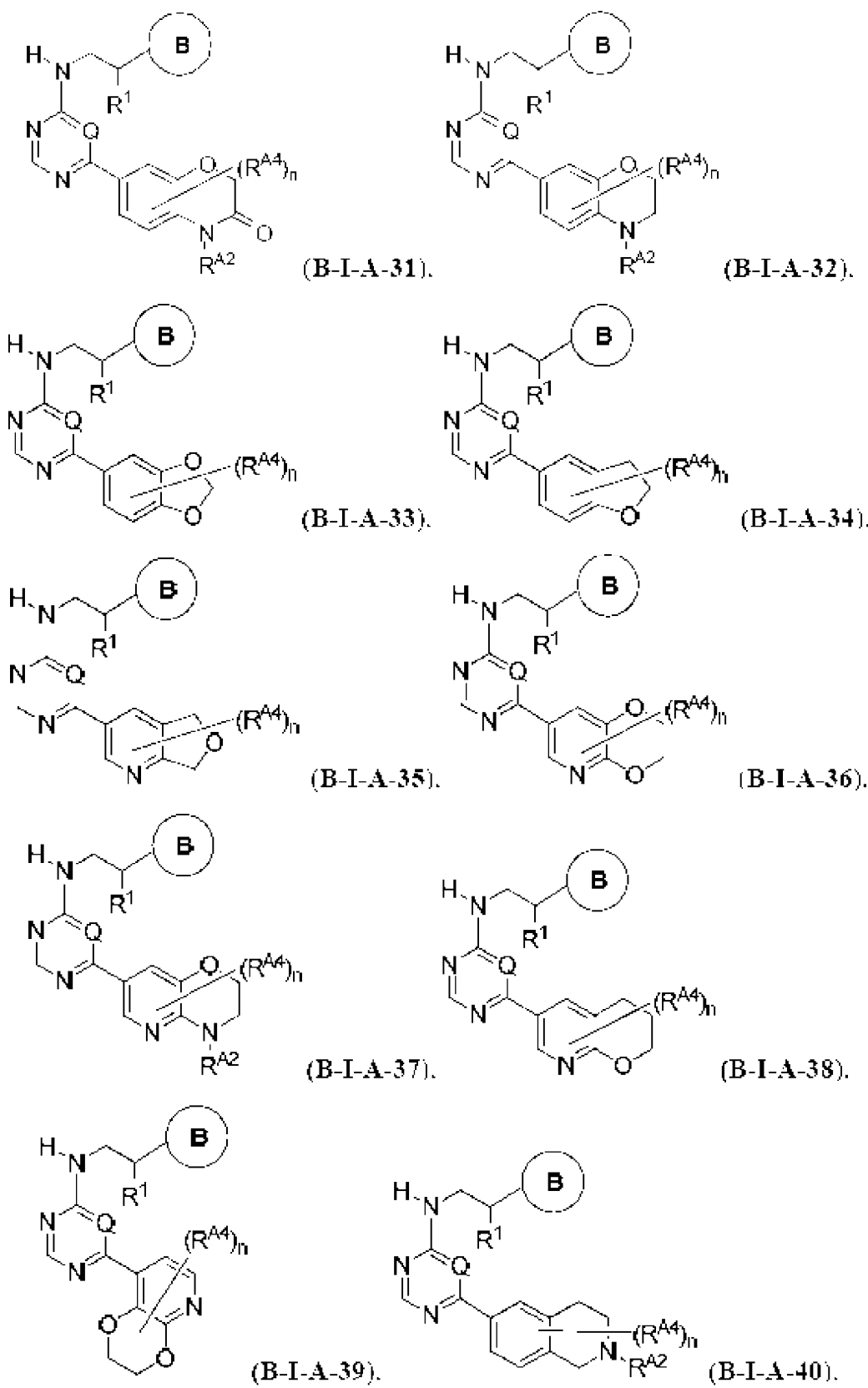
或其醫藥上可接受之鹽。

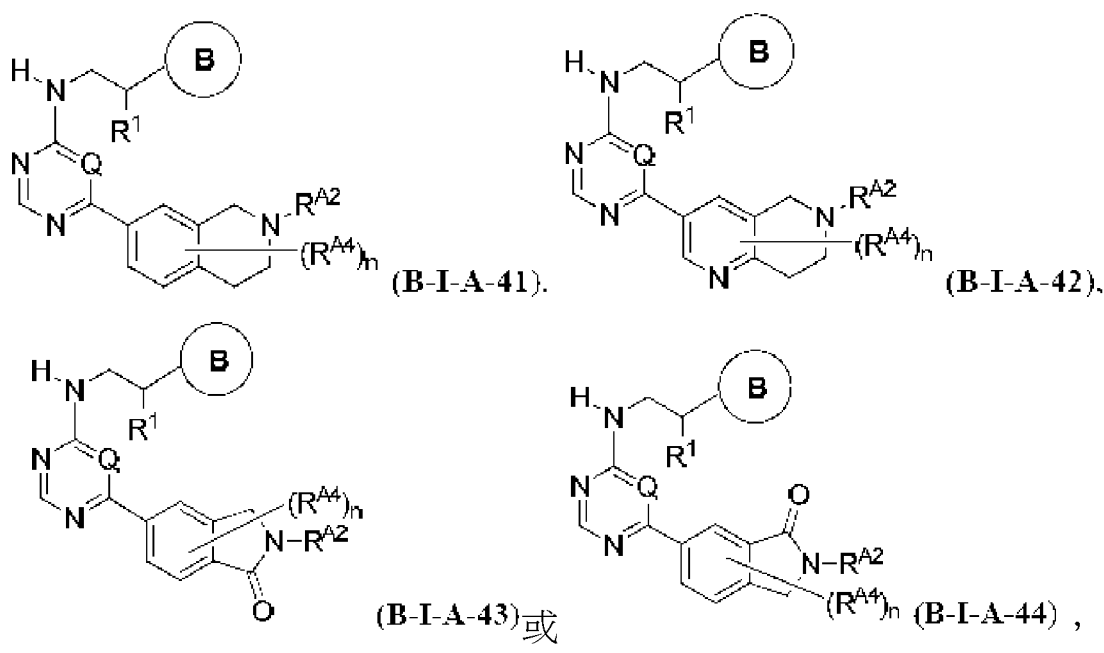
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

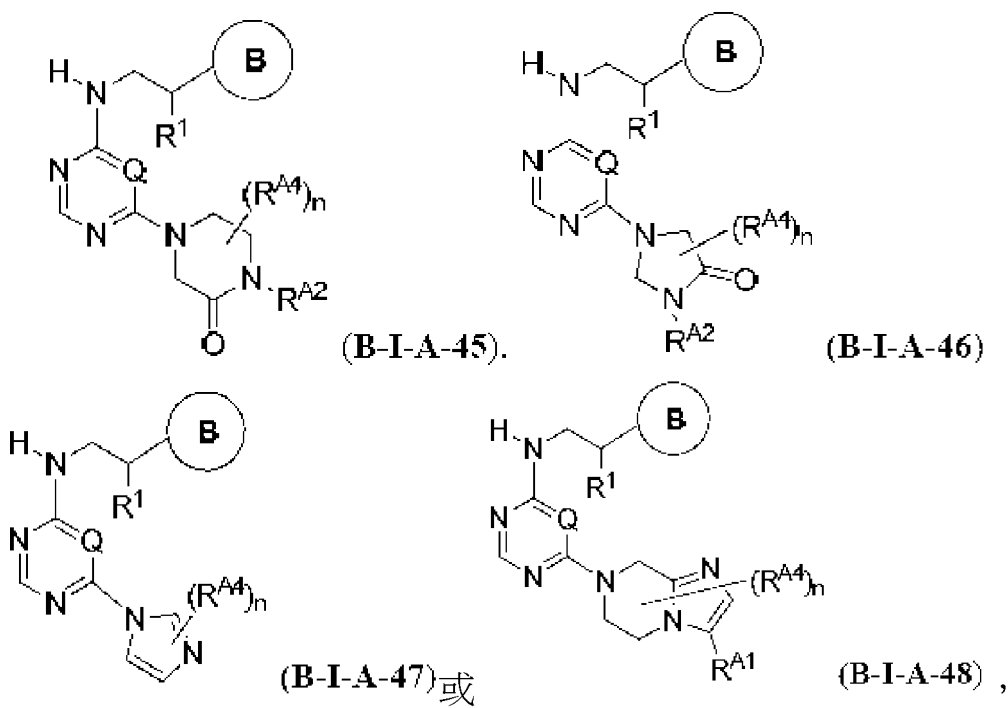
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：





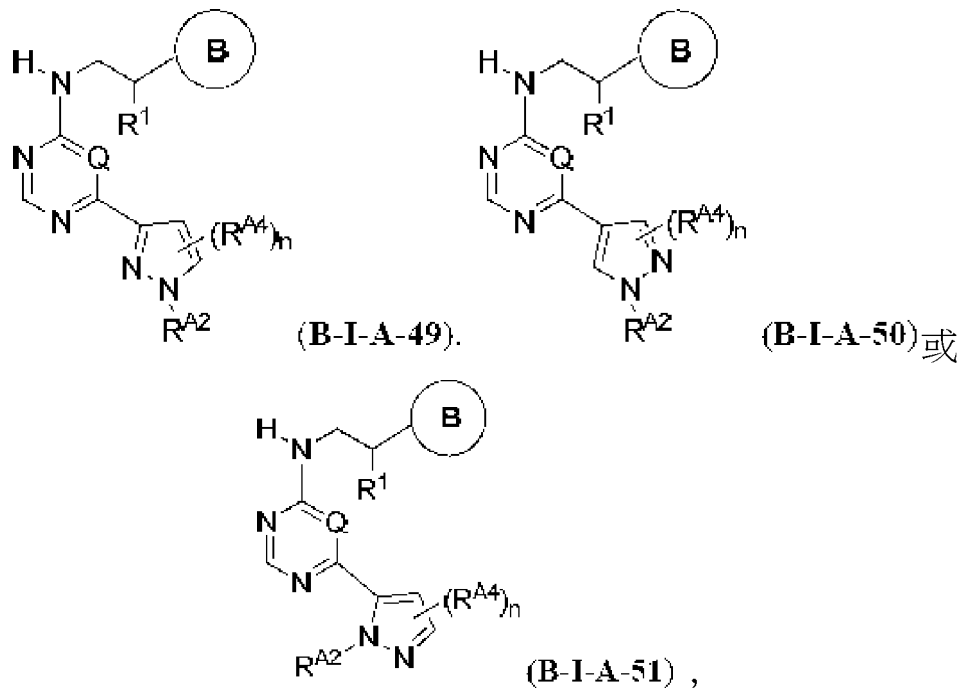
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



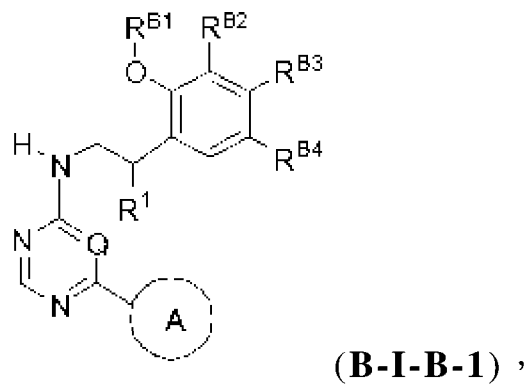
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物



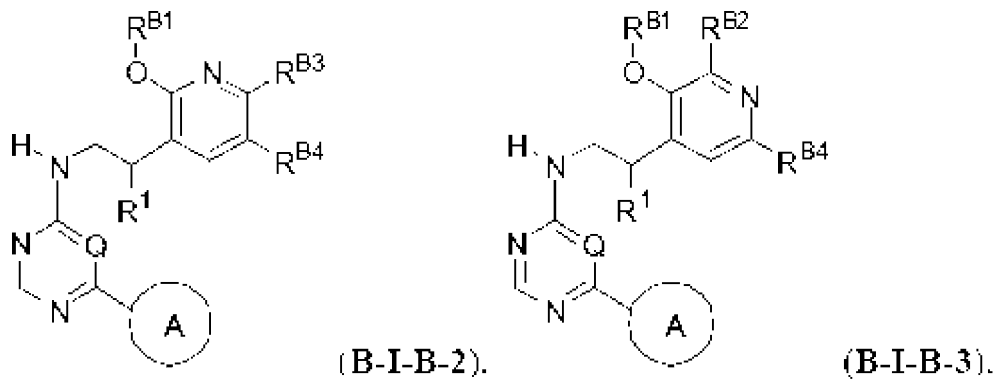
或其醫藥上可接受之鹽。

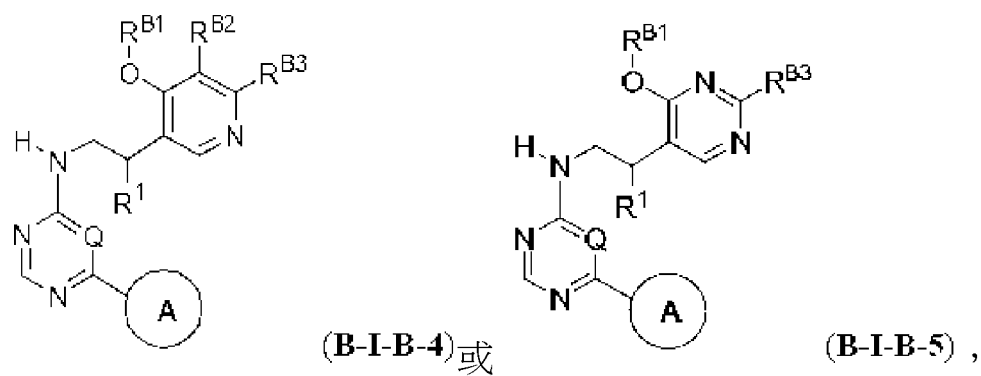
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物



或其醫藥上可接受之鹽。

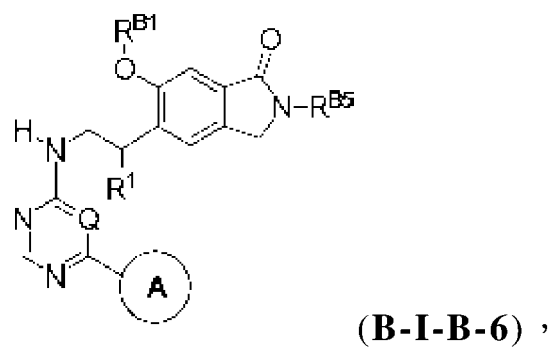
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：





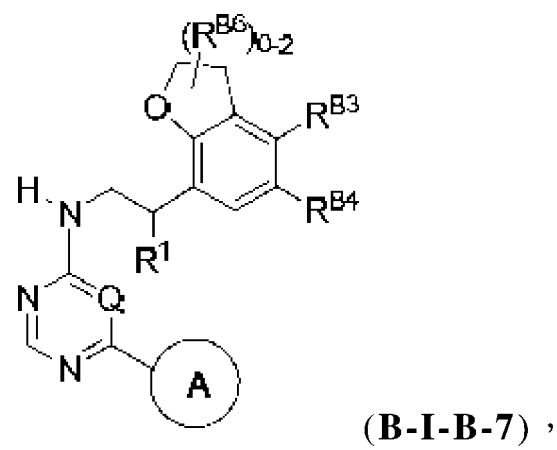
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



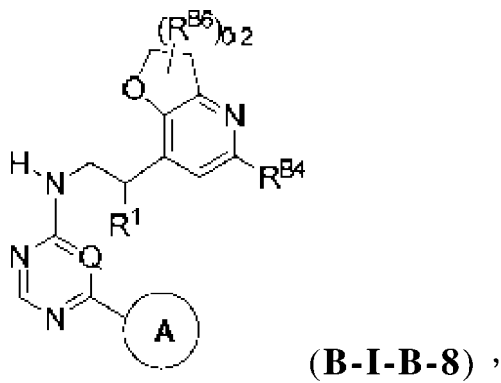
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



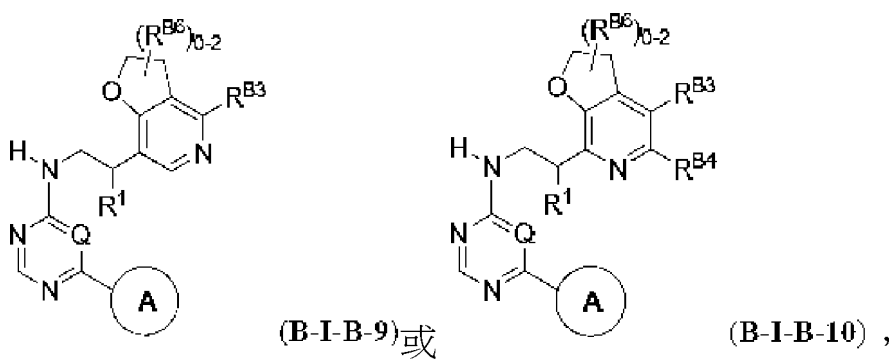
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



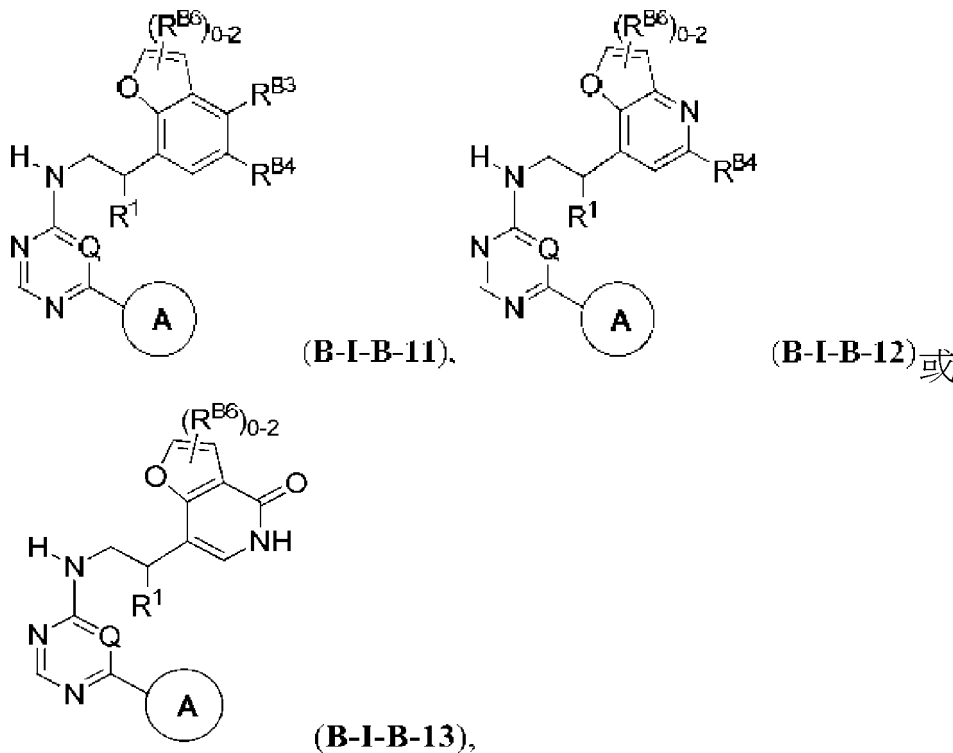
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



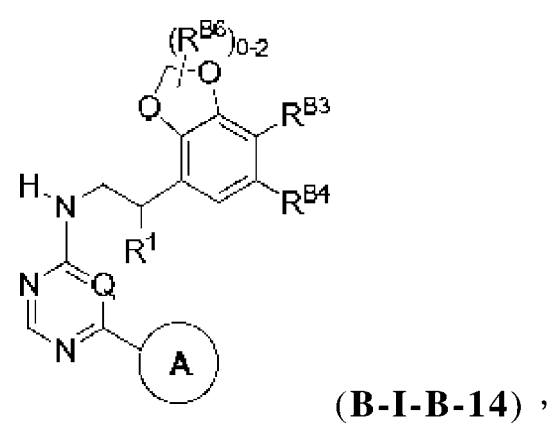
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



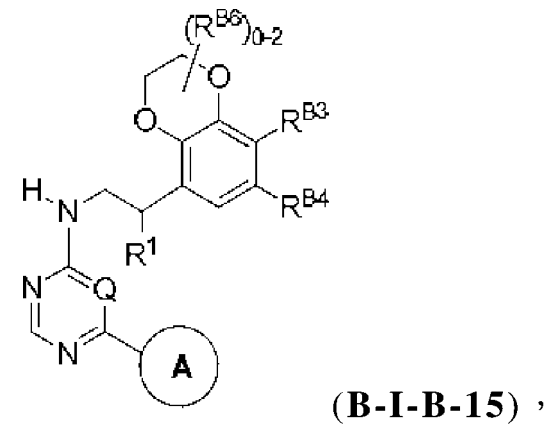
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



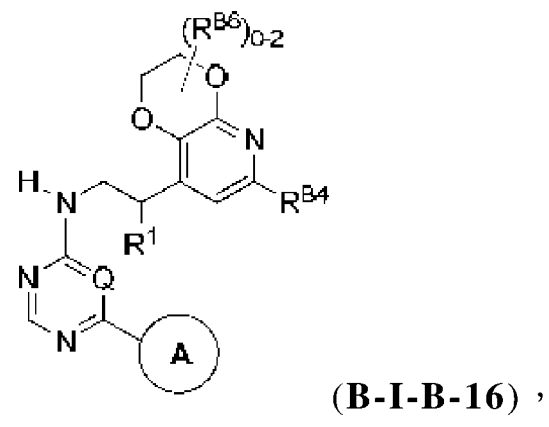
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



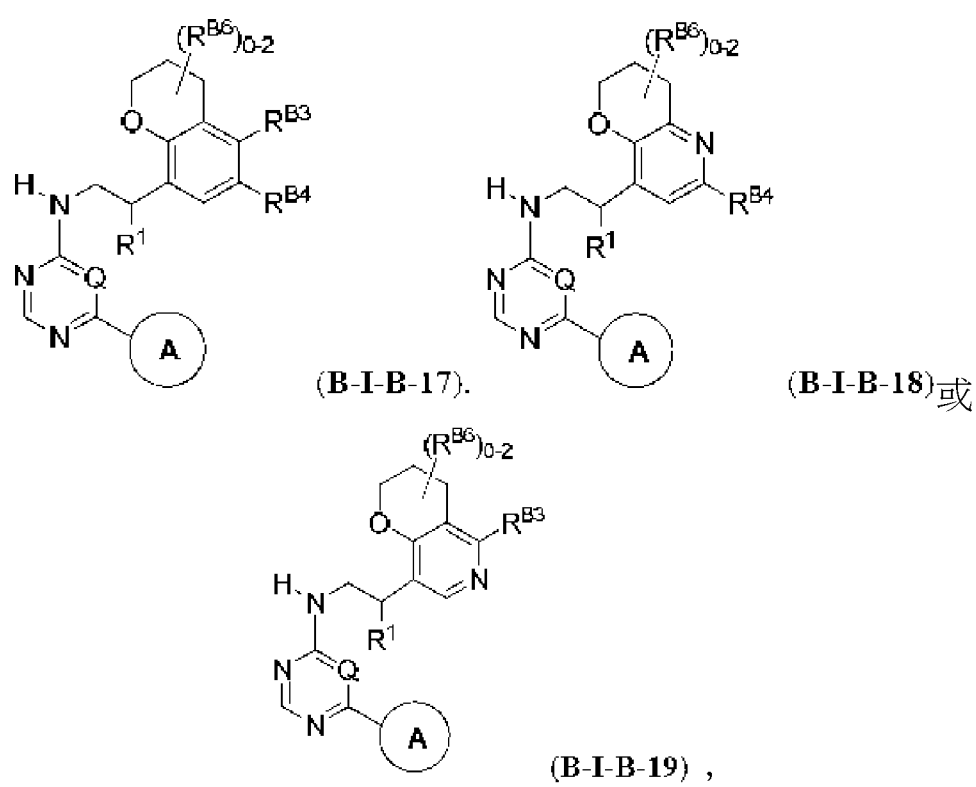
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



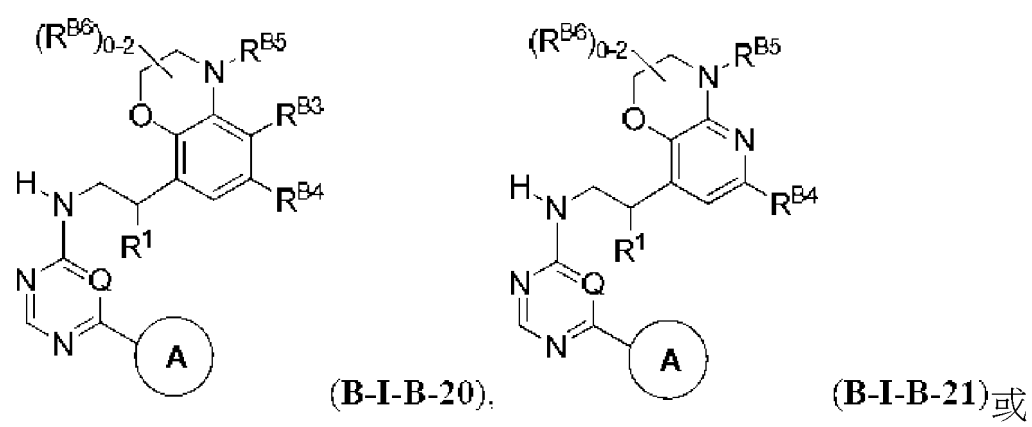
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：

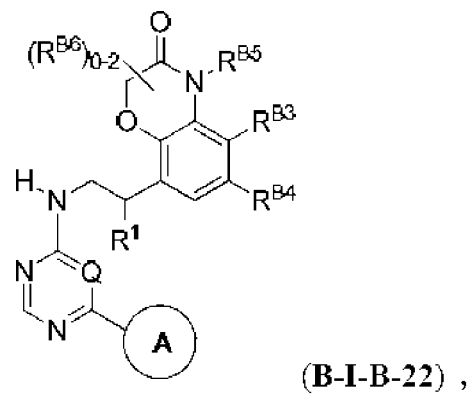


或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：

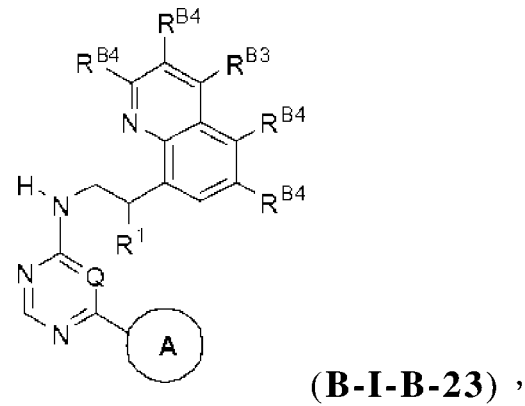






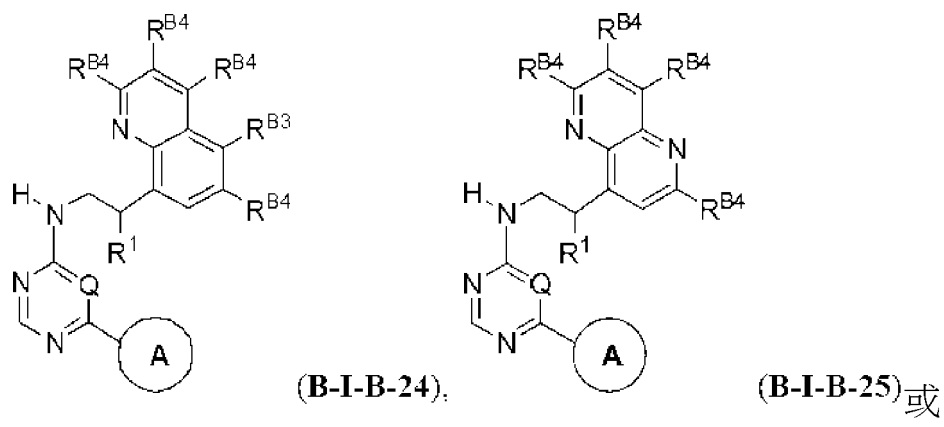
或其醫藥上可接受之鹽。

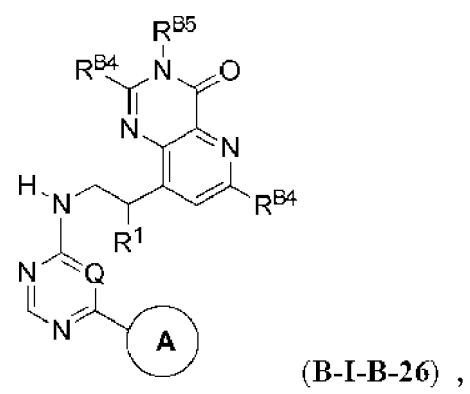
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

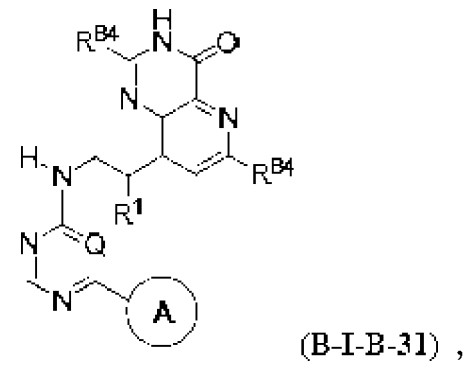
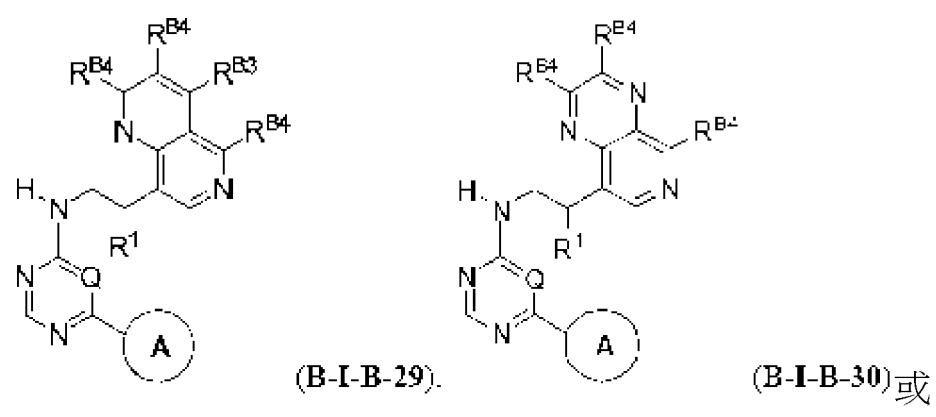
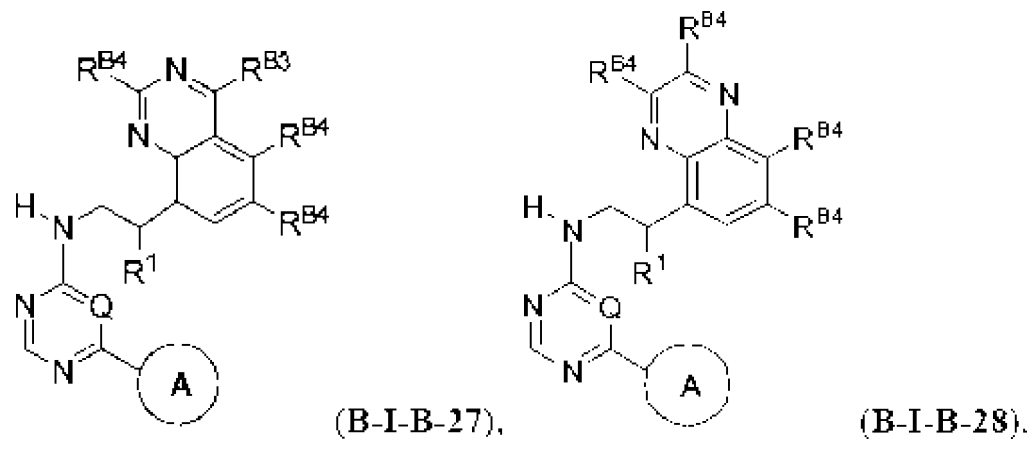
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：





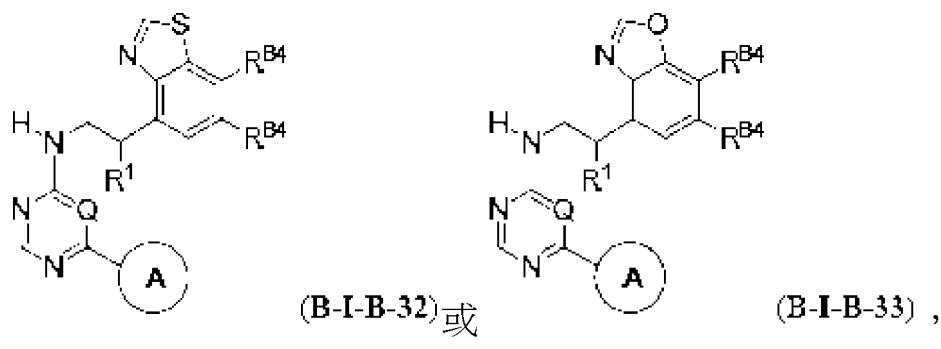
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



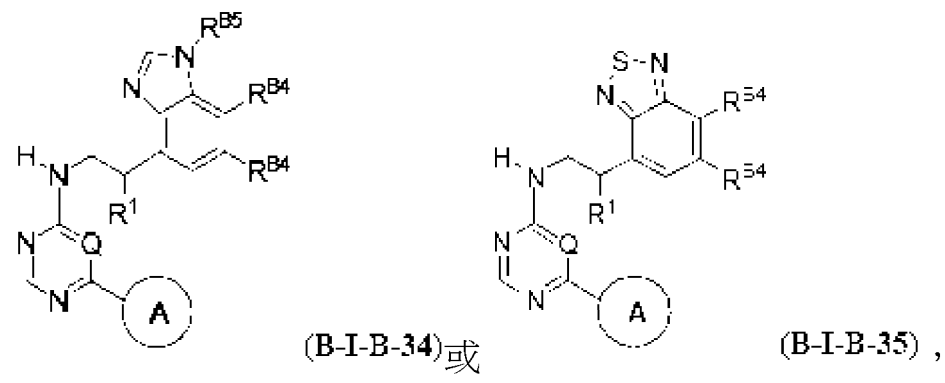
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



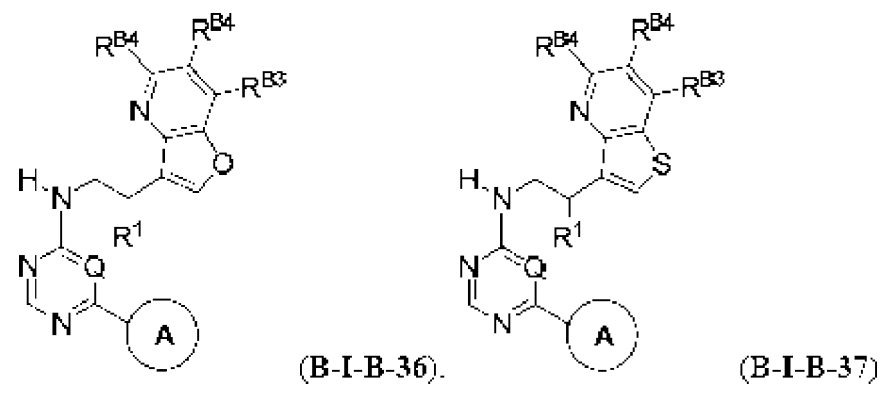
或其醫藥上可接受之鹽。

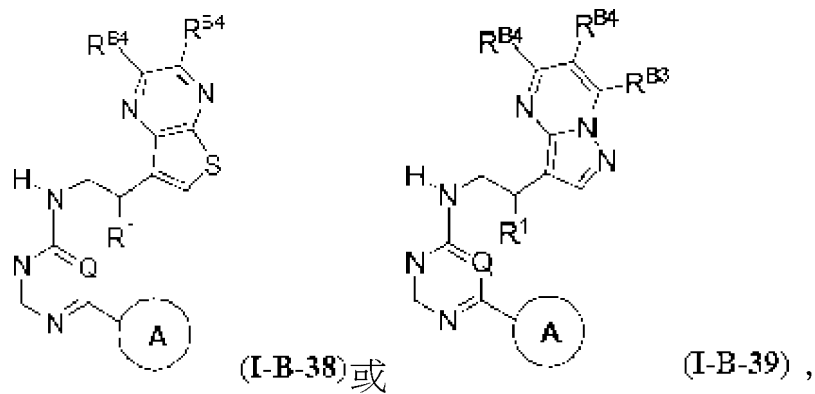
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

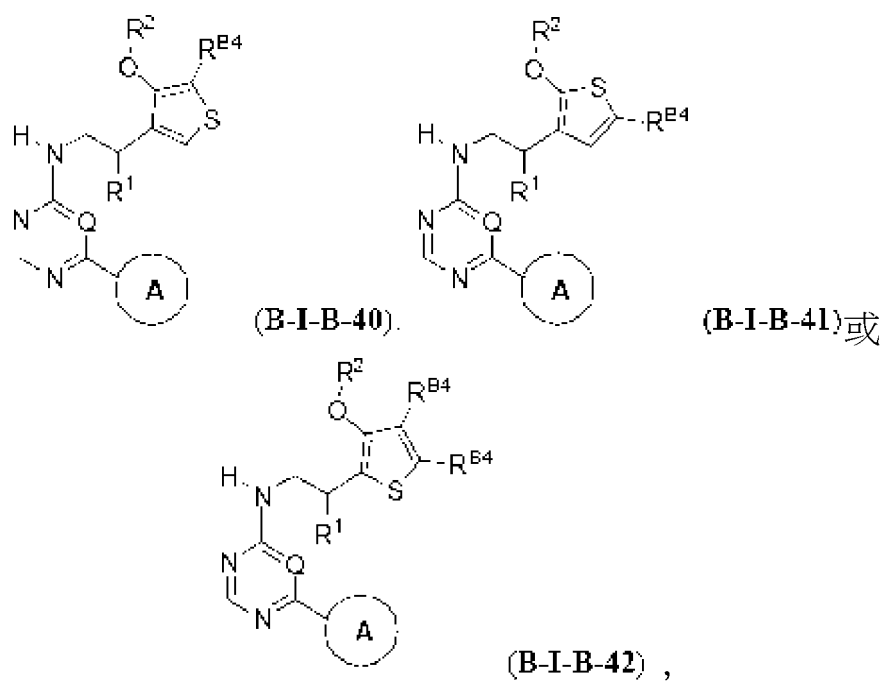
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：





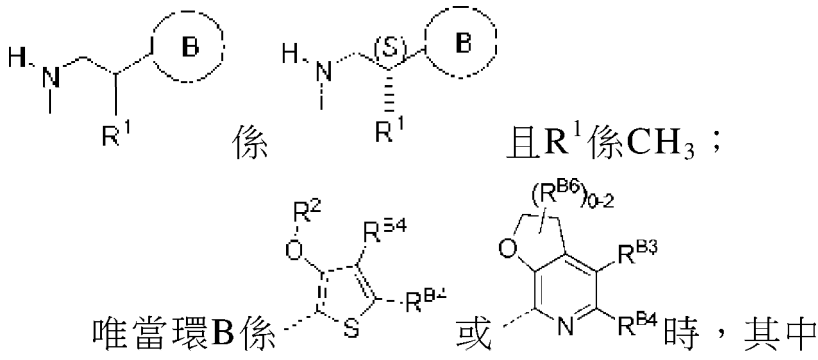
或其醫藥上可接受之鹽。

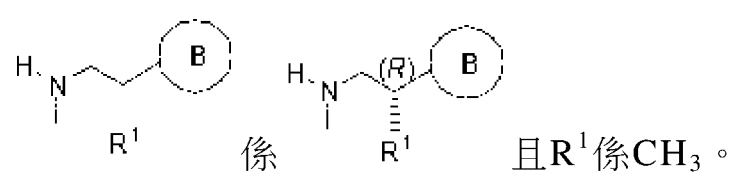
在一個實施例中，DNA-PK抑制劑係以下各式之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物之環B連接至分子之其餘部分，其中

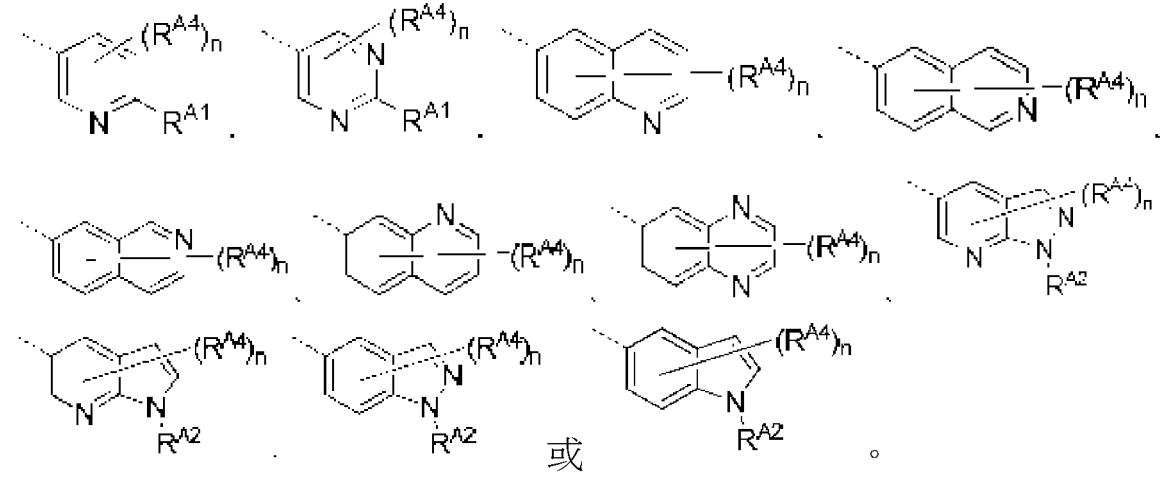




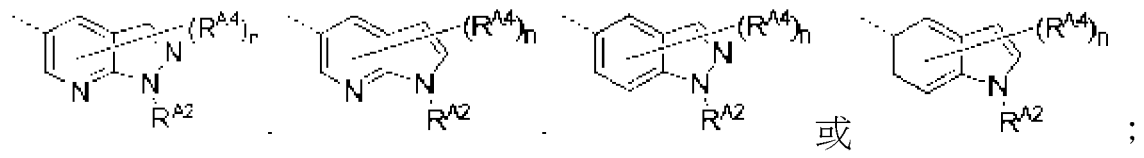
在另一實施例中，Q係CH。

在另一實施例中，環A包含雜環基或雜芳基環。

在另一實施例中，環A係：



在另一實施例中，環A係：



其中：

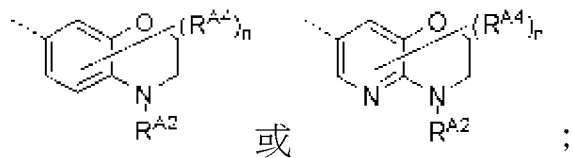
$\text{R}^{\text{A}2}$ 係氫、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $\text{C}_{0-2}$ 烷基-(4-6員)雜環基、 $\text{C}_{2-4}$ 烷基- $\text{OR}^{\text{A}2\text{a}}$ 、 $\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2\text{a}})_2$ 、 $\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}$ 烷基或 $\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基，其中該雜環基之每一者係選自氧雜環丁-2-基、氮雜環丁-2-基、六氫吡啶-4-基及1,1-二側氧基硫雜環丁-2-基，且該等 $\text{R}^{\text{A}2}$ 基團之每一者視情況經最多三個F原子、最多兩個 $\text{C}_{1-2}$ 烷基、最多兩個 $\text{OR}^{\text{A}2\text{b}}$ 基團、 $\text{C}_{0-2}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{\text{A}2\text{b}})_2$ 基團、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}2\text{b}}$ 基團、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}2\text{b}}$ 基團、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2\text{b}})_2$ 基團或-CN基團取代；

每一 $\text{R}^{\text{A}2\text{a}}$ 獨立地係H、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基，或兩個 $\text{R}^{\text{A}2\text{a}}$ 與中間氮原子形成選自

氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環；

每一 $R^{A2b}$ 獨立地係H或 $C_{1-4}$ 烷基；且  
 $n$ 係0。

在另一實施例中，環A係：



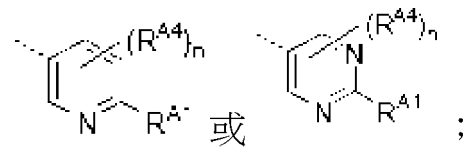
其中：

$R^{A2}$ 係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-2}$ 烷基- $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{0-2}$ 烷基-(4-6員)雜環基、 $C_{2-4}$ 烷基- $OR^{A2a}$ 、 $C_{0-2}$ 烷基- $C(O)N(R^{A2a})_2$ 、 $C_{0-2}$ 烷基- $S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基或 $C_{0-2}$ 烷基- $C(O)OC_{1-4}$ 烷基，其中該雜環基之每一者係選自氧雜環丁-2-基、氮雜環丁-2-基、六氫吡啶-4-基及1,1-二側氧基硫雜環丁-2-基，且該等 $R^{A2}$ 基團之每一者視情況經最多三個F原子、最多兩個 $C_{1-2}$ 烷基、最多兩個 $OR^{A2b}$ 基團、 $C_{0-2}$ 烷基- $N(R^{A2b})_2$ 基團、 $C(O)R^{A2b}$ 基團、 $C(O)OR^{A2b}$ 基團、 $C(O)N(R^{A2b})_2$ 基團或-CN基團取代；

每一 $R^{A2a}$ 獨立地係H、 $C_{1-4}$ 烷基，或兩個 $R^{A2a}$ 與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環；

每一 $R^{A2b}$ 獨立地係H或 $C_{1-4}$ 烷基；且  
 $n$ 係0。

在另一實施例中，環A係：



其中：

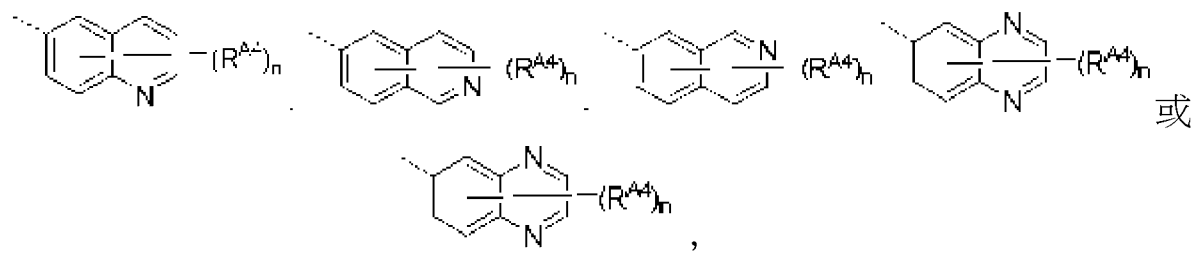
$R^{A1}$  係  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $OR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $N(R^{A1a})_2$ 、 $N(R^{A1a})C_{2-4}$  烷基- $N(R^{A1a})_2$ ，其中該  $R^{A1}$  烷基及環烷基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個 $^2H$ 原子或最多兩個  $C_{0-2}$  烷基- $OR^{A1b}$  基團取代；

每一  $R^{A1a}$  獨立地係氫、 $C_{1-4}$  烷基、 $C(O)R^{A1b}$  基團，或兩個  $R^{A1a}$  與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3-6員雜環，其中  $R^{A1a}$  之該烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多兩個  $C_{1-2}$  烷基、最多兩個  $OR^{A1b}$  基團或-CN基團取代；

每一  $R^{A1b}$  獨立地係氫或  $C_{1-2}$  烷基；每一  $R^{A4}$  獨立地係鹵素、 $^2H$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $N(R^{A4})_2$  或  $OC_{1-4}$  烷基，其中每一  $R^{A4}$  烷基視情況經最多3個F原子、最多兩個非變位OH基團或最多兩個  $OC_{1-2}$  烷基取代；且

n係0、1、2或3。

在另一實施例中，環A係：



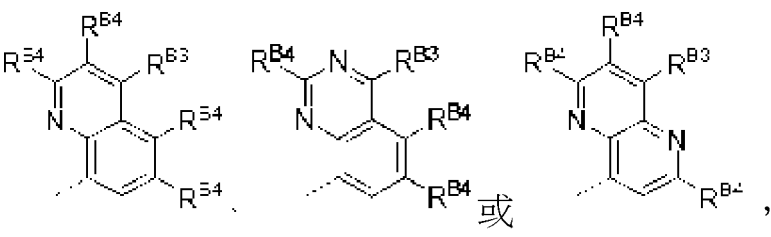
其中：

每一  $R^{A4}$  獨立地係鹵素、 $C_{1-4}$  烷基或  $OC_{1-4}$  烷基，其中每一  $R^{A4}$  烷基視情況經最多3個F原子、最多兩個非變位OH基團或最多兩個  $OC_{1-2}$  烷基取代，且

n係0、1或2。

在另一實施例中，環B包含雜環基或雜芳基環。

在一個實施例中，環B係：

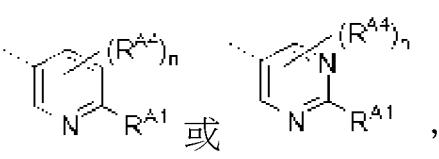


其中：

$R^{B3}$ 係 $C(O)NHC_{1-4}$ 烷基，其中該烷基視情況經最多三個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；且

每一 $R^{B4}$ 獨立地係氫、 $^2H$ 、F、 $C_{1-4}$ 烷基或 $OC_{1-4}$ 烷基，其中每一 $R^{B4}$ 烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代。

在另一實施例中，環A係：



其中：

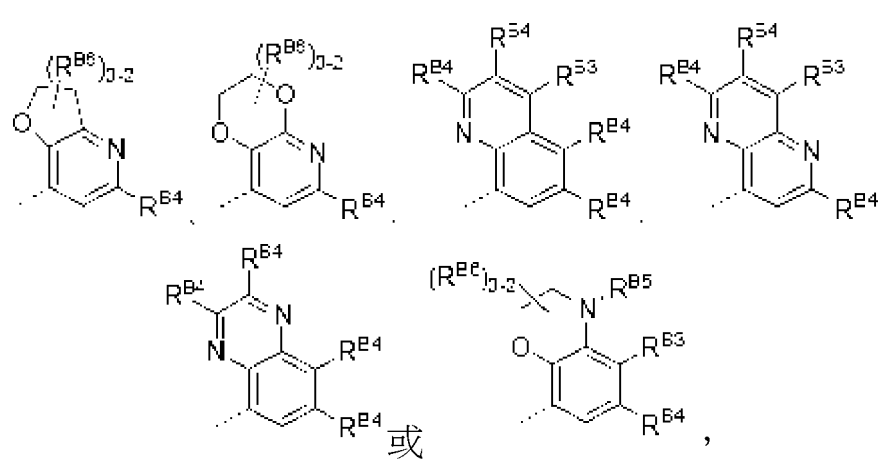
$R^{A1}$ 係F、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、 $OC_{0-4}$ 烷基- $C_{3-5}$ 環烷基、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、 $NHC_{0-4}$ 烷基- $C_{3-5}$ 環烷基或 $C_{0-4}$ 烷基-雜環基，其中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個 $^2H$ 原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；

每一 $R^{A4}$ 獨立地係F、 $^2H$ 、 $OC_{1-4}$ 烷基或 $NH_2$ ；且

n係0、1或2。

在另一實施例中，環B係：





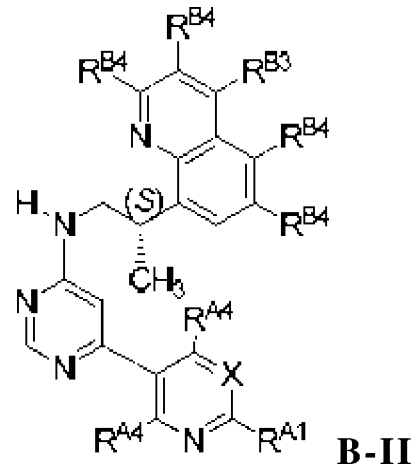
其中：

$R^{B3}$ 及 $R^{B4}$ 之每一者獨立地係氫、鹵素或 $C_{1-4}$ 烷基，其中該 $R^{B3}$ 及 $R^{B4}$ 烷基之每一者視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；

$R^{B5}$ 係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-4}$ 烷基或 $C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ ，其中該 $R^{B5}$ 烷基視情況經最多3個F原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；且

$R^{B6}$ 係F或 $C_{1-2}$ 烷基，或兩個 $R^{B6}$ 與中間碳原子形成螺環丙基或螺環丁基環。

在另一態樣中，DNA-PK抑制劑係式(B-II)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係N或CR<sup>A5</sup>；

R<sup>A1</sup>係F、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-5</sub>環烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基-C<sub>3-5</sub>環烷基、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub>烷基、NHC<sub>1-4</sub>烷基-C<sub>3-5</sub>環烷基或C<sub>0-4</sub>烷基-雜環基，其中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個<sup>2</sup>H原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；

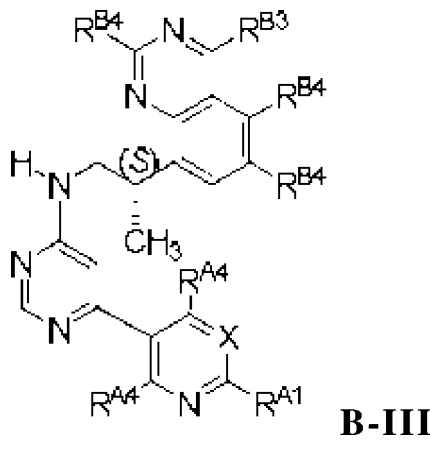
每一R<sup>A4</sup>獨立地係H或<sup>2</sup>H；

R<sup>A5</sup>係氫、F、C<sub>1-4</sub>烷基或OC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基之每一者視情況經最多三個F原子或最多三個<sup>2</sup>H原子取代；

R<sup>B3</sup>係C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基視情況經最多三個F原子、最多三個<sup>2</sup>H原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；且

每一R<sup>B4</sup>獨立地係氫、氘、F或C<sub>1-4</sub>烷基。

在另一態樣中，DNA-PK抑制劑係式(B-III)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係N、CR<sup>A5</sup>；

R<sup>A1</sup>係F、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-5</sub>環烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基-C<sub>3-5</sub>環烷基、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub>烷基、NHC<sub>0-4</sub>烷基-C<sub>3-5</sub>環烷基或C<sub>0-4</sub>烷基-雜環基，其

中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個<sup>2</sup>H原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；

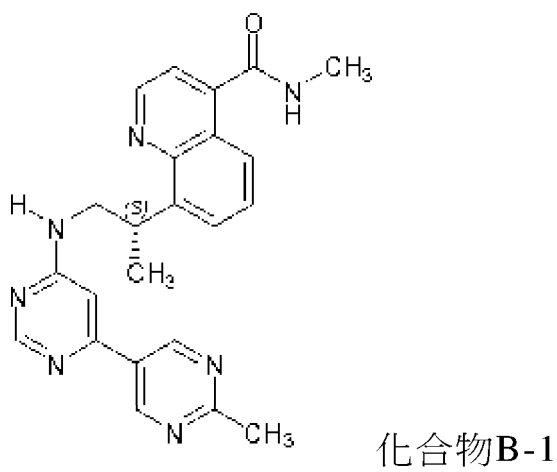
每一R<sup>A4</sup>獨立地係H或<sup>2</sup>H；

R<sup>A5</sup>係氫、F、C<sub>1-4</sub>烷基或OC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基之每一者視情況經最多三個F原子或最多三個<sup>2</sup>H原子取代；

R<sup>B3</sup>係C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基視情況經最多三個F原子、最多三個<sup>2</sup>H原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；且

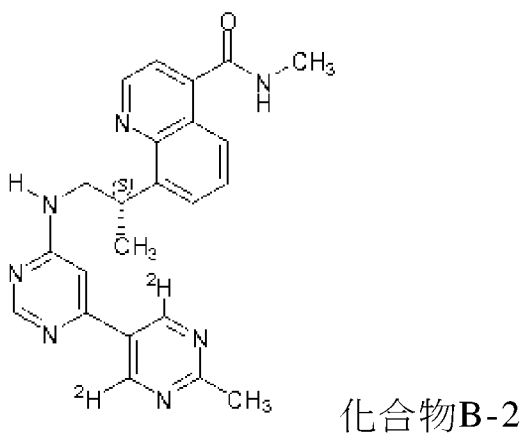
每一R<sup>B4</sup>獨立地係氫、氘、F或C<sub>1-4</sub>烷基。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1：



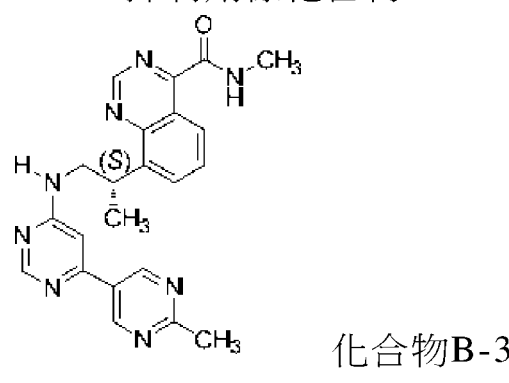
或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2：



或其醫藥上可接受之鹽。

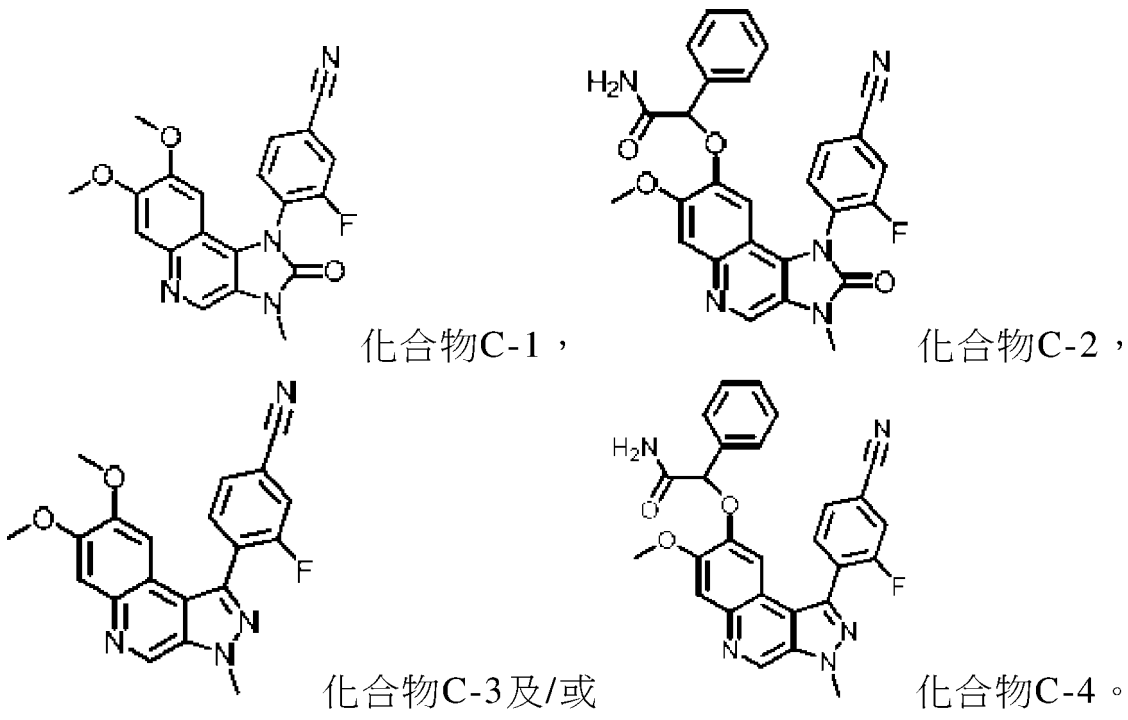
在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-3：



或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，DNA-PK抑制劑係選自WO 2013/163190、WO2015/058031、WO2014/159690及/或WO2015/058067中所闡述之化合物。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)、(B-II)或(B-III)之化合物。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3。

在另一實施例中，DNA-PK抑制劑係選自WO 2012/000632或US 2013/0172337中所闡述之化合物，例如



在另一實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115 (5-乙基-3-[2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基]-7,8-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-6-酮)。

出於本申請案之目的，應理解術語實施例、實例及態樣可互換使用。

出於本申請案之目的，應理解術語DNA-PK、DNA-Pkcs (DNA依賴性蛋白激酶之催化亞單位)、DNA蛋白激酶、DNA依賴性蛋白激酶及諸如此類可互換使用。DNA-PK抑制劑及抑制DNA-PK之化合物及諸如此類亦可互換使用。

熟習此項技術者應理解， $\rightarrow O$ 中之箭頭表示配價鍵。

本申請案涉及各種授權專利、公開專利申請案、期刊論文及其他出版物，所有該等均係以引用的方式併入本文中。

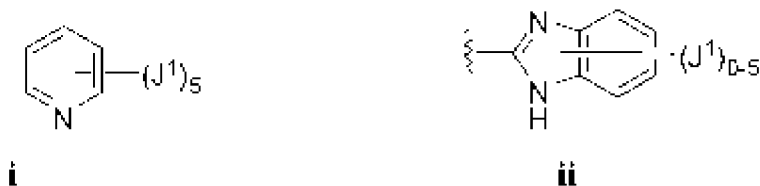
化合物包括本文中所概述之彼等，且進一步由本文中所揭示之種類、子類及物質予以說明。除非另外指示，否則如本文中所使用，以下定義應適用。根據元素週期表(CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版)鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理闡述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編輯：Smith, M.B.及March, J., John Wiley Sons, New York: 2001中，其全部內容均係以引用的方式併入本文中。

如本文中所闡述，原子之指定數值範圍包括其中之任何整數。舉例而言，具有1-4個原子之基團可具有1、2、3或4個原子。

如本文中所闡述，化合物可視情況經一或多個取代基取代，例如本文中所概述，或如由具體種類、子類及物質所例示。應瞭解，片語「視情

況經取代」可與片語「經取代或未經取代」互換使用一般而言，術語「經取代」(不論前面是否存在術語「視需要」)係指用指定取代基基團替代給定結構中之氫基團。除非另外指示，否則視情況經取代之基團可在該基團之每一可取代位置處具有取代基，且在任何給定結構中之一個以上之位置可經一個以上之選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。所設想之取代基之組合較佳係使得形成穩定或化學上可行之化合物之彼等。

除非另外指示，否則由自環中心畫出之鍵連結取代基意味著該取代基可鍵結至環中之任何位置。舉例而言，在下文之實例*i*中， $J^1$ 可鍵結至吡啶基環上之任何位置。對於二環而言，穿過兩個環畫出之鍵指示取代基可自二環之任何位置鍵結。舉例而言，在下文之實例*ii*中， $J^1$ 可鍵結至5員環(例如，在氮原子上)及6員環。



如本文中所使用，術語「穩定」係指如下化合物：在出於本文中所揭示之一或多個目的而經受容許其產生、檢測、回收、純化之使用之條件時，其並不發生實質性變化。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物係如下化合物：在40°C或以下之溫度下、在不存在水分或其他化學反應條件下保持至少一週時並不發生實質性變化。

如本文中所使用，術語「配價鍵」係定義為分子物質之間相互作用時所形成之配位鍵，其中一個作為供體且另一個作為在所形成之錯合物中共享之電子對之受體。

如本文中所使用，術語「脂肪族」或「脂肪族基團」意指完全飽和

或含有一或多個與分子之其餘部分具有單一附接點之不飽和單元之直鏈(即，無支鏈)、具支鏈或環狀經取代或未經取代之烴鏈。

除非另外指定，否則脂肪族基團含有1-20個脂肪族碳原子。在一些實施例中，脂肪族基團含有1-10個脂肪族碳原子。在其他實施例中，脂肪族基團含有1-8個脂肪族碳原子。在其他實施例中，脂肪族基團含有1-6個脂肪族碳原子，且在其他實施例中，脂肪族基團含有1-4個脂肪族碳原子。脂肪族基團可係直鏈或具支鏈經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。具體實例包括(但不限於)甲基、乙基、異丙基、正丙基、第二丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基及第三丁基。脂肪族基團亦可為環狀基團，或具有直鏈或具支鏈及環狀基團之組合。此等類型之脂肪族基團之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、 $-\text{CH}_2-$ 環丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 環己基。

術語「環脂肪族」(或「碳環」或「碳環基」)係指完全飽和或含有一或多個與分子之其餘部分具有單一附接點之不飽和單元(但其不為芳香族)之單環 $\text{C}_3-\text{C}_8$ 烴或二環 $\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 烴，其中該二環系中之任何個別環具有3-7個成員。環脂肪族基團之實例包括(但不限於)環烷基及環烯基。具體實例包括(但不限於)環己基、環丙烯基及環丁基。

如本文中所使用之術語「雜環」、「雜環基」或「雜環」意指非芳香族單環、二環或三環系，其中一或多個環成員係經獨立選擇之雜原子。在一些實施例中，「雜環」、「雜環基」或「雜環」基團具有3個至14個環成員，其中一或多個環成員係獨立地選自氧、硫、氮及磷之雜原子，且該系統中之每一環含有3至7個環成員。

雜環之實例包括(但不限於)3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪

唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫嗎啉基、3-硫嗎啉基、4-硫嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫六氫吡嗪基、2-四氫六氫吡嗪基、3-四氫六氫吡嗪基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、1-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并四氫噻吩、苯并二噻烷及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

環狀基團(例如環脂肪族及雜環)可係線性稠合、橋接或螺環基團。

術語「雜原子」意指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式或；雜環之可取代氮，例如N(如3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯啉基中)或NR<sup>+</sup>(如N-取代之吡咯啉基中))。

如本文中所使用，術語「不飽和」意味著部分具有一或多個不飽和單元。如熟習此項技術者應已知，不飽和基團可係部分不飽和或完全不飽和基團。部分不飽和基團之實例包括(但不限於)丁烯、環己烯及四氫吡啶。完全不飽和基團可係芳香族、抗芳香族或非芳香族基團。完全不飽和基團之實例包括(但不限於)苯基、環辛四烯、吡啶基、噻吩基及1-甲基吡啶-2(1H)-酮。

如本文中所使用，術語「烷氧基」或「硫代烷基」係指藉助氧(「烷氧基」)或硫(「硫代烷基」)原子附接之如先前所定義之烷基。

術語「鹵代烷基」、「鹵代烯基」、「鹵代脂肪族」及「鹵代烷氧基」



意指視情況經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基或烷氧基。此術語包括全氟化烷基，例如- $\text{CF}_3$ 及- $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

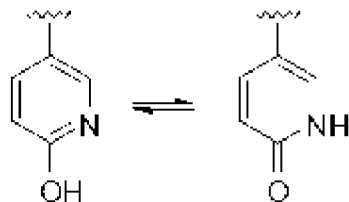
術語「鹵素」、「鹵基」及「鹵」意指F、Cl、Br或I。

單獨或作為如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳基氧基烷基」中之更大部分之一部分使用之術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環、二環及三環系，其中該系統中之至少一個環係芳香族且其中該系統中之每一環均含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

單獨或作為如「雜芳烷基」或「雜芳基烷氧基」中之更大部分之一部分使用之術語「雜芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環、二環及三環系，其中該系統中之至少一個環係芳香族，該系統中之至少一個環含有一或多個雜原子，且其中該系統中之每一環含有3至7個環成員。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳香族」互換使用。雜芳基環之實例包括(但不限於)2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、嗒嗪基(例如，3-嗒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如，5-四唑基)、三唑基(例如，2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如，2-吲哚基)、吡唑基(例如，2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉

基)及異喹啉基(例如，1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

應理解，術語「雜芳基」包括在兩種不同形式之間平衡存在之某些類型之雜芳基環。更具體而言，例如，諸如羥基吡啶及吡啶酮(且同樣地羥基嘧啶及嘧啶酮)之物質欲涵蓋於「雜芳基」之定義內。



如本文中所使用，術語「保護基團」及「保護性基團」可互換，且係指用於暫時性封阻具有多個反應性位點之化合物中之一或多個期望官能基之試劑。在某些實施例中，保護基團具有以下特徵之一或多者或較佳全部：a) 以良好產率選擇性添加至官能基以得到經保護基質，該經保護基質b) 對於在一或多個其他反應性位點處發生之反應穩定；及c) 可藉由並不攻擊重新產生之去保護官能基之試劑以良好產率選擇性去除。如熟習此項技術者應理解，在一些情形下，該等試劑並不攻擊化合物中之其他反應性基團。在其他情形下，該等試劑亦可與化合物中之其他反應性基團反應。保護基團之實例詳細闡述於Greene, T.W., Wuts, P. G, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley Sons, New York: 1999 (及該書之其他版本)中，其全部內容均係以引用的方式併入本文中。如本文中所使用，術語「氮保護基團」係指用於暫時性封阻多官能化合物中之一或多個期望氮反應性位點之試劑。較佳之氮保護基團亦具有針對上文保護基團所例示之特徵，且某些例示性氮保護基團亦詳細闡述於Greene, T.W., Wuts, P. G, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley Sons, New York: 1999之第7章中，其全部內容均係以引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，烷基或脂肪族鏈之亞甲基單元視情況經另一原子或基團替代。此等原子或基團之實例包括(但不限於)氮、氧、硫、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 及 $-SO_2-$ 。該等原子或基團可經組合以形成更大基團。此等更大基團之實例包括(但不限於) $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 及 $-NRSO_2NR-$ ，其中R係(例如)H或 $C_{1-6}$ 脂肪族。應理解，該等基團可經由單鍵、雙鍵或三鍵鍵結至脂肪族鏈之亞甲基單元。經由雙鍵鍵結至脂肪族鏈之可選替代(在此情形下氮原子)之實例將係 $-CH_2CH=N-CH_3$ 。在一些情形下，尤其在末端上，可選替代可經由三鍵鍵結至脂肪族基團。此之一個實例將係 $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 。應理解，在此情形中，末端氮不鍵結至另一原子。



亦應理解，術語「亞甲基單元」亦可係指具支鏈或經取代之亞甲基單元。舉例而言，在異丙基部分 $[-CH(CH_3)_2]$ 中，氮原子(例如NR)替代第一個所述之「亞甲基單元」將產生二甲胺 $[-N(CH_3)_2]$ 。在諸如該等之情況下，熟習此項技術者將理解，氮原子將不具有與其鍵結之任何額外原子，且在此情形下來自「NR」之「R」將不存在。

「聚乙二醇化(pegylation或pegylated)」係指將聚乙二醇(PEG，藥學上稱為聚乙二醇(macrogol))聚合物鏈共價及非共價附接或融合至分子及宏觀結構(例如藥物、治療性蛋白質或囊泡/脂質體)之過程。「非聚乙二醇化(non-pegylation或non-pegylated)」係指不存在PEG。

除非另外指示，否則可選替代形成化學上穩定之化合物。可選替代可在鏈內及/或在鏈之任一端發生；即既在附接點處及/或亦在末端處。兩個可選替代亦可在鏈內彼此毗鄰，只要其產生化學上穩定之化合物即可。

舉例而言， $C_3$ 脂肪族可視情況由2個氮原子替代以形成 $-C-N\equiv N$ 。可選替代亦可完全地替代鏈中之所有碳原子。舉例而言， $C_3$ 脂肪族可視情況由 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 及 $-NR-$ 替代以形成 $-NRC(O)NR-$  (尿素)。

除非另外指示，否則若替代在末端發生，則替代原子結合至末端上之氮原子。舉例而言，若 $-CH_2CH_2CH_3$ 之亞甲基單元視情況經 $-O-$ 替代，則所得化合物可係 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。應理解，若末端原子不含任何自由價電子，則末端不需要氮原子(例如， $-CH_2CH_2CH=O$ 或 $-CH_2CH_2C\equiv N$ )。

除非另外指示，否則本文中所繪示之結構亦意欲包括結構之所有異構(例如，鏡像異構、非鏡像異構、幾何異構、構形異構及旋轉異構)形式。舉例而言，本文中涵蓋每一不對稱中心之R及S構形、(Z)及(E)雙鍵異構物及(Z)及(E)構形異構物。如熟習此項技術者將理解，取代基可圍繞任何可旋轉鍵自由旋轉。舉例而言，繪示為  之取代基亦表示 。

本文中涵蓋本發明化合物之單一立體化學異構物以及鏡像異構、非鏡像異構、幾何異構、構形異構及旋轉異構混合物。

除非另外指示，否則本文中涵蓋所闡述化合物之所有互變異構形式。

在一個實施例中，本文中所闡述之化合物係以至少95%、至少97%及至少99%不含相應鏡像異構物之單一鏡像異構物之形式提供。

在另一實施例中，本文中所闡述之化合物係呈至少95%不含相應(-)鏡像異構物之(+)鏡像異構物形式。

在另一實施例中，本文中所闡述之化合物係呈至少97%不含相應(-)

鏡像異構物之(+)鏡像異構物形式。

在另一實施例中，本文中所闡述之化合物係呈至少99%不含相應(-)鏡像異構物之(+)鏡像異構物形式。

在另一實施例中，本文中所闡述之化合物係呈至少95%不含相應(+)鏡像異構物之(-)鏡像異構物形式。

在另一實施例中，本文中所闡述之化合物係呈至少97%不含相應(+)鏡像異構物之(-)鏡像異構物形式。

在另一實施例中，本文中所闡述之化合物係呈至少99%不含相應(+)鏡像異構物之(-)鏡像異構物形式。

另外，除非另外指示，否則本文中所繪示之結構亦意欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子之化合物。舉例而言，本文中涵蓋具有本發明結構之化合物(用氘或氚替代氫、或用<sup>13</sup>C-或<sup>14</sup>C-富集碳替代碳除外)。此等化合物可用作(例如)生物分析中之分析工具或探針。

### DNA破壞劑

在某些實施例中，DNA破壞劑包含化學療法。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)化合物(例如，化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3、化合物C-1、化合物C-2、化合物C-3或化合物C-4)，且DNA破壞劑係化學療法。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115且DNA破壞劑係化學療法。

除非另有說明，否則如本文中所使用，術語「化學療法」不包括輻射療法。化學療法之實例包括(但不限於)**鉑類藥劑**，例如卡鉑、奧沙利鉑、順鉑、奈達鉑、沙鉑、洛鉑、四硝酸三鉑、吡鉑、Prolindac、阿羅鉑及其他衍生物；**拓撲異構酶I抑制劑**，例如喜樹鹼、托泊替康、伊立替

康/SN38、盧比替康、貝洛替康及其他衍生物；**拓撲異構酶II抑制劑**，例如依託泊苷(VP-16)、道諾黴素、多柔比星藥劑(例如，多柔比星、多柔比星HCl、多柔比星類似物或脂質體中之多柔比星及其鹽或類似物)、米托蒽醌、阿柔比星、泛艾黴素、伊達比星、胺柔比星、安吡啶、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星、替尼泊苷及其他衍生物；**抗代謝物**，例如葉酸家族(胺甲喋呤、培美曲塞、雷替曲塞、胺喋呤及相關物)；嘌呤拮抗劑(硫鳥嘌呤、氟達拉濱、克拉屈濱、6-巯嘌呤、噴司他汀、氯法拉濱及相關物)及嘧啶拮抗劑(阿糖胞苷、氟尿苷、阿紫胞苷、替加氟、卡莫氟、卡培他濱、吉西他濱、羥基脲、5-氟尿嘧啶(5FU)及相關物)；**烷基化劑**，例如氮芥(例如，環磷醯胺、美法侖、氮芥苯丁酸、甲基二氯乙基胺、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺、曲磷胺、潑尼莫司汀、苯達莫司汀、烏拉莫司汀、雌氮芥及相關物)；亞硝基脲(例如，卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、鏈脲黴素及相關物)；三氮烯(例如，達卡巴嗪、六甲蜜胺、替莫唑胺及相關物)；烷基磺酸鹽(例如，白消安、甘露舒凡、曲奧舒凡及相關物)；丙卡巴肼；二溴甘露醇及氮丙啶(例如，卡波醌、三亞胺醌、噻替派、三乙烯三聚氰胺及相關物)；**抗生素**，例如蒽環(例如，多柔比星藥劑、道諾黴素、泛艾黴素及其他衍生物)；蒽二酮(例如，米托蒽醌及相關物)；鏈黴菌屬家族(例如，博來黴素、絲裂黴素C、放線菌素、普卡黴素)；及**紫外光**。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)化合物(例如，化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3、化合物C-1、化合物C-2、化合物C-3或化合物C-4)，且DNA破壞劑包含化學療法。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)化合物(例如，化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3、化合物C-

1、化合物C-2、化合物C-3或化合物C-4)，且DNA破壞劑係選自由以下各項組成之群之Topo I抑制劑或Topo II抑制劑：喜樹鹼、托泊替康、伊立替康/SN38、盧比替康、貝洛替康、依託泊苷、道諾黴素、多柔比星藥劑、阿柔比星、泛艾黴素、伊達比星、胺柔比星、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星及替尼泊苷。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)化合物(例如，化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3、化合物C-1、化合物C-2、化合物C-3或化合物C-4)，且DNA破壞劑係多柔比星藥劑。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)化合物(例如，化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3、化合物C-1、化合物C-2、化合物C-3或化合物C-4)，且DNA破壞劑係多柔比星HCl脂質體(例如，PLD、DOXIL®)。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-1、化合物B-1之醫藥上可接受之鹽、化合物B-2或化合物B-2之醫藥上可接受之鹽，且DNA破壞劑係多柔比星HCl脂質體(例如，PLD、DOXIL®)。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115，且DNA破壞劑包含化學療法。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115，且DNA破壞劑係選自由以下各項組成之群之Topo I抑制劑或Topo II抑制劑：喜樹鹼、托泊替康、伊立替康/SN38、盧比替康、貝洛替康、依託泊苷、道諾黴素、多柔比星藥劑、阿柔比星、泛艾黴素、伊達比星、胺柔比星、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星及替尼泊苷。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115，且DNA破壞劑係多柔比星藥劑。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115，且DNA破壞劑係多柔比星HCl脂質體注射劑(例如，PLD、DOXIL®)。

在某些實施例中，本文中所闡述之方法可視情況與輻射療法組合使

用。輻射療法之實例包括(但不限於)電離輻射、 $\gamma$ -輻射、中子束輻射療法、電子束輻射療法、質子療法、近接治療、全身輻射性同位素及輻射敏化劑。輻射敏化劑以各種不同方式起作用，包括(但不限於)使癌細胞對輻射更敏感、與輻射協同作用以提供經改良之協同效應、與輻射相加作用或保護周圍之健康細胞免於由輻射所造成之破壞。如本文中所使用，術語「組合」或「共投與」可互換使用，以指使用一種以上之療法(例如，一或多種預防性及/或治療性藥劑)。該等術語之使用並不限制其中療法(例如，預防性及/或治療性藥劑)投與個體之順序。在一些實施例中，與本文中所闡述之方法組合使用之輻射療法係電離輻射。在一些實施例中，在投與DNA破壞劑之後使有需要之個體暴露於輻射療法。在一些實施例中，在投與DNA破壞劑之後約10分鐘至約20分鐘使有需要之個體暴露於輻射療法。在一些實施例中，在投與DNA破壞劑之後約15分鐘使有需要之個體暴露於輻射療法。

#### **DNA破壞劑及DNA-PK抑制劑之劑量**

一般而言，可投與任何有效劑量之DNA-PK抑制劑及DNA破壞劑。端視於所使用之DNA-PK抑制劑及DNA破壞劑之藥理學，可使用各種投與策略(例如，平穩固定投與(flat-fixed dosing)或基於體表面積之投與)。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑在與DNA破壞劑如本文中所闡述以組合療法使用時係以以下劑量範圍投與：介於約0.5 mg至約20 mg之間、介於約20 mg至約50 mg之間、介於約50 mg至約4000 mg之間、介於約50 mg與約3000 mg之間、介於約50 mg與約2400 mg之間、介於約60 mg與約240 mg之間、介於約60 mg與約180 mg之間、介於約60 mg與約120 mg之間、介於約80 mg與約120 mg之間、介於約90 mg與約120 mg之間、介



於約80 mg與約100 mg之間或介於約120 mg與約2000 mg之間。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係以約60 mg、120 mg、240 mg或480 mg投與。在一些實施例中，各種上述實施例適用於本文中所闡述之方法中之化合物B-1或化合物B-2，包括其鹽及共晶體。

在一些實施例中，DNA-PK抑制劑在與DNA破壞劑如本文中所闡述以組合療法使用時係以以下劑量投與：介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約300 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約240 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約60 mg/m<sup>2</sup>與約240 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約60 mg/m<sup>2</sup>與約180 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約60 mg/m<sup>2</sup>與約120 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約80 mg/m<sup>2</sup>與約120 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約90 mg/m<sup>2</sup>與約120 mg/m<sup>2</sup>之間或介於約80 mg/m<sup>2</sup>與約100 mg/m<sup>2</sup>之間。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑可以介於約20 mg/m<sup>2</sup>與約300 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，約240 mg/m<sup>2</sup>)之劑量範圍投與。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑可以介於約20 mg/m<sup>2</sup>與約100 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，約40或50 mg/m<sup>2</sup>)之劑量投與。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑可以介於約20 mg/m<sup>2</sup>與約50 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，約40 mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>)之劑量投與。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑可以約30 mg/m<sup>2</sup>、40 mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。在一些情況下，DNA-PK抑制劑可以介於約60 mg/m<sup>2</sup>與約180 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，120 mg/m<sup>2</sup>)之劑量投與。在某些情形下，DNA-PK抑制劑可以介於約80 mg/m<sup>2</sup>與約100 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，約90 mg/m<sup>2</sup>)之劑量投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑可以約90 mg/m<sup>2</sup>或約120 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。

在一些實施例中，DNA破壞劑在與DNA-PK抑制劑如本文中所闡述以組合療法使用時係以每4週50 mg/m<sup>2</sup>投與最少4個週期，以每3週30 mg/m<sup>2</sup>投與，或在每3週之第1天、第4天、第8天及第11天以1.3 mg/m<sup>2</sup>投

與硼替佐米之後第4天以30 mg/m<sup>2</sup>投與。在一些實施例中，DNA破壞劑在與DNA-PK抑制劑如本文中所闡述以組合療法使用時係以介於約20mg/m<sup>2</sup>與約100 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，約40mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>)之劑量範圍投與。在某些實施例中，DNA破壞劑係以介於約20 mg/m<sup>2</sup>與約60 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，約40mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>)之劑量投與。在某些實施例中，DNA破壞劑係以約30mg/m<sup>2</sup>、40mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。在某些實施例中，DNA破壞劑係以約40 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。在某些實施例中，DNA破壞劑係以約50 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。在一些實施例中，前述實施例適用於多柔比星藥劑(例如，鹽酸多柔比星或聚乙二醇化脂質體多柔比星)。

在一些實施例中，DNA破壞劑在與DNA-PK抑制劑如本文中所闡述以組合療法使用時可以以下之目標AUC投與：介於約3與約6之間、介於約3.5與約6之間、介於約4與約6之間、介於約4與約5.5之間或介於約4與約5。在一些實施例中，DNA破壞劑可以介於約3與約6之間之目標AUC投與。在某些實施例中，DNA破壞劑可以介於約4與約5之間之目標AUC投與。如本文中所使用，術語「目標AUC」係指血漿濃度對時間曲線下之目標面積。某些DNA破壞劑之劑量可自藥物標記資訊確定。舉例而言，DNA破壞劑之劑量(以mg計)可基於數學公式自目標AUC確定，該數學公式係基於患者先前存在之腎功能或腎功能及期望血小板底點。下文所示之Calvert公式用於基於患者之腎小球濾過率(GFR，以mL/min計)及濃度對時間曲線下之卡鉑目標面積(AUC，以mg/mL•min計)來計算劑量(以毫克計)。GFR可使用<sup>51</sup>Cr-EDTA清除率來量測或可使用熟習此項技術者已知之方法來估計。

$$\text{總劑量(mg)} = (\text{目標AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

應理解，如本文中所闡述用於組合療法中之DNA-PK抑制劑之劑量及DNA破壞劑之劑量之上文所提及範圍之所有組合均有可能。舉例而言，在一些實施例中，DNA破壞劑係以介於約20mg/m<sup>2</sup>至約50 mg/m<sup>2</sup>(例如，約30mg/m<sup>2</sup>、40mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>)之劑量投與，且DNA-PK抑制劑係以介於約120 mg/m<sup>2</sup>與約4000 mg/m<sup>2</sup>之間(例如，介於約60 mg與約300 mg之間、介於約120 mg與約600 mg之間、介於約240 mg與約800 mg之間)之劑量投與。在一些實施例中，DNA破壞劑可以介於約3與約6之間(例如，介於約4與約6之間、介於約4與約5之間)之目標AUC投與，且DNA-PK抑制劑可以介於約50 mg與約300 mg之間(例如，介於約60 mg與約180 mg之間、介於約80 mg與約100 mg之間)之劑量投與。

在其他實施例中，DNA-PK抑制劑可以以下劑量投與：介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約500 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約100 mg/m<sup>2</sup>與約500 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約120 mg/m<sup>2</sup>與約500 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約240 mg/m<sup>2</sup>與約480 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約480 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約300 mg/m<sup>2</sup>之間、介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約240 mg/m<sup>2</sup>之間或介於約50 mg/m<sup>2</sup>與約120 mg/m<sup>2</sup>之間。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑可以以下劑量投與：約20 mg/m<sup>2</sup>、30 mg/m<sup>2</sup>、40 mg/m<sup>2</sup>、50 mg/m<sup>2</sup>、60 mg/m<sup>2</sup>、約120 mg/m<sup>2</sup>、約240 mg/m<sup>2</sup>或480 mg/m<sup>2</sup>。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑可以約240 mg/m<sup>2</sup>或約480 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。

*醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、前藥及其他衍生物*

本文中所闡述之化合物可以游離形式存在，或倘若適當，作為鹽存在。彼等醫藥上可接受之鹽尤其令人關注，此乃因其可用於投與下文所闡述之化合物用於醫學目的。醫藥上不可接受之鹽可在製造製程中用於分離

及純化目的，且在一些情況下，用於分離化合物或其中間體之立體異構形式。

如本文中所使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範圍內適用於接觸人類及低等動物組織而不會產生過度副作用(例如毒性、刺激、過敏反應及諸如此類)且具有相稱之合理效益/風險比之化合物之鹽。

醫藥上可接受之鹽為業內所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. *Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 (以引用的方式併入本文中)中詳細地闡述醫藥上可接受之鹽。本文中所闡述之化合物之醫藥上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等。該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間原位製備。

在本文中所闡述之化合物含有鹼性基團或足夠鹼性之生物電子等排物之情形下，可藉由以下方式製備酸加成鹽：1) 使呈游離鹼形式之經純化化合物與適宜有機或無機酸反應，及2)分離由此形成之鹽。實際上，酸加成鹽可能係更方便之使用形式，且該等鹽之使用相當於游離鹼形式之使用。

醫藥上可接受之無毒酸加成鹽之實例係胺基與無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(例如，乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用業內所用之其他方法(例如，離子交換)所形成之鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸

鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。

在本文中所闡述之化合物含有羧基或足夠酸性之生物電子等排物之情形下，鹼加成鹽可藉由以下方式製備：1) 使呈酸形式之經純化化合物與適宜有機或無機鹼反應及2) 分離由此形成之鹽。實際上，使用鹼加成鹽可更方便，且使用鹽形式固有地相當於使用游離酸形式。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬(例如，鈉、鋰及鉀)、鹼土金屬(例如，鎂及鈣)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級銨化亦涵蓋於本文中。水或油可溶性或可分散性產物可藉由此四級銨化獲得。

鹼性加成鹽包括醫藥上可接受之金屬及胺鹽。適宜金屬鹽包括鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂及鋁。鈉及鉀鹽通常較佳。在適當時，其他醫藥上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及胺陽離子，其係使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之抗衡離子來形成。適宜無機鹼加成鹽係自金屬鹼製備，其包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鎂、氫氧化鋅及諸如此類。適宜胺鹼加成鹽係自因其低毒性及對於醫學用途之可接受性而經常用於藥物化學中之胺來製備。氨、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、二

乙醇胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、六氫吡嗪、參(羥基甲基)-胺基甲烷、四甲基氫氧化銨、三乙胺、二苄基胺、二苯羥甲胺(ephenamine)、去氫松香胺、N-乙基六氫吡啶、苄基胺、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、鹼性胺基酸、二環己基胺及諸如此類係適宜鹼加成鹽之實例。

其他酸及鹼(雖然其本身並非醫藥上可接受)可用於製備可用作獲得本文中所闡述之化合物及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽之中間體之鹽。

不同醫藥上可接受之鹽之混合物/組合亦及呈游離形式及醫藥上可接受之鹽之化合物之混合物/組合亦涵蓋於本文中。

本文中所闡述之化合物亦可作為醫藥上可接受之溶劑合物(例如，水合物)及晶籠化合物存在。如本文中所使用，術語「醫藥上可接受之溶劑合物」係自一或多種醫藥上可接受之溶劑分子與本文中所闡述之化合物之一者締合而形成之溶劑合物。術語溶劑合物包括水合物(例如，半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物及諸如此類)。

如本文中所使用，術語「水合物」意指本文中所闡述之化合物或其鹽，其進一步包括化學計量或非化學計量量之由非共價分子間作用力結合之水。

如本文中所使用，術語「晶籠化合物」意指呈含有空間(例如，通道)之晶格形式之本文中所闡述之化合物或其鹽，該等空間內捕獲有客體分子(例如，溶劑或水)。

除本文中所闡述之化合物以外，該等化合物之醫藥上可接受之衍生物或前藥亦可用於組合物中以治療或預防本文中所識別之病症。

「醫藥上可接受之衍生物或前藥」包括本文中所闡述之化合物之任

何醫藥上可接受之酯、酯鹽或其他衍生物或鹽，其在投與接受者後能夠直接或間接提供本文中所闡述之化合物或其活性受到抑制之代謝物或殘餘物。尤其有利之衍生物或前藥係彼等：在將此等化合物投與患者時增加該等化合物之生物利用度(例如，藉由使經口投與之化合物更易於吸收至血液中)，或相對於母體物質增強母體化合物至生物腔室(例如，腦或淋巴系統)之遞送。

如本文中所使用且除非另外指示，否則術語「前藥」意指可水解、氧化或在生物條件下(活體外或活體內)以其他方式反應以提供本文中所闡述之化合物之化合物衍生物。前藥可在生物條件下在此反應後變得具有活性，或其可在其未反應形式時具有活性。前藥之實例包括(但不限於)包含可生物水解部分之化合物之類似物或衍生物，該等可生物水解部分例如可生物水解醯胺、可生物水解酯、可生物水解胺基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解醯脲及可生物水解磷酸鹽類似物。前藥之其他實例包括包含-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO或-ONO<sub>2</sub>部分之本文中所闡述之化合物之衍生物。前藥通常可使用熟知方法來製備，例如Burger之Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff編輯, 第5版)所闡述之彼等。

### 共晶體

本文中所闡述之化合物之任一者(例如，游離形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、前藥及其他衍生物)可作為與共晶體形成劑(CCF)之共晶體存在。在共晶體中，化合物及CCF二者均呈固態(例如，結晶)且係以非共價方式鍵結(例如，藉由氫鍵結)。例示性共晶體形成劑(CCF)包括(但不限於)己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸或苯甲

酸。應理解，除非明確說明，否則化合物涵蓋共晶體形式。舉例而言，除非另有說明，否則對化合物**B-2**之提及可涵蓋共晶體形式。

製備及表徵共晶體之方法充分記載於文獻中。例如，參見Trask等人，Chem. Commun., 2004, 890-891；及O. Almarsson及M. J. Zaworotko, Chem. Commun., 2004, 1889-1896。該等方法通常亦適於製備及表徵本文中所闡述之化合物之共晶體。

製備共晶體之實例包括熱熔擠出、球磨、在反應塊中熔融、蒸發溶劑、漿液轉化、摻和、昇華或成型。在球磨方法中，將一定莫耳比之共晶體組分(例如，所關注之化合物及CCF)混合並用球進行研磨。視情況，可將諸如甲基乙基酮、氯仿及/或水之溶劑添加至正球磨之混合物。研磨之後，可將混合物在真空下在室溫下或在加熱條件中乾燥，其通常給出粉末產物。在熔融方法中，將共晶體之組分(例如，CCF及所關注之化合物)視情況與溶劑(例如乙腈)混合。然後將混合物置於反應塊中，將蓋關閉，且然後加熱至恒溫。然後使所得混合物冷卻，並將溶劑(若使用)去除。在溶劑-蒸發方法中，首先將共晶體之每一組分溶解於溶劑(例如，溶劑混合物，例如甲醇/二氯甲烷共沸物或甲苯/乙腈(例如，50體積/50體積))中，且然後將該等溶液混合在一起。然後使混合物靜置並將溶劑蒸發至乾燥，以產生共晶體。在熱熔擠出(HME)方法中，新材料(擠出物)係藉由在受控條件(例如溫度、混合、進給速率及壓力)下迫使其穿過孔口或模具(擠出機)來形成。擠出機通常包含支撐驅動系統之平臺、擠出機筒、配置在螺桿軸上之旋轉螺桿及用於界定產物形狀之擠出模具。或者，可將擠出模具去除且可藉由其他器件來使產物成形。通常，製程參數係經由連接至中央電子控制單元來控制。擠出驅動系統通常包含電動機、變速箱、連桿及止



推軸承，而機筒及螺桿通常以模組化構形使用。可使用業內已知之任何適宜HME技術，例如Gavin P. Andrews等人，「Hot-melt extrusion: an emerging drug delivery technology」，Pharmaceutical Technology Europe, 第21卷, 第1期(2009)。在一個實施例中，共晶體係藉由熱熔擠出來製備。

表徵方法之實例包括熱重分析(TGA)、差示掃描量熱法(DSC)、X射線粉末繞射(XRPD)、固態核磁共振譜法(ss-NMR)、溶解度分析、動態蒸氣吸附、紅外廢氣分析及懸浮穩定性。TGA可用於研究共晶體樣品中殘餘溶劑之存在並鑑別每一共晶體樣品發生分解之溫度。DSC可用於查找共晶體樣品中隨溫度而變發生之熱轉變並確定每一共晶體樣品之熔點。XRPD可用於共晶體之結構表徵。可實施溶解度分析以反映每一共晶體樣品之物理狀態之變化。懸浮穩定性分析可用於測定共晶體樣品於溶劑中之化學穩定性。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係呈共晶體形式。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係式(B-I)化合物(例如，化合物B-1、化合物B-2或化合物B-3、化合物C-1、化合物C-2、化合物C-3或化合物C-4)，其呈共晶體形式。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2，其呈共晶體形式。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係CC-115，其呈共晶體形式。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係呈與CCF己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸或苯甲酸之共晶體形式，其中該共晶體在室溫下係固體，且化合物與CCF藉由非共價鍵相互作用。在某些實施例中，化合物與CCF之間之非共價鍵相互作用包括氫鍵結及凡得瓦(van der Waals)相互

作用。在一個實施例中，CCF係己二酸。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-1或其醫藥上可接受之鹽以及選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑(CCF)。在某些實施例中，CCF係己二酸。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-2或其醫藥上可接受之鹽以及選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑(CCF)。在某些實施例中，CCF係己二酸。化合物B-1及B-2之共晶體之製備及表徵揭示於PCT公開案第WO 2015/058067號中，該PCT公開案係以全文引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，DNA-PK抑制劑係化合物B-2，且該化合物係式(化合物B-2)<sub>n</sub>:(AA)<sub>m</sub>之共晶體形式，其中n係1且m係介於0.4與2.1之間。在一個實施例中，n係1且m係介於0.9與3.1之間。在某些實施例中，n係約2且m係約1。在某些實施例中，共晶體係化合物B-2與CCF己二酸之共晶體，其中化合物B-2對己二酸之莫耳比係約2:1。

在某些實施例中，化合物B-2與CCF己二酸之共晶體係呈多晶形式A或B。多晶形式A及B係化合物B-2之己二酸共晶體之兩種構形多形體。

在具體實施例中，多晶形式A之特徵在於在約117.1 ppm、96.8 ppm、95.7 ppm、27.6 ppm、14.8 ppm處之<sup>13</sup>C固態核磁共振波譜峰。在另一具體實施例中，多晶形式A之特徵在於在約161.6 ppm、154.5 ppm、117.1 ppm、96.8 ppm、95.7 ppm、51.5 ppm、50.2 ppm、27.6 ppm、25.6 ppm、18.5 ppm及14.8 ppm處之<sup>13</sup>C固態核磁共振波譜峰。在另一具體實施例中，多晶形式A之特徵在於在約179.4 ppm、168.4 ppm、161.6 ppm、158.3 ppm、154.5 ppm、147.8 ppm、145.7 ppm、143.2 ppm、

141.8 ppm、124.6 ppm、117.1 ppm、96.8 ppm、95.7 ppm、51.5 ppm、50.2 ppm、31.2 ppm、30.1 ppm、27.6 ppm、25.6 ppm、18.5 ppm及14.8 ppm處之 $^{13}\text{C}$ 固態核磁共振波譜峰。

在具體實施例中，多晶形式B之特徵在於在約117.9 ppm、97.3 ppm、94.0 ppm、26.7 ppm及15.7 ppm處之 $^{13}\text{C}$ 固態核磁共振波譜峰。在另一具體實施例中，多晶形式B之特徵在於在約161.7 ppm、153.8 ppm、117.9 ppm、97.3 ppm、94.0 ppm、50.7 ppm、25.3 ppm、26.7 ppm、18.8 ppm及15.7 ppm處之 $^{13}\text{C}$ 固態核磁共振波譜峰。在另一具體實施例中，多晶形式B之特徵在於在約179.1 ppm、168.3 ppm、158.1 ppm、147.2 ppm、142.4 ppm、125.8 ppm、124.5 ppm、117.9 ppm、97.3 ppm、94.0 ppm、32.3 ppm、30.1 ppm、26.7 ppm及15.7 ppm處之 $^{13}\text{C}$ 固態核磁共振波譜峰。

在另一實施例中，化合物B-2與CCF己二酸之共晶體係呈多晶形式A及B之混合物。

化合物與CCF之共晶體可呈經分離之純形式，或在與其他材料(例如，化合物之游離形式或游離CCF)混合時呈為固體組合物之混合物。在一個實施例中，提供醫藥上可接受之組合物，其包含上文所闡述之化合物與CCF之共晶體及額外游離CCF。在具體實施例中，組合物包含上文所闡述之化合物B-2與CCF己二酸之共晶體及額外己二酸。在一些具體實施例中，此等組合物中化合物對CCF (共晶體及游離CCF之兩個部分，例如共晶體中之己二酸及游離己二酸)之總體莫耳比係在約1: 0.55至約1:100範圍內。在其他具體實施例中，此等組合物中化合物對CCF之總體莫耳比係在約1:0.55至約1: 50範圍內。在其他具體實施例中，此等組合物中化合物對

CCF之總體莫耳比係在約1:0.55至約1: 10範圍內。在一些具體實施例中，此等組合物中化合物對CCF之總體重量比係在約85 wt% : 15 wt%至約60 wt% : 40 wt%範圍內。在其他具體實施例中，化合物對CCF之總體重量比係在約70 wt% :30 wt%至約60 wt% : 40 wt%範圍內。在其他實施例中，化合物對CCF之總體重量比係約65 wt%:35 wt%。

在另一實施例中，提供共熔固體組合物，其包含：(a) 共晶體，其包含化合物及為己二酸之CCF，且其中該化合物對己二酸之莫耳比係約2:1；及(b) 己二酸。如本文中所使用，術語「共熔固體」意指自業內已知之共熔反應產生之固體材料。不受限於特定理論，共熔反應定義為以下：



在共熔反應中，單一液相及兩個固相均同時共存且處於化學平衡。其在冷卻時形成超晶格或微結構，在特定溫度(共熔溫度)下其立即釋放其所有組分成為液體混合物(熔融)。

在一個實施例中，共熔固體組合物中化合物對己二酸之總體重量比係在約70 wt% :30 wt%至約60 wt% : 40 wt%範圍內。在另一實施例中，化合物對己二酸之總體重量比係在約65 wt%:35 wt%範圍內。在另一實施例中，化合物對己二酸之共晶體之莫耳比係約1:1.03。

純形式意味著特定共晶體或多晶形式佔超過95% (w/w)，例如超過98% (w/w)、超過99% (w/w %)、超過99.5% (w/w)或超過99.9% (w/w)。

更具體而言，提供醫藥上可接受之組合物，其中共晶體或多晶形式之每一者係呈多晶形式與一或多種其他結晶、溶劑合物、非晶形或其他多晶形式或其組合之組合物或混合物形式。舉例而言，在一個實施例中，組合物包含化合物B-2之己二酸共晶體之形式A以及化合物B-2之一或多種其

他多晶形式，例如非晶形式、水合物、溶劑合物及/或其他形式或其組合。在具體實施例中，組合物包含化合物B-2之己二酸共晶體之形式A以及化合物B-2之己二酸共晶體之形式B。更具體而言，基於組合物中該化合物之總量，組合物可包含以重量計痕量直至100%或任何量(例如，0.1% - 0.5%、0.1% - 1%、0.1% - 2%、0.1% - 5%、0.1% - 10%、0.1% - 20%、0.1% - 30%、0.1% - 40%、0.1% - 50%、1% - 50%或10% - 50%範圍內)之特定多晶形式。或者，基於組合物中該化合物之總量，組合物可包含以重量計至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%之特定多晶形式。

在某些實施例中，共晶體係以每天範圍為約50 mg至約200 mg且包括50 mg及200 mg；每天範圍為約50 mg至約2000 mg且包括50 mg及2000 mg；或每天範圍為約100 mg至約1500 mg且包括100 mg及1500 mg投與。

### 治療使用

本揭示內容提供治療個體之特徵在於過度或異常細胞增殖之疾病、病症及病狀、包括增殖性或過度增殖性疾病之方法。「增殖性疾病」係指由於細胞增殖所引起之異常生長或擴展而發生之疾病。例如，參見Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990。增殖性疾病可與以下相關：1) 通常靜止細胞之病理性增殖；2)細胞自其正常位置之病理性遷移(例如，贅瘤細胞之轉移)；3)蛋白水解酶之病理性表現，該等蛋白水解酶例如基質金屬蛋白酶(例如，膠原酶、明膠酶及彈性蛋白酶)；或4) 如增殖性視網膜病變及腫瘤轉移中之病理性血管生成。例示性增殖性疾病包括(但不限於)癌症(即，「惡

性贅瘤」)、良性贅瘤、血管生成、發炎性疾病及自體免疫疾病。

術語「血管生成」係指自先前存在之血管形成新血管之生理過程。血管生成不同於血管發生，血管發生係自中胚層細胞前體重新形成內皮細胞。發育中胚胎之第一條血管係藉助血管發生形成，自此之後血管生成負責正常或異常發育期間之大多數血管生長。血管生成係生長及發育、以及傷口癒合及肉芽組織形成中之重要過程。然而，血管生成亦係腫瘤自良性狀態轉變為惡性狀態之基本步驟，此使得使用血管生成抑制劑用於治療癌症。血管生成可由血管生成蛋白(例如生長因子(例如，VEGF))化學刺激。「病理性血管生成」係指相當於疾病及/或與疾病相關之異常(例如，過度或不足)血管生成。

術語「贅瘤」及「腫瘤」在本文中可互換使用且係指異常組織團塊，其中該團塊之生長超過正常組織之生長且不與正常組織之生長協調。贅瘤或腫瘤可為「良性」或「惡性」，此取決於以下特徵：細胞分化程度(包括形態學及功能性)、生長速率、局部侵襲及轉移。「良性贅瘤」通常分化良好，具有在特性上慢於惡性贅瘤之生長且保持侷限於起源部位。另外，良性贅瘤不具有浸潤、侵襲或轉移至較遠部位之能力。例示性良性贅瘤包括(但不限於)脂肪瘤、軟骨瘤、腺瘤、垂疣、老年性血管瘤、脂漏性角化症、雀斑痣及皮脂增生。在一些情形下，某些「良性」腫瘤可在以後引起惡性贅瘤，其可由腫瘤之贅瘤細胞亞群之額外遺傳變化而引起，且該等腫瘤稱為「癌前腫瘤」。例示性癌前贅瘤係畸胎瘤。相比之下，「惡性贅瘤」通常分化不良(退行發育)且在特性上具有伴隨進行性浸潤、侵襲及破壞周圍組織之快速生長。此外，惡性贅瘤通常具有轉移至較遠部位之能力。術語「轉移(metastasis、metastatic或metastasize)」係指癌細胞自原

發性或原始腫瘤擴散或遷移至另一器官或組織，且通常可藉由原發性或原始腫瘤之組織類型之「繼發性腫瘤」或「繼發性細胞團塊」之存在而非該繼發性(轉移)腫瘤所在之器官或組織來鑑別。舉例而言，已遷移至骨之前列腺癌認為係轉移前列腺癌且包括在骨組織中生長之癌性前列腺癌細胞。

術語「癌症」係指一類特徵在於不受控制地增殖且具有浸潤及破壞正常身體組織之能力之異常細胞發育之疾病。例如，參見 *Stedman's Medical Dictionary*, 第 25 版；Hensyl 編輯；Williams Wilkins: Philadelphia, 1990。例示性癌症包括(但不限於)血液惡性病。術語「血液惡性病」係指影響血液、骨髓及/或淋巴結之腫瘤。例示性血液惡性病包括(但不限於)白血病，例如急性淋巴球性白血病(ALL) (例如，B細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髓細胞性白血病(AML) (例如，B細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髓細胞性白血病(CML) (例如，B細胞CML、T細胞CML)及慢性淋巴球性白血病(CLL) (例如，B細胞CLL、T細胞CLL))；淋巴瘤，例如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL) (例如，B細胞HL、T細胞HL)及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL) (例如，B細胞NHL，例如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLCL) (例如，瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL，例如活化B細胞(ABC) DLBCL (ABC-DLBCL))、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(CLL/SLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣帶B細胞淋巴瘤(例如，黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、脾邊緣帶B細胞淋巴瘤)、原發性縱膈B細胞淋巴瘤、柏基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM，淋巴漿細胞淋巴瘤)、毛細胞白血病(HCL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、中樞神經系統

(CNS)淋巴瘤(例如，原發性CNS淋巴瘤及繼發性CNS淋巴瘤)；及T細胞NHL，例如前體T-淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、外周T細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL) (例如，蕁樣真菌病、塞紮裡症候群(Sezary syndrome))、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、結外自然殺傷T細胞淋巴瘤、腸病類型T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤及退行性發育大細胞淋巴瘤)；免疫豁免部位之淋巴瘤(例如，大腦淋巴瘤、眼淋巴瘤、胎盤淋巴瘤、胎淋巴瘤、睪丸淋巴瘤)；如上文所闡述之一或多種白血病/淋巴瘤之混合物；脊髓發育不良；及多發性骨髓瘤(MM)。其他例示性癌症包括(但不限於)肺癌(例如，支氣管癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌)；腎癌(例如，腎胚細胞瘤(亦稱為維爾姆斯瘤)、腎細胞癌)；聽神經瘤；腺癌；腎上腺癌；肛門癌；血管肉瘤(例如，淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、血管肉瘤)；闌尾癌；良性單株丙種球蛋白病；膽道癌(例如，膽管癌)；膀胱癌；乳癌(例如，乳房腺癌、乳房乳頭狀癌、乳腺癌、乳房髓樣癌)；腦癌(例如，腦脊髓膜瘤、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤(例如，星細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤)、髓母細胞瘤)；支氣管癌；類癌瘤；子宮頸癌(例如，子宮頸腺癌)；絨毛膜癌；脊索瘤；顱咽管瘤；結腸直腸癌(例如，結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌)；結締組織癌；上皮癌；室管膜瘤；內皮肉瘤(例如，卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性特發性出血性肉瘤)；子宮內膜癌(例如，子宮癌、子宮肉瘤)；食管癌(例如，食管腺癌、巴瑞特腺癌(Barrett's adenocarcinoma)；尤恩氏肉瘤；眼癌(例如，眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤)；家族性嗜伊紅球過多症(familial hypereosinophilia)；膽囊癌；胃癌(例如，胃腺癌)；胃腸基質瘤(GIST)；生殖細胞癌；頭頸癌(例如，頭



頸部鱗狀細胞癌、口腔癌(例如，口腔鱗狀細胞癌)、咽喉癌(例如，喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))；重鏈病(例如， $\alpha$ 鏈病、 $\gamma$ 鏈病、 $\mu$ 鏈病；血管母細胞瘤；下嚥癌；發炎性肌纖維母細胞瘤；免疫細胞類澱粉變性；肝癌(例如，肝細胞癌(HCC)、惡性肝細胞瘤)；平滑肌肉瘤(LMS)；肥大細胞增多症(例如，全身性肥大細胞增多症)；肌肉癌；骨髓發育不良症候群(MDS)；間皮瘤；骨髓增生性病變(MPD)(例如，真性多血症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、原因不明性骨髓樣化生(AMM)(亦稱為骨髓纖維化(MF))、慢性特發性骨髓纖維化、慢性骨髓細胞性白血病(CML)、慢性嗜中性球性白血病(CNL)、嗜酸性球增多症候群(HES))；神經胚細胞瘤；神經纖維瘤(例如，1型或2型神經纖維瘤病(NF)、神經鞘瘤病(schwannomatosis))；神經內分泌癌(例如，胃腸胰臟神經內分泌瘤(GEP-NET)、類癌瘤)；骨肉瘤(例如，骨癌)；卵巢癌(例如，囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌)；乳頭狀腺癌；胰臟癌(例如，胰腺癌、胰管內乳頭狀黏液性贅瘤(IPMN)、胰島細胞瘤(Islet cell tumor))；陰莖癌(例如，陰莖及陰囊之柏哲德氏病(Paget's disease))；松果體瘤；原始神經外胚層瘤(PNT)；漿細胞贅瘤形成；腫瘤伴生症候群；上皮內腫瘤；前列腺癌(例如，前列腺腺癌)；直腸癌；橫紋肌肉瘤；唾液腺癌；皮膚癌(例如，鱗狀細胞癌(SCC)、角質棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底細胞癌(BCC))；小腸癌(例如，闌尾癌)；軟組織肉瘤(例如，惡性纖維性組織細胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤)；皮脂腺癌；小腸癌；汗腺癌；滑膜瘤；睪丸癌(例如，精原細胞瘤、睪丸胚胎性癌)；甲狀腺癌(例如，甲狀腺乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、甲狀腺髓樣癌)；尿道癌；陰道癌；及外陰癌(例如，陰門之柏哲德氏病)。

在一些實施例中，術語「癌症」包括(但不限於)以下癌症類型：口腔癌、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌、皮膚癌、甲狀腺癌或腎上腺癌。更具體而言，「癌症」包括(但不限於)以下癌症：口腔癌：頰腔癌、唇癌、舌癌、口癌、舌咽癌；心臟癌：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤或畸胎瘤；肺癌：支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨錯構瘤或間皮瘤；胃腸癌：食管癌(鱗狀細胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸(small bowel或small intestinal)癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(large bowel或large intestinal)癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸癌、結腸-直腸癌、結腸直腸癌或直腸癌；泌尿生殖道癌：腎癌(腺癌、維爾姆斯瘤[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱癌及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)、睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝癌：肝細胞瘤(肝細胞癌瘤)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤或膽道癌；骨癌：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤或巨細胞瘤；神經系統癌：頭骨癌症(骨瘤、

血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦癌(星細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤或腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤);婦科癌症:子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌瘤、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層卵囊膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤))、輸卵管癌(癌瘤)或乳癌;皮膚癌:惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角質棘皮瘤、發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤或癭瘤;甲狀腺癌:乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌;髓樣甲狀腺癌、2A型多發性內分泌腺瘤病、2B型多發性內分泌腺瘤病、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤;或腎上腺癌:神經胚細胞瘤。

在其他實施例中,癌症係肺癌(例如,非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、頭頸癌、胰臟癌、乳癌(例如,三陰性乳癌)、胃癌、腦癌、子宮內膜癌、胰臟癌、膽道癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食管癌、肝細胞癌或卵巢癌。

術語「發炎性疾病」係指由發炎引起、自發炎造成或導致發炎之疾病。術語「發炎性疾病」亦可係指引起巨噬細胞、顆粒球及/或T-淋巴球過度反應從而造成異常組織損傷及/或細胞死亡之失調發炎性反應。發炎性疾病可係急性或慢性發炎性病狀且可由感染或非感染性原因造成。發炎

性疾病包括(但不限於)動脈粥樣硬化、動脈硬化、自體免疫病症、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、風濕性多肌痛(PMR)、痛風性關節炎、退化性關節炎、肌腱炎、滑囊炎、牛皮癬、囊性纖維化、骨關節炎、類風濕性關節炎、發炎性關節炎、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、巨細胞動脈炎、進行性全身性硬化(硬皮症)、關節黏連性脊椎炎、多發性肌炎、皮肌炎、天皰瘡、類天皰瘡、糖尿病(例如，I型糖尿病)、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷氏病(Graves' disease)、古德帕斯徹病(Goodpasture's disease)、混合結締組織疾病、硬化性膽管炎、發炎性腸病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、惡性貧血、發炎性皮膚病、普通型間質性肺炎(UIP)、石棉沉著病、矽肺病、支氣管擴張、鉍中毒症、滑石沉肺症、塵肺症、類肉瘤病、脫屑性間質性肺炎、淋巴樣間質性肺炎、巨細胞間質性肺炎、細胞間質性肺炎、外源性變應性肺泡炎、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)及相關形式之脈管炎(顛動脈炎及結節性多動脈炎)、發炎性皮膚病、肝炎、遲發型過敏性反應(例如，野葛皮膚炎)、肺炎、呼吸道發炎、成人呼吸窘迫症候群(Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS)、腦炎、速發型過敏性反應、氣喘、乾草熱、過敏、急性過敏反應、風濕熱、腎小球性腎炎、腎盂腎炎、蜂窩組織炎、膀胱炎、慢性膽囊炎、缺血(缺血性損傷)、再灌注損傷、闌尾炎、動脈炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、子宮頸炎、膽管炎、絨毛膜羊膜炎、結膜炎、淚腺炎、皮肌炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上踝炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、牙齦炎、迴腸炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、腎炎、臍炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、靜脈

炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、睪丸炎、扁桃腺炎、尿道炎、膀胱炎、眼色素層炎、陰道炎、血管炎、外陰炎、外陰陰道炎、脈管炎、慢性支氣管炎、骨髓炎、視神經炎、顫動脈炎、橫貫性脊髓炎、壞死性筋膜炎及壞死性小腸結腸炎。眼部發炎性疾病包括(但不限於)手術後發炎。

「自體免疫疾病」係指由於個體之身體對正常存在於身體中之物質及組織之不適當免疫反應所引起之疾病。換言之，免疫系統將身體之一些部分錯認為病原體並攻擊其自身細胞。此可限於某些器官(例如，在自體免疫甲狀腺炎中)或涉及不同部位之特定組織(例如，可影響肺及腎二者中之基底膜之古德帕斯徹病)。通常利用免疫阻抑來治療自體免疫疾病，例如降低免疫反應之藥劑。例示性自體免疫疾病包括(但不限於)腎小球性腎炎、古德帕斯徹症候群、壞死性血管炎、淋巴腺炎、結節性動脈周圍炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬、潰瘍性結腸炎、全身性硬化、皮肌炎/多發性肌炎、抗磷脂抗體症候群、硬皮症、尋常天皰瘡、ANCA相關血管炎(例如，韋格納肉芽腫、顯微鏡下多血管炎)、眼色素層炎、薛格連氏症候群、克隆氏病、萊特爾症候群(Reiter's syndrome)、關節黏連性脊椎炎、萊姆病(Lyme disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、橋本氏甲狀腺炎及心肌病。

如本文中所通常闡述，方法包含向有需要之個體投與DNA破壞劑，且在之後約8小時與約48小時之間向該個體投與DNA-PK抑制劑。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約8小時與約30小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後

約8小時與約20小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約10小時與約20小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約12小時與約18小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14小時與約18小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約14與約16小時之間投與。在一些實施例中，DNA-PK抑制劑係在投與DNA破壞劑之後約16小時投與。在一些實施例中，DNA破壞劑係化學療法。

預期投與之「個體」包括(但不限於)人類；商業相關哺乳動物(例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗)及鳥類(例如，商業相關鳥類，例如雞、鴨、鵝及/或火雞)。需要治療之個體係鑑別為患有增殖性病變之個體，即該個體已由醫師(例如，使用業內所熟知之方法)診斷為患有增殖性病變(例如，癌症)。在一些實施例中，需要治療之個體係疑似患有或發展增殖性病變之個體，例如呈現一或多種指示增殖性病變之症狀之個體。術語「需要治療之個體」進一步包括曾經患有增殖性病變但其症狀已改善之人。對於癌症而言，一或多種症狀或臨床特徵取決於腫瘤之類型及位置。舉例而言，肺腫瘤可引起咳嗽、呼吸短促或胸痛。結腸腫瘤可引起體重減輕、腹瀉、便秘、缺鐵性貧血及糞便帶血。大多數腫瘤會出現以下症狀：發冷、疲勞、發燒、食欲不振、不適、夜間盜汗及體重減輕。

如本文中所使用之術語「投與(administer、administering或administration)」係指植入、吸收、攝取、注射或吸入一或多種治療劑。

如本文中所使用，術語「治療(treatment、treat及treating)」係指逆轉、緩和、延遲增殖性病變之發作或抑制其演進。在一些實施例中，治療

可在已產生或已觀察到一或多種徵象或症狀之後投與。在其他實施例中，治療可在不存在增殖性病徵之徵象或症狀下投與。舉例而言，治療可在症狀發作前(例如，鑒於症狀之歷史及/或鑒於遺傳或其他易感性因素)向易感個體投與。治療亦可在已解決症狀後繼續以(例如)延遲或阻止復發。

如本文中所使用，術語「腫瘤負荷」具有業內之其普通含義，且可係指癌細胞數量、腫瘤大小或身體中之癌症量。

如本文中所使用，術語「約」具有業內之其普通含義。在一些關於時間之實施例中，約可在指定時間之50分鐘內、40分鐘內、30分鐘內、20分鐘內、10分鐘內、5分鐘內或1分鐘內(之前及/或之後)。在一些關於劑量之實施例中，約可在指定劑量之20%內、15%內、10%內、5%內或1%內(之下及/或之上)。

「治療有效量」係指足以引發期望生物學反應、即治療增殖性病徵之量。「有效量」及「治療有效量」在本文中係作為同義詞使用。如熟習此項技術者將瞭解，本文中所闡述之化合物之有效量可端視於諸如以下之因素而有所變化：期望生物學終點、化合物之藥物動力學、所治療之病狀、投與模式及個體之年齡及健康。有效量包括(但不限於)減緩、降低、抑制、改善或逆轉一或多種與贅瘤形成相關之症狀所需之量。舉例而言，在癌症之治療中，此等術語可係指腫瘤大小減小。

在一或多個劑量投與中，化合物之有效量可自約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg持續一或若干天變化(取決於投與模式)。在某些實施例中，有效量係自以下變化：約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg至約750 mg/kg、約0.1 mg/kg至約500 mg/kg、約1.0 mg/kg至約250 mg/kg及約10.0 mg/kg至約150 mg/kg。

本文中所提供之化合物可藉由任何途徑投與，該等途徑包括經腸(例如，經口)、非經腸、靜脈內、肌內、動脈內、髓內、鞘內、皮下、室內、經皮、皮膚內、經直腸、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉末、軟膏劑、乳霜及/或滴液)、經黏膜、經鼻、經頰、舌下；藉由氣管內滴注、支氣管滴注及/或吸入；及/或作為經口噴霧、經鼻噴霧及/或氣溶膠。具體涵蓋之途徑係經口投與、靜脈內投與(例如，全身性靜脈內注射)、經由血液及/或淋巴供應之局部投與及/或直接投與至受影響部位。一般而言，最適當之投與途徑將取決於各種因素，包括藥劑之性質(例如，其在胃腸道環境中之穩定性)及/或個體之狀況(例如，個體是否能夠耐受經口投與)。

達成治療有效量所需之化合物之準確量將在個體之間有所不同，此取決於(例如)個體之物種、年齡及一般狀況、副作用或病症之嚴重程度、具體化合物之屬性、投與模式及諸如此類。期望劑量可以一天三次、一天兩次、一天一次、每隔一天、每隔兩天、每週、每兩週、每三週或每四週來遞送。在某些實施例中，期望劑量可使用多次投與(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多次投與)來遞送。

在某些實施例中，用於向70 kg成人一天一或多次投與之治療有效量之化合物可包含每單位劑型約0.0001 mg至約3000 mg、約0.0001 mg至約2000 mg、約0.0001 mg至約1000 mg、約0.001 mg至約1000 mg、約0.01 mg至約1000 mg、約0.1 mg至約1000 mg、約1 mg至約1000 mg、約1 mg至約100 mg、約10 mg至約1000 mg或約100 mg至約1000 mg之化合物。

在某些實施例中，本文中所提供之化合物可以足以遞送每天約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、較佳約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、較佳約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10



mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg及更佳約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重、一天一或多次以獲得期望治療效應之劑量量投與。

應瞭解，如本文中所闡述之劑量範圍提供向成人投與所提供之醫藥組合物之指導。欲投與(例如)兒童或青少年之量可由開業醫師或熟習此項技術者確定，且可低於投與成人之量或與投與成人之量相同。

### 生物樣品

作為DNA-PK路徑之抑制劑，化合物及組合物亦可用於生物樣品中。一個態樣係關於誘導生物樣品中之DNA破壞及抑制DNA-PK，該方法包含使該生物樣品與DNA破壞劑接觸，之後約8-48小時後使該樣品與抑制DNA-PK活性之化合物接觸。如本文中所使用，術語「生物樣品」意指活體外或離體樣品，包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之生檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

誘導生物樣品中之DNA破壞，之後抑制DNA-PK活性可用於熟習此項技術者已知之各種目的。此等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植及生物標本儲存。

### 實例

鑒於以上闡述，下文所呈現之具體非限制性實例係出於說明性目的且不意欲以任何方式限制本揭示內容之範圍。

如本文中所使用，所有縮寫、符號及慣例均與當代科學文獻中所使用之彼等一致。例如，參見Janet S. Dodd編輯，The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 第2版, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997。以下定義闡述可在本文中使用之術語及縮寫：

縮寫	術語
APCI	大氣壓化學電離
ATCC	美國模式培養物保藏所
ATM	共濟失調毛細管擴張突變激酶
ATR	共濟失調毛細管擴張及Rad3相關激酶
AUC	濃度對時間曲線下之面積
bid	一天兩次
BQL	低於定量限值
DBS	乾血點
$\Delta C$	對照組中腫瘤體積之變化
$\Delta T$	治療組中腫瘤體積之變化
DNA	去氧核糖核酸
DNA-PK	DNA依賴性蛋白激酶
DNA-PKcs	DNA依賴性蛋白激酶催化亞單位
DSB	雙鏈DNA斷裂
HR	同源重組
IR	電離輻射
IP	腹膜內
IV	靜脈內
LC/MS	液體層析-質譜及液體層析-串聯質譜
LLOQ	量化下限
MRM	多反應監測
mTOR	雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物靶標
NHEJ	非同源性末端接合
PLD	聚乙二醇化脂質體多柔比星(DOXIL®)
PIKK	磷脂酰肌醇3-激酶相關激酶
PO	口服劑量
qd	一天一次
SEM	平均值之標準誤差
Ti	治療日之腫瘤體積
DMSO	二甲基亞砷
DMEM	杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle

	Medium)
pen/strep	青黴素/鏈黴素
NSCLC	非小細胞肺癌
SCLC	小細胞肺癌
HEPES	4-(2-羥基乙基)-1-六氫吡嗪乙磺酸
L	腫瘤之最長尺寸
W	腫瘤之最短尺寸
MC	甲基纖維素
ANOVA	單因子方差分析
DOX	多柔比星
EC50	半數最大有效濃度
BSA	牛血清白蛋白
FBS	胎牛血清
NA	未評價
PC-1	初代培養-1
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
RT	輻射療法
TCA	腫瘤化學敏感性分析
CSC	癌症幹細胞
HCC	肝細胞癌
IGRT	影像引導輻射療法
5-FU	5-氟尿嘧啶
CR	完全反應
MTD	最大耐受劑量
MTV	平均腫瘤體積
PR	部分反應
QW	每週一次
RPM	每分鐘轉數
SC	皮下
TFS	無腫瘤存活者
TGI	腫瘤生長抑制
TV	腫瘤體積

**實例1：用於投與之化合物B-2 CoX及聚乙二醇化脂質體多柔比星**

**化合物B-2 己二酸共晶體**。化合物B-2己二酸共晶體之製備及表徵揭示於WO 2015/058067(以引用的方式併入本文中)中。製備及表徵方法亦提供於下文及此處。

**化合物B-2 CoX之製備**。向1公升夾套容器(在頂部攪拌下)裝填化合物B-2 (1.000當量)、己二酸(2.614當量)、1-丙醇(122.564當量)，並以750 rpm攪拌漿液。添加共晶體之晶種(0.5%共晶體晶種)，並將反應混合物在25℃下攪拌。藉由去除等分試樣並藉由拉曼(Raman)光譜學分析來監測共晶體形成。114小時之後，確定共晶體形成完成。使用600 mL中等孔隙度燒結漏斗過濾漿液直至溶劑層面與濕濾餅一致為止。將母液分離，標記並分析內容物。然後用1-丙醇洗滌濕濾餅。將濕濾餅固體稱重並在真空烘箱中在50℃下乾燥。HPLC分析指示化合物B-2對己二酸(「化合物B-2 CoX」)之化學計量為約2:1。藉由此方法所產生之共晶體產生多晶形式A及形式B共晶體之混合物。

圖24顯示化合物B-2與己二酸之間所形成之共晶體(「化合物B-2 CoX」)之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

己二酸與化合物B-2之共晶體(「化合物B-2 CoX」)之熱重分析曲線顯示於圖25中。該等圖顯示在兩種共晶體中己二酸在約150℃開始損失。

化合物B-2與己二酸之共晶體(「化合物B-2 CoX」)之代表性差示掃描量熱法溫度記錄圖顯示於圖26中。

固態NMR波譜(ss-NMR)係在配備有Bruker-Biospin 4mm HFX探針之Bruker-Biospin 400 MHz Advance III寬口徑波譜儀上獲取。將大約70 mg之每一樣品裝入全容積Bruker-Biospin 4mm ZrO<sub>2</sub>轉子中。應用通常為

12.5 kHz之魔角旋轉(MAS)速度。將探頭溫度設置為275°K以使旋轉期間之摩擦加熱效應最小化。所有實驗均使用30秒之弛豫延遲。將<sup>13</sup>C CPMAS實驗之CP接觸時間設置為2 ms。採用具有線性斜坡(自50%至100%)之CP質子脈衝。哈特曼-沙克(Hartmann-Hahn)匹配在外部參照樣品(甘胺酸)上進行最佳化。SPINAL 64去耦用於大約100 kHz之場強。化學位移係參照金剛烷外部標準，其高場共振設置為29.5 ppm。利用溶劑洗滌之後，使用ss-NMR研究化合物B-2與己二酸之共晶體複合物(「化合物B-2 CoX」)。參見圖27。

**化合物B-2之己二酸共晶體之多晶形式A之製備：**在20°C至30°C下將如上文所闡述製備之322 mg形式A及形式B化合物B-2 CoX:己二酸共晶體之混合物及221 mg己二酸於9.8 g丙酮中攪拌30天。使用離心過濾裝置藉由過濾離心藉助0.45 μm膜過濾器分離出大約50 mg之固體，並在真空中在20°C至30°C下乾燥大約2小時。化合物B-2之己二酸共晶體之形式A之<sup>13</sup>C NMR波譜提供於圖28中。

**化合物B-2之己二酸共晶體之多晶形式B之製備：**用於噴霧乾燥之溶劑混合物係藉由將50g甲醇及117.5g二氯甲烷稱重至玻璃瓶中並振盪來製備。將500mg化合物B-2、176.2mg己二酸及19.3g甲醇二氯甲烷混合物稱重至透明玻璃小瓶中並攪拌直至所有固體均溶解為止。使用Buchi微型噴霧乾燥器B-290使用以下設置來噴霧乾燥此溶液：

參數	設置
入口溫度	99 °C
抽吸器	100%
幫浦	40%
冷凝器	-5°C
噴嘴	1mm
霧化器	35mm
過濾壓力	-60毫巴

經分離之材料在室溫下經2個月完全重結晶為化合物B-2:己二酸共晶體形式B。化合物B-2之己二酸共晶體之形式B之<sup>13</sup>CNMR波譜顯示於圖29中。

**化合物B-2己二酸共晶體懸浮液：**利用「化合物B-2 CoX」（其係2:1莫耳比之化合物B-2:己二酸共晶體，形式A及形式B之混合物)粉末及媒劑製備單位劑量懸浮液套組，劑量調整至8 mg/ml（劑量<300 mg）或50 mg/ml（劑量≥300 mg）。媒劑含有0.5%甲基纖維素(重量/體積[w/v])、0.1%苯甲酸钠、0.1%苯甲酸。使用具有聚乙烯蓋之聚丙烯瓶來分配粉末及媒劑二者。利用兩個等分試樣之投與媒劑(0.5%甲基纖維素、0.1%苯甲酸钠、0.1%苯甲酸)將化合物B-2 CoX粉末與作為粉末之額外己二酸穩定劑一起於容器中供應。將一個媒劑等分試樣添加至粉末容器，並將混合物振盪至懸浮。使用另一等分試樣之媒劑再一次沖洗容器。

**聚乙二醇化脂質體多柔比星(PLD)：**PLD，作為單次使用小瓶供應：20 mg/10mL。將經稀釋之PLD冷藏於2°C至8°C下。

**實例2：A549肺癌細胞對鹽酸多柔比星之敏感化之化合物B-2暴露之持續時間及計時之效應**

**細胞系、試劑、設備、軟體：**人類癌細胞系A549 (CCL-185)係自美

國模式培養物保藏所 (American Type Culture Collection, ATCC; Manassas, VA) 獲得。用於該等實驗中之化合物 B-2 不製備為共晶體。於 DMSO (ATCC 目錄號 4-X) 中製備 10 mM 化合物 B-2 之儲備溶液並儲存在 -20°C 下。鹽酸多柔比星 (dox) 係自 Sigma (St. Louis, MO) (目錄號 D1515) 獲得，溶解於 DMSO 中至 10 mM 濃度並儲存在 -20°C 下。

**細胞培養：**將 A549 人類肺癌細胞系培養於補充有 10% 胎牛血清 (Hyclone, 目錄號 SH30071.03)、1× GlutaMAX (Life Technologies, 目錄號 35050-061)、丙酮酸鹽 (Life Technologies, 目錄號 11360-070) 及 1× 青黴素 / 鏈黴素 (Life Technologies, 目錄號 15070) 之 DMEM (Life Technologies, 目錄號 11995) (完全培養基) 中。藉由每 3-4 天進行傳代將細胞維持在亞鋪滿狀態。將細胞以 1000 個細胞/孔平鋪於 96 孔透明底微量板 (Corning, 目錄號 3904) 中，並在化合物添加之前在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培育器中培育附著過夜。

**利用化合物 B-2 及鹽酸多柔比星處理：**於 DMSO 中製得化合物 B-2 及鹽酸多柔比星之 10 mM 儲備液，並使用 HP 數位分配器 D300 (Tecan, Switzerland) 組合添加至平鋪之細胞。對於該等實驗，與所有濃度下之化合物 B-2 之組合係使用組合矩陣以一式一份運行，其中化合物 B-2 係在板之 X 軸上作為滴定自 20 μM 至 0.1 μM 添加，且鹽酸多柔比星在 Y 軸上對於 6 天及 24 小時之共培育實驗係以 2 倍稀釋自 80 nM 至 0.125 nM 添加，且對於其餘實驗係自 8 nM 至 0.0125 nM 添加。一行僅含有化合物 B-2 滴定且一行僅含有鹽酸多柔比星滴定。將兩行細胞用作未處理對照，自其測定經處理細胞之存活分數。將細胞在 37°C、5% CO<sub>2</sub>、95% 空氣及 100% 相對濕度下培養。化合物添加之計時、化合物自板之孔之洗出及鹽酸多柔比星之再添

加係如圖1中所詳述。簡言之，藉由使用多吸量管手動將培養基自板中之所有孔去除，添加新鮮(無化合物)培養基，然後再次去除且然後最後一次添加新鮮培養基。鹽酸多柔比星之再添加(指示之處)係使用HP D300如圖1中所概述來實施。24 h之後，如上文所詳述洗滌所有板並添加新鮮培養基(無化合物)。將板再培育5天(總共6天)。

**細胞存活率分析：**初始化合物添加之後6天，將50  $\mu$ L之CellTiterGlo (根據製造商之方案製備)添加至化合物滴定板之每一孔。在Pherastar FS發光讀取器(BMG Labtech, Offenber, Germany)上讀取發光，且該等值用於所有進一步分析。

**計算方法：**在測試化合物B-2添加之不同時間及化合物B-2暴露之持續時間之一系列實驗中評價鹽酸多柔比星及化合物B-2濃度矩陣之細胞存活率。單獨分析來自該等實驗之每一者之數據。分析每一實驗之步驟闡述於下文。

1. 對於每一化合物B-2濃度，鹽酸多柔比星之EC<sub>50</sub>係使用Prism軟體來計算。然後鑑別出鹽酸多柔比星濃度矩陣中最接近EC<sub>50</sub>之濃度。

2. 使用以下公式(Bliss CI (1939) The toxicity of poisons applied jointly. Ann Appl Boil 26: 585-615)來計算化合物B-2濃度及最接近相應多柔比星EC<sub>50</sub> (來自步驟1)之鹽酸多柔比星濃度之每一組合使用加性模型所預期之抑制分數：

$$I_{add} = I_x + I_y - I_x * I_y$$

其中I<sub>x</sub>係使細胞與僅化合物B-2一起培育之抑制分數，I<sub>y</sub>係使細胞與僅鹽酸多柔比星一起培育之抑制分數，且I<sub>add</sub>係使細胞與鹽酸多柔比星及化合物B-2一起培育在加性模型下之預計抑制分數。然後將Bliss獨立得分



計算為所觀察到之抑制與使用加性模型之抑制之間之差異。

3. 構造bliss獨立得分對化合物B-2濃度之圖，且計算總體Bliss曲線下面積(AUC)。

Bliss AUC係在鹽酸多柔比星EC50處計算，此乃因預期鹽酸多柔比星之效能應在此濃度附近最大程度地受化合物B-2影響。化合物B-2暴露4小時之實驗之EC<sub>50</sub>值由於該等實驗之低抑制分數而不能可靠地計算，且因此未報告該等實驗之Bliss AUC。

**利用鹽酸多柔比星將A549細胞處理24小時及利用化合物B-2將其處理4、8、12或16小時之結果：**Bliss AUC係如上文所闡述來計算。結果顯示於表1中。相似得分係藉由以下來獲得：與鹽酸多柔比星同時添加化合物B-2並將細胞暴露於化合物B-2達24小時(表1中之實驗A)或在添加鹽酸多柔比星之後8或12小時添加化合物B-2 (實驗C)並將細胞暴露於化合物B-2達16小時。在化合物B-2係在添加鹽酸多柔比星之後12或16小時添加時，亦分別觀察到化合物B-2暴露之12小時或8小時持續時間(實驗G、L)之協同。相比之下，在鹽酸多柔比星添加之後暴露於化合物B-2達16小時則使得Bliss AUC更低(實驗B)。該等結果顯示，對於鹽酸多柔比星與化合物B-2之間之協同在24小時鹽酸多柔比星處理之後半期期間僅僅8小時之化合物B-2暴露即足夠。

表1. Bliss分析之結果			
添加時間(小時)	暴露之持續時間(小時)	Bliss AUC	實驗*
0	24	728	A
0	16	101	B
8	16	710	C
0	12	ND	D
4	12	266	E

表1. Bliss分析之結果			
添加時間(小時)	暴露之持續時間(小時)	Bliss AUC	實驗*
8	12	ND	F
12	12	415	G
0	8	71	H
4	8	49	I
8	8	12	J
12	8	124	K
16	8	323	L
0	4	ND	M
4	4	ND	N
8	4	ND	O
12	4	ND	P
16	4	ND	Q

ND係未測定；\*參見圖1

**總結及結論：**此研究評估暴露於化合物B-2達介於0與24小時之間及鹽酸多柔比星達24小時之A549肺癌細胞之活體外存活率。此研究中之數據顯示，在24小時時期之後半期及僅僅8小時之化合物B-2覆蓋對於協同即足夠。該等數據與以下假設一致：在鹽酸多柔比星添加之後延遲添加化合物B-2達最多12小時並不降低組合之效能。

**實例3：在細胞系異種移植物模型中評估化合物B-2 COX與DOXIL®組合**

評估植入HT-29、HCT 116、OVCAR-3、NCI-H1048或NCI-H2126細胞之雌性nu/nu裸小鼠(Charles River Laboratories, Wilmington, MA或Beijing Vital River Lab Animal Technology Company Limited, Beijing, China)中之化合物B-2 CoX與DOXIL® (鹽酸多柔比星脂質體注射液)組合之效能。如下文所詳述，當腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時，用單獨之DOXIL®

(1.5 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg或12 mg/kg)或與不同劑量及時間表之化合物B-2 CoX組合治療小鼠。DOXIL® (1.5 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg及12 mg/kg)與所有劑量及時間表之化合物B-2 CoX之所有組合之T/C%值均改良。在所有研究中，qd投與多日相當於或優於bid投與單日，且qd投與2、3或4天之間並無差異。

**細胞系：**此研究中所使用之細胞系列示於表2中且代表一系列腫瘤起源，包括結腸直腸癌、卵巢癌、非小細胞肺癌(NSCLC)及小細胞肺癌(SCLC)。細胞系係自美國模式培養物保藏所(ATCC)獲得。

表2.細胞系			
細胞系	起源	來源	目錄號
HCT116	結腸直腸	ATCC	CCL-247
HT-29	結腸直腸	ATCC	HTB-38
OVCAR-3	卵巢	ATCC	HTB-161
NCI-H2126	NSCLC	ATCC	CCL-256
NCI-H1048	SCLC	ATCC	CRL-5853

**化合物及調配物：**於含有0.5%甲基纖維素之媒劑中藉由在室溫下攪拌30分鐘將化合物B-2 CoX調配為均質懸浮液。濃度係10 mg/mL，且其係以10 mL/kg之投與體積在製備12小時內經口投與小鼠。

**細胞系異種移植物植入及治療：**將HCT 116、HT-29及OVCAR-3細胞系培養於DMEM (Invitrogen編號11995) + 2 mM麩醯胺酸(GlutaMAX, Invitrogen編號35050-061) + 10%胎牛血清(Hyclone編號SH30071-03)、丙酮酸鹽(Invitrogen編號11360-070)及pen/strep (Invitrogen編號15070-063)中。將NCI-H1048及NCI-H2126細胞系培養於補充有1%胰島素-運鐵蛋白-硒(Invitrogen編號51500-056)、10 nM氫化可體松(hydrocortisone) (Sigma CAS 50-23-7)、10 nM β-雌二醇(Sigma CAS編號50-28-2)、1%葡

葡萄糖(Invitrogen編號35050-061)、1.5% HEPES (Invitrogen編號15630-080)、10% 胎牛血清(Invitrogen編號10090-141)及1% pen/strep (Invitrogen編號15140-122)之DMEM/F12培養基(Invitrogen編號11320-033)中。將細胞於T150燒瓶中擴充，利用0.25% TrypLE Express (Invitrogen編號12605-010)在80-90%鋪滿下分離直至細胞剝離為止，用完全培養基中和且在1,000×g下離心。利用磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌一次，在1,000×g下離心並以20百萬個細胞/mL之濃度重新懸浮於磷酸鹽緩衝鹽水:基質膠膠原HC(Becton Dickinson編號354248)之1:1混合物中。將混合物(100 μL)皮下注射至nu/nu裸小鼠之背外側乳房墊中。在研究起始之前當平均腫瘤體積為大約200 mm<sup>3</sup>時，將小鼠隨機分組。治療組(n=10)通常係由媒劑對照、單獨之DOXIL®及DOXIL®與化合物B-2 CoX組合組成。在治療日，每一動物在化合物B-2 CoX之前16小時接受DOXIL® IV。然後在0及4小時時bid (方案A)或在0小時時qd (方案B)投與化合物B-2 CoX (PO)。在一些研究中，化合物B-2 CoX投與2天(qd ×2)或4天(qd ×4)，之間相隔24小時。將該等週期每週重複一次持續兩週。DOXIL®係以IV或IP投與且化合物B-2 CoX係以PO投與。

除非另有說明，否則治療進行兩個週期，之間相隔一週。每一研究之劑量濃度指示於結果部分中。將小鼠稱重，並利用測徑器每週兩次量測腫瘤。腫瘤體積(以mm<sup>3</sup>表示)係使用方程式體積=  $0.5 \times L \times W^2$ 來計算，其中L及W分別係腫瘤之最長及最短尺寸。抗腫瘤效能表示為T/C% (經治療之腫瘤體積之變化/對照之腫瘤體積之變化× 100%)，而消退表示為T/Ti% (最終腫瘤體積/原始腫瘤體積× 100%)。使用Gage Wedge (TAL Technologies, Inc.)收集數據。在乾血點(DBS)卡(Perkin Elmer)上收集血

液樣品。

**體重：**體重係在腫瘤量測時每週記錄兩次。

**排除準則：**所有分析均排除因非治療相關原因而死亡之動物。另外，在研究終止之前將任何瀕死動物或具有破裂/潰爛腫瘤之動物安樂死。

**數據分析：**使用以下公式來計算治療/對照百分比(T/C%)值： $T/C\% = 100 \times \Delta T / \Delta C$  (腫瘤生長抑制之量度)，其中：T = 媒劑組終止當天藥物治療組之平均腫瘤體積； $\Delta T = (\text{媒劑組終止當天藥物治療組之平均腫瘤體積}) - (\text{治療第0天藥物治療組之平均腫瘤體積})$ ；C = 媒劑組終止當天對照組之平均腫瘤體積； $\Delta C = (\text{媒劑組終止當天對照組之平均腫瘤體積}) - (\text{治療第0天對照組之平均腫瘤體積})$ 。最終腫瘤/初始腫瘤百分比(T/Ti%)係使用以下公式來計算： $\text{最終腫瘤體積} / \text{原始腫瘤體積} \times 100\%$ ，其中：T = 最終腫瘤體積(媒劑組終止當天藥物治療組之平均腫瘤體積)；Ti = 原始腫瘤體積(研究起始時之平均腫瘤體積)。

**統計學分析：**在媒劑組安樂死當天使用GraphPad Prism軟體進行不成對雙尾非參數t測試(曼-懷氏測試(Mann-Whitney test))。統計顯著性定義為 $P < 0.05$ 。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在HT-29異種移植腫瘤中之效能之結果：**使用HT-29細胞系異種移植模型來評估化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之效能。將植入HT-29細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、3 mg/kg DOXIL®、3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×4、6 mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX

bid及6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應及所計算之T/C%值於表3中給出。單獨之DOXIL®抑制腫瘤生長；然而，3 mg/kg與6 mg/kg DOXIL®劑量組之間並無顯著差異。3 mg/kg DOXIL®與3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4組(P = 0.62)之間並無顯著差異，然而化合物B-2 CoX在qd ×4投與時增強6 mg/kg DOXIL®之效能(P = 0.0068)。儘管6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX bid增強單獨之6 mg/kg DOXIL®之效能，如T/C%值(分別為22.1及44.7)所展示，但此差異在統計學上並不顯著(P = 0.089)。化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之qd ×4投與時間表優於bid投與(P = 0.023)。

表3.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HT-29異種移植物腫瘤模型中腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應			
治療	N	T/C% (第20天)	最大體重減輕 (%)
煤劑	10		N/A
3 mg/kg DOXIL®	10	49.9	N/A
3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	40.0	N/A
6 mg/kg DOXIL®	10	44.7	N/A
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX bid	10	22.1	-2.10 (第15天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	3.6	-6.41 (第15天)

N/A：不適用。

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第

15天最大體重減輕為-6.41%。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在HCT 116異種移植腫瘤中之效能：**使用與上文對於HT-29異種移植腫瘤相同之方案使用HCT 116細胞系異種移植模型來評估DNA-PK抑制劑化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之效能。

治療之效能及所計算之T/C%值顯示於表4中。單獨之DOXIL®抑制腫瘤生長；然而，3 mg/kg與6 mg/kg DOXIL®劑量組之間並無顯著差異。3 mg/kg DOXIL®與3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4組之間並無顯著差異(P = 0.72)，然而化合物B-2 CoX在qd ×4投與時增強6 mg/kg DOXIL®之效能(P = 0.0002)。儘管6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX bid增強單獨之6 mg/kg DOXIL®之效能，如T/C%值(分別為24.6及36.0)所展示，但此差異在統計學上並不顯著(P = 0.16)。

表4.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應

治療	N	T/C% (第21天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		N/A
3 mg/kg DOXIL®	10	41.1	N/A
3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	23.3	-0.77 (第13天)
6 mg/kg DOXIL®	10	36.0	-2.91 (第13天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX bid	10	24.6	-0.67 (第13天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	15.0	-2.72 (第13天)

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第13天最大體重減輕為-2.91%。

**與DOXIL®組合之化合物B-2 CoX時間表在HCT 116異種移植腫瘤中之效應：**選擇HCT 116異種移植腫瘤模型用於進一步檢查與DOXIL®組合之化合物B-2 CoX之時間表及劑量之效應。在此研究中，檢查在DOXIL®之後qd投與化合物B-2 CoX 2、3及4天之效應。

將植入HCT 116細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、6 mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×3及6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應及所計算之%T/C值係於表5中給出。單獨之DOXIL® (6 mg/kg)抑制腫瘤生長，然而6 mg/kg DOXIL® +化合物B-2 CoX qd ×2之組合進一步抑制HCT 116異種移植腫瘤之生長且此差異在統計學上顯著(P< 0.0007)。雖然6 mg/kg DOXIL® +化合物B-2 CoX qd ×3及qd ×4組與6 mg/kg DOXIL®組(P< 0.02)具有統計學差異，但與qd ×2投與時間表相比，額外天數之化合物B-2 CoX投與並未進一步增強效能。實際上，在三個化合物B-2 CoX治療時間表中，與qd ×3及qd ×4 (分別為17.0及17.1)相比，6 mg/kg DOXIL® +化合物B-2 CoX qd ×2得到最佳T/C%值(8.3)。該等數據表明，2天之化合物B-2 CoX即足以增強DOXIL®之效能。



表5.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植物腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應

治療	N	T/C% (第19天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		N/A
100 mg/kg化合物B-2 CoX qd x4	10	106	N/A
6 mg/kg DOXIL®	10	40.1	-0.49 (第11天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd x2	10	8.3	-4.4 (第12天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd x3	10	17.0	-6.49 (第12天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd x4	10	17.1	-5.32 (第12天)

N/A：不適用。

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第12天最大體重減輕為-6.49%。

在HCT 116異種移植物腫瘤中單獨之DOXIL®之劑量反應及化合物B-2 CoX與6 mg/kg DOXIL®組合之劑量反應：進行額外研究以測定HCT 116異種移植物腫瘤模型中單獨之DOXIL® (1.5-6 mg/kg)之劑量反應。此外，亦評價化合物B-2 CoX (25-100 mg/kg)與6 mg/kg DOXIL®組合之劑量反應。最後，亦檢查1.5 mg/kg DOXIL®與200 mg/kg化合物B-2 CoX組合之效能。

將植入HCT 116細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、6 mg/kg DOXIL®、3

mg/kg DOXIL®、1.5 mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg DOXIL® + 25 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2及1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

所計算之T/C%值係於表6中給出。觀察到單獨之DOXIL®之劑量反應，其中對於6 mg/kg、3 mg/kg及1.5 mg/kg DOXIL®組，T/C%值分別為30、55.1及61.5。6 mg/kg DOXIL®組與3mg/kg及1.5 mg/kg組(P<0.02)具有統計學差異，但3mg/kg與1.5 mg/kg組無差異(P = 0.67)。在此研究中，6 mg/kg DOXIL®組與所檢查之三個組合組之任一者並無統計學差異。然而，100 mg/kg、50 mg/kg及25 mg/kg 化合物B-2 CoX + 6 mg/kg DOXIL®組合組之20.0、26.7及35.9之T/C%值指示更高劑量之化合物B-2 CoX顯示增強效能之趨勢。1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg 化合物B-2 CoX抑制腫瘤生長多於1.5 mg/kg DOXIL®，如T/C%值(分別為39.8及61.5)所證實，但此差異在統計學上並不顯著(P = 0.089)。

表6.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植物腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應

治療	N	T/C% (第19天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		N/A
6 mg/kg DOXIL®	10	30	N/A
3 mg/kg DOXIL®	10	55.1	N/A
1.5 mg/kg DOXIL®	10	61.5	N/A
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2	10	20.0	-1.92 (第5天)

表6.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應			
治療	N	T/C% (第 19 天)	最大體重減輕 (%)
6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	26.7	N/A
6 mg/kg DOXIL® + 25 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	35.9	N/A
1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	39.8	N/A

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物 B-2 CoX 組合組中治療之後第5天最大體重減輕為-1.92%。所有其他組在研究過程中顯示體重增加。

在HCT 116異種移植小鼠模型中再檢查化合物B-2 CoX劑量及時間表與DOXIL®組合之結果。將植入HCT 116細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、6 mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、1.5 mg/kg DOXIL®、1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2及1.5 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應及所計算之T/C%值係於表7中給出。6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2及qd ×4組合治療增強單獨之6 mg/kg

DOXIL®組之效能，且與單獨之6 mg/kg DOXIL®組具有統計學差異(P< 0.04)。如先前所見，6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2與qd ×4組之間並無差異(P = 0.57)，6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2與qd ×4組之間亦無差異(P = 0.67)。另外，如先前所見，6 mg/kg DOXIL®組與6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2或qd ×4組之間並無差異(P> 0.28)。在1.5 mg/kg DOXIL®下，與200 mg/kg化合物B-2 CoX組合展示單獨DOXIL®之效能統計學上顯著之改良，然而100 mg/kg化合物B-2 CoX劑量則不。該等數據證實qd ×2投與與qd ×4時間表一樣有效之先前研究。

表7.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植物腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應

治療	N	T/C% (第20 天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		N/A
6 mg/kg DOXIL®	10	28.5	-2.27 (第16天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	13.0	-4.96 (第13天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	15.4	-6.18 (第13天)
6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	23.9	-6.18 (第13天)
6 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	26.6	-3.70 (第16天)
1.5 mg/kg DOXIL®	10	78.1	N/A
1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	42.2	N/A
1.5 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	62.8	N/A

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第13天最大體重減輕為-6.18%。

**化合物B-2 CoX劑量與3 mg/kg DOXIL®組合在HCT 116異種移植瘤腫瘤模型中之效應之檢查：**對3 mg/kg DOXIL®劑量與一系列化合物B-2 CoX劑量(50-200 mg/kg)之組合進行檢查以鑑別HCT 116異種移植瘤對該等組合之反應。

將植入HCT 116細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、3 mg/kg DOXIL®、3 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、3 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2及6 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應及所計算之T/C%值係於表8中給出。單獨之DOXIL® (3 mg/kg)抑制腫瘤生長。50 mg/kg及100 mg/kg化合物B-2 CoX組合組並不顯著增強單獨之DOXIL®之效應(P> 0.84)；然而，在200 mg/kg下則觀察到DOXIL®之統計學上顯著之增強(P = 0.019)。3 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2之效能與6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2所觀察到之效能相當，如分別為16.6及20.9之T/C%值所證實。

表8.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植物腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應			
治療	N	T/C% (第19天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		增益
3 mg/kg DOXIL®	10	34.8	-3.55 (第8天)
3 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	33.9	-3.56 (第8天)
3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	35.1	-2.84 (第8天)
3 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	16.6	-4.43 (第8天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	20.9	-5.29 (第12天)

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第12天最大體重減輕為-5.29%。

化合物B-2 CoX劑量與12 mg/kg DOXIL®組合在HCT 116異種移植物腫瘤模型中之效應之檢查結果：對12 mg/kg (36 mg/m<sup>2</sup>)之劑量之DOXIL®與25mg/kg或50 mg/kg化合物B-2 CoX之組合進行檢查以鑑別HCT 116異種移植物腫瘤對該等組合之反應。

使用HCT 116細胞系異種移植物模型來評估化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之效能。將植入HCT 116細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、12 mg/kg DOXIL®、12 mg/kg DOXIL® + 25 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、12 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg

DOXIL® 及 6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX。所有12 mg/kg DOXIL®組中之小鼠至第二天平均減輕6-7%體重。因此，在第2天、第7天及第9天將水凝膠(每籠大約0.5盎司)隨時自由地給予所有研究組。

所計算之T/C%值係於表9中給出。單獨之DOXIL® (6 mg/kg及12 mg/kg)抑制腫瘤生長。50 mg/kg之化合物B-2 CoX (但非25 mg/kg)顯著增強單獨之12 mg/kg DOXIL®之效應(P分別= 0.028、0.57)。6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2之效能與先前研究中所觀察到之效能相當，且較單獨之6 mg/kg DOXIL® (P = 0.023)展示統計學上顯著之差異。

表9.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中HCT 116異種移植物腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應			
治療	N	T/C% (第19天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10	N/A	-4.2 (第2天)
12 mg/kg DOXIL®	10	21.3	-9.4 (第8天)
12 mg/kg DOXIL® + 25 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2	10	19.3	-6.5 (第8天)
12 mg/kg DOXIL® + 50 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2	10	10.8	-7.4 (第8天)
6 mg/kg DOXIL®	10	31.7	-4.8 (第8天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×2	10	18.5	-5.9 (第2天)

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性。然而，使用水凝膠以尤其使12 mg/kg DOXIL®組之體重減輕最小化。重要的是，當化合物B-2 CoX

與12 mg/kg DOXIL®組合時，未觀察到體重減輕增加。單獨之12 mg/kg DOXIL®組展示所有組中之最大體重減輕(在第8天-9.4%)。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在OVCAR-3異種移植腫瘤中之效能：**使用OVCAR-3細胞系異種移植模型來評估化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之效能。將植入OVCAR-3細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、6 mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、1.5 mg/kg DOXIL®持續3個週期、1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2及1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2 (3個週期)。除非指示，否則在第0天及第7天實施兩個週期之治療(對於1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2組之一者第三週期係在第14天起始)。

治療效應及所計算之T/C%值係於表10中給出。單獨之DOXIL® (6 mg/kg)抑制腫瘤生長，且加上投與100 mg/kg化合物B-2 CoX 2天或4天進一步阻抑腫瘤生長。qd ×2與qd ×4組之間並無顯著差異(P = 0.19)。在1.5 mg/kg DOXIL®下腫瘤生長亦抑制三個週期且較媒劑組具有統計學差異(P = 0.0007)。當投與兩個或三個週期時，加上200 mg/kg化合物B-2 CoX進一步阻抑腫瘤生長，如分別為33.6及20.0之T/C%所證實。



表10.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中OVCAR3異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應			
治療	N	T/C% (第43天)	最大體重減輕(%)
媒劑	10		N/A
100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	83.2	N/A
6 mg/kg DOXIL®	10	26.0	N/A
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	10.2	N/A
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4	10	13.3	-0.3 (第13天)
1.5 mg/kg DOXIL® (三個週期)	10	43.7	N/A
1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	10	33.6	N/A
1.5 mg/kg DOXIL® + 200 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2 (三個週期)	10	20.0	N/A

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第13天最大體重減輕為-0.3%。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在NCI-H1048異種移植腫瘤中之效能：**將植入NCI-H1048細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、3 mg/kg DOXIL®、3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、6

mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX bid 及 6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×4。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應及所計算之T/C%值係於表11中給出。單獨之DOXIL®以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長。3 mg/kg DOXIL®與3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×4組之間並無顯著差異(P = 0.075)，然而化合物B-2 CoX在 qd ×4 投與時增強6 mg/kg DOXIL®之效能(P = 0.0002)。6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX bid 方案並未增強單獨之6 mg/kg DOXIL®之效能，如T/C%值(分別為20.0及21.7)及無統計學差異(P = 0.67)所展示。化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之 qd ×4 投與時間表優於bid投與(P = 0.0001)。

表11. 化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中NCI-H1048異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應

治療	N	T/C% (第15天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		N/A
3 mg/kg DOXIL®	10	45.5	-2.23 (第4天)
3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×4	10	32.0	-1.26 (第9天)
6 mg/kg DOXIL®	10	21.7	-1.62 (第4天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX bid	10	20.0	-4.58 (第4天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoX qd ×4	10	2.3	-7.55 (第12天)

N/A = 不適用。

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而

言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第12天最大體重減輕為-7.55%。

**化合物B-2 CoX與DOXIL® 組合在NCI-H2126異種移植腫瘤中之效能：**將植入NCI-H2126細胞之雌性nu/nu裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=10)係由以下組成：媒劑對照、3 mg/kg DOXIL®、3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4、6 mg/kg DOXIL®、6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX bid及6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×4。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應及所計算之T/C%值係於表12中給出。單獨之DOXIL®抑制腫瘤生長；然而，3mg/kg與6 mg/kg劑量組之間並無顯著差異 (P = 0.063)。化合物B-2 CoX (100 mg/kg qd ×4)增強3 mg/kg DOXIL®之效能，如T/C% (分別為37.8及65.7)所證實，且此差異在統計學上顯著(P = 0.0052)。與單獨之6 mg/kg DOXIL® (T/C% = 43.3)相比，6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoX bid及qd ×4之T/C% (分別為27.8及28.8)改良，然而，該等組合中無一者與單獨之DOXIL®組具有統計學差異。

表12.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中NCI-H2126異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應			
治療	N	T/C% (第26天)	最大體重減輕 (%)
媒劑	10		-0.97 (第1天)
3 mg/kg DOXIL®	10	65.7	-0.58 (第4天)
3 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoXqd ×4	10	37.8	N/A

6 mg/kg DOXIL®	10	43.3	-0.70 (第11天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoXbid	10	27.8	-0.41 (第11天)
6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2 CoXqd x4	10	28.8	-1.75 (第11天)

N/A：不適用。

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在組合組中治療之後第11天最大體重減輕為-1.75%。

**討論：**在HT-29、HCT 116、OVCAR-3、NCI-H1048及NCI-H2126細胞系中評估化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之抗腫瘤效能。單獨之DOXIL®之T/C%值係在10.8 - 78.1範圍內，此取決於劑量及個別細胞系之敏感性。DOXIL®(1.5mg/kg、3mg/kg、6mg/kg及12 mg/kg)與化合物B-2 CoX之所有劑量及時間表之所有組合之T/C%值均改良，但當與單獨之DOXIL®組相比時，並非所有組合均具有統計學差異。在所有研究中，qd投與多日與bid投與單日一樣好或優於其，且qd投與2、3或4天之間並無差異。自該等研究得出之結果展示，化合物B-2 CoX增強DOXIL®之效能。

該等細胞系異種移植研究展示，化合物B-2 CoX在跨越一系列腫瘤起源之5種細胞系中增強DOXIL®之效能，且該等組合治療方案具有良好耐受性。

**實例4：化合物B-2 COX對一組原發性卵巢腫瘤對PLD之敏感性之影響**

**材料：**DOXIL® (多柔比星HCl脂質體注射液)係濃度為2 mg/mL且儲存在2-8°C下之於玻璃小瓶中之無菌半透明之紅色脂質體分散液(Janssen

Products, LP, Horsham, PA)。甲基纖維素 (MC)400cP 係購自 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)並儲存在環境溫度下之白色粉末。化合物B-2 CoX係由Vertex Pharmaceuticals所提供之白色至灰白色粉末。化合物B-2 CoX之母體分子量為415.39，其中共晶體(CoX)校正因子為1.27。化合物B-2 CoX係在環境溫度下及避光儲存。

製備媒劑0.5% MC並儲存在2-8°C下，且在製備8天之內使用。在調配之前，將0.5% MC自儲存移除並在環境溫度下攪拌30分鐘。將適當量之0.5% MC添加至稱重量之化合物B-2 CoX並在環境溫度下攪拌。然後將懸浮液在5,000 rpm下均質15分鐘，並用注射器以20%最終體積之媒劑沖洗均質器之尖端。在投與之前將懸浮液再攪拌30分鐘。將剩餘調配物儲存在4-8°C下最多八天，且在投與之前將其在環境溫度下攪拌30分鐘。

NCr裸小鼠係小家鼠(Mus musculus)且係來自Taconic Laboratories (Hudson, NY, USA)。

**效能研究：**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合之活體內抗腫瘤活性係在5個原發性卵巢癌皮下異種移植物模型(CTG-0253、CTG-0486、CTG-0964、CTG-1166及CTG-1423)之篩選組中進行評價。進行該等研究以評價選擇性DNA-PK抑制劑化合物B-2 CoX增強DOXIL®之抗腫瘤效應之能力。化合物B-2 CoX係單獨投與或與DOXIL®組合投與。投與兩個週期之治療，且每週記錄兩次腫瘤體積及體重。

卵巢癌異種移植物腫瘤模型最初係自手術切下之臨床樣品確立。在雌性無胸腺NCr裸小鼠左側皮下植入CTG-0253、CTG-0486、CTG-0964、CTG-1166、或CTG-1423腫瘤片段。對此組5種卵巢腫瘤進行檢查以鑑別反應者。

使用三組小鼠，其中小鼠(n=4隻/組)經煤劑、6 mg/kg/劑量DOXIL® IV QW或6 mg/kg/劑量DOXIL® + 100 mg/kg/劑量化合物B-2 CoX治療，如圖2中所繪示。靜脈內(IV)投與DOXIL®，且16小時之後經口(PO)投與化合物B-2 CoX連續4天，之間相隔24小時。將此週期重複兩次，之間相隔一週。利用測徑器量測腫瘤且每週記錄兩次小鼠體重。腫瘤體積(以mm<sup>3</sup>表示)係使用方程式體積= 0.52 × L × W<sup>2</sup>來計算，其中L及W分別係腫瘤之最長及最短尺寸。抗腫瘤效能係表示為T/C% (經治療之腫瘤體積之變化/對照之腫瘤體積之變化× 100%)，而消退係表示為T/Ti% (最終腫瘤體積/原始腫瘤體積× 100%)。在煤劑組安樂死當天使用GraphPad Prism軟體進行不成對雙尾非參數t-測試(曼-懷氏測試)。另外，使用直至最後一天之數據實施統計學分析，所有3組均量測腫瘤體積。使用單因子方差分析(ANOVA)與鄧尼特多重比較測試(Dunnett’s multiple comparison test)進行腫瘤體積之統計學比較。當P< 0.05時，鑑別具有統計學顯著性。

表13.針對模型CTG-0253、0486、0964、1166及1423在荷瘤NCr小鼠中之效能研究設計							
組	n	試劑	劑量* (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	途徑	投與時間表	總劑量 數
1	4	0.5% MC	0	10	PO	(QD×4/wk)× 2	8
2	4	DOXIL®	6	10	IV	QW×2	2
3	4	DOXIL® + 化合物B-2 CoX	6 100	10 10	IV PO	QW×2 (QD×4/wk)× 2	2 8

\*兩個DOXIL®劑量均在後續化合物B-2 CoX劑量之前16小時投與。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在CTG-0253 原發性卵巢癌異種移植物模型中之效能：**在CTG-0253模型中，DOXIL®延遲腫瘤生長(T/C%為

6.9) 且當與 100 mg/kg 化合物B-2 CoX組合時此生長延遲增強(T/Ti% 69.1；圖3；表14)。對於所有劑量組而言，治療均具有良好耐受性，如在第13天組合組中之最大體重減輕為-3.8%所證實(圖4、表14)。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在CTG-0486原發性卵巢癌異種移植物模型中之效能：**在CTG-0486模型中，單獨之DOXIL® (T/C%為72.3)或當與100 mg/kg化合物B-2 CoX組合時(T/C% 97.4；圖5；表14)對腫瘤生長之影響最小。對於所有劑量組而言，由於所有治療組中之小鼠在研究過程中均增重，因此治療均具有良好耐受性(圖6、表14)。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在CTG-0964原發性卵巢癌異種移植物模型中之效能：**在CTG-0964模型中，DOXIL®延遲腫瘤生長(T/C%為50.1)，且當與100 mg/kg化合物B-2 CoX組合時此生長延遲增強(T/C% 34.1；圖7；表14)。在第26天，當媒劑組終止時，組合組與媒劑組具有統計學差異(P = 0.029)，但與單獨之DOXIL®組無差異(P = 0.49)。對於所有劑量組而言，由於所有治療組中之小鼠在研究過程中均增重，因此治療均具有良好耐受性(圖8、表14)。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在CTG-1166原發性卵巢癌異種移植物模型中之效能：**第二週期之DOXIL®治療期間之前兩個劑量之化合物B-2 CoX未在CTG-1166模型中給予。儘管如此，DOXIL®延遲腫瘤生長(T/C%為32.7)，且當與100 mg/kg化合物B-2 CoX組合時此生長延遲增強(T/C% 9.4；圖9；表14)。在第37天，當媒劑組終止時，治療組與媒劑組具有統計學差異(P = 0.029)。對於所有劑量組而言，治療均具有良好耐受性，如在第8天組合組中之最大體重減輕為-0.01%所證實(圖10、表14)。

**化合物B-2 CoX與DOXIL®組合在CTG-1423原發性卵巢癌異種移植**

**物模型中之效能：**在CTG-1423模型中，DOXIL®延遲腫瘤生長(T/C%為44.5)，且當與100 mg/kg化合物B-2 CoX組合時此生長延遲增強(T/C%27.6；圖11；表14)。在第28天，當媒劑組終止時，治療組與媒劑組具有統計學差異(P = 0.029)。對於所有劑量組而言，治療具有耐受性，如在第9天組合組中之最大體重減輕為-12.1%所證實(圖12、表14)。

表14.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中原發性卵巢癌異種移植瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%或T/Ti%)及體重之效應					
異種移植 物腫瘤模 型 (媒劑組終 止日)	治療	N	T/C%	T/Ti%	最大體重減輕 (%)
CTG-0253 (第23天)	媒劑	4	--	--	N/A (不適用)
	6 mg/kg DOXIL®	4	6.9	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoXqd x4	4	--	69.1	-3.8 (第13天)
CTG-0486 (第28天)	媒劑	4	--	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL®	4	72.3	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoXqd x4	4	97.4	--	N/A
CTG-0964 (第26天)	媒劑	4	--	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL®	4	50.1	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoXqd x4	4	34.1	--	N/A
CTG-1166	媒劑	4	--	--	N/A



表14.化合物B-2 CoX與DOXIL®之組合對裸小鼠中原發性卵巢癌異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%或T/Ti%)及體重之效應					
異種移植 物腫瘤模 型 (媒劑組終 止日)	治療	N	T/C%	T/Ti%	最大體重減輕 (%)
(第37天)	6 mg/kg DOXIL®	4	32.7	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoXqd x4	4	9.4	--	-0.01 (第8天)
CTG-1423 (第28天)	媒劑	4	--	--	N/A
	6 mg/kg DOXIL®	4	44.5	--	-0.02 (第6天)
	6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg化合物B-2 CoXqd x4	4	27.6	--	-12.1 (第9天)

**討論：**100 mg/kg化合物B-2 CoX與DOXIL®組合具有良好耐受性，且治療使得抗腫瘤活性增強，如與單獨之DOXIL®相比，所檢查之5種上文所闡述模型中之4者之T/C%值改良所證實。在所檢查之5種模型中之2者(CTG-0253及CTG-1166)中，當與單獨之DOXIL®相比時，化合物B-2 CoX與DOXIL®組合展示在研究過程中統計學上顯著(單因子ANOVA)之抗腫瘤活性。該等數據支持化合物B-2 CoX與DOXIL®組合用於治療實體腫瘤之進一步檢查。

**實例5：具有及不具化合物B-3之DOXIL®在HCT 116異種移植中之效能**

與先前實例中所闡述之異種移植方法類似，使用HT-29細胞系異種移植模型來評估化合物B-3與DOXIL®組合之效能。用於該等實驗中之化合物B-3不製備為共晶體。治療組(n=5)係由以下組成：媒劑對照、15

mg/kg DOXIL®、15 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-3 bid、6 mg/kg DOXIL®每週一次持續2個週期及6 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-3 bid 一次/週持續2個週期。在治療日，每一小鼠接受DOXIL®，16小時之後接受化合物B-3。圖13及圖14分別顯示腫瘤體積及體重變化。

#### **實例6：DOXIL®及化合物B-2在H460異種移植植物中投與之效能**

與先前實例中所闡述之異種移植方法類似，使用H460異種移植植物模型來評估化合物B-2與DOXIL®組合之效能。用於該等實驗中之化合物B-2不製備為共晶體。在H460異種移植植物中檢查4個組(媒劑、1 mg/kg DOXIL® (IP投與)、100 mg/kg 化合物B-2 (PO投與)、1 mg/kg DOXIL® + 100 mg/kg 化合物B-2)。化合物B-2係在約0小時及約4小時時投與且DOXIL®係在約15分鐘時投與。該方案係在第1天及第4天一週兩次提供。類似於其他實例中所闡述之方法量測腫瘤體積及體重。藉由臉頰出血收集血液並置於乾血點卡上用於PK分析。圖15及16顯示化合物B-2在同一天同時與DOXIL®共投與對異種移植植物小鼠模型之腫瘤體積及體重之效應。

#### **實例7：化合物B-2 CO-X與DOXIL®組合在原發性子宮內膜及卵巢腫瘤異種移植植物模型中之評估**

此研究之目標係評估DNA-PK抑制劑化合物B-2 Co-X與聚乙二醇化脂質體多柔比星(PLD, DOXIL®)組合在植入原發性子宮內膜腫瘤CTG-1280及原發性卵巢腫瘤(CTG-0259)之雌性NCr裸小鼠中之效能。

當腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup> (對於CTG-1280)或180 mm<sup>3</sup> (對於CTG-0259)時，將小鼠用單獨之PLD (6 mg/kg) q7d或與100 mg/kg 化合物B-2

CoX qd×2組合治療2個週期。對於CTG-1280而言，PLD與化合物B-2 CoX之組合使得腫瘤消退(T/Ti% -51.5)，而單獨之PLD治療引起腫瘤生長抑制(T/C% 21.7)。對於CTG-0259而言，PLD與化合物B-2 CoX之組合使得腫瘤生長抑制(T/C% 19.2)，其與單獨之PLD治療(T/C% 49)具有顯著性差異(P<0.0355)。該等數據支持繼續開發化合物B-2 CoX與PLD組合用於治療實體腫瘤。

**調配物：**藉由在室溫下攪拌30分鐘，將化合物B-2 CoX於含有0.5% 甲基纖維素之媒劑中調配為均質懸浮液。化合物B-2 CoX係以10 mg/mL 濃度製備，且以10 mL/kg之投與體積經口投與小鼠。

**方法：**子宮內膜癌異種移植物腫瘤模型最初係自手術切下之臨床樣品確立。在雌性無胸腺NCr裸小鼠左側皮下植入CTG-1280腫瘤片段。小鼠(n=5隻/組)經媒劑、6 mg/kg PLD或6 mg/kg PLD + 100 mg/kg化合物B-2 CoX治療，如圖17及圖18A-18B中所繪示。IV投與PLD，且16小時之後PO投與化合物B-2 CoX連續2天，之間相隔24小時。將此週期重複兩次，之間相隔一週。利用測徑器量測腫瘤且每週記錄兩次小鼠體重。腫瘤體積(以mm<sup>3</sup>表示)係使用方程式體積=  $0.52 \times L \times W^2$ 來計算，其中L及W分別係腫瘤之最長及最短尺寸。抗腫瘤效能表示為T/C% (經治療之腫瘤體積之變化/對照之腫瘤體積之變化× 100%)，而消退表示為T/Ti% (最終腫瘤體積/原始腫瘤體積× 100%)。在媒劑組安樂死當天使用GraphPad Prism軟體進行不成對雙尾非參數t-測試(曼-懷氏測試)。

卵巢癌異種移植物腫瘤模型最初係自手術切下之臨床樣品確立。在雌性無胸腺NCr裸小鼠左側皮下植入CTG-0259腫瘤片段。小鼠(n=5隻/組)經媒劑、6 mg/kg PLD或6 mg/kg PLD + 100 mg/kg化合物B-2 CoX治

療，如圖19A-19B中所繪示。IV投與PLD，且16小時之後PO投與化合物B-2 CoX連續2天，之間相隔24小時。將此週期重複兩次，之間相隔一週。利用測徑器量測腫瘤且每週記錄兩次小鼠體重。腫瘤體積(以mm<sup>3</sup>表示)係使用方程式體積=  $0.52 \times L \times W^2$ 來計算，其中L及W分別係腫瘤之最長及最短尺寸。抗腫瘤效能表示為T/C% (經治療之腫瘤體積之變化/對照之腫瘤體積之變化× 100%)，而消退表示為T/Ti% (最終腫瘤體積/原始腫瘤體積× 100%)。在媒劑組安樂死當天使用GraphPad Prism軟體進行不成對雙尾非參數t-測試(曼-懷氏測試)。

**化合物B-2 CoX與PLD組合在CTG-1280子宮內膜患者源異種移植瘤腫瘤中之效能結果：**使用CTG-1280異種移植瘤模型來評估化合物B-2 CoX與PLD組合之效能。將植入CTG-1280片段之雌性NCr裸小鼠在腫瘤達到大約200 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=5)係由以下組成：媒劑對照、6 mg/kg PLD、6 mg/kg PLD + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應顯示於圖18A (上圖)中，且所計算之T/C%或T/Ti%值係於表15A中給出。與媒劑組相比，單獨之PLD治療產生統計學上顯著之腫瘤生長抑制(P = 0.0079)。化合物B-2 CoX在qd ×2投與時增強6 mg/kg PLD之效能(T/Ti% -51.5, P < 0.016)且使得腫瘤消退。在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，小鼠中之該等投與方案在組合組中之一個動物治療之後第14天之最大體重變化為-4.3% (圖18B，下圖)。

表15A.化合物B-2 CoX與PLD之組合對裸小鼠中CTG-1280異種移植瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應

治療	N	T/C% (第18天)	T/Ti% (第18天)	平均最大體重減輕(%)
媒劑	5	N/A	N/A	N/A
6 mg/kg PLD	5	21.7	N/A	N/A
6 mg/kg PLD + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	5	N/A	-51.5	N/A*

N/A：不適用。\*注意：組合組中之一個動物之最大體重變化為-4.3%。

化合物B-2 CoX與PLD組合在CTG-0259卵巢患者源異種移植瘤中之效能結果：

使用CTG-0259異種移植瘤模型來評估DNA-PK抑制劑化合物B-2 CoX與PLD組合之效能。將植入CTG 0259片段之雌性NCr裸小鼠在腫瘤達到大約180 mm<sup>3</sup>時隨機化。治療組(n=5)係由以下組成：媒劑對照、6 mg/kg PLD、6 mg/kg PLD + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2。在第0天及第7天實施兩個週期之治療。

治療效應顯示於圖19A-19B中，且所計算之T/C%或T/Ti%值係於表15B中給出。與媒劑組相比，單獨之PLD治療產生統計學上顯著之腫瘤生長抑制。化合物B-2 CoX在qd ×2投與時增強6 mg/kg PLD之效能(T/C% -19.2, P < 0.0355)。

在研究過程期間每週量測兩次體重以評價治療之耐受性。一般而言，該等投與方案在小鼠中具有良好耐受性，其中在治療之後第7天平均最大體重減輕為3.4%；然而，組合組中一個動物之最大體重減輕為22%，

其隨時間恢復(圖19B)。

表15B.化合物B-2 CoX與PLD之組合對裸小鼠中CTG-0259異種移植腫瘤模型中之腫瘤生長之抑制(T/C%)及體重之效應				
治療	N	T/C% (第31天)	T/Ti% (第31天)	平均最大體重減輕(%)
媒劑	5	100	N/A	增重
6 mg/kg PLD	5	49	N/A	增重
6 mg/kg PLD + 100 mg/kg化合物B-2 CoX qd ×2	5	19	N/A	3.4

N/A：不適用。\*注意：組合組中一個動物之最大體重減輕為22%。

**討論：**在CTG-1280患者源異種移植模型中評估化合物B-2 CoX與PLD組合之抗腫瘤效能。單獨之PLD之T/C%值係21.7。PLD (6 mg/kg)與化合物B-2 CoX (100 mg/kg)之組合觀察到消退(T/Ti% -51.5)。自該等研究得出之結果展示化合物B-2 CoX增強PLD之效能。

亦在CTG-0259患者源異種移植模型中評估化合物B-2 CoX與PLD組合之抗腫瘤效能。單獨之PLD之T/C%值係49。PLD (6 mg/kg)與化合物B-2 CoX (100 mg/kg)之組合觀察到顯著腫瘤生長抑制(T/C% 19.2)。自該等研究得出之結果展示化合物B-2 CoX增強PLD之效能。

**實例8：化合物B-1或化合物B-2對原發性腫瘤細胞對化學治療劑之活體外敏感性之效應**

活體外測試之原發性人類腫瘤可較永生化癌細胞系提供額外之臨床效能指示，此乃因其異質性增加且更接近其所源自之患者腫瘤。以下兩項研究之目標係評價活體外原發患者腫瘤樣品對DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)選擇性抑制劑(化合物B-1或化合物B-2)與化學治療劑之組合之

反應率。用於該等實驗中之化合物B-1及化合物B-2不製備為共晶體。

具體而言，一個研究闡述化合物B-2與鹽酸多柔比星之組合。在此研究中，將一組原發性人類卵巢及子宮內膜腫瘤解離並用化合物B-2處理以測定此選擇性DNA-PK抑制劑對增強多柔比星活性之有效性。

另一研究闡述化合物B-1與輻射、博來黴素、順鉑、鹽酸多柔比星、吉西他濱、依託泊苷、卡鉑、太平洋紫杉醇或5-氟尿嘧啶(5-FU)之組合。在此研究中，將一組原發性人類腫瘤(非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、胰臟癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌、食管癌)解離並用化合物B-1處理以測定選擇性DNA-PK抑制劑對增強引起DNA破壞之標準照護治療(包括輻射、硫酸博來黴素、順鉑、鹽酸多柔比星、吉西他濱、依託泊苷、卡鉑、太平洋紫杉醇及5-氟尿嘧啶(5-FU))之活性之有效性。

在該兩項研究中，細胞存活率係在培養6天之後評價。實施組合矩陣之統計學分析以評價是否觀察到組合治療之協同、加性或拮抗。

**材料：**原發性患者樣品(參見下表16及17)係在其大小達到500 mg至1000 mg時自小鼠切下且立即處理或在過夜裝運之後處理。藉由將50 mg至150 mg碎片皮下植入免疫受損(裸)小鼠之側腹來使腫瘤連續傳代。使用前5代或7代內之腫瘤。

表16. 原發性腫瘤資訊			
腫瘤標識符	腫瘤類型	組織學亞型	組織學分級
OD26131	肺-NSCLC	鱗狀細胞癌	分化不良
OD33966	肺-NSCLC	腺癌	適度分化至分化不良
OD26749	肺-NSCLC	腺癌	分化不良
OD29498	肺-NSCLC	巨大非小細胞癌	分化不良
OD35982	肺-NSCLC	鱗狀細胞癌	分化不良

表16. 原發性腫瘤資訊			
腫瘤標識符	腫瘤類型	組織學亞型	組織學分級
YAS111611	肺-NSCLC	N/A	N/A
OD36088	肺-NSCLC	鱗狀細胞癌	分化不良
TS110310	肺-NSCLC	N/A	N/A
OD33117	肺-NSCLC	鱗狀細胞癌	分化不良
LUX031	肺-SCLC	小細胞神經內分泌癌	N/A
LUX013	肺-SCLC	鱗狀細胞癌(小細胞亞型)	N/A
P110408	胰臟	導管腺癌	適度分化
P110603	胰臟	導管腺癌	適度分化
P110504	胰臟	導管腺癌	分化不良至適度分化
P110325	胰臟	導管腺癌	分化不良至適度分化
P110413	胰臟	導管腺癌	分化不良
P110323	胰臟	導管腺癌	適度分化
L090923	肝-HCC	肝細胞癌	分化不良
GAX001	胃	腺癌	適度分化
GAX007	胃	腺癌	適度分化
GAX027	胃	腺癌	適度分化
ESX005	食管	鱗狀細胞癌	分化良好
ESX008	食管	鱗狀細胞癌	適度分化

表17. 原發性腫瘤資訊				
腫瘤標識符	腫瘤類型	組織學亞型	疾病分期	組織學分級
OVX001	卵巢	NA	NA	NA
CTG-0992	卵巢	癌	III	NA
CTG-1301	卵巢	癌	III	NA



表17. 原發性腫瘤資訊				
腫瘤標識符	腫瘤類型	組織學亞型	疾病分期	組織學分級
CTG-0947	卵巢	上皮	III	NA
CTG-0252	卵巢	乳頭狀漿液性腺癌	NA	NA
CTG-0258	卵巢	癌	NA	分化不良
CTG-0791	卵巢	乳頭狀漿液性腺癌	IIIC	分化不良
CTG-1423	卵巢	混合上皮癌	II	分化不良
CTG-0253	卵巢	乳頭狀漿液性腺癌	NA	分化不良
CTG-0486	卵巢	乳頭狀漿液性腺癌	III	NA
CTG-1166	卵巢	乳頭狀漿液性腺癌	IV	分化不良
ENX005	子宮內膜	NA	NA	NA
ENX001	子宮內膜	NA	NA	NA

**腫瘤化學敏感性分析(TCA)：**使原發性腫瘤樣品在免疫受損小鼠中生長並連續傳代。利用解剖刀將腫瘤於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS或RPMI)中機械解離成小片段(1 mm至2 mm)，並於50 mL離心管中在室溫下以200 × g離心5分鐘。將樣品重新懸浮於10 mL細胞解離試劑中並在37℃、5% CO<sub>2</sub>下在機械攪動下酶促消化1至3小時至單細胞懸浮液。將10mL完全RPMI-1640培養基添加至細胞混合物並上下吸取4至5次。然後使混合物通過70 μm或100 μm目濾網以去除未消化之腫瘤。然後將濾液在室溫下200 × g離心5分鐘並重新懸浮於20 mL完全RPMI-1640中。將此細胞懸浮液緩慢鋪層至20 mL室溫Histopaque上並在室溫下以400 × g不間斷離心15分鐘。將

界面轉移至新的50 mL離心管並添加15 mL完全RPMI-1640。使此懸浮液在室溫下以 $200 \times g$ 離心，並將所得沈澱重新懸浮於10 mL完全PC-1培養基中(胰臟腫瘤除外，在該情形下使用胰臟培養基)。將細胞稀釋於錐蟲藍(Trypan blue)中，並對不包括染料之活細胞進行計數。僅將較大之腫瘤細胞包括於細胞計數中。將細胞稀釋於完全PC-1或胰臟培養基中(視細胞之情形而定)，並於100-135  $\mu\text{L}$ 中以15,000至20,000個細胞/孔平鋪於超低附著U形底部板中。

**化合物添加：**對於該等研究，於DMSO中製備DNA-PK抑制劑(化合物B-1或化合物B-2)之10 mM儲備液並利用HP D300數位分配器(Tecan US, Morrisville, NC, USA)添加至大多數腫瘤之細胞，或稀釋至適當培養基(PC-1或胰臟培養基)中作為5-10 $\times$ 儲備液並添加至細胞(OVX001及ENX001、005)。亦添加PC-1、胰臟培養基及化學治療劑使得最終孔體積為150  $\mu\text{L}$ 。將多柔比星製成1 mM或10 mM DMSO儲備液並利用HP D300數位分配器添加至大多數腫瘤之細胞，或稀釋至PC-1中作為5-10 $\times$ 儲備液並添加至細胞(OVX001及ENX001、005)。將順鉑(順式-二氯二胺合鉑(II))於溫熱(60 $^{\circ}\text{C}$ )蒸餾水中新製備成10 mM並稀釋於PC-1中作為5-10 $\times$ 儲備液。將博來黴素、依託泊苷、多柔比星、吉西他濱、卡鉑、太平洋紫杉醇及5-FU製備為DMSO儲備液並稀釋至PC-1或胰臟培養基中作為5-10 $\times$ 儲備液並添加至細胞。基於當時可獲得之反應數據，對每一實驗使用不同之起始濃度、劑量範圍及劑量數。

對於鹽酸多柔比星實驗，與所有濃度下之化合物B-2之組合均一式三份運行。在每一板上設計6 $\times$ 3矩陣：0.73  $\mu\text{M}$ 及2.2  $\mu\text{M}$ 化合物B-2，或對於其中可獲得額外細胞之一些腫瘤之0.37  $\mu\text{M}$ 及4.4  $\mu\text{M}$ 化合物B-2，加上無

治療對照，分3行，每行6個孔。將鹽酸多柔比星(加上「無治療」對照)添加至此板各列之9個孔中。鹽酸多柔比星起始濃度可變；對於OVX，起始濃度係1  $\mu\text{M}$ 鹽酸多柔比星，以1:3稀釋。對於其餘卵巢腫瘤，起始濃度係5  $\mu\text{M}$ 鹽酸多柔比星，以1:3稀釋，其中在一個板上以5  $\mu\text{M}$ 鹽酸多柔比星起始，在另一板上繼續以0.021  $\mu\text{M}$ 鹽酸多柔比星起始。

對於ENX腫瘤，與所有濃度下之化合物B-2之組合均係一式一份在3個相同板之每一者上運行。在每一板上設計8×10矩陣，使得化合物B-2在一行中係以20  $\mu\text{M}$ 起始濃度測試，並跨越8個其餘行以1.8×稀釋，最終行含有DMSO。多柔比星在一列中係以0.032  $\mu\text{M}$ 起始來測試，並在6個其餘列中以2×稀釋，最終列含有DMSO。

在輻射實驗中，使用銫-137源(GammaCell 40 Exactor, MDS Nordion, Ontario, Canada)來投與一系列1-16 Gy。該等實驗係設計為一式三份之6×5矩陣。將0.15 $\mu\text{M}$ 、0.73 $\mu\text{M}$ 、1.5 $\mu\text{M}$ 及2.2  $\mu\text{M}$ 之4點濃度範圍之每一點之化合物B-1之加上「無治療」對照以一式三份添加至6個個別板。然後藉由將每一板暴露於0、1、2、4、8或16 Gy輻射來組裝該矩陣。

對於博來黴素實驗，與所有濃度下之化合物B-1之組合均係以一式三份運行。在一個板上設計6×3矩陣，其係由0.73  $\mu\text{M}$ 及2.2  $\mu\text{M}$ 之2點濃度範圍之化合物B-1加上無治療對照組成，分3行，每行6個孔。將博來黴素(加上「無治療」對照)添加至此板各列之9個孔中。對於具有不同起始濃度之化合物稀釋液之其他藥劑設計類似6×3矩陣。對於順鉑實驗，起始濃度係30  $\mu\text{M}$ ，其以1:3稀釋。對於依託泊苷實驗，針對NSCLC腫瘤起始濃度係50  $\mu\text{g/mL}$ 依託泊苷，其以1:2稀釋，或對於SCLC腫瘤起始濃度係30

μg/mL，其以1:3稀釋。對於鹽酸多柔比星實驗，起始濃度係5 μM多柔比星，其以1:3稀釋。對於吉西他濱實驗，起始濃度係5 μM吉西他濱，其以1:3稀釋。對於卡鉑實驗，起始濃度係20 μM卡鉑，其以1:3稀釋度稀釋。對於太平洋紫杉醇實驗，起始濃度針對GAX027、GAX007及ESX005係1 μM太平洋紫杉醇，且針對GAX001及ESX008係20 μM太平洋紫杉醇，其以1:3稀釋。對於5-FU實驗，起始濃度針對GAX027、GAX007及ESX005係20 μM 5-FU，且針對GAX001及ESX008係150 μM 5-FU，其以1:3稀釋。

將細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>、95%空氣及100%相對濕度下培養。

**存活率測定：**在化合物添加之後6天，將75 μL CellTiterGlo (根據製造商之方案製備)添加至化合物滴定板之每一孔。上下吸取4至5次之後，將100-200 μL轉移至96孔白壁或黑壁板。發光係在Wallac 1450 MicroBeta液體閃爍、Pherastar發光讀取器(BMG Labtech, Offenber, Germany)或Envision多標記讀取器(Perkin Elmer, Waltham, MA, USA)上讀取，且該等值用於所有進一步分析。

**數據分析：**Bliss加性模型係鑑別兩種化合物之間之協同之標準統計學方法(Berenbaum, MC. Criteria for analyzing interactions between biologically active agents. Adv Cancer Res 1981; 35:269-335)。數據係以以下方式轉換：

**正規化：**使每一個別數據點除以陰性對照(無標準照護藥劑且無化合物B-1或B2之孔)之平均值。

**平均受影響分數：**自1.0減去正規化值。對一式三份之值取平均值。

**Bliss加性：**對於A (化合物B-1或B-2)及B (標準照護藥劑)之每一濃

度或劑量，具有個別效應之兩種藥劑之合併反應C係 $C = A + B(1 - A)$ ，其中A及B表示介於0與1之間之平均受影響分數。

**超過Bliss得分之過量**：自每一組合之平均受影響分數減去合併反應C。將此值(C)乘以100以給出Bliss得分。個別Bliss得分大於10視為強烈協同，大於5視為協同，小於-5視為拮抗，且小於-10視為強烈拮抗。介於5與-5之間之值視為具有加性。

**平均Bliss**：對於每一組合矩陣，使用平均Bliss得分將每一腫瘤及治療分類為如上文所闡述之協同、拮抗或具有加性。

**化合物B-2與多柔比星組合之結果**：為評估多柔比星與化合物B-2之間之協同，使用Bliss加性模型。此模型係量化組合添加之兩種化合物之反應分數之統計學方法。結果將具有加性(與兩種化合物個別之總和相同)、協同(一種化合物加強另一化合物之效應)或拮抗(一種化合物抑制另一化合物之效應)。使用每一腫瘤及治療之平均Bliss得分如下分類協同、拮抗或加性：大於10視為強烈協同，大於5視為協同，小於-5視為拮抗且小於-10視為強烈拮抗。介於5與-5之間之值視為具有加性。

評價11種卵巢腫瘤對多柔比星與化合物B-2之組合之反應(表18)。所有11種腫瘤(100%)均顯示協同或加性。4種腫瘤顯示強協同(36%)。在大多數情形下，協同僅受限於單獨之多柔比星殺死大多數細胞；在多柔比星之次佳濃度下觀察到協同及強協同。

評價兩種子宮內膜腫瘤對多柔比星與化合物B-2之組合之反應(表18)。ENX005顯示強協同，且ENX001顯示協同。

表18.化合物B-2與多柔比星組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤類型	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
OVX001	卵巢	11	強烈協同
CTG-0992	卵巢	8	協同
CTG-1301	卵巢	8	協同
CTG-0947	卵巢	10	協同
CTG-0252	卵巢	14	強烈協同
CTG-0258	卵巢	9	協同
CTG-0791	卵巢	14	強烈協同
CTG-1423	卵巢	12	強烈協同
CTG-0253	卵巢	6	協同
CTG-0486	卵巢	5	加性
CTG-1166	卵巢	8	協同
ENX005	子宮內膜	21	強烈協同
ENX001	子宮內膜	6	協同

**化合物B-1與化學治療劑組合之結果：**評價9種NSCLC腫瘤對輻射與化合物B-1之組合之反應。所有9種腫瘤(100%)均顯示協同或加性(表19)。3種腫瘤顯示強協同(33%) (表19)。亦評價20種腫瘤(NSCLC、胰臟、胃、食管)對博來黴素與化合物B-1之組合之反應。所有20種腫瘤均顯示協同或加性(表20)。該等中之6者(30%)顯示強協同(表20)。腫瘤起源組織並不影響博來黴素與化合物B-1之組合之反應率。

評價一種肝細胞癌(HCC)腫瘤對多柔比星與化合物B-1之組合之反應。此腫瘤展示加性反應(表21)。

評價4種胰臟腫瘤對吉西他濱與化合物B-1之組合之反應。在該4種腫瘤中，2種(50%)顯示加性，且另2種(50%)顯示拮抗(表22)。

評價10種腫瘤(NSCLC、食管、胃)對順鉑與化合物B-1之組合之反應。該10種腫瘤之9種顯示加性或協同(90%)，且彼等中之一者顯示強協

同。然而，1種腫瘤展示拮抗(10%) (表23)。

評價5種腫瘤對5-FU (5-氟尿嘧啶)與化合物B-1之組合之反應。所有5種腫瘤(100%)均顯示協同或加性(表24)。

評價5種腫瘤對卡鉑與化合物B-1之組合之反應。所有5種腫瘤(100%)均顯示協同或加性(表25)。

評價5種腫瘤對太平洋紫杉醇與化合物B-1之組合之反應。該5種腫瘤之4種(80%)顯示加性，且剩餘腫瘤(20%)顯示拮抗(表26)。

評價4種腫瘤對依託泊苷與化合物B-1之組合之反應。所有3種腫瘤(100%)均顯示強協同(表27)。

總之，29/68 (46%)之與化合物B-1之組合治療在TCA分析中展示協同或強協同。另有29/63 (46%)顯示加性效應。僅有極小部分腫瘤(4/63；6%)顯示拮抗。利用任何治療組合均未觀察到基於腫瘤起源組織之反應偏差。輻射、博來黴素及依託泊苷與化合物B-1之組合在多個腫瘤類型中顯示最強及最一致之協同。多柔比星、卡鉑及5-FU組合主要顯示加性反應。太平洋紫杉醇、順鉑及吉西他濱亦具有佔優之加性反應，但在一小部分所測試之腫瘤中顯示拮抗。

表19.化合物B-1與輻射組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
YAS111611	肺(NSCLC)	1	加性
OD35982	肺(NSCLC)	5	加性
OD29498	肺(NSCLC)	2	加性
OD36088	肺(NSCLC)	14	強烈協同
TS110310	肺(NSCLC)	16	強烈協同
OD26131	肺(NSCLC)	12	強烈協同
OD33966	肺(NSCLC)	8	協同
OD33117	肺(NSCLC)	9	協同
OD26749	肺(NSCLC)	7	協同

表20.化合物B-1與博來黴素組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
OD33966	肺(NSCLC)	3	加性
TS110310	肺(NSCLC)	2	加性
OD25982	肺(NSCLC)	4	加性
OD29498	肺(NSCLC)	3	加性
P110325	胰臟	0	加性
GAX027	胃	11	強烈協同
GAX001	胃	14	強烈協同
OD36088	肺(NSCLC)	14	強烈協同
OD26749	肺(NSCLC)	10	強烈協同
P110603	胰臟	14	強烈協同
P110323	胰臟	10	強烈協同
ESX005	食管	6	協同
ESX008	食管	7	協同
GAX007	胃	5	協同
YAS111611	肺(NSCLC)	6	協同
OD33117	肺(NSCLC)	9	協同
OD26131	肺(NSCLC)	9	協同
P110408	胰臟	7	協同
P110504	胰臟	8	協同
P110413	胰臟	6	協同

表21.化合物B-1與鹽酸多柔比星組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
L090923	肝	4	加性



表22.化合物B-1與吉西他濱組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
P110603	胰臟	-2	加性
P110413	胰臟	-1	加性
P110325	胰臟	-9	拮抗
P110504	胰臟	-6	拮抗

表23.化合物B-1與順鉑組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
ESX005	食管	2	加性
ESX008	食管	1	加性
GAX007	胃	2	加性
GAX027	胃	-3	加性
OD33966	肺(NSCLC)	-1	加性
TS110310	肺(NSCLC)	-3	加性
YAS111611	肺(NSCLC)	-6	拮抗
GAX001	胃	14	強烈協同
OD36088	肺(NSCLC)	6	協同
OD33117	肺(NSCLC)	6	協同

表24.化合物B-1與5-FU組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
ESX005	食管	-1	加性
ESX008	食管	-2	加性
GAX007	胃	0	加性
GAX027	胃	4	加性
GAX001	胃	6	協同

表25.化合物B-1與卡鉑組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
ESX005	食管	3	加性
GAX007	胃	4	加性
GAX027	胃	4	加性
GAX001	胃	2	加性
ESX008	食管	5	協同

表26.化合物B-1與太平洋紫杉醇組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
ESX005	食管	-3	加性
GAX007	胃	-4	加性
GAX027	胃	1	加性
GAX001	胃	-1	加性
ESX008	食管	-5	拮抗

表27.化合物B-1與依託泊苷組合之匯總			
腫瘤標識符	腫瘤起源	平均Bliss得分	協同/加性/拮抗
OD29498	肺(NSCLC)	13	強烈協同
OD26749	肺(NSCLC)	19	強烈協同
LUX031	肺(SCLC)	16	強烈協同
LUX013	肺(SCLC)	15	強烈協同

**實例9：PH2AX及PKAP1作為DNA-PK抑制之生物標記物**

電離輻射(IR)誘導各種DNA破壞，其中雙鏈斷裂(DSB)最具細胞毒性。例如，參見Salles B. DNA-PK, a pharmacological target in cancer chemotherapy and radiotherapy? J Cancer Sci Ther 2011; S8:1-11。若不快速且完全修復，則該等DSB可經由細胞凋亡及/或有絲分裂障礙導致細胞死亡。除IR以外，某些化學治療劑(包括蔥環(多柔比星)、拓撲異構酶II

抑制劑及博來黴素)亦引起DSB。例如，參見Helleday T. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2008; 8:193-204。該等DNA病灶藉助起修復受破壞DNA且維持細胞存活率及基因體穩定性作用之DNA破壞反應網絡觸發一組複雜信號。

在哺乳動物細胞中，針對DSB之主要修復路徑係非同源性末端接合路徑(Non-Homologous End Joining Pathway, NHEJ)。例如，參見Bolderson E等人，Recent advances in cancer therapy targeting proteins involved in DNA double-strand break repair. Clin Cancer Res 2009; 15(20):6314-6320。此路徑不管細胞週期為何階段起作用，且不需要模板來重新連接破裂之DNA末端。NHEJ需要許多蛋白質及信號傳導路徑之協調。核心NHEJ機構係由Ku70/80異二聚體及DNA依賴性蛋白激酶之催化亞單位(DNA-PKcs)組成，其一起構成活性DNA-PK酶複合物。DNA-PKcs係絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶之磷脂醯肌醇3-激酶相關激酶(PIKK)家族之成員，其亦包括共濟失調毛細管擴張突變激酶(ATM)、共濟失調毛細管擴張及Rad3相關激酶(ATR)及雷帕黴素之哺乳動物靶標(mTOR)。然而，雖然DNA-PKcs與ATM及ATR屬同一蛋白激酶家族，但ATM及ATR激酶係藉助同源重組(HR)路徑起修復DNA破壞之作用且受限於細胞週期之S期及G<sub>2</sub>期。另外，雖然ATM亦募集至DSB位點，但ATR募集至單鏈DNA斷裂之位點。例如，參見Dobbs, TA等人，A structural model for regulation of NHEJ by DNA-PKcs autophosphorylation. DNA Repair 2010; 9:1307-1314。

認為NHEJ係藉助三個關鍵步驟來進行：識別DSB，DNA處理以去除末端處不可連接之末端或其他形式之破壞，及最終連接DNA末端。DSB

之識別係藉由Ku異二聚體結合至不整齊之DNA末端、隨後將兩分子之DNA-PKcs募集至DSB之毗鄰側來進行；此用於保護斷裂末端直至募集到其他處理酶為止。近期數據支持以下假設：DNA-PKcs使處理酶Artemis以及其自身磷酸化以製備DNA末端用於額外處理。例如，參見Bolderson及Dobbs，上文文獻。在一些情形下，在連接步驟之前可能需要DNA聚合酶來合成新的末端。據信，DNA-PKcs之自磷酸化誘導構形變化，其打開中心DNA結合腔，自DNA釋放DNA-PKcs，且促進DNA末端之最終重新連接。

除DNA-PK以外，ATM亦由DSB活化並募集至DSB之位點，使多種受質磷酸化，包括殘基Ser139上之組織蛋白H2A變體X (H2AX) (pH2AX或 $\gamma$ H2AX) (例如，參見Stiff，T.等人ATM and DNA-PK function redundantly to phosphorylate H2AX after exposure to ionizing radiation. Cancer Res 2004; 64:2390-2396)以及殘基Ser824上之KAP1 (pKAP1) (例如，參見White DE等人，KAP1, a novel substrate for PIKK family members, colocalizes with numerous damage response factors at DNA lesions. Cancer Res 2006; 66:11594-11599)。因此pH2AX及pKAP1含量可用作DSB及DNA修復之指示物。此研究之目的在於在利用單獨之標準化學療法DNA破壞劑依託泊苷或多柔比星或與選擇性DNA-PK抑制劑化合物B-1及化合物B-2組合處理之經培養癌細胞中評估作為DNA-PK抑制之生物標記物之pH2AX及pKAP1。

**材料及方法.**人類癌細胞系A549 (CCL-185)、DU4475 (HTB-123)、MDA-MB-436 (HTB-130)及MDA-MB-468 (HTB-132)係自美國模式培養物保藏所(ATCC; Manassas, VA)獲得。於DMSO中製備化合物B-1或化合

物B-2之10 mM儲備溶液並儲存在-20°C下。依託泊苷及多柔比星係購自Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)。

A549人類肺癌細胞系係購自ATCC並在補充有10%胎牛血清、1×必需胺基酸及1×青黴素/鏈黴素之DMEM (完全培養基)中培養。藉由每2-3天進行傳代將細胞維持在亞鋪滿狀態下。人類乳癌細胞系DU4475、MDA-MB-436及MDA-MB-468係購自ATCC並在補充有10%胎牛血清、1×Glutamax及青黴素/鏈黴素之DMEM中培養。藉由每2-3天進行傳代將細胞維持在亞鋪滿狀態下。

將化合物B-1及化合物B-2製備為於DMSO中之10 mM儲備溶液並儲存在-20°C下；將依託泊苷製備為於DMSO中之20 mM儲備溶液並儲存在-20°C下。用於該等實驗中之化合物B-1及化合物B-2不製備為共晶體。

將於12孔(Costar 3513)組織培養板中生長至70-80%鋪滿之A549肺癌細胞與指示濃度之化合物B-1或DMSO一起預培育45 min。自於培養基中製備之4×工作儲備液依將托泊苷添加至最終濃度為10  $\mu$ M。然後將細胞培育指示量之時間並收穫用於分析。

將於24孔(Costar，目錄號3526)或6孔(Costar，目錄號3516)組織培養板中生長至70-80%鋪滿之乳癌細胞系與1  $\mu$ M化合物B-2或DMSO一起預培育15 min。自於DMSO中製備之1000×儲備液將多柔比星添加至最終濃度為100 nM或500 nM。然後將細胞培育指示量之時間並收穫用於分析。

對於洗出實驗，在指示時間去除含有多柔比星及化合物B-2之培養基，且利用1× PBS將細胞洗滌一次，並添加含有1 $\mu$ M化合物B-2之新鮮培養基。在初始多柔比星添加之後將細胞培育8 h，且然後收穫用於分析。

**細胞溶解及西方墨點(Western Blot)分析。**將經化合物B-1或化合物B-2與化學治療劑之組合處理之細胞用冰冷PBS洗滌一次且然後溶解於150 $\mu$ L/孔2 $\times$  SDS-PAGE樣品緩衝液中，轉移至微量離心管，並於105 $^{\circ}$ C加熱塊中加熱5 min用於免疫印漬。將15- $\mu$ L等分試樣之每一SDS-PAGE樣品加載至12-泳道4 20% Tris-甘胺酸凝膠上並將凝膠在125v恆定電壓下運行直至染料前沿到達底部為止(大約2 h)。在電泳後，將凝膠中之分離蛋白質轉移至硝化纖維素膜。使用Hoefer轉移設備(型號TE42或TE62，Hoefer Inc, Holliston, MA)根據製造商說明書在冷室中在1.5A恆定電流下將轉移進行2 h。在轉移後，將硝化纖維素膜與封阻緩衝液一起在室溫下培育1 h。切割硝化纖維素膜，並將下半部分與2種一級抗體抗pH2AX (1/1000)及抗總H2AX (1/1000)一起培育過夜。洗滌之後，將經適當螢光標記之二級抗體添加至膜且然後利用pH2AX在800 (綠色)通道上及總H2AX在700 (紅色)通道上成像。將膜之上半部分依序在700 (紅色)通道上探測pKAP1 (1/1000)且然後在800 (綠色)通道上探測總KAP1 (1/1000)及GAPDH (1/2500)。使用Odyssey螢光成像系統(Li-Cor Biosciences; Lincoln, NE)進行影像獲取。

**化合物B-1及依託泊苷組合在A549肺細胞中。**為檢查DNA-PK抑制對活體外pKAP1之效應，使A549細胞與3  $\mu$ M化合物B-1一起預培育45 min，且然後添加依託泊苷至最終濃度為10  $\mu$ M。在依託泊苷添加後收穫各個時間點之細胞並藉由免疫印漬分析pH2AX及pKAP1之含量。結果顯示於圖20A-20B中。依託泊苷處理使得pH2AX及pKAP1二者之含量在2小時時期內逐漸增加，指示誘導DNA破壞。然後在隨後之6 h內，該等標記物之含量逐漸降低，此可能反映DNA破壞修復機制對DNA破壞之修復。

與單獨之依託泊苷處理相比，利用化合物B-1及依託泊苷共處理細胞使得pH2AX (在8 h時最大2倍)及pKAP1 (在8 h時最大7倍)二者之含量增加更大，此與DNA-PK之抑制減弱依託泊苷誘導之DNA破壞修復之假設一致。

**化合物B-2及多柔比星組合在培養中之乳癌細胞系中。**為檢查DNA-PK抑制對活體外pKAP1及pH2AX之效應，將DU4475乳癌細胞與1  $\mu$ M化合物B-2一起預培育15 min，之後添加100 nM或500 nM多柔比星。在多柔比星添加後收穫各個時間點之細胞並藉由免疫印漬分析pKAP1及pH2AX之含量。結果顯示於圖21A-21B中。多柔比星處理使得pKAP1及pH2AX之含量自4-8 h增加且在500 nM中保持升高直至24 h，但在100 nM處理組中未升高。利用100 nM或500 nM多柔比星及化合物B-2同時處理使得pKAP1 (對於100 nM及500 nM多柔比星，分別在12-24 h時最大37-42倍及在8 h時19倍)及pH2AX (對於100 nM及500 nM多柔比星，分別在12 h時最大2倍及在12 h時1.6倍)之含量增大，此與DNA-PK之抑制減弱多柔比星誘導之DNA破壞修復之概念一致。

為確定藉由利用化合物B-2及多柔比星同時處理細胞對DNA破壞之增強對DU4475細胞不具特異性，亦使兩種其他乳癌細胞系MDA-MB-436及MDA-MB-468與1  $\mu$ M化合物B-2一起預培育15 min，之後添加500 nM多柔比星。在多柔比星添加後收穫各個時間點之細胞並藉由免疫印漬分析pKAP1及pH2AX之含量。參見圖22A-22B。多柔比星處理再次使得pKAP1及pH2AX之含量在4 h時增加，其保持升高甚至至8 h。與化合物B-2之同時處理使得pKAP1 (在8 h時最大3.5-4倍)及pH2AX (在8 h時最大1.5倍)之含量增大，此與DU4475細胞系中之結果一致，指示此組合處理

在多種乳癌細胞系中廣泛有效。

為測定多柔比星脈衝與DNA-PK抑制劑組合對pKAP1及pH2AX含量之效應(其將更接近地模擬多柔比星之活體內投與)，使MDA-MB-468乳癌細胞與1  $\mu$ M化合物B-2一起預培育15 min，之後添加500 nM多柔比星。在指示時間點，自細胞去除培養基並添加僅含有1  $\mu$ M化合物B-2之新鮮培養基。自初始多柔比星暴露8 h收穫細胞，並藉由免疫印漬分析pKAP1及pH2AX之含量。結果顯示於圖23A-23C中。多柔比星暴露1-2 h對於pKAP1及pH2AX之檢測足夠，其繼續增加直至8小時時間點。與化合物B-2之同時處理使得在1 h多柔比星暴露開始時之pKAP1及pH2AX之含量增大，此與即使短歷時暴露於多柔比星即足以引起DNA破壞(可藉由與化合物B-2同時處理增強)之假設一致。

**結論。**在利用單獨之標準DNA破壞化學治療劑及與選擇性DNA-PK抑制劑化合物B-1或化合物B-2組合處理之癌細胞中評估作為DNA破壞標記物之pH2AX及pKAP1。具體而言，該等標記物係在利用依託泊苷處理之一種肺癌細胞系(A549)及利用多柔比星處理之3種乳癌細胞系中評估。在兩種類型之癌細胞中，利用單獨之化學治療劑處理使得pH2AX及pKAP1含量增加，此與該等藥劑在誘導DNA 雙鏈斷裂方面之已知作用機制一致。在與單獨之化學治療劑相比時，該等化學治療劑與選擇性DNA-PK抑制劑化合物B-1或化合物B-2組合共處理細胞總使pH2AX及pKAP1之含量增加。該等發現與DNA-PK抑制使得DNA破壞增強及pKAP1及pH2AX可用作DNA破壞及DNA-PK抑制之標記物之假設一致。

#### **實例10：活體內生物標記物分析**

將DOXIL®或媒劑以15 mg/kg投與具H460異種移植物腫瘤之裸小



鼠。在DOXIL®投與後15分鐘至72小時收集腫瘤(N=3個/組)並快速冷凍於液體氮中。使用針對pKAP1之抗體處理冷凍樣品用於西方分析。當與媒劑對照相比時，H460腫瘤中之pKAP1含量在DOXIL®處理之後24及48小時時增加。

#### 其他實施例

本文中所提供之所有參考文獻均係以全文引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，所有縮寫、符號及慣例均與當代科學文獻中所使用之彼等一致。

儘管已出於理解清晰之目的藉助說明及實例相當詳細地闡述上文，但熟悉此項技術者鑒於本揭示內容之教示可容易地明瞭可在不背離隨附申請專利範圍之精神或範圍之情形下對本發明作出某些改變及修改。



201815418

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

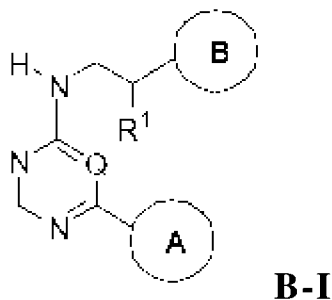
使用DNA破壞劑及DNA-PK抑制劑之組合治療癌症的方法

### 【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING CANCER USING A COMBINATION  
OF DNA-DAMAGING AGENTS AND DNA-PK INHIBITORS

### 【中文】

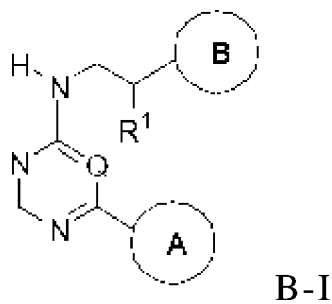
本文闡述治療個體之增殖性疾病之方法，其係藉由投與DNA破壞劑且在之後約8小時與約48小時之間向該個體投與DNA-PK抑制劑來實施。例示性DNA-PK抑制劑係由式(B-I)表示：



及其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、Q、環A及環B係如本文所定義。

### 【英文】

Described herein are methods of treating a proliferative disease in a subject by administering a DNA-damaging agent and between about 8 and about 48 hours later administering to the subject a DNA-PK inhibitor. Exemplary DNA-PK inhibitors are represented by Formula (B-I):



and by pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1, Q, Ring A, and Ring B are as defined herein.

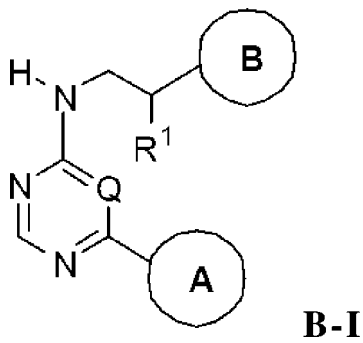
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種治療個體之增殖性病症之方法，該方法包含：

向有需要之個體投與DNA破壞劑，及

在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間向該個體投與DNA-PK抑制劑，其中該DNA破壞劑係多柔比星(doxorubicin)藥劑。

### 【第2項】

如請求項1之方法，其中該多柔比星藥劑係於脂質體中。

### 【第3項】

如請求項2之方法，其中該等脂質體經聚乙二醇化。

### 【第4項】

如請求項2之方法，其中該等脂質體未經聚乙二醇化。

### 【第5項】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星。

### 【第6項】

如請求項1之方法，其中該DNA破壞劑係聚乙二醇化脂質體多柔比星。

### 【第7項】

如請求項6之方法，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約14 mg/m<sup>2</sup>至約80 mg/m<sup>2</sup>且包括14 mg/m<sup>2</sup>及80 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

### 【第8項】

如請求項7之方法，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約18 mg/m<sup>2</sup>

至約72 mg/m<sup>2</sup>且包括18 mg/m<sup>2</sup>及72 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

**【第9項】**

如請求項8之方法，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約25 mg/m<sup>2</sup>至約55 mg/m<sup>2</sup>且包括25 mg/m<sup>2</sup>及55 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

**【第10項】**

如請求項9之方法，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約30 mg/m<sup>2</sup>至約50 mg/m<sup>2</sup>且包括30 mg/m<sup>2</sup>及50 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

**【第11項】**

如請求項10之方法，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約40 mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>且包括40 mg/m<sup>2</sup>及50 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。

**【第12項】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑投與一個週期以上，其中每一週期相隔7天至28天，且其中一個週期包含在第1天投與該DNA破壞劑1次，且投與該DNA-PK抑制劑1次至最多連續5次，每一連續次數相隔約16至約32小時。

**【第13項】**

如請求項12之方法，其中每一週期相隔約28天。

**【第14項】**

如請求項12之方法，其中DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑投與至少2個週期，且其中每一週期相隔約28天。

**【第15項】**

如請求項12之方法，其中DNA-PK抑制劑每週期連續投與3、4或5次，每一連續次數相隔約24小時。

**【第16項】**

如請求項1至15中任一項之方法，其中癌症係選自以下之實體腫瘤：口腔癌、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症、皮膚癌、甲狀腺癌及腎上腺癌。

**【第17項】**

如請求項1至15中任一項之方法，其中該癌症係選自以下癌症之實體腫瘤：口腔癌，其中該口腔癌係頰腔癌、唇癌、舌癌、口癌、舌咽癌；心臟癌，其中該心臟癌係肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤或畸胎瘤；肺癌，其中該肺癌係支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨錯構瘤或間皮瘤；胃腸癌，其中該胃腸癌係食管癌(鱗狀細胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸(small bowel或small intestinal)癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(large bowel或large intestinal)癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸癌、結腸-直腸癌、結腸直腸癌或直腸癌；泌尿生殖道癌，其中該泌尿生殖道癌係腎癌(腺癌、維爾姆斯瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱癌及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)、睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝癌，其中該肝癌係肝細胞瘤(肝細胞癌瘤)、膽管癌、

肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤或膽道癌；骨癌，其中該骨癌係骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochondroma)(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤或巨細胞瘤；神經系統癌症，其中該神經系統癌症係頭骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤(meningiosarcoma)、神經膠瘤病)、腦癌(星細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤或腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科癌症，其中該婦科癌症係子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(cervical cancer)(子宮頸癌瘤(cervical carcinoma)、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(ovarian cancer)(卵巢癌瘤(ovarian carcinoma) [漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層卵囊膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤))、輸卵管癌(癌瘤)、或乳癌；皮膚癌，其中該皮膚癌係惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角質棘皮瘤、發育異常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤或癭瘤；甲狀腺癌，其中該甲狀腺癌係乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌；髓樣甲狀腺癌、2A型多發性內分泌腺瘤病、2B型多發性內分泌腺瘤病、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤、或副神經節瘤；或

腎上腺癌症，其中該腎上腺癌症係神經胚細胞瘤。

**【第18項】**

如請求項1至15中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、膽道癌、頭頸癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食管癌、乳癌、肝細胞癌、子宮內膜癌及卵巢癌。

**【第19項】**

如請求項18之方法，其中該癌症係選自由卵巢癌及子宮內膜癌組成之群。

**【第20項】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約30小時之間投與。

**【第21項】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約12小時與約30小時之間投與。

**【第22項】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約20小時與約28小時之間投與。

**【第23項】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約16小時投與。

**【第24項】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該



DNA破壞劑之後約24小時投與。

【第25項】

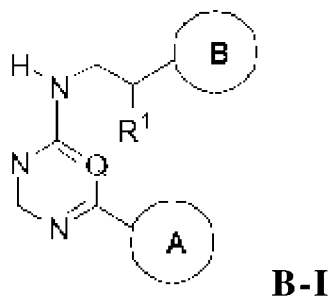
如請求項24之方法，其中該方法包含投與DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑至少2個週期，且其中每一週期相隔28天，且其中該DNA破壞劑係在每週期之第1天投與且該DNA-PK抑制劑係在第2天、第3天及第4天投與。

【第26項】

如請求項25之方法，其中該方法包含投與DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑2、3、4、5、6、7、8、9或10個週期。

【第27項】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係由式(B-I)表示：



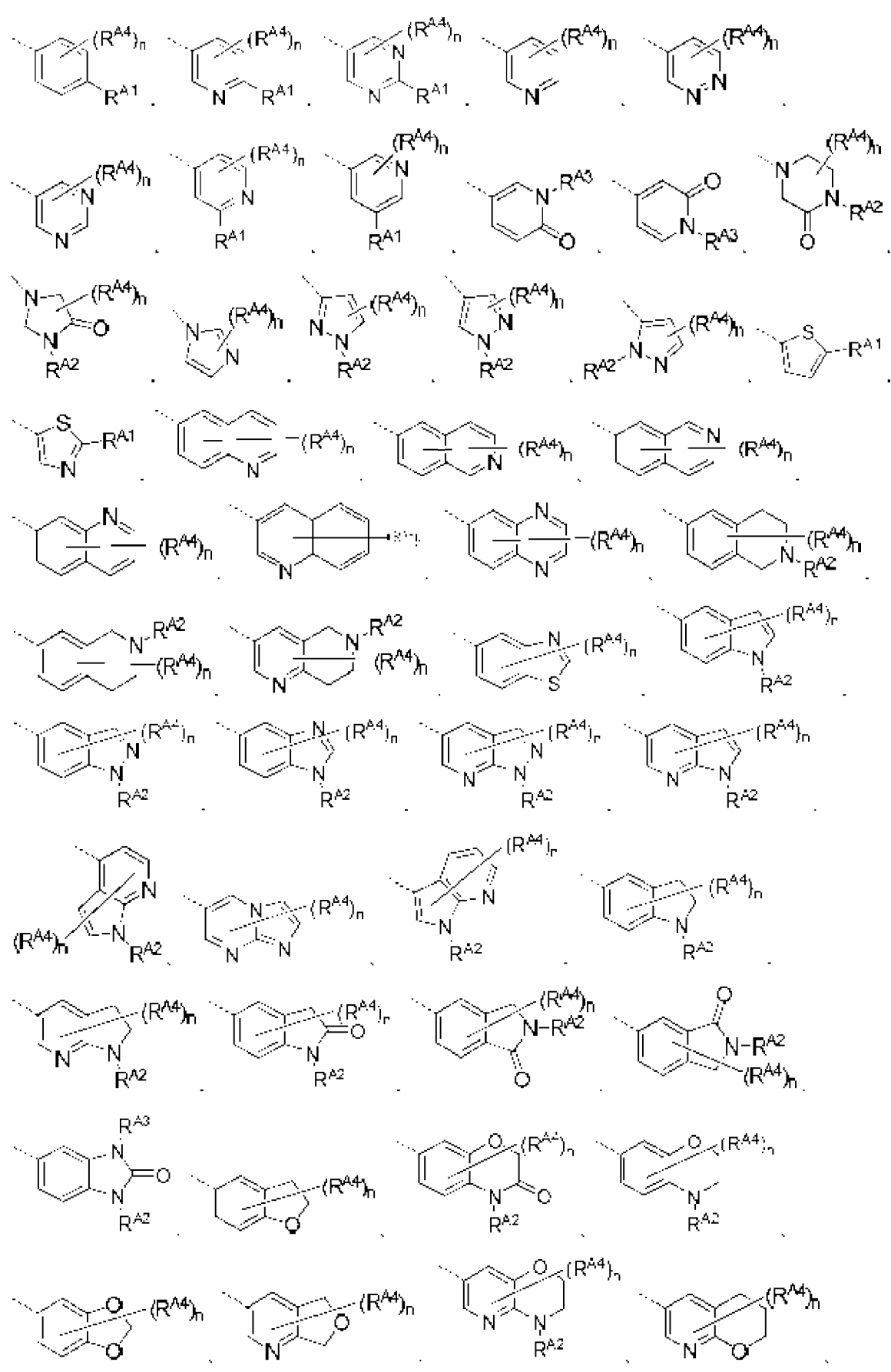
或其醫藥上可接受之鹽，

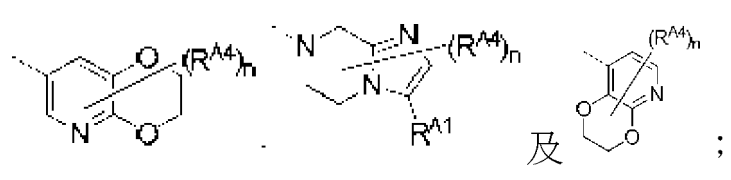
其中：

Q係N或CH；

R<sup>1</sup>係氫、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，或R<sup>1</sup>與其所結合之碳形成C=CH<sub>2</sub>基團；

環A係選自由以下各項組成之群之環系：





$R^{A1}$ 係氫、鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基- $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{0-4}$ 烷基- $OR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基- $SR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基- $C(O)N(R^{A1a})_2$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-CN、 $C_{0-4}$ 烷基-S(O)- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O) $OR^{A1b}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O) $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )S(O)<sub>2</sub> $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1a}$ )<sub>2</sub>、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )(3-6員-環烷基)、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )(4-6員-雜環基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$ 烷基-N( $R^{A1a}$ )<sub>2</sub>、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$ 烷基- $OR^{A1a}$ 、N( $R^{A1b}$ ) $C_{1-4}$ 烷基-(5-10員雜芳基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{1-4}$ 烷基-(4-6員雜環基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、 $C_{0-4}$ 烷基-(苯基)、 $C_{0-4}$ 烷基-(3-10員-雜環基)、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O)-(4-6員-雜環基)、 $C_{0-4}$ 烷基-O- $C_{0-4}$ 烷基-(4-6員-雜環基)、 $C_{0-4}$ 烷基-(5-6員-雜芳基)、 $C_{0-4}$ 烷基-C(O)-(5-6員-雜芳基)、 $C_{0-4}$ 烷基-O- $C_{0-4}$ 烷基-(5-6員-雜芳基)、 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1a}$ )(4-6員-雜環基)或 $C_{0-4}$ 烷基-N( $R^{A1b}$ )(5-6員-雜芳基)，其中該 $R^{A1}$ 雜環基之每一者係選自以下各項之環系：氮丙啶基、氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基、四氫噻吩二氧基、1,1-二側氧基硫雜環丁基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及異吲哚啉酮基，其中該 $R^{A1}$ 雜芳基之每一者係選自以下各項之環系：呋喃基、噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基及四唑基，且其中該等 $R^{A1}$ 烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最

多三個F原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、苯基、苄基、烯基-C<sub>0-2</sub>烷基、炔基-C<sub>0-2</sub>烷基、最多兩個C<sub>0-2</sub>烷基-OR<sup>A1b</sup>基團、C<sub>0-2</sub>烷基-N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、SC<sub>1-4</sub>烷基、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)R<sup>A1b</sup>基團、C(O)OR<sup>A1b</sup>基團、C(O)N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、-CN基團或選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、六氫吡啶基及嗎啉基之C<sub>4-6</sub>雜環系取代；

每一R<sup>A1a</sup>獨立地係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、吡咯啶基及六氫吡啶基之C<sub>4-6</sub>雜環基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基之C<sub>5-6</sub>雜芳基，或兩個R<sup>A1a</sup>與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3至6員雜環，其中該等R<sup>A1a</sup>烷基、環烷基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個2H原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、最多兩個C<sub>0-2</sub>烷基-OR<sup>A1b</sup>基團、C<sub>0-2</sub>烷基-N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、SC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)R<sup>A1b</sup>基團、C(O)OR<sup>A1b</sup>基團、C(O)N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團或-CN基團取代；

每一R<sup>A1b</sup>獨立地係氫、C<sub>1-2</sub>烷基或C<sub>3-4</sub>環烷基；

R<sup>A2</sup>係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-4</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-(4-6員)雜環基、C<sub>2-4</sub>烷基-OR<sup>A2a</sup>、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)N(R<sup>A2a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0-2</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)-(4-6員)雜環基，其中該雜環基之每一者係選自氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基及1,1-二側氧基硫雜環丁基，且該等R<sup>A2</sup>基團除氫以外之每一者視情況經最多三個F原子、最多兩

個  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、烯基- $C_{0-2}$  烷基、炔基- $C_{0-2}$  烷基、最多兩個  $OR^{A2b}$  基團、 $C_{0-2}$  烷基- $N(R^{A2b})_2$  基團、 $SC_{1-4}$  烷基、 $S(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $C(O)R^{A2b}$  基團、 $C(O)OR^{A2b}$  基團、 $C(O)N(R^{A2b})_2$  基團或-CN基團取代；

每一  $R^{A2a}$  獨立地係氫、 $C_{1-4}$  烷基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基之  $C_{5-6}$  雜芳基，或兩個  $R^{A2a}$  與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之 3 至 6 員雜環；

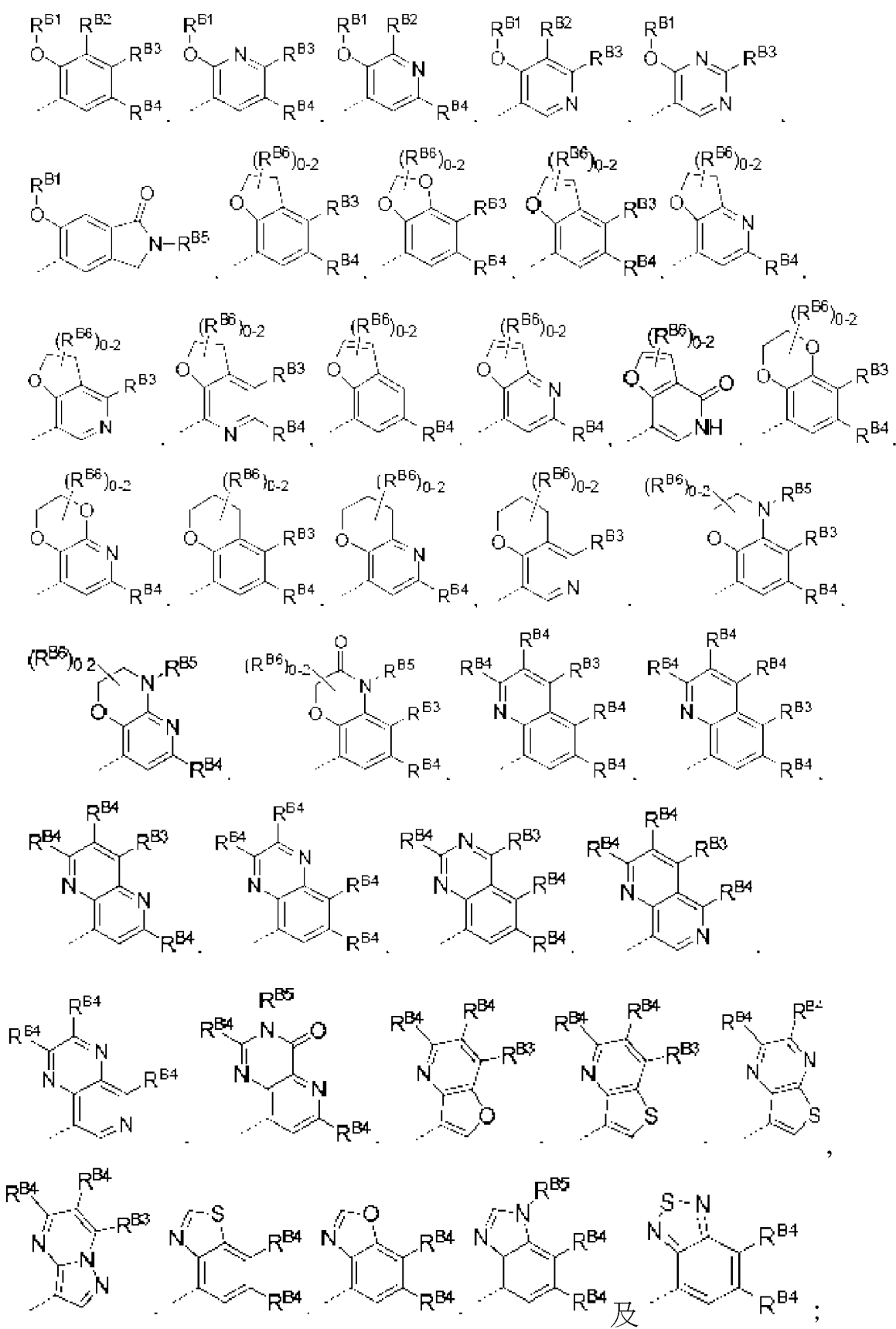
每一  $R^{A2b}$  獨立地係氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-4}$  環烷基；

$R^{A3}$  係氫或  $C_{1-2}$  烷基；

每一  $R^{A4}$  獨立地係氫、鹵素、CN、 $C_{1-4}$  烷基或  $OC_{1-4}$  烷基，其中每一  $R^{A4}$  烷基視情況經最多 3 個 F 原子、兩個非孿位 OH 基團或一個  $OC_{1-2}$  烷基取代，或兩個  $R^{A4}$  與中間飽和碳原子一起形成螺連接之環丙基或環丁基環；

n 係 0 至 3；

環 B 係選自由以下各項組成之群之環系：



$R^{B1}$  係氫、 $C_{1-4}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$  環烷基、 $C(O)C_{1-2}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}$ -  
(4至6員)雜環基環，其中該雜環係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡

喃、二噁烷基、二氧雜環戊基及吡咯啉酮基或 $(CH_2)_{1-2}$ (5-6員)雜芳基環，其中該雜芳基環係選自吡啶基、咪唑基及吡唑基，且其中該等 $R^{B1}$ 烷基、環烷基、苯基、苄基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多3個F原子、最多兩個 $C_{1-2}$ 烷基、兩個非變位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；

$R^{B2}$ 係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基；

每一 $R^{B3}$ 獨立地係氫、鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、CN、 $C(O)H$ 、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $C(O)NH(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 環烷基、 $C(O)NHCH_2$ 氧雜環丁基、 $C(O)NHCH_2$ 四氫呋喃基、 $C(O)NHCH_2$ 四氫吡喃基、 $C(O)NH$ 苯基、 $C(O)NH$ 苄基、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOC_{1-4}$ 烷基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ 環烷基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 氧雜環丁基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 四氫呋喃基、 $C(O)NHO(CH_2)_{0-1}$ 四氫吡喃基、 $C(O)NHO$ 苯基、 $C(O)NHO$ 苄基、 $NH_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、 $SC_{1-4}$ 烷基、 $S(O)C_{1-4}$ 烷基或選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯、吡唑基及噁二唑基之5員雜芳基環系，其中除氫或鹵素以外之每一 $R^{B3}$ 基團視情況經Cl、最多三個F原子、最多兩個非變位OH基團、最多兩個 $OC_{1-2}$ 烷基、一個 $NH_2$ 、一個 $NHC_{1-2}$ 烷基、一個 $NHC(O)C_{1-2}$ 烷基或一個 $N(C_{1-2}烷基)_2$ 取代；

每一 $R^{B4}$ 獨立地係氫、氖、鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、 $SC_{1-4}$ 烷基、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}烷基$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-4}烷基$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-4}烷基$ 、 $C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、CN、嗎啉基環或咪唑基環，其中每一 $R^{B4}$ 烷基視情況經最多3個F原子、兩個非變位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；

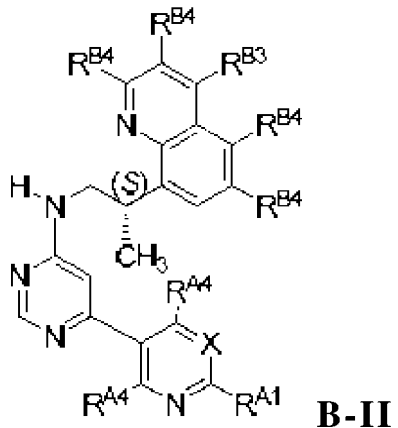
$R^{B5}$ 係氫、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}烷基$ 、 $C(O)OC_{1-4}烷基$ 、 $C(O)NH_2$ 、

C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基或C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中該R<sup>B5</sup>烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個OC<sub>1-2</sub>烷基取代，且

R<sup>B6</sup>係F或C<sub>1-2</sub>烷基，或兩個R<sup>B6</sup>與中間碳原子形成螺環丙基或螺環丁基環。

【第28項】

如請求項27之方法，其中抑制DNA-PK之該化合物具有式(B-II)：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係N或CR<sup>A5</sup>；

R<sup>A1</sup>係F、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-5</sub>環烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基、OC<sub>1-4</sub>烷基-C<sub>3-5</sub>環烷基、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub>烷基、NHC<sub>1-4</sub>烷基-C<sub>3-5</sub>環烷基或C<sub>0-4</sub>烷基-雜環基，其中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個<sup>2</sup>H原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；

每一R<sup>A4</sup>獨立地係H或<sup>2</sup>H；

R<sup>A5</sup>係氫、F、C<sub>1-4</sub>烷基或OC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基之每一者視情況經最多三個F原子或最多三個<sup>2</sup>H原子取代；

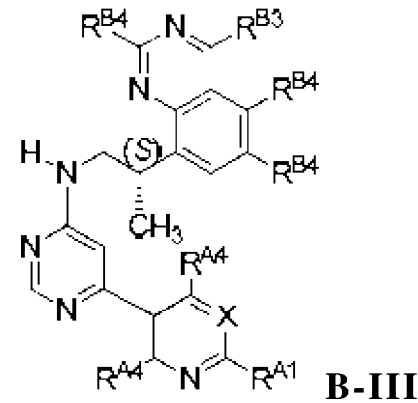
R<sup>B3</sup>係C(O)NHC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基視情況經最多三個F原子、最多



三個<sup>2</sup>H原子、最多兩個非變位OH基團或最多兩個OC<sub>1-2</sub>烷基取代；且  
每一R<sup>B4</sup>獨立地係氫、氖、F或C<sub>1-4</sub>烷基。

【第29項】

如請求項27之方法，其中抑制DNA-PK之該化合物具有式(B-III)：



或其醫藥上可接受之鹽，  
其中：

X係N或CR<sup>A5</sup>；

$R^{A1}$  係 F、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-5}$  環烷基、 $OC_{1-4}$  烷基、 $OC_{1-4}$  烷基- $C_{3-5}$  環烷基、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$  烷基、 $NHC_{0-4}$  烷基- $C_{3-5}$  環烷基或  $C_{0-4}$  烷基-雜環基，其中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個 F 原子、最多三個  $^2H$  原子、最多兩個非變位 OH 基團或最多兩個  $OC_{1-2}$  烷基取代；

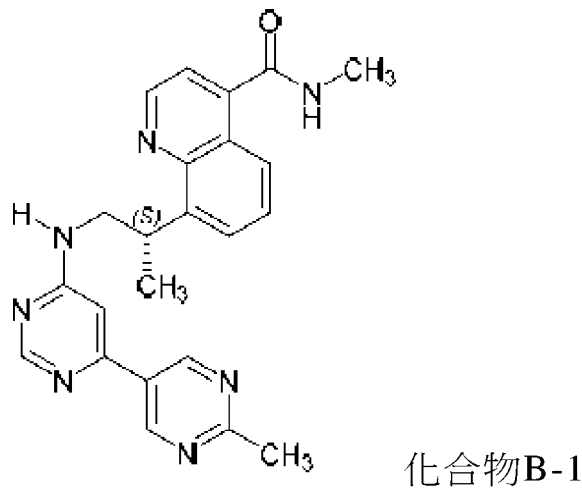
每一R<sup>A4</sup>獨立地係H或<sup>2</sup>H；

R<sup>A5</sup>係氫、F、C<sub>1-4</sub>烷基或OC<sub>1-4</sub>烷基，其中該烷基之每一者視情況經最多三個F原子或最多三個<sup>2</sup>H原子取代；

$R^{B3}$  係  $C(O)NHC_{1-4}$  烷基，其中該烷基視情況經最多三個 F 原子、最多三個  $^2H$  原子、最多兩個非孿位 OH 基團或最多兩個  $OC_{1-2}$  烷基取代；且每一  $R^{B4}$  獨立地係氫、氖、F 或  $C_{1-4}$  烷基。

【第30項】

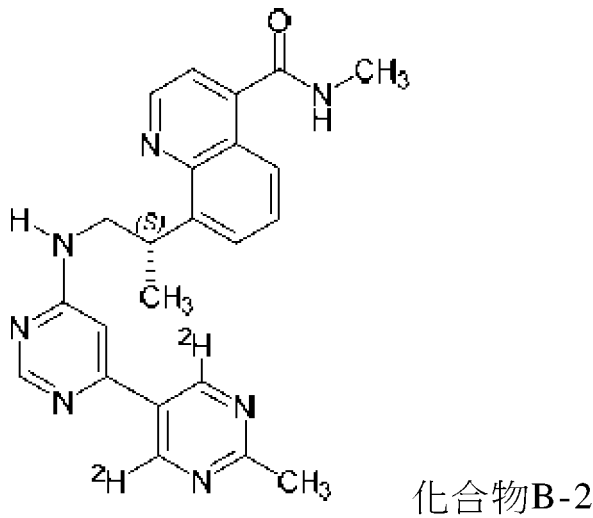
如請求項27之方法，其中抑制DNA-PK之該化合物係：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第31項】

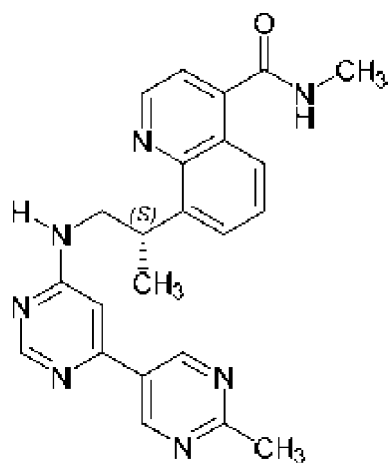
如請求項27之方法，其中抑制DNA-PK之該化合物係：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第32項】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-1或其醫藥上可接受之鹽：



化合物B-1；及

選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑。

【第33項】

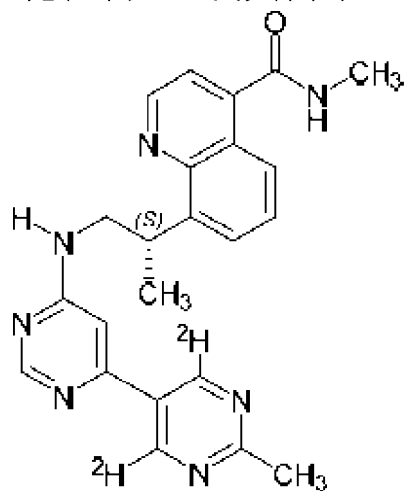
如請求項32之方法，其中該共晶體形成劑係己二酸。

【第34項】

如請求項33之方法，其中己二酸對化合物B-1之莫耳比係約1:2。

【第35項】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-2或其醫藥上可接受之鹽：



化合物B-2；及

選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑。

**【第36項】**

如請求項35之方法，其中該共晶體形成劑係己二酸。

**【第37項】**

如請求項36之方法，其中該共晶體包含化合物B-2及己二酸，己二酸對化合物B-2之莫耳比為約1:2。

**【第38項】**

如請求項37之方法，其中該共晶體係以每天約50 mg至約200 mg且包括50 mg及200 mg之範圍投與。

**【第39項】**

如請求項38之方法，其中該共晶體係以每天約50 mg至約2000 mg且包括50 mg及2000 mg之範圍投與。

**【第40項】**

如請求項38之方法，其中該共晶體係以每天約100 mg至約1500 mg且包括100 mg及1500 mg之範圍投與。

**【第41項】**

如請求項1至40中任一項之方法，其中該DNA-PK抑制劑每天投與一次、兩次或三次。

**【第42項】**

一種DNA-PK抑制劑，其用於根據請求項1至40中任一項治療個體之增殖性病徵。

**【第43項】**

一種多柔比星藥劑，其用於根據請求項1至40中任一項治療個體之增殖性病徵。

**【第44項】**

一種DNA-PK抑制劑之用途，其用於製造用於根據請求項1至40中任一項治療個體之增殖性病症之藥劑。









































































## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種DNA破壞劑與DNA-PK抑制劑之用途，其用於製造治療個體之增殖性病症之組合，該組合係用於包含以下之方法：

向有需要之個體投與DNA破壞劑，及

在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約48小時之間向該個體投與DNA-PK抑制劑，其中該DNA破壞劑係多柔比星(doxorubicin)藥劑。

### 【第2項】

如請求項1之用途，其中該多柔比星藥劑係於脂質體中。

### 【第3項】

如請求項2之用途，其中該等脂質體經聚乙二醇化。

### 【第4項】

如請求項2之用途，其中該等脂質體未經聚乙二醇化。

### 【第5項】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該多柔比星藥劑係鹽酸多柔比星。

### 【第6項】

如請求項1之用途，其中該DNA破壞劑係聚乙二醇化脂質體多柔比星。

### 【第7項】

如請求項6之用途，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約14 mg/m<sup>2</sup>至約80 mg/m<sup>2</sup>且包括14 mg/m<sup>2</sup>及80 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

### 【第8項】

如請求項7之用途，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約18 mg/m<sup>2</sup>至約72 mg/m<sup>2</sup>且包括18 mg/m<sup>2</sup>及72 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

**【第9項】**

如請求項8之用途，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約25 mg/m<sup>2</sup>至約55 mg/m<sup>2</sup>且包括25 mg/m<sup>2</sup>及55 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

**【第10項】**

如請求項9之用途，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約30 mg/m<sup>2</sup>至約50 mg/m<sup>2</sup>且包括30 mg/m<sup>2</sup>及50 mg/m<sup>2</sup>之劑量範圍投與。

**【第11項】**

如請求項10之用途，其中聚乙二醇化脂質體多柔比星係以約40 mg/m<sup>2</sup>或50 mg/m<sup>2</sup>且包括40 mg/m<sup>2</sup>及50 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與。

**【第12項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑投與一個週期以上，其中每一週期相隔7天至28天，且其中一個週期包含在第1天投與該DNA破壞劑1次，且投與該DNA-PK抑制劑1次至最多連續5次，每一連續次數相隔約16至約32小時。

**【第13項】**

如請求項12之用途，其中每一週期相隔約28天。

**【第14項】**

如請求項12之用途，其中DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑投與至少2個週期，且其中每一週期相隔約28天。

**【第15項】**

如請求項12之用途，其中DNA-PK抑制劑每週期連續投與3、4或5

次，每一連續次數相隔約24小時。

**【第16項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中癌症係選自以下之實體腫瘤：口腔癌、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症、皮膚癌、甲狀腺癌及腎上腺癌。

**【第17項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該癌症係選自以下癌症之實體腫瘤：口腔癌，其中該口腔癌係頰腔癌、唇癌、舌癌、口癌、舌咽癌；心臟癌，其中該心臟癌係肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤或畸胎瘤；肺癌，其中該肺癌係支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨錯構瘤或間皮瘤；胃腸癌，其中該胃腸癌係食管癌(鱗狀細胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸(small bowel或small intestinal)癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(large bowel或large intestinal)癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸癌、結腸-直腸癌、結腸直腸癌或直腸癌；泌尿生殖道癌，其中該泌尿生殖道癌係腎癌(腺癌、維爾姆斯瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱癌及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)、睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺



瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝癌，其中該肝癌係肝細胞瘤(肝細胞癌瘤)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤或膽道癌；骨癌，其中該骨癌係骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochondroma)(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤或巨細胞瘤；神經系統癌症，其中該神經系統癌症係頭骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤(meningiosarcoma)、神經膠瘤病)、腦癌(星細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤或腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科癌症，其中該婦科癌症係子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(cervical cancer)(子宮頸癌瘤(cervical carcinoma)、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(ovarian cancer)(卵巢癌瘤(ovarian carcinoma) [漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層卵囊膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤))、輸卵管癌(癌瘤)、或乳癌；皮膚癌，其中該皮膚癌係惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角質棘皮瘤、發育異常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤或癭瘤；甲狀腺癌，其中該甲狀腺癌係乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌；髓樣甲狀腺癌、2A型多發性內分泌腺瘤病、2B型多發

性內分泌腺瘤病、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤、或副神經節瘤；或腎上腺癌症，其中該腎上腺癌症係神經胚細胞瘤。

**【第18項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、膽道癌、頭頸癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食管癌、乳癌、肝細胞癌、子宮內膜癌及卵巢癌。

**【第19項】**

如請求項18之用途，其中該癌症係選自由卵巢癌及子宮內膜癌組成之群。

**【第20項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約8小時與約30小時之間投與。

**【第21項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約12小時與約30小時之間投與。

**【第22項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約20小時與約28小時之間投與。

**【第23項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約16小時投與。

**【第24項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係在投與該DNA破壞劑之後約24小時投與。

【第25項】

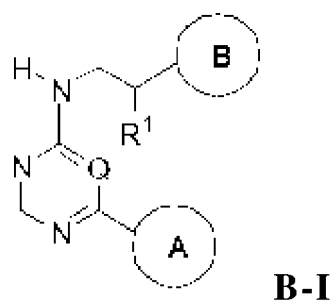
如請求項24之用途，其中該方法包含投與DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑至少2個週期，且其中每一週期相隔28天，且其中該DNA破壞劑係在每週期之第1天投與且該DNA-PK抑制劑係在第2天、第3天及第4天投與。

【第26項】

如請求項25之用途，其中該方法包含投與DNA-PK抑制劑及該DNA破壞劑2、3、4、5、6、7、8、9或10個週期。

【第27項】

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係由式(B-I)表示：



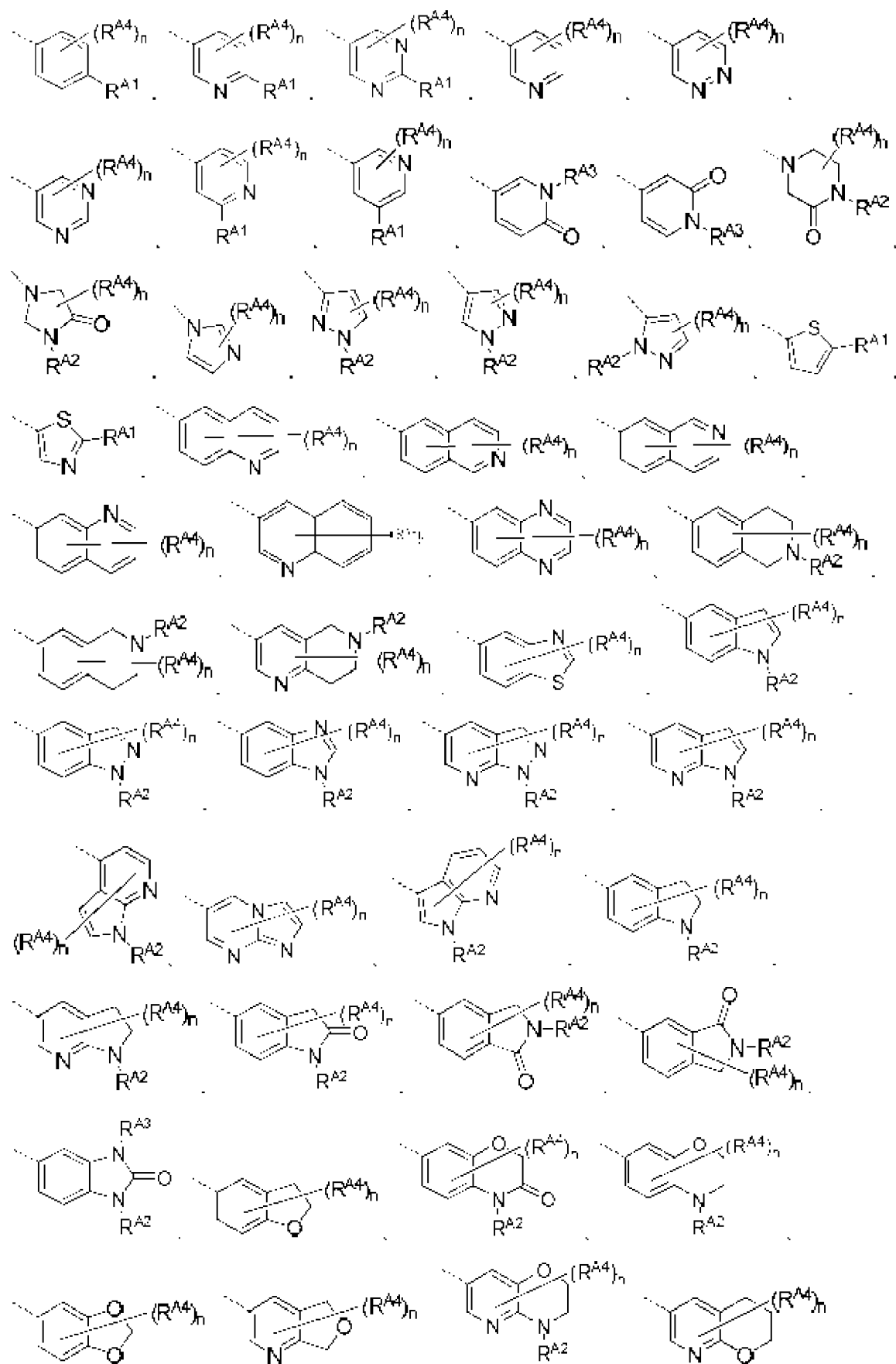
或其醫藥上可接受之鹽，

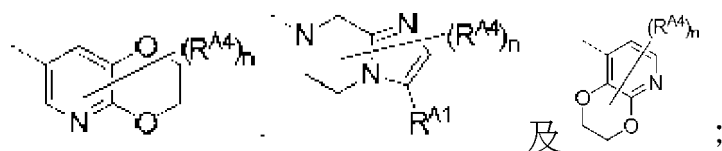
其中：

Q係N或CH；

R<sup>1</sup>係氫、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，或R<sup>1</sup>與其所結合之碳形成C=CH<sub>2</sub>基團；

環A係選自由以下各項組成之群之環系：





$R^{A1}$  係氫、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{0-4}$  烷基- $OR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $SR^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基- $C(O)N(R^{A1a})_2$ 、 $C_{0-4}$  烷基-CN、 $C_{0-4}$  烷基-S(O)- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-S(O) $_2$ - $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-C(O) $OR^{A1b}$ 、 $C_{0-4}$  烷基-C(O) $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )S(O) $_2R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1a}$ ) $_2$ 、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )(3-6 員-環烷基)、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )(4-6 員-雜環基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$  烷基-N( $R^{A1a}$ ) $_2$ 、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$  烷基- $OR^{A1a}$ 、N( $R^{A1b}$ ) $C_{1-4}$  烷基-(5-10 員雜芳基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{1-4}$  烷基-(4-6 員雜環基)、N( $R^{A1b}$ ) $C_{2-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $R^{A1a}$ 、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O) $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )C(O)OC $C_{1-4}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基-(苯基)、 $C_{0-4}$  烷基-(3-10 員-雜環基)、 $C_{0-4}$  烷基-C(O)-(4-6 員-雜環基)、 $C_{0-4}$  烷基-O- $C_{0-4}$  烷基-(4-6 員-雜環基)、 $C_{0-4}$  烷基-(5-6 員-雜芳基)、 $C_{0-4}$  烷基-C(O)-(5-6 員-雜芳基)、 $C_{0-4}$  烷基-O- $C_{0-4}$  烷基-(5-6 員-雜芳基)、 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1a}$ )(4-6 員-雜環基)或 $C_{0-4}$  烷基-N( $R^{A1b}$ )(5-6 員-雜芳基)，其中該 $R^{A1}$  雜環基之每一者係選自以下各項之環系：氮丙啶基、氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基、四氫噻吩二氧基、1,1-二側氧基硫雜環丁基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及異吲哚啉酮基，其中該 $R^{A1}$  雜芳基之每一者係選自以下各項之環系：呋喃基、噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基及四唑基，且其中該等 $R^{A1}$  烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最

多三個F原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、苯基、苄基、烯基-C<sub>0-2</sub>烷基、炔基-C<sub>0-2</sub>烷基、最多兩個C<sub>0-2</sub>烷基-OR<sup>A1b</sup>基團、C<sub>0-2</sub>烷基-N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、SC<sub>1-4</sub>烷基、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基、C(O)R<sup>A1b</sup>基團、C(O)OR<sup>A1b</sup>基團、C(O)N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、-CN基團或選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、六氫吡啶基及嗎啉基之C<sub>4-6</sub>雜環系取代；

每一R<sup>A1a</sup>獨立地係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃、吡咯啶基及六氫吡啶基之C<sub>4-6</sub>雜環基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基之C<sub>5-6</sub>雜芳基，或兩個R<sup>A1a</sup>與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3至6員雜環，其中該等R<sup>A1a</sup>烷基、環烷基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個2H原子、最多兩個C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、最多兩個C<sub>0-2</sub>烷基-OR<sup>A1b</sup>基團、C<sub>0-2</sub>烷基-N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團、SC<sub>1-4</sub>烷基、C(O)R<sup>A1b</sup>基團、C(O)OR<sup>A1b</sup>基團、C(O)N(R<sup>A1b</sup>)<sub>2</sub>基團或-CN基團取代；

每一R<sup>A1b</sup>獨立地係氫、C<sub>1-2</sub>烷基或C<sub>3-4</sub>環烷基；

R<sup>A2</sup>係氫、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-4</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-(4-6員)雜環基、C<sub>2-4</sub>烷基-OR<sup>A2a</sup>、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)N(R<sup>A2a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>0-2</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>0-2</sub>烷基-C(O)-(4-6員)雜環基，其中該雜環基之每一者係選自氧雜環丁基、四氫吡喃、四氫呋喃基、二噁烷基、二氧雜環戊基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基及1,1-二側氧基硫雜環丁基，且該等R<sup>A2</sup>基團除氫以外之每一者視情況經最多三個F原子、最多兩

個  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、烯基- $C_{0-2}$  烷基、炔基- $C_{0-2}$  烷基、最多兩個  $OR^{A2b}$  基團、 $C_{0-2}$  烷基- $N(R^{A2b})_2$  基團、 $SC_{1-4}$  烷基、 $S(O)_2C_{1-4}$  烷基、 $C(O)R^{A2b}$  基團、 $C(O)OR^{A2b}$  基團、 $C(O)N(R^{A2b})_2$  基團或-CN基團取代；

每一  $R^{A2a}$  獨立地係氫、 $C_{1-4}$  烷基、選自咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基之  $C_{5-6}$  雜芳基，或兩個  $R^{A2a}$  與中間氮原子形成選自氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基之3至6員雜環；

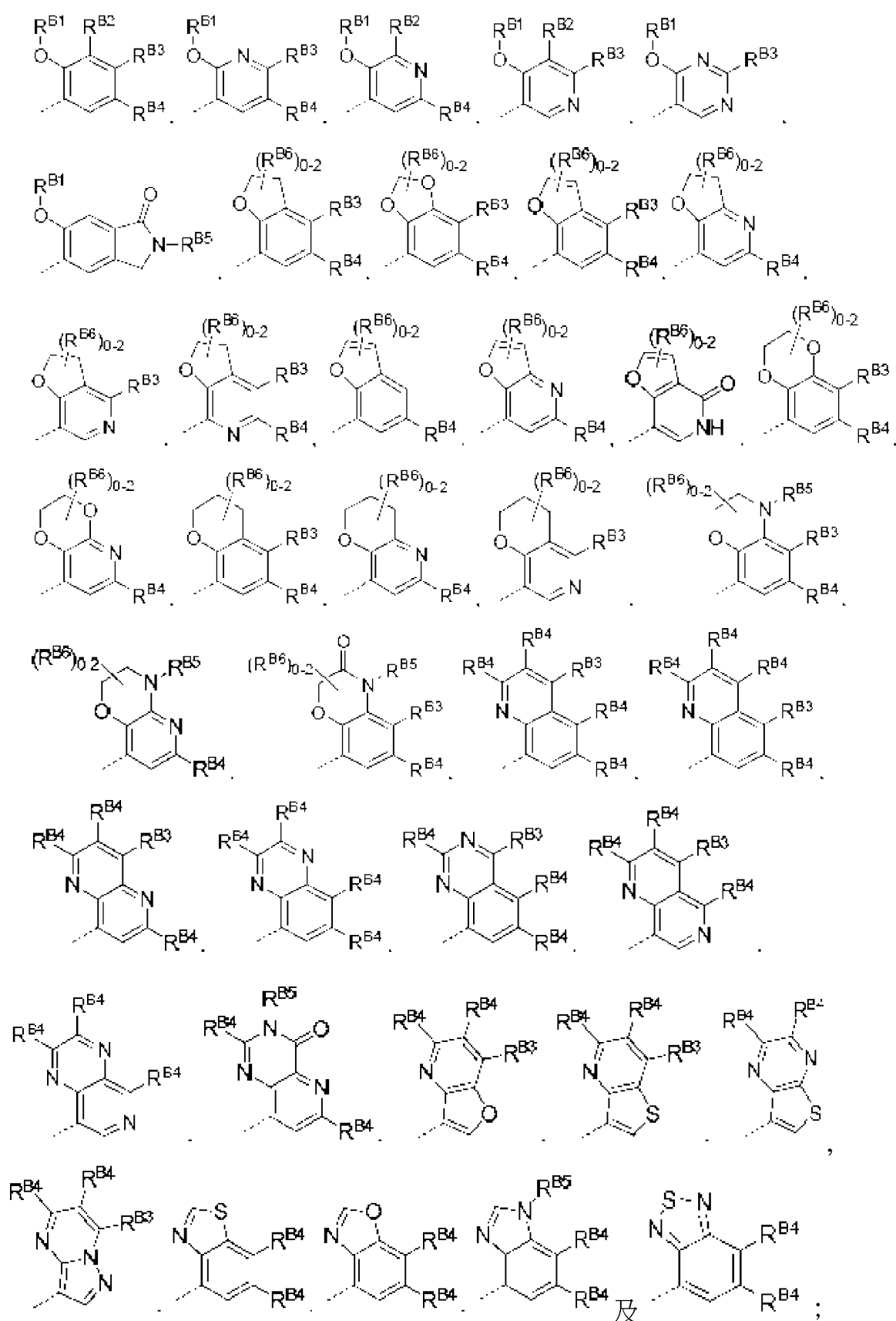
每一  $R^{A2b}$  獨立地係氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-4}$  環烷基；

$R^{A3}$  係氫或  $C_{1-2}$  烷基；

每一  $R^{A4}$  獨立地係氘、鹵素、CN、 $C_{1-4}$  烷基或  $OC_{1-4}$  烷基，其中每一  $R^{A4}$  烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個  $OC_{1-2}$  烷基取代，或兩個  $R^{A4}$  與中間飽和碳原子一起形成螺連接之環丙基或環丁基環；

n係0至3；

環B係選自由以下各項組成之群之環系：



$R^{B1}$  係氫、 $C_{1-4}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$  環烷基、 $C(O)C_{1-2}$  烷基、 $(CH_2)_{0-1}$ -  
(4至6員)雜環基環，其中該雜環係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡



喃、二噁烷基、二氧雜環戊基及吡咯啉酮基或 $(\text{CH}_2)_{1-2}$ (5-6員)雜芳基環，其中該雜芳基環係選自吡啶基、咪唑基及吡唑基，且其中該等 $\text{R}^{\text{B}^1}$ 烷基、環烷基、苯基、苄基、雜環基及雜芳基之每一者視情況經最多3個F原子、最多兩個 $\text{C}_{1-2}$ 烷基、兩個非孿位OH基團或一個 $\text{OC}_{1-2}$ 烷基取代；

$\text{R}^{\text{B}^2}$ 係氫、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基；

每一 $\text{R}^{\text{B}^3}$ 獨立地係氫、鹵素、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ 氧雜環丁基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ 四氫呋喃基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ 四氫吡喃基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 苯基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 苄基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}(\text{CH}_2)_{0-1}$ 氧雜環丁基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}(\text{CH}_2)_{0-1}$ 四氫呋喃基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}(\text{CH}_2)_{0-1}$ 四氫吡喃基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}$ 苯基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHO}$ 苄基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯、吡唑基及噁二唑基之5員雜芳基環系，其中除氫或鹵素以外之每一 $\text{R}^{\text{B}^3}$ 基團視情況經Cl、最多三個F原子、最多兩個非孿位OH基團、最多兩個 $\text{OC}_{1-2}$ 烷基、一個 $\text{NH}_2$ 、一個 $\text{NHC}_{1-2}$ 烷基、一個 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-2}$ 烷基或一個 $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 取代；

每一 $\text{R}^{\text{B}^4}$ 獨立地係氫、氖、鹵素、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、CN、嗎啉基環或咪唑基環，其中每一 $\text{R}^{\text{B}^4}$ 烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $\text{OC}_{1-2}$ 烷基取代；

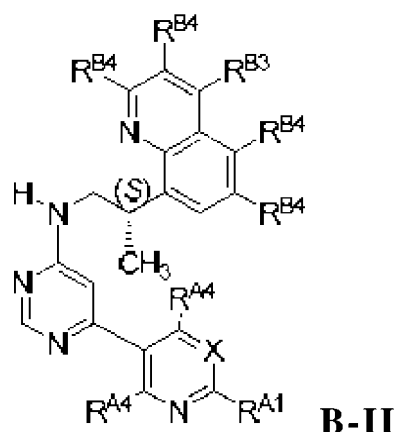
$\text{R}^{\text{B}^5}$ 係氫、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、

$C(O)NHC_{1-4}$ 烷基或 $C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ ，其中該 $R^{B5}$ 烷基視情況經最多3個F原子、兩個非孿位OH基團或一個 $OC_{1-2}$ 烷基取代，且

$R^{B6}$ 係F或 $C_{1-2}$ 烷基，或兩個 $R^{B6}$ 與中間碳原子形成螺環丙基或螺環丁基環。

### 【第28項】

如請求項27之用途，其中抑制DNA-PK之該化合物具有式(B-II)：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係N或 $CR^{A5}$ ；

$R^{A1}$ 係F、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-5}$ 環烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基- $C_{3-5}$ 環烷基、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、 $NHC_{1-4}$ 烷基- $C_{3-5}$ 環烷基或 $C_{0-4}$ 烷基-雜環基，其中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個 $^2H$ 原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個 $OC_{1-2}$ 烷基取代；

每一 $R^{A4}$ 獨立地係H或 $^2H$ ；

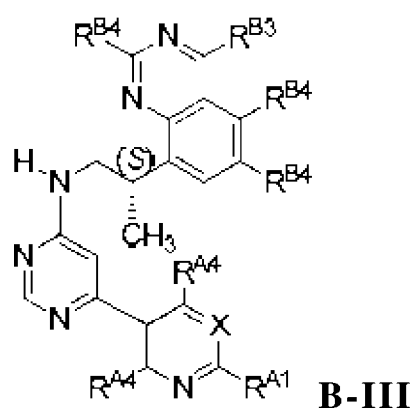
$R^{A5}$ 係氫、F、 $C_{1-4}$ 烷基或 $OC_{1-4}$ 烷基，其中該烷基之每一者視情況經最多三個F原子或最多三個 $^2H$ 原子取代；

$R^{B3}$ 係 $C(O)NHC_{1-4}$ 烷基，其中該烷基視情況經最多三個F原子、最多

三個 $^2\text{H}$ 原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個 $\text{OC}_{1-2}$ 烷基取代；且  
 每一 $\text{R}^{\text{B}4}$ 獨立地係氫、氘、F或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

【第29項】

如請求項27之用途，其中抑制DNA-PK之該化合物具有式(B-III)：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係N或 $\text{CR}^{\text{A}5}$ ；

$\text{R}^{\text{A}1}$ 係F、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-5}$ 環烷基、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基- $\text{C}_{3-5}$ 環烷基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{NHC}_{0-4}$ 烷基- $\text{C}_{3-5}$ 環烷基或 $\text{C}_{0-4}$ 烷基-雜環基，其中該雜環系係選自氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃及嗎啉基，且該烷基、環烷基及雜環基之每一者視情況經最多三個F原子、最多三個 $^2\text{H}$ 原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個 $\text{OC}_{1-2}$ 烷基取代；

每一 $\text{R}^{\text{A}4}$ 獨立地係H或 $^2\text{H}$ ；

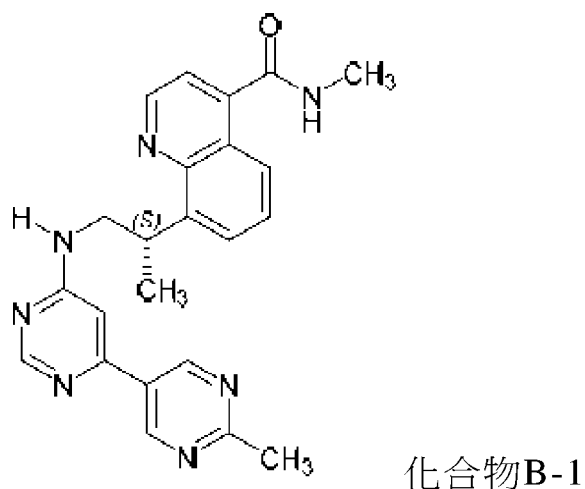
$\text{R}^{\text{A}5}$ 係氫、F、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $\text{OC}_{1-4}$ 烷基，其中該烷基之每一者視情況經最多三個F原子或最多三個 $^2\text{H}$ 原子取代；

$\text{R}^{\text{B}3}$ 係 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基，其中該烷基視情況經最多三個F原子、最多三個 $^2\text{H}$ 原子、最多兩個非孿位OH基團或最多兩個 $\text{OC}_{1-2}$ 烷基取代；且

每一 $\text{R}^{\text{B}4}$ 獨立地係氫、氘、F或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

【第30項】

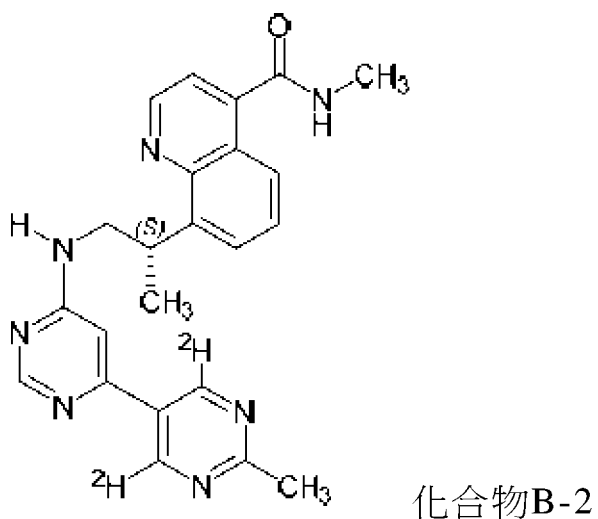
如請求項27之用途，其中抑制DNA-PK之該化合物係：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第31項】

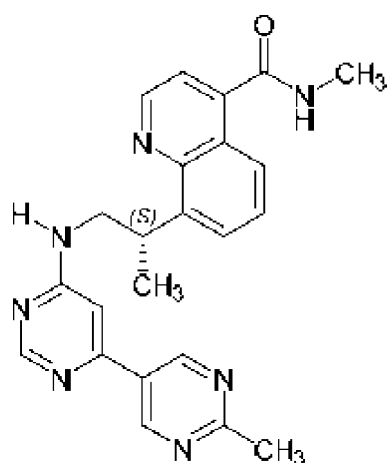
如請求項27之用途，其中抑制DNA-PK之該化合物係：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第32項】

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-1或其醫藥上可接受之鹽：



化合物B-1；及

選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑。

【第33項】

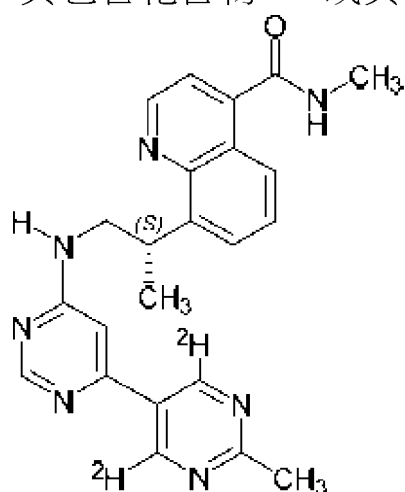
如請求項32之用途，其中該共晶體形成劑係己二酸。

【第34項】

如請求項33之用途，其中己二酸對化合物B-1之莫耳比係約1:2。

【第35項】

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑係共晶體，其包含化合物B-2或其醫藥上可接受之鹽：



化合物B-2；及

選自己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸及苯甲酸之共晶體形成劑。

**【第36項】**

如請求項35之用途，其中該共晶體形成劑係己二酸。

**【第37項】**

如請求項36之用途，其中該共晶體包含化合物B-2及己二酸，己二酸對化合物B-2之莫耳比為約1:2。

**【第38項】**

如請求項37之用途，其中該共晶體係以每天約50 mg至約200 mg且包括50 mg及200 mg之範圍投與。

**【第39項】**

如請求項38之用途，其中該共晶體係以每天約50 mg至約2000 mg且包括50 mg及2000 mg之範圍投與。

**【第40項】**

如請求項38之用途，其中該共晶體係以每天約100 mg至約1500 mg且包括100 mg及1500 mg之範圍投與。

**【第41項】**

如請求項1至4及6至11中任一項之用途，其中該DNA-PK抑制劑每天投與一次、兩次或三次。

**【第42項】**

一種多柔比星藥劑之用途，其用於製造用於根據請求項1至41中任一項治療個體之增殖性病症之組合。

**【第43項】**

一種DNA-PK抑制劑之用途，其用於製造用於根據請求項1至41中任一項治療個體之增殖性病症之組合。