



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I674897 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：103113964

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/4166 (2006.01)

A61P13/08 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/17 美國

61/813,038

2013/04/24 美國

61/815,509

(71)申請人：美商標誌製藥公司 (美國) SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)

美國

(72)發明人：雷蒙 海瑟 RAYMON, HEATHER (US)；十俊也 TSUJI, TOSHIYA (JP)；娜爾拉

拉瑪 K NARLA, RAMA K. (US)；黑格 克利斯坦 梅耶 HEGE, KRISTEN MAE

(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/062571A1

Cancer Letters, Volume 291, Issue 1, 1 May 2010, Pages 1-13

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：4 共 67 頁

(54)名稱

藉二氫吡嗪并吡嗪化合物組合療法的癌症治療方法

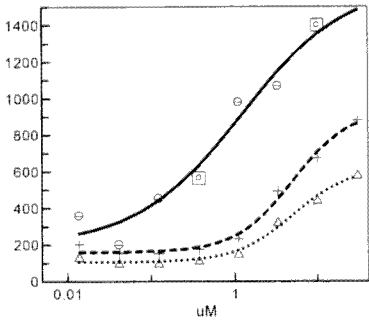
(57)摘要

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡嗪并吡嗪化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

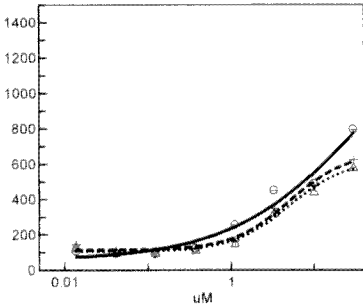
Provided herein are methods for treating or preventing a cancer, comprising administering an effective amount of a Dihydropyrazino-Pyrazine Compound and an effective amount of an androgen receptor antagonist to a patient having a cancer.

指定代表圖：

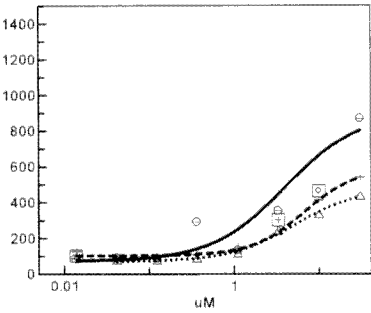
在以下濃度之化合物2及在
30 μM下之MDV3100
對照%



在以下濃度之化合物2及在
3.33 μM下之MDV3100
對照%



在以下濃度之化合物2及
在10 μM下之MDV3100
對照%



在以下濃度之化合物2及在
1.11 μM下之MDV3100
對照%

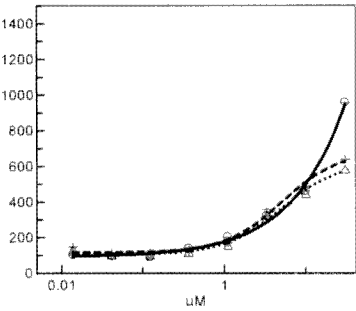
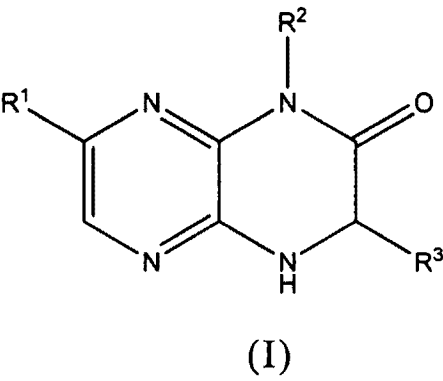


圖3B

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

藉二氫吡嗪并吡嗪化合物組合療法的癌症治療方法

METHODS FOR TREATING CANCER USING

DIHYDROPYRAZINO-PYRAZINE COMPOUND COMBINATION

THERAPY

本申請案主張2013年4月17日申請之美國臨時申請案第61/813,038號及2013年4月24日申請之美國臨時申請案第61/815,509號之權益，該等臨時申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括對患有癌症之患者投與有效量之二氫吡嗪并吡嗪化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

【先前技術】

異常蛋白磷酸化與疾病起因或結果之間的關係已被知曉超過20年。因此，蛋白激酶已成為極為重要的一類藥物標靶。參見Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)。各種蛋白激酶抑制劑已在臨床上被用於治療各種疾病(如癌症及慢性炎性疾病，包括糖尿病及中風)。參見Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001)、*Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)。

蛋白激酶係催化蛋白質磷酸化並在細胞信號傳遞中起關鍵作用的一大酶家族。蛋白激酶可產生正或負調節作用，此取決於其目標蛋白。蛋白激酶參與調節細胞功能(諸如(但不限於)新陳代謝、細胞週期

進展、細胞黏著、血管功能、細胞凋亡及血管再生)之特定信號傳遞路徑。細胞信號傳遞之功能障礙已與諸多疾病有關，其中最常見的疾病包括癌症及糖尿病。信號轉導受細胞因子調控及信號分子與原癌基因及腫瘤抑制基因之關聯已得到充分證明。類似地，糖尿病及相關病症與蛋白激酶之失調水平之間的關聯亦已得到證明。參見(例如)，Sridhar等人. *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000)。病毒感染及與其相關之病症亦與蛋白激酶之調控有關。Park等人. *Cell* 101(7): 777-787 (2000)。

由於蛋白激酶調控幾乎每個細胞過程(包括新陳代謝、細胞增殖、細胞分化及細胞生存)，因此其等係治療干預各種疾病狀態中之受關注目標。例如，細胞週期控制及血管再生(其中蛋白激酶起重要作用)係與諸多疾病(例如(但不限於)癌症、炎性疾病、異常血管再生及與其相關之疾病、動脈粥樣硬化、黃斑變性、糖尿病、肥胖症及疼痛)有關之細胞過程。

蛋白激酶已成為用於治療癌症之受關注目標。Fabbro等人, *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。已提出蛋白激酶參與人類惡性腫瘤發展可藉由以下方式發生：(1)基因組重排(例如，慢性骨髓性白血病中之BCR-ABL)；(2)產生組成型活性激酶活性之突變，例如急性骨髓性白血病及胃腸瘤；(3)由致癌基因激活或腫瘤抑制功能損失所致的激酶活性失調，例如在具有致癌RAS之癌症中；(4)由過度表現所致之激酶活性失調，如在EGFR之情況下及(5)可促進瘤表型之發展及維持之生長因子的異位表現。Fabbro等人., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。

闡明複雜的蛋白激酶路徑及各種蛋白激酶與激酶路徑之間的關係及相互作用的複雜性突出了開發可作為對多種激酶或多種激酶路徑具有有益活性之蛋白激酶調節劑、調控劑或抑制劑之藥劑的重要性。

因此，仍需要新穎的激酶調節劑。

名為mTOR(哺乳動物雷帕黴素靶蛋白)之蛋白質(亦稱為FRAP、RAFTI或RAPT1)係含2549個胺基酸的Ser/Thr蛋白激酶，其已被證明為調節細胞生長及增殖之mTOR/PI3K/Akt路徑中的最關鍵蛋白質之一。Georgakis及Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006)。mTOR存在於兩種複合物mTORC1及mTORC2中。mTORC1對雷帕黴素類似物(如替西莫司(temsirolimus)或依維莫司(everolimus))敏感，而mTORC2在很大程度上對雷帕黴素不敏感。顯然，雷帕黴素不是TOR激酶抑制劑。若干mTOR抑制劑已經或正在針對癌症治療之臨床試驗中接受評估。替西莫司在2007年被批准用於腎細胞癌且西羅莫司(sirolimus)在1999年被批准用於預防腎移植排斥。依維莫司在2009年被批准用於在使用血管內皮生長因子受體抑制劑時惡化之腎細胞癌患者，在2010年被批准用於需要治療但不是手術切除候選者之患者之與結節性硬化症(TS)相關的室管膜下巨細胞星形細胞瘤(SEGA)，及在2011年被批准用於治療患有不可切除疾病、局部晚期疾病或轉移性疾病之患者之進行性胰源性神經內分泌瘤(PNET)。仍需要可抑制mTORC1及mTORC2複合物兩者之TOR激酶抑制劑。

DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)係參與DNA雙股斷裂(DSB)修復之絲胺酸/蘇胺酸激酶。DSB被認為係最致命的DNA損傷且係內在發生或回應於電離輻射及化學療法而發生(評論見Jackson, S. P.、Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature Rev* 2009; 461:1071-1078)。如果不修復，DSB將導致細胞週期停止及/或細胞死亡(Hoeijmakers, J. H. J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374；van Gent, D. C.、Hoeijmakers, J. H.、Kanaar, R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 196-206)。

回應於該損傷，細胞已發展出複雜機制來修復該等斷裂且此等機制可形成治療抗性之基礎。存在兩種用於修復DSB的主要途徑，非同源末端連接(NHEJ)及同源重組(HR)。NHEJ使DNA的斷裂末端集合在一起並在不參照另一模板的情況下使其等再連接(Collis, S. J.、DeWeese, T. L.、Jeggo P. A.、Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961)。相反地，HR係依賴於姊妹染色半體之近似性，該染色半體提供介導準確修復之模板(Takata, M.、Sasaki, M. S.、Sonoda, E.、Morrison, C.、Hashimoto, M.、Utsumi, H.等人. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *EMBO J* 1998; 17: 5497-5508；Haber, J. E. Partners and pathways repairing a double-strand break. *Trends Genet* 2000; 16: 259-264)。NHEJ修復大多數DSB。在NHEJ中，DSB係藉由結合DNA-PK之催化亞單位及然後使其活化之Ku蛋白加以識別。此導致末端加工酶、聚合酶及DNA連接酶IV之募集及激活(Collis, S. J.、DeWeese, T. L.、Jeggo P. A.、Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961)。NHEJ係主要由DNA-PK控制且因此抑制DNA-PK係調節對外因誘導型DSB之修復反應之吸引人方法。缺乏NHEJ路徑組分之細胞在DSB修復方面有缺陷且對電離輻射及拓撲異構酶毒劑高度敏感(評論見Smith, G. C. M.、Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934；Jeggo, P.A.、Caldecott, K.、Pidsley, S.、Banks, G.R. Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors. *Cancer Res* 1989; 49: 7057-7063)。DNA-PK抑制劑已被報導具有使癌細胞對治療誘導型DSB敏感之相同作用(Smith, G. C. M.、

Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934)。

本申請案之第2部分中任何參考文獻之引用或指出不應被理解為承認該參考文獻係本申請案之先前技術。

【發明內容】

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供用於在具有實體瘤之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)之方法，其包括對該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑。在某些實施例中，本文提供用於在具有前列腺癌之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之前列腺癌工作組2(PCWG2)標準之方法，其包括對該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供用於提高癌症患者之無腫瘤進展生存期之方法，其包括對該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係文中所述之化合物。在某些實施例中，該雄激素受體拮抗劑係MDV3100。

本發明實施例可藉由參考實施方式及實例得到更充分的理解，且其等意欲舉例說明非限制性實施例。

【圖式簡單說明】

圖1描繪ETS陽性前列腺癌異種移植模型中之化合物2單藥療法及MDV3100單藥療法。

圖2描繪ETS陽性前列腺癌異種移植模型中之化合物2單藥療法、MDV3100單藥療法及化合物2 + MDV3100組合療法。

圖3描繪化合物2與MDV3100之組合治療在細胞凋亡誘導中之協同作用。圖3A顯示LNCaP細胞株(ETS+，雄激素依賴性)之僅用化合物2或MDV3100治療之卡斯蛋白酶(Caspase)活性。圖3B、C及D顯示測量化合物2與MDV3100組合治療之卡斯蛋白酶活性之三個實驗：僅用化合物2治療(三角形)；化合物2與30、10、3.3及1.1 μM MDV3100之預期累加效應(+); 及化合物2與MDV3100治療之實際組合效應(圓圈)，此等係藉由卡斯蛋白酶誘導作用測得。圖3E顯示測量用化合物2及MDV3100治療之VCaP細胞株(ETS+，雄激素依賴性)之卡斯蛋白酶活性的實驗：僅用化合物2治療(三角形)；化合物2與30、10、3.3及1.1 μM MDV3100之預期累加效應(+); 及化合物2與MDV3100治療之實際組合效應(圓圈)，此等係藉由卡斯蛋白酶誘導作用測得。

圖4描繪LNCaP-HR前列腺癌異種移植模型中之化合物2單藥療法、MDV3100單藥療法及化合物2 + MDV3100組合療法。

【實施方式】

定義

「烷基」係具有1至10個碳原子(通常1至8個碳原子，或在某些實施例中1至6個、1至4個或2至6個碳原子)之飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈無環烴。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不飽和烷基之實例尤其包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。烷基可係經取代或未經取代。在某些實施例中，當描述文中所述之烷基「經取代」時，其等可經任何取代基或彼等見於本文所揭示之示例性

化合物及實施例中的取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基、烷基胺基、羧基、硝基、氰基、硫醇、硫醚、亞胺、鹽亞胺、脒、胍、烯胺、胺基羰基、鹽胺基、磷鹽基、磷、硫羰基、磺鹽基、磺、磺鹽胺、酮、醛、酯、脲、胺基甲酸酯、脛、羥胺、烷氧基胺、芳烷氧基胺、N-氧化物、肼、鹽肼、脰、疊氮化物、異氰酸酯、異硫氰酸酯、氰酸酯、硫氰酸酯、 $B(OH)_2$ 或O(烷基)胺基羰基取代。

「烯基」係具有2至10個碳原子，通常2至8個碳原子，且包括至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈無環烴。代表性直鏈及分支鏈(C_2 - C_8)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基等。烯基之雙鍵可係非共軛或共軛至另一不飽和基團。烯基可係未經取代或經取代。

「環烷基」係具有單一環或多個稠合或橋接環且具有3至10個碳原子之飽和或部分飽和環狀烷基，其可視需要經1至3個烷基取代。在某些實施例中，環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子的數量係3至5個、3至6個或3至7個。該環烷基包括(例如)單環結構，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基等；或多環或橋接環結構，如金剛烷基等。不飽和環烷基之實例尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可係經取代或未經取代。該經取代之環烷基包括(例如)環己酮等。

「芳基」係具有單環(例如，苯基)或多個稠合環(例如，萘基或蒽基)之6至14個碳原子的芳族碳環基團。在某些實施例中，芳基之環

部分包含6至14個碳，且在其他實施例中包含6至12個或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基等。芳基可係經取代或未經取代。短語「芳基」亦包括含有稠合環的基團，如稠合芳族-脂族環系統(例如，茚滿基、四氫萘基等)。

「雜芳基」係在雜芳族環系統中含有1至4個雜原子作為環原子之芳基環系統，其中剩餘原子係碳原子。在某些實施例中，雜芳基之環部分含有5至6個環原子，且在其他實施例中含有6至9個或甚至6至10個原子。適宜的雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，該雜芳基環系統係單環或雙環。非限制性實例包括(但不限於)諸如下列之基團：吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如，異苯并呋喃-1,3-二亞胺)、吲哚基、氮雜吲哚基(例如，吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如，氮雜苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、硫萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹噁啉基及喹唑啉基。

「雜環基」係其中1至4個環碳原子獨立地經選自由O、S及N組成之群的雜原子置換之芳族(亦稱為雜芳基)或非芳族環烷基。在某些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他該等基團具有3至5個、3至6個或3至8個環成員。雜環基之任何環原子(即，雜環之任何碳原子或雜原子)亦可鍵結至其他基團。雜環基可係經取代或未經取代。雜環基包括不飽和、部分飽和及飽和環系統，例如：咪唑基、咪唑啉基及咪唑啶基。短語雜環基包括稠合環種類，其包括彼等包含稠合芳族

及非芳族基團者，例如：苯并三唑基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]二氧環戊烯基。該短語亦包括含有雜原子之橋接多環系統，例如(但不限於)奎寧環基。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、噻唑啉基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、二氧環戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫哌喃基、噁噻烷、二氧雜環己基(dioxyl)、二噻烷基、哌喃基、吡啉基、嘧啉基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氫吡啉基、二氫二硫雜環己烯基(dihydrodithiynyl)、二氫二硫雜環己基(dihydrodithionyl)、高哌嗪基、奎寧環基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、氮雜吲哚基(吡咯并吡啉基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫雜環己烯基、苯并氧硫雜環己烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧環戊烯基、吡唑并吡啉基、咪唑并吡啉基(氮雜苯并咪唑基；例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啉基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2(3H)-酮基)、三唑并吡啉基、異噁唑并吡啉基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、嘧啉基、酞嗪基、蔡啉基、蝶啉基、硫蔡基、二氫苯并噻嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二氧雜環己烯基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啉基、四氫吡唑并吡啉基、四氫咪唑并吡啉基、四氫三唑并吡啉基、及四氫喹啉基。代表性經取代之雜環基可經單取代或多次取代，例如(但不限於)經諸如彼等下文所列者之各種取代基2-、3-、4-、5-

或6-取代或二取代之吡啶基或嗎啉基。

「環烷基烷基」係式-烷基-環烷基之基團，其中烷基及環烷基係如上所定義。經取代之環烷基烷基可在烷基、環烷基或該基團之烷基及環烷基部分上經取代。代表性環烷基烷基包括(但不限於)環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基及環己基丙基。代表性經取代之環烷基烷基可經單取代或多次取代。

「芳烷基」係式-烷基-芳基之基團，其中烷基及芳基如上所定義。經取代之芳烷基可在烷基、芳基或該基團之烷基及芳基部分上經取代。代表性芳烷基包括(但不限於)苺基及苯乙基及稠合(環烷基芳基)烷基，如4-乙基-茚滿基。

「雜環基烷基」係式-烷基-雜環基之基團，其中烷基及雜環基係如上所定義。經取代之雜環基烷基可在烷基、雜環基或該基團之烷基及雜環基部分上經取代。代表性雜環基烷基包括(但不限於)4-乙基-嗎啉基、4-丙基嗎啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基、(四氫-2H-呋喃-4-基)乙基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基及吡啶-2-基丙基。

「鹵素」係氯、碘、溴或氟。

「羥烷基」係經一或多個羥基取代之上述烷基。

「烷氧基」係-O-(烷基)，其中烷基係如上所定義。

「烷氧基烷基」係-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基係如上所定義。

「胺」基係式-NH₂之基團。

「羥胺」基係式-N(R[#])OH或-NHOH之基團，其中R[#]係如文中所定義之經取代或未經取代之烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基或雜環基烷基。

「烷氧基胺」基係式-N(R[#])O-烷基或-NHO-烷基之基團，其中R[#]係如上所定義。

「芳烷氧基胺」基係式- $N(R^{\#})O$ -芳基或- NHO -芳基之基團，其中 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「烷基胺」基係式- NH -烷基或- $N(烷基)_2$ 之基團，其中各烷基係獨立地如上所定義。

「胺基羰基」係式- $C(=O)N(R^{\#})_2$ 、- $C(=O)NH(R^{\#})$ 或- $C(=O)NH_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「醯胺基」係式- $NHC(=O)(R^{\#})$ 或- $N(烷基)C(=O)(R^{\#})$ 之基團，其中各烷基及 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「 $O(烷基)$ 胺基羰基」係式- $O(烷基)C(=O)N(R^{\#})_2$ 、- $O(烷基)C(=O)NH(R^{\#})$ 或- $O(烷基)C(=O)NH_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「 N -氧化物」基團係式- N^+-O^- 之基團。

「羧基」係式- $C(=O)OH$ 之基團。

「酮」基係式- $C(=O)(R^{\#})$ 之基團，其中 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「醛」基係式- $CH(=O)$ 之基團。

「酯」基係式- $C(=O)O(R^{\#})$ 或- $OC(=O)(R^{\#})$ 之基團，其中 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「脲」基係式- $N(烷基)C(=O)N(R^{\#})_2$ 、- $N(烷基)C(=O)NH(R^{\#})$ 、- $N(烷基)C(=O)NH_2$ 、- $NHC(=O)N(R^{\#})_2$ 、- $NHC(=O)NH(R^{\#})$ 或- $NHC(=O)NH_2$ 之基團，其中各烷基及 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「亞胺」基係式- $N=C(R^{\#})_2$ 或- $C(R^{\#})=N(R^{\#})$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「醯亞胺」基係式- $C(=O)N(R^{\#})C(=O)(R^{\#})$ 或- $N((C=O)(R^{\#}))_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「胺基甲酸酯」基係式- $OC(=O)N(R^{\#})_2$ 、- $OC(=O)NH(R^{\#})$ 、- $N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$ 或- $NHC(=O)O(R^{\#})$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所

定義。

「脘」基係式 $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-N=C(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N=C(R^{\#})NH_2$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-NHC(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=NH$ 或 $-NHC(R^{\#})=NH$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「胍」基係式 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^{\#})_2)_2$ 、 $-N=C(NH(R^{\#}))_2$ 或 $-N=C(NH_2)_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「烯胺」基係式 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(N(R^{\#})_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH(R^{\#}))=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(N(R^{\#})_2)$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH(R^{\#}))$ 或 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「肟」基係式 $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$ 、 $-C(=NOH)(R^{\#})$ 、 $-CH(=NO(R^{\#}))$ 或 $-CH(=NOH)$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「醯肼」基係式 $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 或 $-C(=O)NHNH_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「肼」基係式 $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-NHN(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})NH_2$ 、 $-NHNH(R^{\#})_2$ 或 $-NHNH_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「脒」基係式 $-C(=N-N(R^{\#})_2)(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-$

$\text{NH}_2)(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ 或 $-\text{NH}(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「疊氮」基係式 $-\text{N}_3$ 之基團。

「異氰酸酯」基係式 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 之基團。

「異硫氰酸酯」基係式 $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ 之基團。

「氰酸酯」基係式 $-\text{OCN}$ 之基團。

「硫氰酸酯」基係式 $-\text{SCN}$ 之基團。

「硫醚」基係式 $-\text{S}(\text{R}^\#)$ 之基團，其中 $\text{R}^\#$ 係如上所定義。

「硫羰基」係式 $-\text{C}(=\text{S})(\text{R}^\#)$ 之基團，其中 $\text{R}^\#$ 係如上所定義。

「亞磺醯基」係式 $-\text{S}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 之基團，其中 $\text{R}^\#$ 係如上所定義。

「磺」基係式 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^\#)$ 之基團，其中 $\text{R}^\#$ 係如上所定義。

「磺醯胺基」係式 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ 之基團，其中各烷基及 $\text{R}^\#$ 係如上所定義。

「磺醯胺」基係式 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「磷酸酯」基團係式 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}(\text{R}^\#))_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^\#)$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「磷」基係式 $-\text{P}(\text{R}^\#)_2$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

當文中所述之基團(烷基除外)被描述為「經取代」時，其等可經任何適當的一或多個取代基取代。取代基之示例性實例係彼等見於文中所揭示之示例性化合物及實施例中者，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；磷酸酯；磷；硫羰基；亞磺醯基；磺；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；脛；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧

化物；肼；醯肼；脲；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧(=O)；B(OH)₂、O(烷基)胺基羰基；環烷基，其可係單環或稠合或非稠合多環(例如，環丙基、環丁基、環戊基或環己基)；或雜環基，其可係單環或稠合或非稠合多環(例如，吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或噻嗪基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如，苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；芳氧基；芳烷基氧基；雜環基氧基；及雜環基烷氧基。

如文中所使用，術語「醫藥上可接受的鹽」係指由醫藥上可接受的非毒性酸或鹼(包括無機酸及鹼，及有機酸及鹼)製得的鹽。二氫吡啶并吡啶化合物之適宜的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得的金屬鹽或由離胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因製得之有機鹽。適宜的非毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，如乙酸、藻酸、鄰氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷胺酸、羥乙酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定非毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。特定鹽之實例因此包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他係此項技術中所熟知，參見(例如)*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)或*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第19版，Mack Publishing, Easton PA

(1995)。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「籠形物」意指二氫吡啶并吡啶化合物或其鹽係呈包含其中截留有客體分子(例如，溶劑或水)之空間(例如，通道)之晶格形式或其中二氫吡啶并吡啶化合物係客體分子之晶格形式。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「溶劑化物」意指另外包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量的溶劑之二氫吡啶并吡啶化合物或其鹽。在一實施例中，該溶劑化物係水合物。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「水合物」意指另外包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量的水之二氫吡啶并吡啶化合物或其鹽。

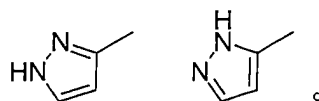
如文中所使用且除非另外指出，否則術語「前藥」意指可在生物條件下水解、氧化或另外反應(活體外或活體內)以提供活性化合物(尤其係二氫吡啶并吡啶化合物)之二氫吡啶并吡啶化合物衍生物。前藥的實例包括(但不限於)二氫吡啶并吡啶化合物之衍生物及代謝物，其包括生物可水解部分，如生物可水解鹽胺、生物可水解酯、生物可水解胺基甲酸酯、生物可水解碳酸酯、生物可水解鹽脲及生物可水解磷酸酯類似物。在某些實施例中，具有羧基官能基之化合物的前藥係羧酸之低碳數烷基酯。羧酸酯係方便藉由酯化分子上所存在之任何羧酸基團而形成。前藥通常可利用熟知方法製得，例如彼等由 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 第6版(Donald J. Abraham編輯, 2001, Wiley)及 *Design and Application of Prodrugs*(H. Bundgaard編輯, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfb)所描述者。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「立體異構體」或「立體異構體純的」意指二氫吡啶并吡啶化合物之一種立體異構體，其實質上不含該化合物之其他立體異構體。例如，具有一個對掌性中

心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之相反對映異構體。具有二個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構體純的化合物包含大於約80重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約90重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約95重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約5重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約97重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約3重量%之該化合物之其他立體異構體。二氫吡啶并吡啶化合物可具有對掌性中心，且可以外消旋物、個別對映異構體或非對映異構體及其混合物形式存在。所有該等異構體形式係包含在本文所揭示之實施例中，包括其混合物。該等二氫吡啶并吡啶化合物的立體異構體純形式的用途，以及彼等形式之混合物的用途係涵蓋於本文所揭示之實施例中。例如，包含等量或非等量特定二氫吡啶并吡啶化合物之對映異構體的混合物可用於本文所揭示之方法及組合物中。此等異構體可以不對稱方法合成或利用標準技術如對掌性管柱或對掌性離析劑來離析。參見(例如)Jacques, J., 等人., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等人., *Tetrahedron* 33:2725 (1977) ; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁 (E.L. Eliel編輯, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

亦應注意，二氫吡啶并吡啶化合物可包括E及Z型異構體或其混合物，以及順式及反式異構體或其混合物。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係單離成順式或反式異構體。在其他實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係順式及反式異構體之混合物。

「互變異構體」係指化合物之相互平衡的異構體形式。該等異構體形式之濃度將取決於該化合物所處的環境且可根據(例如)該化合物是固體還是呈有機或水溶液形式而不同。例如，在水溶液中，吡唑可呈現以下異構體形式，其等係稱為彼此的互變異構體：



熟習此項技術者容易理解各種官能基及其他結構可呈現互變異構性，且二氫吡唑并吡唑化合物之所有互變異構體係在本發明之範圍內。

亦應注意，二氫吡唑并吡唑化合物中之一或多個原子可包含非天然比例之原子同位素。例如，該等化合物可經放射性同位素(例如：氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C)放射性標記或可同位素富集(例如)氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。如文中所使用，「同位素異數體(isotopologue)」係同位素富集化合物。術語「同位素富集」係指原子的同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。「同位素富集」亦可指含有至少一個同位素組成不同於天然同位素組成之原子的化合物。術語「同位素組成」係指指定原子所存在之各同位素之量。

放射性標記及同位素富集化合物可用作治療劑，例如，癌症及炎症治療劑、研究試劑(例如，結合分析試劑)及診斷劑(例如，活體內顯影劑)。文中所述之二氫吡唑并吡唑化合物之所有同位素變體，無論是否為放射性，皆意欲涵蓋於本文所提供之實施例之範圍內。在某些實施例中，提供二氫吡唑并吡唑化合物之同位素異數體，例如，該等同位素異數體係氘、碳-13或氮-15富集型二氫吡唑并吡唑化合物。

應注意，若描繪的結構與該結構之名稱之間存在差異，則更多以描繪的結構為準。

文中所使用之「治療」意指完全或部分緩解癌症或與癌症有關

之症狀，或減緩或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化。

文中所使用之「預防」意指完全或部分防止癌症或其症狀之發作、復發或擴散。

連同二氫吡咻并吡咻化合物或雄激素受體拮抗劑一起使用之術語「有效量」意指能夠完全或部分緩解與癌症有關之症狀，或減緩或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化，或治療或預防患癌症或有患癌症風險之個體之癌症的單獨或組合用量。例如醫藥組合物中之二氫吡咻并吡咻化合物或雄激素受體拮抗劑之有效量可係將實現所需效果之含量；例如，在用於經口及非經腸投與之單位劑量中為約0.005mg/kg個體體重至約100 mg/kg患者體重。

術語「癌症」係指以可侵襲周圍組織及轉移至新的身體部位之細胞增殖為特徵之各種惡性腫瘤中的任一者。良性及惡性腫瘤均係根據其等所位於之組織的類型來分類。例如，纖維瘤係纖維結締組織之腫瘤，而黑色素瘤係色素(黑色素)細胞之異常生長。起源於上皮組織(例如皮膚、支氣管及胃中的上皮組織)之惡性腫瘤係稱為癌。發現於(例如)乳腺、前列腺及結腸中之上皮腺組織之惡性腫瘤係稱為腺癌。結締組織(例如，肌肉、軟骨、淋巴組織及骨組織)之惡性生長係稱為肉瘤。淋巴瘤及白血病係在白血球細胞中出現的惡性腫瘤。藉由轉移過程，腫瘤細胞遷移至身體之其他區域可在遠離初始出現部位之區域引起腫瘤。骨組織係惡性腫瘤轉移之最有利部位之一，其出現在所有癌症病例的約30%中。在惡性腫瘤中，肺癌、乳癌、前列腺癌等尤其有可能轉移至骨中。

在腫瘤、癌症、腫瘤生長或腫瘤細胞生長的情況下，抑制作用尤其可藉由原發或繼發性腫瘤之延遲出現、原發或繼發性腫瘤之減緩發展、原發或繼發性腫瘤之發生減少、疾病繼發效應減緩或嚴重度降低、腫瘤生長停止及腫瘤消退來評估。在極端情況下，完全抑制在文

中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著瘤形成的發作或防止風險個體之瘤形成之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成瘤形成之風險的個體。

如文中所使用，且除非另外指定，術語「與...組合」包括同時、並行或依序投與兩種或更多種治療劑，無特定時間限制，除非另外指出。在一個實施例中，二氫吡咩并吡咩化合物係與雄激素受體拮抗劑組合投與。在一個實施例中，該等藥劑係同時存在於細胞中或個體的體內，或同時發揮其生物或治療效應。在一個實施例中，該等治療劑係在相同組合物或單位劑型中。在其他實施例中，該等治療劑係在各別組合物或單位劑型中。在某些實施例中，第一藥劑可在投與第二治療劑之前(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)，基本上同時，或之後(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週以後)投與，或其任何組合。例如，在一個實施例中，該第一藥劑可在該第二治療劑之前(如1週前)投與。在另一實施例中，該第一藥劑可在該第二治療劑之前(如1天前)投與，且然後與該第二治療劑同時投與。

文中所使用之術語「患者」及「個體」包括動物，其包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠之動物，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實施例中，「患者」或「個體」係患有癌症之人類。在一個實施例中，「患者」或「個體」係患有轉移性去勢抗性

(castration-resistant)前列腺癌而先前已服用過多西他賽(docetaxel)之人類。

就癌症而言，抑制作用尤其可藉由疾病進展之抑制、腫瘤生長之抑制、原發性腫瘤之減少、腫瘤相關症狀之減輕、腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，如彼等導致類癌症候群者)之抑制、原發性或繼發性腫瘤之延遲出現、原發性或繼發性腫瘤之減緩發展、原發性或繼發性腫瘤之發生減少、疾病繼發效應減緩或嚴重度降低、腫瘤生長停止及腫瘤消退、疾病進展時間(TTP)增加、無進展生存期(PFS)增加、總生存期(OS)增加來評估。文中所用之OS意指自隨機分組至因任何原因導致死亡之時間，且係在意圖治療群體中測得。文中所用之TTP意指自隨機分組至出現客觀腫瘤進展之時間；TTP不包括死亡。如文中所使用，PFS意指自隨機分組至出現客觀腫瘤進展或死亡之時間。在一實施例中，PFS率將利用Kaplan-Meier估計值來計算。在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著晚期癌症的發作或防止癌症之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成癌症之風險的個體。

在某些實施例中，癌症之治療可藉由實體瘤反應評估標準(RECIST 1.1)(參見Thereasse P.等人. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute ; 2000 ; (92) 205-216 及 Eisenhauer E.A.、Therasse P.、Bogaerts J.等人. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(1.1版本). European J. Cancer ; 2009 ; (45) 228-247)加以評估。目標及非目標病灶之腫瘤反應與出現或不出現新病灶之所有可能組合之總體反應係如下所示：

目標病灶	非目標病灶	新病灶	總體反應
CR	CR	無	CR
CR	不完全反應 /SD	無	PR
PR	非PD	無	PR
SD	非PD	無	SD
PD	任何情況	有或無	PD
任何情況	PD	有或無	PD
任何情況	任何情況	有	PD

CR = 完全反應；PR = 部分反應；SD = 穩定疾病；及PD = 進行性疾病。

就目標病灶之評估而言，完全反應(CR)係所有目標病灶之消失，部分反應(PR)係目標病灶最長直徑之總和減小至少30%(以基線最長直徑總和作為參照)，進行性疾病(PD)係目標病灶最長直徑之總和增加至少20%(以自治療開始之後所記錄之最長直徑最小總和作為參照)或出現一或多個新病灶，且穩定疾病(SD)係既未充分縮小至達到部分反應，亦未充分增加至達到進行性疾病(以自治療開始之後的最長直徑最小總和作為參照)。

就非目標病灶之評估而言，完全反應(CR)係所有非目標病灶之消失及腫瘤標記物含量之標準化；不完全反應/穩定疾病(SD)一或多個非目標病灶之持續及/或腫瘤標記物含量維持在正常限值之上，且進行性疾病(PD)係一或多個新病灶之出現及/或現有非目標病灶之明確進展。

在某些實施例中，癌症之治療可藉由在用二氫吡啶并吡啶化合物治療之前、期間及/或之後循環血細胞及/或腫瘤細胞及/或皮膚活組織檢查或腫瘤活組織檢查/抽出物中之S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用來評估。例如，在B細胞、T細胞及/或單核細胞

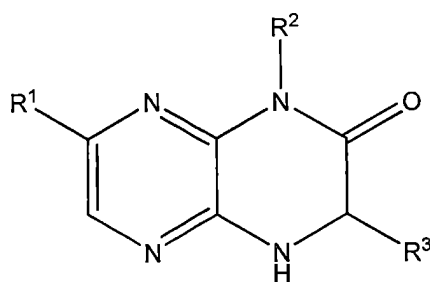
中評估 S6RP、4E-BP1、AKT 及/或 DNA-PK 之磷酸化抑制作用。在其他實施例中，癌症之治療可藉由在用二氫吡啶并吡啶化合物治療之前、期間及/或之後皮膚樣本及/或腫瘤活組織檢查/抽出物中之 DNA 依賴性蛋白激酶 (DNA-PK) 活性之抑制作用來評估，例如藉由評估作為 DNA 損傷路徑之生物標記物之 pDNA-PK S2056 的含量。在一實施例中，用 UV 光照射該皮膚樣品。

在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著癌症的發作或防止癌症之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成癌症之風險的個體。

二氫吡啶并吡啶化合物

本文所提供之化合物通常係稱為「二氫吡啶并吡啶化合物」。

在一實施例中，該等二氫吡啶并吡啶化合物包括具有下式 (I) 之化合物：



(I)

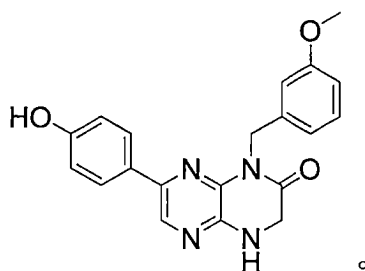
及其醫藥上可接受的鹽、籠形物、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、代謝物、同位素異數體及前藥，其中：

R^1 係經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R^2 係H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代之環烷基烷基；

R^3 係H或經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基，

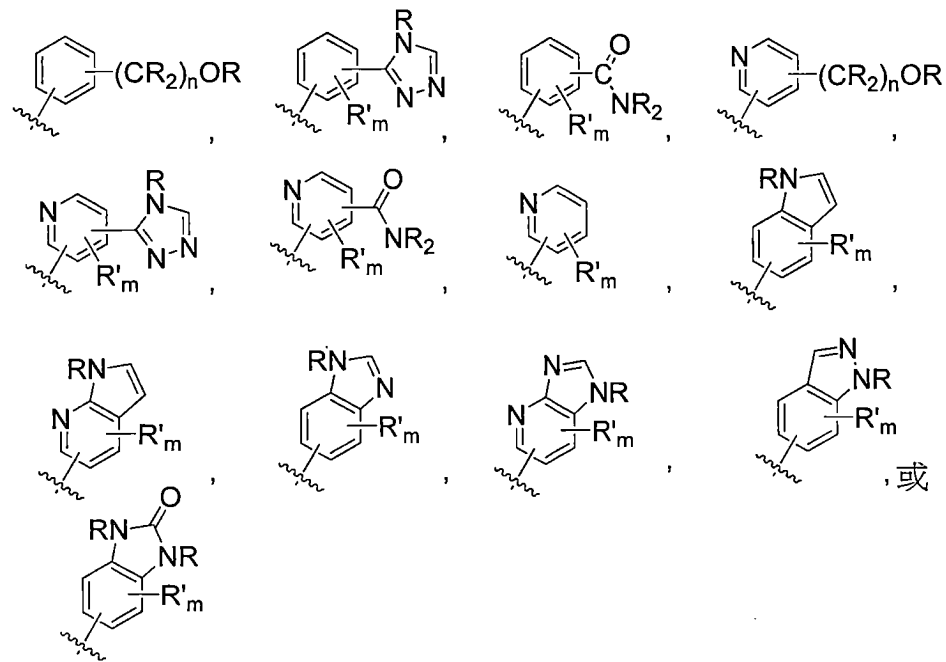
其中在某些實施例中，該等二氫吡啶并吡啶化合物不包括如下所示之7-(4-羥基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮：



在式(I)化合物之某些實施例中， R^1 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。例如， R^1 係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其等各視需要經取代。在某些實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基(例如，甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基或吡唑基)、胺基羰基、鹵素(例如，氟)、氰基、羥烷基及羥基。在其他實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之吡啶基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基(例如，甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基)、鹵素、胺基羰基、氰基、羥烷基(例如，羥丙基)、-OR、及-NR₂，其中各R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在某些實施例中， R^1 係視需要經一或多個獨立地選自由以下組成

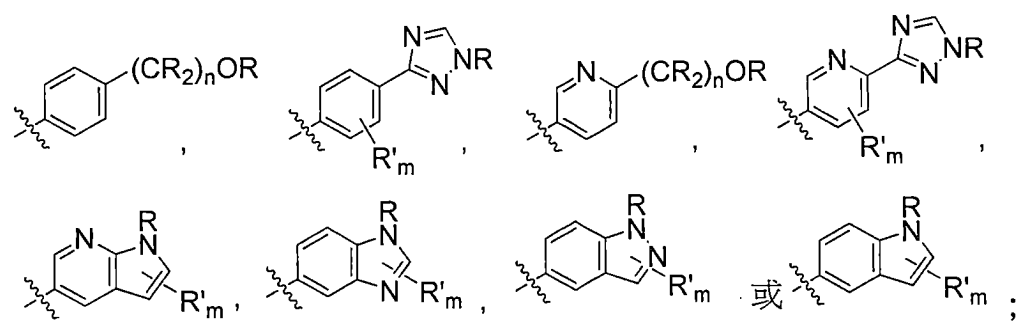
之群之取代基取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基及-NR₂，其中R係獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。

在某些實施例中，R¹係



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如，甲基)；R'在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如，甲基)、鹵素(例如，氟)、氰基、-OR或-NR₂；m係0至3；且n係0至3。熟習此項技術者應瞭解，取代基R'可鍵接至稠合環系統中之任何環之任何適宜的原子。

在式(I)化合物之某些實施例中，R¹係

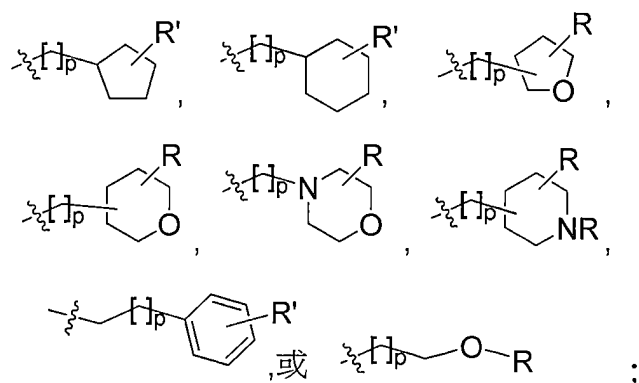


其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基；

R'在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之C₁₋₄烷基、鹵素、氰基、-OR或-NR₂；m係0至3；且n係0至3。

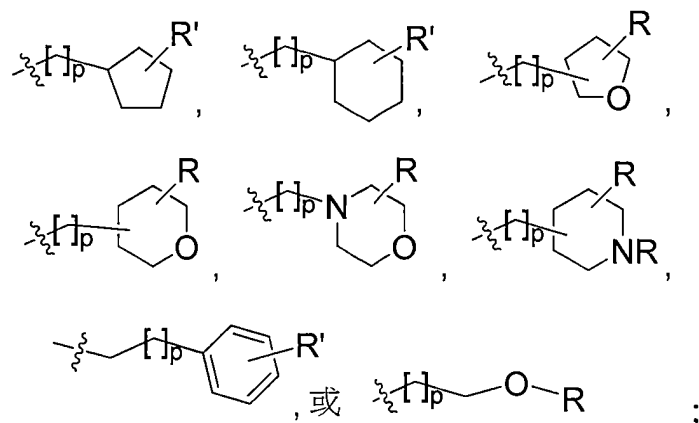
在式(I)化合物之某些實施例中，R²係H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之C₁₋₄烷基-雜環基、經取代或未經取代之C₁₋₄烷基-芳基或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基-環烷基。例如，R²係H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-環丙基、(C₁₋₄烷基)-環丁基、(C₁₋₄烷基)-環戊基、(C₁₋₄烷基)-環己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯啉基、(C₁₋₄烷基)-哌啉基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-嗎啉基、(C₁₋₄烷基)-四氫呋喃基或(C₁₋₄烷基)-四氫吡喃基，其等各視需要經取代。

在其他實施例中，R²係H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)、



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如，甲基)；R'在每次出現時獨立地為、-OR、氰基或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如，甲基)；且p係0至3。

在式(I)化合物之其他實施例中，R²係H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)、



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-2} 烷基；
R'在每次出現時獨立地為H、-OR、氰基或經取代或未經取代之 C_{1-2} 烷基；且p係0-1。

在式(I)化合物之其他實施例中， R^3 係H。

在文中所述之某些該等實施例中， R^1 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。例如， R^1 係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲噪基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其等各視需要經取代。在某些實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之雜環基、胺基羰基、鹵素、氰基、羥烷基及羥基。在其他實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之吡啶基： C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之雜環基、鹵素、胺基羰基、氰基、羥烷基、-OR及-NR₂，其中各R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^1 係視需要經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基及-NR₂，其中R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。

在某些實施例中，式(I)化合物具有文中所列出之 R^1 基團及文中

所列出之R²基團。

在式(I)化合物之某些實施例中，該化合物抑制TOR激酶。在式(I)化合物之其他實施例中，該化合物抑制DNA-PK。在式(I)化合物之某些實施例中，該化合物抑制TOR激酶及DNA-PK。

在式(I)化合物之某些實施例中，10 μM濃度之該化合物抑制TOR激酶、DNA-PK、PI3K或其組合達至少約50%。可在任何適宜的分析系統中證明式(I)化合物為以上激酶之抑制劑。

代表性式(I)二氫吡啶并吡啶化合物包括表A中之化合物。

表A

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲

基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(順式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-

3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-異丙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-異丙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-羥基吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

5-(8-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基吡啶鹽胺；

7-(1H-呋唑-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二

氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-羥基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-吡啶-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

2-(2-羥丙烷-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基環己基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶1-氧化物；

4-甲基-5-(7-側氧基-8-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶鹽胺；

5-(8-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基吡啶鹽胺；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-甲氧基環己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲脒；

1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲鹽胺；

5-(8-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基吡啶鹽胺；

3-((7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲脒；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-羥基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(順式-4-羥基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(順式-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

4-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲醯胺；

7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(7-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-苄基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-甲氧基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羟丙烷-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(1-羟乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(1-羟乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羟丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(1-羥丙烷-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；及

1-(2-羥乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮，

及其醫藥上可接受的鹽、籠形物、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、代謝物、同位素異數體及前藥。

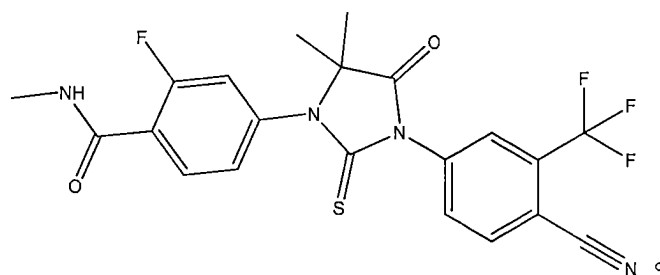
二氫吡啶并吡啶化合物之製造方法

可藉由熟知的標準合成方法來獲得該等二氫吡啶并吡啶化合物，參見(例如)March, J. *Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms, and Structure*, 第4版, 1992。可用於製備式(III)化合物及其中間物之起始物質係可購得或可使用已知合成方法及反應物由市售物質製得。

用於製備式(I)化合物之特定方法係揭示於2012年2月7日發佈之美國專利案第8,110,578號及2013年10月29日發佈之美國專利案第8,569,494號中，其等各以全文引用的方式併入本文中。

雄激素受體拮抗劑

在一實施例中，該雄激素受體拮抗劑係恩雜魯胺(enzalutamide)(商品名為Xtandi[®]，Astellas Pharma US, Inc.)，在文中亦稱為MDV3100，其具有化學名稱4-(3-(4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-側氧基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺及以下結構：



使用方法

本文提供用於治療或預防癌症之方法，其包括對患有癌症之患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，該癌症係前列腺癌。

在其他實施例中，該癌症係實體瘤。在某些實施例中，該實體

瘤係復發性或難治性實體瘤。在一實施例中，該癌症係轉移性。在另一實施例中，該癌症係激素難治性。在又一實施例中，該癌症係E-26(ETS)過度表現癌。

在一實施例中，該實體瘤係晚期實體瘤。

在另一實施例中，該癌症係E-26(ETS)過度表現去勢抗性前列腺癌。

在其他實施例中，該癌症係與涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突變體或異形體之路徑有關之癌症。在本文所提供之方法之範圍內的其他癌症包括彼等與以下激酶之路徑有關的癌症：PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、KDR、GSK3 α 、GSK3 β 、ATM、ATX、ATR、cFMS及/或DNA-PK激酶及其突變體或異形體。在某些實施例中，與mTOR/PI3K/Akt路徑有關之癌症包括實體瘤，例如，前列腺癌。

在其他實施例中，該癌症係轉移性去勢抗性前列腺癌。

在其他實施例中，該癌症係乳癌。

在某些實施例中，本文提供用於在具有實體瘤之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)之方法，其包括對該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑。在某些實施例中，本文提供用於在具有前列腺癌之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之前列腺癌工作組2(PCWG2)標準之方法，其包括對該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供用於提高癌症患者之無腫瘤進展生存期之方法，其包括對該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物與有效量之雄激素受體拮抗劑組合。

在一個實施例中，本文提供用於預防或延遲患者之進行性疾病之實體瘤反應評估標準(例如RECIST 1.1)之方法，其包括對癌症患者

投與有效量之二氫吡咩并吡咩化合物與有效量之雄激素受體拮抗劑組合。在一個實施例中，進行性疾病之預防或延遲係以目標病灶總體尺寸與治療前相比改變例如在-30%至+20%之間為特徵或實現。在另一實施例中，目標病灶之尺寸變化與治療前相比目標病灶尺寸之總體尺寸減小大於30%，例如減小大於50%。在另一實施例中，該預防係以與治療前相比非目標病灶之尺寸減小或進展延遲為特徵或實現。在一個實施例中，該預防係由與治療前相比目標病灶之數量減少而實現或為特徵。在另一實施例中，該預防係由與治療前相比非目標病灶之數量或品質降低而實現或為特徵。在一個實施例中，該預防係由與治療前相比目標病灶不存在或消失而實現或為特徵。在另一實施例中，該預防係由與治療前相比非目標病灶不存在或消失而實現或為特徵。在另一實施例中，該預防係由與治療前相比防止新病灶出現而實現或為特徵。在又一實施例中，該預防係由與治療前相比防止疾病進展之臨床徵兆或症狀(例如癌症相關性惡病質或疼痛增加)而實現或為特徵。

在某些實施例中，本文提供與治療前相比減小患者之目標病灶尺寸之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡咩并吡咩化合物與有效量之雄激素受體拮抗劑組合。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減小患者之非目標病灶尺寸之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡咩并吡咩化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減少患者之目標病灶數量之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡咩并吡咩化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減少患者之非目標病灶數量之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡咩并吡咩化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供使患者之所有目標病灶消失之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供使患者之所有非目標病灶消失之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑，其中該治療產生藉由實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)所測定之完全反應、部分反應或穩定疾病。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑，其中該治療相比於治療前減小目標病灶尺寸、減小非目標病灶尺寸及/或不產生新目標及/或非目標病灶。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑，其中該治療預防或延遲臨床進展(例如，癌症相關性惡病質或疼痛增加)。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括對癌症患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑，其中該治療尤其產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、抑制腫瘤生長、減少原發性腫瘤、減輕腫瘤相關症狀、抑制腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，如彼等導致類癌症候群者)、延遲原發性或繼發性腫瘤之出現、減緩原發性或繼發性腫瘤之發展、減少原發性或繼發性腫瘤之發生、減緩疾病之繼發效應或降低其嚴重度、腫瘤生長停止及腫瘤消退、疾病進展時間(TTP)增加、無進展生存期(PFS)

增加及/或總生存期(OS)增加。

在某些實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係文中所述之化合物。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係式(I)化合物。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係表A中之化合物。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係化合物1(文中所述之分子式為 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 之二氫吡啶并吡啶化合物)。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係化合物2(文中所述之分子式為 $C_{16}H_{16}N_8O$ 之二氫吡啶并吡啶化合物)。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係化合物3(文中所述之分子式為 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 之二氫吡啶并吡啶化合物)。在一實施例中，化合物1係7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并-[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮，其另外命名為7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((*反式*)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮或7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1*R**,4*R**)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。在另一實施例中，化合物2係1-乙基-7-(2-甲基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮或其互變異構體，例如，1-乙基-7-(2-甲基-6-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。在另一實施例中，化合物3係1-((*反式*)-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮，其另外命名為1-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。在一實施例中，化合物3係化合物1之代謝物。

在一實施例中，該雄激素受體拮抗劑係MDV-3100。

與雄激素受體拮抗劑組合投與之二氫吡啶并吡啶化合物可進一步與放射療法或外科手術組合。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合

物係與雄激素受體拮抗劑組合投與至正在接受放射療法、先前已接受放射療法或將要接受放射療法之患者。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係與雄激素受體拮抗劑組合投與至已接受過外科手術(如腫瘤切除手術)之患者。

本文另外提供用於治療先前已接受過癌症治療之患者及彼等先前未經過治療者之方法。本文另外提供用於治療已接受過外科手術以試圖治療癌症之患者及彼等未接受過外科手術者之方法。由於癌症患者具有異質臨床表現及不同臨床結果，因此給予患者之治療可根據其預後而變化。熟練的臨床醫師將能夠在無需過度實驗下容易地確定可有效用於治療個別癌症患者之特定第二藥劑、外科手術之類型及非藥物型標準療法之類型。

在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係連同雄激素受體拮抗劑以循環方式投與至患者。循環療法包括投與活性劑達一段時間，然後停止一段時間，及重複此連續投與。循環療法可減少抗性的發展、避免或減少副作用及/或提高治療效力。

在一實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係與雄激素受體拮抗劑每日以單劑量或分劑量組合投與並持續約3天、約5天、約1週、約2週、約3週、約4週(例如，28天)、約5週、約6週、約7週、約8週、約10週、約15週或約20週，然後停止約1天至約10週。在一實施例中，文中所提供之方法涵蓋約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週、約10週、約15週或約20週之循環治療。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係與雄激素受體拮抗劑以單劑量或分劑量組合投與約3天、約5天、約1週、約2週、約3週、約4週(例如，28天)、約5週或約6週，且停止約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29或30天。在某些實施例中，停止期1天。在某些實施例中，停止期係3天。在某些實施例中，停止期係7

天。在某些實施例中，停止期係14天。在某些實施例中，停止期係28天。給藥循環之頻率、數量及長度可增加或減小。

在一實施例中，文中所提供之方法包括：i)對個體投與第一日劑量之二氫吡啉并吡啉化合物及雄激素受體拮抗劑；ii)視需要停藥至少1天之時間，其間不對該個體投與雄激素受體拮抗劑；iii)對該個體投與第二劑量之二氫吡啉并吡啉化合物及雄激素受體拮抗劑；及iv)重複步驟ii)至iii)複數次。

在一實施例中，文中所提供之方法包括在第1天對個體投與一劑雄激素受體拮抗劑，之後在第2天及後續的天數中對該個體投與二氫吡啉并吡啉化合物及雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，二氫吡啉并吡啉化合物與雄激素受體拮抗劑之組合係連續投與約1至約52週。在某些實施例中，二氫吡啉并吡啉化合物與雄激素受體拮抗劑之組合係連續投與約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月。在某些實施例中，二氫吡啉并吡啉化合物與雄激素受體拮抗劑之組合係連續投與約7、約14、約21、約28、約35、約42、約84或約112天。

在某些實施例中，當二氫吡啉并吡啉化合物係與雄激素受體拮抗劑組合投與時，該二氫吡啉并吡啉化合物之投與量係約2.5 mg至約50 mg/天(例如約0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、10 mg、15 mg、16mg、20 mg、25 mg、30 mg、45 mg、60 mg、90 mg、120 mg或128 mg/天)且雄激素受體拮抗劑之投與量係約50 mg至約200 mg/天(例如約80 mg、約120 mg或約160 mg/天)。在某些實施例中，約2.5 mg/天二氫吡啉并吡啉化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約10 mg/天二氫吡啉并吡啉化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約15 mg/天二氫吡啉并吡啉化合物係與約80

mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約16 mg/天二氫吡啶并吡啶化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約20 mg/天二氫吡啶并吡啶化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約25 mg/天二氫吡啶并吡啶化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約30 mg/天二氫吡啶并吡啶化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，約45 mg/天二氫吡啶并吡啶化合物係與約80 mg、約120 mg或約160 mg/天雄激素受體拮抗劑組合投與。在某些實施例中，當雄激素受體拮抗劑係與二氫吡啶并吡啶化合物組合投與時，該雄激素受體拮抗劑係作為四粒個別膠囊投與。例如，當160 mg/天劑量之雄激素受體拮抗劑與二氫吡啶并吡啶化合物組合投與時，其可作為四粒40 mg膠囊投與。二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑可每天各自獨立地投與投與一次(QD)、兩次(BD)、三次(TID)或四次。

在某些實施例中，當二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑組合投與時，該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係約1:1至約1:10。在某些實施例中，當二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑組合投與時，該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係小於約1:1、小於約1:3或小於約1:10。在某些實施例中，當二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑組合投與時，該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係約1:1、約1:3或約1:10。

在某些實施例中，當二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑組合投與時，該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係約1:1至約1:30。在某些實施例中，當二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體

拮抗劑組合投與時，該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係小於約1:1、小於約1:10或小於約1:30。在某些實施例中，當二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑組合投與時，該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係約1:1、約1:10或約1:30。

醫藥組合物及投與途徑

本文提供包含有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑的組合物；及包含有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑及醫藥上可接受的載劑或媒劑的組合物。

在某些實施例中，文中所述之醫藥組合物係適用於經口、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與。

該等組合物可以習知製劑形式(如膠囊、微膠囊、錠劑、粒劑、粉劑、片劑、丸劑、栓劑、注射液、懸浮液及糖漿)經口或非經腸投與至患者。適宜的調配物可藉由常用方法利用習知的有機或無機添加劑來製備，例如：賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、低取代度羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、硫酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如，檸檬酸、薄荷醇、甘胺酸或橘子粉)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、安定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如，甲基纖維素、聚乙基吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如，羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如，水)及基質蠟(例如，可可油、白礦脂或聚乙二醇)。該醫藥組合物中之有效量之二氫吡啶并吡啶化合物可係將實現所需效果之含量；例如，在用於經口及非經腸投

與之單位劑量中為約0.005 mg/kg患者體重至約10 mg/kg患者體重。

欲投與至患者之二氫吡啶并吡啶化合物的劑量及雄激素受體拮抗劑之劑量可相當廣泛地變化且可依從醫療保健從業者之判斷。通常，該等二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑可每天投與至患者一至四次，劑量為約0.005 mg/kg患者體重至約10 mg/kg患者體重，但上述劑量可根據患者之年齡、體重及醫療狀況及投與類型適當地變化。在一實施例中，該劑量係約0.01 mg/kg患者體重至約5 mg/kg患者體重、約0.05 mg/kg患者體重至約1 mg/kg患者體重、約0.1 mg/kg患者體重至約0.75 mg/kg患者體重或約0.25 mg/kg患者體重至約0.5 mg/kg患者體重。在一實施例中，每天給藥一次。在任何特定情況下，該二氫吡啶并吡啶化合物的投與量將取決於諸如活性組分溶解度、所用調配物及投與途徑之因素。

在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約1 mg至約2000 mg、約1 mg至約200 mg、約35 mg至約1400 mg、約125 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg、約500 mg至約1000 mg、約1 mg至約30 mg、約1 mg至約25 mg或約2.5 mg至約20 mg二氫吡啶并吡啶化合物(單獨或與雄激素受體拮抗劑組合)。在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含1 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、8 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30mg、35mg、45 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg二氫吡啶并吡啶化合物(單獨或與雄激素受體拮抗劑組合)。在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg二氫吡啶并吡啶化合物(單獨或與雄激素受體拮抗劑組合)。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約5 mg、約7.5 mg及約10 mg二氫吡啶并吡啶化合物(單獨

或與雄激素受體拮抗劑組合)。

在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約10 mg、約15 mg、約30 mg、約45 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg或約400 mg與雄激素受體拮抗劑組合之二氫吡啶并吡啶化合物。

在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約20 mg至約60 mg與二氫吡啶并吡啶化合物組合之雄激素受體拮抗劑。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約40 mg與二氫吡啶并吡啶化合物組合之雄激素受體拮抗劑。

在某些實施例中，本文提供單位劑量調配物，其中該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係約1:1至約1:10。在某些實施例中，本文提供單位劑量調配物，其中該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係小於約1:1、小於約1:3或小於約1:10。在某些實施例中，本文提供單位劑量調配物，其中該二氫吡啶并吡啶化合物:雄激素受體拮抗劑比係約1:1、約1:3或約1:10。

二氫吡啶并吡啶化合物可每天與雄激素受體拮抗劑組合投與一次、兩次、三次、四次或更多次。

為了方便，二氫吡啶并吡啶化合物可連同雄激素受體拮抗劑經口投與。在一實施例中，當經口投與時，二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑係隨膳食及水一起投與。在另一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑係分散於水或果汁(例如，蘋果汁或橘子汁)中並作為懸浮液經口投與。在另一實施例中，當經口投與時，二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑係在空腹狀態下投與。

該二氫吡啶并吡啶化合物亦可與雄激素受體拮抗劑一起經靜脈內投與(如靜脈輸注)或經皮下投與(如皮下注射)。投與方式係由醫療保健從業者來判斷且可部分取決於醫學病症之位置。

在一實施例中，本文提供包含二氫吡咩并吡咩化合物及雄激素受體拮抗劑且不含其他載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

在另一實施例中，本文提供包含有效量之二氫吡咩并吡咩化合物、有效量之雄激素受體拮抗劑及醫藥上可接受的載劑或媒劑之組合物，其中醫藥上可接受的載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一實施例中，該組合物係醫藥組合物。

該等組合物可呈錠劑、可咀嚼錠劑、膠囊、溶液、非經腸溶液、片劑、栓劑及懸浮液等形式。組合物可調配成包含日劑量或日劑量之方便部分(呈劑量單位，其可係單一錠劑或膠囊或液體之方便體積)。在一實施例中，該等溶液係由水溶性鹽(如鹽酸鹽)製得。通常，所有組合物係根據醫藥化學中之已知方法製得。膠囊可藉由混合二氫吡咩并吡咩化合物及適宜的載劑或稀釋劑並在膠囊中填充適量該混合物而製得。常用的載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉末物質，例如許多不同種類的澱粉、粉狀纖維素(尤其係結晶及微晶纖維素)、糖(如果糖、甘露醇及蔗糖)、穀物粉及類似可食用粉末。

錠劑可藉由直接壓縮、濕式製粒或乾式製粒製得。其調配物通常併入稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及該化合物。典型稀釋劑包括(例如)各種類型的澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(如氯化鈉)及糖粉。亦可使用粉狀纖維素衍生物。在一實施例中，該醫藥組合物不含乳糖。典型的錠劑黏合劑係諸如澱粉、明膠及糖(如乳糖、果糖、葡萄糖等)之物質。天然及合成膠亦係方便，包括阿拉伯膠、藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉等。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可用作黏合劑。示例性錠劑調配物包含文中所提供之化合物2。

錠劑調配物中可能需要潤滑劑以防止錠劑及沖模在模具中黏連。該潤滑劑可選自諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣之光滑固體、硬

脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑係在潤濕時膨脹，從而使錠劑分解並釋放該化合物之物質。其等包括澱粉、黏土、纖維素、藻膠及膠質。更具體言之，可使用(例如)玉米及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木質纖維素、天然海綿粉、陽離子交換樹脂、藻酸、瓜耳膠、柑橘渣及羧甲基纖維素以及月桂基硫酸鈉。錠劑可經糖(作為調味劑及密封劑)塗覆或經成膜保護劑塗覆以改變該錠劑之溶解性質。該等組合物亦可調配成可咀嚼錠劑，例如藉由在調配物中使用諸如甘露醇之物質。

當希望以栓劑形式組合投與二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑時，可使用典型基質。可可油係傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟經改質以小幅提升其熔點。尤其包含各種分子量之聚乙二醇之水混溶性栓劑基質被廣泛使用。

可藉由適當調配來延遲或延長二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑之組合之作用。例如，可製備與雄激素受體拮抗劑組合之二氫吡啶并吡啶化合物之緩溶性顆粒並將其併入錠劑或膠囊中或作為緩釋可移植裝置。該技術亦包括製造具有若干種不同溶解速率之顆粒並用該等顆粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可經抵抗溶解達一段可預期時間之薄膜塗覆。甚至非經腸製劑亦可藉由將二氫吡啶并吡啶化合物與雄激素受體拮抗劑之組合溶解或懸浮於允許其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而變得長效。

在某些實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係以2013年6月6日公開之美國專利申請公開案第2013-0142873號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0323]至段落[0424]及段落[0636]至段落[0655])。在其他實施例，該二氫吡啶并吡啶化合物係以2013年5月29日申請之美國臨時專利申請案第61/828,506號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併

入本文中(具體言之，參見段落[0246]至段落[0403]及段落[0571]至段落[0586])。

在某些實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係以2013年4月17日申請之美國臨時申請案第61/813,064號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0168]至段落[0189]及段落[0262]至段落[0294])。在其他實施例，該二氫吡啶并吡啶化合物係以2013年12月3日申請之美國臨時專利申請案第61/911,201號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0170]至段落[0190]及段落[0264]至段落[0296])。

套組

在某些實施例中，本文提供包含二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑之套組。

在某些實施例中，本文提供包含二氫吡啶并吡啶化合物之一或多個單位劑型(如彼等文中所述者)及雄激素受體拮抗劑之一或多個單位劑型(如彼等文中所述者)之套組。

在某些實施例中，本文提供之套組另外包含使用說明書，例如用於投與二氫吡啶并吡啶化合物及雄激素受體拮抗劑之說明書。

實例

生物化學分析

mTOR HTR-FRET分析。以下係可用於測定測試化合物之TOR激酶抑制活性之一分析實例。將二氫吡啶并吡啶化合物溶解於DMSO中並製備成10 mM原液並適當稀釋以供實驗用。試劑製備方法如下：

「Simple TOR緩衝液」(用於稀釋高甘油TOR部分)：10 mM Tris pH 7.4、100 mM NaCl、0.1% Tween-20、1 mM DTT。將Invitrogen mTOR(目錄號PV4753)稀釋於此緩衝液中達0.200 µg/mL之分析濃度。

ATP/底物溶液：0.075 mM ATP、12.5 mM MnCl₂、50 mM 脛乙基

哌嗪乙硫磺酸(HEPES)(pH 7.4)、50 mM β -GOP、250 nM微囊藻毒素(Microcystin)LR、0.25 mM EDTA、5 mM DTT及3.5 μ g/mL GST-p70S6。

檢測試劑溶液：50 mM HEPES(pH 7.4)、0.01%Triton X-100、0.01%BSA、0.1 mM EDTA、12.7 μ g/mL Cy5- α GST Amersham (目錄號PA92002V)、9 ng/mL α -磷酸p70S6 (Thr389) (Cell Signaling小鼠單株#9206L)、627 ng/mL α -小鼠Lance Eu (Perkin Elmer目錄號AD0077)。

將0.5 μ L測試化合物DMSO溶液添加至20 μ L Simple TOR緩衝液中。將5 μ L ATP/底物溶液添加至20 μ L Simple TOR緩衝溶液中(對照)及如上所製備的化合物溶液中，以引發反應。60分鐘後，藉由添加5 μ L之60 mM EDTA溶液停止該分析；然後添加10 μ L檢測試劑溶液並使該混合物靜置至少2小時，接著在設定成檢測LANCE Eu TR-FRET(在320 nm下激發及在495/520 nm下發射)之Perkin-Elmer Envision微板讀數儀上讀數。

在mTOR HTR-FRET分析中測試二氫吡嗪并吡嗪化合物且發現該等化合物在其中具有活性，其中某些化合物在該分析中具有低於10 μ M的 IC_{50} ，某些化合物具有介於0.005 nM與250 nM之間的 IC_{50} ，其他化合物具有介於250 nM與500 nM之間的 IC_{50} ，其他化合物具有介於500 nM與1 μ M之間的 IC_{50} ，且其他化合物具有介於1 μ M與10 μ M之間的 IC_{50} 。

DNA-PK分析。DNA-PK分析係利用Promega DNA-PK分析套組(目錄號V7870)中所提供之程序進行。DNA-PK酶可自Promega購得(Promega目錄號V5811)。

文中所述之選定二氫吡嗪并吡嗪化合物在此分析中具有或有望具有低於10 μ M之 IC_{50} ，其中某些文中所述之二氫吡嗪并吡嗪化合物具有低於1 μ M之 IC_{50} ，且其他化合物具有低於0.10 μ M之 IC_{50} 。

基於細胞之分析

細胞凋亡誘導

經由聲分配器(EDC ATS-100)將遞增濃度之化合物(化合物2及/或MDV3100:30 μ M)以10點連續稀釋方式(3倍稀釋)點入空的384孔板中並在該板中重複進行。然後，將細胞(LNCaP、PC3或VCAP)以所需密度直接接種至該等點有化合物之384孔板中。在37°C /5%CO₂下培養細胞48小時並經由卡斯蛋白酶3/7-Glo(Promega)及發光讀數加以評估。結果係顯示於圖3B、C及D中(針對LNCAP)及圖3E中(針對VCAP)，其中化合物2及MDV3100之組合治療協同誘導細胞凋亡。

活體內分析

ETS陽性前列腺癌異種移植模型。結果係顯示於圖1及2中。

LNCaP-HR腫瘤模型。利用具有去勢抗性LNCaP(LNCaP-HR)腫瘤之小鼠進行異種移植研究。去勢抗性LNCaP-HR腫瘤在去勢SCID(重度複合型免疫缺陷)小鼠中係藉由連續移植之若干次循環及親代LNCaP腫瘤細胞之活體內傳代發展而來。就異種移植研究而言，患腫瘤動物係藉由將精確測定數量之細胞或精確尺寸的腫瘤片段皮下注射至去勢SCID小鼠之右後肢上方的側面區域中而產生。在動物接種後，允許該等腫瘤在隨機分組之前生長至某一尺寸。將具有200至600 mm³ LNCaP-HR異種移植腫瘤之小鼠集中在一起並隨機分配至不同治療組中。典型療效研究設計包括將各種劑量水平之一或多種化合物投與至患腫瘤小鼠。另外，類似地投與及維持參考化學治療劑(陽性對照)及陰性對照。投與途徑可包括腹膜內(IP)或口服(PO)。在研究過程中測量腫瘤及體重，並記錄發病率及死亡率。亦可進行屍體剖檢、組織病理法、西方墨點法、MesoScale、免疫組織化學及PCR以增加對疾病及藥物作用之理解。就典型異種移植研究而言，具有LNCaP-HR腫瘤之SCID小鼠係隨機分組並以不同的給藥計劃表(包括(但不限

於)qd、q2d、q3d、q5d、q7d及bid)服用例如100 mg/kg至0.1 mg/kg化合物。在某些研究中，同時投與兩種或更多種藥劑之組合。將化合物調配成各種類型的調配物。某些調配物包含CMC-Tween (0.5%CMC/0.25%Tween)、NPS(N-甲基吡咯啉酮、PEG、生理鹽水)、DMSO-CMC-Tween(1%CMC、0.1%Tween 80及5%二甲亞碸之水溶液)並經口或經腹膜內遞送。該等小鼠服藥2至4週。利用卡尺測量腫瘤兩次/週並利用公式 $W^2 \times L / 2$ 計算腫瘤體積。使用單因素方差分析(ANOVA)進行統計分析且然後與媒劑治療對照組進行Dunnett事後比較。

利用具有去勢抗性LNCaP-HR腫瘤之小鼠進行異種移植研究。在去勢雄性SCID小鼠之右後肢上方的側面區域中皮下接種LNCaP-HR細胞。在對動物進行接種後，允許該等腫瘤在隨機分組之前生長至約325 mm³。在腫瘤細胞接種後的第26天，將具有98至530 mm³ LNCaP-HR腫瘤之小鼠集中在一起並隨機分配至不同治療組中。將化合物2調配於0.5%CMC及0.25%Tween 80水溶液中(呈懸浮液)。向該等動物經口投與媒劑(CMC-Tween)或化合物2，每天一次(QD)，最多達15天。化合物2的劑量係在1與5 mg/kg之間。經由口服途徑投與陽性對照MDV-3100(50 mg/kg，Q4D)。MDV-3100係調配於1%CMC、0.1%Tween 80及5%二甲亞碸(DMSO)水溶液中(呈懸浮液)。利用卡尺測量腫瘤兩次/週並利用公式 $W^2 \times L / 2$ 計算腫瘤體積。使用單因素方差分析(ANOVA)進行統計分析且然後與媒劑治療對照組進行Dunnett事後比較。結果係顯示於圖4中。

化合物調配物

可用於文中所提供之方法中的示例性化合物1調配物係列於下表1至4中。

表1

成分	含量	
	mg	重量%
化合物1	20.0	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸，NF	0.52	0.40
硬脂酸鎂，NF	1.30	1.00
總計	130.0	100
歐巴代(Opadry)黃03K12429	5.2	4.0

表2

成分	含量	
	mg	重量%
化合物1	5.0	3.80
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸，NF	0.52	0.40
硬脂酸鎂，NF	1.30	1.00
總計	130.0	100
歐巴代II粉85F94211	5.2	增重4%

表3

成分	含量			
	mg			重量%
化合物1	15.0	20.0	30.0	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
微晶纖維素，NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
硬脂酸鎂，NF	0.975	1.30	1.95	1.00
總計	97.50	130.0	195.00	100
歐巴代黃03K12429	3.9			4.0
歐巴代II粉85F94211		5.2		4.0
歐巴代粉03K140004			7.8	4.0

表4

成分	含量	
	mg	重量%
化合物1	45.00	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
硬脂酸，NF	1.170	0.40
硬脂酸鎂，NF	2.925	1.00
總計	292.50	100
歐巴代粉03K140004	11.70	4.0

可用於文中所提供之方法中的示例性化合物2調配物係列於下表

I674897

發明摘要

公 告 本

※ 申請案號：103113964

※ 申請日：103.4.16

※IPC 分類：A61K31/4985 (2006.01)
A61K31/4166 (2006.01)
A61P13/68 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】

藉二氫吡嗪并吡嗪化合物組合療法的癌症治療方法

METHODS FOR TREATING CANCER USING

DIHYDROPYRAZINO-PYRAZINE COMPOUND COMBINATION

THERAPY

【中文】

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括對癌症患者投與有效量之二氫吡嗪并吡嗪化合物及有效量之雄激素受體拮抗劑。

【英文】

Provided herein are methods for treating or preventing a cancer, comprising administering an effective amount of a Dihydropyrazino-Pyrazine Compound and an effective amount of an androgen receptor antagonist to a patient having a cancer.

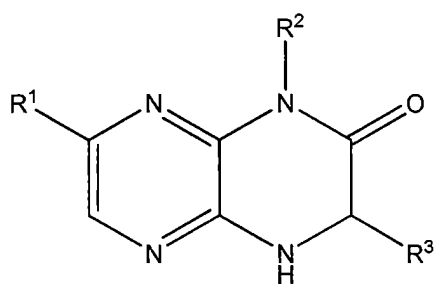
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(3B)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製造與MDV3100組合用於治療罹患前列腺癌患者中前列腺癌之藥劑，其中該前列腺癌係去勢抗性(castration-resistant)前列腺癌。
2. 如請求項1之用途，其中該前列腺癌係復發性或難治性前列腺癌。
3. 如請求項1之用途，其中該前列腺癌係E-26(ETS)過度表現前列腺癌。
4. 如請求項1之用途，其中該前列腺癌係轉移性去勢抗性前列腺癌。