

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6382948号
(P6382948)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/706 (2006.01)

A 6 1 K 31/706

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

請求項の数 7 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-509057 (P2016-509057)
 (86) (22) 出願日 平成26年4月16日 (2014.4.16)
 (65) 公表番号 特表2016-516820 (P2016-516820A)
 (43) 公表日 平成28年6月9日 (2016.6.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/034317
 (87) 国際公開番号 W02014/172432
 (87) 国際公開日 平成26年10月23日 (2014.10.23)
 審査請求日 平成29年3月31日 (2017.3.31)
 (31) 優先権主張番号 61/813,053
 (32) 優先日 平成25年4月17日 (2013.4.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504135550
 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
 アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 10300
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ヘザー ライモン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92117 サン ディエゴ ビスタ デラオリラ 3520

審査官 今村 明子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌を治療するためのTORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体を含む組合せ療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

TORキナーゼ阻害剤を含む、肝臓癌又は乳癌を治療するための医薬組成物であって、
 該医薬組成物が5-アザシチジンと組合せて投与され、
 該TORキナーゼ阻害剤が、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又は7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記癌が、再発性又は不応性の癌である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記癌が、進行性の癌である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記乳癌が、ホルモン受容体陽性、エストロゲン受容体陽性(ER+、ER+/Her2、もしくはER+/Her2+)、エストロゲン受容体陰性(ER-/Her2+)、又はトリプルネガティブ(TN)である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記癌が、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ及びこれらの突然変異体又はアイソフォームが関係する経路と関連する癌である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記癌が肝臓癌である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記癌が乳癌である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その内容全体が引用により本明細書中に組み込まれる2013年4月17日に出願された米国仮特許出願第61/813,053号の利益を主張する。

【0002】

10

(1. 分野)

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のシチジン類似体を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【背景技術】

【0003】

(2. 背景)

異常なタンパク質リン酸化と疾患の原因又は結果との関係は、20年以上にわたって知られている。したがって、タンパク質キナーゼは、非常に重要な薬物標的群となっている。Cohenの文献、Nature, 1:309-315(2002)を参照されたい。様々なタンパク質キナーゼ阻害剤が、癌並びに糖尿病及び脳卒中を含む慢性炎症性疾患などの多種多様な疾患の治療において臨床的に使用されている。Cohenの文献、Eur. J. Biochem., 268:5001-5010(2001)、疾患治療用のタンパク質キナーゼ阻害剤: 有望性及び問題点(Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems)、実験薬理学の手引き(Handbook of Experimental Pharmacology)、Springer Berlin Heidelberg, 167(2005)を参照されたい。

20

【0004】

タンパク質キナーゼは、タンパク質リン酸化を触媒し、細胞シグナル伝達において重要な役割を果たす広かつ多様な酵素ファミリーである。タンパク質キナーゼは、その標的タンパク質に応じて、正又は負の調節効果を及ぼし得る。タンパク質キナーゼは、限定されないが、代謝、細胞周期進行、細胞接着、血管機能、アポトーシス、及び血管新生などの細胞機能を調節する特定のシグナル伝達経路に関与する。細胞シグナル伝達の機能不全は多くの疾患と関連しており、そのうちの最も特徴付けられているものには、癌及び糖尿病が含まれる。サイトカインによるシグナル伝達の調節、並びにシグナル分子と癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子との関連は、十分に立証されている。同様に、糖尿病及び関連状態と脱調節されたタンパク質キナーゼレベルとの関連も実証されている。例えば、Sridharらの文献、Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353(2000)を参照されたい。ウイルス感染及びそれに関連する状態もまた、タンパク質キナーゼの調節と関連付けられている。Parkらの文献、Cell 101(7):777-787(2000)。

30

【0005】

40

タンパク質キナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化、及び細胞生存を含むほとんど全ての細胞プロセスを調節するので、これらは、様々な疾患状態に対する治療的介入の魅力的な標的である。例えば、タンパク質キナーゼが中心的役割を果たす細胞周期制御及び血管新生は、限定されないが、癌、炎症性疾患、異常血管新生及びそれに関連する疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性症、糖尿病、肥満、並びに疼痛などの数多くの疾患状態と関連する細胞プロセスである。

【0006】

タンパク質キナーゼは、癌治療の魅力的な標的となっている。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98(2002)。ヒト悪性腫瘍の発生におけるタンパク質キナーゼの関与は、以下のものによって生じ得ることが提唱されている:(1)ゲノム再配列(例え

50

ば、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL)、(2)構成的に活性のあるキナーゼ活性を生じさせる突然変異、例えば、急性骨髄性白血病及び消化管腫瘍、(3)例えば、癌遺伝子RASを有する癌で見られるような、癌遺伝子の活性化又は腫瘍抑制機能の喪失によるキナーゼ活性の脱調節、(4)EGFRの場合に見られるような、過剰発現によるキナーゼ活性の脱調節、並びに(5)新生物表現型の発生及び維持の一因となり得る成長因子の異所発現。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98(2002)。

【0007】

タンパク質キナーゼ経路の複雑さ、並びに様々なタンパク質キナーゼ及びキナーゼ経路の中での及びそれらの間の関係及び相互作用の複雑性の解明により、複数のキナーゼ又は複数のキナーゼ経路に対する有益な活性を有する、タンパク質キナーゼ修飾因子、調節因子、又は阻害因子として作用することができる医薬品を開発することの重要性が強調されている。したがって、新規のキナーゼ修飾因子に対する必要性が依然として存在している。

【0008】

mTOR(哺乳動物のラパマイシン標的)と命名されたタンパク質は、FRAP、RAFTI、又はRAP T1とも呼ばれ、これは、2549アミノ酸のSer/Thrタンパク質キナーゼであり、細胞の成長及び増殖を調節するmTOR/PI3K/Akt経路において最も重要なタンパク質の1つであることが示されている。Georgakis及びYounesの文献、Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140(2006)。mTORは、mTORC1及びmTORC2という2つの複合体の中に存在する。mTORC1は、ラパマイシン類似体(例えば、テムシロリムス又はエベロリムス)に感受性があるが、mTORC2は、ほとんどラパマイシン非感受性である。留意すべきことに、ラパマイシンは、TORキナーゼ阻害剤ではない。いくつかのmTOR阻害剤は、癌治療の臨床試験で評価されたことがあるか又は評価されているところである。テムシロリムスは、2007年に、腎細胞癌での使用が承認され、シロリムスは、1999年に、腎移植片拒絶反応の予防のために承認された。エベロリムスは、2009年に、血管内皮成長因子受容体阻害剤で進行した腎細胞癌患者に対して、2010年に、治療を必要とするが、外科的切除の候補ではない患者における結節硬化症(TS)を伴う上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)に対して、及び2011年に、切除不能な局所進行性又は転移性疾患を有する患者における膵臓起源の進行性神経内分泌腫瘍(PNET)に対して承認された。mTORC1複合体とmTORC2複合体の両方を阻害するTORキナーゼ阻害剤に対する必要性が依然として存在している。

【0009】

DNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)は、DNA二本鎖切断(DSB)の修復に関与するセリン/トレオニンキナーゼである。DSBは、最も致命的なDNA損傷と考えられており、内因性に又は電離放射線及び化学療法に応答して起こる(総説については、Jackson, S. P., Bartek, J.の文献、ヒト生物学及び疾患におけるDNA損傷応答(The DNA-damage response in human biology and disease.)、Nature Rev 2009; 461:1071-1078を参照されたい)。修復しないまま放置すると、DSBは、細胞周期停止及び/又は細胞死をもたらす(Hoeijmakers, J. H. J.の文献、癌を予防するためのゲノム維持機構(Genome maintenance mechanisms for preventing cancer.)、Nature 2001; 411: 366-374; van Gent, D. C., Hoeijmakers, J. H., Kanaar, R.の文献、染色体安定性とDNA二本鎖切断との関係(Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection.)、Nat Rev Genet 2001; 2: 196-206)。損傷に応答して、細胞は、そのような切断を修復するための複雑な機構を発達させてきたが、これらの機構は、治療抵抗性の基盤を形成する場合がある。非相同的末端結合(NHEJ)及び相同組換え(HR)という、DSBを修復するために使用される2つの主要な経路がある。NHEJは、DNAの切断末端を結び付け、第二の鋳型に関係なく、これらを再結合させる(Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R.の文献、DNA-PKの生と死(The life and death of DNA-PK.)、Oncogene 2005; 24: 949-961)。対照的に、HRは、忠実な修復を媒介するための鋳型を提供する娘染色分体の近接性に依存する(Takata, M., Sasaki, M. S., Sonoda, E., Morrison, C., Hashimoto, M., Utsumi, H.らの文献、DNA二本鎖切断修復の相同組換え経路及び非相同末端結合経路は、脊椎動物細胞での染色体完全性

の維持において重複する役割を有する(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.の文献、二本鎖切断を修復するパートナー及び経路(Partners and pathways repairing a double-strand break.)、Trends Genet 2000; 16: 259-264)。
NHEJは、DSBの大部分を修復する。NHEJにおいて、DSBは、DNA-PKの触媒サブユニットに結合し、その後、それを活性化するKuタンパク質によって認識される。これは、末端処理酵素であるポリメラーゼ及びDNAリガーゼIVの動員及び活性化をもたらす(Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R.の文献、DNA-PKの生と死(The life and death of DNA-PK.)、Oncogene 2005; 24: 949-961)。
NHEJは、DNA-PKによって主に制御されており、したがって、DNA-PKの阻害は、外因性に誘導されるDSBに対する修復応答を調節するための魅力的な手法である。NHEJ経路の構成要素が欠損している細胞は、DSB修復に欠陥があり、電離放射線及びトポイソメラーゼ毒物に対して感受性が高い(Smith, G. C. M., Jackson, S.P.による概説、DNA依存性タンパク質キナーゼ(The DNA-dependent protein kinase.)、Genes Dev 1999; 13: 916-934; Jeggo, P.A., Caldecott, K., Pidsley, S., Banks, G.R.の文献、DNA二本鎖切断修復に欠陥があるチャイニーズハムスター卵巣突然変異体のトポイソメラーゼII阻害剤に対する感受性(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阻害剤は、癌細胞を治療的に誘導されるDSBに対して敏感にするという同じ効果を有することが報告されている(Smith, G. C. M., Jackson, S.P.の文献、DNA依存性タンパク質キナーゼ(The DNA-dependent protein kinase.)、Genes Dev 1999; 13: 916-934)。

【0010】

本出願の第2節における参考文献の引用又は特定も、該参考文献が本出願の先行技術であるという承認として解釈されるべきではない。

【発明の概要】

【0011】

(3.概要)

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のシチジン類似体を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0012】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、固形腫瘍を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、白血病を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の米国立癌研究所主催慢性リンパ球性白血病ワーキンググループ(NCI-WG CLL)応答定義を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、前立腺癌を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の前立腺癌ワーキンググループ2(PCWG 2)基準を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ基準(IWC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供

されるのは、多形性膠芽腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多形性膠芽腫の神経腫瘍学応答評価(RANO)ワーキンググループを達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0013】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を有する患者の生存を腫瘍の進行なしに増加させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を有効量のシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0014】

ある実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載の化合物である。

10

【0015】

本実施態様は、非限定的な実施態様を例示することが意図される詳細な説明及び実施例を参照することにより、より完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

(4. 図面の簡単な説明)

【図1】HepG2コロニー形成に対する化合物1の効果を示している。HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物1とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。一元配置ANOVA、次いで、ダネットの事後検定により、DMSO対照と比べて、*** $p < 0.001$ 。

20

【0017】

【図2】HepG2コロニー形成に対する5-AZAの効果を示している。HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。*** $p < 0.001$ 。

【0018】

【図3】SK-Hep-1コロニー形成に対する化合物1の効果を示している。SK-HEP-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物1とともに8~10日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。一元配置ANOVA、次いで、ダネットの事後検定により、DMSO対照と比べて、*** $p < 0.001$ 。

30

【0019】

【図4】SK-Hep-1コロニー形成に対する5-AZAの効果を示している。SK-HEP-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。*** $p < 0.001$ 。

【0020】

【図5】HepG2コロニー形成に対する化合物1 + 5-AZAの効果を示している。HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、*** $p < 0.001$ 。

40

【0021】

【図6】SK-Hep-1コロニー形成に対する化合物1 + 5-AZAの効果を示している。SK-Hep-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データは、DMSOのみで処理した細胞 = 100% 対照と比べた対照のパーセンテージとして計算した。各データ点は、n = 3回の3連での実験の平均を表す。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、* $p < 0.05$ 。

【発明を実施するための形態】

50

【0022】

(5. 詳細な説明)

(5.1 定義)

「アルキル」基は、1~10個の炭素原子、典型的には、1~8個の炭素、又はいくつかの実施態様においては、1~6個、1~4個、もしくは2~6個の炭素原子を有する、飽和した、部分的に飽和した、又は不飽和の直鎖又は分岐状非環式炭化水素である。代表的なアルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、及び-n-ヘキシルが挙げられ；一方、飽和分岐アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、特に、ビニル、アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても、置換されていないくてもよい。ある実施態様において、本明細書に記載のアルキル基が「置換されている」と言われるとき、それらは、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、プロモ、もしくはフルオロ)；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナト；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；ウレア；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコシアミン；アラルコシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート； $\text{B}(\text{OH})_2$ 、又は0(アルキル)アミノカルボニルのような、任意の置換基(単数)又は置換基(複数)で置換されていてもよい。

【0023】

「アルケニル」基は、2~10個の炭素原子、典型的には、2~8個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐状非環式炭化水素である。代表的な直鎖及び分岐状(C_2 - C_8)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニルなどが挙げられる。アルケニル基の二重結合は、共役していなくても、別の不飽和基と共役していなくてもよい。アルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

【0024】

「シクロアルキル」基は、任意に1~3個のアルキル基で置換され得る単一の環式環又は複数の縮合もしくは架橋環を有する、炭素原子3~10個の飽和又は部分飽和環状アルキル基である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基が3~8個の環員を有するのに対し、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、3~5個、3~6個、又は3~7個の範囲である。そのようなシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造、又はアダマンチルなどの複数のもしくは架橋された環構造が含まれる。不飽和シクロアルキル基の例としては、特に、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されていても、置換されていないくてもよい。そのような置換シクロアルキル基には、例として、シクロヘキサノンなどが含まれる。

【0025】

「アリール」基は、単一の環を有する炭素原子6~14個の芳香族炭素環基(例えば、フェニル)又は複数の縮合環を有する炭素原子6~14個の芳香族炭素環基(例えば、ナフチルも

10

20

30

40

50

しくはアントリル)である。いくつかの実施態様において、アリール基は、該基の環部分に6~14個の炭素を含有し、他の実施態様においては、6~12個の炭素原子又は6~10個の炭素原子を含有する。特定のアリールとしては、フェニル、ピフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されていて、置換されていなくてもよい。「アリール基」という語句は、縮合芳香族-脂肪族環系などの縮合環を含有する基(例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど)も含む。

【0026】

「ヘテロアリール」基は、1~4個のヘテロ原子をヘテロ芳香族環系の環原子として有し、該原子の残りが炭素原子であるアリール環系である。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は、該基の環部分に5~6個の環原子を含有し、他の実施態様においては、6~9個の原子又は6~10個の原子を含有する。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。ある実施態様において、ヘテロアリール環系は、単環式又は二環式である。非限定的な例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル(pyrolyl)、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル(例えば、イソベンゾフラン-1,3-ジイミン)、インドリル、アザインドリル(例えば、ピロロピリジル又は1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル(例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル)、イミダゾピリジル(例えば、アザベンゾイミダゾリル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル)、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「ヘテロシクリル」は、1~4個の環炭素原子が独立に、O、S、及びNからなる群のヘテロ原子と置換されている、芳香族シクロアルキル(ヘテロアリールとも呼ばれる)又は非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基が、3~10個の環員を含有するのに対し、他のそのような基は、3~5個、3~6個、又は3~8個の環員を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子(すなわち、ヘテロ環式環の任意の炭素原子又はヘテロ原子)において他の基に結合されていてよい。ヘテロシクロアルキル基は、置換されていて、置換されていなくてもよい。ヘテロシクリル基は、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル、及びイミダゾリジニル基などの、不飽和、部分飽和、及び飽和環系を包含する。ヘテロシクリルという語句は、縮合環種を含み、これには、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、及びベンゾ[1,3]ジオキサリルなどの縮合芳香族及び非芳香族基を含むものが含まれる。この語句は、限定されないが、キヌクリジルなどの、ヘテロ原子を含有する架橋多環式環系も含む。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル(例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル)、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシニル、ジチアニル、ピラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル(ピロロピリジル)、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル(benzthiazolyl)、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオ

10

20

30

40

50

キサチニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジニル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル(アザベンゾイミダゾリル;例えば、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル)、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニル、グアニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、及びテトラヒドロキノリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換されたものであっても、複数回置換されたものであってもよく、例えば、限定されないが、ピリジル又はモルホリニル基があり、これらは、様々な置換基、例えば、以下に記載されているもので、2-、3-、4-、5-、もしくは6-置換されているか、又は二置換されている。

【0028】

「シクロアルキルアルキル」基は、式:-アルキル-シクロアルキルの基であり、式中、アルキル及びシクロアルキルは、上で定義されている。置換シクロアルキルアルキル基は、該基のアルキル部分、シクロアルキル部分、又はアルキル部分とシクロアルキル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、及びシクロヘキシルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換シクロアルキルアルキル基は、一置換されたものであっても、複数回置換されたものであってもよい。

【0029】

「アラルキル」基は、式:-アルキル-アリールの基であり、式中、アルキル及びアリールは、上で定義されている。置換アラルキル基は、該基のアルキル部分、アリール部分、又はアルキル部分とアリール部分の両方で置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジル及びフェネチル基、並びに縮合(シクロアルキルアリール)アルキル基、例えば、4-エチル-インダニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式:-アルキル-ヘテロシクリルの基であり、式中、アルキル及びヘテロシクリルは、上で定義されている。置換ヘテロシクリルアルキル基は、該基のアルキル部分、ヘテロシクリル部分、又はアルキル部分とヘテロシクリル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリル(heterocyclyl)アルキル基としては、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン(pyridine)-3-イルメチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、及びインドール-2-イルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、プロモ、又はフルオロである。

【0032】

「ヒドロキシアルキル」基は、1以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

【0033】

「アルコキシ」基は、-O-(アルキル)であり、ここで、アルキルは、上で定義されている。

【0034】

「アルコキシアルキル」基は、-(アルキル)-O-(アルキル)であり、ここで、アルキルは

10

20

30

40

50

、上で定義されている。

【 0 0 3 5 】

「アミン」基は、式： $-\text{NH}_2$ の基である。

【 0 0 3 6 】

「ヒドロキシルアミン」基は、式： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{OH}$ 又は $-\text{NHOH}$ の基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、本明細書中に定義されているような、置換又は非置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル基である。

【 0 0 3 7 】

「アルコキシアミン」基は、式： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ アルキル又は $-\text{NHO}-$ アルキルの基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

10

【 0 0 3 8 】

「アラルコキシアミン」基は、式： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ アリール又は $-\text{NHO}-$ アリールの基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

【 0 0 3 9 】

「アルキルアミン」基は、式： $-\text{NH}-$ アルキル又は $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ の基であり、式中、各々のアルキルは、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 4 0 】

「アミノカルボニル」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ の基であり、式中、各々の $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

20

【 0 0 4 1 】

「アシルアミノ」基は、式： $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 又は $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 4 2 】

「O(アルキル)アミノカルボニル」基は、式： $-\text{O}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、又は $-\text{O}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ の基であり、式中、各々の $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 4 3 】

「N-オキシド」基は、式： $-\text{N}^+-\text{O}^-$ の基である。

【 0 0 4 4 】

「カルボキシ」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ の基である。

30

【 0 0 4 5 】

「ケトン」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

【 0 0 4 6 】

「アルデヒド」基は、式： $-\text{CH}(=\text{O})$ の基である。

【 0 0 4 7 】

「エステル」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 又は $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、 $\text{R}^\#$ は、上で定義されている通りである。

【 0 0 4 8 】

「ウレア」基は、式： $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、又は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

40

【 0 0 4 9 】

「イミン」基は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 又は $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ の基であり、式中、各々の $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 0 】

「イミド」基は、式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 又は $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#))_2$ の基であり、式中、各々の $\text{R}^\#$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 1 】

50

「ウレタン」基は、式： $-OC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-OC(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)O(R^{\#})$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 2 】

「アミジン」基は、式： $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-N=C(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N=C(R^{\#})NH_2$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-NHC(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=NH$ 、又は $-NHC(R^{\#})=NH$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 3 】

「グアニジン」基は、式： $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^{\#}))_2$ 、 $-N=C(NH(R^{\#}))_2$ 、又は $-N=C(NH_2)_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

10

【 0 0 5 4 】

「エナミン」基は、式： $-N(R^{\#})C(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(N(R^{\#}))_2=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH(R^{\#}))=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(N(R^{\#}))_2$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH(R^{\#}))$ 、又は $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 5 】

「オキシム」基は、式： $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$ 、 $-C(=NOH)(R^{\#})$ 、 $-CH(=NO(R^{\#}))$ 、又は $-CH(=NOH)$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

20

【 0 0 5 6 】

「ヒドラジド」基は、式： $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 、又は $-C(=O)NHNH_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 7 】

「ヒドラジン」基は、式： $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-NHN(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})NH_2$ 、 $-NHNH(R^{\#})_2$ 、又は $-NHNH_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【 0 0 5 8 】

「ヒドラゾン」基は、式： $-C(=N-N(R^{\#}))_2(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#}))_2$ 、又は $-NH(N=C(R^{\#}))_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

30

【 0 0 5 9 】

「アジド」基は、式： $-N_3$ の基である。

【 0 0 6 0 】

「イソシアネート」基は、式： $-N=C=O$ の基である。

【 0 0 6 1 】

「イソチオシアネート」基は、式： $-N=C=S$ の基である。

【 0 0 6 2 】

「シアネート」基は、式： $-OCN$ の基である。

40

【 0 0 6 3 】

「チオシアネート」基は、式： $-SCN$ の基である。

【 0 0 6 4 】

「チオエーテル」基は、式： $-S(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【 0 0 6 5 】

「チオカルボニル」基は、式： $-C(=S)(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【 0 0 6 6 】

50

「スルフィニル」基は、式： $-S(=O)(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【0067】

「スルホン」基は、式： $-S(=O)_2(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上で定義されている通りである。

【0068】

「スルホニルアミノ」基は、式： $-NHSO_2(R^{\#})$ 又は $-N(\text{アルキル})SO_2(R^{\#})$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $R^{\#}$ は、上で定義されている。

【0069】

「スルホンアミド」基は、式： $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 、又は $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 、又は $-S(=O)_2NH_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

10

【0070】

「ホスホネート」基は、式： $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 、又は $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【0071】

「ホスフィン」基は、式： $-P(R^{\#})_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上で定義されている通りである。

【0072】

アルキル基を除く本明細書に記載の基が「置換されている」と言われるとき、それらは、任意の適切な置換基(単数)又は置換基(複数)で置換されていてもよい。実例となる置換基の例は、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモ、又はフルオロ);アルキル;ヒドロキシル;アルコキシ;アルコキシアルキル;アミノ;アルキルアミノ;カルボキシ;ニトロ;シアノ;チオール;チオエーテル;イミン;イミド;アミジン;グアニジン;エナミン;アミノカルボニル;アシルアミノ;ホスホネート;ホスフィン;チオカルボニル;スルフィニル;スルホン;スルホンアミド;ケトン;アルデヒド;エステル;ウレア;ウレタン;オキシム;ヒドロキシルアミン;アルコキシアミン;アラルコキシアミン;N-オキシド;ヒドラジン;ヒドラジド;ヒドラゾン;アジド;イソシアネート;イソチオシアネート;シアネート;チオシアネート;酸素($=O$); $B(OH)_2$;O(アルキル)アミノカルボニル;単環式又は縮合もしくは非縮合多環式であり得るシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル)、或いは単環式又は縮合もしくは非縮合多環式であり得るヘテロシクリル(例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチアジニル);単環式又は縮合もしくは非縮合多環式アリール又はヘテロアリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフエニル、又はベンゾフラニル)アリールオキシ;アラルキルオキシ;ヘテロシクリルオキシ;及びヘテロシクリルアルコキシである。

20

30

【0073】

本明細書で使用されるように、「医薬として許容し得る塩」という用語は、無機酸及び無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含む医薬として許容し得る無毒な酸又は塩基から製造される塩を指す。TORキナーゼ阻害剤の好適な医薬として許容し得る塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛から製造される金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、及びプロカインから製造される有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適な無毒な酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトuron酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水

40

50

素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸が挙げられるが、これらに限定されない。特定の無毒な酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他のものも当技術分野で周知である。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990)、又はレミントン:薬学の科学と実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)、第19版、Mack Publishing, Easton PA(1995)を参照されたい。

10

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「包摂化合物」という用語は、ゲスト分子(例えば、溶媒もしくは水)が内部に捕捉されている空間(例えば、チャンネル)を含む結晶格子又はTORキナーゼ阻害剤がゲスト分子である結晶格子の形態の、TORキナーゼ阻害剤、又はその塩を意味する。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「溶媒和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤、又はその塩を意味する。一実施態様において、該溶媒和物は、水和物である。

20

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的量的の水をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤、又はその塩を意味する。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(インビトロ又はインビボ)で、加水分解し、酸化し、又は別の形で反応して、活性化化合物、特に、TORキナーゼ阻害剤を提供することができる、TORキナーゼ阻害剤誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カルボネート、生物加水分解性ウレイド、及び生物加水分解性ホスフェート類似体などの生物加水分解性部分を含む、TORキナーゼ阻害剤の誘導体及び代謝物が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。該カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって好都合に形成される。プロドラッグは、通常、周知の方法、例えば、「パーガーの医薬品化学と創薬(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」、第6版(Donald J. Abraham編、2001, Wiley)、及び「プロドラッグの設計と応用(Design and Application of Prodrugs)」(H. Bundgaard編、1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)に記載されている方法を用いて製造することができる。

30

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「立体異性体」又は「ステレオマーとして純粋な」という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まないTORキナーゼ阻害剤の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有するステレオマーとして純粋な化合物は、その化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有するステレオマーとして純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的なステレオマーとして純粋な化合物は、約80重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約90重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約95重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約3重量%未満の該化合物

40

50

他の立体異性体を含む。TORキナーゼ阻害剤は、キラル中心を有することができ、かつラセミ化合物、個々のエナンチオマー又はジアステレオマー、及びこれらの混合物として生じることができる。全てのそのような異性体形態は、その混合物を含む、本明細書に開示される実施態様に含まれる。そのようなTORキナーゼ阻害剤のステレオマーとして純粋な形態の使用、及びそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示される実施態様によって包含される。例えば、特定のTORキナーゼ阻害剤の等量又は不等量のエナンチオマーを含む混合物を、本明細書に開示される方法及び組成物で使用する事ができる。これらの異性体は、不斉合成するか、又はキラルカラムもしくはキラル分割剤などの標準的な技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J.らの文献、エナンチオマー、ラセミ化合物、及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.らの文献、Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E. L.の文献、炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)(McGraw-Hill, N Y, 1962);及びWilén, S. H.の文献、分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)、p. 268(E.L. Eliel編、Univ.of Notre Dame Press, Notre Dame, 1972年)を参照されたい。

10

【0079】

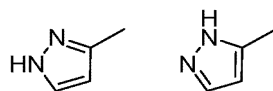
TORキナーゼ阻害剤は、E及びZ異性体又はこれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はこれらの混合物を含むことができることにも留意すべきである。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シス又はトランス異性体として単離される。他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シス異性体とトランス異性体の混合物である。

20

【0080】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態を指す。該異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境によって決まり、例えば、該化合物が固体であるのか、それとも、有機溶液もしくは水溶液中にあるのかによって異なり得る。例えば、水溶液中では、ピラゾールは、以下の異性体形態を示すことができ、これらは、互いの互変異性体と呼ばれる：

【化1】



30

。

【0081】

当業者によって容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造は、互変異性を示すことができ、TORキナーゼ阻害剤の互変異性体は全て、本発明の範囲内にある。

【0082】

TORキナーゼ阻害剤は、非天然の割合の原子同位体を1以上の該原子において含有することができることにも留意すべきである。例えば、該化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、硫黄-35(^{35}S)、もしくは炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識されていてもよく、又は例えば、重水素(^2H)、炭素-13(^{13}C)、もしくは窒素-15(^{15}N)で同位体濃縮されていてもよい。本明細書で使用されるように、「アイソトポログ」は、同位体濃縮された化合物である。「同位体濃縮された」という用語は、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指すこともできる。「同位体組成」という用語は、所与の原子についての各々の同位体の存在量を指す。放射性標識された及び同位体濃縮された化合物は、治療剤、例えば、癌及び炎症治療剤、研究用試薬、例えば、結合アッセイ試薬、並びに診断剤、例えば、インビボイメージング剤として有用である。本明細書に記載のTORキナーゼ阻害剤の全ての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本明細書に提供される実施態様の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤のアイ

40

50

ソトポログが提供され、例えば、該アイソトポログは、重水素、炭素-13、又は窒素-15濃縮されたTORキナーゼ阻害剤である。

【0083】

図示された構造とその構造の名前との間に矛盾がある場合、図示された構造により重きが置かれることになることに留意すべきである。

【0084】

本明細書で使用される「治療する」とは、癌もしくは癌に関連する症状の全体的もしくは部分的な緩和、又はそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の抑制もしくは停止を意味する。

【0085】

本明細書で使用される「予防する」とは、癌又はその症状の発生、再発、又は拡大の全体的又は部分的な予防を意味する。

【0086】

TORキナーゼ阻害剤又はシチジン類似体に関連する「有効量」という用語は、癌と関連する症状を全体的にもしくは部分的に緩和するか、又はそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を抑制しもしくは停止させるか、又は癌を有しもしくは癌を有するリスクのある対象の癌を治療もしくは予防することができる、単独の又は組み合わせた量を意味する。例えば、医薬組成物中のTORキナーゼ阻害剤又はシチジン類似体の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルとすることができ;例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位投薬量で対象の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約100mgである。

【0087】

「癌」という用語は、周囲の組織に浸潤し、新しい身体部位に転移することができる細胞の増殖を特徴とする様々な悪性新生物のいずれかを指す。良性腫瘍と悪性腫瘍はどちらも、それらが発見される組織の種類に従って分類される。例えば、線維腫は、線維性結合組織の新生物であり、メラノーマは、色素(メラニン)細胞の異常増殖物である。例えば、皮膚、気管支、及び胃の上皮組織に由来する悪性腫瘍は、上皮性悪性腫瘍(carcinoma)と呼ばれる。乳房、前立腺、及び結腸に見られるような腺上皮組織の悪性腫瘍は、腺癌として知られる。結合組織、例えば、筋肉、軟骨、リンパ組織、及び骨の悪性増殖物は、肉腫と呼ばれる。リンパ腫及び白血病は、白血球の中で生じる悪性腫瘍である。転移のプロセスを通じて、身体の他の部位への腫瘍細胞の移動は、当初の出現部位から離れた部位に新生物を定着させる。骨組織は、全癌症例の約30%で生じる悪性腫瘍の転移の最好発部位の1つである。悪性腫瘍の中で、肺癌、乳癌、前立腺癌などは、骨に転移する可能性が高いことが特に知られている。

【0088】

新生物、癌、腫瘍成長、又は腫瘍細胞成長との関連において、阻害は、特に、原発性もしくは二次性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは二次性腫瘍の発達の抑制、原発性もしくは二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退行によって評価することができる。極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな新生物形成の開始を完全に予防すること、又はリスクのある個体において前臨床的に明らかなステージの新生物形成の開始を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆行である。これは、新生物形成を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

【0089】

本明細書で使用されるように、及び別途明記しない限り、「と組み合わせて」という用語は、2以上の治療剤を、同時に、並行して、又は別途示されない限り、不特定の時間制限内に順次投与することを含む。一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて投与される。一実施態様において、該薬剤は、細胞内もしくは対象

10

20

30

40

50

の体内に同時に存在するか、又はその生物学的もしくは治療的效果を同時に発揮する。一実施態様において、該治療剤は、同じ組成物又は単位剤形中にある。他の実施態様において、該治療剤は、別々の組成物又は単位剤形中にある。ある実施態様において、第一の薬剤を、第二の治療剤の投与の前に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間前に)、該投与と本質的に同時に、又は該投与の後に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間後に)、或いはそれらの任意の組合せで投与することができる。例えば、一実施態様において、該第一の薬剤を、該第二の治療剤の前に、例えば、1週間投与することができる。別の実施態様において、該第一の薬剤を、該第二の治療剤の前に(例えば、1日前に)、及びその後、該第二の治療剤と同時に投与することができる。

10

【0090】

本明細書で使用される「患者」及び「対象」という用語は、動物を含み、これには、限定されないが、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、又はモルモットなどの動物、一実施態様において、哺乳動物、別の実施態様において、ヒトが含まれる。一実施態様において、「患者」又は「対象」は、癌を有するヒトである。

【0091】

癌との関連において、阻害は、特に、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子(腫瘍分泌ホルモン、例えば、カルチノイド症候群の一因となるものを含む)の阻害、原発性又は二次性腫瘍の出現の遅延、原発性又は二次性腫瘍の発達の抑制、原発性又は二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退行、無進行期間(TTP)の増加、無進行生存(PFS)の増加、全生存(OS)の増加によって評価することができる。本明細書で使用されるOSは、無作為化から何らかの原因による死亡までの時間を意味し、包括解析集団(intent-to-treat population)で測定される。本明細書で使用されるTTPは、無作為化から客観的な腫瘍進行までの時間を意味し; TTPは、死亡を含まない。本明細書で使用されるように、PFSは、無作為化から客観的な腫瘍進行又は死亡までの時間を意味する。一実施態様において、PFS率は、カプラン-マイヤー推定値を用いて計算される。極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな進行癌の発生を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかなステージの癌の発生を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆行である。これは、癌を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

20

30

【0092】

ある実施態様において、リンパ腫の治療は、以下に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、非ホジキンリンパ腫(NHL)の国際ワークショップ基準(IWC)(Cheson BD, Pfistner B, Juweid, MEらの文献、悪性リンパ腫の改訂された応答基準(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.)), J. Clin. Oncol: 2007:(25) 579-586を参照)によって評価することができる:

40

【表 1】

応答	定義	結節塊	脾臓、肝臓	骨髄
CR	疾患の全ての兆候が消失している	(a) 治療前にFDG集積が高度であるか又はPET陽性である；PET陰性の場合、いかなるサイズの塊も許容される (b) FDG集積が様々であるか又はPET陰性である；CTで正常サイズに退行している	触知できない、結節が消失している	反復生検で浸潤が消失している；形態学的検査で決められない場合、免疫組織化学検査が陰性であるべきである
PR	測定可能な疾患が退行し、かつ新たな病変がない	最大6つの最も大きな主要な塊のSPDが50%以上減少している；他の結節のサイズが増加していない (a) 治療前にFDG集積が高度であるか又はPET陽性である；過去の罹患部位で1カ所以上PET陽性である (b) FDG集積が様々であるか又はPET陰性である；CTで退行している	(単一の結節について、最大横径で)結節のSPDが50%以上減少している；肝臓又は脾臓のサイズが増加していない	治療前に陽性かどうかは重要ではない；細胞型が特定されるべきである
SD	CR/PR又はPDに達していない	(a) 治療前にFDG集積が高度であるか又はPET陽性である；過去の罹患部位でPET陽性であり、かつCTでもPETでも新たな病変がない (b) FDG集積が様々であるか又はPET陰性である；CTで過去の病変のサイズが変化していない		
PD又は疾患再発	任意の新たな病変があるか、又は過去の罹患部位が最小値から50%以上増加している	任意の軸で1.5cm以上の新たな病変(複数可)が出現しているか、複数の結節のSPDが50%以上増加しているか、又は過去に同定された、短軸で1cm以上の結節の最大直径が50%以上増加している 治療前にFDG集積が高度なリンパ腫があるか又はPET陽性である場合、PET陽性病変である	任意の過去の病変のSPDが最小値から50%以上増加している	新たな病変又は再発病変がある

10

20

30

40

【0093】

略語：CR、完全寛解；FDG、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース；PET、陽電子放出断層撮影法；CT、コンピュータ断層撮影法；PR、部分寛解；SPD、直径の積の合計；SD、安定疾患；PD、進行疾患。

【表 2】

エンドポイント	患者	定義	測定 起点
一次 全生存	全員	何らかの原因の結果としての死亡	研究への 参加時
無進行生存	全員	何らかの原因の結果としての疾患進行 又は死亡	研究への 参加時
二次 無イベント 生存	全員	何らかの原因の結果としての治療の失敗 又は死亡	研究への 参加時
無進行 期間	全員	リンパ腫の結果としての進行又は死亡までの 時間	研究への 参加時
無疾患 生存	In CR	リンパ腫又は治療の急性毒性の結果としての 再発又は死亡までの時間	応答の 記録時
応答期間	In CR 又はPR	再発又は進行までの時間	応答の 記録時
リンパ腫 特異的生存	全員	リンパ腫の結果としての死亡までの時間	研究への 参加時
次の治療までの 時間	全員	新しい治療までの時間	初回治療の 終了時

10

20

略語：CR:完全寛解；PR:部分寛解。

【0094】

一実施態様において、リンパ腫のエンドポイントは、臨床的利益の証拠となるものである。臨床的利益は、生活の質の改善、又は患者症状、輸血の必要性、頻発する感染、もしくは他のパラメータの低下を反映し得る。リンパ腫関連症状の再発又は進行までの時間もまた、このエンドポイントで使用する事ができる。

30

【0095】

ある実施態様において、CLLの治療は、本明細書に特に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、CLLの国際ワークショップガイドライン(Hallek M, Cheson BD, Catovsky Dらの文献、慢性リンパ球性白血病の診断及び治療のガイドライン:米国立癌研究所ワーキンググループ1996年ガイドラインの改訂となる慢性リンパ球性白血病に関する国際ワークショップの報告(Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines.）、Blood, 2008;(111) 12: 5446-5456を参照)によって評価することができる:

【表 3】

パラメータ	CR	PR	PD
A 群			
リンパ節腫大 [†]	1.5cmを超えるものがない	50%以上の減少	50%以上の増加
肝腫大	なし	50%以上の減少	50%以上の増加
脾腫	なし	50%以上の減少	50%以上の増加
血中リンパ球	< 4000/ μ L	ベースラインから 50%以上の減少	ベースラインから 50%以上の増加
骨髄 [‡]	正形成性、リンパ球30%未満、 Bリンパ球結節なし。 低形成性骨髄により CRi(5.1.6)と定義。	骨髄浸潤又は Bリンパ球結節の 50%の減少	
B 群			
血小板数	> 100 000/ μ L	> 100 000/ μ L又は ベースラインから 50%以上の増加	CLLによる ベースラインから 50%以上の 減少
ヘモグロビン	> 11.0 g/dL	> 11g/dL又は ベースラインから 50%以上の増加	CLLによる ベースラインから 2g/dLを超える 減少
好中球 [‡]	> 1500/ μ L	> 1500/ μ L又は ベースラインから 50%を超える改善	

10

20

【0096】

A群の基準は、腫瘍量を定義するものであり；B群の基準は、造血系（又は骨髄）の機能を定義するものである。CR（完全寛解）：これらの基準の全てが満たされなければならない；患者は、疾患関連全身症状を欠いていなければならない；PR（部分寛解）：A群の基準のうちの少なくとも2つ+B群の基準のうちの1つが満たされなければならない；SDは、進行疾患（PD）の欠如及び少なくともPRの不達成；PD：上記のA群又はB群の基準のうちの少なくとも1つが満たされなければならない。複数のリンパ節の積の合計（臨床試験におけるCTスキャンによるか、又は一般診療における身体検査によって評価される）。これらのパラメータは、いくつかの応答カテゴリーに無関係である。

30

【0097】

ある実施態様において、多発性骨髄腫の治療は、以下に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、多発性骨髄腫の国際統一応答規準（IURC）（Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JSらの文献、多発性骨髄腫の国際統一応答規準（International uniform response criteria for multiple myeloma.）、Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7を参照）によって評価することができる：

40

【表 4】

応答サブカテゴリー	応答基準 ^a	
sCR	以下に定義されるCRに加え、 FLC比が正常であり、かつ 骨髄 ^b 中に免疫組織化学検査又は 免疫蛍光検査 ^c で クローン性細胞が見つからないこと	
CR	血清及び尿での免疫固定検査が陰性であり、かつ 軟部組織形質細胞腫が消失し、かつ 骨髄 ^b 中の形質細胞が5%未満であること	10
VGPR	血清及び尿M-タンパク質が電気泳動では検出されないが、 免疫固定検査では検出されること、又は 血清M-タンパク質が90%以上減少することに加え、 尿M-タンパク質レベルが100mg/24時間未満であること	
PR	血清M-タンパク質が50%以上減少し、かつ24時間の尿M- タンパク質が90%以上減少するか、又は200mg/24時間未満に まで減少すること 血清及び尿M-タンパク質が測定不可能な場合 ^d 、M- タンパク質基準の代わりに、関連FLCレベルと非関連FLC レベルの差が50%以上の減少であることが必要である 血清及び尿M-タンパク質が測定不可能で、かつ血清フリー ライトアッセイも測定不可能な場合、ベースライン時の骨髄 形質細胞の割合が30%以上であったならば、M-タンパク質の 代わりに、形質細胞が50%以上減少することが必要である 上記の基準に加えて、ベースライン時に軟部組織形質 細胞腫が存在する場合、そのサイズが50%以上低下する ことも必要である	20
SD (応答の指標としての使用には 推奨されない;疾患の安定性は、進行 までの時間を推定することにより 最もよく記述される)	CR、VGPR、PR、又は進行疾患の基準を満たさない	30

【0098】

略語：CR、完全応答；FLC、遊離軽鎖；PR、部分応答；SD、安定疾患；sCR、厳密な完全
 応答；VGPR、極めて良好な部分応答；^a全ての応答カテゴリーは、何らかの新しい療法を開
 始する前にはいつでも行われる2回の連続する評価を必要とする；放射線学的検査が行われ
 た場合、全てのカテゴリーはまた、進行性又は新しい骨病変の公知の兆候を必要としない
 。放射線学的検査は、これらの応答要件を満たすためには必要とされない；^b反復骨髄生検
 による確認は必要とされない；^cクローン性細胞の有無は、 $\frac{\text{モノクローナル}}{\text{ポリクローナル}}$ 比に基づく。免疫組織化
 学及び/又は免疫蛍光検査による異常な $\frac{\text{モノクローナル}}{\text{ポリクローナル}}$ 比は、解析に最低100個の形質細胞を必要と
 する。異常なクローンの存在を反映する異常な比は、 $>4:1$ 又は $<1:2$ の $\frac{\text{モノクローナル}}{\text{ポリクローナル}}$ である。^d測
 定可能な疾患は、以下の測定値のうちの少なくとも1つによって定義される：骨髄形質細胞
 30%；血清M-タンパク質 1g/dl (10g/ml) [10g/l]；尿M-タンパク質 200mg/24時間；血
 清FLCアッセイ：関連FLCレベル 10mg/dl (100mg/l)；提示される血清FLC比が異常。

【0099】

ある実施態様において、癌の治療は、固形腫瘍の応答評価基準(RECIST 1.1)によって評
 価することができる(Thereasse P.らの文献、固形腫瘍の治療に対する応答を評価するた
 めの新しいガイドライン(New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in S

10

20

30

40

50

olid Tumours.）、J. of the National Cancer Institute; 2000;(92) 205-216及びEisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J.らの文献、固形腫瘍の新たな応答評価基準:改訂されたRECISTガイドライン(バージョン1.1)(New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(version 1.1))、European J. Cancer; 2009;(45) 228-247を参照されたい)。新たな病変の出現を伴う又は伴わない標的及び非標的病変における腫瘍応答の全ての可能な組合せについての全体的な応答は、次の通りである:

【表5】

標的病変	非標的病変	新たな病変	全体的な応答
CR	CR	なし	CR
CR	不完全 応答 /SD	なし	PR
PR	非PD	なし	PR
SD	非PD	なし	SD
PD	任意	あり又はなし	PD
任意	PD	あり又はなし	PD
任意	任意	あり	PD

CR = 完全応答; PR = 完全応答; SD = 安定疾患; 及びPD = 進行疾患。

【0100】

標的病変の評価に関して、完全応答(CR)は全ての標的病変の消失であり、部分応答(PR)は、ベースライン合計最大直径を基準とした、標的病変の最大直径の合計の少なくとも30%の減少であり、進行疾患(PD)は、治療開始以降の記録されている最小合計最大直径を基準とした、標的病変の最大直径の合計の少なくとも約20%の増加であるか、又は1以上の新たな病変の出現であり、安定疾患(SD)は、治療開始以降の最小合計最大直径を基準とした、部分応答に適するほど十分な縮小でもなく、進行疾患に適するほど十分な増加でもない。

【0101】

非標的病変の評価に関して、完全応答(CR)は、全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化であり;不完全応答/安定疾患(SD)は、1以上の非標的病変の持続及び/又は正常限度を上回る腫瘍マーカーレベルの維持であり、進行疾患(PD)は、1以上の新たな病変の出現及び/又は既存の非標的病変の明確な進行である。

【0102】

下記の手順、慣行、及び定義は、高悪性度神経膠腫の応答基準に関する神経腫瘍学の応答評価(RANO)ワーキンググループの勧告を履行するための手引きを提供する(Wen P., MacDonald, DR., Reardon, DA.らの文献、高悪性度神経膠腫の改訂された応答評価基準:神経腫瘍学の応答評価ワーキンググループ(Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group.）、J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972)。タイムポイント応答(TPR)の基準についてのRANO基準に対する主な変更としては、グルココルチコイド用量の変化を規定するための手術上の慣行の追加、及び客観的な放射線学的評価に焦点を当てるための患者の臨床的悪化要素の除去を挙げることができる。ベースラインMRIスキャンは、化合物治療の再開に先立ち、手術後休止期間の終了時に実施される評価として定義される。ベースラインMRIは、完全応答(CR)及び部分応答(PR)を評価するための基準として使用される。一方、ベースライン時又は後の評価時に得られる最小SPD(垂直直径の積の合計)は、最下点評価(nadir assessment)と命名され、進行を決定するための基準として使用される。任意のプロトコル規定MRIスキ

キャン前の5日間、対象は、グルココルチコイドを全く受容しないか、又は安定用量のグルココルチコイドを服用する。安定用量は、MRIスキャン前の連続5日間の同一の日用量として定義される。処方されたグルココルチコイド用量がベースラインスキャン前の5日間のうちに変更される場合、上記の基準を満たすグルココルチコイドの使用を伴う、新たなベースラインスキャンが必要となる。以下の定義が使用される。

【0103】

測定可能病変:測定可能病変は、二次元的に測定することができるコントラスト増強病変である。測定は、最大増強腫瘍直径(最大直径LDとしても知られる)について行われる。最大垂直直径が同じ画像上で測定される。二次元測定の十字線は交差するはずであり、これらの直径の積が計算される。

10

【0104】

最小直径:切片が1mm間隔で5mmであるT1強調画像。測定可能病変の最小LDは5mm×5mmに設定される。より長い直径が、標的病変としての包含及び/又は指定に必要な場合がある。ベースライン後、測定のために最低限必要なサイズよりも小さくなったか又はもはや二次元測定に適さなくなった標的病変は、5mm未満の各々の直径について5mmのデフォルト値で記録される。消失している病変は0mm×0mmとして記録される。

【0105】

多中心性病変:(連続的ではなく)多中心性とみなされる病変は、2つ(又はそれより多く)の病変間に正常な脳組織が介在する病変である。離散した増強病巣である多中心性病変については、包含基準を満たす各々の増強病変を別々に測定するアプローチが取られる。2つ(又はそれより多く)の病変間に正常な脳組織が存在しない場合、これらは同じ病変とみなされる。

20

【0106】

測定不能病変:上に定義されている測定可能な疾患の基準を満たさない全ての病変は、全ての非増強病変及び他の本当に測定不可能な病変と同様に、測定不能病変であるとみなされる。測定不能病変には、規定の最小直径未満である(すなわち、5mm×5mm未満である)増強病巣、非増強病変(例えば、T1強調コントラスト後画像、T2強調画像、又は流体減衰反転回復(FLAIR)画像上に見られるもの)、出血性病変又は支配的嚢胞性病変又は壊死性病変、及び軟髄膜腫瘍が含まれる。出血性病変は、増強腫瘍と誤解され得る内因性T1強調超強度を有することが多く、この理由のため、プレコントラストT1強調画像を検討して、ベースライン又は間欠的亜急性出血を除外することができる。

30

【0107】

ベースライン時に、病変は、次のように分類される:標的病変:最大5つの測定可能病変を、対象の疾患を代表する、各々少なくとも10mm×5mmの大きさの標的病変として選択することができる;非標的病変:測定不可能な全ての病変(質量効果及びT2/FLAIR所見を含む)及び標的病変として選択されない任意の測定可能病変を含む他の全ての病変。ベースライン時に、標的病変は、測定可能病変の定義に記載されている通りに測定されることになり、全ての標的病変のSPDが決定されることになる。他の全ての病変の存在が記録されることになる。全ての治療後評価時に、標的病変及び非標的病変としての病変のベースライン分類が維持され、病変が、一貫した様式で経時的に記録及び記載される(例えば、ソース文書及びeCRFに同じ順序で記録される)。全ての測定可能病変及び測定不能病変は、変化を解釈する際の困難を軽減するために、研究期間にわたって、ベースライン時と同じ技術を用いて評価されなければならない(例えば、対象は、同じMRIスキャナで又は少なくとも同じ磁気強度でイメージングされるべきである)。各々の評価時に、標的病変が測定され、SPDが計算される。非標的病変は定性的に評価され、新たな病変が、存在するならば、別々に記録される。各々の評価時に、タイムポイント応答が、標的病変、非標的病変、及び新たな病変について決定される。腫瘍進行は、一部の病変しか評価されない場合であっても確定することができる。しかしながら、進行が観察されない場合、客観的な状態(安定疾患、PR、又はCR)は、全ての病変が評価されたときに初めて決定することができる。

40

【0108】

50

CR及びPRの全体的なタイムポイント応答の確認評価は、次に予定されている評価時に行われるが、確認は、スキャンが28日より短い間隔を有する場合、行われなくてもよい。確認要件を組み入れた最も良好な応答は、一連のタイムポイントから得られる。

【0109】

ある実施態様において、癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤による治療の前、その間、及び/又はその後の、循環血液及び/もしくは腫瘍細胞、並びに/又は皮膚生検もしくは腫瘍生検/吸引物におけるS6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害によって評価することができる。例えば、S6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害は、B細胞、T細胞、及び/又は単球で評価される。他の実施態様において、癌の治療は、例えば、TORキナーゼ阻害剤治療の前、その間、及び/又はその後の、DNA損傷経路のバイオ

10

【0110】

極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな癌の発症を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかなステージの癌の発症を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆行である。これは、癌を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

20

【0111】

(5.2 TORキナーゼ阻害剤)

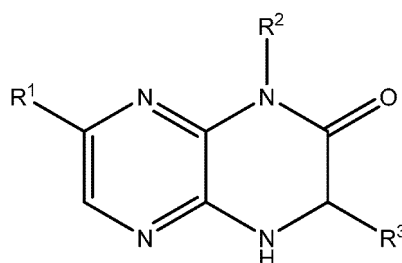
本明細書に提供される化合物は、「TORキナーゼ阻害剤」と総称される。一態様において、該TORキナーゼ阻害剤には、ラパマイシンも、ラパマイシン類似体(ラパログ)も含まれない。

【0112】

一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤には、以下の式(I)を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、包摂化合物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグが含まれ:

【化2】

30



(I)

40

式中:

R¹は、置換もしくは非置換C₁₋₈アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、又は置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり;

R²は、H、置換もしくは非置換C₁₋₈アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アラキル、又は置換もしくは非置換シクロアルキルアルキルであり;

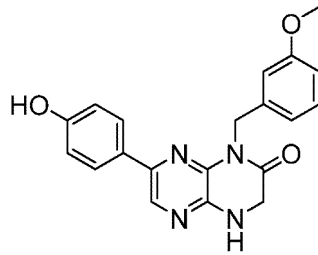
R³は、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₈アルキルであり、

ここで、ある実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤には、以下に示される7-(4-ヒド

50

ロキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが含まれない:

【化 3】



10

。

【 0 1 1 3 】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 は、置換もしくは非置換アリール、又は置換もしくは非置換ヘテロアリールである。例えば、 R^1 は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換ヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換トリアゾリル又はピラゾリル)、アミノカルボニル、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたフェニルである。他の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換ヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換トリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシプロピル)、-OR、及び-NR₂(ここで、各々のRは、独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたピリジルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、及び-NR₂(ここで、Rは、独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

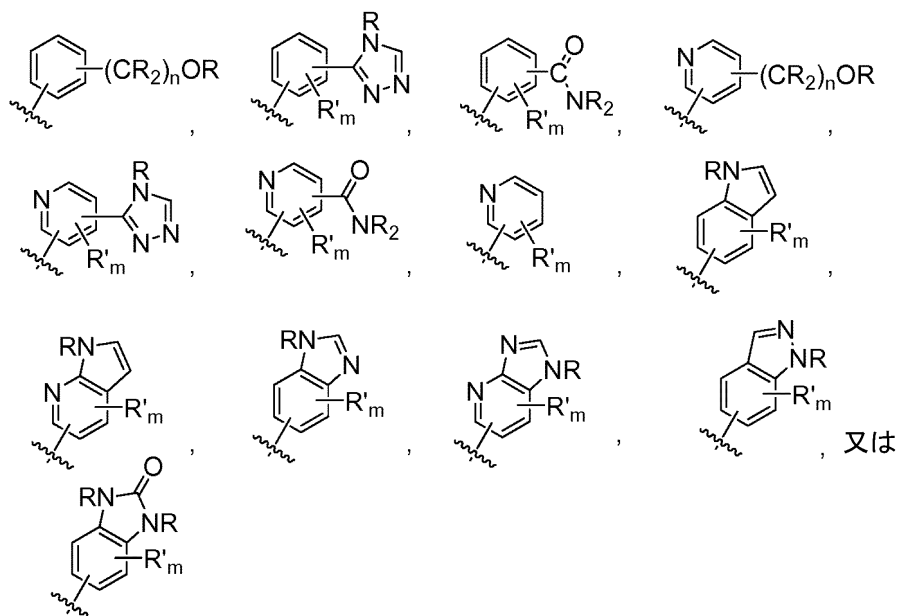
20

30

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、下記のものであり;

【化 4】



10

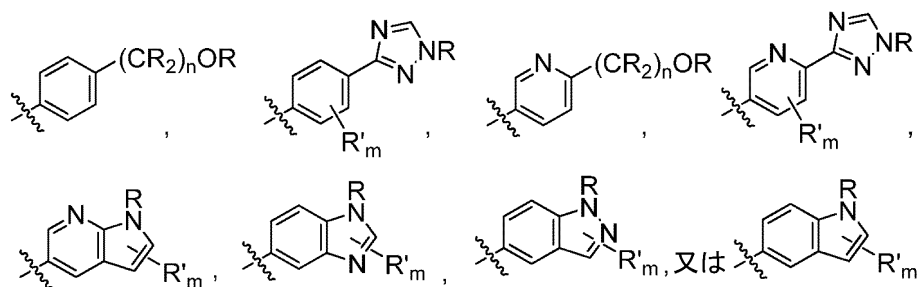
ここで、Rは、出現毎に独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)であり； R' は、出現毎に独立に、置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、-OR、又は-NR₂であり；mは、0~3であり；かつnは、0~3である。どの置換基 R' も、縮合環系の環のいずれかの任意の好適な原子に結合し得ることが当業者によって理解されるであろう。

20

【0115】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 は、下記のものであり；

【化 5】



30

ここで、Rは、出現毎に独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルであり； R' は、出現毎に独立に、置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり；mは、0~3であり；かつnは、0~3である。

40

【0116】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^2 は、H、置換もしくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキル-アリール、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキル-シクロアルキルである。例えば、 R^2 は、各々任意に置換された、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C_{1-4} アルキル)-フェニル、(C_{1-4} アルキル)-シクロプロピル、(C_{1-4} アルキル)-シクロブチル、(C_{1-4} アルキル)-シクロペンチル、(C_{1-4} アルキル)-シクロヘキシル、(C_{1-4} アルキル)-ピロリジル、(C_{1-4} アルキル)

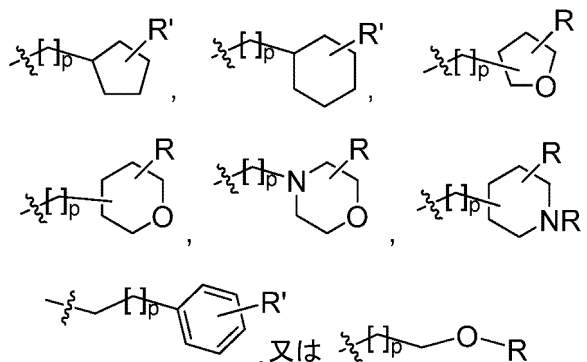
50

-ピペリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペラジニル、(C₁₋₄アルキル)-モルホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフランニル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0117】

他の実施態様において、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、

【化6】



10

であり；

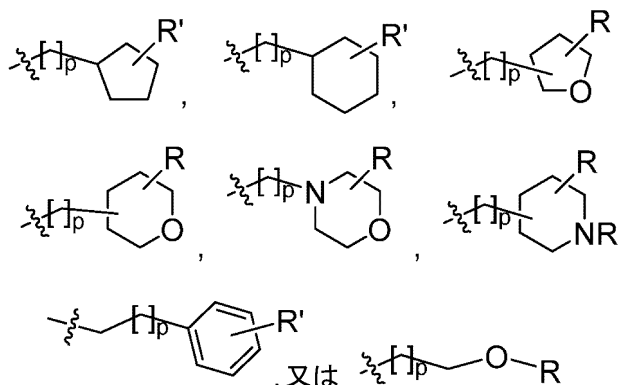
ここで、Rは、出現毎に独立に、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり；R'は、出現毎に独立に、H、-OR、シアノ、又は置換もしくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり；かつpは、0~3である。

20

【0118】

式(I)の化合物の他の実施態様において、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)

【化7】



30

であり；

ここで、Rは、出現毎に独立に、H、又は置換もしくは非置換C₁₋₂アルキルであり；R'は、出現毎に独立に、H、-OR、シアノ、又は置換もしくは非置換C₁₋₂アルキルであり；かつpは、0~1である。

40

【0119】

式(I)の化合物の他の実施態様において、R³はHである。

【0120】

本明細書に記載のいくつかのそのような実施態様において、R¹は、置換もしくは非置換アリール、又は置換もしくは非置換ヘテロアリールである。例えば、R¹は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルであ

50

る。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたフェニルである。他の実施態様において、 R^1 は、 C_{1-8} アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂(ここで、各々のRは、独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されたピリジルである。さらに他の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、及び-NR₂(ここで、各々のRは、独立に、H、又は置換もしくは非置換 C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

10

【0121】

ある実施態様において、式(1)の化合物は、本明細書に示される R^1 基及び本明細書に示される R^2 基を有する。

【0122】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、該化合物は、TORキナーゼを阻害する。式(1)の化合物の他の実施態様において、該化合物は、DNA-PKを阻害する。式(1)の化合物のある実施態様において、該化合物は、TORキナーゼとDNA-PKの両方を阻害する。

【0123】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、10 μ Mの濃度の該化合物は、mTORキナーゼ、DNA-PK、PI3K、又はこれらの組合せを、少なくとも約50%阻害する。式(1)の化合物は、任意の好適なアッセイ系で、上記のキナーゼの阻害剤であることが示され得る。

20

【0124】

式(1)の代表的なTORキナーゼ阻害剤としては、表Aの化合物が挙げられる。

【0125】

表A.

- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-エチル-7-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

30

40

50

- イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 20
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30
- 7-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-イソプロピル-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 5-(8-イソプロピル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40
- 7-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラ 50

- ジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(ピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(1H-インダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-メチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(8-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピリジン 1-オキシド;
- 4-メチル-5-(7-オキソ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピコリンアミド;
- 5-(8-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
- 7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
- 1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド;
- 5-(8-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
- 3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒ

- ドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10
- 7-(1H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド; 20
- 7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30
- 1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ [d]イミダゾール-6-イ 50

- ル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- (S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- (R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 (R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 (S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;及び
 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、
 並びにこれらの医薬として許容し得る塩、包摂化合物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグ。

【0126】

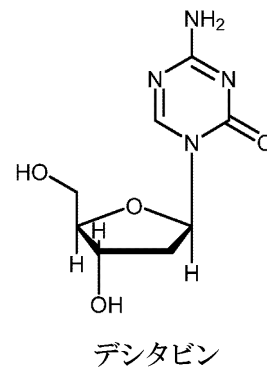
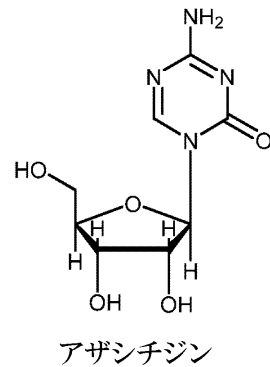
(5.3 シチジン類似体)

ヌクレオシド類似体は、ウイルス感染及び特定の癌の治療に臨床使用されている。大部分のヌクレオシド類似体は、代謝拮抗薬として分類される。細胞内に入った後、ヌクレオシド類似体は、ヌクレオシド5'-ーリン酸、二リン酸、及び三リン酸へと連続的にリン酸化される。

【0127】

ヌクレオシド類似体の5-アザシチジン(4-アミノ-1-β-D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン; National Service Center 名称 NSC-102816; CAS登録番号 320-67-2; アザシチジン; Aza、AZA、及び5-AZAとしても知られ; 現在、VIDAZA(登録商標)として市販されている)並びに2'-デオキシ-5-アザシチジン(5-アザ-2'-デオキシシチジン、デシタビン、5-アザ-CdR、Dac、及びDACとしても知られ、現在、DACOGEN(登録商標)として市販されている)は、米食品医薬品局によって骨髄異形成症候群(MDS)の治療に承認されているDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤である。アザシチジン及びデシタビンは、シチジン類似体であり; これらのシチジン類似体とその関連天然ヌクレオシドとの構造的な違いは、シトシン環の5位に炭素の代わりに窒素が存在することである。アザシチジンは、 $C_8H_{12}N_4O_5$ という分子式、1モル当たり244.21グラムの分子量、及び以下に示す構造を有するものとして定義することができる。デシタビンは、 $C_8H_{12}N_4O_4$ という分子式、1モル当たり228.21グラムの分子量、及び以下に示す構造を有するものとして定義することができる。

【化 8】



10

【0128】

複製中のDNAに取り込まれた後、5-アザシチジン又は5-アザ-2'-デオキシシチジンは、DNAメチルトランスフェラーゼとの共有結合的複合体を形成することができる。DNAメチルトランスフェラーゼは、デノボのDNAメチル化及び複製中のDNAの娘DNA鎖の確立されたメチル化パターンの再現に關与する。DNAメチルトランスフェラーゼの阻害は、DNA低メチル化をもたらし、それにより、正常な細胞周期調節、分化、及び死滅に關与する遺伝子の再度の発現によって、形態的に異形成性の未成熟細胞に正常な機能を回復することができる。シチジン類似体の細胞傷害作用は、正常な細胞成長制御機構にもはや応答しない、急速に分裂する細胞の死滅を引き起こすことができる。5-アザシチジンは、5-アザ-2'-デオキシシチジンとは異なり、RNAにも取り込まれる。アザシチジンの細胞傷害作用は、DNA、RNA、及びタンパク質合成の阻害、RNA及びDNAへの取込み、並びにDNA損傷経路の活性化を含む、複数の機構から生じ得る。

20

【0129】

5-アザシチジン及び5-アザ-2'-デオキシシチジンは臨床試験で試験され、例えば、骨髓異形成症候群(MDS)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性リンパ球性白血病(ALL)、及び非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療などにおいて顕著な活性を示している。例えば、Aparicioらの文献、Curr. Opin. Invest. Drugs 3(4): 627-33(2002)を参照されたい。5-アザシチジンは、NCIが資金提供したMDS治療の試験を経て、MDSの全てのFAB亜型の治療に承認されている。例えば、Kornblithらの文献、J. Clin. Oncol. 20(10): 2441-2452(2002); Silvermanらの文献、J. Clin. Oncol. 20(10): 2429-2440(2002)を参照されたい。5-アザシチジンは、その細胞傷害活性及びそのDNAメチルトランスフェラーゼ阻害を通じて、AMLへの形質転換を減少させることにより、MDSの自然経過を改変することができる。フェーズIII研究において、皮下投与された5-アザシチジンは、高リスクMDSの対象における生存及びAML形質転換又は死亡までの時間を有意に延長した。例えば、P. Fenauxらの文献、Lancet Oncol., 2009, 10(3):223-32; Silvermanらの文献、Blood 106(11): Abstract 2526(2005)を参照されたい。このクラスのシチジン類似体の他のメンバーとしては、例えば: 1-β-D-アラビノフラノシルシトシン(シタラビン又はara-C); シュードイソシチジン(psi ICR); 5-フルオロ-2'-デオキシシチジン(FCdR); 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン(ゲムシタビン); 5-アザ-2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン; 5-アザ-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン; 1-β-D-リボフラノシル-2(1H)-ピリミジノン(ゼブラリン); 2',3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン(エムトリバ); 2'-シクロシチジン(アンシタビン); 1-β-D-アラビノフラノシル-5-アザシトシン(ファザラビン又はara-AC); 6-アザシチジン(6-アザ-CR); 5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン(dH-アザ-CR); N⁴-ベンチルオキシカルボニル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン(カペシタビン); N⁴-オクタデシル-シタラビン; 及びエライジン酸シタラビンが挙げられる。

30

40

【0130】

5-アザシチジン及び特定の他のシチジン類似体は、特定の増殖性障害を治療するための皮下(SC)又は静脈内(IV)投与に承認されている。シチジン類似体を経口投与すれば、例え

50

ば、SC投与に伴って起こり得る注射部位反応を排除することにより、及び/又は患者コンプライアンスの向上を可能にすることにより、患者及び医師にとってより望ましく、かつ好都合となるであろう。しかしながら、シチジン類似体の経口送達は、化学的不安定性、酵素的不安定性、及び/又は透過性不良の組合せにより困難であることが分かっている。例えば、シチジン類似体は、酸に不安定でかつ酸性の胃環境で不安定であると考えられている。シチジン類似体の経口剤形を開発する過去の試みは、薬物が、好ましくは、下部消化管、例えば、小腸内の空腸の特定の領域で吸収されるように、活性医薬成分(API)を、胃内での治療上許容できない加水分解であると理解され認知されているものから保護する薬物コアの腸溶性コーティングを必要としてきた。例えば、Sandsらの文献、米国特許公開第2004/0162263号(米国特許出願第10/698,983号)を参照されたい。さらに、当技術分野で一般に受け入れられている考えは、水が、製剤化の間に、シチジン類似体の有害な加水分解を引き起こし、その後、剤形中のAPIの安定性に影響を及ぼすというものである。結果として、シチジン類似体の有望な経口送達のための薬物コアに適用されるコーティングは、水へのAPIの暴露を最小限に抑えるために、これまでは有機溶媒をベースとした系に限定されてきた。

10

【0131】

ある実施態様において、該シチジン類似体は、5-アザシチジンである。他の実施態様において、該シチジン類似体は、5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタピン又は5-アザ-CdR)である。また他の実施態様において、該シチジン類似体は、例えば：1-β-D-アラビノフラノシルシトシン(シタラピンもしくはara-C)；シュードイソシチジン(ψ-ICR)；5-フルオロ-2'-デオキシシチジン(FCdR)；2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン(ゲムシタピン)；5-アザ-2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン；5-アザ-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン；1-β-D-リボフラノシル-2(1H)-ピリミジノン(ゼブラリン)；2',3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン(エムトリバ)；2'-シクロシチジン(アンシタピン)；1-β-D-アラビノフラノシル-5-アザシトシン(ファザラピンもしくはara-AC)；6-アザシチジン(6-アザ-CR)；5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン(dH-アザ-CR)；N⁴-ベンチルオキシカルボニル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン(カペシタピン)；N⁴-オクタデシル-シタラピン；エライジン酸シタラピン；又はこれらの誘導体もしくは関連類似体である。

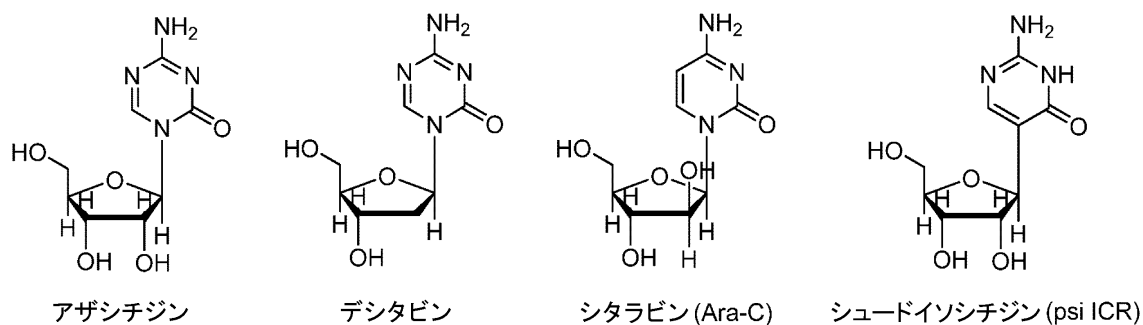
20

【0132】

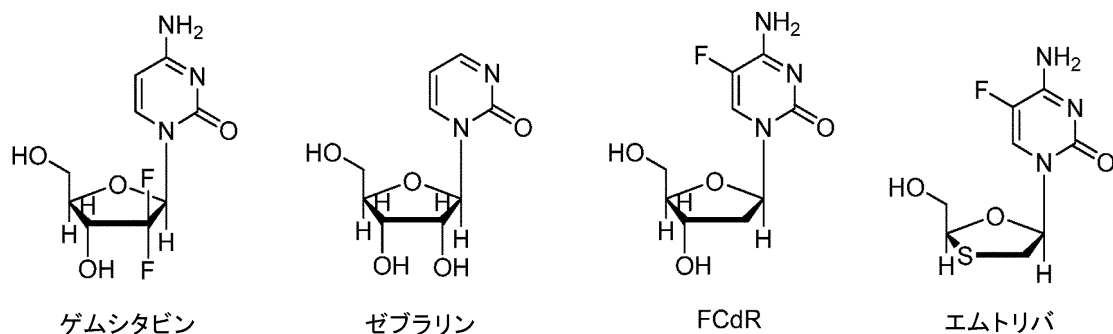
ある実施態様において、例示的なシチジン類似体は、以下に提供される構造を有する：

30

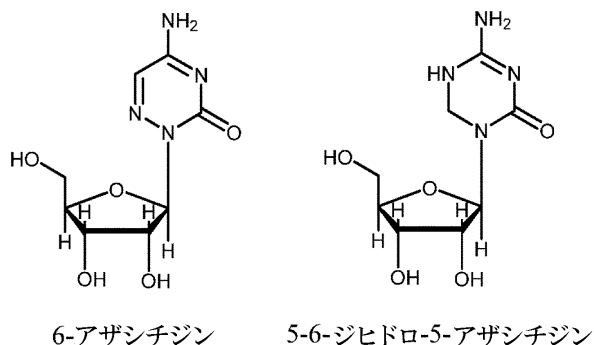
【化 9】



10



20



30

。

【 0 1 3 3 】

(5.4 TORキナーゼ阻害剤を製造する方法)

TORキナーゼ阻害剤は、標準的な周知の合成法によって得ることができる。例えば、March, J.の文献、先端有機化学; 反応、機序、及び構造(Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure)、第4版、1992を参照されたい。したがって、式(III)の化合物及び中間体を製造するのに有用な出発材料は市販されているか、又は公知の合成法及び試薬を用いて市販の材料から製造することができる。

【 0 1 3 4 】

式(I)の化合物を製造するための特定の方法は、各々引用により完全に本明細書中に組み込まれる、2012年2月7日に発行された米国特許第8,110,578号、及び2013年10月29日に発行された米国特許第8,569,494号に開示されている。

40

【 0 1 3 5 】

(5.5 使用方法)

本明細書に提供されるのは、癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のシチジン類似体を、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【 0 1 3 6 】

ある実施態様において、該癌は、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、睾丸又

50

は他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、及び脳又は中枢神経系の癌である。

【0137】

他の実施態様において、該癌は、固形腫瘍である。ある実施態様において、該固形腫瘍は、再発性又は不応性固形腫瘍である。

【0138】

一実施態様において、該固形腫瘍は、神経内分泌腫瘍である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、消化管起源の神経内分泌腫瘍である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、非脾臓起源である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、非脾臓消化管起源である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、原発不明である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、症候性の内分泌産生腫瘍又は非機能性腫瘍である。ある実施態様において、該神経内分泌腫瘍は、局所切除不能、軽度転移性、高分化型、低悪性度(グレード1)、又は中悪性度(グレード2)である。

10

【0139】

一実施態様において、該癌は、非小細胞肺癌(NSCLC)ではない。

【0140】

一実施態様において、該固形腫瘍は、非小細胞肺癌(NSCLC)ではない。

【0141】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、多形性膠芽腫(GBM)である。

【0142】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、肝細胞癌(HCC)である。

20

【0143】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、乳癌である。一実施態様において、該乳癌は、ホルモン受容体陽性である。一実施態様において、該乳癌は、エストロゲン受容体陽性(ER+、ER+/Her2、又はER+/Her2+)である。一実施態様において、該乳癌は、エストロゲン受容体陰性(ER-/Her2+)である。一実施態様において、該乳癌は、トリプルネガティブ(TN)(エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)に対応する遺伝子及び/又はタンパク質を発現せず、かつHer2/neuタンパク質を過剰発現しない乳癌)である。

【0144】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、結腸直腸癌(CRC)である。

30

【0145】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、唾液腺癌である。

【0146】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、脾癌である。

【0147】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、腺様嚢胞癌である。

【0148】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、副腎癌である。

【0149】

別の実施態様において、該固形腫瘍は、食道癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、又は傍神経節腫である。

40

【0150】

一実施態様において、該固形腫瘍は、進行性固形腫瘍である。

【0151】

別の実施態様において、該癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【0152】

別の実施態様において、該癌は、E-トゥエンティシックス(ETS)を過剰発現する去勢抵抗性前立腺癌である。

【0153】

別の実施態様において、該癌は、E-トゥエンティシックス(ETS)を過剰発現するユーイ

50

ング肉腫である。

【0154】

他の実施態様において、該癌は、血液学的腫瘍である。

【0155】

他の実施態様において、該癌は、多発性骨髄腫である。

【0156】

他の実施態様において、該癌は、非ホジキンリンパ腫である。ある実施態様において、該非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、急性骨髄性白血病(AML)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、又はALK⁺未分化大細胞リンパ腫である。一実施態様において、該非ホジキンリンパ腫は、進行性固形非ホジキンリンパ腫である。一実施態様において、該非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。

10

【0157】

他の実施態様において、該癌は、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ、及びこれらの突然変異体又はアイソフォームが関係する経路と関連する癌である。本明細書に提供される方法の範囲内の他の癌には、以下のキナーゼ: PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PKキナーゼ、並びにこれらの突然変異体又はアイソフォームの経路と関連するものが含まれる。いくつかの実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路と関連する癌には、固形腫瘍及び血液学的腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病;並びに固形腫瘍、例えば、乳癌、肺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、子宮頸癌、及び前立腺癌;膠芽腫;腎臓癌;肝細胞癌;結腸癌;神経内分泌腫瘍;頭頸部腫瘍;並びに肉腫、例えば、ユーイング肉腫が含まれる。

20

【0158】

他の実施態様において、該癌は、骨髄異形成症候群である。ある実施態様において、該骨髄異形成症候群亜型は、不応性貧血(RA)又は環状鉄芽球を伴う不応性貧血(好中球減少症又は血小板減少症又は輸血の必要性を伴う場合)、芽球の増加を伴う不応性貧血(RAEB)、形質転換した芽球の増加を伴う不応性貧血(RAEB-T)、又は慢性骨髄単球性白血病(CMMoL)である。

【0159】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、固形腫瘍を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、白血病を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の米国立癌研究所主催慢性リンパ球性白血病ワーキンググループ(NCI-WG CLL)応答定義を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、前立腺癌を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の前立腺癌ワーキンググループ2(PCWG 2)基準を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ基準(IWC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、多発性骨髄腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多発性骨髄腫の国際統一応答規準(IURC)を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、多形性膠芽腫を有する患者における完全応答、部分応答、又は安定疾患の多形性膠芽腫の神経腫瘍学応答評価(RANO)ワーキンググループを達成する方法であって、有

30

40

50

効量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0160】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を有する患者の腫瘍進行のない生存を増加させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を有効量のシチジン類似体と組み合わせて該患者に投与することを含む、方法である。

【0161】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における進行疾患の固形腫瘍応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を予防し又は遅延させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。一実施態様において、進行疾患の予防又は遅延は、治療前と比較した、例えば、-30%~+20%の、標的病変のサイズ全体の変化によって特徴付けられ、又は達成される。別の実施態様において、標的病変のサイズの変化は、治療前と比較した、サイズ全体の30%を超える低下、例えば、標的病変サイズの50%を超える低下である。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、非標的病変のサイズの低下、又は非標的病変の進行の遅延によって特徴付けられ、又は達成される。一実施態様において、該予防は、治療前と比較した、標的病変の数の低下によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、非標的病変の数又は質の低下によって達成され、又は特徴付けられる。一実施態様において、該予防は、治療前と比較した、標的病変の不在又は消失によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、非標的病変の不在又は消失によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、新たな病変の予防によって達成され、又は特徴付けられる。また別の実施態様において、該予防は、治療前と比較した、疾患進行の臨床的兆候又は症状、例えば、癌関連悪液質又は疼痛増大の予防によって達成され、又は特徴付けられる。

【0162】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における標的病変のサイズを減少させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0163】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における非標的病変のサイズを減少させる方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0164】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における標的病変の数の低下を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0165】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、治療前と比較した患者における非標的病変の数の低下を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0166】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における全ての標的病変の不在を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0167】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における全ての非標的病変の不在を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法である。

【0168】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)によって決定される、完全応答、部分応答、又は安定疾患をもたらす。

【0169】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、治療前と比較した、標的病変サイズの低下、非標的病変サイズの低下、並びに/又は新たな標的及び/もしくは非標的病変の不在をもたらす。

10

【0170】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、臨床的進行、例えば、癌関連悪液質又は疼痛増大の予防又は遅延をもたらす。

【0171】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量のシチジン類似体と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、方法であり、ここで、該治療は、特に、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子(腫瘍分泌ホルモン、例えば、カルチノイド症候群の一因となるものを含む)の阻害、原発性又は二次性腫瘍の出現の遅延、原発性又は二次性腫瘍の発生の抑制、原発性又は二次性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、並びに腫瘍の退行、無進行期間(TTP)の増加、無進行生存(PFS)の増加、及び/又は全生存(OS)の増加のうちの1つ又は複数をもたらす。

20

【0172】

いくつかの実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載の化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、式(1)の化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、表Aの化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物1(分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物2(分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物3(分子式 $C_{21}H_{24}N_8O_2$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物4(分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ を有する本明細書に示されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、化合物1は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ-[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オン、別名、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((*trans*)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オン、又は7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1*R*⁺,4*R*⁺)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オンである。別の実施態様において、化合物2は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オン、又はその互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オンもしくは1-エチル-7-(2-メチル-6-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オンである。別の実施態様において、化合物3は、7-(2-メチル-6-(4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1*H*)-オンである。別の実施態様において、化合物4は、1-((*trans*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]

30

40

50

ピラジン-2(1H)-オン、別名、1-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。一実施態様において、化合物4は、化合物1の代謝物である。

【0173】

シチジン類似体と組み合わせて投与されるTORキナーゼ阻害剤はさらに、放射線療法又は手術と組み合わせることができる。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法を受けているか、放射線療法を以前に受けたことがあるか、又は放射線療法を受ける予定である患者に、シチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、腫瘍摘出手術などの手術を受けたことがある患者に、シチジン類似体と組み合わせて投与される。

10

【0174】

さらに本明細書に提供されるのは、癌の治療を以前に受けたことがある患者、及び治療を以前に受けたことがない患者を治療する方法である。さらに本明細書に提供されるのは、癌を治療するために手術を受けたことがある患者、及び手術を受けたことがない患者を治療する方法である。癌患者は、不均一な臨床症状及び様々な臨床転帰を有するので、患者に施される治療は、その人の予後に応じて異なり得る。熟練した臨床医は、過度の実験をすることなく、個々の癌患者を治療するために効果的に使用することができる具体的な第二の薬剤、手術のタイプ、及び非薬物ベースの標準療法のタイプを容易に決定することができるであろう。

【0175】

20

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて、患者に周期的に投与される。周期的療法は、一定期間の活性剤の投与、その後の一定期間の休止、及びこの連続的投与の反復を含む。周期的療法は、抵抗性の発生を低下させ、副作用を回避もしくは軽減し、及び/又は治療の有効性を向上させることができる。

【0176】

一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて、毎日、単一又は分割用量で、約3日間、約5日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間(例えば、28日間)、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間投与され、その後、約1日～約10週間休止される。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間の周期的治療を企図している。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて、単一又は分割用量で、約3日間、約5日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間(例えば、28日間)、約5週間、又は約6週間投与され、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29、又は30日の休止期間が設けられる。いくつかの実施態様において、該休止期間は、1日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、3日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、7日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、14日である。いくつかの実施態様において、該休止期間は、28日である。投与サイクルの頻度、回数、及び長さは、増加又は減少させることができる。

30

【0177】

40

一実施態様において、本明細書に提供される方法は:i)対象に、第一の日用量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて投与すること;ii)シチジン類似体が該対象に投与されない場合、任意に、少なくとも1日間休止すること;iii)第二の用量のTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体と組み合わせて該対象に投与すること;及びiv)工程ii)～iii)を複数回繰り返すことを含む。

【0178】

一実施態様において、本明細書に提供される方法は、1日目に、対象に、ある用量のシチジン類似体を投与し、その後、2日目及び後日、該対象に、TORキナーゼ阻害剤を、シチジン類似体と組み合わせて投与することを含む。

【0179】

50

ある実施態様において、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約1週間～約52週間連続的に投与される。ある実施態様において、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12カ月間連続的に投与される。ある実施態様において、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約7、約14、約21、約28、約35、約42、約84、又は約112日間連続的に投与される。

【0180】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は28日間連続的に投与され、一方、シチジン類似体は21日間連続的に投与され、その後、7日間、シチジン類似体は投与されない。一実施態様において、28日サイクルで、シチジン類似体が1日目に単独で投与され、シチジン類似体及びTORキナーゼ阻害剤が2～21日目に組み合わせて投与され、TORキナーゼ阻害剤が22～28日目に単独で投与される。いくつかのそのような実施態様において、サイクル2から、シチジン類似体とTORキナーゼ阻害剤の両方が1日目に投与され、シチジン類似体が21日目まで継続され、一方、TORキナーゼ阻害剤が28日目まで継続される。上記のような28日サイクルは、必要な限り、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12カ月、又はそれより長い間継続することができる。

10

【0181】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて28日サイクルで投与される場合、シチジン類似体は1～7日目に単独で投与され、TORキナーゼ阻害剤は8～28日目に単独で投与される。そのような28日サイクルは、必要な限り、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12カ月、又はそれより長い間継続することができる。

20

【0182】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて28日サイクルで投与される場合、シチジン類似体は、1～7日目に、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与され、TORキナーゼ阻害剤は、8～28日目に、単独で投与される。そのような28日サイクルは、必要な限り、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12カ月、又はそれより長い間継続することができる。

【0183】

ある実施態様において、シチジン類似体は、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に1回、7日間以上の約200mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に2回、7日間以上の約200mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に1回、14日間以上の約200mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に1回、21日間以上の約200mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に2回、21日間以上の約200mgのシチジン類

30

40

50

似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に3回、7日間以上の約200mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日に3回、14日間以上の約200mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日1回、7日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日2回、7日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日1回、14日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日2回、14日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日1回、21日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日3回、7日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、該シチジン類似体を含む製剤は、1日に1回の約2.5mg～約50mg(例えば、約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、又は約45mg)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせた、1日3回、14日間以上の約300mgのシチジン類似体の投与を含む治療サイクルを用いて投与される。ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせたシチジン類似体を含む製剤を、1回以上の本明細書に提供されるサイクルを用いて、及び1回以上の該サイクルを、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12カ月、又は12カ月よりも長い期間反復して投与することを含む。TORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体は、各々独立に、1日に1回(QD)、1日に2回(BD)、又は1日に3回(TID)投与することができる。

【 0 1 8 4 】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約2.5mg～約50mg(例えば、1日当たり約2.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg又は約45mg)の量で投与され、シチジン類似体は、約50mg/m²/日～約2,000mg/m²/日(例えば、約50mg/m²/日、約75mg/m²/日、約100mg/m²/日、約120mg/m²/日、約140mg/m²/日、約150mg/m²/日、約180mg/m²/日、約200mg/m²/日、約220mg/m²/日、約240mg/m²/日、約250mg/m²/日、約260mg/m²/日、約280mg/m²/日、約300mg/m²/日、約320mg/m²/日、約350mg/m²/日、約380mg/m²/日、約400mg/m²/日、約450mg/m²/日、又は約500mg/m²/日)の量で投与される。ある実施態様において、1日当たり約2.5mgのTORキナーゼ阻害剤は、約75mg/m²/日又は約100mg/m²/日のシチジン類似体と組み合わせて投与

10

20

30

40

50

される。ある実施態様において、1日当たり約10mgのTORキナーゼ阻害剤は、約75mg/m²/日又は約100mg/m²/日のシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約15mgのTORキナーゼ阻害剤は、約75mg/m²/日又は約100mg/m²/日のシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約20mgのTORキナーゼ阻害剤は、約75mg/m²/日又は約100mg/m²/日のシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約30mgのTORキナーゼ阻害剤は、約75mg/m²/日又は約100mg/m²/日のシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約45mgのTORキナーゼ阻害剤は、約75mg/m²/日又は約100mg/m²/日のシチジン類似体と組み合わせて投与される。

【0185】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約2.5mg～約50mg(例えば、1日当たり約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg又は約45mg)の量で投与され、シチジン類似体は、1日当たり約50mg～約1000mg(例えば、1日当たり約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約120mg、約140mg、約150mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約250mg、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約350mg、約360mg、約380mg、約400mg、約420mg、約450mg、約480mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、又は約1,000mg)の量で投与される。ある実施態様において、約1日当たり2.5mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約10mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約15mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約16mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約20mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約30mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。ある実施態様において、1日当たり約45mgのTORキナーゼ阻害剤は、1日当たり約200mg又は約300mgのシチジン類似体と組み合わせて投与される。

【0186】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤:シチジン類似体比は、約1:1～約1:30である。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤:シチジン類似体比は、約1:1未満、約1:10未満、又は約1:30未満である。ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、the TORキナーゼ阻害剤:シチジン類似体比は、約1:1、約1:10、又は約1:30である。

【0187】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、投与されるシチジン類似体の量は、例えば、約50mg/m²/日～約2,000mg/m²/日、約100mg/m²/日～約1,000mg/m²/日、約50mg/m²/日～約200mg/m²/日、約50mg/m²/日～約100mg/m²/日、約100mg/m²/日～約500mg/m²/日、又は約120mg/m²/日～約250mg/m²/日の範囲であることができる。ある実施態様において、特定の投薬量は、例えば、約50mg/m²/日、約75mg/m²/日、約100mg/m²/日、約120mg/m²/日、約140mg/m²/日、約150mg/m²/日、約180mg/m²/日、約200mg/m²/日、約220mg/m²/日、約240mg/m²/日、約250mg/m²/日、約260mg/m²/日、約280mg/m²/日、約300mg/m²/日、約320mg/m²/日、約350mg/m²/日、約380mg/m²/日、約400mg/m²/日、約450mg/m²/日、又は約500mg/m²/日である。ある実施態様において、特定の投薬量は、例えば、最大約100mg/m²/日、最大約120mg/m²/日、最大約140mg/m²/日、最大約150mg/m²/日、最大約180mg/m²/日、最大約200mg/m²/日、最大約220mg/m²/日、最大約240mg/m²/日、最大約250mg/m²/日、最大約260mg/m²/日、最大約280mg/m²/日、最大約300mg/m²/日、最大約320mg/m²/日、最大約350mg/m²/日、最大約380mg/m²/日、最大約400mg/m²/

日、最大約450mg/m²/日、最大約500mg/m²/日、最大約750mg/m²/日、又は最大約1000mg/m²/日である。

【0188】

ある実施態様において、TORキナーゼ阻害剤がシチジン類似体と組み合わせて投与される場合、投与されるシチジン類似体の量は、例えば、約5mg/日～約2,000mg/日、約10mg/日～約2,000mg/日、約20mg/日～約2,000mg/日、約50mg/日～約1,000mg/日、約100mg/日～約600mg/日、約100mg/日～約500mg/日、約150mg/日～約500mg/日、約250mg/日～約350mg/日、又は約150mg/日～約250mg/日の範囲であることができる。ある実施態様において、特定の投薬量は、例えば、約10mg/日、約20mg/日、約50mg/日、約75mg/日、約100mg/日、約120mg/日、約150mg/日、約180mg/日、約200mg/日、約240mg/日、約250mg/日、約280mg/日、約300mg/日、約320mg/日、約350mg/日、約360mg/日、約400mg/日、約450mg/日、約500mg/日、約600mg/日、約700mg/日、約800mg/日、約900mg/日、約1,000mg/日、約1,200mg/日、又は約1,500mg/日である。ある実施態様において、特定の投薬量は、例えば、最大約10mg/日、最大約20mg/日、最大約50mg/日、最大約75mg/日、最大約100mg/日、最大約120mg/日、最大約150mg/日、最大約200mg/日、最大約250mg/日、最大約300mg/日、最大約350mg/日、最大約400mg/日、最大約450mg/日、最大約500mg/日、最大約600mg/日、最大約700mg/日、最大約800mg/日、最大約900mg/日、最大約1,000mg/日、最大約1,200mg/日、又は最大約1,500mg/日である。

10

【0189】

(5.6 医薬組成物及び投与経路)

20

本明細書に提供されるのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量のシチジン類似体を含む組成物、並びに有効量のTORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物である。

【0190】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮投与、又は局所投与に好適である。

【0191】

該組成物は、患者に、経口又は非経口的に、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、及びシロップ剤などの従来の製剤形態で投与することができる。好適な製剤は、従来の有機又は無機添加物、例えば、賦形剤(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、又はデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、又はクエン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、又はラウリル硫酸ナトリウム)、香味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシン、又はオレンジパウダー)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、又はプロピルパラベン)、安定化剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、又は酢酸)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン(polyvinyl pyrrolidone)、又はステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)、及びベースワックス(例えば、カカオバター、白色ワセリン、又はポリエチレングリコール)を用いて、一般に利用される方法によって製造することができる。医薬組成物中のTORキナーゼ阻害剤の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベル;例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位投薬量で患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgであることができる。

30

40

【0192】

患者に投与されるべきTORキナーゼ阻害剤の用量及びシチジン類似体の用量は、いくば

50

ん広範に変動し、医療関係者の判断に従い得る。一般に、TORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体は、1日に1～4回、患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgの用量で患者に投与することができるが、上記の投薬量は、患者の年齢、体重、及び身体疾患、並びに投与のタイプに応じて適切に変化させることができる。一実施態様において、用量は、患者の体重1kg当たり約0.01mgから患者の体重1kg当たり約5mg、患者の体重1kg当たり約0.05mgから患者の体重1kg当たり約1mg、患者の体重1kg当たり約0.1mgから患者の体重1kg当たり約0.75mg、又は患者の体重1kg当たり約0.25mgから患者の体重1kg当たり約0.5mgである。一実施態様において、1日当たり1用量が投与される。いずれの所与の場合においても、投与されるTORキナーゼ阻害剤の量は、活性成分の溶解度、使用される製剤、及び投与経路のような因子によって決まる。

10

【0193】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約1mg～約2000mg、約1mg～約200mg、約35mg～約1400mg、約125mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約1mg～約30mg、約1mg～約25mg、又は約2.5mg～約20mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はシチジン類似体との組合せで含む単位投薬製剤である。別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、8mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、45mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、又は1400mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はシチジン類似体との組合せで含む単位投薬製剤である。別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約2.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg、又は約45mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はシチジン類似体との組合せで含む単位投薬製剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約5mg、約7.5mg、及び約10mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で又はシチジン類似体との組合せで含む単位投薬製剤である。

20

【0194】

特定の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約7.5mg、約8mg、約10mg、約15mg、約30mg、約45mg、約50mg、約75mg、約100mg、又は約400mgのTORキナーゼ阻害剤をシチジン類似体との組合せで含む単位投薬製剤である。

【0195】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、約5mg～約2,000mg、約10mg～約2,000mg、約20mg～約2,000mg、約50mg～約1,000mg、約100mg～約600mg、約100mg～約500mg、約150mg～約500mg、約250mg～約350mg、又は約150mg～約250mgのシチジン類似体を、単独で又はTORキナーゼ阻害剤との組合せで含む単位投薬剤形である。ある実施態様において、シチジン類似体の特定の量は、例えば、約10mg、約20mg、約50mg、約75mg、約100mg、約120mg、約150mg、約180mg、約200mg、約240mg、約250mg、約300mg、約320mg、約350mg、約360mg、約400mg、約420mg、約450mg、約480mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1,000mg、約1,200mg、又は約1,500mgである。ある実施態様において、シチジン類似体の特定の量は、例えば、最大約10mg、最大約20mg、最大約50mg、最大約75mg、最大約100mg、最大約120mg、最大約150mg、最大約200mg、最大約250mg、最大約300mg、最大約350mg、最大約400mg、最大約450mg、最大約500mg、最大約600mg、最大約700mg、最大約800mg、最大約900mg、最大約1,000mg、最大約1,200mg、又は最大約1,500mgである。

30

40

【0196】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤:シチジン類似体比が、約1:1～約1:10である単位投薬製剤である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤:シチジン類似体比が、約1:1未満、約1:3未満、又は約1:10未満である単位投薬製剤である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤:シチジン類似体比が、約1:1、約1:3、又は約1:10である単位投薬製剤である。

【0197】

TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて、1日に1回、2回、3回、4回、又はそれより多くの回数投与することができる。

50

【0198】

TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて、便宜のために経口投与することができる。一実施態様において、経口投与される場合、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、食事及び水とともに投与される。別の実施態様において、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、水又はジュース(例えば、リンゴジュースもしくはオレンジジュース)に分散させられ、懸濁剤として経口投与される。別の実施態様において、経口投与される場合、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、絶食状態で投与される。

【0199】

TORキナーゼ阻害剤は、シチジン類似体と組み合わせて、静脈内投与(例えば、静脈内注入)、又は皮下投与(例えば、皮下注射)することもできる。投与様式は、医療関係者の裁量に任され、一部、身体疾患の部位によって決まり得る。

【0200】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を含み、追加の担体、賦形剤、又はビヒクルを含まないカプセル剤である。

【0201】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤、有効量のシチジン類似体、及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物であり、ここで、医薬として許容し得る担体又はビヒクルは、賦形剤、希釈剤、又はこれらの混合物を含むことができる。一実施態様において、該組成物は、医薬組成物である。

【0202】

該組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤、及び懸濁剤などの形態とすることができる。組成物は、投薬単位中に、日用量又は日用量の好都合な分画を含むように製剤化することができ、該投薬単位は、単一の錠剤もしくはカプセル剤、又は好都合な容量の液体であることができる。一実施態様において、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から製造される。一般に、該組成物は全て、医薬品化学の公知の方法に従って製造される。カプセル剤は、TORキナーゼ阻害剤を好適な担体又は希釈剤と混合すること、及び適量の混合物をカプセルに充填することにより製造することができる。通常の担体及び希釈剤としては、不活性粉末状物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状セルロース、特に、結晶性及び微結晶性セルロース、糖類、例えば、フルクトース、マンニトール、及びスクロース、穀粉、並びに同様の食用粉末が挙げられるが、これらに限定されない。

【0203】

錠剤は、直接圧縮によるか、湿式造粒によるか、又は乾式造粒によって製造することができる。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、滑沢剤、及び崩壊剤、並びに該化合物を包含する。典型的な希釈剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉砂糖が挙げられる。粉末状セルロース誘導体も有用である。一実施態様において、該医薬組成物は、ラクトースを含まない。典型的な錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチン、及びラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖類などの物質である。天然及び合成ゴムも好都合であり、これには、アラビアゴム、アルギネート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどが含まれる。ポリエチレングリコール、エチルセルロース、及びワックスも結合剤としての役割を果たすことができる。化合物1を含む例示的な錠剤製剤が本明細書に提供される。

【0204】

滑沢剤は、錠剤及びパンチが型に付着するのを防止するために、錠剤製剤に必要となり得る。滑沢剤は、タルクのような滑りやすい固形物、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、並びに硬化植物油から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤したときに膨潤して錠剤を崩壊させ、化合物を放出する物質である。これ

10

20

30

40

50

らには、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、及びガムが含まれる。より具体的には、例えば、トウモロコシ及びジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、及びカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウムと同様に使用することができる。錠剤を、香料及びシーラントとしての糖で、又は錠剤の溶解特性を修飾するための膜形成保護剤でコーティングすることができる。該組成物は、例えば、マンニトールなどの物質を製剤中で使用することにより、咀嚼錠として製剤化することもできる。

【0205】

シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を坐剤として投与することが望ましい場合、典型的な基剤を使用することができる。カカオバターは、従来の坐剤基剤であり、ワックスの追加によって、その融点をわずかに上昇させるように修飾することができる。特に様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性の坐剤基剤が広く使用されている。

【0206】

シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤の効果は、適切な製剤化によって遅延又は持続させることができる。例えば、シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤の徐溶性ペレットを製造し、錠剤もしくはカプセル剤中に、又は徐放性埋め込み型デバイスとして組み込むことができる。この技術はまた、いくつかの異なる溶解速度のペレットを作製すること、及びカプセルに該ペレットの混合物を充填することも含む。錠剤又はカプセル剤は、予測可能な期間溶解に耐える膜でコーティングすることができる。シチジン類似体と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を、該TORキナーゼ阻害剤を血清中に徐々に分散させる油性又は乳化ビヒクルに溶解又は懸濁させることにより、非経口製剤でさえも長時間作用性にするすることができる。

【0207】

ある実施態様において、化合物1は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年6月6日に公開された米国特許出願公開2013-0142873号(特に、段落[0323]～段落[0424]及び段落[0636]～段落[0655]を参照)に示された製剤に入れて投与される。他の実施態様において、化合物1は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年5月29日に公開された米国仮特許出願第61/828,506号(特に、段落[0246]～段落[0403]及び段落[0571]～段落[0586]を参照)に示された製剤に入れて投与される。

【0208】

ある実施態様において、化合物2は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年4月17日に公開された米国仮特許出願第61/813,064号(特に、段落[0168]～段落[0189]及び段落[0262]～段落[0294]を参照)に示された製剤に入れて投与される。他の実施態様において、化合物2は、その全体が本明細書中に組み込まれる、2013年12月3日に公開された米国仮特許出願第61/911,201号(特に、段落[0170]～段落[0190]及び段落[0264]～段落[0296]を参照)に示された製剤に入れて投与される。

【0209】

(5.7 キット)

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体を含むキットである。

【0210】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、TORキナーゼ阻害剤の1以上の単位剤形、例えば、本明細書に記載されているもの、及びシチジン類似体の1以上の単位剤形、例えば、本明細書に記載されているものを含むキットである。

【0211】

ある実施態様において、本明細書に提供されるキットは、例えば、TORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体を投与するための使用説明書をさらに含む。

【実施例】

【0212】

(6.実施例)

(6.1 生化学アッセイ)

(mTOR HTR-FRETアッセイ)

以下は、試験化合物のTORキナーゼ阻害活性を決定するために使用することができるアッセイの一例である。TORキナーゼ阻害剤を、DMSOに溶解させ、10mMストックとして調製し、実験に合わせて適宜希釈した。試薬は、次のように調製した：

【0213】

「単純TORバッファー」(高グリセロールTOR画分を希釈するために使用)：10mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、0.1% Tween-20、1mM DTT、Invitrogen mTOR(cat#PV4753)をこのバッファーに希釈して、0.200 µg/mLのアッセイ濃度にした。

10

【0214】

ATP/基質溶液：0.075mM ATP、12.5mM $MnCl_2$ 、50mM Hepes、pH 7.4、50mM -GOP、250nM Microcystin LR、0.25mM EDTA、5mM DTT、及び3.5 µg/mL GST-p70S6。

【0215】

検出試薬溶液：50mM HEPES、pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.01% BSA、0.1mM EDTA、12.7 µg/mL Cy5- GST Amersham(Cat#PA92002V)、9ng/mL -ホスホp70S6(Thr389)(Cell Signalingマウスモノクローナル#9206L)、627ng/mL -マウスLance Eu(Perkin Elmer Cat#AD0077)。

【0216】

20

20 µLの単純TORバッファーに、DMSO中の0.5 µLの試験化合物を添加する。反応を開始させるために、5 µLのATP/基質溶液を、20 µLの単純TORバッファー溶液(対照)及び上で調製された化合物溶液に添加した。アッセイを、60分後に、5 µLの60mM EDTA溶液を添加することにより停止させ；その後、10 µLの検出試薬溶液を添加し、混合物を少なくとも2時間静置した後、LANCE Eu TR-FRETを検出するように設定された(320nmでの励起及び495/520nmでの放出)、Perkin-Elmer Envisionマイクロプレートリーダーで読み取った。

【0217】

TORキナーゼ阻害剤をmTOR HTR-FRETアッセイで試験すると、その中に活性を有することが分かり、ある化合物は、このアッセイで10 µM未満の IC_{50} を有し、ある化合物は、0.005 nM ~ 250nMの IC_{50} を有し、あるものは、250nM及び500nMの IC_{50} を有し、あるものは、500nM ~ 1 µMの IC_{50} を有し、また、あるものは、1 µM ~ 10 µMの IC_{50} を有していた。

30

【0218】

(DNA-PKアッセイ)

DNA-PKアッセイは、Promega DNA-PKアッセイキット(カタログ# V7870)に供給されている手順を用いて実施される。DNA-PK酵素は、Promega(Promega cat#V5811)から購入することができる。

【0219】

本明細書に記載の選択されたTORキナーゼ阻害剤は、このアッセイで10 µM未満の IC_{50} を有するか、又は該 IC_{50} を有することが予想され、本明細書に記載のあるTORキナーゼ阻害剤は、1 µM未満の IC_{50} を有し、また、あるものは、0.10 µM未満の IC_{50} を有する。

40

【0220】

(6.2 細胞ベースのアッセイ)

(材料及び方法)

細胞株及び細胞培養：細胞株をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(American Type Culture Collection)(ATCC)から購入し、ATCCによって推奨される培養培地中で維持した。使用された又は使用し得る卵巢癌細胞株としては、以下のものが挙げられる：Ovcar-3、Ovcar-4、Ovcar-5、Oncar-8、及びCaov-3。使用された又は使用し得る多発性骨髄腫(MM)細胞株としては、以下のものが挙げられる：NCI-H929、LP-1、MM1.s、U266B1、DF-15、及びRPMI-8226ヒトMM由来細胞株。H929親細胞(H929)を、増加濃度のREVLIMID(登録商標)に、最低5カ月間連続して暴露させることにより、REVLIMID(登録商標)抵抗性細胞株

50

H929/R1及びH929/R4を樹立した。H929親細胞を0.1%DMSOに連続して暴露させることにより、対照細胞株H929/Dを樹立した。樹立されたH929/R1及びH929/R4に、3日に1回、10 μ MのREVLIMIDを添加したのに対し、H929/Dに、3日に1回、0.1%DMSOを添加した。肝細胞癌、乳癌、肺癌、及びメラノーマ細胞株を、商業的供給源(ATCC、DSMZ、HSRRB)から購入し、10%胎仔ウシ血清を含むRPMI1640又はDMEM中、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で通常通り維持した。使用された又は使用し得る肝細胞癌(HCC)細胞株としては、以下のものが挙げられる: Hep3B、HepG2、HuH-7、PLC-PRF-5、SK-HEP-1、SNU-182、SNU-387、SNU-398、SNU-423、SNU-449、及びSNU-387。

【0221】

(細胞生存アッセイの卵巣癌細胞株)

10

細胞生存を、Cell Titer-Glo(登録商標)発光細胞生存アッセイ、カタログ番号G7570(Promega社, Madison, WI)を用いて評価した。このアッセイは、代謝活性のある細胞の指標である、存在するアデノシン三リン酸(ATP)の定量に基づいて、培養物中の生細胞の数を決定するホモジニアスな方法である。このホモジニアスなアッセイの手順は、単一の試薬(Cell Titer-Glo試薬)を血清添加培地中で培養された細胞に直接添加することを含む。細胞を、96ウェル平底プレート(Costarカタログ番号33595)に、各々の細胞株について過去に最適化された密度でプレATINGした。細胞を、5%CO₂、37 $^{\circ}$ Cで、一晚インキュベートした。翌日、化合物希釈液を調製し、全ての濃度を3連でアッセイした。細胞を、TORキナーゼ阻害剤又はTORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤とともに、5%CO₂、37 $^{\circ}$ Cで、3日間インキュベートした。3日間のインキュベーション期間の後、100 μ LのCell Titer-Glo試薬を、各々のウェルに2分間、振盪させながら添加し、室温で10分間(振盪させないで)、さらにインキュベートして、シグナルを安定化させた。発光をVICTOR X2多重標識プレートリーダーで測定した。同じプレート中のDMSO対照(化合物なし)の応答を100%細胞成長として用いて、成長阻害率を計算した。単一の化合物処理(別々のTORKi及び第二の活性剤)については、3連の平均値をプロットし、IDBS製のソフトウェアXLfitを用いて、IC₅₀値を得た。XLfitでIC₅₀を決定するのに使用された式は、モデル番号205であった。これは、4パラメータロジスティックモデル又はシグモイド用量応答モデルを用いて、IC₅₀値を計算するものである。結果を表1に示す。

20

【0222】

(TORキナーゼ阻害剤を第二の活性剤と組み合わせて用いた細胞増殖阻害の相乗効果の測定)

30

細胞生存アッセイを、最初に、TORキナーゼ阻害剤及び個々の第二の活性剤を用いて行い、後の組合せ研究のための用量範囲を決定した。TORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤の同様の効力を維持するために、最大の組合せ用量を、希釈時に1:1又は1:10の定比として、各々の化合物のおおよそのIC₅₀から始めた。TORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤を各々、最終濃度0.2%のDMSOを含む1つのウェルに(3連で)添加した。3連の同じプレートにおいて、該細胞を、TORキナーゼ阻害剤及び各々の第二の活性剤で同時に又は順次処理した(0.2%DMSOを含む)。化合物処理によって影響を受けた細胞の数をDMSO対照(100%生存率)に対して標準化し、データをCalcuSynソフトウェア(V2.1, Biosoft)にインポートした。Chou-TalalayのCI法によるCalcuSynを数学的なモデリング及びシミュレーションとともに用いる組合せ指数(CI)により、相乗効果を定量した。CI値は、この値が0.1~0.3の場合、強い相乗効果を示し、0.3~0.7の場合、相乗効果を示し、0.7~0.85の場合、中程度の相乗効果を示し、0.85~0.90の場合、わずかな相乗効果を示し、0.90~1.10の場合、ほぼ相加的であることを示す(Trends Pharmacol. Sci. 4, 450-454, 1983)。ED₅₀は、50%成長阻害が達成される中央値有効用量である。結果を表1に示す。

40

【0223】

表1. 化合物1、化合物3、及びVIDAZA(登録商標)についての卵巣癌細胞株におけるED₅₀での組合せ指数(CI)

【表 6】

	ED50 での CI	
細胞株	化合物 3	化合物 1
Ovcar-3	0.55	1.23
Ovcar-4	0.61	0.99
Ovcar-5	0.76	0.92
Ovcar-8	0.81	0.99
Caov-3	0.92	1.08

10

【0224】

(肝細胞細胞株のための細胞生存アッセイ)

TORキナーゼ阻害剤及び第二の薬剤を、音響ディスペンサー(EDC Biosystems)を介して、空の384ウェル透明平底黒色ポリスチレンTC処理プレート(Cat#3712, Corning, MA)に添加した。TORキナーゼ阻害剤を、9つの濃度になるよう、プレートの横方向に連続3倍希釈し、第二の薬剤を、7つの濃度になるよう、プレートの下方向に連続3倍希釈した。該2剤の直交滴定を行って、化合物の63の異なる組合せを作出した。両方の化合物を単独でも添加し、単剤としてのその影響を決定した。DMSO(化合物なし)を100%生存及びバックグラウンド(細胞なし)用の対照として用いた。最終的なアッセイDMSO濃度は0.2%(v/v)とした。細胞成長が、培養4日後に、アッセイの線形検出範囲内にあることを保証するために、細胞を、化合物の上に最適化された密度で直接添加した。その終点で、製造者の標準的な操作手順を用いてPromega製のCellTiter-Glo発光細胞生存アッセイ(Cat#G7573, Promega, WI)を用いて、細胞生存を決定した。バックグラウンド減算発光カウントを、DMSO処理対照細胞に対する細胞生存のパーセンテージに変換した。4パラメータロジスティックモデル/シグモイド用量応答モデル $[y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))]$ を用いて、各々の濃度での対照データのパーセンテージをフィッティングすることにより、用量応答曲線をXLFit4(IDBS, UK)を用いて作成した。細胞株に対する該2剤の組合せ効果を評価するために、その組合せ応答を該2剤単独の理論上の相加応答と比較することにより、データを解析した。2剤(A及びB)の予想される相加効果を、部分積法(fractional product method)(Webb 1961): $(fu)A, B = (fu)A \times (fu)B$ (式中、fu = 処理によって影響されない部分)を用いて計算した。組合せの相乗効果は、組合せで影響を受けない観察された部分が(fu)A, B未満である場合に決定され、一方、相加効果は、組合せで影響を受けない観察された部分 = (fu)A, Bである場合に決定される。結果を表2に示す。

20

30

【0225】

表2. 選択されたHCC細胞株におけるTORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤とVidazaとの組合せ

【表 7】

HCC 細胞株	組合せ	相乗効果
Hep3B	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	弱い相乗効果
HepG2	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	弱い相乗効果
PLC-PRF-5	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相加的
SK-HEP-1	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相乗効果
SNU-387	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相加的
SNU-398	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相加的
SNU-423	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相加的
SNU-449	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相加的
SNU-475	化合物 1 + VIDAZA(登録商標)	相加的

40

50

【 0 2 2 6 】

(ヒト肝細胞癌足場非依存性成長アッセイにおける化合物1の5-AZAとの組合せ効果)

【 0 2 2 7 】

(概要)

足場非依存性成長(AIG)に対する化合物1の効果を、2つのヒト肝細胞癌(「HHC」)細胞株HepG2及びSK-Hep-1におけるコロニー形成アッセイによって評価した。化合物1は、0.1~100 μ Mの濃度で、両方の細胞株における用量依存的かつ有意な抗コロニー形成活性を示した。化合物1は、両方の細胞株におけるコロニー形成を5-AZAと相乗的に阻害した。

【 0 2 2 8 】

(研究目的)

本研究の目的は、2つのHHC腫瘍細胞株における腫瘍細胞足場非依存性成長に対する化合物1及び化合物1と5-AZAとの組合せの直接的な効果を評価することであった。この評価は、コロニー形成アッセイで行われた。

【 0 2 2 9 】

(材料及び方法)

【 0 2 3 0 】

(研究材料)

細胞株/細胞。ヒト細胞株HepG2及びSK-Hep-1細胞は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC; Manassas, VA)から入手した。細胞を、10%Premium FBS(Lonza, Walkersville, MD)を含むDMEM(ダルベッコの改変イーグル培地)(Mediatech; Manassas, VA)中で培養した。

【 0 2 3 1 】

(実験手順)

(1)単剤コロニー形成アッセイ。ノーベル寒天(1.2グラム; BD; Franklin Lakes, NJ)を100-mL滅菌ボトル中に入れた。滅菌水(100mL)を添加し、寒天が沸騰するまでマイクロ波照射した。等量の寒天及び2×RPMI培地(ECE Scientific; Doylestown, PA)を混合し、300 μ Lを24ウェル平底プレート(BD; Franklin Lakes, NJ)の各々のウェルに移した。寒天が固化するまで、プレートを4℃で保持した。HepG2細胞及びSK-Hep-1細胞の培養物を回収し、培養培地に 3.6×10^3 細胞/mLで再懸濁させた。等量の寒天、2×RPMI、及び細胞懸濁物(1:1:1)を滅菌チューブ中で混合し、500 μ L/ウェルをすぐに24ウェルプレートに移した。寒天が固化するまで、プレートを4℃で保持した。化合物又はDMSOを含む培養培地(500 μ L)を各々のウェルに添加した(各々の処理についての最終DMSO濃度を0.2%とした)。化合物1を、0.1、0.3、1、3、10、及び30 μ Mの最終濃度で試験した。5-AZAを1、3、及び10 μ Mの最終濃度で試験した。細胞の処理は、3連で設定した。細胞を、37℃、5%CO₂雰囲気、8~10日間インキュベートした。各々のウェルの写真(倍率2倍)を、Nikon DXM1200デジタルカメラ及びNikon ACT1ソフトウェアを用いて撮影し、TIFFファイルとして保存した。ImageQuant TL(GE Healthcare; Piscataway, NJ)コロニーカウントソフトウェアを用いて、コロニーを計数した。(2)組合せ研究コロニー形成アッセイ。ノーベル寒天(1.2グラム; BD; Franklin Lakes, NJ)を100-mL滅菌ボトル中に入れた。滅菌水(100mL)を添加し、寒天が沸騰するまでマイクロ波照射した。等量の寒天及び2×RPMI培地(ECE Scientific; Doylestown, PA)を混合し、300 μ Lを24ウェル平底プレート(BD; Franklin Lakes, NJ)の各々のウェルに移した。寒天が固化するまで、プレートを4℃で保持した。HepG2細胞及びSK-Hep-1細胞の培養物を回収し、培養培地に 3.6×10^3 細胞/mLで再懸濁させた。等量の寒天、2×RPMI、及び細胞懸濁物(1:1:1)を滅菌チューブ中で混合し、500 μ L/ウェルをすぐに24ウェルプレートに移した。寒天が固化するまで、プレートを4℃で保持した。化合物又はDMSOを含む培養培地(500 μ L)を各々のウェルに添加した(各々の処理についての最終DMSO濃度を0.2%とした)。細胞を、次の通りに、単一の処理で処理した:化合物1を、0.1及び0.3 μ Mの最終濃度で試験した。5-AZAを3 μ Mで試験した。0.1及び0.3 μ Mの化合物1を3 μ Mの5-AZAとの組合せで試験した。細胞の処理は、3連で設定した。細胞を、37℃、5%CO₂雰囲気、8~10日間インキュベートした。各々のウェルの写真(倍率2倍)を、Nikon DXM1200デジ

10

20

30

40

50

タルカメラ及びNikon ACT1ソフトウェアを用いて撮影し、TIFFファイルとして保存した。ImageQuant TL(GE Healthcare; Piscataway, NJ)コロニーカウントソフトウェアを用いて、コロニーを計数した。

【 0 2 3 2 】

(データ解析)

コロニー形成の阻害率を、DMSO対照(100%対照)に対して標準化することにより計算した。DMSO対照に対する有意性を、一元配置ANOVA及びダネットの事後検定又は対応のないt検定を用いて、GraphPad Prism v5.01を用いて計算した。組合せ効果を評価するために、組合せ応答を該2剤の理論上の相加応答と比較することにより、3回の独立した実験のデータを解析した。

10

【 0 2 3 3 】

2剤の予想される相加効果(A及びB)を、部分積法(Webb): $(fu)A,B = (fu)A \times (fu)B$ (式中、 fu = 処理によって影響されない部分)を用いて計算した。組合せの相乗効果は、組合せで影響を受けない観察された部分が $(fu)A,B$ よりも有意に小さい場合に決定されるが、相加効果は、組合せで影響を受けない観察された部分が $(fu)A,B$ と等しい場合に決定される。部分的相加効果は、影響を受けない観察された部分が $(fu)A,B$ よりも有意に大きい場合に生じる。

【 0 2 3 4 】

(結果)

HepG2細胞での単剤処理によるコロニー形成アッセイの結果を図1に示す。0.1、0.3、1、3、10、及び30 μ Mの化合物1で処理されたHepG2細胞は、それぞれ、対照の74、57、33、24、16、及び11%でのコロニー形成の有意な阻害を示した(p 値 < 0.001)。5-AZAは、図2に示すように、1、3、及び10 μ Mで、コロニー形成の対照の43~76%を有意に阻害した(p 値 < 0.001)。

20

【 0 2 3 5 】

SK-Hep-1細胞での単剤処理によるコロニー形成アッセイの結果を図3に示す。0.3~30 μ Mの化合物1で処理した後、コロニー形成の有意な阻害(対照の0~45%)がSK-Hep-1細胞で観察された(p 値 < 0.001)。3 μ M以上の化合物1による処理は、コロニー形成の100%阻害をもたらした。5-AZAは、図4に示すように、10 μ Mで、コロニー形成の対照の38%を有意に阻害した(p 値 < 0.001)。

30

【 0 2 3 6 】

HepG2細胞での化合物1組合せコロニー形成アッセイの結果を図5及び表3に示す。図5は、0.1 μ Mの化合物1 + 3 μ Mの5-AZAが、コロニー形成に対して有意ではない相加効果を有し、一方、0.3 μ Mの化合物1が、3 μ Mの5-AZAとの組合せで、HepG2コロニーの数を相乗的に低下させる(p 値 < 0.001)ことを示している。

【 0 2 3 7 】

SK-Hep-1細胞での化合物1組合せコロニー形成アッセイの結果を図6及び表4に示す。図6は、化合物1と3 μ Mの5-AZAとの組合せが、SK-Hep-1コロニーの数を相乗的に低下させる(p 値 < 0.05)ことを示している。

【 0 2 3 8 】

(結論)

足場非依存性成長に対する5-AZAと組み合わせた化合物1の効果を、HepG2及びSK-Hep-1細胞におけるコロニー形成アッセイによって評価した。化合物1は、0.1~100 μ Mの濃度で、両方の細胞株における用量依存的かつ有意な抗コロニー形成を示した。

40

【 0 2 3 9 】

HepG2細胞において、5-AZAと組み合わせた化合物1は、相加的~相乗的な効果を有していた。

【 0 2 4 0 】

SK-HEP-1細胞において、5-AZAと組み合わせた化合物1は、相乗効果を有していた。

【 0 2 4 1 】

50

表3. 化合物1のHepG2コロニー形成アッセイの結果

【表 8】

化合物	コロニー形成 (対照の%)	組合せ効果	理論上の% 対照と比べた 実際のp値
0.1 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	45	相加的	ns
0.3 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	83	相乗効果	***

10

【 0 2 4 2 】

HepG2細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データを、DMSOのみで処理した細胞 = 0% 阻害と比べた阻害率として計算した。結果は、n = 3回の3連の実験の平均を表す。部分積法を用いて、化合物組合せの組合せ効果を計算した。***p < 0.001。ns = 有意ではない。

【 0 2 4 3 】

表4. 化合物1のSK-Hep-1コロニー形成アッセイの結果

【表 9】

化合物	コロニー形成 (対照の%)	組合せ効果	理論上の% 対照と比べた 実際のp値
0.1 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	35	相乗効果	*
0.3 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	45	相乗効果	*

20

【 0 2 4 4 】

SK-Hep-1細胞を寒天中にプレーティングし、化合物とともに8日間インキュベートした後、コロニーをカウントした。データを、DMSOのみで処理した細胞 = 0% 阻害と比べた阻害率として計算した。結果は、n = 3回の3連の実験の平均を表す。部分積法を用いて、化合物組合せの組合せ効果を計算した。対応のないt検定により、理論上の相加性と比べて、*p < 0.05。

【 0 2 4 5 】

(乳癌細胞株における化合物2と5-AZAとの組合せ効果)

【 0 2 4 6 】

(抗増殖アッセイ)

40

細胞を液体窒素保存状態から解凍した。いったん、細胞が、その予想される倍加時間で拡大し、分裂したら、スクリーニングを開始した。細胞を、384ウェル組織培養処理プレート中の成長培地に、表5に記載されているような細胞密度で播種した。

【 0 2 4 7 】

表5: 乳癌細胞株のパネル

【表 10】

細胞株名	腫瘍	培養培地	細胞密度 (細胞/ウェル)
BT-20	上皮性悪性腫瘍	10%FBSを含むイーグルMEM	500
BT-474	上皮性悪性腫瘍	10%FBSを含むHybri-Care	500
BT-549	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBS及び0.023 IU/ml ウシインスリンを含むRPMI	500
HCC1187	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBSを含むRPMI	500
HCC-1428	腺癌	10%FBSを含むRPMI	500
HCC1806	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBSを含むRPMI	500
HCC1937	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBSを含むRPMI	500
HCC70	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBSを含むRPMI	500
Hs-578-T	上皮性悪性腫瘍	10%FBS及び0.01mg/mlウシ インスリンを含むDMEM	500
MCF7	腺癌	10%FBS及び0.01mg/mlウシ インスリンを含むイーグルMEM	500
MDA-MB-157	上皮性悪性腫瘍	10%FBSを含むRPMI (5% CO2を含む)	500
MDA-MB-231	腺癌	10%FBSを含むRPMI (5% CO2を含む)	500
MDA-MB-436	腺癌	10%FBSを含むRPMI (5% CO2を含む) + 栄養補助物質	500
MDA-MB-453	腺癌	10%FBSを含むRPMI (5% CO2を含む)	500
MDA-MB-468	腺癌	10%FBSを含むDMEM (5% CO2を含む)	500
HCC1500	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBSを含むRPMI	500
MDA-MB-175- VII	上皮性悪性腫瘍、腺管	10%FBSを含むRPMI	500

【0248】

細胞を、遠心分離によって、アッセイプレート中で平衡化させ、処理の前に、投与モジュールに取り付けられたインキュベーター内に37℃で24時間置いた。処理の時に、1組のアッセイプレート(処理を受けなかったもの)を回収し、ATP Lite(Perkin Elmer)を添加することにより、ATPレベルを測定した。これらのTゼロ(T_0)プレートを、超高感度発光を用いて、Envisionプレートリーダーで読み取った。処理されたアッセイプレートを、化合物(単一の化合物又は組合せ)とともに、72時間インキュベートした。72時間後、プレートをATPLiteを用いる終点解析用に発色させた。全てのデータ点を自動化されたプロセスを介して回収し、品質を管理し、解析した。以下の品質管理基準に合格した場合、アッセイプレートを容認した: 相対ルシフェラーゼ値が実験の全体を通して一貫していること、Z-因子スコアが0.6よりも大きいこと、未処理/ビヒクル対照がプレート上で一貫した挙動をすること。相乗効果スコアの計算を以下に提供する。

【0249】

成長阻害(GI)を細胞生存の尺度として使用した。ビヒクルの細胞生存を投与の時点(T_0)及び72時間後(T_{72})に測定した。0%のGI示度は、成長阻害なしを表し - 化合物で処理した細胞のシグナルと T_{72} ビヒクルのシグナルが一致する。100%のGIは、完全な成長阻害を表し - 化合物で処理した細胞のシグナルと T_0 ビヒクルのシグナルが一致する。細胞数は、GIが100%のウェルでは、処理期間中に増加しておらず、化合物の細胞増殖抑制効果がこの効果レベルでプラトーに達していることを示唆し得る。200%のGIは、培養ウェル中の全ての細胞の完全な死滅を表す。200%のGIの活性プラトーに達する化合物は、細胞傷害性

であるとみなされる。GIは、以下の検定及び式を適用することにより計算された：

$T < V_0$ の場合： $100 \times [1 - (T - V_0)/V_0]$

$T \geq V_0$ の場合： $100 \times [1 - (T - V_0)/(V - V_0)]$

【0250】

式中、Tは、試験品のシグナル量であり、Vは、ビヒクル処理対照の量であり、 V_0 は、時間ゼロでのビヒクル対照の量である。この式は、National Cancer InstituteのNCI-60ハイスループットスクリーンで使用される成長阻害計算から導出される。

【0251】

(相乗効果スコア解析)

相乗効果スコアは、Chaliceソフトウェア(Zaliscus社、Cambridge MA)を用いて決定した。簡潔に述べると、Loewe相加性を超える組合せ効果を測定するために、相乗効果スコアと呼ばれる相乗的相互作用の強さを特徴付けるスカラー量を使用した。相乗効果スコアは、以下のように計算される：

相乗効果スコア = $\log f_X \log F_Y \max(0, I_{\text{データ}})(I_{\text{データ}} - I_{\text{Loewe}})$

(式中、 $I_{\text{データ}}$ は、所与の薬物濃度の組合せでの観察された阻害である)。

【0252】

相加性の計算は、以下の通りである：

$(X/X_1) + (Y/Y_1) = 1$ を満たす I_{Loewe}

(式中、 X_1 及び Y_1 は、観察された組合せ効果Iの単剤有効濃度である)。

【0253】

Loewe相加性を超える観察された活性は、潜在的な相乗的相互作用を特定するものである。

【0254】

行列中の各々の成分薬剤及び組合せ点の分画阻害を全てのビヒクル処理対照ウェルの中央値と比べて計算した。相乗効果スコア式により、相加性についてLoeweモデルを用いて成分薬剤の活性から数値的に導かれるモデル表面を超える行列中の各々の点で実験的に観察された活性量が統合された。相乗効果スコア式(上記)の追加の項は、個々の薬剤に使用される様々な希釈係数について標準化するために、及び実験全体にわたる相乗効果スコアの比較を可能にするために使用された。正の阻害ゲーティング又は $I_{\text{データ}}$ 乗数を含めると、ゼロ効果レベル付近のノイズが取り除かれ、相乗的相互作用の結果が高い活性レベルで生じるものに偏る。

【0255】

(自己交差に基づく組合せスクリーン解析)

相乗効果スコアが平均自己交差 + 2標準偏差 (2σ) よりも大きい組合せは、95%信頼水準で相乗効果の候補とみなすことができる。

【0256】

組合せスクリーン解析のヒット基準を客観的に確立するために、20の化合物を選択し、ベースラインの相加的な非相乗応答を実験的に決定する手段としての17の細胞株パネルにわたって自己交差させた。種々の最大応答値及び単剤用量応答の傾きを有する化合物を選択することにより、20の自己交差化合物の同一性を決定した。ベースライン相加性値に統計学的に優先する効果レベルを生じる薬物組合せを相乗的とみなした。

【0257】

化合物2は、17の細胞株パネルにわたって様々な活性を有していた。各々の細胞株について、3倍の10点用量漸増を384ウェルプレート形式で行った。 GI_{50} が50%を超える阻害レベルに達する細胞株について、 GI_{50} 中央値は、 $0.14 \mu\text{M}$ であった。

【0258】

表6: 化合物2及び5-Azaによる乳癌細胞株パネルの処理の相乗効果スコア。平均自己交差閾値 + 2標準偏差 (2σ) を超える相乗効果スコアは太字で示されている。

【表 1 1】

細胞株	相乗効果スコア	平均自己交差 スコア + 2 σ
BT-20	1.16	3.23
BT-474	1.35	3.37
BT-549	2.03	3.94
HCC1187	4.21	4.80
HCC-1428	1.56	3.22
HCC-1500	1.95	4.17
HCC1806	2.09	5.05
HCC1937	4.8	2.89
HCC70	4.61	3.45
Hs-578-T	5.53	4.09
MCF7	2.75	3.07
MDA-MB-157	3.98	4.68
MDA-MB-175-VII	0.3	2.82
MDA-MB-231	4.27	2.61
MDA-MB-436	2.91	1.91
MDA-MB-453	1.42	2.99
MDA-MB-468	7.29	4.66

10

20

【 0 2 5 9 】

30

(結論:)

表6に見られるように、5-Azaと組み合わせた化合物2は、複数の乳癌細胞株で、特に、基底細胞様乳癌細胞株で相乗効果を示した。

【 0 2 6 0 】

(TORキナーゼ阻害剤及び第二の活性剤の活性)

【 0 2 6 1 】

例えば、卵巣癌細胞株を用いて、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、細胞生存アッセイで試験し得る第二の活性剤の他の例は、例えば、シチジン類似体である。

【 0 2 6 2 】

例えば、多発性骨髄腫細胞株を用いて、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、細胞生存アッセイで使用し得る第二の活性剤の他の例は、例えば、シチジン類似体である。

40

【 0 2 6 3 】

例えば、肝細胞癌細胞株を用いて、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、細胞生存アッセイで使用した又は使用し得る第二の活性剤の他の例は、例えば、シチジン類似体である。

【 0 2 6 4 】

(6.3 インビボアッセイ)

(DLBCL異種移植モデル)

ヒトDLBCL(WSU-DLCL2)癌細胞株をSCID(重症複合免疫不全)マウスに注射する。癌細胞株をインビトロでの培養で増殖させる。1×10⁶個の細胞をマウスに注射することにより、腫

50

瘍担持動物を作製する。動物への接種の後、腫瘍を特定のサイズにまで成長させておき、その後、無作為に割り付ける。100～400mm³の範囲の異種移植腫瘍を担持するマウスを1つに集め、様々な処置群に無作為に割り付ける。TORキナーゼ阻害剤及びシチジン類似体を様々な用量レベルで腫瘍担持マウスに投与する。さらに、参照化学療法剤、例えば、CHOP療法(シクロホスファミドとドキソルビシンとビンクリスチンとプレドニゾンの組合せ)及び陰性対照を研究に含める。投与経路には、皮下(SC)、腹腔内(IP)、静脈内(IV)、筋肉内(IM)、及び経口(PO)が含まれ得る。腫瘍測定値及び体重を研究期間にわたって取得し、罹患及び死亡を記録する。腫瘍を、カリパスを用いて週に2回測定し、腫瘍体積を $W^2 \times L/2$ という式を用いて計算する。

【0265】

10

(OCI-Ly10 DLBCL異種移植モデル)

OCI-Ly10細胞は、非ホジキンリンパ腫の一種である、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に由来するものである。簡潔に述べると、雌CB.17 SCIDマウスに、 5×10^6 個のOCI-Ly10細胞を皮下接種し、腫瘍を約50～300mm³にまで成長させておく。よく似た大きさの腫瘍を有する異種移植片を担持するマウスを1つに集め、様々な処置群に無作為に割り付ける。典型的な有効性研究設計は、1以上の化合物を、事前の単剤研究に基づいて、様々な用量レベル及びスケジュールで、腫瘍担持マウスに投与することを含む。腫瘍体積を、カリパスを用いて、約28日の処置の間、週に2回測定し、腫瘍体積を、標準的な方法、例えば、 $W^2 \times L/2$ という式を用いて計算する。腫瘍体積を、任意に、処置後にさらに測定することができる。統計解析を、標準的な統計法を用いて実施する。

20

【0266】

(6.4 化合物製剤)

本明細書に提供される方法において有用な化合物1の例示的な製剤を下の表7～10に示す。

【0267】

表7

【表12】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物 1	20.0	15.38
ラクトース一水和物、NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微結晶性セルロース、NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
ステアリン酸、NF	0.52	0.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	1.30	1.00
合計	130.0	100
Opadry yellow 03K12429	5.2	4.0

30

40

【0268】

表8

【表 1 3】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物 1	5.0	3.80
ラクトース一水和物、NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微結晶性セルロース、NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
ステアリン酸、NF	0.52	0.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	1.30	1.00
合計	130.0	100
Opadry II pink 85F94211	5.2	4% 増量

10

【 0 2 6 9 】

表9

【表 1 4】

20

成分	量			
	mg			% w/w
化合物 1	15.0	20.0	30.0	15.38
ラクトース一水和物、NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
微結晶性セルロース、NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF (Ac-Di- Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
ステアリン酸マグネシウム、NF	0.975	1.30	1.95	1.00
合計	97.50	130.0	195.00	100
Opadry yellow 03K12429	3.9			4.0
Opadry II Pink 85F94211		5.2		4.0
Opadry Pink 03K140004			7.8	4.0

30

40

【 0 2 7 0 】

表10

【表 1 5】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物 1	45.00	15.38
ラクトース一水和物、NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微結晶性セルロース、NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
クロスカルメロースナトリウム、NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
ステアリン酸、NF	1.170	0.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	2.925	1.00
合計	292.50	100
Opadry pink 03K140004	11.70	4.0

10

【 0 2 7 1 】

本明細書に提供される方法において有用な化合物2の例示的な製剤を下の表11に示す。

【 0 2 7 2 】

20

表11: 例示的な錠剤製剤

【表 1 6】

バッチ #	% w/w (mg)			
	1	2	3	4
成分				
化合物 2 (活性成分)	10	10	10	10
マンニトール(Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs
微結晶性セルロース (PH 112)	25	25	25	25
グリコール酸ナトリウムデンプン	3	3	3	3
シリコンジオキシド	1	1	1	1
ステアリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA 二ナトリウム			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
ステアリン酸マグネシウム	0.65	0.65	0.65	0.65
合計	100	100	100	100
色	黄色	黄色	黄色	黄色

30

40

【 0 2 7 3 】

その開示が引用により完全に本明細書中に組み込まれる多くの文献が引用されている。本明細書に開示される実施態様は、開示された実施態様のいくつかの態様の例示であることが意図される実施例に開示される具体的な実施態様によってその範囲が限定されるべきではなく、機能的に等価である任意の実施態様が本開示によって包含される。実際、本明細書に示され、記載されているものに追加される、本明細書に開示される実施態様の様々な変更が当業者には明らかであり、かつ添付の特許請求の範囲の範囲に含まれることが意図される。

【図 1】

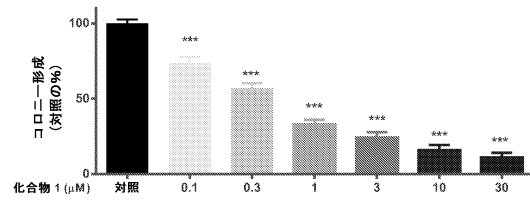


図 1

【図 3】

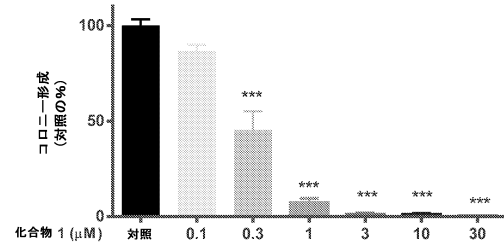


図 3

【図 2】

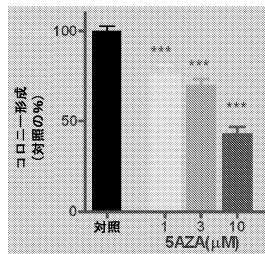


図 2

【図 4】

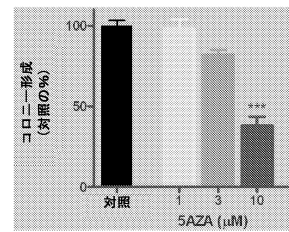


図 4

【図 5】

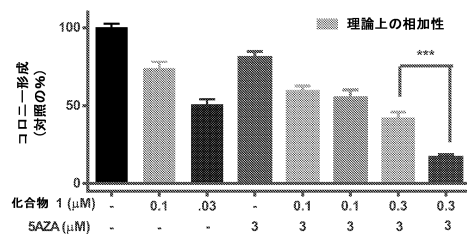


図 5

【図 6】

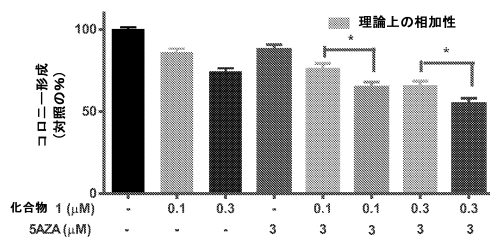


図 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 6 8 7 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 5 3 5 1 8 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 0 6 9 3 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 6 1 1 3 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 0 9 4 8 2 (U S , A 1)
Current Opinion in Investigational Drugs , 2 0 0 2 年 , Vol.3, No.4 , p.627-633

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)