



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I656875 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：103113961

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

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

C07D487/04 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/17 美國

61/813,031

2013/04/24 美國

61/815,492

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

美國

(72)發明人：雷蒙 海瑟 RAYMON, HEATHER (US)；徐水禪 XU, SHUICHAN (US)；羅培茲
 吉羅那 安東尼亞 LOPEZ-GIRONA, ANTONIA (ES)；十俊也 TSUJI, TOSHIYA
 (JP)；黑格 克利斯坦 梅耶 HEGE, KRISTEN MAE (US)；菲爾伐洛夫 艾倫
 FILVAROFF, ELLEN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201026702A1

WO 2012016113A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：8 共 108 頁

(54)名稱

藉二氫吡嗪并吡嗪治療癌症

TREATMENT OF CANCER WITH DIHYDROPYRAZINO-PYRAZINES

(57)摘要

本文提供治療或預防慢性淋巴細胞性白血病之方法，其包括向罹患慢性淋巴細胞性白血病之患者投與有效量之二氫吡嗪并吡嗪化合物。

Provided herein are methods for treating or preventing chronic lymphocytic leukemia, comprising administering an effective amount of a Dihydropyrazino-Pyrazine Compound to a patient having chronic lymphocytic leukemia.

指定代表圖：

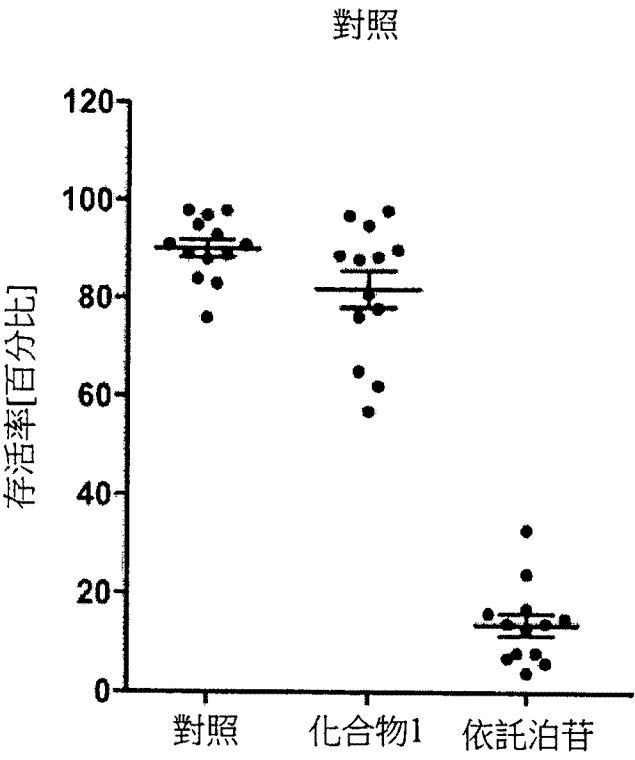


圖1A

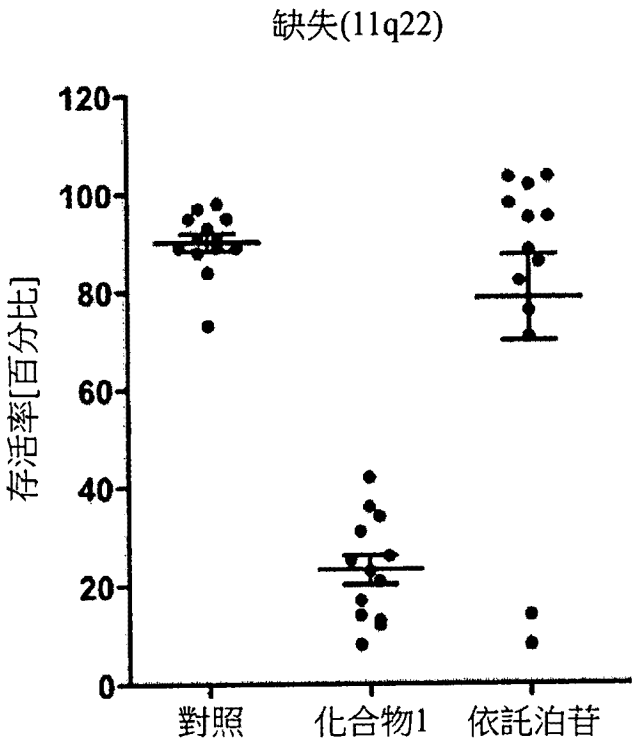
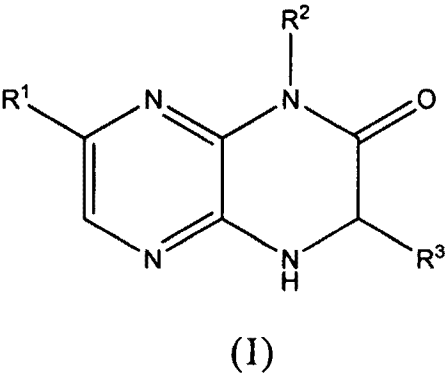


圖1B

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

藉二氫吡嗪并吡嗪治療癌症

TREATMENT OF CANCER WITH DIHYDROPYRAZINO-
PYRAZINES

本申請案主張2013年4月17日申請之美國臨時申請案第61/813,031號及2013年4月24日申請之美國臨時申請案第61/815,492號之權益，該等臨時申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本文提供治療或預防慢性淋巴細胞性白血病之方法，其包括向罹患慢性淋巴細胞性白血病(CLL)或T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)之患者投與有效量之二氫吡嗪并吡嗪化合物。

【先前技術】

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

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

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

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

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

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

因此，仍需要新穎的激酶調節劑。

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

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

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

The DNA-dependent protein kinase. Genes Dev 1999; 13: 916-934)。

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

【發明內容】

本文提供治療或預防慢性淋巴細胞性白血病(CLL)或T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)之方法，其包括向CLL或T-PLL患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在CLL或T-PLL患者中實現完全反應(CR)、具有不完全骨髓恢復之完全反應(CRi)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)之國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在CLL或T-PLL患者中實現完全反應(CR)、具有不完全骨髓恢復之完全反應(CRi)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)之由國家癌症研究所(National Cancer Institute)資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供治療CLL或T-PLL之方法，其包括向CLL或T-PLL患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，其中該治療產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、總生存期(OS)增加、無進展生存期(PFS)增加、無事件生存期增加、無疾病生存期增加、反應持續時間增加、淋巴瘤特異性生存期增加及/或至下次治療時間增加。

在某些實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係文中所述之化合物。

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

【圖式簡單說明】

圖1A提供化合物1及依託泊苷(etoposide)對CLL細胞之毒性。

圖1B提供化合物1及依託泊苷對ATM缺陷型CLL細胞之毒性。

圖2A提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對IgVH突變型CLL之毒性。

圖2B提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對IgVH未突變型CLL之毒性。

圖2C提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對p53功能失調型CLL之毒性。

圖2D提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對ATM突變型CLL之毒性。

圖2E提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對IgVH突變型CLL之毒性。

圖2F提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對IgVH未突變型CLL之毒性。

圖2G提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對ATM突變型CLL之毒性。

圖2H提供藉由細胞凋亡誘導作用測得之化合物1對p53功能失調型CLL之毒性。

圖3：化合物1誘導的細胞毒性係p53獨立性及卡斯蛋白酶(caspase)獨立性。A)經或未經1 μ M化合物1處理24小時之CLL細胞中的促-/抗細胞凋亡介體之mRNA水平係藉由RT-MLPA加以測量(右方)。作為陽性對照，用5Gy照射CLL細胞(左方)。B)用20 μ M QvD或5 mM NAC及遞增濃度的化合物1培養CLL細胞48小時。細胞凋亡水平係使用DiOC6/PI染色藉由流式細胞術測得，且計算特異性細胞凋亡。結果係表示為平均值 $\pm$ SEM。

圖4：用 α IgM刺激經1 μ M化合物1處理預處理之CLL細胞且允許其黏附至纖維連蛋白塗層表面(n=5)。圖表係表示為歸一化平均值 $\pm$ SEM(100%=不含抑制劑之受刺激細胞)。* $0.01 \leq P < 0.05$ ；** $0.001 \leq P < 0.01$ (成對單樣本T檢驗)(n=5)。

圖5：化合物1阻斷mTOR路徑。A)在存在或缺少1 μ M化合物1下培養CLL細胞2小時。探測蛋白質裂解物之磷酸-S6及肌動蛋白(作為內對照)。顯示來自三個代表性CLL樣品之墨點(總共5個分析樣品)。B)在存在或缺少100、500或1000 nM化合物1下，在3T3或表現CD40L之3T3細胞上培養CLL細胞72小時。探測墨點之p-Akt(Thr308)、p-Akt(Ser473)、p-S6、p-4EBP1及肌動蛋白(作為內對照)。顯示來自2個代表性CLL樣品之墨點(總共4個分析樣品)。

圖6：化合物1阻止由CD40介導的CLL細胞活化。在缺少或存在1 μ M化合物1下，於表現CD40L之纖維母細胞上培養CLL細胞3天。A、B)藉由FACS分析評估母細胞形成且結果係表示為平均值 $\pm$ SEM。* $0.01 \leq P < 0.05$ ；** $0.001 \leq P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ (成對單樣本T檢驗)。C)藉由流式細胞術檢查CLL細胞之CD95(Fas)、CD44、CD54(ICAM)及CD58(LFA-3)之表面表現。結果係表示為平均值 $\pm$ SEM(n=6)。

圖7：在表現CD40L之纖維母細胞上培養CLL細胞並用1 μ M化合物1共處理3天。A)藉由DiOC6/PI染色評估細胞凋亡且結果係表示為平均值 $\pm$ SEM(n=7)。* $0.01 \leq P < 0.05$ ；** $0.001 \leq P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ (成對T檢驗)。B)3天後，進行氟達拉濱(fludarabine)敏感性分析。藉由DiOC6/PI染色評估細胞凋亡且特異性細胞凋亡係表示為平均值 $\pm$ SEM(n=7)。* $0.01 \leq P < 0.05$ ；** $0.001 \leq P < 0.01$ (成對T檢驗)。C)藉由RT-MLPA測量CLL細胞中之促-/抗細胞凋亡介體之mRNA水平(n=6)。D)探測蛋白質裂解物之Bim及肌動蛋白(作為內對照)。顯示來自2個代表性CLL樣品之墨點(總共4個分析樣品)。

圖8：化合物1完全阻止CLL細胞之增殖。A)在含有(藍線)或不含(紅線)IL-21下，於表現CD40L之纖維母細胞上培養經CFSE標記之CLL細胞並用1 μ M化合物1共處理(綠線)。4天後，藉由FACS分析CFSE。結果係表示為2個患者之代表性直方圖。B)藉助FlowJo程式計算分裂指數。結果係表示為平均值 $\pm$ SEM(n=11)。*0.01 $\leq$ P<0.05；**0.001 $\leq$ P<0.01(成對T檢驗)。

【實施方式】

定義

「烷基」係具有1至10個碳原子(通常1至8個碳原子，或在某些實施例中1至6個、1至4個或2至6個碳原子)之飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈無環烴。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不飽和烷基之實例尤其包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。烷基可係經取代或未經取代。在某些實施例中，當描述文中所述之烷基「經取代」時，其等可經任何取代基或彼等見於本文所揭示之示例性化合物及實施例中的取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基、烷基胺基、羧基、硝基、氰基、硫醇、硫醚、亞胺、醯亞胺、脒、胍、烯胺、胺基羰基、醯胺基、膦醯基、膦、硫羰基、磺醯基、磺、磺醯胺、酮、醛、酯、脲、胺基甲酸酯、脞、羥胺、烷氧基胺、芳烷氧基胺、N-氧化物、肼、醯肼、脞、疊氮化物、異氰酸酯、異硫氰酸酯、氰酸酯、硫氰酸酯、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 或O(烷基)胺基羰基取代。

「烯基」係具有2至10個碳原子，通常2至8個碳原子，且包括至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈無環烴。代表性直鏈及分支鏈(C₂-C₈)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基等。烯基之雙鍵可係非共軛或共軛至另一不飽和基團。烯基可係未經取代或經取代。

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

「芳基」係具有單環(例如，苯基)或多個稠合環(例如，萘基或蒽基)之6至14個碳原子的芳族碳環基團。在某些實施例中，芳基之環部分包含6至14個碳，且在其他實施例中包含6至12個或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基等。芳基可係經取代或未經取代。短語「芳基」亦包括含有稠合環的基團，如稠合芳族-脂族環系統(例如，茚滿基、四氫萘基等)。

「雜芳基」係在雜芳族環系統中含有1至4個雜原子作為環原子之芳基環系統，其中剩餘原子係碳原子。在某些實施例中，雜芳基之環部分含有5至6個環原子，且在其他實施例中含有6至9個或甚至6至

10個原子。適宜的雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，該雜芳基環系統係單環或雙環。非限制性實例包括(但不限於)諸如下列之基團：吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如，異苯并呋喃-1,3-二亞胺)、吲哚基、氮雜吲哚基(例如，吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如，氮雜苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡啶并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、硫萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹噁啉基及喹唑啉基。

「雜環基」係其中1至4個環碳原子獨立地經選自由O、S及N組成之群的雜原子置換之芳族(亦稱為雜芳基)或非芳族環烷基。在某些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他該等基團具有3至5個、3至6個或3至8個環成員。雜環基之任何環原子(即，雜環之任何碳原子或雜原子)亦可鍵結至其他基團。雜環基可係經取代或未經取代。雜環基包括不飽和、部分飽和及飽和環系統，例如：咪唑基、咪唑啉基及咪唑啶基。短語雜環基包括稠合環種類，其包括彼等包含稠合芳族及非芳族基團者，例如：苯并三唑基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]二氧環戊烯基。該短語亦包括含有雜原子之橋接多環環系統，例如(但不限於)奎寧環基。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡啶啶基、噻啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、二氧環戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、

噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫哌喃基、噁噻烷、二氧雜環己基(dioxyl)、二噻烷基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡啶基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫二硫雜環己烯基(dihydrodithiynyl)、二氫二硫雜環己基(dihydrodithionyl)、高哌嗪基、奎寧環基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、氮雜吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫雜環己烯基、苯并氧硫雜環己烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧環戊烯基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基(氮雜苯并咪唑基；例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、嘧啶基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、硫茶基、二氫苯并噻嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二氧雜環己烯基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡唑并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、及四氫喹啉基。代表性經取代之雜環基可經單取代或多次取代，例如(但不限於)經諸如彼等下文所列者之各種取代基2-、3-、4-、5-或6-取代或二取代之吡啶基或嗎啉基。

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

「芳烷基」係式-烷基-芳基之基團，其中烷基及芳基如上所定

義。經取代之芳烷基可在烷基、芳基或該基團之烷基及芳基部分上經取代。代表性芳烷基包括(但不限於)苄基及苯乙基及稠合(環烷基芳基)烷基，如4-乙基-茛滿基。

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

「鹵素」係氯、碘、溴或氟。

「羥烷基」係經一或多個羥基取代之上述烷基。

「烷氧基」係-O-(烷基)，其中烷基係如上所定義。

「烷氧基烷基」係-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基係如上所定義。

「胺」基係式-NH₂之基團。

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

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

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

「烷基胺」基係式-NH-烷基或-N(烷基)₂之基團，其中各烷基係獨立地如上所定義。

「胺基羰基」係式-C(=O)N(R[#])₂、-C(=O)NH(R[#])或-C(=O)NH₂之基團，其中各R[#]係如上所定義。

「醯胺基」係式-NHC(=O)(R[#])或-N(烷基)C(=O)(R[#])之基團，其

中各烷基及 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

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

「N-氧化物」基團係式 $-N^+-O-$ 之基團。

「羧基」係式 $-C(=O)OH$ 之基團。

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

「醛」基係式 $-CH(=O)$ 之基團。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

「疊氮」基係式 $-N_3$ 之基團。

「異氰酸酯」基係式 $-N=C=O$ 之基團。

「異硫氰酸酯」基係式 $-N=C=S$ 之基團。

「氰酸酯」基係式 $-OCN$ 之基團。

「硫氰酸酯」基係式 $-SCN$ 之基團。

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

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

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

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

「磺醯胺基」係式- $NHSO_2(R^{\#})$ 或- $N(\text{烷基})SO_2(R^{\#})$ 之基團，其中各烷基及 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「磺醯胺」基團係式- $S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 或- $S(=O)_2NH(R^{\#})$ 或- $S(=O)_2NH_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

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

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

當文中所述之基團(烷基除外)被描述為「經取代」時，其等可經任何適當的一或多個取代基取代。取代基之示例性實例係彼等見於文中所揭示之示例性化合物及實施例中者，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；磷酸酯；磷；硫羰基；亞磺醯基；磺；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；脞；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；胼；醯胼；脞；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧(=O)； $B(OH)_2$ 、 $O(\text{烷基})$ 胺基羰基；環烷基，其可係單環或稠合或非稠合多環(例如，環丙基、環丁基、環戊基或環己基)；或雜環基，其可係單環或稠合或非稠合多環(例如，吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或噻嗪基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如，苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶

基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；芳氧基；芳烷基氧基；雜環基氧基；及雜環基烷氧基。

如文中所使用，術語「醫藥上可接受的鹽」係指由醫藥上可接受的非毒性酸或鹼(包括無機酸及鹼，及有機酸及鹼)製得的鹽。二氫吡啶并吡啶化合物之適宜的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得的金屬鹽或由離胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因製得之有機鹽。適宜的非毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，如乙酸、藻酸、鄰氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、穀胺酸、羥乙酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定非毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。特定鹽之實例因此包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他係此項技術中所熟知，參見(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)或Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版，Mack Publishing, Easton PA (1995)。

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

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「溶劑化物」意指另外包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量的溶劑之二

氫吡啶并吡啶化合物或其鹽。在一實施例中，該溶劑化物係水合物。

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

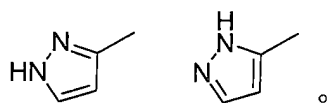
如文中所使用且除非另外指出，否則術語「前藥」意指可在生物條件下水解、氧化或另外反應(活體外或活體內)以提供活性化合物(尤其係二氫吡啶并吡啶化合物)之二氫吡啶并吡啶化合物衍生物。前藥的實例包括(但不限於)二氫吡啶并吡啶化合物之衍生物及代謝物，其包括生物可水解部分，如生物可水解鹽胺、生物可水解酯、生物可水解胺基甲酸酯、生物可水解碳酸酯、生物可水解鹽脲及生物可水解磷酸酯類似物。在某些實施例中，具有羧基官能基之化合物的前藥係羧酸之低碳數烷基酯。羧酸酯係方便藉由酯化分子上所存在之任何羧酸基團而形成。前藥通常可利用熟知方法製得，例如彼等由Burger's Medicinal Chemistry and Drug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

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「立體異構體」或「立體異構體純的」意指二氫吡啶并吡啶化合物之一種立體異構體，其實質上不含該化合物之其他立體異構體。例如，具有一個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之相反對映異構體。具有二個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構體純的化合物包含大於約80重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約90重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約95重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約5重量%之該化合物之其他立體異構

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

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

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



熟習此項技術者容易理解各種官能基及其他結構可呈現互變異

構性，且二氫吡啶并吡啶化合物之所有互變異構體係在本發明之範圍內。

亦應注意，二氫吡啶并吡啶化合物中之一或多個原子可包含非天然比例之原子同位素。例如，該等化合物可經放射性同位素(例如：氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C))放射性標記或可同位素富集(例如)氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。如文中所使用，「同位素異數體(isotopologue)」係同位素富集化合物。術語「同位素富集」係指原子的同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。「同位素富集」亦可指含有至少一個同位素組成不同於天然同位素組成之原子的化合物。術語「同位素組成」係指指定原子所存在之各同位素之量。放射性標記及同位素富集化合物可用作治療劑，例如，癌症及炎症治療劑、研究試劑(例如，結合分析試劑)及診斷劑(例如，活體內顯影劑)。文中所述之二氫吡啶并吡啶化合物之所有同位素變體，無論是否為放射性，皆意欲涵蓋於本文所提供之實施例之範圍內。在某些實施例中，提供二氫吡啶并吡啶化合物之同位素異數體，例如，該等同位素異數體係氘、碳-13或氮-15富集型二氫吡啶并吡啶化合物。

應注意，若描繪的結構與該結構之名稱之間存在差異，則更多以描繪的結構為準。

B細胞疾病慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤(CLL/SLL)代表一系列相同疾病過程之兩種結果，其不同之處在於血液/骨髓侵犯(CLL)相對於淋巴結侵犯(SLL)之程度。慢性淋巴細胞性白血病在美國係最常見的白血病且在免疫表型上的特徵通常為CD5+、CD23+、CD10-、CD19+、CD20 dim、sIg dim及週期素D1(後者係套細胞淋巴瘤之區別特徵)。

√ T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)係具有侵犯行為且偏好侵犯血液、骨髓、淋巴結、肝、脾及皮膚之成熟T細胞白血病。T-PLL係非

常罕見的白血病，其主要影響年齡在30歲以上的成人。T-PLL佔所有成人小淋巴細胞性白血病之2%。T-PLL具有成熟(胸腺後)T-淋巴細胞之免疫表型，且瘤細胞通常就泛T抗原CD2、CD3及CD7而言呈陽性且就TdT及CD1a而言呈陰性。免疫表型CD4+/CD8-係存在於60%的病例中，CD4+/CD8+免疫表型係存在於25%的病例中，而CD4-/CD8+免疫表型係存在於15%的病例中。

文中所使用之術語「ATM」係指毛細血管擴張性共濟失調突變蛋白(ATM)，其係被DNA雙股斷裂募集及活化之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。ATM使引發DNA損傷檢查點之若干種關鍵蛋白質磷酸化，從而導致細胞週期停止、DNA修復或細胞凋亡。此等標靶中若干者(包括p53、CHK2及H2AX)係腫瘤抑制因子。ATM基因編碼由3056個胺基酸組成之350 kDa蛋白質。

文中所使用之術語「11q之缺失」或「11q22之缺失」係指腫瘤細胞內含ATM基因之染色體11的所有或部分長臂之缺失。

文中所使用之「治療」意指完全或部分緩解CLL或T-PLL或其症狀，或減緩或阻止CLL或T-PLL或其症狀之進一步發展或惡化。在某些實施例中，該CLL係特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之CLL。在其他實施例中，該CLL係稱為CLL之小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)變型。在某些實施例中，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM表現或功能之損失。在某些實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)、ATM表

現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。在某些實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM表現或功能之損失。

文中所使用之「預防」意指完全或部分防止CLL或T-PLL之發作、復發或擴散。在某些實施例中，該CLL係特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之CLL。在某些實施例中，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM表現或功能之損失。在某些實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。在某些實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM表現或功能之損失。

連同二氫吡啶并吡啶化合物一起使用之術語「有效量」意指能夠完全或部分緩解與CLL或T-PLL有關之症狀，或減緩或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化，或治療或預防CLL或T-PLL之用量。例如醫藥組合物中之二氫吡啶并吡啶化合物之有效量可係將實現所需效果之含

量；例如，在用於經口及非經腸投與之單位劑量中為約0.005 mg/kg個體體重至約100 mg/kg患者體重。如熟習此項技術者將瞭解，預期文中所揭示之二氫吡啶并吡啶化合物之有效量可根據所治療之適應症之嚴重度而變化。在某些實施例中，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM表現或功能之損失。在某些實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM表現或功能之損失。

文中所使用之術語「患者」及「個體」包括動物，其包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠之動物，在一實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一實施例中，「患者」或「個體」係具有CLL或T-PLL之人類。在一實施例中，「患者」或「個體」係患有組織學或細胞學確診之CLL或T-PLL之人類，包括已在接受標準抗癌療法時惡化(或無法耐受標準抗癌療法)或未接受標準抗癌療法之個體。在一實施例中，該患者係罹患CLL或T-PLL之人類。在一實施例中，該患者係罹患特徵為所有或部分染色體11q缺失之CLL或T-PLL之人類。在其他實施例中，該CLL或T-PLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該CLL或T-PLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因ATM突變)。在其他實施例中，該CLL或T-PLL之特徵為ATM表現或功能之損失。在一實施例中，該患者係具有特徵為所有或部分染色體11q缺失(藉由螢光原位雜交法(FISH)或基因測序測得)之CLL或T-PLL

之人類。在另一實施例中，該患者係具有特徵為ATM編碼基因丟失(藉由FISH測得)之CLL或T-PLL之人類。在另一實施例中，該患者係具有特徵為ATM編碼基因突變(藉由基因測序測得)之CLL或T-PLL之人類。在另一實施例中，該患者係具有特徵為ATM表現損失(藉由免疫組織化學法(IHC)或西方墨點法(Western Blot)測得)之CLL或T-PLL之人類。在另一實施例中，該患者係具有特徵為由突變所致的ATM功能損失(藉由基因測序測得)之CLL或T-PLL之人類。在一實施例中，該患者係具有CLL或T-PLL之人類，該CLL或T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變(包括雙等位基因突變)、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。

在某些實施例中，CLL或T-PLL之治療可藉由在用二氫吡啶并吡啶化合物治療之前、期間及/或之後循環血細胞及/或皮膚活組織切片中之S6RP、4E-BP1及/或AKT之磷酸化抑制作用來評估。在其他實施例中，CLL或T-PLL之治療可藉由在用二氫吡啶并吡啶化合物治療之前、期間及/或之後皮膚樣本及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA-PK活性之抑制作用來評估，例如藉由評估作為DNA損傷路徑之生物標記物之pDNA-PK S2056的含量。在一實施例中，用UV光照射該皮膚樣本。在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著CLL或T-PLL的發作或完全防止CLL或T-PLL之臨床前顯著階段的發作或防止CLL或T-PLL之臨床前顯著階段的發作。

在某些實施例中，CLL或T-PLL之治療可藉由惡性淋巴瘤國際研討會標準(IWC)(參見Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586)，使用下文所示之反應及終點定義加以評估：

反應	定義	結節團塊	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病證據之消失	(a)治療前FDG活潑或PET陽性；若為PET陰性，則允許任何尺寸的團塊； (b)可變FDG-活潑或PET陰性；CT上消退至正常尺寸	未觸及，結節消失	在重複活組織檢查時浸潤消除；若形態不確定，免疫組織化學應呈陰性
PR	可測量疾病之消退及無新病灶	至多6個最大主要團塊的SPD縮小 $\geq 50\%$ ；其他結節之尺寸未增加 (a)治療前FDG活潑或PET陽性；在先前侵犯部位具有一或多個PET陽性 (b)可變FDG活潑或PET陰性；CT上消退	結節SPD縮小 $\geq 50\%$ (就單個結節之最大橫徑而言)；肝或脾尺寸無增加	若治療前呈陽性，則不相關；應指定細胞類型
SD	未達到CR/PR或PD	(a)治療前FDG活潑或PET陽性；在先前疾病部位為PET陽性且在CT或PET上無新部位 (b)可變FDG-活潑或PET陰性；CT上先前病灶的尺寸未變化		
PD或疾病復發	任何新病灶或先前侵犯部位自最低點增大 $\geq 50\%$	出現在任何軸向上 ≥ 1.5 cm的新病灶，多於一個結節之SPD增加 $\geq 50\%$ ，或先前識別的短軸 ≥ 1 cm的結節之最長直徑增加 $\geq 50\%$ ； 若為FDG活潑型淋巴瘤，則病灶PET呈陽性，或治療前PET呈陽性	任何先前病灶之SPD自最低點增加 $\geq 50\%$	新侵犯或復發性侵犯

縮寫：CR：完全緩解；FDG：[^{18}F]氟去氧葡萄糖；PET：正子發射斷層攝影術；CT：電腦斷層攝影術；PR：部分緩解；SPD：直徑乘積總和；SD：穩定疾病；PD：漸進性疾病。

終點	患者	定義	測量起始點
主要			
總生存期	所有	由任何原因所導致的死亡	進入研究
無進展生存期	所有	出現疾病進展或由任何原因所導致的死亡	進入研究
次要			
無事件生存期	所有	治療失敗或由任何原因所導致的死亡	進入研究
疾病進展時間	所有	至出現疾病進展或由淋巴瘤所導致的死亡之時間	進入研究

無疾病生存期	在CR中	至疾病復發或由淋巴瘤或治療急性毒性所導致的死亡之時間	記錄反應
反應持續時間	在CR或PR中	至出現疾病復發或進展之時間	記錄反應
淋巴瘤特異性生存期	所有	至淋巴瘤所導致的死亡之時間	進入研究
至下次治療時間	所有	至進入新一輪治療的時間	初始治療結束

縮寫：CR：完全緩解；PR：部分緩解

在某些實施例中，CLL或T-PLL之治療可藉由CLL國際研討會指南(參見Hallek M、Cheson BD、Catovsky D等人，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)，使用其中所示之反應及終點定義(具體如下所示)加以評估：

參數	CR	PR	PD
A組			
淋巴結病 [†]	無> 1.5 cm	減小≥50%	增大≥ 50%
肝腫大	無	減小≥50%	增大≥ 50%
脾腫大	無	減小≥50%	增大≥ 50%
血淋巴細胞	< 4000/μL	從基線減少≥50%	在基線之上增加≥50%
骨髓 [‡]	正常細胞性，< 30% 淋巴細胞，無B-淋巴結。骨髓增生減低界定CRi (5.1.6)。	骨髓浸潤或B-淋巴結減少50%	
B組			
血小板計數	> 100 000/μL	> 100 000/μL或在基線之上增加≥50%	從CLL二次基線減少≥50%

血紅蛋白	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL或在基線之上 增加≥50%	從CLL二次基線減 少> 2 g/dL
嗜中性白血球 [‡]	> 1500/μL	> 1500/μL或在基線之上 提高≥50%	

A組標準限定腫瘤負荷；B組標準限定造血系統(或骨髓)之功能。CR(完全緩解)：必須滿足所有標準且患者必須無與疾病相關之全身症狀；PR(部分緩解)：必須滿足A組標準中之至少兩者加B組標準中之一者；SD係無漸進性疾病(PD)且未能達到至少一種PR；PD：必須滿足上述A組或B組標準中之一者。多個淋巴結之乘積之總和(藉由臨床試驗中之CT掃描或藉由全科診療中之身體檢查加以評估)。就某些反應類別而言，此等參數係不相關。

在一實施例中，CLL或T-PLL之終點係臨床效益之證據。臨床效益可反映生活品質之提高或患者症狀、輸血要求、頻繁感染或其他參數之減少。此終點中亦可使用至CLL或T-PLL相關症狀再現或惡化之時間。

在某些實施例中，CLL或T-PLL之治療可藉由在用TOR激酶抑制劑(例如，二氫吡啶并吡啶化合物)治療之前、期間及/或之後循環血細胞及/或腫瘤細胞及/或皮膚活組織切片或腫瘤活組織切片/抽出物中之S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用來評估。例如，在B細胞、T細胞及/或單核細胞中評估S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用。

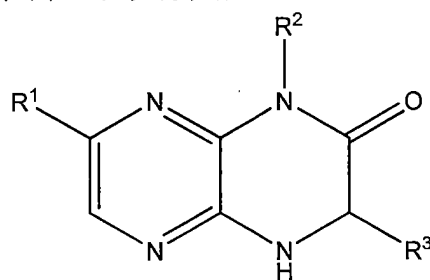
在其他實施例中，CLL或T-PLL之治療可藉由在用TOR激酶抑制劑(例如，二氫吡啶并吡啶化合物)治療之前、期間及/或之後皮膚樣本及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA-PK活性之抑制作用來評估，例如藉由評估作為DNA損傷路徑之生物標記物之pDNA-PK S2056的含量。在一實施例中，用UV光照射該皮膚樣本。

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

二氫吡啶并吡啶化合物

本文所提供之化合物係通常被稱為「二氫吡啶并吡啶」或「二氫吡啶并吡啶化合物」之TOR激酶抑制劑。在一態樣中，該等TOR激酶抑制劑不包括雷帕黴素或雷帕黴素類似物(rapalog)。

在一實施例中，該等二氫吡啶并吡啶化合物包括具有下式(I)之化合物及其醫藥上可接受的鹽、籠形物、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、前藥、代謝物及同位素異數體：



(I)

其中：

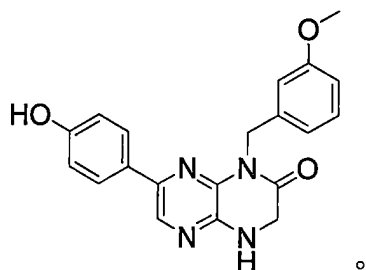
R^1 係經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

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

R^3 係H或經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基，

其中在某些實施例中，該等二氫吡啶并吡啶化合物不包括如下所

示之 7-(4-羥基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮：

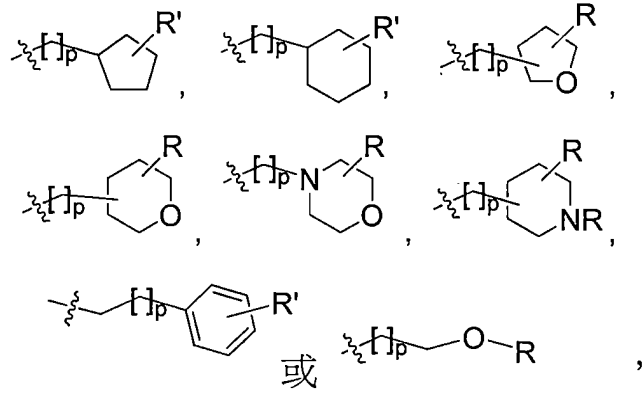


在式(I)化合物之某些實施例中， R^1 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。例如， R^1 係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、呋唑基、呋哌基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其等各視需要經取代。在某些實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基(例如，甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基或吡唑基)、胺基羰基、鹵素(例如，氟)、氰基、羥烷基及羥基。在其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

在某些實施例中， R^1 係

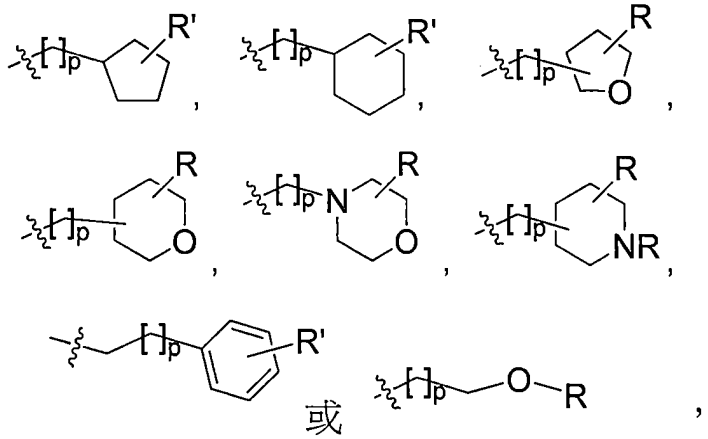
基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-環丙基、(C₁₋₄烷基)-環丁基、(C₁₋₄烷基)-環戊基、(C₁₋₄烷基)-環己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯啉基、(C₁₋₄烷基)-哌啉基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-嗎啉基、(C₁₋₄烷基)-四氫呋喃基或(C₁₋₄烷基)-四氫吡喃基，其等各視需要經取代。

在其他實施例中，R²係H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)、



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

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



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₂烷基；R'在每次出現時獨立地為H、-OR、氰基或經取代或未經取代之C₁₋₂烷

基；且 p 係0至1。

在式(I)化合物之其他實施例中， R^3 係H。

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

在式(I)化合物之一實施例中， R^1 係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基或吲哚基，其等各視需要經取代。在某些該等實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基)或鹵素。在某些其他該等實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之吡啶基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基)、鹵素、胺基羰基、羥烷基、-OR及-NR₂，其中各R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在某些其他該等實施例中， R^1 係視需要經一或多個獨

立地選自由以下組成之群之取代基取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基及 $-NR_2$ ，其中R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。

在式(I)化合物之某些實施例中， R^2 係H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-雜環基、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-芳基或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-環烷基。在某些該等實施例中， R^2 係H、甲基、乙基、異丙基、環己基、(C_{1-4} 烷基)-苯基、(C_{1-4} 烷基)-環己基或(C_{1-4} 烷基)-四氫吡喃基，其等各視需要經取代。

在 R^2 之某些該等實施例中， R^1 係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基或吲哚基，其等各視需要經取代。例如， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基)或鹵素。在某些其他該等實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之吡啶基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基)、鹵素、胺基羰基、羧烷基、 $-OR$ 及 $-NR_2$ ，其中各R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。

在某些實施例中，式(I)化合物具有文中所列之 R^1 基團及文中所列之 R^2 基團。

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

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

代表性式(I)二氫吡啶并吡啶化合物包括：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-

二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-

3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(1H)-酮；

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

2(1H)-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

二氫吡啶并吡啶化合物之製造方法

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

用於製備式(I)化合物之特定方法係揭示於2012年2月7日發佈之美國專利案第8,110,578號及2013年10月29日發佈之美國專利案第

8,569,494號中，其等各以全文引用的方式併入本文中。

使用方法

在某些實施例中，本文提供用於治療或控制CLL之方法。在其他實施例中，本文提供用於治療或控制T-PLL之方法。

在一實施例中，該CLL具有抗化療性。在另一實施例中，該CLL具有抗依託泊苷(etoposide)性。在其他實施例中，該CLL係稱為CLL之小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)變型。

在一實施例中，該T-PLL具有抗化療性。在另一實施例中，該T-PLL具有抗依託泊苷性。

在一實施例中，該CLL係IgVH突變型CLL。在一實施例中，該CLL係IgVH未突變型CLL。在一實施例中，該CLL係p53/ATM野生型CLL。在一實施例中，該CLL係p53突變型CLL。在一實施例中，該CLL係p53功能失調型CLL。

在一實施例中，該T-PLL係IgVH突變型T-PLL。在一實施例中，該T-PLL係IgVH未突變型T-PLL。在一實施例中，該T-PLL係p53/ATM野生型T-PLL。在一實施例中，該T-PLL係p53突變型T-PLL。在一實施例中，該T-PLL係p53功能失調型T-PLL。

在某些實施例中，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。在一實施例中，該CLL之特徵為Zap-70陽性。

在某些實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。在一實施例中，該T-PLL之特徵為Zap-70陽性。

在一實施例中，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。

在其他實施例中，該CLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變。在某些該等實施例中，該突變係雙等位基因性。在其他實施例中，該CLL之特徵為ATM表現或功能之損失。在一實施例中，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失，此係藉由螢光原位雜交法(FISH)或基因測序測得。在另一實施例中，該CLL之特徵為藉由FISH測得之ATM編碼基因之丟失。在另一實施例中，該CLL之特徵為藉由基因測序測得之ATM編碼基因之突變。在另一實施例中，該CLL之特徵為藉由免疫組織化學法(IHC)或西方墨點法測得之ATM表現損失。在另一實施例中，該CLL之特徵為藉由基因測序測得之由突變所致的ATM功能損失。

在一實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為染色體11q22之缺失。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM編碼基因之丟失或突變。在某些該等實施例中，該突變係雙等位基因性。在其他實施例中，該T-PLL之特徵為ATM表現或功能之損失。在一實施例中，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失，此係藉由螢光原位雜交法(FISH)或基因測序測得。在另一實施例中，該T-PLL之特徵為藉由FISH測得之ATM編碼基因之丟失。在另一實施例中，該T-PLL之特徵為藉由基因測序測得之ATM編碼基因之突變。在另一實施例中，該T-PLL之特徵為藉由免疫組織化學法(IHC)或西方墨點法測得之ATM表現損失。在另一實施例中，該T-PLL之特徵為藉由基因測序測得之由突變所致的ATM功能損失。

在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有局部晚期、復發或轉移性、復發或難治性CLL或T-PLL之患者。在另一實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至已接受過至少一種前線療法之CLL或T-PLL患者。

在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有局部晚期、復發性或轉移性CLL之患者，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性且不適合進行治癒性手術切除。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有CLL且已接受過至少一種前線鉑基化學療法之患者，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有CLL之患者，該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性且顯示DNA-PK過度表現。

在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有局部晚期、復發性或轉移性T-PLL之患者，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性且不適合進行治癒性手術切除。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有T-PLL且已接受過至少一種前線鉑基化學療法之患者，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係投與至具有T-PLL之患者，該T-PLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生

型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性且顯示DNA-PK過度表現。

在某些實施例中，本文提供用於在CLL患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。在某些實施例中，本文提供用於在T-PLL患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在具有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。在某些實施例中，本文提供用於在具有T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在CLL患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所(National Cancer Institute)資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。在某些實施例中，本文提供用於在T-PLL患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG

CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在具有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在具有T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供治療CLL之方法，其包括向CLL患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，其中該治療產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、總生存期(OS)增加、無進展生存期(PFS)增加、無事件生存期增加、無疾病生存期增加、反應持續時間增加、淋巴瘤特異性生存期增加及/或至下次治療時間增加。

在某些實施例中，本文提供治療T-PLL之方法，其包括向T-PLL患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，其中該治療產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、總生存期(OS)增加、無進展生存期(PFS)增加、無事件生存期增加、無疾病生

存期增加、反應持續時間增加、淋巴瘤特異性生存期增加及/或至下次治療時間增加。

在某些實施例中，本文提供治療CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之方法，其包括向具有該CLL之患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，其中該治療產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、總生存期(OS)增加、無進展生存期(PFS)增加、無事件生存期增加、無疾病生存期增加、反應持續時間增加、淋巴瘤特異性生存期增加及/或至下次治療時間增加。

在某些實施例中，本文提供治療T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之方法，其包括向具有該T-PLL之患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，其中該治療產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、總生存期(OS)增加、無進展生存期(PFS)增加、無事件生存期增加、無疾病生存期增加、反應持續時間增加、淋巴瘤特異性生存期增加及/或至下次治療時間增加。

在某些實施例中，本文提供用於在CLL患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際研討會標準(IWC)晚期淋巴瘤反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在T-PLL患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際研討會標準(IWC)晚期淋巴瘤反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在具有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際研討會標準(IWC)晚期淋巴瘤反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供用於在具有T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際研討會標準(IWC)晚期淋巴瘤反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在CLL患者中抑制S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在T-PLL患者中抑制S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在具有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中抑制S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在具有T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調

性p53或Zap-70陽性)之患者中抑制S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些該等實施例中，磷酸化之抑制作用係在患者之生物樣本(例如，循環血細胞、皮膚活組織切片)中加以評估。在該等實施例中，磷酸化之抑制量係藉由比較投與二氫吡啶并吡啶化合物前後之磷酸-S6RP、4E-BP1及/或AKT的量加以評估。

在某些實施例中，本文提供在CLL患者中測量S6RP、4E-BP1或AKT之磷酸化抑制作用之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，測量該患者中之磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量，及比較該磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量與該患者在投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物之前的磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量。

在某些實施例中，本文提供在T-PLL患者中測量S6RP、4E-BP1或AKT之磷酸化抑制作用之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，測量該患者中之磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量，及比較該磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量與該患者在投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物之前的磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量。

在某些實施例中，本文提供在具有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中測量S6RP、4E-BP1或AKT之磷酸化抑制作用之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，測量該患者中之磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量，及比較該磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量與該患者在投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物之前的磷酸化S6RP、4E BP1及/或AKT量。

在某些實施例中，本文提供在具有T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者中測量S6RP、4E-BP1或AKT之磷酸化抑制作用之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，測量該患者中之磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量，及比較該磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量與該患者在投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物之前的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量。

在某些實施例中，本文提供抑制CLL患者之生物樣本中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供抑制T-PLL患者之生物樣本中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供抑制CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損

失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)患者之生物樣本中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供抑制T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)患者之生物樣本中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供在CLL患者中抑制DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在T-PLL患者中抑制DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)患者中抑制DNA-PK活性之方法，其包括向該患者

投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，本文提供在T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)患者中抑制DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物。

在某些實施例中，DNA-PK抑制作用係在患者之皮膚中(在一實施例中，於該患者之UV光照射皮膚樣本中)加以評估。在一實施例中，抑制作用係藉由測量投與二氫吡啶并吡啶化合物前後的磷酸化DNA-PK S2056(亦稱為pDNA-PK S2056)的量來評估。在某些實施例中，本文提供測量患者皮膚樣本中之DNA-PK S2056之磷酸化抑制作用的方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物，測量皮膚樣本中存在的磷酸化DNA-PK S2056量及比較該磷酸化DNA-PK S2056量與投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物前該患者之皮膚樣本中的磷酸化DNA-PK S2056量。在一實施例中，該皮膚樣本係經UV光照射。

在某些實施例中，本文提供抑制CLL患者之皮膚樣本中之DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化DNA-PK的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供抑制T-PLL患者之皮膚樣本中之DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化DNA-PK的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合

物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供抑制CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)患者之皮膚樣本中之DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化DNA-PK的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，本文提供抑制T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)患者之皮膚樣本中之DNA-PK活性之方法，其包括向該患者投與有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及比較在投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前及之後獲得的患者生物樣本中的磷酸化DNA-PK的量，其中投與該二氫吡啶并吡啶化合物之後獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK比投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK量更少係顯示抑制作用。

在某些實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係文中所述之化合物。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係化合物1(文中所述之分子式為 $C_{16}H_{16}N_8O$ 之二氫吡啶并吡啶化合物)。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係化合物2(文中所述之分子式為 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 之二氫吡啶并吡啶化合物)。在一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係化

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

本文另外提供用於治療先前已接受過CLL治療但對標準療法無反應之患者及彼等先前未經過治療者之方法。本文另外提供用於治療先前已接受過T-PLL治療但對標準療法無反應之患者及彼等先前未經過治療者之方法。

本文另外提供用於治療先前已接受過CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)治療但對標準療法無反應之患者及彼等先前未經過治療者之方法。本文另外提供用於治療先前已接受過T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型

p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)治療但對標準療法無反應之患者及彼等先前未經過治療者之方法。

本文另外提供用於治療已接受過外科手術以試圖治療待解決之病症之患者及彼等未接受過外科手術者之方法。由於CLL或T-PLL患者可具有異質臨床表現及不同臨床結果，因此給予患者之治療可根據其預後而變化。熟練的臨床醫師將能夠在無需過度實驗下容易地確定可有效用於治療個別CLL或T-PLL患者之特定第二藥劑、外科手術之類型及非藥物型標準療法之類型。

在一實施例中，該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化之CLL。在某些實施例中，該T-PLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化之T-PLL。

在一實施例中，該CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)係其中PI3K/mTOR路徑被活化之CLL。在某些實施例中，該T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)係其中PI3K/mTOR路徑被活化之T-PLL。

在一實施例中，本文所提供之方法另外包括投與有效量的氟達拉濱(fludarabine)。

醫藥組合物及投與途徑

本文提供包含有效量之二氫吡啶并吡啶化合物的組合物；及包含有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及醫藥上可接受的載劑或媒劑的組合物。在某些實施例中，文中所述之醫藥組合物係適用於經口、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與。

該等二氫吡啶并吡啶化合物可以習知製劑形式(如膠囊、微膠

囊、錠劑、粒劑、粉劑、片劑、丸劑、栓劑、注射液、懸浮液及糖漿)經口或非經腸投與至患者。適宜的調配物可藉由常用方法利用習知的有機或無機添加劑來製備，例如：賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、低取代度羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、硫酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如，檸檬酸、薄荷醇、甘胺酸或橘子粉)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、安定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如，甲基纖維素、聚乙基吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如，羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如，水)及基質蠟(例如，可可油、白礦脂或聚乙二醇)。該醫藥組合物中之有效量之二氫吡啶并吡啶化合物可係將實現所需效果之含量；例如，在用於經口及非經腸投與之單位劑量中為約0.005 mg/kg患者體重至約10 mg/kg患者體重。

欲投與至患者之二氫吡啶并吡啶化合物的劑量可相當廣泛地變化且可依從醫療保健從業者之判斷。通常，該等二氫吡啶并吡啶化合物可每天投與至患者一至四次，劑量為約0.005 mg/kg患者體重至約10 mg/kg患者體重，但上述劑量可根據患者之年齡、體重及醫療狀況及投與類型適當地變化。在一實施例中，該劑量係約0.01 mg/kg患者體重至約5 mg/kg患者體重、約0.05 mg/kg患者體重至約1 mg/kg患者體重、約0.1 mg/kg患者體重至約0.75 mg/kg患者體重、約0.25mg/kg患者體重至約0.5 mg/kg患者體重或約0.007 mg/kg患者體重至約1.7 mg/kg患者體重。在一實施例中，每天給藥一次。在另一實施例中，每天給

藥二次。在任何特定情況下，該二氫吡嘧并吡嘧化合物的投與量將取決於諸如活性組分溶解度、所用調配物及投與途徑之因素。

在一實施例中，本文提供治療或預防CLL或T-PLL之方法，其包括向有此需要之患者投與約0.375 mg/天至約750 mg/天、約0.75 mg/天至約375 mg/天、約3.75 mg/天至約75 mg/天、約7.5 mg/天至約55 mg/天、約18 mg/天至約37 mg/天、約0.5 mg/天至約60 mg/天或約0.5 mg/天至約128 mg/天二氫吡嘧并吡嘧化合物。在另一實施例中，本文提供治療或預防CLL或T-PLL之方法，其包括向有此需要之患者投與約0.5 mg/天至約1200 mg/天、約10 mg/天至約1200 mg/天、約100 mg/天至約1200 mg/天、約400 mg/天至約1200 mg/天、約600 mg/天至約1200 mg/天、約400 mg/天至約800 mg/天或約600 mg/天至約800 mg/天二氫吡嘧并吡嘧化合物。在一特定實施例中，本文所揭示之方法包括向有此需要之患者投與0.5 mg/天、1 mg/天、2 mg/天、2.5 mg/天、4 mg/天、8 mg/天、10 mg/天、15 mg/天、16 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天、45 mg/天、60 mg/天、90 mg/天、120 mg/天或128 mg/天二氫吡嘧并吡嘧化合物。在一特定實施例中，本文所揭示之方法包括向有此需要之患者投與20 mg/天二氫吡嘧并吡嘧化合物，其中該二氫吡嘧并吡嘧化合物係以10 mg單位劑量投與，每天兩次(BID)。

在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg至約2000 mg、約1 mg至200 mg、約35mg至約1400 mg、約125 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg或約500 mg至約1000 mg二氫吡嘧并吡嘧化合物。

在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、100 mg、125 mg、140 mg、150 mg、175 mg、200 mg、250

mg、280 mg、300 mg、350 mg、400 mg、500 mg、560 mg、600 mg、700 mg、750 mg、800 mg、1000 mg或1400 mg二氫吡啶并吡啶化合物。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含2.5 mg、5 mg、7.5 mg、8mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、45 mg、50 mg、60 mg或100 mg二氫吡啶并吡啶化合物。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含5 mg、7.5 mg或10 mg二氫吡啶并吡啶化合物。

在另一實施例中，本文提供治療或預防CLL或T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之方法，其包括向有此需要之患者投與約0.375 mg/天至約750 mg/天、約0.75 mg/天至約375mg/天、約3.75 mg/天至約75mg/天、約7.5mg/天至約55 mg/天、約18 mg/天至約37 mg/天、約0.5 mg/天至約60 mg/天或約0.5 mg/天至約128mg/天二氫吡啶并吡啶化合物。在另一實施例中，本文提供治療或預防CLL或T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之方法，其包括向有此需要之患者投與約0.5 mg/天至約1200 mg/天、約10 mg/天至約1200mg/天、約100 mg/天至約1200mg/天、約400mg/天至約1200 mg/天、約600 mg/天至約1200 mg/天、約400 mg/天至約800 mg/天或約600 mg/天至約800mg/天二氫吡啶并吡啶化合物。在一特定實施例中，本文所揭示之方法包括向有此需要之患者投與0.5 mg/天、1 mg/天、2 mg/天、4 mg/天、8 mg/天、10 mg/天、15 mg/天、16 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30mg/天、45 mg/天、60 mg/天、90 mg/天、120 mg/天或128 mg/天二氫吡啶并吡啶化合物。

在一實施例中，本文提供治療或預防CLL或T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之方法，其包括向有此需要之患者投與約2.5 mg至約50 mg/天(例如，約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg/天)二氫吡啶并吡啶化合物。

二氫吡啶并吡啶化合物可每天投與一次、兩次、三次、四次或更多次。

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

在一實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係每日以單劑量或分劑量投與並持續約3天、約5天、約1週、約2週、約3週、約4週(例如，28天)、約5週、約6週、約7週、約8週、約10週、約15週或約20週，然後停止約1天至約10週。在一實施例中，文中所提供之方法涵蓋約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週、約10週、約15週或約20週之循環治療。在某些實施例中，二氫吡啶并吡啶化合物係以單劑量或分劑量投與約3天、約5天、約1週、約2週、約3週、約4週(例如，28天)、約5週或約6週，且停止期為約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29或30天。在某些實施例中，停止期1天。在某些實施例中，停止期係3天。在某些實施例中，停止期係7天。在某些實施例中，停止期係14天。在某些實施例中，停止期係28天。給藥循環之頻率、數量及長度可增加或減小。

為了方便，二氫吡啶并吡啶化合物可經口投與。在一實施例中，

當經口投與時，二氫吡啶并吡啶化合物係隨膳食及水一起投與。在另一實施例中，該二氫吡啶并吡啶化合物係分散於水或果汁(例如，蘋果汁或橘子汁)中並作為懸浮液經口投與。在另一實施例中，當經口投與時，二氫吡啶并吡啶化合物係在空腹狀態下投與。

該二氫吡啶并吡啶化合物亦可經皮內、肌內、腹膜內、經皮、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、舌下、腦內、陰道內、穿皮、經直腸、經黏膜、藉由吸入法投與或局部投與至耳、鼻、眼睛或皮膚。投與方式係由醫療保健從業者來判斷且可部分取決於醫學病症之位置。

在一實施例中，本文提供包含二氫吡啶并吡啶化合物且不含其他載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

在另一實施例中，本文提供包含有效量之二氫吡啶并吡啶化合物及醫藥上可接受的載劑或媒劑之組合物，其中醫藥上可接受的載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一實施例中，該組合物係醫藥組合物。

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

錠劑可藉由直接壓縮、濕式製粒或乾式製粒製得。其調配物通常併入稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及該化合物。典型稀釋劑包括(例如)各種類型的澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸

鈣、無機鹽(如氯化鈉)及糖粉。亦可使用粉狀纖維素衍生物。在一實施例中，該醫藥組合物不含乳糖。典型的錠劑黏合劑係諸如澱粉、明膠及糖(如乳糖、果糖、葡萄糖等)之物質。天然及合成膠亦係方便，包括阿拉伯膠、藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉等。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可用作黏合劑。

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

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

可藉由適當調配來延遲或延長二氫吡啶并吡啶化合物之作用。例如，可製備二氫吡啶并吡啶化合物之緩溶性顆粒並將其併入錠劑或膠囊中或作為緩釋可移植裝置。該技術亦包括製造具有若干種不同溶解速率之顆粒並用該等顆粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可經抵抗溶解達一段可預期時間之薄膜塗覆。甚至非經腸製劑亦可藉由將二氫吡啶并吡啶化合物溶解或懸浮於允許其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而變得長效。

在某些實施例中，該二氫吡嘧啶并吡嘧啶化合物係以2013年6月6日公開之美國專利申請公開案第2013-0142873號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0323]至段落[0424]及段落[0636]至段落[0655])。在其他實施例，該二氫吡嘧啶并吡嘧啶化合物係以2013年5月29日申請之美國臨時專利申請案第61/828,506號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0246]至段落[0403]及段落[0571]至段落[0586])。

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

套組

在某些實施例中，本文提供包含二氫吡嘧啶并吡嘧啶化合物之套組。

在其他實施例中，本文提供包含二氫吡嘧啶并吡嘧啶化合物及用於監測患者對投與該二氫吡嘧啶并吡嘧啶化合物之反應的裝置之套組。在某些實施例中，該患者具有CLL或T-PLL。在某些實施例中，該患者具有特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之CLL。在某些實施例中，該患者具有特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型

IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之T-PLL。在特定實施例中，所測得之患者反應為疾病進展之抑制、腫瘤生長之抑制、原發性及/或繼發性腫瘤之減少、腫瘤相關症狀之減輕、生活品質提高、原發性及/或繼發性腫瘤之延遲出現、原發性及/或繼發性腫瘤之發展減緩、原發性及/或繼發性腫瘤之發生減少、疾病繼發效應減緩或嚴重度降低、腫瘤生長停止或腫瘤消退。

在其他實施例中，本文提供包含二氫吡啶并吡啶化合物及用於測量患者之S6RP、4E-BP1及/或AKT之磷酸化抑制量的裝置之套組。在某些實施例中，該等套組包含用於測量患者之循環血細胞或腫瘤細胞及/或皮膚活組織切片或腫瘤活組織切片/抽出物中之S6RP、4E-BP1及/或AKT之磷酸化抑制作用之裝置。在某些實施例中，本文提供包含二氫吡啶并吡啶化合物及用於測量磷酸化抑制量之裝置的套組，該磷酸化抑制量係藉由比較投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前、期間及/或之後的磷酸-S6RP、4E-BP1及/或AKT的量而加以評估。在某些實施例中，該患者具有CLL或T-PLL。在某些實施例中，該CLL係SLL。在某些實施例中，該患者具有特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之CLL。在某些實施例中，該患者具有特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之T-PLL。

在其他實施例中，本文提供包含二氫吡啶并吡啶化合物及用於測量患者之DNA-PK活性之抑制量的裝置之套組。在某些實施例中，該等套組包含用於測量患者之皮膚樣本及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA-PK活性之抑制量的裝置。在一實施例中，該等套組包含用於

測量患者之皮膚樣本及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之pDNA-PK S2056含量的裝置。在一實施例中，該皮膚樣本係經UV光照射。在某些實施例中，本文提供套組，其包含二氫吡啶并吡啶化合物及用於測量投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前、期間及/或之後的DNA-PK活性之抑制量的裝置。在某些實施例中，本文提供套組，其包含二氫吡啶并吡啶化合物及用於測量投與該二氫吡啶并吡啶化合物之前、期間及/或之後的磷酸化DNA-PK S2056含量的裝置。在某些實施例中，該患者具有CLL或T-PLL。在某些實施例中，該患者具有特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之CLL。在某些實施例中，該患者具有特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性之T-PLL。

在一實施例中，本文所提供之套組包含可有效治療或預防CLL或T-PLL之含量的二氫吡啶并吡啶化合物。在某些實施例中，本文所提供之套組包含可有效治療或預防CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之含量的二氫吡啶并吡啶化合物。在某些實施例中，本文所提供之套組包含可有效治療或預防T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之含量的二氫吡啶并吡啶化合物。在某些實施例中，本文所提供之套組包含有效量的化合物1、化合物2或化合物3。

在某些實施例中，本文提供之套組另外包含使用說明書，例如用於投與二氫吡啶并吡啶化合物及/或監測患者對投與二氫吡啶并吡啶化合物之反應的說明書。

實例

化合物調配物

可用於文中所提供之方法中的示例性化合物1調配物係列於下表1中。

表1：示例性錠劑調配物

批號	重量% (mg)			
	1	2	3	4
成分				
化合物1(活性成分)	10	10	10	10
甘露醇(Mannogem EZ)	補足	補足	補足	補足
微晶纖維素 (PH 112)	25	25	25	25
羥乙酸澱粉鈉	3	3	3	3
二氧化矽	1	1	1	1
硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA二鈉			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
硬脂酸鎂	0.65	0.65	0.65	0.65
總計	100	100	100	100
顏色	黃色	黃色	黃色	黃色

可用於文中所提供之方法中的示例性化合物2調配物係列於下表2-5中。

表2

成分	含量	
	mg	重量%
化合物2	20.0	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00

成分	含量	
	mg	重量%
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸，NF	0.52	0.40
硬脂酸鎂，NF	1.30	1.00
總計	130.0	100
歐巴代(Opadry)黃03K12429	5.2	4.0

表3

成分	含量	
	mg	重量%
化合物2	5.0	3.80
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸，NF	0.52	0.40
硬脂酸鎂，NF	1.30	1.00
總計	130.0	100
歐巴代II粉85F94211	5.2	增重4%

表4

成分	含量			
	mg			重量%
化合物2	15.0	20.0	30.0	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
微晶纖維素，NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
硬脂酸鎂，NF	0.975	1.30	1.95	1.00

成分	含量			
	mg			重量%
總計	97.50	130.0	195.00	100
歐巴代黃03K12429	3.9			4.0
歐巴代II粉85F94211		5.2		4.0
歐巴代粉03K140004			7.8	4.0

表5

成分	含量	
	mg	重量%
化合物2	45.00	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
硬脂酸，NF	1.170	0.40
硬脂酸鎂，NF	2.925	1.00
總計	292.50	100
歐巴代粉03K140004	11.70	4.0

生物實例

生物化學分析

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

「Simple TOR緩衝液」(用於稀釋高甘油TOR部分)：10 mM Tris pH 7.4、100 mM NaCl、0.1%Tween-20、1 mM DTT。將Invitrogen

mTOR(目錄號PV4753)稀釋於此緩衝液中達0.200 $\mu\text{g/mL}$ 之分析濃度。

ATP/底物溶液：0.075 mM ATP、12.5 mM MnCl_2 、50 mM Hepes(pH 7.4)、50 mM β -GOP、250 nM微囊藻毒素(Microcystin)LR、0.25 mM EDTA、5 mM DTT及3.5 $\mu\text{g/mL}$ GST-p70S6。

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

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

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

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

文中所述之選定二氫吡啶并吡啶化合物在此分析中具有或有望具有低於10 μM 之 IC_{50} ，其中某些文中所述之二氫吡啶并吡啶化合物具

有低於1 μM 之 IC_{50} ，且其他化合物具有低於0.10 μM 之 IC_{50} 。

基於細胞之分析

CLL患者細胞之生長抑制分析。可以如下方式測試化合物：將測試化合物(文中所述之DHPP)溶解於二甲亞砜(DMSO)中，以製備10 mM原液。進行連續滴定以產生1.5 μM 至10 mM之操作濃度範圍。經由聲分配器(EDC ATS-100)將產生1.5 nM至10 μM 最終濃度之等分試樣點入空的384孔板中。以10點連續稀釋方式(3倍稀釋)將該測試化合物點入該平板中並重複進行。DMSO濃度保持不變以使最終分析濃度為0.1%DMSO。複製平板以供不同細胞株及測試期使用。在複製化合物平板之後，密封所有平板(Agilent ThermoLoc)並在-20°C下儲存至多1個月。當準備好測試時，自冷凍器取出平板，解凍並在即將添加測試細胞之前啟封。然後，將細胞稀釋至適當密度並直接添加至該等點有測試化合物之384孔板中。允許細胞在37°C/5%CO₂下生長72小時。在添加測試化合物時的時間點下(t₀)，經由活力分析(Cell Titer-Glo)，藉由量化活細胞中存在的ATP所產生之發光水平來評估初始細胞數。72小時後，經由Cell Titer-Glo及發光測量評估經測試化合物處理之細胞的細胞活力。在至少3個獨立測試中分析細胞之由測試化合物導致的細胞死亡增加數。各分析中包含對照細胞株。密切監測此對照細胞株之測試化合物反應，以允許比較分析期內所產生的數據。將所有數據歸一化並表示成DMSO處理細胞之百分比。然後結果係表示為 IC_{50} 值。0 IC_{50} 值校正0時間點下的細胞計數。

CLL細胞之細胞凋亡分析。將細胞稀釋至其所需密度並直接添加至點有測試化合物之384孔板中。在5%CO₂/37°C下培育細胞24小時。藉由量化處理細胞及對照細胞中之卡斯蛋白酶3及卡斯蛋白酶7(Caspase 3/7-Glo)在24小時時間點之活性來評估細胞凋亡反應。將所有數據歸一化並表示成相對於DMSO處理細胞之值。然後結果係表示

為CalX，其係使卡斯蛋白酶3/7含量為彼等DMSO處理細胞在其處理期內之卡斯蛋白酶3/7含量的兩倍的最低測試化合物濃度。

CLL-共培養分析。材料及方法。細胞及培養基：在共培養系統中存在兩種類型的細胞：飼養細胞，其係經CD40配體(CD40L)穩定轉染之L929小鼠纖維母細胞(Laura Corral- Celgene- San Diego提供)；及來自CLL患者之初始PBMC(CLL-PBMC)，其係自商業來源(AllCells; Conversant Bio)獲得。該等飼養細胞通常係維持在37°C/5%CO₂下之含有20%胎牛血清的DMEM中。在共培養之前，用絲裂黴素(mitomycin)處理該等飼養細胞以防止其增殖，並接種於24孔板中過夜。該等初始CLL-PBMC細胞係冷凍儲存於液氮氣相中(直至需要時)，解凍並用CFSE染料(Invitrogen)標記至發均勻螢光，隨即與飼養細胞一起共培養。共培養基係由補充有10%胎牛血清及細胞因子IL-4(5 ng/ml)及IL-10(15 ng/ml)之RPMI 1640組成。

化合物對初始CLL-PBMC之抗增殖效應之測量。進行CLL-PBMC共培養分析以測定化合物在CLL-PBMC增殖中的效應。該分析係由在先前接種的經絲裂黴素處理的飼養細胞之表面上培養經CFSE標記的CLL-PBMC組成。將化合物(呈DMSO原液)以不同濃度重複添加至該培養物中，達到0.01%之最終DMSO濃度。在37°C及5%CO₂下培育平板達至多12天。在3至6天的間隔時間下，藉由重複移液緩慢收集CLL-PBMC並轉移至96孔板中。藉由流式細胞儀獲取細胞並將數據輸入FlowJo軟體(Tree Star Inc.)中。分析CFSE螢光強度，因為其對應於該等細胞在培育期期間於培養物中已經歷的細胞分裂的數量。依此方式，可計算出已分裂細胞之百分比。將受化合物處理影響之細胞數歸一化至DMSO對照值，並將數據輸入Excel或GraphPrism中。IC₅₀係抑制50%增殖之化合物劑量(歸一化至DMSO對照值)。

CLL患者細胞之化合物毒性分析。在用化合物1、依託泊苷或兩

種化合物之組合處理之前，將藉由臨床級FISH分析分類為野生型或11q缺失型的原發性CLL患者的細胞接種於CD40配體表現NIH 3T3細胞飼養層上。野生型CLL細胞對依託泊苷高度敏感，但對化合物1有抗性。向依託泊苷方案添加化合物1不會顯著增強ATM健全型CLL細胞之反應(圖1A)。相反地，11q缺失型CLL細胞僅對化合物1敏感，而在很大程度上對依託泊苷有抗性(圖1B)。此等數據表明DNA-PK抑制可係用於治療抗化療性ATM缺陷型CLL之有效策略。

CLL患者細胞凋亡分析。患者材料(外周血)係在阿姆斯特丹學術醫學中心(Academic Medical Center Amsterdam)血液科進行常規隨訪或診斷程序後自CLL患者(根據NCI-WG指南診斷)獲得。藉由Ficoll密度梯度離心分離外周血單核細胞(PBMC)並以含於含10%DMSO的熱失活胎牛血清之細胞懸浮液形式儲存於液氮中。在所有活體外實驗期間，細胞係保持在培養基中：伊思考夫(Iscove's)改性杜貝氏(Dulbecco)培養基，其補充有10%熱失活FCS、100 U/mL青黴素(penicillin)、100 µg/mL健大霉素(gentamycin)及0.00036%β-巰基乙醇。所有樣品含有至少90%CD5+/CD19+細胞(藉由流式細胞計數法加以評估)。將B-CLL細胞解凍並在含有上述補充物之IMDM中稀釋至 1.10^6 個細胞/mL之濃度。將100 µL CLL細胞放置於96孔板中，並用濃度漸增之化合物1處理48小時。藉由使用DioC6(Molecular probes)估算線粒體膜電位來分析細胞凋亡。在37°C下，用10 nM DioC6培育細胞30分鐘，並添加20 µg/mL碘化丙錠以測量細胞死亡。使用FACSCalibur流式細胞儀測定DioC6的表現並使用CellQuest軟體獲取數據。使用FlowJo軟體(TreeStar, San Carlos, CA, USA)分析數據。特异性細胞凋亡係使用Graphpad Prism軟體(Graphpad Prism 5.0, La Jolla, USA)定義為化合物1處理細胞中之細胞死亡%-培養基對照中之細胞死亡%。結果係顯示於圖2A-2H中。

化合物1在CLL細胞中之細胞凋亡誘導作用。進行逆轉錄酶多重連接依賴性探針擴增分析(RT-MLPA)以測定化合物1對促細胞凋亡及抗細胞凋亡調節劑之mRNA表現水平的影響。

細胞培養及細胞凋亡檢測。將來自CLL患者之PBMC解凍並用不同濃度的化合物1培養48小時。在有所指示時，在存在/不存在20 μ M 泛卡斯蛋白酶抑制劑QvD或5 mM N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)的情況下共培養CLL細胞。藉由使用3,3'-二己基側氧基羰化青碘(DiOC6;Invitrogen/Molecular Probes)分析線粒體跨膜電位及碘化丙錠(PI; Sigma Aldrich)之細胞膜滲透性(使用FACS Calibur流式細胞儀)測量CLL細胞活力。特異性細胞凋亡係使用Graphpad Prism軟體(Graphpad Prism 5.0, La Jolla, USA)定義為[藥物處理細胞中之細胞死亡%] - [培養基對照中之細胞死亡%]/[培養基對照中之活細胞%] x 100。

逆轉錄多重連接依賴性探針擴增分析。藉由刺激作用收集CLL細胞，用PBS沖洗，再懸浮於RNA裂解緩衝液(Qiagen, Venlo, the Netherlands)中並儲存在-80°C下。使用GenElute哺乳動物總RNA小提取套組(Sigma-aldrich)單離RNA。使用NanoDrop分光光度計ND-1000(NanoDrop Technologies, Willington, USA)測定RNA之濃度及純度。如先前由Eldering等人. *Nucleic Acids Res.* 2003;31:e153所述來進行逆轉錄多重連接依賴性探針擴增分析(RT-MLPA)程序。簡言之，首先使用基因特異性探針混合物(R016-X2)逆轉錄樣品之40至60 ng總RNA。使所得之cDNA在60°C下隔夜退火至MLPA探針。退火寡核苷酸在54°C下藉由連接酶-65(MRC, Amsterdam, the Netherlands)共價連接。藉由聚合酶鏈反應(PCR；33次循環，在95°C下持續30秒，在60°C持續30秒及在72°C下持續1分鐘)，使用一種未標記引物及一種6-羧基-螢光素標記引物(10 pM)擴增連接產物。將PCR產物與1 pM ROX

500 分子量標準物混合，並在 ABI 3100 毛細管測序儀 (Applied Biosystems, Warrington, United Kingdom) 上以基因掃描 (Genescan) 模式分離。使用 Genescan 分析及 Genotypes (Applied Biosystems) 程式分析結果。藉助 Microsoft Excel Spreadsheet 軟體進一步分析數據。藉由將每個樣品之所有數據的總和設定為 100% 進行歸一化且相對於該 100% 值計算個別峰。

結果。野生型 CLL 細胞對依託泊苷高度敏感，但對化合物 1 有抗性。向依託泊苷方案添加化合物 1 不會顯著增強 ATM 健全型 CLL 細胞之反應 (圖 1A)。相反地，11q 缺失型 CLL 細胞僅對化合物 1 敏感，而在很大程度上對依託泊苷有抗性 (圖 1B)。此等數據表明 DNA-PK 抑制可係用於治療抗化療性 ATM 缺陷型 CLL 之有效策略。

化合物 1 誘導來自 4 個不同預後組之患者的細胞凋亡。化合物 1 誘導 IGVH 突變型 CLL 細胞 (圖 2A、E)、IGVH 未突變型 CLL 細胞 (圖 2B、F)、ATM 突變型 CLL 細胞 (圖 2D、G) 及 P53 突變型 CLL 細胞 (圖 2C、H) 之凋亡。

化合物 1 誘導的細胞凋亡係 p53 獨立性 (圖 3)。促細胞凋亡及細胞凋亡調節劑在 RNA 水平 (包括上述 p53 標靶基因) 上的含量在用化合物 1 處理後未改變。為研究化合物 1 之細胞死亡誘導作用是否為卡斯特蛋白酶依賴性，用泛卡斯特蛋白酶抑制劑 QvD 預培育細胞。如圖 3 所示，QvD 可完全阻斷激酶抑制劑之細胞毒性。各種化學治療藥物藉由產生反應性氧物質 (ROS) 誘導 CLL 細胞之凋亡。為知曉所觀察到的細胞毒性是否依賴於 ROS 形成，用 NAC 共處理 CLL 細胞，此不抑制激酶誘導的細胞死亡 (圖 3)。

化合物 1 抑制 CLL 細胞黏附至纖維蛋白。測試由 BCR 介導的原發性 CLL 細胞的黏附 (圖 4)。僅使用 IgVH 未突變樣品，因為大多數突變樣品對活體外 BCR 活化無變應原性。用 α IgM 或 PMA 刺激經 1 μ M 化合

物1預處理之CLL細胞並允許其黏附至纖維蛋白塗層表面(n=5)。化合物1強力抑制由抗IgM刺激的整合素介導的纖維蛋白黏附。

化合物1阻止由CD40介導的CLL細胞活化。使用標準技術[Hallaert等人. *Blood* 2008;(112):5141-5149]進行西方墨點分析。藉由13%SDS-PAGE凝膠電泳分離樣品(50 μg蛋白質)。用抗p-S6、p-4EBP1、p-Akt(Thr308)、p-Akt(Ser473)(Cell Signaling)、Bim (Stressgen Bioreagents Canada)及作為內對照之β-肌動蛋白抗血清(Santa Cruz Biotechnology)探測薄膜。隨後用經IRDye 680或800標記之二級抗體培育墨點1小時。根據製造商方案，使用Odyssey Imager(Li-Cor Biosciences)作為檢測方法。就p-DNA-PK西方墨點而言，使細胞在RIPA樣品緩衝液中裂解並進行超音波處理。藉由mini protean TGX凝膠(Biorad)分離樣品(50 μg蛋白質)。在1x轉移緩衝液(20%MeOH)中，於30伏特/4°C下轉移至Immobilon-FL轉移膜(Millipore)上過夜。使用以下抗體：p-DNA-PK(Ser2056)(Abcam)、KAP(TIF1β)、磷酸化KAP(磷酸-TIF1β-ser824; Cell Signalling)及β-肌動蛋白(Santa Cruz)。

細胞表面標記物之表現。清洗細胞並再懸浮於染色培養基(含有0.5%(重量/體積)牛血清白蛋白(BSA)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS))中。為分析細胞表面標記物之表現，使用不同的抗體組合。CD54-PE及CD95-FITC係購自Pharmingen。CD44-Alexa Fluor 700係自eBiosciences獲得且CD58係自Immunotech獲得。在4°C下避光培育30分鐘後，在PBS/0.5%BSA中清洗細胞兩次且使用FACSCalibur流式細胞計數法分析細胞表面標記物之表現。特異性上調係使用Graphpad Prism軟體定義為[MFI 3T40對照-MFI藥物處理細胞] / [MFI 3T40對照 - MFI 3T3對照] x 100。

結果。在未受刺激的CLL細胞中，化合物1可完全阻止

mTORC1(raptor)之下游效應子S6之磷酸化(圖5)。在淋巴結微環境中，CLL細胞接收周圍細胞之促生存信號，且吾人先前已證明長時間活體外CD40L刺激就誘導由NF- κ B介導的促生存信號傳導而言係類似於淋巴結微環境(Tromp JM 等人. *Oncogene* 2010;29(36): 5071-82)。mTORC1之下游效應子p-S6及p-4EBP1及mTORC2之下游效應子p-Akt(Ser473)活化CLL細胞中係上調且可被化合物1完全阻止(圖6)。為進一步研究化合物1對由CD40介導的CLL細胞活化的影響，評估母細胞形成之水平。經CD40L共培養之CLL細胞顯示增加的母細胞樣外觀，此係完全被化合物1阻止(圖6)。此外，CD40觸發可增加各種免疫輔助分子(例如，死亡受體(CD95)及黏附受體(CD54、CD58、CD44))之表現。化合物1顯著抑制免疫輔助分子之3T40L誘導型上調(圖6)。

化合物1逆轉由CD40誘導的化學抗性。如先前所報導[Burger等人. *Blood* 2009;(114):2560-2561]，CD40刺激作用抑制自然細胞死亡。CLL患者之淋巴細胞係藉由與經人類CD40L或上述陰性對照質體(3T3)穩定轉染之NIH3T3纖維母細胞一起共培養來刺激[Pascutti等人 *Blood* 2013 2013;122(17):3010-9]。在存在/不存在指定濃度之化合物1下共培養CLL細胞。在培養72小時後，分離CLL細胞且用於流式細胞計數分析且隨後在含有或不含氟達拉濱(Sigma)下另外培育48小時。藉由上述DiOC6/PI染色測量CLL細胞活力。化合物1抑制CD40L誘導的生存(圖7)。CD40L刺激作用誘導對細胞毒性劑(包括氟達拉濱)的抗性[Kater等人. *Brit J Haematology* 2004;127:404-415]。化合物1部分逆轉氟達拉濱敏感性。用化合物1共處理可完全消除由CD40誘導的氟達拉濱抗性(圖7)。

結果。源自淋巴結之CLL細胞顯示細胞凋亡基因之變化表現，包括Bcl-XL、Bfl-1及Bid之表現增加及Bim之表現降低。此等改變共同導致對各種藥物的抗性。為分析化合物1是否改變CD40介導的抗細胞

凋亡基因及促細胞凋亡基因之表現水平的變化，藉由RT-MLPA來研究經CD40L觸發的CLL細胞中之促細胞凋亡及抗細胞凋亡分子的表現水平。化合物1阻止由CD40介導的BIM抑制並降低BID的上調(圖7)。吾人接著測量所誘導的BIM之RNA表現水平變化是否亦改變BIM蛋白質含量。由CD40介導的Bim表現下降係被化合物1共培養阻止(圖7)。

化合物1完全阻止CLL細胞的增殖。LN中之活化T細胞及濾泡輔助性T細胞表現膜結合CD40L且可分泌細胞因子(如誘導BCR獨立性增殖的IL-21)。

用0.5 μ M前述羧基螢光素二乙酸琥珀鹽亞胺酯(CFSE, Molecular Probes) 標記 PBMC(1.0×10^7 /mL)[Pascutti 等人 *Blood* 2013;122(17):3010-9]。在缺少或存在重組人類IL-21(25ng/ml, Gibco, Invitrogen)下，在含有或不含1 μ M化合物1下於3T40L細胞上培養細胞。4天後，在FACS Canto(BD Biosciences)中評估增殖且用FlowJo software(TreeStar, Ashland, OR)進行分析。

結果：如圖8A及8B中所見，CD40活化及IL-21刺激之組合確實強烈誘導增殖。化合物1完全阻止CLL細胞的增殖。

臨床研究A

進行1B階段多中心非盲劑量探索研究以評估經口投與至患有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變或ATM表現或功能之損失)之受試者之化合物1的安全性、耐受性、藥物動力學及初步療效。

研究目標

該研究之主要目標係測定：在將化合物1經口投與至具有CLL(特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變或ATM表現或功能之損失)之患者時，(1)化合物1之安全性及耐受性；(2)化合物1之不耐受劑量(NTD)；(3)化合物1之最大耐受劑量(MTD)；

及(4)化合物1之藥物動力學(PK)。

該研究之次要目標係：(1)在用化合物1治療之前及期間，當血液、皮膚及/或腫瘤活組織切片/抽出物可用時，評估其中的S6RP及/或4E-BP1(針對mTORC1活性)及AKT及/或其他相關生物標記物(針對mTORC2活性)之磷酸化抑制程度；(2)在用化合物1治療之前及期間，使用pDNA-PK S2056及/或DNA損傷路徑之其他相關生物標記物評估經UV光照射之皮膚樣本、循環CLL細胞及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制作用；及(3)評估化合物1之療效。

研究設計

在此研究中，將化合物1經口投與至具有CLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者。

成人受試者將以10 mg BID開始服用化合物1。將定期評估受試者的安全性及抗腫瘤活性。

研究群體

18歲或以上的患有CLL的男性及女性，且包括已在接受標準抗癌療法時惡化(或無法耐受標準抗癌療法)或未接受其他批准療法之受試者。

入選標準

入選標準為：(1)在進行任何研究相關性評估/程序之前，理解並自願簽署知情同意文件；(2)患有組織學或細胞學確診之CLL的18歲或以上男性及女性，包括彼等已在接受標準抗癌療法時惡化(或無法耐受標準抗癌療法)或未接受其他習知療法者；(3)同意篩選腫瘤活組織切片；(4)ECOG PS為0或1；(5)具有以下實驗值：(i)絕對嗜中性白血

球計數(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$; (ii)血紅蛋白(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$; (iii)血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$; (ii)血紅蛋白(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dL}$; (iii) 血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (iv)鉀在正常範圍內或可補充校正 ; (v) AST/SGOT及ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(ULN)或 $\leq 5.0 \times$ ULN(若存在肝腫瘤) ; (vi)血清總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ ULN ; (vii)血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24小時清除率 $\geq 50 \text{ mL/min}$; 及(viii)在開始研究治療前72小時內，育齡女性血清或尿妊娠測試為陰性 ; (6)能遵循研究訪問計劃及其他方案要求 ; (7)受試者同意取回血液樣本 ; (8)組織學確診的CLL(復發性或難治性CLL，包括小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)變型，之後至少一種前線全身治療失敗) ; (9)主辦人批准CLL細胞中缺失染色體11q22(ATM)之實驗室確認 ; (10)症狀進展或其他治療適應症 ; (11)接受造血幹細胞移植後至少3個月 ; (12)同意接受成對CLL樣品(篩選及研究中)收集以用於生物標記物分析，包括血液、淋巴結或骨髓中之CLL細胞 ; (9)主辦人批准CLL細胞中缺失染色體11q22(ATM)之實驗室確認 ; (10)症狀進展或其他治療適應症 ; (11)接受造血幹細胞移植後至少3個月 ; (12)同意接受成對CLL樣品(篩選及研究中)收集以用於生物標記物分析，包括血液、淋巴結或骨髓中之CLL細胞。

可擴大定群以錄取最少5名患有DNA-PK過度表現型腫瘤之受試者。

研究長度

受試者以10 mg BID開始服用化合物1，每天接受治療，且週期為28天。當出現腫瘤進展跡象時，可停止服用化合物1，但受試者可繼續接受研究藥物，只要研究者認為其等在獲益即可。當出現不可接受的毒性或受試者決定退出研究時，停止治療。

招募預計將花費約30個月時間完成。反應受試者之延長治療及隨訪可再持續3至6個月。

研究治療

化合物1將以口服用膠囊形式提供。大多數受試者將以10 mg BID開始服用化合物1。

療效評估概述

所有經治療受試者將被列入療效分析。主要療效變數係腫瘤反應，其係基於使用國家癌症研究所資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)針對CLL之最新標準(其係國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)標準)進行之研究者評估。亦將調查補充性療效變數(例如，CTC量化)。

安全評估概述

此研究之主要及探索性安全變數包括AE、綜合組別的臨床實驗室變數(包括血液學、化學、免疫學及甲狀腺功能及評估葡萄糖體內平衡之分析物)、集中分析的12導程三重心電圖(ECG)、左心室射血分率(LVEF)評估、身體檢查、ECOG體能狀態(ECOG PS)及生命徵象。

安全審查委員會(SRC)將確定適當劑量、劑量或計劃表。SRC將繼續定期審查安全數據並對研究持續性作出適當建議。

藥物動力學評估概述

化合物1及任何檢測到的主要代謝物之PK特性將在可獲得連續血液及尿液收集物(包括腫瘤組織)時自其測定，且若可能，係與PD結果相互關聯。

藥效評估概述

探索性終點包括：在可獲得的循環血細胞及其他腫瘤細胞及/或組織及抽出物中mTOR及DNA-PK生物標記物之抑制作用；皮膚中經UV刺激的DNA-PK活性；組織病理學反應及與藥物基因組學發現的相關性。在大多數具有被研究者確定為可接受活組織檢查之腫瘤病灶之受試者中進行成對(治療前及治療期間)腫瘤活組織檢查。分析亦將包

括血液、皮膚及/或腫瘤樣本(在可獲得時)中之細胞凋亡及增殖生物標記物。若可能，將探索循環CLL細胞中mTOR及DNA-PK之抑制作用。

評估概述

在某些實施例中，接受本文所提供之臨床方案之患者實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際CLL研討會(IWCLL)反應定義。

在某些實施例中，接受本文所提供之臨床方案之患者實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國家癌症研究所資助的CLL工作組(NCI-WG CLL)反應定義。

在某些實施例中，接受本文所提供之臨床方案之患者實現完全反應、部分反應或穩定疾病之惡性淋巴瘤國際研討會標準(IWC)反應定義。

臨床研究B

進行1a/1b階段多中心非盲劑量探索研究以評估經口投與至患有CLL或T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變或ATM表現或功能之損失)之受試者之化合物1的安全性、耐受性、藥物動力學及初步療效。

研究目標

該研究之主要目標係：在將化合物1經口投與至具有CLL(特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變、或ATM表現或功能之損失)之患者時，(1)測定化合物1之安全性及耐受性；(2)確定化合物1之不耐受劑量(NTD)；(3)確定化合物1之最大耐受劑量(MTD)；及(4)測定化合物1之藥物動力學(PK)。

該研究之次要目標係：(1)在用化合物1治療之前及期間，當血液、皮膚及/或腫瘤活組織切片/抽出物可用時，評估其中的S6RP及/或4E-BP1(針對mTORC1活性)及AKT及/或其他相關生物標記物(針對

mTORC2活性)之磷酸化抑制程度；(2)在用化合物1治療之前及期間，使用pDNA-PK S2056及/或DNA損傷路徑之其他相關生物標記物評估經UV光照射之皮膚樣本、循環白血病細胞或其他腫瘤細胞及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制作用；及(3)評估化合物1之療效。

研究設計

在此研究中，將化合物1經口投與至具有CLL或T-PLL(其特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性)之患者。

此1a/1b階段研究具有兩個部分：劑量遞增(部分A)及劑量擴展(部分B)。

在部分A中，受試者定群將首先接受每天一次(QD)遞增劑量的化合物1以測量PK並確定MTD。將使用改良的加速滴定設計(Simon, R. 等人, J Nat Canc Institute 1997;89(15):1138-1147)來確定初始毒性。在此加速階段，將以100%劑量增量向一個受試者之初始定群投與化合物1，直至出現疑為與藥物相關之第一週期2級或更高毒性之第一例，此時將停止該加速階段且該特定定群將擴大至總共6個受試者。隨後，將以約50%劑量增量及6名受試者之定群開始標準遞增計劃表以確立NTD及MTD。若需要，可評估劑量定群內的較小增量。亦可出於除毒性外的原因，基於PK及藥效(PD)數據審查以及腫瘤活組織檢查結果擴大定群。

基於源自初始劑量定群之臨時PK及PD結果，亦將在部分A中評估每天兩次(BID)之給藥方案。此將在6個受試者之定群中以已經顯示為可耐受之總日劑量或低於該總日劑量開始，但分成間隔約12小時投與之兩份相等劑量。之後，針對QD及BID給藥定群之劑量遞增可獨立

進行。亦可考慮評估具有相當於或低於連續日給藥之劑量強度的間歇給藥計劃。

當一個定群中6個可評估受試者中的兩個或更多個在週期1期間遭受與藥物相關的劑量限制性毒性(DLT)時，認為該劑量係NTD。NTD一旦確立，劑量遞增將停止。MTD係定義為6個可評估受試者中的0或1個受試者在週期1期間遭受DLT的最後一個低於NTD的劑量水平。可能需要中間劑量(即，NTD與NTD前最後一個劑量水平之間的劑量)或任何劑量定群中的其他受試者以更精確地測定MTD，且同樣可交替方案，如果出現的PK-PD結果表明此等方案可係適合。

在部分B中，成人受試者將以10 mg BID開始服用化合物1。將定期評估總共約100名受試者之安全性及抗腫瘤活性。具有至多20名受試者/定群之定群將包括在其中。

臨床藥理學子研究將在美國12名可評估受試者中進行。此研究係具體地設計成針對當前膠囊及最近調配的錠劑提供受試者內PK比較，及評估食物對化合物1生物利用率的影響，以確定是否可在服用化合物1前後提高禁食限制。

研究群體

18歲或以上的患有CLL的男性及女性，且包括已在接受標準抗癌療法時惡化(或無法耐受標準抗癌療法)或未接受其他批准療法之受試者。

入選標準

入選標準為：(1)在進行任何研究相關性評估/程序之前，理解並自願簽署知情同意文件；(2)患有組織學或細胞學確診之CLL的18歲或以上男性及女性，包括彼等已在接受標準抗癌療法時惡化(或無法耐受標準抗癌療法)或未接受其他習知療法者；(3)同意篩選腫瘤活組織切片；(4)ECOG PS為0或1；(5)具有以下實驗值：(i)絕對嗜中性白血

球計數(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ；(ii)血紅蛋白(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$ ；(iii)血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$ ；(ii)血紅蛋白(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dL}$ ；(iii) 血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$ ；(iv)鉀在正常範圍內或可補充校正；(v) AST/SGOT及ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(ULN)或 $\leq 5.0 \times$ ULN(若存在肝腫瘤)；(vi)血清總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ ULN；(vii)血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24小時清除率 $\geq 50 \text{ mL/min}$ ；及(viii)在開始研究治療前72小時內，育齡女性血清或尿妊娠測試為陰性；(6)能遵循研究訪問計劃及其他方案要求；(7)受試者同意取回血液樣本；(8)組織學確診的CLL(復發性或難治性CLL，包括小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)變型及T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)，之後至少一種前線全身治療失敗)；(9)主辦人批准在實驗室中確認CLL/SLL/T-PLL細胞中缺失染色體11q22(ATM)或存在雙等位基因ATM突變；(10)症狀進展或其他治療適應症；(11)接受造血幹細胞移植後至少3個月；(12)同意接受成對CLL樣品(篩選及研究中)收集以用於生物標記物分析，包括血液、淋巴結或骨髓中之CLL細胞；(9)主辦人批准CLL細胞中缺失染色體11q22(ATM)之實驗室確認；(10)症狀進展或其他治療適應症；(11)接受造血幹細胞移植後至少3個月；(12)同意接受成對CLL/SLL/T-PLL樣品(篩選及研究中)收集以用於生物標記物分析，包括血液、淋巴結或骨髓中之CLL細胞。

可擴大定群以錄取最少5名患有DNA-PK過度表現型腫瘤之受試者。

排除標準

排除標準為：(1)症狀性中樞神經系統轉移；(2)已知急性或慢性胰腺炎；(3)任何末梢神經病變 $\geq$ NCI CTCAE等級2；(3)儘管存在醫療管理，但持續性腹瀉或吸收障礙 $\geq$ NCI CTCAE等級2。吞咽能力不良；(4)心功能受損或臨床顯著心臟病，包括下列中任一者：藉由MUGA掃描或ECHO測得，LVEF $<45\%$ ；完全性左束支或雙束支阻

滯；先天性長QT症候群；持續性有臨床意義的室性心律不整或心房顫動或病史；在掃描ECG時QTcF > 460 msec(三次記錄之平均值)；在開始服用化合物1之前3個月內出現不穩定性心絞痛或心肌梗塞；或其他臨床顯著心臟病，如需要治療的充血性心臟衰竭或不受控高血壓(血壓 $\geq$ 160/95 mmHg)；(6)接受積極治療之糖尿病或具有下列兩種情況之一的受試者：空腹血糖(FBG) $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)或HbA1c $\geq$ 6.5%；(7)可能導致不可接受的安全風險或損害方案依從性之其他並存的嚴重及/或不受控的伴隨醫療狀況(例如，積極或不受控感染)；(8)在開始服用研究藥物前的5個半衰期或4週(無論哪個更短)內接受過先前針對癌症的全身治療或研究性物理療法或尚未從該療法之副作用中恢復者；(9)在開始服用研究藥物前的2週內進行過大手術或尚未從該療法之副作用中恢復者。受試者必須已經從可能混淆研究藥物之安全評估之最近放射療法的任何作用中恢復過來。在開始服用研究藥物之前的3個月內進行過造血幹細胞移植；(10)妊娠或哺乳；(11)未採用兩種避孕方式之具有生殖潛能的成人：育齡女性必須同意自遞交知情同意書時至最後一次服用化合物1後的第28天同時使用兩種充分形式的避孕方法(一種必須為非激素型)。育齡女性的定義為從未接受過子宮切除術或雙側卵巢切除術或自然絕經後(即，根本沒有行經)不大於連續24個月之性成熟女性；擁有育齡女性伴侶之男性必須同意其本人及/或其伴侶從知情同意時起，當在整個研究期間進行生殖性行為時，將使用至少兩種有效的避孕方法(包括一種屏障法)，且在最後一次服用化合物1後將避孕28天；(12)已知免疫缺陷病毒(HIV)感染；(13)已知慢性肝炎B或C型病毒(HBV/HCV)感染，除非其在具有HCC的受試者中為共病；(14)任何將阻止受試者參與研究之顯著醫療狀況、實驗室異常或精神疾病，包括在缺少胃/空腸飼管時無法吞咽膠囊；(15)包括存在實驗室異常之任何狀況，如果受試者欲參加該研究，則

此會將其置於不可接受的風險下；(16)任何混淆解釋研究數據的能力的狀況；(17)受試者正接受治療之併發性第二活性惡性腫瘤，不包括非黑色素瘤子宮頸原位皮膚癌或腫瘤；(18)僅針對部分B：先前接受過靶向兩種mTOR複合物之藥劑(TORC1+TORC2雙重抑制劑)的治療。然而，在此研究之兩個部分中均允許先前利用單離的TORC1抑制劑(例如，雷帕黴素類似物)及其他相關路徑抑制劑(例如PI3K/AKT)進行治療。

研究長度

在部分A中，受試者在第1週期的第1天開始化合物1之QD或BID給藥，且在部分B中成人受試者接受10 mg BID，所有受試者接受28天週期的治療。當出現腫瘤進展跡象時，可停止服用化合物1，但受試者可繼續接受研究藥物，只要研究者認為其等在獲益即可。當出現不可接受的毒性或受試者決定退出研究時，停止治療。

試驗結束係定義為最後一次隨訪最後一名受試者以完成研究的日期或初步、二次及/或探索性分析(如方案及/或統計分析計劃中事先規定)所需之來自最後一名受試者之最後數據點之收到日期，無論哪個係較晚日期。

招募預計將花費約30個月時間完成。反應受試者之延長治療及隨訪可再持續3至6個月。

研究治療

在部分A中，給藥量將從0.5 mg QD開始。在向任何定群投與第一劑量後，於可開始下一更高的方案指定劑量定群之前，觀察受試者至少28天。部分A中之受試者總數取決於確立MTD所需要的劑量定群之數量，且據估計部分A中將招入約30至50名受試者。

在部分A中將評估QD及BID給藥兩者。每天兩次給藥將在6名受試者之定群中以已經顯示為可耐受之總日劑量或低於該總日劑量(分

成兩份相等劑量)開始。之後，針對QD及BID給藥定群之劑量遞增可獨立進行。具有相當於或低於連續日給藥之劑量強度的間歇給藥計劃及已在部分A中評估之兩種劑量水平之間的中間劑量可在部分B中加以研究。在部分B中，成人受試者將以10 mg BID開始服用化合物1。將評估約100名受試者之安全性及抗腫瘤效應。

化合物1將以口服膠囊形式提供。大多數受試者將以10 mg BID開始服用化合物1。

療效評估概述

所有經治療受試者將被列入療效分析。主要療效變數係腫瘤反應，其係基於使用國家癌症研究所資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL, 2008)之最新標準進行之研究者評估。亦將調查補充性療效變數(例如，CTC量化)。

安全評估概述

此研究之主要及探索性安全變數包括AE、綜合組別的臨床實驗室變數(包括血液學、化學、免疫學及甲狀腺功能及評估葡萄糖體內平衡之分析物)、集中分析的12導程三重心電圖(ECG)、左心室射血分率(LVEF)評估、身體檢查、ECOG體能狀態(ECOG PS)及生命徵象。

在部分A中，每次特定定群之臨床及實驗室安全數據可用於審查時，安全審查委員會(SRC)將決定評估更高劑量水平或宣佈MTD。安全審查委員會(SRC)亦將確定適用於部分B之劑量、劑量或計劃表。在部分B期間，SRC將繼續定期審查安全數據並對研究持續性作出適當建議。

藥物動力學評估概述

化合物1及任何檢測到的主要代謝物之PK特性將在可獲得連續血液及尿液收集物(包括腫瘤組織)時自其測定，且若可能，係與PD結果相互關聯。

藥效評估概述

探索性終點包括：在可獲得的循環血細胞、CTC、其他腫瘤細胞及/或組織及抽出物中mTOR及DNA-PK生物標記物之抑制作用；皮膚中經UV刺激的DNA-PK活性；組織病理學反應及與藥物基因組學發現的相關性。在大多數具有被研究者確定為可接受活組織檢查之腫瘤病灶之受試者中進行成對(治療前及治療期間)腫瘤活組織檢查。分析亦將包括血液、皮膚及/或腫瘤樣本(在可獲得時)中之細胞凋亡及增殖生物標記物。在部分B中，若可能，將探索循環白血病細胞中mTOR及DNA-PK之抑制作用。

評估概述

在某些實施例中，接受本文所提供之臨床方案之患者實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國際CLL研討會(IWCLL)反應定義。

在某些實施例中，接受本文所提供之臨床方案之患者實現完全反應、部分反應或穩定疾病之國家癌症研究所資助的CLL工作組(NCI-WG CLL)反應定義。在某些實施例中，接受本文所提供之臨床方案之患者實現完全反應、部分反應或穩定疾病之惡性淋巴瘤國際研討會標準(IWC)反應定義。

本文已引用諸多參考文獻，其揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。文中所揭示之實施例在範圍上不欲受該等實施例中所揭示之特定實施例限制，該等特定實施例僅意欲說明所揭示實施例之一些態樣，且任何功能等效實施例係涵蓋於本發明中。實際上，除彼等文中所展現及描述者以外，文中所揭示之實施例之各種改變將為熟習此項技術者所明瞭且意欲涵蓋於隨附申請專利範圍之內。

【符號說明】

無

I656875

發明摘要

※ 申請案號： 103113961

※ 申請日： 103. 4. 16

※IPC 分類： A61K31/4985 (2006.01)
C07D487/04 (2006.01)
A61P35/02 (2006.01)

【發明名稱】

藉二氫吡嗪并吡嗪治療癌症

TREATMENT OF CANCER WITH DIHYDROPYRAZINO-
PYRAZINES

【中文】

本文提供治療或預防慢性淋巴細胞性白血病之方法，其包括向罹患慢性淋巴細胞性白血病之患者投與有效量之二氫吡嗪并吡嗪化合物。

【英文】

Provided herein are methods for treating or preventing chronic lymphocytic leukemia, comprising administering an effective amount of a Dihydropyrazino-Pyrazine Compound to a patient having chronic lymphocytic leukemia.

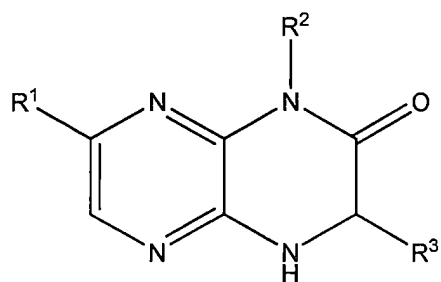
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體的用途，其係用於製造治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)之藥劑。
2. 如請求項1之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性中之一或多者。
3. 如請求項1之用途，其中該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化的CLL。
4. 如請求項1之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變。
5. 如請求項1之用途，其中該CLL係小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)。
6. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體的用途，其係用於製造在CLL患者中實現國際慢性淋巴細胞性白血病研討會(IWCLL)反應定義的完全反應、具有不完全骨髓恢復之完全反應、部分反應或穩定疾病之藥劑。
7. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體的用途，其係用於製造在CLL患者中實現由國家癌症研究所(National Cancer Institute)資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義的完全反應、具有不完全骨髓恢復之完全反應、部分反應或穩定疾病之藥劑。

8. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體的用途，其係用於製造治療CLL的藥劑，其中該治療產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、總生存期(OS)增加、無進展生存期(PFS)增加、無事件生存期增加、無疾病生存期增加、反應持續時間增加、淋巴瘤特異性生存期增加及/或至下次治療時間增加。
9. 如請求項6、7或8之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。
10. 如請求項6、7或8之用途，其中該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化的CLL。
11. 如請求項6、7或8之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變。
12. 如請求項6、7或8之用途，其中該CLL係SLL。
13. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體的用途，其係用於製造抑制CLL患者中之S6RP、4E-BP1及/或AKT之磷酸化的藥劑，其中該抑制作用係藉由比較在投與1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之前及之後獲得的該患者生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT的量來確定，其中投與1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之後

獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT比投與1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之前獲得的該生物樣本中的磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT量更少指示為抑制作用。

14. 如請求項13之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。
15. 如請求項13之用途，其中該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化的CLL。
16. 如請求項13之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變。
17. 如請求項13之用途，其中該CLL係SLL。
18. 一種1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體的用途，其係用於製造抑制CLL患者中之DNA-PK活性的藥劑，其中該抑制作用係藉由比較在投與該1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之前及之後獲得的該患者生物樣本中的磷酸化DNA-PK的量來確定，其中投與1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之後獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK比投與1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的

鹽、立體異構體或互變異構體之前獲得的該生物樣本中的磷酸化DNA-PK量更少指示為抑制作用。

19. 如請求項18之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。
20. 如請求項18之用途，其中該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化的CLL。
21. 如請求項18之用途，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變。
22. 如請求項18之用途，其中該CLL係SLL。
23. 一種於活體外測量CLL患者的生物樣本中之S6RP、4E-BP1或AKT之磷酸化抑制作用之方法，其包括在投與有效量之1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體後測量該患者的生物樣本中之磷酸化S6RP、4E-BP1或AKT的量，及比較該磷酸化S6RP、4E-BP1或AKT的量與該患者在投與有效量之1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之前的生物樣本中磷酸化S6RP、4E-BP1或AKT的量。
24. 如請求項23之方法，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。
25. 如請求項23之方法，其中該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化的

CLL。

26. 如請求項23之方法，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變。
27. 如請求項23之方法，其中該CLL係SLL。
28. 一種於活體外測量CLL患者的皮膚樣本中之DNA-PK S2056之磷酸化抑制作用之方法，其包括提供被投與有效量之1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之該患者之皮膚樣本，測量該皮膚樣本中存在之磷酸化DNA-PK S2056的量，及比較該磷酸化DNA-PK S2056的量與該患者在投與有效量之1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體之前的皮膚樣本中的磷酸化DNA-PK S2056的量。
29. 如請求項28之方法，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失、ATM編碼基因之丟失或突變、ATM表現或功能之損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變、功能失調性p53或Zap-70陽性。
30. 如請求項28之方法，其中該CLL係其中PI3K/mTOR路徑被活化的CLL。
31. 如請求項28之方法，其中該CLL之特徵為所有或部分染色體11q之缺失或ATM編碼基因之丟失或突變。
32. 如請求項28之方法，其中該CLL係SLL。