

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-514806

(P2017-514806A)

(43) 公表日 平成29年6月8日 (2017. 6. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-562773 (P2016-562773)	(71) 出願人	504135550
(86) (22) 出願日	平成27年4月15日 (2015. 4. 15)		シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成28年12月12日 (2016. 12. 12)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 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 1 0 3 0 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/025843	(74) 代理人	100097456
(87) 国際公開番号	W02015/160868		弁理士 石川 徹
(87) 国際公開日	平成27年10月22日 (2015. 10. 22)	(72) 発明者	キンバリー エリザベス フルツ
(31) 優先権主張番号	61/980, 124		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ ケープ ジュエルズ トレイル 5 7 6 7
(32) 優先日	平成26年4月16日 (2014. 4. 16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TORキナーゼ阻害剤組み合わせ療法を使用して癌を治療する方法

(57) 【要約】

本明細書で提供されるのは、癌を治療又は予防するための方法であって、癌を有する患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤と有効量の第2の活性化薬剤を投与することを含む前記方法である。該方法により治療される癌には、頭部、頸部、乳房、肺、卵巣、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、及び他の生殖器官の固形腫瘍があり、ここで該腫瘍には再発性、難治性、又は進行した固形腫瘍を含む。

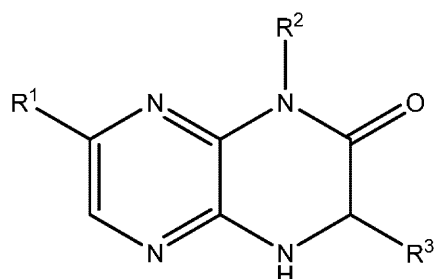
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、ホスホイノシチド3-キナーゼ経路阻害剤、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル制御プロテインキナーゼキナーゼ経路阻害剤、DNA傷害剤、DNA損傷応答剤、細胞骨格攪乱因子、タンパク質安定性阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、又はBcl-2タンパク質ファミリー阻害剤と組み合わせて、癌を有する患者に投与することを含む、癌を治療するための方法であって、該TORキナーゼ阻害剤は、式(I)の化合物：

【化 1】



(I)

10

20

(式中、

R¹は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R²は、H、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換のアラルキル、又は置換若しくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

R³は、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキルであり、

但し、該TORキナーゼ阻害剤は、7-(4-ヒドロキシフェニル)-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)-オンでないことを条件とする。) 30

及び医薬として許容し得るその塩、クラスレート、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝産物、アイソトポログ、及びプロドラッグである、前記方法。

【請求項 2】

前記癌が、頭部、頸部、眼、口腔、咽喉、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、精巣又は他の生殖器、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、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記癌が、固形腫瘍である、請求項1記載の方法。

40

【請求項 4】

前記固形腫瘍が、再発性又は難治性の固形腫瘍である、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記固形腫瘍が、進行した固形腫瘍である、請求項3記載の方法。

【請求項 6】

前記固形腫瘍が、神経内分泌腫瘍、多形神経膠芽腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、乳癌、結腸直腸癌(CRC)、唾液腺癌、脾臓癌、腺様嚢胞癌、副腎癌、食道癌、腎癌、平滑筋肉腫、傍神経節腫、頭頸部扁平上皮癌、E-26(ETS)過剰発現去勢抵抗性前立腺癌、又はE-26(ETS)過剰発現ユーイング肉腫である、請求項3記載の方法。

【請求項 7】

50

前記癌が、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼを伴う経路と関連する癌である、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

前記TORキナーゼ阻害剤が、表Aの化合物である、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

前記受容体型チロシンキナーゼ阻害剤が、PF-04217903、XL184、クリゾチニブ若しくはINCB28060、GSK1904529A、BMS-754807、AST-1306、エルロチニブ、ラパチニブ、スニチニブ、又はソラフェニブである、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

前記ホスホイノシチド3-キナーゼ経路阻害剤が、AT7867、AZD 8055、BX-912、CX-4945、GDC-0941又はMK-2206、XL147である、請求項1記載の方法。

10

【請求項 11】

前記セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル制御プロテインキナーゼキナーゼ経路阻害剤が、AS703026、GDC-0879、PD0325901、ARRY142886、CI-1040、又はソラフェニブである、請求項1記載の方法。

【請求項 12】

前記DNA傷害剤が、10-HT、プレオマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、ダカルバジン、ドキシソルピシン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イリノテカン、又はメルファランである、請求項1記載の方法。

【請求項 13】

20

前記DNA損傷応答剤が、ABT-888、AZD7762、CGK733、JNJ 26854165、KU-60019、MK-1775、Nutlin-3、又はAZD-228(オラパリブ)である、請求項1記載の方法。

【請求項 14】

前記細胞骨格攪乱因子が、AZD1152、BI 2536、バクリタキセル、又はビンブラスチンである、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

前記タンパク質安定性阻害剤が、17-DMAG、BIIB021、ボルテゾミブ、又はMLN-4924である、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

前記ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤が、PCI-32765である、請求項1記載の方法。

30

【請求項 17】

前記Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤が、ABT-263又はABT-737である、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、2014年4月16日に出願された米国仮特許出願第61/980,124号の利益を主張する。

【0002】

(1. 分野)

40

本明細書で提供されるのは、癌を治療又は予防するための方法であって、癌を有する患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤と有効量の第2の活性な薬剤を投与することを含む前記方法である。

【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連は、20年を超える期間知られている。したがって、プロテインキナーゼは、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。様々なプロテインキナーゼ阻害剤が、癌、並びに糖尿病及び脳卒中を含めた慢性炎症性疾患などの非常に様々な疾患の治療

50

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)、「疾患治療用のプロテインキナーゼ阻害剤: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。

【0004】

プロテインキナーゼは、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、広く多様な酵素ファミリーである。プロテインキナーゼは、その標的タンパク質に応じて、正又は負の調節効果を発揮することができる。プロテインキナーゼは、限定はされないが代謝、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關与する。細胞シグナル伝達の機能不全は、多くの疾患と關連しており、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關連は、十分に実証されている。同様に、糖尿病及び關連する状態と、プロテインキナーゼのレベルの脱調節との關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、プロテインキナーゼの調節と關連付けられている。Parkらの文献、Cell 101(7):777-787(2000)。

【0005】

プロテインキナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化、及び細胞生存を含めた、ほとんどすべての細胞過程を調節するので、様々な疾患状態への治療介入の魅力的な標的である。例えば、プロテインキナーゼが中枢的役割を果たす細胞周期調節及び血管新生は、限定はされないが癌、炎症疾患、異常な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、並びに疼痛などの多数の疾患状態と關連する細胞過程である。

【0006】

プロテインキナーゼは、癌の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)。ヒト悪性腫瘍の発症へのプロテインキナーゼの關与が、以下によって起こる可能性があることが提案されている:(1)ゲノム再編成(例えば、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL)、(2)急性骨髄性白血病及び胃腸腫瘍などの構成的に活性なキナーゼ活性をもたらす変異、(3)例えば発癌性RASを有する癌における、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の場合のような、過剰発現によるキナーゼ活性の脱調節、並びに(5)腫瘍表現型の発生及び維持に寄与する可能性がある増殖因子の異所性発現。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98(2002)。

【0007】

プロテインキナーゼ経路の複雑性、及び様々なプロテインキナーゼ及びキナーゼ経路間の關係性及び相互作用の複雑性の解明によって、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プロテインキナーゼ・モジュレーター、調節因子、又は阻害剤として作用することが可能な医薬品を開発する重要性が浮かび上がる。したがって、新規のキナーゼモジュレーターの必要性が、依然として存在する。

【0008】

mTOR(哺乳類ラパマイシン標的)と名付けられたタンパク質は、FRAP、RAFTI、又はRAPT1とも呼ばれ、2549アミノ酸のSer/Thrプロテインキナーゼであり、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、ラパマイシンアナログ(テムシロリムス又はエベロリムスなど)に対して感受性があるのに対して、mTORC2は、ほとんどが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阻害剤が、癌治療の臨床試験で評価された又

は評価中である。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、腎臓移植拒絶反応の予防について、1999年に承認された。エベロリムスは、血管内皮成長因子受容体阻害剤について、進行した腎細胞癌患者に対して2009年に、また、治療法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性硬化症(TS)と関連する上衣下巨細胞性星状細胞腫(SEGA)に対して2010年に、また、切除不能な、局所的に進行した、又は転移性の疾患を有する患者における膵臓由来の進行性の神経内分泌腫瘍(PNET)に対して2011年に承認された。mTORC1複合体とmTORC2複合体の両方を阻害するTORキナーゼ阻害剤の必要性が、依然として存在する。

【 0 0 0 9 】

DNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)は、DNA二本鎖切断(DSB)の修復に關与するセリン/トレオニンキナーゼである。DSBは、最も致命的なDNA損傷であると考えられており、内因的に、又は電離放射線及び化学療法薬に応答して起こる(概説については、Jackson, S. P.、Bartek, J.の文献、「人類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を参照のこと)。DSBは、修復されないままである場合、細胞周期停止及び/又は細胞死をもたらすこととなる(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二本鎖切断の連結(Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection.)」Nat Rev Genet 2001;2: 196-206)。細胞は、傷害に応答して、こうした切断を修復するための複雑な機構を発達させてきており、これらの機構は、治療抵抗性の基盤を形成する可能性がある。DSBを修復するために使用される2つの主な経路、すなわち非相同末端結合(NHEJ)及び相同組み換え(HR)が存在する。NHEJは、第2の鋳型と関係なくDNAの切断された末端を引き合わせて再結合させる(Collis, S. J.、DeWeese, T. L.、Jeggo P. A.、Parker, A.R.らの文献、「DNA-PKの生と死(The life and death of DNA-PK.)」Oncogene 2005;24: 949-961)。一方、HRは、忠実な修復を媒介する鋳型を提供する姉妹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、相同組み換えと非相同末端結合経路は、脊椎動物細胞における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の大多数を修復する。NHEJでは、DSBは、DNA-PKの触媒サブユニットと結合した後これを活性化させる、Kuタンパク質によって認識される。これによって、末端プロセッシング酵素、ポリメラーゼ、及びDNAリガーゼIVの動員及び活性化がもたらされる(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)。NHEJは、主としてDNA-PKによって制御されるので、DNA-PKの阻害は、外因的に誘発された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経路の構成要素を欠く細胞は、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に対して非常に感受性が高い(Smith, G. C. M.、Jackson, S.P.の文献、「DNA依存性プロテインキナーゼ(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二本鎖切断修復不全のチャイニーズハムスター卵巢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によって概説されている)。DNA-PK阻害剤は、治療的に誘発されたDSBに対する癌細胞の感受性を高める同様の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依存性プロテインキナーゼ(The DNA-dependent protein kinase.)」Genes Dev 1999;13: 916-934)

。

【 0 0 1 0 】

本出願の第2節におけるいずれの参考文献の引用又は特定も、その参考文献が本出願に対する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 】

【 0 0 1 1 】

(3. 概要)

本明細書で提供されるのは、癌を治療又は予防するための方法である。癌を治療又は予防するための該方法において使用することができるTORキナーゼ阻害剤が、本明細書で提供される。該方法は、癌を有する患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤と有効量の第2の活性な薬剤を投与することを含む。

10

【 0 0 1 2 】

一実施態様では、第2の活性な薬剤は、受容体型チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)経路阻害剤、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ(RAF)及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル制御プロテインキナーゼ(MEK)経路阻害剤、DNA傷害剤、DNA損傷応答剤、細胞骨格攪乱因子(perturbagen)、タンパク質安定性阻害剤、又はブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤である。

【 0 0 1 3 】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、慢性リンパ性白血病を有する患者における、完全奏功(CR)、不完全骨髄回復を伴う完全奏功(CRi)、部分奏功(PR)、又は安定(SD)の、慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)(IWCLL)応答定義を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、慢性リンパ性白血病を有する患者における、完全奏功(CR)、不完全骨髄回復を伴う完全奏功(CRi)、部分奏功(PR)、又は安定(SD)の、慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ(IWCLL)応答定義を達成するための方法において使用することができる。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、慢性リンパ性白血病を有する患者における、完全奏功(CR)、不完全骨髄回復を伴う完全奏功(CRi)、部分奏功(PR)、又は安定(SD)の、米国国立がん研究所後援の慢性リンパ性白血病に関するワーキンググループ(National Cancer Institute-sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia)(NCI-WG CLL)応答定義を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、慢性リンパ性白血病を有する患者における、完全奏功(CR)、不完全骨髄回復を伴う完全奏功(CRi)、部分奏功(PR)、又は安定(SD)の、米国国立がん研究所後援の慢性リンパ性白血病に関するワーキンググループ(NCI-WG CLL)応答定義を達成するための方法において使用することができる。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、非ホジキンリンパ腫のための国際ワークショップ基準(International Workshop Criteria)(IWC)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、非ホジキンリンパ腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、非ホジキンリンパ腫のための国際ワークショップ基準(IWC)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法において使用することができる。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、多発性骨髄腫の国際統一応答基準(International Uniform Response Criteria for multiple myeloma)(IURC)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、多発性骨髄腫を有する患者における、完全奏功、部分奏

20

30

40

50

功、又は安定の、多発性骨髄腫のための国際統一応答基準(IURC)を達成するための方法において使用することができる。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、固形腫瘍を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、固形腫瘍の応答評価基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(例えば、RECIST 1.1)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、固形腫瘍を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を達成するための方法において使用することができる。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、前立腺癌を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、前立腺癌ワーキンググループ2(Prostate Cancer Working Group 2)(PCWG2)基準を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、前立腺癌を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、前立腺癌ワーキンググループ2(PCWG2)基準を達成するための方法において使用することができる。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、多形神経膠芽腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、多形神経膠芽腫のための神経腫瘍学に関する応答評価(Responses Assessment for Neuro-Oncology)(RANO)ワーキンググループを達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、多形神経膠芽腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、多形神経膠芽腫のための神経腫瘍学に関する応答評価(Responses Assessment for Neuro-Oncology)(RANO)ワーキンググループを達成するための方法において使用することができる。

10

20

【0014】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、癌を有する患者の癌進行を伴わずに生存期間を増大させるための方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量の第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤は、癌を有する患者の癌進行を伴わずに生存期間を増大させるための方法において使用することができる。

30

【0015】

ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載した通りの化合物である。

【0016】

本実施態様は、非限定的な実施態様を例示することを目的とする詳細な説明及び実施例を参照することによって、より十分に理解することができる。

【発明を実施するための形態】

【0017】

(4. 詳細な説明)

(4.1 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では1~6個、1~4個、若しくは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、直鎖又は分枝の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る一方、飽和した分枝アルキルとしては、-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、限定はされないが、特に、ビニル、アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ が挙げられる。アルキル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。ある種の実施態様では、本明細書に記載したアルキル基が「置換さ

40

50

れている」と言われる場合、これらは、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様内に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモ、若しくはフルオロ);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;尿素;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; $B(OH)_2$ 、又はO(アルキル)アミノカルボニルのような、任意の置換基(1又は複数)で置換されていてもよい。

10

【0018】

「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、直鎖又は分枝の非環式炭化水素である。代表的な直鎖及び分枝の(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。

20

【0019】

「シクロアルキル」基は、1~3個のアルキル基で任意に置換され得る単一の環状の環又は縮合された若しくは架橋された複数の環を有する、炭素原子3~10個の飽和した又は部分的に飽和した環状アルキル基である。いくつかの実施態様では、シクロアルキル基が3~8個の環員を有するのに対し、他の実施態様では、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。こうしたシクロアルキル基としては、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若しくは架橋された環構造が挙げられる。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くてもよい。こうした置換されたシクロアルキル基としては、例として、シクロヘキサノンなどが挙げられる。

30

【0020】

「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、ナフチル若しくはアントリル)である。いくつかの実施態様では、アリール基は、該基の環部分に、6~14個の炭素を、他の実施態様では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、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されていても置換されていなくてもよい。語句「アリール基」には、縮合された芳香族-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)も含まれる。

40

【0021】

「ヘテロアリール」基は、ヘテロ芳香族環系の環原子として1~4個のヘテロ原子を有し、残りの原子が炭素原子である、アリール環系である。いくつかの実施態様では、ヘテロアリール基は、該基の環部分に、5~6個の環原子を、他の実施態様では6~9個の原子又は6~10個の原子を含有する。適切なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。ある種の実施態様では、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、限定はされないが、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)

50

、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。

10

【0022】

「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き換えられている、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では、ヘテロシクリル基が、3~10個の環員を含むのに対し、他のこうした基は、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、任意の環原子において(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もよい。ヘテロシクリルアルキル基は、置換されていても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、不飽和の、部分的に飽和した、及び飽和した環系を包含する。語句ヘテロシクリルには、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された芳香族及び非芳香族基を含むものを含めた、縮合された環種が含まれる。この語句には、限定は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された多環式環系も含まれる。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、限定はされないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジル、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、ペペリジル、ペペラジニル、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、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、ホモペペラジニル、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、ベンズチアゾリル(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、ベンゾオキサチイニル、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、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、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、アデニニル、グアニニル、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。代表的な置換されたヘテロシクリル基は、例えば、限定はされないが、以下に列挙されているものなどの様々な置換基で、2-、3-、4-、5-、若しくは6-置換されている、又は二置換されているピリジル又はモルホリニル基など

20

30

40

50

、一置換であっても、二度以上置換されていてもよい。

【0023】

「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(式中、アルキル及びシクロアルキルは、先に定義されている)の基である。置換された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において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、限定はされないが、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。代表的な置換されたシクロアルキルアルキル基は、一置換であっても、二度以上置換されていてもよい。

10

【0024】

「アラルキル」基は、式：-アルキル-アリール(式中、アルキル及びアリールは、先に定義されている)の基である。置換されたアラルキル基は、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において置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、限定はされないが、ベンジル及びフェネチル基、並びに縮合された(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。

【0025】

「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(式中、アルキル及びヘテロシクリルは、先に定義されている)の基である。置換された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において置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、限定はされないが、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-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。

20

【0026】

「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、プロモ、又はフルオロである。

【0027】

「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、先に記載したアルキル基である。

30

【0028】

「アルコキシ」基は、-O-(アルキル)(式中、アルキルは、先に定義されている)である。

【0029】

「アルコキシアルキル」基は、-(アルキル)-O-(アルキル)(式中、アルキルは、先に定義されている)である。

【0030】

「アミン」基は、式：-NH₂の基である。

【0031】

「ヒドロキシルアミン」基は、式：-N(R[#])OH又は-NHOH(式中、R[#]は、本明細書で定義されている置換又は非置換のアルキル、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)の基である。

40

【0032】

「アルコキシアミン」基は、式：-N(R[#])O-アルキル又は-NHO-アルキル(式中、R[#]は、先に定義した通りである)の基である。

【0033】

「アラルコキシアミン」基は、式：-N(R[#])O-アリール又は-NHO-アリール(式中、R[#]は、先に定義した通りである)の基である。

【0034】

「アルキルアミン」基は、式：-NH-アルキル又は-N(アルキル)₂(式中、各アルキルは独

50

立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 3 5 】

「アミノカルボニル」基は、式： $-C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NH(R^{\#})$ 、又は $-C(=O)NH_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 3 6 】

「アシルアミノ」基は、式： $-NHC(=O)(R^{\#})$ 又は $-N(\text{アルキル})C(=O)(R^{\#})$ (式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 3 7 】

「O(アルキル)アミノカルボニル」基は、式： $-O(\text{アルキル})C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-O(\text{アルキル})C(=O)NH(R^{\#})$ 、又は $-O(\text{アルキル})C(=O)NH_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。 10

【 0 0 3 8 】

「N-オキシド」基は、式： $-N^+-O^-$ の基である。

【 0 0 3 9 】

「カルボキシ」基は、式： $-C(=O)OH$ の基である。

【 0 0 4 0 】

「ケトン」基は、式： $-C(=O)(R^{\#})$ (式中、 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 4 1 】

「アルデヒド」基は、式： $-CH(=O)$ の基である。

【 0 0 4 2 】

「エステル」基は、式： $-C(=O)O(R^{\#})$ 又は $-OC(=O)(R^{\#})$ (式中、 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。 20

【 0 0 4 3 】

「尿素」基は、式： $-N(\text{アルキル})C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)NH_2$ (式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 4 4 】

「イミン」基は、式： $-N=C(R^{\#})_2$ 又は $-C(R^{\#})=N(R^{\#})$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 4 5 】

「イミド」基は、式： $-C(=O)N(R^{\#})C(=O)(R^{\#})$ 又は $-N((C=O)(R^{\#}))_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。 30

【 0 0 4 6 】

「ウレタン」基は、式： $-OC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-OC(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)O(R^{\#})$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 4 7 】

「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 $-NHC(R^{\#})=NH$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。 40

【 0 0 4 8 】

「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 $-N=C(NH_2)_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 4 9 】

「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 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 5 0 】

「オキシム」基は、式： $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$ 、 $-C(=NOH)(R^{\#})$ 、 $-CH(=NO(R^{\#}))$ 、又は $-CH(=NOH)$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 5 1 】

「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 $-C(=O)NHNH_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 5 2 】

「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 $-NHNH_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 5 3 】

「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 $-NH(N=C(R^{\#})_2)$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 5 4 】

「アジド」基は、式： $-N_3$ の基である。

【 0 0 5 5 】

「イソシアネート」基は、式： $-N=C=O$ の基である。

【 0 0 5 6 】

「イソチオシアネート」基は、式： $-N=C=S$ の基である。

【 0 0 5 7 】

「シアネート」基は、式： $-OCN$ の基である。

【 0 0 5 8 】

「チオシアネート」基は、式： $-SCN$ の基である。

【 0 0 5 9 】

「チオエーテル」基は、式： $-S(R^{\#})$ (式中、 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 0 】

「チオカルボニル」基は、式： $-C(=S)(R^{\#})$ (式中、 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 1 】

「スルフィニル」基は、式： $-S(=O)(R^{\#})$ (式中、 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 2 】

「スルホン」基は、式： $-S(=O)_2(R^{\#})$ (式中、 $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 3 】

「スルホニルアミノ」基は、式： $-NHSO_2(R^{\#})$ 又は $-N(\text{アルキル})SO_2(R^{\#})$ (式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 4 】

「スルホンアミド」基は、式： $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 、又は $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 、又は $-S(=O)_2NH_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 5 】

「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 $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 6 】

「ホスフィン」基は、式： $-P(R^{\#})_2$ (式中、各 $R^{\#}$ は独立に、先に定義した通りである)の基である。

【 0 0 6 7 】

アルキル基以外の本明細書に記載した基は、「置換されている」と言われる場合、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。置換基の実例は、本明

10

20

30

40

50

細書に開示する例示的な化合物及び実施態様において見られるもの、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;尿素;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;単環式又は縮合若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若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);単環式又は縮合若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。

10

【0068】

本明細書で使用する場合、用語「医薬として許容し得る塩(1又は複数)」とは、無機酸及び無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含めた、医薬として許容し得る無毒の酸又は塩基から調製される塩をいう。医薬として許容し得る適切な塩基付加塩としては、限定はされないが、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。適切な無毒の酸としては、限定はされないが、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸又はベシル酸、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、ガラクトン酸、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、メタンズルホン酸、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。特定の無毒の酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンズ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り、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。

20

30

【0069】

本明細書で使用する場合、別途指示されない限り、用語「クラスレート」は、ゲスト分子(例えば、溶媒若しくは水)が内部に捕捉されている空間(例えば、チャネル)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。

40

【0070】

本明細書で使用する場合、別途指示されない限り、用語「溶媒和物」は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論又は非化学量論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。一実施態様では、溶媒和物は、水和物である。

【0071】

本明細書で使用する場合、別途指示されない限り、用語「水和物」は、非共有結合性分

50

子間力によって結合した化学量論又は非化学量論量の水をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤又はその塩を意味する。

【0072】

本明細書で使用する場合、別途指示されない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件下(インビトロ又はインビボ)で、加水分解する、又は酸化する、又は別の形で反応して、活性化合物、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、限定はされないが、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産物が挙げられる。ある種の実施態様では、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簡便に形成される。プロドラッグは、典型的には、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)に記載されているものなどの、周知の方法を使用して調製することができる。

10

【0073】

本明細書で使用する場合、別途指示されない限り、用語「立体異性体」又は「立体異性的に純粋な」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、一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立体異性的に純粋な化合物は、その化合物の逆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立体異性的に純粋な化合物は、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。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%超の該化合物の一つの立体異性体、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%超の該化合物の一つの立体異性体、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%超の該化合物の一つの立体異性体、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%超の該化合物の一つの立体異性体、及び約3重量%未満の該化合物の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、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存在することができる。こうした異性体形態はすべて、その混合物を含めて、本明細書に開示される実施態様に含まれる。こうしたTORキナーゼ阻害剤の立体異性的に純粋な形態の使用、並びにこれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示する実施態様によって包含される。例えば、ある特定の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、本明細書に開示する方法及び組成物中で使用することができる。これらの異性体は、不斉合成する、又はキラルカラム若しくはキラル分割剤などの標準の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, NY, 1962); 及び Wilen, 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, IN, 1972)を参照のこと。

20

30

40

【0074】

TORキナーゼ阻害剤が、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るべきである。ある種の実施態様では、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。他の実施態様では、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。

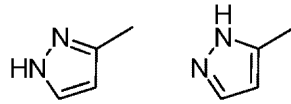
【0075】

「互変異性体」とは、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態をいう。異性体形態の

50

濃度は、化合物が見出される環境に依存することとなり、また、例えば、化合物が固体であるのか、それとも有機溶液若しくは水溶液中にあるのかによって異なる可能性がある。例えば、ピラゾールは、水溶液中では、次の異性体形態：

【化 1】



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。

【0076】

当業者によって容易に理解される通り、非常に様々な官能基及び他の構造が、互変異性を示すことができ、TORキナーゼ阻害剤のすべての互変異性体が、本発明の範囲内である。

10

【0077】

TORキナーゼ阻害剤が、1以上の原子において非天然の割合の原子同位体を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、化合物は、例えばトリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、硫黄-35(^{35}S)、若しくは炭素-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いし、例えば重水素(^2H)、炭素-13(^{13}C)、若しくは窒素-15(^{15}N)で同位体濃縮されていてもよい。本明細書で使用する場合、「アイソトポログ」は、同位体濃縮された化合物である。用語「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成ではない同位体組成を有する原子をいう。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成ではない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いうこともできる。用語「同位体組成」とは、所与の原子についての各同位体の存在の量をいう。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。本明細書に記載した通りのTORキナーゼ阻害剤のすべての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本明細書で提供す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では、TORキナーゼ阻害剤のアイ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。

20

【0078】

表現された構造と、その構造の名前との間に相違が存在する場合には、表現された構造に、より重きが置かれるべきであることに留意すべきである。

30

【0079】

「治療する」は、本明細書で使用する場合、癌の、又は癌に関連する症状の、全体的若しくは部分的な緩和、又はそれらの症状のさらなる進行若しくは悪化の減速若しくは停止を意味する。

【0080】

「予防すること」は、本明細書で使用する場合、癌又はその症状の、発生、再発、又は拡散の全体的又は部分的な予防を意味する。

40

【0081】

TORキナーゼ阻害剤又は第2の活性な薬剤に関連する用語「有効量」は、癌に関連する症状を全体的に若しくは部分的に緩和する、又はそれらの症状のさらなる進行若しくは悪化を減速若しくは停止させる、又は癌を有する若しくは癌を有するリスクのある対象における癌を治療若しくは予防することが可能な、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第2の活性な薬剤の有効量は、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中に、対象の体重1kgあたり約0.005mgから患者の体重1kgあたり約100mgである。

【0082】

用語「第2の活性な薬剤(1又は複数)」は、本明細書の4.4節に記載するものを含めた、

50

受容体型チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤(例えばEGFR阻害剤)、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)経路阻害剤、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ(RAF)及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル制御プロテインキナーゼキナーゼ(MEK)経路阻害剤、DNA傷害剤(例えばPARP阻害剤)、DNA損傷応答剤、細胞骨格攪乱因子、タンパク質安定性阻害剤、又はブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤を意味する。

【0083】

「組み合わせ」又は「組み合わせた投与」には、混合物としての投与、別々の製剤を使用する同時投与、及び任意の順序での連続する投与が含まれる。

【0084】

「連続する」は、TORキナーゼ阻害剤の投与と第2の活性な薬剤の投与との間に10分超が経過することを意味する。ひいては、その期間は、10分超、30分超、1時間超、3時間超、6時間超、又は12時間超であり得る。

【0085】

用語「癌」には、限定はされないが、血液性腫瘍及び固形腫瘍が含まれる。血液性腫瘍としては、リンパ腫、白血病、及び骨髓腫が挙げられる。リンパ腫及び白血病は、白血球の間で生じる悪性病変である。用語「癌」はまた、周囲組織に浸潤して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。上皮組織に由来する、例えば皮膚、気管支、及び胃における悪性腫瘍は、癌腫と呼ばれる。例えば乳房、前立腺、及び結腸に見られる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。転移のプロセスを通して、身体の他の領域への腫瘍細胞移動は、当初の出現部位から離れた領域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。悪性腫瘍の中では、肺、乳房、前立腺などの癌が、骨に転移する可能性が高いことが特に知られている。

【0086】

新生物、癌、腫瘍成長、又は腫瘍細胞成長という文脈では、阻害は、特に、原発性若しくは二次性腫瘍の出現の遅延、原発性若しくは二次性腫瘍の発達の減速、原発性若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、及び腫瘍の退縮によって評価することができる。極端に言うと、完全阻害は、本明細書では、予防又は化学予防と呼ばれる。この状況では、用語「予防」には、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か、リスクのある個体における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かのいずれかが含まれる。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若しくは逆行である。これには、新生物形成を発症するリスクのある者の予防的治療が含まれる。

【0087】

用語「難治性B細胞非ホジキンリンパ腫」は、本明細書で使用する場合、(i)治療法に対して少なくとも部分奏功を達成しなかった、又は(ii)治療の6か月以内に進行した、抗CD-20抗体含有レジメン、例えばリツキシマブ含有レジメンで治療されたB細胞非ホジキンリンパ腫と定義される。

【0088】

用語「再発性B細胞非ホジキンリンパ腫」は、本明細書で使用する場合、治療法に対して部分奏功又は完全奏功を達成した後に、抗CD-20抗体含有レジメン、例えばリツキシマブ含有レジメンでの治療の6か月以上後に進行したB細胞非ホジキンリンパ腫と定義される。

【0089】

当業者は、「B細胞リンパ腫」と特徴付けられる疾患が、疾患又は障害の連続体として存在することを理解するであろう。B細胞リンパ腫の連続体が、時として「中悪性度」B細胞

10

20

30

40

50

胞リンパ腫又は「低悪性度」B細胞リンパ腫に関して論じられるのに対して、当業者は、低悪性度と特徴付けられるB細胞リンパ腫が、進行して中悪性度B細胞リンパ腫となり得ることを理解するであろう。逆に、中悪性度形態のB細胞リンパ腫は、低悪性度又は安定な形態のB細胞リンパ腫に降級される可能性がある。こうした特徴付けが本質的に動的であり、かつ個人の特定の状況に依存するという認識をもつ当業者によって一般に理解される通りに、低悪性度及び中悪性度B細胞リンパ腫について言及を行う。

【0090】

本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、用語「と組み合わせて」には、2種以上の治療薬の、他に指示がない限り特定の制限時間のない、同時の又は並行した又は連続的な投与が含まれる。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。一実施態様では、これらの薬剤は、細胞中に若しくは対象の体内に同時に存在する、又は、その生物学的効果若しくは治療効果を同時に発揮する。一実施態様では、これらの治療薬は、同じ組成物又は単位剤形中にある。他の実施態様では、これらの治療薬は、別の組成物又は単位剤形中にある。ある種の実施態様では、第1の薬剤は、第2の治療薬又はその任意の組み合わせの投与の前に(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、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週前に)、投与と本質的に並行して、又は投与の後に(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、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週後に)投与することができる。例えば、一実施態様では、第1の薬剤は、第2の治療薬の前に、例えば1週間、投与することができる。別の態様では、第1の薬剤は、第2の治療薬の前に(例えば1日前に)、次いで、第2の治療薬と同時に投与することができる。

10

20

【0091】

用語「患者」及び「対象」には、本明細書で使用する場合、限定はされないが、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を含めた動物、一実施態様では哺乳類、別の実施態様ではヒトが含まれる。一実施態様では、「患者」又は「対象」は、癌を有するヒトである。

【0092】

癌という文脈では、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、腫瘍によって分泌される因子(カルチノイド症候群の一因となるものなどの、腫瘍によって分泌されるホルモンを含めて)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減速、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減速又は低下、腫瘍成長の停止及び腫瘍の退縮、無増悪期間(TTP)の増加、無増悪生存期間(PFS)の増加、全生存期間(OS)の増加によって評価することができる。OSは、本明細書で使用する場合、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、治療意図解析集団において測定される。TTPは、本明細書で使用する場合、無作為化から客観的腫瘍進行までの時間を意味し;TTPは死亡を含まない。本明細書で使用する場合、PFSは、無作為化から客観的腫瘍進行又は死亡までの時間を意味する。一実施態様では、PFS率は、カプラン-マイヤー推定値を使用して計算されることとなる。極端に言うと、完全阻害は、本明細書では、予防又は化学予防と呼ばれる。この状況では、用語「予防」には、臨床的に明らかな癌の発生を完全に予防することか、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かのいずれかが含まれる。この定義によって包含されることが意図されるのはまた、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若しくは逆行である。これには、癌を発症するリスクのある者の予防的治療が含まれる。

30

40

【0093】

ある種の実施態様では、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使用して、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, Pflister 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

50

Criteria for Malignant Lymphoma.)」、J. Clin. Oncol: 2007:(25)579-586を参照のこと)によって評価することができる:

【表 1】

応答	定義	節塊	脾臓、肝臓	骨髄	
CR	疾患のすべての証拠の消失	(a)療法前のFDG-集積又はPET陽性;PET陰性の場合にはいずれの大きさの塊も許容される (b)可変的なFDG-集積又はPET陰性;CTでの正常な大きさへの退縮	触知可能ではない、結節消失	反復生検での浸潤消失;形態によって判定できない場合には免疫組織化学が陰性でなければならない	10
PR	測定可能疾患の退縮、かつ新たな部位なし	最大6個の最も大きな主要塊のSPDが50%以上減少; 他の節の大きさの増大なし (a)療法前のFDG-集積又はPET陽性; 以前に存在していた部位での1以上のPET陽性 (b)可変的なFDG-集積又はPET陰性;CTでの退縮	結節のSPDが50%以上減少 (単一の結節について、最大横径で); 肝臓又は脾臓の大きさの増大なし	療法前に陽性であるか否かは無関係;細胞型を特定しなければならない	20
SD	CR/PRにもPDにも到達せず	(a)療法前のFDG-集積又はPET陽性; 疾患の以前の部位でのPET陽性、かつCT又はPETでの新たな部位なし (b)可変的なFDG-集積又はPET陰性; CTでの以前の病変の大きさの変化なし			30
PD又は疾患再発	いずれかの新たな病変、又は以前に存在していた部位の最下点からの50%以上の増大	いずれかの軸での1.5cm以上の新たな病変(1又は複数)の出現、又は2以上の節のSPDの50%以上の増大、又は短軸で1cm以上の以前に確認されていた節の最大径の50%以上の増大 療法前にFDG-集積リンパ腫又はPET陽性であった場合にはPET陽性病変	いずれかの以前の病変のSPDの最下点からの50%以上の増大	新たな又は再発病変	40

【 0 0 9 4 】

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;PD、進行

【表 2】

エンドポイント	患者	定義	測定の起点
一次			
全生存期間	全患者	あらゆる原因の結果としての死亡	試験への参加時
無増悪生存期間	全患者	あらゆる原因の結果としての疾患進行又は死亡	試験への参加時
二次			
無事象生存期間	全患者	あらゆる原因の結果としての治療の失敗 又は死亡	試験への参加時
無増悪期間	全患者	リンパ腫の結果としての進行又は死亡までの 時間	試験への参加時
無病生存期間	CR状態の 患者	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
奏功期間	CR又はPR 状態の患者	再発又は進行までの時間	応答の記録時
リンパ腫 特異的生存期間	全患者	リンパ腫の結果としての死亡までの時間	試験への参加時
次回治療までの 時間	全患者	新規治療までの時間	一次治療の終わり

10

20

略語：CR、完全寛解；PR、部分寛解。

【0095】

一実施態様では、リンパ腫のエンドポイントは、臨床的有益性の証拠である。臨床的有益性は、生活の質の改善、又は、患者の症状、輸血の必要性、頻発する感染症、若しくは他のパラメータの減少を反映することができる。リンパ腫関連症状の再発又は進行までの時間も、このエンドポイントに使用することができる。

30

【0096】

ある種の実施態様では、CLLの治療は、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を参照のこと)によって、その中及び特に以下に示される応答及びエンドポイントの定義を用いて評価することができる：

40

【表 3】

パラメータ	CR	PR	PD
A群			
リンパ節腫脹 [†]	1.5cmを超えるものはない	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
脾腫大	なし	50%以上の減少	50%以上の増加
血液リンパ球	< 4000/ μ L	ベースラインからの 50%以上の減少	ベースラインからの 50%以上の増加
骨髄 [‡]	正形成性、リンパ球30%未満、 Bリンパ小節なし。 骨髄細胞減少により CRi(5.1.6)と定義。	骨髄浸潤又は Bリンパ小節の 50%減少	
B群			
血小板数	> 100 000/ μ L	>100000/ μ L又は ベースラインからの 50%以上の増加	CLLに続発する、 ベースラインからの 50%以上の減少
ヘモグロビン	> 11.0 g/dL	>11g/dL、又は ベースラインからの 50%以上の増加	CLLに続発する、 ベースラインからの 2g/dLを超える減少
好中球 [‡]	> 1500/ μ L	>1500/ μ L、又は ベースラインからの 50%を超える改善	

10

20

【0097】

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):これらの基準のすべてが満たされなければならない、かつ患者は、疾患関連の全身症状がない必要がある;PR(部分寛解):A群の基準のうちの少なくとも2つに加えて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(PD)がないこと、かつ少なくともPRが達成されないことである;PD:A群又はB群の先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スキャンによって、又は一般診療における身体診察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と無関係である。

30

【0098】

ある種の実施態様では、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を参照のこと)によって評価することができる:

【表 4】

応答サブカテゴリー	効果判定基準 ^a
sCR	以下に定義されるCRに加えて、 正常なFLC比、かつ 免疫組織化学又は免疫蛍光法 ^c による、 骨髄 ^b におけるクローン細胞の非存在
CR	血清及び尿での免疫固定法が陰性、かつ 軟部組織形質細胞腫の消失、かつ 骨髄 ^b 中の形質細胞が5%未満
VGPR	電気泳動ではなく免疫固定法によって検出可能な血清及び 尿Mタンパク質、又は血清Mタンパク質の90%以上の減少に 加えて、24時間あたり100mg未満の尿Mタンパク質レベル
PR	血清Mタンパク質の50%以上の減少、かつ24時間尿Mタンパク質 の、90%以上の又は24時間あたり200mg未満への減少。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能である場合には ^d 、 Mタンパク質基準の代わりに、病変部FLCレベルと非病変部 FLCレベルとの間の差の50%以上の減少が必要とされる。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能であり、 無血清ライトアッセイも測定不可能である場合には、 ベースラインの骨髄形質細胞の割合が30%以上であったという 条件で、Mタンパク質の代わりに、形質細胞の50%以上の減少 が必要とされる。 先に列挙した基準の他に、ベースラインで存在する場合には、 軟部組織形質細胞腫の大きさの50%以上の減少も必要とされる。
SD (応答の指標としての使用は推奨 されない; 疾患の安定性は、無増悪 期間推定値を与えることによって 最良に記載される)	CR、VGPR、PR、又は進行についての基準を満たさない

10

20

30

【0099】

略語: CR、完全奏功; FLC、遊離軽鎖; PR、部分奏功; SD、安定; sCR、厳密な完全奏功; VGPR、非常に良好な部分奏功; ^aすべての応答カテゴリーは、あらゆる新規治療法の制定の前にはいつも行われる、2回の連続する評価を必要とする; すべてのカテゴリーはまた、放射線学的検査が実施された場合には、進行性の又は新たな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反復骨髄生検を用いた確認は必要ではない; ^cクローン細胞の存在/非存在は、 κ/λ 比に基づく。免疫組織化学及び/又は免疫蛍光法による異常な κ/λ 比は、解析のために最低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 κ/λ である。 ^d測定可能な疾患は、次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: 病変部FLCレベル 10mg/dl (100mg/l); 提示される血清FLC比が異常である。

40

【0100】

ある種の実施態様では、癌の治療は、固形腫瘍の応答評価基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(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 Guide

50

lines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.)」、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を参照のこと)。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すべての可能な組み合わせについての総合効果は、次の通りである:

【表5】

標的病変	非標的病変	新たな病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	不完全奏功/SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	あり又はなし	PD
いずれでもよい	PD	あり又はなし	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

CR=完全奏功;PR=部分奏功;SD=安定;及びPD=進行。

【0101】

標的病変の評価に関して、完全奏功(CR)はすべての標的病変の消失であり、部分奏功(PR)は、ベースラインの合計最長径を基準とした、標的病変の最長径の合計の少なくとも30%の減少であり、進行(PD)は、治療開始以降の記録された最小の合計最長径を基準とした、標的病変の最長径の合計の少なくとも約20%の増加である、又は1つ以上の新たな病変の出現であり、安定(SD)は、治療開始以降の最小の合計最長径を基準とした、部分奏功を得るのに十分な縮小でも、進行を与えるのに十分な増加でもない。

【0102】

非標的病変の評価に関して、完全奏功(CR)は、すべ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;不完全奏功/安定(SD)は、1つ以上の非標的病変(1又は複数)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(PD)は、1つ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。

【0103】

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に関する応答評価(RANO)ワーキンググループから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 highgrade 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対象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、手術後の休止期間の最後に実施される評価と定義される。ベースラインMRIは、完全奏功(CR)及び部分奏功(PR)を評価するための基準として使用される。一方、ベースライン又はその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)と呼ばれ、進行を決定するための基準として利用されることとなる。対象は、任意のプロトコルによって規定されるMRIスキャンの前の5日間、グルココルチコイドを全く

受容しない、又は安定な用量のグルココルチコイドを服用する。安定な用量は、MRIスキヤンの前の連続する5日間の、同一の1日量と定義される。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ヤンの前の5日間のうちに変更される場合、先に記載の基準を満たすグルココルチコイド使用を伴う、新たなベースラインスキヤンが必要とされる。以下の定義が使用されることとなる。

【0104】

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強調病変である。測定値は、最大の強調腫瘍直径(最大直径、すなわちLDとしても知られる)で構成される。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算出される。

10

【0105】

最小直径:切片が1mm間隔で5mmであるT1強調画像。測定可能な病変の最小LDは、5mm×5mmに設定される。標的病変としての包含及び/又は指定のために、より長い直径が必要となる場合もある。ベースライン後、測定のための最低必要条件よりも小さくなった、又はもはや二次元測定に適さなくなった標的病変は、5mm未満の各直径について5mmのデフォルト値で記録することとなる。消失している病変は、0mm×0mmとして記録することとなる。

【0106】

多中心性病変:(連続的とは対照的に)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。離散した強調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強調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

【0107】

測定不能病変:先に定義した通りの測定可能な疾患の基準を満たさないすべての病変は、すべての非強調病変及び他の真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こととなる。測定不能病変には、指定した最小直径未満である(すなわち、5mm×5mm未満である)強調病巣、非強調病変(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)画像上で見られるもの)、出血性の又は主として嚢胞性若しくは壊死性の病変、及び軟髄膜腫瘍が含まれる。出血性病変は、強調腫瘍と誤解される内因性T1によって強調された超強度を有することが多く、この理由により、プレコントラストT1強調画像を検討して、ベースライン、又は間欠性の亜急性出血を除外することができる。

30

【0108】

ベースラインでは、病変は、次の通りに分類されることとなる: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、それぞれ少なくとも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:測定不可能なすべての病変(質量効果及びT2/FLAIR所見を含めて)及び標的病変として選択されないあらゆる測定可能病変を含めた、他のすべての病変。ベースラインでは、標的病変は、測定可能病変の定義に記載した通りに測定されることとなり、すべての標的病変のSPDが決定されることとなる。他のすべての病変の存在が記録されることとなる。すべ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の分類が維持されることとなり、病変が、一貫性のある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)。すべ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、試験期間にわたって、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スキナで又は同じ磁気強度を少なくとも用いてイメージングされるべきである)。各評価時に、標的病変が測定され、SPDが算出されることとなる。非標的病変は、定性的に評価され、存在する場合には新たな病変が、別々に記録されることとなる。各評価時に、標的病変、非標的病変、及び新たな病変について、タイムポイント応答が決定されることとなる。腫瘍進行は、病変の一部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、進行が認められない場合、客観的状态(安定、PR、又はCR)

40

50

は、すべての病変が評価された時のみ決定することができる。

【0109】

CR及びPRの全体的なタイムポイント応答についての確認評価は、次に予定されている評価時に実施されることとなるが、確認は、スキャンの間隔が28日未満である場合には行わなくてもよい。確認要件を組み込んだ最良の応答は、一連のタイムポイントから得られることとなる。

【0110】

ある種の実施態様では、癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤での治療前、治療中、及び/又は治療後の、循環血液及び/又は腫瘍細胞、並びに/又は皮膚生検若しくは腫瘍生検/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/又は単球において評価される。他の実施態様では、癌の治療は、例えば、TORキナーゼ阻害剤治療の前、治療中、及び/又は治療後の、皮膚試料及び/又は腫瘍生検/吸引物におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害によって、例えば、DNA損傷経路のバイオマーカーとしてのpDNA-PK S2056の量の評価によって、評価することができる。一実施態様では、皮膚試料には、紫外線が照射される。

【0111】

極端に言うと、完全阻害は、本明細書では、予防又は化学予防と呼ばれる。この状況では、用語「予防」には、臨床的に明らかな癌の発症を完全に予防することか、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かのいずれかが含まれる。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若しくは逆行である。これには、癌を発症するリスクのある者の予防的治療が含まれる。

【0112】

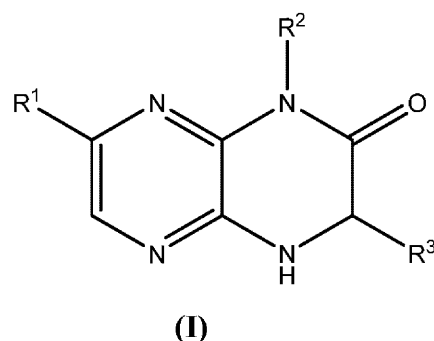
(4.2 TORキナーゼ阻害剤)

本明細書で提供される化合物は、一般的に、「TORキナーゼ阻害剤(1又は複数)」と称される。一態様では、TORキナーゼ阻害剤は、ラパマイシンもラパマイシンアナログ(ラパログ)も含まない。

【0113】

一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、次の式(I)を有する化合物：

【化2】



(I)

(式中：

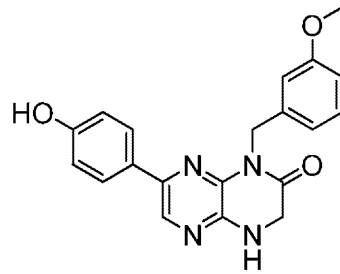
R¹は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R²は、H、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換のアラルキル、又は置換若しくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

R³は、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキルであり、

式中、ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、以下に表される7-(4-ヒドロキシフェニル)-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:

【化3】



10

を含まない)

並びにその医薬として許容し得る塩、クラスレート、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグを含む。

【0114】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様では、 R^1 は、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。例えば、 R^1 は、それぞれ任意に置換されている、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)-オニル、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では、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換の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以上の置換基により置換されている、フェニルである。他の実施態様では、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換のトリアゾリル)、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(式中、各Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換の 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以上の置換基により置換されている、ピリジルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル、及び-NR₂(式中、Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換の 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以上の置換基により任意に置換されている、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。

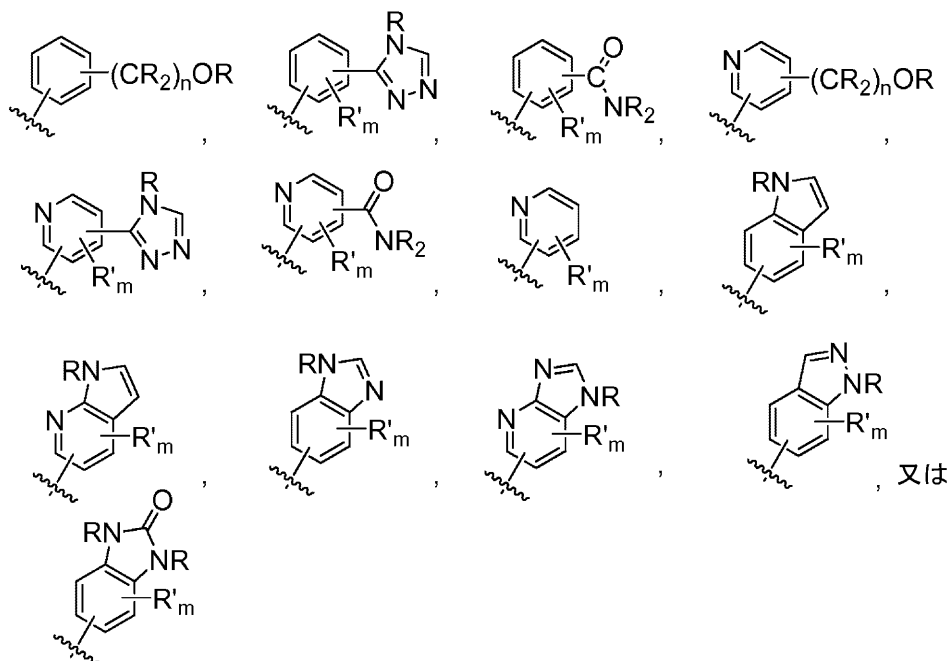
20

30

【0115】

いくつかの実施態様では、 R^1 は

【化 4】



10

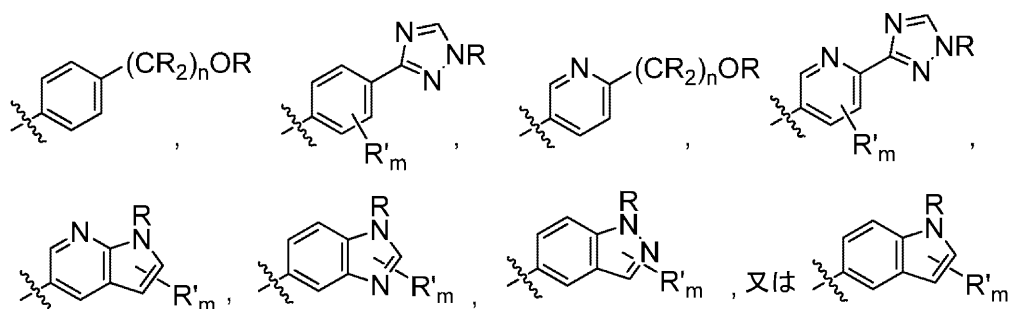
であり、式中、Rは、各存在ごとに独立に、H、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)であり;R'は、各存在ごとに独立に、置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン(例えば、フルオロ)、シアノ、-OR、又は-NR₂であり;mは、0~3であり;nは、0~3である)。置換基R'のいずれかが、縮合環系中のいずれかの環の任意の適切な原子に結合していてもよいことが、当業者によって理解されるだろう。

20

【0116】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様では、R¹は

【化 5】



30

であり、式中、Rは、各存在ごとに独立に、H、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキルであり;R'は、各存在ごとに独立に、置換若しくは非置換の 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;nは0~3である。

40

【0117】

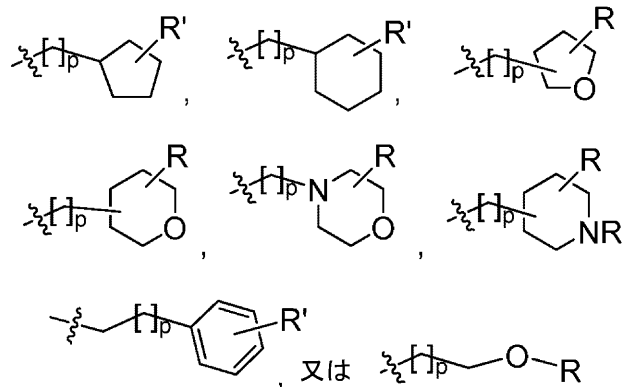
式(I)の化合物のいくつかの実施態様では、R²は、H、置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキル-アリール、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキル-シクロアルキルである。例えば、R²は、それぞれ任意に置換されている、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、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)-ピペリジル、(C_{1-4} アルキル)-ピペラジニル、(C_{1-4} アルキル)-モル

50

ホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0118】

他の実施態様では、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、
【化6】



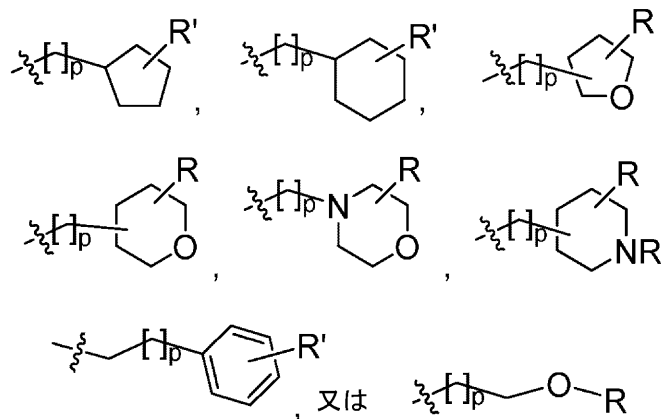
10

であり、式中、Rは、各存在ごとに独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり;R'は、各存在ごとに独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり;pは、0~3である。

【0119】

20

式(1)の化合物の他の実施態様では、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、
【化7】



30

であり、式中、Rは、各存在ごとに独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₂アルキルであり;R'は、各存在ごとに独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換のC₁₋₂アルキルであり;pは、0~1である。

【0120】

式(1)の化合物の他の実施態様では、R³はHである。

【0121】

40

本明細書に記載したいくつかのこうした実施態様では、R¹は、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。例えば、R¹は、それぞれ任意に置換されている、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る。いくつかの実施態様では、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、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つ以上の置換基により置換されている、フェニルである。他の実施態様では、R¹は、C₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、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(式中

50

、各Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである)からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されている、ピリジルである。さらに他の実施態様では、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、及び-NR₂(式中、Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである)からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により任意に置換されている、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。

【0122】

ある種の実施態様では、式(I)の化合物は、本明細書で説明しているR¹基及び本明細書で説明しているR²基を有する。

【0123】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様では、該化合物は、TORキナーゼを阻害する。式(I)の化合物の他の実施態様では、該化合物は、DNA-PKを阻害する。式(I)の化合物のある種の実施態様では、該化合物は、TORキナーゼとDNA-PKの両方を阻害する。

【0124】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様では、10 μMの濃度の該化合物が、TORキナーゼ、DNA-PK、PI3K、又はこれらの組み合わせを、少なくとも約50%阻害する。任意の適切なアッセイ系において、式(I)の化合物が、先述のキナーゼの阻害剤であることを示すことができる。

【0125】

式(I)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。

【0126】

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-((トランス-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-(シス-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-((シス-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-((シス-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-((トランス-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-((トランス-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-(シス-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-(シス-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-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-((シス-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;
- 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-((トランス-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; 10
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-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-(トランス-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-(トランス-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;
- 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-(トランス-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; 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-(トランス-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;
- 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; 30
- 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;
- 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; 40
- 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; 50

- 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-(トランス-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-((シス-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-(トランス-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-((トランス-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-((トランス-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;

10

20

30

40

50

- 1-(トランス-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-(シス-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;
- 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; 10
- 1-((シス-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-(トランス-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-(シス-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;
- 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; 20
- 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;
- 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; 30
- 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;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(トランス-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; 40
- 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-((トランス-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-((シス-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; 50

- 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-(トランス-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-(トランス-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-((トランス-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、
 並びにその医薬として許容し得る塩、クラスレート、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。

10

20

30

40

50

【0127】

(4.3 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方法論を用いて得ることができる。例えば、March, Jの文献、「先端有機化学;反応機構、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調製するのに有用な出発材料は市販品として入手できる、又は公知の合成法及び試薬を使用して、市販品として入手できる材料から調製することができる。

【0128】

式(I)の化合物を調製するための特定の方法は、それぞれ参照によって本明細書に完全に組み込まれる、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。

【0129】

(4.4 第2の活性な薬剤)

TORキナーゼ阻害剤との組み合わせにおいて有用である第2の活性な薬剤を、以下に提供する。

【0130】

(4.4.1 受容体型チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、RTK阻害剤である。ある種の実施態様では、RTK阻害剤は、PF-04217903、カボザンチニブ(Cometriq(商標)若しくはXL184)、クリゾチニブ(Xalkori(商標))、INCB28060(INC280)、GSK1904529A、BMS-754807、AST-1306、エルロチニブ(Tarceva(商標))、ラパチニブ(Tykerb(商標)/Tyverb(商標))、スニチニブ(Sutent(商標))、若しくはSU11248)、又はソラフェニブ(Nexavar(商標))である。いくつかの実施態様では、受容体型チロシンキナーゼは、EGFRである。いくつかのこうした実施態様では、第2の活性な薬剤は、EGFR阻害剤、例えば、エルロチニブ又はラパチニブである。

【0131】

(4.4.2 ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)経路阻害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、PI3K阻害剤である。ある種の実施態様では、PI3K阻害剤は、AT7867、AZD 8055、BX-912、CX-4945、GDC-0941、MK-2206、XL147(SAR245408)である。

【0132】

(4.4.3 セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ(RAF)及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル制御プロテインキナーゼキナーゼ(MEK)経路阻害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、RAF/MEK経路阻害剤である。ある種の実施態様では、RAF/MEK経路阻害剤は、AS703026、GDC-0879、PD0325901、ARRY142886、CI-1040、又はソラフェニブ(Nexavar(商標))である。いくつかのこうした実施態様では、第2の活性な薬剤は、RAF阻害剤、例えばソラフェニブである。他の実施態様では、第2の活性剤は、MEK阻害剤、例えばARRY142886又はCI-1040である。

10

【0133】

(4.4.4 DNA傷害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、DNA傷害剤である。ある種の実施態様では、DNA傷害剤は、10-HT、ブレオマイシン(ブレノキササン(Blenoxane))、カペシタビン(Xeloda(商標))、カルボプラチン(Paraplatin(商標)又はParaplatin-AQ(商標))、シスプラチン、ダカルバジン(DTIC(商標)、DTIC-Dome(商標));DIC若しくはイミダゾールカルボキサミド)、ドキシソルピシン(Adriamycin(商標)、Doxil(商標)若しくはヒドロキシダウノルピシン)、エトポシド(VP-16若しくはEtopophos(商標))、フルオロウラシル(5-FU、Acrucil(IV)(商標)、Carac(商標)、若しくはEfudex(商標))、ゲムシタビン(Gemzar(商標))、イリノテカン、又はメルファラン(サルコリシン若しくはAlkeran(商標))である。

20

【0134】

(4.4.5 DNA損傷応答剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、DNA損傷応答剤である。ある種の実施態様では、DNA損傷応答剤は、ABT-888(ベリパリブ)、AZD7762、CGK733、JNJ 26854165(セルデメタン(Serdemetan))、KU-60019、MK-1775、Nutlin-3、又はAZD-228(オラパリブ)である。いくつかのこうした実施態様では、DNA損傷応答剤は、PARP阻害剤、例えば、AZD-228(オラパリブ)、又はABT-888(ベリパリブ)である。

30

【0135】

(4.4.6 細胞骨格攪乱因子)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、細胞骨格攪乱因子である。ある種の実施態様では、細胞骨格攪乱因子は、AZD1152、BI 2536、パクリタキセル(Taxol(登録商標)、Abraxane(商標)若しくはOnxol(商標))、又はビンブラスチンである。

【0136】

(4.4.7 タンパク質安定性阻害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、タンパク質安定性阻害剤である。ある種の実施態様では、タンパク質安定性阻害剤は、17-DMAG、BIB021(CNF2024)、ボルテゾミブ(PS-341、Velcade(商標)若しくはCytomib(商標))、又はMLN-4924である。

40

【0137】

(4.4.8 プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、BTK阻害剤である。ある種の実施態様では、BTK阻害剤は、PCI-32765(イブルチニブ又はImbruvica(商標))である。

【0138】

(4.4.9 Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤)

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤である。いくつかのこうした実施態様では、Bcl-2タンパク質は、Bcl 2、Bcl-X_L、Mcl1、Bcl-W、A1、及びBcl-Bのうちの1つ以上から選択される。いくつかのこうした実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、Bcl-2阻害剤(例えば、ABT-199、メシル酸オパトクラックス(GX15-070)、又はオブリメルセン(Bcl-2アンチセンス))である。いくつかの他の

50

実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、ABT-199である。別の実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、Bcl-X_L阻害剤(例えば、WEHI-539)である。さらに別の実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、Mcl1阻害剤(例えば、UMI-37、マリトクラックス(Maritoclax)、又はMIM-1)である。さらなる他の実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、Bcl-2及びBcl-X_L阻害剤(例えば、ABT-263(ナビトクラックス)、又はABT-737)である。いくつかのこうした実施態様では、Bcl-2及びBcl-X_L阻害剤は、さらにBcl-W(例えば、ABT-263(ナビトクラックス)、又はABT-737)を阻害する。別の実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、Bcl-2、Mcl1、及びBcl-X_L阻害剤(例えば、TW-37、BH3模倣薬S1[Int J Cancer 2011;128:1724-35を参照のこと]、又はBH3-M6)である。さらに別の実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、Bcl-2、Bcl-X_L、Mcl1、及びA1阻害剤(例えば、BI-97D6、又はBIM-SAHB)である。いくつかの他の実施態様では、第2の活性な薬剤は、BAX活性化剤(例えば、BAM7)である。いくつかの実施態様では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、ABT-263又はABT-737である。

10

【0139】

(4.4.10. 第2の活性な薬剤)

ある種の実施態様では、第2の活性な薬剤は、表2a及び2b中の第1列に列挙した通り、(+)-JQ1、10-ヒドロキシカンプトテシン、17-DMAG、A769662、ABT-737、ABT-888(ベリバリブ)、ARRY142886、AS703026、AST-1306、AT7519、AT7867、AZD1152-HQPA(バラセルチブ)、AZD7762、Bay 11-7082、BAY61-3606塩酸塩、ベリノスタット(PXD101)、BI 2536、BIIB021(CNF2024)、ブレオマイシン硫酸塩(ブレノキサラン(Blenoxane))、BMS-708163、BMS-754807、ボルテゾミブ(PS-341、Velcade(商標)、若しくはCytomib(商標))、BX-912、カペシタビン(Xeloda(商標))、カルボプラチン(Paraplatin(商標)及びParaplatin-AQ(商標))、CGK733、CHIR98014、CI-1040、シスプラチン、クリゾチニブ(Xalkori(商標))、CX-4945、ダカルバジン(DTIC(商標)、DTIC-Dome(商標);DIC若しくはイミダゾールカルボキサミド)、塩酸ドキソルピシン(Adriamycin(商標)、Doxil(商標)、ヒドロキシダウノルビシン)、エルロチニブ塩酸塩(Tarceva(商標))、エトポシド(VP-16若しくはEtopophos(商標))、FK-866、フルオロウラシル(5-FU若しくはAducci(IV)(商標)、Carac(商標)、Efudex(商標))、フルベストラント、GDC-0449、GDC-0879、GDC-0941、ゲムシタビン塩酸塩(Gemzar(商標))、GF 109203X、GSK1904529A、GSK429286A、IMD-0354、INCB28060(INC280)、イリノテカン塩酸塩、JNJ 26854165(セルデメタン(Serdemetan))、KU-60019、ラパチニブ(Tykerb(商標)/Tyverb(商標))、LY2228820、メルファラン(サルコリシン若しくはAlkeran(商標))、メトトレキサート、MK-2206、MLN-4924、MLN9708、MS-275(エンチノスタット若しくはSNDX-275)、Nutlin-3、オリパリブ(Oliparib)、パクリタキセル(Taxol(登録商標)、Abraxane(商標)、若しくはOnxol(商標))、パルテノリド、PCI-32765(イブルチニブ若しくはImbruvica(商標))、PD0325901、PD-0332991、PF-04217903、ソラフェニブ(Nexavar(商標))、SP 600125、リンゴ酸スニチニブ(Sutent(商標)若しくはSU11248)、クエン酸タモキシフェン、UNC0646、硫酸ビンブラスチン、XL147(SAR245408)、カボザンチニブ(Cometriq(商標)若しくはXL184)、又はYM155である。

20

30

【0140】

(4.5 使用の方法)

本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤は、本明細書で提供するすべての方法において使用することができる。本明細書で提供するTORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤は、本明細書で提供するすべての疾患、障害、又は状態の治療において使用することができる。

40

【0141】

本明細書で提供されるのは、癌を治療又は予防するための方法であって、癌を有する患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤と有効量の第2の活性な薬剤を投与することを含む前記方法である。

【0142】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供する方法は、有効量のTORキナーゼ阻害剤と

50

、有効量の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、ホスホイノシチド3-キナーゼ経路阻害剤、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル制御プロテインキナーゼキナーゼ経路阻害剤、DNA傷害剤、DNA損傷応答剤、細胞骨格攪乱因子、タンパク質安定性阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、又はBcl-2タンパク質ファミリー阻害剤とを投与することを含む。

【0143】

ある種の実施態様では、癌は、血液性腫瘍である。

【0144】

ある種の実施態様では、癌は、リンパ腫、白血病、又は多発性骨髄腫である。

【0145】

ある種の実施態様では、癌は、非ホジキンリンパ腫である。ある種の実施態様では、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)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、又はALK⁺未分化大細胞リンパ腫である。一実施態様では、非ホジキンリンパ腫は、進行した充実性の非ホジキンリンパ腫である。一実施態様では、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。

【0146】

ある種の実施態様では、癌は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。

【0147】

ある種の実施態様では、癌は、B細胞リンパ腫である。

【0148】

ある種の実施態様では、B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、マンツル細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫(節外性辺縁帯B細胞リンパ腫及び結節性辺縁帯B細胞リンパ腫を含めて)、リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンストレームマクログロブリン血症から選択される、B細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施態様では、B細胞リンパ腫は、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)である。一実施態様では、B細胞リンパ腫は、ワルデンストレームマクログロブリン血症である。他の実施態様では、CLLは、CLLの小リンパ球性リンパ腫(SLL)変異型と特徴付けられる。

【0149】

一実施態様では、B細胞非ホジキンリンパ腫は、難治性B細胞非ホジキンリンパ腫である。一実施態様では、B細胞非ホジキンリンパ腫は、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫である。

【0150】

ある種の実施態様では、癌は、T細胞リンパ腫である。一実施態様では、T細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫又は皮膚T細胞リンパ腫である。

【0151】

B細胞障害・慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)は、リンパ節病変(SLL)に対する血液/骨髄病変(CLL)の程度が異なる、同じ疾患進行の範囲の両端を表す。

【0152】

他の実施態様では、癌は、多発性骨髄腫である。

【0153】

ある種の実施態様では、癌は、頭部、頸部、眼、口腔、咽喉、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、精巣又は他の生殖器、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。

【0154】

他の実施態様では、癌は、固形腫瘍である。ある種の実施態様では、固形腫瘍は、再発性又は難治性の固形腫瘍である。

【0155】

10

20

30

40

50

固形腫瘍は、進行した固形腫瘍であり得る。

【0156】

固形腫瘍は、神経内分泌腫瘍、多形神経膠芽腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、乳癌、結腸直腸癌(CRC)、唾液腺癌、膵臓癌、腺様嚢胞癌、副腎癌、食道癌、腎癌、平滑筋肉腫、傍神経節腫、頭頸部扁平上皮癌、E-26(ETS)過剰発現去勢抵抗性前立腺癌、又はE-26(ETS)過剰発現ユーイング肉腫であり得る。

【0157】

一実施態様では、固形腫瘍は、神経内分泌腫瘍である。ある種の実施態様では、神経内分泌腫瘍は、消化管由来の神経内分泌腫瘍である。ある種の実施態様では、神経内分泌腫瘍は、非膵臓由来のものである。ある種の実施態様では、神経内分泌腫瘍は、消化管由来で非膵臓由来である。ある種の実施態様では、神経内分泌腫瘍は、原発不明のものである。ある種の実施態様では、神経内分泌腫瘍は、症候性内分泌産生腫瘍又は非機能性腫瘍である。ある種の実施態様では、神経内分泌腫瘍は、局所的に切除不能な、又は転移性の中等度の、又は高分化型の、又は低悪性度(グレード1)、又は中悪性度(グレード2)である。

【0158】

一実施態様では、固形腫瘍は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。

【0159】

別の実施態様では、固形腫瘍は、多形神経膠芽腫(GBM)である。

【0160】

別の実施態様では、固形腫瘍は、癌腫である。

【0161】

別の実施態様では、固形腫瘍は、腺管癌である。

【0162】

別の実施態様では、固形腫瘍は、腺癌である。

【0163】

別の実施態様では、固形腫瘍は、肝細胞癌(HCC)である。

【0164】

別の実施態様では、固形腫瘍は、乳癌である。一実施態様では、乳癌は、ホルモン受容体陽性である。一実施態様では、乳癌は、エストロゲン受容体陽性(ER+、ER+/Her2、又はER+/Her2+)である。一実施態様では、乳癌は、エストロゲン受容体陰性(ER-/Her2+)である。一実施態様では、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しない、かつ、Her2/neuタンパク質を過剰発現しない乳癌)である。

【0165】

別の実施態様では、固形腫瘍は、結腸直腸癌(CRC)である。

【0166】

別の実施態様では、固形腫瘍は、唾液腺癌である。

【0167】

別の実施態様では、固形腫瘍は、膵臓癌である。

【0168】

別の実施態様では、固形腫瘍は、腺様嚢胞癌である。

【0169】

別の実施態様では、固形腫瘍は、副腎癌である。

【0170】

別の実施態様では、固形腫瘍は、食道癌、腎癌、平滑筋肉腫、又は傍神経節腫である。

【0171】

一実施態様では、固形腫瘍は、進行した固形腫瘍である。

【0172】

別の実施態様では、癌は、頭頸部扁平上皮癌である。

【0173】

10

20

30

40

50

別の実施態様では、癌は、E-26(ETS)過剰発現去勢抵抗性前立腺癌である。

【0174】

別の実施態様では、癌は、E-26(ETS)過剰発現ユーイング肉腫である。

【0175】

他の実施態様では、癌は、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ、及びこれらの変異体又はアイソフォームを伴う経路と関連する癌である。本明細書で提供する方法の範囲内の他の癌としては、次のキナーゼ:PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、KDR、GSK3 α 、GSK3 β 、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PKキナーゼ、及びこれらの変異体又はアイソフォームの経路と関連するものが挙げられる。いくつかの実施態様では、mTOR/PI3K/Akt経路と関連する癌としては、充実性及び血液性腫瘍、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、慢性リンパ性白血病;及び固形腫瘍、例えば、乳房、肺、子宮内膜、卵巣、胃、子宮頸部、及び前立腺の癌;神経膠芽腫;腎癌;肝細胞癌;結腸癌;神経内分泌腫瘍;頭頸部腫瘍;及び肉腫(ユーイング肉腫など)が挙げられる。

10

【0176】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、慢性リンパ性白血病を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ(IWCLL)応答定義を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、固形腫瘍を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、白血病を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、米国国立がん研究所後援の慢性リンパ性白血病に関するワーキンググループ(NCI-WG CLL)応答定義を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、前立腺癌を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、前立腺癌ワーキンググループ2(PCWG2)基準を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、非ホジキンリンパ腫のための国際ワークショップ基準(IWC)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、多発性骨髄腫の国際統一応答規準(IURC)を達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、多形神経膠芽腫を有する患者における、完全奏功、部分奏功、又は安定の、多形神経膠芽腫のための神経腫瘍学に関する応答評価(RANO)ワーキンググループを達成するための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。

20

30

40

【0177】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、癌を有する患者の疾患進行を伴わずに生存期間を増大させるための方法であって、前記患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量の第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。

【0178】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、癌を治療するための方法であって、癌を有する患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、有効量の第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することを含む前記方法である。ここでは、この治療は、癌関連の悪液質又は

50

痛みの増大などの臨床的進行の、予防又は遅延をもたらす。

【0179】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供されるのは、癌を治療するための方法であって、B細胞リンパ腫を有する患者に、有効量の第2の活性な薬剤と組み合わせて有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む前記方法である。ここでは、この治療は、特に、疾患進行、無増悪期間(Time To Progression)(TTP)の増大、無増悪生存期間(Progression Free Survival)(PFS)の増大、及び/又は全生存期間(Overall Survival)(OS)の増大のうちの1以上の阻害をもたらす。

【0180】

いくつかの実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載した通りの化合物である。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、式(1)の化合物である。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、表Aの化合物である。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、化合物1(分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ を有する、本明細書で説明しているTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、化合物2(分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ を有する、本明細書で説明しているTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、化合物3(分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ を有する、本明細書で説明しているTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、化合物4(分子式 $C_{21}H_{24}N_8O_2$ を有する、本明細書で説明しているTORキナーゼ阻害剤)である。別の実施態様では、化合物1は、1-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、又はその互変異性体、例えば、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1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-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(1H)-オンである。一実施態様では、化合物2は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-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、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-((トランス)-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7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R*,4R*)-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)-オンである。別の実施態様では、化合物3は、1-((トランス)-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、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。別の実施態様では、化合物4は、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)-オンである。一実施態様では、化合物3は、化合物2の代謝産物である。

【0181】

第2の活性な薬剤と組み合わせて投与されるTORキナーゼ阻害剤を、放射線療法又は手術とさらに組み合わせることができる。ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法を受けている、又は放射線療法を以前に受けた、又は放射線療法を受けることとなる患者に、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、腫瘍除去手術などの手術を受けた患者に、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。

【0182】

本明細書でさらに提供されるのは、癌について以前に治療を受けていた患者、並びに以前に治療を受けていない患者を治療するための方法である。癌を有する患者は、不均一な臨床症状及び様々な臨床成績を有するので、患者に施される治療は、彼/彼女の予後に応じて変わり得る。技量のある臨床医は、必要以上の実験を行わずに、癌を有するそれぞれの患者を治療するのに有効に使用できる、具体的な第2の薬剤、手術の種類、及び非薬物系の標準療法の種類を容易に決定することができるだろう。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 3 】

ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、第2の活性な薬剤と組み合わせて周期的に患者に投与される。周期的療法は、ある期間の活性な薬剤(1又は複数)の投与、それに続く、ある期間の休止、及び、この連続的投与を繰り返すことを含む。周期的療法は、抵抗性の発生を低下させる、及び/又は副作用を回避若しくは軽減する、及び/又は治療の有効性を向上させることができる。

【 0 1 8 4 】

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、1日2回、すなわちBID投与されるのに対して、TORキナーゼ阻害剤は、1日1回、すなわちQD投与される。或いは及び/又はさらに、第2の活性な薬剤を、1以上の28日周期の間、1日1回又は2回投与することができるのに対して、TORキナーゼ阻害剤を、1以上の28日周期の第1日から21日まで、1日1回投与することができる。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、1以上の28日周期の第1日から28日まで、1日2回投与され、TORキナーゼ阻害剤は、1以上の28日周期の第2日から22日まで、1日1回投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤は、1以上の28日周期の第1日から28日まで、1日2回投与され、TORキナーゼ阻害剤は、1以上の28日周期の第1日から28日まで、1日1回投与される。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施態様では、提供される方法は、TORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、第2の活性な薬剤を、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28日の期間、毎日投与することを含む。いくつかの実施態様では、治療レジメンは、少なくとも1回の28日周期を含む。本明細書で使用する場合、用語「28日周期」は、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、連続28日間、その必要のある患者に投与されることを意味する。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも1回の28日周期の間、投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、又は少なくとも6回の28日周期の間、投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、又は少なくとも12回の28日周期の間、投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、又は少なくとも18回の28日周期の間、投与される。

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも18回の28日周期の間、投与され、第2の活性な薬剤が、少なくとも1回の追加の28日周期の間、さらに投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも18回の28日周期の間、投与され、第2の活性な薬剤が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、又は少なくとも12回の追加の28日周期の間、さらに投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも18回の28日周期の間、投与され、第2の活性な薬剤が、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、又は少なくとも24回の追加の28日周期の間、さらに投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、患者の生存期間の間、患者に投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との組み合わせが、少なくとも18回の28日周期の間、投与され、第2の活性な薬剤が、患者の生存期間の間、さらに投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤が、各28日周期の第1日から28日まで(例えば、毎日1用量又は毎日2用量)投与され、第2の活性な薬剤が、1以上の28日周期の第1日から21日まで(例えば、毎日1用量)、投与される。いく

つかの実施態様では、第2の活性な薬剤が、1以上の28日周期の第1日から28日まで投与され、第2の活性な薬剤が、1以上の28日周期の第2日から22日まで投与される。

【0187】

いくつかの実施態様では、2つの隣接する28日周期を、休止期間によって分離することができる。こうした休止期間は、1、2、3、4、5、6、7、又はそれ以上の日数であり得、この期間、患者は、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤の片方又は両方を投与されない。好ましい実施態様では、2つの隣接する28日周期は、連続的である。

【0188】

一実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、約3日、約5日、約1週、約2週、約3週、約4週(例えば28日)、約5週、約6週、約7週、約8週、約10週、約15週、又は約20週の間、単一又は分割用量で、毎日、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与され、約1日から約10週の休止期間がそれに続く。一実施態様では、本明細書で提供される方法は、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、又は約20週の周期的治療を意図する。いくつかの実施態様では、TORキナーゼ阻害剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29、又は30日の休止期間を伴い、約3日、約5日、約1週、約2週、約3週、約4週(例えば28日)、約5週、又は約6週間、単一又は分割用量で、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様では、休止期間は、1日である。いくつかの実施態様では、休止期間は、3日である。いくつかの実施態様では、休止期間は、7日である。いくつかの実施態様では、休止期間は、14日である。いくつかの実施態様では、休止期間は、28日である。投薬周期の頻度、回数、及び長さは、増加又は減少させることができる。

10

20

【0189】

一実施態様では、本明細書で提供される方法は、i)第1の1日量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて、対象に投与することと;ii)少なくとも1日の期間、任意に休止する(ここでは、該対象に、第2の活性な薬剤は投与されない)ことと;iii)第2の用量のTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて、該対象に投与することと;iv)ステップii)からiii)を複数回繰り返すこととを含む。

【0190】

一実施態様では、本明細書で提供される方法は、第1日に、ある用量の第2の活性な薬剤を対象に投与し、それに続いて、第2日及び後日、TORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて、対象に投与することを含む。

30

【0191】

ある種の実施態様では、第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、約1週から約52週の間、連続的に投与される。ある種の実施態様では、第2の活性な薬剤と組み合わせた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か月間、連続的に投与される。ある種の実施態様では、第2の活性な薬剤と組み合わせた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。

【0192】

ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤が、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤が、28日間連続的に投与されるのに対して、第2の活性な薬剤は、21日間連続的に投与され、第2の活性な薬剤を投与しない7日間がそれに続く。一実施態様では、28日周期において、第2の活性な薬剤が、第1日に単独で投与され、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤が、第2～21日に組み合わせて投与され、TORキナーゼ阻害剤が、第22～28日に単独で投与される。いくつかのこうした実施態様では、第2周期から開始して、第2の活性な薬剤とTORキナーゼ阻害剤との両方が、第1日に投与され、第2の活性な薬剤が第21日まで継続されるのに対し、TORキナーゼ阻害剤は、第28日まで継続される。28日周期は、先に記載した通り、必要な限り長く、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12か月、又はそれより長期間、継続することができる。

40

【0193】

50

ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤が、28日周期で、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される場合、第2の活性な薬剤は、第1～7日に単独で投与され、TORキナーゼ阻害剤は、第8～28日に単独で投与される。こうした28日周期を、必要とされるだけ長く、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12か月、又はそれより長期間、継続することができる。

【0194】

ある種の実施態様では、TORキナーゼ阻害剤が、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、1日あたり約2.5mgから約50mg(1日あたり約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg/日、約20mg、約30mg、又は約45mgなど)の量で投与され、第2の活性な薬剤は、1日あたり約125mgから約1250mg(1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgなど)の量で投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約2.5mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約10mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約15mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約16mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約20mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約30mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。ある種の実施態様では、1日あたり約45mgのTORキナーゼ阻害剤が、1日あたり約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約375mg、約500mg、約750mg、約1000mg、又は約1250mgの第2の活性な薬剤と組み合わせて投与される。TORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤は、1日につき1回(QD)、2回(BD)、又は3回(TID)、それぞれ独立に投与することができる。

【0195】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される方法は、それを必要とする患者に、第2の活性な薬剤と組み合わせて、治療有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。ここでは、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1日あたり約250mgから約1250mgである。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1以上の控えめな用量として投与される。例えば、いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1日あたり250mgであり、ここでは、この治療有効量が、125mgとして1日2回(BID)投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1日あたり500mgであり、ここでは、この治療有効量が、250mgとして1日2回(BID)投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1日あたり750mgであり、ここでは、この治療有効量が、375mgとして1日2回(BID)投与される。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1日あたり1000mgであり、ここでは、この治療有効量が、500mgとして1日2回(BID)投与される。

【0196】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される方法は、それを必要とする患者に、第

2の活性な薬剤と組み合わせて、治療有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。ここでは、第2の活性な薬剤の治療有効量は、1日あたり約125mgから約1250mg、又は1日あたり約125mgから約1125mg、又は1日あたり約125mgから約1000mg、又は1日あたり約125mgから約875mg、又は1日あたり約125mgから約750mg、又は1日あたり約125mgから約625mg、又は1日あたり約125mgから約500mg、又は1日あたり約125mgから約375mg、又は1日あたり約125mgから約250mg、又は1日あたり約250mgから約1250mg、又は1日あたり約250mgから約1125mg、又は1日あたり約250mgから約1000mg、又は1日あたり約250mgから約875mg、又は1日あたり約250mgから約750mg、又は1日あたり約250mgから約625mg、又は1日あたり約250mgから約500mg、又は1日あたり約250mgから約375mg、又は1日あたり約375mgから約1250mg、又は1日あたり約375mgから約1125mg、又は1日あたり約375mgから約1000mg、又は1日あたり約375mgから約875mg、又は1日あたり約375mgから約750mg、又は1日あたり約375mgから約625mg、又は1日あたり約375mgから約500mg、又は1日あたり約500mgから約1250mg、又は1日あたり約500mgから約1125mg、又は1日あたり約500mgから約1000mg、又は1日あたり約500mgから約875mg、又は1日あたり約500mgから約750mg、又は1日あたり約500mgから約625mg、又は1日あたり約625mgから約1250mg、又は1日あたり約625mgから約1125mg、又は1日あたり約625mgから約1000mg、又は1日あたり約625mgから約875mg、又は1日あたり約625mgから約750mg、又は1日あたり約750mgから約1250mg、又は1日あたり約750mgから約1125mg、又は1日あたり約750mgから約1000mg、又は1日あたり約875mgから約1250mg、又は1日あたり約875mgから約1125mg、又は1日あたり約875mgから約1000mgである。

10

20

【0197】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される方法は、それを必要とする患者に、第2の活性な薬剤と組み合わせて、治療有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。ここでは、1日あたりの第2の活性な薬剤の治療有効量は、約125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg、600mg、605mg、610mg、615mg、620mg、625mg、630mg、635mg、640mg、645mg、650mg、655mg、660mg、665mg、670mg、675mg、680mg、685mg、690mg、695mg、700mg、705mg、710mg、715mg、720mg、725mg、730mg、735mg、740mg、745mg、750mg、755mg、760mg、765mg、770mg、775mg、780mg、785mg、790mg、795mg、800mg、805mg、810mg、815mg、820mg、825mg、830mg、835mg、840mg、845mg、850mg、855mg、860mg、865mg、870mg、875mg、880mg、885mg、890mg、895mg、900mg、905mg、910mg、915mg、920mg、925mg、930mg、935mg、940mg、945mg、950mg、955mg、960mg、965mg、970mg、975mg、980mg、985mg、990mg、995mg、1000mg、1005mg、1010mg、1015mg、1020mg、1025mg、1030mg、1035mg、1040mg、1045mg、1050mg、1055mg、1060mg、1065mg、1070mg、1075mg、1080mg、1085mg、1090mg、1095mg、1100mg、1105mg、1110mg、1115mg、1120mg、1125mg、1130mg、1135mg、1140mg、1145mg、1150mg、1155mg、1160mg、1165mg、1170mg、1175mg、1180mg、1185mg、1190mg、1195mg、1200mg、1205mg、1210mg、1215mg、1220mg、1225mg、1230mg、1235mg、1240mg、1245mg、又は1250mgである。

30

40

【0198】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される治療方法は、それを必要とする患者に、1日あたり約2.5mgから約50mg(1日あたり約2.5mg、約10mg、約15mg、約16mg/日、約20mg、約30mg、又は約45mgなど)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、約125mg BIDから約500mg BIDの第2の活性な薬剤を投与することを含む。いくつかの実施態様では、提供される方法は、それを必要とする患者に、約2.5mgから約50mg(1日あたり約2.5mg、約10mg、約15mg

50

、約16mg/日、約20mg、約30mg、又は約45mgなど)のTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて、375mg BIDから約500mg BIDの第2の活性な薬剤を投与することを含む。

【0199】

(4.6 医薬組成物及び投与経路)

本明細書で提供されるのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び有効量の第2の活性な薬剤を含む組成物、並びに有効量のTORキナーゼ阻害剤及び第2の活性な薬剤と、医薬として許容し得る担体又はビヒクルとを含む組成物である。

【0200】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載した医薬組成物は、経口、非経口、粘膜、経皮、又は局所投与に適している。

【0201】

該組成物は、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、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、経口的又は非経口的に患者に投与することができる。適切な製剤は、従来の有機又は無機添加剤、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、炭酸水素ナトリウム、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)、着香料(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(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)を使用して、一般に利用される方法によって調製することができる。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あたり約0.005mgから患者の体重1kgあたり約10mgであり得る。

【0202】

患者に投与されることとなるTORキナーゼ阻害剤の用量及び第2の活性な薬剤の用量は、かなり幅広く変動し、医療関係者の判断に依存する可能性がある。一般に、TORキナーゼ阻害剤及び第2の活性な薬剤は、患者の体重1kgあたり約0.005mgから患者の体重1kgあたり約10mgの用量で、1日に1~4回、患者に投与することができるが、先述の投薬量は、患者の年齢、体重、及び病状、並びに投与の型に応じて、適切に変えることができる。一実施態様では、用量は、患者の体重1kgあたり約0.01mgから患者の体重1kgあたり約5mg、患者の体重1kgあたり約0.05mgから患者の体重1kgあたり約1mg、患者の体重1kgあたり約0.1mgから患者の体重1kgあたり約0.75mg、又は患者の体重1kgあたり約0.25mgから患者の体重1kgあたり約0.5mgである。一実施態様では、1日あたり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、及び投与経路などの因子に依存することとなる。

【0203】

別の実施態様では、本明細書で提供されるのは、約1mgから約2000mg、約1mgから約200mg、約35mgから約1400mg、約125mgから約1000mg、約250mgから約1000mg、約500mgから約1000mg、約1mgから約30mg、約1mgから約25mg、又は約2.5mgから約20mgのTORキナーゼ阻害剤を、単独で、又は第2の活性な薬剤と組み合わせて含む、単位投薬量製剤である。別の実施態様では、本明細書で提供されるのは、1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、8mg、10mg、15mg、2

10

20

30

40

50

0mg、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、又は第2の活性な薬剤と組み合わせて含む、単位投薬量製剤である。別の実施態様では、本明細書で提供されるのは、約2.5mg、約7.5mg、約8mg、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、又は第2の活性な薬剤と組み合わせて含む、単位投薬量製剤である。

【0204】

特定の実施態様では、本明細書で提供されるのは、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、第2の活性な薬剤と組み合わせて含む、単位投薬量製剤である。特定の実施態様では、本明細書で提供されるのは、約5mg、約7.5mg、又は約10mgのTORキナーゼ阻害剤を、第2の活性な薬剤と組み合わせて含む、単位投薬量製剤である。

10

【0205】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、又は約250mgの第2の活性な薬剤を、単独で、又はTORキナーゼ阻害剤と組み合わせて含む、単位投薬量製剤である。

【0206】

TORキナーゼ阻害剤は、第2の活性な薬剤と組み合わせて、1日に1回、2回、3回、4回、又はそれ以上の回数投与することができる。

【0207】

TORキナーゼ阻害剤は、簡便さのために、経口的に、第2の活性な薬剤と組み合わせて投与することができる。一実施態様では、経口的に投与される場合、第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤が、食事及び水と共に投与される。別の実施態様では、第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、水又はジュース(例えば、リンゴジュース又はオレンジジュース)に分散され、懸濁剤として経口的に投与される。別の実施態様では、経口投与される場合、第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤は、絶食状態で投与される。

20

【0208】

TORキナーゼ阻害剤は、第2の活性な薬剤と組み合わせて、静脈内注入など静脈内に、又は皮下注射など皮下に投与することもできる。投与様式は、医療関係者の裁量に委ねられ、医学的症状の部位に、ある程度依存し得る。

30

【0209】

一実施態様では、本明細書で提供されるのは、追加の担体、賦形剤、又はビヒクルを含まずに、第2の活性な薬剤と組み合わせてTORキナーゼ阻害剤を含有する、カプセル剤である。

【0210】

別の実施態様では、本明細書で提供されるのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤、有効量の第2の活性な薬剤、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。ここでは、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。一実施態様では、該組成物は、医薬組成物である。

40

【0211】

該組成物は、錠剤、チュアブル錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ、坐剤、及び懸濁剤などの形態であり得る。組成物は、単一の錠剤若しくはカプセル剤又は好都合な体積の液体であり得る投薬単位中に、1日量、又は1日量の好都合な分画を含有するように製剤化することができる。一実施態様では、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から調製される。一般に、該組成物はすべて、医薬品化学における公知の方法に従って調製される。カプセル剤は、TORキナーゼ阻害剤を適切な担体又は希釈剤と混合し、適量の混合物をカプセルに充填することによって調製することができる。通常、担体及び希釈剤としては、限定はされないが、不活性な粉末状物質、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、例えば、フルクトース、マンニト

50

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。

【0212】

錠剤は、直接圧縮によって、湿式造粒によって、又は乾式造粒によって調製することができる。これらの製剤は、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。一実施態様では、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、及び糖、例えばラクトース、フルクトース、グルコースなどの物質である。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を含めた、天然及び合成ゴムも好都合である。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。

10

【0213】

滑沢剤は、錠剤及びパンチが型に貼り付くのを防止するために、錠剤製剤において必要である可能性がある。滑沢剤は、タルク、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、並びに硬化植物油のような滑りやすい固体から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤すると膨潤して錠剤を崩壊させ、化合物を放出する物質である。これらには、デンプン、粘土、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、粉末状海綿、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、フレーバー及びシーラントとしての糖で、又は錠剤の溶解特性を改変するためのフィルム形成保護剤で、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って、チュアブル錠として製剤化することもできる。

20

【0214】

第2の活性な薬剤と組み合わせた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、従来型の坐剤基剤であり、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改変することができる。様々な分子量のポリエチレングリコールを特に含む、水混和性の坐剤基剤が広く使用されている。

30

【0215】

第2の活性な薬剤と組み合わせた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、第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤の徐溶性ペレットを調製し、錠剤若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と、カプセルを該ペレットの混合物で充填することを含む。錠剤又はカプセル剤は、予測通りの期間にわたって溶解に耐えるフィルムでコーティングすることができる。非経口製剤であっても、第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を、血清中にゆっくりと分散させることが可能な油性の又は乳化されたビヒクルに溶解又は懸濁させることによって、長時間作用性に行うことができる。

40

【0216】

いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤を含む医薬として許容し得る組成物は、該組成物の総重量に対して約5%から約60%の第2の活性な薬剤又は医薬として許容し得るその塩を含む。いくつかの実施態様では、第2の活性な薬剤を含む医薬として許容し得る組成物は、該組成物の総重量に対して約5%から約15%又は約7%から約15%又は約7%から約10%又は約9%から約12%の第2の活性な薬剤を含む。いくつかの実施態様では、提供される方法は、それを必要とする患者に、該製剤の総重量に対して約25%から約75%又は約30%から約60%又は約40%から約50%又は約40%から約45%の第2の活性な薬剤を含む医薬として許容し得る組成物を投与することを含む。ある種の実施態様では、提供されるレジメンは、それを必

50

要とする患者に、所与の組成物又は製剤の総重量に対して約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約20%、約30%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約50%、約60%、約70%、又は約75%の第2の活性な薬剤を含む医薬として許容し得る組成物を投与することを含む。

【0217】

ある種の実施態様では、化合物2は、本明細書にその全体が組み込まれる2013年6月6日に公開された米国特許出願公開第2013-0142873号に説明されている製剤で投与される(具体的には、[0323]段落から[0424]段落、及び[0636]段落から[0655]段落を参照のこと)。他の実施態様では、化合物2は、本明細書にその全体が組み込まれる2013年5月29日に公開された米国仮特許出願第61/828,506号に説明されている製剤で投与される(具体的には、[0246]段落から[0403]段落、及び[0571]段落から[0586]段落を参照のこと)。

10

【0218】

ある種の実施態様では、化合物1は、本明細書にその全体が組み込まれる2013年4月17日に公開された米国仮出願第61/813,064号に説明されている製剤で投与される(具体的には、[0168]段落から[0189]段落、及び[0262]段落から[0294]段落を参照のこと)。他の実施態様では、化合物1は、本明細書にその全体が組み込まれる2013年12月3日に公開された米国仮特許出願第61/911,201号に説明されている製剤で投与される(具体的には、[0170]段落から[0190]段落、及び[0264]段落から[0296]段落を参照のこと)。

20

【0219】

(4.7 キット)

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載したものなどの、TORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤とを含むキットである。

【0220】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載したものなどのTORキナーゼ阻害剤の1以上の単位剤形と、本明細書に記載したものなどの第2の活性な薬剤の1以上の単位剤形とを含むキットである。

【0221】

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるキットは、使用のための、例えば、本明細書に記載したものなどのTORキナーゼ阻害剤及び第2の活性な薬剤を投与するための、説明書をさらに含む。

30

【実施例】

【0222】

(5. 実施例)

(5.1 細胞ベースのアッセイ)

乳癌細胞株における化合物1の、第2の活性な薬剤との組み合わせ効果

【0223】

抗増殖アッセイ。細胞を、液体窒素保存状態から解凍した。細胞を、その予測される倍加時間で、増殖及び分裂させた時点で、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増殖培地に、表1に列挙した通りの細胞密度で播種した。

40

【0224】

表1: 乳癌細胞株パネル

【表 6】

細胞株名	腫瘍	増殖培地	細胞密度 (細胞/ウェル)
BT-20	癌腫	10% FBSを含むイーグルMEM	500
BT-474	癌腫	10% FBSを含むHybri-Care	500
BT-549	癌腫、腺管	10% FBS及び0.023 IU/ml ウシインスリンを含むRPMI	500
HCC1187	癌腫、腺管	10% FBSを含むRPMI	500
HCC-1428	腺癌	10% FBSを含むRPMI	500
HCC1806	癌腫、腺管	10% FBSを含むRPMI	500
HCC1937	癌腫、腺管	10% FBSを含むRPMI	500
HCC70	癌腫、腺管	10% FBSを含むRPMI	500
Hs-578-T	癌腫	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	癌腫	10% FBS を含む RPMI (5% CO ₂ を含む)	500
MDA-MB-231	腺癌	10% FBS を含む RPMI (5% CO ₂ を含む)	500
MDA-MB-436	腺癌	10% FBS + 補足因子を含む RPMI (5% CO ₂ を含む)	500
MDA-MB-453	腺癌	10% FBS を含む RPMI (5% CO ₂ を含む)	500
MDA-MB-468	腺癌	10% FBS を含む DMEM (5% CO ₂ を含む)	500
HCC1500	癌腫、腺管	10% FBSを含むRPMI	500
MDA-MB-175-VII	癌腫、腺管	10% FBSを含むRPMI	500

【0225】

細胞を、遠心分離を介してアッセイプレート中で平衡化し、処理前の24時間の間、37の、薬品注入モジュール(Dosing Module)を備え付けたインキュベータに入れた。処理時に、(処理を受けない)アッセイプレート一式を収集し、ATP Lite(Perkin Elmer社)を添加することによって、ATPレベルを測定した。これらのTゼロ(T₀)プレートを、Envisionプレートリーダー上で超高感度発光(ultra-sensitive luminescence)を使用して読み取った。処理されるアッセイプレートを、化合物(単一の化合物又は組み合わせ)と共に、72時間インキュベートした。72時間後、プレートを、ATPLiteを使用するエンドポイント分析のために顕色させた。自動化されたプロセスを介して、すべてのデータ点を収集し;品質管理し;分析した。次の品質管理基準:実験全体を通して相対的ルシフェラーゼ値が一貫している;Z-因子スコアが、0.6を超えている;非処理/ビヒクル対照がプレート上で一貫性をもってふるまう;に合格した場合、アッセイプレートを受容した。相乗作用スコアについての計算を、以下に提供する。

【0226】

細胞生存率の尺度として、増殖阻害(GI)を使用した。ビヒクルの細胞生存率を、投薬の時点(T₀)と72時間後(T₇₂)に測定した。0%のGI読み取り値は、増殖阻害なしを表す-化合物で処理した細胞と、T₇₂ビヒクルシグナルとを対応させる。GI 100%は、完全な増殖阻害を表す-化合物によって処理された細胞と、T₀ビヒクルシグナルとを対応させる。GI 100%を伴うウェル内の細胞数は、処理期間中、増加せず、化合物についての細胞増殖抑制効果を示し、この効果レベルで安定水準に到達することができる。GI 200%は、培養ウェル内の

すべての細胞の完全な死亡を表し、GI 200%の活性安定水準に到達する化合物は、細胞毒性であるとみなされる。次の試験及び式を適用することによって、GIを算出する：

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

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

式中、Tは、試験物質についてのシグナル測定値であり、Vは、ビヒクル処理された対照測定値であり、 V_0 は、ゼロ時点でのビヒクル対照測定値である。この式は、米国国立がん研究所(National Cancer Institute)のNCI-60ハイスループットスクリーニングにおいて使用される増殖阻害計算から導かれる。

【0227】

相乗作用スコア分析。Chaliceソフトウェア(Zaliscus社、Cambridge MA)を使用して、相乗作用スコアを決定した。簡単に言うと、Loeweの相加性を上回る組み合わせ効果を測定するために、相乗作用スコアと呼ばれる相乗的相互作用の強さを特徴付けるためのスカラー測定を使用した。相乗作用スコアは、以下の通りに算出する：

相乗作用スコア = $\log f_x \log F_y \sum \max(0, I_{データ} - I_{Loewe})$

式中、 I_{data} は、所与の組み合わせの薬物濃度で観察された阻害である。

【0228】

相加性の計算は、以下である：

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

式中、 X_1 及び Y_1 は、観察される組み合わせ効果Iについての単一薬剤有効濃度である。

【0229】

過剰なLoeweの相加性において観察される活性は、相乗的相互作用の可能性を明確にする。

【0230】

各構成薬剤についての阻害の割合、及びマトリクス中の組み合わせ点を、すべてのビヒクル処理された対照ウェルの中央値に対して算出した。相乗作用スコアの式は、相加性についてのLoeweのモデルを使用して構成薬剤の活性から数値的に得られた、モデル表面を超えるマトリクス中の各点で実験によって観察された活性量(activity volume)を統合する。相乗作用スコア式(先述)における追加の項を使用して、個々の薬剤のために使用される様々な希釈係数について基準化し、全実験にわたる相乗作用スコアの比較を可能にした。正の阻害ゲーティング又は $I_{データ}$ 乗数の包含によって、ゼロ効果レベルの近くのノイズが除去され、高い活性レベルで生じる相乗的相互作用についての結果にバイアスをかける。

【0231】

自己交差(self-cross)に基づく組み合わせスクリーニング分析。相乗作用スコアが平均自己交差+2標準偏差(2σ)を超える組み合わせを、95%信頼水準での相乗作用候補とみなすことができる。

【0232】

組み合わせスクリーニング分析に関するヒット基準を客観的に確立するために、20種の化合物を、ベースラインの相加的な非相乗的応答を経験的に決定するための手段として、17の細胞株パネルにわたって自己交差されるように選択した。20種の自己交差化合物の同一性は、様々な最大応答値及び単一薬剤用量応答の勾配を有する化合物を選択することによって決定した。これらのベースラインの相加性値を統計的に超える効果レベルをもたらず薬物組み合わせは、相乗的とみなされた。

【0233】

化合物1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。各細胞株について、384ウェルプレートフォーマットで、3重の、10点での用量漸増法を実施した。GI₅₀が50%を超える阻害レベルに到達した細胞株については、GI₅₀の中央値は、0.14 μ Mであった。化合物1と第2の活性な薬剤での乳癌細胞株パネルの処理についての相乗作用スコアを、表2a及び表2bに提供する。平均自己交差閾値+2標準偏差(2σ)を上回る相乗作用スコアを、太字で表す。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 4 】

結論:表2a及び2bでわかる通り、ある種の第2の活性な薬剤と組み合わせた化合物1は、複数の乳癌細胞株において、相乗的效果を示した。

【 0 2 3 5 】

表2a: 第2の活性な薬剤と組み合わせた化合物1の、ある種の乳癌細胞株の細胞株コロニー形成に対する効果。平均自己交差閾値+2標準偏差(2σ)を上回る相乗作用スコアを、太字で表す。各データ点は、3連の $n=3$ 実験の平均を表す。*** $p<0.001$ 、独立t検定による理論上の相加性に対して。

【表 7】

	BT-20	BT-474	BT-549	HCC-1187	HCC-1428	HCC-1500	HCC-1806	HCC-1937
(+)-JQ1	6.42	12.00	18.90	9.89	10.20	5.15	20.40	23.60
10- ヒドロキシカンプト テシン	6.15	1.20	4.11	6.49	4.13	4.43	3.88	12.40
17-DMAG	5.94	2.24	0.01	0.33	2.46	0.99	1.40	1.70
A769662	0.11		0.29	3.70	0.34	0.80	0.54	0.07
ABT-737	7.28	4.14	6.10	8.77	10.60	4.23	6.15	5.46
ABT-888	0.33	0.09	0.35	1.28	0.09	1.13	0.56	0.35
AS703026	6.08	2.61	1.73	8.22	6.26	4.24	4.71	2.41
AST-1306	7.60	4.02	4.88	2.17	2.69	0.96	5.59	6.39
AT7519	4.95	0.19	4.33	1.57	1.58	0.03	1.01	2.04
AT7867	3.07	1.83	4.50	4.19	1.42	2.00	2.04	1.72
AZD8055	0.70	1.53	0.98	2.00	1.79	2.98	1.47	2.24
AZD1152- HQPA (バラセルチ ブ)	6.90	1.51	2.21	6.69	1.95	5.73	1.32	2.29
AZD7762	3.92	1.21	0.39	1.65	2.58	3.02	0.32	4.44
Bay 11-7082	0.00	0.93	1.16	0.51	1.53	0.52	1.01	1.23
BAY61-3606 塩酸塩	0.20	0.04	2.31	3.17	1.21	0.02	0.48	0.18
BI 2536	5.18	9.25	6.91	3.28	2.64	4.47	0.43	16.20
BIIB021	3.71	2.83	0.12	0.45	4.02	1.11	1.01	1.44
ブレオマイシン 硫酸塩	1.46	0.65	0.52	2.20	1.27	1.91	0.62	2.73
BMS-708163	0.20	0.19	0.34	3.06	0.26	0.34	0.89	0.96
BMS-754807	2.08	1.30	2.14	9.68	4.09	3.99	3.04	0.64
ボルテゾミブ	2.93	0.58	2.66	3.01	1.46	1.37	5.67	4.75
BX-912	1.32	0.87	1.52	4.10	2.05	2.11	0.57	0.44
カペシタピン	0.25	0.77	0.17	1.53	0.65	1.82	0.51	1.52
カルボプラチン	0.98	0.30	0.72	2.20	0.52	1.46	0.44	2.46
CGK733	0.72	1.57	1.74	2.01	0.82	0.55	1.51	1.48
CHIR98014	0.17	0.02	0.49	3.13	0.72		1.56	0.63
クリゾチニブ	2.70	1.07	0.94	2.32	1.59	1.76	3.08	2.90
CX-4945	6.09	4.91	3.41	7.53	3.28	2.93	4.19	7.92
ダカルバジン		0.71	0.25	2.89	0.06	1.21	0.99	0.89
ドキシソルピシンHcl	3.96	1.25	4.78	4.45	0.96	2.70	3.55	6.92
エルロチニブ 塩酸塩	9.18	4.28	1.78	7.44	2.34	1.62	3.00	4.10
エトボシド	2.65	0.45	1.57	2.89	0.23	2.55	0.60	3.44
FK-866	0.30	0.60	0.11	0.25	0.20	1.15	0.00	0.60
フルオロウラシル	0.00	0.79	0.71	1.91	0.34	0.32	0.85	0.63
フルベストラント	1.39	1.37	1.25	2.16	1.09	5.15	1.30	1.98
GDC-0449	0.11	1.47	0.19	3.07	0.07	0.78	0.20	0.88
GDC-0879	0.00	0.46	0.08	0.85	0.13	0.91	0.47	0.29

10

20

30

40

GDC-0941	6.56	5.04	4.39	5.18	1.90	1.45	6.16	4.39
ゲムシタピン 塩酸塩	1.85	0.17	1.86	1.83		3.72	0.84	3.78
GF 109203X	1.04	0.47	1.73	4.47	0.47	3.41	0.43	3.03
GSK1904529A	1.07	1.09	0.81	1.68	0.16	1.63	1.00	1.86
GSK429286A			1.72	4.54		0.19	0.51	0.05
IMD-0354	1.85	1.77	2.68	1.86	0.51	1.42	7.45	6.42
INCB28060		2.35	0.66	2.94	0.75	0.52	0.62	0.71
イリノテカン 塩酸塩	2.59	1.17	1.25	3.01	0.76	4.45	2.21	3.92
JNJ 26854165	1.42	1.77	0.78	1.63	1.02	1.50	2.51	2.82
KU-60019	0.05		0.18	1.24	0.11	0.98	0.38	0.04
ラパチニブ	5.30	2.33	0.98	2.35	0.91	1.12	5.01	3.59
LY2228820	0.20	2.81	1.26	0.80	1.80	3.91	2.81	2.55
メルファラン	0.16	0.64	0.69	3.43	0.19	1.99	0.24	1.13
メトトレキサート	0.01	0.62	0.73	1.94	0.27	1.92	0.59	0.69
MK1775	5.01	9.61	2.99	1.30	3.25	2.46	0.55	7.93
MK-2206	13.10	8.24	9.17	10.60	4.09	2.02	7.33	11.40
MLN-4924	1.78	8.59	2.83	7.09	3.68	1.31	2.90	9.15
MLN9708	3.67	0.75	4.47	1.79	2.59	2.26	4.31	3.84
Nutlin-3	0.27	0.34	0.40	2.08	0.33	2.54	0.79	0.58
パクリタキセル	3.29	1.86	6.61	2.21	2.95	2.44	0.33	4.30
パルテノリド	1.58	3.44	3.73	2.08	6.17	1.04	1.89	0.93
PCI-32765	6.26	5.95	0.05	1.70	0.59	0.56	3.72	1.62
PD0325901	6.34	1.50	1.62	7.89	4.69	3.58	3.78	3.54
PD-0332991	2.65	0.31	1.10	2.76	2.01	2.71	1.54	0.55
PF-04217903	0.05	0.57	0.04	0.17	0.31	0.11	0.39	0.44
ソラフェニブ	1.16	2.32	0.00	0.64	0.17	0.69	0.18	2.10
SP 600125	0.00	0.72	1.47	5.59	1.44	1.15	1.16	0.87
リンゴ酸スニチニブ		0.47	0.36	2.95	0.36	0.20	0.82	0.28
クエン酸 タモキシフェン	1.12	1.07	0.82	2.11	0.09	1.58	2.54	2.12
UNC0646	2.59	1.13	0.91	0.22	1.66	1.11	0.53	0.54
硫酸 ビンブラスチン	3.47	2.83	6.91	1.69	2.63	2.15	0.89	6.27
XL147	0.23	1.81	0.18	5.02	0.43	2.87	1.06	0.64
XL184	3.67	1.51	0.52	1.29	1.19	1.20	1.44	2.15
YM155	2.67	4.04	6.80	4.94	1.16	2.81	5.52	5.70
平均 + 2σs	3.23	3.37	3.94	4.80	3.22	4.17	5.05	2.89

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

表2b：第2の活性な薬剤と組み合わせた化合物1の、ある種の乳癌細胞株の細胞株コロニー形成に対する効果。平均自己交差閾値+2標準偏差(2σ)を上回る相乗作用スコアを、太字で表す。各データ点は、3連のn=3実験の平均を表す。***p<0.001、独立t検定による理論上の相加性に対して。

【表 8】

	HCC-70	Hs-578-T	MCF 7	MDA-MB-157	MDA-MB-175-VII	MDA-MB-231	MDA-MB-436	MDA-MB-453	MDA-MB-468
(+)-JQ1	19.60	18.50	9.41	16.20	8.77	10.30	7.83	21.30	30.00
10- ヒドロキシカンブ ロテシン	6.31	1.70	3.80	10.30	3.84	8.55	3.62	7.55	7.86
17-DMAG	11.10	0.45	0.13	6.09	7.09	1.00	0.61	24.70	7.72
A769662	0.07	0.39	0.46	0.70	1.05	0.17	0.06	0.37	0.77
ABT-737	9.10	10.00	6.97	4.46	8.33	10.00	0.56	10.60	8.29
ABT-888	1.10	0.42	0.25	0.90	0.87	0.22	0.32	0.67	0.18
AS703026	13.70	6.43	2.90	6.66	13.20	10.90	2.25	1.79	5.71
AST-1306	7.50	4.43	4.34	3.02	5.27	4.37	2.08	12.00	5.65
AT7519	0.86	5.16	2.84	5.37	1.87	2.68	2.57	3.63	1.98
AT7867	4.28	5.24	1.39	3.19	3.56	3.58	1.95	4.44	3.60
AZD8055	1.13	1.55	1.22	1.04	1.02	0.61	0.15	1.05	1.69
AZD1152- HQA(バラセルチ ン)	9.50	2.43	2.57	1.81	4.49	1.42	5.60	1.20	9.13
AZD7762	4.61	8.16	0.08	3.09	5.09	3.66	0.93	0.02	0.94
Bay 11-7082	1.13	1.51	0.02	3.65	1.48	0.61	1.24	2.34	1.89
BAY61-3606 塩酸塩	3.93	5.49	1.49	1.49	0.62	0.79	0.94	0.10	5.47
ベリノスタット	10.10	7.48	7.66	7.58	3.21	12.40	7.84	14.80	6.75
BI 2536	12.60	4.48	3.30	5.08	2.32	2.92	2.95	2.02	9.61
BIIB021	9.58	1.19	0.15	3.94	7.40	1.22	0.33	15.50	5.46
プレオマイシン 硫酸塩	1.43	2.70	1.08	6.00	2.21	2.34	3.57	0.25	4.70
BMS-708163	1.24	1.36	0.16	0.63	0.76	1.45	0.86	0.11	0.98
BMS-754807	2.08	3.32	5.31	9.46	2.31	2.50	2.00	1.17	2.25
ボルテゾミブ	3.65	2.20	1.77	3.81	3.03	1.28	3.90	1.41	4.83
BX-912	6.05	6.07	0.69	6.65	1.48	2.21	2.50	3.91	8.29
カペシタビン	0.73	1.19	0.47	1.04	0.40	0.46	0.12	0.48	0.37
カルボプラチン	2.26	1.65	0.80	1.77	1.84	0.45	1.10	0.88	7.18
CGK733	3.03	2.45	0.66	1.88	1.94	1.64	0.84	0.58	2.82
CHIR98014	0.82	5.48	0.29	3.17	0.48	3.91	0.64	0.04	3.00
クリゾチニブ	3.31	3.19	3.06	2.97	1.43	1.59	1.30	0.13	1.41
CX-4945	10.60	5.97	2.26	4.55	3.55	2.30	1.70	1.52	6.73
ダカルバジン	0.73	0.88	0.12	2.49	0.05	0.09	0.34	0.66	0.23

10

20

30

40

ドキシソルピシンHcl	4.00	5.85	2.65	8.50	6.83	6.45	3.89	7.40	6.36
エルロチニブ 塩酸塩	7.53	2.11	2.35	2.36	6.17	0.92	1.26	0.88	6.38
エトボシド	5.13	4.17	3.29	5.33	2.82	1.14	2.52	2.64	7.19
FK-866	0.30	5.32	0.04	1.43	1.27		0.97	0.23	0.28
フルオロウラシル	2.57	1.50	0.29	1.30	0.26	0.35	0.33	0.32	0.60
フルベストラント	1.50	2.10	2.45	0.42	0.42	0.77	0.74	0.67	0.41
GDC-0449	1.10	0.28	0.21	0.77	0.04	0.08	0.19	0.21	0.44
GDC-0879	0.43	0.75	0.11	0.69	0.43	0.54	0.13	0.52	0.44
GDC-0941	6.42	7.23	5.22	5.60	6.24	1.76	1.25	12.10	3.21
ゲムシタピン 塩酸塩	2.55	0.96	0.38	2.53	1.12	2.51	3.05	0.48	5.52
GF 109203X	4.47	2.35	0.35	6.19	4.08	2.28	2.60	2.24	10.60
GSK1904529A	2.15	0.97	2.77	0.82	2.85	0.09	1.22	0.53	2.44
GSK429286A	1.57	3.35	0.19	1.95	0.16	2.14	0.57	1.25	0.13
IMD-0354	0.88	3.35	2.88	4.80	3.37	6.14	3.94	1.91	3.80
INCB28060	0.75	0.85	0.92	0.97	1.32	0.34	0.49	0.44	0.80
イリノテカン 塩酸塩	1.98	2.73	2.02	5.71	2.75	1.64	3.61	2.85	8.45
JNJ 26854165	2.46	1.28	1.82	2.53	2.54	0.31	1.47	0.47	3.28
KU-60019	0.21	0.11	0.04	0.13	0.22	0.08	0.13	0.49	0.19
ラパチニブ	8.14	3.37	4.59	1.54	4.11	0.28	0.92	5.76	3.85
LY2228820	3.65	2.89	3.76	5.64	4.90	2.18	1.32	0.48	5.77
メルファラン	1.34	1.83	0.24	2.83	2.03	0.54	1.61	1.12	5.31
メトトレキサート	1.76	1.77	0.57	1.68	0.22	0.05	0.22	0.96	1.53
MK1775	12.10	9.02	5.76	2.68	4.58	2.31	1.45	1.08	7.69
MK-2206	13.30	12.60	12.10	9.00	11.90	3.39	5.55	27.90	10.80
MLN-4924	0.46	3.55	0.94	6.73	4.38	2.34	1.43	0.63	15.10
MLN9708	2.16	1.68	0.39	2.91	3.69	2.27	2.77	0.60	3.00
MS-275	9.37	8.44	7.69	8.10	6.71	11.70	7.83	14.60	9.25
Nutlin -3	2.72	1.65	2.05	0.66	2.44	0.27	0.50	0.23	1.08
パクリタキセル	6.92	5.69	5.01	3.38	3.18	4.26	3.18	1.78	8.92
パルテノリド	3.02	5.40	0.06	2.47	1.87	0.10	1.95	5.69	7.80
PCI-32765	6.29	1.04	0.13	3.28	6.86	0.27	0.07	8.31	3.10
PD0325901	14.70	3.88	4.62	8.05	11.60	9.62	4.20	1.79	5.84
PD-0332991	2.17	0.75	2.48	0.73	2.69	2.88	0.44	1.04	2.12
PF-04217903	0.33	1.12	0.20	0.75	0.22	0.53	0.08		1.09
ロミデプシン	6.74	9.01	6.17	5.71	6.30	9.27	5.84	13.80	7.26
ソラフェニブ	2.51	1.65	1.18	0.56	2.25	1.55	1.35	0.17	0.63
SP 600125	3.49	0.97	0.75	1.18	4.51	0.65	0.79	0.81	2.55
リンゴ酸スニチニブ	2.39	0.83	0.60	1.30	1.76	0.09	0.92	0.82	1.16
クエン酸 タモキシフェン	2.22	2.73	1.96	2.48	2.99	0.29	0.72	1.09	1.20

10

20

30

40

UNC0646	2.03	2.20	3.27	1.05	0.03	0.49	0.66	0.09	2.08
硫酸 ビンブラスチン	6.93	5.26	6.32	5.19	2.51	2.58	3.37	1.83	7.24
XL147	0.09	0.77	0.18	1.99	0.70	0.57	0.67	0.54	0.34
XL184	1.47	3.19	4.34	5.13	2.20	1.08	0.90	0.32	1.84
YM155	4.01	3.36	1.77	5.42	1.97	2.54	2.79	1.36	0.24
平均 + 2σs	3.45	4.09	3.07	4.68	2.82	2.61	1.91	2.99	4.66

【 0 2 3 7 】

(5.2 癌細胞株における化合物1及び化合物2と+JQ1との組み合わせ効果)

10

抗増殖アッセイ。細胞を、先に記載した通りに成長させ、処理し、分析し、先に記載したChaliceソフトウェア(Zalocus社、Cambridge MA)を使用して相乗作用を算出した。使用される細胞株には、T47D(ヒト乳管上皮腫瘍細胞株)、MCF(腺癌・乳癌細胞株)、MDA-MM468(腺癌・乳癌細胞株)、HCC-70(癌腫、乳管癌細胞株)、SKBR-3(腺癌・乳癌細胞株)、MM-453(腺癌・乳癌細胞株)が含まれた。

【 0 2 3 8 】

表3:+JQ1と化合物1及び化合物2との組み合わせ処理

【表 9】

Chalice 算出 相乗作用スコア									平均	
細胞株	化合物 1 & +JQ1				化合物 2 & +JQ1				化合物 1	化合物 2
T47-D	8.45	12.09	9.22	5.18	3.30	6.96	2.72	3.11	8.74	4.02
MCF-7	10.16	7.03	5.90	6.38	2.06	1.79	2.05	2.38	7.37	2.07
MM-468	23.38	13.69	20.90	11.07	12.78	9.33	10.85	13.35	17.26	11.58
HCC-70	11.66	16.22	8.27		6.22	3.94	7.78		12.05	5.98
SKBR-3	8.39	11.41	8.73	9.82	5.95	7.57	5.44	5.61	9.59	6.14
MM-453	15.20	16.87	17.03		3.93	6.99	10.17		16.37	7.03

20

30

【 0 2 3 9 】

結論:+JQ1と化合物1又は化合物2との処理について、相乗性が認められた。

【 0 2 4 0 】

(5.3 化合物1及び化合物2と、追加の第2の薬剤との組み合わせ効果)

40

材料及び方法。細胞株及び細胞培養:細胞株は、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関(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。使用した、又は使用することができる非小細胞肺癌(NSCLC)細胞株としては、次のもの:NCI-H460、NCI-H838、NCI-H1792、NCI-H520、NCI-H1993、NCI-H1944、NCI-H1975、NCI-H1395、A549、NCI-H2122、NCI-H1703、NCI H1299、NCI-H647、NCI-H358、SK-LU-1、NCI-H1734、NCI-H1693、NCI-H226、NCI H23、NCI-H2030、NCI-H1755、Calu-6、Calu-1、SW1573、NCI-H2009、NCI-H441、HOP92、NCI-H2110、NCI-H727、NCI-H1568、Calu-3、NCI-H2228、NCI-H2444、NCI-H1563、NCI-H1650、NCI-H1437、NCI-H650、NCI-H1838、NCI-H2291、NCI-H28、及びNCI-H596が挙げられる。使用した、又は使用することができる卵巣癌細胞株としては、次のもの:Ovcar-3、Ovcar-4、Ovcar-5、Oncar-8、及びCaov-3が挙げられる。肝細胞癌、乳癌、肺癌、及びメラノーマ細胞株は、商業的供給源(ATCC、DSM

50

Z、HSRRB)から購入し、5% CO₂で37℃で、10%ウシ胎児血清を含有するRPMI1640又はDMEM中で通常通りに維持した。使用した、又は使用することができる肝細胞癌(HCC)細胞株としては、次のもの:Hep3B、HepG2、HuH-7、PLC-PRF-5、SK-HEP-1、SNU-182、SNU-387、SNU 398、SNU-423、SNU-449、及びSNU-387が挙げられる。使用した、又は使用することができる乳房細胞株としては、次のもの:BT-20、BT-549、CAL-120、CAL-51、CAL-85-1、DU4475、HCC1187、HCC1954、HS578T、MCF-7、MDA-MB-157、MDA-MB-231、MDA-MB-436、MDA-MB-468、及びSK-BR-3が挙げられる。使用した、又は使用することができるメラノーマ細胞株としては、次のもの:Malme-3M又はUACC-257が挙げられる。

【0241】

NSCLC及び卵巣細胞株についての細胞生存率アッセイ。細胞生存率は、Cell Titer-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay、カタログ番号G7570(Promega社、Madison, WI)を使用して評価した。このアッセイは、存在するアデノシン三リン酸(ATP)、すなわち代謝的に活性な細胞の指標の定量化に基づいて培養物中の生存細胞の数を決定する、均一系の方法である。この均一系アッセイ手順は、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、以前に各細胞株について最適化した密度で、96ウェル平底プレート(Costar、カタログ番号33595)にプレーティングした。細胞を、5% CO₂中で37℃で一晩インキュベートした。翌日、化合物希釈物を調製し、すべての濃度を、3連でアッセイした。細胞を、TORキナーゼ阻害剤、又はTORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤と共に、5% CO₂中で37℃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後、各ウェルに、振盪しながら2分間、100 µLのCell Titer-Glo試薬を添加し、室温で10分間、(振盪なしで)さらにインキュベートして、シグナルを安定化した。VICTOR X2マルチラベルプレートリーダー上で発光を測定した。100%細胞増殖としての同じプレート内のDMSO対照(化合物なし)の応答を使用して、増殖阻害率を算出した。単一化合物処理(TORキナーゼ阻害剤及び第2の活性な薬剤を別々に)については、3連の平均値をプロットして、IDBS社のソフトウェアXLfitを使用してIC₅₀値を得た。XLfitにおいてIC₅₀を決定するために使用された式は、4パラメータロジスティックモデル(4 Parameter Logistic Model)又はシグモイド型用量-反応モデル(Sigmoidal Dose-Response Model)を利用してIC₅₀値を算出する、モデルナンバー205であった。結果を、表4、表5、表6、及び表7に説明する。

【0242】

第2の活性な薬剤と組み合わせたTORキナーゼ阻害剤を使用する細胞増殖阻害の相乗性の測定。TORキナーゼ阻害剤と、個々の第2の活性な薬剤を用いる細胞生存率アッセイを最初に実施して、その後の組み合わせ研究のための用量範囲を決定した。TORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤について、同様の効力を保つために、最も高い組み合わせ用量を、希釈中の1:1又は1:10という一定の比を用いて、各化合物についてのおよそのIC₅₀で開始した。TORキナーゼ阻害剤及び第2の活性な薬剤を、最終濃度の0.2% DMSOを含有する1つのウェルにそれぞれ添加した(3連)。3連の同じプレートにおいては、細胞を、TORキナーゼ阻害剤及び各第2の活性な薬剤(0.2% DMSOを含有する)で、同時に又は連続的に処理した。化合物処理によって影響を受けた細胞の数を、DMSO対照(生存率100%)に対して基準化し、データをCalcuSynソフトウェア(V2.1、Biosoft社)にインポートした。数理モデリング及びシミュレーションを用いるChou-TalalayのCI方法に従ってCalcuSynを使用する組み合わせ指数(combination index)(CI)によって、相乗性を定量化した。CI値は、この値が0.1~0.3であれば強い相乗性、0.3~0.7であれば相乗性、0.7~0.85であれば穏やかな相乗性、0.85~0.90であればわずかな相乗性、0.90~1.10であればほぼ相加的を示す(Trends Pharmacol. Sci. 4、450-454、1983)。ED₅₀は、50%増殖阻害が達成される効果用量の中央値である。結果を、表4、表5、表6、及び表7に説明する。

【0243】

表4: 化合物2とMEK阻害剤(MEKi)ARRY142886についての、選択されたNSCLC細胞株における組み合わせ指数(CI)

【表 1 0】

	化合物 2 + ARRY142886
NSCLC	ED50でのCI
A549	0.235
H460	0.229
H1734	0.421
H2030	0.416
Calu-6	0.016
Calu-1	0.016
HOP62	0.676
H23	0.398
H647	0.635
H441	0.004
H1703	0.766
H1993	0.319
H226	0.129
HOP92	0.379
H520	0.990
H522	0.119
H1299	0.280
H1650	0.002

10

20

【0 2 4 4】

表5: 化合物2とEGFR阻害剤(EGFRi)、エルロチニブについての、選択されたNSCLC細胞株における組み合わせ指数(CI)

【表 1 1】

NSCLC (KRAS)	組み合わせ	ED50でのCI
A549	化合物2 + エルロチニブ	0.374
H460	化合物2 + エルロチニブ	0.422
H647	化合物2 + エルロチニブ	0.465
H2030	化合物2 + エルロチニブ	0.353

30

【0 2 4 5】

表6: 化合物2とシスプラチンについての、卵巣癌細胞株における組み合わせ指数(CI)

【表 1 2】

	化合物 2	
細胞株	同時処理 ED50でのCI	シスプラチンでの 24時間の前処理 ED50でのCI
Ovcar-3	0.87	2.04
Ovcar-5	0.42	0.31
Ovcar-8	0.97	0.84
SK-OV-3	0.95	0.49

40

【0 2 4 6】

表7: 化合物2とタキソールについての、卵巣癌細胞株における組み合わせ指数(CI)

【表 1 3】

細胞株	化合物 2	
	同時処理 ED50でのCI	パクリタキセルでの 24時間の前処理 ED50でのCI
Ovcar-3	0.87	0.22
Ovcar-5	1.13	0.38
Ovcar-8	0.71	0.5

10

【0 2 4 7】

肝細胞、乳房、肺、及びメラノーマ細胞株に関する細胞生存率アッセイ。TORキナーゼ阻害剤と第2の薬剤を、アコースティックディスペンサー(EDC Biosystems社)を介して、空の384ウェル透明平底黒色ポリスチレンの、TC処理プレート(カタログ番号3712、Corning社、MA)に添加した。TORキナーゼ阻害剤は、9種の濃度のために、プレートを横断して連続的に3倍希釈し、第2の薬剤は、7種の濃度のために、プレート下方へ連続的に3倍希釈した。2種の薬剤の直交型タイトレーションを実施して、これらの化合物の63の異なる組み合わせを作製した。両方の化合物をまた、単独で添加して、単一の薬剤としてのその効果を決定した。生存率100%及びバックグラウンド(細胞なし)の対照として、DMSO(化合物なし)を使用した。最終のアッセイのDMSO濃度は、0.2%(v/v)であった。細胞は、最適化された密度で、化合物の上部に直接加えて、細胞増殖が、培養物中の4日後のアッセイの線形検出範囲内であることを確実にした。そのエンドポイントで、製造業者の標準の操作手順を使用するPromega社のCell Titer-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay(カタログ番号G7573、Promega社、WI)を使用して、細胞生存率を決定した。バックグラウンドを引いた発光カウントを、DMSO処理された対照細胞についての細胞生存率の割合に変換した。4パラメータロジスティックモデル(4 Parameter Logistic Model)/シグモイド型用量-反応モデル(Sigmoidal Dose-Response Model)[$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$]を使用して各濃度での対照データの割合を適合させることによって、XLFit4(IDBS、UK)を使用して用量反応曲線を作成した。2種の薬剤の細胞株に対する組み合わせ効果を評価するために、その組み合わせ応答と、2つの薬剤単独の理論上の相加的応答とを比較することによって、データを分析した。2種の薬剤(A及びB)の予測される相加的効果は、分画積方法(Webbの文献、1961): $(fu)_{A,B} = (fu)_A \times (fu)_B$ (式中、 fu =処理によって影響を受けなかった分画)を使用して算出した。組み合わせの相乗性は、組み合わせにおいて影響を受けなかった観察された分画が $(fu)_{A,B}$ 未満である場合に決定されるのに対して、相加的効果は、組み合わせにおいて影響を受けなかった観察された分画 $= (fu)_{A,B}$ である場合に決定される。結果を、表8、表9、表10に説明する。

20

30

【0 2 4 8】

表8: 選択されたHCC細胞株における化合物2と第2の活性な薬剤との組み合わせ

【表 1 4】

HCC細胞株	組み合わせ	相乗性
Hep3B	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	弱い相乗作用
	化合物 2 + ARRY142886	相加的
HepG2	化合物 2 + エルロチニブ	強い相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	相加的
	化合物 2 + ARRY142886	相加的
HuH-7	化合物 2 + ARRY142886	弱い相乗作用
	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	弱い相乗作用
PLC-PRF-5	化合物 2 + ARRY142886	相加的
	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	弱い相乗作用
SK-HEP-1	化合物 2 + ソラフェニブ	相加的
SNU-182	化合物 2 + ARRY142886	相乗作用
	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	相乗作用
SNU-387	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	弱い相乗作用
	化合物 2 + ARRY142886	相加的
SNU-398	化合物 2 + ARRY142886	相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	相加的
	化合物 2 + ARRY142886	弱い相乗作用
SNU-423	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	弱い相乗作用
	化合物 2 + ARRY142886	相加的
SNU-449	化合物 2 + エルロチニブ	相加的
	化合物 2 + ソラフェニブ	相加的
	化合物 2 + ARRY142886	相乗作用
SNU-475	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
	化合物 2 + ソラフェニブ	弱い相乗作用
	化合物 2 + ARRY142886	相乗作用

10

20

30

【0 2 4 9】

表9: 選択された乳房細胞株における化合物1及び化合物2と第2の活性な薬剤との組み合わせ

【表 1 5】

乳房細胞株	組み合わせ	相乗性
BT-20	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
BT-20	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
BT-549	化合物 2 + エルロチニブ	相加的
BT-549	化合物 2 + オラパリブ	弱い相乗作用
BT-549	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
BT-549	化合物 1 + オラパリブ	相加的
CAL-120	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
CAL-120	化合物 1 + エルロチニブ	弱い相乗作用

40

乳房細胞株	組み合わせ	相乗性
CAL-120	化合物 1 + オラパリブ	相加的
CAL-148	化合物 2 + オラパリブ	強い相乗作用
CAL-148	化合物 1 + オラパリブ	相加的
CAL-51	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
CAL-51	化合物 2 + オラパリブ	相加的
CAL-51	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
CAL-51	化合物 1 + オラパリブ	相加的
CAL-85-1	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
CAL-85-1	化合物 2 + オラパリブ	相加的
CAL-85-1	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
CAL-85-1	化合物 1 + オラパリブ	相加的
DU4475	化合物 2 + オラパリブ	相加的
DU4475	化合物 1 + オラパリブ	相乗作用
HCC1143	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
HCC1143	化合物 1 + エルロチニブ	弱い相乗作用
HCC1187	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
HCC1187	化合物 1 + エルロチニブ	強い相乗作用
HCC1187	化合物 1 + オラパリブ	相加的
HCC1806	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
HCC1806	化合物 1 + エルロチニブ	弱い相乗作用
HCC1937	化合物 2 + エルロチニブ	相加的
HCC1937	化合物 1 + エルロチニブ	弱い相乗作用
HCC1954	化合物 2 + ラパチニブ	相乗作用
HCC2157	化合物 2 + エルロチニブ	相加的
HCC2157	化合物 2 + オラパリブ	相加的
HCC2157	化合物 1 + エルロチニブ	相加的
HCC2157	化合物 1 + オラパリブ	相加的
HCC38	化合物 2 + オラパリブ	相加的
HCC38	化合物 1 + オラパリブ	相加的
HCC70	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
HCC70	化合物 1 + エルロチニブ	弱い相乗作用
HDQ-P1	化合物 2 + エルロチニブ	相乗作用
HDQ-P1	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
HS578T	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
HS578T	化合物 2 + オラパリブ	相加的
HS578T	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
HS578T	化合物 1 + オラパリブ	弱い相乗作用
MB157	化合物 2 + エルロチニブ	相加的
MB157	化合物 1 + オラパリブ	相加的
MDA-MB-157	化合物 2 + オラパリブ	弱い相乗作用
MDA-MB-231	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
MDA-MB-231	化合物 2 + オラパリブ	相加的
MDA-MB-231	化合物 1 + エルロチニブ	相加的

10

20

30

40

乳房細胞株	組み合わせ	相乗性
MDA-MB-231	化合物 1 + オラパリブ	相加的
MDA-MB-436	化合物 2 + エルロチニブ	相加的
MDA-MB-468	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
MDA-MB-468	化合物 2 + オラパリブ	相加的
MDA-MB-468	化合物 1 + エルロチニブ	相乗作用
MT-3	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
MT-3	化合物 2 + オラパリブ	弱い相乗作用
MT-3	化合物 1 + エルロチニブ	弱い相乗作用
MT-3	化合物 1 + オラパリブ	相加的
SK-BR-3	化合物 2 + ラパチニブ	相加的

10

【 0 2 5 0 】

表10: 選択されたNSCLC細胞株における化合物1及び化合物2と第2の活性な薬剤との組み合わせ

【 表 1 6 】

肺細胞株	組み合わせ	相乗性
A549	化合物 2 + エルロチニブ	弱い相乗作用
	化合物 1 + エルロチニブ	相加的
	化合物 2 + オラパリブ	弱い相乗作用
	化合物 1 + オラパリブ	相加的

20

【 0 2 5 1 】

第2の活性な薬剤と組み合わせたTorキナーゼ阻害剤についてのCaspase-Glo 3/7アッセイ。細胞株は、ATCC(アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関)によって推奨される増殖培地中で維持した。TORキナーゼ阻害剤単独による、及びTORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤によるカスパーゼ3/7の誘発を、24時間処理の後、Caspase Glo(登録商標)3/7 Luminescent Assay、カタログ番号G8091(Promega社、Madison,WI)によって評価した。これらの化合物を、30 μ Mの最大濃度から、DMSOで連続的に希釈した(単一の化合物及び1:1という一定の比との組み合わせ)。TORキナーゼ阻害剤、又はTORキナーゼ阻害剤と第2の活性な薬剤は、0.2% DMSOの最終濃度で、各ウェル内で使用した(3連)。アポトーシスの誘発の割合を、DMSO対照(化合物なし)に対して基準化した。

30

【 0 2 5 2 】

表11: 化合物2とMEKi CI-1040との組み合わせは、処理後24時間で、NCI-H441細胞におけるカスパーゼ3/7活性化の増大をもたらす(データは、同じプレート内のDMSO対照に対して基準化されている)。

【 表 1 7 】

	化合物 2 (カスパーゼ 活性化(%))		CI-1040 (カスパーゼ 活性化(%))		化合物 2 + CI-1040 (1:1で) (カスパーゼ 活性化(%))	
濃度	平均 (n=3)	SD	平均 (n=3)	SD	平均 (n=3)	SD
30 μ M	85.5	8.3	124.2	9.2	167	1.5
10 μ M	80	5	103.9	3.5	171.9	18.2
3 μ M	77.7	15	99.3	3.3	129.9	19.6
1 μ M	67.7	3.6	96.6	2.6	107.5	22
0.3 μ M	66.4	4.6	104.1	13.9	93.1	4
0.1 μ M	69.9	10.9	98.6	7.9	95.9	9.7

40

50

【 0 2 5 3 】

いくつかの参考文献を引用してきたが、その開示の内容全体を参照によって本明細書に組み込む。本明細書に開示した実施態様は、開示した実施態様のいくつかの態様の実例と意図される実施例において開示される具体的実施態様による範囲に限定されるものではなく、機能的に同等であるいかなる実施態様も、本開示によって包含される。実際、本明細書に示された及び記載されたものに加えて、本明細書に開示した実施態様の様々な改変は、当業者に明らかになるであろう、また、これらは添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/25843
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4985; C07D 487/04 (2015.01) CPC - A61K 31/4985; C07D 487/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/4985; C07D 487/04 (2015.01) CPC: A61K 31/4985; C07D 487/04 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/249; 544/350 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar, PubWEST cancer, solid tumor, relapsed, refractory, combination therapy/treatment, TOR kinase inhibitor, dihydropyrazino[[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0225518 A1 (XU et al.) 29 August 2013 (29.08.2013) para [0010], [0069], [0412], Table D	1-3, 5, 7-9
X	US 2012/0059184 A1 (PERRIN-NINKOVIC et al.) 08 March 2012 (08.03.2012) para [0017], [0435]-[0437], [0537], Example 7	1, 3, 4, 6
A	FIGLIN et al. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: New strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors, Int. J. Cancer, 2013, Vol.133, pp.788-796. Entire Document	1-9
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2015 (22.08.2015)		Date of mailing of the international search report 15 SEP 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/25843

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--Please see attached sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-9

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/25843

Continuation of Box.No.III Lack of Unity:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-17 directed to a method for treating a cancer, comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor of formula (I) in combination with an effective amount of

- a receptor tyrosine kinase inhibitor,
- a phosphoinositide 3-kinase pathway inhibitor,
- a serine/threonine-protein kinase and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase kinase pathway inhibitor,
- a DNA damaging agent,
- a DNA damage response agent,
- a cytoskeleton perturbation agent,
- a protein stability inhibitor,
- a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, or
- a Bcl-2 protein family inhibitor to a patient having a cancer.

The method of treating cancer will be searched to the extent that it encompasses administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor of formula (I) in combination with an effective amount of a receptor tyrosine kinase inhibitor. It is believed that claims 1-9 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the method of treating cancer specified above.

Applicant is invited to elect additional methods of treating cancer, comprising administering combinations of formula (I) with other second active agents, wherein each additional method elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.

Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested to avoid confusion by the applicants. An exemplary election would be a method of treating cancer comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor of formula (I) in combination with an effective amount of a phosphoinositide 3-kinase pathway inhibitor (i.e., claims 1-8 and 10).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

The special technical feature of each invention of Group I+ is a unique therapeutic combination for the treatment of cancer, which is not required in any other invention of the group.

Common Technical Features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a method of treating cancer comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor of formula (I) in combination with an effective amount of a second anti-cancer active agent. This shared technical feature, however, is not a contribution over the prior art as being anticipated by US 2012/0059164 A1 to Perrin-Ninkovic et al. which discloses a method for treating a cancer, comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor in combination with an effective amount of a second anti-cancer active agent to a patient having a cancer (para [0017], [0435]-[0437], EGFR inhibitors), wherein the TOR kinase inhibitor is a compound of formula (I), wherein R1 is a substituted aryl; R2 is unsubstituted C3-alkyl; and R3 is H, wherein the compound is other than the excluded compound specified in claim 1 (para [0537]), Example 7).

As said method was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature which would otherwise unite the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 33/24
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/502
A 6 1 K 31/475 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/475
	A 6 1 K 31/69

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 タム ミンフ トラン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 6 サン ディエゴ リブラ ドル . 8 9 5 3

(72)発明者 シュイチャン ク

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 7 サン ディエゴ ディア トレイル プレイス
9 6 5 0

(72)発明者 ウエイミング ク

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ ジンニア ヒルズ プレイス
1 3 5 7 5

(72)発明者 トルステン トロウェ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 1 0 サン フランシスコ ティファニー アベニュー
ー 1 1 7

(72)発明者 エレン フィルバロフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 2 1 サン フランシスコ 1 8 トフ アベニュー
5 3 8

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DA28 MA02 MA23 MA31 MA35 MA36
MA37 MA38 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA63 MA66 NA05
NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BA02 BC17 BC36 BC38 BC43 BC46 BC50 CB09
CB21 CB22 DA43 EA10 EA11 EA17 GA02 GA07 GA08 GA12

	HA12	HA24	HA26	HA28	MA02	MA04	MA07	MA10	NA05	NA14
	ZB26	ZB27	ZC20	ZC75						
4C206	AA01	AA02	FA53	JB16	KA01	MA02	MA04	MA11	MA13	MA14
	MA17	MA25	MA28	MA30	NA05	NA14	ZB26	ZB27	ZC20	ZC75